



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

Μελέτη αντιδράσεων σχηματισμού δεσμού C-C με χρήση στοχευμένα σχεδιασμένων πράσινων διαλυτών (Natural Deep Eutectic Solvents, NaDESs) και μικροκυματικής ακτινοβολίας

Αθανασία Τσόλα

Επιβλέπουσα: Δρ Αναστασία Δέτση, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ε.Μ.Π

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

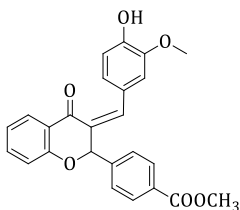
Η παρούσα διπλωματική εργασία επικεντρώθηκε στη μελέτη, τη διερεύνηση και την ανάπτυξη μιας νέας πράσινης μεθοδολογίας στην οργανική σύνθεση, χρησιμοποιώντας πράσινους διαλύτες σε συνδυασμό με τεχνικές υψηλής ενέργειας, όπως η μικροκυματική ακτινοβολία. Η σύνθεση αφορούσε τη διεξαγωγή τριών σημαντικών αντιδράσεων σχηματισμού δεσμού C-C : την αντίδραση συμπύκνωσης Knoevenagel, την αντίδραση πολλών συστατικών (Multicomponent) Domino Knoevenagel – Michael και την αντίδραση αλδολικής συμπύκνωσης Claisen-Schmidt.

Για τη μελέτη των αντιδράσεων χρησιμοποιήθηκαν ως πράσινοι διαλύτες οι φυσικοί βαθέως ευτηκτικοί διαλύτες (NaDESs), οι οποίοι ερευνήθηκαν για το διττό τους ρόλο, τόσο ως καταλύτες όσο και ως διαλύτες. Πραγματοποιήθηκε η σύνθεση δύο NaDESs με βάση την προλίνη και συγκεκριμένα, προλίνη – οξαλικό οξύ, προλίνη - γλυκερόλη με γραμμομοριακή αναλογία 1 : 1 και 1 : 2 αντίστοιχα. Το NaDES προλίνη – οξαλικό οξύ διαθέτει όξινο χαρακτήρα ενώ το NaDES προλίνη – γλυκερόλη διαθέτει ασθενώς βασικό χαρακτήρα.

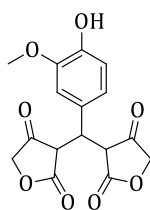
Για τη διερεύνηση και βελτιστοποίηση της κάθε αντίδρασης, σχεδιάστηκε μια αντίδραση «μοντέλο», με συγκεκριμένα αντιδρώντα, όπου μελετήθηκαν οι συνθήκες διεξαγωγής τους, οι αναλογίες των αντιδρώντων, καθώς η χρήση του κατάλληλου DES.

Παράλληλα, έγιναν προσπάθειες ενίσχυσης του πράσινου χαρακτήρα των αντιδράσεων, εφαρμόζοντας φιλικές προς το περιβάλλον τεχνικές υψηλής ενέργειας, όπως η χρήση μικροκυματικής ακτινοβολίας, ενώ ακόμη πραγματοποιήθηκε η ανακύκλωση και επαναχρησιμοποίηση των DESs στις αντιδράσεις, έως και τρεις φορές.

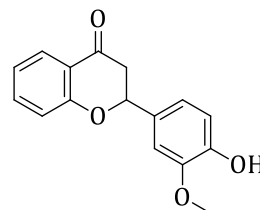
Η αντίδραση συμπύκνωσης Knoevenagel μελετήθηκε χρησιμοποιώντας ως αντιδρώντα μια φλαβονόνη και μια βενζαλδεΐδη (βανιλίνη). Η χρήση των δύο NaDESs δεν οδήγησε στο επιθυμητό προϊόν, όπως διαπιστώθηκε με φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NMR). Η αντίδραση πολλών συστατικών Domino Knoevenagel – Michael, πραγματοποιήθηκε μεταξύ του τετρονικού οξέος και της βανιλίνης. Ο NaDES προλίνη-οξαλικό οξύ οδήγησε στο επιθυμητό προϊόν ενώ με τον προλίνη-γλυκερόλη δεν πραγματοποιήθηκε η αντίδραση. Η αντίδραση αυτή απαιτεί βελτιστοποίηση όσον αφορά την απόδοση και τις συνθήκες διεξαγωγής της. Η αντίδραση αλδολικής συμπύκνωσης Claisen – Schmidt, μελετήθηκε μεταξύ υποκατεστημένων 2'-υδροξυ-ακετοφαινονών και βενζαλδεΐδων. Στην περίπτωση αυτή, ο NaDES προλίνη-οξαλικό οξύ δεν έδωσε προϊόν όμως ο προλίνη-γλυκερόλη αποδείχθηκε πολύ καλός διαλύτης-καταλύτης για την αντίδραση αυτή. Η αντίδραση οδηγεί στο σχηματισμό χαλκονών σε απόδοση 40% ή μίγματος χαλκόνης-φλαβονόνης, όπως διαπιστώθηκε μέσω της φασματοσκοπίας NMR και της φασματοσκοπίας μάζας (ESI-MS).



Προϊόν της αντίδρασης
συμπύκνωσης Knoevenagel

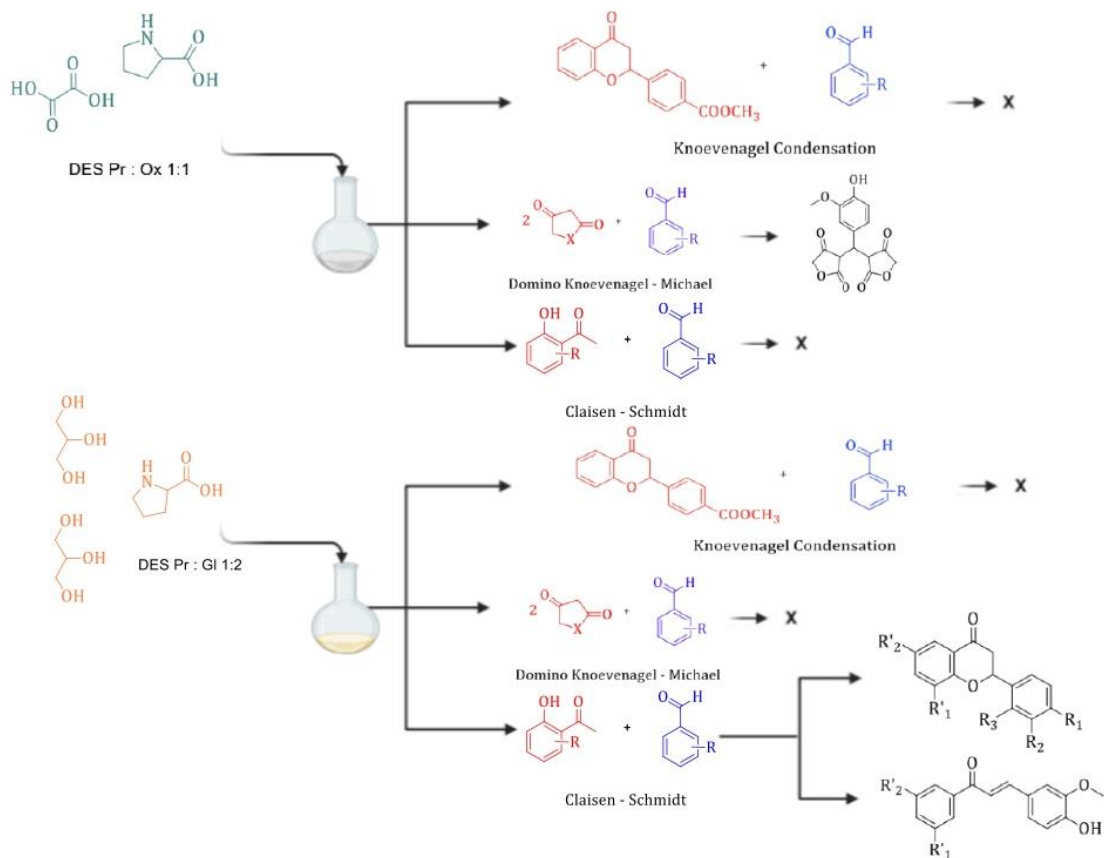


Προϊόν της αντίδρασης πολλών
συστατικών Domino
Knoevenagel – Michael



Προϊόν της αντίδρασης αλδολικής
συμπύκνωσης Claisen-Schmidt

ΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΠΑΡΑΣΤΑΣΗ



Εικόνα 1 : Οπτικοποιημένη περίληψη

Λέξεις - κλειδιά : DESs, αντίδραση συμπύκνωσης Knoevenagel, αντίδραση Domino Knoevenagel – Michael, αντίδραση αλδολικής συμπύκνωσης Claisen – Schmidt, ανακύκλωση DES, φλαβανόνες, αριλυδενοφλαβανόνες, χαλκόνες, προϊόντα δις-(β-καρβονυλο)-μεθανίου

ABSTRACT

The present research study focuses on the investigation and development of a new green methodology in organic synthesis, using green solvents in combination with high energy techniques, such as microwave radiation. The synthesis involved three important C-C bond forming organic reactions: the Knoevenagel condensation reaction, the Multicomponent Domino Knoevenagel-Michael condensation reaction, and the Claisen-Schmidt aldol condensation reaction.

In order to study the reactions, Natural deep eutectic solvents (NaDESs) were used as alternative green media and they were explored for their dual role, both as catalysts and as solvents. Two NaDESs based on proline were synthesized, specifically, proline - oxalic acid and proline - glycerol, in a molar ratio of 1:1 and 1:2 respectively. Proline - oxalic acid possesses an acidic character whereas proline-glycerol has a weak basic character.

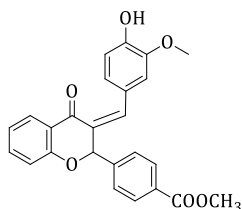
To investigate and optimize each reaction, a "model" reaction was designed, with specific reactants, where the reaction conditions, the molecular ratio of the reactants and the use of the suitable solvent were extensively studied.

At the same time, in order to enhance the green character of the reactions, environmentally friendly high-energy techniques were applied, such as microwave irradiation, while the recyclability and reuse of the green solvents up to three times, were also studied.

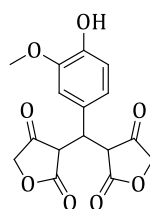
The Knoevenagel condensation reaction between a flavanone and a benzaldehyde (vanillin) was performed in the above mentioned NaDESs but did not produce the desired products, as determined by NMR spectroscopy.

The domino Knoevenagel-Michael reaction between tetronic acid and vanillin in proline-oxalic acid, resulted in the desired bis-dicarbonyl-methane derivative, identified by NMR and MS spectroscopy. This reaction requires further investigation and optimization regarding the yield and the reaction conditions.

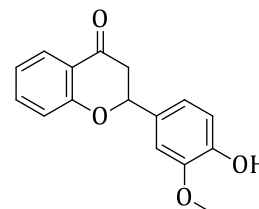
The aldol reaction (Claisen-Schmidt) was performed between appropriately substituted 2'-hydroxy-acetophenones and benzaldehydes. We were gratified to find that the NaDES proline-glycerol promoted the reaction to the corresponding chalcones 40% or a mixture of chalcone and flavanone, as shown by NMR and MS spectroscopy.



Knoevenagel condensation reaction product

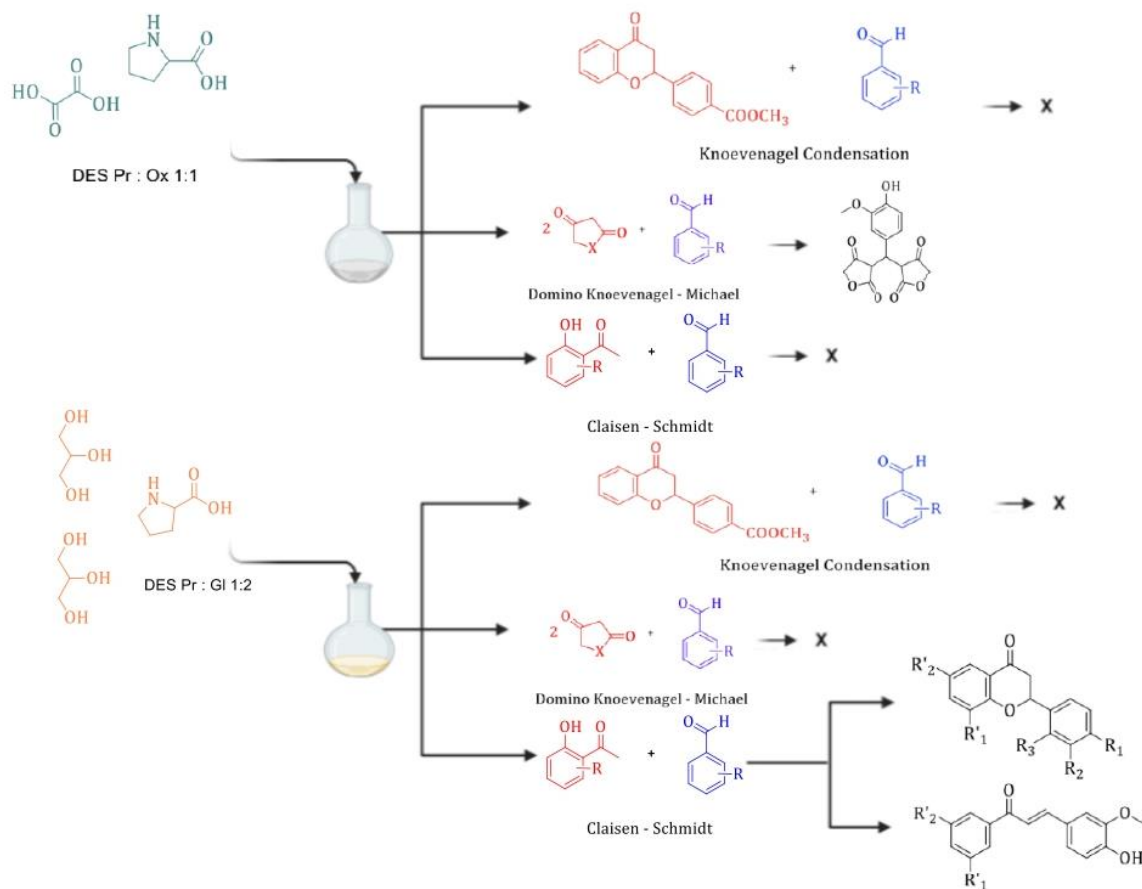


Multicomponent Domino Knoevenagel - Michael reaction product



Claisen-Schmidt aldol condensation reaction product

GRAPHICAL ABSTRACT



Εικόνα 2 : Graphical abstract

Keywords : DESs, Knoevenagel condensation reaction, Domino Knoevenagel-Michael reaction, Claisen-Schmidt aldol reaction, DES recycling, flavanones, arylidenoflavanones, chalcones, bis-(β -carbonyl) -methane products

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο, στο τμήμα Χημικών μηχανικών και συγκεκριμένα στο εργαστήριο Οργανικής Χημείας, κατά το ακαδημαϊκό έτος 2020 – 2021, υπό την επίβλεψη της Δρ. Αναστασίας Δέτση, Αναπληρώτριας Καθηγήτριας του Ε.Μ.Π.

Αντικείμενο της εργασίας αποτελεί η μελέτη, η διερεύνηση και η ανάπτυξη μιας νέας πράσινης μεθοδολογίας στην οργανική σύνθεση, χρησιμοποιώντας πράσινους διαλύτες σε συνδυασμό με τεχνικές υψηλής ενέργειας.

Στο σημείο αυτό, θα ήθελα να ευχαριστήσω και να δηλώσω ευγνωμοσύνη σε όλους εκείνους που συνέβαλαν, ο καθένας με τον τρόπο του, στη δημιουργία, τη μορφή και τέλος την παρουσίαση της διπλωματικής εργασίας.

Αρχικά, θα ήθελα να πω ένα τεράστιο ευχαριστώ, στην καθηγήτριά μου, Δρ Αναστασία Δέτση, η οποία από την πρώτη στιγμή αγκάλιασε με σοβαρότητα την προσπάθειά μου και επέδειξε ειλικρινές ενδιαφέρον για την εκπόνηση της συγκεκριμένης εργασίας. Σας ευχαριστώ και πάλι για την εμπιστοσύνη, τον επαγγελματισμό και τη διάθεση συνεργασίας που μου δείξατε, καθώς επίσης και για την ευκαιρία που μου δώσατε με το συγκεκριμένο θέμα.

Στη συνέχεια, η ολοκλήρωση αυτής της εργασίας δε θα ήταν δυνατή χωρίς την ουσιαστική, πολύτιμη και συνεχή βοήθεια και συμπαράσταση των Ιωάννα Κωστοπούλου και Μαριάννα Καραδένδρου, υποψηφίων διδασκτόρων στο εργαστήριο Οργανικής Χημείας του Ε.Μ.Π. Σας χρωστάω, λοιπόν, ένα πολύ μεγάλο ευχαριστώ, για την άριστη συνεργασία που είχαμε στα πλαίσια εκπόνησης αυτής της εργασίας, για τον πολύτιμο χρόνο που διαθέσατε, καθημερινά, για να μου υποδείξετε σημαντικά στοιχεία και εξηγήσεις πάνω στο θέμα, αλλά και για την προθυμία και τη βοήθεια που ποτέ δε διστάσατε να μου δώσετε.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλα τα μέλη του Εργαστηρίου Οργανικής Χημείας του Ε.Μ.Π για την αρμονική συνεργασία και για συνεχές ευχάριστο κλίμα που υπήρχε.

Τέλος, δε θα μπορούσα να μην ευχαριστήσω την οικογένεια και τους φίλους μου, για την αμέριστη ψυχολογική στήριξη που μου παρείχαν, τις χρήσιμες συμβουλές τους και την κατανόηση που επέδειξαν. Χωρίς τη συνεχή και πολύτιμη βοήθειά τους η εργασία μου δε θα είχε την παρούσα μορφή.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	2
ΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΠΑΡΑΣΤΑΣΗ.....	3
ABSTRACT.....	4
GRAPHICAL ABSTRACT.....	5
ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	6
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ.....	10
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ.....	11
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ.....	12
1. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	13
1.1 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΠΡΑΣΙΝΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ.....	13
1.1.1 Χημικές πρώτες ύλες.....	17
1.1.2 Αντιδράσεις.....	17
1.1.3 Οικονομία ατόμων.....	17
1.1.4 Σύνθεση χωρίς προστατευτικές ομάδες.....	19
1.1.5 Βιοκατάλυση.....	19
1.1.6 Χρήση ανανεώσιμων πρώτων υλών.....	19
1.1.7 Διαλύτες.....	20
1.1.8 Μειονεκτήματα της πράσινης χημείας.....	20
1.2 ΠΡΑΣΙΝΟΙ ΔΙΑΛΥΤΕΣ.....	21
1.2.1 Νερό.....	22
1.2.2 Διοξείδιο του άνθρακα.....	23
1.2.3 Μη φυσικοί διαλύτες.....	23
1.3 ΕΥΤΗΚΤΙΚΑ ΜΕΙΓΜΑΤΑ.....	23
1.4 ΒΑΘΕΩΣ ΕΥΤΗΚΤΙΚΟΙ ΔΙΑΛΥΤΕΣ (DESS : DEEP EUTECTIC SOLVENTS).....	24
1.4.1 Φυσικοί βαθέως ευτηκτικοί διαλύτες (NaDESS : Natural Deep Eutectic Solvents).....	26
1.4.2 Φυσικοχημικές ιδιότητες των DESs.....	28
1.4.3 Σύνθεση των DESs.....	30
1.4.4 Εφαρμογές των DESs.....	31
1.4.5 Σύγκριση των NADESS με τα ιοντικά υγρά.....	33
1.5 ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ KNOEVENAGEL.....	34
1.5.1 Καταλύτες και συνθήκες της αντίδρασης Knoevenagel.....	35
1.5.2 Εφαρμογές της αντίδρασης Knoevenagel.....	37
1.5.3 Συνδυαστικές μέθοδοι εφαρμογής με την αντίδραση Knoevenagel.....	37
1.6 DOMINO KNOEVENAGEL/MICHAEL.....	40
1.7 ΦΛΑΒΟΝΟΕΙΔΗ.....	41
1.7.1 Υποομάδες φλαβονοειδών.....	42
1.7.2 Τα φλαβονοειδή ως αντιοξειδωτικά.....	46
1.7.3 Η αντιμικροβιακή δραστηριότητα των φλαβονοειδών.....	48
1.7.4 Η τοξικότητα των φλαβονοειδών.....	49
1.7.5 Ο προσδιορισμός των φλαβονοειδών.....	49
1.7.6 Μελέτες της βιολογικής δράσης στα φλαβονοειδή.....	50
1.7.6.1 Σύγκριση των ισοφλαβονοειδών με τα φλαβονοειδή ως αντιοξειδωτικά.....	50
1.7.6.2 Σύγκριση των ωρονών με τις χαλκόνες ως αντικαρκινικά.....	51
1.7.6.3 Τα φλαβονοειδή ως nutraceuticals (διατροφοδραστικά) για ρευματοπάθειες.....	52
1.8 ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΔΙΣ-Β-ΔΙΚΑΡΒΟΝΥΛΙΟΥ.....	53
1.9 ΜΕΘΟΔΟΙ ΣΥΝΘΕΣΗΣ.....	55

1.9.1 Μικροκύματα.....	55
1.9.1.1 Θέρμανση στα μικροκύματα	56
1.9.1.2 Πλεονεκτήματα μεθόδου.....	56
1.9.1.3 Σύνθεση στα μικροκύματα	57
1.9.1.4 Σύγκριση συμβατικής μεθόδου με σύνθεση στα μικροκύματα	58
1.9.2 Υπέρηχοι	59
1.9.2.1 Θεμελιώδεις πτυχές	60
1.9.2.2 Λουτρό υπερήχων	61
1.9.2.3 Probe υπερήχων	62
1.9.2.4 Σύγκριση συμβατικής μεθόδου με υπέρηχους	63
1.10 ΜΕΘΟΔΟΙ ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗΣ	63
1.10.1 Φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NMR)	63
1.10.1.1 Οργανολογία	66
1.10.1.2 Χαρακτηριστικά της φασματοσκοπίας ¹³ C NMR.....	66
1.10.2 Φασματοσκοπία μάζας (MS).....	67
1.10.2.1 Οργανολογία	69
1.10.3 Φασματοσκοπία υπερύθρου (IR).....	70
1.10.3.1 Οργανολογία	70
1.10.3.2 Εφαρμογές της φασματομετρίας υπερύθρου	73
1.10.3.3 Συχνότητες χαρακτηριστικών ομάδων	73
2. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΩΝ	74
2.1 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ ΣΥΜΠΥΚΝΩΣΗΣ ΚΝΟΕVENAGEL.....	74
2.2 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ MICHAEL.....	75
2.3 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ DOMINO ΚΝΟΕVENAGEL – MICHAEL	76
2.4 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ ΑΛΔΟΛΙΚΗΣ ΣΥΜΠΥΚΝΩΣΗΣ CLAISEN - SCHMIDT.....	76
2.5 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ ΕΣΤΕΡΟΠΟΙΗΣΗΣ FISCHER	78
3. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	79
3.1 ΣΚΟΠΟΣ.....	79
3.2 ΌΡΓΑΝΑ ΚΑΙ ΣΥΣΚΕΥΕΣ	79
3.3 ΣΥΝΘΕΤΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ ΕΝΩΣΕΩΝ	81
3.3.1 Γενική μέθοδος σύνθεσης DESs	81
3.3.1.1 Σύνθεση του DES Προλίνη - Γλυκερόλη	81
3.3.1.2 Σύνθεση του DES Προλίνη – Οξαλικό οξύ	81
3.3.2 Γενική μέθοδος αντίδρασης συμπύκνωσης Knoevenagel προς ακυλιδενοφλαβανόνες	82
3.3.2.1 Μέθοδος σύνθεσης με συμβατική θέρμανση :	83
3.3.2.2 Σύνθεση με υπέρηχους :	85
3.3.2.3 Σύνθεση στα μικροκύματα :	86
3.3.3 Γενική μέθοδος αντίδρασης Domino Knoevenagel – Michael.....	87
3.3.3.1 Μέθοδος με συμβατική θέρμανση :	88
3.3.3.2 Σύνθεση στα μικροκύματα :	89
3.3.3.3 Ανακύκλωση και Επαναχρησιμοποίηση του DES :	92
3.3.4 Γενική μέθοδος αντίδρασης Claisen – Schmidt προς φλαβανόνες	92
3.3.4.1 Ανακύκλωση και Επαναχρησιμοποίηση του DES :	94
3.3.5 Αντίδραση Claisen – Schmidt προς σχηματισμό χαλκόνων	95
4. ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗ	98
4.1 ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗ DES	98
4.1.1 Ανάλυση φάσματος FT-IR.....	98
4.1.2 Ανάλυση φάσματος ¹ H NMR.....	99
4.2 ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗ ΦΛΑΒΑΝΟΝΩΝ	101

4.2.1. Ανάλυση φάσματος $^1\text{H NMR}$ της φλαβανόνης 14a	101
4.2.2 Ανάλυση φάσματος $^1\text{H NMR}$ της χαλκόνης 15a	102
4.2.3 Ανάλυση φάσματος MS της χαλκόνης 15a.....	104
5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	105
5.1 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ DESs.....	105
5.2 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ ΣΥΜΠΥΚΝΩΣΗΣ ΚΝΟΕΒΕΝΑΓΕΛ ΠΡΟΣ ΑΡΙΛΥΔΕΝΟΦΛΑΒΑΝΟΝΕΣ	106
5.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ DOMINO ΚΝΟΕΒΕΝΑΓΕΛ – MICHAEL	107
5.4 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ ΑΛΔΟΟΛΙΚΗΣ ΣΥΜΠΥΚΝΩΣΗΣ CLAISEN SCHMIDT	108
5.4 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΦΛΑΒΑΝΟΝΩΝ	110
5.4.1 Ανακύκλωση και Επαναχρησιμοποίηση του DES :.....	110
5.4 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	111
6. ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ	113
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	114
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	119

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1 : Γενικός τύπος για την ταξινόμηση των DESs	26
Πίνακας 2 : Παραδείγματα διαφόρων βαθέως ευτηκτικών διαλυτών.....	28
Πίνακας 3 : Ομοιότητες και διαφορές των ILs με τους DESs.....	34
Πίνακας 4 : Ταξινόμηση των φλαβονοειδών.....	45
Πίνακας 5 : Το ισοφλαβονοειδές γενιστεΐνη και το ισομερές του φλαβονοειδές απιγεγίνη.....	50
Πίνακας 6 : Ωρόννη, Χαλκόνη και κομπρεστατίνη A-4.....	51
Πίνακας 7 : Συμπεριφορά συνηθισμένων πυρήνων	65
Πίνακας 8 : Φασματικές περιοχές υπερύθρου.....	73
Πίνακας 9 : Οι DESs που μελετήθηκαν για τη σύνθεση αριλυδενοφλαβανόνων με συμβατική θέρμανση.....	84
Πίνακας 10 : Οι DESs που μελετήθηκαν για τη σύνθεση αριλυδενοφλαβανόνων στους υπερήχους.....	85
Πίνακας 11 : Οι DESs που μελετήθηκαν για τη σύνθεση αριλυδενοφλαβανόνων στα μικροκύματα.....	87
Πίνακας 12 : Οι DESs που μελετήθηκαν στην αντίδραση Domino με συμβατική θέρμανση	89
Πίνακας 13 : Οι DESs που μελετήθηκαν στην αντίδραση Domino στα μικροκύματα.....	90
Πίνακας 14 : Αντίδραση αλδολικής συμπύκνωσης Claisen - Schmidt με ανακύκλωση του DES προλίνη - γλυκερόλη 1:2, συμβατικά.....	94
Πίνακας 15 : Θραύσματα της χαλκόνης 15a.....	104
Πίνακας 16 : Αντίδραση αλδολικής συμπύκνωσης Claisen - Schmidt με ανακύκλωση του DES προλίνη - γλυκερόλη 1:2, συμβατικά.....	110

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1 : Οπτικοποιημένη περίληψη	3
Εικόνα 2 : Graphical abstract.....	5
Εικόνα 3 : Αρχές της Πράσινης Χημείας.....	14
Εικόνα 4 : Σχηματική αναπαράσταση ευτηκτικού σημείου,	24
Εικόνα 5 : NaDESS ως αποτελεσματικό και επαναχρησιμοποιήσιμο σύστημα.....	27
Εικόνα 6 : Υποκατηγορίες των NaDESS και διάφορες εφαρμογές τους.....	27
Εικόνα 7 : Σχηματική αναπαράσταση σχηματισμού ενός DES με ChCl και ουρία ^[8]	31
Εικόνα 8 : ο Emil Knoevenagel (1865–1921) και η αντίδρασή του (1896).....	35
Εικόνα 9 : Πιθανός μηχανισμός της αντίδρασης συμπύκνωσης Knoevenagel	39
Εικόνα 10 : Εύρος συχνοτήτων ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας.....	56
Εικόνα 11 : συσκευή μικροκυμάτων.....	59
Εικόνα 12 : διαγραμματική απεικόνιση.....	59
Εικόνα 13 : Εύρος συχνοτήτων ήχου.....	60
Εικόνα 14 : Το λουτρό υπερήχων καθαρισμού.....	62
Εικόνα 15 : Το σύστημα υπερήχων probe στη χημεία	62
Εικόνα 16 : Ενεργειακή διαφορά μεταξύ των καταστάσεων πυρηνικού spin	65
Εικόνα 17 : Σχηματική λειτουργία ενός φασματομέτρου NMR.....	66
Εικόνα 18 : Συσχετισμοί χημικής μετατόπισης στη φασματοσκοπία ¹³ C NMR.....	67
Εικόνα 19 : Σχηματικό διάγραμμα των τμημάτων ενός φασματογράφου μαζών.....	69
Εικόνα 20 : Διάγραμμα φασματομέτρου FTIR.....	71
Εικόνα 21 : Φάσμα FT-IR του DES προλίνη – οξαλικό οξύ.....	98
Εικόνα 22 : Φάσμα ¹ H NMR του DES προλίνη – οξαλικό οξύ.....	99
Εικόνα 23 : Κορυφές στα υψηλά πεδία του φάσματος.....	100
Εικόνα 24 : Φάσμα ¹ H NMR της ένωσης 14a.....	101
Εικόνα 25 : Φάσμα ¹ H NMR της ένωσης 15a.....	102
Εικόνα 26 : Φάσμα ¹ H NMR της ένωσης 15a στην περιοχή μεταξύ 8,5 και 5,5 ppm	103
Εικόνα 27 : Φάσμα μάζας της χαλκόνης 15a.....	104
Εικόνα 28 : Φάσματα μάζας του προϊόντος της αντίδρασης Knoevenagel, που λήφθησαν κατά τη μελέτη της αντίδρασης μοντέλου	106
Εικόνα 29 : Φάσμα μάζας της ένωσης 12a	107
Εικόνα 30 : Συγκριτική απεικόνιση των φασμάτων ¹ H NMR της φλαβανόνης 14a και της χαλκόνης 15a	109
Εικόνα 31 : Φάσμα ¹ H NMR της ένωσης 15b.....	119
Εικόνα 32 : Φάσμα ¹ H NMR της ένωσης 15b στην περιοχή μεταξύ 8.0 και 6.0 ppm.....	119
Εικόνα 33 : Φάσμα ¹ H NMR της ένωσης 15c.....	120
Εικόνα 34 : Φάσμα ¹ H NMR της ένωσης 15c στην περιοχή μεταξύ 8.0 και 6.9 ppm	120

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 1 : Μηχανισμός αντίδρασης	74
Σχήμα 2 : Μηχανισμός της αντίδρασης Michael	75
Σχήμα 3 : Μηχανισμός της αντίδρασης Domino Knoevenagel - Michael.....	76
Σχήμα 4 : Μηχανισμός της αλδολικής αντίδρασης συμπύκνωσης Claisen-Schmidt.....	77
Σχήμα 5 : Μηχανισμός της εστεροποίησης Fischer.....	78
Σχήμα 6 : Αντίδραση σχηματισμού DES προλίνη – γλυκερόλη αναλογίας 1:2	81
Σχήμα 7 : Αντίδραση σχηματισμού DES προλίνη – οξαλικό οξύ αναλογίας 1:1	82
Σχήμα 8 : Αντίδραση μοντέλο σχηματισμού αριλυδενοφλαβανόνης μέσω της αντίδρασης Knoevenagel.....	82
Σχήμα 9 : Αντίδραση μοντέλο της Domino Knoevenagel - Michael.....	87
Σχήμα 10 : Σύνθεση της 12a.....	91
Σχήμα 11 : Αντίδραση μοντέλο σχηματισμού φλαβανόνης μέσω Claisen - Schmidt.....	92
Σχήμα 12 : Σύνθεση της 14α.....	93
Σχήμα 13 : Σύνθεση χαλκόνης μέσω αντίδρασης Claisen - Schmidt.....	95
Σχήμα 14 : Σύνθεση της 15a.....	95
Σχήμα 15 : Σύνθεση της 15b.....	96
Σχήμα 16 : Σύνθεση της 15c.....	96
Σχήμα 17 : Αντίδραση Claisen Schmidt της 5-χλωρο-ακετοφαινόνης με τη βανιλίνη προς μίγμα χαλκόνης και φλαβανόνης.....	97
Σχήμα 18 : Σύνθεση της 15d.....	97
Σχήμα 19 : Αντίδραση συμπύκνωσης Knoevenagel προς σχηματισμό ωρονών.....	113

1. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

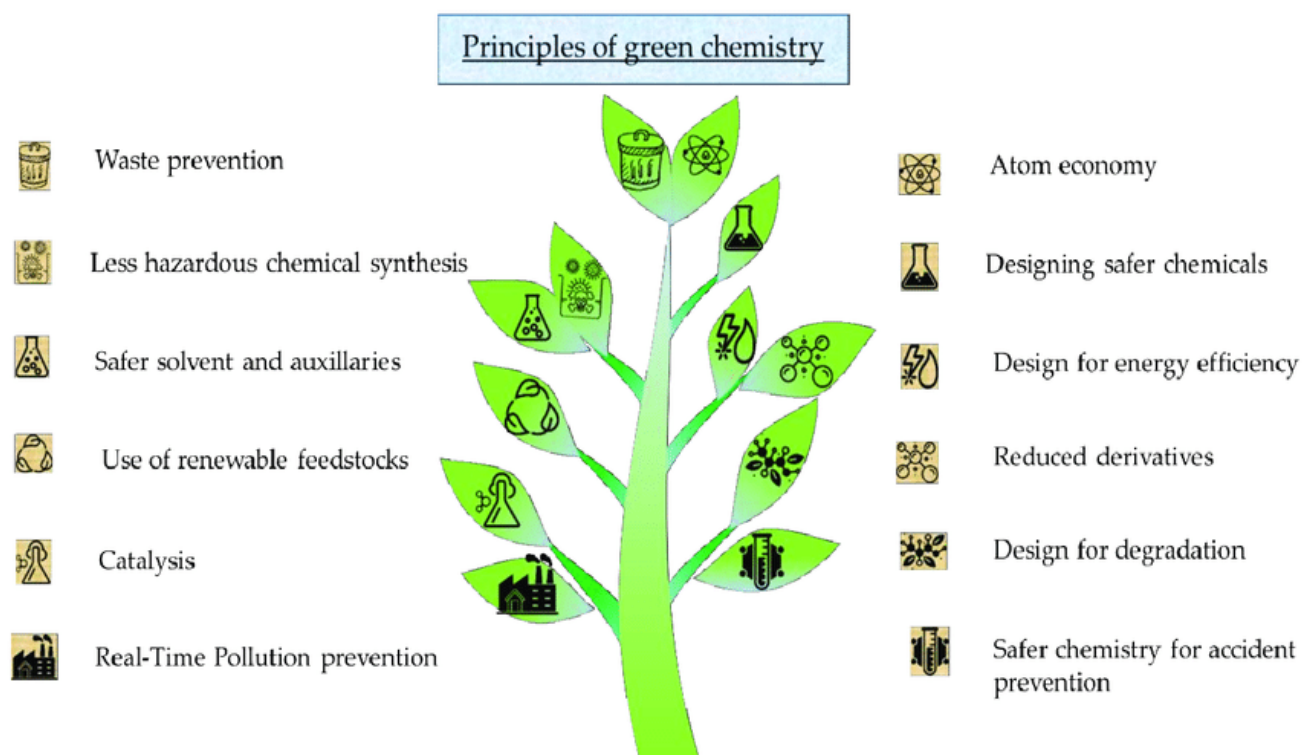
1.1 Ο ρόλος της Πράσινης Χημείας

Τα τελευταία χρόνια, η υπέρμετρη ανάπτυξη της βιομηχανίας σχετίζεται άμεσα με τα εμφανιζόμενα περιβαλλοντικά προβλήματα, τα οποία απειλούν τη βιωσιμότητα του οικοσυστήματος στο σύνολό του. Οι αποτελεσματικότεροι τρόποι με τους οποίους εν μέρει αντιμετωπίζονται τα παραπάνω προβλήματα και παράλληλα «συνυπάρχουν» η ανάπτυξη με τη βιωσιμότητα, αφορούν την έρευνα και την καινοτομία. Πρωταρχικό ρόλο στη διαμόρφωση εναλλακτικών λύσεων αντιμετώπισης των σημαντικών σύγχρονων περιβαλλοντικών προβλημάτων, κατέχει η αλλαγή στον τρόπο παραγωγής χημικών προϊόντων. Ο όρος Πράσινη Χημεία επινοήθηκε πρόσφατα και ορίζεται ως ο σχεδιασμός χημικών προϊόντων και διεργασιών ώστε να μειωθεί ή να εξαλειφθεί η χρήση καθώς και η δημιουργία επικίνδυνων ουσιών. Η προσέγγιση της Πράσινης Χημείας επιδιώκει να πετύχει βιωσιμότητα σε μοριακό επίπεδο και εφαρμόζεται σε όλους τους τομείς της βιομηχανίας. Επιπλέον, η εφαρμογή της έχει τόσο μεγάλη επίδραση λόγω του γεγονότος ότι δεν περιορίζεται μόνο σε μελέτες εργαστηριακής κλίμακας, αλλά αφορά και τη βιομηχανία, την εκπαίδευση, το περιβάλλον και το ευρύ κοινό. Επιπρόσθετα, η επιστήμη αυτή, στηρίζεται σε 12 αρχές, οι οποίες είναι οι «σχεδιαστικοί κανόνες» που συμβάλλουν στο έργο των επιστημόνων να υλοποιήσουν τον στόχο της αιεφορίας και παρουσιάστηκαν το 1998 από τους Paul Anastas και John Warner. Συγκεκριμένα, αποτελούν κατευθυντήριο πλαίσιο για το σχεδιασμό νέων χημικών προϊόντων και διεργασιών, που εφαρμόζονται σε όλες τις πτυχές του κύκλου ζωής της διαδικασίας από τις πρώτες ύλες που χρησιμοποιούνται έως την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του μετασχηματισμού, την τοξικότητα και τη βιοαποικοδομησιμότητα των προϊόντων και των αντιδραστηρίων που χρησιμοποιούνται. [1]



Οι 12 αρχές συνοψίζονται παρακάτω:

1. Πρόληψη αντί κατεργασία (εκ των υστέρων).
2. Αποδοτικότερη χρήση των συνθετικών μεθόδων («Οικονομία ατόμου»).
3. Λιγότερες και λιγότερο επικίνδυνες χημικές ενώσεις.
4. Σχεδιασμός ασφαλέστερων χημικών προϊόντων.
5. Ασφαλέστεροι διαλύτες και βοηθητικά μέσα.
6. Σχεδιασμός για ενεργειακή αποτελεσματικότητα.
7. Χρήση ανανεώσιμων και μη-τοξικών πρώτων υλών.
8. Μείωση ενδιάμεσων παραγώγων.
9. Κατάλυση.
10. Σχεδιασμός αποικοδομήσιμων και/ή ανακυκλώσιμων προϊόντων.
11. Ανάλυση πραγματικού χρόνου για την πρόληψη της ρύπανσης.
12. Ασφαλέστερη χημεία για την πρόληψη των ατυχημάτων. ^[1]



Εικόνα 3 : Αρχές της Πράσινης Χημείας

Πιο αναλυτικά:

1. Πρόληψη

- Είναι προτιμότερο να προλαμβάνεται η παραγωγή αποβλήτων αντί να γίνεται προσπάθεια διαχείρισης ή καθαρισμού τους μετά την παραγωγή τους.

2. Οικονομία ατόμων

- Οι συνθετικές μεθοδολογίες πρέπει να σχεδιάζονται με τρόπο ώστε να μεγιστοποιείται η ενσωμάτωση όλων των αντιδρώντων που χρησιμοποιούνται στη διεργασία στο τελικό προϊόν.

3. Λιγότερο επικίνδυνες συνθετικές μεθοδολογίες

- Οι συνθετικές μεθοδολογίες πρέπει να σχεδιάζονται με τρόπο ώστε τα αντιδρώντα και τα προϊόντα (και τα παραπροϊόντα) να είναι λιγότερο τοξικά για τον άνθρωπο και το περιβάλλον.

4. Σχεδιασμός ασφαλέστερων χημικών προϊόντων

- Τα χημικά προϊόντα θα πρέπει να σχεδιάζονται με τρόπο ώστε να είναι λιγότερο τοξικά, διατηρώντας όμως τις επιθυμητές ιδιότητές τους.

5. Ασφαλέστεροι διαλύτες και αντιδραστήρια

- Η χρήση διαλυτών και αντιδραστηρίων θα πρέπει να περιορίζεται όπου αυτό είναι εφικτό και, αν γίνεται χρήση, θα πρέπει να είναι ακίνδυνα και μη τοξικά.

6. Ενεργειακά αποδοτικός σχεδιασμός χημικών διεργασιών

- Οι ενεργειακές απαιτήσεις θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και να ελαχιστοποιούνται. Οι συνθετικές μεθοδολογίες θα πρέπει να διεξάγονται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος και ατμοσφαιρική πίεση.

7. Χρήση ανανεώσιμων πρώτων ύλων

- Οι πρώτες ύλες θα πρέπει να προέρχονται από ανανεώσιμες πηγές, όπου αυτό είναι τεχνικά και οικονομικά εφικτό.

8. Ελαχιστοποίηση χημικών τροποποιήσεων

- Η παραγωγοποίηση (προστατευτικές ομάδες, προσωρινή τροποποίηση ενδιάμεσων) θα πρέπει να αποφεύγεται, όπου αυτό είναι εφικτό.

9. Κατάλυση

- Η χρήση καταλυτών (όσο το δυνατόν πιο εκλεκτικών) είναι προτιμότερη από τη χρήση αντιδραστηρίων σε στοιχειομετρική αναλογία.

10. Σχεδιασμός για αποικοδόμηση

- Τα χημικά προϊόντα θα πρέπει να σχεδιάζονται με τρόπο ώστε, αφού χρησιμοποιηθούν, να είναι αποικοδομήσιμα, να μην παραμένουν στο περιβάλλον και διασπώνται προς ακίνδυνα προϊόντα.

11. Ανάλυση ρύπων σε πραγματικό χρόνο

- Θα πρέπει να αναπτυχθούν αναλυτικές τεχνικές οι οποίες θα επιτρέπουν τον έλεγχο των παραγόμενων ρύπων σε πραγματικό χρόνο, πριν το σχηματισμό επικίνδυνων ενώσεων.

12. Ασφαλέστερες χημικές διεργασίες για την πρόληψη ατυχημάτων

- Τα αντιδραστήρια και η μορφή των αντιδραστηρίων που χρησιμοποιούνται σε μια χημική διεργασία θα πρέπει να επιλέγονται με τρόπο ώστε να ελαχιστοποιούνται οι κίνδυνοι χημικών ατυχημάτων (διαρροές, εκρήξεις, αναφλέξεις κλπ) ^[1]

Σχεδιασμένες για να ανταποκρίνονται στις ανάγκες της συνθετικής χημείας, μόνο μερικές από αυτές τις αρχές μπορούν να εφαρμοστούν άμεσα στην αναλυτική χημεία. Οι αρχές που βρίσκουν τέτοια εφαρμογή τόσο για συνθετικούς όσο και για αναλυτικούς σκοπούς είναι:

- (i) πρόληψη των αποβλήτων (αρχή 1)
- (ii) ασφαλέστεροι διαλύτες και μέθοδοι (αρχή 5)
- (iii) σχεδιασμός ενεργειακής απόδοσης (αρχή 6)
- (iv) μείωση της παραγωγοποίησης (αρχή 8) ^[40]

Συνοψίστηκαν πρόσφατα στο πιο βολικό και αξέχαστο ακρωνύμιο, PRODUCTIVELY (παραγωγικά) :

Prevent wastes

Renewable materials

Omit derivatization steps

Degradable chemical products

Use safe synthetic methods

Catalytic reagents

Temperature, pressure ambient

In-process monitoring

Very few auxiliary substances

E-factor, maximize feed in product

Low toxicity of chemical products

Yes it's safe

Από το ξεκίνημά της πριν από μια δεκαετία, το πεδίο της Πράσινης Χημείας έχει σχεδιαστεί ειδικά για να αντιμετωπίσει προκλήσεις στη χημική σύνθεση. Για την αντιμετώπιση αυτών των προκλήσεων, απαιτείται καινοτόμος και ουσιαστικά νέα χημεία σε όλες τις συνθετικές διαδικασίες: πρώτες ύλες, αντιδράσεις, διαλύτες και διαχωρισμοί. [2]

1.1.1 Χημικές πρώτες ύλες

Η κύρια πρώτη ύλη των χημικών προϊόντων προέρχεται από μη ανανεώσιμο πετρέλαιο που εξαντλείται γρήγορα τόσο για χημικές όσο και για ενεργειακές ανάγκες. Ωστόσο, η φύση παρέχει τεράστια ποσότητα βιομάζας σε ανανεώσιμες μορφές υδατανθράκων, αμινοξέων και τριγλυκεριδίων για την απόκτηση οργανικών προϊόντων, αλλά ένα σημαντικό εμπόδιο στη χρήση ανανεώσιμης βιομάζας ως πρώτη ύλη είναι η ανάγκη για μια καινοτόμο χημεία, η οποία θα μετατρέψει επιλεκτικά και αποτελεσματικά τις μεγάλες ποσότητες βιομάζας και αποτελεσματικά, στη φυσική τους κατάσταση, χωρίς εκτεταμένη λειτουργικότητα, απολειτουργία ή προστασία. [2]

1.1.2 Αντιδράσεις

Οι αντιδράσεις διαδραματίζουν τον πιο θεμελιώδη ρόλο στη σύνθεση. Η ιδεολογία της Πράσινης Χημείας απαιτεί την ανάπτυξη νέων χημικών αντιδραστηρίων και συνθηκών αντίδρασης που μπορούν ενδεχομένως να προσφέρουν οφέλη για τις χημικές συνθέσεις όσον αφορά την αποδοτικότητα πόρων και ενέργειας, την επιλεκτικότητα του προϊόντος, τη λειτουργική απλότητα και την υγεία και την ασφάλεια του περιβάλλοντος. [2]

1.1.3 Οικονομία ατόμων

Συμβατικά, η επίτευξη της υψηλότερης απόδοσης και της επιλεκτικότητας του προϊόντος ήταν οι κυρίαρχοι παράγοντες της χημικής σύνθεσης. Η χρήση πολλαπλών αντιδραστηρίων σε στοιχειομετρικές ποσότητες έγινε με ιδιαίτερη προσοχή καθώς συχνά τα αντιδραστήρια δεν ενσωματώθηκαν στο μόριο στόχο και αυτό μετέπειτα θα οδηγούσε στο σχηματισμό σημαντικών δευτερευόντων προϊόντων. Ωστόσο, σε μια ισορροπημένη χημική αντίδραση, μια απλή προσθήκη ή κυκλο-προσθήκη ενσωματώνει όλα τα άτομα των αρχικών υλικών στο τελικό προϊόν. Αναγνωρίζοντας αυτό το θεμελιώδες φαινόμενο, το 1991 ο Trost παρουσίασε ένα σύνολο συνεκτικών κατευθυντήριων αρχών για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας συγκεκριμένων χημικών διεργασιών, που ονομάζεται οικονομία ατόμων, η οποία στη συνέχεια ενσωματώθηκε στις «Δώδεκα Αρχές της Πράσινης Χημείας» και άλλαξε τον τρόπο που πολλοί χημικοί σχεδιάζουν τις συνθέσεις τους.

Η οικονομία ατόμων επιδιώκει να μεγιστοποιήσει την ενσωμάτωση των πρώτων υλών στο τελικό προϊόν οποιασδήποτε δεδομένης αντίδρασης. Το πρόσθετο συμπέρασμα είναι ότι, εάν δεν μπορεί να επιτευχθεί η μέγιστη ενσωμάτωση, τότε ιδανικά οι ποσότητες των παράπλευρων προϊόντων πρέπει να είναι ελάχιστες και περιβαλλοντικά αβλαβείς. Υπάρχει μια θεμελιώδης διαφορά στον τρόπο υπολογισμού της απόδοσης αντίδρασης και της απόδοσης της οικονομίας ατόμων. [2]

Ο ορισμός της θεμελιώδους διαφοράς στον τρόπο δημιουργίας της αντίδρασης και της απόδοσης της οικονομίας του ατόμου φαίνεται παρακάτω:

$$\text{Απόδοση αντίδρασης} = \frac{\text{απομονωμένη ποσότητα προϊόντος}}{\text{θεωρητική ποσότητα προϊόντος}} \cdot 100\%$$

$$\text{Οικονομία ατόμων} = \frac{\text{μοριακό βάρος του επιθυμητού προϊόντος}}{\text{μοριακό βάρος όλων των αντιδρώντων}} \cdot 100\%$$

Η απόδοση της αντίδρασης αφορά μόνο την ποσότητα του επιθυμητού προϊόντος που απομονώνεται, σε σχέση με τη θεωρητική ποσότητα του προϊόντος. Η οικονομία ατόμων λαμβάνει υπόψη όλα τα χρησιμοποιημένα αντιδραστήρια και τα ανεπιθύμητα προϊόντα μαζί με το επιθυμητό προϊόν. Για παράδειγμα, οι υποκαταστάσεις και οι εξαλείψεις αντιπροσωπεύουν τη συντριπτική πλειοψηφία των μη οικονομικών κλασικών αντιδράσεων στις οποίες δεν μπορούν να αποφευχθούν εγγενή απόβλητα. Απλές προσθήκες ή κύκλοι φόρτωσης και αναδιατάξεις αντιπροσωπεύουν τους επιθυμητούς τρόπους δραστηριότητας. Η αποδοτικότητα μάζας αντίδρασης (RME) και η ένταση μάζας (MI) είναι επιπρόσθετες έννοιες για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των συνθετικών αντιδράσεων για να ληφθεί υπόψη η απόδοση της αντίδρασης. [2]

Πρόσφατα, αναπτύχθηκαν καινοτόμες αντιδράσεις με τέτοια εγγενή πλεονεκτήματα με τη βοήθεια χημικών και βιολογικών καταλυτών. Μερικά αντιπροσωπευτικά παραδείγματα είναι τα ακόλουθα:

- Ισομερισμοί
- Πολυμερισμός μετάθεσης ανοίγματος δακτυλίου
- Αντιδράσεις προσθήκης
- Άμεση μετατροπή των δεσμών C – H

1.1.4 Σύνθεση χωρίς προστατευτικές ομάδες

Λόγω της φύσης της κλασικής χημικής αντιδραστικότητας, η οργανική σύνθεση χρησιμοποιεί εκτεταμένα την προστασία-αποπροστασία των λειτουργικών ομάδων, η οποία αυξάνει τον αριθμό των βημάτων στη σύνθεση των επιθυμητών ενώσεων-στόχων. Απαιτείται νέα χημεία για την εκτέλεση οργανικής σύνθεσης χωρίς προστασία και αποπροστασία. Πρόσφατα, σημειώθηκε πρόοδος σε αυτό το θέμα. Για παράδειγμα, οι Baran et al. έχουν αναφέρει μια συνολική σύνθεση ενός φυσικού προϊόντος χωρίς προστατευτικές ομάδες. Μια άλλη περίπτωση είναι η αποτελεσματική σύνθεση του KDN με τη χρήση της αντίδρασης αλκυλίωσης που προκαλείται από ινίδιο στο νερό που ανέφεραν οι Chan and Li. Η συμπύκνωση Knoevenagel της β-δικετόνης με ημιακεταλικό σάκχαρο έδωσε άμεσα β-C-γλυκοσιδική κετόνη σε νερό. Η χημεία Click που αναπτύχθηκε από την ερευνητική ομάδα του Sharpless ανέχεται ένα ευρύ φάσμα λειτουργιών και επιτρέπει την άμεση τροποποίηση των βιολογικών ενώσεων. Το αρχετυπικό παράδειγμα της χημείας Click είναι η αντίδραση Huisgen 1,3-διπολική κυκλο-προσθήκη αλκυλών στα αζίδια για να σχηματίσουν 1,4-υποκατεστημένα 1,2,3-τριαζόλια που καταλύονται από τον χαλκό Cu (I). Η αντίδραση είναι ήπια και πολύ αποτελεσματική και δεν απαιτεί προστατευτικές ομάδες. [2]

1.1.5 Βιοκατάλυση

Μέσα από εκατομμύρια χρόνια εξέλιξης και «βιωσιμότητας», η φύση ανέπτυξε εξαιρετικά αποτελεσματικά και επιλεκτικά μέσα για την επίτευξη των επιθυμητών μετασχηματισμών. Η πιθανή χρησιμότητα διαφόρων καταλυτών της φύσης, όπως ένζυμα, ολόκληρα κύτταρα και καταλυτικά αντισώματα για οργανική σύνθεση, έχει γίνει όλο και περισσότερο αναγνωρισμένη. Συχνά, η βιοκατάλυση οδηγεί σε εξαιρετικά υψηλούς ρυθμούς αντίδρασης και επιλεκτικότητας, όπως οι εναντιοεκλεκτικότητες που υπερβαίνουν τη δυνατότητα χημικών καταλυτών. Αυτές οι εξελίξεις παρείχαν ισχυρά εργαλεία στην «εργαλειοθήκη» της συνθετικής χημείας. Ωστόσο, η υψηλή ειδικότητα υποστρώματος των ενζύμων παρουσιάζει ένα δίλημμα για τη συνθετική χημεία στην οποία είναι επιθυμητή η ευρεία εφαρμογή υποστρώματος. Η πρόσφατη συναρπαστική πρόοδος στην «κατευθυνόμενη εξέλιξη» παρέχει πιθανές ευκαιρίες στη χρήση βιολογικών καταλυτών για να ξεπεραστεί αυτό το ζήτημα. [2]

1.1.6 Χρήση ανανεώσιμων πρώτων υλών

Μία από τις αρχές της πράσινης χημείας υποστηρίζει τη χρήση ανανεώσιμων πρώτων υλών όπου είναι οικονομικά και τεχνικά αποδεκτή. Για παράδειγμα, είναι κατάλληλη η χρήση ανανεώσιμων πρώτων υλών αντί για μια ποικιλία πλαστικών υλικών, συνεπώς για την απόρριψη των αποβλήτων. Για το λόγο αυτό, η κατασκευή βιοαποικοδομήσιμων πλαστικών υλικών είναι μια παρούσα τάση. Η βιοαποικοδομήσιμη συσκευασία έχει μέλλον στη βιομηχανία τροφίμων. Πολλοί παράγοντες, όπως η πολιτική και οι αλλαγές στη νομοθεσία, εκτός από την παγκόσμια ζήτηση για τρόφιμα και ενεργειακούς πόρους, επηρεάζουν σίγουρα την ανάπτυξη βιοαποικοδομήσιμων συσκευασιών.

Κατά τα τελευταία δέκα χρόνια, έχει σημειωθεί σημαντική εξέλιξη στην πρόοδο των καυσίμων, των χημικών και των υλικών από ανανεώσιμες πρώτες ύλες. Για παράδειγμα, στην περίπτωση των βιοπλαστικών, η χρήση ανανεώσιμων πρώτων υλών στην κατασκευή επηρεάζει θετικά την κατανάλωση ενέργειας και τις εκπομπές CO₂. [2]

1.1.7 Διαλύτες

Οι διαλύτες είναι βοηθητικά υλικά που χρησιμοποιούνται στη χημική σύνθεση. Δεν αποτελούν αναπόσπαστο μέρος των ενώσεων που υφίστανται αντίδραση, αλλά παίζουν σημαντικό ρόλο στη χημική σύνθεση. Μέχρι στιγμής, η μεγαλύτερη ποσότητα «βοηθητικών αποβλήτων» στις περισσότερες χημικές παραγωγές σχετίζεται με τη χρήση διαλυτών.

Σε μια κλασική χημική διεργασία, οι διαλύτες χρησιμοποιούνται εκτενώς για τη διάλυση αντιδραστηρίων, την εξαγωγή και το πλύσιμο των προϊόντων, τον διαχωρισμό των μιγμάτων, τον καθαρισμό της αντίδρασης και την διασπορά προϊόντων για πρακτικές εφαρμογές. Αν και η εφεύρεση διαφόρων τοξικών οργανικών διαλυτών έχει οδηγήσει σε αξιοσημείωτες εξελίξεις στη χημεία, η κληρονομιά τέτοιων διαλυτών έχει οδηγήσει σε διάφορα ζητήματα περιβάλλοντος και υγείας. Κατά συνέπεια, στο πλαίσιο των προσπαθειών εφαρμογής των αρχών της Πράσινης Χημείας, έχουν αναπτυχθεί διάφοροι εναλλακτικοί διαλύτες ως αντικαταστάτες. [2]

1.1.8 Μειονεκτήματα της πράσινης χημείας

Το βασικό καθήκον της πράσινης χημείας είναι ο σχεδιασμός χημικών προϊόντων και διαδικασιών που μειώνουν ή εξαλείφουν επιβλαβείς ουσίες. Αυτός ο στόχος είναι επίσης ο μεγαλύτερος της πράσινης χημείας που αντικατοπτρίζεται στο χρόνο, το κόστος και την έλλειψη πληροφοριών. Πιο συγκεκριμένα, η μετατροπή από ένα παλιό, παραδοσιακό προϊόν σε ένα νέο "πράσινο" προϊόν και η διαδικασία και ο σχεδιασμός ενός νέου προϊόντος συχνά δεν είναι εύκολοι και είναι αρκετά ακριβοί, καθώς δεν υπάρχουν γνωστές εναλλακτικές χημικές πρώτες ύλες. Το υψηλό κόστος υλοποίησης και η έλλειψη πληροφοριών οδηγούν σε έλλειψη πράσινης χημείας όπου δεν υπάρχει εναλλακτική λύση για τη χρήση χημικών πρώτων υλών ή τεχνολογιών για πράσινες διεργασίες. Επιπλέον, υπάρχει έλλειψη ανθρώπινων δεξιοτήτων. Τα ιοντικά υγρά είναι το μέλλον της πράσινης χημείας και δεν υπάρχει αμφιβολία ότι αυτά είναι πολύτιμα στη χημική σύνθεση. Κατά την εφαρμογή των 12 αρχών που ορίζουν τις πράσινες χημικές ουσίες, τα ιοντικά υγρά δεν φαίνονται πράσινα. Όπως είναι γνωστό, τα ιοντικά υγρά είναι ελαφρώς πτητικά λόγω της χαμηλής τάσης ατμών, αλλά αυτό δεν αρκεί για να χαρακτηριστεί μια ουσία πράσινη. Για παράδειγμα, υγρά με βάση ιόντα, φθορο-ανιόντα και με βάση την ιμιδαζόλη αναμένεται να είναι δηλητηριώδη αλλά δεν μπορούν να φτάσουν στο περιβάλλον μέσω της εξάτμισης. Το κύριο πρόβλημα είναι ότι τα περισσότερα ιοντικά υγρά είναι υδατοδιαλυτά και μπορούν απλά να φτάσουν στη βιόσφαιρα μέσω αυτού του τρόπου.

[41]

1.2 Πράσινοι διαλύτες

Οι διαλύτες είναι ευρέως διαδεδομένοι στη χημεία και χρησιμοποιούνται σε μεγάλες ποσότητες για μία ποικιλία προϊόντων, συμπεριλαμβανομένων των χρωμάτων, των επικαλύψεων και των συγκολλητικών, ως πρώτες ύλες για τη σύνθεση προϊόντων, ως μέσα αντίδρασης και για τον καθαρισμό του εξοπλισμού. Επομένως, η σωστή επιλογή είναι η κύρια μεταβλητή που μπορεί να αλλάξει τη βιωσιμότητα μιας διαδικασίας. Συνεπώς, όταν χρησιμοποιούνται κοινές πτητικές οργανικές ενώσεις (VOC) ως διαλύτες, θεωρείται πως παρουσιάζουν πολλά μειονεκτήματα όσον αφορά το περιβάλλον, όπως συσσώρευση στην ατμόσφαιρα (χαμηλά σημεία βρασμού), ευφλεκτότητα, υψηλή τοξικότητα και μη βιοαποικοδομησιμότητα.

Ωστόσο, όταν η ανάλυση οικονομικών και περιβαλλοντικών πτυχών των πρώτων υλών, της παραγωγής, της χρήσης, της ανακύκλωσης και της τελικής καταστροφής των συμβατικών διαλυτών λαμβάνεται υπόψιν, οι αρνητικές επιπτώσεις στο περιβάλλον είναι ακόμη μεγαλύτερες. Στην πραγματικότητα, ο καλύτερος διαλύτης είναι να μη χρησιμοποιηθεί κανένας διαλύτης (« the best solvent is no solvent »).^[4]

Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται, σε παγκόσμιο επίπεδο, μία αύξηση του ενδιαφέροντος για τη χρήση, τη λειτουργία και την αποτελεσματικότητα των πράσινων διαλυτών σχετικά με την αυξανόμενη περιβαλλοντική ευαισθητοποίηση. Πιο συγκεκριμένα, οι διαλύτες είναι ίσως ο πιο ενεργός τομέας στην έρευνα της Πράσινης Χημείας. Σύμφωνα με τις 12 αρχές της Πράσινης Χημείας, οι πράσινοι διαλύτες οφείλουν να ανταποκρίνονται σε συγκεκριμένα κριτήρια, όπως:

- χαμηλή τοξικότητα,
- μη ευφλεκτότητα,
- χαμηλή πτητικότητα,
- γρήγορη βιοαποικοδομησιμότητα
- ευρεία διαθεσιμότητα
- προσιτοί στην τιμή
- διαχειρίσιμοι με ευκολία
- ανακυκλώσιμοι

Έχουν αναφερθεί ορισμένοι νέοι διαλύτες τα τελευταία χρόνια, συμπεριλαμβανομένων του κρίσιμου και υπερκρίσιμου νερού, των υπερκρίσιμων υγρών, των φθοριζόντων διαλυτών, των πολυμερών υγρών και των ιοντικών υγρών σε θερμοκρασία δωματίου (RTILs) ως εναλλακτικές λύσεις πράσινων διαλυτών. Οι RTILs, λόγω της μη μεταβλητότητάς τους και των αμελητέων τάσεων ατμών, έχουν προσελκύσει πολλούς ερευνητές οι οποίοι εργάζονται στον τομέα της Πράσινης Χημείας. Όμως, δεν τηρούν αρκετά από τα κριτήρια που αναφέρθηκαν παραπάνω, δηλαδή έχουν υψηλό κόστος, σύνθετες διαδικασίες καθαρισμού και σύνθεσης, χαμηλή ανοχή στην υγρασία, την τοξικότητα και τη βιοαποικοδομησιμότητα.

Για τους επιστήμονες, η αναζήτηση πράσινων διαλυτών, που να τηρούν ολοένα και περισσότερα κριτήρια, για την αντικατάσταση άλλων διαλυτών, που ξεπερνούν αρκετούς περιορισμούς, είναι η μεγαλύτερη πρόκληση. [3] Η ανάπτυξη της Πράσινης Χημείας επαναπροσδιορίζει το ρόλο ενός διαλύτη: «ένας ιδανικός διαλύτης διευκολύνει τη μαζική μεταφορά αλλά δεν διαλύεται». Επιπλέον, ένας επιθυμητός πράσινος διαλύτης πρέπει να είναι φυσικός, μη τοξικός, φθηνός και άμεσα διαθέσιμος. Συγκεκριμένα, θα πρέπει να έχει επιπρόσθετα οφέλη για την ενίσχυση της αντίδρασης, του διαχωρισμού ή της ανακύκλωσης καταλύτη. Η έννοια των οργανικών αντιδράσεων «στο νερό», όπου τα μη υδατοδιαλυτά αντιδραστήρια αντιδρούν επιπλέοντας στο νερό για να δημιουργήσουν ένα μη υδατοδιαλυτό και εύκολα διαχωρίσιμο τελικό προϊόν, είναι μια εξαιρετική ερμηνεία αυτού του νέου ορισμού. [2]

1.2.1 Νερό

Ο μόνος φυσικός διαλύτης στη γη είναι το νερό. Η ζωή απαιτεί την κατασκευή χημικών δεσμών σε ένα υδατικό περιβάλλον. Είναι προφανές ότι το νερό είναι ο πιο φθηνός και περιβαλλοντικά καλοήθης διαλύτης. Δεδομένου ότι αναφέρθηκε ότι οι αντιδράσεις Diels – Alder θα μπορούσαν να επιταχυνθούν πολύ χρησιμοποιώντας το νερό ως διαλύτη αντί για οργανικούς διαλύτες, μελετήθηκε προσεκτικά η ανάπτυξη οργανικών αντιδράσεων στο νερό. Εκτός από τις αντιδράσεις Diels – Alder, άλλα παραδείγματα καλύπτουν σχεδόν όλες τις πιο χρήσιμες οργανικές αντιδράσεις, ακόμη και αντιδράσεις «ευαίσθητες στο νερό». Σε πολλές περιπτώσεις, λόγω υδρόφοβων επιδράσεων, η χρήση νερού ως διαλύτη όχι μόνο επιταχύνει τους ρυθμούς αντίδρασης, αλλά επίσης αυξάνει τις επιλεκτικότητες της αντίδρασης, ακόμη και όταν τα αντιδραστήρια είναι ελάχιστα διαλυτά ή αδιάλυτα στο μέσο. Επιπλέον, η χαμηλή διαλυτότητα του αερίου οξυγόνου στο νερό, μια σημαντική ιδιότητα στην πρώιμη ανάπτυξη της ζωής σε ένα αναερόβιο περιβάλλον, μπορεί να διευκολύνει την ευαίσθητη στον αέρα μετάλλαξη των στοιχείων μετάπτωσης στον ανοιχτό αέρα.

Η χρήση νερού ως διαλύτη συνεπάγεται επίσης την εξάλειψη των διαδικασιών προστασίας - αποπροστασίας για ορισμένες λειτουργικές ομάδες που περιέχουν όξινο-υδρογόνο, η οποία συμβάλλει στη συνολική συνθετική απόδοση. Υδατοδιαλυτές ενώσεις, όπως υδατάνθρακες, μπορούν να χρησιμοποιηθούν απευθείας χωρίς την ανάγκη επίπονης παραγωγοποίησης και υδατοδιαλυτοί καταλύτες μπορούν να επαναχρησιμοποιηθούν μετά από διαχωρισμό από αδιάλυτα στο νερό οργανικά προϊόντα. Η υδατική οργανική χημεία είναι επίσης απαραίτητη στον αναδυόμενο τομέα της χημικής βιολογίας, η οποία χρησιμοποιεί χημικά εργαλεία για τη μελέτη βιολογικών συστημάτων. Μία πρόκληση της χρήσης νερού ως διαλύτη είναι η αναγέννηση καθαρού νερού η οποία περιέχει μόνο μικρές ακαθαρσίες. Από αυτή την άποψη, βοηθούν νεότερες τεχνολογίες καθαρισμού όπως η υπερδιήθηση ή η φυσική εξάτμιση (εάν η ακαθαρσία δεν εξατμίζεται). Μια άλλη πρόκληση της χρήσης νερού είναι ο διαχωρισμός υδατοδιαλυτών προϊόντων από το νερό. Επιπλέον, πολλές οργανικές ενώσεις δεν είναι διαλυτές στο νερό. Παρόλο που οι τεχνικές «στο νερό» παρέχουν εξαιρετικές λύσεις για ορισμένες καταστάσεις, θα υπάρξουν περιπτώσεις όπου επιθυμείται εντελώς διαλυτότητα στο νερό. [2]

1.2.2 Διοξείδιο του άνθρακα

Σε ορισμένες περιπτώσεις, το νερό είναι ανεπιθύμητο. Αν και ορισμένες χημικές διεργασίες μπορούν να τροποποιηθούν για να χρησιμοποιούν νερό, χρειάζονται ωστόσο πράσινοι διαλύτες με διαφορετικές ιδιότητες από το νερό. Ένας τέτοιος διαλύτης είναι το υγρό και υπερκρίσιμο CO₂. Είναι επίσης ένας φυσικός διαλύτης, αν και καταναλώνεται κάποια ενέργεια (πίεση) κατά την παραγωγή του. Επιπλέον, το CO₂ είναι ανανεώσιμο, μη εύφλεκτο και εξατμίζεται εύκολα. Άλλα εξαιρετικά χαρακτηριστικά του CO₂ περιλαμβάνουν το γρήγορο χρόνο στεγνώματος, την καλύτερη ικανότητα διάλυσης οργανικών ενώσεων και την καλύτερη ικανότητα ροής λόγω του χαμηλού ιξώδους σε σύγκριση με άλλους διαλύτες συμπεριλαμβανομένου του νερού. Αυτές οι ιδιότητες είναι συμπληρωματικές στο νερό και παρέχουν συμπληρωματικές ανάγκες. [2]

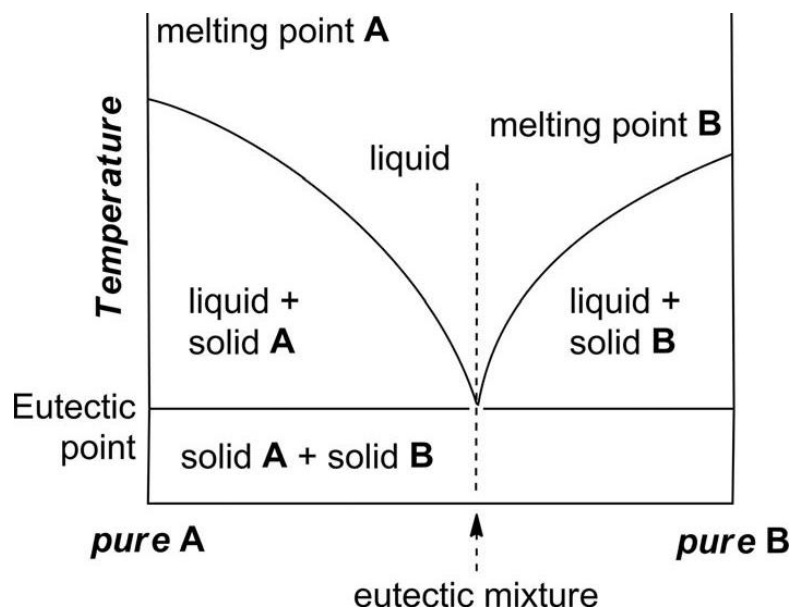
1.2.3 Μη φυσικοί διαλύτες

Εκτός από τους δύο «φυσικούς πράσινους διαλύτες», διάφοροι μη φυσικοί έχουν επίσης μελετηθεί έντονα ως πράσινες εναλλακτικές λύσεις. Τα πιο μελετημένα είναι τα ιοντικά υγρά. Το μεγαλύτερο πλεονέκτημα αυτών των διαλυτών είναι οι χαμηλές τάσεις ατμών, οι οποίες προσφέρουν πλεονεκτήματα στη μείωση των πτητικών οργανικών στον αέρα. Τέτοιοι νέοι διαλύτες προσφέρουν επίσης διάφορες ενδιαφέρουσες νέες χημείες όπως η διάλυση της κυτταρίνης και η αλλαγή της πορείας των αντιδράσεων. Μια άλλη καινοτόμος ανακάλυψη είναι οι πρόσφατα αναπτυγμένοι «εναλλασσόμενοι διαλύτες» των Jessop, Liotta, Erckert. Τέτοιοι διαλύτες αλλάζουν τις ιδιότητές τους με διαφορετικές ανάγκες. Εκτός από αυτούς τους διαλύτες, άλλοι συνθετικοί διαλύτες όπως οι φθοριούχοι διαλύτες και τα συστήματα διαλυτού πολυμερούς που αλλάζουν ιδιότητες έχουν αξιολογηθεί ως πιθανές πράσινες εναλλακτικές λύσεις. [2]

1.3 Ευτηκτικά μείγματα

Παρακάτω παρουσιάζονται οι βαθέως ευτηκτικοί διαλύτες DESs οι οποίοι σχηματίζονται από ευτηκτικά μείγματα. Πιο αναλυτικά, ένα ευτηκτικό μείγμα είναι μια μοναδική σύνθεση δύο ή περισσότερων στερεών συστατικών με μη αναμίξιμες φάσεις, που υφίστανται πλήρη αλλαγή της φάσης τους σε υγρή, σε συγκεκριμένη θερμοκρασία.

Στην Εικόνα 2, παρουσιάζεται το διάγραμμα φάσεων, στο οποίο, το σημείο τομής ονομάζεται ευτηκτικό σημείο και είναι η ελάχιστη θερμοκρασία τήξης.



Εικόνα 4 : Σχηματική αναπαράσταση ευτηκτικού σημείου, σε διάγραμμα φάσης δύο συστατικών

Αυτό το φαινόμενο συμβαίνει συχνά όταν τα συστατικά άτομα είναι μικρά και τοποθετούνται στους διάμεσους χώρους ενός σύνθετου δικτύου, απαρτιζόμενο από μεγαλύτερα άτομα. Κατ' αυτόν τον τρόπο, η κρυσταλλική δομή διαταράσσεται μειώνοντας τις ηλεκτροστατικές δυνάμεις και συνεπώς προκαλείται μείωση του σημείου πήξης του ευτηκτικού μείγματος. ^[4]

1.4 Βαθέως ευτηκτικοί διαλύτες (DESs : Deep Eutectic Solvents)

Οι βαθέως ευτηκτικοί διαλύτες (DESs), έχουν πρόσφατα ανακαλυφθεί από τους επιστήμονες. Ένας βαθέως ευτηκτικός διαλύτης (DES) σχηματίζεται από ένα ευτηκτικό μείγμα δύο ή περισσοτέρων στερεών τα οποία είναι υγρά κοντά στη θερμοκρασία δωματίου, χωρίς τη δημιουργία παραπροϊόντων και με μεγάλη απόδοση. Συνήθως σχηματίζονται από οξέα και βάσεις κατά Lewis ή Brønsted, τα οποία αποτελούνται από διάφορα είδη ανιόντων και κατιόντων και επηρεάζουν δραματικά το οικονομικό και οικολογικό αποτύπωμα αυτής της αντίδρασης. Δηλαδή, οι DESs τυπικά σχηματίζονται με ανάμιξη άλατος αμμωνίου ή φωσφονίου με δότη δεσμού υδρογόνου (HBD). Είναι μία κατηγορία ιοντικών υγρών, δηλαδή υγρών συστημάτων βασισμένα στη χλωριούχο χολίνη, που χρησιμοποιείται ως εναλλακτικό κατιόν, ή στο υδροξείδιο της χολίνης, που σχηματίζει ιοντικά υγρά από εξουδετέρωση με διάφορα αρωματικά ή κυκλικά αλειφατικά καρβοξυλικά οξέα. ^[2] Οι ευτηκτικοί διαλύτες χαρακτηρίζονται από την πολύ μεγάλη ταπείνωση του σημείου πήξης, η τιμή της συνήθως ξεπερνά τους 150°C. Επιπρόσθετα, οι DESs δεν αποτελούνται εξ ολοκλήρου από ιοντικά είδη και μπορούν επίσης να ληφθούν από μη ιοντικά είδη. ^[7]

Ακριβώς όπως τα ιοντικά υγρά, οι DESs συχνά έχουν σημείο τήξης κοντά στη θερμοκρασία δωματίου και παρουσιάζουν χαμηλή πτητικότητα και υψηλή θερμική σταθερότητα. Ωστόσο, αυτά τα υγρά ονομάστηκαν βαθέως ευτηκτικοί διαλύτες για να διαφοροποιηθούν από τα ιοντικά υγρά που περιέχουν μόνο διακριτά ανιόντα. Ο όρος DES αναφέρεται σε υγρά κοντά στην ευτηκτική σύνθεση των μιγμάτων, δηλαδή στην γραμμομοριακή αναλογία των συστατικών που δίνει το χαμηλότερο σημείο τήξης. Επιπλέον, σε αντίθεση με τα περισσότερα ιοντικά υγρά, οι DESs είναι βιοαποικοδομήσιμοι, φθinhoί και πολύ εύκολοι στην παρασκευή τους. [6]

Ένα από τα πιο ευρέως διαδεδομένα συστατικά που χρησιμοποιούνται για το σχηματισμό των DESs είναι η χλωριούχος χολίνη (ChCl). Η ChCl είναι ένα πολύ φτηνό, βιοαποικοδομήσιμο και μη τοξικό άλας τεταρτοταγούς αμμωνίου που μπορεί είτε να εξαχθεί από βιομάζα είτε να συντεθεί εύκολα από απολιθωμένα αποθέματα (εκατομμύρια τόνους) μέσω μιας πολύ υψηλής διαδικασίας οικονομίας ατόμων. Σε σύγκριση με τα ιοντικά υγρά, οι DESs που προέρχονται από τη ChCl έχουν πολλά πλεονεκτήματα όπως:

1. χαμηλή τιμή,
2. χημική αδράνεια με νερό (δηλαδή εύκολη αποθήκευση),
3. εύκολη προετοιμασία, καθώς οι DESs λαμβάνονται με την ανάμιξη δύο συστατικών, παρακάμπτοντας έτσι όλα τα προβλήματα καθαρισμού και διάθεσης αποβλήτων που αντιμετωπίζονται γενικά με ιοντικά υγρά
4. τα περισσότερα από αυτά είναι βιοαποικοδομήσιμα, βιοσυμβατά και μη τοξικά, ενισχύοντας τον πράσινο χαρακτήρα αυτών των μέσων.

Σε πολλές μελέτες, οι DESs που προέρχονται από τη ChCl ονομάζονται επίσης «βιοσυμβατά» ή «βιοανανεώσιμα» ιοντικά υγρά. [7]

Οι DESs χαρακτηρίζονται από τον γενικό τύπο:



Όπου, Cat⁺ είναι όποιο κατιόν χρησιμοποιείται (αμμωνίου, φωσφορίου ή σουλφορίου), X είναι μία βάση κατά Lewis ή γενικά ένα ανιόν αλογονιδίου, Y είναι ένα οξύ κατά Lewis ή Brønsted και z ο αριθμός των μορίων Y που αλληλεπιδρούν με το ανιόν. Οι DESs ταξινομούνται σε μεγάλο βαθμό ανάλογα με τη φύση του παράγοντα συμπλοκοποίησης που χρησιμοποιείται και παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. [5]

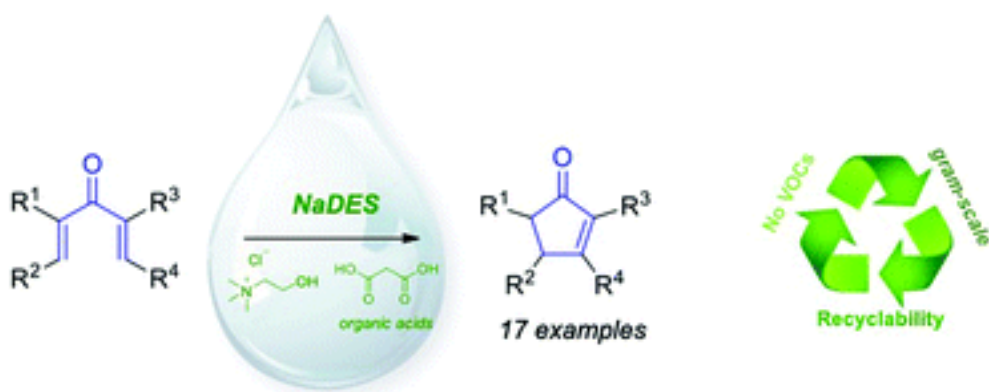
Πίνακας 1 : Γενικός τύπος για την ταξινόμηση των DESs

	Γενικός Τύπος	Όροι
I	$Cat^+X^-zMCl_x$	$M = Zn,^{1,5,6} Sn,^7 Fe, Al,^8 Ga,^9 In^{10}$
II	$Cat^+X^-zMCl_x \cdot yH_2O$	$M = Cr,^{11} Co, Cu, Ni, Fe$
III	Cat^+X^-zRZ	$Z = CONH_2,^{12} COOH,^{13} OH^{14}$
IV	$MCl_x + RZ = MCl_{x-1}^+ \cdot RZ + MCl_{x+1}^-$	$M = Al, Zn$ and $Z = CONH_2, OH$

Οι βαθέως ευτηκτικοί διαλύτες, έχουν πολύ υψηλές δυνατάτητες ώστε να αντικαταστήσουν επιτυχώς τους κοινούς οργανικούς διαλύτες. Σε κάθε περίπτωση, οι πιέσεις ατμών τους είναι αμελητέες και είναι εύκολο να διαπιστωθεί πως οι DESs προέρχονται από ανανεώσιμες πηγές (χλωριούχο χολίνη, φυσικά αμινοξέα ως Lewis / Brønsted βάσεις, ουρία, ρεσορκινόλη, φυσικά καρβοξυλικά οξέα ή πολυαλκοόλες ως οξέα Brønsted). Χάρη στο χαμηλό οικολογικό τους αποτύπωμα και την ελκυστική τιμή, οι DESs έχουν πλέον αυξανόμενο ενδιαφέρον τόσο σε ακαδημαϊκό όσο και σε βιομηχανικό επίπεδο και ο αριθμός των δημοσιεύσεων που αφιερώνονται στη χρήση των DESs αυξάνεται ραγδαία στην τρέχουσα βιβλιογραφία, αποδεικνύοντας περαιτέρω την ελκυστικότητα αυτών των μέσων. [4][7]

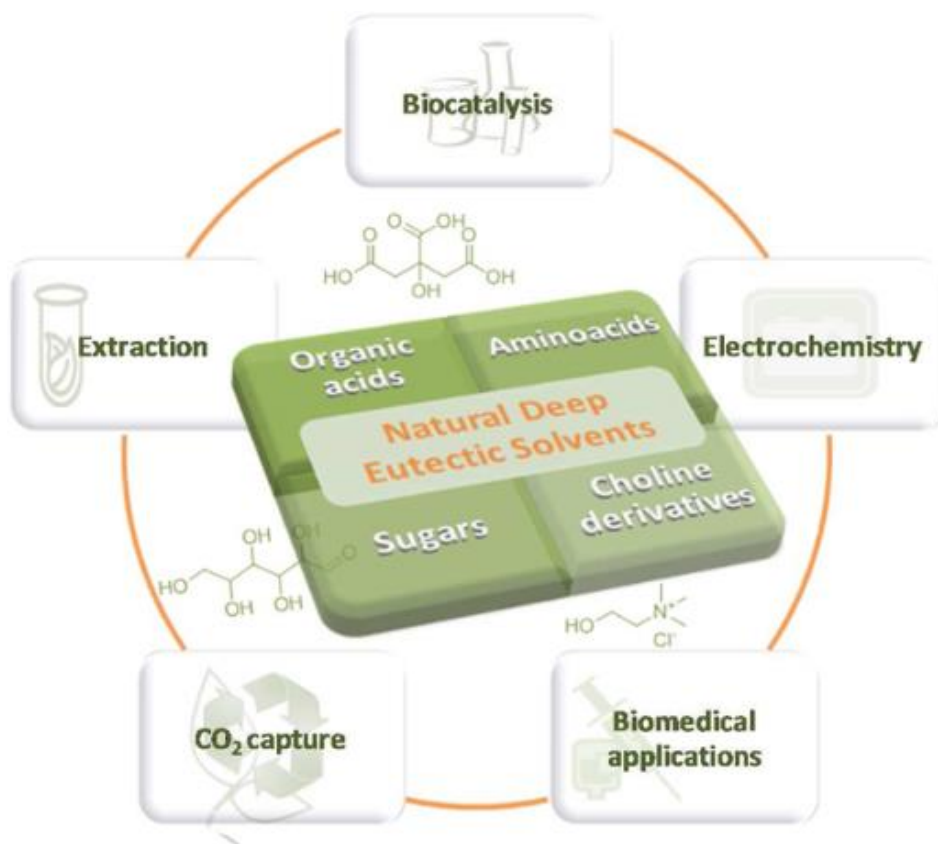
1.4.1 Φυσικοί βαθέως ευτηκτικοί διαλύτες (NaDESs : Natural Deep Eutectic Solvents)

Μία υποκατηγορία των DESs είναι οι Φυσικοί Βαθέως Ευτηκτικοί Διαλύτες (NaDESs), των οποίων τα συστατικά είναι φυσικής προέλευσης. Οι συγκεκριμένοι διαλύτες έχουν όλα τα πλεονεκτήματα των DESs και κυρίως χαμηλή ή καθόλου τοξικότητα και υψηλό δυναμικό βιοαποικοδομησιμότητας, δύο από τις απαιτήσεις για εφαρμογές πράσινης χημείας. Οι NaDESs περιγράφονται ως τρίτη κατηγορία υγρών που υπάρχουν σε ζωντανά κύτταρα, διαφορετικά από το νερό και τα λιπίδια και παίζουν σημαντικό ρόλο ως εναλλακτικό μέσο για τη βιοσύνθεση, τη μεταφορά και την αποθήκευση ενώσεων με ενδιάμεση πολικότητα. Οι NaDESs θεωρούνται υποσχόμενοι διαλύτες για διεργασίες εκχύλισης, λόγω του σχηματισμού ισχυρών δεσμών υδρογόνου μεταξύ των συστατικών τους και των εκχυλισμένων ενώσεων. Αυτοί οι δεσμοί αυξάνουν την απόδοση της διαδικασίας και σταθεροποιούν το εκχύλισμα, προστατεύοντας έτσι τα μόρια από την αποικοδόμηση. Από χημική άποψη, οι NaDESs μπορούν να ταξινομηθούν ως βαθέως ευτηκτικοί διαλύτες (DESs) ή ως μείγματα χαμηλής θερμοκρασίας μετάβασης (LTTM), καθώς επίσης και ως ιοντικά υγρά (IL).



Εικόνα 5 : *NaDESs ως αποτελεσματικό και επαναχρησιμοποιήσιμο σύστημα για την κυκλοποίηση του Nazarov*

Οι NADESs προσελκύουν μεγάλη προσοχή στην επιστημονική κοινότητα, όχι μόνο λόγω των ευνοϊκών φυσικοχημικών ιδιοτήτων τους (π.χ. υγρή κατάσταση εντός ευρέος φάσματος θερμοκρασιών, ασήμαντη πτητικότητα, χημική και θερμική σταθερότητα, μη αναφλεξιμότητα, μη τοξικότητα συστατικών συστατικών), αλλά και λόγω των βιώσιμων «πράσινων» ιδιοτήτων τους. Τα συστατικά των NADESs είναι άφθονα στη φύση, εύκολα διαθέσιμα και βιοανανεώσιμα και δεδομένου ότι οι NADESs αποτελούνται γενικά από μη τοξικές ουσίες μπορούν να ενσωματωθούν άμεσα χωρίς πρόσθετα στάδια καθαρισμού. Η ιδιότητα αυτή είναι ένα σημαντικό πλεονέκτημα έναντι των συμβατικών διαλυτών.



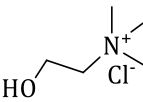
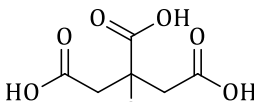
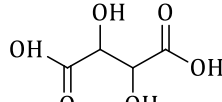
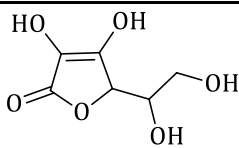
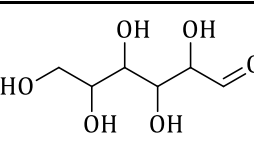
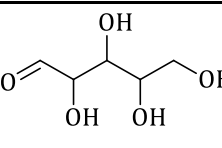
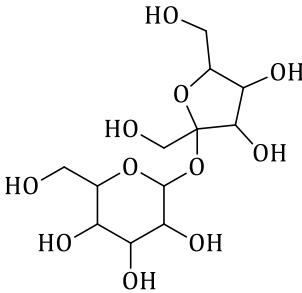
Εικόνα 6 : *Υποκατηγορίες των NaDESs και διάφορες εφαρμογές τους*

Η αντικατάσταση των συμβατικών διαλυτών με NaDESs και η χρήση τους παράλληλα με τις σύγχρονες τεχνικές υψηλής ενέργειας εκχύλισης, όπως η εκχύλιση με υπερήχους (UAE) και η εκχύλιση με χρήση μικροκυματικής ακτινοβολίας (MAE) βελτιώνουν την απόδοση εκχύλισης, μειώνουν το χρόνο εκχύλισης, την υποβάθμιση των ενώσεων και τις αρνητικές επιπτώσεις.

Η εφαρμογή των NaDESs ως διαλυτών εκχύλισης θα μπορούσε να βοηθήσει να γίνει η διαδικασία φιλική προς το περιβάλλον και πιθανώς να αυξήσει τη βιωσιμότητα μιας μελλοντικής βιομηχανικής εφαρμογής πιλοτικής κλίμακας. Στην πλειονότητα τους, οι NaDESs θεωρούνται εξαιρετικά βιοαποικοδομήσιμοι και χαμηλής τοξικότητας. Η απλή και εύκολη προετοιμασία των NaDESs με υψηλή καθαρότητα και χωρίς παραγωγή αποβλήτων πληροί τις 12 αρχές της πράσινης χημείας. [31] [32]

Παραδείγματα διαφορετικών μορίων που μπορούν να συνδυαστούν για την παραγωγή φυσικών βαθέως ευτηκτικών διαλυτών παρουσιάζονται παρακάτω.

Πίνακας 2 : Παραδείγματα διαφόρων βαθέως ευτηκτικών διαλυτών

 <p>Choline Chloride</p>	 <p>Citric Acid</p>	 <p>Tartaric Acid</p>
 <p>Sucrose</p>	 <p>Glucose</p>	 <p>Xylose</p>
 <p>Ascorbic Acid</p>		

1.4.2 Φυσικοχημικές ιδιότητες των DESs

Οι DESs είναι χημικά προσαρμόσιμοι διαλύτες, δεδομένου ότι μπορούν να σχεδιαστούν συνδυάζοντας σωστά διάφορα άλατα τεταρτοταγούς αμμωνίου (π.χ. $\text{CH}_4\text{N}^+\text{Cl}^-$) με διαφορετικούς δότες δεσμών υδρογόνου (HBD). Οι φυσικοχημικές τους ιδιότητες δε διαφέρουν πολύ από αυτές των ιοντικών υγρών. Παρακάτω αναφέρονται οι χαρακτηριστικές φυσικοχημικές ιδιότητες των DESs. [7]

Σημείο πήξης

Οι DESs σχηματίζονται αναμιγνύοντας δύο στερεά ικανά να παράγουν μια νέα υγρή φάση με σύνδεση μέσω δεσμών υδρογόνου. Αυτή η νέα φάση χαρακτηρίζεται γενικά από ένα χαμηλότερο σημείο πήξης από αυτό των μεμονωμένων συστατικών. Γενικά, τα σημεία πήξης τους είναι κάτω από 150°C, αλλά οι DES με σημείο πήξης μικρότερο από 50°C είναι πιο ελκυστικοί, καθώς μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως φθινοί και ασφαλείς διαλύτες σε πολλά πεδία. [7]

Πυκνότητα

Η πυκνότητα είναι μία από τις πιο σημαντικές φυσικές ιδιότητες για έναν διαλύτη. Οι περισσότεροι DESs εμφανίζουν μεγαλύτερη πυκνότητα από το νερό. Για τον ακριβή προσδιορισμό της πυκνότητας αυτών των διαλυτών με ένα σφάλμα $\pm 1.9\%$ χρησιμοποιείται η τροποποιημένη εξίσωση Racket από τους Spencer & Danner. [7]

Ιξώδες

Οι περισσότεροι DESs έχουν πολύ υψηλό ιξώδες (>100 cP) σε θερμοκρασία δωματίου. Το υψηλό ιξώδες των DESs συχνά αποδίδεται στην παρουσία ενός εκτεταμένου δικτύου δεσμών υδρογόνου μεταξύ κάθε συστατικού, το οποίο οδηγεί σε χαμηλότερη κινητικότητα ελεύθερων ειδών εντός του DES, στο μεγάλο μέγεθος ιόντων και στον πολύ μικρό κενό όγκο των περισσότερων DESs, αλλά και σε δυνάμεις ηλεκτροστατικές ή van der Waals. Γενικά, τα ιξώδη των ευτηκτικών μειγμάτων επηρεάζονται κυρίως από τη χημική φύση των συστατικών ενός DES, τη θερμοκρασία και την περιεκτικότητα του σε νερό. Λόγω της χρήσης τους ως πράσινοι διαλύτες, η ανάπτυξη τους με χαμηλό ιξώδες είναι ιδιαίτερα επιθυμητή. [7]

Πολικότητα

Η πολικότητα ενός διαλύτη μπορεί να εκτιμηθεί από την κλίμακα πολικότητας $E_T(30)$. Η τιμή $E_T(30)$ του DES αυξάνεται όταν αυξηθεί η γραμμομοριακή αναλογία του μείγματος ChCl / γλυκερόλης. [7]

Ιοντική αγωγιμότητα

Οι περισσότεροι DESs εμφανίζουν χαμηλές ιοντικές αγωγιμότητες (χαμηλότερες από 2 mS cm^{-1} σε θερμοκρασία δωματίου). Η αγωγιμότητα των DESs αυξάνεται σημαντικά καθώς η θερμοκρασία αυξάνεται λόγω της μείωσης του ιξώδους τους. Ως εκ τούτου, η εξίσωση Arrhenius χρησιμοποιείται για την πρόβλεψη της αγωγιμότητας ενός DES. [7]

Οξύτητα ή αλκαλικότητα

Για τον προσδιορισμό της οξύτητας και της βασικότητας των μη υδατικών διαλυτών χρησιμοποιείται ευρέως η εξίσωση Hammett, προσδιορίζοντας την αναλογία ιονισμού των δεικτών ενός συστήματος.

$$H = pK(HI) + \log([I^-]/[HI])$$

Επιφανειακή τάση

Οι τιμές της επιφανειακής τάσης των DESs είναι πολύ μεγαλύτερες των τιμών των μοριακών διαλυτών. Επιπλέον, καθώς η επιφανειακή τάση εξαρτάται αυστηρά από δυνάμεις διαμοριακής αλληλεπίδρασης που διέπει το σχηματισμό DES, αναμένεται να ακολουθήσει μια παρόμοια τάση με το ιξώδες. [7]

1.4.3 Σύνθεση των DESs

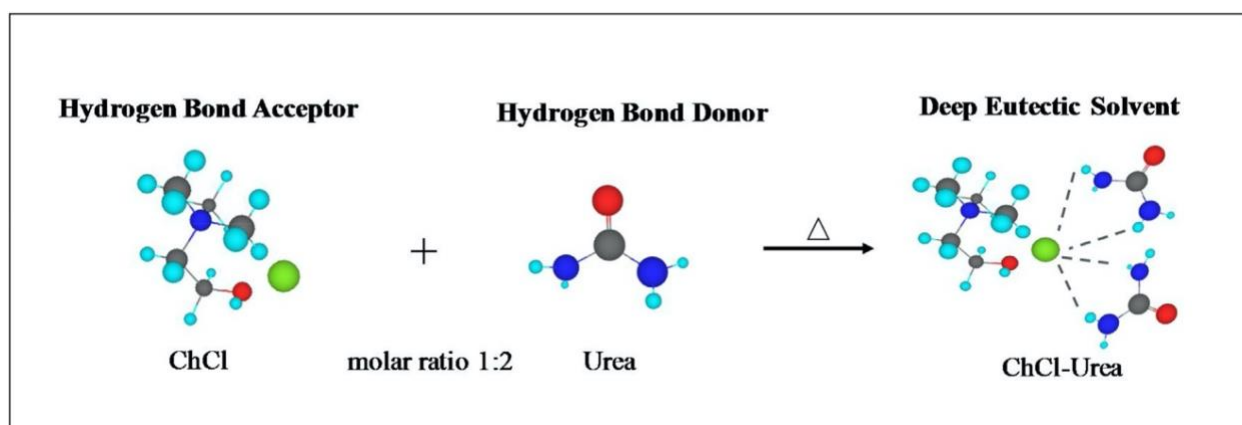
Η προετοιμασία των μοριακών διαλυτών και των ιοντικών υγρών απαιτεί πολλά στάδια σύνθεσης και καθαρισμού, τα οποία συνήθως είναι αρκετά σύνθετα και αυξάνουν το κόστος των διαλυτών. Αντιθέτως, η σύνθεση των DESs απαιτεί μόνο ανάμιξη των συστατικών του με ήπια θέρμανση ή διάλυση των συστατικών του σε έναν κατάλληλο διαλύτη και στη συνέχεια εξάτμιση του διαλύτη. Η καθαρότητα των αρχικών υλικών καθορίζει την καθαρότητα των συντεθειμένων DESs και δεν απαιτούνται περαιτέρω στάδια καθαρισμού. Ακολουθώντας, οι DESs συντίθενται από έναν αριθμό φθηνών τεταρτοταγών κατιόντων αλάτων (αμμωνίου, φωσφονίου ή σουλφονίου) και HBDs με απλές συνθετικές διαδικασίες, χωρίς βήματα καθαρισμού. Σύμφωνα με την διαδικασία σύνθεσής τους, αυτοί οι διαλύτες είναι λιγότερο ακριβοί, το κόστος τους είναι παρόμοιο με τους μοριακούς διαλύτες και περίπου το 20% του κόστους των ιοντικών υγρών. [3]

Η πιο κοινή στρατηγική που χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό της σύνθεσης ενός ευτηκτικού μείγματος είναι η διαφορική θερμιδομετρία σάρωσης. Αυτή η μέθοδος καθορίζει το σημείο πήξης του μείγματος του κατιόντος άλατος / HBD. Ο όρος «ευτηκτικό σημείο» χρησιμοποιείται για τον χαρακτηρισμό του κατώτερου σημείου τήξεως του μείγματος, το οποίο είναι συχνά πολύ χαμηλότερο από αυτό των καθαρών συστατικών και επιτρέπει στο μείγμα να χρησιμοποιηθεί σε θερμοκρασία δωματίου. [6]

Οι DESs παρασκευάζονται γενικά με ανάμιξη HBA και HBD σε κατάλληλη θερμοκρασία, με δύο τρόπους. Είτε όταν το συστατικό κατώτερου σημείου τήξεως τήκεται πρώτα, έπειτα προστίθεται στο υγρό η ένωση υψηλότερου σημείου τήξεως και τα μείγματα τήκονται μαζί, ή τα δύο συστατικά αναμιγνύονται και λιώνουν μαζί, όταν και τα δύο συστατικά έχουν υψηλά σημεία τήξης. [8]

Πιο αναλυτικά, αρχικά ζυγίζεται το HBD και το άλας σε φιάλη (λόγω της υψηλής υγροσκοπικότητάς τους, λαμβάνονται όλες οι προφυλάξεις για την απομόνωση του μείγματος από την υγρασία του αέρα) και στη συνέχεια θερμαίνεται και αναδεύεται έως ότου σχηματιστεί ένα άχρωμο υγρό (συνήθως 2 h στους 60°C).

Ο πιο κοινός DES προέρχεται από την ανάμιξη 1 mole ChCl και 2 moles ουρίας (με σημεία τήξης 247 και 133°C, αντίστοιχα) και έχει σημείο τήξης θερμοκρασίας δωματίου (12°C). Σημειώνεται ότι, στο ευτηκτικό σημείο, κάθε ιόν χλωριδίου που παρέχεται από το άλας αμμωνίου συνδέεται με δύο μόρια ουρίας. Είναι προφανές ότι, η γραμμομοριακή αναλογία που αντιστοιχεί στο ευτηκτικό σημείο ποικίλει ανάλογα με τη φύση κάθε συστατικού. [6]



Εικόνα 7 : Σχηματική αναπαράσταση σχηματισμού ενός DES με ChCl και ουρία [8]

1.4.4 Εφαρμογές των DESs

Οι βαθώς ευτηκτικοί διαλύτες χρησιμοποιούνται ευρέως σε πολλούς τομείς.

Στην **αναλυτική χημεία**, η χρήση τους μπορεί να χωριστεί σε διάφορες ομάδες:

- i. εφαρμογή στην εκχύλιση αναλυτών στόχων από πολύπλοκες μήτρες ακολουθούμενοι από ποσοτικοποίηση με χρήση αναλυτικών οργάνων
- ii. εφαρμογή τροποποίησης νανοσωματιδίων, πυριτίου κ.λπ. για τη βελτίωση της αποδοτικότητας της εκχύλισης
- iii. εφαρμογή για τη διάλυση στερεών δειγμάτων
- iv. εφαρμογή ως μέσου έκλουσης μετά από διεργασία εκχύλισης στερεάς φάσης (DSPE)
- v. εφαρμογή σε χρωματογραφία, ως την κινητή φάση του πρόσθετου/τροποποιητή [9]

Στην **επιστήμη των πολυμερών** η εφαρμογή αυτών των μέσων για την παρασκευή πολυμερών υλικών με βελτιωμένα λειτουργικά, δομικά και μορφολογικά χαρακτηριστικά είναι ένα σχετικά πρόσφατο ερευνητικό θέμα. Οι DESs χρησιμοποιούνται στην επιστήμη των πολυμερών ως διαλύτες, πρόσθετα και μονομερή.

Διαλύτες

Οι DESs εφαρμόζονται εκτενώς στη σύνθεση πολυμερούς. Ο DES ChCl/ουρίας έχει χρησιμοποιηθεί για την παρασκευή πολυμερών με σημαντικές εφαρμογές στην ιατρική και τη βιομηχανία. Επίσης, η εφαρμογή των DESs στην ηλεκτροχημική σύνθεση και η εναπόθεση αγωγίμων πολυμερών έχει αρχίσει να ερευνάται. Ακόμη, οι Brett et al. έχουν αναφέρει τη χρήση ευτηκτικών μιγμάτων ως κατάλληλων μέσων για την ηλεκτροαπόθεση πολυμερών για την τροποποίηση υαλωδών ηλεκτροδίων άνθρακα (GCE), οι οποίοι θα χρησιμοποιηθούν ως ηλεκτροχημικοί αισθητήρες. [9]

Πρόσθετα

Εκτός από το ότι ενεργεί ως διαλύτης, ο DES μπορεί επίσης να λειτουργήσει ως πρότυπο ή/και προμηθευτής συμπλόκου. Η καταλληλότητα των DESs σε ρόλο πλαστικοποιητών για ένα ευρύ φάσμα πολυμερών (βιο) ενώσεων έχει διερευνηθεί. Τα ευτηκτικά μείγματα ChCl/ουρίας και ChCl/γλυκερόλης ενσωματώθηκαν ως πρόσθετα στην παρασκευή αμύλου αραβοσίτου και κυτταρίνης, τα οποία έχουν βάση πολυμερείς ηλεκτρολύτες. Η χρήση των DESs για το άμυλο αραβοσίτου και για την κυτταρίνη πλεονεκτεί σε βιωσιμότητα, χαμηλό κόστος και χαμηλότερη τοξικότητα των διαδικασιών πλαστικοποίησης, καθώς και σε μορφολογικά, αγωγή, θερμικά και χημικά χαρακτηριστικά της φύσης των πολυμερών ηλεκτρολυτών. [9]

Μονομερή

Οι DESs ως μονομερή, δραστηριοποιούνται σε δύο περιοχές: στην μοριακά αποτυπωμένη τεχνολογία (MIT) και στην προετοιμασία ενός πολυμερούς βασισμένο DES. Τα συνθετικά υλικά έχουν χρησιμοποιηθεί κυρίως σε τεχνολογίες εκχύλισης, διαχωρισμού και καθαρισμού. Οι DESs είναι μία επιλογή εξαιρετικά φιλική προς το περιβάλλον για την αντικατάσταση συμβατικών διαλυτών στην παρασκευή μοριακά αποτυπωμένων πολυμερών (MIPs), καθώς αυτοί οι διαλύτες μπορούν να βελτιώσουν τη συγγένεια και την επιλεκτικότητα των MIPs προς ένα μόριο στόχο, το οποίο επιφέρει μεγάλα πλεονεκτήματα στις διαδικασίες διαχωρισμού και καθαρισμού στο πλαίσιο της Πράσινης Χημείας. [8]

Στην **επεξεργασία των μετάλλων** εφαρμόζονται DESs ώστε να ενσωματωθούν μεταλλικά ιόντα σε διάλυμα με σκοπό την εναπόθεση, τη διάλυση ή την επεξεργασία μετάλλων. Τα βασικά πλεονεκτήματα της χρήσης αυτών των διαλυτών, πάνω σε υδατικούς ηλεκτρολύτες, είναι η υψηλή διαλυτότητα σε μεταλλικά άλατα, η απουσία νερού και υψηλή αγωγιμότητα σε σύγκριση με μη υδατικούς διαλύτες. Οι DESs είναι φθινοί σε σύγκριση με τα ιοντικά υγρά και είναι πολύ πιο εύκολο να παραχθούν σε ποσότητες μεγάλης κλίμακας.

Εξάλλου, η αύξηση και η εμπορευματοποίηση των διαδικασιών που βασίζονται σε DESs στις βιομηχανίες φινιρίσματος και εξόρυξης μετάλλων υπήρξαν και εξακολουθούν να αποτελούν το αντικείμενο πολλών έργων που χρηματοδοτούνται από την ΕΕ. Η έρευνα που αφορά την επεξεργασία μετάλλων έχει χωριστεί σε τέσσερα ευρύτερα θέματα: τη μεταλλική ηλεκτροδιάθεση, την ηλεκτρολυτική στίλβωση, την εξόρυξη μετάλλων και την επεξεργασία μεταλλικών οξειδίων. [5]

Στην **επεξεργασία της βιομάζας** η εύρεση κατάλληλου πράσινου διαλύτη για την προεπεξεργασία λιγνοκυτταρινικής βιομάζας είναι μια από τις μεγαλύτερες προκλήσεις που αντιμετωπίζει η βιομηχανία βιοκαυσίμων. Η βιομάζα, ως άφθονος και ευρέως κατανοητός βιώσιμος πόρος, είναι ένα πολλά υποσχόμενο υποκατάστατο των ορυκτών πόρων. Η μετατροπή της βιομάζας σε βιοκαύσιμο περιλαμβάνει συνήθως τρία σημαντικά βήματα, από τα οποία το πρώτο είναι η προκατεργασία της λιγνοκυτταρίνης, με σκοπό την απελευθέρωση της κυτταρίνης και της ημικυτταρίνης από το σύμπλοκό τους με λιγνίνη. Οι συμβατικές μέθοδοι προεπεξεργασίας βιομάζας περιλαμβάνουν ακραίες και δαπανηρές τεχνικές όπως έκρηξη ατμού, υψηλές θερμοκρασίες και προσθήκη ισχυρών οξέων ή / και βάσεων που δημιουργούν προβληματισμούς για την ασφάλεια και τη ρύπανση του περιβάλλοντος. Πρόσφατα οι DESs έχουν προταθεί ως μια νέα γενιά εναλλακτικών λύσεων για την επεξεργασία βιομάζας, καθώς είναι φθηνοί, μη τοξικοί, ανακυκλώσιμοι και έχουν παρόμοιες φυσικοχημικές ιδιότητες με τα ιοντικά υγρά. [3]

1.4.5 Σύγκριση των NADESs με τα ιοντικά υγρά

Η πράσινη τεχνολογία αναζητά ενεργά νέους διαλύτες για την αντικατάσταση κοινών οργανικών διαλυτών που παρουσιάζουν εγγενή τοξικότητα και έχουν υψηλή πτητικότητα, οδηγώντας σε εξάτμιση πτητικών οργανικών ενώσεων στην ατμόσφαιρα. Τις δύο τελευταίες δεκαετίες, τα ιοντικά υγρά (ILs) έχουν αποκτήσει μεγάλη προσοχή από την επιστημονική κοινότητα και ο αριθμός των αναφερόμενων άρθρων στη βιβλιογραφία έχει αυξηθεί εκθετικά. Τα ιόντα υγρά είναι λιωμένα άλατα, υγρά σε θερμοκρασία δωματίου, των οποίων το τεράστιο δυναμικό προκύπτει από ιδιαίτερα χαρακτηριστικά αυτών των υγρών, δηλαδή από τις φυσικοχημικές τους ιδιότητες (ιξώδες, πυκνότητα, υδροφιλικότητα και διαλυτότητα), τα οποία μπορούν να συντονιστούν με το συνδυασμό διαφορετικών κατιόντων και ανιόντων.

Τα ILs έχουν βρει εφαρμογές σε ένα μεγάλο εύρος περιοχών, εξυπηρετώντας πολύ διαφορετικούς σκοπούς. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν, για παράδειγμα, ως διαλύτες για βιοκαταλυτικές διεργασίες, ως διαλύτες εκχύλισης και για ηλεκτροχημικές εφαρμογές. Πρόσφατα, διαπιστώθηκε ότι τα ILs έχουν την ικανότητα να διαλύονται και να αυξάνουν την επεξεργασιμότητα των ανανεώσιμων φυσικών βιοπολυμερών που μπορούν να βρουν εφαρμογές στη βιοϊατρική. Ωστόσο, ο πράσινος χαρακτήρας των ILs συχνά αμφισβητείται, κυρίως λόγω της κακής βιοαποικοδομησιμότητας, της βιοσυμβατότητας και της βιωσιμότητάς τους.

Μια εναλλακτική λύση για τα ILs είναι οι βαθέως ευτηκτικοί διαλύτες (DESS), οι οποίοι μπορεί επίσης να έχουν ιοντικό χαρακτήρα αλλά αποτελούνται από ένα μείγμα από οργανικές ενώσεις που έχουν σημείο τήξεως σημαντικά χαμηλότερο από αυτό των μεμονωμένων τους συστατικών. Οι πιο συνηθισμένοι DESS βασίζονται σε χλωριούχο χολίνη (ChCl), καρβοξυλικά οξέα και άλλους δότες δεσμών υδρογόνου, π.χ. ουρία, κιτρικό οξύ, ηλεκτρικό οξύ και γλυκερόλη. Οι DESS έχουν παρόμοια χαρακτηριστικά με τα ILs αλλά είναι φθηνότερα στην παραγωγή (χαμηλότερο κόστος των πρώτων υλών), λιγότερο τοξικά και συχνά βιοαποικοδομήσιμα. Πρόσφατα, ο Dai και οι συνεργάτες του ανέφεραν μεγάλο αριθμό σταθερών φυσικών βαθέως ευτηκτικών διαλυτών (NADESS) με βάση φυσικές ενώσεις, ιδιαίτερα πρωτογενείς μεταβολίτες, όπως οργανικά οξέα, αμινοξέα και σάκχαρα.

Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται συνοπτικά οι ομοιότητες και οι διαφορές των ιοντικών υγρών με τους βαθέως ευτηκτικούς διαλύτες.

Πίνακας 3 : Ομοιότητες και διαφορές των ILs με τους DESS

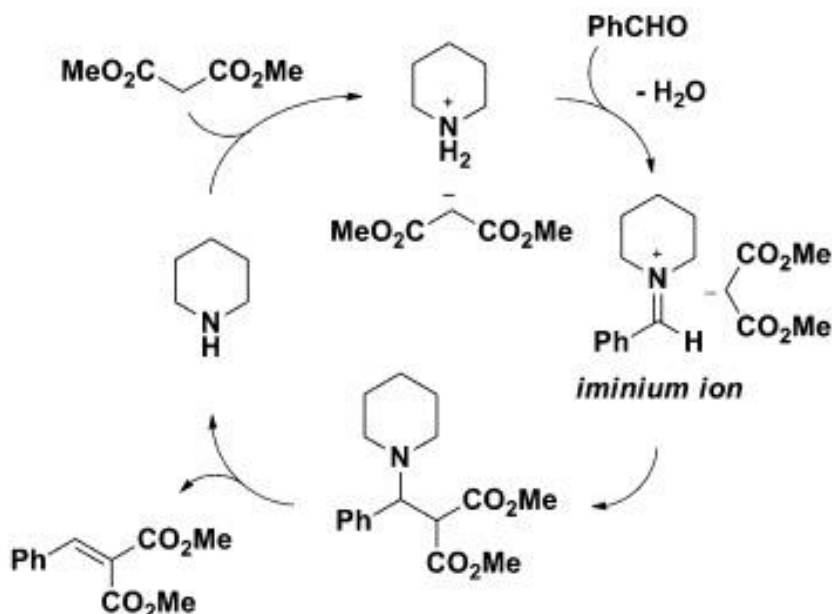
Ομοιότητες	Διαφορές
Ευρύ ηλεκτροχημικό πεδίο	Χαμηλή τιμή
Υψηλή θερμική σταθερότητα	Εύκολη παρασκευή
Χαμηλή τάση ατμών	Βιοαποικοδομήσιμα
Μη πτητικά	Δεν αποτελούνται εξ ολοκλήρου από ιοντικά είδη
Χημικά αδρανή	

Οι DESS ή NADESS λαμβάνονται με την συμπλοκοποίηση μεταξύ ενός δέκτη υδρογόνου και ενός δότη δεσμού υδρογόνου. Η μετατόπιση φορτίου που λαμβάνει χώρα στη συνέχεια ευθύνεται για τη μείωση του σημείου τήξεως του μίγματος σε σχέση με τα σημεία τήξης των πρώτων υλών. Συνεπώς, ένα σημαντικό πλεονέκτημα των NADESS έναντι των ILs είναι η δυνατότητα παρασκευής αυτών των διαλυτών. Θα μπορούσαν να εξεταστούν μεγάλοι συνδυασμοί NADESS, και οι δυνατότητες που προκύπτουν από την ικανότητα προσαρμοσμένων νέων διαλυτών με τις πιο κατάλληλες ιδιότητες για μια δεδομένη εφαρμογή είναι τεράστιες. [48]

1.5 Αντίδραση Knoevenagel

Η αντίδραση συμπύκνωσης Knoevenagel είναι ευρέως χρησιμοποιούμενη για το σχηματισμό δεσμών άνθρακα-άνθρακα στην οργανική σύνθεση. Αυτή η αντίδραση συνήθως καταλύεται από μια βάση, ένα οξύ ή ένα ετερογενές ουδέτερο υπόστρωμα. Η αντίδραση Knoevenagel βασίζεται σε πυρηνόφιλη προσθήκη, στην οποία δραστική ένωση υδρογόνου προστίθεται στην καρβονυλική ένωση ακολουθούμενη από την απομάκρυνση νερού. Το προϊόν που λαμβάνεται είναι α, β-ακόρεστη ένωση που χρησιμοποιείται κυρίως ως ενδιάμεσο για τον σχηματισμό φυσικών προϊόντων, θεραπευτικών παραγόντων, επαρκών χημικών, πολυμερών που έχουν διαφορετικές λειτουργικές ομάδες, εντομοκτόνων και φυτοφαρμάκων. Επίσης, μπορεί να πραγματοποιηθεί σε ομογενή ή ετερογενή φάση.

Το μόριο των ομογενών καταλυτών είναι διεσπαρμένο στην ίδια φάση με το αντιδρών μόριο, ενώ σε έναν ετερογενή καταλύτη ένα μόριο δεν είναι στην ίδια φάση με το αντιδρών. Νεότερες έρευνες, δείχνουν ότι χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο στην αντίδραση Knoevenagel μοριακά κόσκινα μεγάλων πόρων. [10][11][17]



Εικόνα 8 : ο Emil Knoevenagel (1865–1921) και η αντίδρασή του (1896)

1.5.1 Καταλύτες και συνθήκες της αντίδρασης Knoevenagel

Η Πράσινη Χημεία, έχει συμβάλει σημαντικά στην πρόληψη της ρύπανσης του περιβάλλοντος, αναπτύσσοντας προϊόντα και διαδικασίες περιβαλλοντικά ασφαλέστερες. Η χρήση ετερογενών καταλυτών, ιδίως ζεόλιθων και αργίλων, έχει συμβάλει στην ανάπτυξη διαφόρων τομών της οργανικής σύνθεσης, λόγω της περιβαλλοντικής τους συμβατότητας σε συνδυασμό με τις καλές αποδόσεις και επιλεκτικότητα που προσδίδουν. [17]

Οι συνήθεις καταλύτες της αντίδρασης συμπύκνωσης Knoevenagel είναι η αμμωνία και τα αμμωνιακά άλατα, οι πρωτοταγείς και οι δευτεροταγείς αμίνες και τα άλατά τους. Επιπλέον, οι καταλύτες $ZnCl_2$, CdI_2 , $TiCl_4$, Al_2O_3 , MgO και ZnO , $AlPO_4 - Al_2O_3$, $KF - Al_2O_3$, $Na_2CaP_2O_7$, χιτοζάνη, ιοντικά υγρά που περιέχουν ιμιδαζόλη ή ομάδα γουανιδινίου, έχουν χρησιμοποιηθεί για να καταλύσουν αυτήν την αντίδραση. [14]

Παρακάτω, αναγράφονται μερικές έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί σχετικά με τους καταλύτες που χρησιμοποιούνται αλλά και τις συνθήκες στις οποίες πραγματοποιείται η αντίδραση Knoevenagel.

Παρουσία ZnCl₂

Η αντίδραση συμπύκνωσης Knoevenagel των καρβονυλικών υποστρωμάτων με όξινα αντιδραστήρια μεθυλενίου προχωρά ομαλά με παρουσία χλωριούχου ψευδαργύρου, χωρίς τη χρήση διαλυτών. Ο χλωριούχος ψευδάργυρος (ZnCl₂) χρησιμοποιήθηκε ως καταλύτης στην αντίδραση. Μετά από έρευνες, διαπιστώθηκε πως αυτό το κοινό αντιδραστήριο, βοηθά την εξέλιξη της αντίδρασης και μέσα σε μόλις λίγα λεπτά παράγει ολεφινικά προϊόντα υψηλής καθαρότητας και σε μεγάλες αποδόσεις (82-97.8 %). Οι αντιδράσεις του μηλονιτριλίου, της 2-κυανοακεταμίδης και του κυανοξικού αιθύλιου με μία ποικιλία αρωματικών αλδευδών, με παρουσία χλωριούχου ψευδαργύρου σαν καταλύτη, εξελίχθηκαν ομαλά και παρασκευάστηκαν μόνο ισομερή E. [12]

Παρουσία KF- Al₂O₃

Η αντίδραση Knoevenagel καταλύεται από KF- Al₂O₃, υπό υπερηχογραφική ακτινοβολία, η οποία δίνει εξαιρετικές αποδόσεις υψηλής καθαρότητας. Έχει πολλά πλεονεκτήματα, όπως ηπιότερη κατάσταση αντίδρασης, μικρότερο χρόνο αντίδρασης και ο καταλύτης μπορεί να ανακυκλωθεί με απλή επανεπεξεργασία. [13]

Παρουσία ιοντικών υγρών

Κατά τη χρήση όξινων καταλυτών Lewis, ZnCl₂, TiCl₄, οι αντιδράσεις πραγματοποιούνται με απουσία νερού. Επιπλέον, αυτοί οι καταλύτες δεν μπορούν να σταθεροποιηθούν και να επαναχρησιμοποιηθούν λόγω του νερού που παράγεται από την ίδια την αντίδραση Knoevenagel. Ό,τι αφορά τον καταλύτη χιτοζάνη και τα ιοντικά υγρά που περιέχουν ιμιδαζόλη ή ομάδα γουανιδινίου, η αντίδραση πρέπει να θερμανθεί και ο χρόνος αντίδρασης είναι περισσότερο από 2 ώρες. [14] Το ιοντικό υγρό μεθοξυλοπροπυλαμίνης χρησιμοποιήθηκε ως περιβαλλοντικά καλοήθης καταλύτης υπό συνθήκες χωρίς διαλύτη με αποδόσεις πάνω από 99%, για την αντίδραση Knoevenagel. Το συγκεκριμένο ιοντικό υγρό, αποδείχθηκε ότι καταλύει αποτελεσματικά την αντίδραση Knoevenagel των ενεργών ενώσεων νιτρομεθανίου με διάφορες αλδεύδες. Η διαδικασία είναι πολύ αποτελεσματική, φιλική προς το περιβάλλον και πολύ επιλεκτική. Επιπλέον, το ιοντικό υγρό μεθοξυλοπροπυλαμίνης διαχωρίζεται εύκολα από τα προϊόντα και ανακυκλώνεται, επίσης εύκολα, έτσι ώστε να μπορεί να καταλύσει ξανά την αντίδραση Knoevenagel, αποδίδοντας εξαιρετικές αποδόσεις. [16] Τα ιοντικά υγρά σε θερμοκρασία δωματίου, τα οποία έχουν πολύ χαμηλή πίεση ατμών και είναι θερμικά σταθερά, έχουν αναγνωριστεί ως μια πιθανή περιβαλλοντικά προσιτή εναλλακτική λύση έναντι των πτητικών διαλυτών στη χημική βιομηχανία. Τα ιοντικά υγρά, που είναι άμεσα διαθέσιμα, οικονομικά συμπεριφέρονται ως ανακυκλώσιμοι καταλύτες στην αντίδραση συμπύκνωσης Knoevenagel, των αρωματικών αλδευδών με κυανοξικό αιθυλεστέρα ή μηλονιτρίλιο, σε θερμοκρασία δωματίου, υπό συνθήκες χωρίς διαλύτη, με πολύ καλή απόδοση. Επιπλέον, παράγονται μόνο τα E-ισομερή. Το πλεονέκτημα αυτής της μεθοδολογίας είναι ότι είναι απλή, γρήγορη, ήπια, αποτελεσματική, περιβαλλοντικά πιο πράσινη και ασφαλέστερη διαδικασία. [14]

1.5.2 Εφαρμογές της αντίδρασης Knoevenagel

Η αντίδραση συμπύκνωσης Knoevenagel δημιουργεί ως προϊόν μία α, β-ακόρεστη ένωση που χρησιμοποιείται κυρίως ως ενδιάμεσο για τον σχηματισμό φυσικών προϊόντων, θεραπευτικών παραγόντων, επαρκών χημικών, πολυμερών που έχουν διαφορετικές λειτουργικές ομάδες, εντομοκτόνων και φυτοφαρμάκων.

Η αντίδραση Knoevenagel, είναι μια από τις πιο κοινές συνθετικές μεθόδους για την παραγωγή κουμαρινών. Οι κουμαρίνες και τα παράγωγα κουμαρίνης είναι φυσικές ενώσεις και σημαντικές χημικές ουσίες στη βιομηχανία αρωμάτων, καλλυντικών και φαρμακευτικών προϊόντων. Η παραγωγή τους επιτυγχάνεται μέσω συμπύκνωσης σαλικυλικών αλδευδών με μηλονικό οξύ, ή εστέρων που δίνουν τα κουμαρινικά-3-καρβοξυλικά οξέα, ή εστέρων που υφίστανται διαδοχικά αποκαρβοξυλίωση.

Επίσης, η αντίδραση καταλύεται από αδύναμες βάσεις ή από κατάλληλους συνδυασμούς αμινών και καρβοξυλικών ή Lewis οξέων υπό ομοιογενείς συνθήκες. [15] Επιπλέον, πολλές οργανικές ενώσεις, που περιέχουν την κουμαρίνη, εμφανίζουν χρήσιμες εφαρμογές, οι οποίες περιλαμβάνουν αντιβακτηριακά, αντιμυκητιασικά, αντιμικροβιακά, αντιοξειδωτικά, αναλγητικά, αντικαρκινικά, αντιφλεγμονώδη, αντιβιοτικά και αντιπηκτικά. Επιπρόσθετα, λειτουργούν ως ανασταλτικοί παράγοντες νέκρωσης όγκου, αναστολείς πρωτεάσης σερίνης και τέλος χρησιμοποιούνται ως αισθητήρες φθορισμού, παράγοντες φωτεινότητας και εντομοκτόνα. [18]

1.5.3 Συνδυαστικές μέθοδοι εφαρμογής με την αντίδραση Knoevenagel

Ακτινοβολία μικροκυμάτων

Οι αντιδράσεις υποβοηθούμενες από μικροκύματα χρησιμοποιούνται ευρέως τελευταία, λόγω της απλότητάς τους στη λειτουργία, των αυξημένων ρυθμών της αντίδρασης και της μεγαλύτερης επιλεκτικότητας. Επιπλέον, οι αντιδράσεις χωρίς διαλύτες πραγματοποιούνται σε ανοιχτά δοχεία και συνεπώς δεν αναπτύσσεται υψηλή πίεση. Έτσι, η ακτινοβολία μικροκυμάτων, η οποία έχει γίνει ένας συνθετικός παράγοντας για την ταχεία σύνθεση μιας ποικιλίας βιολογικών δραστικών ενώσεων υπό συνθήκες χωρίς διαλύτες, χρησιμοποιείται συχνά για την ενίσχυση των ρυθμών των κλασικών οργανικών αντιδράσεων. Το TPP (τριφαινυλοφωσφίνη) χρησιμοποιήθηκε ως νέος και αποτελεσματικός καταλύτης για την παρασκευή ολεφινικών ενώσεων με αντίδραση Knoevenagel υπό συνθήκες χωρίς διαλύτες. Η ακτινοβολία μικροκυμάτων, εφαρμόστηκε ως ένα εναλλακτικό συνθετικό εργαλείο για να επιτευχθούν καλύτεροι ρυθμοί και βελτιωμένες αποδόσεις. Η ακτινοβολία μικροκυμάτων πραγματοποιήθηκε στα 450 W σε οικιακό φούρνο μικροκυμάτων. Η υψηλότερη παρατηρούμενη θερμοκρασία μετά από ακτινοβολία 3 λεπτών ήταν 95 ° C. Η θερμοκρασία στο φούρνο μικροκυμάτων ελέγχθηκε με παλμική ακτινοβολία.

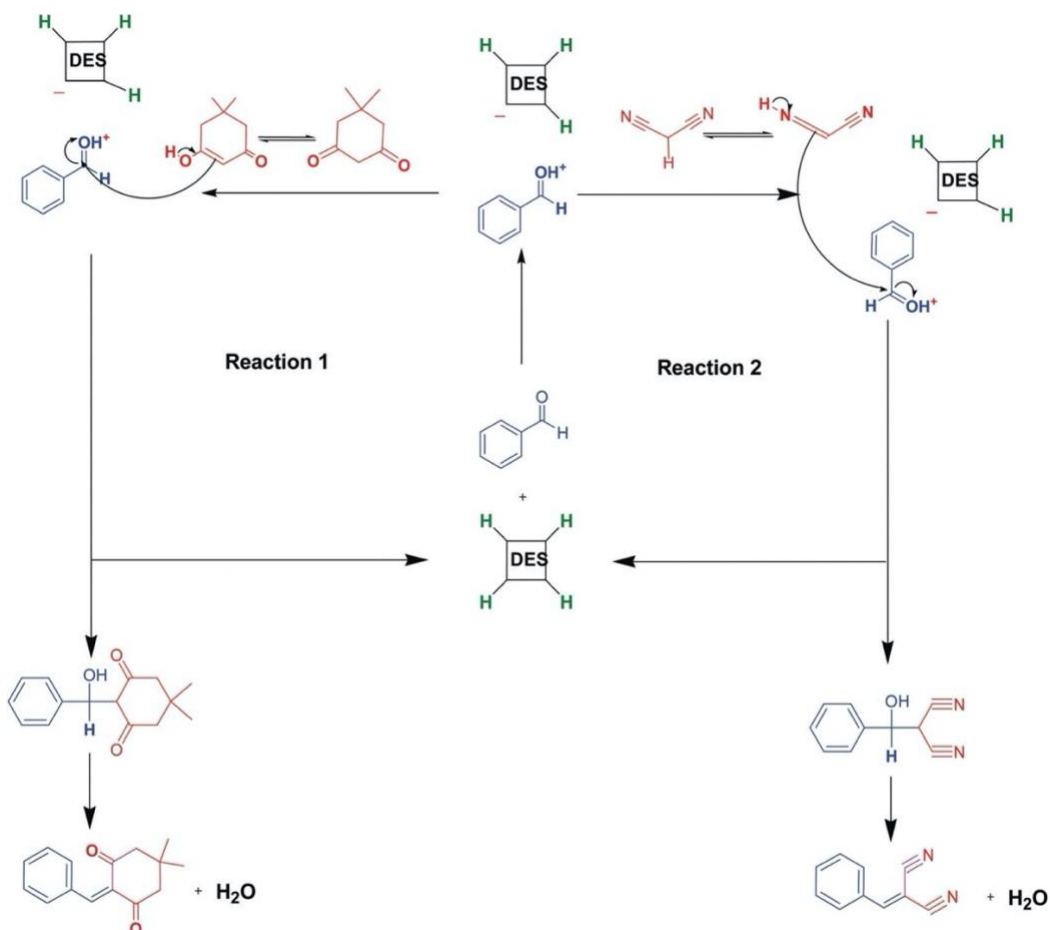
Αυτή η μέθοδος εφαρμόζεται σε ένα ευρύ φάσμα αλδεϋδών, συμπεριλαμβανομένων αρωματικών, αλειφατικών, α,β-ακόρεστων και ετεροκυκλικών υποστρωμάτων. Τα χαρακτηριστικά που κάνουν αυτή τη διαδικασία προσελκυστική, είναι οι ήπιες συνθήκες αντίδρασης, οι υψηλές μετατροπές, τα καθαρότερα προφίλ αντίδρασης, οι συνθήκες αντίδρασης χωρίς διαλύτες, η απλότητα λειτουργίας και ο φθηνός και άμεσα διαθέσιμος καταλύτης, οι οποίοι την καθιστούν μια χρήσιμη και ελκυστική στρατηγική για την παρασκευή ολεφινών. ^[19]

Χρήση DESs

Η πέμπτη αρχή της πράσινης χημείας απαιτεί την αφαίρεση πτητικών διαλυτών και την αντικατάστασή τους με ασφαλέστερες εναλλακτικές λύσεις. Η αντίδραση συμπύκνωσης Knoevenagel πραγματοποιείται με βαθέως ευτηκτικούς διαλύτες τύπου IV ώστε να μελετηθούν οι φυσικοχημικές ιδιότητές τους. Οι DESs τύπου IV χαρακτηρίζονται με βάση την ένυδρη νιτρική λανθανίδα με μείγματα ουρίας ($Ln = Ce, Pr$ και Nd) διατηρώντας τις φυσικές τους ιδιότητες. Επίσης, εφαρμόζονται ως πράσινοι καταλύτες καθώς και γίνονται το μέσο αντίδρασης για τη σύνθεση α,β ακόρεστων δικετόνων και α,β ακόρεστων δικυανίων.

Τα οφέλη των DESs για τη σύνθεση των βενζυλιδινιδίων, σε θερμοκρασία δωματίου και για ένα ευρύ φάσμα υποστρωμάτων, μέσω της αντίδρασης Knoevenagel, είναι σημαντικά. Αρχικά, ο καταλύτης ανακυκλώνεται έως και πέντε φορές χωρίς μεγάλη απώλεια της δραστηριότητάς του. Επίσης, η αποτελεσματικότητα των DESs σε σχέση με προηγούμενες αναφορές, αλλά και ο παρών καταλύτης, παρουσιάζουν καλύτερες τιμές συγκριτικά με την απόδοση, το χρόνο αντίδρασης, την ανακυκλωσιμότητα κ.λπ. Επιπλέον, χαρακτηριστικό πλεονέκτημα αυτής της μεθόδου, είναι η εύκολη προετοιμασία του καταλύτη, καθώς απαιτούνται ελάχιστα λεπτά για να επιτευχθεί διαχωρισμός του DES από τα συστατικά του. Λόγω της πιο βιώσιμης, αποδοτικής και οικονομικής τους φύσης, οι βαθέως ευτηκτικοί διαλύτες είναι εξαιρετικές εναλλακτικές λύσεις έναντι των συμβατικών καταλυτών στην αντίδραση Knoevenagel. ^[20]

Παρακάτω παρουσιάζεται ο πιθανός μηχανισμός της αντίδρασης Knoevenagel που καταλύεται από DES.



Εικόνα 9 : Πιθανός μηχανισμός της αντίδρασης συμπύκνωσης Knoevenagel που καταλύεται από DES

Χρήση υπερήχων

Η ακτινοβολία υπερήχων χρησιμοποιείται συχνά σε διάφορους οργανικούς μετασχηματισμούς. Η διαδικασία ενεργοποίησης περιλαμβάνει το σχηματισμό, την ανάπτυξη και την κατάρρευση εκατομμυρίων φυσαλίδων σε πολύ σύντομο χρονικό διάστημα. Συνεπώς, προκαλείται πολύ υψηλή τοπική θερμοκρασία και πίεση. Στη συνέχεια ενισχύεται η μεταφορά μάζας μεταξύ της φυσαλίδας ατμού και του υγρού περιβάλλοντος. Τα πλεονεκτήματα της είναι σύντομος χρόνος αντίδρασης, βελτιωμένη επιλεκτικότητα, υψηλή απόδοση και καθαρή αντίδραση. [21]

Η συμπύκνωση Knoevenagel είναι μία από τις πιο σημαντικές αντιδράσεις στην οργανική σύνθεση για σχηματισμό δεσμών άνθρακα-άνθρακα. Διάφοροι καταλύτες έχουν χρησιμοποιηθεί για την κατάλυση αυτής της αντίδρασης, καθένας από τους οποίους, παρέχει μεταβλητές αποδόσεις των ενώσεων της αντίδρασης συμπύκνωσης Knoevenagel, υπό συνθήκες με ή χωρίς διαλύτες. Η ακτινοβολία με υπέρηχο χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο στην οργανική σύνθεση τις τελευταίες τρεις δεκαετίες. Σε σύγκριση με τις παραδοσιακές μεθόδους, αυτή η μέθοδος είναι πιο βολική και εύκολα ελεγχόμενη.

Ένας μεγάλος αριθμός οργανικών αντιδράσεων μπορεί να διεξαχθεί με μεγαλύτερη απόδοση, μικρότερο χρόνο αντίδρασης και ήπιες συνθήκες υπό υπερηχητική ακτινοβολία. [22]

Η συμπύκνωση Knoevenagel, υπό ακτινοβολία υπερήχων με καταλύτη την πυριδίνη, του κυανοξικού αιθυλίου με μια ποικιλία αρωματικών αλδευδών έδωσε ethyl α -cyanocinnamates σε καλή έως εξαιρετική απόδοση (80% -96%), ενώ οι συμβατικές μέθοδοι είχαν χαμηλότερες αποδόσεις (47% -92%). Επιπλέον, η ακτινοβολία υπερήχων αποτελεί μια καλύτερη διαδικασία όσον αφορά τις πιο ήπιες συνθήκες και την ευκολότερη επεξεργασία. Για παράδειγμα, μία ένωση που παρασκευάστηκε σε ξηρή διοξάνη μετά από ηρεμία όλη τη νύχτα σε θερμοκρασία δωματίου είχε μέτρια απόδοση (58%), ενώ η μέθοδος υπερήχων, χωρίς άλλο διαλύτη στους 20 ° C σε μόνο 3 ώρες, παρείχε την ίδια ένωση σε πολύ μεγαλύτερη απόδοση (94%). [23]

1.6 Domino Knoevenagel/Michael

Τα τελευταία χρόνια, έχουν καταβληθεί μεγάλες προσπάθειες για την ανάπτυξη αντιδράσεων πολλαπλών συστατικών που περιλαμβάνουν συνεχόμενους και διαδοχικούς μετασχηματισμούς. Οι σύνθετες και πολύ διαφορετικές δομές δημιουργούνται σε ένα στάδιο (one-pot) αντί της σύνθεσης πολλαπλών σταδίων, που δημιουργεί επίσης σημαντική ενθάρρυνση τόσο στον ακαδημαϊκό τομέα όσο και στους ερευνητές της βιομηχανίας. Οι αντιδράσεις πολλαπλών συστατικών (MCR) εμπλέκουν ταυτόχρονα τρία ή περισσότερα μόρια υποστρώματος, για να σχηματίσουν επιθυμητά προϊόντα που ενσωματώνουν τα στοιχεία όλων των αρχικών υλικών στα πλαίσια τους. Τα MCR στη συνεχόμενη και διαδοχική σύνθεση (domino/cascade synthesis) επιτρέπουν την επίτευξη υψηλής οικονομίας ατόμων, τη μείωση των αριθμών βημάτων, την αποτελεσματικότητα σχηματισμού πολλαπλών δεσμών, τη συνθετική απόδοση, τη σύγκλιση, την επιλεκτικότητα και τη λειτουργική απλότητα, κλπ. [36]

Η στρατηγική ντόμινο πολλαπλών συστατικών έχει αναπτυχθεί ως ένα αποτελεσματικό και ισχυρό εργαλείο στην οργανική σύνθεση, καθώς η βιβλιοθήκη διαφορετικών υποκατεστημένων ενώσεων μπορεί να προσεγγιστεί μέσω ενός απλού λειτουργικού βήματος, διατηρώντας έτσι υψηλή οικονομία ατόμων και επιλεκτικότητα με μείωση του χρόνου αντίδρασης και της ενέργειας. Λόγω αυτών των πλεονεκτημάτων, οι αντιδράσεις πολλαπλών συστατικών (MCRs) έχουν προσελκύσει μεγάλη προσοχή στη φαρμακευτική χημεία για τη σύνθεση βιολογικώς δραστικών ενώσεων. [35]

Η αντίδραση Domino Knoevenagel-Michael προέκυψε ως μια πολύ χρήσιμη αντίδραση πολλών συστατικών που επιτρέπει τη σύνθεση διαφορετικών αναλόγων δι- (β-δικαρβονυλ) μεθανίου. Κατά τα τελευταία χρόνια, έχουν γίνει προσπάθειες να καταστεί η αντίδραση πιο βιώσιμη με την ενσωμάτωση ιοντικών υγρών και βαθέων ευτηκτικών διαλυτών ως καταλύτες ή / και διαλύτες, οδηγώντας το δρόμο σε μελλοντική έρευνα επί του θέματος. [37]

1.7 Φλαβονοειδή

Τα φλαβονοειδή είναι μια σημαντική κατηγορία φυσικών προϊόντων. Συγκεκριμένα, ανήκουν σε μια κατηγορία δευτερογενών μεταβολιτών των φυτών που έχουν πολυφαινολική δομή. Οι δευτερογενείς μεταβολίτες των φυτών είναι πολλές χημικές ενώσεις, που παράγονται από το φυτικό κύτταρο μέσω μεταβολικών οδών, οι οποίες προέρχονται από τις πρωτογενείς μεταβολικές οδούς. Επιπλέον, οι δευτερογενείς μεταβολίτες έχουν διάφορα βιολογικά αποτελέσματα, τα οποία παρέχουν την επιστημονική βάση για τη χρήση βοτάνων στην παραδοσιακή ιατρική σε πολλές αρχαίες κοινότητες. Ακόμη, περιγράφονται ως αντιβιοτικά, αντιμυκητιακά, αντιαρκαστικά και ως εκ τούτου προστατεύουν τα φυτά από παθογόνους μικροοργανισμούς. Παράλληλα, αποτελούν σημαντικές ενώσεις που απορροφούν την υπερϊώδη ακτινοβολία, αποτρέποντας έτσι τη σοβαρή βλάβη των φύλλων από το φως. [24a][24b]

Τα φλαβονοειδή έχουν διαδραματίσει σημαντικό ρόλο σε πολυάριθμες επιτυχημένες ιατρικές θεραπείες των αρχαίων χρόνων και η χρήση τους παραμένει μέχρι τώρα. Το πρόσφατο ενδιαφέρον για τις ιδιότητες των φλαβονοειδών έχει πολλές συγκλίνουσες εξηγήσεις.

1. Δεδομένου ότι τα φλαβονοειδή είναι χρωστικές ουσίες, τα οποία συναντώνται άφθονα στα πράσινα φυτικά κύτταρα και είναι πολύ διαφοροποιημένα, καθώς και εύκολα διαχωρίσιμα με σύγχρονο χρωματογραφικό εξοπλισμό, οι βοτανολόγοι χρησιμοποιούν το μοτίβο εμφάνισης αυτών των ενώσεων για ταξινομικές μελέτες. Αυτή η προσέγγιση είναι μία αντικατάσταση της πλήρους αλληλουχίας του γονιδιώματος και μια έμμεση αντανάκλαση των κληρονομικών χαρακτηριστικών, ωστόσο η διαδικασία είναι γρήγορη, εύκολη και χρήσιμη.
2. Ένας άλλος λόγος για το αυξανόμενο ενδιαφέρον για τα φλαβονοειδή είναι ότι η φαρμακευτική βιομηχανία, αναζητά συνεχώς νέα ιατρικά βότανα, οι λειτουργικές ενώσεις των οποίων μπορούν να χρησιμεύσουν ως αφετηρία για την ανάπτυξη βέλτιστων παραγώγων. Κατά τη διάρκεια αυτών των διαδικασιών, ανακαλύφθηκαν φλαβονοειδή που είχαν ενδιαφέρουσες ιδιότητες.
3. Ένας τρίτος λόγος για την αυξανόμενη δραστηριότητα στον τομέα της βιοχημείας των φλαβονοειδών είναι ο επίμονος ισχυρισμός πολλών ιατρών για τα ευεργετικά αποτελέσματα της θεραπείας με φυσικά προϊόντα, τα οποία αποδείχθηκαν πλούσια σε φλαβονοειδή. Μερικοί βιοχημικοί, από επιστημονικά αναγνωρισμένα εργαστήρια, κατέργαψαν και επιβεβαίωσαν την ύπαρξη πολλών ενδιαφέρων επιδράσεων των φλαβονοειδών. [30]

Τα φλαβονοειδή, συναντώνται ευρέως σε φρούτα, λαχανικά και ορισμένα ποτά. Έχουν διάφορα ευνοϊκά βιοχημικά και αντιοξειδωτικά αποτελέσματα που σχετίζονται με ασθένειες όπως ο καρκίνος, η νόσος του Alzheimer (AD), η αθηροσκλήρωση κλπ. Επιπρόσθετα, συνδέονται με ένα ευρύ φάσμα επιδράσεων που προάγουν την υγεία και είναι απαραίτητα συστατικά σε διατροφικές, φαρμακευτικές, ιατρικές και καλλυντικές εφαρμογές.

Η ικανότητα τους να συμμετέχουν σε έναν ευρύ κύκλο εφαρμογών, οφείλεται στις αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις, αντι-μεταλλαξιογόνες και αντι-καρκινογόνες ιδιότητές τους, αλλά και επίσης σε συνδυασμό με την ικανότητά τους να ρυθμίζουν τις βασικές κυτταρικές ενζυμικές λειτουργίες. Επιπλέον, ένα ακόμη χαρακτηριστικό τους αναφέρεται ότι είναι η ικανότητά τους να λειτουργούν ως ισχυροί αναστολείς για αρκετά ένζυμα, όπως η οξειδάση ξανθίνης (XO), η κυκλο-οξυγενάση (COX), η λιποξυγενάση και η φωσφοϊνοσιτίδη 3-κινάση. [33]

Στη φύση, οι φλαβονοειδείς ενώσεις είναι προϊόντα που εξάγονται από φυτά και βρίσκονται σε διάφορα μέρη του φυτού. Ανήκουν σε μια τάξη φαινολικών ενώσεων χαμηλού μοριακού βάρους που εντοπίζεται στο φυτικό βασίλειο και αποτελούν μία από τις πιο χαρακτηριστικές κατηγορίες ενώσεων σε ανώτερα φυτά. Πολλά φλαβονοειδή αναγνωρίζονται εύκολα ως χρωστικά λουλουδιών, ωστόσο, η εμφάνισή τους δεν περιορίζεται στα άνθη αλλά βρίσκεται σε όλα τα μέρη των φυτών. Επιπλέον, τα φλαβονοειδή βρίσκονται επίσης άφθονα σε τρόφιμα και ποτά φυτικής προέλευσης, όπως φρούτα, λαχανικά, τσάι, κακάο και κρασί και λόγω αυτού ονομάζονται επίσης και διαιτητικά φλαβονοειδή. [33]

Τα φλαβονοειδή, επίσης, στα φυτά, τα ζώα και τα βακτήρια έχουν πολλές βιολογικές δραστηριότητες. Αρχικά, στα φυτά συντίθενται σε συγκεκριμένα όργανα τους και να είναι υπεύθυνα για το χρώμα και το άρωμα των λουλουδιών. Επιπλέον, προσελκύουν επικονιαστές (ζώα που μετακινούν τη γύρη από τον αντρικό ανθήρα ενός λουλουδιού στο θηλυκό στίγμα ενός λουλουδιού) και κατά συνέπεια βοηθούν στη διασπορά γύρης ώστε να αναπτυχθούν οι σπόροι και η βλάστηση. Ακόμη, ενισχύουν την ανθεκτικότητα του φυτού σε παγετώνες και ξηρασίες και κατέχουν λειτουργικό ρόλο στον εγκλιματισμό των φυτών στον καύσωνα αλλά και στην ανοχή σε πολύ χαμηλές θερμοκρασίες. Ακόμη, τα φλαβονοειδή έχουν θετικά αποτελέσματα στην υγεία των ανθρώπων και των ζώων, ωστόσο το τρέχον ενδιαφέρον αφορά τη θεραπεία ασθενειών και τη χημειοπρόληψη. Αυτή τη στιγμή υπάρχουν περίπου 6000 φλαβονοειδή που συμβάλλουν στις πολύχρωμες χρωστικές ουσίες των φρούτων, των βοτάνων, των λαχανικών και των φαρμακευτικών φυτών. Τέλος, τα φλαβονοειδή των φυτών και ισοφλαβονοειδή εφαρμόζονται επίσης στη γεωργία και τις νευροεπιστήμες στα ανθρώπινα όντα. [33]

1.7.1 Υποομάδες φλαβονοειδών

Μία από τις αντιπροσωπευτικές κατηγορίες δευτερογενών μεταβολιτών των φυτών είναι τα φλαβονοειδή, τα οποία αποτελούνται από δύο κύριες ομάδες, τις φλαβόνες και τις ισοφλαβόνες. Οι ισοφλαβόνες διακρίνονται δομικά από άλλες κατηγορίες φλαβονοειδών καθώς περιέχουν ένα σκελετό C15 διατεταγμένο σε 1,2-διφαινυλοπροπάνιο. Οι φλαβόνες περιέχουν ένα σκελετό C15 βασισμένο σε 1,3-διφαινυλοπροπάνιο. Κατατάσσονται σύμφωνα με το τμήμα C3 και περιλαμβάνουν τις χαλκόνες και τις ωρόνες. [33], [53]

Χαλκόνες

Οι χαλκόνες είναι μια υποκατηγορία φλαβονοειδών. Χαρακτηρίζονται από την απουσία δακτυλίου C του βασικού σκελετού φλαβονοειδούς. Γι' αυτόν το λόγο, αναφέρονται επίσης και ως φλαβονοειδή ανοιχτής αλυσίδας. Οι χαλκόνες εμφανίζονται σε σημαντικές ποσότητες σε ντομάτες, αχλάδια, φράουλες, βατόμουρα και ορισμένα προϊόντα σιταριού. Επίσης, οι χαλκόνες και τα παράγωγα τους, έχουν πολυάριθμα θεραπευτικά και βιολογικά οφέλη και αυτό τις κάνει περιζήτητες. [52], [53]

Φλαβόνες

Οι φλαβόνες εμφανίζονται σε φύλλα, λουλούδια και φρούτα ως γλυκοζίτες. Κάποιες από τις κύριες πηγές φλαβανών είναι το σέλινο, ο μαϊντανός, οι κόκκινες πιπεριές, το χαμομήλι, η μέντα. Επιπλέον, οι φλούδες εσπεριδοειδών είναι πλούσιες σε πολυμεθοξυλιωμένες φλαβόνες. Σχετικά με τη δομή τους, έχουν διπλό δεσμό μεταξύ των θέσεων 2 και 3 και μιας κετόνης στη θέση 4 του δακτυλίου C. Οι περισσότερες φλαβόνες λαχανικών και φρούτων έχουν ομάδα υδροξυλίου στη θέση 5 του δακτυλίου A, ενώ η υδροξυλίωση σε άλλες θέσεις, ως επί το πλείστον στη θέση 7 του δακτυλίου A ή 3' και 4' του δακτυλίου B, μπορεί να ποικίλλει ανάλογα με την ταξινόμια του συγκεκριμένου λαχανικού ή φρούτου.

Φλαβονόλες

Οι φλαβονόλες είναι ουσιαστικά φλαβονοειδή με μία ομάδα κετόνης. Είναι δομικά στοιχεία των προανθοκυανινών και εμφανίζονται σε μία ευρεία ποικιλία φρούτων και λαχανικών. Οι πιο μελετημένες φλαβονολικές ουσίες είναι η καμπεφρόλη, η κουερσετίνη, η μυικετίνη και η φισσετίνη. Τα κρεμμύδια, το λάχανο, το μαρούλι, οι ντομάτες, τα μήλα, τα σταφύλια και τα μούρα είναι πλούσιες πηγές φλαβονολών. Εκτός από τα φρούτα και τα λαχανικά, το τσάι και το κόκκινο κρασί είναι επίσης πηγές φλαβονολών. Η πρόσληψη φλαβονολών θεωρείται ότι σχετίζεται με ένα ευρύ φάσμα οφελών για την υγεία, καθώς περιλαμβάνουν αντιοξειδωτικές ιδιότητες και μειώνουν τον κίνδυνο αγγειακών παθήσεων.

Σε σύγκριση με τις φλαβόνες, οι φλαβονόλες έχουν ομάδα υδροξυλίου στη θέση 3 του δακτυλίου C, ο οποίος μπορεί επίσης να έχει υποστεί γλυκοσυλίωση (αντίδραση στην οποία ένας υδατάνθρακας, δηλαδή ένας δότης γλυκοζυλίου, συνδέεται με μια υδροξυλική ή άλλη λειτουργική ομάδα ενός άλλου μορίου). Επιπλέον, οι φλαβονολικές επίσης διαφέρουν στα πρότυπα μεθυλίωσης και υδροξυλίωσης και, λαμβάνοντας υπόψη τα διαφορετικά πρότυπα γλυκοζυλίωσης, είναι ίσως η πιο κοινή και μεγαλύτερη υποομάδα φλαβονοειδών σε φρούτα και λαχανικά. [25]

Ισοφλαβονοειδή

Τα ισοφλαβονοειδή είναι μια μεγάλη και πολύ χαρακτηριστική υποομάδα των φλαβονοειδών. Τα ισοφλαβονοειδή εμφανίζονται περιορισμένα στα φυτά και βρίσκονται κυρίως σε σόγια και όσπρια. Κάποια από αυτά έχουν επίσης εντοπιστεί σε μικρόβια. Επιπλέον, εμφανίζουν τεράστια δυνατότητα καταπολέμησης διαφόρων ασθενειών και διαθέτουν αντιοξειδωτική και αντιμυκητιακή δράση. Οι ισοφλαβόνες είναι αναστολείς αγγειογένεσης και φυτοοιστρογόνα λόγω της οιστρογονικής δραστηριότητας σε ορισμένα ζώα. Τέλος, οι ισοφλαβόνες διαφέρουν από τις φλαβόνες στο ότι ο βενζυλικός δακτύλιος Β συνδέεται στη θέση 3 αντί για τη θέση 2. [26]

Ωρόννες

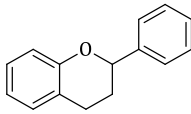
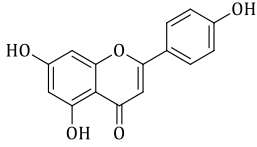
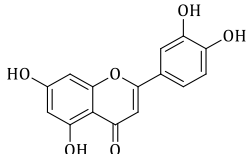
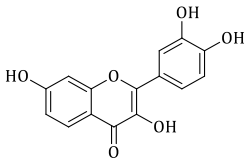
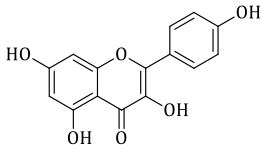
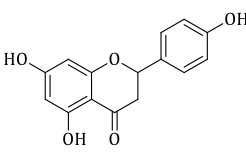
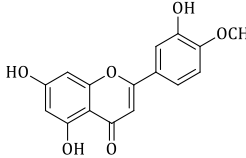
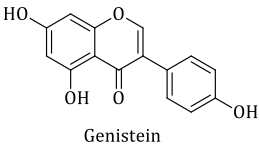
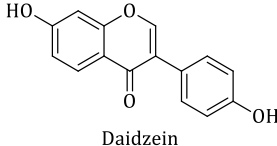
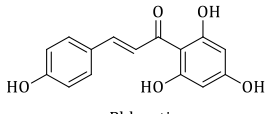
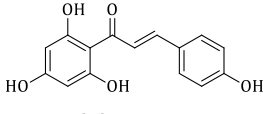
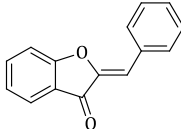
Οι ωρόννες [2-benzylidenebenzofuran-3 (2H) -ones], ουσιαστικά σε θέμα δομής είναι ισομερείς με τις φλαβόνες, συναντώνται σε λαχανικά, και ειδικά σε φρούτα και λουλούδια όπου συμβάλλουν στο χρωματισμό τους. Σε μια πρόσφατη εργασία, ο Atta-Ur-Rahman και οι συνεργάτες του ανέφεραν επίσης την εμφάνιση ωρόννων στους θαλάσσιους οργανισμούς.

Σε σύγκριση με τη φυσική αφθονία των φλαβόνων, οι ωρόννες έχουν περιορισμένη εμφάνιση και έχουν ερευνηθεί λιγότερο. Όπως όλες οι υποκατηγορίες των φλαβονοειδών, οι ωρόννες βρίσκονται κυρίως ως υδροξυλιομένες, μεθοξυλιομένες, γλυκοσυλιομένες και σε μικρότερο βαθμό ως διακυμάνσεις. Ενυδατωμένες ωρόννες (auronols) αναφέρθηκαν επίσης στη βιβλιογραφία και μια μέθοδος για τον απόλυτο προσδιορισμό διαμόρφωσης έχει αναφερθεί πρόσφατα από τον Bekker και τους συνεργάτες του. [33]

Δεν είναι ευρέως διαδεδομένες στη φύση, οι ωρόννες είναι ένας από τους λιγότερο κοινούς τύπους φλαβονοειδών, και έτσι έχουν λάβει μικρή προσοχή σε σύγκριση με τις δομικά σχετιζόμενες και ευρέως διερευνηθείσες φλαβόνες και ισοφλαβόνες. Συνεπώς, οι γενικές μέθοδοι για τη σύνθεσή τους δεν είναι τόσο κοινές. Η πιο γενική οδός προς τις ωρόννες περιλαμβάνει την καταλυόμενη από οξύ ή βάση συμπύκνωση των υποκατεστημένων βενζοφουρανωνών με αρωματικές αλδεύδες. [50] Επιπλέον, η σύνθεση της ωρόννης περιλαμβάνει την οξειδωτική κυκλοποίηση των 2'-υδροξυχαλκόνων. Η καλύτερη προσέγγιση αυτής της μεθοδολογίας επιτυγχάνεται με τη χρήση οξικού υδραργύρου (II) σε πυριδίνη, ένας συνδυασμός αντιδραστηρίου / διαλύτη που ελαχιστοποιεί το σχηματισμό του προϊόντος κυκλοποίησης. [34],[52]

Παρακάτω παρουσιάζεται ο βασικός σκελετός της δομής των φλαβονοειδών καθώς επίσης οι κατηγορίες ταξινόμησης τους.

Πίνακας 4 : Ταξινόμηση των φλαβονοειδών

Βασικός σκελετός			
			
Flavones			
 <p>Apigenin</p>		 <p>Luteolin</p>	
Flavonols			
 <p>Quercetin</p>	 <p>Kaempferol</p>	 <p>Naringenin</p>	 <p>Hesperetin</p>
Isoflavones			
 <p>Genistein</p>		 <p>Daidzein</p>	
Chalcones			
 <p>Phloretin</p>		 <p>Chalconaringenin</p>	
Aurone			
			

1.7.2 Τα φλαβονοειδή ως αντιοξειδωτικά

Το μεγαλύτερο ενδιαφέρον έχει αφιερωθεί στην αντιοξειδωτική δράση των φλαβονοειδών, η οποία οφείλεται στην ικανότητά τους να μειώσουν το σχηματισμό ελευθέρων ριζών. Η ικανότητα των φλαβονοειδών να δρουν ως αντιοξειδωτικά *in vitro* αποτέλεσε αντικείμενο αρκετών μελετών τα τελευταία χρόνια και έχουν αποδειχθεί σημαντικές σχέσεις δομής-δραστικότητας της αντιοξειδωτικής δράσης. Αντιθέτως, η αντιοξειδωτική αποτελεσματικότητα των φλαβονοειδών *in vivo* είναι λιγότερο τεκμηριωμένη, πιθανώς λόγω της περιορισμένης γνώσης σχετικά με την πρόσληψή τους από τον άνθρωπο. Τα περισσότερα φλαβονοειδή που καταναλώνονται αποικοδομούνται εκτενώς σε διάφορα φαινολικά οξέα, μερικά από τα οποία εξακολουθούν να διαθέτουν ριζική ικανότητα απομάκρυνσης. Τόσο τα απορροφούμενα φλαβονοειδή όσο και οι μεταβολίτες τους μπορεί να εμφανίσουν μια *in vivo* αντιοξειδωτική δράση, η οποία αποδεικνύεται πειραματικά με την αύξηση της αντιοξειδωτικής κατάστασης στο πλάσμα, την αποδοτική επίδραση στη βιταμίνη E στις μεμβράνες ερυθροκυττάρων και στις λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας και ακόμη στη διατήρηση των μεμβρανών των πολυακόρεστων ερυθροκυττάρων λιπαρών οξέων. [27]

Οι διάφορες κατηγορίες φλαβονοειδών διαφέρουν ως προς το επίπεδο οξειδωσης και τον τρόπο υποκατάστασης του δακτυλίου C, ενώ οι διάφορες ενώσεις που προκύπτουν από τα φλαβονοειδή, διαφέρουν στο πρότυπο υποκατάστασης των δακτυλίων A και B. Μεταξύ των πολλών κατηγοριών φλαβονοειδών, αυτές που παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον ως προς την αντιοξειδωτική τους δράση, είναι οι φλαβόνες, οι φλαβονόνες, οι ισοφλαβόνες, οι φλαβονόλες και οι ανθοκυανιδίνες.

Εκτός από τους φυσιολογικούς ρόλους τους στα φυτά, τα φλαβονοειδή είναι σημαντικά συστατικά της ανθρώπινης διατροφής, αν και θεωρούνται γενικά ως μη θρεπτικά συστατικά. Πιο συγκεκριμένα, το επίπεδο πρόσληψης φλαβονοειδών από τη διατροφή είναι σημαντικά υψηλότερο σε σύγκριση με τα επίπεδα πρόσληψης της βιταμίνης C (70 mg / ημέρα), της βιταμίνης E (7-10 mg / ημέρα) και των καροτενοειδών (2-3 mg / ημέρα) . Επιπλέον, η πρόσληψη φλαβονοειδών μπορεί να κυμαίνεται μεταξύ 50 και 800 mg / ημέρα, ανάλογα με την κατανάλωση λαχανικών και φρούτων, συγκεκριμένων ποτών, όπως το κόκκινο κρασί, το τσάι και η αφιλτράριστη μπύρα. Ειδικότερα, το κόκκινο κρασί και το τσάι περιέχουν υψηλά επίπεδα (περίπου 200 mg ανά ποτήρι κόκκινο κρασί ή φλιτζάνι τσάι) ολικής φαινόλης. Συνεπώς, η κατανάλωση αυτών των ποτών αποτελεί κυρίως τη συνολική πηγή πρόσληψης φλαβονοειδών σε διαφορετικές εθνικές δίαιτες. Μια άλλη σημαντική πηγή φλαβονοειδών είναι διαφορετικά φαρμακευτικά φυτά και συναφείς φυτοϊατρικές ουσίες. [27]

In vitro αντιοξειδωτική δράση

Σύμφωνα με τους Halliwell και Gutteridge, οι μηχανισμοί αντιοξειδωτικής δράσης μπορούν να περιλαμβάνουν : (1) καταστολή του σχηματισμού αντιδραστικών ειδών οξυγόνου, είτε μέσω αναστολής ενζύμων είτε χημικών ιχνοστοιχείων που εμπλέκονται στην παραγωγή ελευθέρων ριζών, (2) σάρωση αντιδραστικών ειδών οξυγόνου, (3) αύξηση της ρύθμισης ή προστασία των αντιοξειδωτικών αμυντικών. [27]

Τα φλαβονοειδή έχουν αναγνωριστεί ότι πληρούν τα περισσότερα από τα κριτήρια που περιγράφονται παραπάνω. Έτσι, τα αποτελέσματά τους είναι διπλά.

1. Τα φλαβονοειδή αναστέλλουν τα ένζυμα που είναι υπεύθυνα για την παραγωγή ανιόντων υπεροξειδίου, όπως η οξειδάση ξανθίνης και η πρωτεϊνική κινάση C. Τα φλαβονοειδή έχουν επίσης αποδειχθεί ότι αναστέλλουν την κυκλοοξυγενάση, λιποξυγενάση, οξειδάση NADH, ένζυμα υπεύθυνα για την παραγωγή ειδών οξυγόνου.

2. Λόγω των χαμηλών δυνατοτήτων για οξειδοαναγωγή ($0.23 < E_7 < 0.75 \text{ V}$), τα φλαβονοειδή (Fl-OH) είναι θερμοδυναμικά ικανά να μειώσουν τις εξαιρετικά οξειδωτικές ελεύθερες ρίζες με οξειδοαναγωγικά δυναμικά στην περιοχή 2.13-1.0 V, όπως υπεροξείδιο, υπεροξύλιο, αλκοξύλιο και ρίζες υδροξυλίου με δότη ατόμου υδρογόνου:



Όπου, το R[•] αντιπροσωπεύει ρίζες του ανιόντος υπεροξειδίου, του υπεροξυλίου, του αλκοξυλίου και του υδροξυλίου. Η συνολική ικανότητα των φλαβονοειδών να ενεργούν ως αντιοξειδωτικά εξαρτάται όχι μόνο από το οξειδοαναγωγικό δυναμικό του ζεύγους Fl-O[•] / Fl-OH αλλά και από πιθανές παρενέργειες της ρίζας αροξυλίου.

3. Μια διαφορετική προσέγγιση για την αξιολόγηση του αντιοξειδωτικού δυναμικού των φλαβονοειδών βασίζεται στην ικανότητά τους να αυξάνουν την αντοχή του απομονωμένου LDL (λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας) στην οξείδωση του χαλκού in vitro. Αυτή η προσέγγιση πηγάζει από την οξειδωτική θεωρία της αθηρογένεσης, η οποία δηλώνει ότι δεν είναι ο LDL που είναι αθηρογόνος αλλά η οξειδωμένη μορφή αυτής της λιποπρωτεΐνης. Για την ακρίβεια, τα περισσότερα από τα διαιτητικά φλαβονοειδή είναι αποτελεσματικά έναντι της οξειδωτικής τροποποίησης LDL in vitro, υπό την προϋπόθεση ότι προστίθενται πριν από την έναρξη της οξείδωσης. Επιπλέον, τα πιο δραστικά φλαβονοειδή διαθέτουν τα ίδια δομικά χαρακτηριστικά που εγγυώνται την αποτελεσματικότητα του TEAC (χλωριούχο τετρααιθυλαμμώνιο) ή τις χαμηλές δυνατότητες οξειδοαναγωγής. [27]

In vivo αντιοξειδωτική δράση

Τα φλαβονοειδή από διατροφικές πηγές απορροφώνται σε βαθμό που μπορεί να προάγει αντιοξειδωτική δράση. Ένα μικρό κλάσμα των προσληφθόμενων διατροφικών φλαβονοειδών απορροφάται είτε σε μορφή αγλυκόνης είτε γλυκοσίδης, ενώ το μεγαλύτερο μέρος αποικοδομείται εκτενώς σε διαφορετικά φαινολικά οξέα. Τόσο τα απορροφούμενα φλαβονοειδή όσο και οι μεταβολίτες τους μπορεί να εμφανίζουν μια in vivo αντιοξειδωτική δράση, η οποία περιλαμβάνει διαφορετικά τα φυσιολογικά αντιοξειδωτικά, με αποτέλεσμα μια μικρή επίδραση στην R-τοκοφερόλη και στο καροτένιο. [27]

1.7.3 Η αντιμικροβιακή δραστηριότητα των φλαβονοειδών

Τα φλαβονοειδή γίνονται, ολοένα και περισσότερο, αντικείμενο ιατρικής έρευνας. Έχουν αναφερθεί ότι διαθέτουν πολλές χρήσιμες ιδιότητες, όπως αντιφλεγμονώδη δράση, οιστρογόνο δράση, αναστολή ενζύμου, αντιμικροβιακή δράση, αντιαλλεργική δραστηριότητα, αντιοξειδωτική δράση, αγγειακή δραστηριότητα και κυτταροτοξική αντικαρκινική δραστηριότητα. Από πολύ παλιά, παρασκευάσματα που περιέχουν τα φλαβονοειδή ως τα κύρια φυσιολογικά ενεργά συστατικά έχουν χρησιμοποιηθεί από ιατρούς και απλούς θεραπευτές σε προσπάθειες θεραπείας ανθρώπινων ασθενειών.

Για παράδειγμα, οι θεραπευτικές ιδιότητες της πρόπολης αναφέρονται σε όλη την Παλαιά Διαθήκη και συνταγογραφήθηκε από τον Ιπποκράτη (460-337 π.Χ.) στην Αρχαία Ελλάδα για τη θεραπεία πληγών. Οι αντιμικροβιακές ιδιότητες της πρόπολης έχουν αποδοθεί στην υψηλή περιεκτικότητά της σε φλαβονοειδή και συγκεκριμένα στην παρουσία των φλαβονοειδών γαλαγκίνης (galangin) και της πινοκεμπρίνης (pinocembrin). Επιπλέον, το Huangchin (*Scutellaria baicalensis*) είναι ένα ακόμη παράδειγμα. Αυτό το φυτικό φάρμακο έχει χρησιμοποιηθεί συστηματικά και τοπικά για χιλιάδες χρόνια στην Κίνα για τη θεραπεία περιοδοντικών κυστών και μολυσμένων στοματικών πληγών. Η φλαβόνη baicalein αναφέρεται ότι είναι σε μεγάλο βαθμό υπεύθυνο για τα αντιμικροβιακά αποτελέσματα αυτού του φυτού. [28]

Τα ευεργετικά αποτελέσματα των φλαβονοειδών στη θεραπεία του καρκίνου έχουν συχνά συνδεθεί με την ικανότητά τους να δρουν ως αντιοξειδωτικά, συμπεριλαμβανομένης της ικανότητας μείωσής τους και των δυνατοτήτων σάρωσης ROS (είδη αντιδραστικού οξυγόνου). Επίσης, τα φλαβονοειδή ενδέχεται να μην δρουν ως συμβατικά αντιοξειδωτικά που δίνουν υδρογόνο, αλλά μπορούν να ασκήσουν ρυθμιστικές δράσεις στα κύτταρα μέσω δράσεων στις οδούς σηματοδότησης πρωτεϊνικής και λιπιδικής κινάσης. Τα φλαβονοειδή και οι μεταβολίτες τους δεν είναι πιθανό να δρουν ως κύρια αντιοξειδωτικά in vivo επειδή τα ενδογενή αντιοξειδωτικά όπως το ασκορβικό οξύ έχουν πολύ υψηλότερες συγκεντρώσεις. Ωστόσο, οι συγκεντρώσεις φλαβονοειδών που συμβαίνουν in vivo μπορεί να είναι αρκετά υψηλές ώστε να προκαλούν δραστηριότητα υποδοχέα ή ενζύμου. [29]

1.7.4 Η τοξικότητα των φλαβονοειδών

Τα φλαβονοειδή μπορεί να παρεμβαίνουν σε πολλά από τα στάδια που οδηγούν στην ανάπτυξη κακοήθων όγκων, συμπεριλαμβανομένης της προστασίας του DNA από οξειδωτική βλάβη, της αναστολής της ενεργοποίησης καρκινογόνων και της ενεργοποίησης συστημάτων αποτοξίνωσης καρκινογόνου. Αυτές οι χημειοπροληπτικές ιδιότητες μπορεί να οδηγήσουν σε τοξικότητα, καθώς η αναστολή ενζύμων που ενεργοποιούν καρκινικά κύτταρα, μπορεί επίσης να προκαλέσει πιθανές τοξικές φλαβονοειδείς αλληλεπιδράσεις με φάρμακα.

1.7.5 Ο προσδιορισμός των φλαβονοειδών

Η πλήρης ανάλυση της απόλυτης δομής και η διαμόρφωση ενός φλαβονοειδούς είναι συνήθως μια περίπλοκη εργασία, που απαιτεί την εφαρμογή προηγμένων τεχνικών, όπως φασματομετρία NMR, φασματοσκοπία, κυκλικό διχρωισμό, οπτική περιστροφική διασπορά, φασματομετρία μάζας και κρυσταλλογραφία ακτίνων X. Δεδομένου ότι μόνο λίγα εργαστήρια είναι εξοπλισμένα και στελεχωμένα για να διαθέσουν όλες αυτές τις ακριβές μεθόδους, είναι επιθυμητές απλούστερες προσεγγίσεις για τον χαρακτηρισμό των φλαβονοειδών. Οι σύγχρονες χρωματογραφικές τεχνικές όπως η HPLC έχουν γίνει απαραίτητος εξοπλισμός σε εργαστήρια βιοχημείας, και συχνά αποδίδουν όχι μόνο μια εξαιρετική ανάλυση, αλλά και χρόνους κατακράτησης που μπορούν να είναι πολύ χρήσιμοι στην αναγνώριση ενός φλαβονοειδούς. Επιπλέον, μια πολύ λιγότερο δαπανηρή μέθοδος για την αναγνώριση της φύσης και των ποσοτήτων των μεμονωμένων φλαβονοειδών σε ένα εκχύλισμα, είναι ένας συνδυασμός χρωματογραφίας λεπτού στρώματος και φθορισμού.

Η προετοιμασία ενός δείγματος για ανάλυση μπορεί να δημιουργήσει προβλήματα, δεδομένου ότι οι γλυκοζίτες των φλαβονοειδών είναι κυρίως πολικές δομές και, ως εκ τούτου, υδατοδιαλυτές, ενώ οι αγλυκόνες είναι μη πολικοί, συνεπώς πρέπει να εκχυλίζονται με μη πολικούς διαλύτες. Η μεθανόλη χρησιμοποιείται συχνά, καθώς επιτρέπει την εξαγωγή της πλειονότητας των φλαβονοειδών. Ακόμη, μια ιδιαίτερα ήπια και αποτελεσματική διαδικασία εκχύλισης για λιπόφιλα φλαβονοειδή είναι η εκχύλιση τριπλού σημείου με CO₂, διαδικασία που αποκτά γρήγορα αποδοχή. Μία αρκετά παλιά μέθοδος αναγνώρισης φλαβοειδών πραγματοποιείται λαμβάνοντας ένα δείγμα 50 mg στερεού υλικού, το οποίο εκχυλίζεται με 1 mL μεθανόλης ή αμυλικής αλκοόλης σε θερμοκρασία δωματίου σε 15 λεπτά με ανάδευση. Οι θέσεις των φλαβονοειδών μπορούν να παρατηρηθούν σε υπεριώδες φως από μια λάμπα χειρός. Τα χαρακτηριστικά χρώματα που εκπέμπουν τα μεμονωμένα φλαβονοειδή σε ένα μείγμα, όταν εκτίθενται σε υπεριώδες φως, βοηθούν στην ταυτοποίησή τους. Οι Jay et al. (1975) δημοσίευσαν έναν εκτενή πίνακα της κινητικότητας σε διάφορους διαλύτες και τα χρώματα φθορισμού των φλαβονοειδών (~175). Εάν περισσότερες πληροφορίες από αυτές που η φύση και οι σχετικές ποσότητες των φλαβονοειδών σε ένα δείγμα απαιτούνται, τότε κάθε συστατικό πρέπει να απομονωθεί σε ποσότητες (> 10 mg) επαρκείς για μια οργανική χημική ανάλυση, όπως, στοιχειώδης σύνθεση (C, H, O), σημείο τήξης, φασματομετρία UV-, IR-, NMR- και μάζας. [30]

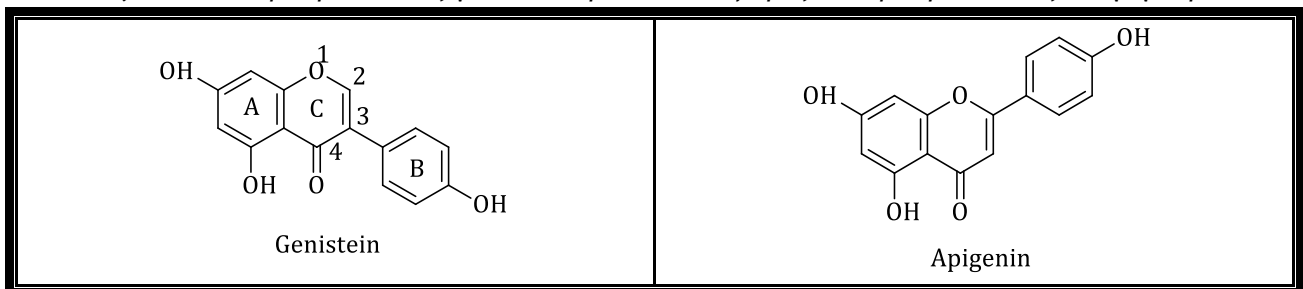
1.7.6 Μελέτες της βιολογικής δράσης στα φλαβονοειδή

1.7.6.1 Σύγκριση των ισοφλαβονοειδών με τα φλαβονοειδή ως αντιοξειδωτικά

Τα φλαβονοειδή και τα ισομερή ισοφλαβονοειδή έχουν βρεθεί ότι επηρεάζουν την ενδοκυτταρική οξειδοαναγωγική κατάσταση, αλληλεπιδρούν με συγκεκριμένες πρωτεΐνες στην ενδοκυτταρική σηματοδότηση και με νουκλεϊκά οξέα και τέλος έχουν αντιοξειδωτικές ιδιότητες. Σύμφωνα με πρόσφατες επιδημιολογικές έρευνες, τα ισοφλαβονοειδή είναι άφθονα σε ορισμένα φυτικά τρόφιμα όπως η σόγια και είναι πιο ευεργετικά για την ανθρώπινη υγεία από τα φλαβονοειδή. Τέτοια θετικά αποτελέσματα, συμπεριλαμβανομένης της προστασίας από καρδιαγγειακά νοσήματα, οφείλονται εν μέρει στην αντιοξειδωτική τους δράση.

Τα ισοφλαβονοειδή αποτελούνται από έναν δακτύλιο φαινυλίου (ο δακτύλιος A), συντηγμένο με τον εξαμελή ετεροκυκλικό δακτύλιο C και έναν άλλο δακτύλιο φαινυλίου (ο δακτύλιος B) στη θέση C3, ενώ για τα φλαβονοειδή, ο δακτύλιος B αντικαθίσταται στη θέση C2. Παρά τις λεπτές δομικές διαφορές, ορισμένα ισοφλαβονοειδή βρέθηκαν πειραματικά να είναι πιο δραστικά ως αντιοξειδωτικά από τα αντίστοιχα φλαβονοειδή. [49]

Πίνακας 5 : Το ισοφλαβονοειδές γενιστεΐνη και το ισομερές του φλαβονοειδές απιγεγίνη



Το 2009, η ερευνητική ομάδα των Rui-Min Han et. al., πραγματοποίησαν μια μελέτη και σύγκριναν τα φλαβονοειδή με τα ισοφλαβονοειδή ως αντιοξειδωτικά. Για τη συγκεκριμένη έρευνα επιλέχθηκαν το ισοφλαβονοειδές γενιστεΐνη (genistein) και το ισομερές του φλαβονοειδές απιγεγίνη (apigenin) για μια μελέτη της σημασίας της υποκατάστασης C3 αντί της C2 στον δακτύλιο C για αντιοξειδωτική δράση εφαρμόζοντας πειραματικές και υπολογιστικές μεθόδους. [49]

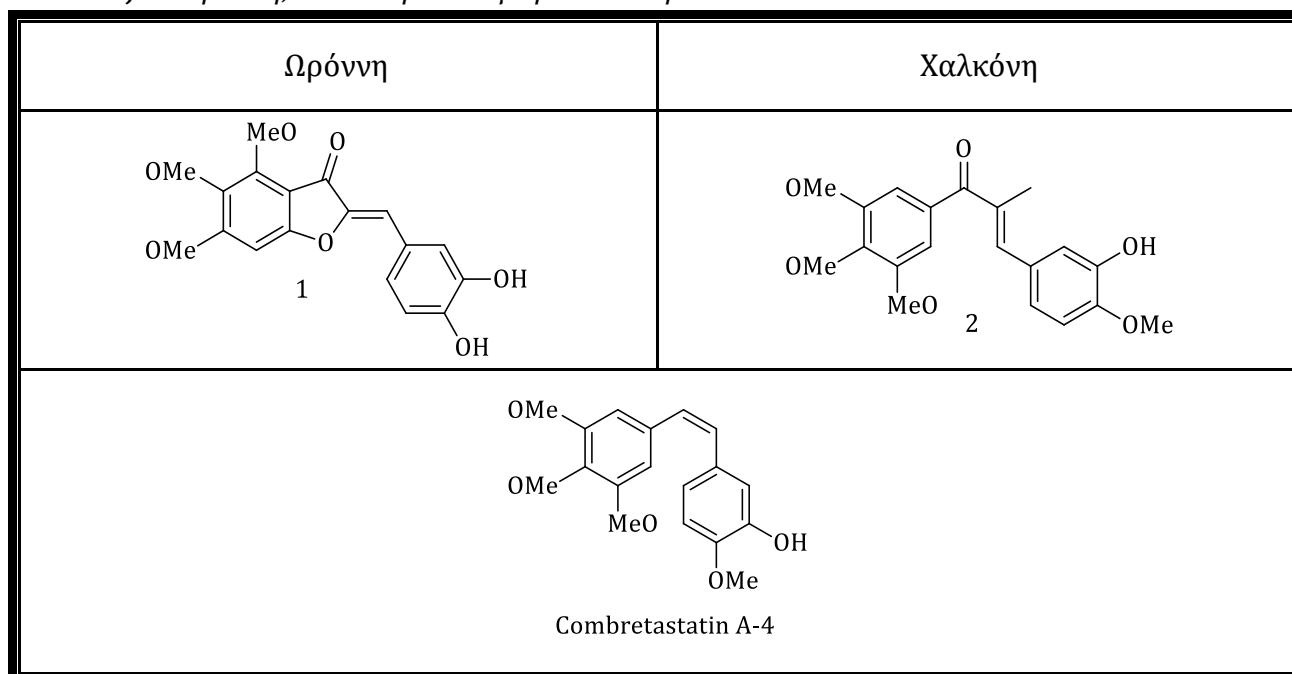
Τα αποτελέσματα αυτής της έρευνας έδειξαν ότι το ισοφλαβονοειδές γενιστεΐνη βρέθηκε να είναι ένα καλύτερο αντιοξειδωτικό από το ισομερές του φλαβονοειδές απιγεγίνη σε pH 7,4. Η υψηλότερη αντιοξειδωτική δράση της γενιστεΐνης σε σύγκριση με την απιγεγίνη συμφωνεί με το χαμηλότερο δυναμικό οξείδωσης (0,73 έναντι 0,86 V), τη χαμηλότερη ενθαλπία διαχωρισμού (87,03 έναντι 87,88 kcal mol⁻¹) και την υψηλότερη ικανότητα σάρωσης ριζών στον προσδιορισμό TEAC. [49]

1.7.6.2 Σύγκριση των ωρόνων με τις χαλκόνες ως αντικαρκινικά

Το ενδιαφέρον για τα φλαβονοειδή ως φαρμακολογικοί παράγοντες είναι μεγάλο δεδομένου ότι αυτά τα φυσικά προϊόντα έχουν αποδειχθεί ότι αποτελούν τη δραστική ουσία πολλών κοινών φαρμάκων. Οι ωρόνες έχουν αναφερθεί ότι εμφανίζουν αναλγητική δράση, ενώ παράγωγά τους από εκχυλίσματα φυτών έχουν χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία ασθενειών του θυρεοειδούς. Οι φλαβόνες είναι γνωστό ότι διαθέτουν αντικαρκινική δράση μαζί με επιλεκτική αναστολή τόσο της cyclin- εξαρτωμένης κινάσης (CDK's) όσο και της κινάσης τιροσίνης.

Το 2003, η ομάδα των Nicholas J. Lawrence et. al, πραγματοποίησαν μια έρευνα και σύγκριναν τις ωρόνες με τις χαλκόνες ως αντικαρκινικά. Η ωρόνη (1) είναι ένα από τα πολλά συστατικά που απομονώνονται από τα εκχυλίσματα του *Unaria hamiltonii* σύμφωνα με τους Wani και συναδέλφους. Η ομοιότητα της ωρόνης (1) με τον παράγοντα στόχευσης αγγειακών όγκων κομπρεστατίνης A-4, την έκανε έναν ελκυστικό στόχο για ολική σύνθεση. Η χαλκόνη (2) είναι ένας ισχυρός αναστολέας του πολυμερισμού τουμπουλίνης, ο οποίος υιοθετεί μια διαμόρφωση *s-trans*. Οι ωρόνες και οι φλαβόνες παρέχουν αποτελεσματικά περιοριστικά ανάλογα της χαλκόνης (2). Η συγκεκριμένη έρευνα πραγματοποιήθηκε με στόχο να δοθεί μια εικόνα για τη σημασία του προσανατολισμού του *aryl*- δακτυλίου σχετικά με τους περιστρεφόμενους δεσμούς *a* και *c* στην επίδραση των ιδιοτήτων κυτταροτοξικότητας και σύνδεσης τουμπουλίνης. [50]

Πίνακας 6 : Ωρόνη, Χαλκόνη και κομπρεστατίνη A-4



Τα αποτελέσματα αυτής της έρευνας έδειξαν ότι όλες οι ενώσεις ήταν ανενεργές έναντι του πολυμερισμού τουμπουλίνης, αντικατοπτρίζοντας γενικά την έλλειψη κυτταροτοξικότητας και αντιμιτωτικών ιδιοτήτων τους.

Αυτές οι παρατηρήσεις παρέχουν αξιοσημείωτες ενδείξεις ότι ο διαμορφωτικός περιορισμός της χαλκόνης (2) σχετικά με τους δεσμούς α και β οδηγεί σε χαμηλότερη κυτταροτοξική και αντιθρομβωτική δράση. Η μειωμένη δραστηριότητα των ωρόνων και των φλαβόνων σε σύγκριση με εκείνη της χαλκόνης (2) δείχνει τη σημασία της ευελιξίας διαμόρφωσης στην επίδραση των αντικαρκινικών ιδιοτήτων των χαλκόνων. [50]

1.7.6.3 Τα φλαβονοειδή ως nutraceuticals (διατροφοδραστικά) για ρευματοπάθειες

Ο όρος «διατροφοδραστικά» (nutraceuticals) συνοψίζει μια ομάδα φυσικών διατροφικών συστατικών τα οποία δρουν προστατεύοντας και βελτιώνοντας την υγεία. Το όνομα Nutraceuticals προέρχεται από τον συνδυασμό των λέξεων «nutrition» (διατροφή) και «pharmaceutical» (φαρμακευτικός).

Έχουν αναγνωριστεί πολυάριθμα φλαβονοειδή που αποτελούν βασικά διατροφικά συστατικά για τον άνθρωπο, καθώς αυξάνουν τη μακροζωία, ενισχύουν την ανοσία και διαδραματίζουν διάφορους φαρμακολογικούς ρόλους, όπως αντιμικροβιακές, αντιοξειδωτικές, αντιμεταλλαξιγόνες, καρδιοπροστατευτικές και αντικαρκινικές δραστηριότητες. Επιπλέον, τα φλαβονοειδή έχουν αποδειχθεί ότι διαθέτουν αντιφλεγμονώδη χαρακτηριστικά, μειώνοντας έτσι τις φλεγμονώδεις ασθένειες. Οι ρευματικές ασθένειες είναι μια ομάδα διαταραχών που επηρεάζουν κυρίως τις αρθρώσεις, τους συνδετικούς ιστούς και τους μύς και δεν υποδηλώνουν κάποια συγκεκριμένη διαταραχή, αλλά περιλαμβάνουν τουλάχιστον πάνω από 200 διαφορετικές καταστάσεις. Πολλές από τις ρευματικές ασθένειες θεωρούνται αυτοάνοσες και φλεγμονώδεις διαταραχές, αλλά δεν σχετίζονται όλες οι ρευματικές ασθένειες με αυτοάνοσες και φλεγμονώδεις καταστάσεις. [51]

Ο Young-Su Yi πραγματοποίησε μια έρευνα η οποία μελετά τις φαρμακολογικές επιδράσεις στις ρευματικές ασθένειες των φλαβονοειδών που στοχεύουν στην ενεργοποίηση του φλεγμονώδους. Επίσης, σκοπός της έρευνας είναι να παράσχει νέες πληροφορίες για την ανάπτυξη φλαβονοειδών ως δυνητικών διατροφικών φαρμάκων για την πρόληψη και τη θεραπεία φλεγμονωδών και αυτοάνοσων ασθενειών, συμπεριλαμβανομένων των ρευματικών παθήσεων. Σημαντικές μελέτες έχουν διασαφηνίσει μοριακούς μηχανισμούς φλεγμονωδών αποκρίσεων με σκοπό την ανάπτυξη ασφαλών και αποτελεσματικών αντιφλεγμονωδών θεραπευτικών και συνεπώς πολλά αντιφλεγμονώδη φάρμακα έχουν αναπτυχθεί με επιτυχία. Ωστόσο, θέματα τοξικότητας και ασφάλειας έχουν προκύψει ως σημαντικοί κρίσιμοι περιορισμοί αυτών των φαρμάκων, προκαλώντας στους ερευνητές να επικεντρωθούν στην ανάπτυξη αποτελεσματικών, αλλά ασφαλέστερων παραγόντων, όπως τα διατροφοδραστικά, σε συνδυασμό με συμπληρωματικά και εναλλακτικά φάρμακα. [51]

Τα φλαβονοειδή είναι διατροφικά βιοδραστικά θρεπτικά συστατικά που βρίσκονται σε φυτά, φρούτα και λαχανικά και πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι τα φλαβονοειδή είναι ασφαλή και αποτελεσματικά διατροφοδραστικά που μειώνουν τη φλεγμονή και ως εκ τούτου ενεργούν ως θεραπευτικοί παράγοντες σε φλεγμονώδεις ασθένειες.

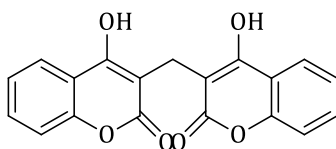
Τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι διάφορα φλαβονοειδή μειώνουν αποτελεσματικά τις επιβλαβείς επιδράσεις των ρευματικών παθήσεων, αναστέλλοντας την ενεργοποίηση του φλεγμονώματος και τις επακόλουθες αποκρίσεις. Μόνο ένας περιορισμένος αριθμός μελετών έχει αξιολογήσει τη φαρμακολογική επίδραση των φλαβονοειδών στοχευμένων με φλεγμονώματα στις ανθρώπινες ασθένειες.

Επομένως, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για τη διερεύνηση των βελτιωτικών επιδράσεων των φλαβονοειδών στις φλεγμονώδεις ρευματικές ασθένειες μέσω της στόχευσης άλλων τύπων φλεγμονώματος. Συμπερασματικά, τα φλαβονοειδή είναι αποτελεσματικές και ασφαλείς φυσικές διατροφικές ενώσεις που μετριάζουν τις φλεγμονώδεις ρευματικές ασθένειες αναστέλλοντας τις φλεγμονώδεις αντιδράσεις που ενεργοποιούνται από φλεγμονώματα και είναι πολλά υποσχόμενα θεραπευτικά φάρμακα που έχουν τη δυνατότητα να προλαμβάνουν και να θεραπεύουν ρευματικές και άλλες φλεγμονώδεις ασθένειες. [51]

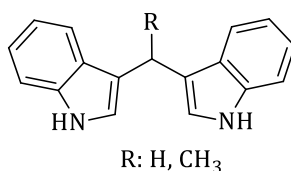
1.8 Προϊόντα δις-β-δικαρβονυλίου

Η σύνθεση αυτών των ομοδιμερών ενώσεων βασίζεται στη συμπύκνωση αλδευδών με πυρηνόφιλους άνθρακες πλούσιους σε ηλεκτρόνια (ενόλες, αρωματικούς αιθέρες). Οι ενώσεις αυτές συντέθηκαν πολύ πριν αναγνωριστεί η πραγματική βιολογική τους σημασία. Τα ετεροδιμερή (β-dicarbonyl) aryl μεθάνια αντ' αυτού έχουν μελετηθεί ελάχιστα, παρά τη δυνητική συσχέτισή τους για τις σχέσεις της δομής με τη δραστηριότητα των ομοδιμερών αναλόγων τους. [42]

Το μοτίβο bis(β-dicarbonyl)- και diheteroaryl-methane εμφανίζεται σε σημαντικά βιοδραστικά φυσικά προϊόντα, όπως η δικουμαρόλη :

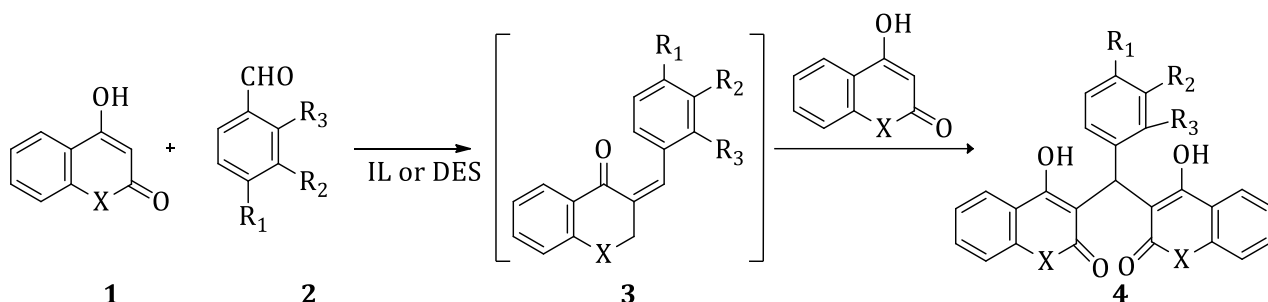


Η ένωση bis(3'-indolyl)methane (BIM) για R = H και η ένωση 1,1-bis(3'-indolyl)ethane (BIE) για R = CH₃ :



Το 2020, η ομάδα των Ανδρομάχη Τζάνη et. al, έκαναν μια έρευνα και πραγματοποίησαν πράσινη σύνθεση παραγώγων δι-(β-δικαρβονυλ)-μεθανίου και στη συνέχεια αξιολόγησαν τη βιολογική δράση τους ως αντιοξειδωτικοί παράγοντες. [43],[44]

Τα παράγωγα δις (β-δικαρβονυλ)-μεθανίου (4) παρασκευάστηκαν με αντίδραση ενός σταδίου, χρησιμοποιώντας ως διαλύτες μια IL ή DES, όπως φαίνεται παρακάτω:



Ένας πιθανός μηχανισμός μπορεί να περιγραφεί ως εξής:

Το καρβονύλιο αλδεΐδης ενεργοποιείται μέσω σχηματισμού δεσμού υδρογόνου (είτε με την ομάδα H₃N⁺ των ιοντικών υγρών ILs είτε με την ομάδα NH₂ της ουρίας των βαθέως ευτηκτικών διαλυτών DESs) και προκύπτει μια πυρηνόφιλη προσβολή από την ένωση β-δικαρβονυλίου.

Το προκύπτον προϊόν προσθήκης Knoevenagel (3), είναι μια α,β-ακόρεστη δικαρβονυλική ένωση η οποία μπορεί να δράσει ως ένας καλός δέκτης Michael με ενισχυμένο ηλεκτροφιλικό χαρακτήρα μέσω σχηματισμού H-δεσμού με ιοντικά υγρά (ILs) ή βαθέως ευτηκτικούς διαλύτες (DES). Ένα δεύτερο μόριο της ένωσης β-δικαρβονυλίου δρα ως δότης Michael για να παράγει τις τελικές ενώσεις δις (β-δικαρβονυλ) μεθανίου (4a-4j).

Τα προϊόντα δις-(β-δικαρβονυλο)-μεθανίου, αποτελούν κατηγορία ουσιών με ποικίλες βιολογικές και φαρμακολογικές δράσεις. Συμπεριφέρονται ως αντιοξειδωτικά, ως αναστολείς ενζύμων, ανιχνευτές τοξικών ουσιών, εμπλέκονται στις λειτουργίες των ορμονών ανάπτυξης των φυτών και ελέγχουν την αναπνοή και τη φωτοσύνθεση. Τα βιβλιογραφικά δεδομένα της αντιμικροβιακής δραστηριότητας και ιδιαίτερα της αντιμυκητιασικής δραστηριότητας των προϊόντων δις-β-δικαρβονυλομεθανίου εξακολουθούν να είναι λιγοστά. [43],[44]

1.9 Μέθοδοι σύνθεσης

1.9.1 Μικροκύματα

Η οργανική σύνθεση με τη βοήθεια των μικροκυμάτων έχει καθιερωθεί στην οργανική σύνθεση. Τα μικρά μόρια μπορούν να δημιουργηθούν πολύ ταχύτερα σε σχέση με το χρόνο που απαιτείται στις κλασικές θερμικές μεθόδους. Ως αποτέλεσμα της ταχύτητας των αντιδράσεων, αυτή η τεχνική γρήγορα κέρδισε την αποδοχή ως πολύτιμο εργαλείο για επιτάχυνση της ανακάλυψης και της ανάπτυξης διαφόρων ενώσεων. Ο φούρνος μικροκυμάτων είναι μια μορφή ηλεκτρομαγνητικής ενέργειας, η οποία πέφτει στο κατώτερο άκρο του ηλεκτρομαγνητικού φάσματος και ορίζεται ως μια μέτρηση της συχνότητας από 300 έως 300.000 Megahertz, που αντιστοιχεί σε μήκη κύματος από 1 cm έως 1 m. Η περιοχή μικροκυμάτων του ηλεκτρομαγνητικού φάσματος βρίσκεται μεταξύ των υπέρυθρων και των ραδιοσυχνοτήτων.

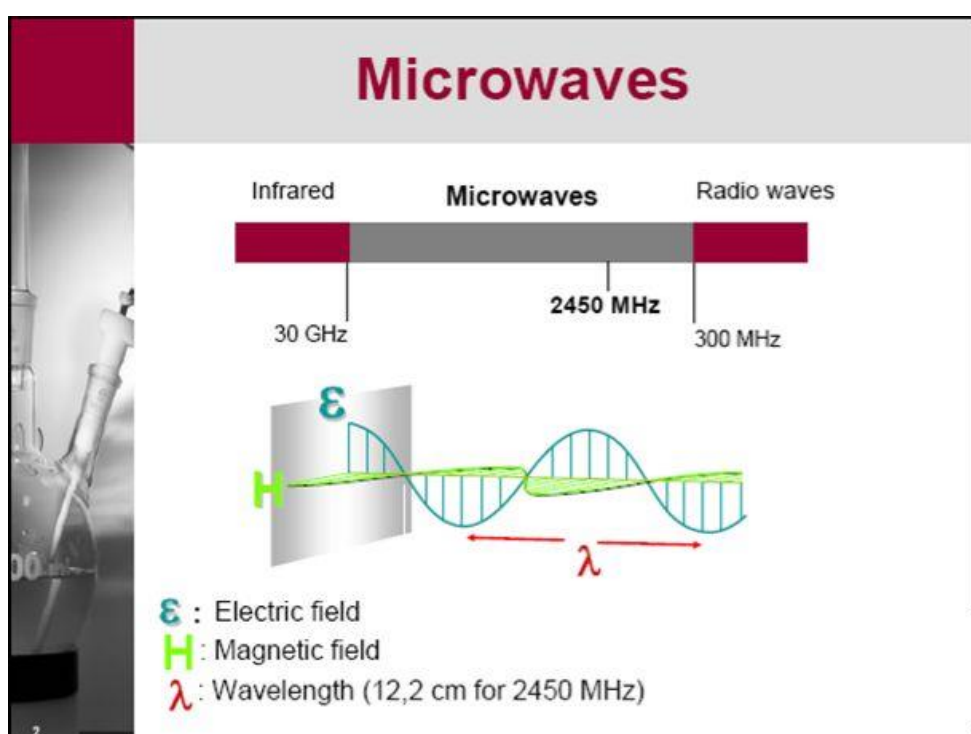
Η διαφορά μεταξύ της ενέργειας μικροκυμάτων και των άλλων μορφών ακτινοβολίας, όπως οι ακτίνες X και γ, είναι ότι η ενέργεια μικροκυμάτων είναι μη ιονίζουσα και επομένως δεν μεταβάλλει τη μοριακή δομή των ενώσεων που θερμαίνονται καθώς παρέχει μόνο θερμική ενεργοποίηση. Το φαινόμενο θέρμανσης που χρησιμοποιείται σε οργανικούς μετασχηματισμούς υποβοηθούμενους από μικροκύματα οφείλεται κυρίως στη διηλεκτρική πόλωση. Όταν ένα μόριο ακτινοβολείται με μικροκύματα, ευθυγραμμίζεται με το εφαρμοζόμενο πεδίο. Το ταχέως μεταβαλλόμενο ηλεκτρικό πεδίο ($2,45 \times 10^9$ Hz) επηρεάζει το μόριο και κατά συνέπεια το μόριο προσπαθεί συνεχώς να ευθυγραμμιστεί με το μεταβαλλόμενο πεδίο, με αποτέλεσμα η ενέργεια να απορροφάται. Η ικανότητα ενός υλικού να μετατρέπει την ηλεκτρομαγνητική ενέργεια σε θερμική ενέργεια εξαρτάται από τη διηλεκτρική του σταθερά. Όσο μεγαλύτερη είναι η διηλεκτρική σταθερά τόσο μεγαλύτερη είναι η σύζευξη με τα μικροκύματα. Έτσι, διαλύτες όπως το νερό, η μεθανόλη, ο DMF, ο οξικός αιθυλεστέρας, η ακετόνη, το οξικό οξύ κ.λπ. θερμαίνονται γρήγορα όταν ακτινοβολούνται με μικροκύματα. Ωστόσο, διαλύτες με χαμηλές διηλεκτρικές σταθερές όπως το εξάνιο, το τολουόλιο, ο τετραχλωριούχος άνθρακας κ.λπ. δε συνδυάζονται και επομένως δε θερμαίνονται τόσο γρήγορα υπό ακτινοβολία μικροκυμάτων. Η θέρμανση με φούρνο μικροκυμάτων έχει βρεθεί ως μια πολύ βολική θερμική πηγή όχι μόνο στην κουζίνα αλλά και σε ένα χημικό εργαστήριο.

Οι χημικοί επιστήμονες έχουν διερευνήσει τη δυνατότητα εφαρμογής ενός συμβατικού φούρνου μικροκυμάτων για τη διεξαγωγή χημικών αντιδράσεων. Έχει βρεθεί ότι πολλές αντιδράσεις εξελίσσονται πολύ ταχύτερα κατά την ακτινοβολία μικροκυμάτων από ό, τι με τις παραδοσιακές τεχνικές θέρμανσης. Η εφαρμογή της ακτινοβολίας μικροκυμάτων για την ενεργοποίηση και την επιτάχυνση των οργανικών αντιδράσεων έχει λάβει μια νέα διάσταση και γνώρισε εκθετική ανάπτυξη τα τελευταία δέκα χρόνια. Η χημεία μικροκυμάτων γίνεται όλο και πιο δημοφιλής τόσο στη βιομηχανία όσο και στον ακαδημαϊκό χώρο.

1.9.1.1 Θέρμανση στα μικροκύματα

Η διηλεκτρική θέρμανση μικροκυμάτων χρησιμοποιεί την ικανότητα ορισμένων υγρών και στερεών να μεταμορφώνουν την ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία σε θερμότητα για να προκαλέσουν χημικές αντιδράσεις. Ωστόσο, τα πλεονεκτήματα της χρήσης διηλεκτρικής θέρμανσης μικροκυμάτων για την εκτέλεση οργανικών μετασχηματισμών έχουν αναδυθεί μόνο από τα μέσα της δεκαετίας του 1980.

Αυτή η τεχνολογία ανοίγει νέες ευκαιρίες στη συνθετική χημεία, με τη μορφή νέων αντιδράσεων που δεν είναι δυνατές με τη χρήση συμβατικής θέρμανσης. Οι εξελίξεις σε αυτόν τον τομέα έχουν δείξει ότι η χημεία με μικροκύματα μπορεί να χρησιμοποιηθεί στις περισσότερες αντιδράσεις που απαιτούν θέρμανση.



Εικόνα 10 : Εύρος συχνοτήτων ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας

1.9.1.2 Πλεονεκτήματα μεθόδου

Στο παρελθόν, η χημεία μικροκυμάτων χρησιμοποιούταν συχνά μόνο όταν είχαν αποτύχει όλες οι άλλες επιλογές για την εκτέλεση μιας συγκεκριμένης αντίδρασης ή όταν απαιτούνταν υπερβολικά μεγάλοι χρόνοι αντίδρασης ή υψηλές θερμοκρασίες για την ολοκλήρωση μιας αντίδρασης. Η χρήση των μικροκυμάτων σιγά-σιγά εδραιώνεται, και λόγω της αυξανόμενης διαθεσιμότητας των αντιδραστήρων στα μικροκύματα σε πολλά εργαστήρια, οι συνήθεις συνθετικοί μετασχηματισμοί πραγματοποιούνται επίσης με θέρμανση μικροκυμάτων. Τα μικροκύματα περιλαμβάνουν τα ακόλουθα πλεονεκτήματα, έναντι της συμβατικής θέρμανσης.

- Ομοιόμορφη θέρμανση σε όλο το υλικό
- Αύξηση της ταχύτητα της διαδικασίας
- Υψηλή απόδοση θέρμανσης
- Μείωση στην ανεπιθύμητη παρενέργεια
- Καθαρότητα στο τελικό προϊόν
- Βελτίωση της αναπαραγωγιμότητας
- Αποφυγή της περιβαλλοντικής απώλειας θερμότητας
- Μείωση της σπατάλης των δοχείων αντίδρασης της θέρμανσης
- Χαμηλό λειτουργικό κόστος

1.9.1.3 Σύνθεση στα μικροκύματα

Το 1855 ο ο Robert Bunsen εφήυρε τον καυστήρα από όπου η ενέργεια από αυτήν την πηγή θερμότητας θα μπορούσε να εφαρμοστεί σε ένα δοχείο αντίδρασης με ένα συγκεκριμένο τρόπο. Ο καυστήρας Bunsen αργότερα αντικαταστάθηκε από το λουτρό λαδιού ή το ζεστό πιάτο ως πηγή εφαρμογής θερμότητας σε μια χημική αντίδραση. Τα τελευταία χρόνια, η θέρμανση χημικών αντιδράσεων με ενέργεια μικροκυμάτων έχει γίνει ένα όλο και πιο δημοφιλές θέμα στην επιστημονική κοινότητα. Από τις πρώτες δημοσιευμένες αναφορές σχετικά με τη χρήση της ακτινοβολίας μικροκυμάτων για τη διεξαγωγή χημικών οργανικών μετασχηματισμών από τις ομάδες Gedye, έχουν δημοσιευτεί περισσότερα από 5000 άρθρα σε αυτό το γρήγορο και συναρπαστικό πεδίο έως σήμερα. Γενικά πλέον αναφέρεται ως οργανική σύνθεση υποβοηθούμενη από μικροκύματα.

Τον πρώτο καιρό της χρήσης και της σύνθεσης στα μικροκύματα, τα πειράματα διεξήχθησαν συνήθως σε σφραγισμένα δοχεία Teflon ή γυαλί, σε φούρνο μικροκυμάτων οικιακής χρήσης χωρίς να διεξάγονται μετρήσεις θερμοκρασίας ή πίεσης. Οι φούρνοι μικροκυμάτων κουζίνας δεν έχουν σχεδιαστεί για τις δυσκολίες της εργαστηριακής χρήσης, με αποτέλεσμα τα οξέα και οι διαλύτες να διαβρώνουν τους εσωτερικούς χώρους γρήγορα. Επιπλέον δεν υπάρχουν έλεγχοι ασφαλείας. Τα αποτελέσματα ήταν συχνά βίαιες εκρήξεις λόγω της ταχείας ανεξέλεγκτης θέρμανσης οργανικών διαλυτών υπό κλειστές συνθήκες δοχείου.

Στη δεκαετία του 1990 αρκετές ομάδες άρχισαν να πειραματίζονται με χημεία μικροκυμάτων χωρίς διαλύτες (οι λεγόμενες αντιδράσεις ξηρού μέσου), οι οποίες εξαλείφουν τον κίνδυνο εκρήξεων. Στις συγκεκριμένες περιπτώσεις, τα αντιδραστήρια προσροφήθηκαν είτε σε ένα περισσότερο ή λιγότερο διαφανές ανόργανο υπόστρωμα μικροκυμάτων (δηλαδή σίλικα, αλουμίνα ή άργιλος) ή σε ένα ισχυρά απορροφητικό υπόστρωμα (δηλαδή γραφίτη), το οποίο μπορεί στη συνέχεια να έχει προσβληθεί με καταλύτη ή αντιδραστήριο.

Σε πολλά από τα δημοσιευμένα παραδείγματα, η θέρμανση με μικροκύματα έχει αποδειχθεί ότι μειώνει δραματικά τους χρόνους αντίδρασης, αυξάνει τις αποδόσεις του προϊόντος και αυξάνει την καθαρότητα του προϊόντος μειώνοντας τις ανεπιθύμητες παρενέργειες σε σύγκριση με τις συμβατικές μεθόδους θέρμανσης.

Η θέρμανση με μικροκύματα έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί πολύτιμη τεχνολογία στη σύνθεση, καθώς μπορεί συχνά να μειώσει δραματικά τους χρόνους αντίδρασης, συνήθως από ημέρες ή ώρες σε λεπτά ή ακόμη και δευτερόλεπτα. Μπορεί επίσης να παρέχει καθαρά προϊόντα σε ποσοτική απόδοση και επιλεκτικότητα. Πιο πρόσφατα, τα πλεονεκτήματα αυτής της ευνοϊκής τεχνολογίας εκμεταλλεύτηκαν στο πλαίσιο της ολικής σύνθεσης πολλαπλών σταδίων και της φαρμακευτικής χημείας / ανακάλυψης φαρμάκων και έχουν επίσης διεισδύσει σε σχετικούς τομείς όπως η σύνθεση πολυμερών, οι επιστήμες υλικών, η ναυοτεχνολογία και οι βιοχημικές διεργασίες. Η χρήση ακτινοβολίας μικροκυμάτων στη χημεία έχει γίνει έτσι μια τόσο δημοφιλής τεχνική στην επιστημονική κοινότητα που θα μπορούσε να υποτεθεί ότι, σε λίγα χρόνια, οι περισσότεροι χημικοί θα χρησιμοποιήσουν πιθανώς ενέργεια μικροκυμάτων για τη θέρμανση χημικών αντιδράσεων σε εργαστηριακή κλίμακα. Η δήλωση ότι, καταρχήν, οποιαδήποτε χημική αντίδραση που απαιτεί θερμότητα μπορεί να πραγματοποιηθεί υπό συνθήκες μικροκυμάτων έχει γίνει γενικά αποδεκτή ως γεγονός από την επιστημονική κοινότητα. [38]

1.9.1.4 Σύγκριση συμβατικής μεθόδου με σύνθεση στα μικροκύματα

Η χρήση ακτινοβολίας μικροκυμάτων για απλοποίηση και βελτίωση των κλασικών οργανικών αντιδράσεων έχει γίνει μια πολύ δημοφιλής μέθοδος επειδή συχνά οδηγεί σε υψηλές αποδόσεις, καθαρές αντιδράσεις και μικρότερους χρόνους αντίδρασης. Επιπλέον, η σύνθεση στα μικροκύματα θα μπορούσε επίσης να οδηγήσει σε διαφορετική μορφολογία μεμβράνης, προσανατολισμό, σύνθεση και συνεπώς διαφορετικά χαρακτηριστικά διαπερατότητας σε σύγκριση με αυτά που συντίθενται με συμβατική θέρμανση.

Η συμβατική θέρμανση (δηλαδή μεταφορά θερμότητας με αγωγή, συναγωγή και ακτινοβολία) έχει μια πηγή θερμότητας στο εξωτερικό και βασίζεται στη μεταφορά της θερμότητας στην επιφάνεια του υλικού και στη συνέχεια τη διοχέτευση της θερμότητας στο μέσο του υλικού. Σε σύγκριση με τη συμβατική θέρμανση, η διηλεκτρική θέρμανση με μικροκύματα έχει τα ακόλουθα πλεονεκτήματα για τη χημική σύνθεση (θερμικές επιδράσεις μικροκυμάτων):

1. Η εισαγωγή ενέργειας μικροκυμάτων σε μια χημική αντίδραση μπορεί να οδηγήσει σε πολύ υψηλότερους ρυθμούς θέρμανσης από αυτούς που επιτυγχάνονται συμβατικά.
2. Η ενέργεια μικροκυμάτων εισάγεται στον χημικό αντιδραστήρα από απόσταση χωρίς άμεση επαφή μεταξύ της πηγής ενέργειας και των αντιδρώντων χημικών.
3. Είναι ογκομετρική και στιγμιαία (ή ταχεία) θέρμανση χωρίς επιδράσεις διάχυσης τοίχου ή θερμότητας.
4. Μπορεί να πραγματοποιήσει επιλεκτική θέρμανση επειδή τα χημικά και τα υλικά περιορισμού για χημικές αντιδράσεις δεν αλληλεπιδρούν εξίσου με τα μικροκύματα.

5. Τα «καυτά σημεία (hot points)» που παράγονται στα τοπικά όρια από ανακλάσεις και διαθλάσεις μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα ένα φαινόμενο «υπερθέρμανσης», το οποίο μπορεί να περιγραφεί καλύτερα ως τοπική υπερθέρμανση και είναι συγκρίσιμο με τον αργοπορημένο βρασμό των υπερθέρμανσης υγρών υπό συμβατικές συνθήκες. [45]

Η συσκευή μικροκυμάτων Milestone Start Synth Microwave χρησιμοποιήθηκε για τη σύνθεση όλων των ενώσεων και φαίνεται παρακάτω μαζί με ένα παράδειγμα διαγράμματος μετά τη λήξη της σύνθεσης μιας ένωσης.



Εικόνα 11 : συσκευή μικροκυμάτων
Milestone Start Synth Microwave



Εικόνα 12 : διαγραμματική απεικόνιση
της πορείας σύνθεσης μιας ένωσης

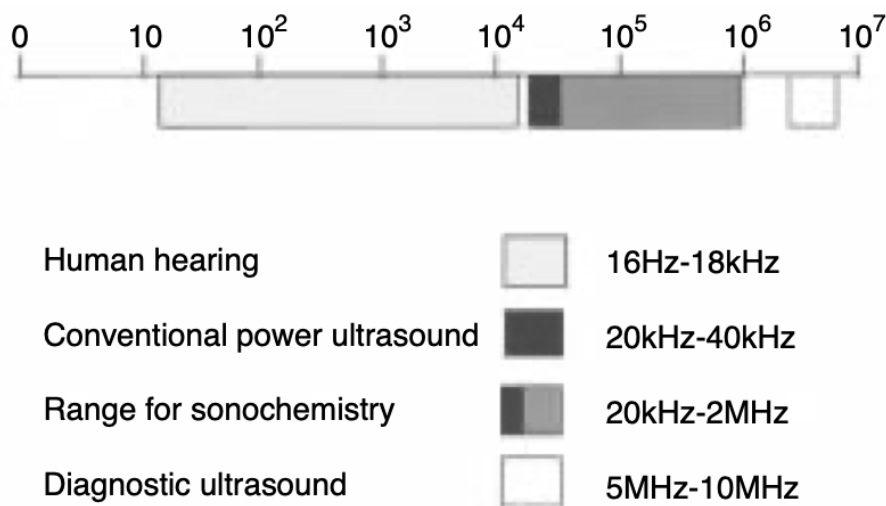
1.9.2 Υπέρηχοι

Η χρήση υπερήχων στη χημεία (sonochemistry - ηχοχημεία) προσφέρει στον κλάδο της συνθετικής χημείας μια μέθοδο χημικής ενεργοποίησης που έχει ευρείες εφαρμογές και χρησιμοποιεί εξοπλισμό που είναι σχετικά φθηνός. Η κινητήρια δύναμη για τη χρήση υπερήχων είναι η σπηλαίωση και έτσι μια γενική απαίτηση είναι τουλάχιστον μία από τις φάσεις του μείγματος της αντίδρασης να είναι υγρή. Όταν ξεκίνησε η εργαστηριακή έρευνα στη χημεία με χρήση υπερήχων φαίνεται ότι ήταν κυρίως μια μέθοδος έναρξης αδιάλλακτων αντιδράσεων, ιδίως εκείνων που εξαρτώνται από την ενεργοποίηση μεταλλικών ή στερεών αντιδραστηρίων. Η ανάπτυξή της τα τελευταία 15 χρόνια όμως αποκάλυψε ότι έχει πολύ ευρύτερη εφαρμογή από αυτήν και επίσης ότι παρουσιάζει μια σημαντική επιστημονική πρόκληση για την κατανόηση του υποκείμενου φυσικού φαινομένου της ακουστικής σπηλαίωσης. Ο συνεχώς αυξανόμενος αριθμός εφαρμογών της χημείας με χρήση υπερήχων στη σύνθεση έχει καταστήσει το θέμα ελκυστικό για πολλούς εμπειρογνώμονες και το ενδιαφέρον έχει εξαπλωθεί πέρα από τα ακαδημαϊκά εργαστήρια, στη βιομηχανία και τη χημική μηχανική.

Υπάρχει μια σειρά εφαρμογών για τις χρήσεις υπερήχων στη χημεία που περιλαμβάνουν τη σύνθεση, την προστασία του περιβάλλοντος (την καταστροφή τόσο των βιολογικών όσο και των χημικών ρύπων) και τη μηχανική διεργασία (βελτιωμένη εκχύλιση, κρυστάλλωση, ηλεκτρολυτική επίστρωση και νέες μέθοδοι στην τεχνολογία πολυμερών).

1.9.2.1 Θεμελιώδεις πτυχές

Ο υπέρηχος ορίζεται ως ήχος της συχνότητας πέραν αυτής στην οποία μπορεί να ανταποκριθεί το ανθρώπινο αυτί. Το φυσιολογικό εύρος της ακοής είναι μεταξύ 16 Hz με περίπου 18 kHz και ο υπέρηχος θεωρείται γενικά ότι κυμαίνεται μεταξύ 20 kHz και πέραν των 100 MHz. Η χημεία με χρήση υπερήχων χρησιμοποιεί γενικά συχνότητες μεταξύ 20 και 40 kHz, επειδή αυτό είναι το εύρος που χρησιμοποιείται στον κοινό εργαστηριακό εξοπλισμό. Ωστόσο, δεδομένου ότι η ακουστική σπηλαιώση μπορεί να δημιουργηθεί πολύ πιο πάνω από αυτές τις συχνότητες, οι πρόσφατες έρευνες για τη χημεία με χρήση υπερήχων χρησιμοποιούν πολύ ευρύτερο εύρος. Ο υπέρηχος υψηλής συχνότητας από περίπου 5 MHz και άνω δε δημιουργεί σπηλαιώση και αυτό είναι το εύρος συχνοτήτων που χρησιμοποιείται στην ιατρική απεικόνιση.



Εικόνα 13 : Εύρος συχνοτήτων ήχου

Μια από τις πρώτες αρχές της ηχοχημείας ήταν ότι είναι ιδιαίτερα καλή στην υποβοήθηση αντιδράσεων που περιλαμβάνουν στερεά αντιδραστήρια. Αυτό είναι γενικά αλλά όχι αποκλειστικά σωστό. Ορισμένες ομάδες προσπάθησαν να κατανοήσουν τις βασικές αρχές της ηχοχημείας προκειμένου να είναι σε θέση να προβλέψουν ποιος τύπος αντίδρασης θα ήταν πιο ευαίσθητος σε υπερήχους. Ως αποτέλεσμα αυτών των προσπαθειών προσδιορίστηκαν ορισμένες κατευθυντήριες γραμμές. Μια εμπειρική ταξινόμηση των ηχοχημικών αντιδράσεων σε τρεις τύπους προτάθηκε από τον J.-L. Luche και βασίστηκε στα καθαρά χημικά αποτελέσματα που προκαλούνται από σπηλαιώση. Άλλες (μηχανικές) επιπτώσεις της κατάρρευσης φυσαλίδων σπηλαιώσης (π.χ. γαλακτωματοποίηση) θεωρήθηκαν φυσικές παρά χημικές και κρίθηκαν ως «ψευδείς» ηχοχημικές. Αυτές οι λεγόμενες «ψευδείς» επιδράσεις είναι συχνά σημαντικές και έχουν συμπεριληφθεί στην ακόλουθη ερμηνεία των τριών αρχικών τύπων αντίδρασης που είναι επιρρεπείς σε ηχοχημική ενίσχυση.

Τύπος 1 :

Ομογενή συστήματα που προχωρούν μέσω ριζικών ή ριζικών ιόντων. Αυτό συνεπάγεται ότι οι υπέρηχοι μπορούν να επηρεάσουν αντιδράσεις που προχωρούν μέσω ριζών και περαιτέρω και ότι είναι απίθανο να επηρεάσουν ιονικές αντιδράσεις.

Τύπος 2 :

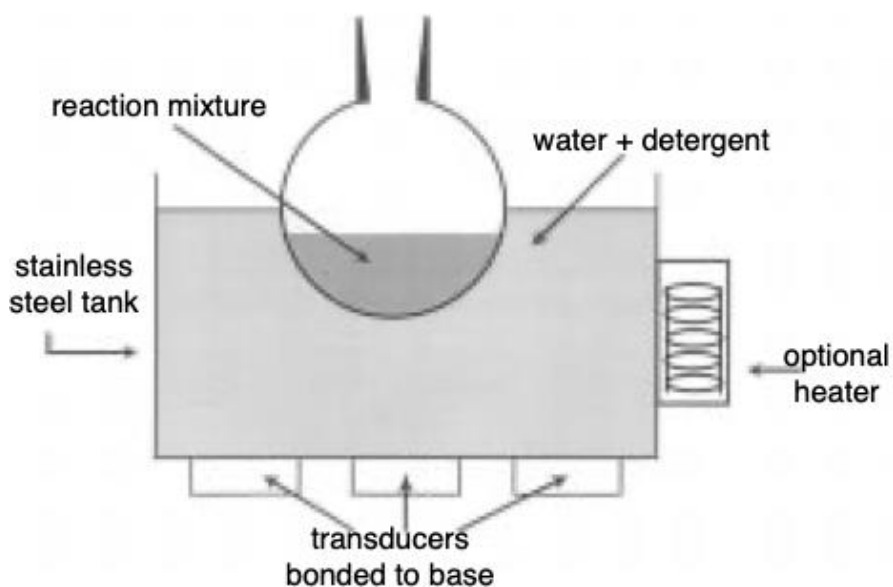
Ετερογενή συστήματα που προχωρούν μέσω ιοντικών ενδιάμεσων. Εδώ η αντίδραση επηρεάζεται κυρίως μέσω των μηχανικών επιδράσεων της σπηλαίωσης όπως καθαρισμός επιφάνειας, μείωση μεγέθους σωματιδίων και βελτιωμένη μεταφορά μάζας. Αυτό είναι που μερικές φορές αναφέρεται ως «ψεύτικη ηχοχημεία».

Τύπος 3 :

Ετερογενείς αντιδράσεις που περιλαμβάνουν μια ριζική οδό ή έναν μικτό μηχανισμό, δηλαδή ρίζες και ιόντα. Οι ριζικές αντιδράσεις θα ενισχυθούν χημικά με υπέρηχους, αλλά το γενικό μηχανικό αποτέλεσμα που αναφέρεται παραπάνω μπορεί επίσης να εφαρμοστεί. Εάν οι ριζικοί και ιοντικοί μηχανισμοί οδηγούν σε διαφορετικά προϊόντα, ο υπέρηχος πρέπει να ευνοεί τη ρίζα και αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει σε αλλαγή της φύσης των προϊόντων αντίδρασης.

1.9.2.2 Λουτρό υπερήχων

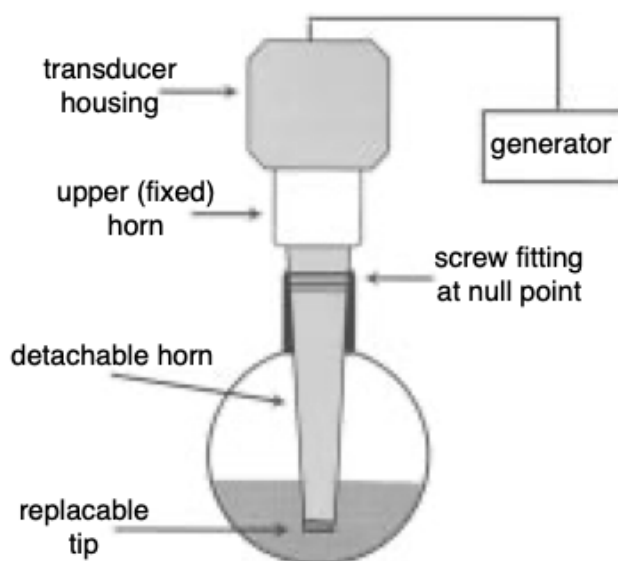
Το απλό λουτρό υπερήχων είναι μακράν η πιο ευρέως διαθέσιμη και φθηνότερη πηγή υπερήχων ακτινοβολίας σε ένα εργαστήριο χημείας. Αν και είναι εφικτό να χρησιμοποιηθεί το ίδιο το λουτρό ως δοχείο αντίδρασης, σπανίως γίνεται λόγω προβλημάτων που σχετίζονται με τη διάβρωση των τοιχωμάτων του λουτρού και τον περιορισμό των τυχόντων εξελισσόμενων ατμών και αερίων. Η κανονική χρήση επομένως περιλαμβάνει τη βύθιση των τυπικών γυάλινων δοχείων αντίδρασης μέσα στο λουτρό που παρέχει μια κατανομή ενέργειας σε όλη την αντίδραση. Το δοχείο αντίδρασης δεν χρειάζεται οποιαδήποτε ειδική προσαρμογή, μπορεί να τοποθετηθεί στο λουτρό κατευθείαν έτσι ώστε η πίεση μπορεί να διατηρηθεί εύκολα σε όλη την αντίδραση. Η ποσότητα ενέργειας η οποία φθάνει στην αντίδραση μέσω των τοιχωμάτων του δοχείου είναι χαμηλή - κανονική μεταξύ 1 και 5 W cm⁻².



Εικόνα 14 : Το λουτρό υπερήχων καθαρισμού στη χημεία με χρήση υπερήχων

1.9.2.3 Probe υπερήχων

Αυτή η συσκευή επιτρέπει την εισαγωγή ακουστικής ενέργειας απευθείας στο σύστημα αντί να βασίζεται στη μεταφορά της μέσω του νερού μιας δεξαμενής και των τοιχωμάτων του δοχείου αντίδρασης. Η ισχύς αυτών των συστημάτων είναι ελεγχόμενη και το μέγιστο μπορεί να είναι αρκετές εκατοντάδες $W\ cm^{-2}$. Το σύστημα probe υπερήχων είναι ακριβότερο από το λουτρό και είναι ελαφρώς λιγότερο βολικό στη χρήση, επειδή χρειάζονται ειδικές σφραγίδες εάν το probe πρόκειται να χρησιμοποιηθεί σε αντιδράσεις που περιλαμβάνουν παλινδρόμηση, αδρανή ατμόσφαιρα ή πιέσεις μεγαλύτερες (ή μικρότερες) του περιβάλλοντος. ^[39]



Εικόνα 15 : Το σύστημα υπερήχων probe στη χημεία με χρήση υπερήχων

1.9.2.4 Σύγκριση συμβατικής μεθόδου με υπέρηχους

Οι χημικές εφαρμογές του υπερήχου, «Sonochemistry», έχουν γίνει ένα συναρπαστικό νέο πεδίο έρευνας κατά την τελευταία δεκαετία. Ο υπέρηχος χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο στην οργανική σύνθεση τα τελευταία χρόνια. Ένας μεγάλος αριθμός οργανικών αντιδράσεων μπορεί να πραγματοποιηθεί σε υψηλότερη απόδοση, μικρότερο χρόνο αντίδρασης και ήπιες συνθήκες υπό υπερηχητική ακτινοβολία. Σε σύγκριση με τις συμβατικές μεθόδους, τα κύρια πλεονεκτήματα της παρούσας διαδικασίας είναι ηπιότερες συνθήκες, μικρότερος χρόνος αντίδρασης και υψηλότερες αποδόσεις. Η χρήση υπερήχων έχει πολλά πλεονεκτήματα έναντι άλλων παραδοσιακών μεθόδων: παραγωγή σφαιρικών σωματιδίων μεγέθους μικρού ή υπομικρονίου, υψηλή καθαρότητα προϊόντος, συνεχής λειτουργία και ευκολία ελέγχου της σύνθεσης.

Τα πλεονεκτήματα της χρήσης υπερήχων στη χημεία έναντι των συμβατικών μεθόδων στη σύνθεση μεταλλικών οξειδίων, συμπεριλαμβανομένης της πιο ομοιόμορφης κατανομής μεγέθους, υψηλότερης επιφάνειας, ταχύτερου χρόνου αντίδρασης και βελτιωμένης καθαρότητας φάσης, έχουν αναγνωρισθεί από πολλές ερευνητικές ομάδες. Η παρασκευή μεταλλικών οξειδίων με υπέρηχους επεκτάθηκε περαιτέρω στη σύνθεση μεσοπόρων (δηλαδή πόρων με διάμετρο μεταξύ 2 και 50 nm) μεταλλικών οξειδίων. Έχει αποδειχθεί από αρκετές ερευνητικές ομάδες ότι η υπερηχητική ακτινοβολία μειώνει σημαντικά το χρόνο αντίδρασης sol-gel που απαιτείται για τη συναρμολόγηση των μεσοδομών σε μερικές ώρες. Λαμβάνοντας υπόψη ότι οι χρόνοι αντίδρασης που απαιτούνται στις συμβατικές μεθόδους είναι συχνά αρκετές ημέρες, μια τέτοια σημαντική μείωση του χρόνου αντίδρασης μπορεί να έχει μεγάλο όφελος. [46],[47]

1.10 Μέθοδοι ταυτοποίησης

1.10.1 Φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NMR)

Η φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NMR) είναι η πολυτιμότερη φασματοσκοπική τεχνική που έχουν στη διάθεση τους οι οργανικοί χημικοί. Είναι η πρώτη μέθοδος προσδιορισμού της δομής των μορίων, προς την οποία στρέφονται για να αντλήσουν πληροφορίες.

Η φασματομετρία μάζας (MS) παρέχει πληροφορίες για το μοριακό τύπο μιας ένωσης, ενώ με τη φασματοσκοπία υπεράυθρου (IR) ταυτοποιούνται οι λειτουργικές ομάδες. Η φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού συμπληρώνει αυτές τις δύο τεχνικές, «χαρτογραφώντας» το σκελετό ενός οργανικού μορίου με τους άνθρακες και τα υδρογόνα του. Συνδυαζόμενες, η φασματομετρία μάζας και οι φασματοσκοπίες IR και NMR, καθιστούν δυνατό τον προσδιορισμό της δομής ακόμη και εξαιρετικά περίπλοκων μορίων.

Ο πυρηνικός μαγνητικός συντονισμός (NMR) χρησιμοποιεί κύματα ραδιοσυχνοτήτων για να αποκαλύψει πληροφορίες σχετικά με μαγνητικούς πυρήνες. Δεδομένου ότι η λέξη «φασματοσκοπία» περιγράφει οποιαδήποτε τεχνική στην οποία η ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία χρησιμοποιείται για τον εντοπισμό ατόμων, η φασματοσκοπία NMR είναι μόνο μία από μια σειρά φασματοσκοπικών μεθόδων στην καθημερινή βιολογική χρήση.

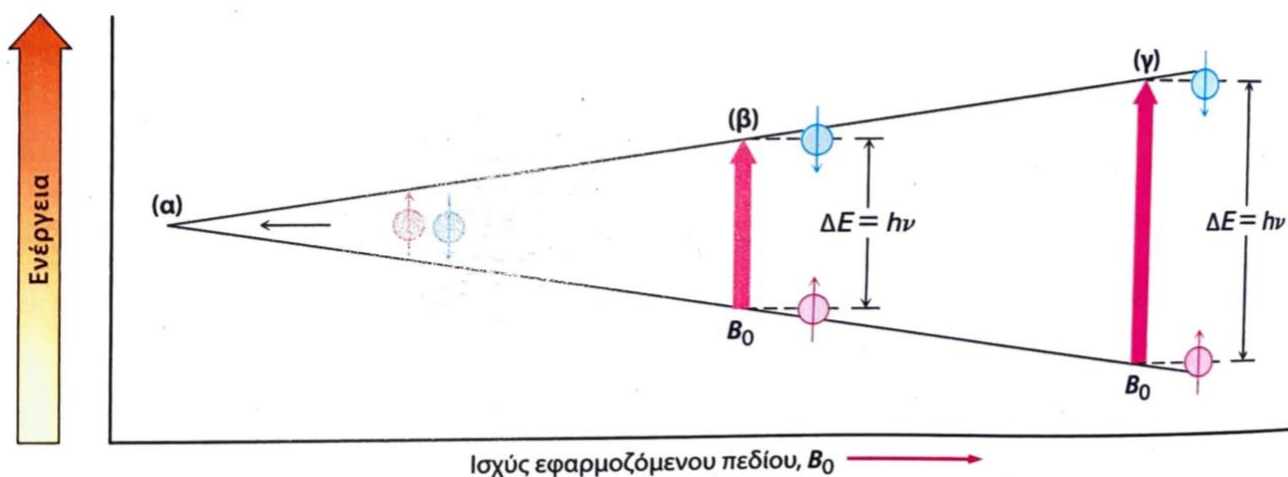
Το NMR διαφέρει από άλλες μορφές φασματοσκοπίας με τρεις σημαντικούς τρόπους :

1. Πρώτον, το NMR εξετάζει πώς κατανέμονται οι πυρήνες ενός συγκεκριμένου, επιλεγμένου από το χρήστη, χημικού στοιχείου μεταξύ των μορίων ενός δείγματος, δίνοντας στο NMR ένα ευρύτερο φάσμα στόχων συγκριτικά με τις περισσότερες φασματοσκοπικές τεχνικές.
2. Δεύτερον, τα σήματα NMR είναι ευαίσθητα στο τοπικό περιβάλλον των υπό παρακολούθηση πυρήνων, παρέχοντας ένα εργαλείο που μπορεί να ανιχνεύσει το χημικό και φυσικό περιβάλλον ενός ατόμου και το οποίο μπορεί να αποκαλύψει περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το δείγμα που αναλύεται συγκριτικά με τις άλλες φασματοσκοπικές τεχνικές.
3. Τρίτον, το NMR είναι πολύ πιο διεισδυτικό – αλλά λιγότερο βλαβερό - από άλλες μορφές φασματοσκοπίας.

Πολλά είδη πυρήνων συμπεριφέρονται σαν να περιστρέφονται γύρω από κάποιον άξονα. Καθώς είναι θετικά φορτισμένοι, οι ιδιοπεριστρεφόμενοι πυρήνες δρουν ως μικροσκοπικοί μαγνήτες και κατά συνέπεια μπορούν να αλληλοεπιδράσουν με ένα εξωτερικό μαγνητικό πεδίο (B_0). Δε συμπεριφέρονται όλοι οι πυρήνες κατ' αυτό τον τρόπο, όμως τόσο το πρωτόνιο (^1H) όσο και ο πυρήνας του ^{13}C διαθέτουν spin (ιδιότητα αυτοστροφορμής). Το συνηθέστερο ισότοπο του άνθρακα, ο ^{12}C , όμως, δε διαθέτει spin. Απουσία εξωτερικού μαγνητικού πεδίου, τα spin των μαγνητικών πυρήνων προσανατολίζονται τυχαία. Όταν, όμως, ένα δείγμα που περιέχει αυτούς τους πυρήνες τοποθετηθεί ανάμεσα στους πόλους ενός ισχυρού μαγνήτη, τότε οι πυρήνες αποκτούν συγκεκριμένες προσανατολισμούς. Ένας ιδιοπεριστρεφόμενος πυρήνας ^1H ή ^{13}C μπορεί να αποκτήσει τέτοιο προσανατολισμό, ώστε το δικό του εξαιρετικά μικρό μαγνητικό πεδίο να διαταχθεί είτε παράλληλα είτε αντιπαράλληλα προς το εξωτερικό πεδίο. Οι δύο προσανατολισμοί δεν έχουν την ίδια ενέργεια και συνεπώς δεν είναι εξίσου πιθανοί. Ο παράλληλος προσανατολισμός είναι ελαφρώς χαμηλότερης ενέργειας κατά μία ποσότητα που εξαρτάται από την ισχύ του εξωτερικού πεδίου, γεγονός που ευνοεί ελάχιστα αυτή την κατάσταση spin έναντι του αντιπαράλληλου προσανατολισμού.

Αν οι προσανατολισμένοι πυρήνες ακτινοβοληθούν με ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία κατάλληλη συχνότητας, λαμβάνει χώρα απορρόφηση ενέργειας και η κατάσταση χαμηλότερης ενέργειας μεταβαίνει στην κατάσταση υψηλότερης ενέργειας, γίνεται δηλαδή «αναστροφή spin». Όταν συμβεί αυτή η αναστροφή, οι μαγνητικοί πυρήνες συντονίζονται με την εφαρμοζόμενη ακτινοβολία και έτσι προκύπτει και ο όρος πυρηνικός μαγνητικός συντονισμός.

Η ακριβής συχνότητα που απαιτείται για το συντονισμό εξαρτάται από την ένταση του εξωτερικού μαγνητικού πεδίου και το είδος του πυρήνα, όσο και από το ηλεκτρονιακό του περιβάλλον. Αν εφαρμοστεί ένα πολύ ισχυρό μαγνητικό πεδίο, η ενεργειακή διαφορά μεταξύ των δύο καταστάσεων spin καθίσταται μεγαλύτερη, όποτε απαιτείται ακτινοβολία υψηλότερης συχνότητας για να επιτευχθεί αναστροφή του spin. Αν εφαρμοσθεί ασθενέστερο μαγνητικό πεδίο, απαιτείται λιγότερη ενέργεια για να πραγματοποιηθεί μετάβαση μεταξύ των πυρηνικών διατάξεων του spin.



Εικόνα 16 : Ενεργειακή διαφορά μεταξύ των καταστάσεων πυρηνικού spin που εξαρτάται από την ισχύ του εφαρμοζόμενου μαγνητικού πεδίου

Οι πυρήνες ^1H ή ^{13}C δεν είναι οι μοναδικοί στους οποίους εκδηλώνεται το φαινόμενο του NMR. Όλοι οι πυρήνες με περιττό αριθμό πρωτονίων και όλοι οι πυρήνες με περιττό αριθμό νετρονίων έχουν μαγνητικές ιδιότητες. Μόνο οι πυρήνες με άρτιο αριθμό πρωτονίων και νετρονίων δεν έχουν μαγνητικές ιδιότητες. Παρακάτω ακολουθεί πίνακας με τη συμπεριφορά ορισμένων συνηθισμένων πυρήνων, στη φασματοσκοπία NMR.

Πίνακας 7 : Συμπεριφορά συνηθισμένων πυρήνων στη φασματοσκοπία NMR

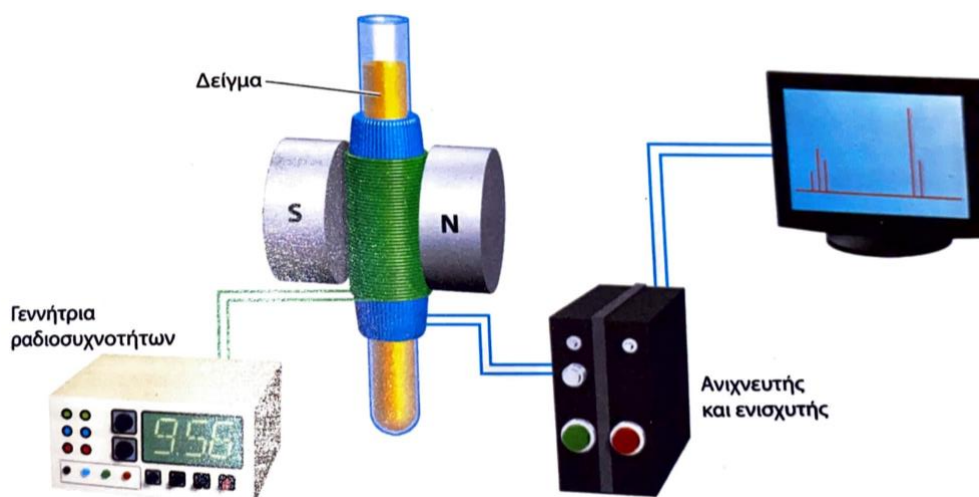
Μαγνητικοί πυρήνες	Μη μαγνητικοί πυρήνες
^1H	^{12}C
^{13}C	^{16}O
^2H	^{32}S
^{14}N	
^{19}F	
^{31}P	

1.10.1.1 Οργανολογία

Η διαδικασία εισαγωγής της ουσίας μέσα στο φασματόμετρο NMR έχει ως εξής :

Ένα οργανικό δείγμα διαλύεται σε κατάλληλο διαλύτη (συνήθως δευτεριωμένο χλωροφόρμιο, CDCl_3) και τοποθετείται σε ένα λεπτό γυάλινο σωλήνα, ανάμεσα στους πόλους ενός μαγνήτη. Το ισχυρό μαγνητικό πεδίο αναγκάζει τους πυρήνες ^1H και ^{13}C να ευθυγραμμιστούν με κάποιον από τους δύο δυνατούς προσανατολισμούς και το δείγμα ακτινοβολείται με ενέργεια rf. Εάν η συχνότητα αυτής ακτινοβολίας διατηρείται σταθερή, ενώ μεταβάλλεται η ισχύς του εφαρμοζόμενου μαγνητικού πεδίου, κάθε είδος πυρήνα συντονίζεται σε ελαφρώς διαφορετική ισχύει πεδίου. Ένας ευαίσθητος ανιχνευτής καταγράφει την απορρόφηση ενέργειας rf και στη συνέχεια το ηλεκτρονικό της σήμα ενισχύεται και εμφανίζεται ως κορυφή.

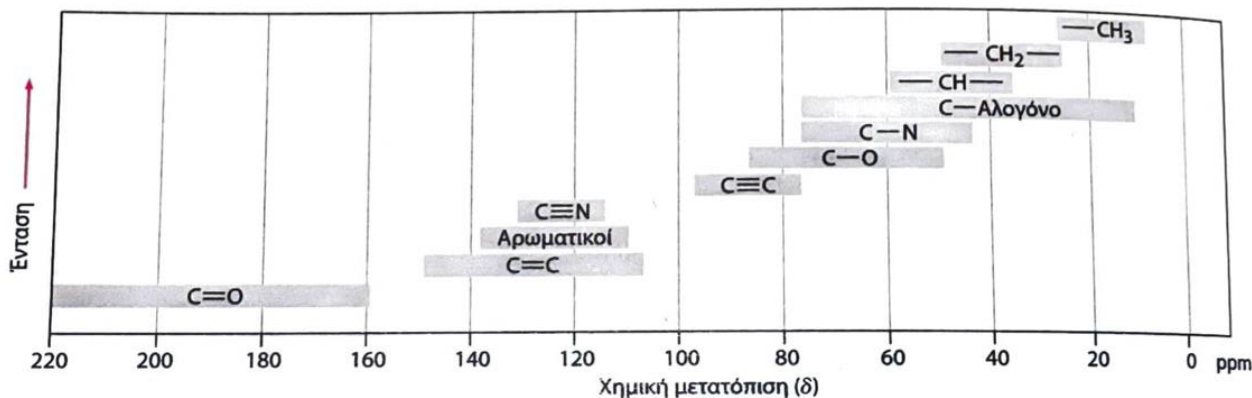
Παρακάτω απεικονίζεται η αρχή λειτουργίας ενός τυπικού φασματόμετρου NMR.



Εικόνα 17 : Σχηματική λειτουργία ενός φασματόμετρου NMR

1.10.1.2 Χαρακτηριστικά της φασματοσκοπίας ^{13}C NMR

Στην απλούστερη της μορφή, η φασματοσκοπία ^{13}C NMR προσφέρει τη δυνατότητα να απαριθμηθούν τα διαφορετικά άτομα άνθρακα σε ένα μόριο. Οι περισσότερες απορροφήσεις ^{13}C εντοπίζεται μεταξύ 0 και 220 ppm αριστερά του TMS, και η ακριβής χημική μετατόπιση κάθε πυρήνα ^{13}C εξαρτάται από το ηλεκτρονιακό του περιβάλλον στο μόριο. Στην παρακάτω εικόνα φαίνεται ο συσχετισμός των χημικών μετατοπίσεων με το ηλεκτρονιακό περιβάλλον των πυρήνων.



Εικόνα 18 : Συσχετισμοί χημικής μετατόπισης στη φασματοσκοπία ^{13}C NMR

Σε γενικές γραμμές οι παράγοντες που καθορίζουν τις χημικές μετατοπίσεις είναι περίπλοκοι. Μια γενική τάση είναι ότι χημική μετατόπιση ενός άνθρακα επηρεάζεται από την ηλεκτραρνητικότητα των γειτονικών του ατόμων. Άνθρακες συνδεδεμένοι με οξυγόνο, άζωτο ή αλογόνο απορροφούν σε χαμηλότερο πεδίο (αριστερότερα) σε σχέση με τους τυπικούς άνθρακες των αλκανίων. Καθώς τα ηλεκτραρνητικά άτομα ελαττώνουν, λόγω επαγωγικού φαινομένου, την ηλεκτρονιακή πυκνότητα στα γειτονικά τους άτομα άνθρακα, προκαλούν αποπροστασία, οπότε οι άνθρακες αυτοί συντονίζονται τα χαμηλότερα πεδία.

Ένας ακόμα παράγοντας που καθορίζει τη χημική μετατόπιση είναι η διαμαγνητική ανισοτροπία των π-συστημάτων. Τα ηλεκτρόνια έχουν επίσης spin, άρα έχουν το δικό τους τοπικό μαγνητικό πεδίο. Έτσι, η κατανομή ή η κυκλοφορία των ηλεκτρονίων σε ένα μόριο επίσης επηρεάζει τη χημική μετατόπιση των υδρογόνων ή/και των ανθράκων του. Μια άλλη γενική τάση είναι ότι οι άνθρακες με υβριδισμό sp^3 απορροφούν γενικά στην περιοχή από 0 έως 90 δ, ενώ άνθρακες με υβριδισμό sp^2 απορροφούν στην περιοχή από 100 έως 220 δ. Οι καρβονυλικοί άνθρακες ($\text{C}=\text{O}$) είναι ιδιαίτερα εμφανείς στα φάσματα ^{13}C NMR και εντοπίζονται πάντοτε στα αριστερά, στην περιοχή από 170 έως 220 δ.

1.10.2 Φασματοσκοπία μάζας (MS)

Η φασματομετρία μάζας είναι μια αναλυτική τεχνική που χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό της μάζας ατόμων ή μορίων. Μέσω του κατακερματισμού των ιόντων, δίνει επίσης δομικές πληροφορίες. Η χρήση της φασματομετρίας μάζας ξεκίνησε στα πρώτα χρόνια του περασμένου αιώνα. Χρησιμοποιήθηκε αρχικά για τον προσδιορισμό της ατομικής μάζας των στοιχείων. Αυτές οι μετρήσεις έδειξαν ότι ορισμένα στοιχεία εμφάνισαν αρκετές μάζες. Αυτό οδήγησε στην ανακάλυψη ισοτόπων και η φασματομετρία μάζας χρησιμοποιήθηκε στη συνέχεια για τον προσδιορισμό όλων των ισοτόπων κάθε στοιχείου. Σήμερα γίνεται το αντίστροφο: οι μάζες προσδιορίζονται και χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της στοιχειακής σύνθεσης των ανόργανων ενώσεων. Τα μόρια (συστατικά) ενός δείγματος μετατρέπονται σε ταχύτατα κινούμενα ιόντα και στη συνέχεια διαχωρίζονται σε σχέση με το λόγο της μάζας προς το φορτίο τους (m/z).

Χαρακτηριστικά στοιχεία:

- i. Πολύ υψηλή ευαισθησία, που φτάνει έως τα 10^{-18} M (attomolar range).
- ii. Μεγάλη ακρίβεια μέτρησης, των σχετικών μοριακών μαζών, γεγονός που επιτρέπει την απόλυτη ταυτοποίηση ενώσεων ακόμη και σε πολύ χαμηλές ποσότητες (10^{-12} g).
- iii. Θεωρητικά δρα σαν καθολικός ανιχνευτής (universal detector) και επομένως, εφαρμόζεται για την ανάλυση οποιασδήποτε ένωσης.
- iv. Δυνατότητα εύρεσης δομής αγνώστων ενώσεων, η οποία έχει βρει μεγάλη εφαρμογή στις τεχνολογίες -omics καθώς επιτυγχάνει αποδοτική εύρεση δομής πεπτιδίων, πρωτεϊνών, νουκλεοτιδίων.

Μειονεκτήματα μεθόδου:

- i. Το μεγάλο κόστος της αγοράς της οργανολογίας, η συντήρηση της και η λειτουργία των οργάνων.
- ii. Μεγάλος βαθμός εξειδίκευσης του χρήστη.

Πληροφορίες που λαμβάνονται από τη φασματοσκοπία μάζας:

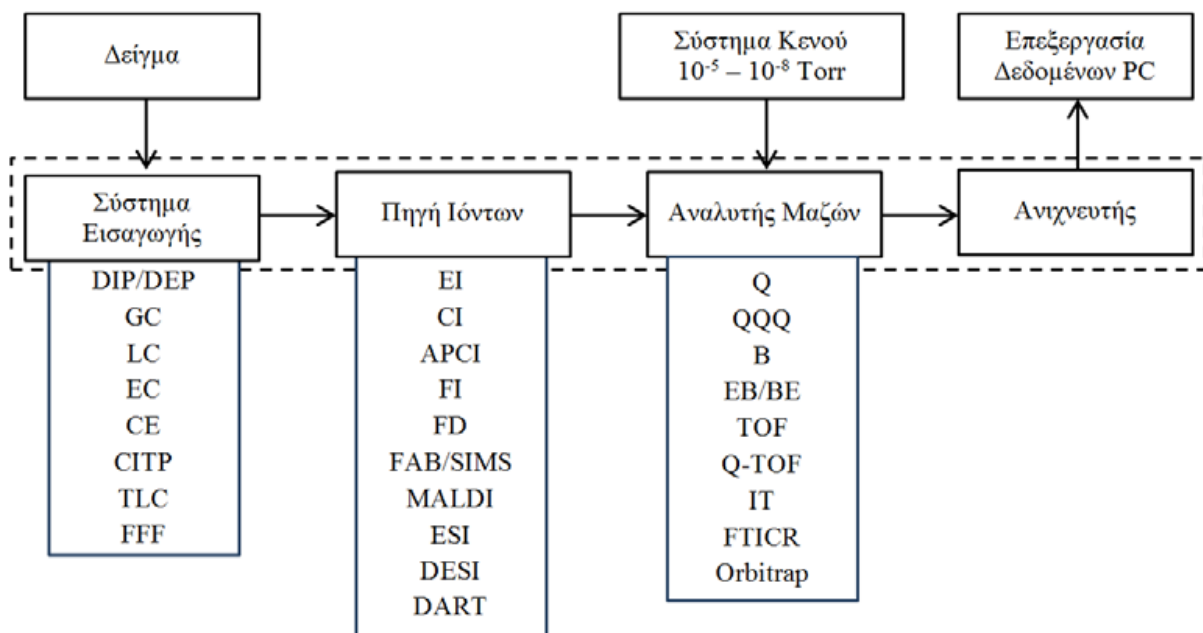
- i. Ταυτοποίηση ενώσεων σε πολύπλοκα μείγματα
- ii. Ποσοτικοποίηση ενώσεων σε πολύπλοκα μείγματα
- iii. Ακριβές μοριακό βάρος
- iv. Δομικές πληροφορίες ενώσεων (ανόργανων, οργανικών και βιολογικών μορίων)

Οι γενικές αρχές της φασματομετρίας των μαζών αποτελούνται από τρία βήματα. Αρχικά, δημιουργούνται ιόντα, δηλαδή τα εισερχόμενα συστατικά μετατρέπονται σε ιόντα. Στη συνέχεια, αναλύεται η μάζα και διαχωρίζονται τα ιόντα ανάλογα με το m/z . Τέλος, ανιχνεύονται τα ιόντα, ο ανιχνευτής συλλαμβάνει τα διαχωριζόμενα ιόντα και τα μετατρέπει σε ηλεκτρικό σήμα. Ο φασματογράφος μαζών είναι ένα όργανο που τεμαχίζει την ουσία που μελετάται παράγοντας ιόντα. Τα ιόντα αυτά επιταχύνονται με τη βοήθεια ισχυρού ηλεκτρικού ή μαγνητικού πεδίου και συλλέγονται από τον ανιχνευτή ανάλογα με το μοριακό τους βάρος.

1.10.2.1 Οργανολογία

Ένας τυπικός φασματογράφος μαζών αποτελείται από τα εξής επιμέρους τμήματα:

1. Το σύστημα της εισαγωγής του δείγματος. Τις περισσότερες φορές το δείγμα εισάγεται στην αέρια ή την υγρή μορφή.
2. Την πηγή ιόντων, όπου τα εισερχόμενα συστατικά μετατρέπονται σε ιόντα. Συχνά το σύστημα εισαγωγής συνενώνεται με την πηγή ιόντων.
3. Τον αναλυτή μαζών. Εδώ λαμβάνει χώρα ο διαχωρισμός των ιόντων ανάλογα με το m/z τους.
4. Τον ανιχνευτή που συλλαμβάνει τα διαχωριζόμενα ιόντα και τα μετατρέπει σε ηλεκτρικό σήμα.
5. Το σύστημα κενού. Ο φασματογράφος βρίσκεται υπό κενό το οποίο δημιουργείται από εσωτερικές και εξωτερικές αντλίες κενού.
6. Τον ηλεκτρονικό υπολογιστή με κατάλληλο λογισμικό.



Εικόνα 19 : Σχηματικό διάγραμμα των τμημάτων ενός φασματογράφου μαζών με τις συντομογραφίες των κυριότερων τεχνικών κάθε σταδίου

1.10.3 Φασματοσκοπία υπέρυθρου (IR)

Η υπέρυθη φασματομετρία είναι μία αναλυτική μέθοδος η οποία χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό χαρακτηριστικών ομάδων κυρίως σε οργανικές ενώσεις. Η μέθοδος βασίζεται στην απορρόφηση Infra-Red ακτινοβολίας από μόρια με μόνιμα ή παροδικά ηλεκτρικά δίπολα που διεγείρονται σε υψηλότερες στάθμες δόνησης η περιστροφής με τέτοιο τρόπο ώστε να πραγματοποιηθεί ποιοτική ανάλυση του δείγματος με ταυτοποίηση δομής μορίου. Τα φασματόμετρα εκπέμπουν ακτινοβολία στη μέση υπέρυθη περιοχή του ηλεκτρομαγνητικού φάσματος με κυματαριθμό $400-4000\text{ cm}^{-1}$. Είναι γνωστό βέβαια πως η περιοχή $400-1500\text{ cm}^{-1}$ αποτελεί την περιοχή απορρόφησης μορίου ενώ στα $1500-4000\text{ cm}^{-1}$ εμφανίζονται οι χαρακτηριστικές ομάδες.

Τα δείγματα μπορεί να είναι είτε στερεά (π.χ. λεπτά διαμορφωμένα φιλμ, παστίλιες με μικρή ποσότητα δείγματος και περίσσεια KBr), είτε σε υγρή μορφή (π.χ. υμένες διαφόρου πάχους), είτε σε αέρια μορφή (π.χ. κυψελίδες μεγάλου εύρους). Η υπέρυθη περιοχή του φάσματος (IR), περιλαμβάνει ακτινοβολίες, των οποίων οι κυματαριθμοί κυμαίνονται από 12.800 έως 10 cm^{-1} ή τα μήκη κύματος τους από $0,78$ έως $1000\text{ }\mu\text{m}$. Από την πλευρά τόσο των εφαρμογών όσο και της οργανολογίας, το φάσμα υπέρυθρου, συνήθως χωρίζεται σε εγγύς, μέσο και άπω υπέρυθρο. Οι τεχνικές και οι εφαρμογές των μεθόδων που στηρίζονται στις τρεις φασματικές περιοχές IR διαφέρουν σημαντικά.

Τα φάσματά απορρόφησης, εκπομπής και ανάκλασης υπέρυθρου των διαφόρων ουσιών μπορούν να ερμηνευτούν θεωρώντας ότι οφείλονται σε μια ποικιλία ενεργειακών μεταβολών. Οι μεταβολές αυτές είναι αποτέλεσμα μεταπτώσεων των μορίων από μια δονητική ή μια περιστροφική ενεργειακή κατάσταση σε μια άλλη. Στο τμήμα αυτό χρησιμοποιείται η απορρόφηση των μορίων για να περιγραφεί η φύση αυτών των μεταπτώσεων.

1.10.3.1 Οργανολογία

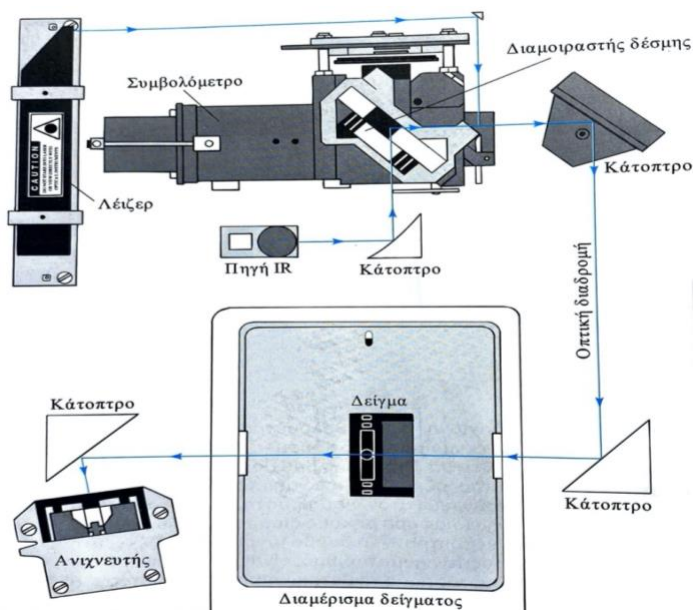
Στο εμπόριο διατίθενται τρία είδη οργάνων για μετρήσεις για μετρήσεις απορρόφησης υπέρυθρου :

- (1) Όργανα με μονοχρωμάτωρα φράγματος διασποράς της ακτινοβολίας (όργανα διασποράς)
- (2) Όργανα μετασχηματισμού Fourier που χρησιμοποιούν συμβολόμετρα
- (3) Μη διασπείρονται φωτόμετρα, που χρησιμοποιούν φίλτρα ή ένα αέριο που απορροφεί και εφαρμόζονται για την ανάλυση αερίων της ατμόσφαιρας σε ειδικά μήκη κύματος.

Μέχρι τη δεκαετία του '80, τα περισσότερα όργανα για μέτρηση υπέρυθρου βασίζονταν σε φράγματα διασποράς. Σήμερα, αυτού του είδους τα όργανα, για μέσο- και άπω- υπέρυθρη περιοχή, έχουν αντικατασταθεί κατά ένα μεγάλο μέρος από φασματομέτρα μετασχηματισμού Fourier, λόγω της ταχύτητας, της αξιοπιστίας, του ευνοϊκού λόγου σήματος προς θόρυβο και της ευκολίας χρήσης τους. Τα όργανα διασποράς χρησιμοποιούνται ακόμη στην εγγύς ερυθρά περιοχή, όπου αποτελούν επεκτάσεις των οργάνων ορατού υπεριώδους, αν και πολλά φασματοφωτόμετρα αποκλειστικώς κατασκευασμένα για μετρήσεις στην εγγύς ερυθρά περιοχή είναι του τύπου μετασχηματισμού Fourier-IR (FTIR).

Φασματομέτρα μετασχηματισμού Fourier

Η χρήση οργάνων μετασχηματισμού Fourier παρουσιάζει αρκετά και σημαντικά πλεονεκτήματα. Το πρώτο πλεονέκτημα σχετίζεται με την ικανότητα ταχείας μέτρησης ασθενών σημάτων γνωστό και ως πλεονέκτημα Jaquinot, επειδή τα όργανα μετασχηματισμού Fourier αποτελούνται από λίγα μόνο οπτικά στοιχεία και καμιά σχισμή δεν εξασθενίζει την ακτινοβολία. Κατά συνέπεια, η ισχύς ακτινοβολίας, η οποία φθάνει στο ανιχνευτή, είναι κατά πολύ μεγαλύτερη από αυτή των οργάνων που αναλύουν την ακτινοβολία και συνεπώς ο λόγος σήματος προς θόρυβο είναι επίσης μεγαλύτερος. Ένα δεύτερο πλεονέκτημα των οργάνων μετασχηματισμού Fourier είναι και η εξαιρετικά υψηλή διακριτική τους ισχύς και η επαναληψιμότητα ως προς το μήκος κύματος, τα οποία καθιστούν δυνατή την ανάλυση πολύπλοκων φασμάτων, όπου θα ήταν δύσκολος ο προσδιορισμός των μεμονομένων φασματικών χαρακτηριστικών λόγω της πυκνότητας των γραμμών και των φασματικών επικαλύψεων. Ένα τρίτο πλεονέκτημα μπορεί να αποδοθεί στο ότι όλη η πληροφορία, που βρίσκεται στην ακτινοβολία, φτάνει συγχρόνως στον ανιχνευτή. Το χαρακτηριστικό αυτό καθιστά δυνατή τη συλλογή δεδομένων για ολόκληρο το φάσμα σε ένα δευτερόλεπτο ή και λιγότερο. Παρακάτω παρουσιάζεται ένα διάγραμμα ενός βασικού φασματομέτρου FTIR.



Εικόνα 20 : Διάγραμμα φασματομέτρου FTIR

Η ακτινοβολία όλων των συχνοτήτων, από την πηγή IR, ανακλάται συμβολόμετρο, όπου διαμορφώνεται από το κινούμενο κάτοπτρο που βρίσκεται στο αριστερό μέρος. Η διαμορφωμένη ακτινοβολία ανακλάται στη συνέχεια από τα δύο κάτοπτρα που βρίσκονται στο δεξί μέρος και οδηγούνται, μέσα από το δείγμα του διαμερίσματος κυψελίδων, στο κάτω μέρος. Μετά την διέλευσή της μέσα από το δείγμα, η ακτινοβολία συναντά το μεταλλάκτη. Το σύστημα επεξεργασίας δεδομένων, που συνδέεται με το μεταλλάκτη, καταγράφει το αναλυτικό σήμα και το αποθηκεύει στην μνήμη ενός υπολογιστή στην μορφή ενός συμβολογράμματος.

Πλεονεκτήματα των φασματομέτρων μετασχηματισμού Fourier

Τα φασματομετρία μετασχηματισμού Fourier παρέχουν φάσματα στο μεγαλύτερο τμήμα της μέσης περιοχής του υπέρυθρου, με λόγο σήματος προς θόρυβο κατά μία τουλάχιστον τάξη μεγέθους καλύτερο σε σχέση με τα καλής ποιότητας φασματομέτρα διασποράς. Βέβαια, σε πολλές περιπτώσεις η ταχεία σάρωση και η λήψη καλών φασμάτων μέσα σε λίγα δευτερόλεπτα είναι προτιμότερη από έναν βελτιωμένο λόγο σήματος προς θόρυβο. Τα συμβολομετρικά όργανα χαρακτηρίζονται επίσης από υψηλή διακριτική ικανότητα, μεγάλη ακρίβεια και επαναληψιμότητα στους προσδιορισμούς της συχνότητας. Το τελευταίο χαρακτηριστικό είναι ιδιαίτερα χρήσιμο, όταν πρέπει να αφαιρεθούν δύο φάσματα (σημείο προς σημείο) για διόρθωση ως προς το σήμα υποβάθρου.

Ένα θεωρητικό πλεονέκτημα είναι η πολύ μεγαλύτερη ενεργειακή η απόδοση των οπτικών τους συστημάτων σε σχέση με τα όργανα διασποράς. Στα τελευταία η απόδοση περιορίζεται λόγω της ανάγκης παρεμβολής σχισμών μικρού εύρους. Το πλεονέκτημα αυτό αντισταθμίζεται μερικώς από την μικρότερη ευαισθησία των ανιχνευτών ταχείας απόκρισης, οι οποίοι είναι απαραίτητοι στις συμβολομετρικού τύπου μετρήσεις. Τέλος, στα συμβολόμετρα δεν παρουσιάζεται το πρόβλημα της παράσιτης ακτινοβολίας, επειδή κάθε συχνότητα υπέρυθρου υφίσταται στην ουσία τεμαχισμό διαφορετικής συχνότητας.

Η μεγάλη απόδοση των συμβολομετρικών οργάνων έχει φανεί ιδιαίτερα χρήσιμη σε περιοχές της χημείας όπως: (1) μελέτες με πολύ υψηλή διακριτική ικανότητα, όπως αυτή που απαιτείται σε αέρια μίγματα με πολύπλοκα φάσματα λόγω της επικάλυψης των δονητικών και περιστροφικών ζωνών, (2) μελέτη δειγμάτων με πολύ μεγάλες απορροφήσεις, (3) μελέτη ουσιών με πολύ ασθενείς ζώνες απορρόφησης, (4) μελέτες που απαιτούν ταχεία σάρωση, όπως κινητικές μελέτες ή ανίχνευση χρωματογραφικού υγρού έκλυσης, (5) συλλογή δεδομένων υπέρυθρου από πολύ μικρά δείγματα, (6) λήψη φασμάτων ανάκλασης, (7) μελέτες εκπομπής υπέρυθρης ακτινοβολίας.

1.10.3.2 Εφαρμογές της φασματομετρίας υπέρυθρου

Οι εφαρμογές της φασματομετρίας υπέρυθρου ταξινομούνται σε τρεις μεγάλες κατηγορίες με βάση τις τρεις περιοχές του υπέρυθρου φάσματος. Η περισσότερο χρησιμοποιούμενη περιοχή και με μεγάλη διαφορά από τις υπόλοιπες είναι η μέση υπέρυθρη περιοχή. Στην περιοχή αυτή λαμβάνονται φάσματα απορρόφησης, εκπομπής και ανάκλασης τόσο για ποιοτικούς, όσο και για ποσοτικούς προσδιορισμούς. Η εγγύς υπέρυθρη περιοχή βρίσκει επίσης σημαντική χρήση στους ποσοτικούς προσδιορισμούς ρουτίνας συγκεκριμένων ουσιών όπως το νερό, το διοξείδιο του άνθρακα, το θείο, υδρογονάνθρακες χαμηλού μοριακού βάρους, το αμινικό άζωτο και πολλές άλλες απλές ενώσεις, που παρουσιάζουν ενδιαφέρον στην γεωργία και την βιομηχανία. Οι προσδιορισμοί αυτοί συνήθως βασίζονται σε μετρήσεις διάχυτης ανάκλασης ακατέργαστων στερεών ή υγρών δειγμάτων ή σε μετρήσεις διαπερατότητας αερίων. Η κύρια χρήση της άπω υπέρυθρης περιοχής αφορά στον προσδιορισμό των δομών ανόργανων και οργανομεταλλικών ουσιών με βάση μετρήσεις απορρόφησης.

Πίνακας 8 : Φασματικές περιοχές υπέρυθρου

Περιοχή	Περιοχή μήκους κύματος (λ), μm	Περιοχή κυματαριθμών ($\bar{\nu}$), cm^{-1}	Περιοχή συχνοτήτων (ν), Hz
Εγγύς (near)	0,78-2,5	12800-4000	$3,8 \cdot 10^{14}$ - $1,2 \cdot 10^{14}$
Μέση (middle)	2,5-50	4000-200	$1,2 \cdot 10^{14}$ - $6,0 \cdot 10^{14}$
Άπω (far)	50-1000	200-10	$6,0 \cdot 10^{14}$ - $3,0 \cdot 10^{14}$
Περισσότερο χρησιμοποιούμενη	2,5-15	4000-670	$1,2 \cdot 10^{14}$ - $2,0 \cdot 10^{14}$

1.10.3.3 Συχνότητες χαρακτηριστικών ομάδων

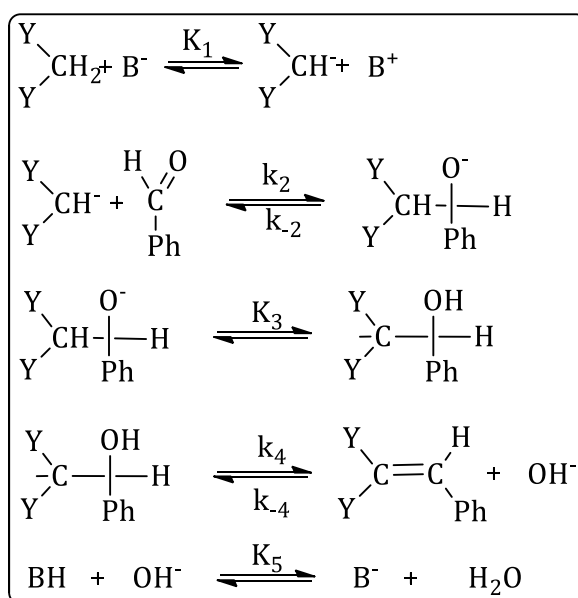
Η συχνότητα (ή ο κυματαριθμός) στην οποία μια οργανική δραστική ομάδα απορροφάει υπέρυθρη ακτινοβολία, όπως τα C=O, C=C, C-H, C \equiv C ή O-H, μπορεί να προσδιοριστεί από τις μάζες των ατόμων και τη σταθερά του δεσμού μεταξύ αυτών. Οι συχνότητες αυτές καλούνται συχνότητες χαρακτηριστικών ομάδων (group frequencies) και είναι σπανία ακριβώς οι ίδιες, λόγω των αλληλεπιδράσεων με άλλες δονήσεις που σχετίζονται με το ένα ή και με τα δύο άτομα που αποτελούν την ομάδα. Ωστόσο, οι αλληλεπιδράσεις αυτές είναι συνήθως μικρές. Κατά συνέπεια, μπορεί να οριστεί ένα εύρος συχνοτήτων μέσα στο οποίο είναι πολύ πιθανό να βρεθεί η κορυφή της απορρόφησης μιας δεδομένης δραστικής ομάδας. Παρακάτω παρατίθενται οι συχνότητες για διάφορες συνηθισμένες ομάδες.

2. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΩΝ

2.1 Μηχανισμός αντίδρασης συμπύκνωσης Knoevenagel

Οι αντιδράσεις που οδηγούν στο σχηματισμό δεσμών άνθρακα-άνθρακα παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στη συνθετική οργανική χημεία. Μεταξύ των πολλών πιθανών διαδικασιών, η αντίδραση Knoevenagel είναι ένα κλασικό παράδειγμα. Η αντίδραση Knoevenagel είναι μια τροποποιημένη αλδολική συμπύκνωση με νουκλεόφιλη προσθήκη μεταξύ αλδεΐδης ή κετόνης, και δραστικής ένωσης υδρογόνου παρουσία ενός βασικού καταλύτη, με αποτέλεσμα σχηματισμό δεσμών C-C. Η δραστική ένωση υδρογόνου περιέχει έναν δεσμό C-H ο οποίος μπορεί να αποπρωτονιωθεί από τον βασικό καταλύτη. Η αντίδραση χρειάζεται έναν καταλύτη για επεξεργασία και ο συνηθέστερος ομογενής καταλύτης είναι μια αμίνη. Ο μηχανισμός αντίδρασης μπορεί να ακολουθήσει τουλάχιστον δύο κατευθύνσεις: α) σχηματισμός ιόντος μινίου στην περίπτωση πρωτοταγών και δευτεροταγών αμινών, και β) σχηματισμός ενολικού ιόντος μέσω της αποπρωτονίωσης με τριτοταγή αμίνη, ομοιογενή βάση ή στερεά βάση.

Παρακάτω παρουσιάζεται ο μηχανισμός της αντίδρασης συμπύκνωσης Knoevenagel.



Σχήμα 1 : Μηχανισμός αντίδρασης συμπύκνωσης Knoevenagel

Προτεινόμενος μηχανισμός αντίδρασης Knoevenagel που καταλύεται από βάση. Το Y μπορεί να είναι -COR, -COOR, -CN.

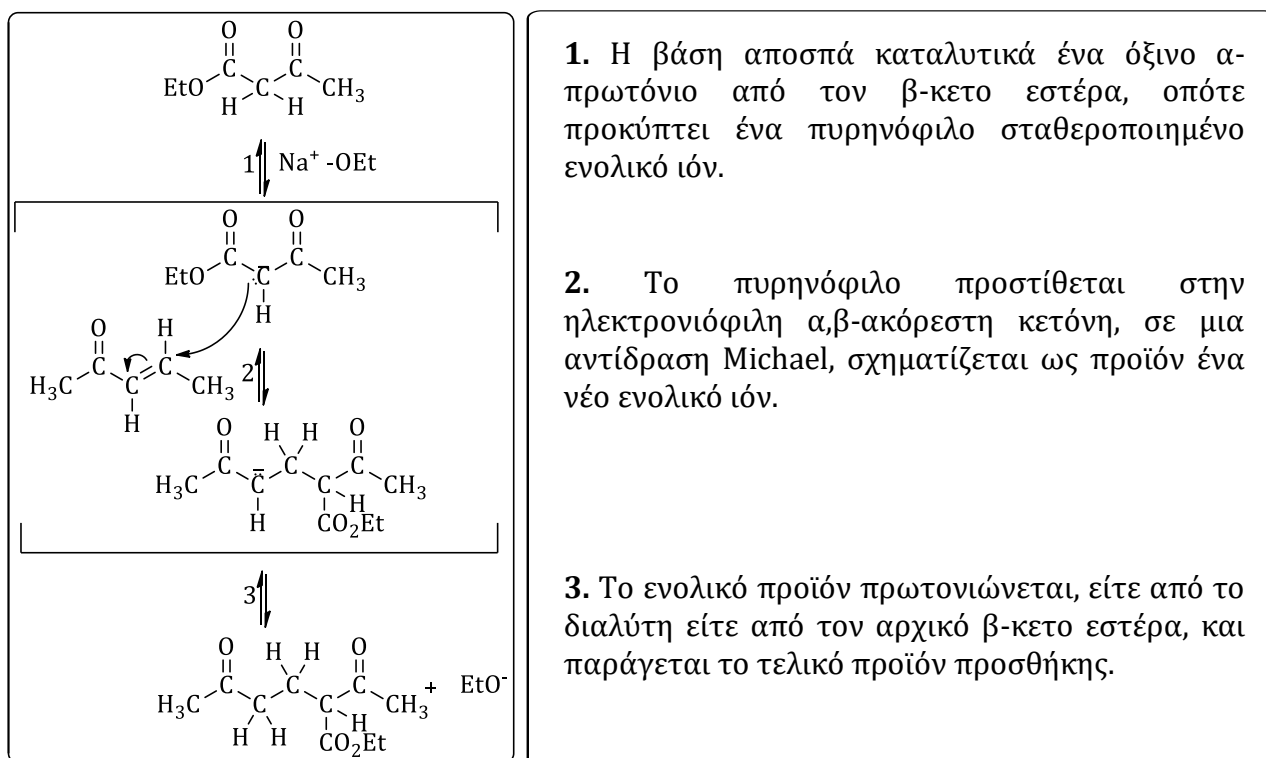
Αρχικά, μία βάση αφαιρεί ένα πρωτόνιο από το αλκάνιο και έτσι σχηματίζεται ένα καρβανιόν (ένα ανιόν στο οποίο ο άνθρακας είναι τρισθενής και φέρει ένα τυπικό αρνητικό φορτίο). Στη συνέχεια, το καρβανιόν, δρα ως πυρηνόφιλο, το οποίο προσκολλάται στην ομάδα καρβονυλίου, δηλαδή στην ομάδα αλδεΐδης που προστίθεται.

Έπειτα, πραγματοποιείται αναδιάταξη εντός του μορίου και σχηματίζεται και πάλι καρβανιόν. Το ιόν υδροξειδίου αφαιρεί ένα άλλο πρωτόνιο και σχηματίζει έναν διπλό δεσμό με αποτέλεσμα τον σχηματισμό αλκενίου. Τα K₁, K₂, K₃, K₄, K₅ είναι οι σταθερές της αντίδρασης. Το K₂ είναι το αργό και επίσης το καθοριστικό βήμα. [17]

2.2 Μηχανισμός αντίδρασης Michael

Κατά την αντίδραση Michael ένα πυρηνόφιλο ενολικό ιόν αντιδρά με μια α,β-ακόρεστη καρβονυλική ένωση. Οι αποτελεσματικότερες αντιδράσεις Michael είναι αυτές που λαμβάνουν χώρα όταν ένα ιδιαίτερα σταθεροποιημένο ενολικό ιόν προστεθεί σε μια στερεοχημικά μη παρεμποδισμένη α,β-ακόρεστη κετόνη. Οι αντιδράσεις Michael λαμβάνουν χώρα με προσθήκη ενός πυρηνόφιλου ενολικού ιόντος (δότης) στον β-άνθρακα μιας α,β-ακόρεστης καρβονυλικής ένωσης (δέκτης). Η αντίδραση Michael πραγματοποιείται με μια ποικιλία α,β-ακόρεστων καρβονυλικών ενώσεων, και όχι μόνο με συζυγιακές κετόνες. Έτσι, ακόρεστες αλδεΐδες, εστέρες, θειεστέρες, νιτρίλια, αμίδια και νιτροενώσεις, μπορούν να αντιδράσουν ως ηλεκτρονιόφιλοι δέκτες σε μια αντίδραση Michael. Παρομοίως, μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί μια ποικιλία διαφορετικών δοτών, όπως β-δικετόνες, β-κετο εστέρες, μηλονικοί εστέρες, β-κετο νιτρίλια και νιτροενώσεις.

Παρακάτω παρουσιάζεται ο μηχανισμός της αντίδρασης Michael.

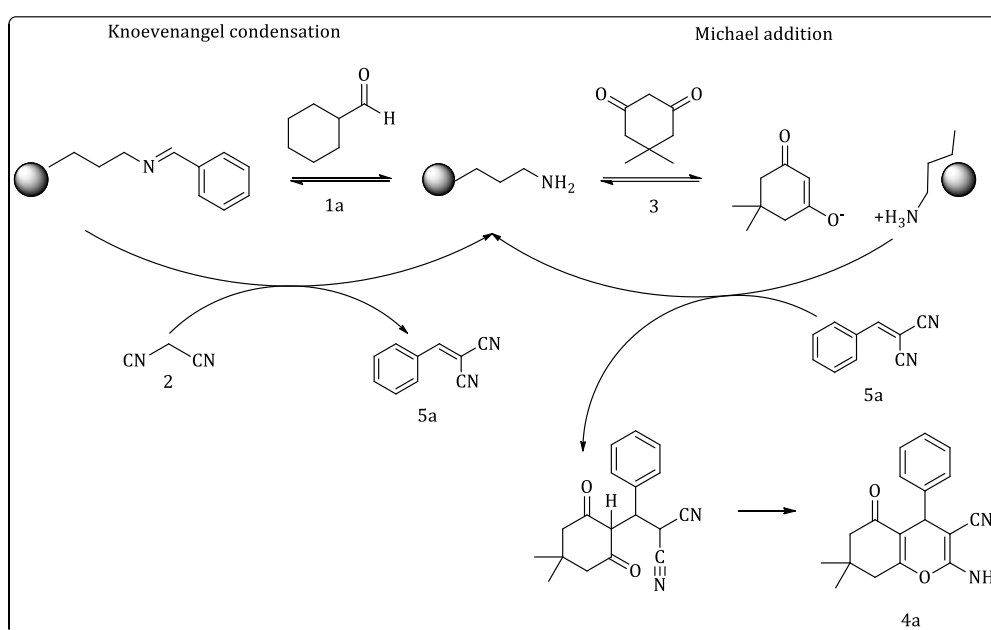


Σχήμα 2 : Μηχανισμός της αντίδρασης Michael

2.3 Μηχανισμός αντίδρασης Domino Knoevenagel – Michael

Οι αντιδράσεις ντόμινο πολλαπλών συστατικών λαμβάνουν χώρα κυρίως σε ένα δοχείο (one pot), όπου όλα τα υποστρώματα προστίθενται στον αντιδραστήρα ταυτόχρονα. Γενικά, η επιτυχία αντιδράσεων ντόμινο πολλών συστατικών σε συνθέσεις ενός δοχείου βασίζεται στη διάκριση των διαφορετικών ρυθμών των αντιδράσεων. Αυτό σημαίνει ότι οι επιθυμητοί ρυθμοί αντίδρασης είναι πολύ υψηλότεροι από εκείνους πίσω από τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις, έτσι ώστε η αντίδραση να περιλαμβάνει πολλαπλά διαδοχικά βήματα χωρίς οι παρενέργειες να την επηρεάζουν και οι επιλεκτικότητες να πλησιάζουν την μονάδα.

Παρακάτω παρουσιάζεται ο μηχανισμός της αντίδρασης Domino Knoevenagel - Michael.



Σχήμα 3 : Μηχανισμός της αντίδρασης Domino Knoevenagel - Michael

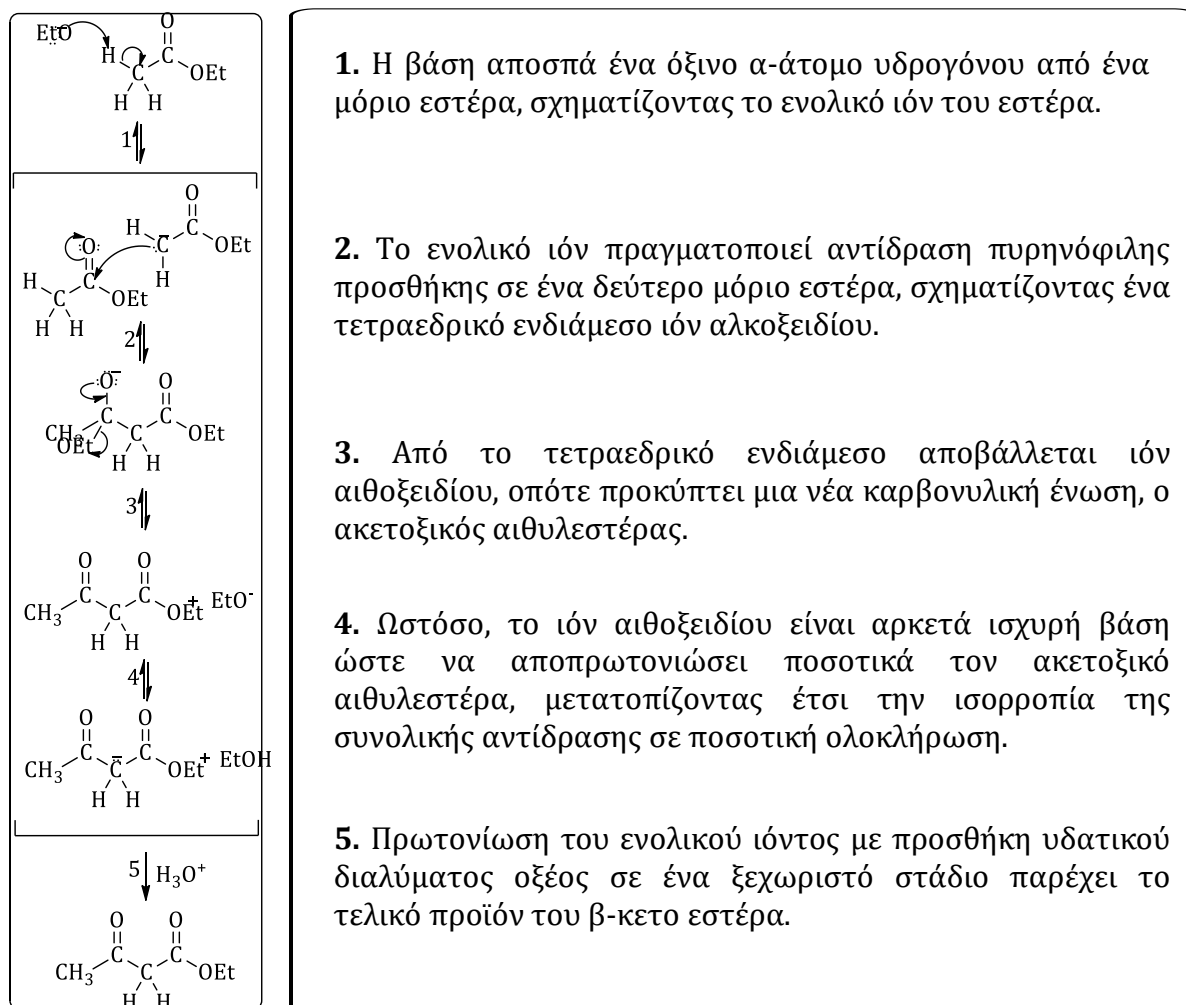
2.4 Μηχανισμός αντίδρασης αλδολικής συμπύκνωσης Claisen - Schmidt

Η αντίδραση Claisen-Schmidt αποτελεί μια ισχυρή υποκατηγορία αλδολικών αντιδράσεων. Η αντίδραση συμπύκνωσης Claisen-Schmidt είναι μεταξύ δύο μορίων εστέρας. Οι εστέρες είναι ασθενώς όξινες ενώσεις, όπως οι αλδεΐδες και οι κετόνες. Όταν ένας εστέρας που φέρει τουλάχιστον ένα α -υδρογόνο υποστεί κατεργασία με 1 ισοδύναμο μιας βάσης, όπως το αιθοξείδιο του νατρίου, πραγματοποιείται μια αντιστρεπτή αντίδραση καρβονυλικής συμπύκνωσης και σχηματίζεται ένας β -κετο εστέρας. Αρκετές βιοδραστικές ενώσεις φυσικής προέλευσης, όπως οι χαλκόνες και φλαβόνες οφείλουν τη σύνθεσή τους σε αυτήν την αντίδραση. Ο μηχανισμός της αντίδρασης συμπύκνωσης Claisen-Schmidt είναι παρόμοιος με εκείνον της αλδολικής συμπύκνωσης και περιλαμβάνει την πυρηνόφιλη προσθήκη του ενολικού ιόντος ενός εστέρας στην καρβονυλομάδα ενός δεύτερου μορίου εστέρας.

Η μόνη διαφορά μεταξύ της αλδολικής συμπύκνωσης μιας αλδεΐδης ή κετόνης και της συμπύκνωσης Claisen ενός εστέρα, είναι η δραστηριότητα του αρχικά σχηματιζόμενου τετραεδρικού ενδιάμεσου. Το τετραεδρικό ενδιάμεσο σε μια αλδολική συμπύκνωση πρωτονιώνεται προς σχηματισμό αλκοόλης. Αντίθετα, το τετραεδρικό ενδιάμεσο σε μια αντίδραση Claisen, αποβάλλει ως αποχωρούσα ομάδα ιόν αλκοξειδίου και προκύπτει ένα ακυλο υποκατεστημένο προϊόν.

Εάν ο αρχικός εστέρας διαθέτει περισσότερα από ένα όξινα α-υδρογόνα, τότε ο παραγόμενος β-κετο εστέρας διαθέτει τουλάχιστον ένα πολύ όξινο, διπλά ενεργοποιημένο α-άτομο υδρογόνου, το οποίο αποσπάται από τη βάση. Λόγω της ταχύτατης αποπρωτονίωσης του παραγόμενου β-κετο εστέρα, από τη βάση, απαιτείται η χρήση ενός πλήρους ισοδύναμου βάσης και όχι καταλυτική ποσότητα. Επιπλέον, αυτή η αποπρωτονίωση, μετατοπίζει πλήρως την ισορροπία της αντίδρασης προς την πλευρά των προϊόντων, οπότε τα προϊόντα των αντιδράσεων συμπύκνωσης Claisen-Schmidt σχηματίζονται συνήθως σε υψηλές αποδόσεις.

Παρακάτω παρουσιάζεται ο μηχανισμός της αλδολικής αντίδρασης συμπύκνωσης Claisen-Schmidt.

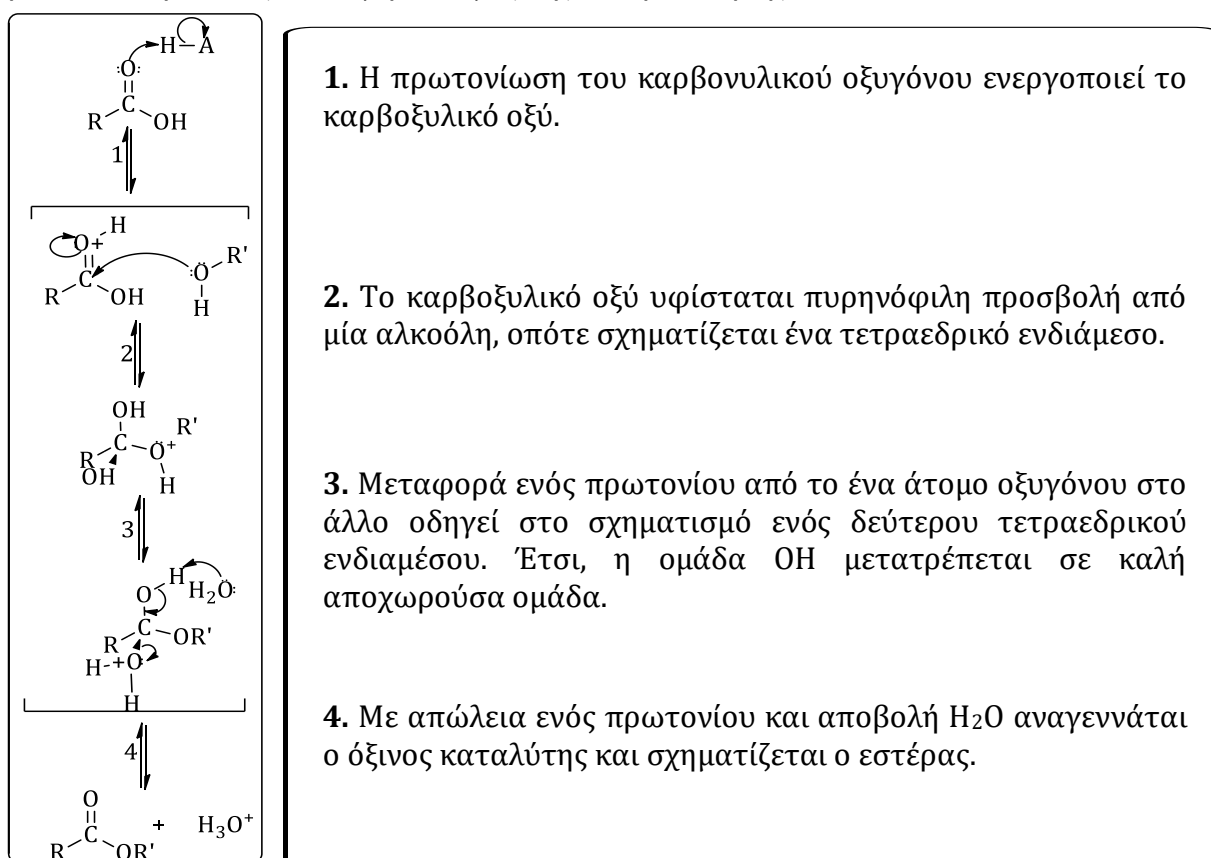


Σχήμα 4 : Μηχανισμός της αλδολικής αντίδρασης συμπύκνωσης Claisen-Schmidt

2.5 Μηχανισμός αντίδρασης εστεροποίησης Fischer

Μία από τις πιο χρήσιμες αντιδράσεις των καρβοξυλικών οξέων είναι η μετατροπή τους σε εστέρες (εστεροποίηση). Οι εστέρες μπορούν επίσης να παρασκευαστούν με αντίδραση πυρηνόφιλης ακυλο υποκατάστασης ενός καρβοξυλικού οξέος από μια αλκοόλη, μέσω της αντίδρασης εστεροποίησης Fischer. Η συγκεκριμένη μέθοδος απαιτεί περίσσεια αλκοόλης, η οποία χρησιμοποιείται ως διαλύτης της αντίδρασης, γεγονός που την περιορίζει πρακτικά στη σύνθεση μεθυλο, αιθυλο, προπυλο και βουτυλο εστέρων. Τα καρβοξυλικά οξέα δεν είναι αρκετά δραστικά ώστε να υποστούν απευθείας πυρηνόφιλη προσθήκη, όμως η δραστηκότητά τους αυξάνεται σημαντικά παρουσία ενός ισχυρού οξέος. Το ανόργανο οξύ πρωτονιώνει το άτομο οξυγόνου του καρβονυλίου, οπότε το καρβοξυλικό οξύ αποκτά θετικό φορτίο και καθίσταται πολύ πιο δραστικό. Στη συνέχεια, με απώλεια H_2O από το τετραεδρικό ενδιάμεσο, σχηματίζεται ο εστέρας. Το συνολικό αποτέλεσμα της εστεροποίησης Fischer είναι η υποκατάσταση της ομάδας $-OH$ από την ομάδα $-OR'$. Όλα τα στάδια της μετατροπής είναι αντιστρεπτά και η σταθερά ισορροπίας της αντίδρασης είναι περίπου ίση με 1. Η ισορροπία μπορεί να μετατοπιστεί προς οποιαδήποτε κατεύθυνση, ανάλογα με τις συνθήκες της αντίδρασης. Ο σχηματισμός εστέρα ευνοείται όταν χρησιμοποιείται μεγάλη περίσσεια αλκοόλης (ως διαλύτης), ενώ η ισορροπία είναι μετατοπισμένη προς το καρβοξυλικό οξύ όταν υπάρχει περίσσεια νερού.

Παρακάτω παρουσιάζεται ο μηχανισμός της εστεροποίησης Fischer.



Σχήμα 5 : Μηχανισμός της εστεροποίησης Fischer

3. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

3.1 Σκοπός

Ο σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η μελέτη, η διερεύνηση και η ανάπτυξη μιας νέας πράσινης μεθοδολογίας για τη διεξαγωγή αντιδράσεων σχηματισμού δεσμού C-C. Πιο συγκεκριμένα πραγματοποιήθηκαν μελέτες σε τρεις κατηγορίες αντιδράσεων:

- Multicomponent Domino Knoevenagel – Michael,
- συμπύκνωση Knoevenagel και
- αλδολική συμπύκνωση Claisen-Schmidt

Επιπλέον, διερευνήθηκε ο ρόλος των δύο διαφορετικών DESs με βάση την προλίνη :

- προλίνη – οξαλικό οξύ σε αναλογία 1:1,
- προλίνη - γλυκερόλη σε αναλογία 1:2

Οι δύο DESs μελετήθηκαν ως προς τον διττό τους ρόλο, καταλύτη και διαλύτη, κατά την εφαρμογή τους σε όλες τις αντιδράσεις. Οι δύο αυτοί DESs αντιπροσωπεύουν τον πιο όξινο (προλίνη – οξαλικό οξύ) και πιο βασικό χαρακτήρα (προλίνη - γλυκερόλη). Παράλληλα, έγιναν προσπάθειες ενίσχυσης του πράσινου χαρακτήρα της αντίδρασης, εφαρμόζοντας φιλικές προς το περιβάλλον τεχνικές, όπως είναι η χρήση μικροκυματικής ακτινοβολίας, ενώ ακόμη διερευνήθηκε η δυνατότητα ανακύκλωσης και επαχρησιμοποίησης των διαλυτών.

Η διερεύνηση και η μελέτη που παρουσιάζεται στην εργασία αποτελεί συνέχεια ερευνητικής δραστηριότητας του εργαστηρίου Οργανικής Χημείας ΕΜΠ, στο πλαίσιο ανάπτυξης νέων εναλλακτικών πρωτοκόλλων σύνθεσης και βελτιστοποίησης των μεθοδολογιών, θέτοντας στο επίκεντρο την Πράσινη Χημεία.

3.2 Όργανα και συσκευές

Η παρακολούθηση της πορείας των αντιδράσεων, αλλά κι ο έλεγχος της καθαρότητας των προϊόντων, έγινε με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας, TLC, (Thin Liquid Chromatography) σε πλάκες αλουμινίου, επιστρωμένες με Silica gel F254 της εταιρίας Merck και σε διάφορες αναλογίες συστήματος διαλυτών πετρελαϊκού αιθέρα (PE) / οξικού αιθυλεστέρα (EtOAc). 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).

Οι αντιδράσεις που πραγματοποιήθηκαν με χρήση μικροκυματικής ακτινοβολίας έγιναν μέσω της συσκευής «Milestone Start SYNTH-Microwave Synthesis Labstation» του εργαστηρίου Οργανικής Χημείας.

Οι αντιδράσεις που πραγματοποιήθηκαν με τη βοήθεια υπερήχων πραγματοποιήθηκαν μέσω της συσκευής υπερήχων probe (μοντέλο Vibra-Cell VCX 750, κατασκευαστής Sonics and Materials Inc) του εργαστηρίου Οργανικής Χημείας.

Ο χαρακτηρισμός των νέων μορίων κι ο έλεγχος της καθαρότητάς τους πραγματοποιήθηκε μέσω φασματοσκοπίας πυρηνικού μαγνητισμού συντονισμού πρωτονίου (^1H NMR), φασματοσκοπίας υπερύθρου (IR) και φασματομετρία μάζας (MS).

Τα φάσματα πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού, ^1H NMR, έχουν καταγραφεί με τα όργανα Varian Gemini 600MHz και Varian Gemini 300MHz του Εθνικού Ιδρύματος Ερευνών και ως διαλύτης χρησιμοποιήθηκε δευτεριωμένο dimethyl-sulfoxide (DMSO, d_6) και δευτεριωμένο χλωροφόρμιο (CDCl_3 , d_1) . Οι τιμές των μετατοπίσεων δίνονται σε ppm και οι τιμές των σταθερών συζεύξεων, J , σε Hz. Οι πολλαπλότητες των σημάτων στα φάσματα ^1H NMR δίνονται ως :

- s (singlet, απλό)
- d (doublet, διπλό)
- t (triplet, τριπλό)
- m (multiplet, πολλαπλό)
- dd (doublet of doublets, διπλό διπλών)
- ddd (doublet of doublet of doublet)
- br (broad, ευρύ)
- brs (broad singlet, ευρύ απλό)

Τα φάσματα μάζας MS (μοντέλο 320 MS, κατασκευαστής Varian) έχουν καταγραφεί με το όργανο του Οριζόντιου Εργαστηρίου.

Τα φάσματα IR καταγράφηκαν με το φασματόμετρο FT-IR (μοντέλο 4000, κατασκευαστής Jasco) (Εργαστήριο Ανόργανης και Αναλυτικής Χημείας)

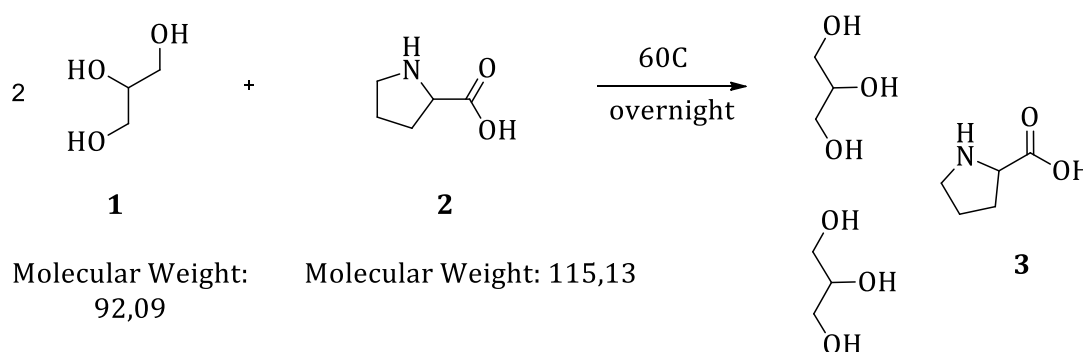
3.3 Συνθετική πορεία ενώσεων

3.3.1 Γενική μέθοδος σύνθεσης DESs

Γενικά για την παρασκευή των DESs αναμείχθηκαν σε κατάλληλη αναλογία η προλίνη (ως δέκτης ηλεκτρονίων) με τον επιθυμητό δότη ηλεκτρονίων. Το σκεύος που χρησιμοποιήθηκε ήταν σφαιρική φιάλη, η οποία τοποθετήθηκε σε λουτρό λαδιού σε θερμοκρασία 60 °C, υπό ανάδευση, για μια μέρα. Ο DES παραλαμβάνεται χωρίς κάποια επεξεργασία, υπό μορφή διαυγούς ελαίου και χρησιμοποιείται απευθείας σε αντίδραση.

3.3.1.1 Σύνθεση του DES Προλίνη - Γλυκερόλη

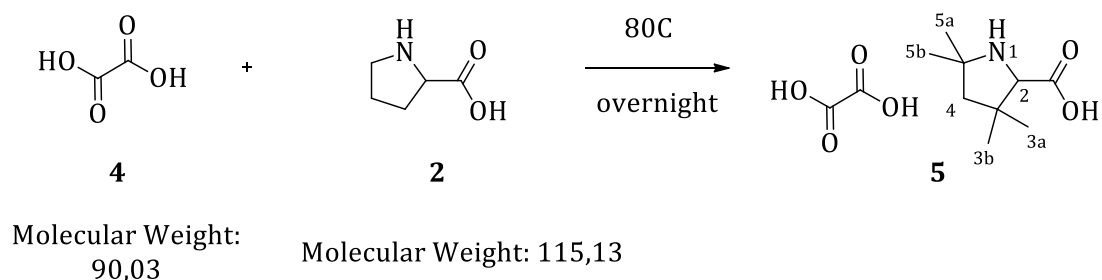
Η σύνθεση του DES **(3)** ακολουθεί τη γενική μέθοδο σύνθεσης που περιγράφεται παραπάνω. Αρχικά η προλίνη **(2)** με τη γλυκερόλη **(1)** αναμειγνύονται σε γραμμομοριακή αναλογία 1 eq προς 2 eq. Πιο συγκεκριμένα, 10 mmol προλίνης (1151,3 mg) και 20 mmol γλυκερόλης (1842 mg) τοποθετούνται σε σφαιρική φιάλη και αφήνονται για ανάδευση στους 60°C, για μια μέρα. Ο επιθυμητός DES **(3)** παραλαμβάνεται υπό την μορφή διαυγούς κίτρινου ελαίου.



Σχήμα 6 : Αντίδραση σχηματισμού DES προλίνη – γλυκερόλη αναλογίας 1:2

3.3.1.2 Σύνθεση του DES Προλίνη - Οξαλικό οξύ

Η σύνθεση του DES **(5)** ακολουθεί τη γενική μέθοδο σύνθεσης που περιγράφεται παραπάνω. Αρχικά η προλίνη **(2)** με το οξαλικό οξύ **(4)** αναμειγνύονται σε γραμμομοριακή αναλογία 1 eq προς 1 eq. Πιο συγκεκριμένα, 10 mmol προλίνης (1151,3 mg) και 10 mmol οξαλικού οξέος (900,3 mg) τοποθετούνται σε σφαιρική φιάλη και αφήνονται για ανάδευση στους 60°C, για μια μέρα. Ο επιθυμητός DES **(5)** παραλαμβάνεται υπό την μορφή διαυγούς άχρωμου ελαίου.



Σχήμα 7 : Αντίδραση σχηματισμού DES προλίνη – οξαλικό οξύ αναλογίας 1:1

Αποτίμηση φάσματος πρωτονίου ^1H NMR :

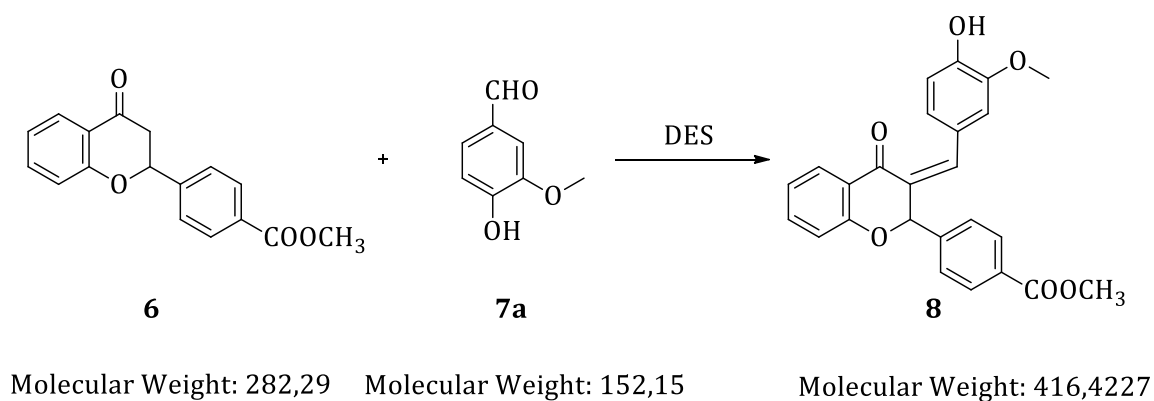
^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,69 (brs, 4H, 3 x OH & NH), 4,08 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H, H-2), 3,22 (m, 1H, H-5a), 3,13 (m, 1H, H-5b), 2,18 (m, 1H, H-3a), 1,92 (m, 1H, H-3b), 1,83(m, 2H, H-4).

Αποτίμηση φάσματος IR :

$3260 \text{ cm}^{-1} \rightarrow (\tilde{\nu} \text{ O-H}), (\tilde{\nu} \text{ N-H}), < 3000 \text{ cm}^{-1} \rightarrow (\tilde{\nu} \text{ C-H aliphatic}), 1737 \text{ cm}^{-1} \rightarrow (\tilde{\nu} \text{ C=O}), 1228 \text{ cm}^{-1} \rightarrow (\tilde{\nu} \text{ C-O}), 1373 \text{ cm}^{-1} \rightarrow (\tilde{\nu} \text{ C-N}).$

3.3.2 Γενική μέθοδος αντίδρασης συμπύκνωσης Knoevenagel προς αριλυδενοφλαβανόνες

Για την κατηγορία χρησιμοποιήθηκε σαν αντίδραση μοντέλο η παρακάτω αντίδραση:



Σχήμα 8 : Αντίδραση μοντέλο σχηματισμού αριλυδενοφλαβανόνης μέσω της αντίδρασης Knoevenagel

Η methyl 4-(4-oxochroman-2-yl)benzoate (**6**) αναμείχθηκε σε γραμμομοριακή αναλογία 1 eq προς 1 eq με τη βανιλίνη (**7a**). Για τη βελτιστοποίηση της αντίδρασης και για την παραλαβή του επιθυμητού προϊόντος πραγματοποιήθηκε μελέτη σχετικά με τον DES που χρησιμοποιήθηκε καθώς επίσης και μια μελέτη ως προς τον τρόπο θέρμανσης του μίγματος της αντίδρασης. Πιο συγκεκριμένα, οι DESs που χρησιμοποιήθηκαν ήταν οι ακόλουθοι :

- i. Προλίνη – Οξαλικό οξύ (1:1)
- ii. Προλίνη – Γλυκερόλη (1:2)
- iii. Βεταΐνη – Γλυκερόλη (1:3)

Επιπλέον, για τη μελέτη ως προς τη μέθοδο θέρμανσης πραγματοποιήθηκαν οι ακόλουθες δοκιμές :

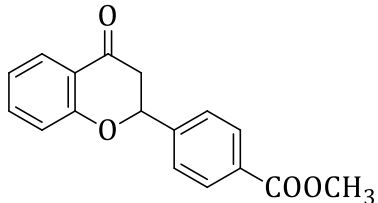
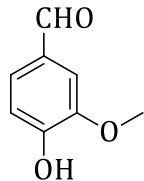
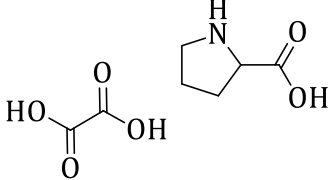
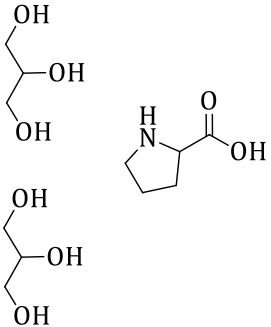
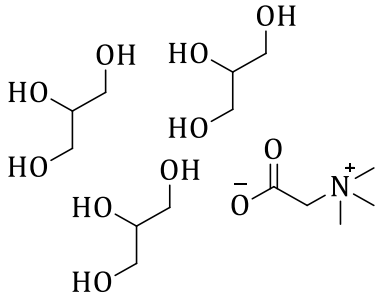
- i. Σύνθεση με συμβατική θέρμανση
- ii. Σύνθεση στους υπερήχους
- iii. Σύνθεση στα μικροκύματα

3.3.2.1 Μέθοδος σύνθεσης με συμβατική θέρμανση :

Τα αντιδρώντα τοποθετήθηκαν σε μια σφαιρική φιάλη που περιείχε ≈ 1 g του επιθυμητού DES. Στη συνέχεια η σφαιρική φιάλη τοποθετήθηκε σε λουτρό λαδιού, το μίγμα θερμάνθηκε στους $60\text{ }^{\circ}\text{C}$, υπό ανάδευση για 1 ημέρα. Η πορεία της αντίδρασης παρακολουθήθηκε μέσω χρωματογραφίας λεπτής στιβάδας (TLC, thin layer chromatography) σε σύστημα διαλυτών πετρελαϊκού αιθέρα (PE) με οξικό αιθυλεστέρα (EtOAc) σε αναλογία 60% προς 40%. Μετά το πέρας της αντίδρασης, προστίθεται στο μίγμα ≈ 1 ml απιονισμένου νερού και παρατηρείται καταβύθιση στερεού προϊόντος το οποίο διηθείται υπό κενό, ξηραίνεται και παραλαμβάνεται με τη μορφή κίτρινης σκόνης.

Πιο συγκεκριμένα, για τη σύνθεση της αριλυδανοφλαβανόνης (Z)-methyl 4-(3-(4-hydroxy-3-methoxybenzylidene)-4-oxochroman-2-yl)benzoate (**8**) σε σφαιρική φιάλη αναμείχθηκαν 0,177 mmol (50 mg) της ένωσης (**6**) με 0,177 mmol (26,9 mg) της βανιλίνης (**7a**). Στην αντίδραση προστέθηκε ≈ 1 g επιθυμητού DES (Πίνακας 9) και το μίγμα της αντίδρασης αναδεύτηκε στους $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ για μια μέρα.

Πίνακας 9 : Οι DESs που μελετήθηκαν για τη σύνθεση αριλυδενοφλαβανόνων με συμβατική θέρμανση

DES	Ποσότητα (g)	 methyl 4-(4-oxochroman-2-yl)		 Βανιλίνη	
		Ποσότητα (mg)	n (mmol)	Ποσότητα (mg)	n (mmol)
 Προλίνη - Οξαλικό οξύ (1:1)	1	50	0,177	26,9	0,177
 Προλίνη - Γλυκερόλη (1:2)	1	50	0,177	26,9	0,177
 Βεταΐνη - Γλυκερόλη (1:3)	1	50	0,177	26,9	0,177

Μετά την επεξεργασία της κάθε αντίδρασης, το στερεό που παραλήφθηκε ταυτοποιήθηκε μέσω φασματοσκοπίας ^1H NMR και MS και παρατηρήθηκε ότι δε δημιουργήθηκε το επιθυμητό προϊόν.

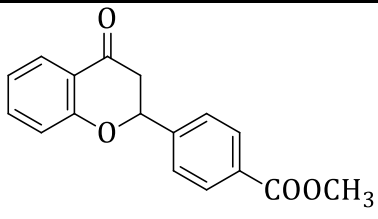
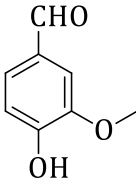
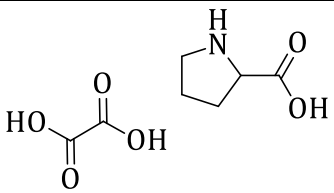
3.3.2.2 Σύνθεση με υπερήχους :

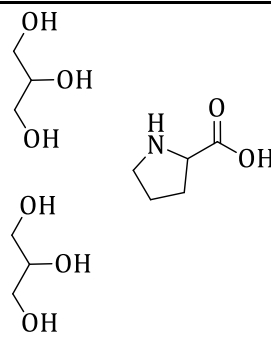
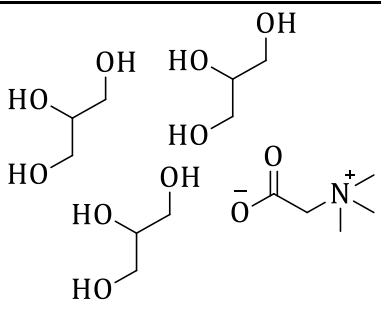
Τα αντιδρώντα τοποθετήθηκαν σε ένα ποτήρι ζέσεως των 5 ml, το οποίο περιείχε ≈ 1 g του επιθυμητού DES. Στη συνέχεια το ποτήρι ζέσεως τοποθετήθηκε στο probe υπερήχων μέσα σε παγόλουτρο. Οι συνθήκες της αντίδρασης ορίστηκαν ως εξής:

- Ενέργεια: 40%
- Χρόνο αντίδρασης: 10min

Η πορεία της αντίδρασης παρακολουθήθηκε μέσω χρωματογραφίας λεπτής στιβάδας (TLC, thin layer chromatography) σε σύστημα διαλυτών πετρελαϊκού αιθέρα (PE) με οξικό αιθυλεστέρα (EtOAc) σε αναλογία 70% προς 30%. Για την επεξεργασία της αντίδρασης προστίθενται ≈ 2 ml απιονισμένου νερού και έπειτα το στερεό που δημιουργείται διηθείται υπό κενό, ξηραίνεται και παραλαμβάνεται με τη μορφή κίτρινης σκόνης.

Πίνακας 10 : Οι DESs που μελετήθηκαν για τη σύνθεση αριλυδενοφλαβανόνων στους υπερήχους

DES	Ποσότητα (g)	 methyl 4-(4-oxochroman-2-yl)		 Βανιλίνη	
		Ποσότητα (mg)	n (mmol)	Ποσότητα (mg)	n (mmol)
 Προλίνη – Οξαλικό οξύ (1:1)	1	31,5	0,112	16,98	0,112

 <p>Προλίνη - Γλυκερόλη (1:2)</p>	1	50	0,177	26,9	0,177
 <p>Βεταΐνη - Γλυκερόλη (1:3)</p>	1	50	0,177	26,9	0,177

Μετά το τέλος και την επεξεργασία της κάθε αντίδρασης, το στερεό που απομονώθηκε, ταυτοποιήθηκε μέσω φασματοσκοπίας ^1H NMR και MS και παρατηρήθηκε ότι δε δημιουργείται το επιθυμητό προϊόν.

3.3.2.3 Σύνθεση στα μικροκύματα :

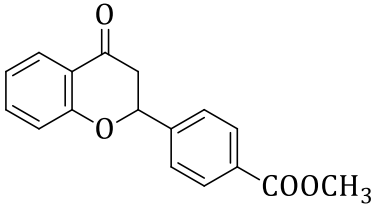
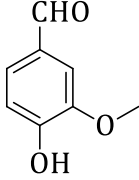
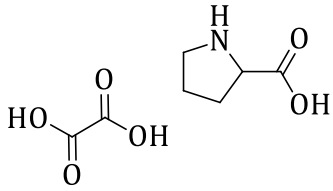
Τα αντιδρώντα τοποθετήθηκαν στο ειδικό γυάλινο σκεύος quartz το οποίο περιείχε $\approx 1,8$ g του επιθυμητού DES. Στη συνέχεια το quartz τοποθετήθηκε στο φούρνο μικροκυμάτων Milestone, όπου ορίστηκαν οι συνθήκες της αντίδρασης:

- $T_1 = 80^\circ\text{C}$, $T_2 = 60^\circ\text{C}$ και $E = 150$ W.
- Παράμετρος ελέγχου: η θερμοκρασία T_2 .
- Χρόνος θέρμανσης του μίγματος: 5min
- χρόνος αντίδρασης: 15min
- χρόνος ψύξης του μίγματος: 5min.

Η πορεία της αντίδρασης παρακολουθήθηκε μέσω χρωματογραφίας λεπτής στιβάδας (TLC, thin layer chromatography) σε σύστημα διαλυτών πετρελαϊκού αιθέρα (PE) με οξικό αιθυλεστέρα (EtOAc) σε αναλογία 70% προς 30%. Για την επεξεργασία της αντίδρασης αρχικά προστίθεται στο μίγμα μικρή ποσότητα απιονισμένου νερού, και ακολουθεί εκχύλιση με διαλύτη EtOAc.

Η οργανική φάση συλλέγεται, ξηραίνεται με άνυδρο θειικό νάτριο (Na₂SO₄) και εξατμίζεται, και τέλος το προϊόν ξηραίνεται και παραλαμβάνεται με τη μορφή κίτρινης σκόνης.

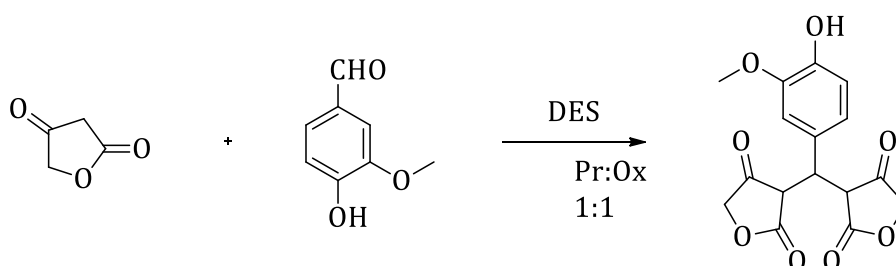
Πίνακας 11 : Οι DESs που μελετήθηκαν για τη σύνθεση αριλυδενοφλαβανόνων στα μικροκύματα

DES	Ποσότητα (g)	 methyl 4-(4-oxochroman-2-yl)		 Βανιλίνη	
		Ποσότητα (mg)	n (mmol)	Ποσότητα (mg)	n (mmol)
 Προλίνη - Οξαλικό οξύ (1:1)	1	31,5	0,112	16,98	0,112

Μετά το τέλος και την επεξεργασία της αντίδρασης, το στερεό που απομονώθηκε, ταυτοποιήθηκε μέσω φασματοσκοπίας ¹H NMR και MS και παρατηρήθηκε ότι δε δημιουργείται το επιθυμητό προϊόν.

3.3.3 Γενική μέθοδος αντίδρασης Domino Knoevenagel - Michael

Για την κατηγορία χρησιμοποιήθηκε σαν αντίδραση μοντέλο η παρακάτω αντίδραση:



Molecular Weight: 100,07 Molecular Weight: 152,15 Molecular Weight: 334,28

11

7a

12a

Σχήμα 9 : Αντίδραση μοντέλο της Domino Knoevenagel - Michael

Για τη βελτιστοποίηση της αντίδρασης και για την παραλαβή του επιθυμητού προϊόντος πραγματοποιήθηκε μελέτη σχετικά με τον DES που χρησιμοποιήθηκε, με την αναλογία των αντιδρώντων καθώς επίσης και μια μελέτη ως προς τον τρόπο θέρμανσης του μίγματος της αντίδρασης. Πιο συγκεκριμένα, οι DESs που χρησιμοποιήθηκαν ήταν οι ακόλουθοι :

- i. Προλίνη – Οξαλικό οξύ (1:1)
- ii. Προλίνη – Γλυκερόλη (1:2)

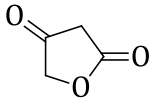
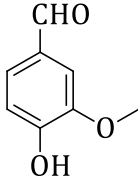
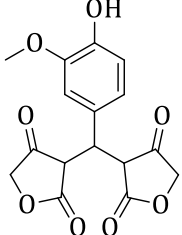
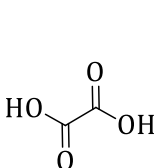
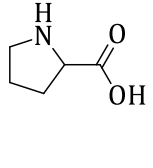
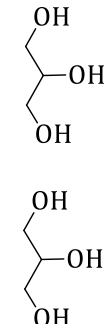
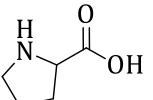
Επιπλέον, για τη μελέτη ως προς τη μέθοδο θέρμανσης πραγματοποιήθηκαν οι ακόλουθες δοκιμές :

- i. Σύνθεση με συμβατική θέρμανση
- ii. Σύνθεση στα μικροκύματα

3.3.3.1 Μέθοδος με συμβατική θέρμανση :

Το τετρονικό οξύ (**11**) και η βανιλίνη (**7a**) τοποθετήθηκαν σε μια σφαιρική φιάλη, η οποία περιείχε ≈ 1 g του επιθυμητού DES, σε γραμμομοριακή αναλογία 2 eq προς 1 eq. Στη συνέχεια η σφαιρική φιάλη τοποθετήθηκε σε λουτρό λαδιού και το μίγμα θερμάνθηκε στους 60°C, υπό ανάδευση για 1 ημέρα. Η πορεία της αντίδρασης παρακολούθηθηκε μέσω χρωματογραφίας λεπτής στιβάδας (TLC, thin layer chromatography) σε σύστημα διαλυτών πετρελαϊκού αιθέρα (PE) με οξικό αιθυλεστέρα (EtOAc) σε αναλογία 80% προς 20%. Μετά το πέρας της αντίδρασης προστίθεται στο μίγμα μικρή ποσότητα απιονισμένου νερό. Στην περίπτωση που καταβυθιστεί στερεό, αυτό διηθείται υπό κενό, ξηραίνεται, και παραλαμβάνεται σε μορφή καφέ ελαίου. Στη συνέχεια ανακρυσταλλώνεται με διαλύτη εξάνιο, προκειμένου να απομακρυνθούν τυχόν προσμίξεις και παραλαμβάνεται με τη μορφή καφέ στερεού. Στην περίπτωση που δεν παρατηρηθεί η καταβύθιση στερεού, το μίγμα της αντίδρασης εκχυλίζεται με διαλύτη EtOAc, συλλέγεται η οργανική φάση, ξηραίνεται με ανύδρο θειικό νάτριο, εξατμίζεται και τέλος το προϊόν παραλαμβάνεται με τη μορφή κολλώδους κόκκινου ελαίου.

Πίνακας 12 : Οι DESs που μελετήθηκαν στην αντίδραση Domino με συμβατική θέρμανση

DES	Ποσό- τητα (g)			 Βανιλίνη		
		Ποσότητα (mg)	n (mmol)	Ποσότητα (mg)	n (mmol)	
  Προλίνη - Οξαλικό οξύ (1:1)	1	100,07	1	76,1	0,5	✓
  Προλίνη - Γλυκερόλη (1:2)	1	100,07	1	76,1	0,5	✗

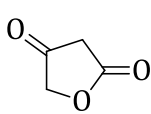
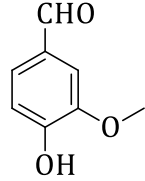
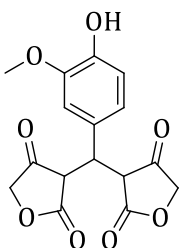
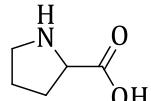
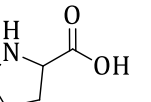
3.3.3.2 Σύνθεση στα μικροκύματα :

Το τετρονικό οξύ (**11**) κ η βανιλίνη (**7a**) προστέθηκαν στην επιθυμητή αναλογία με κατάλληλη ποσότητα DES στο ειδικό γυάλινο σκεύος quartz. Στη συνέχεια το quartz τοποθετήθηκε στο φούρνο μικροκυμάτων Milestone, όπου ορίστηκαν οι συνθήκες της αντίδρασης:

- $T_1 = 80^\circ\text{C}$, $T_2 = 70^\circ\text{C}$ και $E = 200 \text{ W}$.
- Παράμετρος ελέγχου: θερμοκρασία T_2 .
- Χρόνος θέρμανσης του μίγματος 5min
- Χρόνος αντίδρασης 15-20min
- Χρόνος ψύξης του μίγματος 5min.

Η πορεία της αντίδρασης παρακολουθήθηκε μέσω χρωματογραφίας λεπτής στιβάδας (TLC, thin layer chromatography) σε σύστημα διαλυτών πετρελαϊκού αιθέρα (PE) με οξικό αιθυλεστέρα (EtOAc) σε αναλογία 80% προς 20%. Για την επεξεργασία της αντίδρασης στο μίγμα προστίθεται μικρή ποσότητα νερού, και ακολουθεί εκχύλιση με διαλύτη EtOAc. Η οργανική φάση συλλέγεται, ξηραίνεται με άνυδρο θειικό νάτριο, εξατμίζεται και τέλος το προϊόν παραλαμβάνεται με τη μορφή κολλώδους κόκκινου ελαίου. Η υδατική φάση συλλέγεται, εξατμίζεται και τον DES παραλαμβάνεται και επαναχρησιμοποιείται σε επόμενη αντίδραση χωρίς κάποιο στάδιο καθαρισμού.

Πίνακας 13 : Οι DESs που μελετήθηκαν στην αντίδραση Domino στα μικροκύματα

DES	Ποσό- τητα (g)			 Βανιλίνη		
		Ποσότητα (mg)	n (mmol)	Ποσότητα (mg)	n (mmol)	
 Προλίνη - Οξαλικό οξύ (1:1)	1,8-2	100,07	1	76,1	0,5	✘
 Προλίνη - Γλυκερόλη (1:2)	1,8-2	100,07	1	76,1	0,5	✘

Μετά από την παραπάνω μελέτη, τα στερεά που παραλήφθηκαν από κάθε αντίδραση ταυτοποιήθηκαν μέσω φασματοσκοπίας ^1H NMR και φασματομετρίας μάζας MS. Τελικά διαπιστώθηκε ότι μέσω συμβατικής θέρμανσης και χρησιμοποιώντας τον DES προλίνη - οξαλικό οξύ παραλαμβάνεται το επιθυμητό προϊόν.

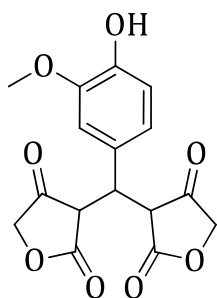
Η βελτιστοποίηση της αντίδρασης πραγματοποιήθηκε διερευνώντας τις συνθήκες διεξαγωγής της και βρέθηκαν οι βέλτιστες. Πιο συγκεκριμένα, ως βέλτιστες συνθήκες αντίδρασης ορίστηκαν:

- ο DES προλίνη – οξαλικό οξύ σε αναλογία 1:1
- αναλογία των αντιδρώντων τετρονικό οξύ - αλδεΐδη 2:1
- συμβατική μέθοδο θέρμανσης.

Επιπρόσθετα, πραγματοποιήθηκε διερεύνηση στην ποσότητα του DES που χρησιμοποιήθηκε. Στις αντιδράσεις με χρήση μικροκύματικής ακτινοβολίας, η ποσότητα DES που επιλέχθηκε ήταν ≈ 2 g, λόγω περιορισμού στο σκεύος quartz. Στις αντιδράσεις συμβατικής θέρμανσης, όμως, έγιναν διάφορες δοκιμές στην ποσότητα του διαλύτη, χρησιμοποιώντας από 1 έως 2g περίπου. Παρατηρήθηκε, λοιπόν, ότι στις αντιδράσεις που διεξήχθησαν με μικρότερη ποσότητα DES (≈ 1 g), παραλήφθηκε το επιθυμητό προϊόν, ενώ κάτι τέτοιο δε συνέβει στην προσθήκη μεγαλύτερης ποσότητας (≈ 2 g). Αυτό ενδέχεται να οφείλεται στο γεγονός ότι με την αύξηση της ποσότητας του διαλύτη, τα αντιδρώντα μπορεί να εγκλωβίζονται μέσα στον DES, με αποτέλεσμα να μην μπορούν να αντιδράσουν.

Συνεπώς παρασκευάστηκε το παρακάτω προϊόν της αντίδρασης μοντέλου :

12a 3,3'-((4-hydroxy-3-methoxyphenyl)methylene) bis(furan-2,4(3H,5H)-dione)



Chemical Formula: $C_{16}H_{14}O_8$
Molecular Weight: 334,28

Σχήμα 10 : Σύνθεση της *12a*

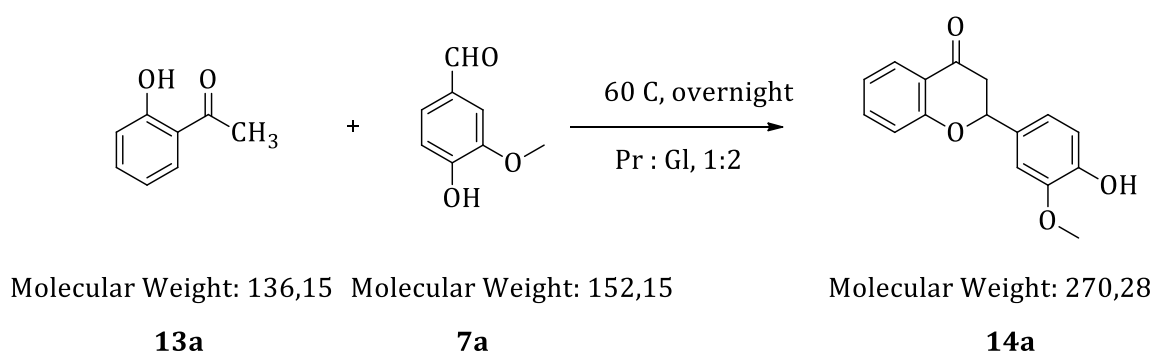
Για τη σύνθεση της ένωσης **12a** ακολουθήθηκε η μέθοδος που περιγράφεται παραπάνω. Σε σφαιρική φιάλη προστίθενται 1 mmol (100,07 mg) τετρονικού οξέος (**11**) με 0,5 mmol (76,1 mg) βανιλίνης (**7a**) με ≈ 1 g DES προλίνη – οξαλικό οξύ σε αναλογία 1 : 1. Στη συνέχεια, η σφαιρική φιάλη τοποθετήθηκε σε λουτρό λαδιού, στους 60 °C, υπό ανάδευση για 1 ημέρα. Η πορεία της αντίδρασης παρακολουθήθηκε μέσω χρωματογραφίας λεπτής στιβάδας (TLC, thin layer chromatography) σε σύστημα διαλυτών PE:EtOAc σε αναλογία 60% προς 40%. Για την επεξεργασία της αντίδρασης αρχικά προστίθεται νερό, εκχυλίζεται με EtOAc, η οργανική φάση εξατμίζεται και ξηραίνεται. Για την παραλαβή καθαρού προϊόντος, έγινε επεξεργασία με χρωματογραφία στήλης και το επιθυμητό προϊόν εξατμίζεται, ξηραίνεται και παραλαμβάνεται με τη μορφή καφέ σκόνης.

3.3.3.3 Ανακύκλωση και Επαναχρησιμοποίηση του DES :

Στην αντίδραση μέσω συμβατικής θέρμανσης, από όπου παραλήφθηκε και το επιθυμητό προϊόν, πραγματοποιήθηκε ανακύκλωση και επαναχρησιμοποίηση του DES. Η διαδικασία της ανάκτησης ξεκίνησε μετά το πέρας της πρώτης αντίδρασης. Πιο συγκεκριμένα, μετά την εκχύλιση του μίγματος της αντίδρασης, η υδατική φάση εξατμίζεται, και ανακτάται ο DES, και χρησιμοποιείται εκ νέου σε ίδιας μορφής αντίδραση. Συνολικά, η διαδικασία της ανακύκλωσης και επαναχρησιμοποίησης του DES επιτεύχθηκε έως και 3 φορές.

3.3.4 Γενική μέθοδος αντίδρασης Claisen - Schmidt προς φλαβανόνες

Για την κατηγορία χρησιμοποιήθηκε σαν αντίδραση μοντέλο η παρακάτω αντίδραση:



Σχήμα 11 : Αντίδραση μοντέλο σχηματισμού φλαβανόνης μέσω Claisen - Schmidt

Για τη βελτιστοποίηση της αντίδρασης και για την παραλαβή του επιθυμητού προϊόντος πραγματοποιήθηκε μελέτη σχετικά με τον DES που χρησιμοποιήθηκε. Πιο συγκεκριμένα, οι DESs που χρησιμοποιήθηκαν ήταν τα ακόλουθα :

- i. Προλίνη – Οξαλικό οξύ (1:1)
- ii. Προλίνη – Γλυκερόλη (1:2)

Η 2-hydroxy acetophenone (**13a**) και η βανιλίνη (**7a**) τοποθετήθηκαν σε μια σφαιρική φιάλη, η οποία περιείχε ≈ 1 g του επιθυμητού DES, σε γραμμομοριακή αναλογία 1 eq προς 1 eq. Στη συνέχεια η σφαιρική φιάλη τοποθετήθηκε σε λουτρό λαδιού και το μίγμα θερμάνθηκε στους 60°C, υπό ανάδευση για 1 ημέρα. Η πορεία της αντίδρασης παρακολουθήθηκε μέσω χρωματογραφίας λεπτής στιβάδας (TLC, thin layer chromatography) σε σύστημα διαλυτών πετρελαϊκού αιθέρα (PE) με οξικό αιθυλεστέρα (EtOAc) σε αναλογία 80% προς 20%. Μετά το πέρας της αντίδρασης, προστίθεται στο μίγμα μικρή ποσότητα νερού και εφόσον παρατηρηθεί καταβύθιση στερεού, αυτό διηθείται υπό κενό και ξηραίνεται. Στην περίπτωση που δεν καταβυθιστεί στερεό, ακολουθεί εκχύλιση του μίγματος με διαλύτη οξικό αιθυλεστέρα, συλλέγεται η οργανική φάση, ξηραίνεται με άνυδρο θειικό νάτριο και συμπυκνώνεται.

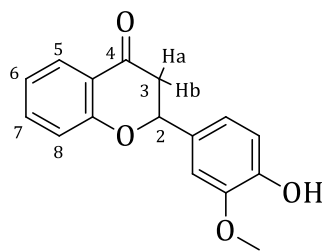
Έπειτα, και στις δύο περοπτώσεις επεξεργασίας της αντίδρασης, για την παραλαβή του προϊόντος στην επιθυμητή καθαρότητα, πραγματοποιείται χρωματογραφία στήλης σε σύστημα διαλυτών πετρελαϊκού αιθέρα με οξικό αιθυλεστέρα σε αναλογία 90% προς 10%. Το καθαρό προϊόν παραλαμβάνεται με τη μορφή σκόνης.

Μετά από την παραπάνω μελέτη, παρατηρήθηκε ότι με τη συμβατική θέρμανση και τη χρήση του DES προλίνη - γλυκερόλη παραλαμβάνεται το επιθυμητό προϊόν. Η βελτιστοποίηση της αντίδρασης πραγματοποιήθηκε διερευνώντας τις συνθήκες διεξαγωγής της και βρέθηκαν οι βέλτιστες. Πιο συγκεκριμένα, ως βέλτιστες συνθήκες αντίδρασης ορίστηκαν:

- ο DES προλίνη - γλυκερόλη αναλογίας 1:2,
- αναλογία των αντιδρώντων ακετοφαινόνη - αλδεΐδη 1:1
- συμβατική μέθοδο θέρμανσης.

Συνεπώς, παρασκευάστηκε η παρακάτω φλαβανόνη :

14a) 2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)chroman-4-one



Chemical Formula: C₁₆H₁₂O₄

Molecular Weight: 268,2641

Σχήμα 12 : Σύνθεση της 14a

Για τη σύνθεση της ένωσης **14a** ακολουθήθηκε η γενική μέθοδος που περιγράφεται παραπάνω. Σε σφαιρική φιάλη προστίθενται 0.73 mmol (100 mg) 2-hydroxyacetophenone (**13a**), 0,73 mmol (111,75 mg) βανιλίνης (**7a**) και \approx 1 g DES προλίνη - γλυκερόλης. Μετά το πέρας της αντίδρασης και την κατάλληλη επεξεργασία (δεν παρατηρείται καταβύθιση στερεού, συνεπώς εκχυλίζεται) και καθαρισμό, το τελικό επιθυμητό προϊόν παραλαμβάνεται με τη μορφή κίτρινης σκόνης.

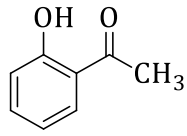
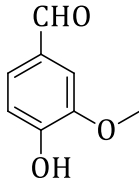
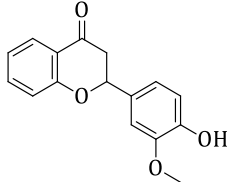
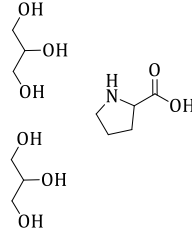
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃-d₁) δ ppm 7.94 (dd, *J*= 8.4, 1.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.51 (ddd, *J*= 8.4, 7.2, 1.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.06 (m, 2H, Ar-H), 7.01 (s, 1H, Ar-H), 6.97 (br, 2H, Ar-H), 5.71 (brs, 1H, Ar-OH), 5.41 (dd, *J*= 13.8, 3.0 Hz, 1H, H-2), 3.94 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.11 (br, 1H, H-3a), 2.87 (br, 1H, H-3b).

3.3.4.1 Ανακύκλωση και Επαναχρησιμοποίηση του DES :

Στην αντίδραση αλδολικής συμπύκνωσης Claisen - Schmidt μέσω συμβατικής θέρμανσης, από όπου παραλήφθηκε και το επιθυμητό προϊόν, πραγματοποιήθηκε ανακύκλωση και επαναχρησιμοποίηση του DES. Η διαδικασία της ανάκτησης ξεκίνησε μετά το πέρας της πρώτης αντίδρασης. Πιο συγκεκριμένα, μετά τη διήθηση του στερεού της αντίδρασης, το διήθημα εξατμίζεται, ανακτάται ο DES, και χρησιμοποιείται εκ νέου σε ίδιας μορφής αντίδραση. Συνολικά, η διαδικασία της ανακύκλωσης και επαναχρησιμοποίησης του DES επιτεύχθηκε έως και 3 φορές.

Πιο συγκεκριμένα, παρακάτω παρουσιάζονται τα αποτελέσματα και οι ανεκτημένες ποσότητες των DESs που χρησιμοποιήθηκαν για την ανάκτηση και την επαναχρησιμοποίηση τους στην αντίδραση αλδολικής συμπύκνωσης Claisen - Schmidt.

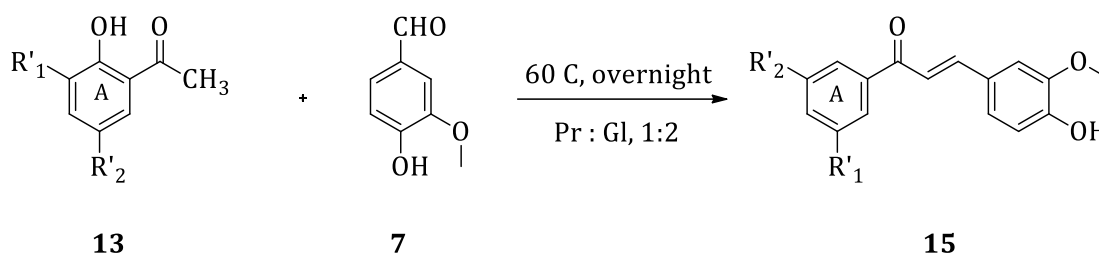
Πίνακας 14 : Αντίδραση αλδολικής συμπύκνωσης Claisen - Schmidt με ανακύκλωση του DES προλίνη - γλυκερόλη 1:2, συμβατικά

Αντίδραση						
		2-hydroxy-acetophenone (14a)	Vanillin (7a)	Φλαβανόνη (14a)	Απόδοση (%)	DES
Μοριακό Βάρος		136,15	152,15	270,28		
1	Ποσότητα (mg)	100	111,68	✓	70	1,2481 g
	n (mmol)	0,734	0,734			
2	Ποσότητα (mg)	100	111,68	✓	50	1,2026 g
	n (mmol)	0,734	0,734			
3	Ποσότητα (mg)	100	111,68	✓	40	1,1405 g
	n (mmol)	0,734	0,734			
4	Ποσότητα (mg)	100	111,68	✓	30	1,0968 g
	n (mmol)	0,734	0,734			

3.3.5 Αντίδραση Claisen – Schmidt προς σχηματισμό χαλκόνων

Εφαρμόζοντας τις βέλτιστες συνθήκες διεξαγωγής της αντίδρασης Claisen - Schmidt προς τον σχηματισμό ενώσεων με διαφορετικούς υποκαταστάτες, παρατηρήθηκε πως η χρήση ακετοφαινόλων με υποκαταστάτες το βρώμιο και το χλώριο σε συνδυασμό με τη βανιλίνη και τον DES προλίνη – γλυκερόλη, οδηγεί στο σχηματισμό χαλκόνης και όχι φλαβανόνης.

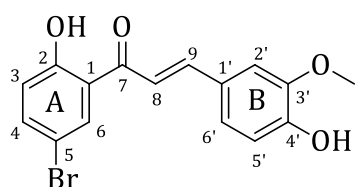
Σύμφωνα με τη βελτιστοποιημένη μέθοδο, πραγματοποιήθηκε η σύνθεση μιας σειράς ενώσεων με διαφορετικούς υποκαταστάτες στον αρωματικό δακτύλιο της ακετοφαινόνης (A) όπως φαίνεται στο παρακάτω σχήμα :



Σχήμα 13 : Σύνθεση χαλκόνης μέσω αντίδρασης Claisen - Schmidt

Πιο συγκεκριμένα, παρασκευάστηκαν οι παρακάτω ενώσεις :

15a) (E)-1-(5-bromo-2-hydroxyphenyl)-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)prop-2-en-1-one



Chemical Formula: C₁₆H₁₃BrO₄

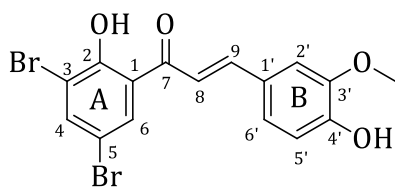
Molecular Weight: 349,18

Σχήμα 14 : Σύνθεση της 15a

Για τη σύνθεση της ένωσης **15a** ακολουθήθηκε η γενική μέθοδος αντίδρασης Claisen – Schmidt που περιγράφεται παραπάνω. Σε σφαιρική φιάλη προστίθενται 0.47 mmol (100 mg) 5-bromo, 2-hydroxy-acetophenone (**13b**) με 0,47 mmol (70,75 mg) βανιλίνης (**7a**) και ≈ 1 g DES προλίνη – γλυκερόλης. Μετά το πέρας της αντίδρασης και την κατάλληλη επεξεργασία (καταβύθιση στερεού, συνεπώς διηθείται) και καθαρισμό, το τελικό επιθυμητό προϊόν παραλαμβάνεται με τη μορφή κίτρινης σκόνης. Η απόδοση της αντίδρασης υπολογίστηκε ίση με 40%.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃-d₁) δ ppm 12.88 (s, 1H, -OH), 8.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.90 (d, J = 15.0 Hz, 1H, H-9), 7.56 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.34 (d, J = 15.0 Hz, 1H, H-8), 7.28 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.16 (d, J = 1.8 Hz, 1H, Ar-H), 6.99 (d, J = 7.8 Hz, 1H, Ar-H), 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H, Ar-H), 6.00 (s, 1H, Ar-OH), 3.99 (s, 3H, Ar-OCH₃)

15b) (E)-1-(3,5-dibromo-2-hydroxyphenyl)-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)prop-2-en-1-one



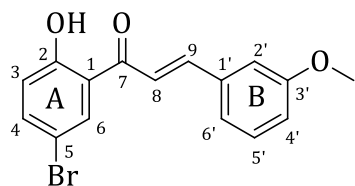
Chemical Formula: $C_{16}H_{12}Br_2O_4$
Molecular Weight: 428,0721

Σχήμα 15 : Σύνθεση της 15b

Για τη σύνθεση της ένωσης **15b** ακολουθήθηκε η γενική μέθοδος που περιγράφεται παραπάνω. Σε σφαιρική φιάλη προστίθενται 0.34 mmol (100 mg) 3,5-dibromo, 2-hydroxy-acetophenone (**13c**), 0,34 mmol (51,76 mg) βανιλίνης (**7a**) και \approx 1 g DES προλίνη – γλυκερόλης. Μετά το πέρας της αντίδρασης και την κατάλληλη επεξεργασία (καταβύθιση στερεού, συνεπώς διηθείται) και καθαρισμό, το τελικό επιθυμητό παραλαμβάνεται με τη μορφή κίτρινης σκόνης. Η απόδοση της αντίδρασης υπολογίστηκε ίση με 40%.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3-d_1$) δ ppm 12.85 (s, 1H, -OH), 7.90 (m, 2H, Ar-H & H-9), 7.41 (m, 2H, Ar-H & H-8), 7.28 (br, 1H, Ar-H), 7.16 (d, $J= 1.8Hz$, 1H, Ar-H), 6.99 (br, 1H, Ar-H), 5.99 (s, 1H, Ar-OH), 4.01 (s, 3H, Ar-OCH₃).

15c) (E)-1-(3,5-dibromo-2-hydroxyphenyl)-3-(3-methoxyphenyl)prop-2-en-1-one

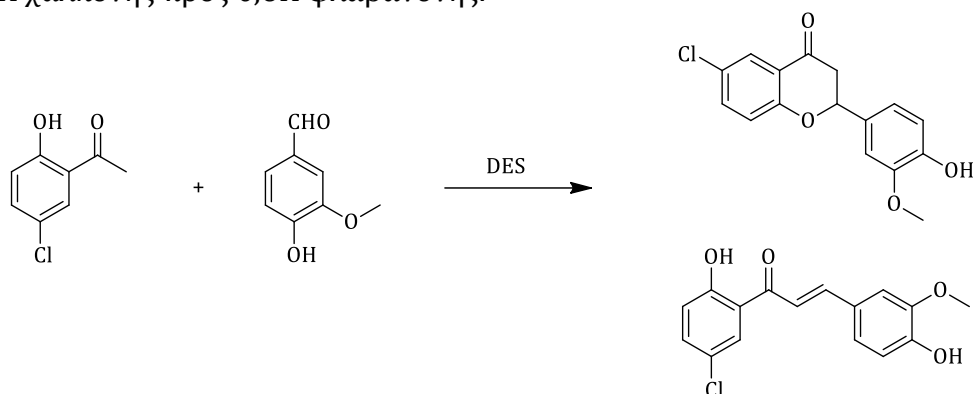


Chemical Formula: $C_{16}H_{13}BrO_3$
Molecular Weight: 333,18

Σχήμα 16 : Σύνθεση της 15c

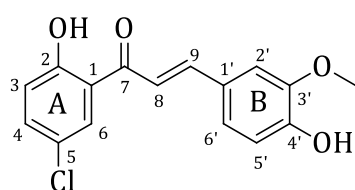
Για τη σύνθεση της ένωσης **15c** ακολουθήθηκε η γενική μέθοδος που περιγράφεται παραπάνω. Σε σφαιρική φιάλη προστίθενται 0.30 mmol (65,5 mg) 5-bromo-2-hydroxy-acetophenone (**13b**), 0,30 mmol (31,6 mg) 3-methoxy benzaldehyde (**7b**) και \approx 1 g DES προλίνη – γλυκερόλης. Μετά το πέρας της αντίδρασης και την κατάλληλη επεξεργασία (δεν παρατηρείται καταβύθιση στερεού, συνεπώς εκχυλίζεται) και καθαρισμό το τελικό επιθυμητό προϊόν παραλαμβάνεται με τη μορφή κίτρινης σκόνης.

Τέλος, κατά την αντίδραση της 5-χλωρο-ακετοφαινόνης με την βανιλίνη παρατηρήθηκε πως το τελικό προϊόν που παραλάβαμε αποτελούσε μίγμα χαλκόνης και φλαβανόνης (Σχήμα 17), αναλογία 1H χαλκόνης προς 0,6H φλαβανόνης.

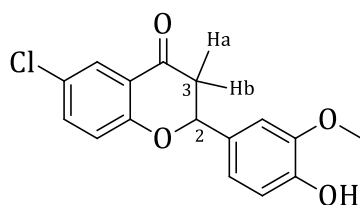


Σχήμα 17 : Αντίδραση Claisen Schmidt της 5-χλωρο-ακετοφαινόνης με τη βανιλίνη προς μίγμα χαλκόνης και φλαβανόνης

15d) (E)-1-(5-chloro-2-hydroxyphenyl)-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)prop-2-en-1-one



Chemical Formula: $C_{16}H_{13}ClO_4$
Molecular Weight: 304,73



Chemical Formula: $C_{16}H_{11}ClO_4$
Molecular Weight: 302,7091

Για τη σύνθεση της ένωσης **15d** ακολουθήθηκε η γενική μέθοδος που περιγράφεται παραπάνω. Σε σφαιρική φιάλη προστίθενται 0.59 mmol (100 mg) 5-chloro-2-hydroxy-acetophenone (**13d**), 0,59 mmol (89,19 mg) βανιλίνης (**7a**) και \approx 1 g DES προλίνη - γλυκερόλης. Μετά το πέρας της αντίδρασης και την κατάλληλη επεξεργασία (καταβύθιση στερεού, συνεπώς διηθείται) και καθαρισμό, το τελικό επιθυμητό προϊόν παραλαμβάνεται με τη μορφή κίτρινης σκόνης. Η απόδοση της αντίδρασης υπολογίστηκε ίση με 30%.

Σχήμα 18 : Σύνθεση της 15d

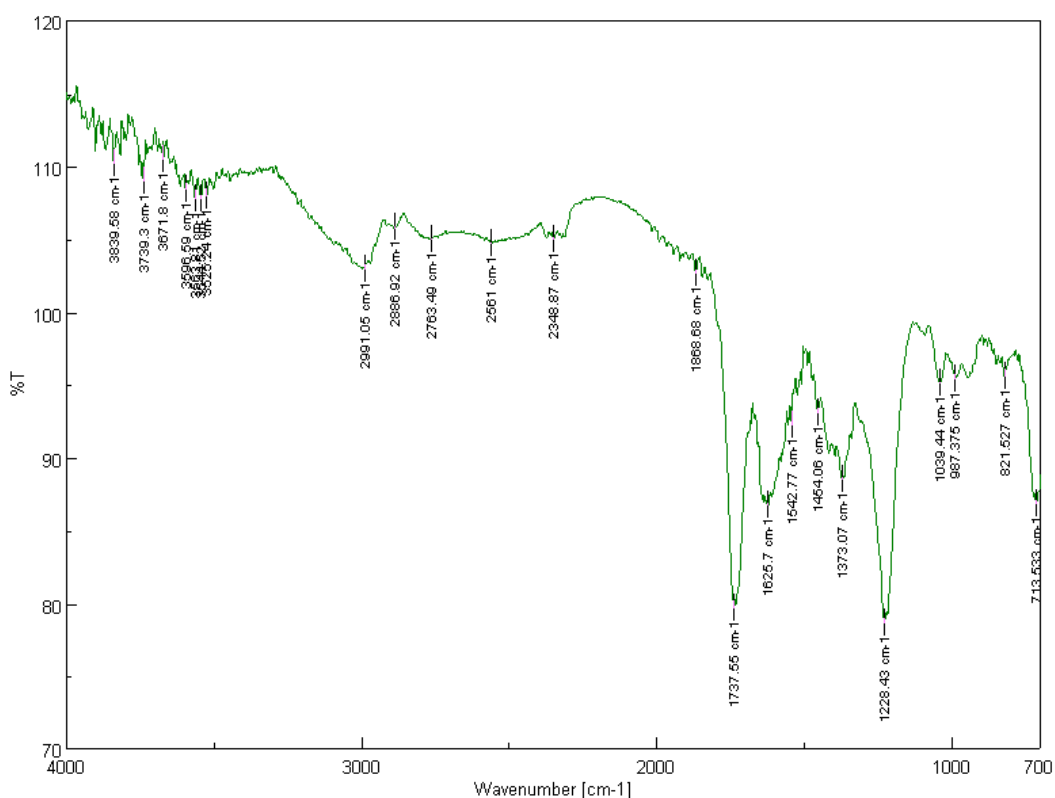
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3-d_1$) δ ppm 13.69 (s, 1H, -OH), 7.99 (d, $J=2.4$ Hz, 1.6H, Ar-H), 7.95 (d, $J=15.3$ Hz, 1H, H-9), 7.87 (br, 1.6H, Ar-H), 7.38 (d, $J=15.3$ Hz, 1H, H-8), 7.29 (dd, $J=8.1, 1.5$ Hz, 1.6H, Ar-H), 7.16 (d, $J=1.5$ Hz, 1.6H, Ar-H), 6.99 (d, $J=8.1$ Hz, 1.6H, Ar-H), 6.94 (br, 1.6H, Ar-H), 6.01 (brs, 1.6H, Ar-OH), 5.54 (dd, $J=11.4, 3.6$ Hz, 1H, H-2), 4.01 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.93 (s, 1.8H, Ar-OCH₃), 3.07 (m, 1.2H, H-3a & H-3b).

4. ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗ

4.1 Ταυτοποίηση DES

4.1.1 Ανάλυση φάσματος FT-IR

Ο DES προλίνη - οξαλικό οξύ 1:1, ταυτοποιήθηκε μέσω του FT-IR και το φάσμα παρουσιάζεται παρακάτω :



Εικόνα 21 : Φάσμα FT-IR του DES προλίνη - οξαλικό οξύ

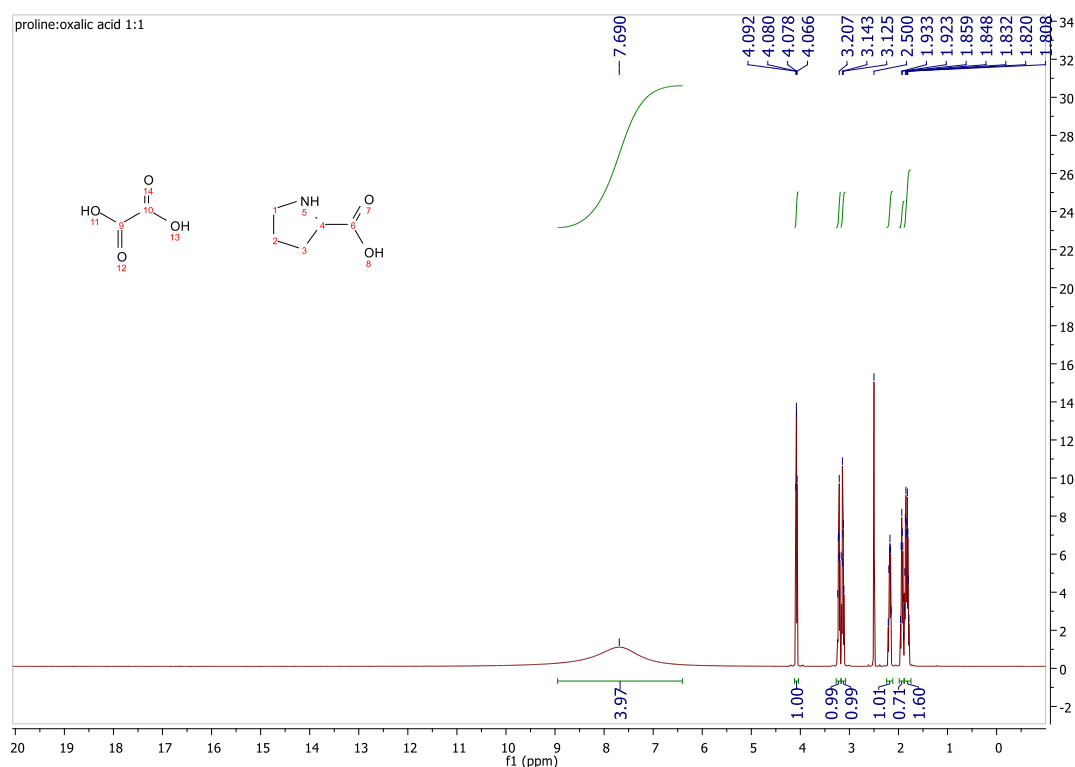
Οι πιο χαρακτηριστικές κορυφές του φάσματος εμφανίζονται στα :

- 3620 cm⁻¹
 - Η κορυφή αποδίδεται στη δόνηση τάσης χαρακτηριστικής ομάδας -OH.
 - Η κορυφή αποδίδεται στη δόνηση τάσης χαρακτηριστικού δεσμού N-H.
- < 3000 cm⁻¹
 - Οι κορυφές αποδίδονται στις δονήσεις τάσεις των αλειφατικών δεσμών C-H.
- 1737 cm⁻¹
 - Η κορυφή αποδίδεται στη δόνηση τάσης χαρακτηριστικού δεσμού C=O.

- 1228 cm⁻¹
 - Η κορυφή αποδίδεται στη δόνηση τάσης χαρακτηριστικού δεσμού C-O.
- 1373 cm⁻¹
 - Η κορυφή αποδίδεται στη δόνηση τάσης χαρακτηριστικού δεσμού C-N.

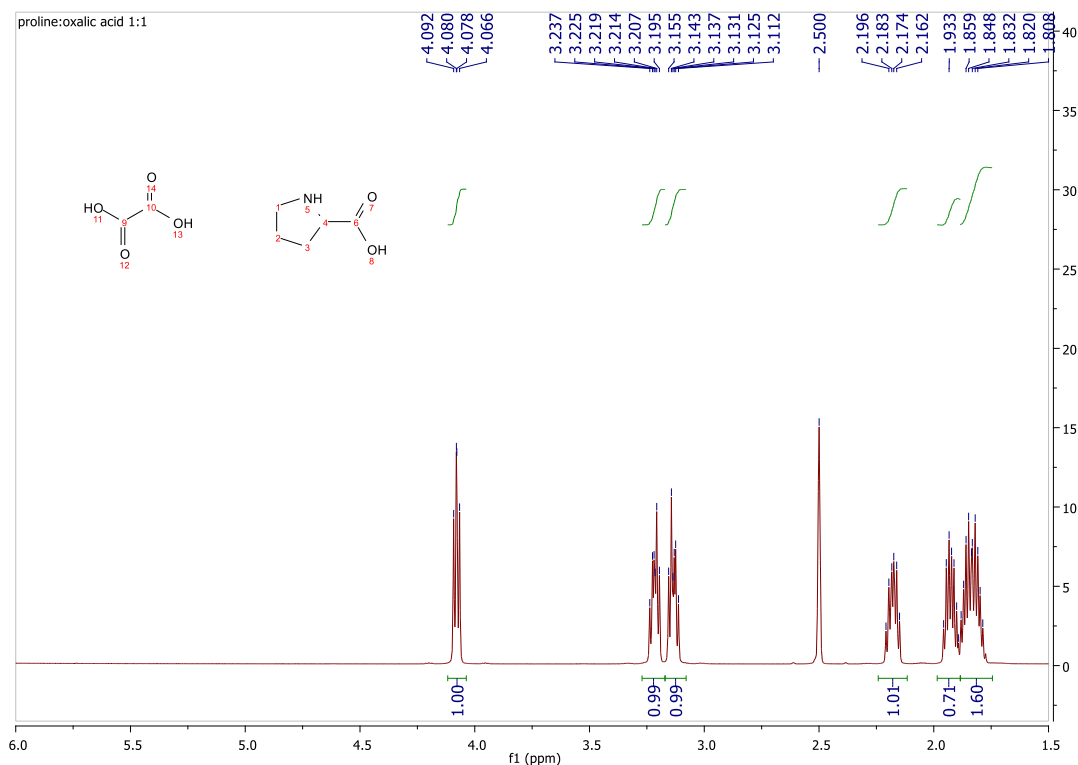
4.1.2 Ανάλυση φάσματος ¹H NMR

Ο DES προλίνη – οξαλικό οξύ 1:1, ταυτοποιήθηκε μέσω φασματοσκοπίας ¹H NMR και το φάσμα παρουσιάζεται παρακάτω :



Εικόνα 22 : Φάσμα ¹H NMR του DES προλίνη – οξαλικό οξύ

Στα πιο χαμηλά πεδία και συγκεκριμένα στα 7,69 ppm εμφανίζεται μια απλή ευρεία κορυφή (brs) που ολοκληρώνει για 4 πρωτόνια και αποδίδεται στα πρωτόνια των τριών υδροξυλίων του DES, και στο πρωτόνιο το οποίο είναι ενωμένο με το άζωτο του δακτυλίου της προλίνης.



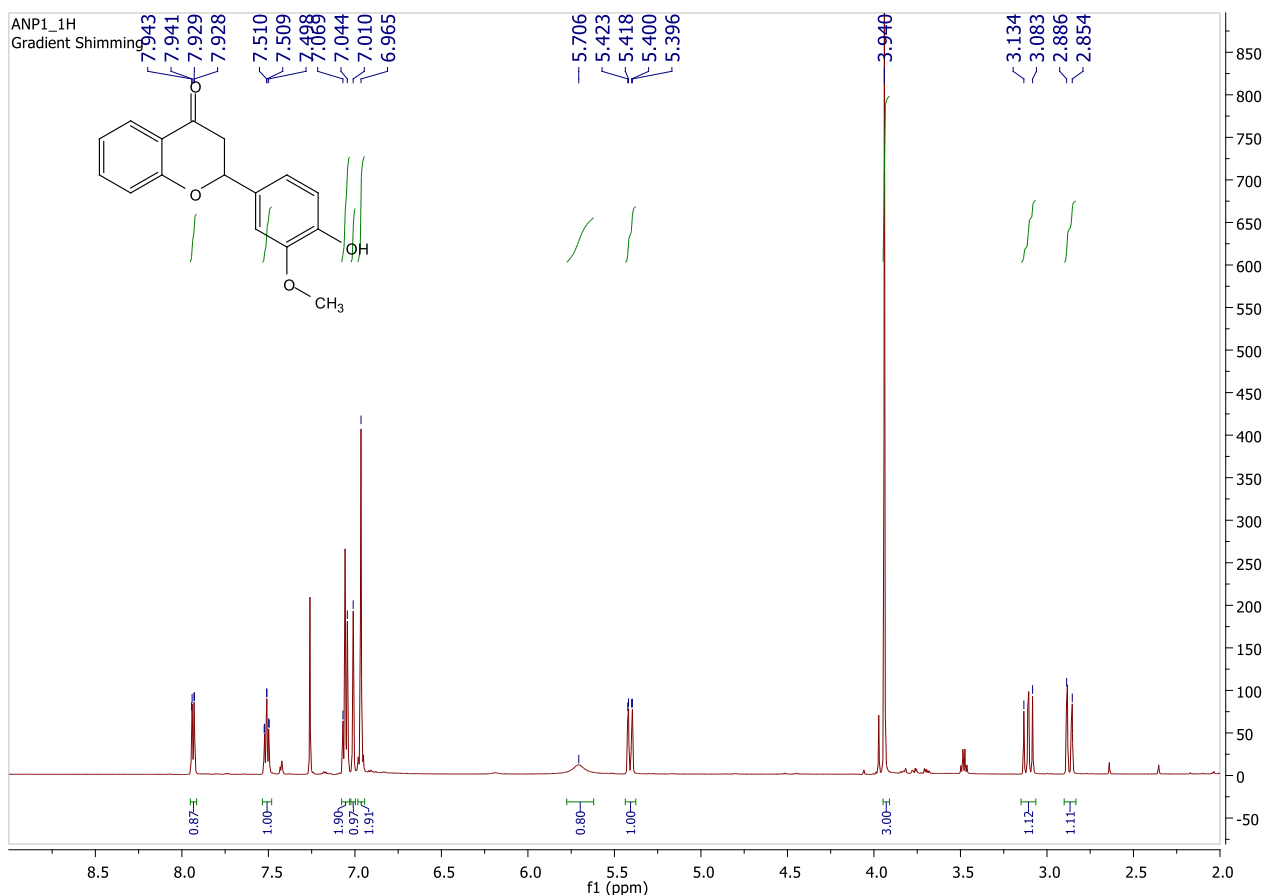
Εικόνα 23 : Κορυφές στα υψηλά πεδία του φάσματος

Στη συνέχεια, στα 4,08 ppm εμφανίζεται μία τριπλή κορυφή, η οποία ολοκληρώνει για ένα πρωτόνιο και αποδίδεται στο οξυγονωμένο πρωτόνιο της θέσης 2 του δακτυλίου της προλίνης, και εμφανίζει σταθερά σύζευξης $J = 7,8$ Hz. Προχωρώντας στα υψηλότερα πεδία του φάσματος, και συγκεκριμένα στα 3,22 ppm και στα 3,13 ppm απορροφούν τα πρωτόνια του άνθρακα 5. Τα δύο αυτά πρωτόνια δεν είναι χημικά ισοδύναμα, καθώς το χημικό περιβάλλον του καθενός διαφέρει από του άλλου, με αποτέλεσμα να αλληλεπιδρούν μεταξύ τους και να μην εμφανίζονται με μία κοινή κορυφή, αλλά με δύο πολλαπλές. Αντίστοιχα, το ίδιο συμβαίνει και με τα πρωτόνια του άνθρακα της θέσης 3, τα οποία επίσης αλληλεπιδρούν μεταξύ τους και εμφανίζονται με δύο διαφορετικές πολλαπλές κορυφές, στα 2,18 και 1,93 ppm αντίστοιχα. Τέλος, στα 1,83 ppm εμφανίζεται μία πολλαπλή κορυφή η οποία ολοκληρώνει για δύο πρωτόνια, και αντιστοιχεί στα πρωτόνια του άνθρακα της θέσης 4 του δακτυλίου.

4.2 Ταυτοποίηση φλαβανόνων

4.2.1. Ανάλυση φάσματος ^1H NMR της φλαβανόνης 14a

Στην παρακάτω εικόνα παρουσιάζεται το φάσμα ^1H NMR της ένωσης 14a:



Εικόνα 24 : Φάσμα ^1H NMR της ένωσης 14a

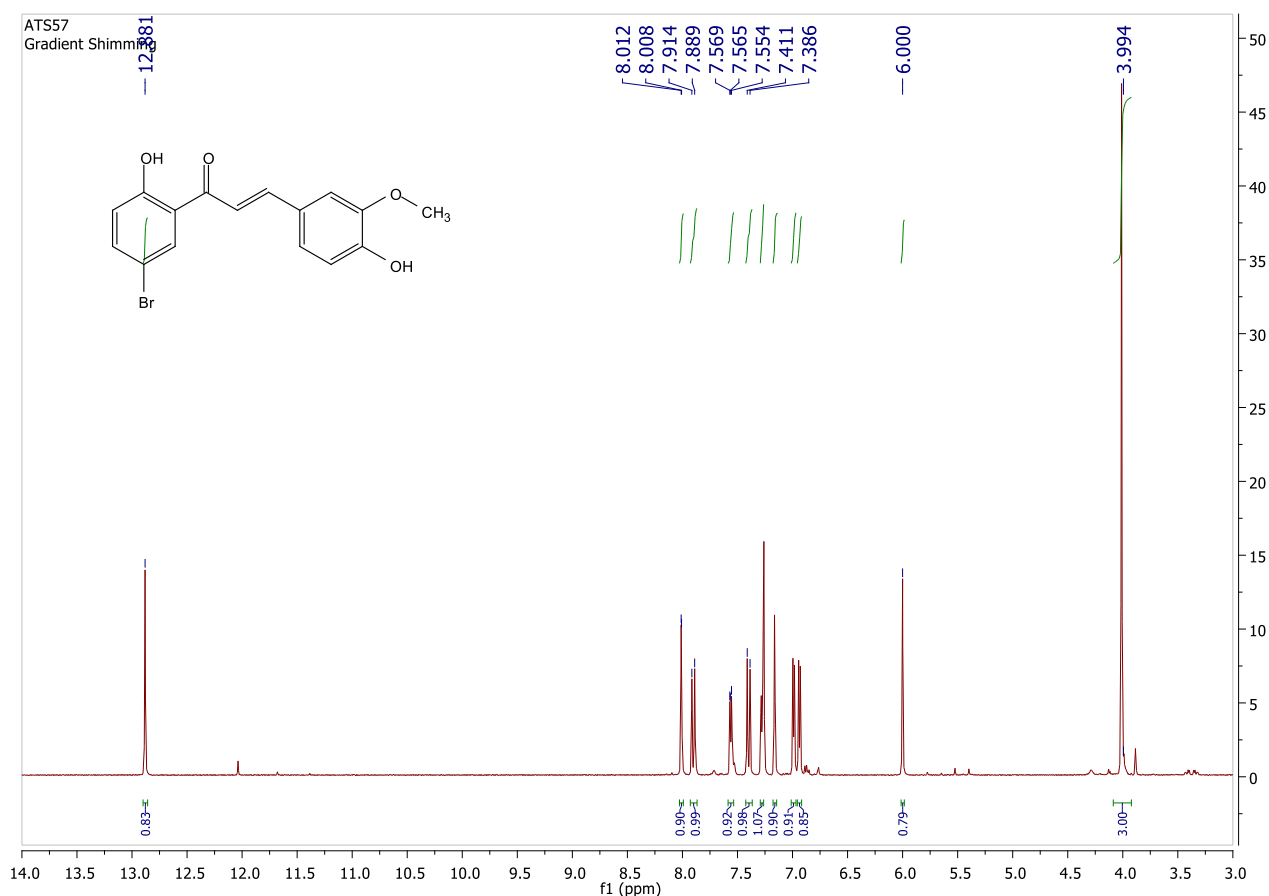
Στην αρωματική περιοχή του φάσματος, μεταξύ 8.00 και 6.90 ppm, εμφανίζονται πέντε κορυφές που ολοκληρώνουν συνολικά για επτά πρωτόνια. Πιο συγκεκριμένα:

- στα 7.94 ppm εμφανίζεται μια διπλή διπλών κορυφή που ολοκληρώνει για ένα αρωματικό πρωτόνιο
- στα 7.51 ppm εμφανίζεται μια διπλή διπλής διπλών κορυφή (doublet of doublets of doublets, ddd) που ολοκληρώνει για ένα αρωματικό πρωτόνιο
- στα 7.06 ppm εμφανίζεται μια πολλαπλή κορυφή που ολοκληρώνει για δύο αρωματικά πρωτόνια
- στα 7.01 ppm εμφανίζεται μια απλή κορυφή που ολοκληρώνει για ένα αρωματικό πρωτόνιο
- στα 6.97 ppm εμφανίζεται μια ευρεία κορυφή που ολοκληρώνει για δύο αρωματικά πρωτόνια.

Στη συνέχεια του φάσματος και στα 5.71ppm απορροφά το αρωματικό υδροξύλιο της ένωσης με μια απλή ευρεία κορυφή, ενώ στα 5.41 ppm εμφανίζεται μια ευρεία κορυφή που ολοκληρώνει για ένα πρωτόνιο και αποδίδεται στο οξυγονωμένο πρωτόνιο της θέσης 2 του δακτυλίου της φλαβανόνης. Στα υψηλότερα πεδία του φάσματος απορροφούν τα τρία πρωτόνια της μεθοξυ-ομάδας του αρωματικού δακτυλίου με μία απλή κορυφή στα 3.94 ppm. Τέλος, εμφανίζονται τα δύο πρωτόνια της θέσης 3 του δακτυλίου της φλαβανόνης, με δύο ευρείες κορυφές στα 3.11 ppm και στα 2.87 ppm, που ολοκληρώνουν για ένα πρωτόνιο η καθεμία. Τα πρωτόνια αυτά δεν είναι χημικά ισοδύναμα, αλλά αλληλεπιδρούν μεταξύ τους, γι αυτό και δεν απορροφούν σε μία κοινή κορυφή.

4.2.2 Ανάλυση φάσματος ^1H NMR της χαλκόνης 15a

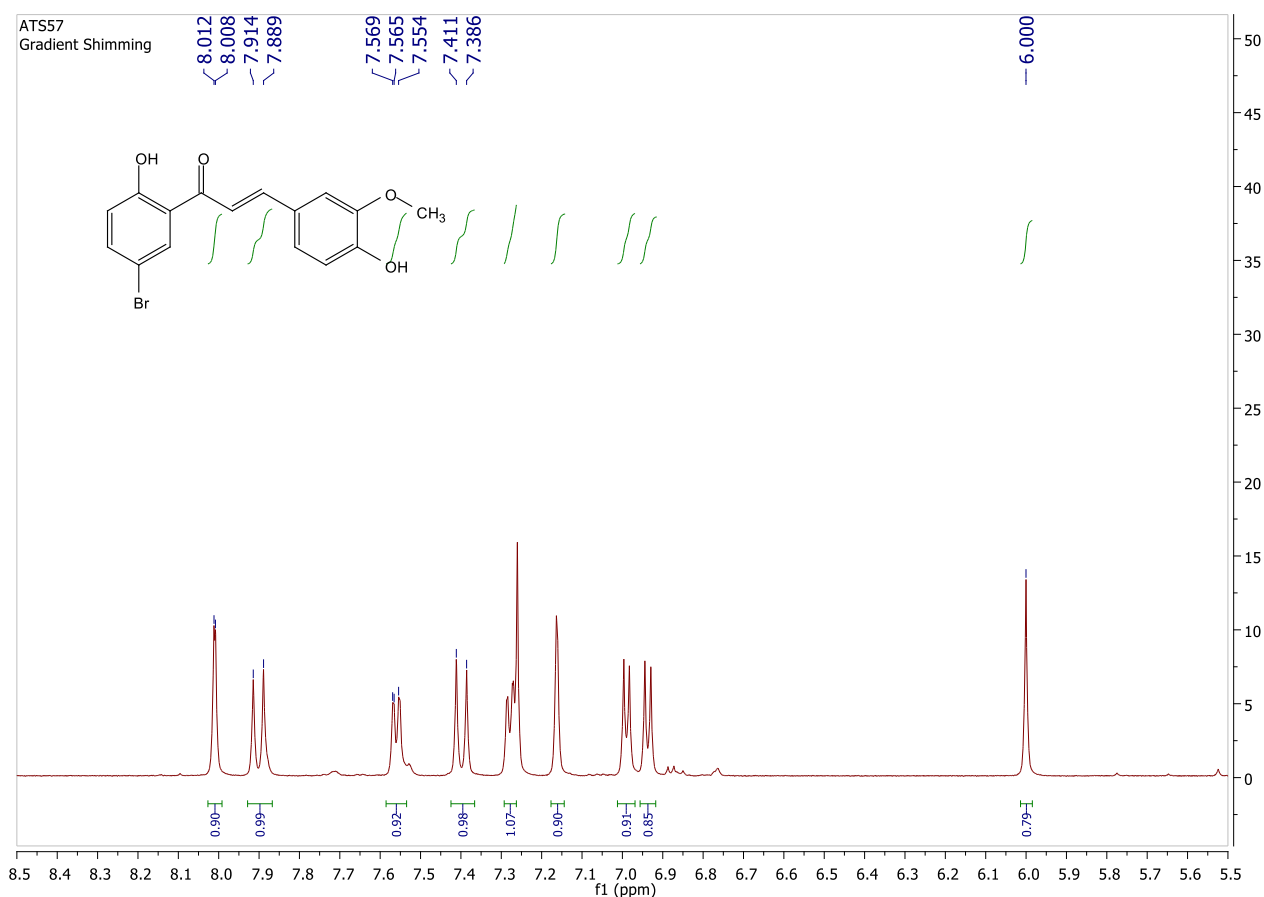
Στην παρακάτω εικόνα παρουσιάζεται το φάσμα ^1H NMR της ένωσης 15a.



Εικόνα 25 : Φάσμα ^1H NMR της ένωσης 15a

Στα χαμηλά πεδία του φάσματος και συγκεκριμένα στα 12.88 ppm εμφανίζεται μια απλή κορυφή που ολοκληρώνει για ένα πρωτόνιο και αποδίδεται στο πρωτόνιο του υδροξυλίου του αρωματικού δακτυλίου A. Το πρωτόνιο αυτό είναι το πιο αποπροστατευμένο πρωτόνιο της ένωσης και εμφανίζεται σε τόσο χαμηλά πεδία, λόγω δεσμού υδρογόνου που σχηματίζει με το διπλανό καρβονύλιο.

Στη συνέχεια του φάσματος (Εικόνα 25) και συγκεκριμένα στην αρωματική περιοχή εμφανίζονται τέσσερις διπλές (8.01ppm, 7.16ppm, 6.99ppm και 6.94ppm) και δύο διπλές διπλών (7.56ppm και 7.28ppm) κορυφές που ολοκληρώνουν για ένα πρωτόνιο η καθεμία και αποδίδονται στα έξι αρωματικά πρωτόνια της ένωσης. Στην ίδια περιοχή απορροφούν με δύο διπλές κορυφές (7.90ppm και 7.34ppm) τα δύο πρωτόνια του διπλού δεσμού trans-γεωμετρίας της ένωσης, των θέσεων 8 και 9. Η trans γεωμετρία του διπλού δεσμού επαληθεύεται από τη σταθερά σύζευξης των κορυφών που υπολογίστηκε 15.0Hz. πιο συγκεκριμένα, το πιο αποπροστατευμένο από τα δύο πρωτόνια που απορροφά στα 7.90ppm είναι αυτό της θέσης 9, λόγω σύζευξης με το γειτονικό καρβονύλιο.

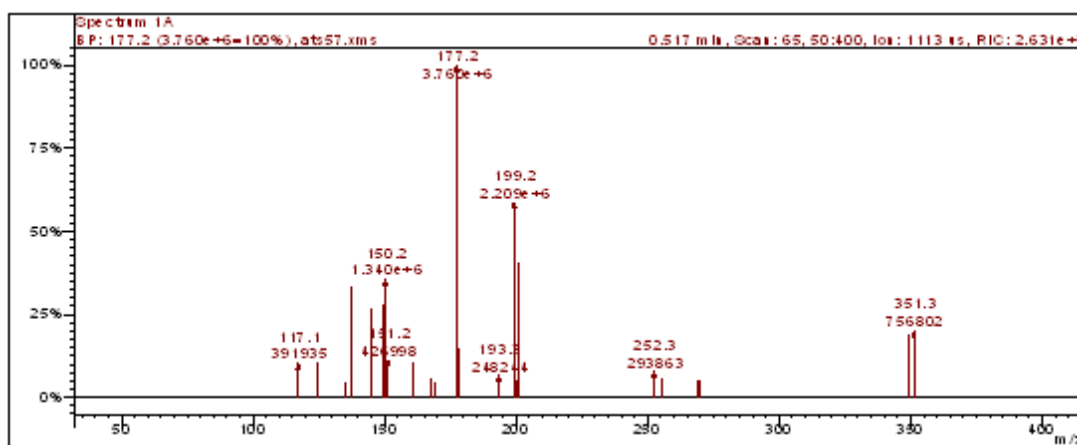


Εικόνα 26 : Φάσμα ^1H NMR της ένωσης 15a στην περιοχή μεταξύ 8,5 και 5,5 ppm

Στη συνέχεια του φάσματος, στα 6.00ppm εμφανίζεται μια απλή κορυφή που ολοκληρώνει για ένα πρωτόνιο και αποδίδεται στο αρωματικό υδροξύλιο της ένωσης. Τέλος, στα 3.99 ppm εμφανίζεται μια απλή κορυφή που ολοκληρώνει για τρία πρωτόνια και αποδίδεται στα πρωτόνια της μεθοξυ-ομάδας που είναι συνδεδεμένη στον αρωματικό δακτύλιο Β της χαλκόνης.

4.2.3 Ανάλυση φάσματος MS της χαλκόνης 15a

Στην παρακάτω εικόνα παρουσιάζεται το φάσμα μάζας (MS) της ένωσης **15a**.



Εικόνα 27 : Φάσμα μάζας της χαλκόνης 15a

Στο παραπάνω φάσμα μάζας παρατηρούνται δύο παρόμοιας έντασης κορυφές σε λόγο m/z 349 και 351, οι οποίες αντιστοιχούν στο μοριακό ιόν της ένωσης, καθώς αυτό περιέχει ένα άτομο βρωμίου. Οι κορυφές αυτές αποτελούν χαρακτηριστικές ισοτοπικές κορυφές και οφείλονται στην ύπαρξη των δυο ισοτόπων του βρωμίου, ^{79}Br και ^{81}Br . Επίσης, η κορυφή σε λόγο μάζας προς φορτίο m/z 177 με ένταση 100%, αποτελεί το ιόν βάσης $[\text{I}^+]$ της ένωσης.

Στο παρακάτω πίνακα (Πίνακας 15) παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικότερα θραύσματα που εμφανίζονται στο φάσμα μάζας της ένωσης. Σημειώνεται ότι για τα θραύσματα που περιέχουν το βρώμιο εμφανίζονται επίσης δύο ισοτοπικές κορυφές, με χαρακτηριστικό παράδειγμα το θραύσμα σε λόγο m/z 199 και 201.

Πίνακας 15 : Θραύσματα της χαλκόνης 15a

m/z	Θραύσμα
150	
177	
199/201	

5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

5.1 Αποτελέσματα DESs

Στην παρούσα εργαστηριακή μελέτη συντέθηκαν και χαρακτηρίστηκαν δομικά δύο DESs:

- Ο βαθέως ευτηκτικός διαλύτης προλίνη - οξαλικό οξύ αναλογίας 1:1, ο οποίος έχει όξινο χαρακτήρα και
- ο DES προλίνη – γλυκερόλη αναλογίας 1:2, ο οποίος έχει πιο βασικό χαρακτήρα
- διερευνήθηκε ο διττός ρόλος των διαφορετικών DESs, δηλαδή η δυνατότητα να δρουν παράλληλα ως καταλύτες και ως διαλύτες, κατά την διεξαγωγή τριών διαφορετικών αντιδράσεων σχηματισμού δεσμού C-C: αντίδραση πολλαπλών συστατικών Domino Knoevenagel – Michael
- αντίδραση συμπύκνωσης Knoevenagel
- αντίδραση αλδολικής συμπύκνωσης Claisen Schmidt.

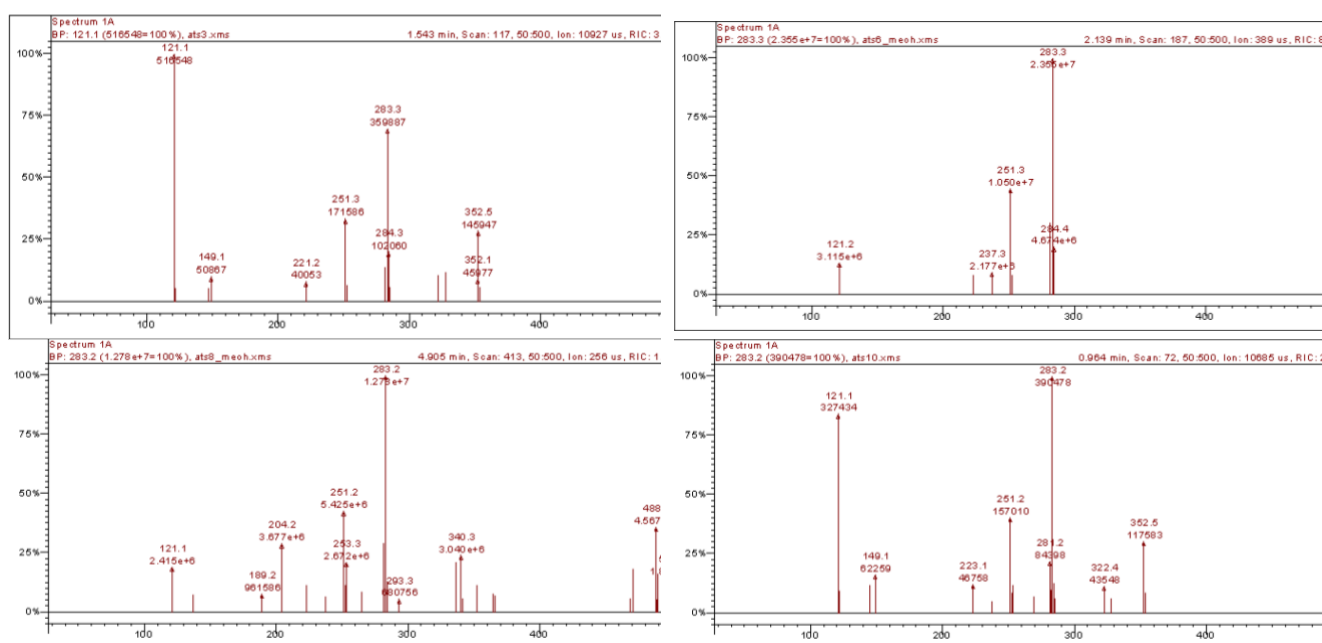
Όσον αφορά στην αντίδραση Domino Knoevenagel – Michael, ο DES με τον οποίο παραλήφθηκε το επιθυμητό προϊόν, ήταν ο προλίνη – οξαλικό οξύ αναλογίας 1:1. Κατά τη διεξαγωγή της αντίδρασης, πραγματοποιήθηκε μελέτη ως προς την κατάλληλη ποσότητα DES που θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, παρατηρήθηκε ότι μικρότερη αναλογία DES οδήγησε στην παραλαβή του επιθυμητού προϊόντος, ενώ με την αύξηση της ποσότητάς του, η αντίδραση δεν έφτανε στο επιθυμητό τελικό προϊόν. Πιο συγκεκριμένα, η ποσότητα του DES που χρησιμοποιήθηκε και επιτυχώς η αντίδραση οδήγησε σε επιθυμητό προϊόν είναι ≈ 1 g. Με την προσθήκη ≈ 2 g παρατηρήθηκε μέσω χρωματογραφίας λεπτής στιβάδας (TLC, Thin Layer Chromatography), αλλά και μέσω φασματοσκοπίας NMR και φασματομετρίας μάζας, ότι τα αντιδρώντα δεν είχαν αντιδράσει μεταξύ τους. Αυτό, πιθανώς να οφείλεται στο γεγονός ότι με αυξημένη ποσότητα του DES ίσως τα αντιδρώντα εγκλωβίζονται στο εσωτερικό του και κατά συνέπεια δεν μπορούν να αντιδράσουν.

Αντιθέτως, στην αντίδραση αλδολικής συμπύκνωσης Claisen – Schmidt, ο DES ο οποίος οδήγησε στο επιθυμητό προϊόν είναι ο προλίνη – γλυκερόλη αναλογίας 1:2. Παρά τις δοκιμές του DES προλίνη – οξαλικό οξύ 1:1 και την εκτεταμένη διερεύνηση ως προς τις συνθήκες και τις αναλογίες, η συγκεκριμένη αντίδραση δεν προχώρησε με το συγκεκριμένο βαθέως ευτηκτικό διαλύτη.

5.2 Αποτελέσματα αντίδρασης συμπύκνωσης Knoevenagel προς αριλυδενοφλαβανόνες

Για τη διεξαγωγή της αντίδρασης συμπύκνωσης Knoevenagel προς αριλυδενοφλαβανόνες και την ανάπτυξη νέας πράσινης μεθοδολογίας, πραγματοποιήθηκε εκτενής μελέτη ως προς τις αναλογίες των αντιδρώντων συστατικών, την επιλογή του κατάλληλου DES και της κατάλληλης ποσότητάς του, ενώ ακόμη διερευνήθηκαν διαφορετικοί τρόποι θέρμανσης του μίγματος της αντίδρασης, όπως είναι η συμβατική μέθοδος, αλλά και η χρήση τεχνικών υψηλής ενέργειας, όπως οι υπέρηχοι και η μικροκυματική ακτινοβολία. Τα αποτελέσματα που λήφθηκαν τόσο από τη χρωματογραφία λεπτής στιβάδας (TLC) κατά τη διεξαγωγή της αντίδρασης, όσο και από τα φάσματα ^1H NMR και μάζας MS στα προϊόντα που απομονώθηκαν, οδήγησαν στο συμπέρασμα πως δεν παραλαμβάνεται το επιθυμητό προϊόν.

Το γεγονός αυτό επαληθεύεται από τα παρακάτω φάσματα μάζας (Εικόνα 28) που αφορούν το προϊόν της αντίδρασης μοντέλου της συμπύκνωσης Knoevenagel που μελετήθηκε. Στα φάσματα παρατηρείται πως δεν υπάρχει μοριακό ιόν που να αντιστοιχεί στην επιθυμητή αριλυδενοφλαβανόνη **8** (m/z 416 $[\text{M}]^+$).



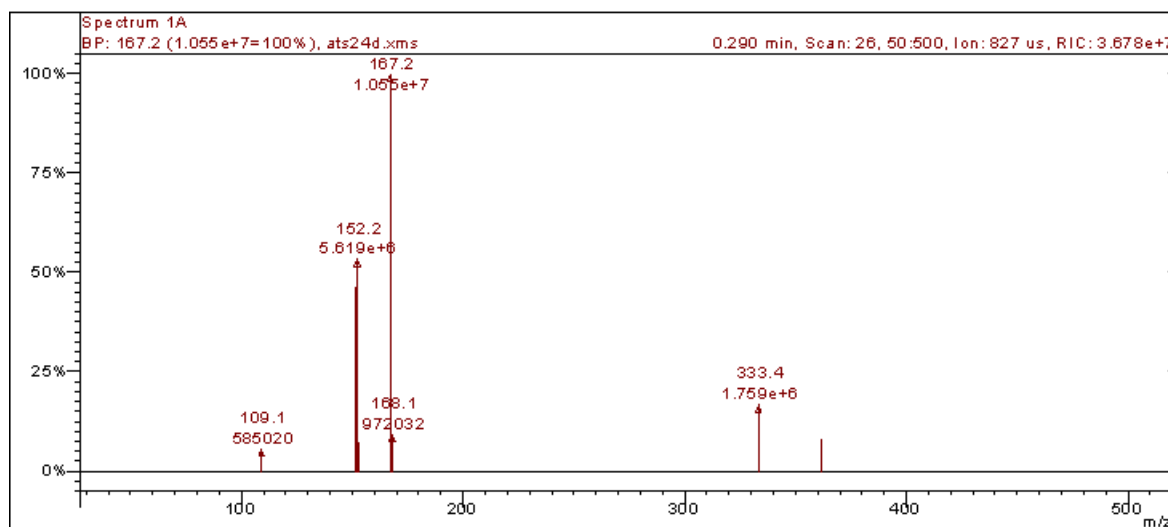
Εικόνα 28 : Φάσματα μάζας του προϊόντος της αντίδρασης Knoevenagel, που λήφθηκαν κατά τη μελέτη της αντίδρασης μοντέλου

5.3 Αποτελέσματα Domino Knoevenagel – Michael

Για την αντίδρασης Domino Knoevenagel – Michael παραγματοποιήθηκε εκτεταμένη μελέτη ως προς τις συνθήκες διεξαγωγής της, αλλά και ως προς τις αναλογίες των αντιδρώντων συστατικών της. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως η διεξαγωγή της με χρήση μικροκυματικής ακτινοβολίας, παρά τις δοκιμές και τις εναλλαγές στις συνθήκες της συσκευής, στις αναλογίες των αντιδρώντων αλλά και στα ίδια τα αντιδρώντα και στους DESs που χρησιμοποιούνταν, δεν οδήγησε στο επιθυμητό προϊόν. Τα τελικά προϊόντα που παραλήφθησαν ελέγχθηκαν με φασματοσκοπία ^1H NMR και φασματομετρία μάζας MS.

Το επιθυμητό προϊόν της αντίδρασης Domino Knoevenagel – Michael παραλήφθηκε ύστερα από διεξαγωγή της με συμβατική θέρμανση. Τα αντιδρώντα που χρησιμοποιήθηκαν κατά τη μελέτη της αντίδρασης μοντέλο ήταν το τετρονικό οξύ και η βανιλίνη, ενώ ως κατάλληλος διαλυτής DES αποδείχθηκε ο προλίνη – οξαλικό οξύ αναλογίας 1:1. Ο πράσινος χαρακτήρας της μεθοδολογίας που αναπτύχθηκε, ενισχύθηκε μέσω ανακύκλωσης και επαχρησιμοποίησης του διαλύτη, έως και τρεις φορές στην ίδια αντίδραση.

Στην παρακάτω εικόνα (Εικόνα 28) παρουσιάζεται το φάσμα μάζας της ένωσης **12a**, όπου επαληθεύεται ο σχηματισμός του επιθυμητού προϊόντος, μέσω της εμφάνισης του μοριακού ιόντος της ένωσης σε m/z 334 $[\text{M}]^+$.



Εικόνα 29 : Φάσμα μάζας της ένωσης **12a**

5.4 Αποτελέσματα αντίδρασης αλδοολικής συμπύκνωσης Claisen Schmidt

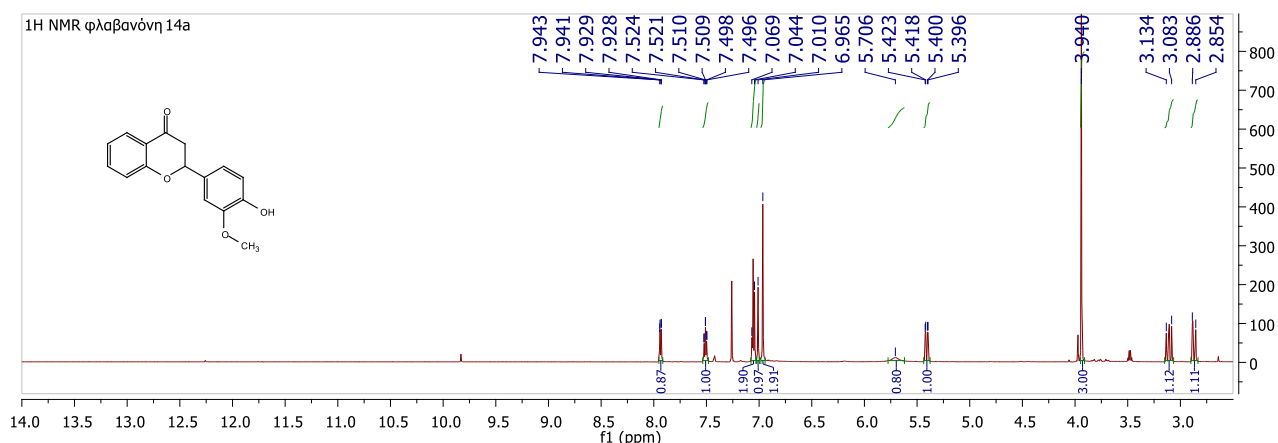
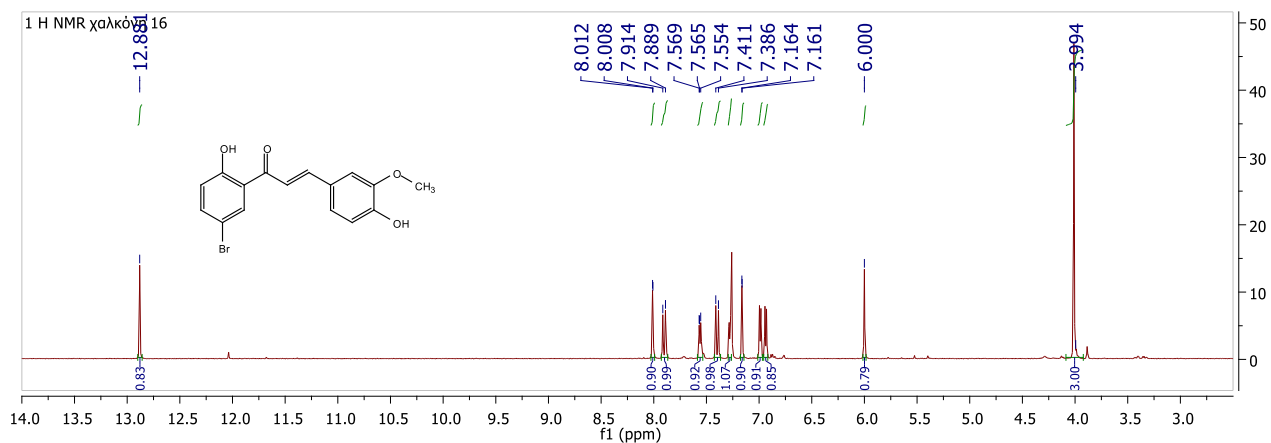
Για τη διεξαγωγή της αντίδρασης αλδοολικής συμπύκνωσης Claisen Schmidt και την ανάπτυξη νέας πράσινης μεθοδολογίας, πραγματοποιήθηκε εκτεταμένη μελέτη ως προς τις συνθήκες της αντίδρασης, τις αναλογίες των αντιδρώντων συστατικών και την επιλογή του κατάλληλου DES. Τα αποτελέσματα της μελέτης όρισαν τις βέλτιστες συνθήκες διεξαγωγής της αντίδρασης:

- Αντίδραση μέσω συμβατικής θέρμανσης
- Αναλογία αντιδρώντων συστατικών 1:1
- Κατάλληλος DES: προλίνη – οξαλικό οξύ αναλογίας 1:1

Με βάση τις βέλτιστες αυτές συνθήκες, πραγματοποιήθηκε ανακύκλωση και επαναχρησιμοποίηση του DES έως και τρεις φορές στην ίδια αντίδραση, λαμβάνοντας πάντα το ίδιο επιθυμητό προϊόν.

Σημαντική όμως, είναι η παρατήρηση που αφορά στο τελικό προϊόν της αντίδρασης Claisen Schmidt. Όσον αφορά την αντίδραση μοντέλο που χρησιμοποιήθηκε, το τελικό προϊόν της αντίδρασης είναι πάντα η φλαβανόνη **14a**, η οποία δεν διαθέτει υποκαταστάτη στον αρωματικό δακτύλιο A (που αφορά το αντιδρόν συστατικό ακετοφαινόννη), ενώ διαθέτει μια υδροξυ- και μια μεθοξυ-ομάδα ως υποκαταστάτες στον αρωματικό δακτύλιο B (που προέρχονται από την επιλογή της βανιλίνης ως δεύτερο αντιδρόν συστατικό). Κατά την προσπάθεια σύνθεσης μορίων με διάφορους υποκαταστάτες παρατηρήθηκε πως στην περίπτωση βρωμο-υποκαταστατών στον αρωματικό δακτύλιο A με διατήρηση των υποκαταστατών του προϊόντος της αντίδρασης μοντέλου στον δακτύλιο B (ενώσεις **15a**, **15b**), ή διατήρηση μόνο της μεθοξυ-ομάδας και αφαίρεση του υδροξυλίου (ένωση **15c**), το τελικό προϊόν που παραλαμβάνεται δεν είναι φλαβανόνη, αλλά χαλκόννη. Στην περίπτωση προσθήκης ενός χλωρο-υποκαταστάτη στον αρωματικό δακτύλιο A (ένωση **15d**), το τελικό προϊόν είναι μίγμα χαλκόννης και φλαβανόννης. Αυτό συγκρίνεται και επαληθεύεται από τα φάσματα ¹H NMR των ενώσεων **14a** και **15a**, όπως φαίνονται στην εικόνα 29. Βασικές διαφορές των φασμάτων είναι:

- Η απλή κορυφή στα 12.88ppm στο φάσμα της χαλκόννης, που αφορά στον σχηματισμό δεσμού υδρογόνου μεταξύ του υδροξυλίου του αρωματικού δακτυλίου A και του διπλανού καρβονυλίου
- Η ευρεία κορυφή στα 5.41ppm του φάσματος της φλαβανόννης που αφορά στο οξυγονωμένο πρωτόνιο της θέσης 2
- Οι ευρείες κορυφές στα πολύ υψηλά πεδία του φάσματος της φλαβανόννης που αφορούν στα πρωτόνια του μεθυλενίου της θέσης 3



Εικόνα 30 : Συγκριτική απεικόνιση των φασμάτων ¹H NMR της φλαβανόνης **14a** και της χαλκόνης **15a**

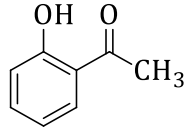
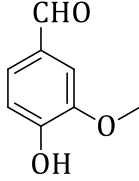
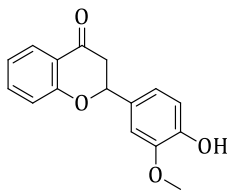
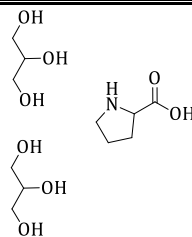
5.4 Αποτελέσματα φλαβανονών

5.4.1 Ανακύκλωση και Επαναχρησιμοποίηση του DES :

Στην αντίδραση αλδολικής συμπύκνωσης Claisen - Schmidt μέσω συμβατικής θέρμανσης, από όπου παραλήφθηκε και το επιθυμητό προϊόν, πραγματοποιήθηκε ανακύκλωση και επαναχρησιμοποίηση του DES. Η διαδικασία της ανάκτησης ξεκίνησε μετά το πέρας της πρώτης αντίδρασης μοντέλου. Πιο συγκεκριμένα, μετά την εκχύλιση της αντίδρασης, η οργανική φάση εξατμίζεται, ανακτάται ο DES, και χρησιμοποιείται εκ νέου σε ίδιας μορφής αντίδραση. Συνολικά, η διαδικασία της ανακύκλωσης και επαναχρησιμοποίησης του DES επιτεύχθηκε έως και 3 φορές.

Παρακάτω παρουσιάζονται τα αποτελέσματα και οι ανεκτημένες ποσότητες των DESs που χρησιμοποιήθηκαν για την ανάκτηση και την επαναχρησιμοποίησή τους στην αντίδραση αλδολικής συμπύκνωσης Claisen – Schmidt.

Πίνακας 16 : Αντίδραση αλδολικής συμπύκνωσης Claisen - Schmidt με ανακύκλωση του DES προλίνη - γλυκερόλη 1:2, συμβατικά

Αντίδραση						
		2-hydroxy-acetophenone (14a)	Vanillin (7a)	Φλαβανόνη (14a)	Απόδοση (%)	DES
Μοριακό Βάρος		136,15	152,15	270,28		
1	Ποσότητα (mg)	100	111,68	✓	70	1,2481 g
	n (mmol)	0,734	0,734			
2	Ποσότητα (mg)	100	111,68	✓	50	1,2026 g
	n (mmol)	0,734	0,734			
3	Ποσότητα (mg)	100	111,68	✓	40	1,1405 g
	n (mmol)	0,734	0,734			
4	Ποσότητα (mg)	100	111,68	✓	30	1,0968 g
	n (mmol)	0,734	0,734			

5.4 Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, στην παρούσα διπλωματική εργασία πραγματοποιήθηκε η μελέτη δύο διαφορετικών DESs, κατά την διεξαγωγή τριών διαφορετικών αντιδράσεων σχηματισμού δεσμού C-C, με στόχο την ανάπτυξη νέας πράσινης μεθοδολογίας.

Πιο συγκεκριμένα, συντέθηκαν και χαρακτηρίστηκαν πλήρως δομικά δύο DESs με βάση την προλίνη:

- Προλίνη – οξαλικό οξύ αναλογίας 1:1
- Προλίνη – γλυκερόλη αναλογίας 1:2

Οι παραπάνω DESs διερευνήθηκαν ως προς την εφαρμογή τους στις τρεις παρακάτω αντιδράσεις:

- Αντίδραση πολλαπλών συστατικών Domino Knoevenagel – Michael
- Αντίδραση συμπύκνωσης Knoevenagel
- Αντίδραση Αλδολικής συμπύκνωσης Claisen Schmidt

Για τη διερεύνηση και βελτιστοποίηση της κάθε αντίδρασης, σχεδιάστηκε μια αντίδραση-μοντέλο, με συγκεκριμένα αντιδρώντα, όπου μελετήθηκαν οι συνθήκες διεξαγωγής τους, οι αναλογίες των αντιδρώντων, καθώς η χρήση του κατάλληλου DES.

Παράλληλα, έγιναν προσπάθειες ενίσχυσης του πράσινου χαρακτήρα των αντιδράσεων, εφαρμόζοντας φιλικές προς το περιβάλλον τεχνικές υψηλής ενέργειας, όπως η χρήση μικροκυματικής ακτινοβολίας ή υπερήχων, ενώ ακόμη μελετήθηκε η ανακύκλωση και επαναχρησιμοποίηση των DESs στις ίδιες αντιδράσεις.

Από τα αποτελέσματα που προέκυψαν μέσω δομικού ελέγχου που πραγματοποιήθηκε στα προϊόντα των αντιδράσεων, εξάχθηκαν τα εξής συμπεράσματα:

Όσον αφορά την αντίδραση συμπύκνωσης Knoevenagel, φαίνεται πως η χρήση των δύο DESs δεν οδήγησε στην επιτυχή διεξαγωγή της αντίδρασης και δεν παραλήφθηκε το επιθυμητό προϊόν.

Όσον αφορά την αντίδραση πολλαπλών συστατικών Domino Knoevenagel – Michael, φαίνεται πως η χρήση του πράσινου διαλύτη οδήγησε στην επιτυχή διεξαγωγή της αντίδρασης και την ανάπτυξη νέας μεθοδολογίας, με τις εξής βέλτιστες συνθήκες:

- γραμμομοριακή αναλογία αντιδρώντων: 2 eq τετρονικού οξέος προς 1 eq βανιλίνης,
- 1 g DES προλίνη - οξαλικό οξύ 1:1
- διεξαγωγή μέσω συμβατικής θέρμανσης, υπό ανάδευση, στους 60 °C, overnight.

Τέλος, όσον αφορά την αντίδραση αλδολικής συμπύκνωσης Claisen – Schmidt, αναπτύχθηκε επιτυχώς νέα πράσινη μεθοδολογία διεξαγωγής της, προς σχηματισμό φλαβανονών και χαλκονών, όπου οι βέλτιστες συνθήκες ορίστηκαν ως εξής:

- γραμμομοριακή αναλογία αντιδρώντων: 1eq ακετοφαινόνης προς 1eq βανιλίνης
- 1 g DES προλίνη – γλυκερόλη αναλογίας 1:2
- διεξαγωγή μέσω συμβατικής θέρμανσης, υπό ανάδευση, στους 60 °C, overnight.

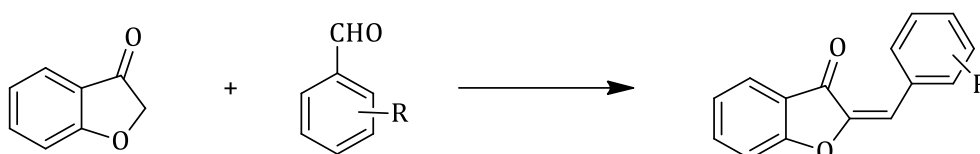
Σημειώνεται πως για την παραλαβή του τελικού προϊόντος χρειάστηκε καθαρισμός μέσω χρωματογραφίας στήλης. Επιπλέον, διερευνήθηκε η εφαρμογή της νέας μεθοδολογίας στη σύνθεση περισσότερων ενώσεων με διάφορους υποκαταστάτες. Με τον τρόπο αυτό προέκυψε πως η παρουσία βρωμο-υποκαταστατών στον αρωματικό δακτύλιο A της ακετοφαινόνης οδηγεί στον σχηματισμό χαλκόνης και όχι φλαβανόνης, ενώ η παρουσία χλωρο-υποκαταστάτη οδηγεί σε μίγμα χαλκόνης και φλαβανόνης. Η εφαρμογή λοιπόν της νέας αυτής μεθοδολογίας στη σύνθεση νέων μορίων χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

Επιπλέον, ο πράσινος χαρακτήρας του νέου πρωτοκόλλου ενισχύθηκε μέσω ανακύκλωσης και επαναχρησιμοποίησης του DES στην ίδια αντίδραση μοντέλο έως και τρεις φορές.

6. ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ

Η μελλοντική έρευνα που προκύπτει από την παρούσα ερευνητική εργασία έχει ως στόχο αρχικά τη διερεύνηση περισσότερων πράσινων διαλυτών, DESs ή και ιοντικών υγρών, προς περαιτέρω βελτιστοποίηση των αντιδράσεων που μελετήθηκαν.

Επιπλέον, όσον αφορά την αντίδραση συμπύκνωσης Knoevenagel, εκτός της χρήσης άλλου πράσινου διαλύτη, προτείνεται επίσης η διερεύνηση άλλων αντιδρώντων προς σχηματισμό νέων προϊόντων, όπως είναι για παράδειγμα η αντίδραση της βενζοφουρανόνης με κάποια αλδεΐδη, προς σχηματισμό ωρόννης (Σχήμα 19).



Σχήμα 19 : Αντίδραση συμπύκνωσης Knoevenagel προς σχηματισμό ωρονών

Επιπλέον, προτείνεται η εφαρμογή της αντίδρασης Domino Knoevenagel – Michael με τις βέλτιστες συνθήκες που προέκυψαν, ώστε να σχηματιστεί μια σειρά νέων ενώσεων. Ακόμη, προτείνεται η περαιτέρω διερεύνηση της αντίδρασης αυτής με χρήση τεχνικών υψηλής ενέργειας, και διαφορετικούς διαλύτες και αναλογίες, ώστε να ενισχυθεί ο πράσινος χαρακτήρας της.

Ακόμη προτείνεται η άμεση διερεύνηση της αντίδρασης Claisen - Schmidt και η διεξαγωγή συμπεράσματος σχετικά με το τελικό προϊόν που προκύπτει ανάλογα με την εφαρμογή διαφορετικών υποκαταστατών στους αρωματικούς δακτυλίους.

Επιπλέον, σχετικά με την αλδολική αντίδραση συμπύκνωσης Claisen – Schmidt, όπου με συμβατική θέρμανση πραγματοποιήθηκε η παραλαβή επιθυμητών τελικών προϊόντων σε ικανοποιητικές αποδόσεις, προτείνεται έρευνα προς την ανάπτυξη μιας ακόμη πιο πράσινης μεθοδολογίας, όπως για παράδειγμα η θέρμανση της αντίδρασης με χρήση μικροκυματικής ακτινοβολίας.

Προτείνεται, επομένως, η περαιτέρω μελέτη του θέματος και η διεξαγωγή επιπλέον πειραμάτων για την βελτιστοποίηση των αντιδράσεων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Paul Anastas, and Nicolas Eghbali. "Green Chemistry: Principles and Practice." *Chemical Society Reviews*, Royal Society of Chemistry, 20 Nov. 2009, 39, p. 301-312
- [2] Li, Chao-Jun, and Barry M. Trost. "Green Chemistry for Chemical Synthesis.", *PNAS*, National Academy of Sciences, 9 Sept. 2008, 105 (36), p. 13197-13202
- [3] Degam, Ganesh, "Deep Eutectic Solvents Synthesis, Characterization and Applications in Pretreatment of Lignocellulosic Biomass" ,*Theses and Dissertations*, 2017, p. 1156
- [4] Alonso, Diego A., et al. "Deep Eutectic Solvents: The Organic Reaction Medium of the Century.", *European Journal of Organic Chemistry* Volume, Issue 4, 2016, p. 612-632
- [5] Emma L. Smith, Andrew P. Abbott, and Karl S. Ryder, "Deep Eutectic Solvents (DESS) and Their Applications", *Chemical Reviews*, 2014, 114 (21), p. 11060-11082
- [6] Durand, E., Lecomte, J., & Villeneuve, P. "Deep eutectic solvents: Synthesis, application, and focus on lipase-catalyzed reactions.", *European Journal of Lipid Science and Technology*, 2013, 115(4), p. 379–385.
- [7] Zhang, Q., De Oliveira Vigier, K., Royer, S., & Jérôme, F. "Deep eutectic solvents: syntheses, properties and applications", *Chemical Society Reviews*, 2012, 41(21), p. 7108.
- [8] Tomé, L. I. N., Baião, V., da Silva, W., & Brett, C. M. A. "Deep eutectic solvents for the production and application of new materials", *Applied Materials Today*, 2018 , 10, p. 30–50
- [9] Shishov, A., Bulatov, A., Locatelli, M., Carradori, S., & Andruch, V. "Application of deep eutectic solvents in analytical chemistry", A review. *Microchemical Journal*, 2017, 135, p. 33–38.
- [10] Ranu, B. C., & Jana, R. "Ionic Liquid as Catalyst and Reaction Medium – A Simple, Efficient and Green Procedure for Knoevenagel Condensation of Aliphatic and Aromatic Carbonyl Compounds Using a Task-Specific Basic Ionic Liquid", *European Journal of Organic Chemistry*, 2006(16), 3767–3770
- [11] Chen, X., Arruebo, M., & Yeung, K. L. "Flow-synthesis of mesoporous silicas and their use in the preparation of magnetic catalysts for Knoevenagel condensation reactions", *Catalysis Today*, 2013, 204, p. 140–147
- [12] Shanthan Rao, P., & Venkataratnam, R. V. "Zinc chloride as a new catalyst for knoevenagel condensation" , *Tetrahedron Letters*, 1991, 32(41), p. 5821–5822

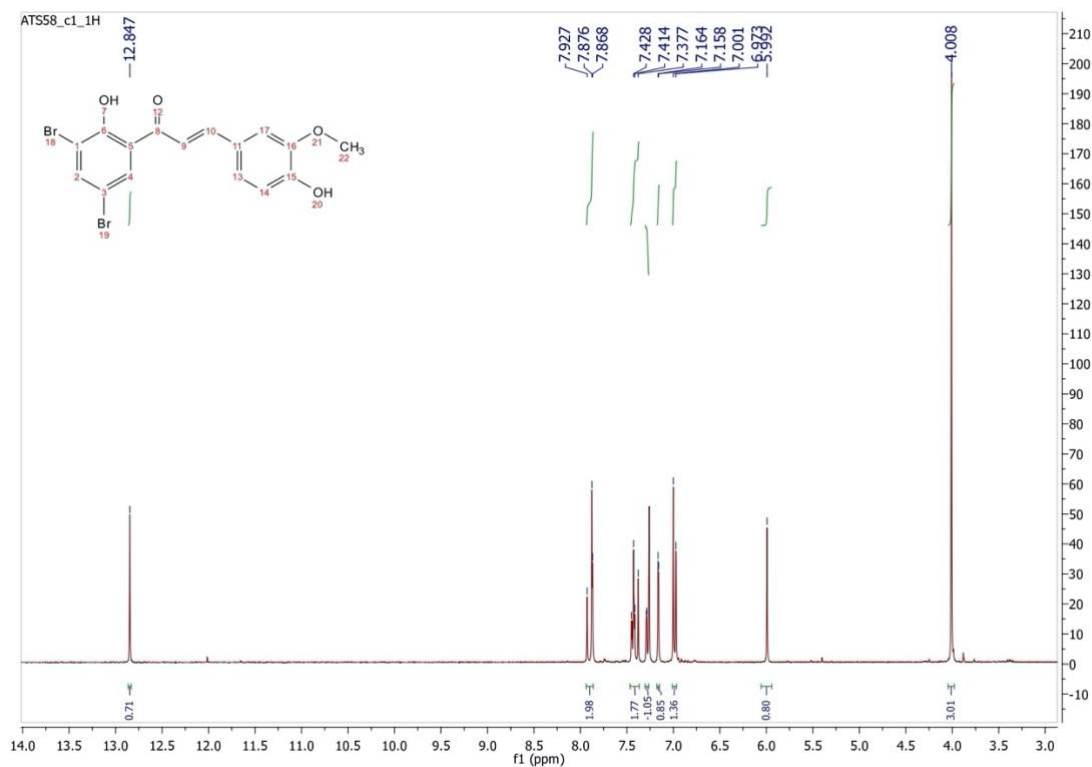
- [13] Wang, S.-X., Li, J.-T., Yang, W.-Z., & Li, T.-S. "Synthesis of ethyl α -cyanocinnamates catalyzed by KF–Al₂O₃ under ultrasound irradiation", *Ultrasonics Sonochemistry*, 2002, 9(3), p. 159–161
- [14] Yue, C., Mao, A., Wei, Y., & Lü, M. , "Knoevenagel condensation reaction catalyzed by task-specific ionic liquid under solvent-free conditions", *Catalysis Communications*, 2008, 9(7), p. 1571–1574
- [15] Bigi, F., Chesini, L., Maggi, R., & Sartori, G., "Montmorillonite KSF as an Inorganic, Water Stable, and Reusable Catalyst for the Knoevenagel Synthesis of Coumarin-3-carboxylic Acids", *The Journal of Organic Chemistry*, 1999, 64(3), p. 1033–1035
- [16] Wang, W., Cheng, W., Shao, L., Liu, C.-H., & Yang, J., "Henry and Knoevenagel reactions catalyzed by methoxyl propylamine acetate ionic liquid. Kinetics and Catalysis", 2009, 50(2), p. 186–191
- [17] Rupainwar, Ruchi, et al. "The Importance and Applications of Knoevenagel Reaction (Brief Review)", *Oriental Journal of Chemistry*, 25 Feb. 2019, p. 423-429
- [18] Vekariya, R. H., & Patel, H. D. , "Recent Advances in the Synthesis of Coumarin Derivatives via Knoevenagel Condensation: A Review", *Synthetic Communications*, 2014, 44(19), p. 2756–2788
- [19] Yadav, J. S., Reddy, B. V. S., Basak, A. K., Visali, B., Narsaiah, A. V., & Nagaiah, K. , "Phosphane-Catalyzed Knoevenagel Condensation: A Facile Synthesis of α -Cyanoacrylates and α -Cyanoacrylonitriles", *European Journal of Organic Chemistry*, 2004(3), p. 546–551
- [20] Shaibuna, M., et al. "A New Type IV DES: a Competent Green Catalyst and Solvent for the Synthesis of α,β -Unsaturated Diketones and Dicyano Compounds by Knoevenagel Condensation Reaction.", *New Journal of Chemistry*, The Royal Society of Chemistry, 29 July 2020, p. 1-24
- [21] Ying, A., Wang, L., Qiu, F., Hu, H., & Yang, J. "Magnetic nanoparticle supported amine: An efficient and environmental benign catalyst for versatile Knoevenagel condensation under ultrasound irradiation", *Comptes Rendus Chimie*, 2015, 18(2), p. 223–232
- [22] Liu, Q., & Ai, H.-M. "Sodium Benzoate as a Green, Efficient, and Recyclable Catalyst for Knoevenagel Condensation", *Synthetic Communications*, 2012, 42(20), p. 3004–3010
- [23] Li, J.-T., Wang, S.-X., Chen, G.-F., & Li, T.-S. " Some Applications of Ultrasound Irradiation in Organic Synthesis", *Current Organic Synthesis*, 2(3), 2005, p. 415–436

- [24a] Dimitris Skarpalezos and Anastasia Detsi, "Deep Eutectic Solvents as Extraction Media for Valuable Flavonoids from Natural Sources", Laboratory of Organic Chemistry, Department of Chemical Sciences, School of Chemical Engineering, National Technical University of Athens, 4 October 2019,
- [24b] Hussein, Rehab A., and Amira A. El-Anssary. "Plants Secondary Metabolites: The Key Drivers of the Pharmacological Actions of Medicinal Plants." IntechOpen, 5 Nov. 2018 ,
- [25] Panche, A. N., et al. "Flavonoids: an Overview: Journal of Nutritional Science.", Cambridge Core, Cambridge University Press, 29 Dec. 2016, p. 1-5
- [26] Wang, H., & Murphy, P. A. "Isoflavone Content in Commercial Soybean Foods", Journal of Agricultural and Food Chemistry, 1994, 42(8), p. 1666-1673
- [27] Pietta, P.-G. "Flavonoids as Antioxidants", Journal of Natural Products, 2000, 63(7), p. 1035-1042
- [28] Cushnie, T. P. T., & Lamb, A. J. " Antimicrobial activity of flavonoids", International Journal of Antimicrobial Agents, 2005, 26(5), p. 343-356
- [29] Galati, Giuseppe, and Peter J O'Brien. "Potential Toxicity of Flavonoids and Other Dietary Phenolics: Significance for Their Chemopreventive and Anticancer Properties.", Free Radical Biology and Medicine, Pergamon, 25 May 2004, p. 287-303
- [30] Havsteen, B. H. "The biochemistry and medical significance of the flavonoids", Pharmacology & Therapeutics, 96(2-3), 2002, p. 67-202
- [31] Koutsoukos, Spyridon, et al. "Choline Chloride and Tartaric Acid, a Natural Deep Eutectic Solvent for the Efficient Extraction of Phenolic and Carotenoid Compounds.", AGRIS, Elsevier Ltd, 1 Jan. 1970, p. 241
- [32] Mišan, A., Nađpal, J., Stupar, A., Pojić, M., Mandić, A., Verpoorte, R., & Choi, Y. H. "The perspectives of natural deep eutectic solvents in agri-food sector", Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2019, p. 1-29
- [33] Boumendjel, A. "[General Articles] Aurones: A Subclass of Flavones with Promising Biological Potential", Current Medicinal Chemistry, 2003, 10(23), p. 2621-2630
- [34] Ioanna Kostopoulou and Anastasia Detsi, "Recent Developments on Tyrosinase Inhibitors based on the Chalcone and Aurone Scaffolds", Current Enzyme Inhibition, 2017, 13, p. 1-15

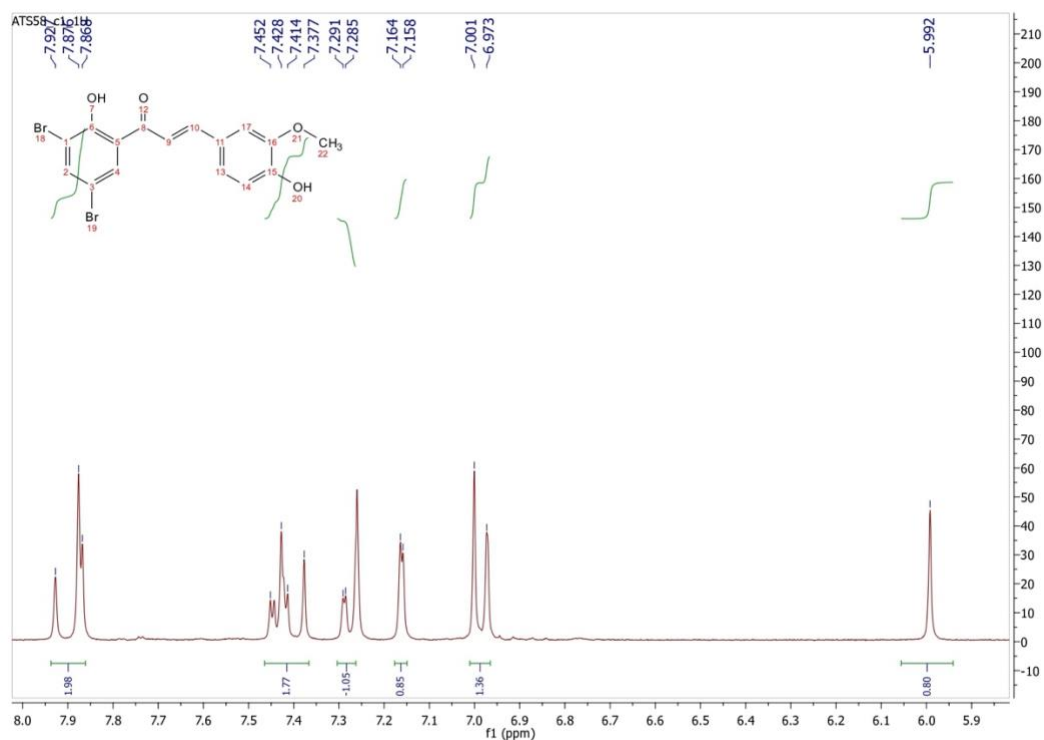
- [35] Kour, Parteek, and Anil Kumar. "Cinchonine-Driven Multi-Component Domino Knoevenagel–Michael Strategy: Metal-Free Synthesis of Quinoline-Based 4H-Pyran and Tetrahydro-4H-Chromene Derivatives.", *Research on Chemical Intermediates*, Springer Netherlands, 3 Feb. 2020, p. 1-11
- [36] Sanjay N. Jadhav, Seema P. Patil, Dipti Prava Sahoo, Dharitri Rath, Kulamani Parida, Chandrashekhar V. Rode, "Organocatalytic Cascade Knoevenagel–Michael Addition Reactions: Direct Synthesis of Polysubstituted 2-Amino-4H-Chromene Derivatives", *Springer Science+Business Media, LLC*, part of Springer Nature 2020, 15 February 2020, 150, p. 2331–2351
- [37] A. Tzani, A. Douka, A. Papadopoulos, E. A. Pavlatou, E. Voutsas, A. Detsi, "ACS Sustain", *Chem. Eng.*, 2013, 1180-1185
- [38] S. Ravichandran and E.Karthikeyan, "Microwave Synthesis - A Potential Tool for Green Chemistry", *International Journal of ChemTech Research*, Jan-Mar 2011, p 466-470
- [39] Mason, T. J. "Ultrasound in synthetic organic chemistry", *Chemical Society Reviews*, 1997, 26(6), p. 443
- [40] Agnieszka Gałuszkaa, Zdzisław Migaszewskia, Jacek Namiesnik, "The 12 principles of green analytical chemistry and the SIGNIFICANCE mnemonic of green analytical practices", *Trends in Analytical chemistry*, 2013, p. 78-84
- [41] Wanisa Abdussalam-Mohammeda, Amna Qasem Alia, Asma O. Errayesb, "Green Chemistry: Principles, Applications, and Disadvantages", *Chemical Methodologies* 4, 2020, p. 408-423
- [42] Giovanni Appendino, Lavinia Cicione, Alberto Minassi, "A multicomponent synthesis of gem-(b-dicarbonyl)arylmethanes", *Tetrahedron Letters* 50, 2009, p. 5559–5561
- [43] Vessela D. Kancheva, Petya V. Boranova, Jordan T. Nechev, Ilia I. Manolov, "Structure-activity relationships of new 4-hydroxy bis-coumarins as radical scavengers and chain-breaking antioxidants", *Biochimie* 92, 2010, p. 1138- 1146
- [44] Andromachi Tzani, Christos Vaitsis, Eftichia Kritsi, Marija Smiljkovic, Marina Sokovic, Panagiotis Zoumpoulakis, Anastasia Detsi, "Green synthesis of bis-(b-dicarbonyl)-methane derivatives and biological evaluation as putative anticandidal agents", *Journal of Molecular Structure* 1216, 2020, p. 128-276
- [45] Yanshuo Li, Weishen Yang, "Microwave synthesis of zeolite membranes: A review", *Journal of Membrane Science*, 2008, 316, p. 3–17

- [46] Bang, J. H., & Suslick, K. S. "Applications of Ultrasound to the Synthesis of Nanostructured Materials", *Advanced Materials*, 2010, 22(10), p. 1039–1059
- [47] Li, J.-T., Li, X.-L., & Li, T.-S. "Synthesis of oximes under ultrasound irradiation", *Ultrasonics Sonochemistry*, 2006, 13(3), p. 200–202.
- [48] Paiva, A., Craveiro, R., Aroso, I., Martins, M., Reis, R. L., & Duarte, A. R. C. "Natural Deep Eutectic Solvents – Solvents for the 21st Century", *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 2014, 2(5), p. 1063–1071
- [49] Han, R.-M., Tian, Y.-X., Liu, Y., Chen, C.-H., Ai, X.-C., Zhang, J.-P., & Skibsted, L. H. "Comparison of Flavonoids and Isoflavonoids as Antioxidants", *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2009, 57(9), p. 3780–3785
- [50] Lawrence, N. J., Rennison, D., McGown, A. T., & Hadfield, J. A. "The total synthesis of an aurone isolated from *Uvaria hamiltonii*: aurones and flavones as anticancer agents", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2003, 13(21), p. 3759–3763
- [51] Young-Su Yi, "Flavonoids: Nutraceuticals for Rheumatic Diseases via Targeting of Inflammasome Activation", *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(2), p. 488
- [52] Ioanna Kostopoulou, Andromachi Tzani, Nestor-Ioannis Polyzos, Maria-Anna Karadendrou, Eftichia Kritsi, Eleni Pontiki, Thalia Liargkova, Dimitra Hadjipavlou-Litina, Panagiotis Zoumpoulakis and Anastasia Detsi. "Exploring the 2'-Hydroxy-Chalcone Framework for the Development of Dual Antioxidant and Soybean Lipoxygenase Inhibitory Agents", *Molecules*, 2021, 26(9), p. 2777.
- [53] Ioanna Kostopoulou and Anastasia Detsi. "Recent Developments on Tyrosinase Inhibitors based on the Chalcone and Aurone Scaffolds", *Current Enzyme Inhibition*, 2008, 14(1), 3-17.

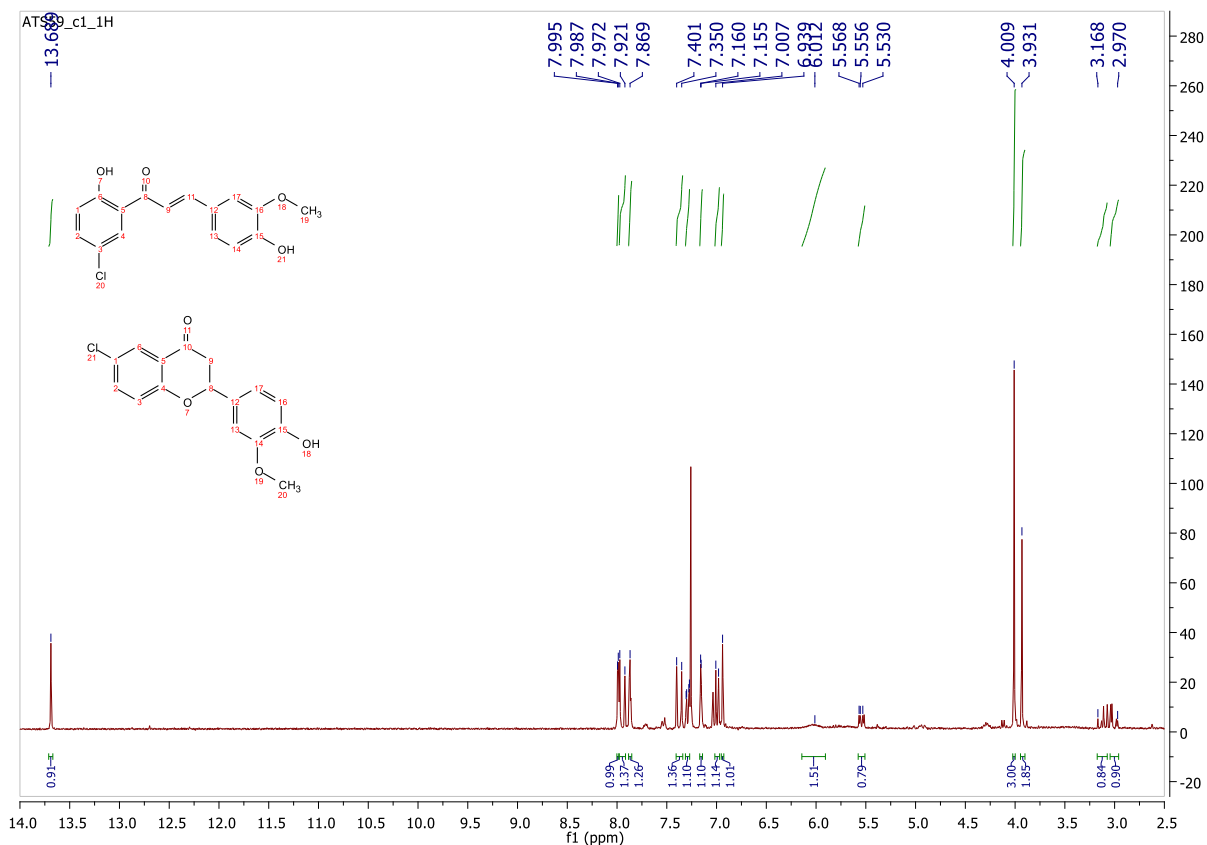
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ



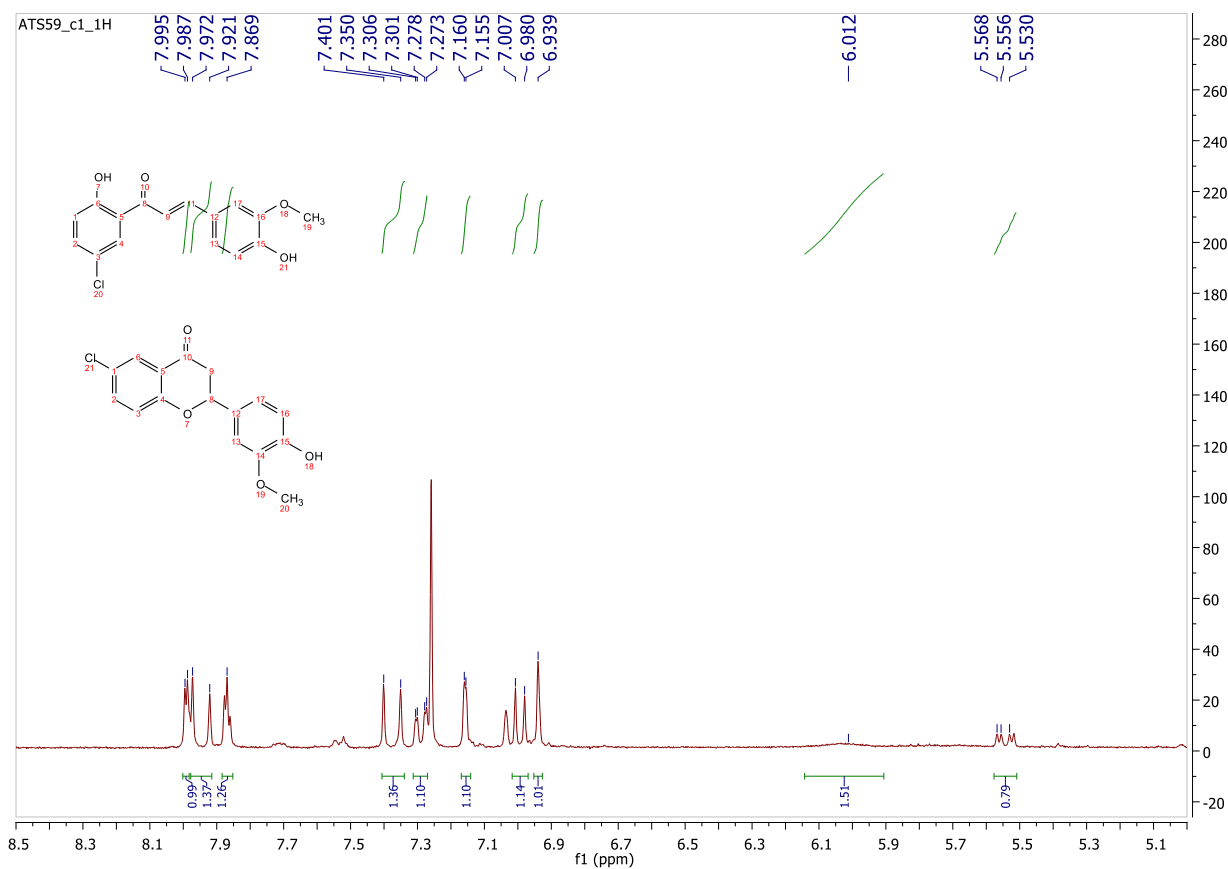
Εικόνα 31 : Φάσμα ^1H NMR της ένωσης 15b



Εικόνα 32 : Φάσμα ^1H NMR της ένωσης 15b στην περιοχή μεταξύ 8.0 και 6.0 ppm



Εικόνα 33 : Φάσμα ^1H NMR της ένωσης 15d



Εικόνα 34 : Φάσμα ^1H NMR της ένωσης 15d στην περιοχή μεταξύ 8.5 και 5.0 ppm