

**ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ**

**ΣΧΟΛΗ ΧΗΜΙΚΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ**

**Τομέας (I) Χημικών Επιστημών**



**«Σύνθεση νέων εστέρων φαινολικών οξέων με πιθανή  
φωτοπροστατευτική δράση για χρήση ως αντηλιακά φίλτρα»**

*Διπλωματική εργασία*

**Παπαθεοδώρου Μαριάνθη**

Επιβλέπουσα

Δέτση Αναστασία

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ε.Μ.Π.

Εργαστήριο Οργανικής Χημείας

**Αθήνα, Σεπτέμβριος 2018**

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας της Σχολής Χημικών Μηχανικών του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου, υπό την επίβλεψη της Δρ. Αναστασίας Δέτση, Αναπληρώτριας Καθηγήτριας Ε.Μ.Π. κατά το ακαδημαϊκό έτος 2017-2018.

Πρωτίστως, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την επιβλέπουσα, Δρ. Αναστασία Δέτση για την ευκαιρία που μου έδωσε να ασχοληθώ με ένα τόσο ενδιαφέρον θέμα, αλλά κυρίως για την πολύτιμη και σταθερή στήριξη και καθοδήγηση της καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της διπλωματικής εργασίας. Οι συμβουλές της, η αμέριστη εμπιστοσύνη που μου έδειξε και η ενθάρρυνση που μου παρείχε αποτέλεσαν καθοριστικό παράγοντα για την ολοκλήρωση της διπλωματικής εργασίας επιτυχώς, αλλά κυρίως συντέλεσαν στο να αγαπήσω το αντικείμενο της οργανικής σύνθεσης με το οποίο ασχολήθηκα.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να αποδώσω στον Λέκτορα Φώτη Τσόπελα και στον Καθηγητή Δημήτριο Κέκο για τη συμμετοχή τους στην τριμελή εξεταστική επιτροπή και τον χρόνο που διέθεσαν για την κριτική ανάγνωση της εργασίας μου.

Ιδιαίτερα, θα ήθελα να ευχαριστήσω την Ιωάννα Κωστοπούλου, υποψήφια διδάκτορα του Εργαστηρίου Οργανικής Χημείας Ε.Μ.Π. η οποία αποτέλεσε πολύτιμο οδηγό και στήριγμα στην όλη προσπάθεια. Η άμεση επίλυση κάθε προβλήματος που αντιμετώπισα κατά την εκπόνηση της εργασίας μου με τις γνώσεις και την επιστημονική της εμπειρία, αλλά κυρίως η άσπογη συνεργασία, συνεννόηση και σύμπνοια που αναπτύξαμε, αποτέλεσαν καταλύτη για την ολοκλήρωση της εργασίας αυτής.

Επιπλέον, ευχαριστώ την Ελένη Καβέτσου και την Μάρω Μπαϊρακτάρη, υποψήφιες διδάκτορες του Εργαστηρίου Οργανικής Χημείας ΕΜΠ, για την θετική τους στάση και την προθυμία τους να με βοηθήσουν οποιαδήποτε στιγμή.

Ακόμη, οφείλω να ευχαριστήσω όλα τα μέλη του Εργαστηρίου Οργανικής Χημείας Ε.Μ.Π. για την αρμονική συνεργασία και το φιλικό κλίμα που καλλιεργείται για τους προπτυχιακούς φοιτητές.

Θερμές ευχαριστίες θα ήθελα να απευθύνω στην εταιρεία CELLCO Χημικά ΑΕ για την άσπογη συνεργασία και την δυνατότητα που προσέφερε να χρησιμοποιηθούν οι εγκαταστάσεις του εργαστηρίου της για την διεξαγωγή μέρους της πειραματικής έρευνας.

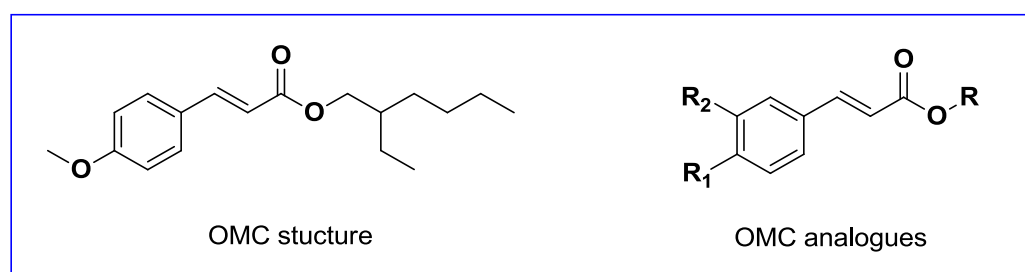
Τέλος, θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη και την αγάπη στην μητέρα μου, την αδελφή μου και την θεία μου που είναι πάντα δίπλα μου και πιστεύουν σε εμένα, καθώς και στους φίλους, μου που αποτελούν κομμάτι του εαυτού μου.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η έκθεση σε ηλιακή ακτινοβολία, ιδιαίτερα στην υπεριώδη περιοχή του ηλεκτρομαγνητικού φάσματος (UV), μπορεί να προκαλέσει επιταχυνόμενη γήρανση του δέρματος, οξειδωτικές βλάβες στο DNA και καρκίνο του δέρματος.

Η παρούσα διπλωματική εργασία στοχεύει στο σχεδιασμό, τη σύνθεση και τη χημική τροποποίηση νέων εστέρων του φερουλικού οξέος, ώστε να επιτευχθεί αυξημένη φωτοπροστατευτική δράση και απορρόφηση της UV.

Η προσέγγιση σχεδιασμού αυτής της εργασίας βασίστηκε στα ανάλογα του OctylMethoxyCinnamate (OMC), το οποίο είναι ένα από τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα εμπορικά φίλτρα UVB, υποδεικνύοντας ότι οι τελικοί εστέρες μπορούν να λειτουργήσουν ως βελτιωμένες ενώσεις που απορροφούν την υπεριώδη ακτινοβολία και μπορούν ενδεχομένως να χρησιμοποιηθούν ως αντηλιακά φίλτρα.



Για το σκοπό αυτό, η συνθετική πορεία των επιθυμητών εστέρων περιλάμβανε ακετυλιωμένα παράγωγα του φερουλικού οξέος που αντιδρούν με μια σειρά αλειφατικών και αρωματικών αλκοολών (3,4-διμεθοξυφαινυλαιθανόλη, εξανόλη, οκτανόλη, κυκλοεξανόλη, 2-αιθυλο-1-εξανόλη). Για τη σύνθεση των τελικών πέντε νέων εστέρων, χρησιμοποιήθηκαν δύο μέθοδοι, στις οποίες η ενεργοποίηση του καρβοξυλικού οξέος πραγματοποιήθηκε είτε με σύνθεση του χλωριδίου του ακετυλιωμένου φερουλικού οξέος, είτε με τη χρήση της μεθόδου εστεροποίησης Steglich.

Επιπροσθέτως, προκειμένου να διερευνηθεί περαιτέρω η σχέση δομής-δράσης των νέων ενώσεων, επιχειρήθηκε η απομάκρυνση της ακετυλο-ομάδας ορισμένων παραγώγων του φερουλικού οξέος με τη χρήση NaBH<sub>4</sub> σε THF.

Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε *in vitro* μελέτη προσδιορισμού του δείκτη ηλιακής προστασίας-SPF στο φασματοφωτόμετρο SPF 290S Optometrics LLC, σε συνεργασία με την εταιρεία Cellco Chemicals.

**Επιστημονική περιοχή:** Συνθετική και φαρμακευτική χημεία.

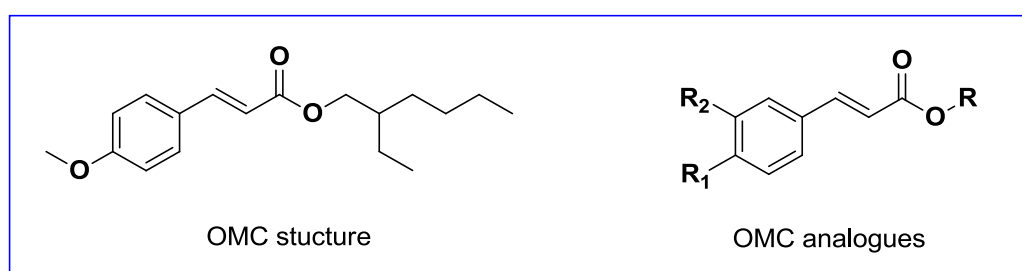
**Λέξεις κλειδιά:** φερουλικό οξύ, εστεροποίηση Steglich, φωτοπροστατευτική δράση, SPF.

## ABSTRACT

Exposure to solar radiation, particularly its ultraviolet (UV) component, can induce accelerated skin ageing, oxidative damages in DNA and induction of skin cancer.

This diploma thesis aims at the design, synthesis and chemical modification of new phenolic esters, with enhanced photoprotective and UV-absorbing activity.

The design approach of this thesis was based on analogues of OctylMethoxyCinnamate (OMC), which is one of the most commonly employed commercial UV filters, indicating that final esters can act as improved UVB absorbing compounds and can potentially be used as sunscreen filters.



In this way, the synthetic pathway of the desired esters included acetylated ferulic acid derivatives reacting with several aliphatic and aromatic alcohols (3,4-dimethoxyphenylethanol, hexanol, octanol, cyclohexanol, 2-ethyl-1-hexanol). For the synthesis of the final five esters, two reaction pathways were used, in which the carboxylic acid activation was accomplished either by synthesizing the corresponding ferulic chloride derivative or by using the Steglich esterification method.

Additionally, in order to further investigate the structure activity relationship of the new compounds, the removal of the acetyl group of some ferulic acid derivatives was attempted using NaBH<sub>4</sub> in THF.

Furthermore, an in vitro study was conducted, in order to determine the Sun Protection Factor (SPF) with the spectrophotometer SPF 290S Optometrics in collaboration with Celco Chemicals.

**Scientific area:** Synthetic and pharmaceutical chemistry.

**Keywords:** ferulic acid, esterification Steglich, photoprotection activity, SPF.

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ .....	1
ΠΕΡΙΛΗΨΗ .....	2
ABSTRACT.....	3
1. ΦΑΙΝΟΛΙΚΑ ΟΞΕΑ.....	13
1.1 ΓΕΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ.....	13
1.2 ΧΗΜΙΚΗ ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΦΑΙΝΟΛΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ .....	13
1.3 ΦΑΙΝΟΛΙΚΑ ΟΞΕΑ ΣΤΑ ΤΡΟΦΙΜΑ .....	15
1.4 ΑΞΙΟΣΗΜΕΙΩΤΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΩΝ ΦΑΙΝΟΛΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ .....	16
1.4.1 Αντιοξειδωτική δράση.....	16
1.4.2 Αντικαρκινική δράση .....	17
1.4.3 Αντιμικροβιακή δράση .....	18
2. ΦΕΡΟΥΛΙΚΟ ΟΞΥ .....	20
2.1 ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ ΚΑΙ ΔΟΜΗ ΦΕΡΟΥΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ.....	20
2.2 ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΧΡΗΣΕΙΣ .....	21
2.2.1 Το φερούλικό οξύ ως αντιοξειδωτικό .....	21
2.2.2 Το φερούλικό οξύ ως αντιδιαβητικός και αντιγηραντικός παράγοντας.....	21
2.2.3 Το φερούλικό οξύ στα καλλυντικά σκευάσματα.....	22
2.2.4 Το φερούλικό οξύ ως αντικαρκινικός παράγοντας .....	23
3. ΑΝΤΗΛΙΑΚΗ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΩΝ ΑΝΤΗΛΙΑΚΩΝ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ .....	25
3.1 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ.....	25
3.2 ΗΛΙΑΚΗ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ .....	27
3.3 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ UV ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ ΣΤΟ ΔΕΡΜΑ .....	28
3.4 ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΩΝ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ.....	29
3.5 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΑΝΤΗΛΙΑΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ .....	32
3.6 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΑΝΤΗΛΙΑΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΑΠΕΝΑΝΤΙ ΣΤΗ UVB ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ (ΔΕΙΚΤΗΣ ΗΛΙΑΚΗΣ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ- ΔΗΠ, SUN PROTECTION FACTOR -SPF).....	33
3.7 ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΙ ΑΝΤΗΛΙΑΚΗΣ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ .....	34
3.7.1 ΜΕΘΟΔΟΣ COLIPA (THE EUROPEAN COSMETIC TOILETRY AND PERFUMERY ASSOCIATION) .....	34
3.7.2 ΜΕΘΟΔΟΣ FDA (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION) .....	35

3.8 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΑΝΤΗΛΙΑΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΣΤΗ UVΑ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ .....	38
4. ΑΝΤΗΛΙΑΚΑ ΦΙΛΤΡΑ.....	43
4.1 ΑΝΤΗΛΙΑΚΑ ΦΙΛΤΡΑ ΣΤΗΝ ΕΥΡΩΠΗ .....	43
4.2 ΠΑΡΑ-ΑΜΙΝΟΒΕΝΖΟΪΚΟ ΟΞΥ ΚΑΙ ΠΑΡΑ-ΑΜΙΝΟΒΕΝΖΟΪΚΟΙ ΕΣΤΕΡΕΣ (ΡΑΒΑ AND Ρ-ΑΜΙΝΟΒΕΝΖΟΑΤΕΣ).....	49
4.3 ΣΑΛΙΚΥΛΙΚΟΙ ΕΣΤΕΡΕΣ (SALICYLATES).....	51
4.4 ΚΙΝΝΑΜΩΜΙΚΟΙ ΕΣΤΕΡΕΣ (CINNAMATES).....	53
4.5 ΒΕΝΖΟΦΑΙΝΟΝΕΣ.....	54
4.6 ΑΝΘΡΑΝΙΛΙΚΟΙ ΕΣΤΕΡΕΣ (ANTHRANILATES).....	56
4.7 ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΚΑΜΦΟΡΑΣ (CAMPHOR DERIVATIVES).....	56
4.8 ΔΙΒΕΝΖΟΪΛΟΜΕΘΑΝΙΑ (DIBENZOYLMETHANES).....	57
4.9 ΑΝΟΡΓΑΝΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ .....	58
4.10 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΑΝΤΗΛΙΑΚΩΝ ΦΙΛΤΡΩΝ .....	59
5. ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΝΕΩΝ ΕΣΤΕΡΩΝ .....	62
5.1 ΣΥΝΘΕΣΗ ΑΚΕΤΥΛΟ-ΦΑΙΝΟΛΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ.....	64
5.1.1.ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΑΚΕΤΥΛΙΩΣΗΣ .....	65
5.1.2 ΑΚΕΤΥΛΟ ΦΑΙΝΟΛΙΚΑ ΠΑΡΑΓΩΓΑ.....	67
5.2 ΣΥΝΘΕΣΗ ΧΛΩΡΙΔΙΩΝ ΦΑΙΝΟΛΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ .....	67
5.2.1 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΧΛΩΡΙΔΙΩΝ.....	68
5.2.2 ΧΛΩΡΙΔΙΑ ΦΑΙΝΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ.....	69
5.3 ΣΥΝΘΕΣΗ ΕΣΤΕΡΩΝ ΤΟΥ ΦΕΡΟΥΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ ΜΕ ΤΗ 3,4-ΔΙΜΕΘΟΞΥ-ΦΑΙΝΥΛΑΙΘΑΝΟΛΗ.....	70
5.3.1 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ.....	70
5.4 ΜΕΘΟΔΟΣ ΕΣΤΕΡΟΠΟΙΗΣΗΣ STEGLICH.....	71
5.4.1 ΣΥΝΘΕΣΗ ΕΣΤΕΡΩΝ ΤΟΥ ΦΕΡΟΥΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ ΜΕ ΤΗ ΜΕΘΟΔΟ ΕΣΤΕΡΟΠΟΙΗΣΗΣ STEGLICH.....	73
5.5 ΜΕΘΟΔΟΣ ΑΠΟΜΑΚΡΥΝΣΗΣ ΤΗΣ ΑΚΕΤΥΛΟ ΟΜΑΔΑΣ.....	74
5.5.1 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΑΠΟΜΑΚΡΥΝΣΗΣ ΤΗΣ ΑΚΕΤΥΛΟ ΟΜΑΔΑΣ.....	74
5.5.2 ΠΑΡΑΓΟΜΕΝΟΙ ΕΣΤΕΡΕΣ ΑΠΟ ΤΙΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΑΠΟΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ .....	75
6. ΣΥΝΘΕΣΗ ΕΣΤΕΡΩΝ ΤΟΥ ΦΕΡΟΥΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ .....	78
6.1 ΟΡΓΑΝΑ ΚΑΙ ΣΥΣΚΕΥΕΣ .....	78
6.2. Φασματοσκοπία Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού (NMR).....	79

6.2.1	Θεωρία Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού .....	80
6.2.2	Χαρακτηριστικά φασμάτων NMR .....	81
6.3	ΜΕΘΟΔΟΙ ΚΑΘΑΡΙΣΜΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΛΑΒΗ ΤΕΛΙΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ .....	83
6.4	ΣΥΝΘΕΤΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ ΤΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ .....	87
6.4.1	ΜΕΘΟΔΟΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΤΟΥ ΑΚΕΤΥΛΟ-ΦΕΡΟΥΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ (1a) .....	87
6.4.2	ΣΥΝΘΕΤΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ ΧΛΩΡΙΔΙΟΥ ΤΟΥ ΑΚΕΤΥΛΙΩΜΕΝΟΥ ΦΕΡΟΥΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ (1b).....	88
6.4.3	Συνθετική πορεία παρασκευής του εστέρα του ακετυλο-φερουλικού οξέος με την 3,4-διμεθοξυ-φαινυλαιθανόλη [(E)-3,4-dimethoxyphenethyl 3-(4-acetoxy-3-methoxyphenyl)acrylate](2b) .....	88
6.4.4	ΓΕΝΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΣ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ ΤΩΝ ΕΣΤΕΡΩΝ ΤΟΥ ΑΚΕΤΥΛΟ ΦΕΡΟΥΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ ΜΕ ΤΗΝ ΜΕΘΟΔΟ STEGLICH (2a, 3a, 4a, 5a, 6a)	89
6.4.5	ΓΕΝΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΣ ΑΠΟΜΑΚΡΥΝΣΗΣ ΤΗΣ ΑΚΕΤΥΛΟ ΟΜΑΔΑΣ ΤΩΝ ΕΣΤΕΡΩΝ ΤΟΥ ΦΕΡΟΥΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ (4b, 6b).....	95
7.	ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΦΩΤΟΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΗΣ .....	98
7.1	IN VITRO ΜΕΘΟΔΟΣ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΥ ΤΗΣ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ ΑΠΟ ΤΗ UVΑ ΚΑΙ ΤΗ UVB ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ .....	98
7.1.1	ΑΡΧΗ ΤΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ.....	98
7.1.2	ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗ ΔΙΑΠΕΡΑΤΟΤΗΤΑ.....	99
7.2	ΦΑΣΜΑΤΑ UV/VIS.....	100
7.3	ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΥ ΤΟΥ ΔΕΙΚΤΗ SPF ...	101
7.3.1	ΥΠΟΣΤΡΩΜΑ – ΠΛΑΚΑ.....	101
7.3.2	ΒΑΘΜΟΝΟΜΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΣΜΑΤΟΦΩΤΟΜΕΤΡΟΥ SPF-290S.....	102
7.3.3	ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ .....	102
7.3.4	ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΟΥ ΔΕΙΚΤΗ SPF .....	102
7.3.5	ΕΠΙΛΟΓΗ ΤΟΥ ΚΑΤΑΛΛΗΛΟΥ ΔΙΑΛΥΤΗ .....	104
8.	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ – ΣΥΖΗΤΗΣΗ .....	109
8.1	ΔΟΜΙΚΟΣ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΝΕΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ 4a και 4b ΜΕΣΩ ΦΑΣΜΑΤΩΝ <sup>1</sup> H NMR.....	110
8.2	ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΔΕΙΚΤΗ SPF ΤΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ .....	112
8.3	ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΦΩΤΟΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΗΣ.....	118
	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ .....	121
	ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ .....	122

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....	124
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΦΑΣΜΑΤΩΝ NMR.....	130
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΦΑΣΜΑΤΩΝ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗΣ SPF.....	134
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΦΑΣΜΑΤΩΝ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗΣ UV-Vis.....	140

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1: Χημική δομή φερουλικού οξέος. ....	20
Εικόνα 2: Δομή του φερουλικού οξέος στην οποία προστίθεται ένα άτομο υδρογόνου. .....	22
Εικόνα 3: Lupinus plant, Jasmine, aloe vera, olive oil, aquatic lotus, almond oil, mineral galena, rice bran.....	26
Εικόνα 4: Ηλεκτρομαγνητικό φάσμα. ....	28
Εικόνα 5: Σχηματική απεικόνιση της διείσδυσης της ακτινοβολίας στο δέρμα.....	29
Εικόνα 6: Σχηματική απεικόνιση της διαδικασίας απορρόφησης της υπεριώδους ακτινοβολίας από ένα αντηλιακό φίλτρο. ....	60
Εικόνα 7: Συσκευή μέτρησης σημείου τήξης και υποδοχέας του δείγματος. ....	78
Εικόνα 8: Διεργασία που ακολουθείται στη χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (TLC). .....	79
Εικόνα 9: Ενεργειακή Διαφορά ΔΕ μεταξύ πυρήνων με παράλληλο και αντιπαράλληλο spin σε σχέση με το εφαρμοζόμενο μαγνητικό πεδίο B <sub>0</sub> .....	81
Εικόνα 10: Άξονας φάσματος NMR.....	82
Εικόνα 11: Απεικόνιση ενός TLC.....	85
Εικόνα 12: Διάταξη Χρωματογραφικής στήλης. ....	86
Εικόνα 13: Ακετυλιωμένο φερουλικό οξύ.....	87
Εικόνα 14: Το προϊόν 2b μετά από ανακρυστάλλωση. ....	89
Εικόνα 15: Δικυκλοεξυλουρία που απομακρύνεται. ....	90
Εικόνα 16: Παραλαβή του τελικού προϊόντος μετά την ανακρυστάλλωση. ....	91
Εικόνα 17: Η ένωση κατά την διάρκεια της αντίδρασης και κατά την παραλαβή του τελικού προϊόντος. ....	93
Εικόνα 18: Ένωση μετά από απομάκρυνση ουρίας (αριστερά) και η παραλαβή του εστέρα της κυκλοεξανόλης (δεξιά). ....	94
Εικόνα 19: Η ένωση (6a) μετά την αντίδραση. ....	94
Εικόνα 20: Φασματοφωτόμετρο SPF 290S Optometrics LLC.....	98
Εικόνα 21: Πλάκα PMMA.....	101
Εικόνα 22: Φάσμα <sup>1</sup> H NMR (600Hz, CDCl <sub>3</sub> -d <sub>1</sub> ) του εστέρα του ακετυλο-φερουλικού οξέος με την 1-οκτανόλη 4a. ....	111
Εικόνα 23: Συγκριτικό φάσμα <sup>1</sup> H NMR του εστέρα του ακετυλο-φερουλικού οξέος με την 1-οκτανόλη (4a) και του εστέρα του φερουλικού οξέος με την οκτανόλη μέσω αντίδρασης αποπροστασίας (6b).....	112
Εικόνα 24: Φάσμα υπεριώδους ακτινοβολίας. ....	119
Εικόνα 25: Φάσμα <sup>1</sup> H NMR της ένωσης 2b.....	130
Εικόνα 26: Φάσμα <sup>1</sup> H NMR της ένωσης 2a. ....	130



Εικόνα 27: Φάσμα <sup>1</sup> H NMR της ένωσης 3a. ....	131
Εικόνα 28: Φάσμα <sup>1</sup> H NMR της ένωσης 4a. ....	131
Εικόνα 29: Φάσμα <sup>1</sup> H NMR της ένωσης 5a. ....	132
Εικόνα 30: Φάσμα <sup>1</sup> H NMR της ένωσης 6a. ....	132
Εικόνα 31: Φάσμα <sup>1</sup> H NMR της ένωσης 4b. ....	133
Εικόνα 32: Φάσμα <sup>1</sup> H NMR της ένωσης 6b. ....	133
Εικόνα 33: Φάσμα απορρόφησης SPF της γλυκερίνης. ....	134
Εικόνα 34: Φάσμα απορρόφησης SPF του OMC σε ποσοστό 2.5 % ως προς τον εξεταζόμενο εστέρα. ....	134
Εικόνα 35: Φάσμα απορρόφησης SPF του OMC σε ποσοστό 5 % ως προς τον εξεταζόμενο εστέρα. ....	135
Εικόνα 36: Φάσμα απορρόφησης SPF του OSA. ....	135
Εικόνα 37: Φάσμα απορρόφησης SPF της ένωσης 2b. ....	136
Εικόνα 38: Φάσμα απορρόφησης SPF της ένωσης 3a. ....	136
Εικόνα 39: Φάσμα απορρόφησης SPF της ένωσης 4a. ....	137
Εικόνα 40: Φάσμα απορρόφησης SPF της ένωσης 5a. ....	137
Εικόνα 41: Φάσμα απορρόφησης SPF της ένωσης 6a. ....	138
Εικόνα 42: Φάσμα απορρόφησης SPF της ένωσης 4b. ....	138
Εικόνα 43: Φάσμα απορρόφησης SPF της ένωσης 6b. ....	139
Εικόνα 44: Φάσμα απορρόφησης SPF του μίγματος, του OMC με την ένωση 4b. ..	139
Εικόνα 45: Φάσμα UV-Vis σε MeOH της ένωσης 2b. ....	140
Εικόνα 46: Φάσμα UV-Vis σε MeOH της ένωσης 3a. ....	140
Εικόνα 47: Φάσμα UV-Vis σε MeOH της ένωσης 4a. ....	141
Εικόνα 48: Φάσμα UV-Vis σε MeOH της ένωσης 5a. ....	141
Εικόνα 49: Φάσμα UV-Vis σε MeOH της ένωσης 6a. ....	142
Εικόνα 50: Φάσμα UV-Vis σε MeOH της ένωσης 4b. ....	142
Εικόνα 51: Φάσμα UV-Vis σε MeOH της ένωσης 4b. ....	143

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 1: Χημική δομή CAPE. ....	17
Σχήμα 2: Μοριακή δομή του BEMT. ....	48
Σχήμα 3: Παρα-αμινοβενζοϊκό οξύ (PABA). ....	49
Σχήμα 4: Απεντοπισμός ηλεκτρονίου στο παρα-αμινοβενζοϊκό οξύ. ....	49
Σχήμα 5: Δεσμοί υδρογόνου μεταξύ αμινομάδας και καρβοξυλομάδας. ....	50
Σχήμα 6: Η δημιουργία δεσμών υδρογόνου των σαλικυκών εστέρων. ....	52
Σχήμα 7: Χημική δομή κινναμωμικών εστέρων. ....	53
Σχήμα 8: Χημική δομή octinoxate. ....	54
Σχήμα 9: Χημική δομή octocrylene. ....	54
Σχήμα 10: Η χημική δομή των βενζοφαινονών και η σχηματική απεικόνιση απεντοπισμού του ηλεκτρονίου. ....	55
Σχήμα 11: Οι χημικές δομές του Meradimate και του Padimate-O. ....	56
Σχήμα 12: Η χημική δομή της 4-Methyl benzylidinecamphor (enzacamene). ....	57

Σχήμα 13: Απεικόνιση απεντοπισμού του ηλεκτρονίου λόγω συντονισμού στην enzacamene. ....	57
Σχήμα 14: Keto-enol ταυτομερή του f Butyl methoxy dibenzoylmethane(Avobenzone). ....	58
Σχήμα 15: Γενική δομή UV φίλτρων. ....	59
Σχήμα 16: Φερουλικό οξύ (1), Αλκοόλες [ διμεθόξυ-φαινυλαιθανόλη (2), εξανόλη (3), οκτανόλη (4), κυκλοεξανόλη (5), 2-αιθυλο-1-εξανόλη (6). ....	62
Σχήμα 17: Μόρια -Οδηγοί. ....	63
Σχήμα 18: Συνθετική πορεία ακετυλίωσης, χλωρίωσης και εστεροποίησης του φερουλικού οξέος με τη 3,4-διμεθόξυ-φαινυλαιθανόλη. ....	63
Σχήμα 19: Συνθετική πορεία εστεροποίησης Steglich. ....	64
Σχήμα 20: Συνθετική πορεία αποπροστασίας των εστέρων με την οκτανόλη και την 2-αιθυλο-1-εξανόλη. ....	64
Σχήμα 21: Γενική μορφή αντίδρασης ακετυλίωσης. ....	65
Σχήμα 22: Μηχανισμός ακετυλίωσης φαινολικού οξέος (4-υδροξυβενζοϊκού οξέος) με οξικό ανυδρίτη. ....	66
Σχήμα 23: Χημική δομή ακετυλιωμένου φερουλικού οξέος (1a). ....	67
Σχήμα 24: Συνθετική πορεία ακετυλίωσης του φερουλικού οξέος (1a). ....	67
Σχήμα 25: Γενική μορφή σύνθεσης χλωριδίων. ....	68
Σχήμα 26: Γενικός Μηχανισμός σύνθεσης χλωριδίων φαινολικών οξέων. ....	68
Σχήμα 27: Χημική δομή ακετυλοχλωριδίου φερουλικού οξέος (1b). ....	69
Σχήμα 28: Συνθετική πορεία χλωρίωσης του ακετυλο φερουλικού οξέος. ....	69
Σχήμα 29: Μηχανισμός αντίδρασης εστεροποίησης καταλυόμενη από την τριαιθυλαμίνη. ....	70
Σχήμα 30: Χημική δομή του σχηματιζόμενου εστέρα με τη διμεθοξυ-φαινυλαιθανόλη. ....	71
Σχήμα 31: Συνθετική πορεία εστεροποίησης του χλωριδίου του ακετυλο φερουλικού οξέος. ....	71
Σχήμα 32: Μηχανισμός αντίδρασης εστεροποίησης Steglich. ....	72
Σχήμα 33: Χημικές δομές των εστέρων του φερουλικού οξέος με τη μέθοδο Steglich για τη σειρά των πέντε αλκοολών. ....	73
Σχήμα 34: Συνθετική πορεία εστεροποίησης του ακετυλο φερουλικού οξέος με τη μέθοδο Steglich. ....	73
Σχήμα 35: Μηχανισμός αποπροστασίας. ....	74
Σχήμα 36: Χημικές δομές των εστέρων του φερουλικού οξέος με τις δύο αλκοόλες μετά την αντίδραση αποπροστασίας. ....	75
Σχήμα 37: Συνθετική πορεία αποπροστασίας προς τον σχηματισμό των εστέρων 4b και 6b. ....	75

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1: Ποικιλία ενώσεων υδροξυκιναμικού οξέος, ανάλογα με τη θέση των υποκαταστατών και τον αριθμό των υδροξυλίων, επί του αρωματικού δακτυλίου. <sup>[2]</sup> 14	
Πίνακας 2: Ποικιλία ενώσεων υδροξυβενζοϊκού οξέος, ανάλογα με τη θέση των υποκαταστατών και τον αριθμό των υδροξυλίων, επί του αρωματικού δακτυλίου. <sup>[2]</sup> 14	
Πίνακας 3: Συνθήκες κατά τη διαδικασία δοκιμής. ....	36
Πίνακας 4: Φίλτρα UVB / UVA-II – Σε υγρή μορφή στη θερμοκρασία δωματίου. ...	44
Πίνακας 5: Φίλτρα UVB / UVA-II – Σε στερεή μορφή. ....	45
Πίνακας 6: Φίλτρα UVA-I – Σε στερεή μορφή. ....	46
Πίνακας 7: Φίλτρα ευρείας φασματικής ακτινοβολίας UV. ....	47
Πίνακας 8: Χημικές δομές σαλικυκών εστέρων. ....	52
Πίνακας 9: Αποτελέσματα Απορρόφησης των παρασκευασμένων ενώσεων. ....	100
Πίνακας 10: Έλεγχος διαλυτότητας των εστέρων 3a-5a. ....	105
Πίνακας 11: Διαλυτότητα των εστέρων 6a, 4b και 6b στο DBA . ....	105
Πίνακας 12: Παρουσίαση των σχηματιζόμενων εστέρων και των αποδόσεών τους. .	109
Πίνακας 13: Προσδιορισμός δείκτη SPF του αντηλιακού φίλτρου OMC. ....	113
Πίνακας 14: Προσδιορισμός του δείκτη SPF του αντηλιακού φίλτρου OSA. ....	113
Πίνακας 15: Προσδιορισμός SPF του εστέρα ακετυλο-φερουλικού οξέος με την 3,4-διμεθοξυ-φαινυλαιθανόλη [(E)-3,4-dimethoxyphenethyl 3-(4-acetoxy-3-methoxyphenyl) acrylate](2b). ....	114
Πίνακας 16: Προσδιορισμός SPF του εστέρα του ακετυλο-φερουλικού οξέος με την 1-εξανόλη[(E)-hexyl 3-(4-acetoxy-3-methoxyphenyl)acrylate](3a). ....	114
Πίνακας 17: Προσδιορισμός SPF του εστέρα του ακετυλο-φερουλικού οξέος με την 1-οκτανόλη[(E)-octyl 3-(4-acetoxy-3-methoxyphenyl)acrylate](4a). ....	115
Πίνακας 18: Προσδιορισμός SPF του εστέρα του ακετυλο-φερουλικού οξέος με την κυκλοεξανόλη[(E)-cyclohexyl 3-(4-acetoxy-3-methoxyphenyl)acrylate](5a). ....	115
Πίνακας 19: Προσδιορισμός SPF του εστέρα του ακετυλο-φερουλικού οξέος με την 2-αιθυλο-1-εξανόλη[(E)-2-ethylhexyl 3-(4-acetoxy-3-methoxyphenyl)acrylate](6a). ....	116
Πίνακας 20: Προσδιορισμός SPF του εστέρα του φερουλικού οξέος με την οκτανόλη μέσω αντίδρασης αποπροστασίας[(E)-octyl 3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)acrylate](4b). ....	116
Πίνακας 21: Προσδιορισμός SPF του εστέρα του φερουλικού οξέος με την 2-αιθυλο-1-εξανόλη μέσω αντίδρασης αποπροστασίας[(E)-2-ethylhexyl 3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)acrylate](6b). ....	117
Πίνακας 22: Προσδιορισμός SPF του μίγματος της ένωσης 4b και του OMC. ....	117
Πίνακας 23: Συνολική παρουσίαση αποτελεσμάτων της <i>in vitro</i> μεθόδου προσδιορισμού της φωτοπροστατευτικής δράσης των ενώσεων. ....	118

## **ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

---

## ΦΑΙΝΟΛΙΚΑ ΟΞΕΑ

Στο κεφάλαιο αυτό εμφανίζονται βασικά χαρακτηριστικά των φαινολικών οξέων, καθώς και αξιοσημείωτες δράσεις τους.

# 1. ΦΑΙΝΟΛΙΚΑ ΟΞΕΑ

## 1.1 ΓΕΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Τα φαινολικά οξέα αποτελούν μια από τις σημαντικότερες ομάδες δευτερογενών αρωματικών μεταβολιτών και βιοδραστικών, ευρέως διαδεδομένων σε όλο το φυτικό βασίλειο. Τα φαινολικά οξέα είναι μια υποκατηγορία φαινολικών ενώσεων που περιλαμβάνουν υδροξυβενζοϊκά ( $C_6-C_1$ ) και υδροξυκινναμικά ( $C_6-C_3$ ) οξέα. Μόνο ένα μικρό κλάσμα των φαινολικών οξέων υπάρχει σε ελεύθερη μορφή στη φύση. Συνήθως συναντώνται στα φυτά με τη μορφή εστέρων ή γλυκοζιτών σχηματίζοντας δεσμούς μαζί με άλλες φυσικές ενώσεις όπως φλαβονοειδή, αλκοόλες, στερόλες, τερπένια, λιγνίνη, κυτταρίνη κ.α. <sup>[1]</sup>

Οι φαινολικές ενώσεις είναι ζωτικής σημασίας για την ανάπτυξη και την αναπαραγωγή των φυτών και παράγονται με στόχο την προστασία από περιβαλλοντικές συνθήκες. Τα αδιάλυτα φαινολικά οξέα κατανέμονται στα τοιχώματα των κυττάρων, ενώ τα διαλυτά είναι διαμερισματοποιημένα στα κενοτόπια φυτικών κυττάρων. <sup>[2]</sup>

Υδροξυβενζοϊκά και υδροξυκινναμικά οξέα που εμφανίζονται σε φυτά παρουσιάζουν ποικιλομορφία σε σχέση με τον αριθμό υδροξυ- ή μεθοξυ- ομάδων. Αυτή η πολυμορφία είναι ένας από τους παράγοντες που συμβάλλουν στην πολυπλοκότητα της ανάλυσης των φαινολικών οξέων.

Το καφεϊκό, το p-κουμαρινικό, το βανιλικό, το φερουλικό και το πρωτοκατεχικό είναι οξέα που εμφανίζονται σχεδόν σε όλα τα φυτά.

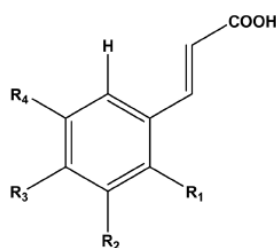
## 1.2 ΧΗΜΙΚΗ ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΦΑΙΝΟΛΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ

Ο όρος φαινολικά οξέα, υποδηλώνει φαινόλες που έχουν μια χαρακτηριστική ομάδα καρβοξυλικού οξέος. Ωστόσο οι φυσικοί μεταβολίτες, αναφέρονται σε μια ξεχωριστή κατηγορία οργανικών οξέων που ποικίλουν στη μοριακή δομή, ανάλογα με την ανθρακική αλυσίδα η οποία είναι συνδεδεμένη με τον φαινολικό δακτύλιο. Στην πρώτη κατηγορία ανήκουν τα υδροξυκινναμικά οξέα ( $C_6-C_3$ ,  $C_6-C_2$ ) και στη δεύτερη τα υδροξυβενζοϊκά ( $C_6-C_1$ ). Αν και ο βασικός σκελετός παραμένει ο ίδιος (υδροξυλιωμένος αρωματικός δακτύλιος), οι αριθμοί και οι θέσεις των

υδροξυλομάδων στον αρωματικό δακτύλιο διαφοροποιούν τις ενώσεις και καθιερώνουν την ποικιλία. [2]

Πιθανές ενώσεις της κάθε κατηγορίας εμφανίζονται στους παρακάτω Πίνακες 1 και 2.

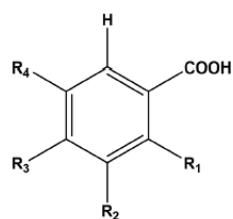
**Πίνακας 1: Ποικιλία ενώσεων υδροξυκινναμικού οξέος, ανάλογα με τη θέση των υποκαταστατών και τον αριθμό των υδροξυλίων, επί του αρωματικού δακτυλίου.** [2]



Hydroxycinnamic Acids

Name	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
Cinnamic acid	H	H	H	H
<i>o</i> -Coumaric acid	OH	H	H	H
<i>m</i> -Coumaric acid	H	OH	H	H
<i>p</i> -Coumaric acid	H	H	OH	H
Ferulic acid	H	OCH <sub>3</sub>	OH	H
Sinapic acid	H	OCH <sub>3</sub>	OH	OCH <sub>3</sub>
Caffeic acid	H	OH	OH	H

**Πίνακας 2: Ποικιλία ενώσεων υδροξυβενζοϊκού οξέος, ανάλογα με τη θέση των υποκαταστατών και τον αριθμό των υδροξυλίων, επί του αρωματικού δακτυλίου.** [2]



Hydroxybenzoic Acids

Name	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
Benzoic acid	H	H	H	H
<i>p</i> -Hydroxybenzoic acid	H	H	OH	H
Vanillic acid	H	OCH <sub>3</sub>	OH	H
Gallic acid	H	OH	OH	OH
Protocatechuic acid	H	OH	OH	H
Syringic acid	H	OCH <sub>3</sub>	OH	OCH <sub>3</sub>
Gentisic acid	OH	H	H	OH
Veratric acid	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
Salicylic acid	OH	H	H	H

Η διαφορά στην θέση και τον αριθμό των υδροξυ- ή μεθοξυ- υποκαταστατών στους δακτυλίους διαφοροποιεί τις ιδιότητες της τελικής ένωσης. Παρακάτω παρατίθενται ορισμένες από αυτές τις διαφοροποιήσεις:

1. Τα παράγωγα του κινναμικού οξέος είναι πιο αποτελεσματικά στην αντιοξειδωτική τους δράση από αυτά του βενζοϊκού.
2. Η ύπαρξη δεύτερης υδροξυ-ομάδας σε ortho- ή para- θέση ως προς το φαινολικό υδροξύλιο αυξάνει την αντιοξειδωτική δράση της ένωσης.
3. Η ύπαρξη μιας μεθοξυ-ομάδας σε περιοχή μιας p-υδροξυ-ομάδας αυξάνει την αποτελεσματικότητα της ένωσης. Αν υπάρχουν δύο μεθοξυ-ομάδες η επίδραση είναι μεγαλύτερη.
4. Περισσότεροι από τρεις υδροξυ- υποκαταστάτες δεν ενισχύουν τη δραστηριότητα των ενώσεων. <sup>[3]</sup>
5. Η στερεοχημική παρεμπόδιση των φαινολικών υδροξυλίων από τις γειτονικές αδρανείς ομάδες (π.χ. μεθοξυ-ομάδες) ενισχύει την αντιοξειδωτική δράση.
6. Η μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα των υδροξυκινναμικών αποδίδεται αφενός στην παρουσία διπλού δεσμού στην πλευρική ανθρακική αλυσίδα ( $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$ ) που επιτρέπει τη σταθεροποίηση της φαινοξυ-ρίζας με περισσότερες δομές συντονισμού και αφετέρου στην ασθενέστερη ηλεκτροαρνητική ισχύ της  $-\text{COOH}$  ομάδας λόγω μεγαλύτερης απόστασής της από τον αρωματικό δακτύλιο.

### 1.3 ΦΑΙΝΟΛΙΚΑ ΟΞΕΑ ΣΤΑ ΤΡΟΦΙΜΑ

Τα φαινολικά οξέα έχουν συσχετιστεί με το χρώμα, τις αισθητικές, διατροφικές, αντιοξειδωτικές και οργανοληπτικές (γεύση, στυπτικότητα και σκληρότητα) ιδιότητες των τροφίμων. <sup>[4]</sup> Κατέχουν κυρίαρχη θέση στην ανθρώπινη διατροφή αφού συναντώνται στα φρούτα, τα λαχανικά και τα ποτά (καφές, μπύρα, κρασί και χυμοί φρούτων). Η ημερήσια πρόσληψη φαινολικών οξέων έχει αναφερθεί ότι είναι της τάξης του 200 mg/d, ποσότητα η οποία ποικίλει ανάλογα με τις διατροφικές συνήθειες και προτιμήσεις. Το καφεϊκό και το φερουλικό οξύ, αποτελούν τα πιο αντιπροσωπευτικά φαινολικά οξέα στη διατροφική αλυσίδα. <sup>[5]</sup>



## 1.4 ΑΞΙΟΣΗΜΕΙΩΤΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΩΝ ΦΑΙΝΟΛΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ

Τα φαινολικά οξέα παρέχουν μια σειρά από οφέλη που προάγουν την υγεία. Παρουσιάζουν ενδιαφέρον λόγω των σημαντικών βιολογικών και φαρμακολογικών ιδιοτήτων τους. Είναι επίσης ένα είδος φυσικού προϊόντος και αντιοξειδωτικής ουσίας ικανής να περιορίσει τις βλαβερές συνέπειες της οξείδωσης των θρεπτικών συστατικών που καταναλώνονται ή βρίσκονται στον ανθρώπινο οργανισμό. Επιπλέον διακρίνονται για την αντιμυκητιασική, ακτινοκαρκινική και αντιφλεγμονώδη δράση τους.

### 1.4.1 Αντιοξειδωτική δράση

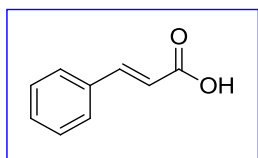
Τα αντιοξειδωτικά είναι ουσίες που επιβραδύνουν σημαντικά ή εμποδίζουν την οξείδωση ενός οξειδώσιμου υποστρώματος όταν υπάρχουν σε χαμηλές συγκεντρώσεις σε σύγκριση με το υπόστρωμα. <sup>[1]</sup>

Οι φαινόλες συμπεριφέρονται ως αντιοξειδωτικά, λόγω της δραστηριότητας του τμήματος της φαινόλης (υποκαταστάτης υδροξυλίου στον αρωματικό δακτύλιο). Η αντιοξειδωτική ισχύς σχετίζεται με τη δομή, ιδιαίτερα με τον αριθμό των ελεύθερων υδροξυλικών ομάδων που υπάρχουν στη μοριακή δομή. Στην πραγματικότητα, όταν αυτές οι ενώσεις αντιδρούν με ελεύθερες ρίζες που σχηματίζονται κατά τη διάρκεια της αυτοοξείδωσης, δημιουργούν μια νέα ρίζα η οποία σταθεροποιείται υπό την επίδραση συντονισμού του αρωματικού πυρήνα.

Σημαντική είναι η συμβολή των αντιοξειδωτικών στη αντιμετώπιση του οξειδωτικού στρες, το οποίο είναι ένα φαινόμενο που εμπλέκεται σε πολλές ασθένειες, όπως η αθηροσκλήρωση, ο καρκίνος, νευροεκφυλιστικές νόσοι, γήρανση κ.α. Ως φυσικά αντιοξειδωτικά, οι φαινολικές ενώσεις έχει θεωρηθεί ότι ασκούν προστατευτικό ρόλο κατά της ανάπτυξης και της εξέλιξης των παθολογικών καταστάσεων που σχετίζονται με το οξειδωτικό στρες, συμβάλλοντας στη διατήρηση της ενδογενούς οξειδοαναγωγικής ισορροπίας. <sup>[5]</sup>

### 1.4.2 Αντικαρκινική δράση

Τα αντιοξειδωτικά δρουν αποτελεσματικά ως αναστολείς του καρκίνου. <sup>[1]</sup> Οι εστέρες του κινναμικού οξέος, επιδεικνύουν αντιπολλαπλασιαστική δράση ορισμένων τύπων καρκινικών κυττάρων. Ένας συγκεκριμένος εστέρας (cinnamic acid phenethyl ester, CAPE), ο οποίος είναι ένα συστατικό των κυψελών των μελισσών, έχει εμφανίσει αντικαρκινικές και ανοσορυθμιστικές ιδιότητες.



Σχήμα 1: Χημική δομή CAPE.

Επιπλέον, τα παράγωγα του γαλλικού οξέος προσβάλλουν τα καρκινικά κύτταρα, καταστρέφοντάς τα και αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων.

Η κυτταροτοξική δραστηριότητα των φαινολικών εστέρων εξαρτάται από παράγοντες, όπως το μήκος της αλκυλικής αλυσίδας και ο βαθμός υποκατάστασης -OH του δακτυλίου. Για κάθε τύπο εστέρα – είτε δις ή τρις υδροξυλιωμένο – διακύμανση στο μήκος της αλκυλικής αλυσίδας, επιφέρει αλλαγή στις αντίστοιχες αντιπολλαπλασιαστικές ιδιότητες. Ενώσεις με μικρότερη αλκυλική αλυσίδα εμφανίζουν μικρή παρεμπόδιση στον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων.

Η λιποφιλικότητα ενός φαινολικού εστέρα, η οποία αναμένεται να αυξηθεί με το μήκος της αλκυλικής αλυσίδας, αποτελεί παράγοντα που πρέπει να ληφθεί υπόψη, όταν οδηγεί σε υψηλότερη συγγένεια για το εσωτερικό (υδρόφοβο) τμήμα της λιπιδικής διπλοστοιβάδας, επηρεάζοντας τον εντοπισμό της ένωσης εντός του κυττάρου. Μείωση της κυτταροτοξικότητας προκαλείται κατά την αντικατάσταση της εστερικής ομάδας από ένα υδρόφιλο τμήμα (είτε υδροξυ είτε τύπου αμιδίου). Αρκετές μελέτες με διαφορετικούς δυνητικούς αντικαρκινικούς παράγοντες έχουν δείξει ότι συχνά επιτυγχάνεται μέγιστη κυτταροτοξική δράση για ενδιάμεσες τιμές λιποφιλικότητας και υδατοδιαλυτότητας. <sup>[6]</sup>

### 1.4.3 Αντιμικροβιακή δράση

Τα φαινολικά οξέα χάρη στην αντιμικροβιακή δράση αποτελούν υπόσχεση για εφαρμογή ως συντηρητικά στα τρόφιμα και τα υλικά συσκευασίας τους. Η αντιμικροβιακή δράση των φαινολικών οξέων είναι αλληλένδετη με τη χημική τους δομή, ιδιαίτερα τον αριθμό και τη θέση υποκατάστασης στον βενζοϊκό δακτύλιο καθώς και το μήκος της κορεσμένης αλυσίδας. Η αντιμικροβιακή δράση αυξάνεται με την αύξηση του μήκους της ανθρακικής αλυσίδας. Τα φαινολικά οξέα έχουν χαμηλότερη δράση σε σχέση με αυτή των εστέρων τους.

Η αντιμικροβιακή δράση των υδροξυ-κινναμικών οξέων είναι συγκρίσιμη ή υψηλότερη από εκείνη των υδροξυ-βενζοϊκών οξέων με τον ίδιο αριθμό υδροξυλικών ομάδων. Αύξηση του αριθμού των ομάδων του υδροξυλίου μειώνει σημαντικά την αντιβακτηριακή δραστηριότητα των υδροξυβενζοϊκών οξέων, χωρίς να επηρεάσει την αντίστοιχη δράση των υδροξυκινναμικών οξέων, γεγονός που αποδίδεται στη διαφορά λιποφιλικότητας. Τα υδροξυκινναμικά οξέα είναι περισσότερο λιπόφιλα από τα υδροξυβενζοϊκά οξέα λόγω της ακόρεστης αλυσίδας τους. Είναι επομένως πιθανό η λιποφιλικότητα τους να επηρεάζεται λιγότερο από υποκαταστάσεις του αρωματικού δακτυλίου.

Παράγοντες που επηρεάζουν την λιποφιλικότητα των φαινολικών οξέων περιλαμβάνουν το pH, το οποίο καθορίζει το φορτίο της καρβοξυλομάδας, τις υποκαταστάσεις δακτυλίου (υδροξυ- και μεθοξυ- ομάδες) και τον κορεσμό της πλευρικής αλυσίδας των κινναμικών οξέων. Παρομοίως, αύξηση της λιποφιλικότητας με υποκατάσταση ομάδων υδροξυλίου με μεθοξυ ομάδες προκαλεί αύξηση της δραστηριότητας των υδροξυβενζοϊκών οξέων, αλλά όχι των υδροξυκινναμικών.

Ωστόσο, η ύπαρξη και η θέση του διπλού δεσμού της πλευρικής αλυσίδας, που είναι η κύρια διαφορά στη δομή των δύο κατηγοριών, συμβάλλει σε μεγάλο βαθμό στην αντιβακτηριακή δράση των υδροξυκινναμικών οξέων, έχοντας μικρή επίδραση στη λιποφιλικότητα του συνολικού μορίου.<sup>[7]</sup>

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

---

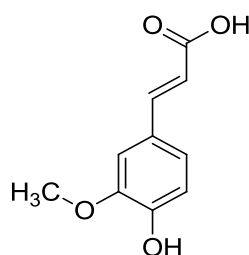
### ΦΕΡΟΥΛΙΚΟ ΟΞΥ

Στο κεφάλαιο αυτό εμφανίζονται η προέλευση, τα βασικά χαρακτηριστικά του φερουλικού οξέος, βιομηχανικές και βιολογικές χρήσεις που το καθιστούν σημαντικό.

## 2. ΦΕΡΟΥΛΙΚΟ ΟΞΥ

### 2.1 ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ ΚΑΙ ΔΟΜΗ ΦΕΡΟΥΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ

Πρώτη φορά, το 1886 το φερουλικό οξύ (4-υδροξυ-3-μεθοξυ-κινναμικό οξύ, FA) απομονώθηκε από το *Ferula Foetida* για τον προσδιορισμό της δομής, και το όνομά του βασίστηκε στη βοτανική ονομασία του φυτού.<sup>[8]</sup> Το 1925, το φερουλικό οξύ συντέθηκε χημικώς και επιβεβαιώθηκε δομικά με φασματοσκοπικές τεχνικές, απεικονίζοντας την παρουσία μιας ακόρεστης πλευρικής αλυσίδας στον φαινολικό δακτύλιο, καθώς και την ύπαρξη των *cis* και *trans* ισομερών μορφών. Ο διπλός δεσμός που εμφανίζεται στην πλευρική αλυσίδα υποβάλλεται σε ισομερισμό *cis-trans* και η σταθεροποιημένη με συντονισμό φαινοξυ ρίζα προσδίδει αντιοξειδωτική δραστηριότητα, τερματίζοντας τις αλυσιδωτές αντιδράσεις ελευθέρων ριζών που προκαλούνται μετά την απορρόφηση υπεριώδους ακτινοβολίας.<sup>[9]</sup>



Εικόνα 1: Χημική δομή φερουλικού οξέος.

Το φερουλικό οξύ είναι η κοινή ονομασία για το 3-(4-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλ)-2-προπενικό οξύ. Άλλες ονομασίες περιλαμβάνουν 3-μεθοξυ-4 υδροξυ-κινναμικό οξύ, 3-μεθυλ-αιθέρα καφικού οξέος.<sup>[10]</sup>

Το φερουλικό οξύ είναι ένα εξαιρετικά άφθονο και σχεδόν πανταχού παρόν φαινολικό παράγωγο του κινναμωμικού οξέος με μοριακό τύπο  $C_{10}H_{10}O_4$ , το οποίο υπάρχει στα συστατικά του τοιχώματος των φυτικών κυττάρων ως ομοιοπολικές πλευρικές αλυσίδες. Εμφανίζεται με δύο ισομερή: η μορφή *cis* είναι ένα ελαιώδες υγρό κίτρινου χρώματος, ενώ η *trans* είναι κρυσταλλική. Μαζί με το διϋδροφουραλικό οξύ, είναι το συστατικό των λιγνοκυτταρινών, το οποίο προσδίδει ακαμψία στο κυτταρικό τοίχωμα με την δημιουργία διασυνδέσεων μεταξύ πολυσακχαριτών και λιγνίνης.<sup>[11]</sup> Συχνά απαντάται στους σπόρους φυτών, όπως το ρύζι, το σιτάρι και η βρώμη.

## 2.2 ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΧΡΗΣΕΙΣ

Οι δραστικές μορφές οξυγόνου (ROS) αποτελούν ουσιαστικό μέρος της κυτταρικής ομοιόστασης και του μεταβολισμού. Αν και το οξυγόνο είναι ζωτικής σημασίας για την επιβίωση αερόβιων οργανισμών, η έκθεση σε παθογόνα και τα εξωτερικά ερεθίσματα οδηγούν σε οξειδωτικό στρες, το οποίο συνιστά ανισορροπία που οδηγεί σε υπερβολική συσσώρευση ελευθέρων ριζών μέσω μονοσθενούς αναγωγής, όπως ανιόντα υπεροξειδίου, υπεροξειδίου του υδρογόνου και ρίζες υδροξυλίου. Τα ROS επίσης προωθούν την εξέλιξη ορισμένων χρόνιων μη μεταδοτικών ασθενειών όπως ο καρκίνος, οι καρδιαγγειακές διαταραχές, ο διαβήτης και το Alzheimer's. <sup>[12], [13]</sup>

Η ρύθμιση του οξειδωτικού στρες με τη χρήση του φερουλικού οξέος είναι καίριας σημασίας, καθώς εμπλέκεται στην μεταγωγή σήματος του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, της διαφοροποίησης και της ενεργοποίησης των οδών απόκρισης.

### 2.2.1 Το φερουλικό οξύ ως αντιοξειδωτικό

Το φερουλικό οξύ παρουσιάζει αντιοξειδωτική δράση, μέσω εξουδετέρωσης δυσλειτουργιών που προκαλούνται από τις ελεύθερες ρίζες με την προσφορά ενός ατόμου υδρογόνου από την φαινολική υδροξυλομάδα του. Η σταθεροποίηση συντονισμού του φερουλικού οξέος είναι η κύρια αιτία του αντιοξειδωτικού χαρακτήρα. <sup>[9]</sup>

### 2.2.2 Το φερουλικό οξύ ως αντιδιαβητικός και αντιγηραντικός παράγοντας

Ο σακχαρώδης διαβήτης (DM), η πιο διαδεδομένη ενδοκρινική διαταραχή στους ανθρώπους, χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία, υπερπαραγωγή ελευθέρων ριζών και οξειδωτικό στρες. Η υπεργλυκαιμία είναι υπεύθυνη για την υπερπαραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS), κυρίως ανιόντων υπεροξειδίου, μέσω της αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων στα μιτοχόνδρια, έχοντας σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της κυτταρικής δυσλειτουργίας και των επιπλοκών του διαβήτη. <sup>[14]</sup> Το φερουλικό οξύ επιπλέον συνεισφέρει στην εξουδετέρωση ριζών, οι οποίες παράγονται με τη χρήση της στρεπτοζοκίνης, και ενεργοποιεί τα αντιοξειδωτικά ένζυμα μειώνοντας την κυτταρική ανισορροπία οξειδοαναγωγής. Η μείωση του

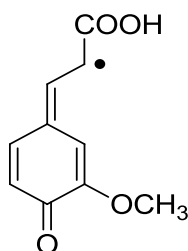
οξειδωτικού στρες επιτρέπει στα β κύτταρα να πολλαπλασιαστούν και να ακτινοβολούν περισσότερη ινσουλίνη στο πάγκρεας.

### 2.2.3 Το φερουλικό οξύ στα καλλυντικά σκευάσματα

Η πιο οξεία επίδραση της υπεριώδους (UV) έκθεσης, είναι το ερύθημα που ονομάζεται ηλιακό έγκαυμα. Η χρόνια έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία προκαλεί επίσης ορισμένες εκφυλιστικές αλλαγές στα κύτταρα, τους ινώδεις ιστούς και τα αιμοφόρα αγγεία του δέρματος. [15]

Ο σχηματισμός των ROS είναι η κύρια αιτία της επαγόμενης από την υπεριώδη ακτινοβολία επιδερμικής βλάβης. Κατά τη διάρκεια της έκθεσης σε ακτινοβολία, ένα φωτόνιο αλληλεπιδρά με το trans-ουροκανικό οξύ στο δέρμα και παράγει απλό οξυγόνο που μπορεί να ενεργοποιήσει μια αλληλουχία ελευθέρων ριζών οξυγόνου με οξείδωση πρωτεϊνών, νουκλεϊνικών οξέων και λιπιδίων, με αποτέλεσμα αλλαγές φωτογήρανσης και καρκίνο του δέρματος.

Λόγω του υψηλού βαθμού συζυγούς ακορεστότητας, το φερουλικό οξύ είναι ένας ισχυρός απορροφητής υπεριώδους ακτινοβολίας UV. Η απορρόφηση του από το δέρμα γίνεται με τον ίδιο ρυθμό είτε σε όξινο είτε σε ουδέτερο pH, ενώ προκαλεί τον σχηματισμό ρίζας φαινοξυλίου που οδηγεί σε ισομερισμό cis-trans. Ο πιο πιθανός μηχανισμός βασίζεται στην αρχική παραγωγή ρίζας φαινοξυλίου ακολουθούμενη από την προσθήκη ενός ατόμου υδρογόνου στην δομή της **Εικόνας 2**, η οποία σχηματίζει ένα μίγμα του cis- και trans-φερουλικού οξέος. Αυτή η απορρόφηση UV έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλει άλλες αντιδράσεις ελευθέρων ριζών. Η ένωση η οποία μετατρέπεται ταχύτατα, δρα ως αναστολέας του ισομερισμού των άλλων ενώσεων, πιθανώς με τον τερματισμό αντιδράσεων ριζικής αλύσου μέσω της παροχής σταθερών ιονικών ριζών.



Εικόνα 2: Δομή του φερουλικού οξέος στην οποία προστίθεται ένα άτομο υδρογόνου.

Η δομή του φερουλικού οξέος είναι παρόμοια με την τυροσίνη και πιστεύεται ότι αναστέλλει τον σχηματισμό μελανίνης μέσω ανταγωνιστικής αναστολής με τυροσίνη.

Το φερουλικό οξύ σε συνδυασμό με τη βιταμίνη E και C παρέχει περίπου 4-8 φορές μεγαλύτερη προστασία έναντι της ακτινοβολίας στα πιθανότερα αλληλεπιδρώντα προοξειδωτικά ενδιάμεσα.<sup>[16]</sup> Σε υψηλές συγκεντρώσεις, μπορεί επίσης να προστατεύσει άλλες φωτοευαίσθητες ενώσεις έναντι οξειδωτικής βλάβης με εξασθένηση της ποσότητας της ακτινοβολίας UV που προσβάλλει τα διαλελυμένα μόρια.

#### **2.2.4 Το φερουλικό οξύ ως αντικαρκινικός παράγοντας**

Η αντικαρκινική δράση του φερουλικού οξέος (FA) σχετίζεται με την ικανότητά του να εξουδετερώνει τις ελεύθερες ρίζες και να διεγείρει τα κυτταροπροστατευτικά ένζυμα. Με αυτό τον τρόπο ελαττώνει την υπεροξειδωση των λιπιδίων, εμποδίζει τη ρήξη της μονής έλικας του DNA, καθώς και την απενεργοποίηση ορισμένων πρωτεϊνών και τη διάσπαση των βιολογικών μεμβρανών.

Μια επιπλέον ικανότητα του φερουλικού οξέος είναι η δραστική ενίσχυση του ενζύμου UGTs (UDP-γλυκουρονοζυλτρανσφεράσες) στο ήπαρ, συμβάλλοντας στην πρόληψη του καρκίνου του γαστρεντερικού.<sup>[8]</sup>

Η νικοτίνη πιστεύεται ότι έχει βασικό ρόλο στην παθογένεση του καρκίνου του πνεύμονα, λόγω της παραγωγής ελεύθερων ριζών σε πολλά κύτταρα συμπεριλαμβανομένων των λευκοκυττάρων. Η χορήγηση φερουλικού οξέος εξουδετερώνει τις επαγόμενες ελεύθερες ρίζες περιορίζοντας την εμφάνιση των συνεπειών.



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

---

### ΑΝΤΗΛΙΑΚΗ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΩΝ ΑΝΤΗΛΙΑΚΩΝ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ

Στο κεφάλαιο αυτό παρουσιάζονται οι επιβλαβείς επιδράσεις της UV ακτινοβολίας και η σύνθεση καλλυντικών σκευασμάτων για την αντιμετώπιση αυτών. Στη συνέχεια αναπτύσσονται οι μέθοδοι αξιολόγησης των αντηλιακών προϊόντων.

### 3. ANTHLIAKHE PROSTASIA KAI PARASKEUYH KALLYNTIKON ANTHLIAKON SKYEYASMATON

#### 3.1 ISTORIKHE ANADROMH

Στην Αρχαία Αίγυπτο η λατρεία του θεού Ηλιου Ra υπήρξε μία ηλιοκεντρική κοσμολογία, σύμφωνα με την οποία οι Αιγύπτιοι υποκλίνονταν στη λατρεία των πανίσχυρων επιδράσεων του ζωοποιού ήλιου. Οι Αρχαίοι Αιγύπτιοι είχαν επίγνωση των κινδύνων του ήλιου. Οι γυναίκες που κατείχαν υψηλότερη θέση στην πολιτιστική ιεραρχία της ομορφιάς προστάτευαν το δέρμα τους καθιστώντας το ανοιχτόχρωμο.<sup>[17]</sup> Καταγραφές σε πάπυρους και τοίχους τάφων αποκαλύπτουν συστατικά και φόρμουλες που χρησιμοποιούσαν οι Αρχαίοι Αιγύπτιοι προκειμένου να αντιμετωπίσουν τα θέματα που προέκυπταν από τις βλαβερές επιδράσεις του ήλιου στο δέρμα και στα μαλλιά.

- Το εκχύλισμα λούπινου χρησιμοποιούνταν για την προστασία από τις ακτίνες του ήλιου, το οποίο αξιοποιείται μέχρι και σήμερα για τη διατήρηση του λευκού χρώματος στο δέρμα.
- Το γιασεμί χρησιμοποιούνταν ως θεραπεία για το δέρμα που είχε υποστεί βλάβη από τον ήλιο. Πρόσφατα στοιχεία αποκαλύπτουν ότι το γιασεμί βοηθά στην επιδιόρθωση του DNA σε κυτταρικό επίπεδο.
- Η αλόη επίσης χρησιμοποιούνταν για την επούλωση του κατεστραμμένου δέρματος.
- Σημαντική ήταν η συνεισφορά του ελαιόλαδου, για την ενυδάτωση, τόσο του δέρματος, όσο και των μαλλιών τα οποία είχαν καταστραφεί λόγω υπερβολικής έκθεσης στην ηλιακή ακτινοβολία.
- Το aquatic lotus oil προστάτευε το δέρμα από τον ήλιο.
- Το αμυγδαλέλαιο εφαρμοζόταν πριν και μετά την έκθεση στον ήλιο, ενυδατώνοντας το κατεστραμμένο δέρμα και βελτιώνοντας την ελαστικότητα και την υφή του.
- Η σκόνη και ο πηλός ασβέστη χρησιμοποιούνταν σαν αντηλιακό φίλτρο παρόμοιο με τα σημερινά ανόργανα σωματίδια οξειδίου του ψευδαργύρου και διοξειδίου του τιτανίου.

- Τα εκχυλίσματα πίτουρου ρυζιού χρησιμοποιούνταν στα αντηλιακά σκευάσματα. Σήμερα η gamma oryzanol εκχυλίζεται από τα πίτουρα ρυζιού και έχει UV απορροφητική ικανότητα.



Εικόνα 3: Lupinus plant, Jasmine, aloe vera, olive oil, aquatic lotus, almond oil, mineral galena, rice bran.

Στη σύγχρονη εποχή, η πρώτη αναφορά σε εμπορικά αντηλιακά στον κόσμο έγινε το 1928 στις Ηνωμένες Πολιτείες, με την εισαγωγή ενός γαλακτώματος το οποίο περιείχε δυο αντηλιακές ενώσεις, τον σαλικυλικό και τον κινναμικό βενζυλεστέρα.<sup>[18]</sup>

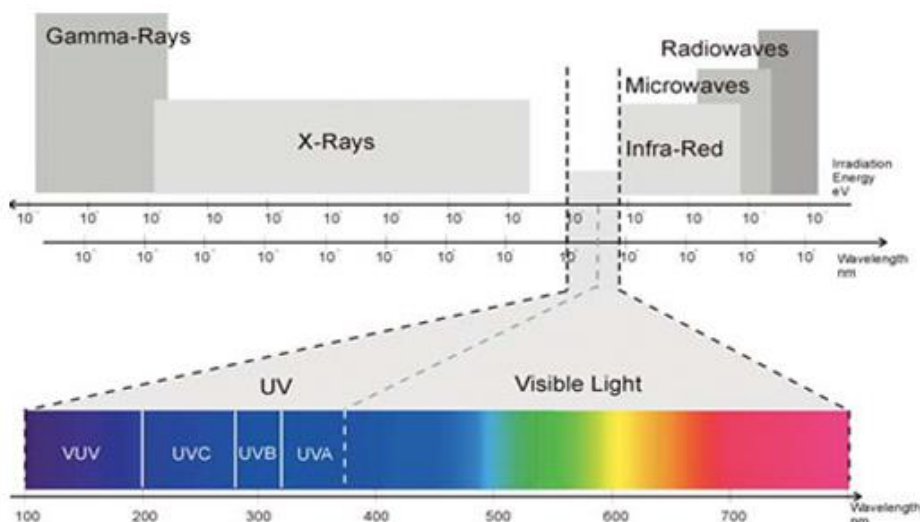
Στις αρχές της δεκαετίας του 1930 εμφανίστηκε στην αγορά της Αυστραλίας, ένα προϊόν που περιείχε 10% σαλικυλικού φαινυλεστέρα (phenyl salicylate).<sup>[19]</sup> Στις Ηνωμένες Πολιτείες, λωσιόν που περιείχαν ελαϊκή κινίνη (quinine oleate) και όξινη θειική κινίνη (quinine bisulfate) εμφανίστηκαν το 1935. Το π – αμινοβενζοϊκό οξύ (p-Amino benzoic acid) (PABA) ήταν το πρώτο που κατοχυρώθηκε με δίπλωμα ευρεσιτεχνίας το 1943, ανοίγοντας τον δρόμο για την ενσωμάτωση αρκετών παρα-αμινοβενζοϊκών παραγώγων (para-amino benzoates) στις φόρμουλες των αντηλιακών.<sup>[20]</sup> Κατά την διάρκεια του Δεύτερου Παγκοσμίου Πολέμου, η κόκκινη βαζελίνη χρησιμοποιήθηκε από τον Αμερικανικό Στρατό, οδηγώντας στην εκτενή χρήση ανόργανων καθώς και οργανικών σωματιδίων τα οποία απορροφούν την UV ακτινοβολία, μετά το πέρας του πολέμου.

### 3.2 ΗΛΙΑΚΗ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ

Σύμφωνα με το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων στην Ατλάντα, το ποσοστό θανάτων από μελάνωμα στις Ηνωμένες Πολιτείες αυξάνεται κατά 4% ετησίως. Το American Cancer Society αναφέρει ότι διαγιγνώσκονται 1.500.000 νέες περιπτώσεις καρκίνου του δέρματος κάθε χρόνο, εκ των οποίων 47.000 περιπτώσεις μελανώματος, οι οποίες οδηγούν σε 10.000 θανάτους από καρκίνο του δέρματος. Από όλες αυτές τις κακοήθειες το 80% αποτελεί βασικό κυτταρικό καρκίνωμα, το 16% άκανθο κυτταρικό καρκίνωμα και το 4% κακόηθες μελάνωμα. Οι περισσότερες από αυτές τις περιπτώσεις είναι άμεσο αποτέλεσμα της υπερβολικής έκθεσης στη υπεριώδη ακτινοβολία UV.<sup>[21]</sup>

Υπάρχουν τρεις τύποι υπεριώδους ηλιακής ακτινοβολίας. Οι πιο δραστικές ακτίνες είναι οι UV-C οι οποίες εκτείνονται από 200 έως 280 nm, θεωρούνται θανατηφόρες και φιλτράρονται από τη στοιβάδα του όζοντος πριν φτάσουν στην επιφάνεια της Γης. Το δεύτερο είδος αποτελούν οι UV-B ακτίνες που καλύπτουν τη ζώνη από 280-320 nm και ονομάζονται ‘ερυθηματική ακτινοβολία’, καθώς σχετίζονται με την ερυθρότητα του δέρματος που προκαλείται στα ηλιακά

εγκαύματα. Τέλος η UV-A περιοχή καλύπτει την περιοχή από 320-400 nm και υποδιαιρείται περαιτέρω σε UV-A I από 340 έως 400 nm και UV-A II από 320 έως 340 nm. Αυτές οι ακτίνες έχουν αναφερθεί ως “ακτίνες μελανώματος”, καθώς διεισδύουν βαθιά στο στρώμα του δέρματος διεγείροντας το σχηματισμό μελανίνης. Πρόσφατες ενδείξεις θεωρούν τις ακτίνες UV-A υπεύθυνες για μοριακές και τριχοειδείς βλάβες, όπως η χαλάρωση του δέρματος και η καταστροφή του κυτταρικού DNA.



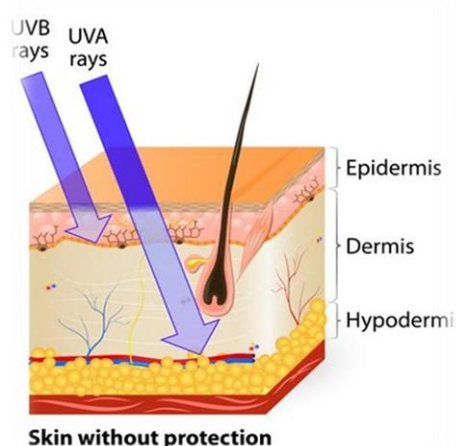
Εικόνα 4: Ηλεκτρομαγνητικό φάσμα.

### 3.3 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ UV ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ ΣΤΟ ΔΕΡΜΑ

Το δέρμα επιτελεί διάφορες λειτουργίες του σώματος μερικές από τις οποίες είναι η ρύθμιση της θερμοκρασίας του, η προστασία του από το περιβάλλον, η μερική ρύθμιση απώλειας και κατακράτησης νερού, ενώ ακόμα αποτελεί προσωρινό χώρο αποθήκευσης για τη γλυκόζη, όταν είναι αυξημένη στο αίμα. Άλλες βιοχημικές ιδιότητες που συνδέονται με το δέρμα είναι ο σχηματισμός μελανίνης, η διέγερση επινεφρίνης των αδένων που παράγουν ιδρώτα και η αναγέννηση των βιώσιμων επιδερμικών κυττάρων. <sup>[22]</sup>

Το δέρμα περιλαμβάνοντας περίπου το 16% της σωματικής μάζας, είναι οργανωμένο σε τρία στρώματα: την επιδερμίδα (η οποία περιέχει την κεράτινη στιβάδα και χρησιμεύει ως το σημείο επαφής του σώματος με το περιβάλλον), το χόριο και το υπόδερμα. Το χόριο περιέχει μελανοκύτταρα, τα οποία παράγουν μελανίνη και είναι υπεύθυνα για το χρώμα του δέρματος, τα νεύρα, τους

σημηματογόνους και ιδρωτοποιούς αδένες. Η έκθεση σε ακτίνες με μήκη κύματος στην περιοχή της UV-A θα διεγείρει τη δημιουργία της μελανίνης, η οποία δρα ως ένα προστατευτικό στρώμα στο δέρμα. Η UV ακτινοβολία κοντά στα 300 nm (UV-B) διαπερνά την κεράτινη στιβάδα και την επιδερμίδα και είναι επαρκώς ενεργητική να προκαλέσει σοβαρό κάψιμο (ερύθημα) του δέρματος, ειδικά σε άτομα με ανοιχτόχρωμο δέρμα. Ακτινοβολία με μήκος κύματος μεγαλύτερο από 350 nm αρχίζει να διεισδύει στο χόριο διεγείροντας με αυτόν τον τρόπο τον σχηματισμό της μελανίνης και προκαλώντας την παραγωγή μαυρίσματος που προστατεύει το δέρμα από το άμεσο ηλιακό έγκαυμα. Παρόλο που οι ακτίνες UV-A είναι χαμηλότερης ενέργειας από τις ακτίνες UV-B, το γεγονός ότι μπορούν να διεισδύουν περαιτέρω στο υπόδερμα, προκαλεί ελάστωση (απώλεια της διαρθρωτικής στήριξης και της ελαστικότητας του δέρματος) και άλλες βλάβες του δέρματος, οι οποίες ενδεχομένως να οδηγούν σε καρκίνους του δέρματος. <sup>[23]</sup>



Εικόνα 5: Σχηματική απεικόνιση της διείσδυσης της ακτινοβολίας στο δέρμα.

### 3.4 ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΩΝ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ

#### ΕΙΔΗ ΦΟΡΕΩΝ

Ο φορέας για το φίλτρο προστασίας από τη UV και το σύστημα διανομής μπορούν να προκαλέσουν προβλήματα. Ειδικές εφαρμογές από κρέμες και λοσιόν απαιτούν είτε oil in water (O/W) ή water in oil (W/O) γαλακτώματα. Άλλες εφαρμογές περιλαμβάνουν τζελ, αφρούς, αλοιφές, λοσιόν ή σπρέι.

#### I. Γαλάκτωμα



Τα γαλακτώματα αποτελούν διασπορές δύο μη αναμειξιμων φάσεων (υδατικές και ελαιώδεις), οι οποίες σχηματίζουν ένα ομοιογενές και σταθερό σύστημα μέσω της δράσης ενός γαλακτωματοποιητή. Με άλλα λόγια είναι διασπορές υγρού σε ένα άλλο υγρό με τη μορφή μακροσκοπικών σταγονιδίων μεγέθους 1-10  $\mu\text{m}$ , συνηθέστερα νερό σε έλαιο (W/O) ή έλαιο σε νερό (O/W). Στα γαλακτώματα νερού/ελαίου (W/O), η συνεχής (εξωτερική) φάση του γαλακτώματος είναι το λάδι και η φάση διασποράς το νερό, με αποτέλεσμα περισσότερο λιπαρά σκευάσματα που αφήνουν λάμψη στο δέρμα και είναι πιο ανθεκτικά στο νερό. Τα γαλακτώματα ελαίου/νερού (O/W) είναι λιγότερο λιπαρά, στεγνώνουν γρήγορα και αφαιρούνται εύκολα με το νερό. <sup>[24]</sup>

Η συνολική διεπιφάνεια σε ένα γαλακτώμα είναι πολύ μεγάλη και δεδομένου ότι συνδέεται με μεγάλη διεπιφανειακή τάση, το σύστημα θεωρείται θερμοδυναμικά ασταθές. Παρόλα αυτά, επιτυγχάνεται η δημιουργία γαλακτωμάτων με εξαιρετικά καλή σταθερότητα με τη χρήση γαλακτωματοποιητών που συσσωρεύονται στη διεπιφάνεια λαδιού/νερού και δημιουργούν ένα ενεργειακό φράγμα προς κροκίδωση και συνένωση. <sup>[25]</sup>

## II. Αφρός

Ο αφρός είναι ένα σύστημα που δημιουργείται όταν μια αέρια φάση διασπείρεται με τη μορφή μικρών φυσαλίδων μέσα σε μια άλλη φάση που είναι υγρή. Σε αυτό το σύστημα υπάρχει έντονη τάση για διαχωρισμό των φάσεων λόγω της αυξημένης ελεύθερης επιφανειακής ενέργειας. Η μεταστατικότητα προσδίδεται μέσω προσρόφησης επιφανειοδραστικών ή λεπτόκοκκων στερεών σωματιδίων. Με αυτόν τον μηχανισμό που λαμβάνει χώρα στους αφρούς, μεγάλες φυσαλίδες ή σταγόνες αυξάνονται εις βάρος των μικρών με τη διάλυση και διάχυση της διεσπαρμένης φάσης σε απόκριση της υψηλότερης πίεσης Laplace στις τελευταίες. <sup>[25]</sup>

## III. Τζελ

Το τζελ είναι ένα πήκτωμα, ημιστερεό παρασκεύασμα που σχηματίζεται κυρίως από πολυμερή διασκορπισμένα σε ένα υγρό μέσο. Η υγρή φάση, γενικά, αποτελείται από νερό ή αλκοόλη, ενώ η στερεή φάση αντιπροσωπεύεται από παράγοντες πήκτωματοποίησης. Οι υδρογέλες εφαρμόζονται εύκολα και παρέχουν μια ξηρή και διαφανή μεμβράνη πάνω στο δέρμα. Ωστόσο, δεν είναι ανθεκτικά στο νερό και δεν παρέχουν υψηλές τιμές SPF. Τα πήκτωμα αλκοόλης είναι καλλυντικά παρόμοια με

υδρογέλες, παρέχοντας υψηλότερα επίπεδα SPF, όμως έχουν το μειονέκτημα ότι μπορούν να προκαλέσουν αφυδάτωση του δέρματος. [26]

#### IV. Λοσιόν

Λοσιόν (lotion) λέγεται το καλλυντικό προϊόν που το ιξώδες του έχει τέτοια τιμή, ώστε να μπορεί να ρέει στη θερμοκρασία του περιβάλλοντος. Οι λοσιόν μπορεί να είναι γαλακτοποιημένα προϊόντα του τύπου O/W ή W/O ή διαλύματα υδατικά/αλκοολο-υδατικά ή και ελαιώδη. Πολλές φορές ο όρος γάλα χρησιμοποιείται για τις γαλακτοποιημένες λοσιόν και ο όρος λάδι για τα ελαιώδη διαλύματα.

#### V. Κρέμα

Κρέμα (cream) λέγεται το καλλυντικό προϊόν που το ιξώδες του έχει τέτοια τιμή, ώστε να μην μπορεί να ρέει στη θερμοκρασία του περιβάλλοντος. Οι κρέμες είναι προϊόντα με μεγάλη συνοχή, μαλακά στην υφή και απλώνονται εύκολα. Αυτές συνήθως είναι γαλακτώματα του τύπου O/W ή W/O. [27]

### ΒΕΛΤΙΣΤΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΦΟΡΜΟΥΛΑΣ

Η βελτιστοποίηση της φόρμουλας απαιτεί την εξέλιξη ιδιοτήτων, όπως η αντίσταση στο νερό και η φωτοσταθερότητα, που προϋποθέτουν την χρήση ή την αποφυγή συγκεκριμένων φίλτρων υπεριώδων ακτίνων, πολυμερών και άλλων συστατικών.

### ΕΝΕΡΓΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ

Η καρδιά κάθε αντηλιακού προϊόντος είναι το αντηλιακό φίλτρο, δηλαδή η ουσία που απορροφά τις υπεριώδεις ακτίνες UV, αλλά και τα υπόλοιπα συστατικά μπορεί να επηρεάσουν την αποτελεσματικότητα και την απόδοση του.

Τα UV φίλτρα μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ανάλογα με τον τύπο προστασίας που προσφέρουν σε ανόργανα σωματίδια, οργανικά χημικά απορροφούντα μόρια και νέα οργανικά σωματίδια.

### **ΑΝΟΡΓΑΝΑ ΧΗΜΙΚΑ ΣΩΜΑΤΙΔΙΑ**

Είναι χημικές ουσίες που απορροφούν και αντανακλούν την υπεριώδη ακτινοβολία UV καθώς και τις ορατές και IR ακτίνες. Παραδείγματα αποτελούν το



οξειδίο του ψευδαργύρου ZnO και το οξειδίο του τιτανίου TiO<sub>2</sub>. Σε συνδυασμό με οργανικούς απορροφητές χημικών ουσιών, επιτυγχάνουν υψηλούς δείκτες SPF. [28]

## ΟΡΓΑΝΙΚΑ ΑΝΤΗΛΙΑΚΑ ΦΙΛΤΡΑ

Αυτά τα οργανικά φίλτρα απορροφούν τη επιβλαβή UV ακτινοβολία. Ταξινομούνται σε UV-A και UV-B αναστολείς ανάλογα με τον τύπο της ακτινοβολίας από την οποία προστατεύουν το δέρμα. Τα φίλτρα UV-A έχουν την τάση να απορροφούν ακτινοβολία στην περιοχή 320-380 nm του UV φάσματος (πχ. βενζοφαινόνες). Τα UV-B φίλτρα απορροφούν στην περιοχή 290-320nm (παρα-αμινοβενζοϊκά, σαλικυλικά, κινναμικά και παράγωγα καμφοράς). Η καλύτερη ταξινόμηση των UV φίλτρων βασίζεται στις χημικές ιδιότητες των αντηλιακών. [29]

## ΝΕΑ ΟΡΓΑΝΙΚΑ ΣΩΜΑΤΙΔΙΑ

Πρόκειται για μια νέα κατηγορία UV φίλτρων που έχουν στόχο, εκτός από την προστασία από το ηλιακό έγκαυμα που προκαλείται κυρίως από UV-B ακτινοβολία, και την προστασία από τις καταστροφικές επιδράσεις της εισερχόμενης UV-A ακτινοβολίας. Αυτή η νέα απαίτηση, τόσο από την ιατρική κοινότητα, όσο και από τους καταναλωτές, πυροδότησε την ανάπτυξη αυτών των νέων UV φίλτρων, με την ένδειξη «ευρέος φάσματος» (broad spectrum UV filters), εκ των οποίων μόνο επτά έχουν εγκριθεί στην Ευρώπη την τελευταία δεκαετία. [30] Η δις-αιθυλοεξυλοξυφαινόλη μεθοξυφαινυλοτριαζίνη (Bis-Ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine BEMT) έχει σχεδιαστεί για να ικανοποιήσει αυτήν την απαίτηση, καθώς είναι φωτοσταθερό, διαλυτό στο λάδι, πολύ αποτελεσματικό αντηλιακό φίλτρο καλύπτοντας το φάσμα της UVB και UVA ακτινοβολίας.

## 3.5 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΑΝΤΗΛΙΑΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

Εκτός από το είδος των αντηλιακών φίλτρων (UVA, UVB) και την ποσότητα εφαρμογής του προϊόντος, οι παρακάτω παράγοντες επηρεάζουν σημαντικά την αποτελεσματικότητα του τελικού αντηλιακού προϊόντος:

1) Προσκολλητικότητα (sustantivity), τόσο των φίλτρων στην κερατίνη, όσο και του στρώματος που μένει στο δέρμα μετά την εφαρμογή.

- 2) Βαθμός απορρόφησης των αντηλιακών ουσιών από την κερατίνη. Η προσκολλητικότητα των αντηλιακών φίλτρων στην κερατίνη πρέπει να είναι μεγάλη και ο βαθμός απορρόφησης τους μικρός.
- 3) Πάχος του στρώματος που μένει στο δέρμα μετά την εφαρμογή και που συνήθως εξαρτάται από το ιξώδες του προϊόντος.
- 4) Ευκολία εφαρμογής και ομοιογένεια του στρώματος, που επίσης εξαρτώνται από το ιξώδες του.
- 5) Χημική σταθερότητα των αντηλιακών φίλτρων.
- 6) pH του προϊόντος.
- 7) Έκδοχα (διαλυτότητα των φίλτρων στα λάδια) και τις άλλες δραστικές ουσίες που περιέχονται στο προϊόν.
- 8) Ανθεκτικότητα του προϊόντος στο νερό.

### **3.6 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΑΝΤΗΛΙΑΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΑΠΕΝΑΝΤΙ ΣΤΗ UVB ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ (ΔΕΙΚΤΗΣ ΗΛΙΑΚΗΣ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ- ΔΗΠ, SUN PROTECTION FACTOR -SPF)**

Η αποτελεσματικότητα ενός αντηλιακού εκφράζεται συνήθως με τον δείκτη ηλιακής προστασίας SPF (Sun Protection Factor). Ο δείκτης SPF δημιουργήθηκε με στόχο την ένδειξη του επιπέδου προστασίας που προσφέρει ένα αντηλιακό από οξεία ηλιακά εγκαύματα. Ο SPF ορίζεται ως ο λόγος της ενέργειας UV ( 290-400 nm) που απαιτείται για την πρόκληση ελάχιστου ερυθήματος (MED, Minimal Erythema Dose) σε προστατευμένο δέρμα με αντηλιακό (εφαρμογή σε 2 mg/cm<sup>2</sup>), προς την MED σε απροστάτευτο δέρμα.<sup>[31]</sup>

$$SPF = \frac{\text{Μέση Ερυθματογόνο δόση (MED) με αντηλιακό}}{\text{Μέση Ερυθματογόνο δόση (MED) χωρίς αντηλιακό}}$$

Το ερύθημα (ηλιακό έγκαυμα) είναι μια οξεία φλεγμονώδης δερματική αντίδραση που σχετίζεται με την ερυθρότητα που προκαλείται από την υπερβολική έκθεση στην ακτινοβολία. Γενικότερα το ερύθημα εμφανίζεται μόνο αν η δόση της UV ακτινοβολίας ξεπεράσει ένα συγκεκριμένο όριο. Αυτό συνέβαλε στην κλινική

ανάλυση του ερυθήματος, επιτρέποντας την εκτίμηση με συγκεκριμένη ακρίβεια του αριθμητικού παράγοντα με τον οποίο ένα τοπικά εφαρμοζόμενο αντηλιακό έχει την ικανότητα να μειώσει την προσροφηθείσα δόση UV.<sup>[32]</sup>

Δεδομένου ότι η UVB είναι 1.000 φορές πιο ερυθματογόνος από τη UVA, ο SPF αντικατοπτρίζει πρωτίστως την οξεία προστασία από την UVB, αλλά δίνει και την ελάχιστη ένδειξη προστασίας του προϊόντος από τη UVA. Όταν εφαρμόζεται ένα προϊόν με SPF 50, θα προστατεύει το δέρμα έως ότου εκτεθεί σε 50 φορές μεγαλύτερη UVB ακτινοβολία από ότι απαιτείται για να καεί το απροστάτευτο δέρμα.<sup>[33]</sup>

Όσο υψηλότερος είναι ο δείκτης SPF, τόσο πιο αποτελεσματικό είναι το προϊόν όσον αφορά την πρόληψη των ηλιακών εγκαυμάτων. Παρ'όλα αυτά, είναι αναγκαία η τυποποίηση μεθόδων προσδιορισμού του SPF των προϊόντων αυτών.

### **3.7 ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΙ ΑΝΤΗΛΙΑΚΗΣ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ**

#### **3.7.1 ΜΕΘΟΔΟΣ COLIPA (THE EUROPEAN COSMETIC TOILETRY AND PERFUMERY ASSOCIATION)**

Η COLIPA αποτελεί την Ευρωπαϊκή Ένωση Καλλυντικών και Αρωματοποιίας διαθέτοντας υποεπιτροπή ασχολούμενη με τα αντηλιακά φίλτρα, τη μέτρηση του παράγοντα ηλιοπροστασίας SPF, καθώς και την ανάπτυξη μεθόδου για μέτρηση της UVA, την αντοχή στο νερό και την εύρεση μεθόδων φωτοσταθερότητας.

Στη συνέχεια αναφέρονται οι γενικές αρχές του πρωτόκολλου ISO 24444:2010 που προτείνεται από την COLIPA για τον πειραματικό προσδιορισμό του SPF.

Ο προσδιορισμός του SPF γίνεται *in vivo*. Ακτινοβολείται μια πολύ μικρή περιοχή στην πλάτη εθελοντών πριν και μετά την τοποθέτηση του εξεταζόμενου αντηλιακού προϊόντος και προσδιορίζονται οι αντίστοιχες δόσεις για την πρόκληση ελάχιστου ερυθήματος (MED).

#### Ηλιακή προσομοίωση

Η χρησιμοποιούμενη φωτεινή πηγή είναι ένας λαμπτήρας μικρής δέσμης 150 Watt Xenon συνεχούς φάσματος εκπομπών στην περιοχή 290-400 nm, παρόμοια με αυτή

του φυσικού ηλιακού φωτός, αλλά μεγαλύτερης έντασης περίπου 20-50 φορές, με αποτέλεσμα να απαιτείται μικρότερη χρονική διάρκεια ακτινοβολίας και να συντομεύεται ο χρόνος του πειράματος. Οι μετρήσεις λαμβάνονται σε απόσταση 8 mm από την επιφάνεια του δέρματος.

#### Προσδιορισμός του δείκτη SPF

Μια δοκιμαστική περιοχή 40 cm<sup>2</sup> στην πλάτη κάθε ασθενούς αξιοποιείται για τον προσδιορισμό της MED, χρησιμοποιώντας έναν αριθμό περιοχών 1cm<sup>2</sup> οι οποίες εκθέτονται σε μια σειρά 5 επαυξητικών εκθέσεων UV σε σύντομα χρονικά διαστήματα. Η MED κάθε ατόμου για μη προστατευμένο δέρμα είναι ο συντομότερος χρόνος έκθεσης που παρατηρείται ερυθρότητα σε 16 έως 24 ώρες μετά την ακτινοβολία. Στη συνέχεια εφαρμόζεται το προϊόν σε τουλάχιστον 5 περιοχές, σε ποσότητα 2 mg/cm<sup>2</sup> και σε χρονικό διάστημα 15 έως 30 min ακολουθούν 7 δόσεις υπερϊώδους ακτινοβολίας των προστατευμένων και των μη προστατευμένων περιοχών. Οι δόσεις καθορίζονται σύμφωνα με την προσδιορισμένη από την προηγούμενη μέρα ατομική ελάχιστη MED και την αναμενόμενη τιμή SPF. Για παράδειγμα, ένα προϊόν με SPF10 πρέπει να προστατεύει το δέρμα 10 φορές από το ερεθισμό που προκαλείται από την υπερϊώδη ακτινοβολία και έτσι η μέση δόση στην σειρά επαυξητικής έκθεσης προστατευμένου δέρματος είναι τυπικά 10 φορές η μη προστατευμένη MED.

#### Αξιολόγηση του ερυθήματος

Μετά από 20±4 ώρες από την ακτινοβολία καθορίζονται με συσκευή Mexameter ή με οπτική αξιολόγηση του ερυθήματος οι τιμές MED προστατευμένου και μη προστατευμένου δέρματος.<sup>[34], [35]</sup>

### **3.7.2 ΜΕΘΟΔΟΣ FDA (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION)**

Στις Ηνωμένες Πολιτείες ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων της Αμερικής (Food and Drug Administration, FDA) ρυθμίζει αυτή τη βιομηχανία από τις 25 Αυγούστου του 1978 με την έκδοση των προτεινόμενων κανόνων. Τα αντηλιακά θεωρούνται φάρμακα και καλλυντικά, με βάση την ικανότητά τους να αποτρέπουν τον σχηματισμό εγκαύματος στο δέρμα από την υπερϊώδη ακτινοβολία (UVR). Επομένως πρέπει να διέπονται από την ισχύουσα νομοθεσία του FDA για τα OTC

(Over The Counter-μη συνταγογραφούμενα φάρμακα), προσδιορίζοντας τα ενεργά συστατικά, τις συγκεντρώσεις, τις ακριβείς τιμές SPF και την ορθή χρήση.

Η βάση μονογραφίας OTC χωρίζεται σε τρία στάδια:

1. Advanced Notice of Proposed Rulemaking (ANPR): Κατηγοριοποίηση των ουσιών ανάλογα με τις δραστικές ουσίες και περίοδος 90 ημερών για παρατηρήσεις.
2. Tentative Final Monograph (TFM): Το TFM αποτελεί την προκαταρκτική θέση του FDA σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα συγκεκριμένων δραστικών συστατικών, καθώς και την αποδεκτή επισήμανση και δοκιμή τελικής διαμόρφωσης (δηλ. Δοκιμή SPF), περιλαμβάνοντας περίοδο σχολιασμού 90 ημερών.
3. Final Monograph (FM): Το FM δεν περιέχει περίοδο σχολιασμού αλλά διαθέτει ημερομηνία έναρξης ισχύος. Αφού τεθεί σε ισχύ το FM, οποιοδήποτε αντηλιακό φάρμακο που διατίθεται στο εμπόριο στις Η.Π.Α. σύμφωνα με τη μονογραφία πρέπει να πληροί όλους τους κανονισμούς και τις προδιαγραφές που παρατίθενται στη λίστα FM.

### 3.7.2.1 Διαδικασία Δοκιμής

Πίνακας 3:Συνθήκες κατά τη διαδικασία δοκιμής.

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ	ΜΕΓΕΘΟΣ
Αριθμός Εθελοντών	20 -25
Ανατομική Περιοχή	Πλάτη
Συνολική Επιφάνεια	50 cm <sup>2</sup>
Επιφάνεια Σημείων Έκθεσης	≥ 1cm <sup>2</sup>
Αριθμός Σημείων	4-5
Ποσότητα Προϊόντος	2 mg cm <sup>-2</sup>
Πηγή ακτινοβολίας	Ηλιακός προσομειωτής, λαμπτήρας βολφραμίου/ θερμικός φθορισμού (290-400nm)
Αριθμός δόσεων	7
Αύξηση δόσης	Γεωμετρική (1.25) <sup>n</sup>
Προσδιορισμός MED	22-24 h μετά την έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία

Η πρόταση του FDA μετρά *in vitro* την διαπερατότητα της υπεριώδους ακτινοβολίας μέσω μιας αντηλιακής μεμβράνης χρησιμοποιώντας τη μέθοδο κρίσιμου μήκους κύματος λ<sub>c</sub>. Αντηλιακά προϊόντα που προσφέρουν πρωτίστως UVB προστασία θα έχουν ένα κρίσιμο μήκος κύματος μικρότερο από 320 nm, ενώ εκείνα που παρέχουν τόσο προστασία UVB, όσο και UVA θα έχουν κρίσιμα μήκη κύματος μεταξύ 320 και 400 nm. Ο FDA απαιτεί τα προϊόντα αντηλιακής προστασίας να έχουν κρίσιμο μήκος κύματος τουλάχιστον 370 nm (η μέση τιμή πρέπει να είναι ίση ή μεγαλύτερη των 370 nm), ώστε να επισημαίνεται ότι παρέχουν προστασία "ευρέος φάσματος" (broad-spectrum UV protection), UVA και UVB.<sup>[23]</sup>

#### **3.7.2.2 Οι εθελοντές ως παράμετρος για τον προσδιορισμό του SPF.**

Αρκετά εργαστήρια που συμμετείχαν σε δοκιμές SPF ανά τον κόσμο ανέφεραν ότι ο SPF που μετράται σε σκουρόχρωμο ή μαυρισμένο δέρμα μπορεί συχνά να είναι οριακά χαμηλότερος για ένα προϊόν που δοκιμάστηκε σε πιο ανοιχτόχρωμο. Για το λόγο αυτό, οι εθελοντές που συμμετέχουν στη δοκιμή SPF στην Ευρώπη περιορίζονται σε τύπους δέρματος I, II ή III κατά Fitzpatrick.<sup>[36]</sup>

Τουλάχιστον 10 έως 25 εθελοντές κατ' ανώτατο όριο πρέπει να ολοκληρώσουν μια δοκιμή SPF ώστε τα δεδομένα να θεωρούνται έγκυρα. Ο πραγματικός αριθμός εθελοντών που απαιτείται για την ολοκλήρωση μιας δοκιμασίας με ορθό τρόπο, καθορίζεται από ορισμένα στατιστικά κριτήρια που καθορίζουν το αποδεκτό επίπεδο διακύμανσης στα δεδομένα. Εάν πληρούνται αυτά τα κριτήρια με έγκυρα δεδομένα από 10 εθελοντές, τότε η δοκιμή μπορεί να λήξει σε αυτό το σημείο και ο SPF υπολογίζεται ως ο μέσος όρος από αυτούς τους 10 εθελοντές με διάστημα εμπιστοσύνης 95%. Ωστόσο, εάν τα στατιστικά κριτήρια δεν επιτευχθούν μετά από 10 εθελοντές, τότε θα πρέπει να συνεχιστούν οι δοκιμές σε επιπρόσθετους εθελοντές έως ότου ικανοποιηθούν. Εάν τα κριτήρια δεν πληρούνται μετά τη δοκιμή του μέγιστου αριθμού των 25 εθελοντών, τότε απορρίπτεται ολόκληρη η δοκιμασία.

#### **3.7.2.3 Δοκιμές αντοχής ύδατος**

Οι δοκιμές αντοχής διεξάγονται σε νερό πισίνας. Οι εθελοντές βυθίζονται για δύο ξεχωριστούς εμβολιασμούς 20 λεπτών, με κάθε εμβάπτιση να διαχωρίζεται με περίοδο στεγνώματος 10-20 λεπτών (χωρίς πετσέτα). Σε αντίθεση με τις Η.Π.Α. και την Αυστραλία, η σήμανση SPF για ένα ευρωπαϊκό προϊόν αντοχής στο νερό, είναι στατική και όχι η τιμή SPF μετά την βύθιση στο νερό. Όταν ο όρος αντοχή στο νερό χρησιμοποιείται στην Ευρώπη, θεωρείται συνήθως ότι ο SPF, μετά από δύο βυθίσεις

20 λεπτών, θα εξακολουθήσει να είναι τουλάχιστον το 50% του επισημασμένου SPF. Αν ένα αντηλιακό προϊόν φέρεται στο εμπόριο ως ανθεκτικό στο νερό με τον όρο “extra Water Resistant”, αυτό συνήθως συνεπάγεται ότι το προϊόν θα διατηρήσει τουλάχιστον το 75% του SPF μετά από επαφή με νερό.<sup>[37]</sup>

### **3.8 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΑΝΤΗΛΙΑΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΣΤΗ UVA ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ.**

#### ***Μέθοδοι in vivo***

Οι μέθοδοι δοκιμής *in vivo* για την αντηλιακή προστασία περιορίζονται κατά κύριο λόγο σε μη επεμβατικά μέτρα για τα τελικά σημεία, δηλαδή σε ερύθημα και αλλαγές στον χρωματισμό.

Η διαδικασία που ακολουθείται σε όλες τις *in vivo* μεθόδους είναι η ίδια και περιλαμβάνει την ακτινοβολία ανθρώπινων εθελοντών με πηγή φωτός UVA (320-400 nm) και στη συνέχεια την αξιολόγηση των αλλαγών του δέρματος.

#### ***Μέθοδος της άμεσης μελάγχρωσης ( immediate Pigment Darkening, IPD)***

Η απόκριση της IPD προσδιορίζεται κατά τη διάρκεια της περιόδου έκθεσης σε UVA και εμφανίζεται ως μεταβατική σκίαση του δέρματος-μελανόχρωση (παρατηρείται καλύτερα σε τύπους δέρματος III και άνω) που εξασθενεί μέσα στο πρώτο λεπτό μετά την ολοκλήρωση της έκθεσης. Τα κατώτερα όρια δόσης για την απόκριση IPD με (1.2 J/cm<sup>2</sup>) και χωρίς αντηλιακή προστασία χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση του δείκτη (IPD-PF).<sup>[38]</sup>

#### ***Μέθοδος της καθυστερημένης μελάγχρωσης (Persistent Pigment Darkening, PPD)***

Ο παράγοντας προστασίας UVA προσδιορίζεται ως το πηλίκο της δόσης που απαιτείται για να προκαλέσει ελάχιστη άμεση μελάγχρωση στο προστατευμένο με αντηλιακό προϊόν δέρμα, προς τη δόση που απαιτείται για να προκαλέσει την ίδια μελάγχρωση σε μη προστατευμένο δέρμα, και εκτιμάται περίπου 2 ώρες μετά την έκθεση σε UVA.<sup>[39]</sup> Η μέθοδος δεν εφαρμόζεται σε δέρματα τύπου I, τα οποία είναι επιρρεπή σε ηλιακή βλάβη.

Το πλεονέκτημα της μεθόδου PPD, συγκριτικά με την IPD, είναι ότι το μελάγχρωμα που έχει σχηματιστεί μετά την έκθεση στη UV ακτινοβολία σταθεροποιείται και επιτρέπει πιο ακριβείς ενδείξεις.<sup>[40]</sup>

### **Μέθοδος προσδιορισμού του ερυθήματος (Erythemat UVA-Protection Factor, APF/PFA )**

Η μέθοδος δοκιμής του συντελεστή φωτοπροστασίας UVA (PFA) αφορά την ποσότητα προϊόντος που πρόκειται να εφαρμοστεί, τη δόση ακτινοβολίας και το πεδίο ακτινοβολίας. Αυτές οι κατευθυντήριες γραμμές ορίζουν τη δόση ελάχιστης μελανόχρωσης (MPPD) ως την ελάχιστη δόση ακτινών UV που απαιτείται για να προκαλέσουν ελαφρύ χρωματισμό-ερύθημα σε ολόκληρη την περιοχή ακτινοβολίας εντός 2 έως 4 ωρών μετά την έκθεση. Ο συντελεστής φωτοπροστασίας UVA (PFA) υπολογίζεται με βάση την ακόλουθη σχέση:<sup>[41]</sup>

$$PFA = \frac{MPPD \text{ προστατευμένου δέρματος}}{MPPD \text{ μη προστατευμένου δέρματος}}$$

### **Μέθοδος φωτοξικότητας ( Phototoxic Protection Factor, PPF)**

Μετράται η αναλογία αντηλιακής προστατευμένης ελάχιστης φωτοτοξικής δόσης 72 ώρες μετά την έκθεση σε UVA. Αυτή η μέθοδος χρησιμοποιεί 8-μεθοξυψωραλένιο, που θεωρείται φωτοευαίσθητο ουσία. Σκοπός της μεθόδου είναι ο προσδιορισμός του ερυθήματος ή της μελανόχρωσης, που εμφανίζονται 16 έως 24 ώρες μετά την έκθεση σε UVA.<sup>[42]</sup>

### **Μέθοδοι *in vitro***

Οι μεθοδολογίες δοκιμής *in vitro* παρουσιάζουν πλεονεκτήματα οικονομίας και ταχύτητας, αλλά χαρακτηρίζονται από αβεβαιότητα στην πρόβλεψη του εύρους της προστασίας. Έχει αποδειχθεί ότι τα αντηλιακά προϊόντα δεν υπακούν στον νόμο απορρόφησης Beer-Lambert όταν εφαρμόζονται σε μια μη ομογενή επιφάνεια. Όταν αξιολογούνται σε μορφή λεπτού υμενίου (2 mg/cm<sup>2</sup>) οι οπτικές ιδιότητες προσδιορίζονται από την τραχύτητα της επιφάνειας του υποστρώματος, την έκταση της διείσδυσης στο υπόστρωμα, την αυστηρότητα της εφαρμογής και την αλληλεπίδραση των εκδόχων του προϊόντος με το υπόστρωμα της επιφάνειας, καθώς και από τον τρόπο που επηρεάζουν την ποιότητα ή την ομοιομορφία του αντηλιακού



φιλμ. Όλες αυτές οι μεταβλητές συμβάλλουν στην υψηλή μεταβλητότητα κατά τη μέτρηση της απορροφητικότητας του αντηλιακού.

Επιπλέον σημαντικός παράγοντας είναι η γνώση της πιθανής φθορίζουσας φύσης πολλών φίλτρων αντηλιακής προστασίας (σαλικυλικά άλατα, ανθρακικά άλατα μεντυλίου), η οποία ενισχύεται με την υπεριώδη ακτινοβολία και είναι πιθανό να επηρεάσει τη μέτρηση. Με βάση τα παραπάνω, οι *in vitro* δοκιμές δεν έχουν γίνει καθολικά αποδεκτές για τον ποσοτικό προσδιορισμό της προστασίας UVA (ή UVB) από αντηλιακά προϊόντα.<sup>[43]</sup>

### **Μέθοδος Αυστραλίας/Νέας Ζηλανδίας**

Αυτό το πρότυπο επιτρέπει τη φασματοφωτομετρική αξιολόγηση των αντηλιακών προϊόντων με αραιό διάλυμα ή λεπτό φιλμ σε κυψέλη ή σε σκληρή πλάκα χαλαζία.<sup>[44]</sup>

### **Μέθοδος Diffey and Robson**

Η τεχνική απαιτεί μόνο μια σχετική μέτρηση της απορρόφησης UVB έναντι της UVA του αντηλιακού προϊόντος, εξαλείφοντας την ανάγκη για ένα μέτρο απόλυτης απορρόφησης. Χρησιμοποιείται φωτόμετρο διπλής δέσμης. Το καλλυντικό προϊόν απλώνεται σε λεπτό υμένιο σε κατάλληλα διαμορφωμένο πλαστικό υπόστρωμα. Ύστερα λαμβάνεται το φάσμα απορρόφησης του προϊόντος στην υπεριώδη περιοχή πριν και μετά την ακτινοβολία του με καθορισμένη δόση υπεριώδους ακτινοβολίας. Το μέτρο αξιολογεί την «ομαλότητα» της φασματικής απορρόφησης του προϊόντος διαμέσου των UVB και UVA. Η απορρόφηση του προϊόντος αθροίζεται για τις περιοχές UVB και UVA και προσδιορίζεται ο λόγος απορρόφησης UVA/UVB, κατατάσσοντας τα προϊόντα σε τέσσερις κατηγορίες προστασίας. Όσο πιο κοντά είναι η αναλογία προς την μονάδα, τόσο υψηλότερη είναι η UVA προστασία του προϊόντος.<sup>[45], [46]</sup>

Η μέθοδος προτείνεται από την COLIPA και θεωρείται ότι δίνει αποτελέσματα συγκρίσιμα με αυτά που προκύπτουν από την *in vivo* PPD μέθοδο.

### **Μέθοδος κρίσιμου μήκους κύματος ( Critical Wavelength, $\lambda_{critical}$ , $\lambda_c$ )**

Προκειμένου να δώσει ένα νέο μέτρο του εύρους της προστασίας, η παραπάνω μέθοδος Diffey and Robson έχει τροποποιηθεί σε μια δοκιμή που ονομάζεται

"κρίσιμο μήκος κύματος". Σε αυτή την πρόταση δοκιμής, η απορρόφηση της λεπτής μεμβράνης του αντηλιακού αθροίζεται (ξεκινώντας στα 290 nm) διαδοχικά στα μήκη κύματος υπεριώδους ακτινοβολίας έως ότου το άθροισμα φθάσει το 90% της συνολικής απορρόφησης του αντηλιακού στην υπεριώδη περιοχή. Το κρίσιμο μήκος κύματος ( $\lambda_c$ ) ορίζεται ως το μήκος κύματος που αντιστοιχεί στο 90% του ολοκληρώματος από 290-400 nm, δηλαδή στο 90% του εμβαδού της καμπύλης απορρόφησης και θεωρείται ότι είναι ένα μέτρο του εύρους της αντηλιακής προστασίας, που δείχνει το πόσο καλά απορροφά την ακτινοβολία το προϊόν. Το κρίσιμο μήκος κύματος υπολογίζεται από την παρακάτω εξίσωση:

$$\int_{290}^{\lambda_c} A(\lambda)d\lambda = 0.9 \int_{290}^{400} A(\lambda)d\lambda$$

Όπου  $A(\lambda)$  είναι η απορρόφηση του προϊόντος σε μήκος κύματος  $\lambda$  σε nm.

Δύο προϊόντα το οποία έχουν ίδιο  $\lambda_c$  δεν σημαίνει ότι έχουν την ίδια UVA προστασία. Αν δυο αντηλιακά προϊόντα A και B έχουν το ίδιο  $\lambda_c$  αλλά έχουν τιμές SPF *in vivo*, 15 το προϊόν A και 30 το προϊόν B, αντίστοιχα, τότε σύμφωνα με την εξίσωση υπολογισμού του  $\lambda_c$ , το προϊόν B έχει μεγαλύτερη UVA προστασία από το A.

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

---

## ΑΝΤΗΛΙΑΚΑ ΦΙΛΤΡΑ

Στο κεφάλαιο αυτό πραγματοποιείται η ταξινόμηση των επιτρεπόμενων UV φίλτρων στην Ευρώπη ώστε να γίνει συσχέτιση της χημικής τους δομής με την ικανότητα απορρόφησης της UV ακτινοβολίας. Ακόμα αναλύεται ο μηχανισμός δράσης των αντηλιακών φίλτρων.

## 4. ΑΝΤΗΛΙΑΚΑ ΦΙΛΤΡΑ

### 4.1 ΑΝΤΗΛΙΑΚΑ ΦΙΛΤΡΑ ΣΤΗΝ ΕΥΡΩΠΗ

Τα φίλτρα υπεριώδους ακτινοβολίας είναι ενώσεις που έχουν σχεδιαστεί κυρίως για να προστατεύουν το δέρμα από βλάβη λόγω UVA και UVB ακτινοβολίας. Αυτές οι ενώσεις μπορούν είτε να είναι οργανικοί (χημικοί) απορροφητές, είτε ανόργανοι (φυσικοί) αναστολείς, ανάλογα με τη βάση του μηχανισμού δράσης τους. Τα οργανικά φίλτρα υπεριώδους απορροφούν την υπεριώδη ακτινοβολία και η απορροφημένη ενέργεια παράγει μια διεγερμένη κατάσταση του μορίου, δίνοντάς της υψηλότερο ενεργειακό περιεχόμενο.

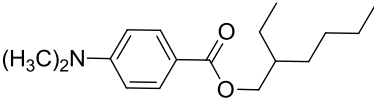
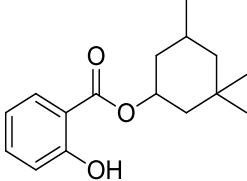
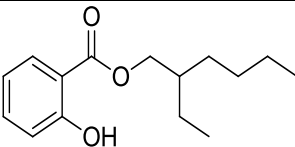
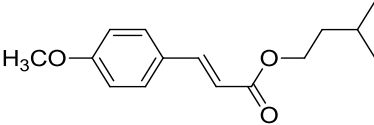
Η περίσσεια ενέργειας διασκορπίζεται με εκπομπή υψηλότερων μηκών κύματος ή με φωτοχημικές διεργασίες, όπως για παράδειγμα ισομερισμό και απελευθέρωση θερμότητας.<sup>[47]</sup>

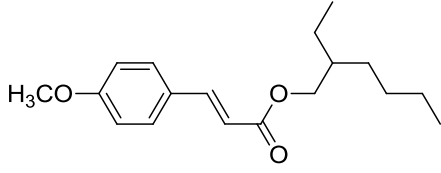
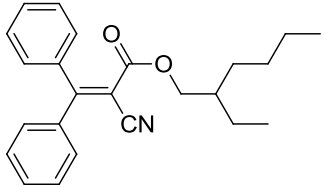
Δεν είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθούν όλες οι ουσίες φίλτρου οπουδήποτε στον κόσμο, αλλά η χρήση τους μπορεί να περιορίζεται σε συγκεκριμένες περιοχές. Οι σημαντικότερες περιοχές για την καταχώριση των φίλτρων UV είναι η Αυστραλία, η Ευρώπη, η Ιαπωνία και οι Ηνωμένες Πολιτείες. Στους **Πίνακες 4** και **5** παρατίθενται τα τρέχοντα φίλτρα UVB και UVA-II. Ο **Πίνακας 4** παρουσιάζει φίλτρα που είναι έλαια, δηλαδή σε υγρή κατάσταση υπό κανονικές συνθήκες και ο **Πίνακας 5** παρουσιάζει φίλτρα που είναι στερεά υπό κανονικές συνθήκες. Τα φίλτρα UVB / UVA-II είναι τα μόνα που μπορούν να υπάρχουν σε ελαιώδη κατάσταση. Ο λόγος για αυτό είναι ότι τα χρωμοφόρα που απορροφούν το φως στην περιοχή UVB / UVA-II είναι γενικά μικρά και οι διαμοριακές δυνάμεις τείνουν να είναι χαμηλότερες. Ωστόσο, υπάρχουν επίσης απορροφητές UVB / UVA-II στη στερεά κατάσταση, οι οποίοι έχουν είτε μεγαλύτερα χρωμοφόρα, είτε περιέχουν ιονικές ομάδες. Όλοι οι γνωστοί απορροφητές ευρέων φάσεων UVA-I ή UV είναι στερεά υπό κανονικές συνθήκες, **Πίνακας 6**.

Δύο φίλτρα, το δινάτριο δισιδουλισόλη και το μεραδιμικό, εμφανίζουν μέγιστη απορρόφηση στα όρια μεταξύ της περιοχής UVA II και UVA-I και αναφέρονται και απεικονίζονται μαζί με τους απορροφητές UVA-I.

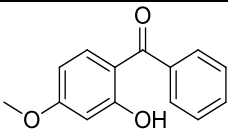
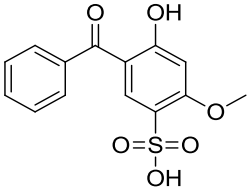
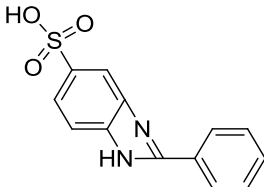
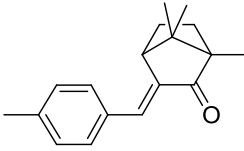
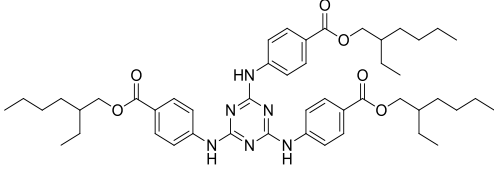
Στις Ηνωμένες Πολιτείες χρησιμοποιούνται συνήθως 10 φίλτρα UVB/UVA-II, λόγω ότι μόνο ένα φίλτρο UVA-I (βουτυλο μεθοξυ διβενζοϋλομεθάνιο, avobenzone) και ένα φίλτρο υπεριώδους ακτινοβολίας UV (zinc oxide, οξείδιο του ψευδαργύρου) γενικά επιτρέπεται να χρησιμοποιούνται σε σκευάσματα. Στην Ευρώπη τέσσερα φίλτρα UVB/UVA-II (amiloxate, ethylhexyl triazone, diethylhexyl butamido triazone, and enzacamene) και δύο ευρέος φάσματος υπεριώδη φίλτρα (bisotrizole και bemotrizinol) αναμένουν επί του παρόντος την έγκριση του FDA μέσω της διαδικασίας TEA (material Time and material Extent Application). Σύμφωνα με τη διαδικασία TEA, ο FDA μπορεί να εγκρίνει καλλυντικά συστατικά ή συνθέσεις εκτός των Ηνωμένων Πολιτειών σε χώρες που αντικατοπτρίζουν τον πληθυσμό των Η.Π.Α., αφού επανεξετάσουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια τους. Ωστόσο, δεδομένου ότι η διαδικασία TEA θεσπίστηκε το 2002, κανένα από τα συστατικά δεν έχει εγκριθεί μέχρι στιγμής από τον FDA.<sup>[48]</sup>

**Πίνακας 4: Φίλτρα UVB / UVA-II – Σε υγρή μορφή στη θερμοκρασία δωματίου.**

INCI International Nomenclature of Cosmetic Ingredients	USAN United States Adopted	Μοριακή Δομή	Μέγιστη συγκέντρωση %	
			USA	Ευρώπη
Ethylhexyl dimethyl PABA (ED-PABA)	Padimate-O		8	8
Homosalate (HMS)	Homosalate		15	10
Ethylhexyl salicylate (EHS)	Octisalate		5	5
Isoamyl methoxycinnamate (IMC)	Amiloxate		TEA Time and Extent Application	10

Ethylhexyl methoxycinnamate (EHMC)	Octinoxate		7.5	10
Octocrylene (OCR)	Octocrylene		-	10

**Πίνακας 5: Φίλτρα UVB / UVA-II – Σε στερεή μορφή.**

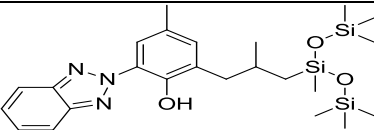
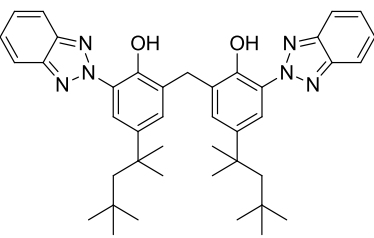
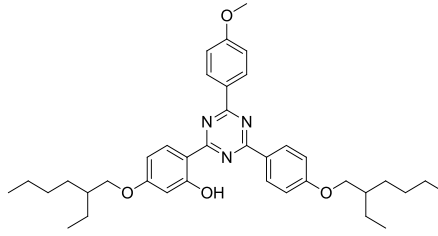
INCI International Nomenclature of Cosmetic Ingredients	USAN United States Adopted	Μοριακή Δομή	Μέγιστη συγκέντρωση %	
			USA	Ευρώπη
Benzophenone-3 (B-3)	Oxybenzone		6	10
Benzophenone-4 (B-4)	Sulisobenzene		10	5
Phenyl benzimidazole sulfonic acid (PBSA)	Ensilizole		4	8
4-Methyl benzylidene camphor (MBC)	Enzacamene		TEA Time and Extent Application	4
Ethylhexyl triazone (EHT)	Octyltriazone		TEA Time and Extent Application	5

Titanium dioxide (TiO <sub>2</sub> )	Titanium dioxide	TiO <sub>2</sub>	25	25
Diethylhexyl butamido triazone (DBT)	“Dibutamidotriazone”		–	10

Πίνακας 6: Φίλτρα UVA-I – Σε στερεή μορφή.

INCI International Nomenclature of Cosmetic Ingredients	USAN United States Adopted	Μοριακή Δομή	Μέγιστη συγκέντρωση %	
			USA	Ευρώπη
Menthyl anthranilate (MA) Meridamate	Merodimate		5	–
Butyl methoxy dibenzoyl methane (BMDBM)	Avobenzone		3	5
Terephthalidene dicamphor sulfonic acid (TDSA)	Ecamsule		NDA New Drug Application	10
Disodium phenyl dibenzimidazole tetrasulfonate (DPDT)	Bisdisulizole disodium		–	10
Diethylamino hydroxybenzoyl hexyl benzoate (DHBB)	Aminobenzophenone		–	10

**Πίνακας 7: Φίλτρα ευρείας φασματικής ακτινοβολίας UV.**

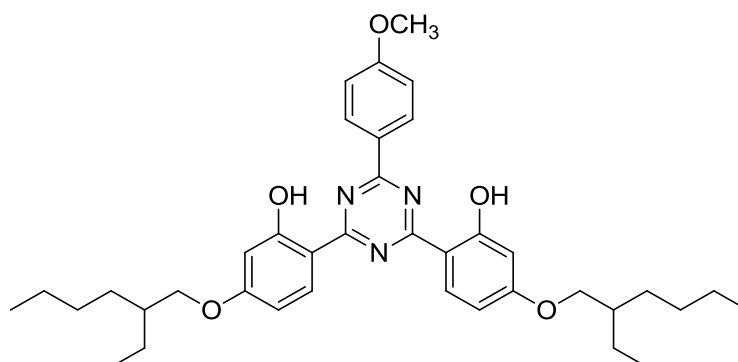
INCI International Nomenclature of Cosmetic Ingredients	USAN United States Adopted	Μοριακή Δομή	Μέγιστη συγκέντρωση %	
			USA	Ευρώπη
Drometrizole trisiloxane (DTS)	-		-	15
Zinc oxide (ZnO)	Zinc oxide	ZnO	25	Υπό έρευνα
Methylene bis- benzotrazolyl tetramethyl- butylphenol (MBBT) Bisoctrizole	Bisoctrizole		TEA Time and Extent Application	10
Bis- ethylhexyloxy methoxyphenyl triazine (BEMT), Bemotrizinol	Bemotrizinol		TEA Time and Extent Application	10

Πολλά από τα νέα φίλτρα υπεριώδων ακτίνων που έχουν σχεδιαστεί στην Ευρώπη έχουν ακολουθήσει μια νέα προσέγγιση των συμβατικών φίλτρων UV. Γενικά περιέχουν πολλαπλά χρωμοφόρα και μερικά είναι τοποθετημένα σε τμήμα πολυμερούς. Τα μοριακά βάρη των περισσότερων από αυτά τα μόρια υπερβαίνουν τα 500 Da και μερικά από αυτά έχουν διατεθεί ως μικροσκοπικά οργανικά σωματίδια σε 50% υδατικές διασπορές.

Την τελευταία δεκαετία είναι εμφανής η ανάγκη για ευρεία προστασία από τις υπεριώδεις ακτίνες. Η δις-αιθυλεξυλοξυφαινόλη μεθοξυφαινυλοτριαζίνη BEMT (bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine), έχει σχεδιαστεί για να ικανοποιεί την παραπάνω απαίτηση, καθώς ανήκει στα αντηλιακά φίλτρα «ευρέους φάσματος».<sup>[49]</sup>



Για την απεικόνιση των γενικών νέων τάσεων στη σύνθεση νέων μορίων, η μοριακή δομή του BEMT παρουσιάζεται εδώ:



Σχήμα 2: Μοριακή δομή του BEMT.

Είναι προφανές ότι επιτυγχάνεται απορρόφηση ευρέος φάσματος λόγω του εκτεταμένου συντονισμού (resonance delocalization) μέσω του πλήρους αρωματικού μορίου. Οι ορθο-υποκαταστάτες (-OH) επεκτείνουν τη μεταφορά ηλεκτρονίων μέσω δεσμού υδρογόνου μεταξύ της φαινολικής ομάδας και του αζώτου στον ετεροκυκλικό δακτύλιο. Ο υποκαταστάτης παρα-μεθοξύ στο BEMT με τη δυνατότητα που έχει να δώσει ηλεκτρόνιο μειώνει τις ενεργειακές απαιτήσεις ακόμη περισσότερο, επεκτείνοντας με αυτό τον τρόπο το  $\lambda_{max}$  απορρόφησης στο μακρύτερο UVA. Η ομάδα φαινυλίου συνδεδεμένη με την τριαζίνη οδηγεί σε απορρόφηση UVB. Η αντίσταση του νερού στο BEMT επιτυγχάνεται με τους δύο υδρόφοβους υποκαταστάτες αιθυλοεξυλίου.

Τα οργανικά χημικά UV φίλτρα που εγκρίθηκαν στις ΗΠΑ, σήμερα μπορούν να ταξινομηθούν ως παράγωγα σε κατηγορίες ενώσεων τα οποία παρατίθενται παρακάτω:

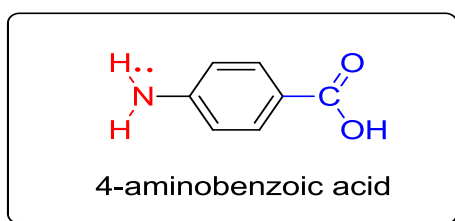
- Παρα-αμινοβενζοϊκό οξύ και παρα-αμινοβενζοϊκοί εστέρες (PABA and p-Aminobenzoates)
- Σαλικυλικοί εστέρες (Salicylates)
- Κιναμωμικοί εστέρες (Cinnamates)
- Βενζοφαινόνες
- Ανθρανιλικό εστέρες (anthranilates)
- Παράγωγα καμφοράς (Camphor derivatives)
- Διβενζοϋλομεθάνια (Dibenzoylmethanes)

- Διάφορες ενώσεις

Οι παραπάνω κατηγορίες οργανικών μορίων θα επανεξεταστούν παρακάτω για να διευκρινιστεί η σχέση μεταξύ της χημικής τους δομής, της ικανότητας UV απορρόφησης και των φυσικοχημικών τους ιδιοτήτων.

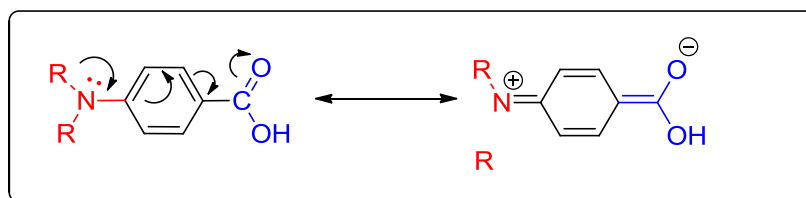
#### 4.2 ΠΑΡΑ-ΑΜΙΝΟΒΕΝΖΟΪΚΟ ΟΞΥ ΚΑΙ ΠΑΡΑ-ΑΜΙΝΟΒΕΝΖΟΪΚΟΙ ΕΣΤΕΡΕΣ (PABA AND P-AMINOBENZOATES)

Το PABA ήταν ένα δημοφιλές αντηλιακό στη δεκαετία του 1950 και του 1960. Το παρα-αμινοβενζοϊκό οξύ (PABA) ως ένας ισχυρός απορροφητής UVB, έχει μέγιστη απορρόφηση στα 290 nm και μοριακό συντελεστή απόσβεσης ( $\epsilon^2$ ) 14.000. Η χημική του δομή δείχνει την παρουσία δυο δραστικών λειτουργικών ομάδων, της αμινομάδας και της καρβοξυλομάδας, υποκατεστημένων σε θέση παρα- στον βενζολικό δακτύλιο, όπως φαίνεται στο παρακάτω σχήμα:



Σχήμα 3: Παρα-αμινοβενζοϊκό οξύ (PABA).

Αυτή η ιδιαίτερη διαμόρφωση μιας ομάδας που λειτουργεί ως δότης ηλεκτρονίων ( $-NH_2$ ) τοποθετημένης σε παρα θέση σε σχέση με μια ομάδα που είναι δέκτης ηλεκτρονίων ( $-COOH$ ) επιτρέπει τον αποτελεσματικό απεντοπισμό του ηλεκτρονίου, όπως φαίνεται στο παρακάτω σχήμα.

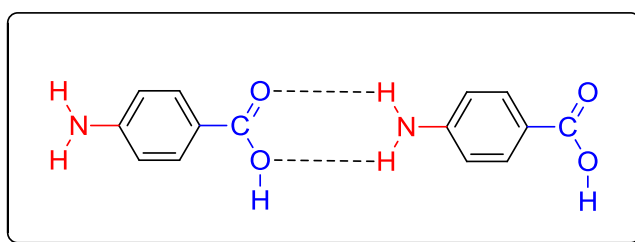


Σχήμα 4: Απεντοπισμός ηλεκτρονίου στο παρα-αμινοβενζοϊκό οξύ.

Κβαντομηχανικοί υπολογισμοί απέδειξαν ότι αυτή η ενέργεια απομακρύνσεως του ηλεκτρονίου αντιστοιχεί στις ηλεκτρονικές μεταπτώσεις που συνδέονται με την

UVB περιοχή του ηλιακού φάσματος. Η παρουσία αυτών των δύο εξαιρετικά πολικών ομάδων, της αμινομάδας και της καρβοξυλομάδας, που βρίσκονται μακριά η μια από την άλλη (σε παρα θέση), προξενεί μια σειρά προβλημάτων που καθιστούν την χρήση αυτού του προϊόντος λιγότερο ελκυστική στο εμπόριο, και συγκεκριμένα:

- Οι ελεύθερες αμίνες τείνουν να οξειδώνονται ταχέως στον αέρα και ως εκ τούτου παράγουν χρώματα.
- Οι αμίνες και οι καρβοξυλομάδες είναι εξαιρετικά πολικές ομάδες που τείνουν να δημιουργήσουν δεσμούς υδρογόνου, όπως φαίνεται στο παρακάτω **Σχήμα 5**.



Σχήμα 5: Δεσμοί υδρογόνου μεταξύ αμινομάδας και καρβοξυλομάδας.

Η ενδομοριακή σύνδεση μέσω δεσμών υδρογόνου οδηγεί στην αυξημένη συσχέτιση μεταξύ των μορίων, παράγοντας μια κρυσταλλική φυσική κατάσταση. Αυτή η κρυσταλλική δομή θέτει διάφορους περιορισμούς, όσον αφορά την ελεύθερη χρήση του προϊόντος στη σύνθεση καλλυντικών. Ένα κατάλληλο μαλακτικό είναι απαραίτητο να χρησιμοποιείται ώστε να εξασφαλίζεται η ταχεία και διαρκής διάλυση του PABA στο σκεύασμα.

- Η παρουσία τόσο της πολικής αμίνης, όσο και της ομάδας του καρβοξυλικού οξέος έχει ως αποτέλεσμα υψηλή υδατοδιαλυτότητα της αντηλιακής ουσίας, λόγω της δέσμευσης υδρογόνου με τα μαλακτικά. Επιπλέον οι δεσμοί υδρογόνου που δημιουργούνται με τους πολικούς διαλύτες έχουν σαν αποτέλεσμα την μετατόπιση του  $\lambda_{\max}$  από 293 nm σε μη πολικούς διαλύτες στα 266 nm σε πολικούς διαλύτες.<sup>[50]</sup>
- Ένα επιπλέον πρόβλημα αποτελούν οι αλλαγές στο pH του σκευάσματος που προκαλούν οι υποκαταστάτες του καρβοξυλικού οξέος και της αμίνης.

Εκτός από τους προαναφερθέντες χημικούς περιορισμούς του PABA, αρκετές αναφορές τη δεκαετία του 1980 δημιουργούν αμφιβολίες σχετικά με το κατά πόσο

αυτό είναι ασφαλές να χρησιμοποιείται ως UV φίλτρο.<sup>[51]</sup> Αυτός είναι και ο λόγος για τον οποίο μειώθηκε σημαντικά η χρήση του ως αντηλιακός παράγοντας, σε παγκόσμιο επίπεδο.

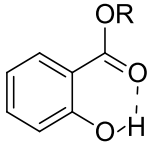
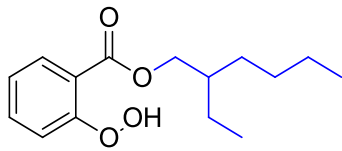
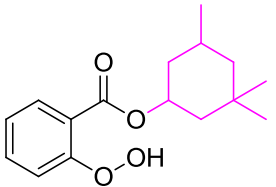
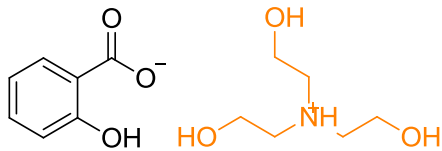
Οι ερευνητές στον τομέα των αντηλιακών ανταποκρίθηκαν στην ανάγκη των καταναλωτών για καλύτερα UV φίλτρα, χρησιμοποιώντας ως αρχικό μόριο το PABA. Συνέθεσαν το Padimate-O για να προστατεύσουν τις αμινομάδες και τις καρβοξυλικές ομάδες από τις μεταβολές του pH και από τις δυνητικές χημικές αντιδράσεις. Αποτελούσε το απόλυτο στα αντηλιακά όσον αφορά τον σχεδιασμό, καθώς οι διαμοριακές σύνδεσεις που οδηγούσαν σε όλες αυτές τις ανεπιθύμητες ιδιότητες που αναφέρθηκαν παραπάνω, μειώθηκαν. Η αλλαγή στη δομή επίσης οδήγησε σε ένα UV φίλτρο που ήταν υγρό αντί για κρυσταλλικό στερεό και επιπλέον μείωσε τα προβλήματα που συνδέονται με την πρωτοταγή αμίνη και την καρβοξυλική ομάδα που περιγράφονται παραπάνω. Ο μοριακός συντελεστής απόσβεσης είναι από τους μεγαλύτερους που βρέθηκαν ποτέ σε UVB φίλτρο στις Ηνωμένες Πολιτείες, ( $\epsilon=27.300$ ). Είναι δηλαδή σχεδόν διπλάσιος από αυτόν του PABA ( $\epsilon=14.000$ ) και σε αυτήν την περίπτωση επιδρά ο διαλύτης και μετατοπίζει την απορρόφηση  $\lambda_{max}$  από 300 nm σε μη πολικούς διαλύτες στα 316 nm στους πολικούς. Έχει αναφερθεί ότι δεν έχει καλή φωτοσταθερότητα και γι' αυτό η χρήση του έχει μειωθεί σε παγκόσμιο επίπεδο.

Τα παράγωγα εστέρος του PABA περιλαμβάνουν το octyl dimethyl PABA, το amyl dimethyl PABA (padimate A) και τη γλυκερόλη PABA. Αυτά τα παράγωγα έχουν γίνει πιο δημοφιλή για χρήση σε αντηλιακά προϊόντα λόγω της υψηλότερης συμβατότητας με άλλα καλλυντικά σκευάσματα και μειωμένης τάσης για χρώση. Οι αναφορές της φωτοαλλεργίας στο PABA και τις αντίστοιχες εστερικές του ουσίες, ωστόσο, οδήγησαν στην απομάκρυνσή του σχεδόν από την παραγωγή αντηλιακών.

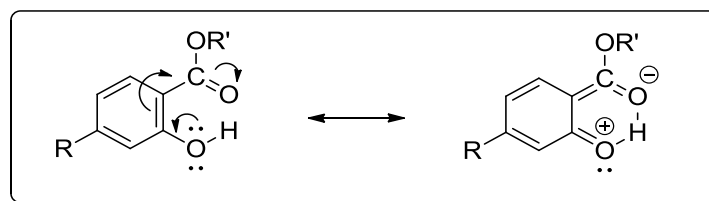
### **4.3 ΣΑΛΙΚΥΛΙΚΟΙ ΕΣΤΕΡΕΣ (SALICYLATES)**

Τα σαλικυλικά ήταν τα πρώτα φίλτρα UVR που χρησιμοποιήθηκαν σε αντηλιακά σκευάσματα.

Πίνακας 8: Χημικές δομές σαλικυκών εστέρων.

Γενική χημική δομή σαλικυλικών εστέρων.		
		
octisalate.	homosalate.	trolamine salicylate
		

Είναι ορθο-δι-υποκατεστημένες ενώσεις, οι οποίες επιτρέπουν τον σχηματισμό εσωτερικών δεσμών υδρογόνου στο ίδιο το μόριο και με αυτό τον τρόπο μειώνουν την ικανότητα των ηλεκτρονίων να αλληλεπιδρούν με άλλα συστατικά ή διαλύτες ή βιολογικά υποστρώματα και περιορίζουν τις ενεργειακές απαιτήσεις για να μετακινηθούν τα ηλεκτρόνια στη φωτοχημική διεγερμένη κατάσταση.



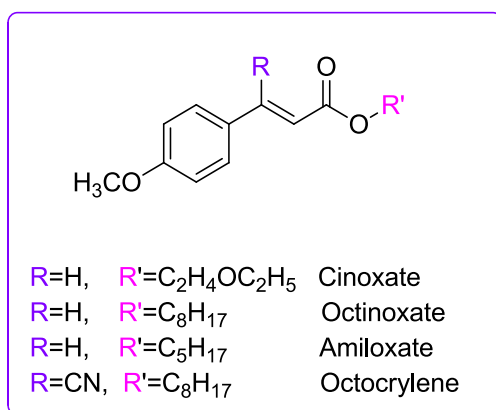
Σχήμα 6: Η δημιουργία δεσμών υδρογόνου των σαλικυκών εστέρων.

Αν και εμφανίζουν απορρόφηση στα 300 nm, είναι σχετικά ασθενείς UV απορροφητές. Αυτό οφείλεται στη ορθο διάταξη της φαινολικής ομάδας με την ογκώδη ομάδα των καρβοξυλικών εστέρων που προκαλεί στερεοχημικό συνωστισμό και υψηλή τάση στο μόριο. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την απόκλιση των δυο υποκαταστατών από το επίπεδο και με αυτό τον τρόπο εμποδίζεται η μετάπτωση των ηλεκτρονίων από την θεμελιώδη στην διεγερμένη κατάσταση. Ως εκ τούτου μειώνεται η μοριακή απορροφητικότητα.

Οι σαλικυλικοί εστέρες επειδή είναι ασφαλείς, ήπιες και σταθερές ουσίες και ενσωματώνονται εύκολα σε καλλυντικά σκευάσματα, πολλές φορές χρησιμοποιούνται για τη διαλυτοποίηση άλλων, συνήθως αδιάλυτων καλλυντικών συστατικών, όπως οι βενζοφαινόνες. Από τα σαλικυλικά που κυκλοφορούν σήμερα στην αγορά, το homosalate και το σαλικυλικό αιθυλξεύλιο (ethylhexyl salicylate) είναι τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα σε αντηλιακά σκευάσματα.

#### 4.4 ΚΙΝΝΑΜΩΜΙΚΟΙ ΕΣΤΕΡΕΣ (CINNAMATES)

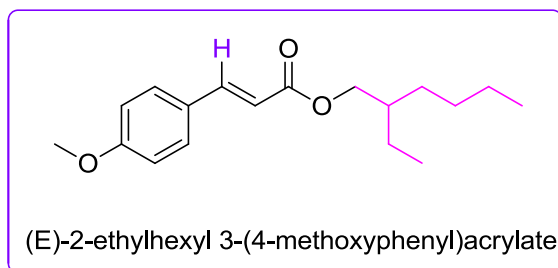
Τα κινναμωμικά έχουν ένα επιπλέον συζυγιακό α,β-ακόρεστο καρβονυλικό σύστημα, επιτρέποντας έτσι το ηλεκτρόνιο να απεντοπιστεί σε όλο το μόριο. Η ενέργεια που αντιστοιχεί στην εν λόγω ηλεκτρονιακή μετάπτωση, αντιστοιχεί σε μήκος κύματος 310 nm και σε έναν αρκετά ισχυρό συντελεστή μοριακής απορροφητικότητας ( $\epsilon > 23.000$ ).



Σχήμα 7: Χημική δομή κινναμωμικών εστέρων..

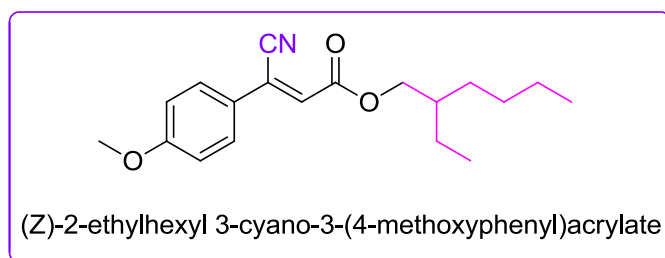
Οι κινναμωμικοί εστέρες κυρίως το octinoxate (octyl methoxycinnamate OMC), θεωρούνται σήμερα από τα πιο δημοφιλή αντηλιακά προστατεύοντας από τις ακτίνες UV-B (πολύ ισχυρή απορρόφηση στα 310 nm). Ο οκτυλ-μεθοξυ-κινναμικός εστέρας (OMC) εμφανίζεται σε δυο στερεοϊσομερείς μορφές, τη cis και trans με τη δεύτερη να έχει υψηλότερο συντελεστή απόσβεσης και να αποτελεί την πρωταρχική μορφή. Επιπλέον, είναι γνωστό ότι η αποτελεσματικότητά του μειώνεται εξαιτίας της φωτοευαισθησίας. Όταν χρησιμοποιείται μόνος, μπορεί να επιτύχει SPF 6-8, ενώ άλλες αναφορές δείχνουν τη μείωση των τιμών SPF όταν ο οκτυλ-μεθοξυ-κινναμικός εστέρας χρησιμοποιείται συνδυαστικά με την αβοβενζόνη.<sup>[23]</sup>

Το OMC έχει ιδιαίτερα χαρακτηριστικά καθιστώντας το ιδανικό αντηλιακό φίλτρο. Δεν είναι υδατοδιαλυτό, είναι πολύ ασφαλές, χημικά αδρανές και σταθερό σε UV, έχει ελάχιστη διαδερμική απορρόφηση και οσμή, δεν χρωματίζει το γαλάκτωμα και έχει σχετικά χαμηλό κόστος.



Σχήμα 8: Χημική δομή octinoxate.

Ένα άλλο παράγωγο του κινναμωμικού οξέος εγκεκριμένο για χρήση σήμερα είναι το octocrylene (2-ethyl hexyl-2-cyano-3, 3-diphenyl acrylate) με  $\lambda_{\max} = 303 \text{ nm}$  και μοριακή απορροφητικότητα  $\epsilon = 12.600$ . Αυτό δεν είχε ευρεία αποδοχή λόγω του υψηλού κόστους, του ανοικτού κίτρινου χρώματος και του μέτριου συντελεστή απόσβεσης. Ωστόσο έχει εγκριθεί για χρήση στις ΗΠΑ σε επίπεδα έως 10%. Τα τελευταία χρόνια διαπιστώθηκε ότι το octocrylene αυξάνει την φωτοσταθερότητα των συνθέσεων που περιέχουν βουτυλο μεθοξύ διβενζοϋλομεθάνιο (avobenzene), επιπλέον είναι διαλυτό στα έλαια και αδιάλυτο στο νερό, ιδιότητες που το καθιστούν κατάλληλο για χρήση στα περισσότερα αδιάβροχα αντηλιακά σκευάσματα βελτιώνοντας την υδατο-αντίστασή τους.<sup>[30]</sup>

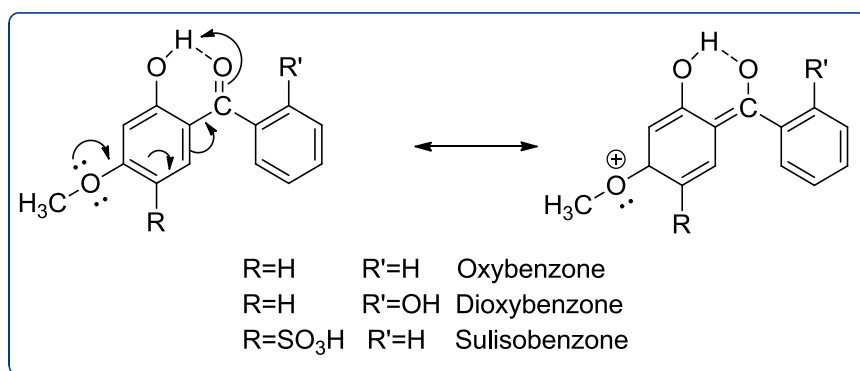


Σχήμα 9: Χημική δομή octocrylene.

#### 4.5 BENZOΦΑΙΝΟΝΕΣ

Οι βενζοφαινόνες είναι παράγωγα διβενζοϋλομεθανίου (dibenzoylmethane) που ανήκουν στην κατηγορία αρωματικής κετόνης. Ανάγονται εύκολα, απαιτώντας

χαμηλό κβαντικό επίπεδο ενέργειας, έχουν επομένως μεγαλύτερο μήκος κύματος για τη μετάβαση σε ηλεκτρόνια. Ο απεντοπισμός συντονισμού στις βενζοφαινόνες, υποβοηθείται από την ύπαρξη μιας ομάδας που είναι δότης ηλεκτρονίων, είτε στην ορθο, είτε στη παρα θέση ή και στις δυο θέσεις. Η ομάδα που είναι δέκτης ηλεκτρονίων, στη προκειμένη περίπτωση το καρβονύλιο, συμμετέχει στο φαινόμενο του συντονισμού, για τον απεντοπισμό του ηλεκτρονίου.



Σχήμα 10: Η χημική δομή των βενζοφαινονών και η σχηματική απεικόνιση απεντοπισμού του ηλεκτρονίου.

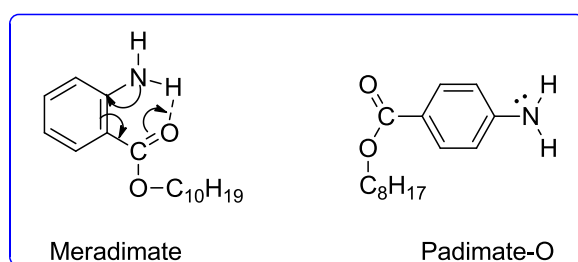
Τα κύρια μειονεκτήματα στη χρήση των βενζοφαινονών ως φίλτρα UV εστιάζονται στην ασφάλειά τους, καθώς οι αρωματικές κετόνες μπορούν να υδρολύονται *in vivo*, παράγοντας παραπροϊόντα τα οποία το σώμα μπορεί να μεταβολίσει (ένας μηχανισμός αποτοξίνωσης). Επιπλέον η στερεά τους κατάσταση δημιουργεί δυσκολίες στη διαλυτοποίηση για χρήση σε καλλυντικά σκευάσματα και έχουν μέτριους συντελεστές απόσβεσης. Ακόμα οι βενζοφαινόνες είναι κετόνες, που είναι πιθανό να εμφανίσουν αποχρωματισμό όταν χρησιμοποιούνται παρουσία πρωτοταγών ή δευτεροταγών αμινών (σχηματισμός βάσης Schiff).

Οι αρωματικές κετόνες συντονίζονται πιο εύκολα, συνεπώς απαιτούν μικρότερη κβαντική ενέργεια και άρα υψηλότερο μήκος κύματος (άνω των 320nm). Γι' αυτό το λόγο χρησιμοποιούνται ως UVA φίλτρα. Όμως η απορρόφηση εμφανίζει δυο μέγιστα, ένα  $\lambda_{\max}$  στα 290 nm (UVB) και ένα άλλο γύρω στα 330nm όπου είναι οριακά μέσα στη UVA περιοχή. Οι βενζοφαινόνες επομένως αποτελούν απορροφητές UVA (όμως είναι στην πραγματικότητα πρωτίστως απορροφητές UVB με ελαφρά κορυφή UVA). Σπάνια χρησιμοποιούνται μόνες, κυρίως συνδυάζονται με ενώσεις που απορροφούν UVB για να δώσουν υψηλούς SPF.



#### 4.6 ΑΝΘΡΑΝΙΛΙΚΟΙ ΕΣΤΕΡΕΣ (ANTHRANILATES)

Οι ανθρανιλικοί εστέρες, όπως ο ανθρανιλικός μεθυλεστέρας (methyl antranilate), είναι ορθο-διϋποκατεστημένοι αμινοβενζοϊκοί εστέρες. Αυτό επιτρέπει εύκολη απομάκρυνση ηλεκτρονίων και μετατόπιση της μέγιστης απορρόφησης.<sup>[30]</sup> Αυτή η κατηγορία ενώσεων χρησιμοποιείται για UV φίλτρα. Το Meradimate έχει απορρόφηση  $\lambda_{max}$  στα 336 nm ενώ το Padimate-O, παρα-διϋποκατεστημένος αμινοβενζοϊκός εστέρας, απορροφά μόλις στα 307 nm. (Σχήμα 14)

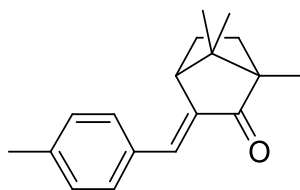


Σχήμα 11: Οι χημικές δομές του Meradimate και του Padimate-O.

Η μεγάλη διαφορά των 29 nm οφείλεται σαφώς στην ευκολία απεντοπισμού του ηλεκτρονίου σε ορθο-υποκατεστημένες ενώσεις, γεγονός που οδηγεί επίσης σε ένα χαμηλότερο συντελεστή μοριακής απόσβεσης  $\epsilon$  στα ανθρανιλικά σε σχέση με των παρα-αμινοβενζοϊκών εστέρων, με έναν τρόπο ανάλογο με αυτόν που περιγράφεται για τα σαλικυλικά. Και σε αυτή την περίπτωση, η όρθο διάταξη προκαλεί στερεοχημική παρεμπόδιση και τάση στο μόριο και ως εκ τούτου αποκλίνουν οι δυο υποκαταστάτες από το επίπεδο, μειώνοντας την ένταση της απορρόφησης. Το φαινόμενο ονομάζεται "όρθο επίδραση" και έχει παρατηρηθεί σε πολλές οργανικές ενώσεις.

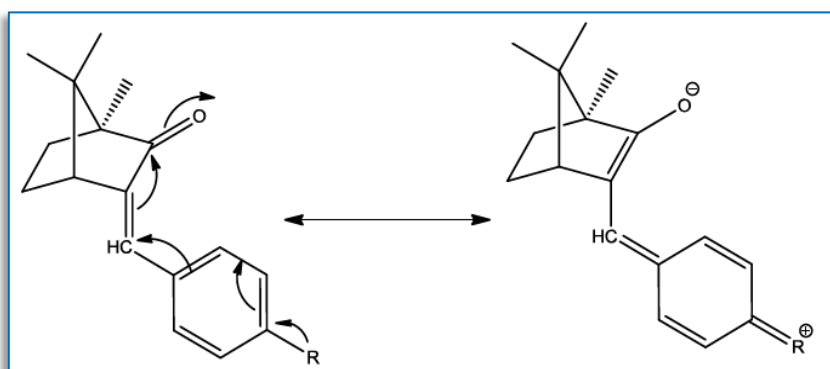
#### 4.7 ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΚΑΜΦΟΡΑΣ (CAMPHOR DERIVATIVES)

Τα παράγωγα καμφοράς είναι δικυκλικές ενώσεις με υψηλούς συντελεστές απόσβεσης. Με εξαίρεση ένα, όλα τα υπόλοιπα είναι στερεά με υψηλή μοριακή απορροφητικότητα  $\epsilon > 20.000$  και απορροφούν στην UV-B περιοχή στα 290-300 nm.



Σχήμα 12: Η χημική δομή της 4-Methyl benzylidene camphor (enzacamene).

Έχουν εγκριθεί για χρήση στην Ευρώπη αλλά μόνο η enzacamene εξετάζεται για χρήση στις ΗΠΑ. Η φωτοσταθερότητα των ενώσεων αυτών οφείλεται στον απεντοπισμό του ηλεκτρονίου στο μόριο λόγω συντονισμού, όπως φαίνεται στο παρακάτω Σχήμα 16.

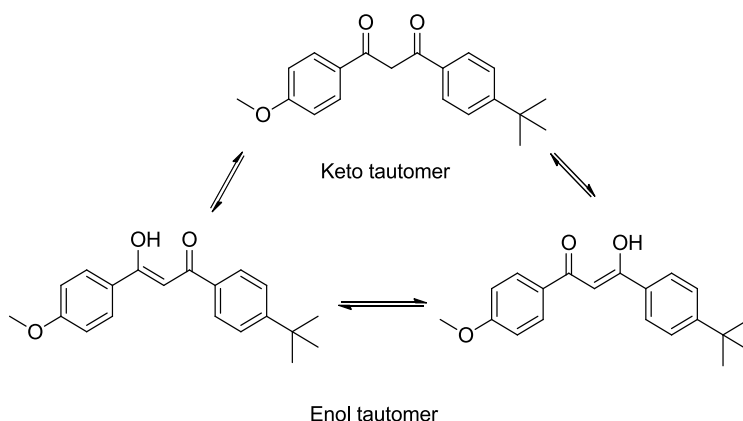


Σχήμα 13: Απεικόνιση απεντοπισμού του ηλεκτρονίου λόγω συντονισμού στην enzacamene.

#### 4.8 ΔΙΒΕΝΖΟΥΛΟΜΕΘΑΝΙΑ (DIBENZOYLMETHANES)

Τα διβενζουλόμεθάνια είναι υποκατεστημένες δικετόνες που εμφανίζουν ταυτομέρεια κετόνης-ενόλης η οποία προσδίδει τα χαρακτηριστικά των φίλτρων UV (ενολική μορφή). Η κετονική μορφή έχει  $\lambda_{\max}$  στα 260 nm και είναι υπεύθυνη για την υψηλή φωτο-ισομέρεια, με αποτέλεσμα σημαντική απώλεια της προστατευτικής ισχύος. Η ενολική μορφή έχει  $\lambda_{\max}$  άνω των 350 nm. Αυτές οι ενώσεις έχουν εξαιρετικά υψηλούς συντελεστές μοριακής αποσβέσεως, αλλά χαμηλή φωτοσταθερότητα.

Ένα από τα σημαντικότερα παράγωγα αυτής της κατηγορίας είναι το βουτυλο μεθοξυ διβενζουλόμεθάνιο (avobenzone), το οποίο αποτελεί ένα από τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα εφαρμοζόμενα φίλτρα σε αντηλιακά προϊόντα, με την κύρια απορρόφησή του στην περιοχή UVA του φάσματος.<sup>[52]</sup>



**Σχήμα 14: Keto-enol ταυτομερή του f Butyl methoxy dibenzoylmethane (Avobenzone).**

Το βουτυλο μεθοξυ διβενζοϋλομεθάνιο είναι ένα φίλτρο υπεριώδους ακτινοβολίας, το οποίο είναι ευαίσθητο στη φωτοαποδόμηση, με πιθανό αποτέλεσμα να χάνει τον φωτοπροστατευτικό χαρακτήρα του κατά την έκθεση σε υπεριώδες φως. Αυτή η φωτοαστάθεια οφείλεται στην ικανότητά του να υποστεί ταυτομερισμό κετο-ενόλης. Η μορφή ενόλης, η οποία είναι η κύρια μορφή, απορροφά στην περιοχή UVA, αλλά η έκθεση στο υπεριώδες φως προκαλεί μετατόπιση της ισορροπίας προς την επικράτηση της μορφής δικετο, η οποία απορροφά στην περιοχή UVC, που δεν παρέχει πλέον κατάλληλη προστασία από τον ήλιο.<sup>[53]</sup>

Τέλος ενώ η μέγιστη συγκέντρωση βουτυλο μεθοξυ διβενζοϋλομεθανίου σε αντηλιακά προϊόντα είναι 5% στην Αυστραλία και την Ευρώπη, στις Ηνωμένες Πολιτείες είναι μόνο 3%.<sup>[54]</sup>

## 4.9 ΑΝΟΡΓΑΝΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ

### *ΔΙΟΞΕΙΔΙΟ ΤΟΥ ΤΙΤΑΝΙΟΥ*

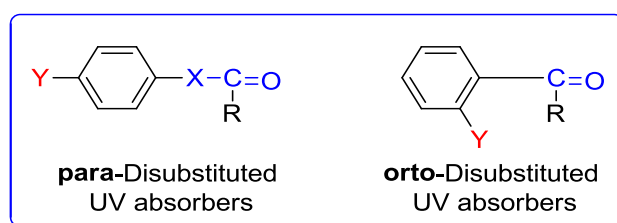
Το διοξείδιο του τιτανίου δεν είχε λάβει έγκριση για πολλά χρόνια λόγω της κακής αισθητικής του (λεύκανση του δέρματος). Η χρήση του ωστόσο, έχει αυξηθεί με την παρουσία του σε μικροσκοπικές ποσότητες, ώστε να αντιμετωπίζεται το παραπάνω πρόβλημα. Επιπλέον, το διοξείδιο του τιτανίου εμφανίζεται σε δύο κρυσταλλικές μορφές (anatase και rutile). Ενώ και οι δύο έχουν δυνατότητες αποκλεισμού / απορρόφησης UV, η χρήση του rutile προτιμάται επειδή είναι πολύ πιο φωτοσταθερό.

## ΟΞΕΙΔΙΟ ΤΟΥ ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΥ

Αυτό το υλικό αν και έχει χρησιμοποιηθεί εδώ και πολλά χρόνια στα καλλυντικά, δεν ήταν στον αρχικό κατάλογο των 21 αντηλιακών που εγκρίθηκαν από το FDA. Ωστόσο, χάρη στην αποτελεσματικότητά του καθώς και το μικρό μέγεθος των σωματιδίων, βρίσκει ευρεία χρήση σε σκευάσματα αντηλιακής προστασίας.

### 4.10 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΑΝΤΗΛΙΑΚΩΝ ΦΙΛΤΡΩΝ

Τα UV φίλτρα είναι γενικά αρωματικές ενώσεις συζευγμένες με μια ομάδα που είναι δέκτης ηλεκτρονίων (καρβonyλομάδα C=O) ή είναι συζευγμένες με ένα διπλό δεσμό (X) και με μία ομάδα που είναι δότης ηλεκτρονίων (αμίνη, υδροξύλιο, μεθοξύ ομάδα) η οποία είναι υποκατεστημένη σε θέση όρθο ή πάρα του αρωματικού δακτυλίου όπως φαίνεται στο σχήμα:

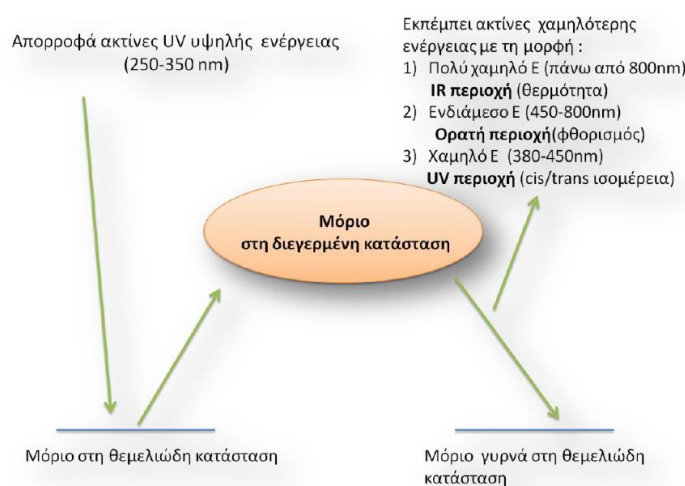


Σχήμα 15: Γενική δομή UV φίλτρων.

Χημικές ενώσεις που έχουν αυτή τη διαμόρφωση απορροφούν τα επιβλαβή βραχέα κύματα UV (υψηλής ενέργειας,  $\lambda=200-400$  nm) και μετατρέπουν την υπόλοιπη ενέργεια σε αβλαβή μακρά κύματα (χαμηλότερης ενέργειας,  $\lambda>400$  nm). Κβαντομηχανικοί υπολογισμοί έχουν δείξει ότι η ενέργεια των κβάντων ακτινοβολίας που υπάρχουν στις UVB και UVA περιοχές είναι της ίδιας τάξης μεγέθους με την ενέργεια συντονισμού για τον απεντοπισμό του ηλεκτρονίου από τις αρωματικές ενώσεις. Επομένως, η απορροφούμενη ενέργεια στην υπεριώδη περιοχή αντιστοιχεί στην ενέργεια που απαιτείται για να προκαλέσει μια “φωτοχημική διέγερση” στο μόριο αντηλιακής προστασίας. Η αντηλιακή χημική ουσία απορροφά τη UV ακτινοβολία και διεγείρεται, δηλαδή μεταβαίνει από την θεμελιώδη κατάσταση σε υψηλότερη ενεργειακή στάθμη. Καθώς το διεγερμένο μόριο επιστρέφει στη θεμελιώδη κατάσταση, εκπέμπεται ενέργεια μικρότερης τάξης μεγέθους από εκείνη

που απορροφήθηκε αρχικά για να προκαλέσει τη διέγερση (μεγαλύτερα μήκη κύματος).

Η ακτινοβολία μεγαλύτερου μήκους κύματος εκπέμπεται με διαφορετικούς τρόπους. Εάν η απώλεια ενέργειας είναι αρκετά μεγάλη, δηλαδή, το μήκος κύματος της εκπεμπόμενης ακτινοβολίας βρίσκεται στην υπέρυθη περιοχή τότε θα γίνει αντιληπτή ως μια ήπια θερμική ακτινοβολία στο δέρμα. Αυτό το αποτέλεσμα της μικρής ποσότητας θερμότητας δεν ανιχνεύεται, επειδή το δέρμα δέχεται πολύ μεγαλύτερη επίδραση θερμότητας, καθώς είναι άμεσα εκτεθημένο στη θερμότητα του ήλιου. Αν η εκπεμπόμενη ενέργεια βρίσκεται στην ορατή περιοχή, τότε το μόριο μπορεί να αποβάλλει μέρος της απορροφούμενης ενέργειας με ακτινοβολία φθορισμού (Fluorescence) ή φωσφορισμού (Phosphorescence). Αυτό το φαινόμενο είναι συνηθισμένο στα αντηλιακά ιμιδαζολίνης (imidazoline) στα οποία μπορεί να παρατηρηθεί μία ελαφρά γαλαζωπή θολότητα πάνω στο δέρμα ή στο καλλυντικό σκεύασμα. Στην πιο ακραία περίπτωση, η εκπεμπόμενη ακτινοβολία είναι ενεργειακά ικανή (χαμηλότερο μήκος κύματος) να αναγκάσει ένα κλάσμα αντηλιακού μορίου να αντιδράσει φωτοχημικά, προκαλώντας cis-trans ισομέρεια ή κετο-ενολικό φωτοχημικό ισομερισμό μετατοπίζοντας ήπια το  $\lambda_{\max}$  της χημικής ουσίας.<sup>[55]</sup>



Εικόνα 6: Σχηματική απεικόνιση της διαδικασίας απορρόφησης της υπεριώδους ακτινοβολίας από ένα αντηλιακό φίλτρο.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

---

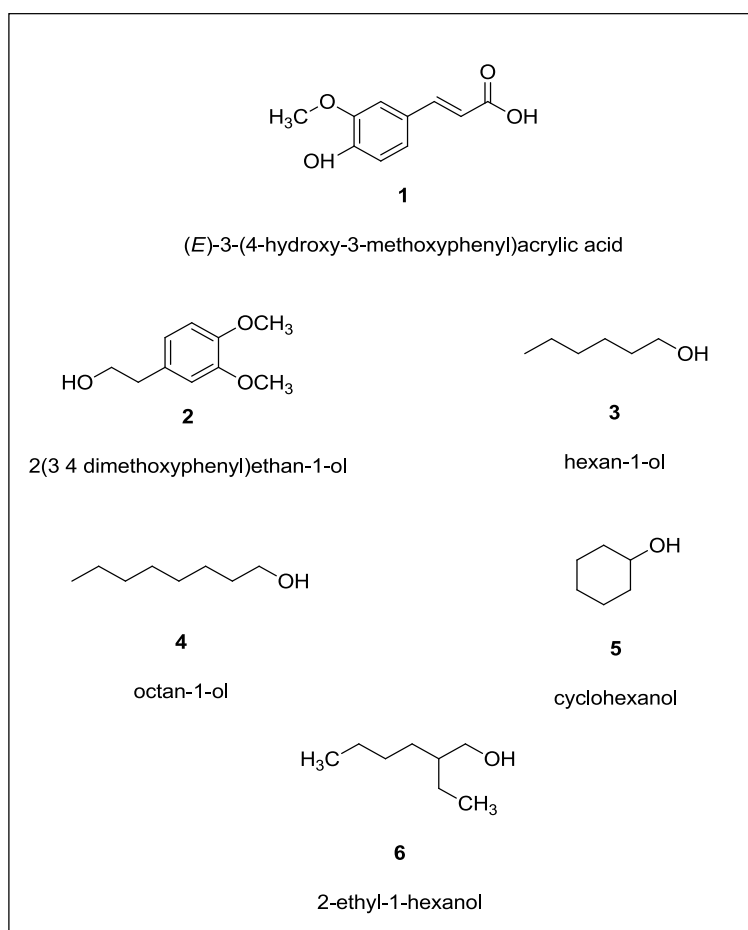
### ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΝΕΩΝ ΕΣΤΕΡΩΝ

Στο κεφάλαιο αυτό  
παρουσιάζονται οι μέθοδοι  
σύνθεσης και οι μηχανισμοί των  
αντιδράσεων που έλαβαν χώρα,  
προκειμένου να συντεθούν οι  
επιθυμητές ενώσεις.

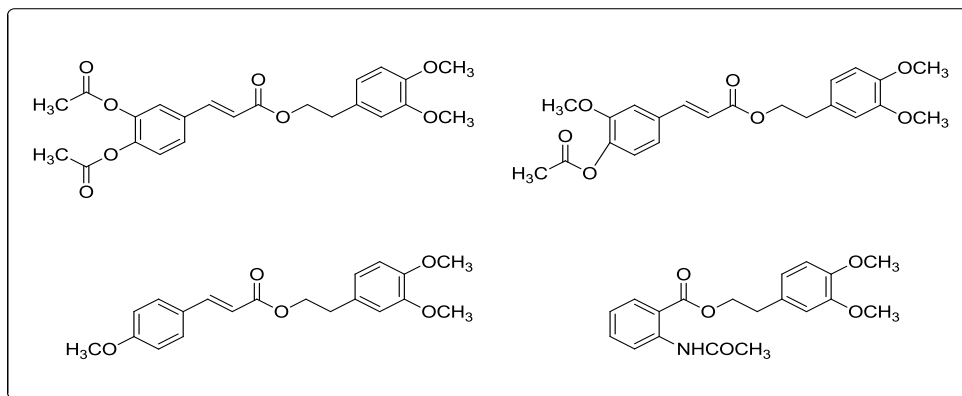
## 5. ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΝΕΩΝ ΕΣΤΕΡΩΝ

Στόχος της παρούσας διπλωματικής, είναι ο σχεδιασμός και η εφαρμογή συνθετικών μεθοδολογιών, με σκοπό τη σύνθεση νέων μορίων τα οποία θα αξιολογηθούν στη συνέχεια ως προς την φωτοπροστατευτική τους δράση, υπολογίζοντας τον δείκτη ηλιακής προστασίας (Sun Protection Factor, SPF) των ενώσεων *in vitro* μέσω φασματοσκοπίας υπεριώδους UV.

Για την διπλωματική αυτή εργασία, επιλέχθηκε να παρασκευαστούν εστέρες του φερουλικού οξέος με μια σειρά πέντε αλκοολών (3,4-διμεθοξυ-φαινυλαιθανόλη, εξανόλη, οκτανόλη, κυκλοεξανόλη, 2-αιθυλο-1-εξανόλη) (Σχήμα 16). Η αφορμή για την εκτέλεση των πειραμάτων δόθηκε από τις αξιολογες ιδιότητες που παρουσίασαν μόρια-οδηγοί παρόμοιας φύσης, τα οποία αποτελούν παλιότερη ερευνητική δραστηριότητα του Εργαστηρίου Οργανικής Χημείας (Σχήμα 17).

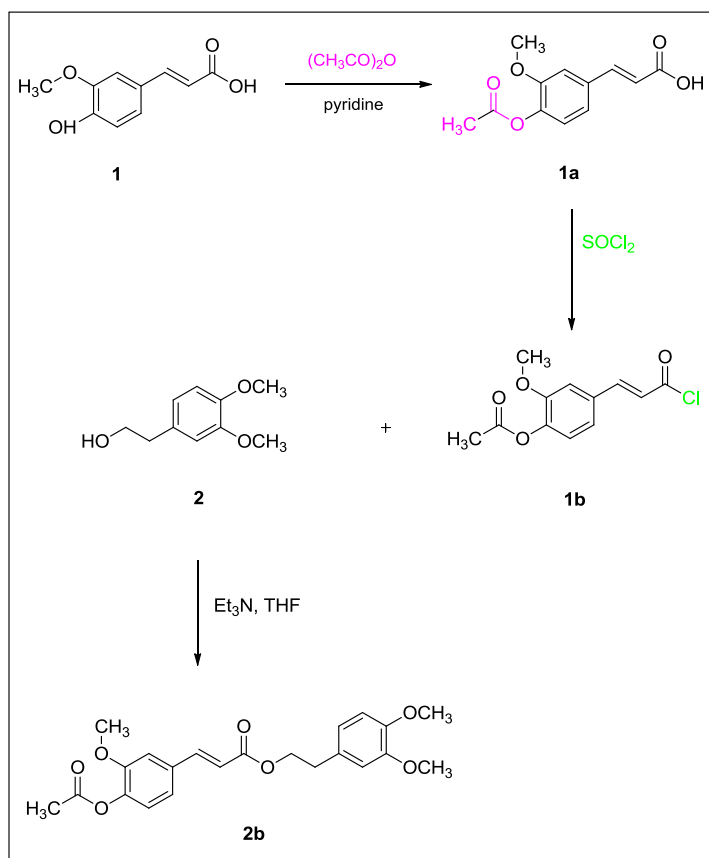


Σχήμα 16: Φερουλικό οξύ (1), Αλκοόλες [ διμεθόξυ-φαινυλαιθανόλη (2), εξανόλη (3), οκτανόλη (4), κυκλοεξανόλη (5), 2-αιθυλο-1-εξανόλη (6).



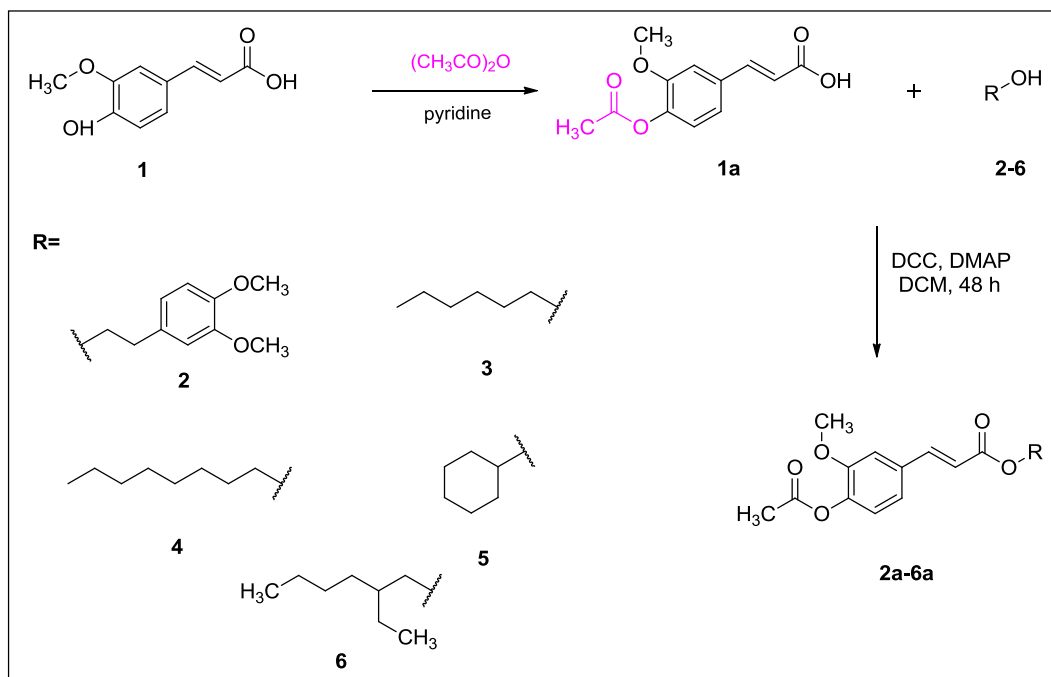
Σχήμα 17: Μόρια -Οδηγοί.

Στα παρακάτω σχήματα φαίνονται αναλυτικά τα βήματα που πραγματοποιήθηκαν για τη σύνθεση των εστέρων του φερουλικού οξέος, τόσο μέσω ακετυλο χλωριδίου του φερουλικού οξέος για την περίπτωση της 3,4-διμεθοξυφαινυλαιθανόλης, όσο και με τη μέθοδο Steglich και για τις πέντε αλκοόλες.



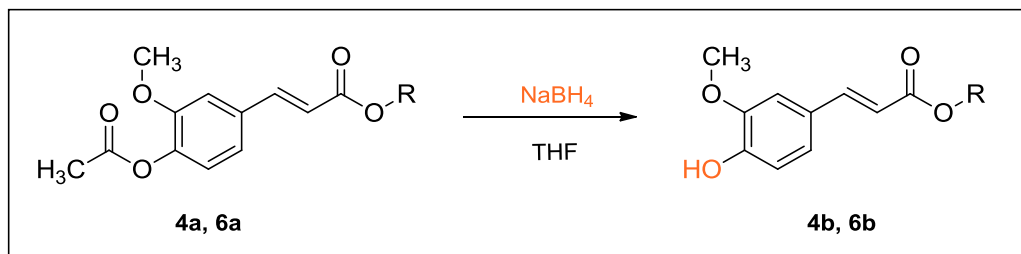
Σχήμα 18: Συνθετική πορεία ακετυλίωσης, χλωρίωσης και εστεροποίησης του φερουλικού οξέος με τη 3,4-διμεθοξυφαινυλαιθανόλη.





Σχήμα 19: Συνθετική πορεία εστεροποίησης Steglich.

Επιπροσθέτως, προκειμένου να διερευνηθεί περαιτέρω η σχέση δομής-δράσης των νέων ενώσεων, επιχειρήθηκε η απομάκρυνση της ακετυλο-ομάδας ορισμένων παραγώγων του φερούλικού οξέος με τη χρήση  $\text{NaBH}_4$  σε THF.



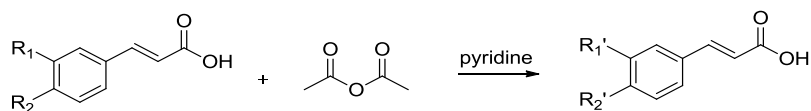
Σχήμα 20: Συνθετική πορεία αποπροστασίας των εστέρων με την οκτανόλη και την 2-αιθυλο-1-εξανόλη.

## 5.1 ΣΥΝΘΕΣΗ ΑΚΕΤΥΛΟ-ΦΑΙΝΟΛΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ

Η μέθοδος που επιλέγεται για τη σύνθεση των ακετυλο-φαινολικών οξέων, στηρίζεται σε αντιδράσεις ακετυλίωσης, χρησιμοποιώντας τον ανυδρίτη οξικού οξέος ως ακυλιωτικό μέσο και την πυριδίνη ως βασικό καταλύτη, με στόχο τη σύνθεση του επιθυμητού παραγώγου καρβοξυλικού οξέος.

Στόχος της αντίδρασης ακετυλίωσης είναι η προστασία των ομάδων υδροξυλίου του οξέος, δηλαδή ο σχηματισμός σταθερών φαινολικών παραγώγων πιο εύκολα διαχειρίσιμων.

Η αντίδραση ακετυλίωσης που πραγματοποιήθηκε είναι της παρακάτω μορφής:

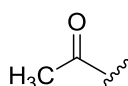


Σχήμα 21: Γενική μορφή αντίδρασης ακετυλίωσης.

Όπου: R<sub>1</sub>= -OCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>= -OH (φερουλικό οξύ **1**), R<sub>1</sub>'=OCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>'=O(COCH<sub>3</sub>)

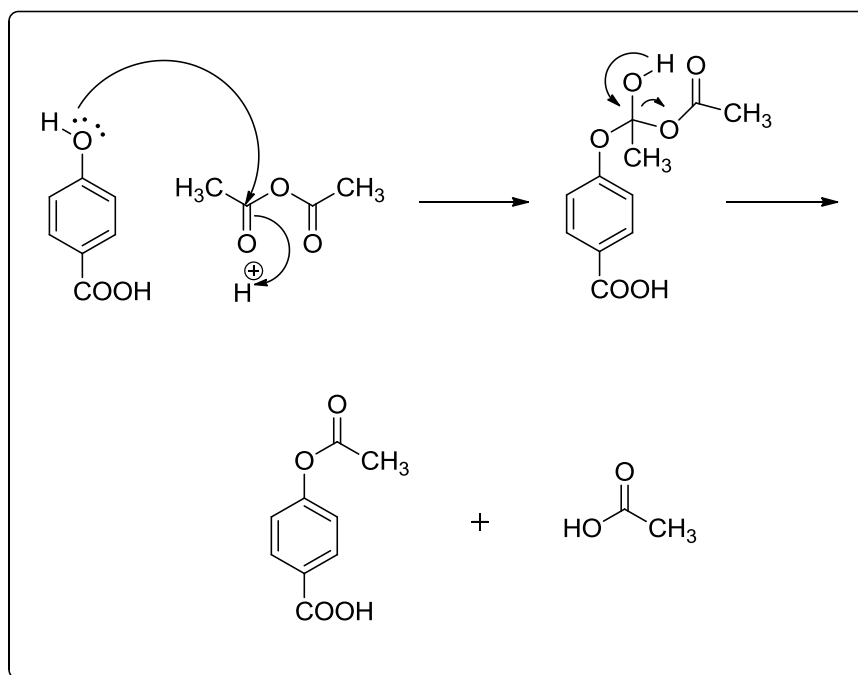
Ο οξικός ανυδρίτης στην αντίδραση ακετυλίωσης λειτουργεί ως παράγοντας ακετυλίωσης αντιδρώντας με τις ελεύθερες υδροξυλομάδες παρουσία βασικού καταλύτη, όπως η πυριδίνη. Η πυριδίνη είναι ένα βασικό πυρηνόφιλο και συχνά χρησιμοποιείται ως καταλύτης σε αντιδράσεις ακετυλίωσης, καθώς παραμένει αμετάβλητη. Το άτομο αζώτου στην πυριδίνη είναι πυρηνόφιλο επειδή το μοναδικό ζεύγος ηλεκτρονίων στο άζωτο δεν μπορεί να απομακρυνθεί από τον δακτύλιο. Η πυριδίνη δρα για το οξύ ως δέκτης παραπροϊόντων που σχηματίζονται κατά την αντίδραση.

Η γενική μορφή της ακετυλο ομάδας είναι μια ομάδα μεθυλίου συνδεδεμένη με μια ομάδα καρβονυλίου.



### 5.1.1.ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΑΚΕΤΥΛΙΩΣΗΣ

Στο παρακάτω σχήμα παρουσιάζεται ο μηχανισμός ακετυλίωσης του 4-υδροξυβενζοϊκού οξέος με οξικό ανυδρίτη και αποτελεί το γενικό μηχανισμό ακετυλίωσης των φαινολικών οξέων.



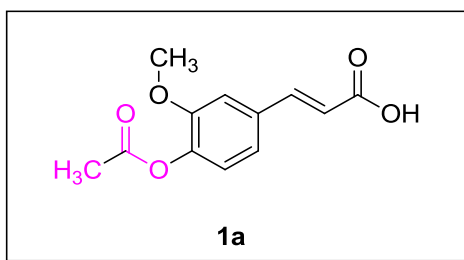
Σχήμα 22: Μηχανισμός ακετυλίωσης φαινολικού οξέος (4-υδροξυβενζοϊκού οξέος) με οξικό ανυδρίτη.

Στο πρώτο στάδιο, ένα ζεύγος από τα μη δεσμικά ηλεκτρόνια του οξυγόνου του υδροξυλίου σχηματίζει δεσμό με την καρβονυλική ομάδα του οξικού ανυδρίτη, δημιουργώντας ένα τετραεδρικό ενδιάμεσο. Στο ενδιάμεσο αυτό ο άνθρακας στον οποίο δημιουργήθηκε ο δεσμός έχει πλεονάζον φορτίο, το οποίο όμως θέλει να αποβάλει ώστε να παραμείνει ουδέτερο. Προκειμένου να συμβεί αυτό, το πρωτόνιο μετακινείται από το ένα άτομο οξυγόνου στο άλλο, αλλάζοντας το δι-ίον σε ένα μη φορτισμένο μόριο. Αναλυτικότερα, στο δεύτερο στάδιο το οξυγόνο της καρβοξυλομάδας αποκτά ένα ηλεκτρόνιο και φορτίζεται αρνητικά καθιστώντας εύκολη τη σύνδεσή του με το υδρογόνο της υδροξυλομάδας το οποίο είχε θετικό φορτίο.

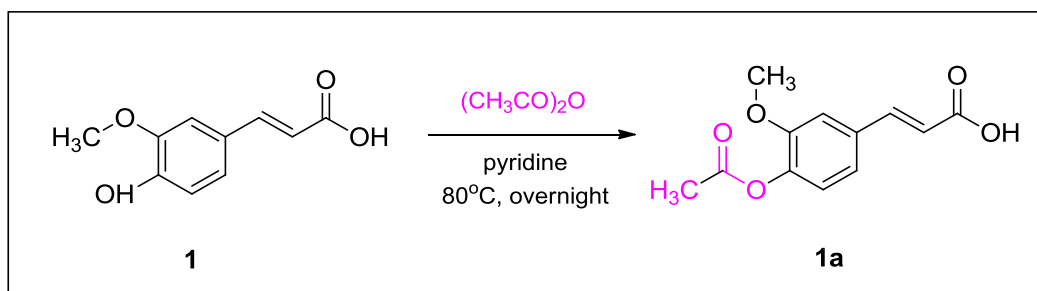
Το προϊόν του δεύτερου σταδίου είναι μια ημιακετάλη, (δηλαδή, ένα άτομο άνθρακα που συνδέεται με δύο άτομα οξυγόνου, εκ των οποίων ένα από αυτά ανήκει σε υδροξυλομάδα και το άλλο σχηματίζει αιθέρα), η οποία ανασχηματίζει την ομάδα καρβονυλίου, με την απώλεια του ιόντος του οξικού. Το τετραεδρικό ενδιάμεσο προϊόν που προκύπτει είναι ασταθές, οπότε αυθόρμητα αποπρωτονιώνεται από το ιόν οξικού και επιστρέφει στον άνθρακα, ο οποίος με τη σειρά του προσφέρει το πρωτόνιο στο κεντρικό οξυγόνο του οξικού ανυδρίτη για την παραγωγή οξικού εστέρα και οξικού οξέος ως παραπροϊόν.

### 5.1.2 ΑΚΕΤΥΛΟ ΦΑΙΝΟΛΙΚΑ ΠΑΡΑΓΩΓΑ

Στην παρούσα διπλωματική εργασία διεξήχθη η ακετυλίωση του φερουλικού οξέος παρουσία οξικού ανυδρίτη ( $\text{AC}_2\text{O}$ ) και πυριδίνης ως βασικό καταλύτη. Η ακετυλο φαινολική δομή (**1a**) που προέκυψε, καθώς και η συνθετική πορεία παρουσιάζονται παρακάτω.



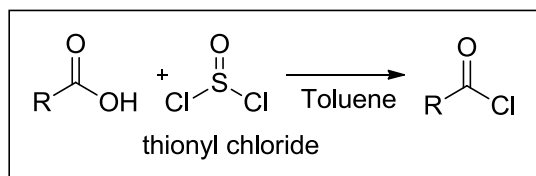
Σχήμα 23: Χημική δομή ακετυλιωμένου φερουλικού οξέος (**1a**).



Σχήμα 24: Συνθετική πορεία ακετυλίωσης του φερουλικού οξέος (**1a**).

### 5.2 ΣΥΝΘΕΣΗ ΧΛΩΡΙΔΙΩΝ ΦΑΙΝΟΛΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ

Αυτή η μεθοδολογία στηρίχθηκε στο γεγονός ότι τα ακετυλο-φαινολικά οξέα είναι αδρανείς ενώσεις, καθώς το ιόν του υδροξυλίου, όντας ισχυρή βάση, τείνει να αποτελεί κακή αποχωρούσα ομάδα. Η ενεργοποίηση του υδροξυλίου της καρβοξυλικής ομάδας γίνεται μέσω της μετατροπής των καρβονυλικών οξέων σε χλωρίδια οξέων μέσω αντίδρασης με θειονυλοχλωριδίο ( $\text{SOCl}_2$ ) σε διαλύτη άνυδρο τολουόλιο υπό θέρμανση. Παραπροϊόντα της αντίδρασης είναι το υδροχλωρικό οξύ ( $\text{HCl}$ ) και το διοξείδιο του θείου ( $\text{SO}_2$ ). Η γενική μορφή της αντίδρασης που πραγματοποιείται είναι η ακόλουθη:

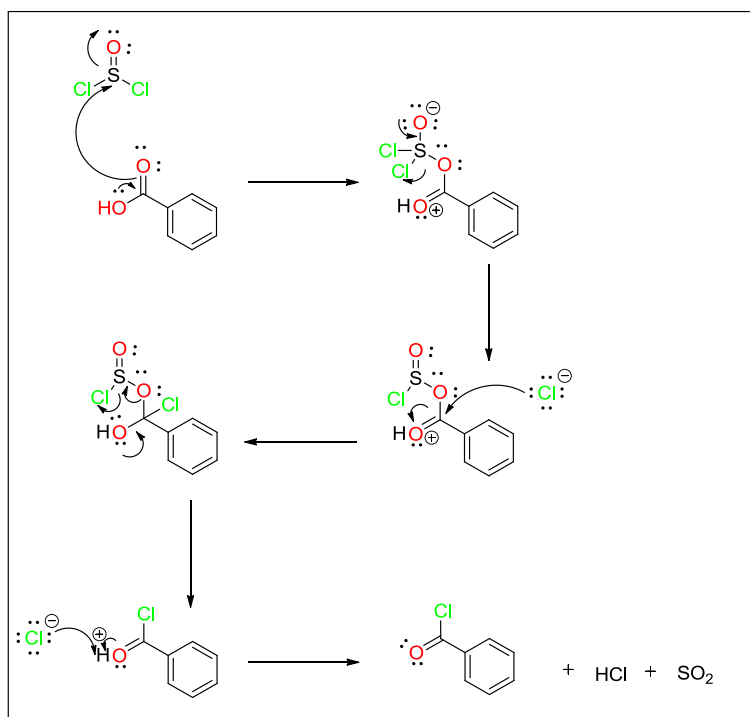


Σχήμα 25: Γενική μορφή σύνθεσης χλωριδίων.

Όπου R, είναι η κύρια μορφή του κάθε ακετυλιωμένου φαινολικού οξέος.

Τα προκύπτοντα ακυλοχλωρίδια αποτελούν ιδιαίτερα ευαίσθητες και ασταθείς ενώσεις επομένως χρησιμοποιούνται άμεσα σε αντίδραση εστεροποίησης καθώς ενδέχεται να δώσουν προϊόντα υδρόλυσης σε βασικές ή όξινες συνθήκες.

### 5.2.1 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΧΛΩΡΙΔΙΩΝ



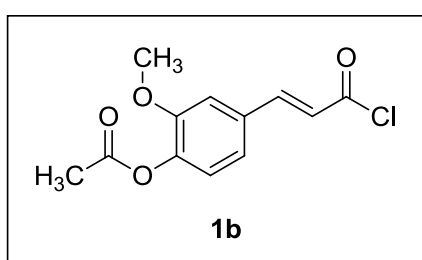
Σχήμα 26: Γενικός Μηχανισμός σύνθεσης χλωριδίων φαινολικών οξέων.

Στο πρώτο στάδιο του μηχανισμού το οξυγόνο του καρβοξυλικού οξέος προσβάλλει το θείο του θειονυλοχλωριδίου (SOCl<sub>2</sub>) οδηγώντας σε απόσπαση του ιόντος του χλωρίου και σχηματίζοντας έναν χλωροθειώδη ανυδρίτη, ως ενδιάμεσο. Στο επόμενο στάδιο, ένα πυρηνόφιλο ιόν χλωρίου προσβάλλει τον άνθρακα του καρβονυλίου, οδηγώντας στη διάσπαση του δεσμού C-O και αναστροφή της

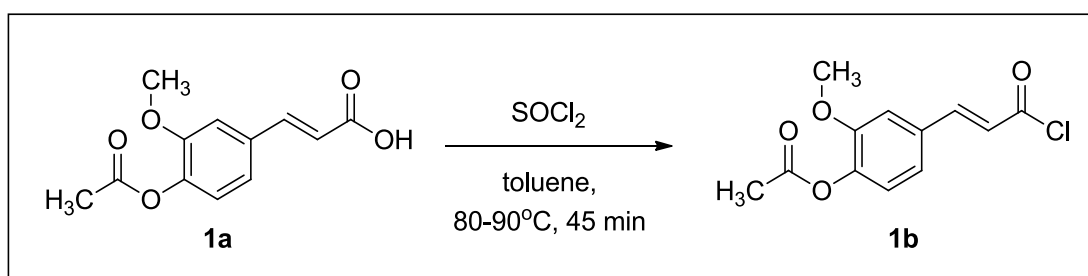
διαμόρφωσης. Στο τελευταίο στάδιο το HO<sub>2</sub>C διασπάται σε HCl και SO<sub>2</sub>, τα οποία αποτελούν και τα παραπροϊόντα της αντίδρασης.

### 5.2.2 ΧΛΩΡΙΔΙΑ ΦΑΙΝΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ

Στην παρούσα διπλωματική πραγματοποιήθηκε η σύνθεση του χλωριδίου ακετυλιωμένου φερουλικού οξέος παρουσία θειονυλοχλωριδίου με διαλύτη τολουόλιο. Η δομή του χλωριδίου (**1b**) που προέκυψε, καθώς και η γενική μέθοδος σύνθεσης παρουσιάζονται παρακάτω.



Σχήμα 27: Χημική δομή ακετυλοχλωριδίου φερουλικού οξέος (**1b**).

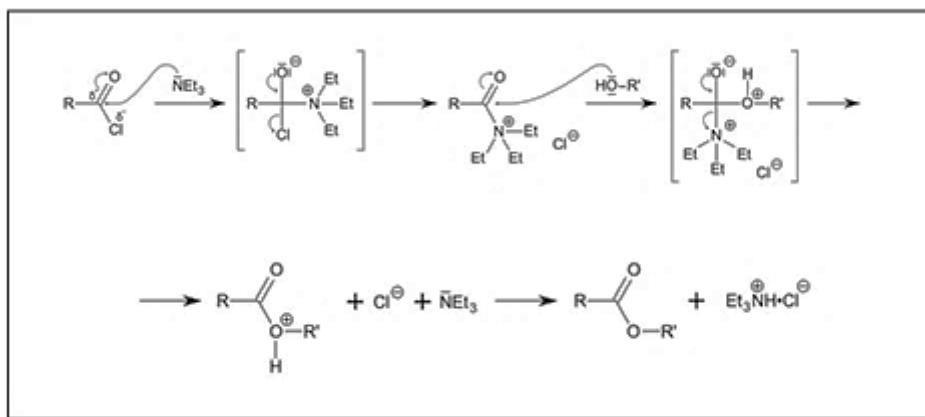


Σχήμα 28: Συνθετική πορεία χλωρίωσης του ακετυλο φερουλικού οξέος.

Το παραγόμενο χλωρίδιο **1b** συντέθηκε μέσω αντίδρασης χλωρίωσης του ακετυλο φερουλικού οξέος με περίσσεια θειονυλοχλωριδίου SOCl<sub>2</sub>, στους 80°C και χρησιμοποιήθηκε άμεσα στην αντίδραση εστεροποίησης, χωρίς να υποστεί άλλη επεξεργασία ή καθαρισμό.

### 5.3 ΣΥΝΘΕΣΗ ΕΣΤΕΡΩΝ ΤΟΥ ΦΕΡΟΥΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ ΜΕ ΤΗ 3,4-ΔΙΜΕΘΟΞΥ-ΦΑΙΝΥΛΛΙΘΑΝΟΛΗ

#### 5.3.1 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ

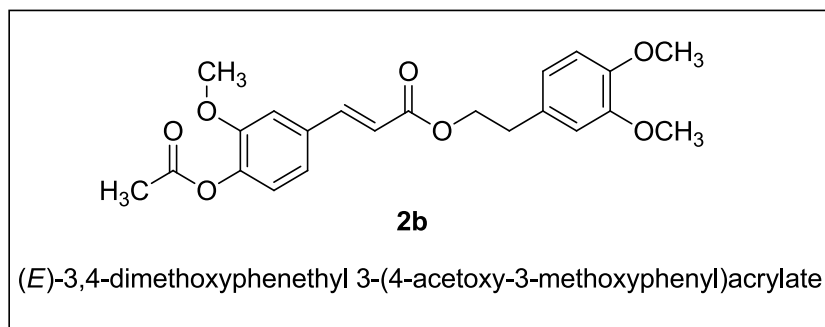


Σχήμα 29: Μηχανισμός αντίδρασης εστεροποίησης καταλύμενη από την τριαιθυλαμίνη.

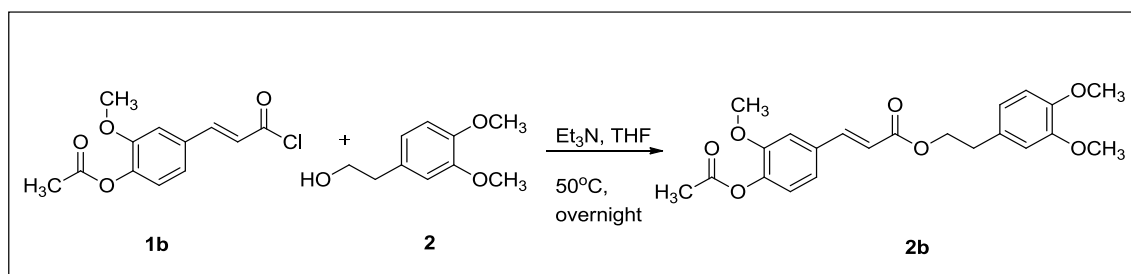
Το ακυλογλωρίδιο στον συγκεκριμένο μηχανισμό αντιδρά με αλκοόλες προς τον σχηματισμό εστέρων, σε μια διαδικασία κατά την οποία σχηματίζονται οξέα. Το ακυλογλωρίδιο αποτελεί ένα ιδιαίτερα δραστικό αντιδραστήριο, καθώς το ιόν του χλωριδίου είναι μια εξαιρετική αποχωρούσα ομάδα. Στον μηχανισμό πυρηνόφιλης ακυλο υποκατάστασης, η χρήση μιας βάσης όπως η τριαιθυλαμίνη, είναι επιθυμητή προς την απομάκρυνση του παραπροϊόντος του υδροχλωρίου, το οποίο εμποδίζει την εξέλιξη των αντιδράσεων, μέσω αντίδρασης εξουδετέρωσης. Σε αντιδράσεις σύνθεσης εστέρων από ακυλογλωρίδια, η τριαιθυλαμίνη δεσμεύει το σχηματιζόμενο υδροχλώριο οδηγώντας στο σχηματισμό του αντίστοιχου άλατος, αποτρέποντας πιθανές παράπλευρες αντιδράσεις.

Το πρώτο στάδιο του μηχανισμού (στάδιο προσθήκης) περιλαμβάνει την προσβολή στο άτομο του άνθρακα του οξέος από την τριαιθυλαμίνη, οπότε σχηματίζεται ένα τετραεδρικό ενδιάμεσο. Στο δεύτερο στάδιο (απομάκρυνσης) δημιουργείται διπλός δεσμός μεταξύ άνθρακα και οξυγόνου, ενώ απομακρύνεται ένα ιόν χλωρίου. Στη συνέχεια η πυρηνόφιλη προσβολή από μια αλκοόλη οδηγεί στη μεταφορά ενός πρωτονίου από το ένα άτομο οξυγόνου στο άλλο, σχηματίζοντας ένα τετραεδρικό ενδιάμεσο και μετατρέποντας το  $-OH$  σε καλή αποχωρούσα ομάδα. Με απώλεια ενός πρωτονίου, σχηματίζεται το εστερικό προϊόν.

Στη διπλωματική εργασία, παρασκευάστηκε ο εστέρας του ακετυλιωμένου χλωριδίου του φερούλικού οξέος με τη διμεθοξυ-φαινυλαιθανόλη μέσω αντίδρασης εστεροποίησης, παρουσία τριαιθυλαμίνης (Et<sub>3</sub>N) και τετραϋδροφουρανίου (THF). Η χημική δομή του εστέρα που προέκυψε, καθώς και η συνθετική πορεία που ακολουθήθηκε εμφανίζονται στα παρακάτω **Σχήματα 30** και **31**.



Σχήμα 30: Χημική δομή του σχηματιζόμενου εστέρα με τη διμεθοξυ-φαινυλαιθανόλη.



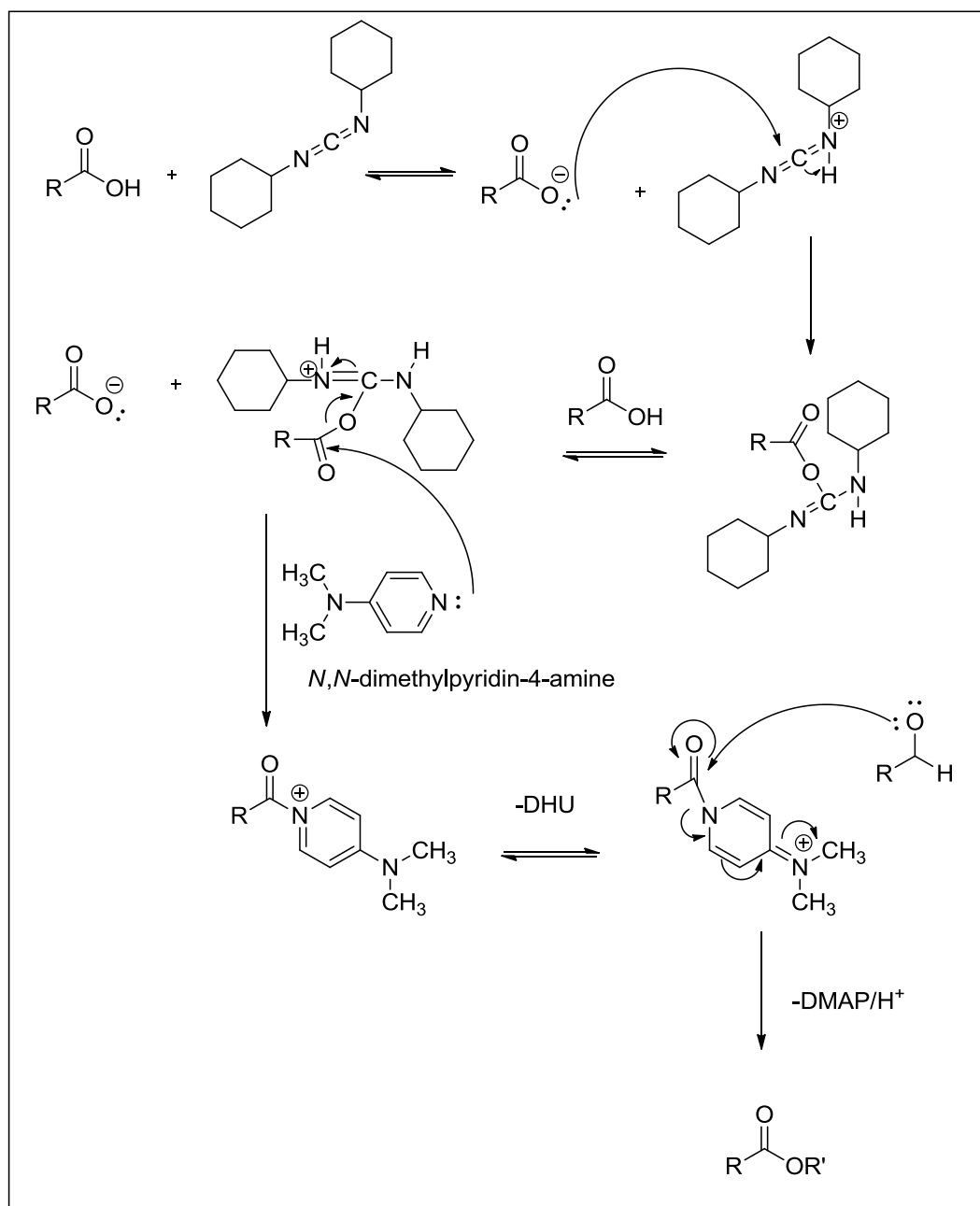
Σχήμα 31: Συνθετική πορεία εστεροποίησης του χλωριδίου του ακετυλο φερούλικού οξέος.

## 5.4 ΜΕΘΟΔΟΣ ΕΣΤΕΡΟΠΟΙΗΣΗΣ STEGLICH

Η εστεροποίηση Steglich είναι μια ήπια αντίδραση που επιτρέπει την εστεροποίηση ασταθών όξινων υποστρωμάτων, τα οποία παρουσιάζουν ειδικές στερεοχημικές απαιτήσεις. Αποτελεί μια παραλλαγή εστεροποίησης με δικυκλοεξυλοκαρβοδιμίδιο (DCC) ως αντιδραστήριο σύζευξης και 4-διμεθυλαμινοπυριδίνη (DMAP) ως καταλύτη σε διαλύτη διχλωρομεθάνιο (DCM). Με τις αμίνες, η αντίδραση προχωρεί χωρίς προβλήματα στα αντίστοιχα αμίδια, επειδή οι αμίνες είναι περισσότερο πυρηνόφιλες. Εάν η εστεροποίηση είναι βραδεία, συμβαίνει μια πλευρική αντίδραση, μειώνοντας την τελική απόδοση ή περιπλέκοντας τον καθαρισμό του προϊόντος. Αυτή η πλευρική αντίδραση είναι μια 1,3-αναδιάταξη του ενδιάμεσου O-ακυλίου σε μια N-ακυλοουρία, η οποία δεν μπορεί να αντιδράσει



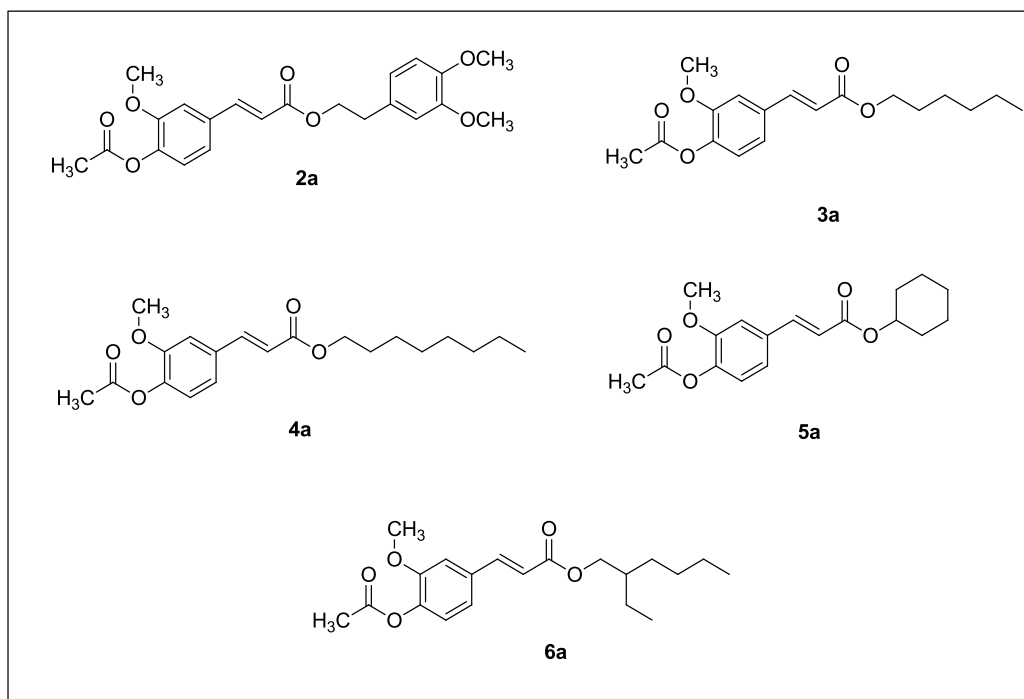
περαιτέρω με την αλκοόλη. Η προσθήκη DMAP είναι κρίσιμη για τον αποτελεσματικό σχηματισμό εστέρων, καθώς ως ισχυρότερο πυρηνόφιλο από την αλκοόλη, αντιδρά με την Ο-ακυλ-ισοουρία οδηγώντας σε ένα δραστικό αμίδιο (ενεργό εστέρα). Αυτό το ενδιάμεσο δεν μπορεί να σχηματίσει ενδομοριακά προϊόντα, αλλά αντιδρά ταχύτατα με αλκοόλες. Το DMAP δρα ως αντιδραστήριο μεταφοράς ακυλίου και με αυτό τον τρόπο σε μετέπειτα αντίδραση με αλκοόλη δίνει τον εστέρα. [56], [57]



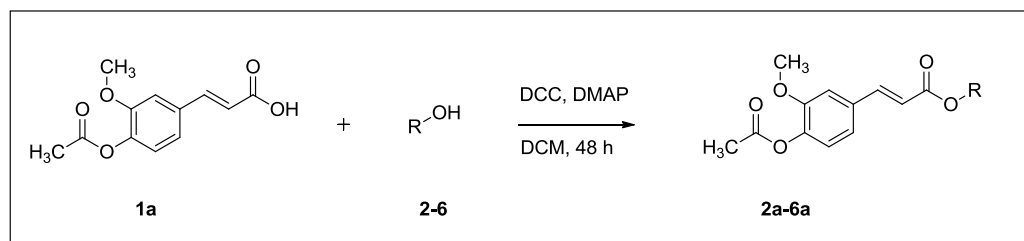
Σχήμα 32: Μηχανισμός αντίδρασης εστεροποίησης Steglich.

### 5.4.1 ΣΥΝΘΕΣΗ ΕΣΤΕΡΩΝ ΤΟΥ ΦΕΡΟΥΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ ΜΕ ΤΗ ΜΕΘΟΔΟ ΕΣΤΕΡΟΠΟΙΗΣΗΣ STEGLICH

Στην παρούσα διπλωματική διεξήχθη η σύνθεση εστέρων του ακετυλιωμένου φερουλικού οξέος με μια σειρά πέντε αλκοολών. Αποπειράθηκε ένας αριθμός διαφορετικών προσεγγίσεων για την επίτευξη του παραπάνω στόχου, με πιο επιτυχημένη μέθοδο την εστεροποίηση Steglich. Οι αλκοόλες που επιλέχθηκαν για την σύνθεση των αντίστοιχων εστέρων είναι η 3,4-διμεθυλο-φαινυλαιθανόλη (**2**), η εξανόλη (**3**), η οκτανόλη (**4**), η κυκλοεξανόλη (**5**) και η 2-αιθυλο-1-εξανόλη (**6**). Οι χημικές δομές των εστέρων (**2a-6a**) που προέκυψαν με τη μέθοδο εστεροποίησης Steglich, καθώς και η συνθετική πορεία που ακολουθήθηκε παρουσιάζονται στην συνέχεια. (Σχήμα 33 και 34)



Σχήμα 33: Χημικές δομές των εστέρων του φερουλικού οξέος με τη μέθοδο Steglich για τη σειρά των πέντε αλκοολών.



Σχήμα 34: Συνθετική πορεία εστεροποίησης του ακετυλο φερουλικού οξέος με τη μέθοδο Steglich.

## 5.5 ΜΕΘΟΔΟΣ ΑΠΟΜΑΚΡΥΝΣΗΣ ΤΗΣ ΑΚΕΤΥΛΟ ΟΜΑΔΑΣ

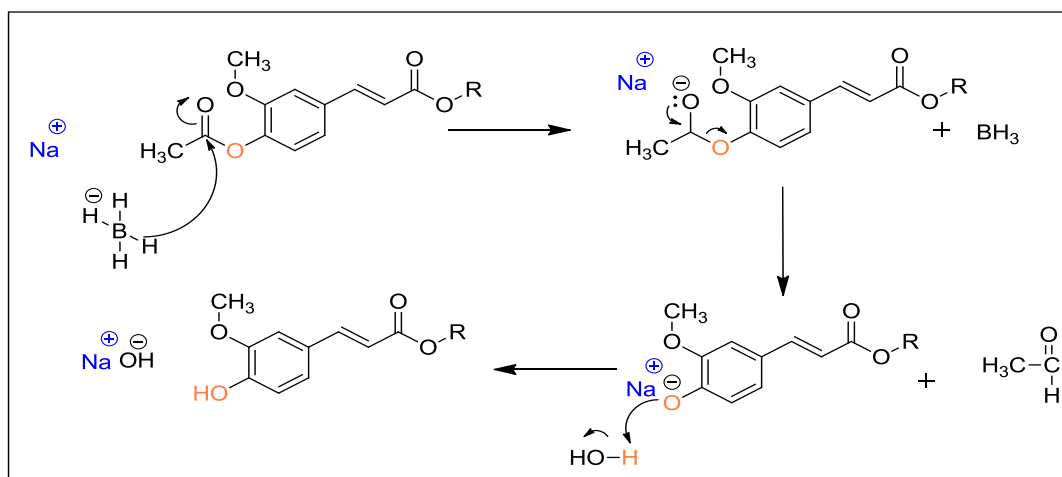
Βασική επιδίωξη της παρούσας εργασίας ήταν η διερεύνηση της επίδρασης των υδροξυ-ομάδων στην φωτοπροστατευτική δράση των τελικών εστέρων. Για το λόγο αυτό πραγματοποιήθηκε δομική τροποποίηση των παραγόμενων εστέρων, μέσω απομάκρυνσης της ακετυλο-ομάδας και αντικατάστασής της με μια υδροξυ-ομάδα.

Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για την αποπροστασία αξιοποιεί το βοροϋδρίδιο του νατρίου ( $\text{NaBH}_4$ ), προκειμένου να διασπαστεί ο δεσμός C-O και να αντικατασταθεί με δεσμό C-H. Αυτό κατατάσσει την αντίδραση στις αντιδράσεις αναγωγής.

Το βοροϋδρίδιο του νατρίου ( $\text{NaBH}_4$ ) είναι ένας καλός αναγωγικός παράγοντας. Συμπεριφέρεται ως αποτελεσματική πηγή πυρηνόφιλων ιόντων υδριδίου σε έναν απρωτικό πολικό διαλύτη, όπως DMSO, DMF, THF και χρησιμοποιείται για την αναγωγή των αλκυλαλογονιδίων.

### 5.5.1 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΑΠΟΜΑΚΡΥΝΣΗΣ ΤΗΣ ΑΚΕΤΥΛΟ ΟΜΑΔΑΣ

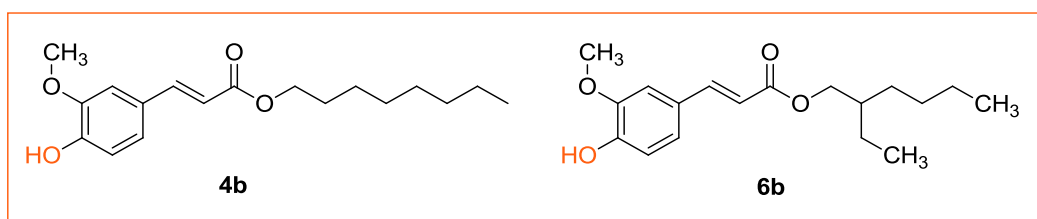
Ο μηχανισμός της αντίδρασης βοριοϋδριδίου του νατρίου  $\text{NaBH}_4$  προχωρεί σε δύο στάδια. Στο πρώτο βήμα, το  $\text{H}^-$  αποσπάται από το  $\text{BH}_4^-$  και προστίθεται στον άνθρακα του καρβονυλίου (1,2 -προσθήκη). Αυτό σχηματίζει τον δεσμό C-H και σπάει τον δεσμό C-O, με αποτέλεσμα το αρνητικά φορτισμένο οξυγόνο. Στο δεύτερο στάδιο, ένα πρωτόνιο από νερό ή ένα οξύ όπως  $\text{NH}_4\text{Cl}$  προστίθεται στο αλκοξείδιο για να γίνει ο σχηματισμός της υδροξυλομάδας.



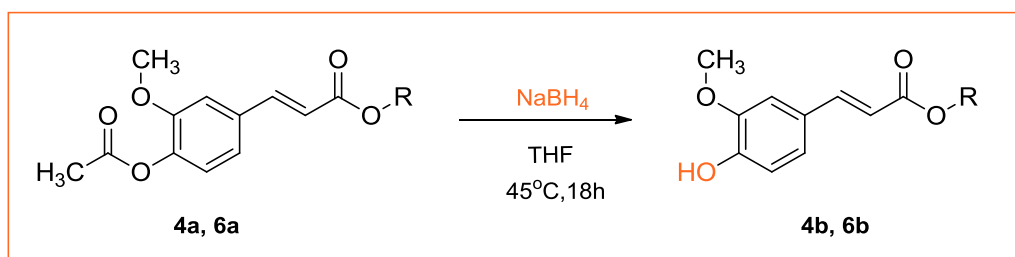
Σχήμα 35: Μηχανισμός αποπροστασίας.

## 5.5.2 ΠΑΡΑΓΟΜΕΝΟΙ ΕΣΤΕΡΕΣ ΑΠΟ ΤΙΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΑΠΟΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ

Στην παρούσα διπλωματική διεξήχθη η αντίδραση αποπροστασίας των εστέρων που του ακετυλιωμένου φερουλικού οξέος με την η οκτανόλη (**4a**) και την 2-αιθυλο-1-εξανόλη (**6a**), που δημιουργήθηκαν σε προηγούμενο στάδιο. Οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν με βοριοϋδρίδιο του νατρίου  $\text{NaBH}_4$  σε διαλύτη THF. Οι δομές που προέκυψαν (**4b** και **6b**) καθώς και η συνθετική πορεία παρουσιάζονται στα παρακάτω Σχήματα 36 και 37.



Σχήμα 36: Χημικές δομές των εστέρων του φερουλικού οξέος με τις δύο αλκοόλες μετά την αντίδραση αποπροστασίας.



Σχήμα 37: Συνθετική πορεία αποπροστασίας προς τον σχηματισμό των εστέρων **4b** και **6b**

# ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

---

### ΣΥΝΘΕΣΗ ΕΣΤΕΡΩΝ ΤΟΥ ΦΕΡΟΥΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ

Στο κεφάλαιο αυτό παρουσιάζονται αναλυτικά οι συνθήκες για την διεξαγωγή των αντιδράσεων καθώς και οι αποδόσεις των αντιδράσεων, τα σημεία τήξης των προϊόντων και τα φάσματα NMR για την ταυτοποίηση και τον έλεγχο καθαρότητας αυτών.

## 6. ΣΥΝΘΕΣΗ ΕΣΤΕΡΩΝ ΤΟΥ ΦΕΡΟΥΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ

### 6.1 ΟΡΓΑΝΑ ΚΑΙ ΣΥΣΚΕΥΕΣ

Για τον χαρακτηρισμό των προϊόντων χρησιμοποιήθηκε η φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού NMR. Τα φάσματα πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού ( $^1\text{H}$  NMR) έχουν καταγραφεί με το όργανο Varian Gemini 600 MHz του Εθνικού Ιδρύματος Ερευνών, χρησιμοποιώντας ως διαλύτη το δευτεριωμένο χλωροφόρμιο ( $\text{CDCl}_3, d_1$ ).

Οι τιμές των χημικών μετατοπίσεων δίνονται σε ppm. Η πολλαπλότητα των σημάτων στα φάσματα  $^1\text{H}$  NMR αναφέρεται ως: s (singlet, απλό), d (doublet, διπλό), t (triplet, τριπλό), q (quartet, τετραπλό), m (multiplet, πολλαπλό), dd (doublet of doublets, διπλή διπλών), tt (triplet of triplets, τριπλή τριπλών), td (triplet of doublets, τριπλή διπλών) και br (broad, ευρύ). Οι σταθερές συζεύξεως J δίνονται σε Hz.

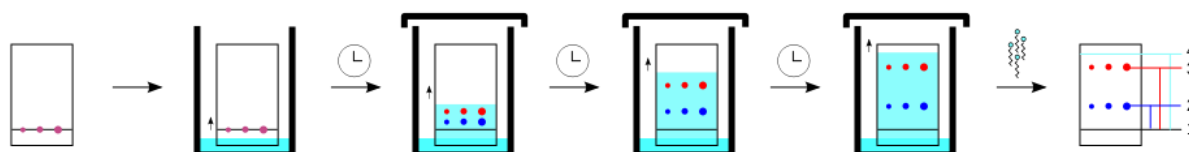
Ο προσδιορισμός των σημείων τήξης (Σ.Τ.) έγινε σε ανοικτούς τριχοδιαμετρικούς σωλήνες σε μια συσκευή Gallenkamp, ενώ για τη συμπύκνωση των διαλυμάτων χρησιμοποιήθηκε περιστροφικός εξατμιστήρας (Buchi Rotavapor® R-210).



Εικόνα 7: Συσκευή μέτρησης σημείου τήξης και υποδοχέας του δείγματος.

Ο έλεγχος της καθαρότητας των ενώσεων και η παρακολούθηση της πορείας των αντιδράσεων γίνεται με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (TLC) σε πλάκες αλουμινίου, επιστρωμένες με Silica gel F254 της εταιρίας Merck. Το διάλυμα του υπό

εξέταση δείγματος τοποθετείται με τη μορφή κηλίδας στην αρχή της πλάκας η οποία εμβαπτίζεται σε θάλαμο ανάπτυξης όπου βρίσκεται το σύστημα διαλυτών. Ακολούθως παρατηρείται έκλυση του συστήματος προς την πλάκα με τη βοήθεια τριχοειδών δυνάμεων. Οι κηλίδες των χρωματογραφημάτων TLC εμφανίστηκαν με λάμπα υπεριώδους (UV) ακτινοβολίας στα 254 nm και με εμποτισμό σε διάλυμα φωσφομολυβδαινικού οξέος (PMA) σε αναλογία (αιθανολικό διάλυμα PMA 7% /EtOH 1:2).



Εικόνα 8: Διεργασία που ακολουθείται στη χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (TLC).

## 6.2. Φασματοσκοπία Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού (NMR)

Η φασματοσκοπία Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού (Nuclear Magnetic Resonance spectroscopy (NMR) βασίζεται σε διεγέρσεις μαγνητικών πυρήνων, οι οποίοι βρίσκονται σε ισχυρό ομογενές μαγνητικό πεδίο. Η συχνότητα της ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας που προκαλεί αυτές τις διεγέρσεις, βρίσκεται στην περιοχή των ραδιοσυχνοτήτων.

Αποτελεί μια μορφή φασματομετρίας απορρόφησης, όπου το δείγμα που βρίσκεται σε ισχυρό μαγνητικό πεδίο απορροφά ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία στην περιοχή των ραδιοκυμάτων (4-900 MHz), με συνέπεια τη μετάβαση των προσανατολισμένων πυρήνων από κατάσταση χαμηλότερης ενέργειας σε ψηλότερης με αναστροφή του spin.

Η συχνότητα της ακτινοβολίας απορρόφησης είναι χαρακτηριστική για κάθε πυρήνα, με αποτέλεσμα η μέθοδος NMR να χρησιμοποιείται για την αποτελεσματική ταυτοποίηση διαφόρων ουσιών (και ιδιαίτερα οργανικών ενώσεων), για τον ποσοτικό προσδιορισμό τους και για το «χημικό περιβάλλον» των πυρήνων των ατόμων στα μόρια των ενώσεων.



### 6.2.1 Θεωρία Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού

Οι ατομικοί πυρήνες έχουν φορτίο και αυτοπεριστρέφονται γύρω από τον πυρηνικό τους άξονα δημιουργώντας ένα μαγνητικό δίπολο, που έχει μαγνητική ροπή,  $\mu$ , κατά μήκος αυτού του άξονα. Η γωνιακή στροφορμή του αυτοπεριστρεφόμενου πυρήνα ( $I$ ) χαρακτηρίζεται από έναν κβαντικό αριθμό αυτοστροφής ( $spin$ ), που παίρνει τιμές  $0, \frac{1}{2}, 2/2, 3/2$  κ.ο.κ., σε μονάδες  $h/2\pi$ , ανάλογα με το είδος του πυρήνα.

Υπάρχουν τρεις βασικές ομάδες πυρήνων:

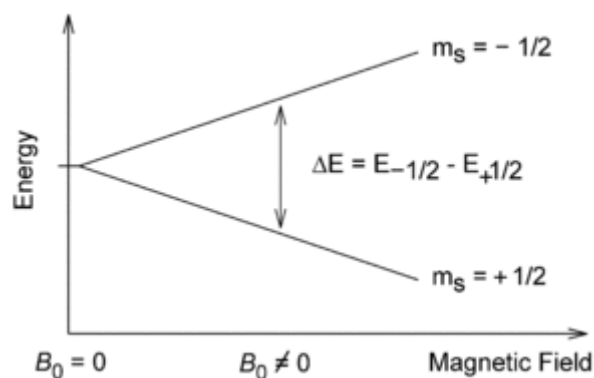
- 1) Πυρήνες που έχουν άρτιο ατομικό και μαζικό αριθμό, όπως  $^{13}C, ^{16}O, ^{32}S$ , δεν παρουσιάζουν γωνιακή στροφορμή ( $I=0$ ), δεν εκδηλώνουν μαγνητικές ιδιότητες και δε δίνουν φάσματα NMR.
- 2) Πυρήνες που έχουν περιττό μαζικό αριθμό και περιττό ή άρτιο ατομικό αριθμό, όπως  $^1H, ^{13}C, ^{19}F$ , παρουσιάζουν αριθμούς  $spin$  που είναι περιττά ακέραια πολλαπλάσια του  $\frac{1}{2}$ .
- 3) Πυρήνες που έχουν άρτιο μαζικό αριθμό και περιττό ατομικό αριθμό, όπως  $^2H, ^{14}N$ , παρουσιάζουν ακέραιους αριθμούς  $spin$ .

Πυρήνες με  $I > 0$ , όταν βρεθούν σε εξωτερικό, ομογενές και στατικό μαγνητικό πεδίο,  $B_0$ , συμπεριφέρονται όπως μία μαγνητική ράβδος και το άνυσμα της στροφικής ορμής τους παίρνει  $2I+1$  προσανατολισμούς ως προς τη διεύθυνση του πεδίου. Σε κάθε προσανατολισμό αντιστοιχεί μία ορισμένη τιμή ενέργειας  $E$ .

Για τους πυρήνες με  $I = \frac{1}{2}$ , οι οποίοι παρουσιάζουν συμμετρική σφαιρική κατανομή του φορτίου τους, είναι δυνατοί δύο προσανατολισμοί με διαφορετική ενέργεια: παράλληλα ( $I = +\frac{1}{2}$ , χαμηλή ενέργεια) και αντιπαράλληλα ( $I = -\frac{1}{2}$ , υψηλή ενέργεια) προς τη διεύθυνση του πεδίου.

Τα φάσματα NMR προκύπτουν από διεγέρσεις, καθώς αν οι προσανατολισμένοι πυρήνες ακτινοβοληθούν με κατάλληλη ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία της περιοχής των ραδιοκυμάτων, απορροφάται ενέργεια από τους χαμηλότερης ενέργειας πυρήνες (παράλληλο  $spin$  προς το  $B_0$ ) οι οποίοι μεταβαίνουν στην κατάσταση υψηλότερης ενέργειας με αναστροφή του  $spin$ . Το φαινόμενο αυτό καλείται «συντονισμός» καθώς οι πυρήνες συντονίζονται με την συχνότητα της ακτινοβολίας από το εφαρμοζόμενο

μαγνητικό πεδίο, η οποία εξαρτάται: α) από την ισχύ του εξωτερικού μαγνητικού πεδίου  $B_0$  και β) από το είδος του πυρήνα. Όσο αυξάνεται το  $B_0$ , τόσο αυξάνεται η ενεργειακή διαφορά μεταξύ της παράλληλης και αντιπαράλληλης διάταξης των πυρήνων, με αποτέλεσμα να απαιτείται ακτινοβολία υψηλότερης ενέργειας για την αντιστροφή του spin.



Εικόνα 9: Ενεργειακή Διαφορά  $\Delta E$  μεταξύ πυρήνων με παράλληλο και αντιπαράλληλο spin σε σχέση με το εφαρμοζόμενο μαγνητικό πεδίο  $B_0$ .

## 6.2.2 Χαρακτηριστικά φασμάτων NMR

Τα φάσματα NMR βασίζονται στην ύπαρξη χημικής μετατόπισης, που συνίσταται στην εξάρτηση της συχνότητας συντονισμού των μαγνητικών πυρήνων από το χημικό τους περιβάλλον και στο φαινόμενο της spin-spin συζεύξεως (spin-spin coupling), δηλαδή του διαχωρισμού μίας κορυφής συντονισμού σε ομάδα πολλαπλών συμμετρικών κορυφών (διπλές, τριπλές, κλπ.), που οφείλεται στην αλληλεπίδραση των spin των γειτονικών πυρήνων.

Τα πρωτόνια συντονίζονται σε διαφορετικές συχνότητες, ανάλογα με το είδος του δεσμού H-X και την ύπαρξη στο μόριο ομάδων, που επηρεάζουν τη συμπεριφορά των πρωτονίων. Το φαινόμενο αυτό οφείλεται στο ότι τα ηλεκτρόνια «προστατεύουν» ή «θωρακίζουν» τον πυρήνα (διαμαγνητική θωράκιση), δημιουργώντας με την επίδραση του εφαρμοζόμενου μαγνητικού πεδίου ένα μικρό τοπικό μαγνητικό πεδίο αντίθετης κατευθύνσεως από το εφαρμοζόμενο.

Σε δεσμούς H→X, όπου X είναι δέκτης ηλεκτρονίων, η ηλεκτρονιακή πυκνότητα στον πυρήνα υδρογόνου είναι ελαττωμένη, με επακόλουθο τη μειωμένη ηλεκτρονική προστασία και τη μετατόπιση του σήματος συντονισμού σε μικρότερες τιμές πεδίου. Αντίθετα, σε δεσμούς H←Y, όπου Y είναι δότης ηλεκτρονίων, η ηλεκτρονική

πυκνότητα στον πυρήνα υδρογόνου θα είναι αυξημένη και η συχνότητα συντονισμού μετατοπισμένη σε μεγαλύτερες τιμές πεδίου.

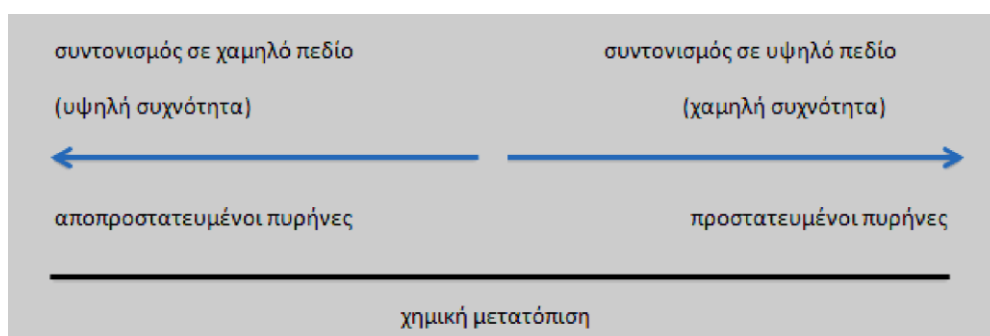
Εκτός από την ηλεκτρονική πυκνότητα, τη θωράκιση του πρωτονίου επηρεάζει κι η ύπαρξη πολλαπλών δεσμών (π-ηλεκτρόνια), λόγω της εμφανίσεως διαμαγνητικής ανισοτροπίας, δηλαδή λόγω της δυνατότητας περιστροφής των π-ηλεκτρονίων μόνο σε ορισμένες κατευθύνσεις.

Η θέση συντονισμού ενός πρωτονίου εκφράζεται σε σχέση με μία πρότυπη ένωση. Εάν  $\nu_\delta$  και  $\nu_\sigma$  είναι οι συχνότητες συντονισμού του εξεταζόμενου πρωτονίου (ή ομάδας πρωτονίων) του δείγματος και της ουσίας αναφοράς αντίστοιχα και  $\nu_o$  η βασική συχνότητα λειτουργίας του φασματομέτρου (σε Hz), τότε η χημική μετατόπιση εκφράζεται με την κλίμακα  $\delta$ , όπου  $\delta = \frac{\nu_\delta - \nu_\sigma}{\nu_o} \cdot 10^6$  ppm.

Κατ' αυτόν τον τρόπο, οι χημικές μετατοπίσεις έχουν σε αυτή την κλίμακα την ίδια τιμή ανεξάρτητα από το μαγνητικό πεδίο ή τη συχνότητα λειτουργίας του οργάνου που χρησιμοποιείται. Οι χημικές μετατοπίσεις εκφράζονται τελικά σε μέρη στο εκατομμύριο (ppm).

Σε ένα φάσμα  $^1\text{H-NMR}$ , ο οριζόντιος άξονας καταγράφει το πραγματικά εφαρμοζόμενο μαγνητικό πεδίο που υφίστανται οι πυρήνες, ενώ ο κατακόρυφος άξονας δείχνει την ένταση απορρόφησης της ενέργειας.

Η ισχύς του εφαρμοζόμενου πεδίου σε ένα φάσμα  $^1\text{H-NMR}$  αυξάνεται από αριστερά προς τα δεξιά. Συνεπώς, το αριστερό τμήμα του γραφήματος είναι η πλευρά χαμηλού πεδίου και το δεξιό η πλευρά υψηλού πεδίου.



Εικόνα 10: Άξονας φάσματος NMR.

Πρωτόνια που έχουν το ίδιο χημικό περιβάλλον και είναι χημικώς ισότιμα (ισοδύναμα), είναι συνήθως και μαγνητικώς ισότιμα. Επομένως, τα πρωτόνια αυτά

δίνουν μία μόνο κορυφή. Όταν τα πρωτόνια είναι μεν χημικώς ισοδύναμα, αλλά όχι μαγνητικώς, παρατηρούνται διαφορετικά σήματα συντονισμού.

Η σύζευξη μεταξύ δύο πυρήνων χαρακτηρίζεται από τη σταθερά συζεύξεως  $J$ , που είναι η απόσταση σε Hz των επιμέρους κορυφών και είναι ανεξάρτητη από την ένταση του μαγνητικού πεδίου. [59], [60]

### **6.3 ΜΕΘΟΔΟΙ ΚΑΘΑΡΙΣΜΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΛΑΒΗ ΤΕΛΙΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ**

#### **ΧΡΩΜΑΤΟΓΡΑΦΙΑ ΣΤΗΛΗΣ**

Η χρωματογραφία στήλης είναι μια τεχνική διαχωρισμού που βασίζεται στην προσρόφηση των συστατικών ενός δείγματος πάνω σε μια ακίνητη φάση, εδώ silica gel και την έκλουσή τους με μια κινητή φάση, που είναι ένα σύστημα διαλυτών.

Όσον αφορά την προσρόφηση, αυτή είναι αποτέλεσμα των αναπτυσσόμενων διαμοριακών δυνάμεων (ηλεκτροστατικών δυνάμεων και van der Waals) μεταξύ του προσροφητικού και των προσροφούμενων μορίων.

Ο μηχανισμός διαχωρισμού εξαρτάται από τις διαφορές πολικότητας μεταξύ των διάφορων συστατικών τροφοδοσίας. Όσο πιο πολικό είναι ένα μόριο, τόσο πιο έντονα θα απορροφηθεί από μια πολική στατική φάση, αντίστοιχα τα μη-πολικά μόρια θα προσελκύνονται πιο ισχυρά από μια μη πολική στατική φάση. Με την εισαγωγή ενός δείγματος στη στήλη, η κατάσταση ισορροπίας μεταξύ της κινητής φάσης και της προσροφημένης επιφάνειας διαταράσσεται. Κατά τη διάρκεια μιας διαδικασίας χρωματογραφίας στήλης, υπάρχει ανταγωνισμός για θέσεις προσρόφησης στατικής φάσης, μεταξύ των προς διαχωρισμό υλικών και της κινητής φάσης. Αυτό το μοντέλο περιπλέκεται περαιτέρω από το γεγονός ότι η προσροφητική επιφάνεια σπάνια, αν ποτέ, προσροφά τα μόρια του δείγματος, αλλά απλά προσελκύει το δείγμα μέσω ενός συνδυασμού αλληλεπιδράσεων δεσμού υδρογόνου ή διπόλου.

Τα μόρια τροφοδοσίας χαμηλής πολικότητας περνούν αναλογικά περισσότερο χρόνο στην κινητή φάση από εκείνα τα μόρια που είναι πολύ πολικά, τα οποία διατηρούνται περισσότερο. Επομένως τα συστατικά ενός μίγματος εκλούνται κατά σειρά αυξανόμενης πολικότητας. Οι πολικές ουσίες προσροφούνται ή κολλούν στην αφετηρία (κορυφή) της στήλης και χρειάζονται πιο πολικό διαλύτη για να

προχωρήσουν. Οι άπολες ουσίες συνήθως προχωρούν ή κατεβαίνουν πιο εύκολα ακόμη και με διαλύτες χαμηλής πολικότητας.

Η ευκολία έκλουσης μικραίνει με την εξής σειρά:

κορεσμένοι υδρογονάνθρακες > αλκένια, αλκίνια, αρωματικοί υδρογονάνθρακες > εστέρες, αλδεΐδες, κετόνες > αμίνες, αλκοόλες, θειόλες > φαινόλες, καρβοξυλικά οξέα

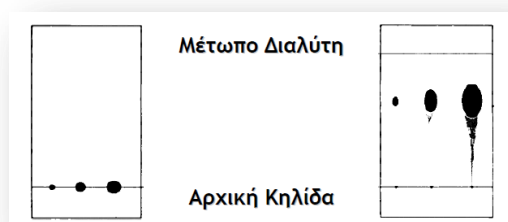
Επομένως όσο μεγαλύτερη είναι η διαφορά πολικότητας που έχουν οι ουσίες που επιθυμείται ο διαχωρισμός τους, τόσο ευκολότερος θα είναι.

Ως πολική στατική φάση μπορεί να χρησιμοποιηθεί σχεδόν κάθε πολικό στερεό. Η επιλογή της στατικής φάσης ρυθμίζεται από την πολικότητα των συστατικών τροφοδοσίας. Το silica gel είναι ένα όξινο προσροφητικό, διατηρώντας κατά προτίμηση βασικές ενώσεις.

Η επιλογή της κινητής φάσης πρέπει να είναι τέτοια ώστε τα μόρια του δείγματος να προσελκύονται περισσότερο προς το προσροφητικό από τα μόρια της κινητής φάσης. Αν η έκταση αυτής της έλξης είναι συντριπτικά υπέρ της απορρόφησης των μορίων του δείγματος, τότε το δείγμα θα παραμείνει στη χρωματογραφική στήλη κοντά στο σημείο που εγχύθηκε. Προκειμένου το δείγμα να μπορεί να εκλουστεί από τη στήλη, πρέπει ο διαλύτης να είναι λιγότερο πολικός από τα συστατικά του μίγματος, τα οποία πρέπει να είναι αρκετά διαλυτά σε αυτόν.

.Για την εύρεση του κατάλληλου συστήματος έκλουσης γίνονται δοκιμές με τη μέθοδο της χρωματογραφίας λεπτής στοιβάδας (TLC). Για την επίτευξη καλού διαχωρισμού θα πρέπει τα  $R_f$  των συστατικών του μίγματος να διαφέρουν τουλάχιστον κατά 0.2-0.3. Το  $R_f$  αναφέρεται ως μια χαρακτηριστική σταθερά για κάθε ουσία που εξαρτάται από την ικανότητα προσρόφησης της ουσίας επί του προσροφητικού.

$$R_f = \frac{\text{απόσταση διανυθείσα από την ουσία}}{\text{απόσταση διανυθείσα από τον διαλύτη ανάπτυξης}}$$

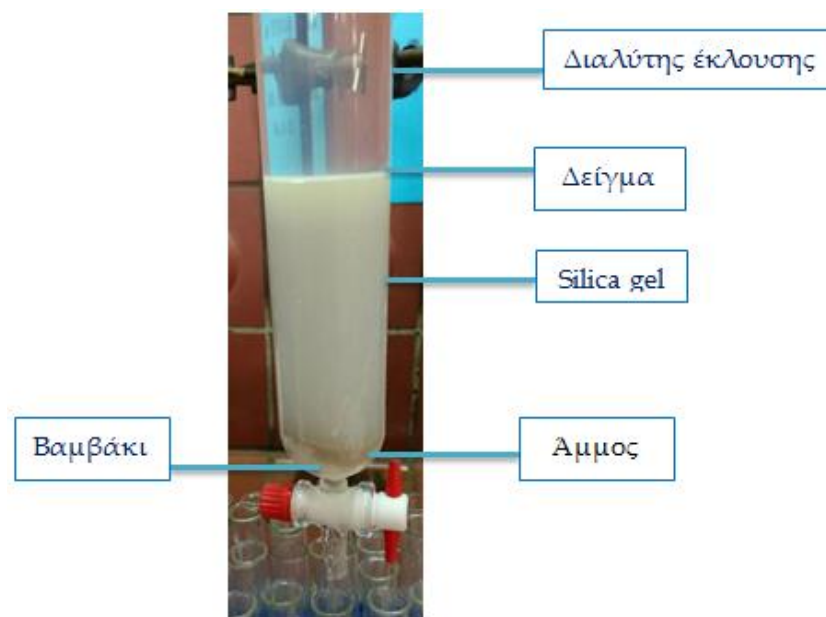


Εικόνα 11: Απεικόνιση ενός TLC.

Η διαδικασία διαχωρισμού του εστέρα από την ελεύθερη αλκοόλη ή το οξύ πραγματοποιείται με χρωματογραφία προσρόφησης. Η στήλη πρέπει να διαθέτει στο κάτω μέρος της ειδικό πορώδη δίσκο και άμμο.<sup>[58]</sup>

### ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΧΡΩΜΑΤΟΓΡΑΦΙΚΗΣ ΣΤΗΛΗΣ

Αρχικά σε ποτήρι ζέσεως προστίθεται ποσότητα silica gel και κατάλληλη ποσότητα από τον διαλύτη έκλουσης και αναδεύεται μέχρι να σχηματίσει ιλύς. Ύστερα, η στήλη πληρώνεται με την ιλύ από silica gel και στη συνέχεια προστίθεται επιπλέον διαλύτης έκλουσης ο οποίος κινείται με την βοήθεια της βαρύτητας διαμέσου της στατικής φάσης. Η προσθήκη του διαλύτη γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή προκειμένου να μην διαταραχθεί η επιφάνεια της στατικής φάσης. Έπειτα ανοίγει η στρόφιγγα και αφήνεται να τρέξει ο διαλύτης από τη στήλη και τον συλλέγουμε σε ποτήρι ζέσεως ώστε να επαναχρησιμοποιηθεί. Το προς διαχωρισμό δείγμα, αφού διαλυθεί, προστίθεται προσεκτικά με τη βοήθεια πιπέτας στην ελεύθερη επιφάνεια της silica gel και η σφαιρική φιάλη ξεπλένεται με το σύστημα διαλυτών. Τέλος, προστίθεται στη στήλη το σύστημα διαλυτών και ανοίγει η στρόφιγγα αφήνοντας τον διαλύτη να τρέξει μέχρι το δείγμα να απορροφηθεί από την επιφάνεια της silica gel. Τα κλάσματα συλλέγονται σε δοκιμαστικούς σωλήνες και γίνεται έλεγχος της πορείας καθαρισμού με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (TLC). Τα κλάσματα τα οποία περιέχουν τον επιθυμητό εστέρα συγκεντρώνονται και εξατμίζονται υπό ελαττούμενη πίεση.



Εικόνα 12: Διάταξη Χρωματογραφικής στήλης.

## ΑΝΑΚΡΥΣΤΑΛΛΩΣΗ

Οι περισσότερες οργανικές στερεές ουσίες έχουν την δυνατότητα να διαλύονται σε διάφορους οργανικούς διαλύτες εν θερμώ καλύτερα απ' ό,τι εν ψυχρώ. Αυτό σημαίνει ότι κρυσταλλώνονται κατά την ψύξη ενός θερμού κορεσμένου διαλύματος. Με χρήση αυτής της ιδιότητας μπορεί να πραγματοποιηθεί ο καθαρισμός μιας ακάθαρτης ουσίας με ανακρυστάλλωση. Η ανακρυστάλλωση είναι αποτελεσματική με χρήση του κατάλληλου διαλύτη. Η ένωση θα πρέπει να είναι διαλυτή στο σημείο βρασμού του διαλύτη και ελάχιστα διαλυτή σε αυτόν σε θερμοκρασία δωματίου. Επιπλέον οι ανεπιθύμητες προσμίξεις είναι απαραίτητο να είναι, είτε πολύ διαλυτές στον διαλύτη σε θερμοκρασία δωματίου, είτε αδιάλυτες στο θερμό διαλύτη. Σημαντική προϋπόθεση για την ομαλή διεξαγωγή της ανακρυστάλλωσης είναι ο διαλύτης να μην αντιδρά με την ένωση, καθώς και να απομακρύνεται εύκολα.

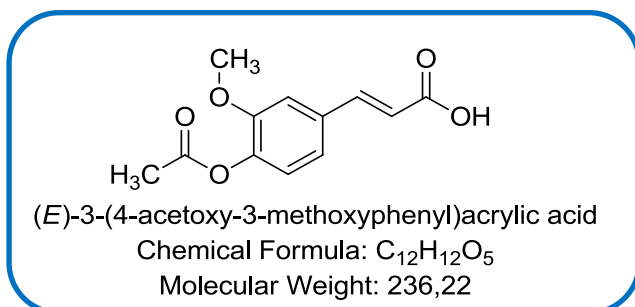
Παρασκευάζεται κορεσμένο διάλυμα της προς καθαρισμό ουσίας σε θερμό διαλύτη και στη συνέχεια αφήνεται να ψυχθεί. Με την ψύξη του διαλύματος η ένωση θα παραληφθεί έπειτα από διήθηση υπό μορφή κρυστάλλων.

## 6.4 ΣΥΝΘΕΤΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ ΤΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ

Στο παρόν υποκεφάλαιο παρουσιάζεται ο σχεδιασμός και η συνθετική πορεία που ακολουθήθηκε για την σύνθεση των νέων εστέρων του φερουλικού οξέος.

### 6.4.1 ΜΕΘΟΔΟΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΤΟΥ ΑΚΕΤΥΛΟ-ΦΕΡΟΥΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ (1a)

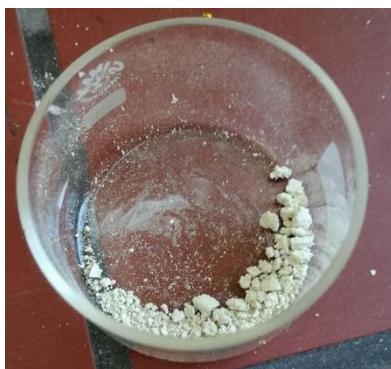
#### Ακετυλο φερουλικό οξύ (1a)



Σε σφαιρική φιάλη διαλύονται 2,575 mmol (0,5gr, 1eq) φερουλικού οξέος (1) σε 0,487 ml (2eq) οξικού ανυδρίτη για κάθε υδροξύλιο του οξέος, και στη συνέχεια προστίθεται 5,15 ml πυριδίνης. Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται για 24 ώρες στους 80°C υπό αδρανείς συνθήκες. Η πορεία της αντίδρασης παρακολουθείται με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (TLC) σε σύστημα διαλυτών πετρελαϊκός αιθέρας (PE) και οξικός αιθυλεστέρας (EtOAC) EtOAC:PE – 7:3. Μετά το τέλος της αντίδρασης η πυριδίνη εξατμίζεται υπό κενό στους 70-80°C, οπότε προκύπτει στερεό υπόλειμμα. Το τελικό προϊόν που είναι στερεό λευκού χρώματος, παραλαμβάνεται κατόπιν εκκλύσεων με διαλύτη διαιθυλαιθέρα και διήθησης υπο κενό.

Απόδοση: 82%

ΣΤ:187-193,2°C

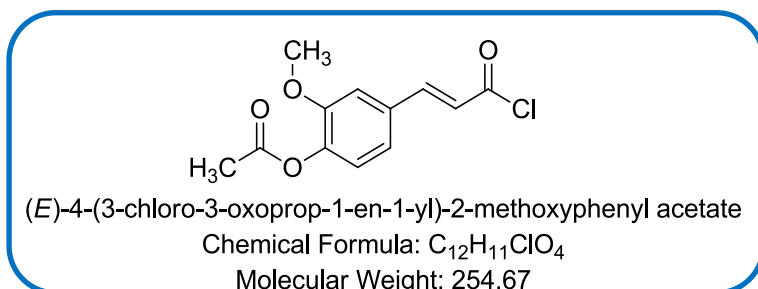


Εικόνα 13: Ακετυλιωμένο φερουλικό οξύ.



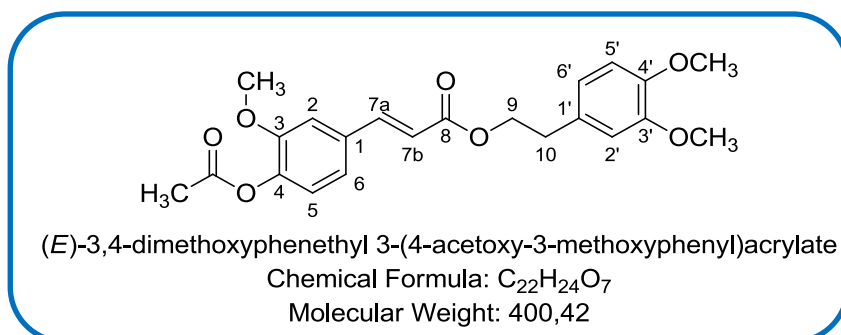
## 6.4.2 ΣΥΝΘΕΤΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ ΧΛΩΡΙΔΙΟΥ ΤΟΥ ΑΚΕΤΥΛΙΩΜΕΝΟΥ ΦΕΡΟΥΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ (1b)

### Χλωρίδιο Ακετυλο φερουλικού οξέος (1b)



Σε σφαιρική φιάλη προστίθεται 1,778 mmol (420 mg, 1eq) του ακετυλο φερουλικού οξέος (1a) με 3,97 ml τολουολίου και 7,112 mmol (0,516 ml, 4eq) θειονυλοχλωριδίου. Το μίγμα αναδεύεται στους 80-90° C για 45 min. Μετά το τέλος της αντίδρασης, πραγματοποιείται εξάτμιση της περίσσειας του θειονυλοχλωριδίου υπό ελαττωμένη πίεση και παραμονή στην αντλία κενού για 45 min. Τα παραγόμενα χλωρίδια των οξέων χρησιμοποιούνται άμεσα στο επόμενο στάδιο, χωρίς καθαρισμό.

## 6.4.3 Συνθετική πορεία παρασκευής του εστέρα του ακετυλο-φερουλικού οξέος με την 3,4-διμεθοξυ-φαινυλαιθανόλη [(E)-3,4-dimethoxyphenethyl 3-(4-acetoxy-3-methoxyphenyl)acrylate](2b)



Σε σφαιρική φιάλη προστίθενται 2,293 mmol (583,9 mg, 1 eq) του χλωριδίου του ακετυλο φερουλικού οξέος και 1,903 mmol (346,76 mg, 0.83 eq) της 3, 4-διμεθοξυ-φαινυλαιθανόλης (2), διαλυόμενα σε 9,515 ml τετραϋδροφουρανίου (THF). Εν συνεχεία στο μίγμα προστίθενται 0,865 ml τριαιθυλαμίνης (Et<sub>3</sub>N), η οποία εξουδετερώνει το HCl που σχηματίζεται. Το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται υπό ανάδευση στους 50°C για 24 ώρες υπό αδρανείς συνθήκες. Η πορεία της αντίδρασης παρακολουθείται με χρωματογραφία λεπτής στιβάδας (TLC) σε σύστημα διαλυτών πετραλαϊκού αιθέρα (PE): οξικού αιθυλεστέρα (EtOAc) – 6:4. Μετά το τέλος της αντίδρασης

πραγματοποιείται εκχείλιση με οξικό αιθυλεστέρα (EtOAc) και συμπύκνωση υπό ελαττωμένη πίεση στους 40°C όπου παραλαμβάνεται στερεό. Έπειτα γίνεται διήθηση υπό κενό και έκπλυση με διαλύτη διαιθυλαιθέρα (Et<sub>2</sub>O). Το στερεό παραλήφθηκε καθαρό έπειτα από ανακρυστάλλωση σε σύστημα εξάνιου - διχλωρομεθανίου.



Εικόνα 14: Το προϊόν 2b μετά από ανακρυστάλλωση.

Απόδοση: 30%

ΣΤ: 110.3-118.5°C

<sup>1</sup>HNMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.63 (d, J=15.8 Hz, 1H, H-7b) , 7.11-7.04 (m, 3H), 6.83-6.78 ( m, 3H), 6.36 (1H, d, J=15.9 Hz, H-7a), 4.41 (t, J=7.1 Hz, H-9, 2H ), 3.88-3.81 (m, 3(-OCH<sub>3</sub> ), 9H), 2.97 (t, J=7.1 Hz , H-10, 2H), 2.32 (s, (-OAc), 3H)

#### 6.4.4 ΓΕΝΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΣ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ ΤΩΝ ΕΣΤΕΡΩΝ ΤΟΥ ΑΚΕΤΥΛΟ ΦΕΡΟΥΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ ΜΕ ΤΗΝ ΜΕΘΟΔΟ STEGLICH (2a, 3a, 4a, 5a, 6a)

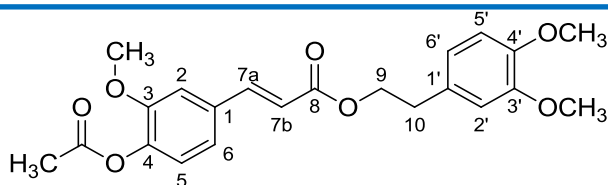
Σύμφωνα με τη μέθοδο εστεροποίησης Steglich, σε σφαιρική φιάλη προστίθενται το ακετυλιωμένο φερούλικό οξύ και η αντίστοιχη αλκοόλη, στη μισή ποσότητα διαλύτη ξηρού DCM, σε αναλογία οξέος ανά υδροξυλομάδα αλκοόλης – 1,2:1. Στη συνέχεια σε κωνική τοποθετούνται, το DCC (N,N'-δικυκλοεξυλοκαρβοδιιμίδιο) και το DMAP (4-διμεθυλαμινοπυριδίνη) σε αναλογία 1,2 mmol DCC και 5mg DMAP ανά 1 mol υδροξυλομάδας αλκοόλης αντίστοιχα, και διαλύονται στην υπόλοιπη ποσότητα διαλύτη. Το δεύτερο μίγμα προστίθεται στάγδην στην σφαιρική και η αντίδραση εξελίσσεται για 48 ώρες υπό ανάδευση σε αδρανείς συνθήκες, χωρίς θέρμανση. Μετά το τέλος της αντίδρασης το μίγμα αφήνεται υπό ψύξη για 24 ώρες και στη συνέχεια διηθείται υπό κενό με διχλωρομεθάνιο (DCM) για την αφαίρεση της μεγαλύτερης ποσότητας δικυκλοεξυλουρίας που αποτελεί παραπροϊόν της

αντίδρασης και είναι αδιάλυτο στερεό, λευκού χρώματος. Στη συνέχεια το διήθημα εκχλιίζεται δύο φορές με υδατικό διάλυμα υδροχλωρικού οξέος (HCl 10%) και μια με κορεσμένο υδατικό διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου (NaHCO<sub>3</sub>). Ακολουθεί ξήρανση της οργανικής φάσης και συμπύκνωση υπό ελαττωμένη πίεση στους 40°C και παραμονή στην αντλία κενού. Η παραλαβή προϊόντος αποδεκτής καθαρότητας μπορεί να επιτευχθεί μόνο με επιπρόσθετο καθαρισμό του στερεού μέσω χρωματογραφικής στήλης με σύστημα διαλυτών PE: EtOAc – 8:2.



Εικόνα 15: Δικυκλοεξυλουρία που απομακρύνεται.

**6.4.4.1 Εστέρας του ακετυλο-φερουλικού οξέος με την 3,4-διμεθοξυφαινυλαιθανόλη [(E)-3,4-dimethoxyphenethyl 3-(4-acetoxy-3-methoxyphenyl)acrylate](2b)**



(E)-3,4-dimethoxyphenethyl 3-(4-acetoxy-3-methoxyphenyl)acrylate

Chemical Formula: C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>O<sub>7</sub>

Molecular Weight: 400,42

Σύμφωνα με τη

Γενική Μέθοδο εστεροποίησης Steglich, σε σφαιρική φιάλη προστίθενται 2,12 mmol (500mg) ακετυλο φερουλικού οξέος (**1a**), 1,93 mmol (351,67 mg) 3,4-διμεθοξυφαινυλαιθανόλης (**2**) σε 13,8 ml DCM. Στο ανωτέρω μίγμα, το οποίο αναδεύεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος και ατμόσφαιρα αζώτου, προστίθεται στάγδην μίγμα αποτελούμενο από 2,3 mmol (474,56 mg) DCC, 23 mg DMAP διαλυμένα σε 13,8 ml DCM. Μετά το τέλος της αντίδρασης και εφαρμογή της κατεργασία που απαιτεί η γενική μέθοδος πραγματοποιούνται εκπλύσεις με διαιθυλαιθέρα (Et<sub>2</sub>O) για την απομάκρυνση της αλκοόλης που φαίνεται ότι υπάρχει από το φάσμα πυρηνικού

μαγνητικού συντονισμού ( $^1\text{H}$  NMR). Στη συνέχεια πραγματοποιείται ανακρυστάλλωση με εξάνιο και παραλαμβάνεται στερεό λευκού χρώματος υψηλής καθαρότητας.



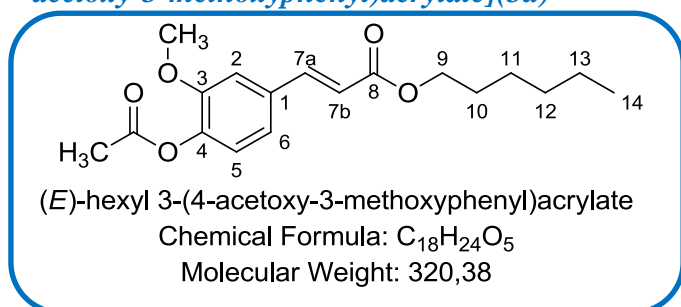
Εικόνα 16: Παραλαβή του τελικού προϊόντος μετά την ανακρυστάλλωση.

Απόδοση: 30%

ΣΤ: 110.3-118.6°C

$^1\text{H}$ NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.63 (d,  $J=16.2$  Hz, 1H, H-7b) , 7.09-7.02 (m, 3H), 6.81-6.76 ( m, 3H), 6.36 (1H, d,  $J=16.2$  Hz, H-7a), 4.39 (t,  $J=7.2$  Hz, H-9, 2H), 3.86-3.83 (m, 3(-OCH<sub>3</sub>), 9H), 2.95 (t,  $J=7.2$  Hz, H-10, 2H), 2.31 (s, (-OAc), 3H)

#### 6.4.4.2 Εστέρας του ακετυλο-φερουλικού οξέος με την 1-εξανόλη[(E)-hexyl 3-(4-acetoxy-3-methoxyphenyl)acrylate](3a)



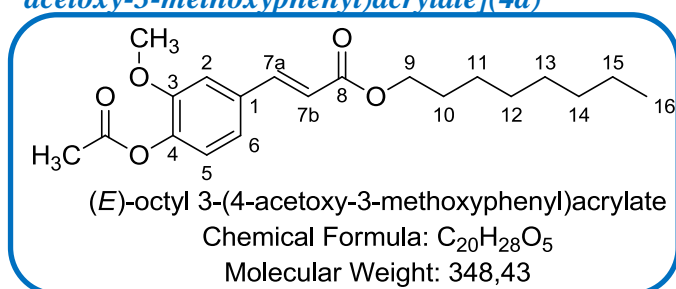
Σύμφωνα με τη Γενική Μέθοδο εστεροποίησης Steglich, σε σφαιρική φιάλη προστίθενται 3,387 mmol (800mg) ακετυλο φερουλικού οξέος (**1a**), 3,09 mmol (0,39 ml) εξανόλης (**3**) σε 22,07 ml DCM. Στο ανωτέρω μίγμα, το οποίο αναδεύεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος και ατμόσφαιρα αζώτου, προστίθεται στάγδην μίγμα αποτελούμενο από 3,678 mmol (758,9 mg) DCC, 36,78 mg DMAP διαλυμένα σε 22,07 ml DCM. Μετά το πέρας της αντίδρασης και εφαρμογή της κατεργασία που απαιτεί η γενική μέθοδος παραλαμβάνεται στερεό λευκό προϊόν υψηλής καθαρότητας.

Απόδοση: 34%

ΣΤ: 62.5-64 °C

<sup>1</sup>HNMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.62 (d, J=16.2Hz, 1H, H-7a), 7.10-7.08 (m, 2H, H-2,6), 7.04 (d, J=7.8Hz, 1H, H-5), 6.38 (d, J=16.2Hz, 1H, H-7b), 4.20 (t, J=6.6Hz, 2H, H-9), 3.86 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 2.32 (s, 3H, COO-CH<sub>3</sub>), 1.73-1.67 (m, 2H), 1.43-1.38 (m, 2H, H-10), 1.35-1.32 (m, 4H), 0.90 (t, J=6.6Hz, 3H, H-14)

#### 6.4.4.3 Εστέρας του ακετυλο-φερουλικού οξέος με την 1-οκτανόλη[(E)-octyl 3-(4-acetoxy-3-methoxyphenyl)acrylate](4a)



Σύμφωνα με τη Γενική Μέθοδο

εστεροποίησης Steglich, σε σφαιρική φιάλη προστίθενται 2,12 mmol (500mg) ακετυλο φερουλικού οξέος (**1a**), 1,93 mmol (0,3 ml) οκτανόλης (**4**) σε 13,8 ml DCM. Στο ανωτέρω μίγμα, το οποίο αναδεύεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος και ατμόσφαιρα αζώτου, προστίθεται στάγδην μίγμα αποτελούμενο από 2,3 mmol (474,6 mg) DCC, 23 mg DMAP διαλυμένα σε 13,8 ml DCM. Μετά το τέλος της αντίδρασης και εφαρμογή της κατεργασία που απαιτεί η γενική μέθοδος πραγματοποιούνται εκπλύσεις με διαιθυλαιθέρα (Et<sub>2</sub>O) για την απομάκρυνση της αλκοόλης που φαίνεται από το φάσμα πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (<sup>1</sup>H NMR) ότι υπάρχει. Μετά από εξάτμιση υπό κενό παραλαμβάνεται λευκό στερεό προϊόν σε μορφή σκόνης.

Απόδοση: 65%

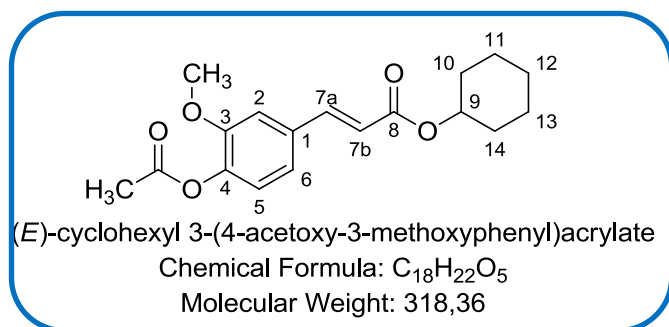
ΣΤ: 85-88,9°C

<sup>1</sup>HNMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.61 (d, J=15.6Hz, 1H, H-7a), 7.10-7.08 (m, 2H, H-2,6), 7.03 (d, J=8.4Hz, 1H, H-5), 6.36 (d, J=13,2Hz, 1H, H-7b), 4.1 (t, J=6.6Hz, 2H, H-9), 3.84 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 2.30 (s, 3H, COO-CH<sub>3</sub>), 1.69-1.66 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 1.30 -1.26 (m, 10H), 0.86 (t, J=6Hz, 3H, H-16)



Εικόνα 17: Η ένωση κατά την διάρκεια της αντίδρασης και κατά την παραλαβή του τελικού προϊόντος.

#### 6.4.4.4 Εστέρας του ακετυλο-φερουλικού οξέος με την κυκλοεξανόλη[(E)-cyclohexyl 3-(4-acetoxy-3-methoxyphenyl)acrylate](5a)



Σύμφωνα με τη Γενική Μέθοδο εστεροποίησης Steglich, σε σφαιρική φιάλη προστίθενται 3,387 mmol (800mg) ακετυλο φερουλικού οξέος (**1a**), 3,09 mmol (0,39 ml) κυκλοεξανόλης (**5**) σε 22,07 ml DCM. Στο ανωτέρω μίγμα, το οποίο αναδεύεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος και ατμόσφαιρα αζώτου, προστίθεται στάγδην μίγμα αποτελούμενο από 3,678 mmol (758,9 mg) DCC, 36,78 mg DMAP διαλυμένα σε 22,07 ml DCM. Μετά το τέλος της αντίδρασης και εφαρμογή της κατεργασία που απαιτεί η γενική μέθοδος παραλαμβάνεται στερεό λευκό προϊόν υψηλής καθαρότητας.

Απόδοση: 29,5%

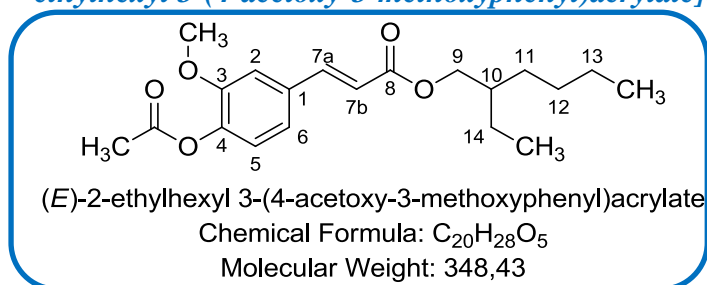
ΣΤ: 108,9-109,9 °C

<sup>1</sup>HNMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.61 (d, J=16.2Hz, 1H, H-7a), 7.11-7.09 (m, 2H, H-2,6), 7.03 (d, J=7.8Hz, 1H, H-5), 6.36 (d, J=15.6Hz, 1H, H-7b), 4.89-4.86 (m, 1H, H-9), 3.85 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 2.31 (s, 3H, COO-CH<sub>3</sub>), 1.92-1.91 (m, 2H), 1.73-1.75 (m, 2H), 1.55-1.36 (m, 6H)



Εικόνα 18: Ένωση μετά από απομάκρυνση ουρίας (αριστερά) και η παραλαβή του εστέρα της κυκλοεξανόλης (δεξιά).

#### 6.4.4.5 Εστέρας του ακετυλο-φερουλικού οξέος με την 2-αιθυλο-1-εξανόλη[(*E*)-2-ethylhexyl 3-(4-acetoxy-3-methoxyphenyl)acrylate](6a)



Σύμφωνα με τη Γενική Μέθοδο

εστεροποίησης Steglich, σε σφαιρική φιάλη προστίθενται 1,76 mmol (416,5 mg) ακετυλο φερουλικού οξέος (**1a**), 1,61 mmol (0,25 ml) 2-αιθυλο-1-εξανόλη (**6**) σε 11,5 ml DCM. Στο ανωτέρω μίγμα, το οποίο αναδεύεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος και ατμόσφαιρα αζώτου, προστίθεται στάγδην μίγμα αποτελούμενο από 1,9 mmol (392,03 mg) DCC, 19,13 mg DMAP διαλυμένα σε 11,5 ml DCM. Μετά το τέλος της αντίδρασης και εφαρμογή της κατεργασία που απαιτεί η γενική μέθοδος παραλαμβάνεται προϊόν σε ελαιώδη μορφή υψηλής καθαρότητας.

Απόδοση: 5.4%

<sup>1</sup>HNMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.55 (d, J=16.2Hz, 1H, H-7a), 7.03-6.94 (m, 3H, H-2,6), 6.95 (d, J=8.4Hz, 1H, H-5), 6.32 (d, J=16.2Hz, 1H, H-7b), 4.08-4.03(m, 2H, H-9), 3.75 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 2.22 (s, 3H, COO-CH<sub>3</sub>), 1.37-1.19 (m), 0.87-0.80 (m)



Εικόνα 19: Η ένωση (6a) μετά την αντίδραση.

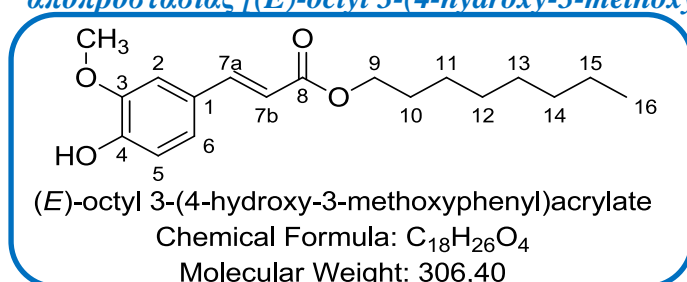


## 6.4.5 ΓΕΝΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΣ ΑΠΟΜΑΚΡΥΝΣΗΣ ΤΗΣ ΑΚΕΤΥΛΟ ΟΜΑΔΑΣ ΤΩΝ ΕΣΤΕΡΩΝ ΤΟΥ ΦΕΡΟΥΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ (4b, 6b)

Κατάλληλη ποσότητα εστέρα του ακετυλο φερούλικού οξέος με την αντίστοιχη αλκοόλη (1mmol) προστίθεται σε σφαιρική φιάλη παρουσία 5 ml διαλύτη THF. Το μίγμα τοποθετείται σε παγόλουτρο και υπό ανάδευση προστίθεται κατάλληλη ποσότητα βοροϋδριδίου του νατρίου, NaBH<sub>4</sub> (5,4 mmol). Στη συνέχεια η αντίδραση πραγματοποιείται στους 45°C για περίπου 18 ώρες.

Η πορεία της αντίδρασης παρακολουθείται μέσω χρωματογραφίας λεπτής στοιβάδας (TLC) σε σύστημα διαλυτών PE: EtOAc – 8:2. Μετά το πέρας της αντίδρασης, πραγματοποιείται ψύξη με παγόλουτρο και το μίγμα της αντίδρασης αραιώνεται με κατάλληλη ποσότητα κορεσμένου υδατικού διαλύματος χλωριούχου αμμωνίου NH<sub>4</sub>Cl (5 ml). Στη συνέχεια προστίθεται κατάλληλη ποσότητα διαιθυλαιθέρα (Et<sub>2</sub>O) (15 ml). Ακολουθεί εκχύλιση δύο φορές με χλωριούχο αμμώνιο (NH<sub>4</sub>Cl) και δύο φορές με χλωριούχο νάτριο (NaCl), για την παραλαβή της οργανικής στοιβάδας. Μετά από ξήρανση με θειικό νάτριο (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) η οργανική στοιβάδα συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση δίνοντας ελαιώδες προϊόν υποκίτρινου χρώματος. Η παραλαβή προϊόντος αποδεκτής καθαρότητας μπορεί να επιτευχθεί μόνο με επιπρόσθετο καθαρισμό μέσω χρωματογραφικής στήλης.

### 6.4.5.1 Εστέρας του φερούλικού οξέος με την οκτανόλη μέσω αντίδρασης αποπροστασίας [(E)-octyl 3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)acrylate](4b)



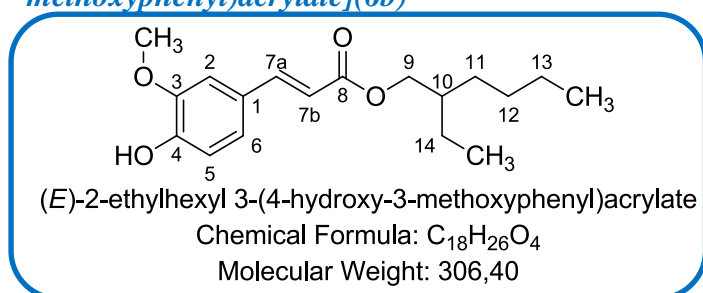
Σύμφωνα με τη Γενική Μέθοδο, σε σφαιρική φιάλη προστίθενται 0,2 mmol (50mg) εστέρα (4a), 1,08 mmol (40,85 mg) βοροϋδριδίου του νατρίου (NaBH<sub>4</sub>) και 1ml τετραϋδροφουρανίου (THF). Μετά το τέλος της αντίδρασης, της επεξεργασίας και του κατάλληλου καθαρισμού που απαιτεί η γενική μέθοδος παραλαμβάνεται προϊόν σε ελαιώδη μορφή υποκίτρινου χρώματος υψηλής καθαρότητας.



Απόδοση: 26.4 %

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.605 (d,  $J=16.2\text{Hz}$ , 1H, H-7a), 7.08-7.03 (m, 2H, H-2,6), 6.915 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H, H-5), 6.29 (d,  $J=16.2\text{Hz}$ , 1H, H-7b), 5.87 (s, 1H, -OH), 4.19 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H, H-9), 3.92 (s, 3H, O- $\text{CH}_3$ ), 1.71-1.68 (m, 2H, H-10), 1.40-1.26 (m, 10H), 0.88 (t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 3H, H-16)

**6.4.5.2 Εστέρας του φερούλικού οξέος με την 2-αιθυλο-1-εξανόλη μέσω αντίδρασης αποπροστασίας [(E)-2-ethylhexyl 3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)acrylate](6b)**



Σύμφωνα με τη Γενική Μέθοδο,

σε σφαιρική φιάλη προστίθενται 0,373 mmol (130 mg) εστέρα (**6a**), 2,01 mmol (76,04 mg) βοροϋδριδίου του νατρίου ( $\text{NaBH}_4$ ) και 2ml τετραϋδροφουρανίου (THF). Μετά το τέλος της αντίδρασης, της επεξεργασίας και του κατάλληλου καθαρισμού που απαιτεί η γενική μέθοδος παραλαμβάνεται προϊόν σε ελαιώδη μορφή υποκίτρινου χρώματος υψηλής καθαρότητας.

Απόδοση: 14.2%

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.60 (d,  $J=16.2\text{Hz}$ , 1H, H-7a), 7.08-7.03 (m, 2H, H-2,6), 6.915 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H, H-5), 6.29 (d,  $J=16.2\text{Hz}$ , 1H, H-7b), 5.93 (s, 1H, -OH), 4.14-4.09 (m, 2H, H-9), 3.92 (s, 3H, O- $\text{CH}_3$ ), 1.67-1.63 (m, 1H, H-10), 1.43-1.31 (m, 8H), 0.936-0.892 (m, 6H)

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

---

## ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΦΩΤΟΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΗΣ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑΣ

Στο κεφάλαιο αυτό αναλύεται η πειραματική διαδικασία που ακολουθήθηκε για τη μέτρηση του δείκτη SPF και παρουσιάζονται τα αποτελέσματα για τις ενώσεις που σχηματίστηκαν.

## 7. ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΦΩΤΟΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΗΣ

### 7.1 IN VITRO ΜΕΘΟΔΟΣ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΥ ΤΗΣ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ ΑΠΟ ΤΗ UVA ΚΑΙ ΤΗ UVB ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ

#### 7.1.1 ΑΡΧΗ ΤΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ

Σκοπός αυτής της μεθόδου είναι να παρέχει μια *in vitro* μέτρηση του δείκτη SPF και του δείκτη UVAPF, προκειμένου να αξιολογηθεί η προστασία που παρέχεται από τα αντηλιακά σκευάσματα στην UVB και UVA ακτινοβολία αντίστοιχα, καθώς και ο υπολογισμός του κρίσιμου μήκους κύματος ( $\lambda_c$ ).

Το τεστ βασίζεται στην αξιολόγηση της UV-διαπερατότητας μέσω ενός λεπτού υμενίου του αντηλιακού δείγματος απλωμένου σε τραχύ υπόστρωμα, μετά την έκθεση σε ελεγχόμενη δόση UV ακτινοβολίας από καθορισμένη πηγή UV.

Η *in vitro* μέθοδος πραγματοποιείται στο φασματοφωτόμετρο SPF-290S Optometrics LCC, που αποτελείται από 1) πηγή ακτινοβολίας, 2) σταθμό δειγματοληψίας, 3) μονοχρωμάτορα, 4) συλλέκτη ακτινοβολίας και 5) σύστημα ανίχνευσης. Το φασματοφωτόμετρο SPF 290S καλύπτει όλο το φάσμα UVB και UVA, σαρώνοντας από τα 290 έως τα 400 nm συγκεντρώνοντας και αποθηκεύοντας δεδομένα με βήμα 1 nm.



Εικόνα 20: Φασματοφωτόμετρο SPF 290S Optometrics LLC.

### 7.1.2 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗ ΔΙΑΠΕΡΑΤΟΤΗΤΑ

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω το φασματοφωτόμετρο SPF-290S μετρά τη διαπερατότητα ενός δείγματος. Η διαπερατότητα ορίζεται ως ο λόγος της έντασης φωτός που περνά μέσα από το δείγμα, προς την ένταση που προσκρούει σε αυτό, όπως εκφράζεται με την μαθηματική σχέση:

$$T = \frac{I}{I_0}$$

Υπάρχουν πολλοί παράγοντες που επηρεάζουν το ποσό της έντασης του φωτός που διαπερνά το δείγμα, μερικοί είναι περισσότερο ή λιγότερο σημαντικοί και εξαρτώνται, είτε από τα χαρακτηριστικά του δείγματος, είτε από του οργάνου. Οι τρεις παράγοντες από τους οποίους εξαρτάται η διαπερατότητα σε όλα τα δείγματα είναι: ο συντελεστής απορρόφησης, το πάχος ή το μήκος της διαδρομής και η συγκέντρωση του δείγματος. Τα κρίσιμα αυτά μεγέθη συνδέονται με τη σχέση των Lambert – Beer:

$$A = \varepsilon_{\lambda} \cdot J \cdot L$$

Όπου: A= απορρόφηση,  $\varepsilon_{\lambda}$ = συντελεστής απορρόφησης, J= συγκέντρωση, L= μήκος διαδρομής.

Με αντικατάσταση του A από τη σχέση του με τη διαπερατότητα:

$$A = \log \frac{1}{T}$$

Προκύπτει η εξάρτηση της διαπερατότητας από τους τρεις παράγοντες ως:

$$T = \frac{1}{10^{\varepsilon_{\lambda} \cdot J \cdot L}}$$

Επιπλέον παράγοντες που συμπεριλαμβάνονται κατά την μέτρηση της διαπερατότητας είναι:

- ✓ Η διασπορά του φωτός σε διαφορετικά σημεία του δείγματος.
- ✓ Ο φθορισμός και ο φωσφορισμός του δείγματος.
- ✓ Η ανακλαστικότητα κατά τη μέτρηση του μήκους κύματος.

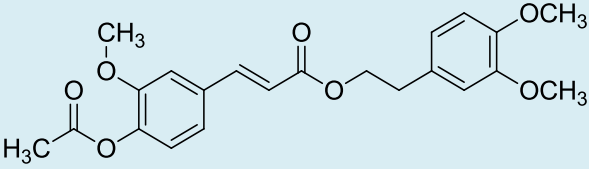
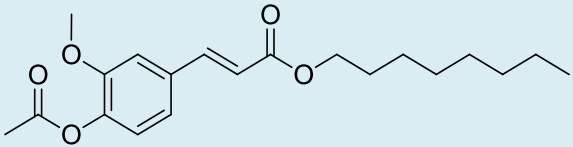
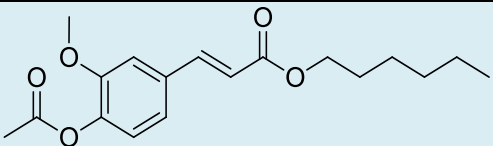
- ✓ Οι διαφορετικές τιμές του συντελεστή απορρόφησης σε υψηλές συγκεντρώσεις.
- ✓ Το εύρος ζώνης της μονοχρωματικής ακτινοβολίας.
- ✓ Η ανίχνευση του φωτός από άλλες πηγές αντί του δείγματος.

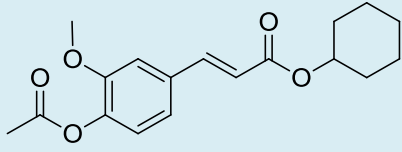
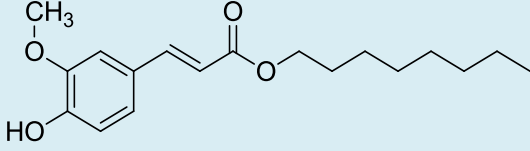
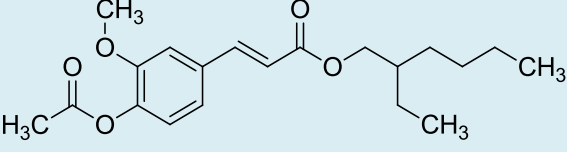
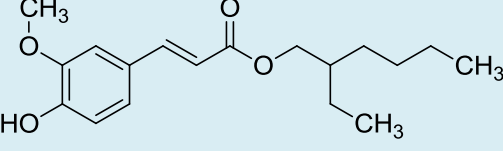
## 7.2 ΦΑΣΜΑΤΑ UV/VIS

Θεωρήθηκε σκόπιμο προτού γίνουν τα πειράματα προσδιορισμού του SPF, να προσδιοριστεί η απορρόφηση των νέων εστέρων του φερουλικού οξέος. Για την μέτρηση της απορρόφησης ακτινοβολίας χρησιμοποιήθηκε η συσκευή UV/VIS/NIR JASCO V-770 spectrophotometer με της ακόλουθες παραμέτρους- χαρακτηριστικά.

- 700-200nm
- Danci internal: 0.2 nm
- Scan speed: 400 nm/min
- UV/VIS bandwidth: 1.0 nm NIR bandwidth: 4.0 nm
- UV/Vis response: 0.06 sec NIR response: 0.06 sec

**Πίνακας 9: Αποτελέσματα Απορρόφησης των παρασκευασμένων ενώσεων.**

Ένωση	Διαλύτης	Απορρόφηση $\lambda_{\max}$ (nm)
	MeOH	281
	MeOH DBA	280 281.4
	MeOH DBA	280 281

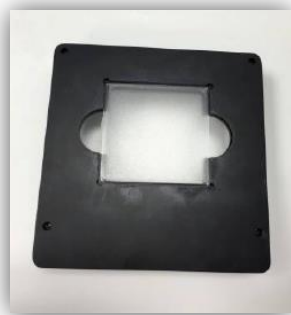
	MeOH DBA	280 280
	MeOH	325.4
	MeOH	280.6
	MeOH	325.6

## 7.3 ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΥ ΤΟΥ ΔΕΙΚΤΗ SPF

### 7.3.1 ΥΠΟΣΤΡΩΜΑ – ΠΛΑΚΑ

Πρέπει να είναι διαπερατό από τη UV ακτινοβολία, μη φθορίζον, φωτοσταθερό και αδρανές σε όλα τα συστατικά που θα απλωθούν στην πλάκα. Για τη μέθοδο αυτή κατάλληλες είναι οι πλάκες PMMA (Plexiglas, πολυμεθυλομεθακρυλικό μεθύλιο) με τη μία πλευρά τους να είναι τραχεία.

Το μέγεθος του υποστρώματος θα πρέπει να επιλέγεται ώστε η περιοχή εφαρμογής να μην είναι μικρότερη από 16 cm<sup>2</sup>. Συνήθως προτιμάται ένα τετράγωνο σχήμα (π.χ. 50 x 50 x 2,5 mm).



Εικόνα 21: Πλάκα PMMA.

### 7.3.2 ΒΑΘΜΟΝΟΜΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΣΜΑΤΟΦΩΤΟΜΕΤΡΟΥ SPF-290S

Προκειμένου να γίνει βαθμονόμηση του οργάνου χρησιμοποιείται ως δείγμα αναφοράς γλυκερίνη, που τοποθετείται σε διαφορετικά σημεία στην τραχεία επιφάνεια της πλάκας, χωρίς να επηρεάζεται από την κατανομή. Η ποσότητα της γλυκερίνης που χρησιμοποιείται πρέπει να είναι ικανή να καλύψει ολόκληρη την επιφάνεια (προσεγγιστικά 15  $\mu\text{l}$  για πλάκα 50×50 mm). Το φάσμα απορρόφησης SPF της γλυκερίνης βρίσκεται στο "Παράρτημα Φασμάτων Απορρόφησης SPF".

### 7.3.3 ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ

Το αντηλιακό φίλτρο με τη βοήθεια σύριγγας τοποθετείται με τη μορφή μικρών σταγόνων ίσου όγκου σε όλη την επιφάνεια της πλάκας PMMA χωρίς να έχει ιδιαίτερη σημασία η διασπορά, με ζύγιση 1.3  $\text{mg}/\text{cm}^2$ . Στη συνέχεια απλώνεται όσο το δυνατόν γρηγορότερα σε όλη την έκταση της επιφάνειας της πλάκας με την άκρη του δαχτύλου. Το άπλωμα είναι μια διαδικασία δυο σταδίων. Σε πρώτη φάση το αντηλιακό πρέπει να απλώνεται σε όλη την έκταση όσο το δυνατόν γρηγορότερα (σε λιγότερο από 30 δευτερόλεπτα) χωρίς να ασκείται πίεση. Ενώ στη δεύτερη, γίνεται επάλειψη του δείγματος στην τραχεία επιφάνεια χρησιμοποιώντας πίεση (20- 30 δευτερόλεπτα).

Το δείγμα αφήνεται σε ηρεμία για 15 min ακριβώς, σε σκοτεινό περιβάλλον και θερμοκρασία δωματίου ώστε να διευκολυνθεί η δημιουργία ενός πρότυπου σταθεροποιημένου φιλμ.

### 7.3.4 ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΟΥ ΔΕΙΚΤΗ SPF

Αφού προηγηθεί η προετοιμασία του δείγματος, η πλάκα τοποθετείται στο φωτισμένο μέρος της συσκευής. Κατά τη διάρκεια της μέτρησης, η οποία διαρκεί περίπου 5-7 min, η πλάκα κινείται και η συσκευή σαρώνει 9 διαφορετικές περιοχές στην επιφάνειά της από τα 290 στα 400 nm με βήμα 1nm, εμφανίζοντας διάγραμμα με δέκα διαφορετικές καμπύλες. Οι καμπύλες αυτές στον οριζόντιο άξονα έχουν το κρίσιμο μήκος κύματος  $\lambda_{\text{critical}}$ , ενώ στον κατακόρυφο το δείκτη MPF (Monochromatic Protection Factor). Οι εννέα από τις καμπύλες αντιστοιχούν στα εννέα διαφορετικά

σκαναρίσματα, ενώ η δέκατη είναι ο μέσος όρος αυτών, εξαλείφοντας τον θόρυβο κατά τη μέτρηση. Θεωρητικά οι καμπύλες έπρεπε να ταυτίζονται, η απόκλιση αυτή οφείλεται σε ανθρώπινο σφάλμα λόγω διαφοράς πάχους και ασκούμενης δύναμης κατά την επάλειψη.

## ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΙ

### Υπολογισμός του δείκτη $MPF_{\lambda}$

Ο μονοχρωματικός δείκτης προστασίας (Monochromatic Protection Factor-MPF) προσδιορίζεται για κάθε μήκος κύματος και είναι αντιστρόφως ανάλογος της διαπερατότητας του δείγματος.

$$MPF_{\lambda} = \frac{1}{T_{\lambda}}$$

### Υπολογισμός του λόγου $UVA/UVB$

$$\frac{UVA}{UVB} = \frac{\int_{320}^{400} \log_{10} MPF_{\lambda} d\lambda / \int_{320}^{400} d\lambda}{\int_{290}^{320} \log_{10} MPF_{\lambda} d\lambda / \int_{290}^{320} d\lambda}$$

$d\lambda$ = Βήμα μήκους κύματος (1 nm)

Όσο ο λόγος  $UVA/UVB$  τείνει προς την μονάδα, τόσο καλύτερη είναι η προστασία του αντηλιακού φίλτρου έναντι στην  $UVA$  ακτινοβολία.

### Υπολογισμός του $UVAPF$ - *in vitro* $UVA$ δείκτης προστασίας

Ο δείκτης  $UVAPF$  είναι η απόλυτη προστασία  $UV$  που παρέχεται από ένα αντηλιακό προϊόν, η οποία υπολογίζεται από την μετρούμενη *in vitro* διαπερατότητα μετά την ακτινοβόληση και σταθμίζεται με το φάσμα δράσης  $E_{\lambda}$  και με το «πρότυπο» φάσμα εξαγωγής που προκύπτει από ηλιακό προσομοιωτή με φίλτρο  $UVA$ .

$$UVAPF = \frac{\int_{320}^{400} E_{\lambda} I_{\lambda} \lambda d\lambda}{\int_{320}^{400} E_{\lambda} I_{\lambda} 10^{-A_{\lambda}} d\lambda}$$

Όπου:

$$10^{-A_{\lambda}} = 1/MPF_{\lambda}$$



$E_\lambda$ = Φασματική ακτινοβολία του επίγειου ηλιακού φωτός υπό ελεγχόμενες συνθήκες

$I_\lambda$ = Φάσμα της ερυθματικής δράσης στο μήκος κύματος  $\lambda$ - Αποτελεσματικότητα του ερυθήματος

$A_\lambda$ = Μετρήσεις μέσης τιμής μονοχρωματικής απορρόφησης ανά πλάκα του εξεταζόμενου προϊόντος

$d\lambda$ = Βήμα μήκους κύματος (1 nm)

Ο συντελεστής προστασίας UVA πρέπει να είναι τουλάχιστον το 1/3 του απαιτούμενου SPF (  $SPF/UVAPF < 3$ ), για παράδειγμα αν  $SPF=30$  τότε  $UVAPF \geq 10$ .

#### *Υπολογισμός του δείκτη $SPF_{scan}$*

$$SPF = \frac{\int_{290}^{400} E_\lambda I_\lambda d\lambda}{\int_{290}^{400} \frac{E_\lambda I_\lambda}{MPF_\lambda} d\lambda}$$

Ο δείκτης SPF αποτελεί ένδειξη για την προστασία που παρέχει το αντηλιακό φίλτρο στην UVB ακτινοβολία.

#### *Υπολογισμός του κρίσιμου μήκους κύματος $\lambda_c$*

Ορίζεται ως κρίσιμο μήκος κύματος ( $\lambda_{critical}$ ,  $\lambda_c$ ) το μήκος κύματος που αντιστοιχεί στο 90% του ολοκληρώματος, δηλαδή στο 90% του εμβαδού της καμπύλης απορρόφησης από 290-400 nm (90% Area Under the Curve, AUC). Το κρίσιμο μήκος κύματος υπολογίζεται από την εξίσωση:

$$\frac{\int_{290}^{\lambda_c} \text{Log}_{10} MPF_\lambda}{\int_{290}^{400} \text{Log}_{10} MPF_\lambda} = 0.9$$

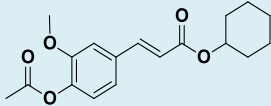
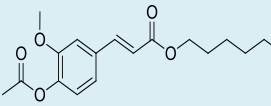
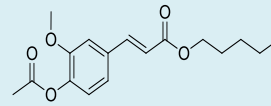
Για να εμφανίζει ένα αντηλιακό φίλτρο προστασία στην UVA ακτινοβολία, θα πρέπει το  $\lambda_c$  να είναι μεγαλύτερο από 370 nm.

### **7.3.5 ΕΠΙΛΟΓΗ ΤΟΥ ΚΑΤΑΛΛΗΛΟΥ ΔΙΑΛΥΤΗ**

Προκειμένου να πραγματοποιηθεί η μέτρηση SPF των εστέρων και να μελετηθεί κατά πόσο μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως αντηλιακά φίλτρα σε αντηλιακά λάδια,

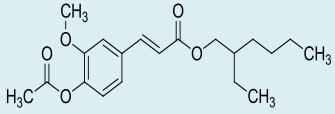
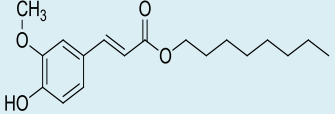
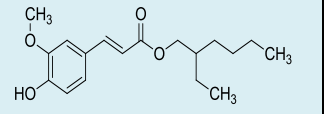
ελέγχθηκε η διαλυτότητα τους σε μια σειρά από ευρέως χρησιμοποιούμενους διαλύτες. Στον παρακάτω πίνακα φαίνεται η διαλυτότητα των εστέρων στους διαλύτες που πραγματοποιήθηκε διάλυση και των τριών.

**Πίνακας 10: Έλεγχος διαλυτότητας των εστέρων 3a-5a.**

ΔΙΑΛΥΤΕΣ	ΕΝΩΣΕΙΣ		
			
<b>Miglyol 8810</b> <b>Bytylene glycol</b> <b>Dicaprate/</b> <b>Dicaprylate</b>	0.2 mL 60°C	0.3 mL 50°C	0.1 mL 25°C
<b>Saboderm AB</b> <b>C<sub>12-15</sub> Alkyl</b> <b>Benzoate</b>	0.2 mL 50°C	0.3 mL 50°C	0.1 mL 25°C
<b>Saboderm TCC</b> <b>Caprylic/ Capric</b> <b>triglyceride</b>	0.2 mL 60°C	0.2 mL 60°C	0.2 mL 60°C
<b>Saboderm DBA</b> <b>Dibutyl adipate</b>	<b>0.2 mL</b> <b>60°C</b>	<b>0.2 mL</b> <b>50°C</b>	<b>0.1 mL</b> <b>25°C</b>
<b>Miglyol TC-7</b> <b>Triheptanoïn</b>	0.2 mL 55°C	0.3 mL 55°C	0.1 mL 55°C
<b>Homosalate</b>	0.1 mL 50°C	0.2 mL 45°C	0.1 mL 60°C

Επελέχθηκε ως κατάλληλος κοινός διαλύτης το Dibutyl Adipate (Saboderm DBA), καθώς μετά από δοκιμές εμφάνιζε την καλύτερη συμπεριφορά ως προς τους σχεδιαζόμενους εστέρες.

**Πίνακας 11: Διαλυτότητα των εστέρων 6a, 4b και 6b στο DBA .**

	ΕΝΩΣΕΙΣ		
			
<b>Saboderm DBA</b>	<b>0.2 mL</b> <b>40°C</b>	<b>0.2 mL</b> <b>60°C</b>	<b>0.1 mL</b> <b>60°C</b>

Το τελικό διάλυμα που χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση όλων των νέων ενώσεων εκτός της **2b**, καθώς και για το ένα μίγμα φίλτρων που παρασκευάστηκε, είναι συγκέντρωσης 2.5% ως προς τον εκάστοτε εξεταζόμενο εστέρα. Η διαδικασία που ακολουθήθηκε για την προετοιμασία του δείγματος περιλαμβάνει την ζύγιση σε γυάλινο σκεύος 25 mg του εστέρα και την προσθήκη 975 mg διαλύτη DBA (Dibutyl Adipate).

Όσον αφορά τον σχηματιζόμενο εστέρα **2b**, ως κατάλληλος διαλύτης επιλέχθηκε το DMI, το οποίο λόγω του υψηλού κόστους αποφεύγεται σε αντηλιακά σκευάσματα, όμως στη συγκεκριμένη περίπτωση η χρήση του κρίθηκε αναγκαία λόγω της αδυναμίας διάλυσης του εστέρα σε άλλον διαλύτη. Το μίγμα λαδιών στο οποίο έγινε το τεστ, είναι ισομοριακές ποσότητες των:

- ✓ 100mg Saboderm AB (C 12-15 Alkyl Benzoate)
- ✓ 100mg Saboderm DBA (Dibutyl Adipate)
- ✓ 100 mg Derm. TC-7 (Triheptanoïn)
- ✓ 100 mg Derm. MCT (Tricaprylin)
- ✓ 100 mg Derm.Sensolv (Isoamyl Laurate)

Το τελικό διάλυμα είναι συγκέντρωσης 5% ως προς τον εξεταζόμενο εστέρα. Η διαδικασία που ακολουθήθηκε για την προετοιμασία του δείγματος στην περίπτωση αυτή, περιλαμβάνει την ζύγιση σε γυάλινο σκεύος 50 mg της ένωσης και 450 mg του διαλύτη DMI (Dimethyl Isosorbide). Έπειτα προστίθενται 500 mg του μίγματος των λαδιών.

Στη συνέχεια και για τις δύο περιπτώσεις εφαρμόστηκε το δείγμα στην πλάκα PMMA και μετά από παραμονή 15 min σε σκοτεινό περιβάλλον, πραγματοποιήθηκε μέτρηση του δείκτη SPF με χρήση του φασματοφωτόμετρου SPF 290S.

# ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ - ΣΥΖΗΤΗΣΗ

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8

---

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ – ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στο κεφάλαιο αυτό παρουσιάζονται και αναλύονται τα αποτελέσματα τόσο στο κομμάτι της σύνθεσης όσο και της φωτοπροστατευτικής δράσης.

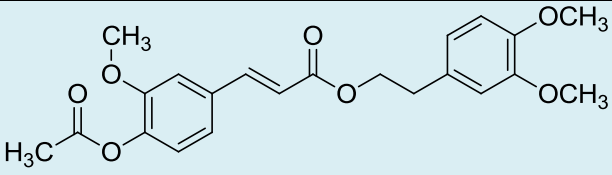
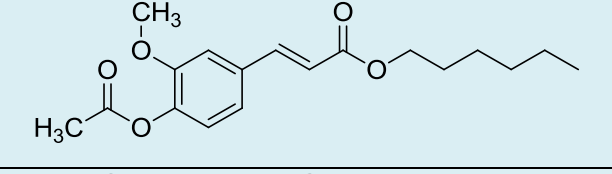
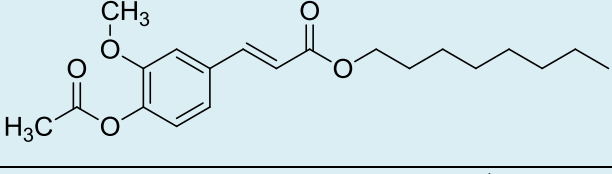
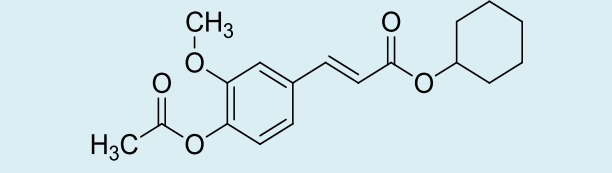
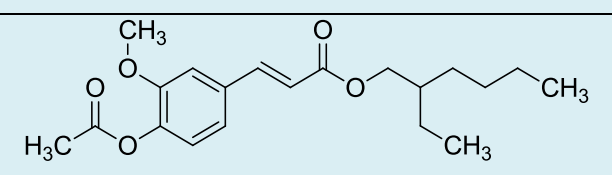
## 8. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ – ΣΥΖΗΤΗΣΗ

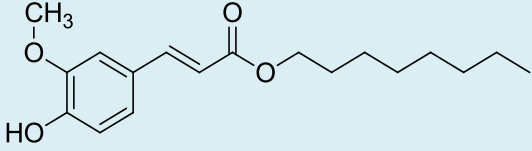
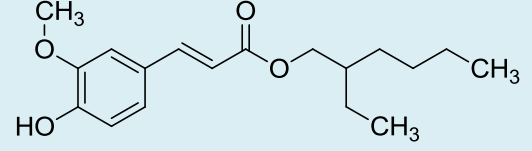
Στην παρούσα διπλωματική εργασία συντέθηκαν επτά (**2a-6b**) νέοι εστέρες του φερουλικού οξέος, οι οποίοι ταυτοποιήθηκαν μέσω φασματοσκοπίας  $^1\text{H NMR}$  και αξιολογήθηκαν ως προς την φωτοπροστατευτική τους δράση.

Πέντε εκ των νέων εστέρων του ακετυλιωμένου φερουλικού οξέος (**2a-6a**) συντέθηκαν μέσω της αντίδρασης εστεροποίησης Steglich. Για τη σύνθεση της ένωσης **2b** ακολουθήθηκε διαφορετική πορεία, όπου χρησιμοποιήθηκε το χλωρίδιο του ακετυλιωμένου φερουλικού εστέρα με την αντίστοιχη αλκοόλη. Οι εστέρες **4b** και **6b** προέκυψαν ύστερα από αντίδραση απομάκρυνσης της ακετυλο-ομάδας των αντίστοιχων εστέρων **4a** και **4b**. Για την παραλαβή όλων των τελικών προϊόντων στην επιθυμητή καθαρότητα πραγματοποιήθηκε χρωματογραφία στήλης.

Στον παρακάτω **Πίνακα 12** παρουσιάζονται τα μόρια που συντέθηκαν συνολικά καθώς και οι αποδόσεις που προέκυψαν.

**Πίνακας 12: Παρουσίαση των σχηματιζόμενων εστέρων και των αποδόσεών τους.**

Προϊόν	Κωδικός	Απόδοση
	2b	30%
	2a	30%
	3a	34%
	4a	65%
	5a	29.5%
	6a	5.4%

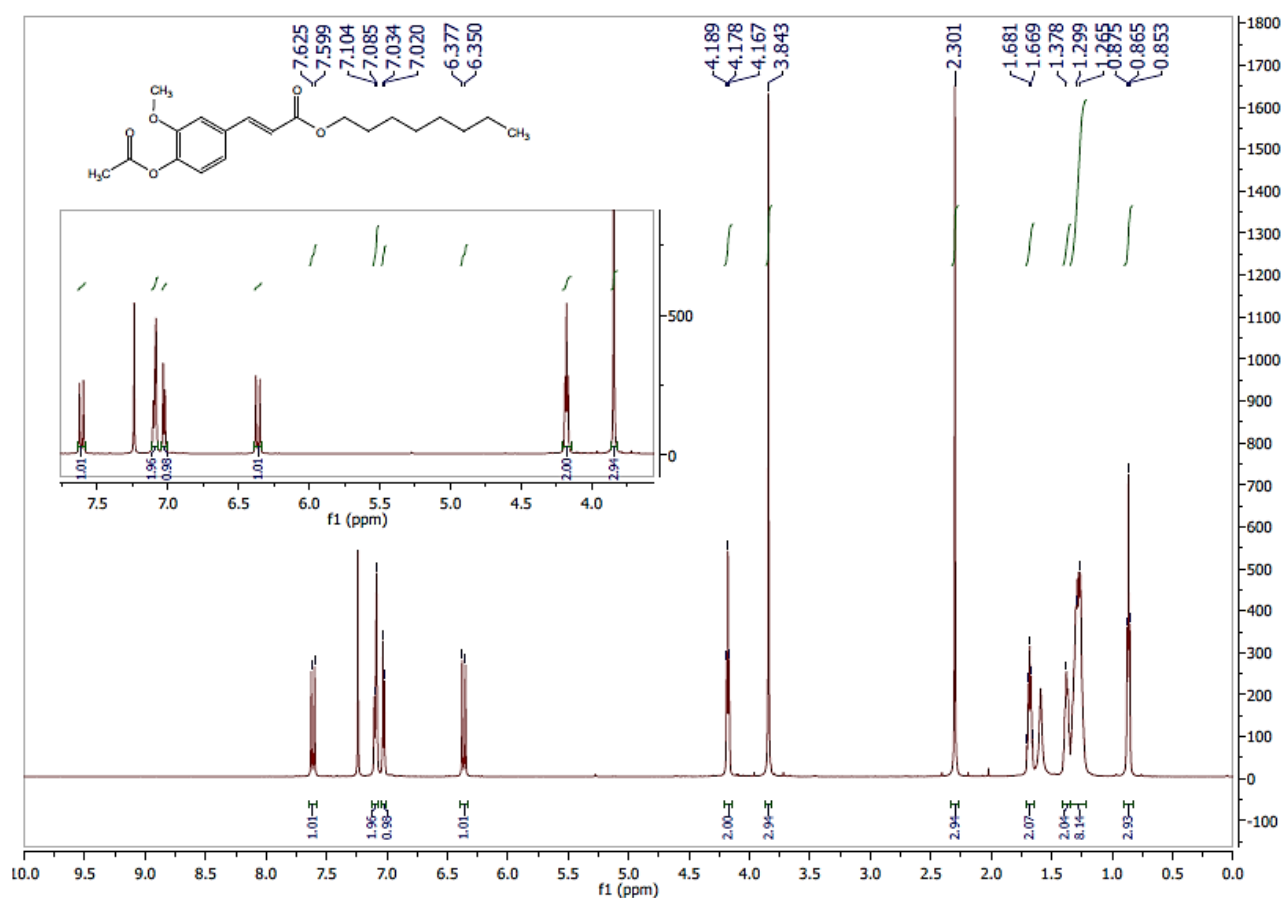
	4b	26.4%
	6b	14.2%

### 8.1 ΔΟΜΙΚΟΣ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΝΕΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ 4a και 4b ΜΕΣΩ ΦΑΣΜΑΤΩΝ <sup>1</sup>H NMR

Η ταυτοποίηση και ο χαρακτηρισμός της δομής όλων των νέων μορίων πραγματοποιήθηκε με φασματοσκοπία NMR (<sup>1</sup>H NMR), τα οποία ελήφθησαν στο Φασματογράφο NMR Varian Gemini 600 του Εθνικού Ιδρύματος Ερευνών. Στο υποκεφάλαιο αυτό περιγράφεται ο τρόπος ταυτοποίησης των νέων εστέρων από τα προκύπτοντα φάσματα NMR για το αντιπροσωπευτικό μόριο της ένωσης **4a**.

Στην **Εικόνα 22** παρουσιάζεται το φάσμα πρωτονίου <sup>1</sup>H NMR του εστέρα του ακετυλο-φερουλικού οξέος με την 1-οκτανόλη [(E)-octyl 3-(4-acetoxy-3-methoxyphenyl) acrylate] (**4a**) που ελήφθη σε διαλύτη δευτεριωμένο χλωροφόρμιο (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>). Στα χαμηλά πεδία του φάσματος εμφανίζονται το πιο αποπροστατευμένα πρωτόνια. Συγκεκριμένα στο φάσμα εμφανίζονται δύο διπλές κορυφές στα 7.615 ppm και 6.365 ppm, που ολοκληρώνουν για ένα πρωτόνιο η καθεμία και αποδίδονται στα πρωτόνια 7a και 7b, τα οποία αντιστοιχούν σε διπλό δεσμό trans γεωμετρίας και εμφανίζουν μεγάλη σταθερά σύζευξης J=18 Hz. Όσο αφορά τα αρωματικά πρωτόνια της ένωσης, αυτό της θέσης 2 δημιουργεί μια meta σύζευξη με αυτό της θέσης 6, το οποίο συζεύγνυται επιπλέον με το πρωτόνιο στην ortho θέση 5. Επομένως στο εύρος από 7.104 έως 7.085 ppm εμφανίζεται μια πολλαπλή κορυφή (multiplet) η οποία ολοκληρώνει για δυο πρωτόνια και αντιστοιχεί στα αρωματικά πρωτόνια των θέσεων 2 και 6. Στα 7.025 ppm εμφανίζεται μια διπλή κορυφή με σταθερά σύζευξης J=8.4Hz που ολοκληρώνει για ένα πρωτόνιο και αποδίδεται στο αρωματικό πρωτόνιο της θέσης 5. Προχωρώντας στα υψηλότερα πεδία του φάσματος, στα 4.178 ppm εμφανίζεται μια τριπλή κορυφή (t) που ολοκληρώνει για δύο πρωτόνια, έχει σταθερά σύζευξης J=6 Hz και αντιστοιχεί στα δύο οξυγονομένα πρωτόνια της θέσης 9. Αυτή η κορυφή είναι χαρακτηριστική για τον σχηματισμό του προϊόντος. Στη συνέχεια του

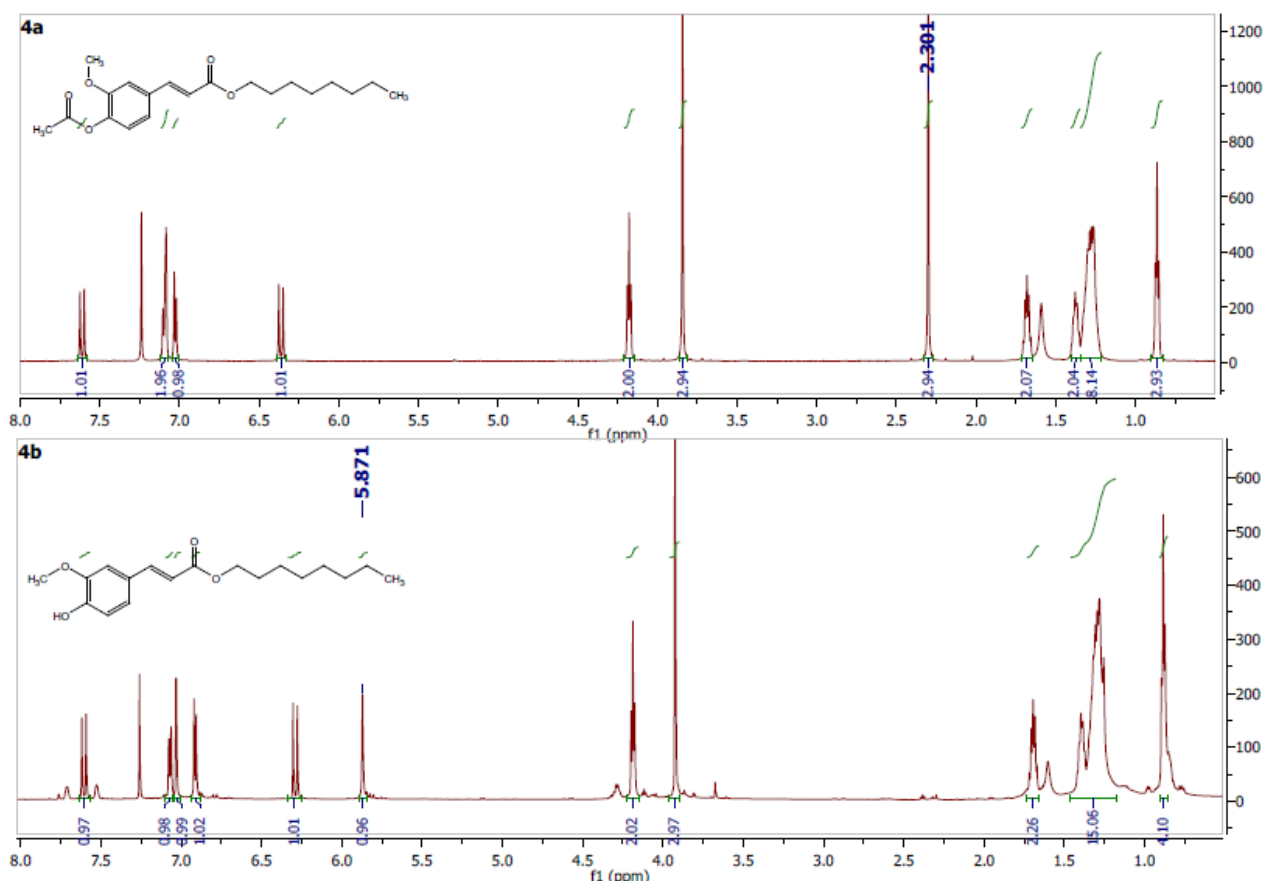
φάσματος στα 3.843 ppm εμφανίζεται μια απλή κορυφή, η οποία ολοκληρώνει για τρία πρωτόνια και αντιστοιχεί στα πρωτόνια της μεθοξυ-ομάδας (O-CH<sub>3</sub>). Πηγαίνοντας προς τις χαμηλότερες χημικές μετατοπίσεις, στα 2.301 ppm εμφανίζεται μια απλή κορυφή που ολοκληρώνει για τρία πρωτόνια και οφείλεται στα πρωτόνια του μεθυλίου της ακετυλο-ομάδας (COO-CH<sub>3</sub>). Τέλος τα πιο προστατευμένα πρωτόνια της ένωσης απορροφούν στο εύρος από 1.681 έως 0.853 ppm και αποδίδονται στα πρωτόνια της αλειφατικής αλυσίδας. Στο σύνολο οι κορυφές ολοκληρώνουν για 15 πρωτόνια, με χαρακτηριστικά τα τρία πρωτόνια της μεθυλο-ομάδας, τα οποία εμφανίζονται με μια τριπλή κορυφή στα 0.865 ppm.



Εικόνα 22: Φάσμα <sup>1</sup>H NMR (600Hz, CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>) του εστέρα του ακετυλο-φερουλικού οξέος με την 1-οκτανόλη 4a.

Στη συνέχεια, πραγματοποιείται συγκριτική μελέτη των φασμάτων <sup>1</sup>H NMR για τους εστέρες 4a και 4b, όπου ο τελευταίος προέκυψε ύστερα από την απομάκρυνση της ακετυλο-ομάδας του πρώτου. (Εικόνα 23).





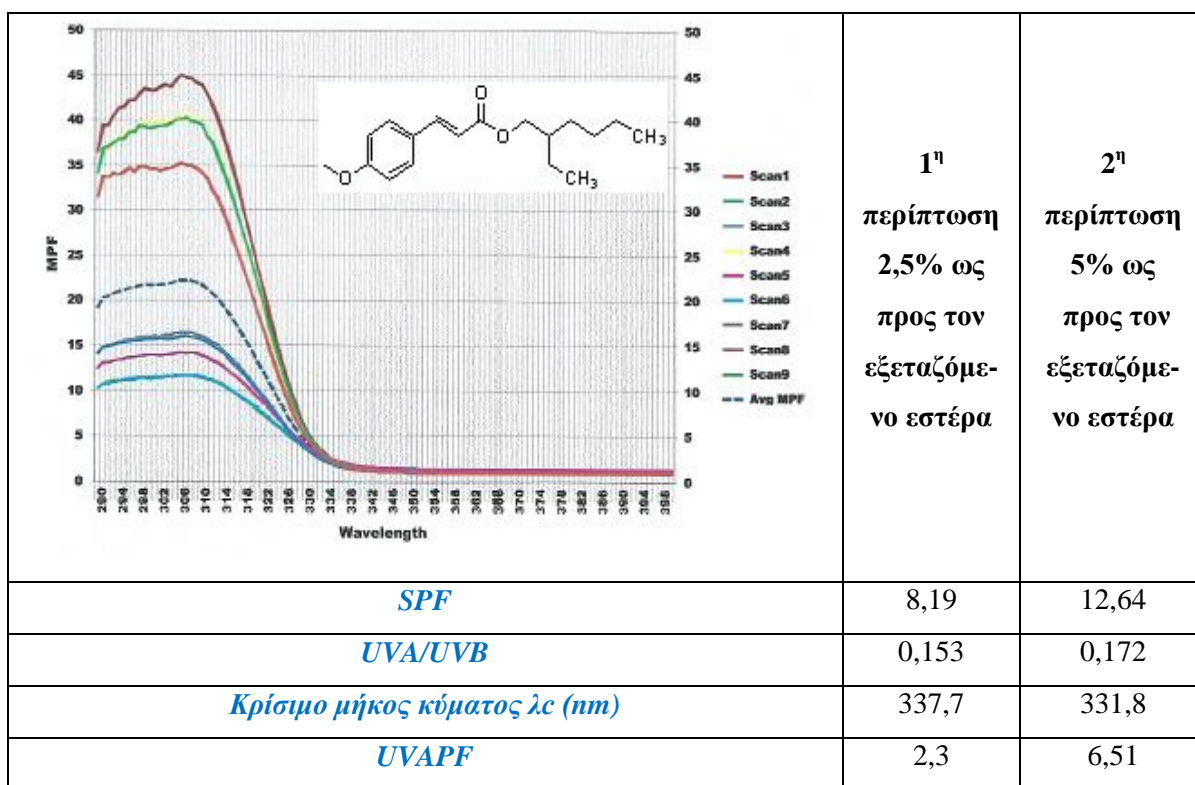
Εικόνα 23: Συγκριτικό φάσμα <sup>1</sup>H NMR του εστέρα του ακετυλο-φερουλικού οξέος με την 1-οκτανόλη (4a) και του εστέρα του φερουλικού οξέος με την οκτανόλη μέσω αντίδρασης αποπροστασίας (6b).

Στο φάσμα του εστέρα **4b** χαρακτηριστικά φαίνεται η απουσία της κορυφής της ακετυλο-ομάδας, που στο φάσμα της ένωσης **4a** εμφανίζεται στα 2.301 ppm. Αντίστοιχα παρατηρείται η εμφάνιση μιας ευρείας απλής κορυφής στα 5.871 ppm, που ολοκληρώνει για ένα πρωτόνιο και αποδίδεται στο πρωτόνιο μια υδροξυ-ομάδας (-OH), επιβεβαιώνοντας την επίτευξη της αποπροστασίας του εστέρα.

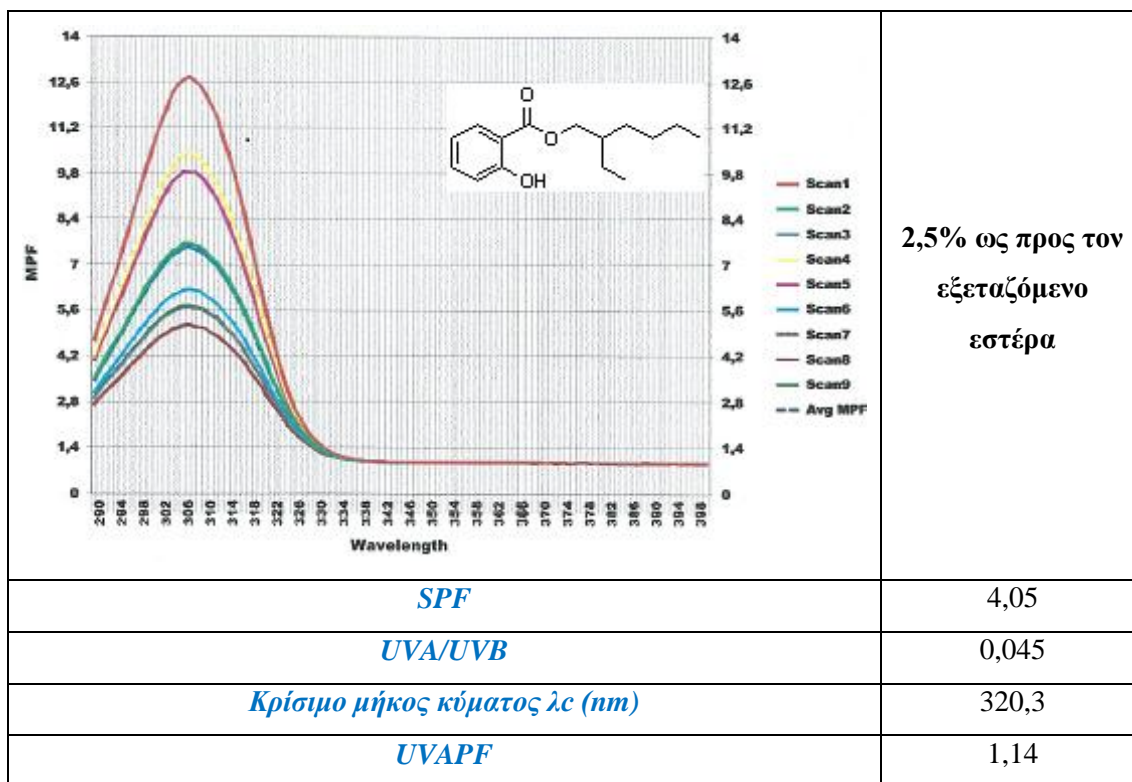
## 8.2 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΔΕΙΚΤΗ SPF ΤΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ

Προκειμένου να πραγματοποιηθεί σύγκριση της φωτοπροστατευτικής δράσης των εστέρων που συντέθηκαν, πραγματοποιήθηκε μέτρηση SPF στο OMC (Ethylhexyl methoxycinnamate), που αποτελεί ένα εμπορικά ευρέως χρησιμοποιούμενο φίλτρο. Επιπλέον, για την αποτελεσματικότερη σύγκριση της δράσης των νέων εστέρων αξιολογήθηκε και ένα ακόμη συχνά χρησιμοποιούμενο φίλτρο, το OSA (Ethylhexyl Salicylate).

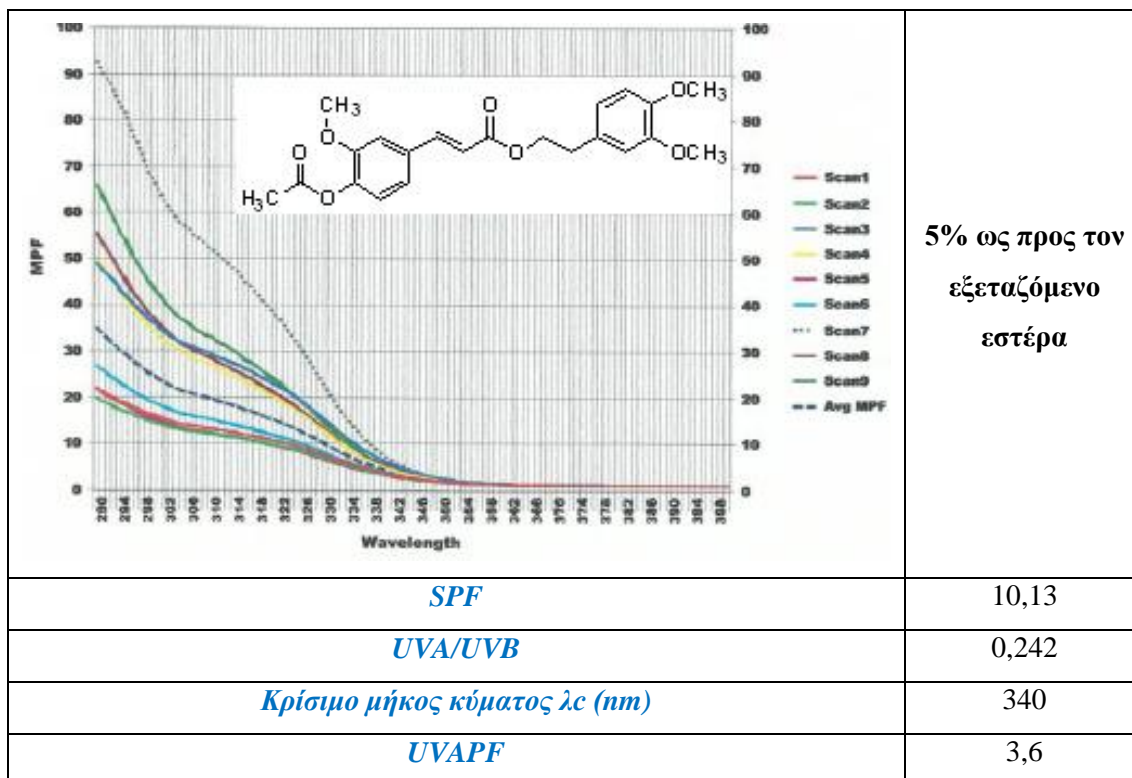
Πίνακας 13: Προσδιορισμός δείκτη SPF του ανηλιακού φίλτρου OMC.



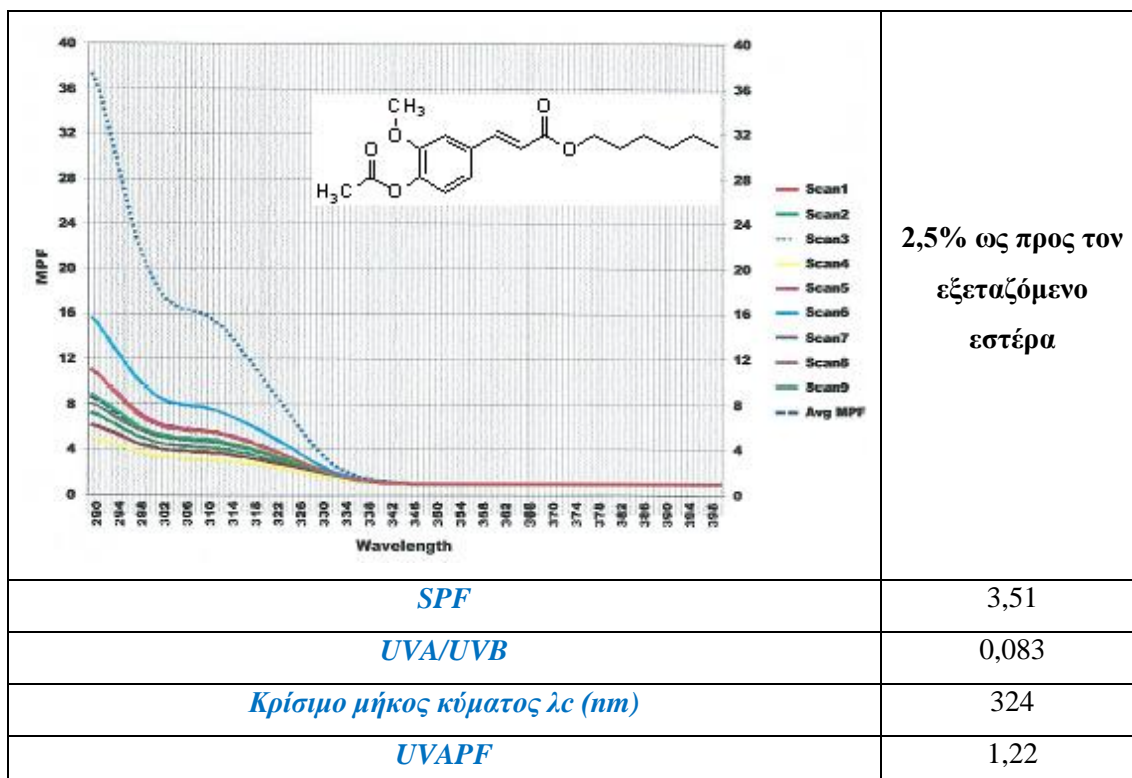
Πίνακας 14: Προσδιορισμός του δείκτη SPF του ανηλιακού φίλτρου OSA.



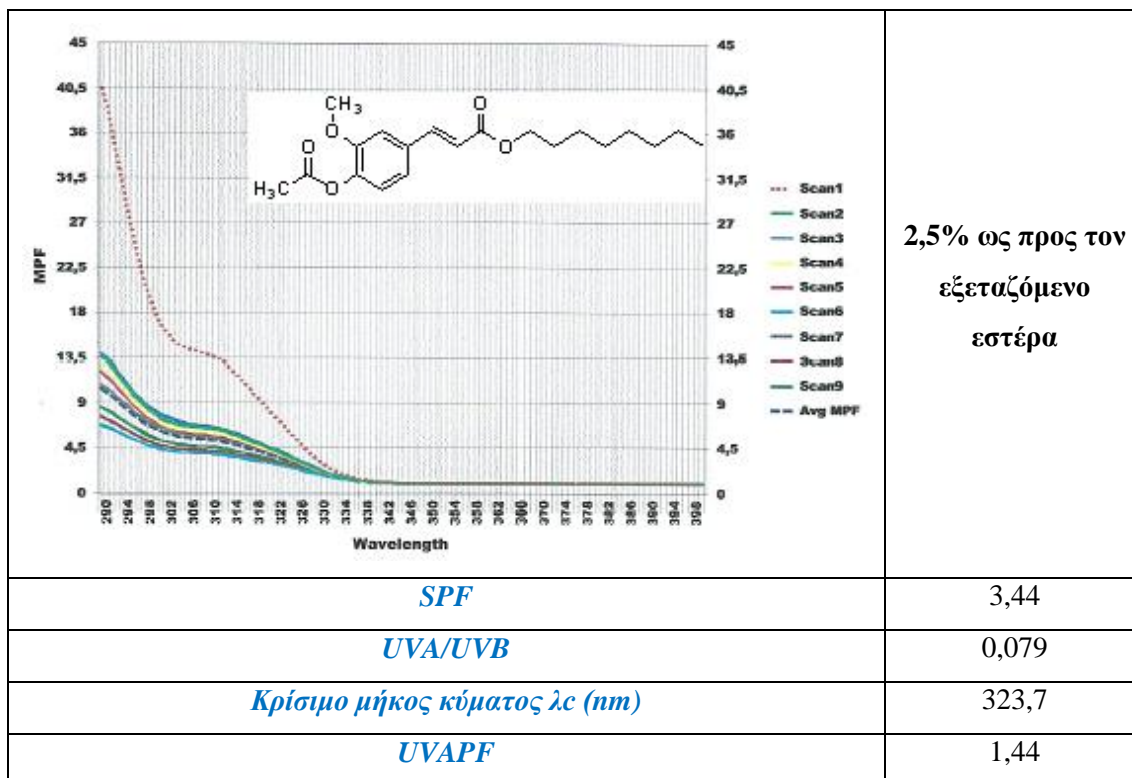
Πίνακας 15: Προσδιορισμός SPF του εστέρα ακετυλο-φερουλικού οξέος με την 3,4-διμεθοξυ-φαινυλαιθανόλη [(E)-3,4-dimethoxyphenethyl 3-(4-acetoxy-3-methoxyphenyl) acrylate](2b).



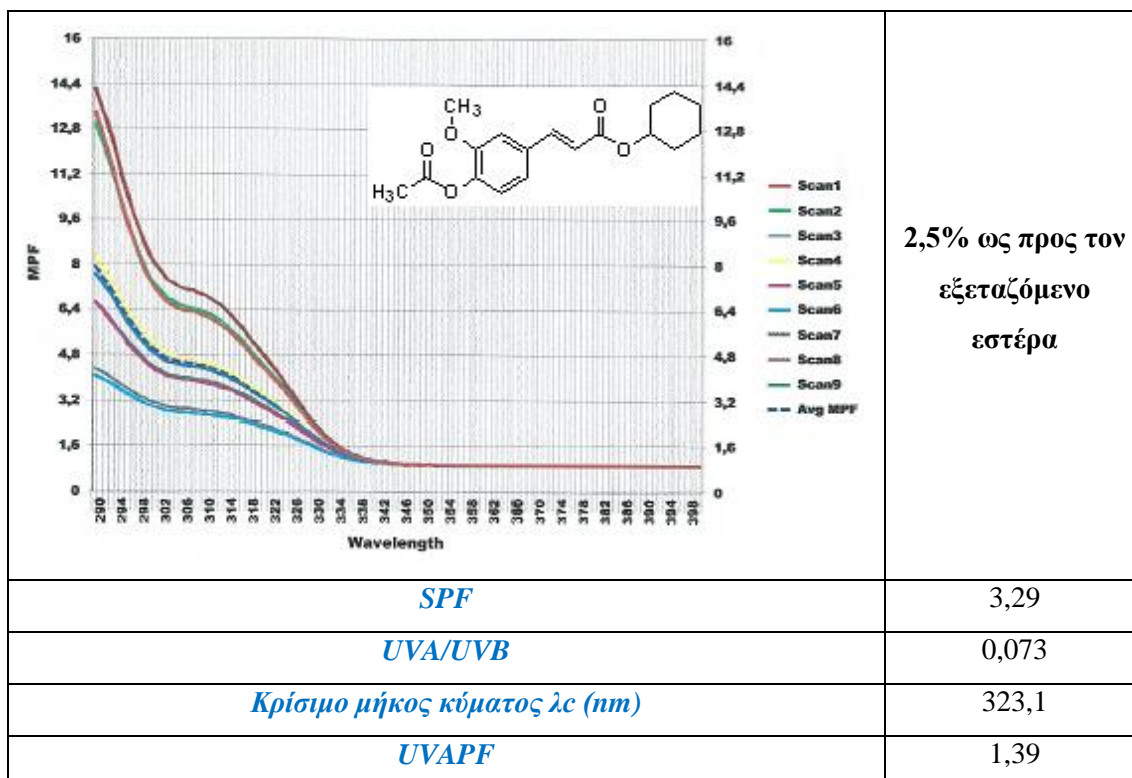
Πίνακας 16: Προσδιορισμός SPF του εστέρα του ακετυλο-φερουλικού οξέος με την 1-εξανόλη[(E)-hexyl 3-(4-acetoxy-3-methoxyphenyl)acrylate](3a).



Πίνακας 17: Προσδιορισμός SPF του εστέρα του ακετυλο-φερουλικού οξέος με την 1-οκτανόλη[(E)-octyl 3-(4-acetoxy-3-methoxyphenyl)acrylate](4a).

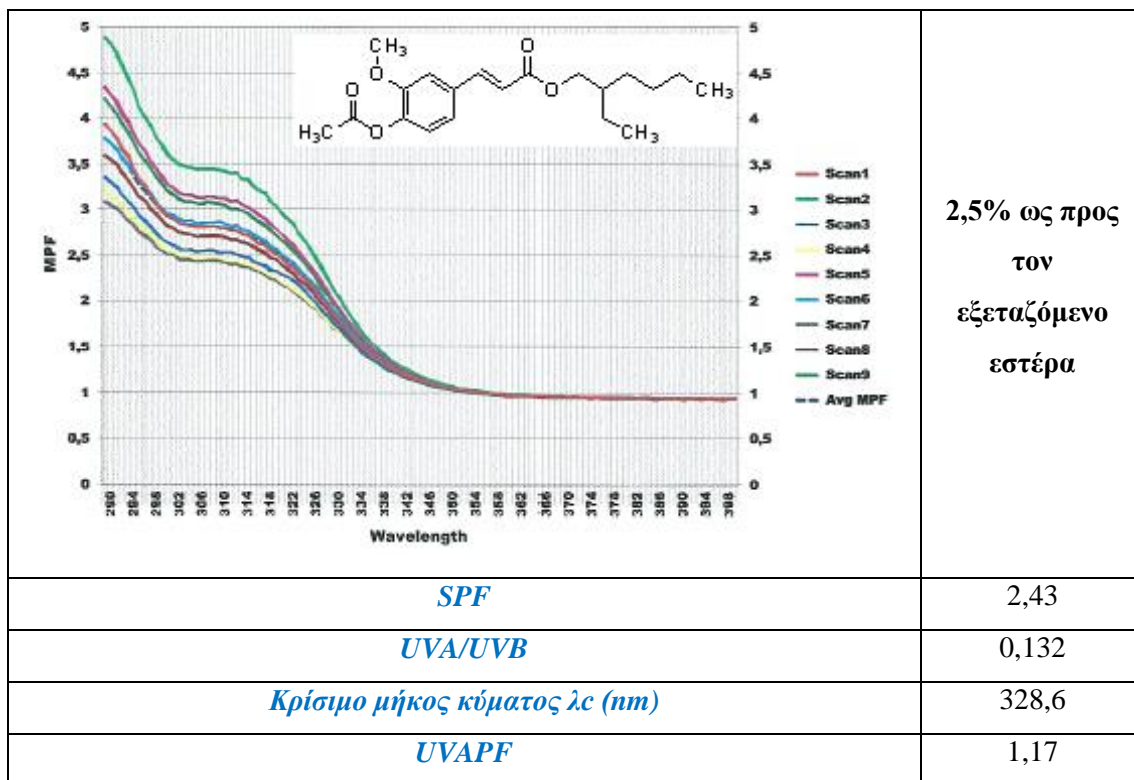


Πίνακας 18: Προσδιορισμός SPF του εστέρα του ακετυλο-φερουλικού οξέος με την κυκλοεξανόλη[(E)-cyclohexyl 3-(4-acetoxy-3-methoxyphenyl)acrylate](5a).

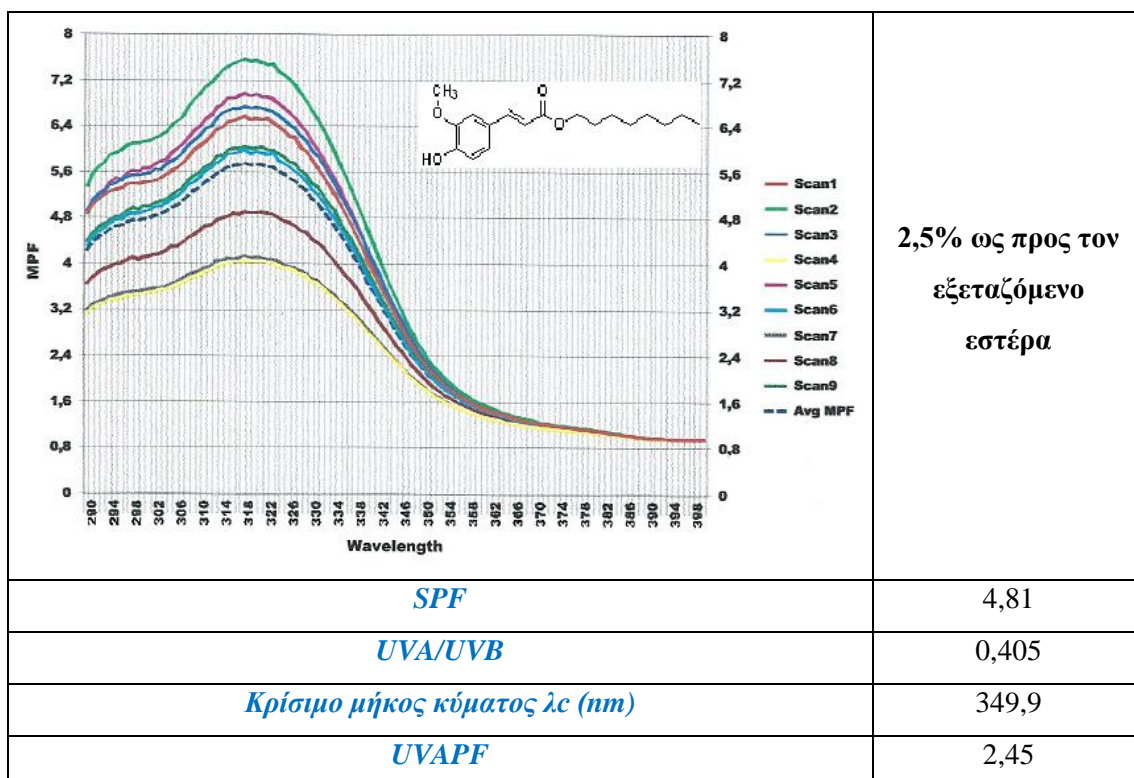




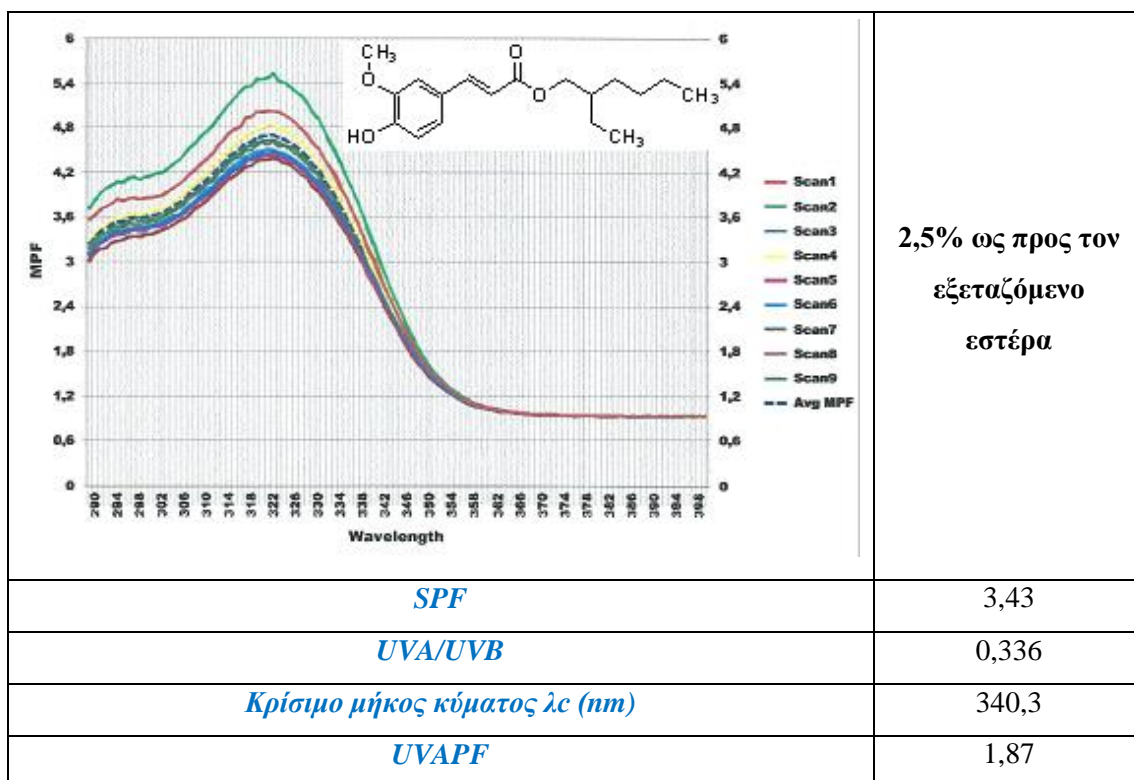
Πίνακας 19: Προσδιορισμός SPF του εστέρα του ακετυλο-φερουλικού οξέος με την 2-αιθυλο-1-εξανόλη[(E)-2-ethylhexyl 3-(4-acetoxy-3-methoxyphenyl)acrylate](6a).



Πίνακας 20: Προσδιορισμός SPF του εστέρα του φερουλικού οξέος με την οκτανόλη μέσω αντίδρασης αποπροστασίας[(E)-octyl 3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)acrylate](4b).

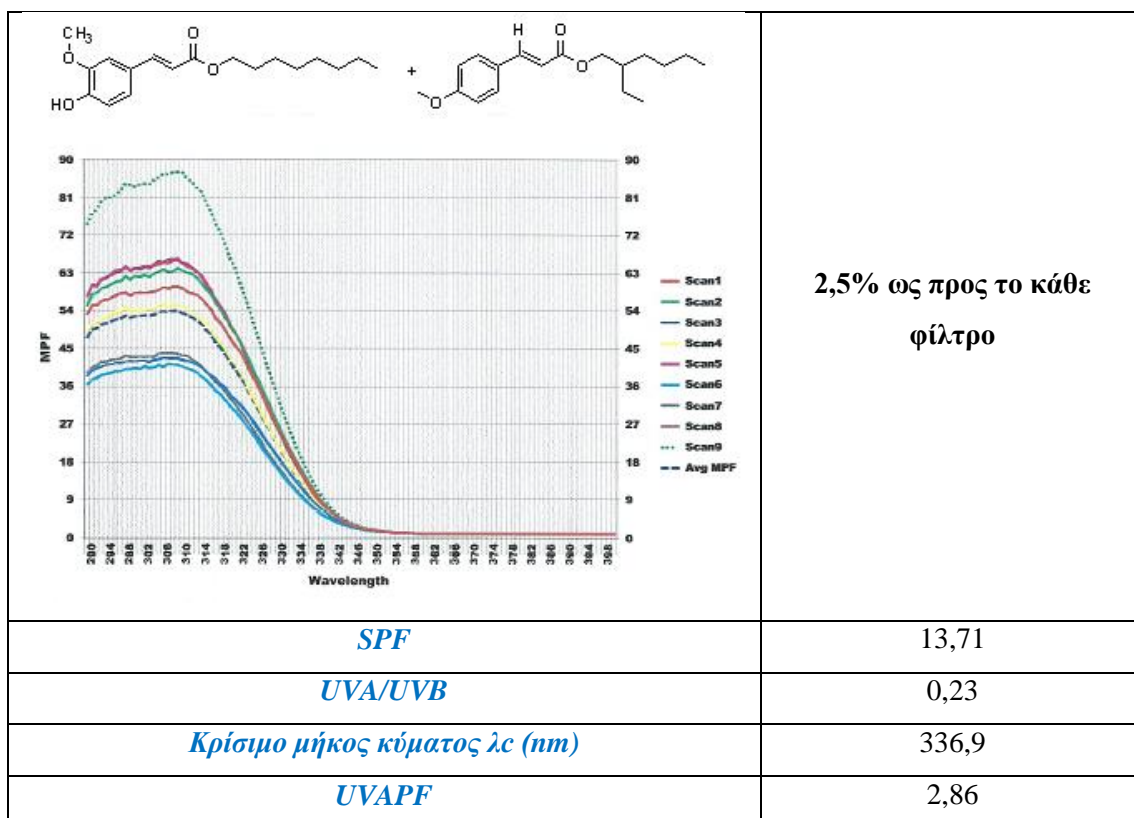


Πίνακας 21: Προσδιορισμός SPF του εστέρα του φερουλικού οξέος με την 2-αιθυλο-1-εξανόλη μέσω αντίδρασης αποπροστασίας[(E)-2-ethylhexyl 3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)acrylate](6b).



2,5% ως προς τον  
εξεταζόμενο  
εστέρα

Πίνακας 22: Προσδιορισμός SPF του μίγματος της ένωσης 4b και του OMC.



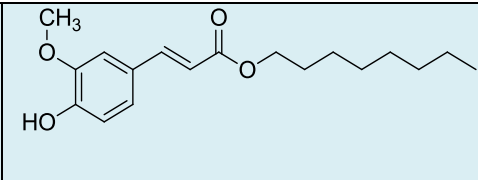
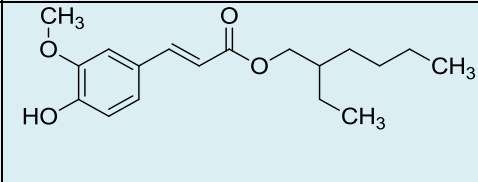
2,5% ως προς το κάθε  
φίλτρο

### 8.3 ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΦΩΤΟΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΗΣ

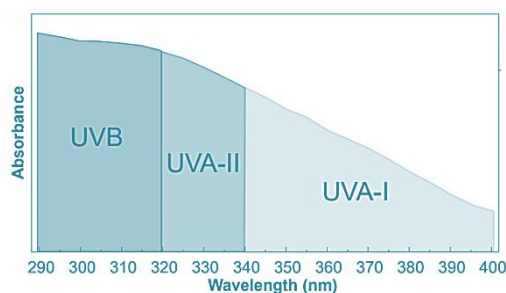
Η φωτοπροστατευτική δράση των ενώσεων μελετήθηκε ως προς τον συντελεστή αντηλιακής προστασίας SPF (Sun Protection Factor), τον λόγο της απορρόφησης UVA/UVB, το κρίσιμο και το μέγιστο μήκος κύματος  $\lambda_c$  και  $\lambda_{max}$ , και τα αποτελέσματα παρατίθενται συγκεντρωτικά στο παρακάτω **Πίνακα 23**.

**Πίνακας 23:** Συνολική παρουσίαση αποτελεσμάτων της *in vitro* μεθόδου προσδιορισμού της φωτοπροστατευτικής δράσης των ενώσεων.

	Κωδικός	Προϊόν	SPF	UVA/UVB	$\lambda_c$ (nm)	$\lambda_{max}$ (nm)
5% ως προς τον εξεταζόμενο εστέρα	OMC		12,64	0,172	331,8	306
	2b		10,13	0,242	340	281
2.5% ως προς τον εξεταζόμενο εστέρα	OMC		8,19	0,153	337,7	309.8
	3a		3,51	0,083	324	280
	4a		3,44	0,079	323,7	280
	5a		3,29	0,073	323,1	280
	6a		2,43	0,132	328,6	280.6

<b>4b</b>		4,81	0,405	<b>349,8</b>	<b>325,4</b>
<b>6b</b>		3,43	0,336	340,3	325,6
<b>Μίγμα OMC – 4b</b>		<b>13,71</b>	0,23	336,9	310

Με βάση τον **Πίνακα 23** και σύμφωνα με τις τιμές των μηκών κύματος, διαπιστώνεται πως οι ακετυλιωμένοι νέοι εστέρες θα μπορούσαν να δράσουν ως UVB φίλτρα, προστατεύοντας από την UVB ακτινοβολία (290-320 nm). Ύστερα από την αξιολόγηση της φωτοπροστατευτικής δράσης των νέων αυτών εστέρων, παρατηρήθηκε πως η φύση της αλκοόλης επηρεάζει σημαντικά τη δράση. Στις περιπτώσεις που χρησιμοποιήθηκαν αλειφατικές αλκοόλες, είτε γραμμικές, όπως εξανόλη (**3a**), οκτανόλη (**4a**), αιθυλο-εξανόλη (**6a**), είτε κυκλικές, όπως κυκλοεξανόλη (**5a**), οι νέοι εστέρες δεν παρουσίασαν δράση έναντι της υπεριώδους ακτινοβολίας. Αντιθέτως, η σύνθεση του εστέρα **2b**, με χρήση αρωματικής αλκοόλης οδήγησε σε ικανοποιητική φωτοπροστατευτική δράση έναντι των UVB ακτίνων. Συγκεκριμένα, συγκριτικά με το εμπορικό φίλτρο υπεριώδους UVB ακτινοβολίας OMC, η ένωση **2b** εμφάνισε πολύ καλό δείκτη SPF (10.13), ενώ οι τιμές SPF όλων των υπόλοιπων αναλόγων είναι πολύ μικρότερες (3.51, 3.44, 3.29, 2.43), υποδεικνύοντας έτσι την αδυναμία τους να δράσουν ως αντηλιακά φίλτρα. Επιπλέον, στον πίνακα παρατηρείται πως η τιμή του κρίσιμου μήκους κύματος του εστέρα **2b** εμφανίζεται στα 340nm, γεγονός που υποδηλώνει την τάση του να προστατεύει και έναντι της UVA ακτινοβολίας.



**Εικόνα 24:** Φάσμα υπεριώδους ακτινοβολίας.



Η μέγιστη απορρόφηση των υδροξυ-παραγώγων **4b** και **6b** εμφανίστηκε εντός της περιοχής της UVA ακτινοβολίας, καθιστώντας τα ικανά να δράσουν ως UVA φίλτρα. Η *in vitro* αξιολόγηση της φωτοπροστατευτικής τους δράσης έδωσε πολύ χαμηλές τιμές SPF (4.81, 3.43), αρκετά υψηλές τιμές  $\lambda_c$  (349.8, 340.3), αλλά και του λόγου UVA/UVB (0.405, 0.336), στοιχείο που σημαίνει πως πρόκειται για δύο πιθανά UVA φίλτρα. Ανάμεσά τους, ο εστέρας **4b**, που είναι ένα ανάλογο του OMC, διαθέτει λίγο καλύτερη δράση, ενώ σημαντική είναι η παρατήρηση πως η απομάκρυνση της ακετυλο-ομάδας από τα παράγωγα **4a** και **6a** και η αντικατάστασή με υδροξυ-ομάδα, μετέτρεψε τους εστέρες από ανενεργά φίλτρα σε πιθανά UVA φίλτρα.

Συνολικά παρατηρείται πως, τόσο το OMC, όσο και όλα τα παράγωγα που αξιολογήθηκαν δεν διαθέτουν πολύ υψηλή τιμή κρίσιμου μήκους κύματος ( $\lambda_c < 349$ ), γεγονός που δηλώνει ότι δεν μπορούν να καταταχθούν στην κατηγορία των «ευρέος φάσματος» (broad spectrum UV filter) αντηλιακών φίλτρων. Για το λόγο αυτό πραγματοποιήθηκε η αξιολόγηση του μίγματος του πρότυπου UVB φίλτρου OMC και του καλύτερου UVA φίλτρου **4b** που συντέθηκε. Τα αποτελέσματα της μέτρησης έδειξαν πως τα δύο φίλτρα δρουν συνεργιστικά αυξάνοντας την προστασία έναντι της UVB ακτινοβολίας, και εμφανίζοντας τιμή SPF 13.71, που είναι αρκετά μεγαλύτερη από αυτή του OMC (8.19).

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

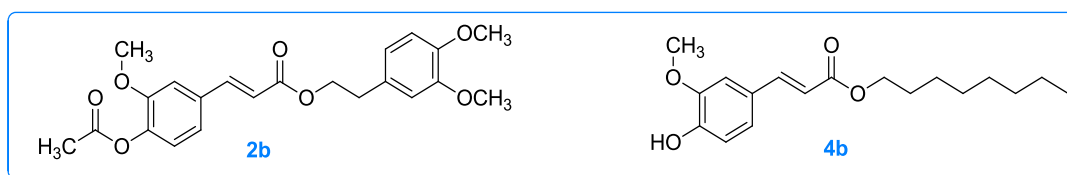
Στην παρούσα διπλωματική εργασία, πραγματοποιήθηκε ο σχεδιασμός, η σύνθεση, η δομική ταυτοποίηση, μέσω φασματοσκοπίας Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού  $^1\text{H NMR}$  και η αξιολόγηση της φωτοπροστατευτικής δράσης επτά νέων εστέρων του φερουλικού οξέος (**2a-6b**).

Η προσέγγιση σχεδιασμού της παρούσας εργασίας, βασίστηκε στα ανάλογα του OctylMethoxyCinnamate (OMC), το οποίο αποτελεί ένα από τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα εμπορικά φίλτρα UVB, υποδεικνύοντας ότι οι τελικοί εστέρες μπορούν να λειτουργήσουν ως βελτιωμένες ενώσεις που απορροφούν την υπεριώδη ακτινοβολία και ενδεχομένως να χρησιμοποιηθούν ως αντηλιακά φίλτρα.

Η συνθετική πορεία των επιθυμητών εστέρων περιλάμβανε δύο διαφορετικές μεθόδους σύνθεσης, στις οποίες η ενεργοποίηση του καρβοξυλικού οξέος πραγματοποιήθηκε είτε με σύνθεση του χλωριδίου του ακετυλιωμένου φερουλικού οξέος, είτε με την μέθοδο εστεροποίησης Steglich.

Επιπροσθέτως, προκειμένου να διερευνηθεί περαιτέρω η σχέση δομής-δραστικότητας των νέων ενώσεων, επιχειρήθηκε η απομάκρυνση της ακετυλοομάδας ορισμένων παραγώγων του φερουλικού οξέος.

Μεταξύ όλων των εστέρων που συντέθηκαν, το ακετυλιωμένο παράγωγο **2b** εμφάνισε την καλύτερη δράση έναντι της UVB ακτινοβολίας, ενώ τα υδρόξυ παράγωγα αξιολογήθηκαν ως πιθανά UVA φίλτρα, με τον εστέρα **4b** να παρουσιάζει την καλύτερη δράση. Η δημιουργία ενός μίγματος αντηλιακών φίλτρων, του OMC και του **4b**, οδήγησε σε βελτιωμένο UVB αντηλιακό φίλτρο.



Σημαντικό πλεονέκτημα του εστέρα **4b**, συγκριτικά με το **2b** παράγωγο που χρησιμοποιήθηκε ως μόριο-οδηγός για την παρούσα εργασία, αποτελεί η πολύ καλή διαλυτότητα του σε ευρέως χρησιμοποιούμενους εμπορικούς διαλύτες. Το γεγονός αυτό συνιστά προδιαγραφή, ώστε μια νέα ένωση να αποτελέσει πρόταση νέου αντηλιακού φίλτρου.

## ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ

Από την αξιολόγηση, τόσο των αποτελεσμάτων της σύνθεσης, όσο και της φωτοπροστατευτικής ικανότητας των νέων ενώσεων προκύπτει μια ποικιλία προτάσεων για μελλοντική έρευνα πάνω στην επιστημονική περιοχή που κάλυψε η παρούσα διπλωματική εργασία.

Όσον αφορά τη **σύνθεση νέων εστέρων**, προτείνεται η αναζήτηση εναλλακτικών συνθηκών σύνθεσης που αυξάνουν την απόδοση και μειώνουν τον χρόνο των αντιδράσεων εστεροποίησης Steglich, όπως για παράδειγμα η σύνθεση μέσω μικροκυματικής ακτινοβολίας.

Επιπλέον, προτείνεται η **απομάκρυνση της ακετυλο-ομάδας και στους υπόλοιπους εστέρες** που συντέθηκαν, καθώς παρατηρήθηκε η πιθανή UVA φωτοπροστατευτική δράση των αποπροστατευμένων ενώσεων (**4b**, **6b**). Συγκεκριμένα, άμεση κρίνεται η απομάκρυνση στην περίπτωση του εστέρα **2b**, ο οποίος παρουσίασε και την καλύτερη δράση μεταξύ όλων των ακετυλιωμένων παραγώγων.

Ακόμη, προκειμένου να βελτιωθεί η φωτοπροστατευτική δράση του εστέρα **2b**, προτείνεται η δημιουργία και αξιολόγηση μίγματος με το παράγωγο **4b**.

Επιπροσθέτως, ιδιαίτερο ενδιαφέρον θα παρουσίαζε και η **απομάκρυνση των προστατευτικών μεθοξυ-ομάδων** από τον εστέρα **2b**. Η αποπροστασία αυτή οδηγεί στο σχηματισμό του κατεχολικού συστήματος, μετατρέποντας τις ενώσεις σε εστέρες της υδροξυ-τυροσόλης (HT). Η HT είναι φυσικό προϊόν, κύριο συστατικό του ελαιόλαδου και εμφανίζει αξιοσημείωτη αντιοξειδωτική δράση. Οι νέοι εστέρες θα πρέπει να ελεγχθούν ξανά για τη φωτοπροστατευτική τους δράση και να εκτιμηθεί κατά πόσον η παρουσία του συγκεκριμένου ισχυρού αντιοξειδωτικού μπορεί να επιδράσει στο δείκτη SPF της ένωσης.

Σχετικά με την αξιολόγηση της δράσης των νέων ενώσεων, σημειώνεται πως σημαντικό είναι να υποβληθούν σε **μελέτη της αντιοξειδωτικής δράσης** τους, ώστε σε συνδυασμό και με τη φωτοπροστατευτική τους δράση να αναπτυχθεί μια σφαιρική άποψη περί της φαρμακευτικής χρήσης τους ως αντηλιακά φίλτρα.

Τέλος, ο εγκλεισμός των νέων ενώσεων σε κατάλληλο πολυμερικό φορέα πιθανόν να εμφανίσει αξιόλογη φωτοπροστατευτική και βιολογική δράση δίνοντας μια πρώτη εκτίμηση της δυνατότητας παρασκευής ενός συστήματος μεταφοράς του βιοδραστικού μορίου για μελλοντικές εφαρμογές στη βιομηχανία φαρμάκων και καλλυντικών.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Ali Ghasemzadeh & Neda Ghasemzadeh. Flavonoids and phenolic acids: Role and biochemical activity in plants and human. *Journal of Medicinal Plants Research* **2011**, 5(31), 6697-6703.
- [2] Constantine D. Stalikas. Extraction, separation, and detection methods for phenolic acids and flavonoids. Department of Chemistry, University of Ioannina, **2007**, 30, 3268-3295.
- [3] Marie-Elisabeth Cuvelier, Hubert Richard & Claudette Berset. Comparison of the Antioxidative Activity of Some Acid-phenols: Structure-Activity Relationship. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry* **1992**, 56 (2), 324-325.
- [4] Rebecca J. Robbins. Phenolic Acids in Foods: An Overview of Analytical Methodology. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **2003**, 51, 2866-2887.
- [5] A. Piazzon, U. Vrhovsek, D. Masuero, F. Mattivi, F. Mandoj and M. Nardini, Antioxidant Activity of Phenolic Acids and Their Metabolites: Synthesis and Antioxidant Properties of the Sulfate Derivatives of Ferulic and Caffeic Acids and of the Acyl Glucuronide of Ferulic Acid. *J. Agric. Food Chem.* **2012**, 60, 12312–12323.
- [6] S. M. Fiuza, C. Gomes, L. J. Teixeira, M. T. Girao da Cruz, M. N. D. S. Cordeiro, N. Milhazes, F. Borges, and M. P. M. Marques. Phenolic acid derivatives with potential anticancer properties-a structure-activity relationship study. Part 1: Methyl,propyl and octyl esters of caffeic and gallic acids. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2004**, 12, 3581-3589.
- [7] A.F. Sanchez-Maldonado, A. Schieber and M.G. Ganzle. Structure–function relationships of the antibacterial activity of phenolic acids and their metabolism by lactic acid bacteria. *Journal of Applied Microbiology* **2011**, 1364-5072.
- [8] T. W., Mueller, M. M., Clandinin D. R. Isomerization of some cinnamic acid derivatives. *J. Chromat.* **1978**, 152, 517-522.
- [9] Naresh Kumar, Vikas Pruthi. Potential applications of ferulic acid from natural sources. *Biotechnology Reports* **2014**, 4, 86-93.
- [10] Ernst Graf. Antioxidant Potential of Ferulic acid. *Free Radical Biology & Medicine* **1992**, 13, 435-448.

- [11] Hiroe Kikuzaki, Masashi Hisamoto, Kanae Hirose, Kayo Akiyama & Hisaji Taniguchi. Antioxidant Properties of Ferulic Acid and Its Related Compounds. *J. Agric. Food Chem* **2002**, *50*, 2161-2168.
- [12] Sudheer, A. R., Muthukumar, S., Kalpana, C., Srinivasan, M., & Menon, V. P. Protective effect of ferulic acid on nicotine-induced DNA damage and cellular changes in cultured rat peripheral blood lymphocytes: A comparison with N-acetylcysteine. *Toxicology In Vitro* **2007**, *21*, 576–585.
- [13] Eugenio B., Calabrese V. & Mancuso C. Ferulic acid and its therapeutic potential as hormetin for age related diseases. *Biogerontology* **2009**, *10*, 97–108.
- [14] Cesare Mancuso, Rosaria Santangelo. Ferulic acid: Pharmacological and toxicological aspects. *Food and Chemical Toxicology* **2014**, *65*, 185-195.
- [15] Eugenio Barone, Vittorio Calabrese, Cesare Mancuso. Ferulic acid and its therapeutic potential as a hormetin for age-related diseases. *Biogerontology* **2009**, *10*, 97-108.
- [16] Murray J. C., Burch J. A., Streilein R. D., Iannacchione M. A., Hall R. P., Pinnell S. R. A topical antioxidant solution containing vitamins C and E stabilized by ferulic acid provides protection for human skin against damage caused by ultraviolet irradiation. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2008**, *59*, 418-25.
- [17] L. Manniche. Egyptian Luxuries: Fragrance, Aromatherapy, and Cosmetics in Pharaonic Times. *The American University in Cairo Press* **1999**.
- [18] G.Patini. Perfluoropolyethers in sunscreens. *Drug Cosmet Ind.* **1988**, 143:42.
- [19] G. Groves. The sunscreen industry in Australia: past, present, and future. In: Lowe NJ, Shaath NA, Pathak MA, eds. *Sunscreens: Development, Evaluation, and Regulatory*, 2nd ed. New York: Marcel Dekker **1997**, 12.
- [20] Safer and More Successful Suntanning. New York : Consumer Guide. New York: *Wallaby Pocketbooks* **1979**, 31-33.
- [21] Nelson C.G, Jr. Photoprotection. Sunscreens: Regulations and Commercial Development. New York: *Marcel Dekker* **2005**, 3, 19-43.

- [22] Marzulli F, Maibach H. *Dermatoxity*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill, **1983**, 32.
- [23] Nadim Shaath. Sunscreens Regulations and Commercial Development. *Cosmetic Science and Technology NW* **2005**, 3, 220-231, 770-778.
- [24] Palm MD, O'Donoghue MN. Update on photoprotection. *Dermatol Ther.* **2007**, 20:360–76.
- [25] Johan Sjoblom. *Encyclopedic Handbook of Emulsion Technology*. CRC Press **2001**.
- [26] Schalka S, Steiner D, Ravelli FN, Steiner T, Terena AC, Marçon CR, et al. Brazilian consensus on photoprotection. *An Bras Dermatol.* **2014**, 89(6), 1–74.
- [27] Τσιρίβας Ε., Βαρβαρέσου Α., Παπαγεωργίου Σ. Βασικές Αρχές Κοσμητολογίας. **2013**, 37-38,43.
- [28] Schlossman D, Shao Y. Inorganic ultraviolet filters. In: Shaath NA, ed. *Sunscreens:Regulations and Commercial Development*. 3rd ed. New York: Marcel Dekker, **2005**, 239–279.
- [29] Shaath NA. The chemistry of ultraviolet filters. In: Shaath NA, ed. *Sunscreens: Regulations and Commercial Development*. 3rd ed. New York: Marcel Dekker, **2005**, 217–238.
- [30] World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. Sunscreens. *IARC Handbooks of Cancer Prevention*. Vol. 5. Lyon, France: IARC, **2001**.
- [31] Factors affecting the clinical efficacy of sunscreens. *Hong Kong J. Dermatol. Venereol* **2007**, 15, 118-127.
- [32] Darrell S., Robert A., Henry W., Jeffrey S. Photoaging. New York **2004**, 36-39.
- [33] M.S. Latha, Jacintha Martis, V Shobha, Rutuja Sham Shinde, Sudhakar Bangera, Binny Krishnankutty, Shantala Bellary, Sunoj Varughese, Prabhakar Rao, and B.R. Naveen Kumar. Sunscreening Agents. *J Clin Aesthet Dermatol* **2013**, 6(1),16–26.
- [34] International Standard ISO 24444 **2010** - Cosmetics - Sun Protection Test methods -in-vivo determination of the sun protection factor (SPF) Factor (SPF)
- [35] Mukund Manikrao Donglikar and Sharada Laxman Deore. Sunscreens. *Pharmacognosy Journal* **2016**, 8 (3).

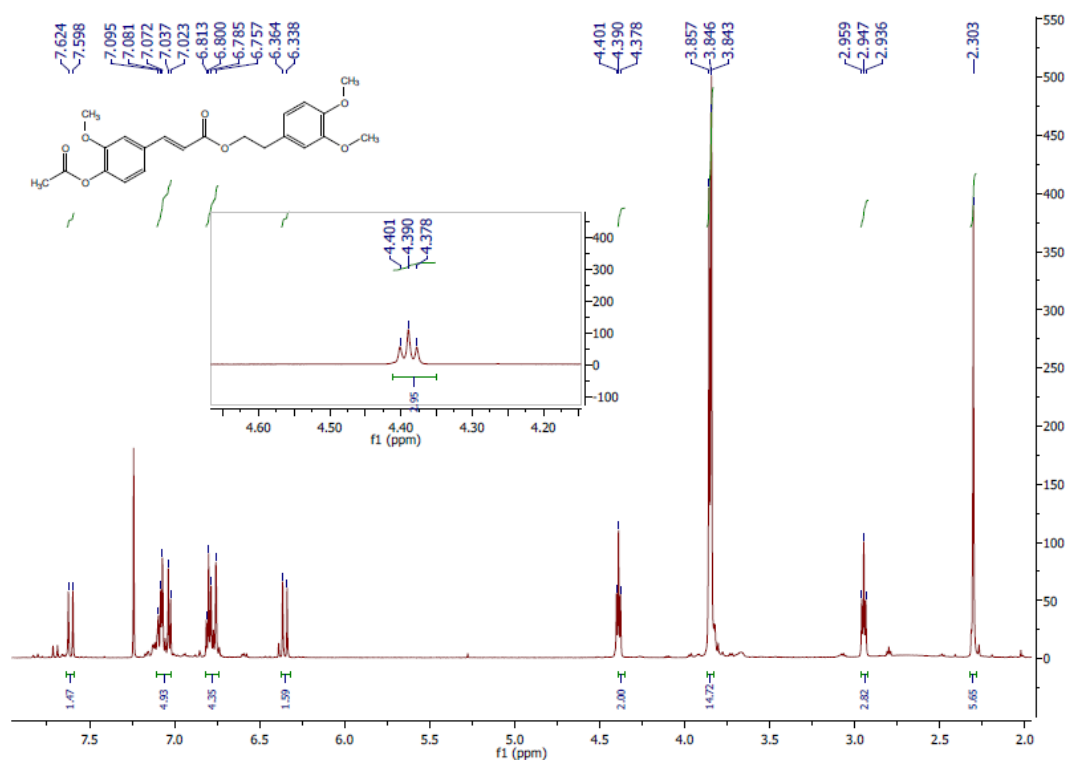
- [36] Wolff K, Gschnait F, Honigsmann H, Konrad K, Parrish JA, Fitzpatrick TB. Phototesting and dosimetry for photochemotherapy. *Br J Dermatol* **1977**, *96*, 110–122.
- [37] Claudia Engeler-Plischka. SUNSCREEN PRODUCTS - DRUG OR COSMETICS? A COMPARISON OF THE LEGAL REQUIREMENTS FOR SUNSCREEN PRODUCTS IN EUROPE, AUSTRALIA AND UNITED STATES. “Master of Drug Regulatory Affairs”. Bonn **2014**.
- [38] Kaidbey K, Barnes A. Determination of WA protection factors by means of immediate pigment darkening in normal skin. *J Am Acad Dermatol* **1991**, *25*(2), 262–6.
- [39] Moyal D, Chardon A, Kollias N. Determination of UVA protection factors using the persistent pigment darkening (PPD) as the end point. Part 1. Calibration of the method. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* **2000**, *16*(6), 45–249.
- [40] Chardon A, Dominique M, Nikiforos K. UVA protection efficacy of sunscreens can be determined by the persistent pigment darkening (PPD) method (Part 2). *Photodermatology Photoimmunology and Photomedicine* **2000**, *16*(6), 250–5.
- [41] M.S. Latha, Jacintha Martis, V Shobha, Rutuja Sham Shinde, Sudhakar Bangera, Binny Krishnankutty, Shantala Bellary, Sunoj Varughese, Prabhakar Rao, and B.R. Naveen Kumar. Sunscreening Agents. *J Clin Aesthet Dermatol* **2013**, *6*(1), 16–26.
- [42] Curtis Cole. Multicenter evaluation of sunscreen UVA protectiveness with the protection factor test method. **1994**, *30*(5), 729–36.
- [43] C. Cole. Sunscreen protection in the ultraviolet A region: how to measure the effectiveness. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* **2001**, *17*, 2–10
- [44] Standards Australian/ Standards New Zealand .AS/NZ 2504–1993. Sunscreen products: Evaluation and classification. **1993**.
- [45] BL, Diffey. Indices of protection from in vitro assay of sunscreens. In: Lowe NJ, Shaath NA, Pathak MA, eds. Sunscreens: Development, Evaluation and Regulatory Aspects. New York: Marcel Dekker. **1996**, 589–600.



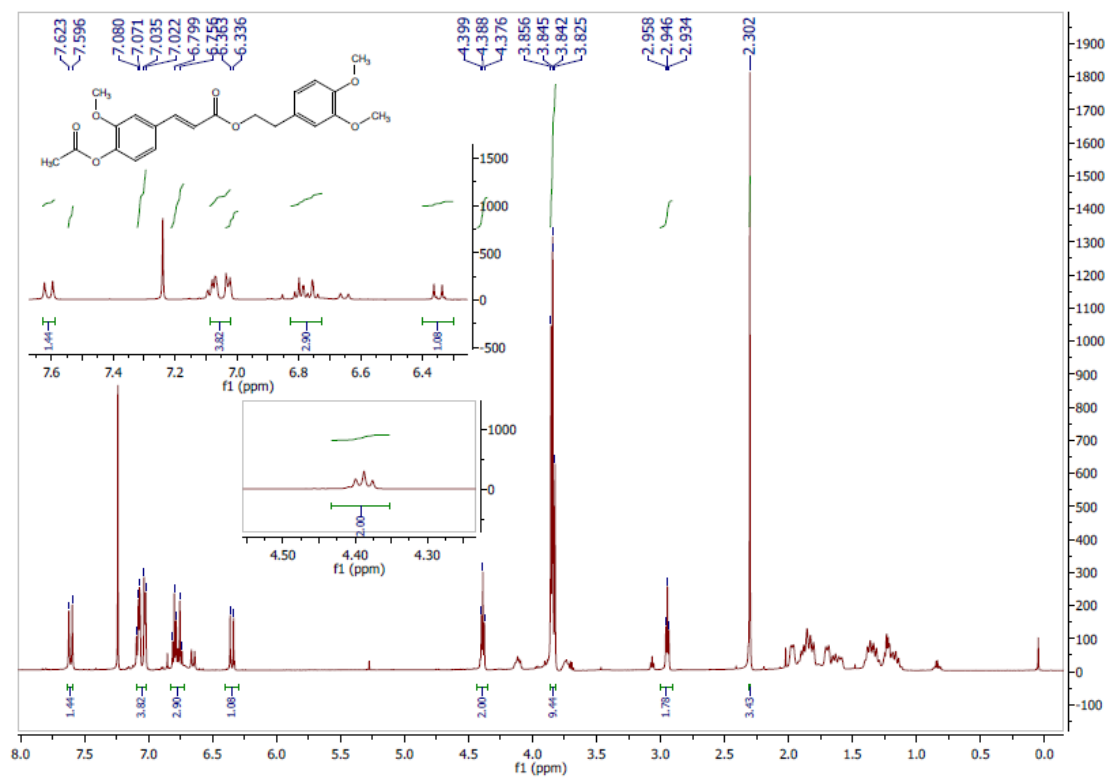
- [46] Diffey BL. A method for broad-spectrum classification of sunscreens. *Int J Cosmet Sci* **1994**, *16*, 47–52.
- [47] Abdelraheem, W.H.M., He, X., Duan, X., Dionysiou, D.D. Degradation and mineralization of organic UV absorber compound 2-phenylbenzimidazole-5-sulfonic acid (PBSA) using UV-254 nm/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. *J. Hazard. Mater.* **2015**, 233–240, 282.
- [48] Henry W. Lim, Zoe Diana Draelos. *Clinical Guide to Sunscreens and Photoprotection*. New York. **2009**, 11-38.
- [49] Herzog B1, Mongiat S, Deshayes C, Neuhaus M, Sommer K, Mantler A. In vivo and in vitro assessment of UVA protection by sunscreen formulations containing either butyl methoxy dibenzoyl methane, methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol, or microfine ZnO. *J Cosmet Sci.* **2002**, *24*(3), 85–170.
- [50] NA, Shaath. On the theory of ultraviolet absorption by sunscreen chemicals. *J Soc Cosmet Chem* **1987**, *38*, 193.
- [51] AM., Kligman." The identification of contact allergens by human assay: III. The maximization test: a procedure for suncreening and rating contact sensitizers. *J Invest Dermatol* **1966**, *47*, 393–409.
- [52] Kockler J, Robertson S, Oelgemöller M, Davies M, Bowden B, Brittain HG, Glass BD. Butyl methoxy dibenzoylmethane. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol* **2013**, *38*, 87-111.
- [53] N. Tarras-Wahlberg, G. Stenhagen, O. Larko, A. Rosen, A.M. Wennberg, O. Wennerstrom, Changes in ultraviolet absorption of sunscreens after ultraviolet irradiation, *J. Invest. Dermatol* **1999**, *113*, 547–553.
- [54] Sunscreen drug products for over-the-counter human use, Final Monograph, U.S. *Department of Health and Human Services—Food and Drug Administration*, Federal Register, vol. *64*, no. 98, **1999**, 27687
- [55] Liem DH, Hilderink LTH. UV absorbers in sun cosmetics. *Int J Cosmet Sc.* **1979**, *1*, 341–361.
- [56] Vitor Gilles, Mariana A. Vieira, Valdemar Lacerda Jr, Eustáquio V. R. Castro, Reginaldo B. Santos, Ednilson Orestes, José W. M. Carneiro, Sandro J. Greco. A New, Simple and Efficient Method of Steglich Esterification of Juglone with Long-Chain Fatty Acids: Synthesis of a New Class of Non-Polymeric Wax Deposition Inhibitors for Crude Oil. *J. of Braz. Chem.Soc.* **2015**, *26*(1).

- [57] Zerong Wang. Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents. **2010**, 2651-2655.
- [58] Chapter 8 Liquid-solid (adsorption) chromatography. *Journal of Chromatography* **1984**, 27, 175-192.
- [59] Μαρία Όξενκιουν-Πετροπούλου "Φυσικές Μέθοδοι Ανάλυσης Φασματομετρικές." *Εκδόσεις Συμμετρία* **2012**, Γ' Έκδοση, 383-391.
- [60] Παππά Α., "Φυσικές μέθοδοι ανάλυσης, Χρωματογραφικές, Θερμικές, ηλεκτρομετρικές, Φασματομετρίας μάζας.", *Εκδ. ΕΜΠ*, **2004**.

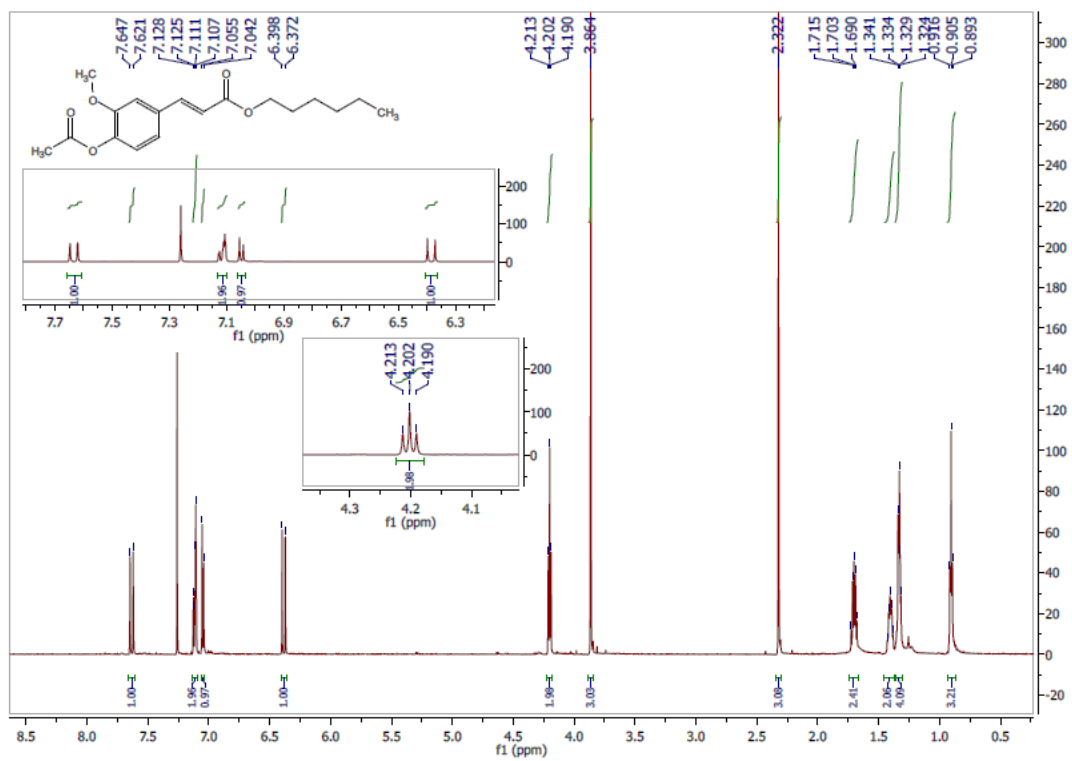
## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΦΑΣΜΑΤΩΝ NMR



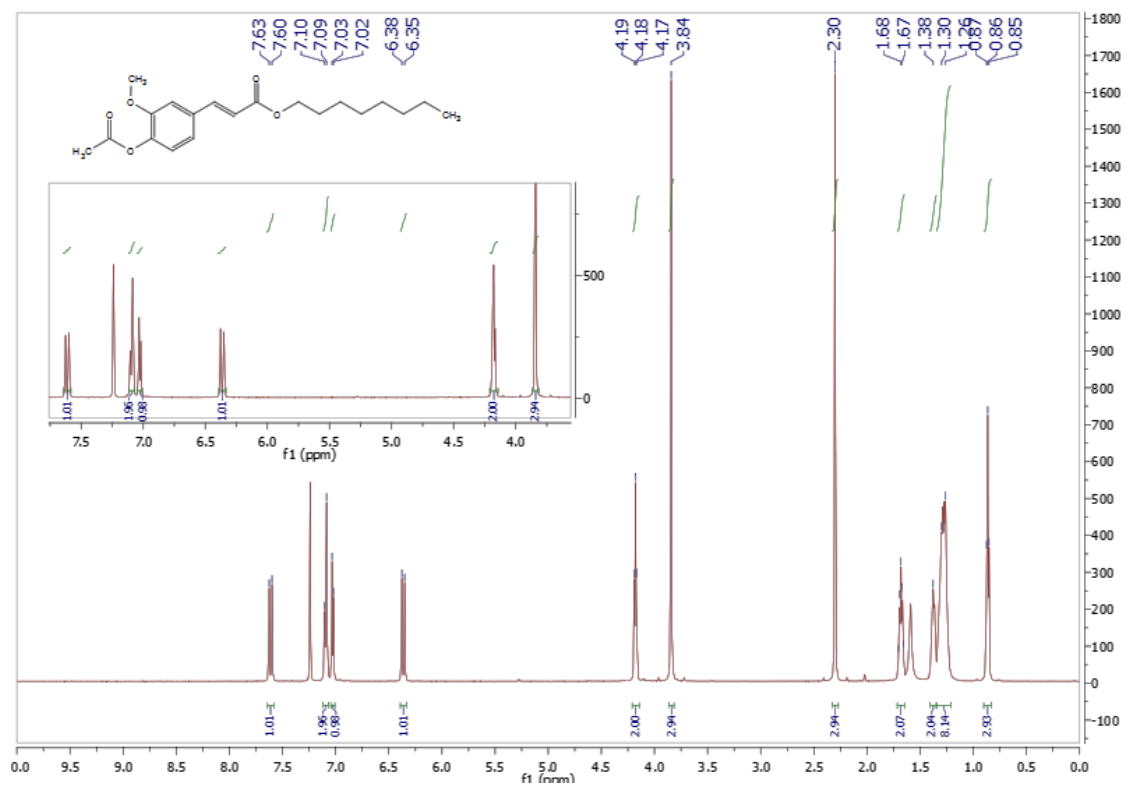
Εικόνα 25: Φάσμα <sup>1</sup>H NMR της ένωσης 2b.



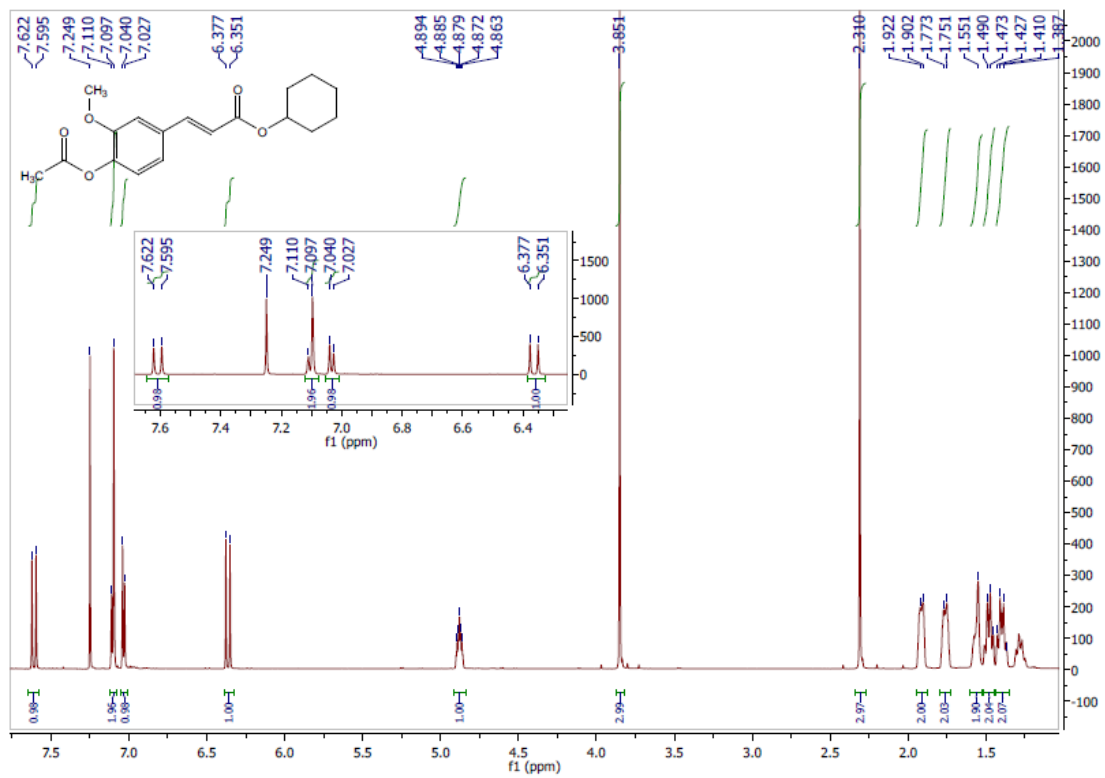
Εικόνα 26: Φάσμα <sup>1</sup>H NMR της ένωσης 2a.



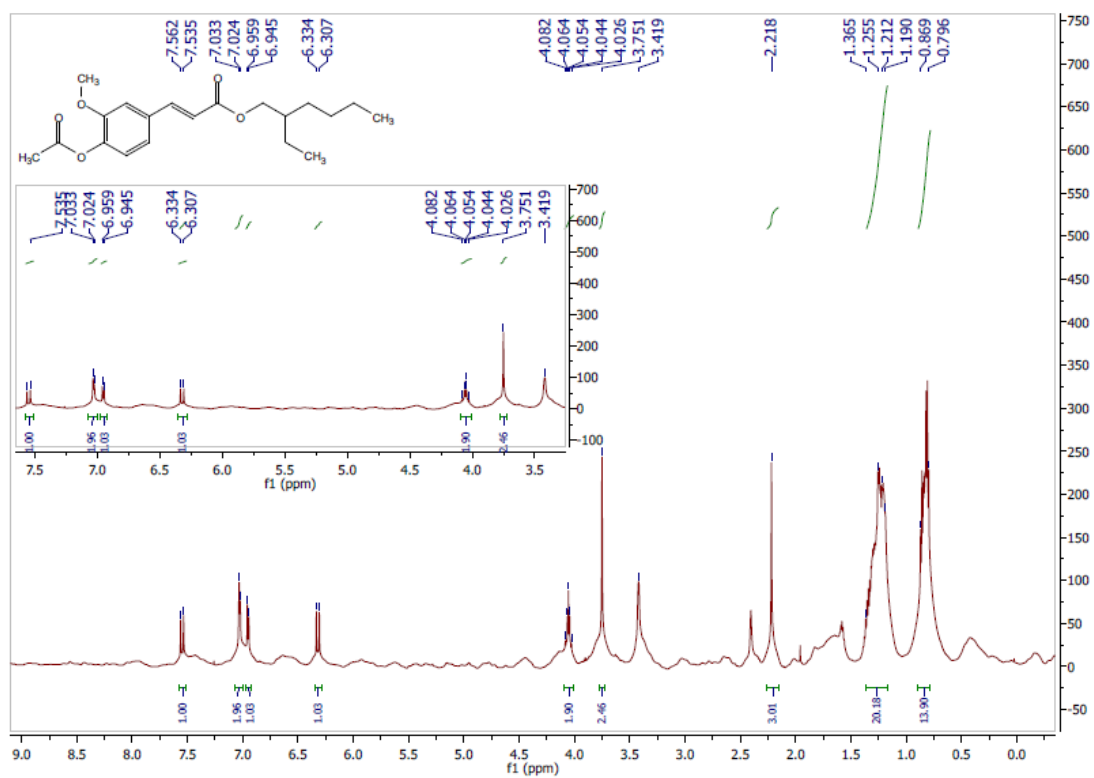
Εικόνα 27: Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της ένωσης 3a.



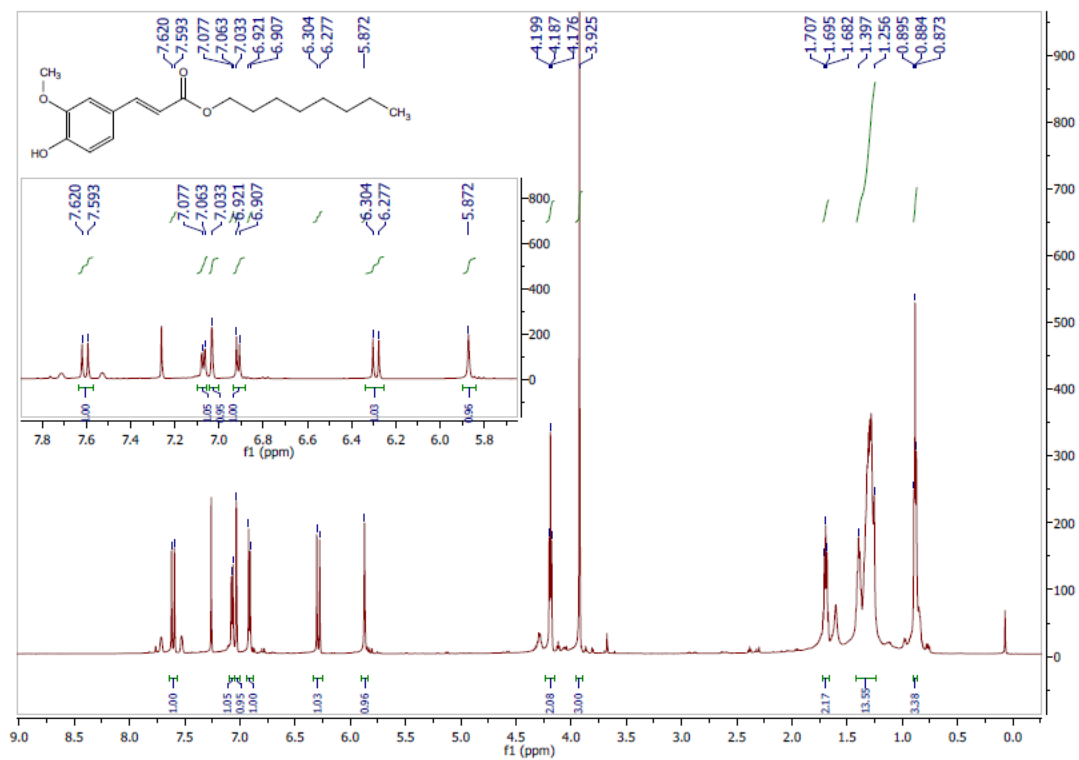
Εικόνα 28: Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της ένωσης 4a.



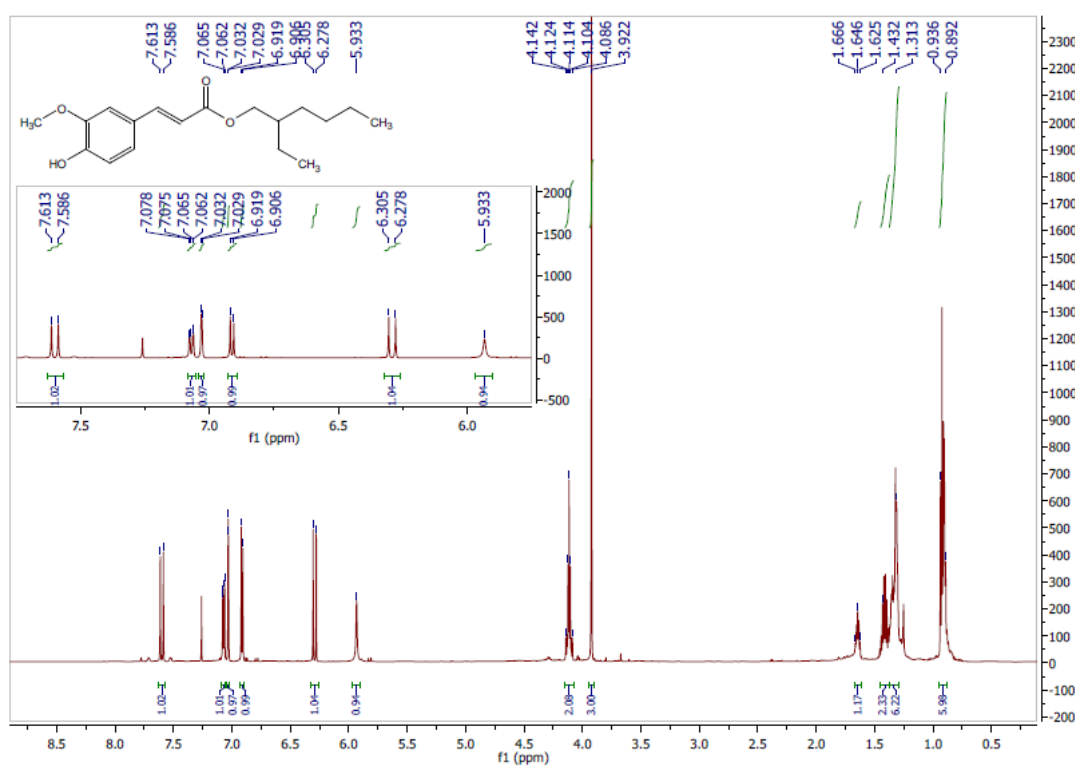
Εικόνα 29: Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της ένωσης 5a.



Εικόνα 30: Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της ένωσης 6a.



Εικόνα 31: Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της ένωσης 4b.



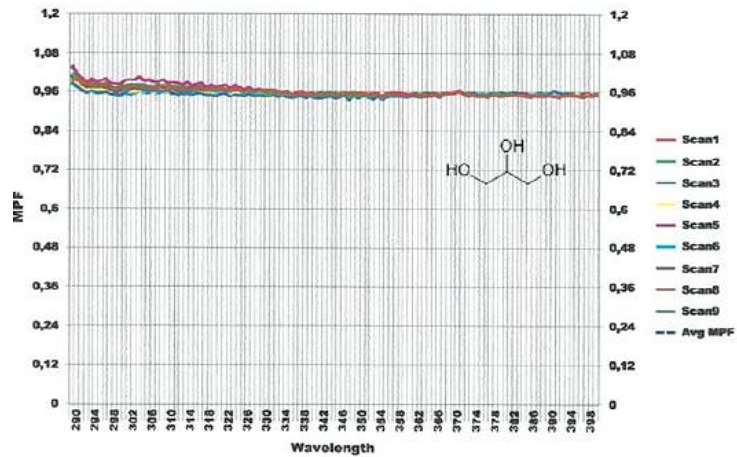
Εικόνα 32: Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της ένωσης 6b.

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΦΑΣΜΑΤΩΝ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗΣ SPF

Measurement Standard: US FDA		Wavelength Step: 1 nm		Erythema Filename: erythema.ahr	
SPF:	0.97	STDV:	0.01	Parameter:	Value
UVA/UVB ratio:	0	STDV:	0	Parameter:	Classical
Boots Star Rating (2004):	0	No Claim:	High	Excluded Runs/Scans:	Standard
UVA IUV Ratio:	1.14	High:		Operating Mode:	Standard
Max %T COV:	1.96	Assay STDV:	N/A	Assay Skip Ref:	N/A
Critical Wavelength:	0	Time-Based Mode:	N/A	Time-Based Delay:	N/A
Curve Area:	-2.09	Time-Based Delay:	0		
UVA PF:	0.91				
Erythema UVA PF:	0.95				

Parameter	Value	STDV
UPF:	N/A	N/A
UV-A Trans:	N/A	N/A
UV-B Trans:	N/A	N/A
%UV-A Block:	N/A	N/A
%UV-B Block:	N/A	N/A

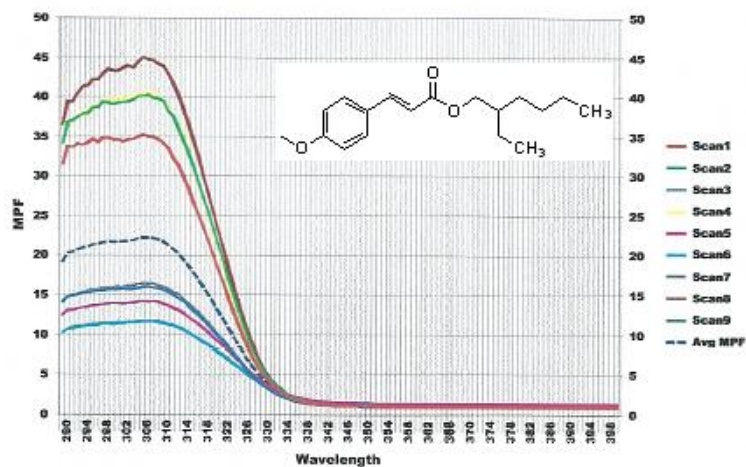


Εικόνα 33: Φάσμα απορρόφησης SPF της γλυκερίνης.

Summary Results		Value		STDV		Measurement Parameters	
SPF:	8.19	2.75	Parameter:	Value			
UVA/UVB ratio:	0.153	0.06	STDV:	Classical			
Boots Star Rating (2004):	0	No Claim:	Excluded Runs/Scans:	Standard			
UVA IUV Ratio:	0.07	Low	Operating Mode:	Standard			
Max %T COV:	51.73	Assay STDV:	N/A				
Critical Wavelength:	337.7	16.77	Assay Skip Ref:	N/A			
Curve Area:	54.49	6.72	Time-Based Mode:	N/A			
UVA PF:	2.3	0.42	Time-Based Delay:	N/A			
Erythema UVA PF:	1.58	0.24					

Parameter	Value	STDV
UPF:	N/A	N/A
UV-A Trans:	N/A	N/A
UV-B Trans:	N/A	N/A
%UV-A Block:	N/A	N/A
%UV-B Block:	N/A	N/A



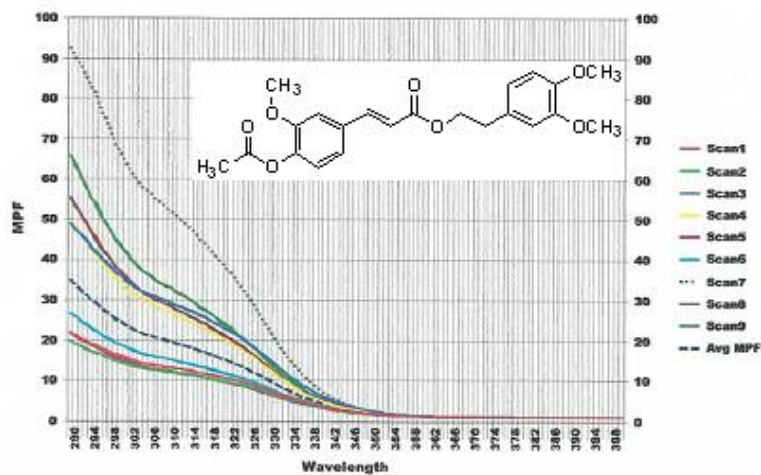
Εικόνα 34: Φάσμα απορρόφησης SPF του OMC σε ποσοστό 2.5 % ως προς τον εξεταζόμενο εστέρα.



Summary Results			Measurement Parameters		
Parameter	Value	STDV	Parameter	Value	
SPF:	10,13	2,54	STDV:	Classical	
UVA/UVB ratio:	0,242	0,01	Excluded Runs/Scans:	7	
Boots Star Rating (2004):	1	Minimum	Operating Mode:	Standard	
UVA IUVA Ratio:	0,19	Low	Assay STDV:	N/A	
Max %T CDV:	46,48		Assay Skip Ret:	N/A	
Critical Wavelength:	340,2	0,85	Time-Based Mode:	N/A	
Curve Area:	66,7	10,07	Time-Based Delay:	N/A	
UVA PF:	3,6	0,99			
Erythema UVA PF:	2,8	0,27			

FABRICS		
Parameter	Value	STDV
UPF:	N/A	N/A
UVA Trans:	N/A	N/A
UV-B Trans:	N/A	N/A
%UVA Block:	N/A	N/A
%UV-B Block:	N/A </tr	

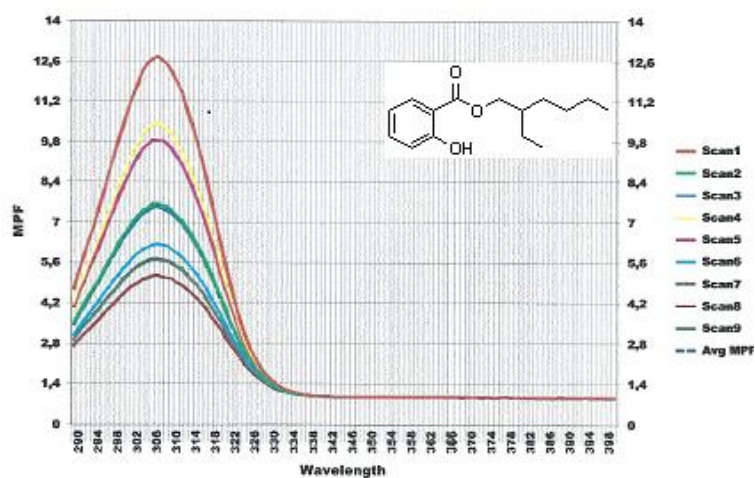


Εικόνα 35: Φάσμα απορρόφησης SPF του OMC σε ποσοστό 5 % ως προς τον εξεταζόμενο εστέρα.

Summary Results			Measurement Parameters		
Parameter	Value	STDV	Parameter	Value	
SPF:	4,05	0,69	STDV:	Classical	
UVA/UVB ratio:	0,045	0,01	Excluded Runs/Scans:		
Boots Star Rating (2004):	0	No Claim	Operating Mode:	Standard	
UVA IUVA Ratio:	-0,11	Low	Assay STDV:	N/A	
Max %T CDV:	29,4		Assay Skip Ret:	N/A	
Critical Wavelength:	320,3	0,57	Time-Based Mode:	N/A	
Curve Area:	26,11	4,42	Time-Based Delay:	N/A	
UVA PF:	1,14	0,06			
Erythema UVA PF:	1,32	0,05			

FABRICS		
Parameter	Value	STDV
UPF:	N/A	N/A
UVA Trans:	N/A	N/A
UV-B Trans:	N/A	N/A
%UVA Block:	N/A	N/A
%UV-B Block:	N/A	N/A



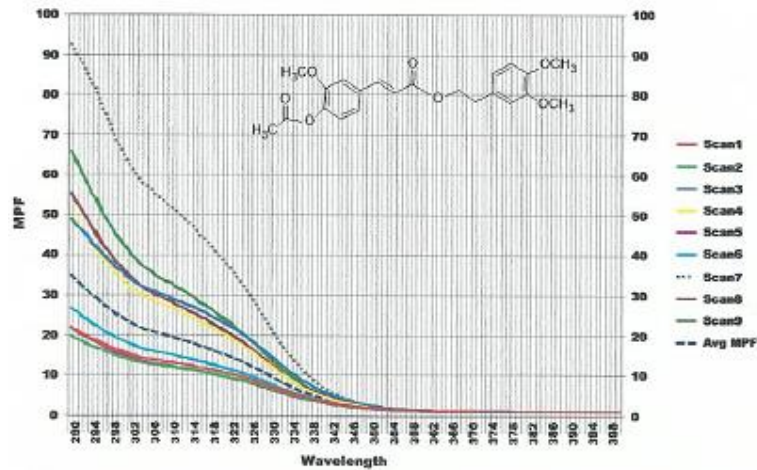
Εικόνα 36: Φάσμα απορρόφησης SPF του OSA.



Summary Results			Measurement Parameters		
Parameter	Value	STDV	Parameter	Value	
SPF:	10,13	2,54	STDV:	Classical	
UVA/UVB ratio:	0,242	0,01	Excluded Runs/Scans:	7	
Boots Star Rating (2004):	1	Minimum	Operating Mode:	Standard	
UVA IUV Ratio:	0,19	Low	Assay STDV:	N/A	
Max %T COV:	46,48		Assay Skip Ref:	N/A	
Critical Wavelength:	340,2	0,85	Time-Based Mode:	N/A	
Curve Area:	66,7	10,07	Time-Based Delay:	N/A	
UVA PF:	3,6	0,99			
Erythema UVA PF:	2,8	0,27			

FABRICS		
Parameter	Value	STDV
UPF:	N/A	N/A
UV-A Trans:	N/A	N/A
UV-B Trans:	N/A	N/A
%UV-A Block:	N/A	N/A
%UV-B Block:	N/A </td <td>N/A</td>	N/A

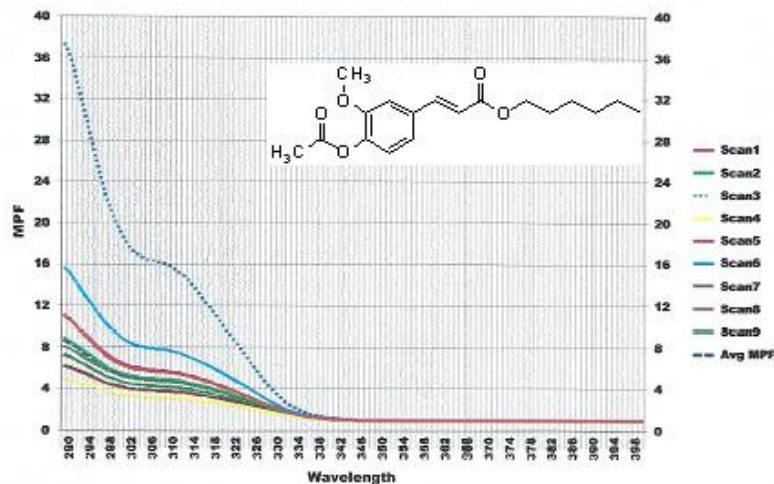


Εικόνα 37: Φάσμα απορρόφησης SPF της ένωσης 2b.

Summary Results			Measurement Parameters		
Parameter	Value	STDV	Parameter	Value	
SPF:	3,51	0,69	STDV:	Classical	
UVA/UVB ratio:	0,083	0,01	Excluded Runs/Scans:	3	
Boots Star Rating (2004):	0	No Claim	Operating Mode:	Standard	
UVA IUV Ratio:	-0,1	Low	Assay STDV:	N/A	
Max %T COV:	35,18		Assay Skip Ref:	N/A	
Critical Wavelength:	324	0,94	Time-Based Mode:	N/A	
Curve Area:	26,67	5,06	Time-Based Delay:	N/A	
UVA PF:	1,22	0,09			
Erythema UVA PF:	1,44	0,08			

FABRICS		
Parameter	Value	STDV
UPF:	N/A	N/A
UV-A Trans:	N/A	N/A
UV-B Trans:	N/A	N/A
%UV-A Block:	N/A	N/A
%UV-B Block:	N/A	N/A

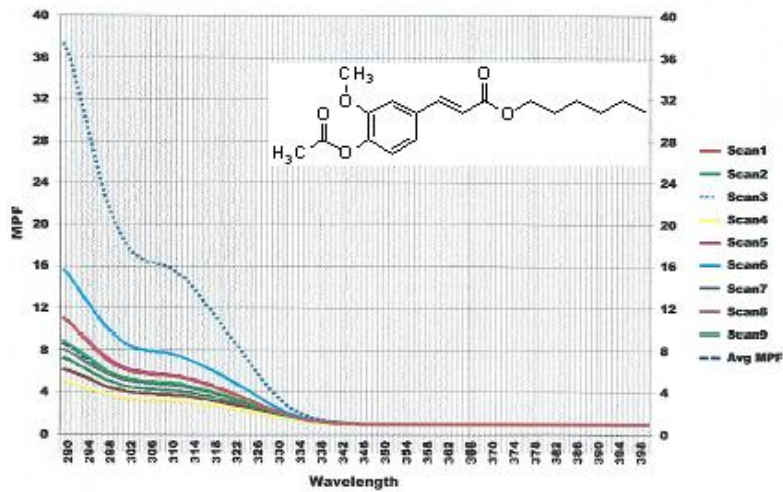


Εικόνα 38: Φάσμα απορρόφησης SPF της ένωσης 3a.

Summary Results			Measurement Parameters	
Parameter	Value	STDV	Parameter	Value
SPF:	3,51	0,69	STDV:	Classical
UVA/UVB ratio:	0,083	0,01	Excluded Runs/Scans:	3
Boots Star Rating (2004):	0	No Claim	Operating Mode:	Standard
UVA/UV Ratio:	-0,1	Low	Assay STDV:	N/A
Max %T CDV:	35,18		Assay Skip Ref:	N/A
Critical Wavelength:	324	0,94	Time-Based Mode:	N/A
Curve Area:	26,67	5,06	Time-Based Delay:	N/A
UVA PF:	1,22	0,08		
Erythema UVA PF:	1,44	0,08		

FABRICS		
Parameter	Value	STDV
UPF:	N/A	N/A
UV-A Trans:	N/A	N/A
UV-B Trans:	N/A	N/A
%UV-A Block:	N/A	N/A
%UV-B Block:	N/A	N/A

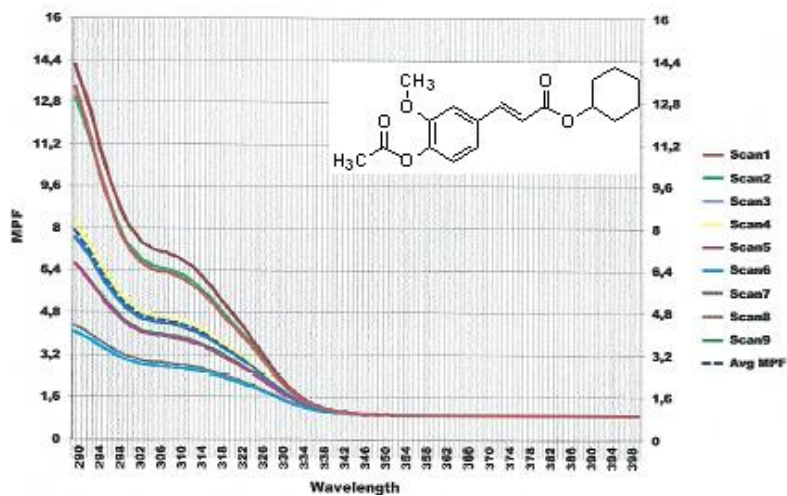


Εικόνα 39: Φάσμα απορρόφησης SPF της ένωσης 4a.

Summary Results			Measurement Parameters	
Parameter	Value	STDV	Parameter	Value
SPF:	3,29	0,82	STDV:	Classical
UVA/UVB ratio:	0,073	0,01	Excluded Runs/Scans:	
Boots Star Rating (2004):	0	No Claim	Operating Mode:	Standard
UVA/UV Ratio:	-0,12	Low	Assay STDV:	N/A
Max %T CDV:	45,37		Assay Skip Ref:	N/A
Critical Wavelength:	323,1	1,12	Time-Based Mode:	N/A
Curve Area:	24,83	6,14	Time-Based Delay:	N/A
UVA PF:	1,19	0,1		
Erythema UVA PF:	1,39	0,09		

FABRICS		
Parameter	Value	STDV
UPF:	N/A	N/A
UV-A Trans:	N/A	N/A
UV-B Trans:	N/A	N/A
%UV-A Block:	N/A	N/A
%UV-B Block:	N/A	N/A

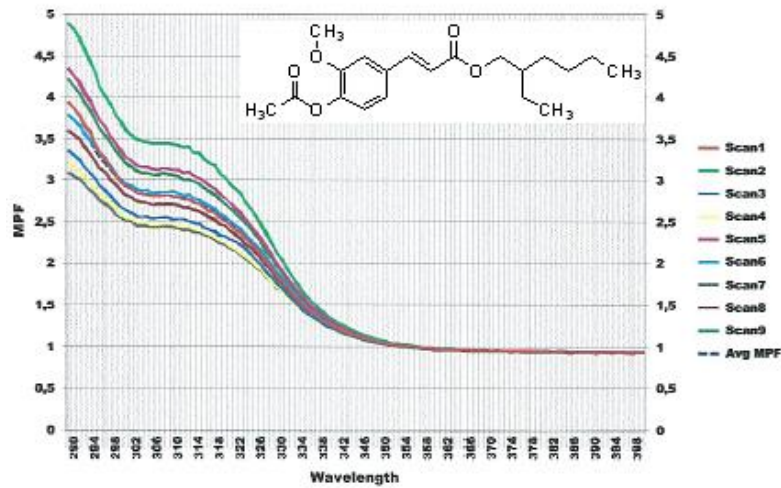


Εικόνα 40: Φάσμα απορρόφησης SPF της ένωσης 5a.

Summary Results		Value	STDV	Measurement Parameters	
SPF:		2,43	0,24	Parameter	Value
UVA/UVB ratio:		0,132	0,01	STDV:	Classical
Boots Star Rating (2004):		0	No Claim	Excluded Runs/Scans:	
UVA MUV Ratio:		-0,03	Low	Operating Mode:	Standard
Max %T COV:		14,82		Assay STDV:	N/A
Critical Wavelength:		328,6	0,77	Assay Skip Ref:	N/A
Curve Area:		19,18	2,42	Time-Based Mode:	N/A
UVA PF:		1,17	0,06	Time-Based Delay:	N/A
Erythema UVA PF:		1,41	0,05		

FABRICS		
UPF:	Value	STDV
UV-A Trans:	N/A	N/A
UV-B Trans:	N/A	N/A
%UV-A Block:	N/A	N/A
%UV-B Block:	N/A	N/A

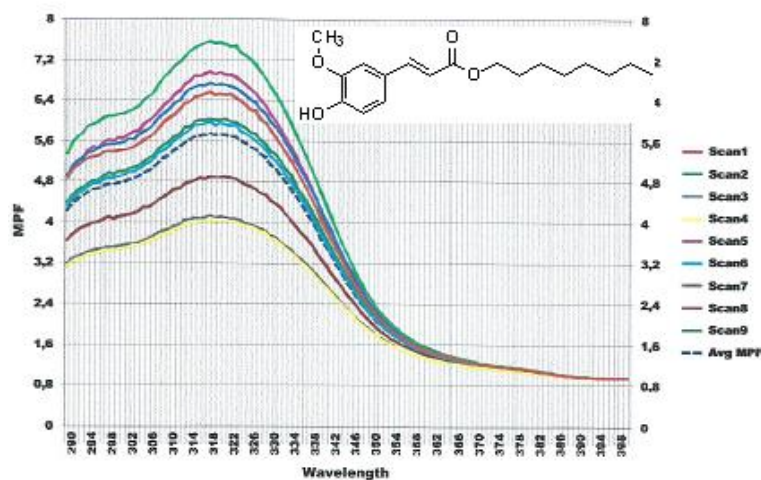


Εικόνα 41: Φάσμα απορρόφησης SPF της ένωσης 6a.

Summary Results		Value	STDV	Measurement Parameters	
SPF:		4,45	0,88	Parameter	Value
UVA/UVB ratio:		0,404	0	STDV:	Classical
Boots Star Rating (2004):		2	Moderate	Excluded Runs/Scans:	
UVA MUV Ratio:		0,37	Low	Operating Mode:	Standard
Max %T COV:		24,12		Assay STDV:	N/A
Critical Wavelength:		349,7	0,41	Assay Skip Ref:	N/A
Curve Area:		43,09	5,94	Time-Based Mode:	N/A
UVA PF:		2,32	0,32	Time-Based Delay:	N/A
Erythema UVA PF:		2,6	0,26		

FABRICS		
UPF:	Value	STDV
UV-A Trans:	N/A	N/A
UV-B Trans:	N/A	N/A
%UV-A Block:	N/A	N/A
%UV-B Block:	N/A	N/A



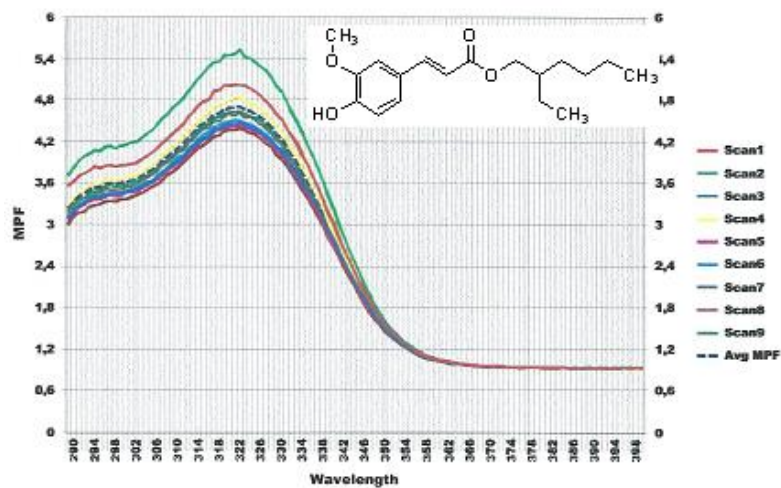
Εικόνα 42: Φάσμα απορρόφησης SPF της ένωσης 4b.



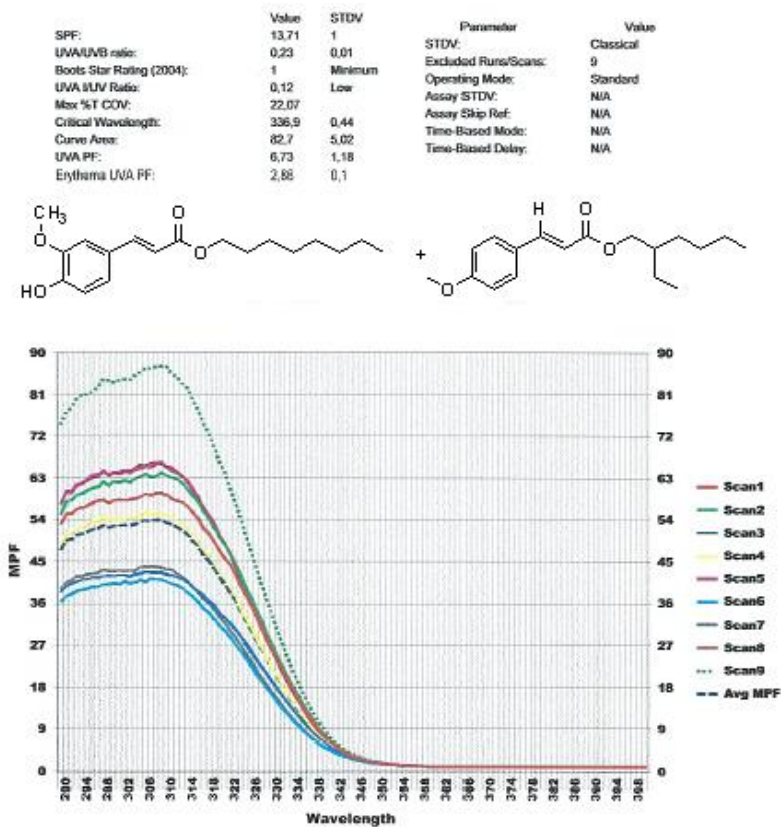
Summary Results			Measurement Parameters	
SPF:	Value	STDV	Parameter	Value
UVA/UVB ratio:	3,43	0,2	STDV:	Classical
Boots Star Rating (2004):	0,336	0	Excluded Runs/Scans:	
UVA IUV Ratio:	1	Minimum	Operating Mode:	Standard
Max %T COV:	0,19	Low	Assay STDV:	N/A
Critical Wavelength:	7,13		Assay Skip Ref:	N/A
Curve Area:	340,3	0,36	Time-Based Mode:	N/A
UVA PF:	33,39	1,84	Time-Based Delay:	N/A
Erythema UVA PF:	1,87	0,09		
	2,09	0,06		

FABRICS		
UPF:	Value	STDV
UV-A Trans:	N/A	N/A
UV-B Trans:	N/A	N/A
%UV-A Block:	N/A	N/A
%UV-B Block:	N/A	N/A

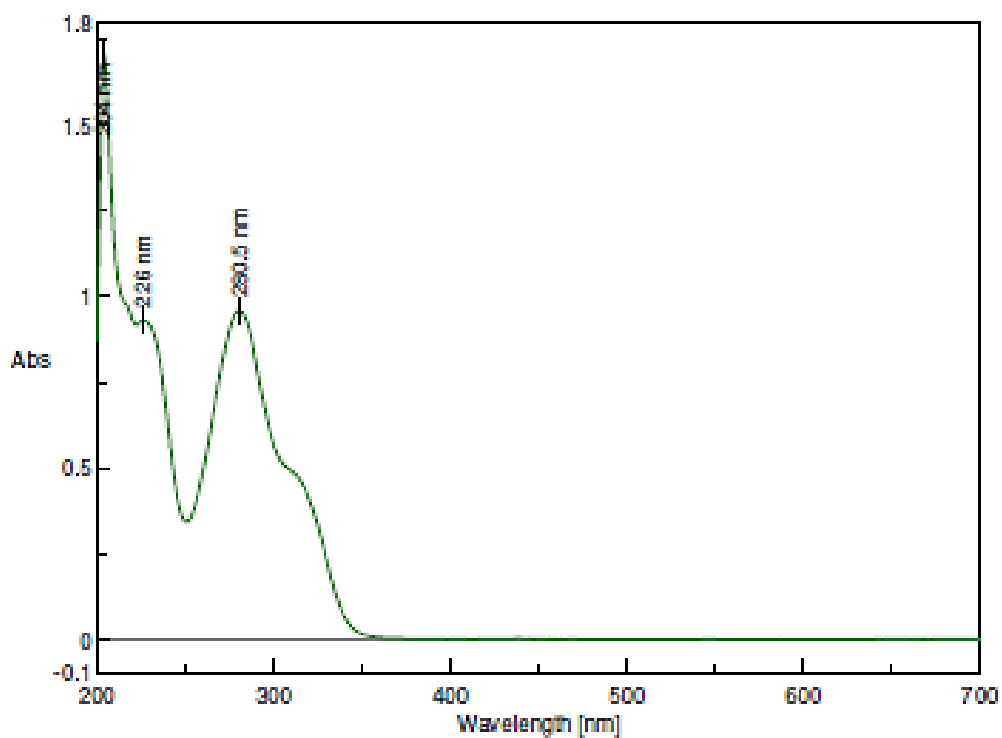


Εικόνα 43: Φάσμα απορρόφησης SPF της ένωσης 6b.

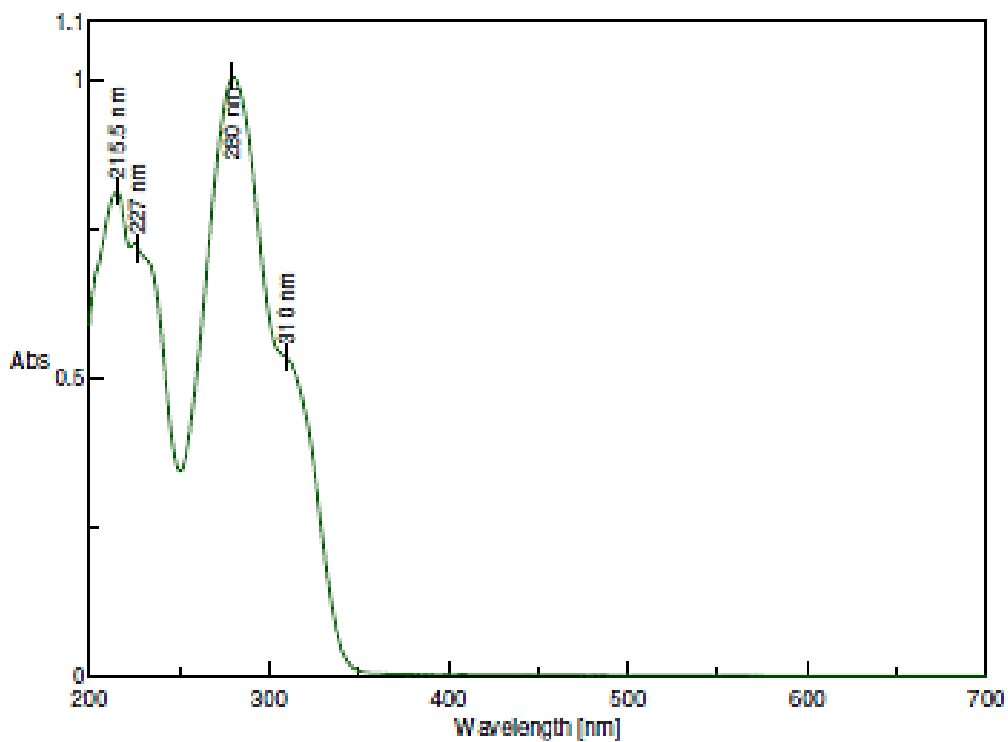


Εικόνα 44: Φάσμα απορρόφησης SPF του μίγματος, του OMC με την ένωση 4b.

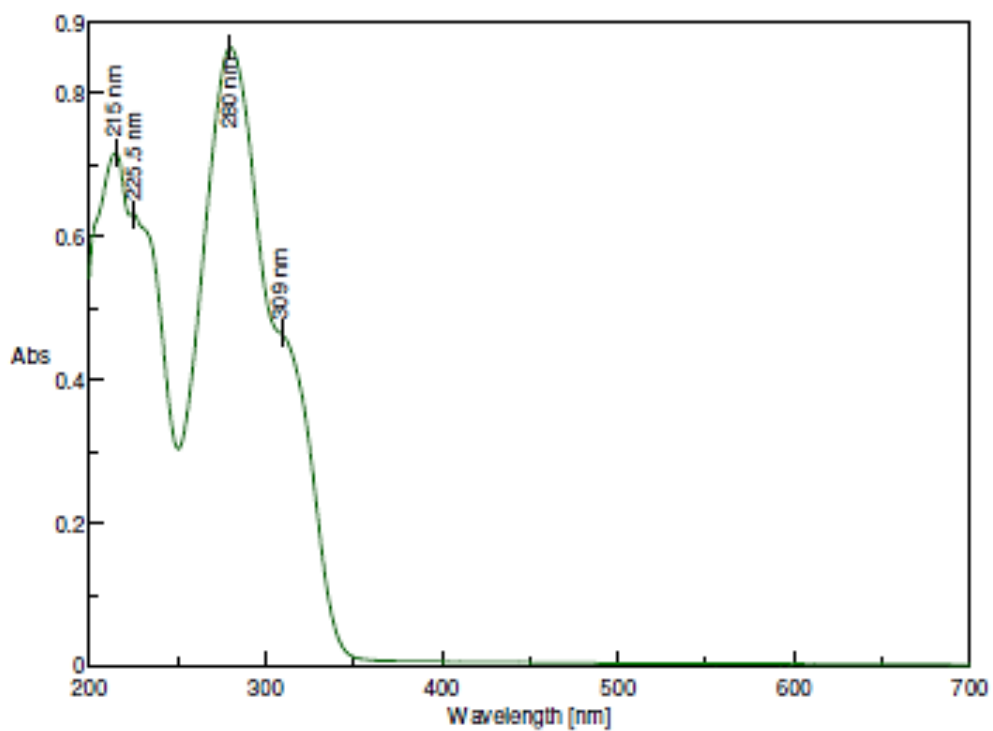
## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΦΑΣΜΑΤΩΝ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗΣ UV-Vis



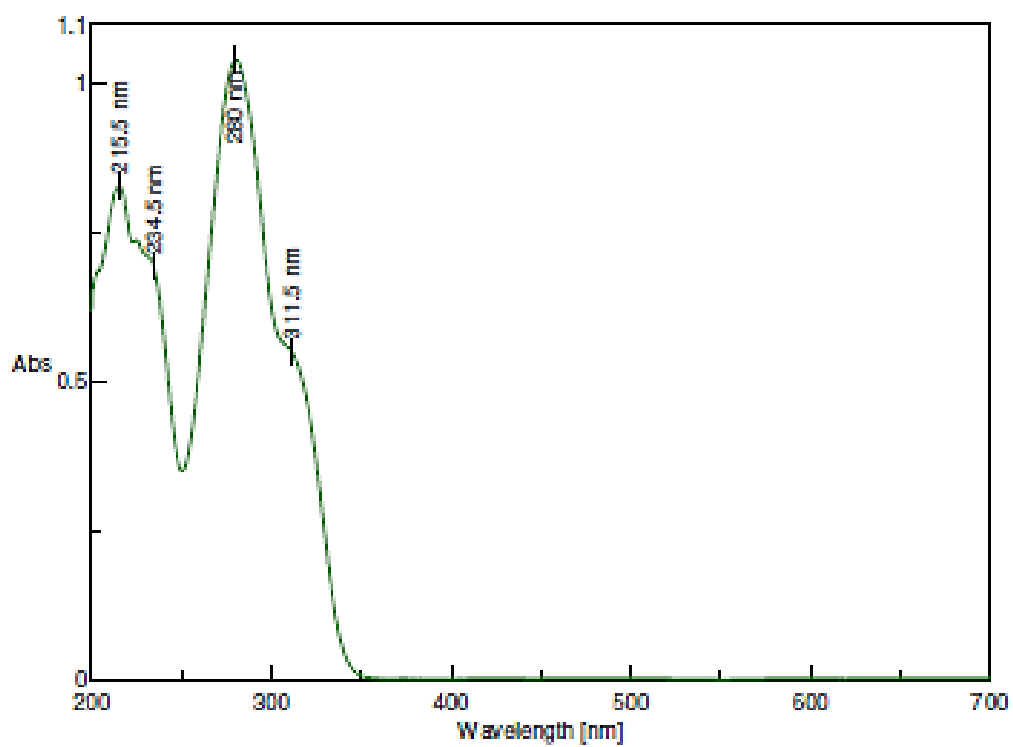
Εικόνα 45: Φάσμα UV-Vis σε MeOH της ένωσης 2b.



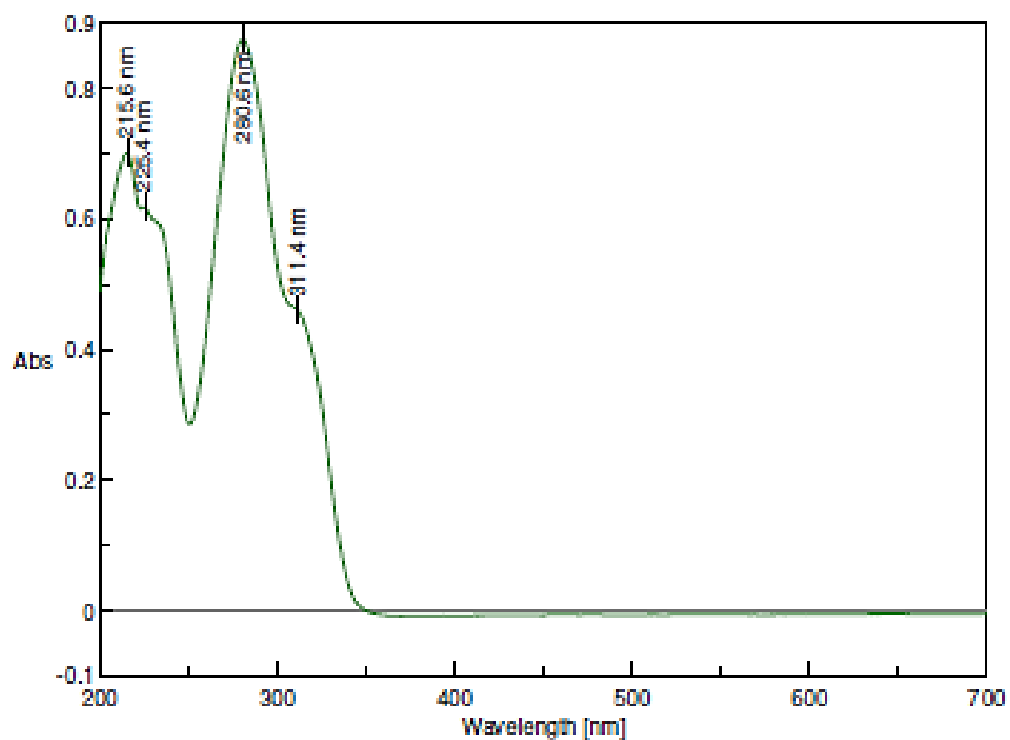
Εικόνα 46: Φάσμα UV-Vis σε MeOH της ένωσης 3a.



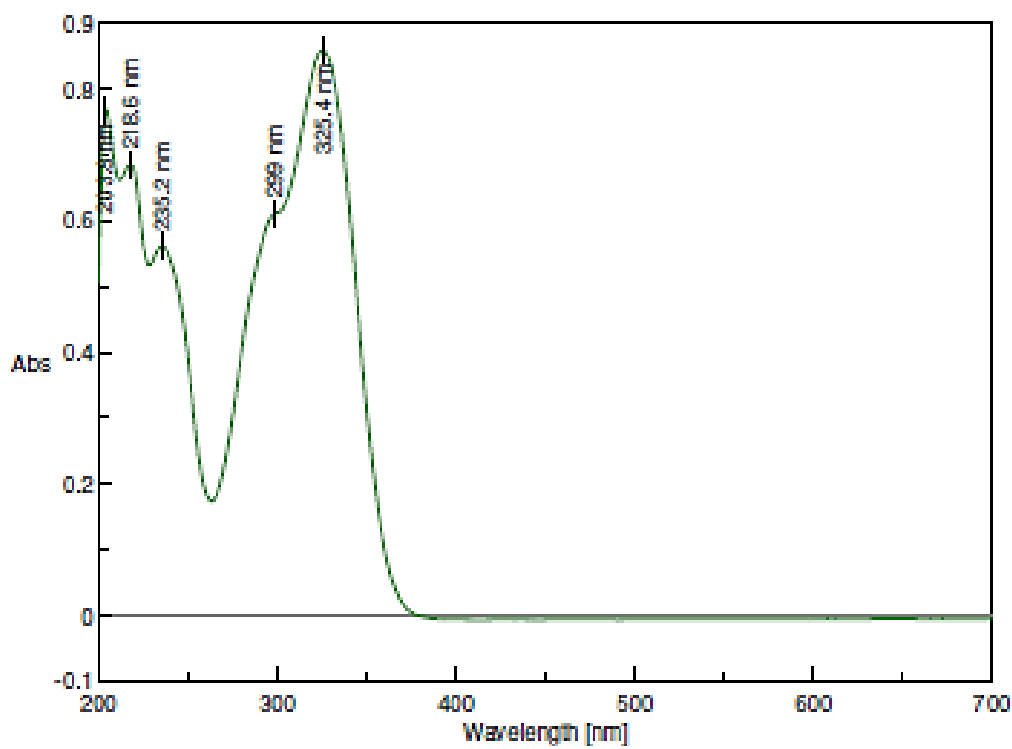
Εικόνα 47: Φάσμα UV-Vis σε MeOH της ένωσης 4a.



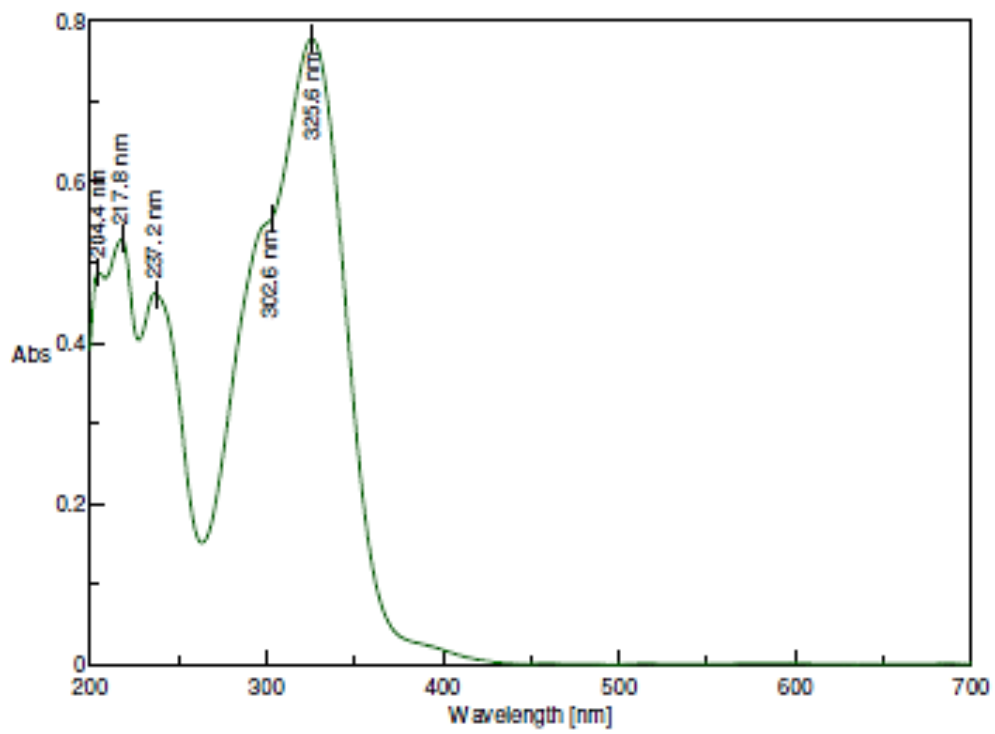
Εικόνα 48: Φάσμα UV-Vis σε MeOH της ένωσης 5a.



Εικόνα 49: Φάσμα UV-Vis σε MeOH της ένωσης 6a.



Εικόνα 50: Φάσμα UV-Vis σε MeOH της ένωσης 4b.



Εικόνα 51: Φάσμα UV-Vis σε MeOH της ένωσης 4b.