



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

Διπλωματική εργασία

**Ανάπτυξη πράσινης μεθοδολογίας
σύνθεσης ωρονών με χρήση βαθέως
ευτηκτικών διαλυτών (NaDESSs) σε
συνδυασμό με τεχνικές υψηλής ενέργειας**



**Βασιλική
Κακοκέφαλου**

Επιβλέπουσα: Αναστασία Δέτση, Καθηγήτρια ΕΜΠ

Αθήνα, 2022

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο εργαστήριο Οργανικής Χημείας της Σχολής Χημικών Μηχανικών του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου, κατά το ακαδημαϊκό έτος 2021 - 2022, υπό την επίβλεψη της Δρ. Αναστασίας Δέτση, Καθηγήτριας Ε.Μ.Π..

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω τη Δρ. Αναστασία Δέτση για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε, αναθέτοντάς μου το συγκεκριμένο θέμα, για την ευκαιρία που μου έδωσε να εργαστώ πάνω σε έναν τόσο ενδιαφέροντα τομέα, όπως είναι η σύνθεση οργανικών μορίων, καθώς και για τη βοήθεια, τις συμβουλές, τις διορθώσεις και την καθοδήγηση, που μου προσέφερε καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της διπλωματικής μου εργασίας.

Θα ήθελα, επίσης, να ευχαριστήσω θερμά την υποψήφια διδάκτορα στο εργαστήριο Οργανικής Χημείας Ε.Μ.Π., Μαρία - Άννα Καραδένδρου, για την άνεση υποστήριξή της, την ικανότητά της να βρίσκει πάντοτε μια λύση σε όλα τα προβλήματα που προέκυπταν, την άψογη συνεργασία που είχαμε, καθώς και για τις γνώσεις που μου προσέφερε, συμβάλλοντας καθοριστικά στην ολοκλήρωση της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να αποδώσω στη Δρ. Πετρούλα Ταραντίλη, Καθηγήτρια Ε.Μ.Π. και στο Δρ. Φώτιο Τσόπελα, Επίκουρο Καθηγητή Ε.Μ.Π., για τη συμμετοχή τους στην τριμελή εξεταστική επιτροπή, το χρόνο που διέθεσαν για την κριτική ανάγνωση της εργασίας μου, καθώς και τις πολύτιμες υποδείξεις τους.

Δεν θα μπορούσα να μην ευχαριστήσω και τα υπόλοιπα μέλη του εργαστηρίου Οργανικής Χημείας Ε.Μ.Π., καθώς ήταν πάντοτε πρόθυμα να απαντήσουν σε οποιαδήποτε ερώτηση είχα και να προσφέρουν τη βοήθειά τους, δημιουργώντας ένα ευχάριστο κλίμα στο εργαστήριο.

Τέλος, είμαι ευγνώμων για την αμέριστη συμπαράσταση και υποστήριξη της οικογένειας και των φίλων μου, τόσο κατά την περίοδο εκπόνησης της διπλωματικής μου εργασίας, όσο και κατά τη διάρκεια της φοίτησής μου στη σχολή.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η ανάπτυξη μιας πράσινης μεθοδολογίας σύνθεσης ωρονών μέσω της αντίδρασης Knoevenagel χρησιμοποιώντας, τόσο φυσικούς βαθέως ευτηκτικούς διαλύτες, όσο και τεχνικές υψηλής ενέργειας, όπως είναι οι υπέρηχοι και τα μικροκύματα.

Οι ωρόνες αποτελούν μια ομάδα χημικών ενώσεων (υποομάδα των φλαβονοειδών), που απαντάται στη φύση, εμφανίζοντας ιδιαίτερα σημαντική βιοδραστικότητα, η οποία περιλαμβάνει αντιοξειδωτική, αντικαρκινική, αντιπαρασιτική, νευροφαρμακολογική και αντιφλεγμονώδη δράση.

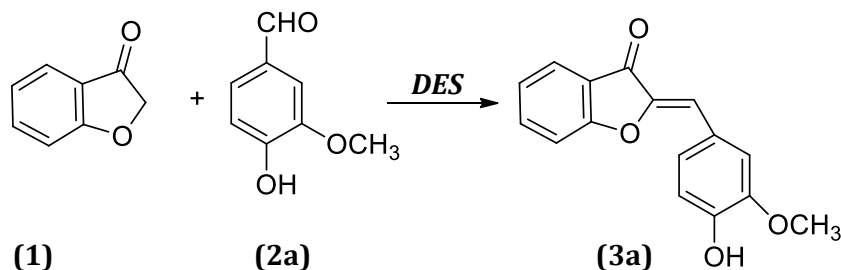
Οι βαθέως ευτηκτικοί διαλύτες (Deep Eutectic Solvents, DESs) αποτελούν μια κατηγορία εναλλακτικών διαλυτών, οι οποίοι διαθέτουν μια ξεχωριστή ιδιότητα: το σημείο τήξης τους είναι πολύ μικρότερο από το αντίστοιχο καθενός από τα επιμέρους συστατικά τους. Όταν για την παρασκευή των DESs χρησιμοποιούνται συστατικά φυσικής προέλευσης, τα μίγματα που προκύπτουν ονομάζονται Φυσικοί Βαθέως Ευτηκτικοί Διαλύτες (NaDESs).

Αρχικά, συντέθηκαν τρεις διαφορετικοί φυσικοί βαθέως ευτηκτικοί διαλύτες:

- i) προλίνη – γαλακτικό οξύ – νερό (Pro:LA:W) με αναλογία 1:2
- ii) προλίνη – γλυκερόλη (Pro:Gly) με αναλογία 1:2 και
- iii) προλίνη – οξαλικό οξύ (Pro:Ox) με αναλογία 1:1

Οι NaDESs αξιολογήθηκαν ως προς τις φυσικοχημικές τους ιδιότητες (pH, πολικότητα και ιξώδες), οι οποίες παίζουν σημαντικό ρόλο στην χρήση τους ως διαλύτες και καταλύτες. Ο χαρακτηρισμός των συντιθέμενων NaDESs έγινε μέσω φασμάτων ^1H NMR, ^{13}C NMR και FTIR.

Έπειτα, οι διαλύτες χρησιμοποιήθηκαν για τη διεξαγωγή της αντίδρασης – μοντέλο, ανάμεσα στη βενζοφουρανόνη (**1**) και τη βανιλίνη (**2a**):



Βρέθηκε ότι καλύτερα αποτελέσματα προκύπτουν, όταν χρησιμοποιείται ο διαλύτης Pro:Gly 1:2, με απόδοση 71% και χρόνο αντίδρασης 6 h, ενώ η χαμηλότερη απόδοση (57%) και ο υψηλότερος χρόνος αντίδρασης (20 h) προέκυψαν με χρήση του διαλύτη Pro:Ox.

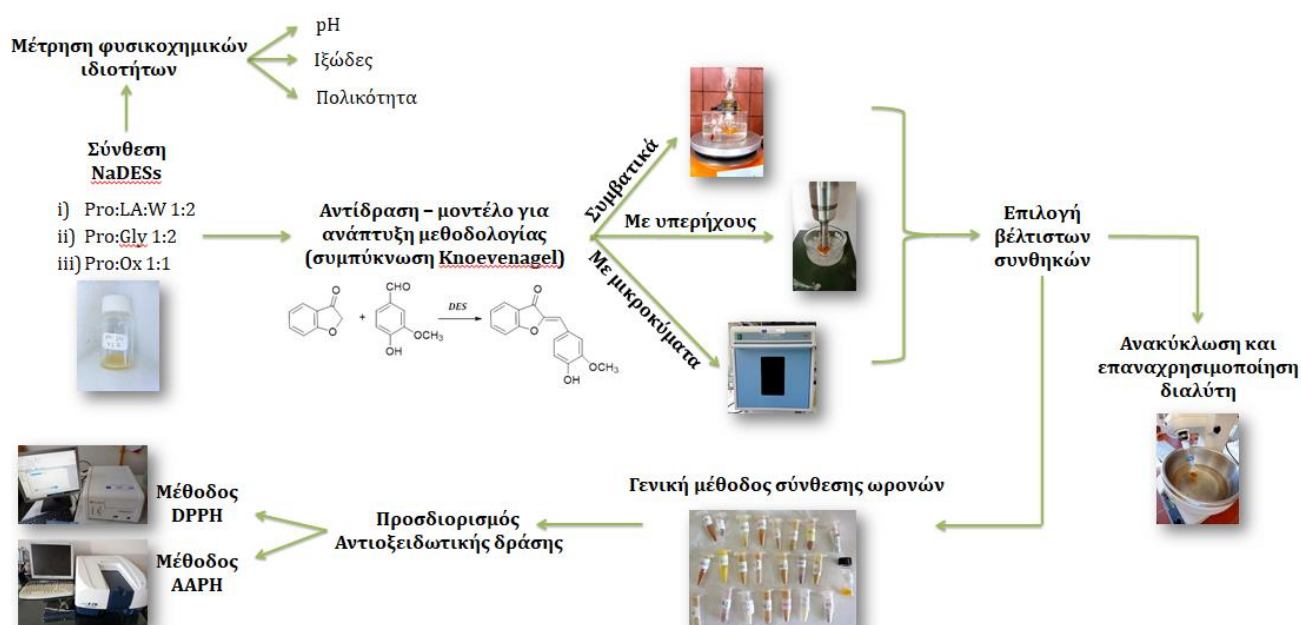
Προκειμένου να ενισχυθεί ο “πράσινος” χαρακτήρας της διεργασίας, η αντίδραση – μοντέλο πραγματοποιήθηκε με τρεις διαφορετικούς τρόπους θέρμανσης, α) συμβατικά, β) με υπερήχους και γ) με μικροκύματα.

Ως διαλύτης χρησιμοποιήθηκε Pro:Gly 1:2, ενώ η υψηλότερη % απόδοση σε προϊόν (89%), καθώς και ο μικρότερος χρόνος αντίδρασης (16 min), προέκυψαν χρησιμοποιώντας υπερήχους. Συγκριτικά με τα αποτελέσματα της συμβατικής θέρμανσης, η χρήση υπερήχων οδήγησε σε μείωση του χρόνου αντίδρασης κατά 18 φορές, ενώ η τελική απόδοση αυξήθηκε κατά 25%.

Ακόμη, εξετάστηκε η δυνατότητα ανάκτησης και επαναχρησιμοποίησης του NaDES, μετά τη διεξαγωγή της αντίδρασης – μοντέλο με βάση τις βέλτιστες συνθήκες που καθορίστηκαν (υπέρηχοι ως πηγή θέρμανσης και διαλύτης Pro:Gly 1:2, με αναλογία αντιδρώντων 1:1). Προέκυψε ότι ο διαλύτης μπορεί να επαναχρησιμοποιηθεί τουλάχιστον 6 φορές, δηλαδή σε 6 επαναλήψεις, χωρίς να αλλοιωθεί σημαντικά, επιτυγχάνοντας συνθέσεις με μεγάλες αποδόσεις (79 – 91%) και προϊόν υψηλής καθαρότητας, με τη μάζα του να παραμένει πρακτικά αμετάβλητη μετά από κάθε επανάληψη.

Σε μια προσπάθεια γενίκευσης της μεθοδολογίας σύνθεσης ωρονών, μέσω της βελτιστοποιημένης οδού που προαναφέρθηκε, συντέθηκαν 8 ωρόνες με διαφορετικούς υποκαταστάτες στον αρωματικό δακτύλιο C (ενώσεις **3a** – **3h**) και αποδόσεις, που κυμαίνονταν από 14 – 76%, ενώ η καθαρότητά τους παρακολούθηθηκε μέσω φασμάτων ¹H NMR.

Οι συντιθέμενες ωρόνες εξετάστηκαν και ως προς την αντιοξειδωτική τους δράση, μέσω των μεθόδων δέσμευσης ελευθέρων ριζών DPPH και AAPH. Ενδεικτικά, αναφέρεται ότι η ένωση (**3c**) εμφάνισε την ισχυρότερη αντιοξειδωτική δράση (DPPH: % παρεμπόδιση=82% στη 1 h και AAPH: % παρεμπόδιση=75%).



ABSTRACT

The aim of this diploma thesis is to develop a green methodology for the synthesis of aurones, through the Knoevenagel reaction and more specifically, through the condensation of a benzofuranone and an aldehyde, using both natural deep eutectic solvents and high energy techniques, such as ultrasound and microwaves.

Aurones constitute a group of chemical compounds (a subgroup of flavonoids) that occur in nature, exhibiting particularly significant bioactivity, which includes antioxidant, anticancer, antiparasitic, neuropharmacological and anti-inflammatory activity.

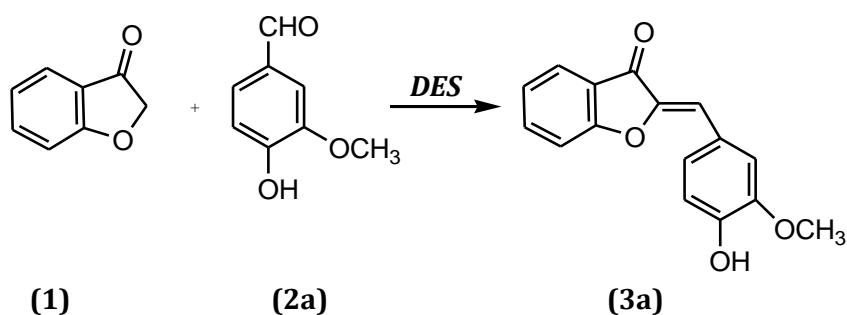
Deep Eutectic Solvents (DESs) are a class of alternative solvents, which possess a distinct property: their melting point is much lower than that of each of their individual components. When ingredients of natural origin are used to prepare DESs, the resulting mixtures are called Natural Deep Eutectic Solvents (NaDESs).

Initially, three different natural deep eutectic solvents were synthesised:

- (i) proline - lactic acid - water (Pro:LA:W) in a ratio of 1:2
- (ii) proline - glycerol (Pro:Gly) in a ratio of 1:2 and
- (iii) proline - oxalic acid (Pro:Ox) in a ratio of 1:1

The NaDESs were evaluated in terms of their physicochemical properties (pH, polarity and viscosity), which play a major role in their ability to act as solvents and catalysts. The synthesized NaDESs were structurally characterized via ^1H NMR, ^{13}C NMR and FTIR spectra.

Subsequently, the solvents were used to conduct the model – reaction, between benzofuranone (**1**) and vanillin (**2a**):



The best results were obtained when using the 1:2 Pro:Gly solvent, with a 71% yield and a reaction time of 6 h, while the lowest yield (57%) and the highest reaction time (20 h) were obtained using the Pro:Ox solvent.

In order to enhance the "green" character of the process, the model – reaction was performed, using three different heating methods, a) conventional heating, b) ultrasound irradiation and c) microwave irradiation.

NaDES Pro:Gly 1:2 was used as the solvent, while the highest % yield in product (89%), as well as the shortest reaction time (16 min), was obtained using ultrasound irradiation. Compared to the results of conventional heating, the use of ultrasound irradiation resulted in an 18-times reduction in reaction time, while the final yield increased by 25%.

Furthermore, the recyclability and reusability of the NaDES, after the model – reaction was carried out, was examined based on the determined optimal conditions (ultrasound as a heating source and Pro:Gly 1:2 as the solvent, with a 1:1 reactant ratio). It was discovered that the solvent can be reused at least 6 times, i.e. in 6 iterations, without being significantly altered, achieving compositions with high yields (79 - 91%) and a high purity product, with its mass remaining practically unchanged after each iteration.

In an attempt to broaden the scope of the optimized methodology, 8 aurones with different substituents on the aromatic ring C (compounds **3a** – **3h**) and yields ranging from 14 - 76% were synthesized, while their purity was monitored by ¹H NMR spectra.

The synthesized aurones were also tested for their antioxidant activity, using two different free radical scavenging methods, DPPH and AAPH methods. As an indication, compound (**3c**) showed the strongest antioxidant activity (DPPH: % inhibition = 82% at 1 h and AAPH: % inhibition = 75%).

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	2
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	3
ABSTRACT	5
ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ.....	7
ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	9
1. Ωρόνες.....	9
1.1. Προέλευση και δομή.....	9
1.2. Ιδιότητες και βιοδραστικότητα.....	11
1.3. Μέθοδοι σύνθεσης	18
2. Πράσινη Χημεία.....	23
2.1. Σημασία και Αρχές της Πράσινης Χημείας	23
2.2. Εργαλεία και δείκτες αξιολόγησης	30
2.3. Περιορισμοί.....	34
3. Βαθέως Ευτηκτικοί Διαλύτες (Deep Eutectic Solvents – DESs).....	35
3.1. Ορισμός	35
3.2. Φυσικοί Βαθέως Ευτηκτικοί Διαλύτες (Natural Deep Eutectic Solvents – NaDESs)	37
3.3. Φυσικοχημικές ιδιότητες.....	38
3.4. Εφαρμογές.....	40
4. Αντίδραση Knoevenagel	42
4.1. Μηχανισμός, αντιδραστήρια, συνθήκες	42
4.2. Εφαρμογές.....	45
5. Τεχνικές υψηλής ενέργειας	46
5.1. Υπέρηχοι (Ultrasound).....	46
5.2. Μικροκύματα (Microwaves).....	51
6. Μέθοδοι ταυτοποίησης.....	55
6.1. Φασματοσκοπία Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού (NMR).....	55
6.2. Φασματοσκοπία Υπερύθρου με μετασχηματισμό Fourier (FTIR)	58
7. Προσδιορισμός αντιοξειδωτικής δράσης	61
7.1. Μέθοδος DPPH	61
7.2. Μέθοδος AAPH	63
ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	65

1. Όργανα και συσκευές.....	65
2. Συνθετική πορεία	67
2.1. Γενική μέθοδος σύνθεσης NaDESS.....	67
2.2. Ανάπτυξη μεθοδολογίας σύνθεσης ωρονών με συμπύκνωση Knoevenagel.....	72
2.3. Ανακύκλωση και επαναχρησιμοποίηση διαλύτη	75
2.4. Γενική μέθοδος σύνθεσης ωρονών (μέσω βελτιστοποιημένης συνθετικής οδού)	76
2.5. Προσδιορισμός αντιοξειδωτικής δράσης.....	81
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ – ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	84
1. Σύνθεση και χαρακτηρισμός των NaDESS	84
1.1. Ανάλυση φάσματος ^1H NMR Pro:Gly 1:2	84
1.2. Ανάλυση φάσματος FTIR Pro:Gly 1:2	86
1.3. Αποτελέσματα μετρήσεων φυσικοχημικών ιδιοτήτων.....	88
2. Ανάπτυξη μεθοδολογίας σύνθεσης ωρονών με συμπύκνωση Knoevenagel	89
3. Ανακύκλωση και επαναχρησιμοποίηση διαλύτη	90
4. Γενική μέθοδος σύνθεσης ωρονών (μέσω βελτιστοποιημένης συνθετικής οδού)	92
5. Αξιολόγηση αντιοξειδωτικής δράσης	94
5.1. Μέθοδος DPPH	94
5.2. Μέθοδος AAPH	96
6. Υπολογισμός και αξιολόγηση Πράσινων Δεικτών	99
7. Σύνοψη – Συμπεράσματα.....	102
8. Προτάσεις για μελλοντική έρευνα.....	104
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	105
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι – ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ	114
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ – ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ.....	117
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ – ΦΑΣΜΑΤΑ FTIR, ^1H NMR, ^{13}C NMR.....	118

1. Ωρόνες

1.1. Προέλευση και δομή

Οι ωρόνες (aurones ή 2-benzylidenebenzofuran-3-(2H)-ones) αποτελούν μια υποομάδα των φλαβονοειδών, μιας κατηγορίας φυσικών ενώσεων, οι οποίες απαντώνται ως δευτερογενείς μεταβολίτες στα φρούτα και τα λουλούδια, συμβάλλοντας καθοριστικά στο χρωματισμό τους. Στην οικογένεια των φλαβονοειδών ανήκουν, επίσης, οι φλαβόνες, οι ισοφλαβόνες, οι φλαβονόλες, οι φλαβανόνες, οι κατεχίνες, οι ανθοκυανίνες και οι χαλκόνες.^[1,2] Η συχνότητα εμφάνισης των ωρονών στη φύση είναι μικρή, σε σύγκριση με άλλες κατηγορίες φλαβονοειδών, γι' αυτό και η μελέτη της δομής, των ιδιοτήτων, αλλά και των πιθανών μεθόδων σύνθεσής τους ξεκίνησαν να απασχολούν τους ερευνητές την τελευταία εικοσαετία. Μέχρι στιγμής, έχει ταυτοποιηθεί η χημική δομή περισσότερων από 100 ωρονών, ενώ εξετάζεται και η χρήση τους για θεραπευτικούς σκοπούς, καθώς εμφανίζουν ποικίλη βιοδραστικότητα.^[3,4]

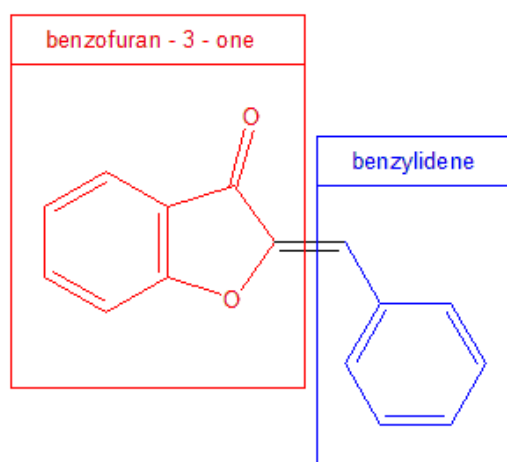
Ειδικότερα, οι ωρόνες προσδίδουν το χαρακτηριστικό έντονο κίτρινο χρώμα σε ορισμένα καλλωπιστικά φυτά, εντονότερο από αυτό των χαλκόνων, εξού και η ονομασία "aurone", η οποία προέρχεται από τη λατινική λέξη *aurum*, που σημαίνει χρυσός.^[5,6,7] Απομονώθηκαν για πρώτη φορά από τους Geissman και Heaton το 1943 από το γένος λουλουδιών *Coreopsis grandiflora* και έκτοτε έχουν εντοπιστεί και σε άλλα γένη, όπως τα *Cosmos bipinnatus* (Asteraceae), *Limonium* (Plumbaginaceae), *Compositae* και *Antirrhinum* (Scrophulariaceae), με το τελευταίο γένος να περιλαμβάνει ίσως μια από τις καλύτερες πηγές φυσικών ωρονών, το κίτρινο λουλούδι *Snapdragon* (Αντίρρινο, ευρέως γνωστό και ως "σκυλάκι"). Ανιχνεύονται συνήθως στα πέταλα και στα φύλλα των φυτών, μπορούν όμως να βρεθούν και στο νέκταρ, στους σπόρους και στο φλοιό τους. Εκτός από τα λουλούδια, μπορούν να βρεθούν και σε βρυόφυτα, γυμνόσπερμα φυτά και καφέ φύκη.^[1,4,5,6] Η παρουσία των ωρονών σε πρωτόγονα συστήματα, όπως είναι τα βρυόφυτα, δηλαδή η μεταβίβαση της γενετικής πληροφορίας για τη σύνθεσή τους μέχρι και σήμερα, υποδηλώνει το σημαντικό ρόλο που παίζουν στη λειτουργία των φυτών, καθώς έχουν τη δυνατότητα να ρυθμίζουν πολλά βιολογικά μονοπάτια τους, αλλά και να λειτουργούν ως αμυντικός μηχανισμός, ενάντια σε μολύνσεις (φυτοαλεξίνες).^[4,5]

Ο καθοριστικός παράγοντας, που μετέτρεψε σταδιακά την επικοινωνία των φυτών από τυχαία (αποκλειστικά με τη βοήθεια του ανέμου) σε πιο εξειδικευμένη (μέσω κάποιου φορέα, όπως τα έντομα και τα πουλιά) είναι το χρώμα τους, καθώς προσελκύει τους φορείς στο νέκταρ. Εξαιτίας του πολύ έντονου κίτρινου χρώματος που προσδίδουν στα φυτά (έχουν φάσμα απορρόφησης στα 390 – 430 nm), οι ωρόνες είναι

κομβικής σημασίας για τη διαδικασία της επικονίασης, αποτελώντας ένδειξη για το τμήμα του φυτού, όπου βρίσκεται το νέκταρ. Μοναδική εξαίρεση, όσον αφορά το κίτρινο χρώμα, αποτελεί μια ωρόνη (3',5'-dihydroxy-4'-methoxyaurone) του είδους *Nesocodon mauritianus*, η οποία προσδίδει στο νέκταρ κόκκινο χρώμα, εξαιτίας του ιδιαίτερα αλκαλικού pH του.^[4,7]

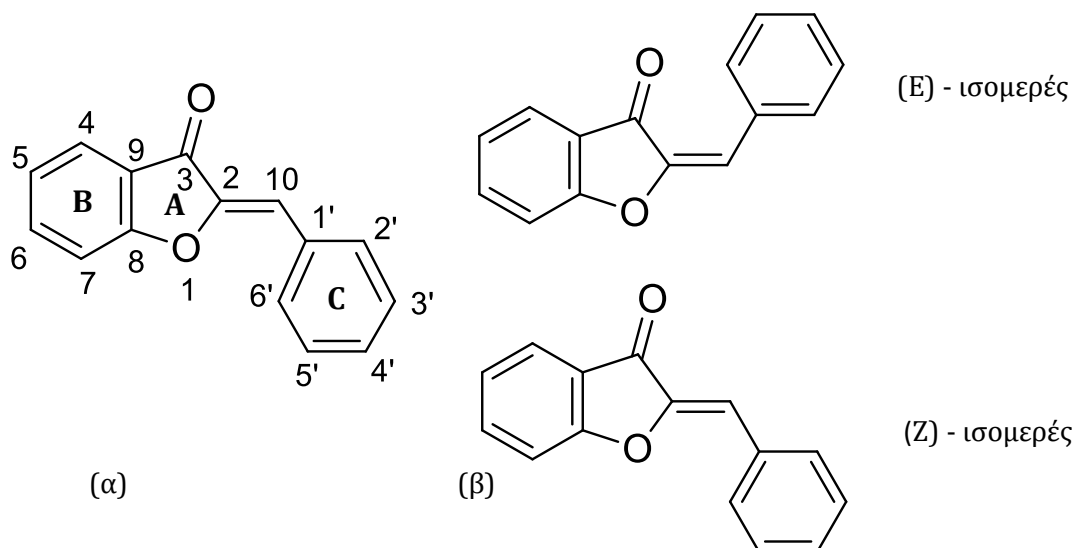
Η παραγωγή των ωρονών στα φυτά πραγματοποιείται μέσω οξείδωσης, κυκλοποίησης και αναδιάταξης των χαλκονών (οι ωρόνες και οι χαλκόνες συνήθως συνυπάρχουν στα φυτά) με τη βοήθεια μιας συνθάσης (aurone synthase – AS). Ειδικότερα, στο κίτρινο *Spardragon*, το οποίο χρησιμοποιήθηκε ως μοντέλο για τη μελέτη της βιοσύνθεσης των ωρονών, το ένζυμο αυτό ονομάζεται aureusidin synthase (AUS) και είναι ομόλογο της πολυφαινολικής οξειδάσης των φυτών (Plant Polyphenol Oxidase – PPO), ενώ μέσω της δράσης του παράγονται δύο γλυκοζίτες ωρόνης, οι aureusidin και bracteatin.^[6,7,8]

Η δομή μια ωρόνης ([εικόνα 1](#)) αποτελείται από δύο βασικά τμήματα: ένα προερχόμενο από βενζοφουρανόνη (benzofuran-3-one) και ένα που περιλαμβάνει βενζολικό δακτύλιο (benzylidene), τα οποία ενώνονται με διπλό δεσμό.^[9]



Εικόνα 1. Η γενική δομή μια ωρόνης (2-benzylidene-1-benzofuran-3(2H)-one) και τα δύο τμήματα στα οποία διακρίνεται

Οι θέσεις στο μόριο της ωρόνης προσδιορίζονται με βάση την πρότυπη ονοματολογία των φλαβονοειδών. Ωστόσο, από πλευρά βιοσύνθεσης, η θέση 4- των ωρονών είναι ισοδύναμη με τη θέση 5- των πρότυπων φλαβονοειδών.^[7] Η αρίθμηση των ανθράκων του μορίου παρουσιάζεται στην [εικόνα 2α](#). Οι ωρόνες εμφανίζονται με δύο μορφές, τα E- και Z- γεωμετρικά ισομερή (σε σχέση με το διπλό δεσμό μεταξύ των ανθράκων 2 και 10) ([εικόνα 2β](#)), με το δεύτερο να είναι αυτό που ευνοείται περισσότερο θερμοδυναμικά (παρουσιάζει χαμηλότερη δυναμική ενέργεια, άρα υψηλότερη σταθερότητα).^[3,7]



Εικόνα 2. (α) Η αριθμηση των ανθράκων στο μόριο της ωρόνης^[3] και (β) Οι δύο ισομερείς δομές των ωρονών^[36]

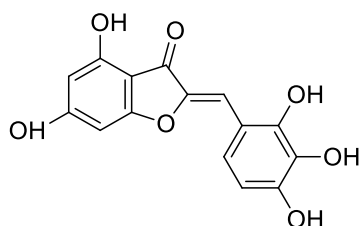
1.2. Ιδιότητες και βιοδραστικότητα

Τόσο οι φυσικές ωρόνες, όσο και τα συνθετικά παράγωγά τους, μελετώνται από τους ερευνητές, όσον αφορά τη βιοδραστικότητά τους, καθώς έχει αποδειχθεί ότι εμφανίζουν ποικίλες θεραπευτικές και φαρμακευτικές ιδιότητες.

1.2.1. Αντιοξειδωτική δράση

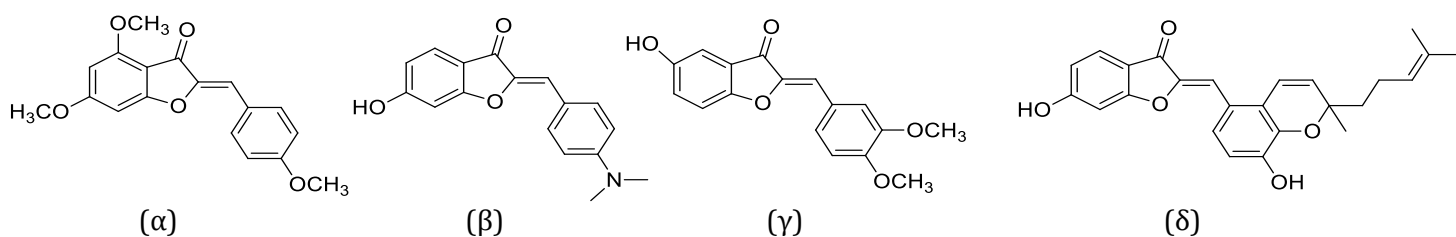
Η ικανότητα των ωρονών να απενεργοποιούν δραστικές μορφές οξυγόνου (Reactive Oxygen Species – ROS), οφείλεται στην ύπαρξη πολλών υδροξυλομάδων στο μόριό τους: μετατρέπονται οι ίδιες σε ρίζες, μεταφέροντας στα ROS ένα άτομο H, ενώ μπορούν να δημιουργήσουν και ένα ριζικό κατιόν, μεταφέροντας ένα μονό ηλεκτρόνιο. Ο μηχανισμός αντιοξειδωτικής δράσης των ωρονών περιλαμβάνει αρχικά την “επίθεση” στα ROS των ατόμων H των υδροξυλομάδων, που βρίσκονται στις θέσεις 3’ και 4’ του βενζολικού δακτυλίου C, το σχηματισμό της φαινόξυ- ρίζας και τη σταθεροποίησή της, μέσω των ατόμων άνθρακα στις θέσεις 2 και 3 του μορίου, καθώς και του καρβονυλικού οξυγόνου, που είναι συνδεδεμένο με τον άνθρακα της θέσης 3, εμποδίζοντας την οξειδωτική δράση της ρίζας.^[4] Σημαντική αντιοξειδωτική ικανότητα έχει αποδοθεί σε όλες τις ωρόνες, που στη δομή του μορίου τους βρίσκονται 4’-υδρόξυ, 3’,4’-υδρόξυ και 3’,4’,5’-υδρόξυ- υποκαταστάτες, όπως για παράδειγμα η ωρόνη bracteatin, η οποία επιτρέπει την εφαρμογή του μηχανισμού μεταφοράς του ατόμου H

και του ηλεκτρονίου, απαιτώντας την ελάχιστη δυνατή ενέργεια, εξαιτίας των υδροξυλομάδων που φέρει στις θέσεις 4,6,2',3' και 4' ([εικόνα 3](#)).^[4,12]



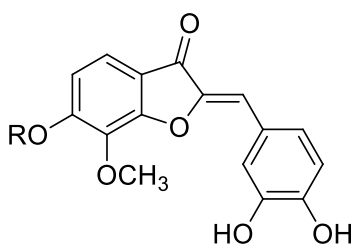
Εικόνα 3. Η ωρόνη bracteatin

Η δράση των λιποξυγενασών (LOX), η οποία πραγματοποιείται κυρίως μέσω ριζών με κέντρο τον άνθρακα, δύναται να παρεμποδιστεί μέσα από αντιοξειδωτικά και ενώσεις, που δεσμεύουν και παγιδεύουν τις ελεύθερες αυτές ρίζες ή εμποδίζουν το σχηματισμό τους. Τέτοια χαρακτηριστικά έχουν εντοπιστεί σε συνθετική ωρόνη με μεθοξυλομάδα στη θέση 4 του δακτυλίου B του μορίου ([εικόνα 4α](#)).^[13] Ακόμα, η αντιοξειδωτική δράση των ωρονών προσδιορίστηκε μέσω αξιολόγησης της σύνδεσής τους με ιόντα σιδήρου (χηλικοποίηση), όπου προέκυψαν δύο ενώσεις με ενισχυμένη ικανότητα τέτοιας σύνδεσης ([εικόνες 4β, 4γ](#)), συμπεραίνοντας ότι η δράση αυτή ευνοείται ακόμα περισσότερο με την ύπαρξη δοτών ηλεκτρονίων στο δακτύλιο C. Ακόμη, μέτρια δραστηριότητα, όσον αφορά τη δέσμευση ριζών νιτρικών οξειδίων, βρέθηκε ότι εμφανίζει μια ωρόνη που απομονώθηκε από το είδος *Artocarpus altilis* ([εικόνα 4δ](#)).^[14]



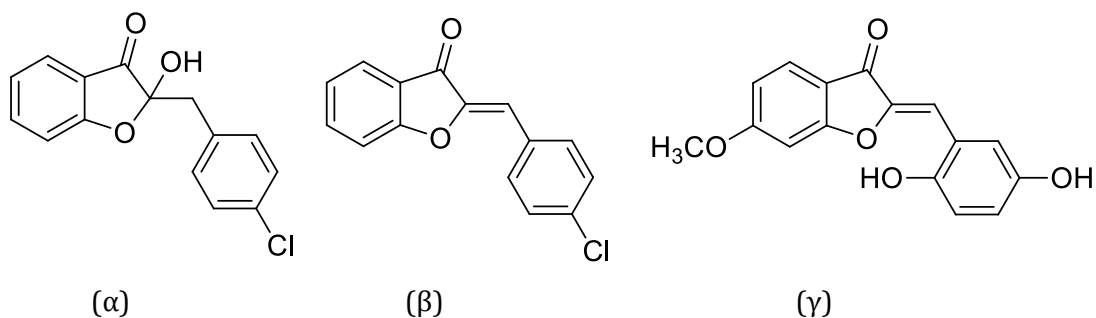
Εικόνα 4. (α) συνθετική ωρόνη που παρεμποδίζει τη δράση των ελευθέρων ριζών, (β), (γ) ωρόνες με ικανότητα δέσμευσης ιόντων σιδήρου, (δ) φυσική ωρόνη με ικανότητα δέσμευσης ριζών νιτρικού οξειδίου

Μελετώντας τη δράση των ωρονών leptosidin και leptosin ([εικόνα 5](#)), που απομονώθηκαν από το είδος λουλουδιών *Coreopsis lanceolata*, σε 4 διαφορετικά είδη κυττάρων (επιθηλιακά, μακροφάγα, νευρωνικά και ηπατικά) διαπιστώθηκαν τα εξής: αρχικά, σε όλα τα κύτταρα οι δύο ωρόνες οδήγησαν σε μείωση του οξειδωτικού φορτίου. Στα επιθηλιακά κύτταρα οι ωρόνες υπήρξαν πιο αποτελεσματικές, σε σχέση με δύο φλαβονόλες, που επίσης απομονώθηκαν, καταδεικνύοντας ότι η κατεχολική δομή στο δακτύλιο C προκαλεί μείωση του οξειδωτικού φορτίου, ενώ μεταξύ των δύο ωρονών, η leptosin (που έχει μια επιπλέον γλυκόζη) ήταν λίγο πιο αποτελεσματική.^[10]



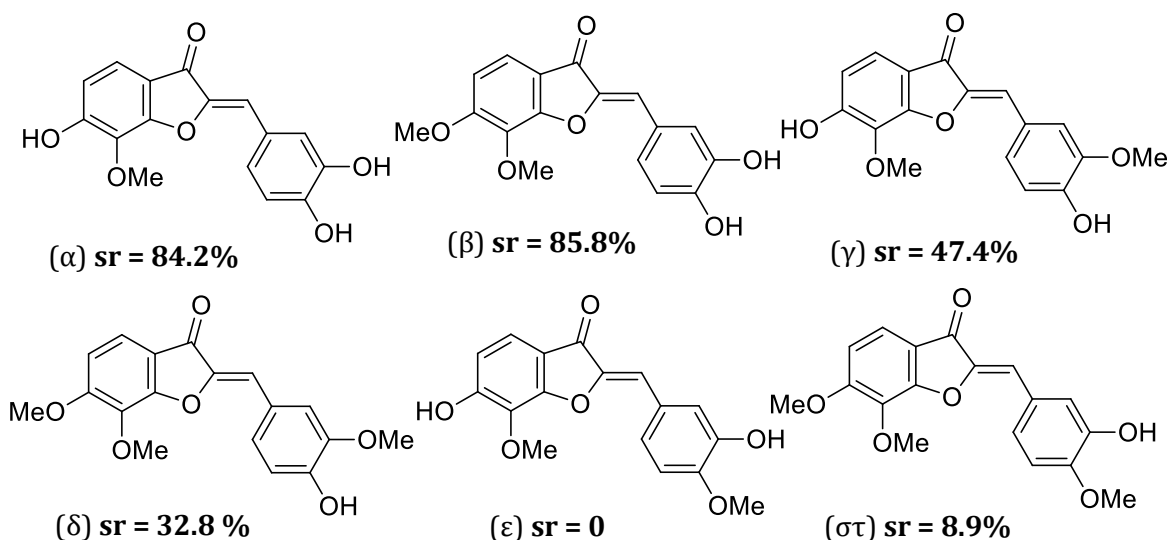
Εικόνα 5. Η δομή των ενώσεων leptosidin (R=H) και leptosin (R=Glc)

Στο πλαίσιο μιας έρευνας, όπου είχε στόχο την ανακάλυψη φυσικών ενώσεων προερχόμενων από καφέ φύκη, οι οποίες θα προστατεύουν το ήπαρ από την παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS), βρέθηκαν δύο ωρόνες, οι οποίες παρουσίαζαν δράση κατά των ριζών DPPH με τιμές IC_{50} 54 και 92 μM , καθώς και ικανότητα δέσμευσης ανιόντων υπεροξειδίου με τιμές IC_{50} 95 και 87 μM αντίστοιχα (εικόνες 6α, 6β).^[15] Σημαντική αντιοξειδωτική ικανότητα παρουσίασε, επίσης, και μια νέα ωρόνη, που απομονώθηκε από το φυτό *Astragalus englerianus* με τιμή IC_{50} 35.9 μM (εικόνα 6γ).^[16] Επιπλέον, μελετήθηκε και η αντιοξειδωτική ικανότητα μιας σειράς νεοσυντιθέμενων καινοτόμων ωρονών, με βάση το ποσοστό επιτυχίας τους στη δέσμευση ριζών DPPH, απ' όπου προέκυψε ότι δύο ωρόνες με 3',4'-διυδροξυ ομάδες στο δακτύλιο C (εικόνες 7α, 7β) εμφάνισαν υψηλή αντιοξειδωτική δράση (84.2% και 85.8% αντίστοιχα), με την εναλλαγή των υδροξυ- και μεθόξυ- ομάδων στις θέσεις 3'- και 4'- του δακτυλίου C να επιδρά καθοριστικά στην αντιοξειδωτική δράση των ενώσεων (εικόνες 7γ, 7δ, 7ε, 7στ).^[17]



IC_{50} = 54 μM against DPPH IC_{50} = 92 μM against DPPH IC_{50} = 35.9 μM against DPPH

Εικόνα 6. (α),(β) Ωρόνες με αντιοξειδωτική δράση, που προέρχονται από καφέ φύκη και οι τιμές του δείκτη IC_{50} που παρουσιάζουν, (γ) ωρόνη, που απομονώθηκε από το φυτό *Astragalus englerianus* και η τιμή του δείκτη IC_{50} που παρουσιάζει

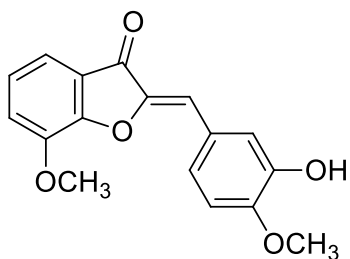


Εικόνα 7. Ωρόνες με αντιοξειδωτική δράση και το ποσοστό δέσμευσης ριζών DPPH που επιτυγχάνουν

1.2.2. Αντικαρκινική δράση

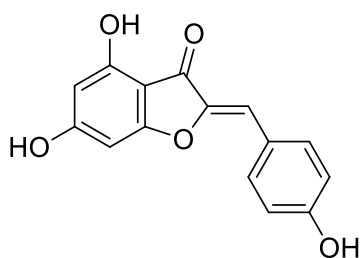
Η δυνατότητα των ωρονών να λειτουργήσουν ως υποψήφια φάρμακα για την καταπολέμηση του καρκίνου έχει απασχολήσει τους ερευνητές, καθώς, όπως είναι γνωστό, τα φυσικά προϊόντα αποτελούν τη βάση για την ανακάλυψη νέων φαρμάκων (το 60% των φαρμάκων που κυκλοφορούν στην αγορά σχετίζεται με φυσικά προϊόντα), παρέχοντας μια ποικιλία χημικών μορίων, που μπορούν να τροποποιηθούν, οδηγώντας σε καινοτόμα φαρμακευτικά σκευάσματα. Ειδικότερα, έχει βρεθεί ότι ετεροκυκλικές παραλλαγές του μορίου (Z)-2-benzylidene-6-hydroxybenzofuran-3(2H)-one παρουσιάζουν *in vivo* δραστηριότητα, έναντι ξενομοσχεύματος καρκίνου του προστάτη, εκλεκτικότητα στην κολχικίνη (σημείο πρόσδεσης στην τουμπουλίνη, η αναστολή της οποίας επηρεάζει τη δυναμική των μικροσωληνίσκων των καρκινικών κυττάρων, καταστρέφοντάς τα), καθώς και απουσία σημαντικής τοξικότητας.^[11]

Ορισμένες ωρόνες λειτουργούν ως παρεμποδιστές ATP – εξαρτώμενων ενζύμων και πρωτεϊνών, εξαιτίας της ικανότητας που διαθέτει το τμήμα του μορίου τους που περιλαμβάνει τη βενζοφουρανόνη να μιμείται την αδενίνη του ATP, η οποία κρίνεται απαραίτητη για τη σωστή λειτουργία των ενζύμων και των υποδοχέων τους.^[18] Μέσα από τη σύνθεση και τη μελέτη της ικανότητας μιας ποικιλίας ωρονών να παρεμποδίζουν την ανάπτυξη κυττάρων χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας, προέκυψαν μόρια με ικανοποιητική δραστηριότητα και χαμηλό δείκτη IC₅₀, με το καλύτερο να είναι αυτό που διέθετε τα εξής χαρακτηριστικά: υδροξυομάδα στη θέση 3' και μεθοξυομάδες στις θέσεις 4' και 7 (*εικόνα 8*).^[19]



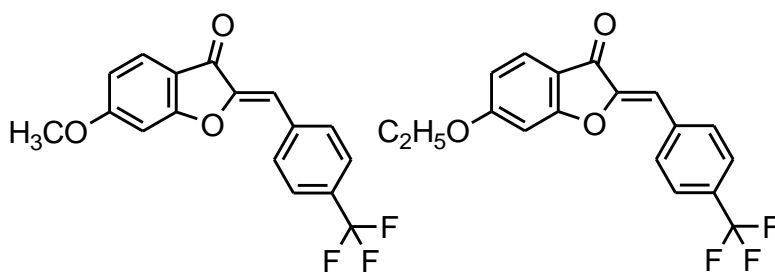
Εικόνα 8. Η ωρόνη που βρέθηκε ότι καταπολεμά αποτελεσματικότερα τη χρόνια μυελογενή λευχαιμία ($IC_{50}=0.05 \mu M$)

Μερικές ακόμα περιπτώσεις, στις οποίες οι ωρόνες που συντέθηκαν λειτούργησαν αποτελεσματικά, είναι κατά του καρκίνου των ωοθηκών, του παχέος εντέρου και του μαστού.^[20] Επίσης, στην προσπάθεια εύρεσης φυσικής προέλευσης παρεμποδιστών της τυροσινάσης, ενός ενζύμου που εμπλέκεται στην εμφάνιση καρκίνου του δέρματος, παρατηρήθηκε ότι οι μη υποκατεστημένες ωρόνες δεν λειτουργούν αποτελεσματικά, όμως οι παραλλαγές τους με 2 ή 3 υδροξυλομάδες είναι ικανές να οδηγήσουν σε ουσιαστική παρεμπόδιση του ενζύμου. Ως πιο αποτελεσματικό μόριο σε αυτή την περίπτωση βρέθηκε ότι είναι η φυσικά προερχόμενη ωρόνη (Z)-4,6-dihydroxy-2-(4-hydroxybenzylidene)benzofuran-3(2H)-one, μέσω της οποίας (κι ενώ βρισκόταν σε μικρή συγκέντρωση, 0.1 και 0.01 mM) επιτεύχθηκε 75% παρεμπόδιση (εικόνα 9).^[21]



Εικόνα 9. Η ωρόνη που παρουσίασε 75% παρεμπόδιση του ενζύμου τυροσινάση, το οποίο εμπλέκεται στην εμφάνιση καρκίνου του δέρματος

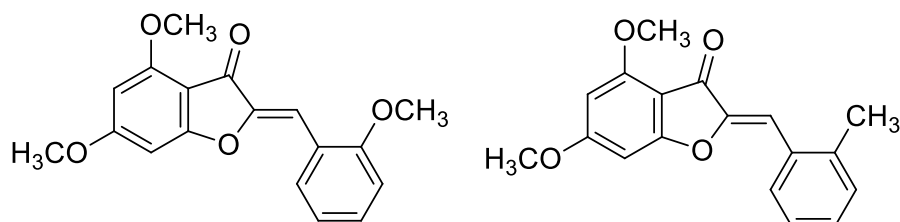
Αξιοσημείωτα είναι και τα αποτελέσματα έρευνας, όπου παρασκευάστηκαν διάφορα μόρια ωρονών, με σκοπό να αξιολογηθεί η αντικαρκινική τους δράση, σε περιπτώσεις λευκοκυττάρωσης και καρκίνου του παχέος εντέρου. Διαπιστώθηκε ότι η ύπαρξη τριφθορομεθυλομάδας στο μόριο της ωρόνης είναι αναγκαία, προκειμένου αυτό να εμφανίζει κυτταροτοξική δράση, ενώ οι ωρόνες με μεθόξυ- ή αιθόξυ-υποκαταστάτες στη θέση 6 του δακτυλίου της βενζοφουρανόνης (εικόνα 10), πέτυχαν σημαντική παρεμπόδιση της λευκοκυττάρωσης, σε σύγκριση με το φάρμακο flusouracil, που χρησιμοποιείται σε αυτή τη δοκιμή.^[22]



Εικόνα 10. Οι ωρόνες που πέτυχαν σημαντική παρεμπόδιση της λευκοκυττάρωσης (διαθέτουν τριφθορομεθυλομάδα)

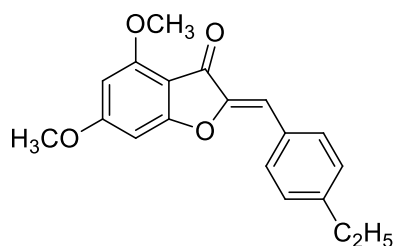
1.2.3. Αντιπαρασιτική δράση

Οι ωρόνες έχουν μελετηθεί και για τη δράση τους έναντι της ενδοκυτταρικής αμαστίγωτης μορφής ενός παρασίτου, που ανήκει στο είδος *Leishmania infantum* και προκαλεί τη μολυσματική ασθένεια Λεισμανίαση (*Leishmaniasis*). Η παρεμπόδιση της διαδικασίας ανάπτυξης του παρασίτου επηρεάζεται άμεσα από τον αριθμό και το μοτίβο των υποκαταστατών του μορίου ωρόνης που περιέχουν οξυγόνο: αν ο αριθμός τους είναι περιορισμένος, δηλαδή το μόριο παρουσιάζει μεγαλύτερη λιποφιλία, βελτιώνεται και η αντιπαρασιτική του δράση. Ακόμη, σημαντικό ρόλο παίζουν, τόσο η ηλεκτρονιακή φύση των υποκαταστατών, όσο και η θέση τους στη δομή του μορίου. Από τις ωρόνες που έχουν συντεθεί και μελετηθεί για τη συγκεκριμένη δράση τους, έχει διαπιστωθεί ότι εκείνες που περιλαμβάνουν μεθοξυομάδες στις θέσεις 4 και 6 του δακτυλίου Β και δότες ηλεκτρονίων στη θέση 2' του δακτυλίου C εμφανίζουν καλή αντιπαρασιτική δράση, συγκρίσιμη με αυτή του φαρμάκου αναφοράς *amphotericin B* ([εικόνα 11](#)).^[3,23]



*Εικόνα 11. Οι ωρόνες που παρουσίασαν αντιπαρασιτική δράση, συγκρίσιμη με αυτή του φαρμάκου αναφοράς *amphotericin B**

Ακόμα, η γρήγορη εξάπλωση παρασίτων, τα οποία είναι ανθεκτικά στα καθιερωμένα φάρμακα, που χρησιμοποιούνται κατά της ελονοσίας, έχει οδηγήσει στην αναζήτηση νέων, πιο αποδοτικών μορίων, μεταξύ των οποίων βρίσκονται και οι ωρόνες. Πιο συγκεκριμένα, μέσω της σύνθεσης και ανάλυσης ποικίλων ωρονών, έχουν διαπιστωθεί, τόσο η μη τοξική για τα ανθρώπινα κύτταρα δράση τους, όσο και η δυνατότητά τους να δρουν αποτελεσματικότερα κατά της ελονοσίας, όταν στο δακτύλιο Β βρίσκονται ενσωματωμένες μεθοξυλομάδες στις θέσεις 4 και 6 ([εικόνα 12](#)).^[24] Μέσω μελέτης δομής – δράσης σε μια σειρά ωρονών με περίπλοκες και ποικίλες μοριακές δομές, έχει επίσης αποδειχθεί, ότι οι ωρόνες που περιλαμβάνουν κάποια βασική δομική μονάδα με ικανότητα πρωτονίωσης υπό ασθενώς όξινες συνθήκες, εμφανίζουν τη μεγαλύτερη δραστηριότητα, έναντι του ανθεκτικού στελέχους *P. Falciparum*.^[25]

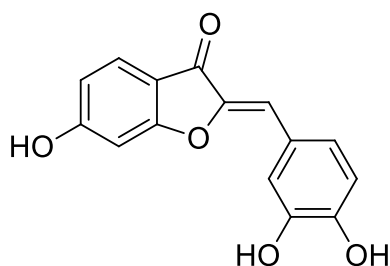


Εικόνα 12. Ωρόνη που παρουσίασε αποτελεσματική δράση κατά της ελονοσίας

1.2.4. Νευροφαρμακολογική δράση

Η νόσος του Alzheimer είναι μια εξελικτική νευροεκφυλιστική διαταραχή, η αντιμετώπιση της οποίας πραγματοποιείται μέσω μιας κατηγορίας φαρμάκων, που έχουν εγκριθεί και λειτουργούν ως αναστολείς της ακετυλοχολινεστεράσης (AChE). Αρκετές ωρόνες έχουν σχεδιαστεί, συντεθεί και αξιολογηθεί, αναφορικά με το αν εμφανίζουν αυτή την παρεμποδιστική δράση, ώστε να αποτελέσουν βάση για την ανάπτυξη καινοτόμων φαρμακευτικών σκευασμάτων κατά του Alzheimer. Έχει βρεθεί, ότι η πλειοψηφία των ωρονών που ελέγχθηκαν, παρουσιάζει υψηλή ανασταλτική δράση και εκλεκτικότητα, έναντι του ενζύμου AChE, με τον εξωκυκλικό διπλό δεσμό να ενισχύει αυτή την ιδιότητα.^[26]

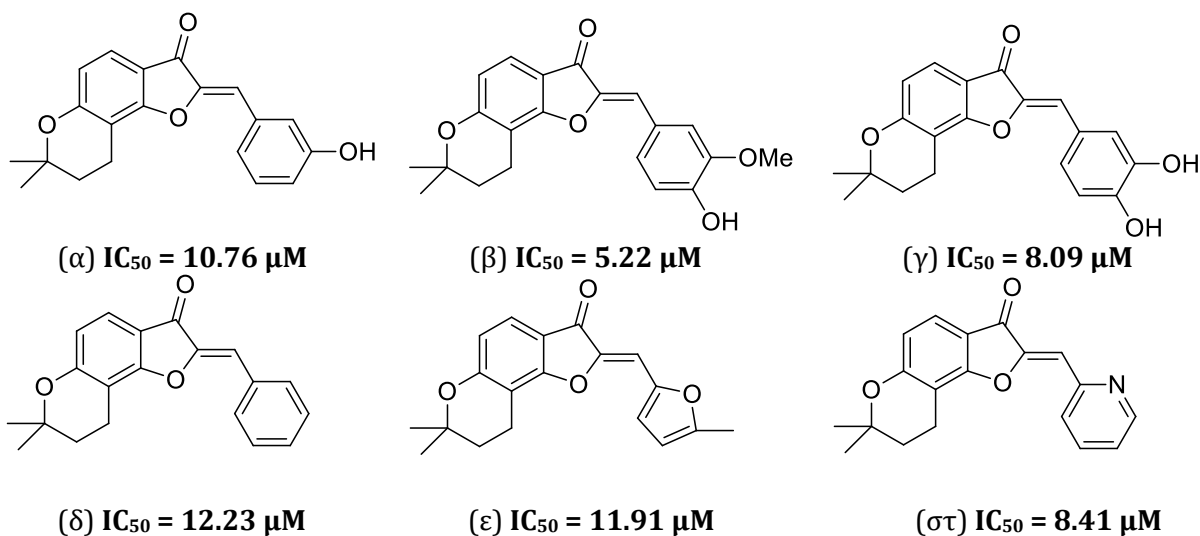
Μια ακόμα ωρόνη με νευροφαρμακολογική δράση είναι η (Z)-2-(3,4-dihydroxybenzylidene)-6-hydroxybenzofuran-3(2H)-one (εικόνα 13), η οποία έχει τη δυνατότητα να αναστέλλει τη CDK5, μια κυκλινο-εξαρτώμενη κινάση. Η απορρύθμιση της CDK5 εκτιμάται ότι εμπλέκεται σε αρκετές νευροεκφυλιστικές ασθένειες, επομένως η αναστολή της θα μπορούσε να είναι χρήσιμη στη θεραπεία της νόσου του Alzheimer.^[27]



Εικόνα 13. Η (Z)-2-(3,4-dihydroxy benzylidene)-6-hydroxybenzofuran-3(2H)-on, η οποία εμφανίζει μέτρια in vitro ανασταλτική δράση του ενζύμου CDK5

1.2.5. Αντιφλεγμονώδης δράση

Μια σειρά από παράγωγα διδροπυρανο-ωρονών έχουν συντεθεί και αξιολογηθεί για την αντιφλεγμονώδη δράση τους, μέσω της έκφρασης του επαγόμενου ενζύμου συνθάση του μονοξειδίου του νατρίου (inducible nitric oxide synthase (iNOS)) και της επακόλουθης παραγωγής NO, ενός αντιπροσωπευτικού ενδιάμεσου των φλεγμονωδών αποκρίσεων, σε μια κυτταρική σειρά. Από αυτά, 7 παράγωγα οδήγησαν σε σημαντική καταστολή της έκφρασης του iNOS, με τιμές IC₅₀ που κυμαίνονταν από 5.22 – 12.23 μM, στα οποία συμπεριλαμβάνονταν υδροξυφαινυλ- (εικόνες 14α-γ), φαινυλ- (εικόνα 14δ) και ετεροαρυλ- (εικόνα 14ε-στ) παράγωγα.^[28]



Εικόνα 14. (α) - (γ) υδροξυφαινυλ-, (δ) φαινυλ- και (ε),(στ) ετεροαρυλ- ωρόνες με αντιφλεγμονώδη δράση

1.2.6. Άλλες δράσεις

Μερικές ακόμα δράσεις, που έχει διαπιστωθεί ότι εμφανίζουν οι ωρόνες, είναι οι εξής: αντική (κατά του Hepatitis C Virus-HCV^[29] και του Influenza A-H1N1^[30]), αντιμυκητιασική (κατά των *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Trichoderma viridie*, *Penicillium chrysogenum*^[4], αλλά και 3 ειδών του γένους *Candida*^[31]), αντιβακτηριακή (κατά του Methicillin Resistant *S. aureus* (MRSA)^[32], του Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB), του Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB)^[33] και του *Staphylococcus aureus*^[34]), καθώς και αντιδιαβητική.^[35]

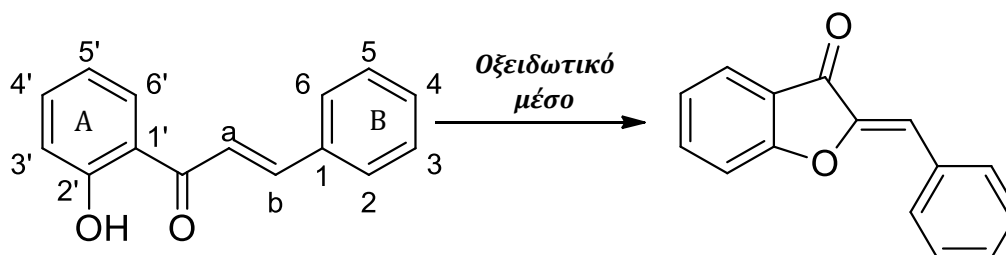
1.3. Μέθοδοι σύνθεσης

Προκειμένου να συντεθούν οι ωρόνες, έχουν αναπτυχθεί από τους ερευνητές διάφορες μέθοδοι, όμως οι κυριότερες και ευρύτερα χρησιμοποιούμενες είναι οι ακόλουθες τρεις:^[36]

i) Οξειδωτική κυκλοποίηση των 2'-υδροξυχαλκονών

Κατά κανόνα, παρουσία οξειδωτικών παραγόντων, οι 2'-υδροξυχαλκόνες μετατρέπονται σε φλαβόνες, επιτρέποντας σε ορισμένες περιπτώσεις την απομόνωση

3-υδροξυφλαβονών, ισοφλαβονών και ωρονών, με τις δομές αυτών να εξαρτώνται από την παρουσία δοτών και δεκτών ηλεκτρονίων ως υποκαταστάτες στους δακτυλίους A και B των 2'-υδροξυχαλκονών, καθώς και από την επιλογή του οξειδωτικού μέσου. Τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα αντιδραστήρια για την τοποεκλεκτική σύνθεση ωρονών, μέσω της κυκλοποίησης 2'-υδροξυχαλκονών, είναι τα H_2O_2 , Br_2 , $Tl(NO_3)_3$ και $Hg(OAc)_2$ (εικόνα 15).^[14,36]



Εικόνα 15. Γενική μορφή της αντίδρασης οξειδωτικής κυκλοποίησης της 2'-υδροξυχαλκόνης προς ωρόνη

Στην περίπτωση του αλκαλικού διαλύματος H_2O_2 , σχηματίζονται σε πολλές περιπτώσεις μίγματα ωρονών και φλαβονολών, σε αναλογίες που εξαρτώνται από τη δομή της 2'-υδροξυχαλκόνης. Ειδικότερα, οι ωρόνες παράγονται ως κύριο προϊόν, όταν στη θέση 6' της χαλκόνης βρίσκεται μια μεθόξυομάδα. Ακόμη, ωρόνες προκύπτουν και σε περίπτωση που χρησιμοποιηθεί ως αρχική χαλκόνη κάποια από τις εξής: 2',6'-διυδροξύ-3'-νιτροχαλκόνη, 2'-υδροξύ-6'-μεθυλοχαλκόνη, 6'-αλκοξύ-2'-υδροξυχαλκόνη, (2E)-1-(4,6-διμεθύξυ-1-βενζοφουράνο-5-υλ)-3-φαινυλοπροπ-2-εν-1-ονη και (2E)-1-(6-υδροξύ-4-μεθύξυ-1-βενζοφουραν-5-υλ)-3-φαινυλοπροπ-2-εν-1-όνη.^[36]

Στην περίπτωση του βρομίου σε βασικό περιβάλλον, είναι δυνατόν να παραχθούν ωρόνες ή/και φλαβόνες, ανάλογα με τη σχετική δραστηριότητα των ατόμων βρομίου κοντά στην καρβονυλική ομάδα και το δακτύλιο του αρυλίου: παρουσία υποκαταστατών - δεκτών ηλεκτρονίων (χλωρο-, νιτρο-, μεθοξυκαρβονυλ-υποκαταστατών) στο δακτύλιο A της αρχικής χαλκόνης οδηγεί σε φλαβόνες, ενώ παρουσία υποκαταστατών - δοτών ηλεκτρονίων (υδροξύ-, μεθοξύ-, βενζυλοξύ-υποκαταστατών) σε αυτόν το δακτύλιο, καθώς και στη θέση 6', οδηγούν στην παραγωγή ωρονών ως κύριο προϊόν.^[36]

Το νιτρικό θάλλιο (III) (TTN) εμφανίζει περιορισμένη χρήση στη σύνθεση ωρονών, εξαιτίας του γεγονότος ότι η αντίδραση μπορεί να οδηγήσει στο σχηματισμό ισοφλαβονών και ωρονών, σε αναλογία και μορφή που εξαρτάται από τις ηλεκτρονιακές επιδράσεις των υποκαταστατών: η παρουσία δεκτών ηλεκτρονίων στη θέση παρα- του φαινυλικού δακτυλίου έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή ωρονών, ενώ η παρουσία ισχυρών δοτών ηλεκτρονίων οδηγεί σε ισοφλαβόνες.^[36,39]

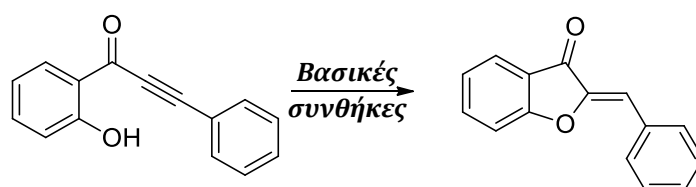
Στην περίπτωση του οξικού υδραργύρου (II) σε DMSO, είναι λίγα τα παραδείγματα, όπου έχει εφαρμοστεί για την παραγωγή ωρονών. Η μέθοδος έχει

βελτιωθεί, μέσω της χρήσης πυριδίνης ως διαλύτη στους 60 – 110°C ή της εφαρμογής μικροκυματικής ακτινοβολίας, παράγοντας ωρόνες σε υψηλές αποδόσεις.^[36]

Ορισμένες ακόμα περιπτώσεις σύνθεσης ωρονών, μέσω κυκλοποίησης χαλκονών, που αναφέρονται στη βιβλιογραφία, περιλαμβάνουν: τη χρήση DDQ (2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone) ως οξειδωτικό μέσο, όπου μέσα από δοκιμές διαπιστώθηκε, ότι η ύπαρξη δοτών ηλεκτρονίων στο δακτύλιο A της 2'-υδροξυχαλκόνης προάγει το σχηματισμό ωρονών. Ακόμη, έχει πραγματοποιηθεί οξείδωση των 2'-υδροξυχαλκονών από το οξυγόνο του αέρα, χρησιμοποιώντας νανοσωματίδια Pd/Au σε υπόστρωμα CeO₂ ως καταλύτη. Χρησιμοποιώντας, επίσης, ως οξειδωτικό μέσο CuBr₂/DMSO, η επιθυμητή ωρόνη παράχθηκε σε μόλις 1h.^[36,37,39]

ii) Ενδομοριακή κυκλοποίηση υποκατεστημένων ακετυλενίων

Η διαμοριακή κυκλοποίηση των 2-(3-αρυλοπροπ-2-ινολικών) και 2-(3-αρυλο-1-υδροξυπροπ-2-ιν-1-ικών) φαινολικών (υποκατεστημένων ακετυλενίων) σε βασικό περιβάλλον αποτελεί μια ακόμη μέθοδο σύνθεσης ωρονών, όταν ακολουθείται η 5-exo-dig κυκλοποίηση (εικόνα 16), ενώ μπορούν να παραχθούν και φλαβόνες, στην περίπτωση που ακολουθείται η 6-endo-dig κυκλοποίηση. Η αύξηση της εκλεκτικότητας της αντίδρασης προς σχηματισμό ωρονών μπορεί να επιτευχθεί, βελτιστοποιώντας τις συνθήκες στις οποίες πραγματοποιείται. Ως βάσεις έχουν χρησιμοποιηθεί οι ενώσεις NaOEt, K₂CO₃, t-BuOK, KOMe, Cs₂CO₃, PBU₃ και 2-PyONa, ενώ στους διαλύτες συμπεριλαμβάνονται οι EtOH, ακετόνη και τετραϋδροφουράνιο (THF).^[36]



Εικόνα 16. Γενική μορφή της αντίδρασης ενδομοριακής κυκλοποίησης υποκατεστημένων ακετυλενίων

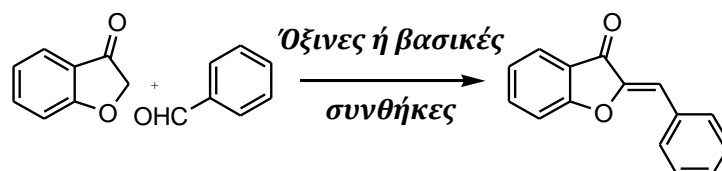
Επιπλέον, έχει διερευνηθεί η χρήση μεταλλικών συμπλόκων, όπως σύμπλοκα Pd(0), αλλά και μερικών αλάτων, όπως τα AgOAc, AgNO₃ και AuCl, για τη σύνθεση ωρονών, με τα άλατα του Ag(I) να αυξάνουν σε ορισμένες περιπτώσεις την εκλεκτικότητα της αντίδρασης ως προς τις ωρόνες. Για παράδειγμα, μέσα από την καταλυόμενη από παλλάδιο καρβονυλίωση των 2-αλογονοφαινολών, παρουσία αρυλακετυλενίων και φορμικού οξέος (δότης CO), πραγματοποιήθηκε κυκλοποίηση, οδηγώντας στο σχηματισμό ωρονών, φλαβονών ή μιγμάτων τους.^[36,40]

Ακόμη, ωρόνες έχουν συντεθεί μέσα από την αντίδραση σαλικυλικών αλδευδών με αρυλακετυλένια, χρησιμοποιώντας n-BuLi, παρουσία αλάτων και βάσεων Ag(I). Το πλεονέκτημα αυτής της οδού είναι η υψηλή εκλεκτικότητα που εμφανίζει ως προς την 5-exo-dig κυκλοποίηση, όταν χρησιμοποιούνται βάσεις και καταλύτες, όπως Au(I) ενώσεις, νανοσωματίδια αργύρου ή χαλκού, παρουσία PPh₃ και 2,2-bipyridine αντίστοιχα, καθώς και AgNO₃.^[36,41]

Μερικές ακόμα αντιδράσεις, που έχουν δοκιμαστεί, προκειμένου να συντεθούν ωρόνες, ξεκινώντας από κατάλληλα υποκατεστημένες ορθο-αλογονοφαινόλες είναι οι ακόλουθες: από ορθο-βρομοφαινόλες και αιθυνυλοβενζόλια, με καταλύτη το σύμπλοκο PdCl₂(PPh₃)₂-βενζιμιδαζολίου^[42], από ορθο-ιωδοφαινόλες και αλκίνια, που περιέχουν όξινο υδρογόνο, με καταλύτη το σύμπλοκο Pd(0) και 3-αμινοπροπυλ-τριεθοξυσιλάνιο (APTES@K10) (παρουσία 1,2-διμεθοξυαιθανίου (DME)), ώστε να κυριαρχήσει η τοποεκλεκτική 5-exo κυκλοποίηση, με επαναχρησιμοποίηση του καταλύτη μέχρι και 4 φορές^[43], καθώς και από ορθο-αλκυνολοφαινόλες και ανθρακικό καίσιο σε διάλυμα ακετόνης, με υψηλές αποδόσεις.^[44]

iii) Αντιδράσεις συμπύκνωσης των βενζοφουρανονών

Η μέθοδος της σύνθεσης ωρονών, μέσω της συμπύκνωσης βενζοφουραν-3(2H)-ονών και αλδευδών, παρουσία μιας μεγάλης ποικιλίας όξινων ή βασικών αντιδραστηρίων ([εικόνα 17](#)), έχει ως αποτέλεσμα τη σύνθεση μορίων ωρονών με, πρακτικά, οποιαδήποτε δομή, εμφανίζοντας ένα μεγάλο εύρος εφαρμογών. Αρχικά, η συμπύκνωση μέσω της χρήσης οξικού ανυδρίτη εφαρμόζεται κυρίως στην περίπτωση σύνθεσης ωρονών με μια πυροκατεχολική μονάδα στους δακτυλίους B και C. Έπειτα, η συμπύκνωση παρουσία οξέων (μίγματα AcOH – HCl, EtOH – HCl ή EtOH – SOCl₂) είναι αποτελεσματική, όταν πραγματοποιείται μεταξύ βενζοφουρανόνης και ακυλοξυ- ή αλκοξυ- υποκατεστημένης αρωματικής αλδεΐδης, με το πλεονέκτημα ότι δεν απαιτούνται προστατευτικές ομάδες για τα υδροξύλια των αντιδρώντων μορίων.^[36]



Εικόνα 17. Γενική μορφή της αντίδρασης συμπύκνωσης των βενζοφουρανονών με αλδεΐδες

Ευρύτατη εφαρμογή παρουσιάζει, επίσης, η συμπύκνωση βενζοφουρανόνης με αλδεΐδες, που δεν περιέχουν υδροξυ- ομάδες, χρησιμοποιώντας υδατικά αλκοολικά μίγματα περιεκτικότητας 10 – 50%, παρουσία KOH ή NaOH, με τις υψηλότερες

αποδόσεις να έχουν παρατηρηθεί, όταν χρησιμοποιούνται υδροξυ- και αλκοξυβενζοφουρανόνες, που περιλαμβάνουν 6-υδροξυ-, 6-αλκοξυ-, 4,6-διαλκοξυ-, 6,7-διυδροξυ-, 4-υδροξυ ή 5-υδροξυ- ομάδες. Ακόμη, έχει βρεθεί ότι η 4,6-διυδροξυβενζοφουρανόνη μπορεί να αντιδράσει μέσω συμπύκνωσης με αλδεΐδες, παρουσία βάσης και υπό την επίδραση μικροκυματικής ακτινοβολίας, καθώς και ότι η συμπύκνωση των 6-υδροξυ- και 6-αλκοξυβενζοφουρανονών με *p*-καρβοξυβενζαλδεΐδες μπορεί να επιτευχθεί σε MeOH, παρουσία μεθοξειδίου του νατρίου. Ως καταλύτες της συμπύκνωσης βενζοφουρανονών με υδροξυβενζαλδεΐδες έχουν, επίσης, χρησιμοποιηθεί και αμίνες (πιπεραζίνη σε EtOH ή πυριδίνη, EDDA (ethylenediamine diacetate) σε διάλυμα MeCN, NH₄OAc σε τολουόλιο).^[36]

Μερικές, ακόμα, εφαρμογές της συμπύκνωσης αλδευδών περιλαμβάνουν την κατάλυση από Al₂O₃ (είτε ουδέτερου, είτε βασικού), σε διαλύματα CH₂Cl₂ ή CHCl₃, μέθοδος ακατάλληλη για τη σύνθεση ωρονών, που περιλαμβάνουν υδροξυ- ομάδες στο δακτύλιο Β, καθώς και την κατάλυση παρουσία KF- Al₂O₃ (εμφανίζει εντονότερο βασικό χαρακτήρα από το Al₂O₃), απουσία διαλύτη και με συμβατική θέρμανση ή την επίδραση μικροκυματικής ακτινοβολίας.^[36,45]

iv) Άλλες μέθοδοι

Ακολουθώντας διαφορετικές μεθόδους από τις προαναφερθείσες, ερευνητές έχουν καταφέρει να συνθέσουν μόρια ωρονών, όπως για παράδειγμα μέσω της αντίδρασης Suzuki, χρησιμοποιώντας Pd(PPh₃)₂ ως καταλύτη και K₂CO₃, σε διάλυμα 1,4-διοξανίου.^[46] Ακόμη, ωρόνες έχουν συντεθεί τροποποιώντας το μόριο των φλαβονών, μέσω αντίδρασής τους με SOCl₂ και κατεργασία του προϊόντος με αλκοολικό διάλυμα KOH.^[36] Η αναδιάταξη εξαμελών δακτυλίων σε πενταμελείς, έχει επίσης αναφερθεί στη βιβλιογραφία: μετατροπή 3-τοσυλφλαβονών σε βενζοφουρανόνες, μέσω κατεργασίας των φλαβονών με κατάλληλα υποκατεστημένες αλκυλαμίνες σε ήπιες συνθήκες αντίδρασης.^[47] Γενικά, έχουν μελετηθεί διάφορες περιπτώσεις σύνθεσης ωρονών καταλυόμενες από μέταλλα, όπως παλλάδιο, ρόδιο, χαλκός και καίσιο, σε συνδυασμό με κατάλληλους διαλύτες και συνθήκες αντίδρασης.^[36]

2. Πράσινη Χημεία

2.1. Σημασία και Αρχές της Πράσινης Χημείας

Η Πράσινη Χημεία αποτελεί μια διαφορετική προσέγγιση του σχεδιασμού και της παραγωγής χημικών προϊόντων: αντί να αναζητούνται τρόποι αντιμετώπισης της χημικής ρύπανσης και της διαχείρισης αποβλήτων, σχεδιάζονται εξαρχής προϊόντα, διεργασίες και αντιδράσεις με τέτοιο τρόπο, ώστε να ελαχιστοποιούνται ή ακόμα και να εξαλείφονται αυτοί οι κίνδυνοι. Η έννοια της βιωσιμότητας, δηλαδή η μείωση των περιβαλλοντικών επιπτώσεων και η εξασφάλιση της διαθεσιμότητας των φυσικών πόρων για της επόμενες γενιές, είναι θεμελιώδης για την Πράσινη Χημεία.^[48]

Ένας από τους κυριότερους στόχους της Πράσινης Χημείας είναι η χρήση εναλλακτικών πρώτων υλών, σε σχέση με τις ήδη χρησιμοποιούμενες, λιγότερο τοξικών και οι οποίες θα προκύπτουν από διαδικασίες παραγωγής με μικρότερες περιβαλλοντικές επιπτώσεις, κυρίως αξιοποιώντας ανανεώσιμες πρώτες ύλες. Ακόμη, η ανάπτυξη ασφαλών αντιδραστηρίων, έναντι των τοξικών που χρησιμοποιούνται σήμερα, αλλά και η αντικατάσταση επικίνδυνων διαλυτών με άλλους, που ενέχουν μικρότερο κίνδυνο κατά τη χρήση και το χειρισμό τους από τους εργαζόμενους, αποτελούν μερικά ακόμη πεδία δράσης της Πράσινης Χημείας. Εξίσου σημαντική είναι και η εφαρμογή εναλλακτικών συνθηκών διεξαγωγής των χημικών αντιδράσεων, ώστε να επιτυγχάνονται χαμηλότερη κατανάλωση ενέργειας, μικρότεροι χρόνοι αντίδρασης, καθώς και ευκολότερη απομόνωση και καθαρισμός των τελικών προϊόντων.^[49]

Η Πράσινη Χημεία στηρίζεται σε 12 Αρχές, οι οποίες εισήχθησαν για πρώτη φορά το 1998 από τους Paul Anastas και John Warner (εικόνα 18).^[50,51,52]



Εικόνα 18. Οι 12 Αρχές της Πράσινης Χημείας και τα πεδία έρευνας με τα οποία σχετίζεται η καθένα από αυτές

1^η Αρχή

Είναι καλύτερα να προλαμβάνεται η δημιουργία αποβλήτων, παρά να επιδιώκεται η εκ των υστέρων επεξεργασία τους.

Η αρχή αυτή στηρίζεται στο γεγονός, ότι η δαπάνη που αφορά την επεξεργασία και την τελική διάθεση των παραγόμενων χημικών ουσιών έχει διογκωθεί. Το κόστος διαχείρισης αυξάνεται, όσο πιο επικίνδυνη είναι ουσία, καθώς απαιτούνται επιπρόσθετα συστήματα για την παρακολούθηση και τον έλεγχο των επιπέδων συγκέντρωσής της. Εκτός από τον οικονομικό παράγοντα, η δημιουργία αποβλήτων επηρεάζει, τόσο το οικοσύστημα, όσο και την υγεία των εργαζόμενων και των κατοίκων γύρω από τη βιομηχανική περιοχή. Μια χρήσιμη πρακτική, όπου είναι εφικτό να εφαρμοστεί, αποτελεί η σύνθεση σε ένα δοχείο (one – pot synthesis), ώστε να μη χρειάζεται απομόνωση και καθαρισμός των ενδιάμεσων προϊόντων και συνεπώς να μειώνεται η ποσότητα διαλυτών που χρησιμοποιούνται, άρα και των τελικών αποβλήτων. Σε περιπτώσεις που η δημιουργία αποβλήτων δεν μπορεί να αποφευχθεί, συστήματα “waste as feedstock” (χρήση αποβλήτων ως τροφοδοσία), καθώς και ανακύκλωσης, μπορούν να χρησιμοποιηθούν, ώστε να περιοριστούν οι περιβαλλοντικές και οικονομικές επιπτώσεις τους.

2^η Αρχή

Οι συνθετικές μέθοδοι πρέπει να σχεδιάζονται έτσι, ώστε να μεγιστοποιείται η ενσωμάτωση στο τελικό προϊόν όλων των χρησιμοποιούμενων στη διεργασία υλικών.

Όταν μια διεργασία σχεδιάζεται, χρησιμοποιείται ή εφαρμόζεται με αποτελεσματικότητα μικρότερη από τη μέγιστη δυνατή, τότε κατά τη διάρκεια του κύκλου ζωής της σπαταλούνται πόροι. Ειδικότερα, κατά τη διάρκεια των χημικών αντιδράσεων δημιουργούνται παραπροϊόντα/ συμπροϊόντα, οπότε η αποτελεσματικότητα της χημικής σύνθεσης εκτιμάται με βάση το δείκτη της απόδοσης, δηλαδή τη σχέση των γραμμομορίων των αρχικών υλικών, έναντι των γραμμομορίων των τελικών προϊόντων. Με αυτόν τον τρόπο, όμως, δεν λαμβάνονται υπόψη τα γραμμομόρια αποβλήτων που παράγονται, γι’ αυτό άρχισε να χρησιμοποιείται η έννοια της οικονομίας του ατόμου: μέσω αυτού του δείκτη μετράται ο βαθμός ενσωμάτωσης κάθε αντιδρώντος στο τελικό προϊόν (αν ενσωματώνονται πλήρως, επιτυγχάνεται 100% οικονομία ατόμου).

3^η Αρχή

Όπου είναι πρακτικά εφικτό, οι συνθετικές μεθοδολογίες πρέπει να χρησιμοποιούν ή να παράγουν χημικές ουσίες με μικρή ή μηδενική τοξικότητα για την ανθρώπινη υγεία και το περιβάλλον.

Η επικινδυνότητα είναι απαραίτητο να λαμβάνεται υπόψη κατά το σχεδιασμό χημικών ουσιών και μεθόδων, με την ελαχιστοποίηση ή και εξάλειψή της να αποτελούν θεμελιώδεις βάσεις της Πράσινης Χημείας. Για να πραγματοποιηθούν αυτά, θα πρέπει

να περιοριστεί, είτε η έκθεση σε αυτές τις ουσίες/μεθόδους (π.χ. με προστατευτικές στολές, μάσκες, μέτρα ελέγχου), είτε η επικινδυνότητά τους (τοξικότητα, ευφλεκτότητα). Επίσης, η χρήση λιγότερο ή και καθόλου τοξικών ουσιών είναι απαραίτητη, καθώς οι μηχανισμοί παρακολούθησης της έκθεσης σε αυτές, εκτός από το γεγονός ότι έχουν αυξημένο κόστος, ενδέχεται και να αποτύχουν, αυξάνοντας τον κίνδυνο. Μια πρόκληση που παραμένει στην ανάπτυξη λιγότερο επικίνδυνων συνθετικών μεθόδων είναι ο ανεπαρκής χαρακτηρισμός του επιπέδου τοξικότητας ενδιάμεσων και αποβλήτων, καθώς δεν είναι πάντοτε εφικτό να απομονωθούν και να μελετηθούν.

4^η Αρχή

Τα χημικά προϊόντα πρέπει να σχεδιάζονται κατά τρόπο που να διατηρεί τη λειτουργικότητά τους, αλλά και να μειώνει την τοξικότητά τους.

Πάνω σε αυτή την αρχή στηρίζεται ο “σχεδιασμός ασφαλέστερων χημικών ουσιών”, ένα πεδίο της Πράσινης Χημείας, που έχει ως στόχο τη μεγιστοποίηση της επιθυμητής απόδοσης και λειτουργικότητας ενός χημικού προϊόντος, με την ταυτόχρονη εξασφάλιση της ελάχιστης δυνατής τοξικότητας και επικινδυνότητας. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί, είτε μέσω κάποιας δομικής τροποποίησης του μορίου της χημικής ένωσης, είτε μέσω ελαχιστοποίησης της βιοδιαθεσιμότητας, άρα και της τοξικότητάς της για τον ανθρώπινο οργανισμό.

5^η Αρχή

Οι βοηθητικές χημικές ουσίες πρέπει να καθίστανται μη αναγκαίες ή αβλαβείς.

Ως βοηθητική ουσία ορίζεται εκείνη που διευκολύνει το χειρισμό μίας ή περισσότερων χημικών ουσιών, χωρίς να αποτελεί απαραίτητα κομμάτι του τελικού μορίου, εμφανίζοντας, όμως, συχνά και επιπτώσεις στην ανθρώπινη υγεία και το περιβάλλον. Οι διαλύτες αποτελούν πολλές φορές καθοριστικό παράγοντα του κόστους, του περιβαλλοντικού αποτυπώματος, καθώς και της ασφάλειας των χημικών διεργασιών, αφού σε αρκετές χημικές αντιδράσεις, χρησιμοποιούνται σε ποσότητες, που ξεπερνούν αυτές των πρώτων υλών και των προϊόντων. Για παράδειγμα, οι αλογονωμένοι διαλύτες (διχλωρομεθάνιο, χλωροφόρμιο, τετραχλωράνθρακας), το βενζόλιο και άλλοι αρωματικοί υδρογονάνθρακες διαθέτουν εξαιρετικές διαλυτικές ικανότητες, ωστόσο έχουν αναγνωριστεί ως ύποπτοι καρκινογενέσεων. Επίσης, οι περιβαλλοντικές τους επιπτώσεις περιλαμβάνουν μείωση του στρατοσφαιρικού όζοντος (λόγω των χλωροφθορανθράκων-CFCs) και δημιουργία φωτοχημικής ρύπανσης (εξαιτίας των πτητικών οργανικών ενώσεων-VOCs). Ως εναλλακτική λύση μπορούν να χρησιμοποιηθούν τα αβλαβή για τη υγεία και το περιβάλλον, αλλά αποτελεσματικά για το διαχωρισμό, υπερκρίσιμα ρευστά (π.χ. υπερκρίσιμο CO₂). Ακόμη, η ανάπτυξη συστημάτων χωρίς διαλύτη, όπου τα αρχικά χημικά αντιδραστήρια παίζουν, επίσης, το ρόλο του διαλύτη, παρακάμπτει την ανάγκη χρήσης βοηθητικών ουσιών.

6^η Αρχή

Οι περιβαλλοντικές και οικονομικές επιπτώσεις των ενεργειακών αναγκών πρέπει να αναγνωρίζονται και να ελαχιστοποιούνται.

Συχνά, η ολοκλήρωση των χημικών αντιδράσεων απαιτεί τη χρήση θερμικής ενέργειας, μέσω της οποίας εξασφαλίζεται η απαιτούμενη ενέργεια ενεργοποίησης. Με χρήση καταλυτών, η ενέργεια ενεργοποίησης, άρα και η απαιτούμενη ποσότητα θερμικής ενέργειας, μειώνονται. Σε άλλες περιπτώσεις, όπως εξαιρετικά γρήγορες ή πολύ εξώθερμες χημικές αντιδράσεις, απαιτείται ψύξη, με τα συστήματα αυτά να έχουν περιβαλλοντικό και οικονομικό κόστος. Ακόμη, από τις πιο ενεργοβόρες διαδικασίες αποτελούν αυτές του καθαρισμού και του διαχωρισμού, γι'αυτό θα πρέπει να ακολουθούνται συνθετικές οδοί, μέσω των οποίων ελαχιστοποιείται η ανάγκη χρήσης αυτών των μεθόδων. Δύο τεχνικές, η εφαρμογή των οποίων ελαττώνει τις ενεργειακές απαιτήσεις και τις επιπτώσεις τους, είναι τα μικροκύματα και οι υπέρηχοι, καθώς δεν απαιτούν παρατεταμένη θέρμανση, ώστε να προωθηθεί ο χημικός μετασχηματισμός.

7^η Αρχή

Οι πρώτες ύλες πρέπει να είναι ανανεώσιμες.

Οι ανανεώσιμες πρώτες ύλες, είτε συνδέονται με αρχικά υλικά βιολογικής ή φυτικής προέλευσης, είτε αναγεννώνται εύκολα σε χρονική κλίμακα συμβατή με τη διάρκεια της ανθρώπινης ζωής. Η αξιοποίησή τους, έναντι των εξαντλούμενων πόρων, αποτελεί σημαντική προϋπόθεση για την εξασφάλιση της αειφορίας. Ένα δευτερεύον πρόβλημα, που παρουσιάζεται κατά τη χρήση των μη φυσικών πόρων, αποτελεί το γεγονός ότι, καθώς τα αποθέματά τους εξαντλούνται, το κόστος τους αυξάνεται. Τα μειονεκτήματα που συνοδεύουν τη χρήση ανανεώσιμων πρώτων υλών είναι, τόσο η περιορισμένη διαθεσιμότητα βιολογικού υλικού τροφοδοσίας, π.χ. σε περίπτωση ξηρασίας, όσο και η εκτεταμένη χρήση γης, που θα ήταν απαραίτητη. Η μεγαλύτερη πρόκληση, που προκύπτει κατά την αντικατάσταση των παραγώγων πετρελαίου από ανανεώσιμες πρώτες ύλες, είναι ο βαθμός οξειδώσής τους, δηλαδή θα πρέπει να αναπτυχθούν νέες διεργασίες, καθώς οι ήδη υπάρχουσες στηρίζονται σε λιγότερο ή και καθόλου οξυγονωμένα συστατικά (CO, υδρογόνο, αιθυλένιο, βενζόλιο κ.α.).

8^η Αρχή

Η άσκοπη παραγωγή πρέπει κατά το δυνατόν να αποφεύγεται.

Προκειμένου να αντιμετωπιστούν ορισμένα προβλήματα, που παρουσιάζονται κατά τη διάρκεια της οργανικής σύνθεσης (έλεγχος στερεοχημικής δομής, ευκίνητες δραστικές ομάδες), έχουν αναπτυχθεί κατάλληλες μέθοδοι, όπως η εισαγωγή μιας μοριακής τροποποίησης ή η δημιουργία ενός χημικού παραγώγου, τα οποία είναι αναγκαία για την επίτευξη δεδομένου μετασχηματισμού. Μια ευρέως χρησιμοποιούμενη τεχνική αποτελεί η χρήση προστατευτικών ομάδων για τα ευαίσθητα τμήματα μιας αντίδρασης, τα οποία επηρεάζονται αρνητικά από τις

συνθήκες της αντίδρασης, αν αφεθούν απροστάτευτα, Οι ομάδες αυτές, όμως, αποτελούν απόβλητα μετά την αποπροστασία. Ομοίως, κατά τη μορφοποίηση ενώσεων (π.χ. δημιουργία αλάτων) ή την ανάμιξή τους με άλλες, προκειμένου να τροποποιηθούν οι ιδιότητές τους (π.χ. ιξώδες, τάση ατμών, υδατοδιαλυτότητα) και να διευκολυνθεί η επεξεργασία τους, καταναλώνεται ύλη για να παραχθούν, ενώ όταν αναγεννάται η αρχική ουσία, παράγεται ένα απόβλητο.

9^η Αρχή

Τα καταλυτικά αντιδραστήρια είναι ανώτερα από τα στοιχειομετρικά.

Για την πλειοψηφία των στοιχειομετρικών αντιδράσεων ισχύει, είτε ότι κάποιο από τα αντιδρώντα είναι περιοριστικό, άρα θα περισσέψει, ακόμα και στην περίπτωση 100% απόδοσης, είτε ένα ή περισσότερα αντιδρώντα χρησιμοποιούνται εν μέρει, επομένως θα καταλήξουν στα απόβλητα, είτε μπορεί να απαιτούνται και πρόσθετα αντιδραστήρια για την εκτέλεση της αντίδρασης, τα οποία επίσης καταλήγουν στα απόβλητα. Αντίθετα, στην περίπτωση των καταλυτικών αντιδράσεων, ο επιθυμητός μετασχηματισμός επιτυγχάνεται με αυξημένη εκλεκτικότητα (στη στερεοχημεία, το βαθμό ή το σημείο όπου θα πραγματοποιηθεί η αντίδραση), άρα ελαχιστοποιείται και η παραγωγή αποβλήτων, ενώ μειώνεται και η απαιτούμενη ενέργεια ενεργοποίησης, άρα και η θερμοκρασία πραγματοποίησης της αντίδρασης, με τον καταλύτη να ολοκληρώνει πολυάριθμους μετασχηματισμούς, πριν εξαντληθεί, αφού δεν ενσωματώνεται στο τελικό προϊόν.

10^η Αρχή

Τα χημικά προϊόντα πρέπει να σχεδιάζονται έτσι, ώστε στο τέλος της χρήσης τους να αποικοδομούνται προς αβλαβή προϊόντα.

Τη σύγχρονη εποχή έχουν αναγνωριστεί πολλές χημικές ουσίες, οι “ανθεκτικοί βιοσυσσωρευόμενοι ρύποι”, οι οποίες παραμένουν αμετάβλητες ή απορροφώνται από ζωικά και φυτικά είδη και συσσωρεύονται στα συστήματά τους, όταν απορρίπτονται ή απελευθερώνονται στο περιβάλλον. Χαρακτηριστικά παραδείγματα τέτοιων ρύπων αποτελούν τα πλαστικά (υψηλή αντοχή, μεγάλη διάρκεια ζωής, συσσώρευση σε ωκεανούς και άλλα υδάτινα μέσα) και τα εντομοκτόνα (επιβλαβείς οργανοαλογονωμένες δομές, συσσώρευση στο λιπώδη ιστό και τα κύτταρα λίπους ζωικών και φυτικών ειδών). Κατά το σχεδιασμό ενός χημικού προϊόντος, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη, όχι μόνο η λειτουργία για την οποία προορίζεται, αλλά και η τελική διάθεση των χημικών ουσιών μετά το πέρας της χρήσης του. Μια λύση είναι να προστεθούν στη μοριακή δομή του χημικού προϊόντος χαρακτηριστικές ιδιότητες (π.χ. ευαισθησία στην υδρόλυση ή στη φωτόλυση) και δραστικές ομάδες, οι οποίες θα διευκολύνουν την αποσύνθεσή του. Κατά το σχεδιασμό, όμως, μιας βιοαποικοδομήσιμης ουσίας, θα πρέπει να αξιολογούνται και οι χημικές ενώσεις προς τις οποίες θα αποσυντεθεί το προϊόν, δηλαδή να μην είναι τοξικές και επικίνδυνες, γιατί αλλιώς το ρυπαντικό φορτίο ενισχύεται.

11^η Αρχή

Οι αναλυτικές μεθοδολογίες χρειάζονται περαιτέρω ανάπτυξη στην κατεύθυνση της παρακολούθησης μιας διεργασίας σε πραγματικό χρόνο και του έγκαιρου ελέγχου πριν από το σχηματισμό επικίνδυνων ουσιών.

Στόχος των αναλυτικών χημικών είναι η ανάπτυξη μεθόδων, αλλά και κατάλληλης τεχνολογίας, ώστε να προλαμβάνεται και να ελαχιστοποιείται η δημιουργία επικίνδυνων ουσιών κατά τη διεξαγωγή χημικών διεργασιών. Χρησιμοποιώντας ακριβείς και αξιόπιστους αισθητήρες, συσκευές παρακολούθησης και αναλυτικές τεχνικές στα σημεία ελέγχου της διεργασίας, γίνεται εφικτή η πραγματοποίηση αλλαγών σε αυτή (ρύθμιση κατάλληλων παραμέτρων), ώστε να προλαμβάνεται η παραγωγή επικίνδυνων παραπροϊόντων ή/και η εκτέλεση ανεπιθύμητων παράπλευρων αντιδράσεων. Ακόμη, μέσα από την παρακολούθηση των χημικών αντιδράσεων, μπορεί να επιτευχθεί καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών τους, αποτρέποντας φαινόμενα, όπως η προσθήκη μεγαλύτερης ποσότητας αντιδραστηρίων από την απαιτούμενη, η υπερθέρμανση (ή υπερψύξη), καθώς και η διάσπαση των επιθυμητών προϊόντων.

12^η Αρχή

Οι ουσίες που συμμετέχουν σε κάποια χημική διεργασία πρέπει να επιλέγονται έτσι, ώστε να ελαχιστοποιείται το ενδεχόμενο χημικών ατυχημάτων.

Εκτός από τη ρύπανση και την οικοτοξικότητα, θα πρέπει κατά το σχεδιασμό χημικών προϊόντων και διεργασιών να λαμβάνονται υπόψη και άλλοι κίνδυνοι, όπως η εκρηκτικότητα, η ευφλεκτικότητα και η τοξικότητα. Η σημασία πρόληψης των ατυχημάτων, αλλά και ο σχεδιασμός εγγενώς ασφαλέστερων μεθόδων, είναι τεράστιας σημασίας για τη χημική βιομηχανία. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί, για παράδειγμα, μέσω της χρήσης στερεών υλικών ή χημικών ουσιών χαμηλής τάσης ατμών, έναντι των πτητικών υγρών και αερίων, τα οποία σχετίζονται με πολλά ατυχήματα, που έχουν συμβεί σε χημικές βιομηχανίες.

2.2. Εργαλεία και δείκτες αξιολόγησης

2.2.1. Πρώτες ύλες

Η επιλογή των πρώτων υλών είναι καθοριστική για πολλούς τομείς της χημικής σύνθεσης: την αποτελεσματικότητα της οδού που ακολουθείται, τους κινδύνους που πρέπει να αντιμετωπίσουν οι εργαζόμενοι κατά την παραγωγή, αλλά και το χειρισμό τους, καθώς τις συνθήκες που απαιτούνται για τη μεταφορά τους. Εκτός από το κομμάτι της χημικής σύνθεσης, μπορεί να επηρεάζονται, τόσο το περιβάλλον, όσο και η ανθρώπινη υγεία. Χρησιμοποιώντας γεωργικές και βιολογικές πρώτες ύλες (καλαμπόκι, πατάτες, σόγια, μελάσα), έναντι αυτών που προέρχονται από το πετρέλαιο, οι διεργασίες αποκτούν πιο "πράσινο" χαρακτήρα. Για παράδειγμα, το εξαιρετικά ρυπογόνο στάδιο της οξειδωσης μπορεί να αποφευχθεί, αφού οι φυσικές αυτές πρώτες ύλες είναι ήδη οξυγονωμένες σε σημαντικό βαθμό, ενώ ταυτόχρονα οδηγούν σε συνθέσεις λιγότερο επικίνδυνες, από τις αντίστοιχες με πετρελαϊκά προϊόντα. Βέβαια, σε αυτή την περίπτωση τίθεται το θέμα της χρήσης τους για παραγωγή χημικών προϊόντων, τη στιγμή που σε παγκόσμιο επίπεδο υπάρχουν προβλήματα σίτισης εκατομμυρίων ανθρώπων.^[51]

Εναλλακτικές λύσεις αποτελούν τα γεωργικά απόβλητα ή βιομάζα, αλλά και βιολογικά προϊόντα, που δεν σχετίζονται με τη διατροφή και παρασκευάζονται από λιγνινοκυτταρινούχα υλικά. Ακόμη, έχει ανακαλυφθεί ότι η αξιοποίηση του ορατού φωτός στις διεργασίες οξειδωσης πετρελαίου, έναντι των τοξικών και καρκινογόνων βαρέων μετάλλων, επιφέρει εξίσου αποτελεσματικά τους απαραίτητους χημικούς μετασχηματισμούς.^[51]

2.2.2. Αντιδραστήρια

Προκειμένου να επιτευχθεί ο επιθυμητός χημικός μετασχηματισμός, θα πρέπει να επιλεγεί το κατάλληλο αντιδραστήριο. Στο στάδιο αυτό θα πρέπει να αξιολογούνται τα εξής: αν με τη χρήση του συγκεκριμένου αντιδραστηρίου ο μετασχηματισμός είναι στοιχειομετρικός ή καταλυτικός, αν συμβάλλει στην οικονομία ατόμου ή όχι, καθώς και τι απόβλητα δημιουργούνται. Οι παραπάνω παράγοντες επηρεάζονται άμεσα από το εκάστοτε αντιδραστήριο, επομένως θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και να σταθμίζονται, όταν υπάρχει η δυνατότητα χρήσης περισσότερων του ενός αντιδραστηρίων, σχετικά με το ποιο θα επιφέρει τα καλύτερα δυνατά αποτελέσματα, με το μικρότερο περιβαλλοντικό και οικονομικό κόστος.^[51]

2.2.3. Διαλύτες

Εκτός από τους συμβατικούς διαλύτες, που χρησιμοποιούνται στους συνθετικούς μετασχηματισμούς, στην Πράσινη Χημεία εξετάζεται η χρήση εναλλακτικών ή και καθόλου διαλυτών, προκειμένου να πραγματοποιηθούν οι χημικές αντιδράσεις με το μικρότερο περιβαλλοντικό κόστος. Ειδικότερα, εξαιτίας του γεγονότος ότι πολλοί ευρέως διδεδομένοι διαλύτες είναι πτητικές οργανικές ενώσεις, οι οποίες προκαλούν αιθαλομίχλη, όταν απελευθερώνονται στην ατμόσφαιρα, ερευνάται η διεξαγωγή χημικών μετασχηματισμών χωρίς τη συμμετοχή διαλυτών, μειώνοντας και το οικονομικό κόστος, εκτός από το περιβαλλοντικό τους αποτύπωμα.^[51]

Εναλλακτικά, πολύ αποτελεσματικά είναι και τα ακόλουθα: τα υδατικά συστήματα (σε συνθήκες περιβάλλοντος, σε υποκρίσιμες συνθήκες, σε συνδυασμό με ατμό), καθώς το νερό είναι μη τοξικό, μη εύφλεκτο και φυσικά διαθέσιμο, όμως παρουσιάζει προβλήματα, όσον αφορά τη χαμηλή διαλυτότητα μη πολικών συστατικών σε αυτό. Επίσης, τα υπερκρίσιμα ρευστά, με χαρακτηριστικότερο παράδειγμα το υπερκρίσιμο CO₂, που λόγω του πολύ χαμηλού ιξώδους του, εμφανίζει εξαιρετική ικανότητα διάχυσης στις εκχυλίσσεις, είναι μη τοξικό, μη εκρηκτικό και χαμηλού κόστους. Ακόμη, οι βαθέως ευτηκτικοί διαλύτες, οι οποίοι εμφανίζουν υψηλές ικανότητες διάλυσης βιοδραστικών μορίων, ενώ μπορούν να λειτουργήσουν και ως μέσα σταθεροποίησης ευπαθών ενώσεων. Τα ιοντικά υγρά (οργανικά άλατα που αποτελούνται από ανιόντα και κατιόντα) παρουσιάζουν πολύ χαμηλή τάση ατμών, υψηλή σταθερότητα και ικανότητα ανάμιξης ποικίλων ανιόντων και κατιόντων, ώστε να αποκτήσουν τις επιθυμητές ιδιότητες, όμως δεν θεωρούνται εγγενώς πιο “πράσινα” από τους συμβατικούς διαλύτες, καθώς είναι συνήθως πιο απαιτητικά σε πόρους.^[50,51,53]

2.2.4. Προϊόν/ μόριο – στόχος

Σε αρκετές περιπτώσεις, η συνθετική οδός δεν σχεδιάζεται έτσι, ώστε να παραχθεί ένα συγκεκριμένο μόριο – στόχος, αλλά επιδιώκεται η σύνθεση μιας ουσίας που θα εξυπηρετεί ένα συγκεκριμένο σκοπό, χωρίς να γνωρίζουμε εξαρχής ποια θα είναι η μορφή της. Η Πράσινη Χημεία στοχεύει στην τροποποίηση του μορίου με τέτοιο τρόπο, ώστε να εξασφαλίζεται η αποτελεσματική λειτουργία του, αλλά ταυτόχρονα να αμβλύνεται η τοξικότητά του. Πιο συγκεκριμένα, μέσω τοξικολογικών ερευνών είναι δυνατόν να προσδιοριστούν τα τμήματα του μορίου, που του προσδίδουν την τοξική δράση, ενώ μέσω της χημικής έρευνας καθορίζονται τα τμήματα του μορίου, που το καθιστούν λειτουργικό για τη συγκεκριμένη επιθυμητή δράση. Συνδυάζοντας αυτές τις γνώσεις, παράγεται μέσα από κατάλληλες τροποποιήσεις το τελικό μόριο.^[51]

2.2.5. Καταλύτες

Την τελευταία εικοσαετία, η ευρεία εφαρμογή των καταλυτικών αντιδράσεων, έναντι των στοιχειομετρικών, έχει επιφέρει σημαντική μείωση των παραγόμενων αποβλήτων, κυρίως στις φαρμακοβιομηχανίες, όπως για παράδειγμα σε περιπτώσεις καρβονυλιώσεων, ασύμμετρων υδρογονώσεων και μετάθεσης ολεφινών. Ακόμη, πολυάριθμα περιβαλλοντικά και οικονομικά οφέλη προσφέρονται μέσω της βιοκατάλυσης, καθώς ο βιοκαταλύτης (το ένζυμο) προέρχεται από ανανεώσιμους πόρους, ενώ εμφανίζει και “πράσινο” χαρακτήρα, καθώς είναι βιοσυμβατός, βιοδιασπώμενος και μη τοξικός. Η βιοκατάλυση αντικαθιστά τη χρήση σπάνιων πολύτιμων μετάλλων, τα οποία χρησιμοποιούνται ως καταλύτες, αλλά δεν είναι βιώσιμα και ασφαλή, ενώ η απομάκρυνση ιχνών τους από το τελικό προϊόν είναι κοστοβόρα. Επιπλέον, οι βιοκατάλυση πραγματοποιείται κάτω από ήπιες συνθήκες pH, πίεσης και θερμοκρασίας, συχνά χωρίς τη χρήση προστατευτικών ομάδων, όπως συμβαίνει στη συμβατική οργανική σύνθεση, οδηγώντας σε αντιδράσεις με μεγαλύτερη εκλεκτικότητα και προϊόντα υψηλής καθαρότητας.^[56]

2.2.6. Πράσινοι Δείκτες

Ορισμένοι από τους χαρακτηριστικότερους δείκτες, που χρησιμοποιούνται στην Πράσινη Χημεία για την αξιολόγηση του “πράσινου” χαρακτήρα μιας χημικής διεργασίας, είναι οι ακόλουθοι:^[53]

i) Οικονομία ατόμου

Κατά τον υπολογισμό του συγκεκριμένου δείκτη λαμβάνονται υπόψη, όχι μόνο η ποσότητα του επιθυμητού προϊόντος, που έχει ληφθεί από μια συγκεκριμένη ποσότητα αρχικών αντιδρώντων (απόδοση αντίδρασης), αλλά και η πορεία των υπόλοιπων αντιδρώντων, τα οποία ήταν απαραίτητα και χρησιμοποιήθηκαν, ώστε να προκύψει το τελικό προϊόν, εν τέλει όμως δεν ενσωματώθηκαν πλήρως ή και εν μέρει σε αυτό:

$$\text{Οικονομία ατόμου} = \frac{\text{Μg του επιθυμητού προϊόντος}}{\text{συνολικό Μg όλων των αντιδρώντων}} \quad (1)$$

Με βάση το δείκτη της οικονομίας ατόμου αξιολογείται η πορεία των ατόμων κατά τη διάρκεια της αντίδρασης, ώστε να διαπιστωθεί αν υπάρχουν τμήματα της μάζας των αντιδρώντων, τα οποία καταλήγουν ως απόβλητα και δεν αποτελούν μέρος

του τελικού προϊόντος, ακόμα και στην περίπτωση που η απόδοση της αντίδρασης είναι 100%. Αυτό συμβαίνει, επειδή κατά το σχηματισμό των αντιδρώντων σε προϊόν, ενδέχεται να παράγονται ένα ή και περισσότερα mol παραπροϊόντων, που δεν είναι χρήσιμα και καταλήγουν ως απόβλητα. Υπολογίζοντας αυτόν το δείκτη από τα αρχικά στάδια του σχεδιασμού της χημικής αντίδρασης, χωρίς δηλαδή να απαιτούνται πειραματικά δεδομένα, αλλά στηριζόμενοι μόνο στη στοιχειομετρία της αντίδρασης, επιδιώκεται η μεγιστοποίηση της ενσωμάτωσης της μάζας των ατόμων των αντιδρώντων στο τελικό προϊόν, άρα και η μείωση των αποβλήτων. Αντιδράσεις, όπως οι αναδιάταξης και προσθήκης, παρουσιάζουν υψηλή οικονομία ατόμου, ενώ το αντίθετο συμβαίνει με τις αντιδράσεις υποκατάστασης και απόσπασης.

ii) Αποδοτικότητα Μάζας Αντίδρασης - AMA

Μέσω αυτού του δείκτη συσχετίζονται η πραγματική μάζα του προϊόντος, που παράχθηκε κατά την αντίδραση, με τη συνολική μάζα των αντιδρώντων, δηλαδή στη συγκεκριμένη περίπτωση λαμβάνονται υπόψη πειραματικά δεδομένα:

$$\% \text{AMA} = \frac{\text{πραγματική μάζα προϊόντος}}{\text{συνολική πειραματική μάζα όλων των ανιδρώντων}} * 100 \quad (2)$$

iii) Αποτελεσματική Απόδοση Μάζας - AAM

Χρησιμοποιώντας αυτόν το δείκτη λαμβάνονται υπόψη η παραγόμενη ποσότητα του επιθυμητού προϊόντος, σε σχέση με τις πρώτες και βοηθητικές ύλες, που χρησιμοποιήθηκαν για τη διεξαγωγή της αντίδρασης, αλλά χαρακτηρίζονται ως επικίνδυνες (αντιδραστήρια, διαλύτες, καταλύτες). Μέσω του συγκεκριμένου δείκτη διευκολύνεται η αξιολόγηση του "πράσινου" χαρακτήρα της διεργασίας:

$$\text{AAM} = \frac{\text{παραγόμενη ποσότητα επιθυμητού προϊόντος σε g}}{\text{συνολική ποσότητα χρησιμοποιούμενων επικίνδυνων συστατικών σε g}} \quad (3)$$

iv) Παράγοντας E

Ο Παράγοντας E, γνωστός και ως “Περιβαλλοντική Αποδεκτότητα”, χρησιμοποιείται, προκειμένου να συγκριθεί η μάζα του τελικού επιθυμητού προϊόντος με την ποσότητα των παραγόμενων αποβλήτων και παραπροϊόντων:

$$\text{Παράγοντας E} = \frac{\text{Συνολική μάζα αποβλήτων και παραπροϊόντων}}{\text{Μάζα προϊόντος}} * 100\% \quad (4)$$

Με βάση ορισμένα κριτήρια (επίπεδο τεχνολογικής ανάπτυξης, χρησιμοποιούμενες διεργασίες και τεχνολογία, ανταγωνιστικότητα προϊόντων, κόστος διαχείρισης αποβλήτου κ.α.) έχει οριστεί ένα αποδεκτό εύρος για την τιμή του Παράγοντα E, για τέσσερις βασικούς βιομηχανικούς κλάδους: διυλιστήρια πετρελαιοειδών (0.1), bulk chemicals (<1 έως 5), fine chemicals (5 έως >50), specialty chemicals (25 έως >100).

2.3. Περιορισμοί

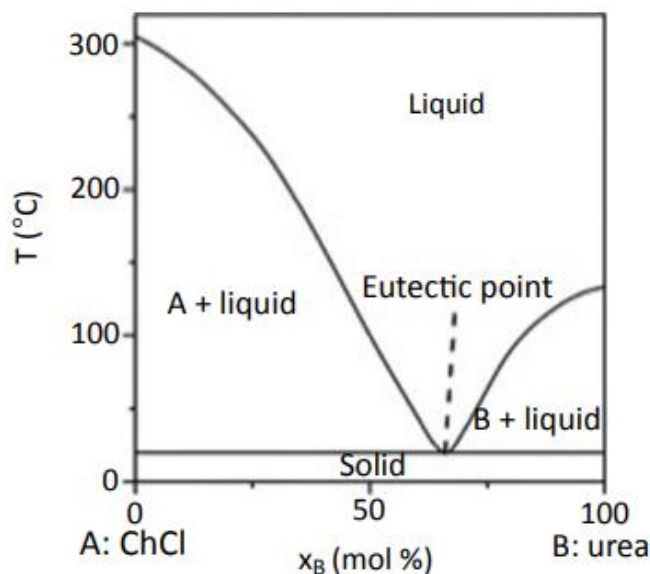
Αδιαμφισβήτητα η Πράσινη Χημεία προσφέρει πολλά πλεονεκτήματα στον τομέα της χημικής σύνθεσης, μειώνοντας το περιβαλλοντικό αποτύπωμα των χημικών αντιδράσεων, ελαττώνοντας το απαιτούμενο κόστος για τη διεξαγωγή τους, καθώς και θέτοντας τις προδιαγραφές για την ασφαλέστερη πραγματοποίησή τους. Ωστόσο, κατά την εφαρμογή της στις υπάρχουσες διεργασίες ενδέχεται να εμφανιστούν ορισμένα εμπόδια: το υψηλό αρχικό κόστος που απαιτείται, προκειμένου να εκσυγχρονιστεί ο εξοπλισμός της νέας, πιο “πράσινης” διεργασίας, η απουσία δεδομένων, σχετικά με εναλλακτικές οδούς χημικής σύνθεσης, άρα και των πιθανών τους επιπτώσεων, η μειωμένη, σε ορισμένες περιπτώσεις, απόδοση των χημικών αντιδράσεων, όταν αυτές πραγματοποιούνται με πράσινες τεχνικές, σε σχέση με τη συμβατική διεξαγωγή τους, καθώς και το γεγονός ότι το κέρδος, που προκύπτει από τη μετάβαση σε πιο πράσινες διεργασίες (ενεργειακό, οικονομικό), δεν επαρκεί πάντοτε, ώστε να αποσβέσει αρκετά γρήγορα το υψηλό αρχικό κόστος. Επομένως, οι παραπάνω παράγοντες πρέπει να ληφθούν υπόψη, πριν εφαρμοστούν οι Αρχές της Πράσινης Χημείας σε μια χημική σύνθεση/διεργασία.^[54,55]

3. Βαθέως Ευτηκτικοί Διαλύτες (Deep Eutectic Solvents - DESs)

3.1. Ορισμός

Ως βαθέως ευτηκτικά μίγματα ορίζονται τα ομογενή μίγματα, που αποτελούνται από δύο ή περισσότερα συστατικά (στερεά ή υγρά) και έχουν σημείο τήξης πολύ μικρότερο από το αντίστοιχο καθενός από τα επιμέρους συστατικά τους (συνήθως κάτω από τους 100°C). Το ευτηκτικό σημείο σε ένα διάγραμμα φάσεων αντιστοιχεί στη μολαρική αναλογία των συστατικών του μίγματος, όπου παρατηρείται η χαμηλότερη τιμή θερμοκρασίας τήξης (εικόνα 19). Τα συστήματα των βαθέως ευτηκτικών διαλυτών στηρίζονται στις αλληλεπιδράσεις δεσμών υδρογόνου και van der Waals μεταξύ ενός δότη (Hydrogen Bond Donor - HBD, π.χ. αλκοόλες, οξέα ή αμίδια) και ενός δέκτη δεσμού υδρογόνου (Hydrogen Bond Acceptor - HBA, π.χ. άλας τεταρτοταγούς αμμωνίου), που βρίσκονται σε συγκεκριμένη μολαρική αναλογία (πίνακες 1 και 2). Οι αλληλεπιδράσεις αυτές προκαλούν μετατόπιση φορτίου, επηρεάζοντας την ικανότητα των επιμέρους συστατικών να κρυσταλλώνονται, οδηγώντας σε σημαντική ταπείνωση του σημείου τήξεως, ανάλογα με τα εκάστοτε συστατικά.^[53,57,58,59]

Το πρώτο ευτηκτικό μίγμα παράχθηκε το 2003 από τον Andrew Abbott και τους συνεργάτες του, αποτελούμενο από χλωριούχο χολίνη (ChCl) και ουρία (U). Σε θερμοκρασία δωματίου το μίγμα ήταν υγρό, καθώς διέθετε σημείο τήξεως ίσο με 12°C, όταν η μολαρική αναλογία των συστατικών του ήταν ChCl:U 1:2. Η μείωση του σημείου τήξεως του μίγματος ήταν σημαντική, σε σχέση με την αντίστοιχη τιμή των επιμέρους συστατικών ($T_{m,ChCl}=302^{\circ}C$, $T_{m,U}=133^{\circ}C$), με τη χλωριούχο χολίνη να δρα ως δέκτης και την ουρία ως δότης δεσμού υδρογόνου (εικόνα 19). Αυτή η ανακάλυψη έθεσε τις βάσεις για την ανάπτυξη νέων ευτηκτικών μιγμάτων αποτελούμενα, τόσο από ChCl, όσο και από άλλες ενώσεις, όπως γλυκερόλη και αιθυλενογλυκόλη.^[57,60]

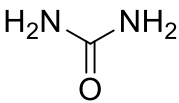
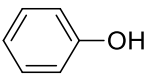
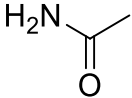
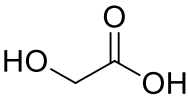
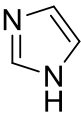
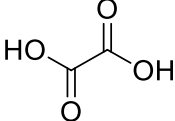
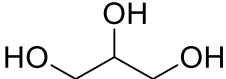
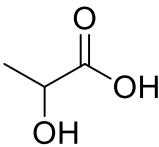
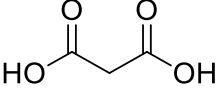


Εικόνα 19. Το διάγραμμα φάσεων για το ευτηκτικό μίγμα ChCl:U 1:2 (mol:mol), όπου xx':περιεκτικότητα (mol%) και yy':θερμοκρασία (°C), ενώ φαίνεται και το ευτηκτικό σημείο του μίγματος

Πίνακας 1. Συστατικά που χρησιμοποιούνται ως HBA στους DESs

Όνομα	Δομή	Όνομα	Δομή
Choline chloride		2-[(Chlorocarbonyl)oxy]-N,N,N-trimethylethanaminium chloride	
Choline nitrate		N-benzyl-2-hydroxy-N,N-dimethylethanaminium chloride	
Choline acetate		Ethylammonium chloride	
Alanine		Tetra butyl ammonium bromide	
Tetramethylammonium chloride		1-Butyl-3-methyl imidazolium-chloride	
Betaine		Tetra butyl ammonium chloride	
L-proline			

Πίνακας 2. Συστατικά που χρησιμοποιούνται ως HBD στους DESs

Όνομα	Δομή	Όνομα	Δομή
Urea		Phenol	
Acetamide		Glycolic acid	
Imidazole		Oxalic acid	
Glycerol		D,L - lactic acid	
Malonic acid			

3.2. Φυσικοί Βαθέως Ευτηκτικοί Διαλύτες (Natural Deep Eutectic Solvents - NaDESs)

Όταν για την παρασκευή των DESs χρησιμοποιούνται συστατικά φυσικής προέλευσης, τα μίγματα που προκύπτουν ονομάζονται Φυσικοί Βαθέως Ευτηκτικοί Διαλύτες (NaDESs). Ως δέκτες δεσμού υδρογόνου χρησιμοποιούνται άλατα τεταρτοταγούς αμμωνίου, όπως η χλωριούχος χολίνη (ChCl, αλλιώς βιταμίνη B4) ή αμινοξέα, όπως αλανίνη, προλίνη, γλυκίνη και βεταΐνη, ενώ οι δότες δεσμού υδρογόνου συνήθως είναι, είτε φυτικής προέλευσης οργανικά οξέα, όπως οξαλικό, γαλακτικό, μηλικό οξύ, αλλά και κάποια αμινοξέα, είτε υδατάνθρακες, όπως γλυκόζη, φρουκτόζη και μαλτόζη, ακόμα και αλκοόλες ή απόβλητα διεργασιών, όπως γλυκερόλη.^[57, 58]

Η ανακάλυψη των NaDESs πραγματοποιήθηκε το 2011 από τον Choi, κατά την προσπάθειά του να εξηγήσει την ύπαρξη κάποιων συστατικών στο εσωτερικό των κυττάρων, τα οποία βρίσκονταν εκεί διαλυμένα, ενώ σε φυσιολογικές συνθήκες είναι αδιάλυτα στο νερό και σε λιπιδικές φάσεις. Έκτοτε, έχουν συντεθεί και μελετηθεί περισσότεροι από 100 NaDESs με βάση τη χλωριούχο χολίνη, συνδυάζοντάς τη με ένα πλήθος φυσικών προϊόντων (οργανικά οξέα, αλκοόλες, σάκχαρα), καθώς και NaDESs χωρίς εκείνη, χρησιμοποιώντας μίγματα των υπόλοιπων φυσικών συστατικών.^[53]

3.3. Φυσικοχημικές ιδιότητες

Η δυνατότητα συνδυασμού πολλών μορίων προς σχηματισμό ενός υγρού μίγματος, το οποίο μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως διαλύτης με χαμηλή τάση ατμών και μικρό κόστος, ακόμα και σε βιομηχανική κλίμακα, ειδικά στην περίπτωση όπου τα συστατικά είναι φυσικής προέλευσης, αναδεικνύει τη σπουδαιότητα των βαθέως ευτηκτικών διαλυτών. Μερικές από τις ιδιότητες των NaDESSs, εξαιτίας των οποίων βρίσκονται σε πλεονεκτική θέση, έναντι των συμβατικών διαλυτών, είναι η αμελητέα πτητικότητα, η μη ευφλεκτότητα, η ικανότητα διάλυσης ενός μεγάλου εύρους συστατικών, η χημική και θερμική σταθερότητα, η δυνατότητα ρύθμισης του ιξώδους τους, καθώς και η διατήρησή τους σε υγρή κατάσταση για ένα μεγάλο εύρος θερμοκρασιών. Ακόμη, οι γρήγορες, εύκολες και φθηνές διαδικασίες προετοιμασίας τους με υψηλή καθαρότητα και χωρίς παραγωγή αποβλήτων, καθιστούν τους φυσικούς βαθέως ευτηκτικούς διαλύτες ιδιαίτερα ελκυστικούς για τους ερευνητές, ενισχύοντας τον “πράσινο” χαρακτήρα των διεργασιών όπου χρησιμοποιούνται.^[57,58,61]

Επιπλέον, επειδή οι NaDESSs αποτελούνται από φυσικά προερχόμενα συστατικά και αφού έχουν πρώτα διεξαχθεί οι κατάλληλοι έλεγχοι τοξικότητας και βιοσυμβατότητάς τους, μπορούν να ενσωματωθούν στα τελικά προϊόντα, όπως για παράδειγμα σε περιπτώσεις εκχύλισης βιοδραστικών ουσιών, παραλείποντας χρονοβόρα και κοστοβόρα στάδια καθαρισμού, αλλά και την ανάγκη για ανάκτηση του διαλύτη. Κατά την εκχύλιση με NaDESSs, οι διαλύτες μπορούν επίσης να δράσουν ως σταθεροποιητικοί παράγοντες, καθώς και ως μέσα διατήρησης των επιθυμητών και ταυτόχρονα ευαίσθητων βιοδραστικών μορίων, εξαιτίας των διαμοριακών αλληλεπιδράσεών τους με τα συστατικά των διαλυτών.^[58,61] Έχει βρεθεί, ότι παρουσία αυξημένου αριθμού υδροξυλομάδων σε οποιοδήποτε από τα συστατικά του DES ευνοείται ο σχηματισμός δεσμών υδρογόνου, αυξάνοντας τη σταθερότητα του διαλύτη, ενώ, όσον αφορά την αναλογία δέκτη/δότη δεσμού υδρογόνου με βάση την οποία έχει παρασκευαστεί ο βαθέως ευτηκτικός διαλύτης, η αυξημένη περιεκτικότητα σε συστατικό – δότη οδηγεί σε μείωση του ιξώδους του.^[62]

Όσον αφορά την τοξικότητά τους, οι NaDESSs μπορούν να θεωρηθούν εγγενώς μη τοξικοί, καθώς προέρχονται από συνδυασμό φυσικών συστατικών, κάτι που δεν ισχύει για τους DESs, παρόλα αυτά απαιτείται επιπλέον έρευνα, ώστε να θεωρηθούν απόλυτα ασφαλείς και χαμηλής ή και καθόλου τοξικότητας.^[61] Μέσα από μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί, οι οποίες εξετάζουν την τοξικότητα διάφορων DESs και NaDESSs, έχουν προκύψει αντικρουόμενα αποτελέσματα: DESs με CHCl_3 ως HBA και γλυκερίνη, αιθυλενογλυκόλη, τριαιθυλενογλυκόλη και ουρία ως HBD, δεν εμφάνισαν τοξικότητα έναντι των μικροοργανισμών, που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη, εκτός από την περίπτωση της *Artemia salina*, όπου οι διαλύτες αποδείχθηκαν σημαντικά τοξικότεροι από τα επιμέρους συστατικά τους, με το φαινόμενο να αποδίδεται στο δίκτυο δεσμών υδρογόνου των DESs.^[63] Διαφορετικοί NaDESSs μελετήθηκαν, επίσης, ως

προς την αντιμικροβιακή τους δράση και την κυτταροτοξικότητά τους, έναντι ανθρώπινων φυσιολογικών και καρκινικών κυτταρικών σειρών, με τους διαλύτες που περιείχαν ένα οργανικό οξύ να εμφανίζουν καλή αντιμικροβιακή δράση, σε αντίθεση με τα επιμέρους συστατικά τους, που δεν ήταν δραστικά. Η πλειοψηφία των NaDESs διέθετε επίσης και χαμηλή κυτταροτοξικότητα, με εξαίρεση το συνδυασμό ChCl – οξαλικό οξύ, όπου εμφάνισε μέτρια κυτταροτοξικότητα ως προς τα καρκινικά κύτταρα.^[64,65] Ακόμη, εξετάζοντας μια σειρά από 28 διαφορετικούς NaDESs με ChCl ως HBA και μια ποικιλία από HBDs ως προς την τοξικότητά τους έναντι κυτταρικών σειρών από ανθρώπινα νεφρά προέκυψε, ότι τα επιμέρους συστατικά των NaDESs ήταν λιγότερο τοξικά από τους ίδιους τους διαλύτες, καθώς και ότι η δομή των HBDs και η αναλογία HBA/HBD επηρεάζουν την τελική τοξικότητα του NaDES.^[66]

Αναφορικά με τη θερμοκρασία τήξης των DESs, η οποία είναι χαμηλότερη από αυτή των επιμέρους συστατικών του διαλύτη, η τιμή της επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες: αρχικά, η χρήση καρβοξυλικών οξέων κατά τη σύνθεση των DESs (π.χ. λεβουλινικό οξύ, μηλονικό οξύ, φαινυλ-προπιονικό οξύ), καθώς και πολυολών προερχόμενων από σάκχαρα (π.χ. ξυλιτόλη, D-σορβιτόλη), οδηγεί σε ευτηκτικά μίγματα με σημείο τήξεως χαμηλότερο από τη θερμοκρασία περιβάλλοντος. Ακόμη, το είδος του οργανικού άλατος και του ανιόντος, ο τύπος του δότη δεσμού υδρογόνου, η μολαρική αναλογία και το σημείο τήξεως των HBA και HBD, όπως και η παρουσία νερού (στην περίπτωση που χρησιμοποιούνται ένυδρα αλογονίδια μετάλλων) αποτελούν παράγοντες, που καθορίζουν το σημείο τήξεως του τελικού DES.^[59]

Οι βαθέως ευτηκτικοί διαλύτες χαρακτηρίζονται από πολύ χαμηλή ή και αμελητέα τάση ατμών σε θερμοκρασία δωματίου, εξαιτίας των πολύ έντονων αλληλεπιδράσεων μεταξύ των HBA – HBA, HBD – HBD και HBD – HBA, απαιτείται όμως εκτενέστερη έρευνα στο κομμάτι της πτητικότητάς τους. Επιπλέον, λόγω των ισχυρών δεσμών υδρογόνου, που αναπτύσσονται ανάμεσα στα συστατικά του DES, παρουσιάζει υψηλό ιξώδες και χαμηλή κινητικότητα, γεγονός που ενισχύεται παρουσία μεγάλου μεγέθους ιόντων και ισχυρών ηλεκτροστατικών ή van der Waals αλληλεπιδράσεων. Το ιξώδες του διαλύτη επηρεάζεται, επίσης, από το είδος και την αναλογία HBA – HBD που χρησιμοποιούνται, την ποσότητα του νερού (>50% νερό οδηγεί σε καταστροφή του δικτύου των δεσμών υδρογόνου που έχει σχηματιστεί), καθώς και τη θερμοκρασία, ενώ χαμηλό ιξώδες μπορεί να προκληθεί, όταν χρησιμοποιούνται φθοριωμένες ενώσεις ως HBDs.^[59,61]

Η ηλεκτρική αγωγιμότητα των DESs είναι χαμηλή, εξαιτίας του υψηλού ιξώδους τους (περίπου 2 ms/cm σε θερμοκρασία περιβάλλοντος, με μικρές εξαιρέσεις, όπως το μίγμα $\text{ChCl}:\text{EG}$ (1:2) με τιμή 7.6 ms/cm), ενώ αυξάνοντας τη θερμοκρασία, η ηλεκτρική αγωγιμότητα του DES ενισχύεται, αφού μειώνεται και το ιξώδες του. Όσον αφορά το pH του DES, η μεγάλη ποικιλία HBAs και HBDs που είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθούν για την παρασκευή του, καθώς και η αναλογία τους, αλλά και η θερμοκρασία, αποτελούν καθοριστικούς παράγοντες για την τελική τιμή pH του διαλύτη, μεταβάλλοντας την πολικότητα και τη γενική συμπεριφορά του.^[59,61]

3.4. Εφαρμογές

Τα τελευταία χρόνια οι φυσικοί βαθέως ευτηκτικοί διαλύτες βρίσκουν ευρεία εφαρμογή σε ποικίλες διεργασίες, προσδίδοντάς τους έναν πιο “πράσινο” και περιβαλλοντικά φιλικό χαρακτήρα. Η αξιοποίησή τους στην εκχύλιση δευτερογενών μεταβολιτών προερχόμενων από φυσικές πηγές (φαινολικές ενώσεις, αλκαλοειδή, έλαια, τερπενοειδή, πρωτεΐνες, υδατάνθρακες, πολυακόρεστα λιπαρά οξέα) αποτελεί μια από τις σημαντικότερες εφαρμογές των NaDESs, καθώς οι ισχυροί δεσμοί υδρογόνου, που αναπτύσσονται μεταξύ των συστατικών του διαλύτη και των προς εκχύλιση βιοδραστικών ουσιών, οδηγούν σε αυξημένη απόδοση της διεργασίας, σε σύγκριση με τους συμβατικούς οργανικούς διαλύτες. Η ικανότητα των NaDESs να διαλύουν δυσδιάλυτα συστατικά των κυττάρων, τους καθιστά εξαιρετικούς υποψήφιους διαλύτες νέας γενιάς για την εκχύλιση βιοδραστικών μορίων.^[53,58]

Ειδικότερα, DESs έχουν χρησιμοποιηθεί επιτυχώς στις ακόλουθες περιπτώσεις εκχύλισης: αρωματικών υδατανθράκων από έλαια, ανόργανων ουσιών από νερό, βιολογικά/περιβαλλοντικά δείγματα, έλαια και τρόφιμα (π.χ. χαλκός, νικέλιο, κάδμιο, παλλάδιο, χρώμιο (III/VI), μανγάνιο), καθώς και κατά την προκατεργασία (καθαρισμός και προσυγκέντρωση) φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. ως φορείς, έναντι των συμβατικών νανοσωματιδίων που χρησιμοποιούνται ή σε μικροεκχυλίσεις), την παραλαβή και καθαρισμό πρωτεϊνών, αλλά και την εξαγωγή υπολειμμάτων φυτοφαρμάκων από χυμούς φρούτων και δείγματα λαχανικών.^[59]

Οι NaDESs έχουν λειτουργήσει αποτελεσματικά, τόσο ως διαλύτες, όσο και ως καταλύτες οργανικών αντιδράσεων και συνθέσεων, αντικαθιστώντας τους συμβατικούς οργανικούς διαλύτες, από τους οποίους απαιτούνται σημαντικές ποσότητες (σε βιομηχανική κλίμακα), που καταλήγουν ως απόβλητα, ενισχύοντας την περιβαλλοντική ρύπανση. Χαρακτηριστικά παραδείγματα αποτελούν η σύνθεση μορίων, που περιέχουν σελήνιο, τα οποία είναι καίριας σημασίας για την οργανική και φαρμακευτική χημεία, καθώς χρησιμοποιούνται ως πρόδρομες ενώσεις για την κατασκευή σημαντικών μορίων, η μετατροπή της φουρφουράλης (συστατικό γεωργικών αποβλήτων) σε μηλεϊνικό και φουμαρικό οξύ, δύο πολύτιμες πρώτες ύλες για πολλούς χημικούς κλάδους, καθώς και η κατάλυση στην παραγωγή βιοκαυσίμων. Σε όλες τις παραπάνω περιπτώσεις, η αξιοποίηση των DESs οδήγησε στην ανάπτυξη πιο αποτελεσματικών, αλλά και πιο “πράσινων” διεργασιών.^[53,58] Επιπλέον, βαθέως ευτηκτικοί διαλύτες έχουν χρησιμοποιηθεί σε ένα πλήθος οργανικών αντιδράσεων και συνθέσεων, όπως προσθήκης, κυκλοποίησης, αντικατάστασης, MCRs (multicomponent reactions), συμπύκνωσης και αναγωγής.^[67]

Ακόμη, βαθέως ευτηκτικοί διαλύτες έχουν πρόσφατα χρησιμοποιηθεί σε διάφορες βιοκαταλυτικές αντιδράσεις, αντικαθιστώντας το συμβατικό διαλύτη που χρησιμοποιείται σε αυτές τις περιπτώσεις, δηλαδή το νερό. Ένα βασικό μειονέκτημα του νερού είναι η υψηλή πολικότητά του, καθώς οι περισσότερες ενώσεις που

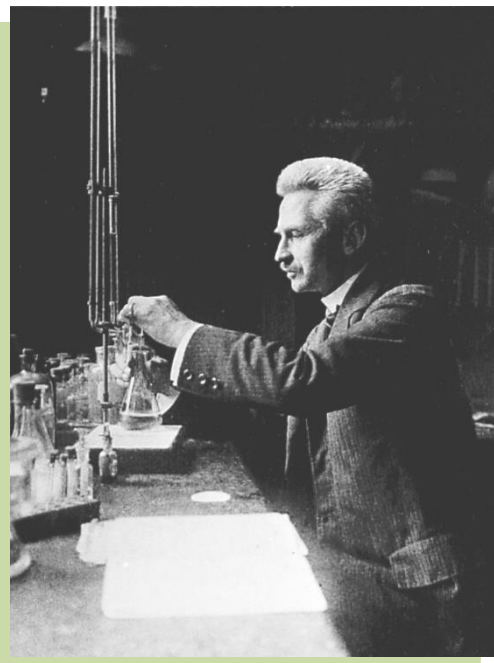
συμμετέχουν στις βιοκαταλυτικές μετατροπές είναι υδρόφοβες και επομένως δεν διαλύονται αποτελεσματικά σε αυτό. Οι βαθέως ευτηκτικοί διαλύτες έχουν αναδειχθεί ως αποτελεσματική εναλλακτική λύση, βελτιώνοντας την παροχή υποστρώματος, τη μετατροπή του και τη σταθερότητά του, με τα καλύτερα αποτελέσματα να λαμβάνονται στην περίπτωση που ο διαλύτης έχει παρασκευαστεί χρησιμοποιώντας τα υποστρώματα των ενζυμικών αντιδράσεων.^[57]

Οι βαθέως ευτηκτικοί διαλύτες έχουν βρει, επίσης, εφαρμογή και στον τομέα της φαρμακευτικής: περίπου το 40% των φαρμάκων που έχουν εγκριθεί έχει χαμηλή υδατοδιαλυτότητα, με συνέπεια τη μειωμένη βιοδιαθεσιμότητά τους και άρα τη χορήγησή τους σε αυξημένες δόσεις, ώστε να επιτευχθεί η ζητούμενη φαρμακευτική δράση. Προκειμένου να αυξηθεί η διαλυτότητα των φαρμακευτικών σκευασμάτων στο νερό, έχει μελετηθεί η διαλυτοποίηση ορισμένων από αυτά (ασπιρίνη, ιβουπροφαίνη, ακεταμινοφαίνη, ναπροξένη κ.α.), σε διαφορετικούς βαθέως ευτηκτικούς διαλύτες, με τα αποτελέσματα να δείχνουν ότι η ιδιότητα αυτή είχε αυξηθεί, ενώ με αυτόν τον τρόπο (μετατρέποντας τα σκευάσματα σε υγρή μορφή) εμποδίζονται φαινόμενα, όπως ο πολυμορφισμός, που απαντώνται όταν τα σκευάσματα βρίσκονται στη στερεή τους μορφή. Ακόμη, ο συνδυασμός φαρμακοτεχνικών μορφών – DESs έχει προταθεί για την ανάπτυξη συστημάτων στοχευμένης μεταφοράς φαρμάκων, ως μονομερές, καθώς και ως μέσο πολυμερισμού.^[59]

Μερικές ακόμη εφαρμογές των βαθέως ευτηκτικών διαλυτών αφορούν τη σύνθεση υλικών, καθώς μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως πλαστικοποιητές πολυμερών για την ανάπτυξη τρισδιάστατων πορώδων δομών, αλλά και την κατασκευή νανοσωματιδίων, εξαιτίας της καλής θερμικής τους σταθερότητας και της υψηλής ιοντικής αγωγιμότητας. Οι DESs έχουν, επίσης, ερευνηθεί ως εναλλακτικοί διαλύτες στην περίπτωση δέσμευσης τοξικών αερίων και κυρίως CO₂, ώστε να αντιμετωπίσουν τα προβλήματα της συμβατικής μεθόδου (ανεπαρκής ικανότητα δέσμευσης, δημιουργία διαβρωτικών παραπροϊόντων).^[53,59]

4. Αντίδραση Knoevenagel

4.1. Μηχανισμός, αντιδραστήρια, συνθήκες

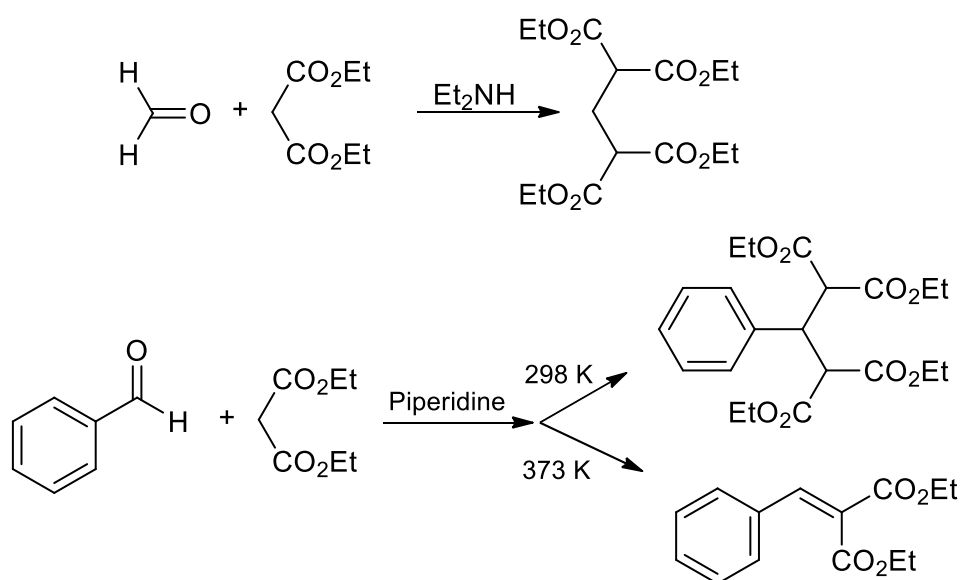


Εικόνα 20. Ο Emil Knoevenagel, ο οποίος ανακάλυψε την ομώνυμη αντίδραση^[68]

Η αντίδραση Knoevenagel αποτελεί μια πολύ σημαντική αντίδραση για το σχηματισμό δεσμών C - C, οι οποίοι είναι απαραίτητοι για τη δημιουργία α,β - ακόρεστων οξέων. Τα οξέα αυτά χρησιμοποιούνται ευρέως ως ενδιάμεσα στη σύνθεση μιας ποικιλίας προϊόντων καθοριστικής σημασίας για την καθημερινότητα, όπως καλλυντικά, αρώματα, φαρμακευτικά σκευάσματα και πολυμερή.^[69,71]

Ο Emil Knoevenagel (εικόνα 20) υπήρξε πρωτοπόρος στο συγκεκριμένο πεδίο αντιδράσεων. Το 1894 απέδειξε τη δημιουργία ενός προϊόντος διμερούς προσθήκης, μέσω αντίδρασης της φορμαλδεΐδης με μηλονικό διαιθυλεστέρα παρουσία διαιθυλαμίνης ως καταλύτη (εικόνα 21α). Το 1896 επιβεβαίωσε τη διεξαγωγή μιας παρόμοιας αντίδρασης σχηματισμού δεσμού C - C χρησιμοποιώντας αρωματικές αλδεΐδες και πιπεριδίνη ως καταλύτη (εικόνα 21β).^[69]

αρωματικές αλδεΐδες και πιπεριδίνη ως καταλύτη (εικόνα 21β).^[69]



Εικόνα 21. (α) Η αρχική αντίδραση Knoevenagel: συμπύκνωση φορμαλδεΐδης και μηλονικού διαιθυλεστέρα σε αλκαλικό περιβάλλον, όπου προέκυψε το προϊόν διμερούς προσθήκης και (β) παρόμοια αντίδραση συμπύκνωσης, όπου χρησιμοποιήθηκε αρωματική αλδεΐδη και πιπεριδίνη ως καταλύτης, με δύο διαφορετικές οδούς, ανάλογα με την επιλεγμένη θερμοκρασία

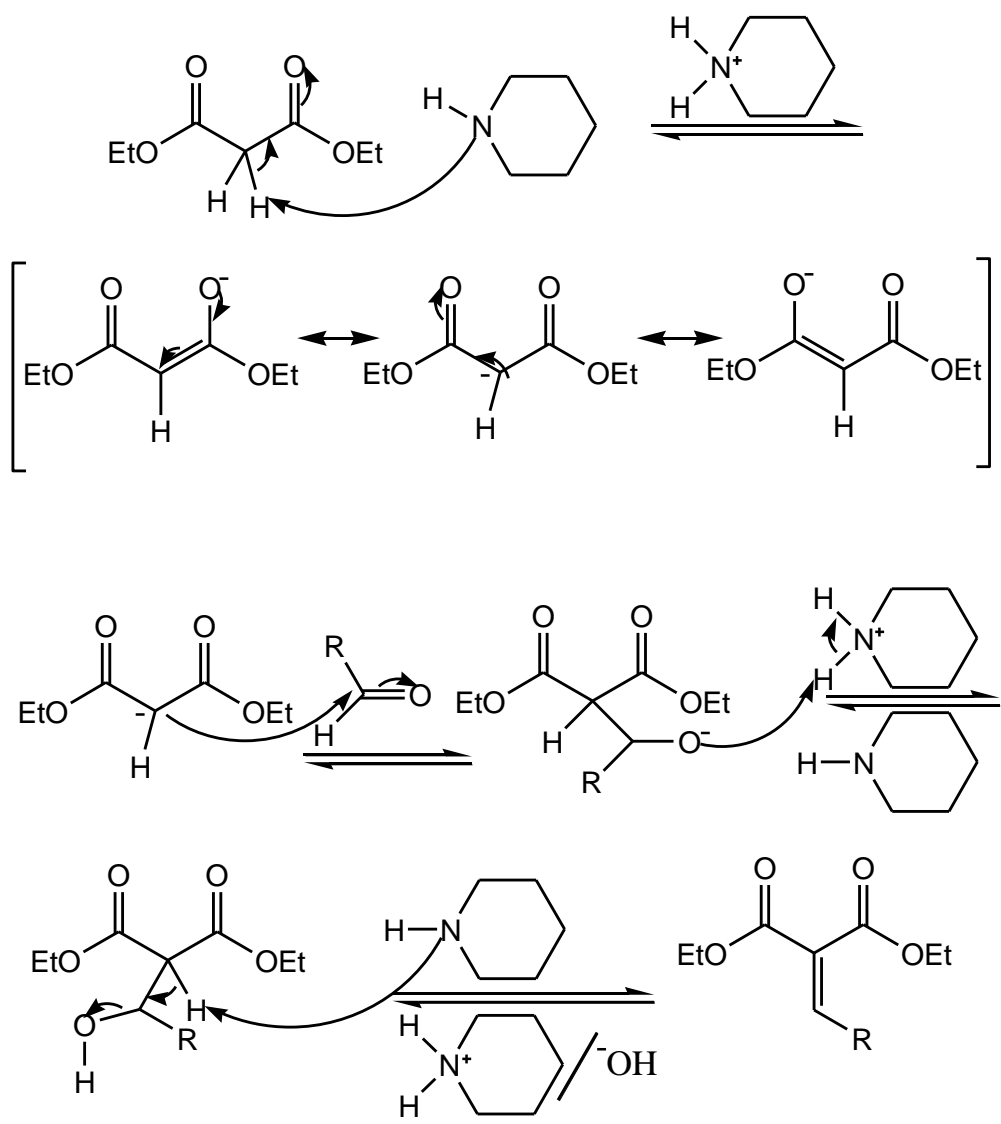
Ως κλασική αντίδραση Knoevenagel ορίζεται η αντίδραση καρβονυλικών ενώσεων με ενώσεις που περιέχουν ενεργό μεθυλένιο παρουσία αμίνης, καθώς οι αμίνες οδηγούν σε υψηλές μετατροπές, απαιτούν ήπιες συνθήκες αντίδρασης, ενώ μέσω αυτών σχηματίζονται και ενδιάμεσα προϊόντα με βάση το άζωτο, που εμφανίζουν καταλυτικές ικανότητες και μπορούν να απομονωθούν. Ανάλογα με το είδος της αμίνης που χρησιμοποιείται κάθε φορά (πρωτοταγής, δευτεροταγής, τριτοταγής, αμμωνία), η αντίδραση των αρωματικών αλδευδών ακολουθεί άλλο μηχανισμό, παράγοντας και διαφορετικά ενδιάμεσα προϊόντα. Στην περίπτωση των τριτοταγών αμινών, έχει βρεθεί ότι δεν παράγονται ενδιάμεσα προϊόντα, αλλά αποπρωτονιωμένα αντιδρώντα, και γι'αυτό δεν θεωρούνται παράδειγμα αντίδρασης Knoevenagel, αλλά αλδολικής συμπύκνωσης. Όταν χρησιμοποιούνται δευτεροταγείς αμίνες, σχηματίζονται αμινοακετάλες ως ενδιάμεσα, ενώ στην περίπτωση των πρωτοταγών αμινών και της αμμωνίας η αντίδραση οδηγεί στο σχηματισμό μόνο- και δι- βάσεων Schiff αντίστοιχα.^[69]

Μελετώντας και τον "πράσινο" χαρακτήρα των παραπάνω αντιδράσεων, μέσα από τον υπολογισμό του παράγοντα E, έχει βρεθεί ότι οι χαμηλότερες τιμές του συγκεκριμένου δείκτη επιτυγχάνονται, όταν χρησιμοποιείται αμμωνία ως καταλύτης. Ωστόσο, ακόμα και οι πρωτοταγείς αμίνες εμφανίζουν χαμηλό παράγοντα E, ειδικότερα όταν δεν χρησιμοποιείται κάποιος διαλύτης, αλλά και όταν συνοδεύονται από φυσικά συστατικά, όπως αλανίνη και χιτοζάνη.^[69]

Στην αντίδραση Knoevenagel υπάγεται και η συμπύκνωση μιας αλδεΐδης ή μιας κετόνης με μια δραστική ένωση υδρογόνου, παρουσία αλκαλικού καταλύτη, προς σχηματισμό α, β-ακόρεστων συστατικών. Τα δύο στάδια του μηχανισμού της αντίδρασης Knoevenagel, μεταξύ μιας αλδεΐδης και μιας ένωσης με ενεργό μεθυλένιο, παρουσιάζονται στην [εικόνα 22](#). Ο καταλύτης είναι συνήθως κάποια ασθενής αμίνη, ενώ η δραστική ένωση υδρογόνου φέρει κάποια από τις ομάδες CO₂R, COR, CHO, CN ή NO₂. Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενοι διαλύτες είναι οι DMF, MeCN και πυριδίνη, παίζοντας ρόλο διαλύτη - καταλύτη.^[72] Εκτός από τα οξέα/βάσεις ως καταλύτες, πρόσφατα έχει μελετηθεί και η πραγματοποίηση της αντίδρασης Knoevenagel με τη χρήση ετερογενών καταλυτών, όπως υλικά από άνθρακα με ετεροάτομα αζώτου, Ni - SiO₂ και τροποποιημένο πολυακρυλαμίδιο, το οποίο περιλαμβάνει λειτουργικές αμινομάδες. Στις περισσότερες από αυτές τις περιπτώσεις, όμως, παρουσιάζονται μειονεκτήματα, όπως μεγάλοι χρόνοι αντίδρασης, έντονες συνθήκες, χρήση επικίνδυνων οργανικών διαλυτών, αλλά και ανεπαρκής δράση ή και αδυναμία επαναχρησιμοποίησης των καταλυτών.^[71]

Προκειμένου η συμπύκνωση Knoevenagel να αποκτήσει πιο "πράσινο" χαρακτήρα, έχει δοκιμαστεί η χρήση περιβαλλοντικά ασφαλέστερων διαλυτών/καταλυτών, όπως είναι τα ιοντικά υγρά, οι βαθέως ευτηκτικοί διαλύτες και το νερό, καθώς και η πλήρης απουσία διαλυτών (solvent - free conditions). Ακόμη, η εφαρμογή τεχνικών υψηλής ενέργειας, όπως οι υπέρηχοι και τα μικροκύματα, έναντι της συμβατικής θέρμανσης, αλλά και η σύνθεση σε στερεή φάση, ώστε να περιοριστεί η

δημιουργία αποβλήτων, αποτελούν μερικές ακόμη προσπάθειες ενσωμάτωσης των Αρχών της Πράσινης Χημείας στον τρόπο διεξαγωγής της αντίδρασης Knoevenagel.^[71,72]



Εικόνα 22. Τα δύο στάδια του μηχανισμού αντίδρασης Knoevenagel, μεταξύ μιας αλδεύδης και μιας ένωσης με ενεργό μεθυλένιο, (πάνω) σχηματισμός ενολικού ενδιαμέσου και (κάτω) αντίδραση ενολικού ενδιαμέσου με αλδεύδη, με τη σχηματιζόμενη αλδόλη να υπόκειται σε υποκινούμενη από βάση αντίδραση εξάλειψης^[70]

4.2. Εφαρμογές

Η αντίδραση Knoevenagel χρησιμοποιείται ως βάση για τη σύνθεση, είτε τελικών, είτε ενδιάμεσων προϊόντων, που θα αποτελέσουν κομμάτι ευρύτερων συνθετικών μονοπατιών. Ορισμένα ενδιάμεσα προϊόντα περιλαμβάνουν ενώσεις, όπως στιλβένια, σπιροπυράνια και δισπιροπυράνια (stilbenes, spiropyrans, and dispiropyrans), οι οποίες παράγονται σε μεγάλη κλίμακα από βιομηχανίες αγροχημικών και φαρμακευτικών προϊόντων, καθώς και βιολογικά μονομερή (από φουράνιο, βιολογικής προέλευσης στυρένιο κ.α.) για τη βιομηχανία πλαστικών. Ωστόσο, ευρέως διαδεδομένα είναι και τα μόρια, που συντίθενται μέσω της αντίδρασης Knoevenagel και αξιοποιούνται άμεσα σε φυτοφάρμακα, αντιμυκητιασικά και αντιβακτηριακά προϊόντα. Ακόμη, στον κλάδο της φαρμακευτικής χημείας τα προϊόντα της αντίδρασης Knoevenagel έχουν εμφανίσει ποικίλες φαρμακολογικές δράσεις: κατά της φυματίωσης, της νόσου Πάρκινσον, του διαβήτη, του καρκίνου, διαφόρων ιών, αλλά και αντιοξειδωτική δράση, ενώ ορισμένα από αυτά διαθέτουν κυτταροτοξική ικανότητα, μέσω της παρεμπόδισης πολλαπλών ενζυμικών στόχων.^[69]

Χρησιμοποιώντας βαθέως ευτηκτικούς διαλύτες ChCl:U (ChCl: χλωριούχος χολίνη και U: ουρία) σε διάφορες αναλογίες, τόσο των επιμέρους συστατικών τους, όσο και του συνολικού DES, χωρίς να χρησιμοποιηθεί άλλος καταλύτης, υπό ανάδευση και με συμβατική θέρμανση, η αντίδραση Knoevenagel πραγματοποιήθηκε επιτυχώς μεταξύ αρωματικών αλδευδών και υποκατεστημένων νιτριλίων (malononitrile, ethyl cyanoacetate, benzimidazole-2-acetonitrile και benzothiazole-2-acetonitrile). Αξίζει να αναφερθεί, ότι η αντίδραση βενζαλδεΐδης – malononitrile, που ορίστηκε ως πρότυπη για τη βελτιστοποίηση των συνθηκών της αντίδρασης, δεν πραγματοποιήθηκε απουσία του βαθέως ευτηκτικού διαλύτη, ενώ στη βέλτιστη μοριακή αναλογία του DES (βρέθηκε ότι είναι η 1:2) η απόδοση έφτασε το 86%. Οι μειωμένοι χρόνοι αντίδρασης, η χημειοεκλεκτικότητα, η δυνατότητα εφαρμογής σε μεγάλο εύρος μορίων, το χαμηλό κόστος και η απουσία επικίνδυνων οργανικών διαλυτών και τοξικών καταλυτών αποτελούν τα σημαντικότερα πλεονεκτήματα της παραπάνω μεθόδου, προσδίδοντάς της “πράσινο” χαρακτήρα.^[71]

Η αντίδραση Knoevenagel, σε συνδυασμό με DES ChCl:U, έχει χρησιμοποιηθεί για τη σύνθεση ωρονών, τόσο με συμβατική θέρμανση, όσο και με μικροκύματα, σε μια προσπάθεια αναζήτησης πιο “πράσινων”, αλλά και ασφαλέστερων μεθόδων σύνθεσης. Κατά τη σύνθεση με συμβατική θέρμανση, πραγματοποιήθηκαν αντιδράσεις αλδευδών με κουμαρανόνες με απλή ανάμιξη, σε σύντομο χρονικό διάστημα (12-48 h), με αποδόσεις έως και 78%, ενώ στην περίπτωση διεξαγωγής της αντίδρασης υπό την επίδραση μικροκυματικής ακτινοβολίας, ο χρόνος αντίδρασης μειώθηκε στα 30 λεπτά, με αποδόσεις πολύ υψηλότερες από εκείνες που επιτεύχθηκαν με συμβατική θέρμανση (έφτασαν μέχρι και 96%), ενώ ήταν δυνατή και η σύνθεση ωρονών, οι οποίες δεν μπορούν να παραχθούν συμβατικά (εκτός από ορισμένες περιπτώσεις ενώσεων, που περιείχαν άζωτο). Από τις παραπάνω πειραματικές έρευνες φάνηκε η δυνατότητα

αποτελεσματικής σύνθεσης ωρονών με βάση την αντίδραση Knoevenagel, σε συνδυασμό με “πράσινους” διαλύτες και τεχνικές.^[8,73]

5. Τεχνικές υψηλής ενέργειας

Σε μια προσπάθεια αντικατάστασης των συμβατικών μεθόδων διεξαγωγής των οργανικών συνθέσεων και αντιμετώπισης των μειονεκτημάτων τους (μεγάλοι χρόνοι αντίδρασης, χαμηλές αποδόσεις, σημαντικές ποσότητες διαλυτών και αντιδραστηρίων, υψηλές θερμοκρασίες), έχει ερευνηθεί και εφαρμοστεί σε ένα μεγάλο πλήθος αντιδράσεων η χρήση πιο “πράσινων” και λιγότερο κοστοβόρων τεχνικών, όπως οι υπέρηχοι και τα μικροκύματα.

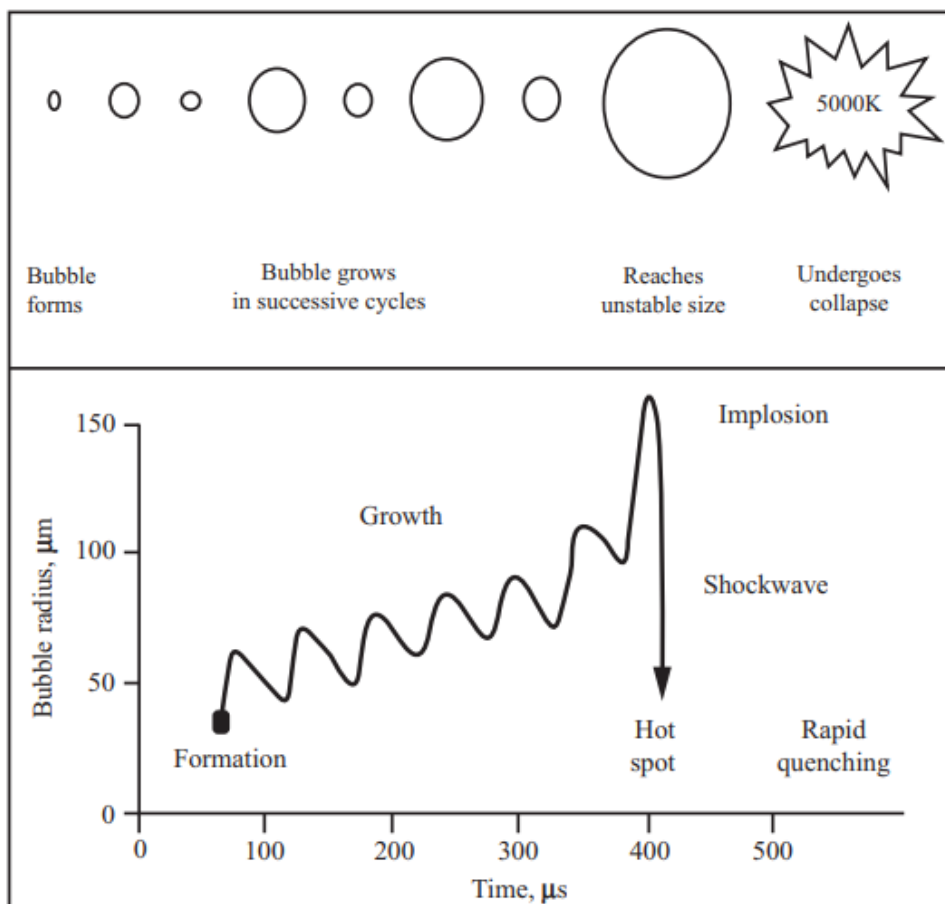
5.1. Υπέρηχοι (Ultrasound)

Η εφαρμογή ηχητικών κυμάτων, σε συνδυασμό με τις χημικές τους επιδράσεις, ορίζεται ως ηχοχημεία. Η χρήση υπερηχητικών κυμάτων δοκιμάστηκε για πρώτη φορά στις αρχές της δεκαετίας του '90 από τους Richards και Loomis, ενώ ακολούθησαν οι Schultes και Frenzel με τη σύνθεση υπεροξειδίου του υδρογόνου σε υδατικό περιβάλλον στα 540 Hz. Οι υπέρηχοι έχουν χρησιμοποιηθεί ως εργαλείο βελτιστοποίησης διεργασιών, με εύρος συχνοτήτων 20 kHz – 5 MHz, με σκοπό την απομάκρυνση (σε ναοκλίμακα) βιολογικά ενεργών συστατικών (πέτρες στα νεφρά, θρόμβοι), ενώ αξιοποιούνται και στη δημιουργία φαρμάκων.^[74]

Η άνοδος της ηχοχημείας επήλθε μετά τη δεκαετία του '80, όπου άρχισαν να εξετάζονται τα φαινόμενα σπηλαίωσης. Η αλληλεπίδραση και αντίδραση των χημικών συστατικών αυξάνεται με τους υπερήχους, μέσω του σχηματισμού και στη συνέχεια της κατάρρευσης φυσαλίδων σπηλαίωσης (κοιλοτήτων) σε ένα ρευστό μέσο. Οι κοιλοότητες σχηματίζονται κατά τη διάδοση των κυμάτων υπερήχων στο υγρό μέσο με εναλλασσόμενους κύκλους συμπίεσης (compression) και αποσυμπίεσης (rarefaction). Μόλις υπερνικηθούν οι ελκτικές δυνάμεις του υγρού από τους εναλλασσόμενους κύκλους, το μέγεθος των κοιλοτήτων αυξάνεται, μέχρις ότου φτάσει στη μέγιστη ακτίνα (της τάξεως των μm), όπου οι κοιλοότητες εκρήγνυνται και προκαλείται διάχυση ενέργειας (εικόνα 23). Αυτή η μεταφορά ενέργειας στο υγρό προκαλεί την τυρβώδη ροή του, βελτιώνοντας τους ρυθμούς μεταφοράς μάζας και την αποδοτικότητα των χρησιμοποιούμενων καταλυτών.^[74,75]

Συνήθως, τα φαινόμενα σπηλαίωσης, που δημιουργούνται κατά την εφαρμογή των υπερήχων σε υδατικό μέσο, συνοδεύονται από αυξημένες θερμοκρασίες (2000 –

5000 K) και πιέσεις (~1800 atm), γεγονός που μπορεί να αποτελέσει και μειονέκτημα, αν δεν ελεγχθεί. Ένας ακόμη περιορισμός της τεχνολογίας είναι η αδυναμία εφαρμογής της σε βιομηχανική κλίμακα, λόγω αναποτελεσματικού σχεδιασμού και ελλειπών διεργασιών κλιμάκωσής της. Ενώ οι υπέρηχοι χρησιμοποιούνται ευρέως σε εργαστηριακή κλίμακα και έχουν μελετηθεί σε πιλοτική κλίμακα για τη διεξαγωγή ποικίλων αντιδράσεων, η μεταφορά τους σε εμπορική κλίμακα δεν έχει ακόμη πραγματοποιηθεί με επιτυχία λόγω προβλημάτων, όπως η φύση των σπηλαιωδών φαινομένων (δρουν τοπικά), η μικρή επαναληψιμότητα των αποτελεσμάτων με χαμηλό κόστος, καθώς και η συντήρηση των αντιδραστήρων. Ο βέλτιστος σχεδιασμός της τεχνολογίας υπέρηχων για εφαρμογή σε βιομηχανική κλίμακα θα πρέπει να στηρίζεται στη χρήση πολλαπλών μετασχηματιστών ή/και συχνοτήτων, ενώ το είδος ακτινοβολίας (άμεση ή έμμεση) θα εξαρτάται από το εκάστοτε σύστημα, ώστε να εξισορροπούνται η ενίσχυση των φαινομένων σπηλαίωσης με τα προβλήματα διάβρωσης.^[74,77]



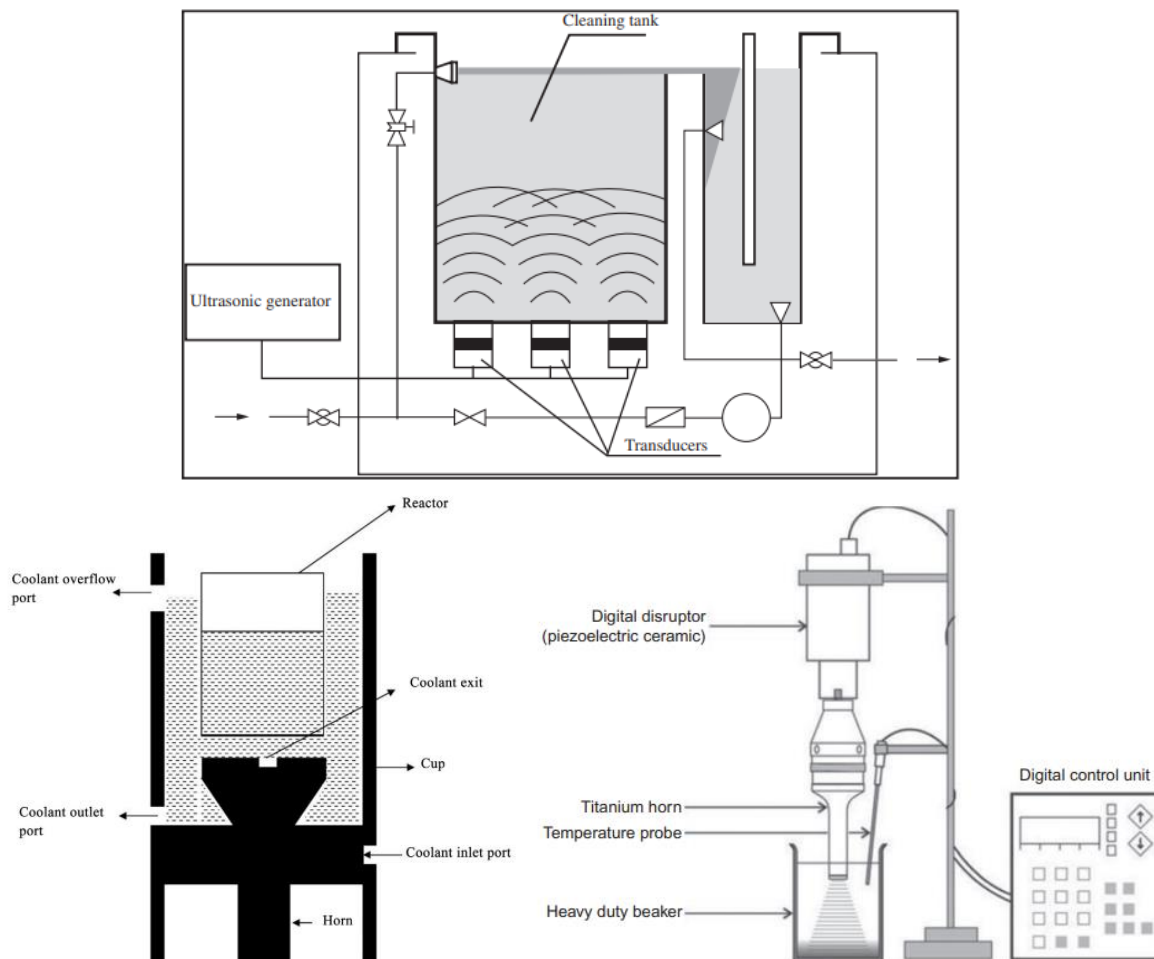
Εικόνα 23. (πάνω) Ο σχηματισμός, η ανάπτυξη και η κατάρρευση των κοιλοτήτων, που δημιουργούνται κατά τους εναλλασσόμενους κύκλους συμπίεσης και αποσυμπίεσης των ηχητικών κυμάτων, (κάτω) η χρονική εξέλιξη της διαμέτρου των κοιλοτήτων (χρόνος σε μs, διάμετρος σε μm)

Σε εργαστηριακή κλίμακα, η χρήση υπερήχων αποτελεί δημοφιλή, καινοτόμο, αλλά και "πράσινη" μέθοδο επιτάχυνσης των οργανικών χημικών αντιδράσεων, αυξάνοντας την εκλεκτικότητα και την απόδοσή τους. Σε σύγκριση με τις συμβατικές μεθόδους διεξαγωγής οργανικών συνθέσεων, είναι οικονομικά αποδοτικότερη διεργασία, απαιτώντας μικρότερη κατανάλωση ενέργειας και εξασφαλίζοντας αποτελεσματικότερη αξιοποίηση των πρώτων υλών και των καταλυτών, ενώ χρησιμοποιούνται και λιγότερο επικίνδυνοι διαλύτες. Εκτός από τις αντιδράσεις που πραγματοποιούνται σε υδατικό μέσο, οι υπέρηχοι μπορούν να εφαρμοστούν και σε μη υδατικές ομογενείς, ετερογενείς, βιοενζυμικές αντιδράσεις, σε αντιδράσεις μεταφοράς φάσεων, αλλά και σε συνθέσεις νανοσωματιδίων από μέταλλα και οξειδιά τους (TbF_3 , $GaOOH$, TiO_2 , Fe_3O_4), παρέχοντας ελεγχόμενες συνθήκες αντίδρασης και δυνατότητα σχηματισμού υλικών με ομοιόμορφο σχήμα, στενή κατανομή μεγέθους και υψηλή καθαρότητα.^[74,75,76,77]

Το εάν οι υπέρηχοι μπορούν να εφαρμοστούν για τη χημική και φυσική επιτάχυνση των χημικών αντιδράσεων, εξαρτάται από τα τοπικά θερμά σημεία (hot spots) που δημιουργούνται και το βαθμό βελτίωσης των ρυθμών μεταφοράς μάζας αντίστοιχα. Γενικά, οι παράγοντες που καθορίζουν την ένταση της παραγόμενης υπερηχητικής ακτινοβολίας, άρα και το κόστος της διεργασίας, και πρέπει να βελτιστοποιηθούν, είναι οι ακόλουθοι: αρχικά, ο χρησιμοποιούμενος διάλυτης, καθώς αλλαγή αυτού συνεπάγεται και διαφορετικές φυσικοχημικές ιδιότητες (πυκνότητα, τάση ατμών, επιφανειακή τάση, ιξώδες, πολικότητα). Για παράδειγμα, σε ένα διάλυτη με χαμηλότερο ιξώδες από έναν άλλο, η δημιουργία και κατάρρευση των κοιλοτήτων, άρα και της απελευθέρωσης ενέργειας, γίνονται με μεγαλύτερο ρυθμό, άρα αναμένονται και καλύτερες αποδόσεις τελικού προϊόντος. Έπειτα, η ισχύς της παρεχόμενης ηχητικής ενέργειας είναι ιδιαίτερα σημαντική, καθώς πρέπει να είναι επαρκής, ώστε να ξεπεραστεί το "κατώφλι" σπηλαίωσης του μέσου αντίδρασης, αλλά ταυτοχρόνως να αποφευχθεί και οποιαδήποτε αλλοίωση του καταλύτη. Έχει παρατηρηθεί, ότι η προσπάθεια διεύρυνσης της "ζώνης σπηλαίωσης" (cavitation zone), η οποία επιτυγχάνεται μέσω αύξησης της ισχύος (άρα και εντονότερης διάχυσης της ενέργειας στο μέσο), οδηγεί σε αυξημένους ρυθμούς χημικής αντίδρασης, οι οποίοι όμως δεν παραμένουν σταθεροί. Παρατεταμένη παροχή υψηλής ισχύος, προκαλεί μείωση του ρυθμού αντίδρασης και συσσώρευση φυσαλίδων γύρω από την κεφαλή της συσκευής υπερήχων. Επομένως, η παρεχόμενη ισχύς θα πρέπει να καθορίζεται από το είδος της εκάστοτε αντίδρασης. Ένας ακόμη παράγοντας θεωρείται η συχνότητα των υπερηχητικών κυμάτων, η οποία κυμαίνεται μεταξύ των τιμών 16 – 100 kHz, καθώς περαιτέρω αύξησή της έχει ως συνέπεια τη μείωση του φαινομένου της σπηλαίωσης (δημιουργείται μικρότερη πίεση από τον κύκλο αποσυμπίεσης, που είναι απαραίτητη για την επίτευξη σπηλαίωσης). Επίσης, το κρίσιμο μέγεθος των φυσαλίδων και ο χρόνος κατάρρευσής τους επηρεάζονται άμεσα από την επιλεγμένη συχνότητα λειτουργίας. Έχει διαπιστωθεί, ότι σε περιπτώσεις ενζυματικών ή ετερογενών αντιδράσεων προτιμώνται συχνότητες 20 – 50 Hz, ενώ μόνο σε ομογενείς ή ετερογενείς αντιδράσεις, που ακολουθούν μηχανισμούς ριζών, κατάλληλες είναι οι υψηλότερες

τιμές συχνοτήτων (200 – 500 Hz). Επίσης, ο κύκλος λειτουργίας των υπερήχων (duty cycle), δηλαδή ο χρόνος έκθεσης της υπερηχητικής ακτινοβολίας, αποτελεί επίσης σημαντικό παράγοντα, καθώς διεύρυνσή του οδηγεί και σε αυξημένη μετατροπή των αντιδρώντων σε προϊόν. Κατά τη διάρκεια λειτουργίας της συσκευής σε κατάσταση ON πραγματοποιείται η δημιουργία της φυσαλίδας, ενώ σε κατάσταση OFF αυτή μεγεθύνεται. Ωστόσο, συνεχής εκπομπή ηχητικών κυμάτων μπορεί να προκαλέσει φθορές στους μετασχηματιστές ηλεκτρικής ενέργειας σε υπερηχητικά κύματα, γ' αυτό έχει προταθεί λειτουργία αυτών με παλμό, αλλά και εφαρμογή του ελάχιστου κύκλου λειτουργίας (μειωμένος χρόνος διάρκειας της κατάστασης ON). Καθοριστικός παράγοντας θεωρείται και η θερμοκρασία, η οποία συνδέεται άμεσα με την επιλογή του διαλύτη, καθώς όσο αυξάνεται η τάση ατμών του, τόσο οι μέγιστες τιμές θερμοκρασίας και η πίεσης (όπου πραγματοποιείται κατάρρευση της φυσαλίδας) αυξάνονται. Επομένως, παρουσία διαλυτών με χαμηλή τάση ατμών, θα πρέπει να επιλεγονται και χαμηλές θερμοκρασίες λειτουργίας.^[74,77]

Όσον αφορά τις συσκευές υπερήχων, αυτές διακρίνονται σε δύο κατηγορίες, ανάλογα με το αν η ακτινοβολία παρέχεται άμεσα ή έμμεσα στο αντιδρόν σύστημα: στην άμεση λειτουργία ο μετασχηματιστής υπερήχων βρίσκεται σε άμεση επαφή με το αντιδρόν μίγμα, ενώ στην έμμεση λειτουργία, είτε υπάρχει ένα ξεχωριστό τμήμα, που περιέχει τα αντιδρώντα και έρχεται σε επαφή με τους παραγόμενους υπερήχους, μέσω ενός υγρού (συνήθως νερό), στο οποίο είναι βυθισμένο, είτε ακτινοβολείται το δοχείο που περιέχει το αντιδρόν σύστημα. Οι τρεις βασικοί τύποι συσκευών υπερήχων είναι το λουτρό υπερήχων (Ultrasonic cleaning bath), ([εικόνα 24α](#)), η συσκευή “Cup-horn” (“Cup-horn” sonicator), ([εικόνα 24β](#)) και οι υπέρηχοι άμεσης ακτινοβολήσης (Direct immersion ultrasonic horn), ([εικόνα 24γ](#)).^[74,77]



Εικόνα 24. (α) Λουτρό υπερήχων, (β) Συσκευή “Cup-horn” και (γ) Υπέρηχοι άμεσης ακτινοβόλησης^[74]

Στην κατηγορία της έμμεσης ακτινοβόλησης, το λουτρό υπερήχων χρησιμοποιείται ευρέως, κυρίως σε ετερογενείς αντιδράσεις, καθώς έχει μικρό κόστος. Τα υπερηχητικά κύματα παράγονται μέσω μετασχηματιστών, ενώ τα φαινόμενα σπηλαίωσης εξαρτώνται από το μέγεθος του δοχείου και τον αριθμό των μετασχηματιστών. Σημαντικό μειονέκτημα της συγκεκριμένης μεθόδου αποτελεί η μειωμένη επαναληψιμότητά της, καθώς η ένταση των παραγόμενων κυμάτων διαφέρει ανά λουτρό και ανά κατασκευαστή, ενώ επηρεάζεται και από παραμέτρους, όπως η θερμοκρασία και το ύψος, τόσο του δοχείου, όσο και του υγρού.^[74,77]

Οι συσκευές με κεφαλή είναι εκείνες που χρησιμοποιούνται περισσότερο σε εργαστηριακή κλίμακα, σε περιπτώσεις συστημάτων μικρού όγκου, αλλά υψηλών απαιτήσεων σε ένταση σπηλαίωσης. Καθοριστικές παράμετροι λειτουργίας αποτελούν η διάμετρος της κεφαλής του οργάνου και το ύψος του υγρού στο δοχείο αντίδρασης. Όσον αφορά τη συσκευή “Cup-horn” (έμμεση ακτινοβόληση), προσφέρει αποτελεσματικότερο έλεγχο της συχνότητας των υπερήχων και της θερμοκρασίας, σε σύγκριση με το λουτρό, αλλά υστερεί σε δραστηριότητα, συγκριτικά με τη μέθοδο άμεσης ακτινοβόλησης. Ακόμη, κατά τη χρήση της δεν παρουσιάζονται φαινόμενα επιμόλυνσης του συστήματος, αφού αυτό δεν έρχεται σε άμεση επαφή με την κεφαλή, η οποία διαβρώνεται με την πάροδο του χρόνου. Από την άλλη, η συσκευή άμεσης ακτινοβόλησης είναι πολύ ισχυρή, καθώς η υπερηχητική ακτινοβολία διαδίδεται

κατευθείαν στο αντιδρόν μίγμα. Το κόστος της κυμαίνεται σε λογικά πλαίσια, ενώ διατίθεται με κεφαλές τιτανίου σε διάφορα μεγέθη και σχήματα. Μειονεκτήματά της, όμως, είναι η ανάγκη ελέγχου της θερμοκρασίας, καθώς και η διάβρωση της κεφαλής, η οποία έρχεται σε επαφή με το αντιδρόν σύστημα.^[74,77]

5.2. Μικροκύματα (Microwaves)

Μικροκυματική χημεία ονομάζεται η επιστήμη της εφαρμογής μικροκυματικής ακτινοβολίας στις χημικές αντιδράσεις, ως εναλλακτική τεχνική παροχής θέρμανσης και ενέργειας στο αντιδρόν σύστημα, έναντι των συμβατικών μεθόδων, αξιοποιώντας την ικανότητα κινητών ηλεκτρικών φορτίων, που υπάρχουν σε υγρά, ή αγωγίμων ιόντων, που υπάρχουν σε στερεά, να μετατρέπουν την ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία σε θερμότητα (μικροκυματική διηλεκτρική θέρμανση – microwave dielectric heating). Οι μικροκυματικές ακτινοβολίες είναι ηλεκτρομαγνητικά κύματα, τα οποία στο ηλεκτρομαγνητικό φάσμα τοποθετούνται μεταξύ της υπέρυθρης ακτινοβολίας και των ραδιοκυμάτων, ενώ έχουν μήκος κύματος 0.01– 1 m, που αντιστοιχεί σε συχνότητες 0.3 – 300 GHz.^[78,79]

Η αλληλεπίδραση των υλικών με τη μικροκυματική ακτινοβολία δεν είναι κοινή για όλα, με τα χημικά στοιχεία/ενώσεις να χωρίζονται σε τρεις βασικές κατηγορίες, ανάλογα με το πώς αντιδρούν, όταν ακτινοβολούνται με μικροκύματα: i) διαπερνώνται από τη μικροκυματική ακτινοβολία (π.χ. θείο), ii) ανακλούν τη μικροκυματική ακτινοβολία (π.χ. χαλκός) και iii) απορροφούν τη μικροκυματική ακτινοβολία (π.χ. νερό). Οι ενώσεις της τρίτης κατηγορίας είναι καθοριστικής σημασίας για τη μικροκυματική χημεία, με τρεις μηχανισμούς να έχουν αναπτυχθεί για τη θέρμανσή τους: διπολική πόλωση, μηχανισμός αγωγής και διεπιφανειακή πόλωση.^[78]

Στο μηχανισμό της διπολικής πόλωσης, για να μπορέσει μια ένωση να παράξει θερμότητα, όταν ακτινοβολείται με μικροκύματα, θα πρέπει να έχει διπολική ροπή, καθώς η θερμότητα προκύπτει ως απώλεια ενέργειας κατά τη μοριακή τριβή, δηλαδή κατά την προσπάθεια του μοριακού διπόλου να επαναπροσανατολιστεί, σε σχέση με το εναλλασσόμενο ηλεκτρικό πεδίο της μικροκυματικής ακτινοβολίας (η συνιστώσα του ηλεκτρικού πεδίου ευθύνεται κυρίως για την παραγωγή θερμότητας, σε σχέση με τη συνιστώσα του μαγνητικού πεδίου). Κατά τη διπολική πόλωση, θερμότητα μπορεί να παραχθεί μέσω αλληλεπίδρασης, είτε με μόρια πολικού διαλύτη (π.χ. νερό, μεθανόλη, αιθανόλη), είτε με διαλυμένα πολικά μόρια (π.χ. αμμωνία, μυρμηκικό οξύ), έχοντας πρώτα εξασφαλίσει, ότι η συχνότητα της χρησιμοποιούμενης ακτινοβολίας είναι η κατάλληλη, ώστε να επιτρέπει επαρκή διασωματιδιακή αλληλεπίδραση, δηλαδή ούτε πολύ υψηλή, αλλά ούτε και πολύ χαμηλή. Γι'αυτό και η μικροκυματική ακτινοβολία με

συχνότητα 0.3 – 30 GHz αποτελεί ιδανική επιλογή για τη θέρμανση πολικών διαλυμάτων.^[78,79]

Στο μηχανισμό της αγωγής, η θερμότητα παράγεται μέσω αντίστασης σε ηλεκτρικό ρεύμα. Ειδικότερα, το ταλαντούμενο ηλεκτρομαγνητικό πεδίο προκαλεί την ταλάντωση και των ηλεκτρονίων/ιόντων ενός αγωγού (ακτινοβολούμενο δείγμα), με αποτέλεσμα τη δημιουργία ηλεκτρικού ρεύματος, το οποίο έρχεται αντιμέτωπο με εσωτερική αντίσταση, θερμαίνοντας τον αγωγό. Έτσι, σε ένα ιοντικό διάλυμα ή ακόμη και σε ένα μεμονωμένο ιόν συνδεδεμένο με σύμπλεγμα υδρογόνου, τα ιόντα θα κινηθούν υπό την επίδραση του ηλεκτρικού πεδίου, δαπανώντας ενέργεια. Όσο πολικότερος είναι ο διαλύτης, τόσο ευκολότερα απορροφάται η μικροκυματική ακτινοβολία, άρα επιτυγχάνεται και υψηλότερη θερμοκρασία. Ένας σημαντικός περιορισμός της μεθόδου είναι η αδυναμία εφαρμογής της σε υλικά με υψηλή αγωγιμότητα, καθώς ανακλούν το μεγαλύτερο μέρος της ακτινοβολίας που πέφτει πάνω τους.^[78,79]

Ο μηχανισμός της διεπιφανειακής πόλωσης μπορεί να θεωρηθεί συνδυασμός των δύο προηγούμενων μεθόδων και είναι κατάλληλος για τη θέρμανση συστημάτων αποτελούμενων από ένα αγωγίμο υλικό, διεσπαρμένο σε ένα μη αγωγίμο, π.χ. διασπορά μεταλλικών σωματιδίων σε θείο. Το θείο δεν αλληλεπιδρά με τα μικροκύματα και τα μέταλλα ανακλούν το μεγαλύτερο μέρος της ακτινοβολίας, όμως ο συνδυασμός των δύο αποτελεί ένα καλό υλικό απορρόφησης μικροκυματικής ακτινοβολίας, με την προϋπόθεση ότι τα μέταλλα βρίσκονται σε μορφή σκόνης (διαφορετικά η μεταλλική επιφάνεια ανακλά την ακτινοβολία, δεν την απορροφά). Το σύστημα θερμαίνεται ακολουθώντας ένα μηχανισμό παρόμοιο με αυτόν της διπολικής πόλωσης: η μεταλλική σκόνη παίζει το ρόλο του διαλύτη, περιορίζοντας τις κινήσεις των ιόντων με δυνάμεις ισοδύναμες με αυτές των πολικών διαλυτών. Υπό την επίδραση ενός ταλαντούμενου πεδίου, εξαιτίας αυτών των δυνάμεων, προκαλείται υστέρηση φάσης στην κίνηση των ιόντων, με αποτέλεσμα την τυχαία κίνησή τους και τη θέρμανση του συστήματος.^[78,79]

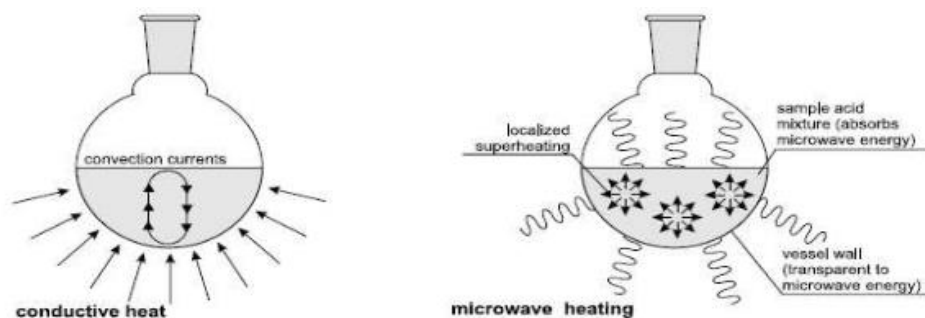
Όσον αφορά τις συσκευές που χρησιμοποιούνται στη μικροκυματική σύνθεση, αυτές διακρίνονται σε μονής λειτουργίας (single – mode microwave ovens) και πολλαπλής λειτουργίας (multi – mode microwave ovens). Στην πρώτη περίπτωση, η συσκευή λειτουργεί δημιουργώντας ένα μοτίβο στάσιμου κύματος, είναι φιλική προς το χρήστη, ενώ διακρίνεται και για τον υψηλό ρυθμό θέρμανσης του δείγματος. Οι όγκοι που μπορεί να επεξεργαστεί κυμαίνονται από 0.2 έως 50 mL σε σφραγισμένα δοχεία, καθώς και περίπου 150 mL σε ανοιχτά δοχεία. Οι συσκευές μονής λειτουργίας χρησιμοποιούνται σε μικρής κλίμακας φαρμακευτική έρευνα, αυτοματισμούς και συνδυαστικές χημικές εφαρμογές. Ένα σημαντικό τους μειονέκτημα αποτελεί η δυνατότητα ακτινοβόλησης ενός μόνο δοχείου τη φορά. Στην περίπτωση της πολλαπλής λειτουργίας, δεν παράγεται ένα μοτίβο στάσιμου κύματος, αλλά στόχος είναι η δημιουργία όσο το δυνατόν μεγαλύτερου "χάους" στο εσωτερικό της συσκευής, ώστε η ακτινοβολία να διασπαρθεί όσο το δυνατόν περισσότερο, αυξάνοντας την περιοχή, όπου μπορεί να πραγματοποιηθεί αποτελεσματική θέρμανση. Για το λόγο

αυτό, είναι δυνατή και η ταυτόχρονη ακτινοβολία πολλών δειγμάτων, με κύριο μειονέκτημα, όμως, την αδυναμία αποτελεσματικού ελέγχου των δειγμάτων, λόγω ανομοιομορφίας της θερμοκρασίας. Οι συσκευές πολλαπλής λειτουργίας χρησιμοποιούνται για μαζική θέρμανση και διεξαγωγή χημικών αναλύσεων (π.χ. εκχύλιση), ενώ μπορεί να πραγματοποιηθεί και επεξεργασία πολλών λίτρων αντιδρώντος μίγματος, τόσο σε ανοιχτά, όσο και σε σφραγισμένα δοχεία.^[78]

Τα πλεονεκτήματα που προσφέρει η χρήση μικροκυματικής ακτινοβολίας στη χημική σύνθεση είναι ποικίλα: αρχικά, η επιτάχυνση των ρυθμών αντίδρασης, έως και 1000 φορές, εξαιτίας των υψηλότερων θερμοκρασιών που επιτυγχάνονται, με αποτέλεσμα την ολοκλήρωση των χημικών αντιδράσεων σε χρονικό διάστημα μερικών λεπτών, αντί ωρών, που απαιτούνται όταν γίνεται χρήση συμβατικών μεθόδων θέρμανσης. Εκτός από αύξηση της ταχύτητας των αντιδράσεων, τα μικροκύματα οδηγούν και σε καλύτερες αποδόσεις προϊόντος με υψηλή καθαρότητα, ελαττώνοντας το σχηματισμό παραπροϊόντων και καθιστώντας ευκολότερα και λιγότερο δαπανηρά τα στάδια της απομόνωσης και του καθαρισμού του. Εξαιρετικά αποδοτική διεργασία αποτελεί και η θέρμανση, που πραγματοποιείται μέσω μικροκυμάτων, εξοικονομώντας σημαντικά ποσά ενέργειας, καθώς έτσι θερμαίνεται μόνο το αντιδρόν μίγμα και όχι όλη η συσκευή ([εικόνα 25](#)), ενώ είναι εφικτή και η επιλεκτική διηλεκτρική θέρμανση, όπου ο διαλύτης και τα αντιδρώντα θερμαίνονται με διαφορετικό τρόπο, λόγω των διαφορετικών διηλεκτρικών σταθερών τους (έχει αξιοποιηθεί στη σύνθεση νανοσωματιδίων). Παράλληλα, επιτυγχάνεται και ομοιόμορφη θέρμανση του διαλύτη, σε αντίθεση με τη συμβατική μέθοδο, όπου πρώτα θερμαίνονται τα τοιχώματα του ελαιόλουτρου (με αγωγή ή συναγωγή) κι έπειτα ο διαλύτης, δημιουργώντας μεταξύ τους θερμοκρασιακή διαφορά. Σημαντικό πλεονέκτημα της μεθόδου αποτελεί και η μεγαλύτερη επαναληψιμότητά της, εξαιτίας, τόσο της ομοιόμορφης θέρμανσης που επιτυγχάνεται, όσο και του αποτελεσματικότερου ελέγχου των παραμέτρων της διεργασίας (π.χ. θερμοκρασία).^[78,79,80]

Ορισμένα βασικά μειονεκτήματα της σύνθεσης με τη βοήθεια μικροκυματικής ακτινοβολίας είναι, αρχικά, το γεγονός ότι η θέρμανση με μικροκύματα δεν εφαρμόζεται σε υλικά που δεν την απορροφούν, όπως το θείο, το οποίο διαπερνάται από την ακτινοβολία, ενώ δεν πρέπει να χρησιμοποιείται και σε περιπτώσεις αντιδράσεων που περιλαμβάνουν ραδιοϊσότοπα, καθώς μπορεί να οδηγήσει σε ανεξέλεγκτη ραδιενεργή διάσπαση. Μερικές ακόμη περιπτώσεις, στις οποίες έχουν παρατηρηθεί επικίνδυνα αποτελέσματα, είναι η ακτινοβολία αντιδράσεων με πολικά οξέα, π.χ. πυκνό θειικό οξύ, καθώς μπορεί να προκληθεί βλάβη στο πολυμερικό σκεύος που χρησιμοποιείται για τη θέρμανση, ενώ η διεξαγωγή αντιδράσεων σε συνθήκες υψηλής πίεσης μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια ελέγχου και πρόκληση εκρήξεων. Αξιοσημείωτοι είναι και οι κίνδυνοι, που αφορούν την υγεία, και σχετίζονται με την ικανότητα διείσδυσης της μικροκυματικής ακτινοβολίας: τα μικροκύματα χαμηλών συχνοτήτων μπορούν να διαπεράσουν μόνο το ανθρώπινο δέρμα, αν όμως λειτουργούν σε υψηλότερες συχνότητες, μπορούν να φτάσουν μέχρι και τα εσωτερικά όργανα, ενώ

παρατεταμένη έκθεση σε μικροκύματα έχει βρεθεί ότι μπορεί να προκαλέσει τον πλήρη εκφυλισμό ιστών και κυττάρων.^[78]



Εικόνα 25. Ο διαφορετικός μηχανισμός θέρμανσης που ακολουθείται κατά τη συμβατική μέθοδο (αριστερά) και τα μικροκύματα (δεξιά)^[81]

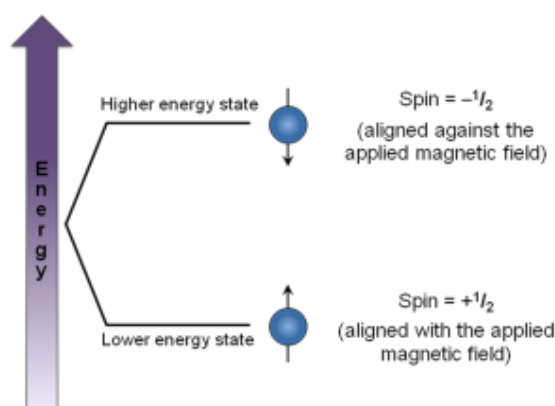
Ο “πράσινος” χαρακτήρας της σύνθεσης μέσω μικροκυματικής ακτινοβολίας είναι αδιαμφισβήτητος: οι αντιδράσεις που πραγματοποιούνται με αυτή την τεχνική είναι φιλικότερες προς το περιβάλλον, σε σύγκριση με αυτές που προκύπτουν μέσω της συμβατικής θέρμανσης, εξαιτίας, τόσο της χαμηλής κατανάλωσης ενέργειας, των ταχύτερων ρυθμών αντίδρασης και των καθαρότερων τελικών προϊόντων, όσο και της απευθείας θέρμανσης του δείγματος, ελαττώνοντας ή ακόμα και καταργώντας τη χρήση διαλυτών, άρα μειώνοντας και τις ποσότητες των παραγόμενων αποβλήτων. Η χρήση μικροκυματικής ακτινοβολίας στη χημική σύνθεση αποτελεί σημαντική καινοτομία, καθώς δίνει στους ερευνητές την ευκαιρία να αναπτύξουν πιο δημιουργικές χημικές αντιδράσεις, να εξετάσουν την ισχύ νέων θεωριών και να αναπτύξουν νέες διεργασίες σε μερικά λεπτά, πράγματα που δεν ήταν εφικτά με τη χρήση κλασικών μεθόδων θέρμανσης. Ακόμη, ο συνδυασμός μικροκυμάτων – ορυκτών ως καταλύτες, χωρίς τη χρήση διαλυτών, παρέχει καθαρές χημικές διεργασίες, με βελτιωμένους ρυθμούς αντίδρασης, υψηλότερες αποδόσεις και μεγαλύτερη εκλεκτικότητα, χαρακτηριστικά που καθιστούν τη μικροκυματική σύνθεση σημαντικό εργαλείο της Πράσινης Χημείας. Τα πλεονεκτήματα αυτής της τεχνολογίας αξιοποιούνται σε συνθέσεις πολλαπλών βημάτων, στην ανακάλυψη νέων φαρμάκων, στη σύνθεση πολυμερών, στη νανοτεχνολογία, αλλά και σε βιοχημικές διεργασίες, ακόμα και σε βιομηχανική κλίμακα.^[78,79]

6. Μέθοδοι ταυτοποίησης

6.1. Φασματοσκοπία Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού (NMR)

Η φασματοσκοπία Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού (Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy – NMR Spectroscopy) αποτελεί μια μη καταστρεπτική αναλυτική τεχνική, που χρησιμοποιείται ευρέως στον ποιοτικό έλεγχο και την έρευνα, για τον προσδιορισμό της καθαρότητας ενός δείγματος, την παρακολούθηση χημικών αντιδράσεων, καθώς και την ταυτοποίηση μοριακών δομών. Ακόμη, μπορεί να λειτουργήσει, τόσο σε στερεή, όσο και σε υγρή κατάσταση, αλλά και να εφαρμοστεί σε μονο-, δι- και πολυδιάστατα πειράματα, παρέχοντας πληροφορίες σχετικά με τη δομή, τη σύνθεση, την καθαρότητα, το μοριακό βάρος και τις ιδιότητες διάχυσης των νανοϋλικών.^[82,84]

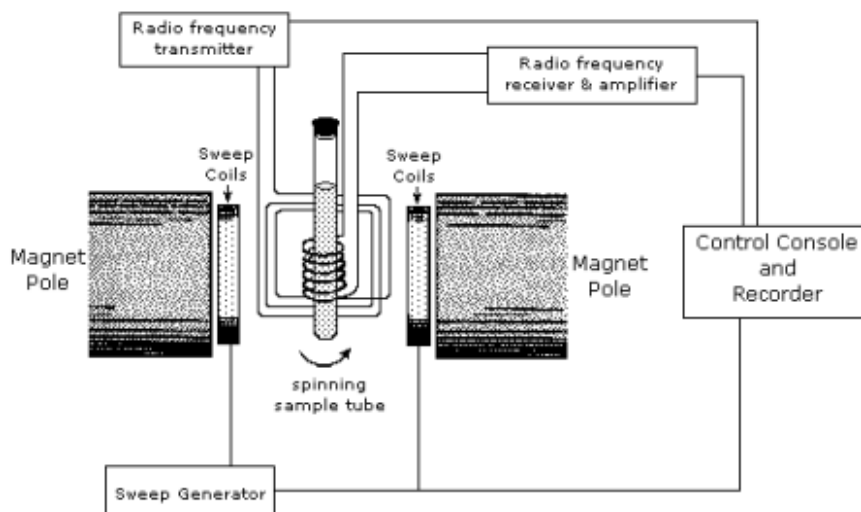
Η αρχή λειτουργίας της στηρίζεται στην αλληλεπίδραση της ύλης με την ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία και την παρατήρηση των τοπικών μαγνητικών πεδίων γύρω από ορισμένους ατομικούς πυρήνες, οι οποίοι μεταβαίνουν από μια κατάσταση spin σε άλλη (εικόνα 26), όταν εκτίθενται σε εξωτερικό μαγνητικό πεδίο. Το σήμα λαμβάνεται, όταν ευαίσθητοι ραδιοδέκτες εντοπίζουν τη διέγερση των πυρήνων, υπό την επίδραση ραδιοκυματικής ακτινοβολίας (10 – 1000 MHz), παρατηρώντας μεταβάσεις ανάμεσα σε αυτές τις καταστάσεις spin, οι οποίες είναι χαρακτηριστικές για κάθε πυρήνα, αλλά και το χημικό του περιβάλλον, δίνοντας έτσι πληροφορίες σχετικά με την ηλεκτρονιακή δομή του μορίου και τις επιμέρους λειτουργικές ομάδες που το απαρτίζουν. Ωστόσο, δεν είναι όλοι οι πυρήνες κατάλληλοι για ανάλυση NMR: αν διαθέτουν περιττό μαζικό ή ατομικό αριθμό και διαθέτουν κβαντικό αριθμό spin, μπορούν να χρησιμοποιηθούν (π.χ. ^1H , ^{13}C , ^{15}N , ^{19}F , ^{29}Si), ενώ τα ισότοπα με ζυγό αριθμό πρωτονίων και νετρονίων είναι ανενεργά για τη μέθοδο NMR (π.χ. ^{12}C και ^{16}O), με τα πιο διαδεδομένα να είναι τα ^1H και ^{13}C . Το γεγονός ότι καθένας από αυτούς τους πυρήνες απορροφά σε συγκεκριμένη συχνότητα, είναι και ο λόγος που σε κάθε ανάλυση NMR μπορεί να εντοπιστεί μόνο ένα ισότοπο τη φορά.^[82,83,84]



Εικόνα 26. Οι διαφορετικές καταστάσεις περιστροφής ενός πυρήνα στο μαγνητικό πεδίο^[83]

Ειδικότερα, η συχνότητα της απορροφούμενης ακτινοβολίας από τον εκάστοτε τύπο πυρήνα δεν είναι πάντοτε σταθερή, καθώς τα ηλεκτρόνια που τον περιβάλλουν μπορεί να οδηγήσουν σε ένα φαινόμενο, που ονομάζεται πυρηνική θωράκιση, όπου το μαγνητικό πεδίο στον πυρήνα μεταβάλλεται (συνήθως μειώνεται). Εκμεταλλευόμενοι αυτή τη διαφοροποίηση του συγκεκριμένου πυρήνα, δηλαδή το γεγονός ότι θα είναι περισσότερο ή λιγότερο θωρακισμένος σε περιβάλλον διαφορετικής ηλεκτρονιακής πυκνότητας (π.χ. δεσμός με μια ηλεκτρονιόφιλη ομάδα ή δεσμοί υδρογόνου), μπορούμε μέσω της φασματοσκοπίας NMR να προσδιορίσουμε τη δομή των προς ανάλυση ενώσεων, καθώς αυτή η διαφοροποίηση θα εκφράζεται ως μεταβολή του μαγνητικού πεδίου γύρω από τον πυρήνα (χημική μετατόπιση) και θα γίνεται αντιληπτή από κατάλληλους αισθητήρες. Αυτές οι μετατοπίσεις συχνότητας είναι αμελητέες (της τάξεως των Hz), σε σύγκριση με τη συχνότητα της ακτινοβολίας που εκπέμπεται στην ανάλυση NMR (της τάξεως των MHz), για το λόγο αυτό οι χημικές μετατοπίσεις σε ένα φάσμα NMR περιγράφονται με τη μονάδα μέτρησης ppm. Επίσης, η χημική μετατόπιση υπολογίζεται ως σχετική διαφορά, χρησιμοποιώντας τη συχνότητα μιας άλλης ένωσης ως αναφορά, π.χ. TMS (tetramethylsilane, $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$).^[83]

Κατά τη λειτουργία των συσκευών NMR, πραγματοποιείται μεταβολή της συχνότητας της εκπεμπόμενης ακτινοβολίας (ραδιοκύματα) σε ένα στενό εύρος, ενώ το δείγμα βρίσκεται εντός σταθερού μαγνητικού πεδίου (τοποθετείται μέσα στο μαγνήτη και περιβάλλεται από υπεραγωγικά πηνία), με τα παραγόμενα σήματα να λαμβάνονται από τον ανιχνευτή, να ερμηνεύονται και να αποστέλλονται στην κεντρική κονσόλα (εικόνα 27).^[83]



Εικόνα 27. Σχηματική αναπαράσταση φασματογράφου NMR

Μια ακόμη ιδιότητα, που επιτρέπει την εξαγωγή σημαντικών πληροφοριών, αναφορικά με τη δομή του προς ανάλυση μορίου, είναι η σύζευξη των spin (spin – spin coupling), ανάμεσα σε NMR – ενεργούς πυρήνες, οι οποίοι όμως δεν είναι χημικά

ταυτόσημοι. Όταν ένας πυρήνας διαταράσσεται ή επηρεάζεται από έναν κοντινό πυρήνα με διαφορετικό spin, οι διαφορετικές αυτές καταστάσεις περιστροφής αλληλεπιδρούν, μέσω των χημικών δεσμών του μορίου, με αποτέλεσμα το φαινόμενο της σύζευξής τους. Στο φάσμα NMR αυτή η αλληλεπίδραση εκφράζεται μέσω διαχωρισμού των κορυφών, δίνοντας άμεσες πληροφορίες, σχετικά με τον τρόπο σύνδεσης των ατόμων στο προς ανάλυση μόριο. Ειδικότερα, ο διαχωρισμός των κορυφών ακολουθεί των κανόνα $n+1$, όπου n ο αριθμός των γειτονικών πυρήνων, με τους οποίους πραγματοποιείται η σύζευξη. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι η πρόσδεση σε μια ισχυρά ηλεκτραρνητική ομάδα, π.χ. οξυγόνο, μπορεί να παρεμποδίσει το φαινόμενο της σύζευξης των spin, καθώς και ότι πυρήνες που παρουσιάζουν ίδια χημική μετατόπιση δεν δημιουργούν διαχωρισμένες κορυφές στο φάσμα NMR. Η διαφορά (σε Hz) μεταξύ των κορυφών, που προκύπτουν από αυτό το διαχωρισμό, ονομάζεται σταθερά σύζευξης (coupling constant, J) και εξαρτάται από την ισχύ του πεδίου που εφαρμόζεται στη συσκευή NMR.^[83]

Το ύψος (ένταση) κάθε κορυφής στο φάσμα NMR, κυρίως στην περίπτωση φασματοσκοπίας NMR πρωτονίου, δίνει πληροφορίες αναφορικά με τον αριθμό των πυρήνων που συμβάλλουν στο σχηματισμό της, ο οποίος υπολογίζεται ολοκληρώνοντας το εμβαδόν της περιοχής κάτω από την κορυφή. Ακόμα και χωρίς τον υπολογισμό του εμβαδού, μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα για τον αριθμό των πυρήνων από τους οποίους σχηματίζονται οι κορυφές, συγκρίνοντας το ύψος τους, π.χ. μια απλή κορυφή που σχετίζεται με 3 H, αναμένεται να φτάσει σε τριπλάσιο ύψος από μια απλή κορυφή που σχετίζεται με 1 H.^[83]

Εκτός από τα πλεονεκτήματα που προσφέρει η φασματοσκοπία NMR στην ταυτοποίηση της δομής ποικίλων χημικών μορίων, εμφανίζει και ορισμένους περιορισμούς, οι οποίοι πολλές φορές καθιστούν δύσκολη ή ακόμα και αδύνατη την εφαρμογή της. Αρχικά, θα πρέπει να υπάρχει σε αφθονία το επιθυμητό ισότοπο προς ανάλυση, διαφορετικά δεν μπορεί να μετρηθεί. Για παράδειγμα, το ισότοπο ^{13}C , που είναι το δραστικό ισότοπο του άνθρακα στη φασματοσκοπία NMR, υπάρχει στη φύση σε ποσοστό 1.1%, το οποίο επαρκεί για τη διεξαγωγή αναλύσεων, σε αντίθεση με το ισότοπο ^{17}O του οξυγόνου, που εμφανίζεται σε ποσοστό 0.035%. Ακόμη, η ευαισθησία των φασματογράφων NMR στηρίζεται στη μαγνητική ροπή του εκάστοτε στοιχείου προς μέτρηση. Αν το στοιχείο αυτό έχει πολύ χαμηλή μαγνητική ροπή, δεν μπορεί να ληφθεί φάσμα NMR, στο οποίο η ένταση των κορυφών θα επαρκεί για ανάλυση.^[83]

6.2. Φασματοσκοπία Υπερύθρου με μετασχηματισμό Fourier (FTIR)

Η φασματοσκοπία υπερύθρου θεωρείται θεμελιώδης τεχνική της αναλυτικής χημείας, με σκοπό τη μελέτη της δομής και την ταυτοποίηση χημικών ενώσεων, μέσω απορρόφησης υπέρυθρης ακτινοβολίας από συγκεκριμένα τμήματα/λειτουργικές ομάδες των μορίων τους. Ακόμη, η λεπτομερής ανάλυση ενός φάσματος υπερύθρου μπορεί να δώσει πληροφορίες σχετικά με τη δομή, τη δυναμική και το άμεσο περιβάλλον των μοριακών συστημάτων που ερευνώνται.^[85]

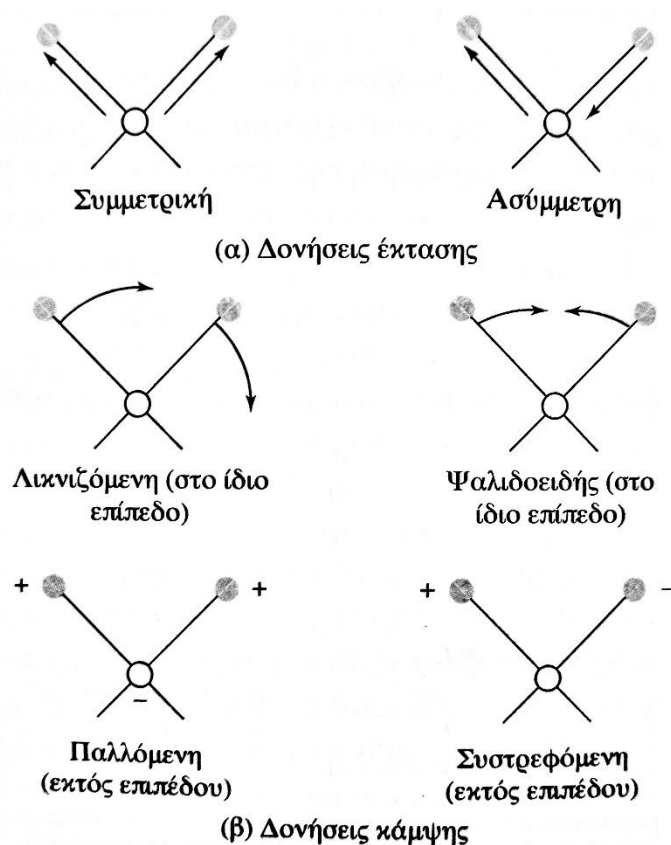
Ειδικότερα, σε αυτό το είδος φασματοσκοπίας το φάσμα κατασκευάζεται βάσει ενεργειακών μεταβολών, που συμβαίνουν ως αποτέλεσμα μεταπτώσεων των μορίων από μια δονητική ή περιστροφική κατάσταση σε μια άλλη, καθώς αυτά ακτινοβολούνται, καταγράφοντας ποια μήκη κύματος απορροφήθηκαν και σε ποιο βαθμό, ενώ υπάρχει και η δυνατότητα παροχής ποσοτικών πληροφοριών, αφού το ποσό της απορροφούμενης ενέργειας είναι συνάρτηση του αριθμού των παρόντων μορίων.^[86,88] Το φάσμα υπερύθρου αποτελεί “δακτυλικό αποτύπωμα” για το δείγμα: οι κορυφές που δημιουργούνται αντιστοιχούν σε συχνότητες δόνησης των δεσμών των ατόμων που ανήκουν στα μόρια του δείγματος, οι οποίες είναι διαφορετικές για κάθε ένωση, αφού είναι διαφορετικός και ο συνδυασμός των ατόμων. Δηλαδή, δύο διαφορετικές ενώσεις δεν μπορούν να παράξουν ακριβώς το ίδιο φάσμα υπερύθρου.^[87]

Οι μονάδες μέτρησης που χρησιμοποιούνται σε ένα φάσμα IR είναι στον άξονα των τεταγμένων η % διαπερατότητα (ή % απορρόφηση στα σύγχρονα φασματοφωτόμετρα) και στον άξονα των τετμημένων ο κυματαριθμός [cm^{-1}], που ορίζεται ως $1/\lambda$ (λ : μήκος κύματος [μm]).^[88] Το ηλεκτρομαγνητικό φάσμα της υπέρυθρης ακτινοβολίας διακρίνεται σε τρεις επιμέρους περιοχές: i) εγγύς (Near Infrared Region, NIR) με εύρος κυματαριθμών $14000 - 4000 \text{ cm}^{-1}$ ($0.78 - 2.5 \mu\text{m}$ μήκος κύματος), η οποία είναι ευαίσθητη σε συνδυασμούς δονήσεων, ii) μέση (Mid Infrared Region, MIR) με εύρος $4000 - 400 \text{ cm}^{-1}$ ($2.5 - 30 \mu\text{m}$) για τη μελέτη των θεμελιωδών δονήσεων και iii) άπω (Far Infrared Region, FIR) με εύρος $400 - 10 \text{ cm}^{-1}$ ($30 - 1000 \mu\text{m}$) κατάλληλη για τη μελέτη περιστροφών.^[87] Η συχνότητα απορρόφησης του εκάστοτε ταλαντούμενου τμήματος του μορίου, εξαρτάται από την ισχύ του χημικού δεσμού (ισχυρότερος δεσμός, εμφανίζει και υψηλότερη συχνότητα συντονισμού), καθώς και από τα ατομικά βάρη των ατόμων που ενώνονται με αυτό το χημικό δεσμό (ελαφρύτερα άτομα εμφανίζουν και υψηλότερη συχνότητα συντονισμού). Ωστόσο, μια λειτουργική ομάδα μπορεί να παρουσιάζει απορρόφηση υπέρυθρης ακτινοβολίας σε διαφορετικές συχνότητες, ανάλογα με τις μεταβολές που συμβαίνουν στον περιβάλλοντα χώρο, επομένως μπορούμε έτσι να συλλέξουμε πληροφορίες και για το περιβάλλον γύρω από τους ταλαντωτές ενός μορίου.^[85]

Η ερμηνεία ενός φάσματος διακρίνεται σε τρεις κατηγορίες, την αναγνώριση, την ανάλυση και την ερμηνεία. Αρχικά, κατά την αναγνώριση απλώς εντοπίζεται ένα ειδικό χαρακτηριστικό ή η μεταβολή του στο φάσμα της ένωσης που μελετάται. Στην ανάλυση

πραγματοποιείται συστηματική και ποσοτική περιγραφή των μεταβολών, οι οποίες συνέβησαν στα χαρακτηριστικά του φάσματος και έχουν ήδη αναγνωριστεί (π.χ. μέθοδοι προσαρμογής των κορυφών, ώστε να αποδοθεί μια τιμή στις κεντρικές συχνότητες, τα εύρη και τα πλάτη τους). Τέλος, στην ερμηνεία κατασκευάζεται μια μοριακή εικόνα, στην οποία έχουν ενσωματωθεί όλα τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά που αναγνωρίστηκαν και αναλύθηκαν. Ακόμη, στην περιοχή του φάσματος $1200 - 600 \text{ cm}^{-1}$ υπάρχουν σημαντικές διαφοροποιήσεις στην κατανομή των κορυφών από ένωση σε ένωση (περιοχή “αποτυπωμάτων”), επομένως, αν αυτή η περιοχή ταιριάζει με την αντίστοιχη ενός φάσματος γνωστής ένωσης, αυτό αποτελεί ισχυρή ένδειξη ταυτοποίησης του μορίου που μελετάται.^[85,88]

Για να μπορέσει ένα μόριο να απορροφήσει υπέρυθρη ακτινοβολία, θα πρέπει να διαθέτει διπολική ροπή, η οποία θα υποστεί μεταβολή κατά την περιστροφική ή δονητική κίνησή του, ώστε το εναλλασσόμενο μαγνητικό πεδίο της ακτινοβολίας να αλληλεπιδράσει με το μόριο. Μεταφορά ενέργειας πραγματοποιείται, όταν η συχνότητα της ακτινοβολίας συμπίπτει με τη συχνότητα κίνησης του μορίου. Στην περίπτωση, όμως, της περιστροφής των ομοπυρηνικών διατομικών μορίων (π.χ. O_2 , N_2 , Cl_2) δεν πραγματοποιείται μεταβολή στη διπολική ροπή, επομένως δεν μπορούν να απορροφήσουν στην υπέρυθρη περιοχή του φάσματος. Οι δύο βασικές μορφές δονήσεων που υπάρχουν είναι οι δονήσεις έκτασης (stretching), όπου η απόσταση των ατόμων μεταβάλλεται συνεχώς κατά μήκος του άξονα του δεσμού τους ([εικόνα 28α](#)), και οι δονήσεις κάμψης (bending), όπου η γωνία μεταξύ δύο δεσμών μεταβάλλεται με τέσσερις διαφορετικούς τρόπους: ψαλιδοειδής (scissoring), λικνιζόμενη (rocking), παλλόμενη (wagging) και συστρεφόμενη (twisting) ([εικόνα 28β](#)). Στην περίπτωση μορίων, που αποτελούνται από περισσότερα από δύο άτομα, είναι πιθανά όλα τα είδη δονήσεων, καθώς και αλληλεπίδραση αυτών (σύζευξη/coupling), όταν οι δονήσεις προέρχονται από άτομα με δεσμούς με ένα κοινό κεντρικό άτομο.^[88]



Εικόνα 28. (α) δονήσεις έκτασης, (β) τα 4 είδη δονήσεων κάμψης, με τα (+) και (-) να δηλώνουν κίνηση από τη σελίδα προς τον αναγνώστη και από τον αναγνώστη προς τη σελίδα αντίστοιχα

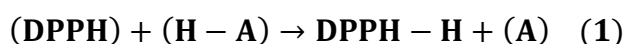
Για τη μέτρηση απορρόφησης υπέρυθρης ακτινοβολίας υπάρχουν διάφοροι τύποι οργάνων (διασποράς, μετασχηματισμού Fourier, μη διασπείροντα), με αυτά που χρησιμοποιούνται περισσότερο να είναι τα φασματοφωτόμετρα με μετασχηματισμό Fourier (FTIR), λόγω της ταχύτητας, των αξιόπιστων αποτελεσμάτων τους, του ευνοϊκού λόγου σήματος προς θόρυβο, καθώς και της ευκολίας χρήσης τους. Ειδικότερα, η ικανότητα ταχείας μέτρησης ασθενών σημάτων, που διαθέτουν τα όργανα μετασχηματισμού Fourier, έχει ως αποτέλεσμα η ακτινοβολία που φτάνει στον ανιχνευτή να έχει μεγαλύτερη ισχύ, συγκριτικά με άλλα όργανα, όπου η ακτινοβολία αναλύεται, οδηγώντας έτσι σε μεγαλύτερο λόγο σήματος προς θόρυβο. Ακόμη, η υψηλή διακριτική τους ικανότητα ($<0.1 \text{ cm}^{-1}$), καθώς και η επαναληψιμότητα ως προς το μήκος κύματος (ιδιαίτερα χρήσιμο, όταν πρέπει να αφαιρεθούν δύο φάσματα σημείο προς σημείο για διόρθωση), καθιστούν τα φασματοφωτόμετρα FTIR κατάλληλα για την ανάλυση πολύπλοκων φασμάτων. Βέβαια, σε ορισμένες περιπτώσεις, που απαιτούνται ταχεία σάρωση και λήψη φασμάτων σε μερικά δευτερόλεπτα, προτιμώνται τα φασματοφωτόμετρα διασποράς, έναντι των FTIR.^[88]

7. Προσδιορισμός αντιοξειδωτικής δράσης

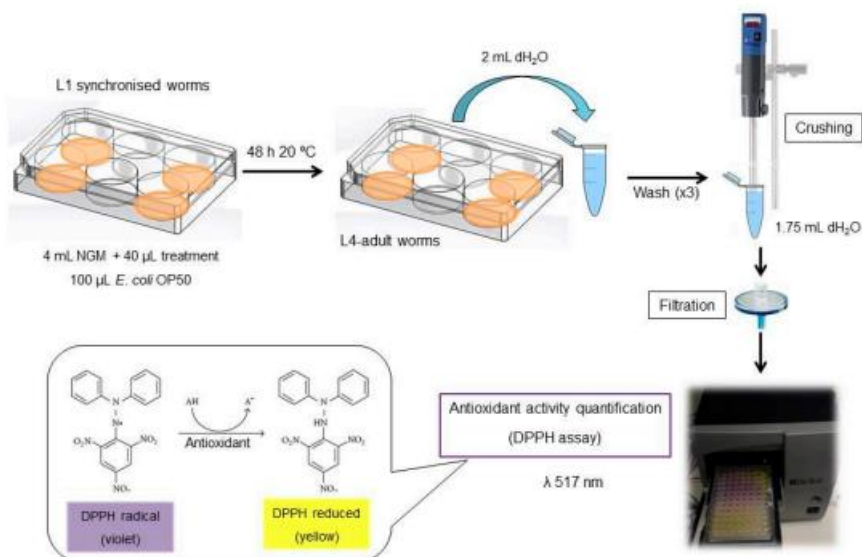
7.1. Μέθοδος DPPH

Η μέθοδος ελευθέρων ριζών DPPH (2,2'-diphenyl-1-picrylhydrazyl) αποτελεί την πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη τεχνική για τον προσδιορισμό της αντιοξειδωτικής δράσης χημικών μορίων, λόγω της απλότητας, της ταχύτητας και του μικρού κόστους της. Έγινε δημοφιλής, κυρίως μέσα από το ερευνητικό έργο του Wendy Brand – Williams και των συνεργατών του^[90], οι οποίοι χρησιμοποίησαν μεθανολικό διάλυμα των ριζών DPPH• (διατίθενται ως έτοιμες σταθερές ρίζες αζώτου), για να μελετήσουν την αντιοξειδωτική δράση συστατικών τροφίμων, μετρώντας την απορρόφηση με φασματοσκοπία UV – Vis των ριζών που είχαν απομείνει στα δείγματα, χωρίς να έχουν αντιδράσει, μέχρι να επιτευχθεί ένα πλατώ ισορροπίας. Καθένα από τα δείγματα απαιτούσε διαφορετικό χρόνο, μέχρι να ολοκληρωθεί πλήρως η αντίδραση, ακόμα και ώρες, με τη μέθοδο σήμερα να έχει απλοποιηθεί, μετρώντας ξανά 30 λεπτά μετά την πρώτη μελέτη.^[89,91]

Σε μορφή σκόνης, η DPPH• είναι σταθερή ελεύθερη ρίζα με κόκκινο χρώμα, όταν όμως αναχθεί, μέσω μεταφοράς ενός υδρογόνου (hydrogen atom transfer – HAT) ή/και μεταφοράς ηλεκτρονίου (single electron transfer – SET) σε αυτή από άλλο συστατικό (DPPH-H), το αντιδρόν μίγμα λαμβάνει κίτρινο χρώμα ([εικόνα 29](#)). Ο βαθμός αποχρωματισμού υποδηλώνει και την ισχύ της αντιοξειδωτικής ικανότητας της ένωσης που μελετάται, όσον αφορά την ικανότητά της να παρέχει υδρογόνα και να απενεργοποιεί τις ελεύθερες ρίζες. Επίσης, εξαιτίας αυτής της χρωματικής μεταβολής, γίνεται χρήση του φασματοφωτομέτρου, προκειμένου να μετρηθεί η αντιοξειδωτική δράση. Η αντίδραση που λαμβάνει χώρα μεταξύ των ελευθέρων ριζών DPPH και του συστατικού ενδιαφέροντος (H-A) μπορεί να αποδοθεί ως εξής (αντίδραση 1, [εικόνα 30](#)):^[89,91,92,93,94]

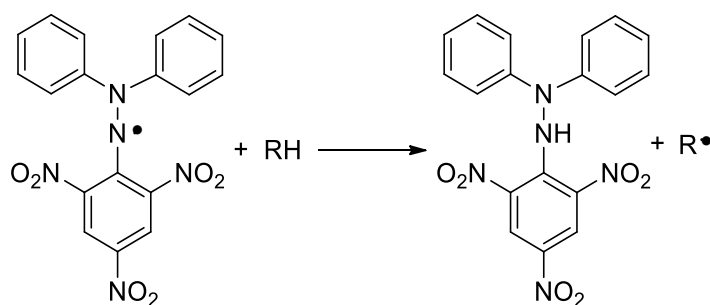


Συνήθως, χρησιμοποιούνται ως πρότυπα αντιοξειδωτικά κάποιες ενώσεις (π.χ. Trolox, ασκορβικό οξύ) για τον υπολογισμό της σχετικής δραστηριότητας των μορίων. Γενικά, τα αποτελέσματα εκφράζονται ως ποσοστό δέσμευσης των ριζών (% Radical Scavenging Activity), όπου $\% \text{RSA} = \frac{\text{Abst}_{=0} - \text{Abst}}{\text{Abst}_{=0}} * 100$ (5) ή μέσω της αντιοξειδωτικής συγκέντρωσης, που προκαλεί μείωση της αρχικής συγκέντρωσης ελευθέρων ριζών κατά 50% (EC₅₀). Η μέθοδος %RSA προτιμάται, έναντι της EC₅₀, καθώς είναι πιο γρήγορη και δεν απαιτεί δεδομένα κινητικών της αντίδρασης.^[89,95]



Εικόνα 29. Ενδεικτικά στάδια μέτρησης αντιοξειδωτικής δράσης μέσω ελευθέρων ριζών DPPH. Το διάλυμα της μελετούμενης ουσίας μεταφέρεται σε ειδικό plate, προστίθεται το διάλυμα DPPH, αναδεύεται και μετράται με φασματοφωτόμετρο UV - Vis (μωβ: ελεύθερες ρίζες DPPH, κίτρινο: DPPH σε ανηγμένη μορφή)^[91]

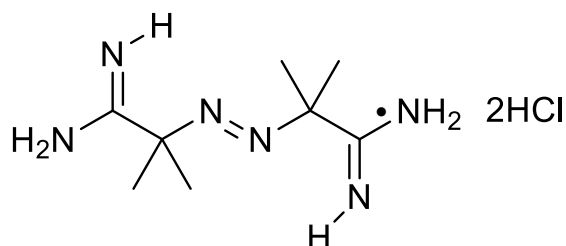
Σημαντικό ρόλο στη δραστηριότητα των μορίων παίζει η στεreoχημεία τους, καθώς μεγάλου μεγέθους υποκαταστάτες δυσχεραίνουν την πρόσβασή τους στις ελεύθερες ρίζες. Σε αρκετές περιπτώσεις οι πολύπλοκες δομές, που απαιτούν και πάνω από ένα στάδιο αντίδρασης με τις ελεύθερες ρίζες, άρα χρειάζονται και μεγαλύτερους χρόνους αντίδρασης, επηρεάζουν το χρήσιμο εύρος απορρόφησης, καθώς η δραστηριότητά τους εξαρτάται με μη γραμικό τρόπο από τη συγκέντρωσή τους. Η μέτρηση της απορρόφησης του διαλύματος που περιέχει ρίζες DPPH και αντιοξειδωτικό πραγματοποιείται σε μήκος κύματος 517 nm.^[89,91]



Εικόνα 30. Η αντίδραση των ριζών DPPH με τα αντιοξειδωτικά συστατικά^[93]

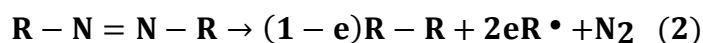
7.2. Μέθοδος AAPH

Η ένωση AAPH (2,2'- azobis(2-amidinopropane) dihydrochloride) ([εικόνα 31](#)) χρησιμοποιείται στην αξιολόγηση της αντιοξειδωτικής ικανότητας των χημικών μορίων. Ειδικότερα, η προκαλούμενη από AAPH οξείδωση του λινολεϊκού οξέος έχει αναπτυχθεί ως μια γρήγορη και αξιόπιστη μέθοδος μέτρησης αντιοξειδωτικής δράσης, στηριζόμενη στην ικανότητα των ενώσεων που μελετώνται να παρεμποδίζουν αυτή την οξείδωση. Με αυτόν τον τρόπο λαμβάνεται μια εικόνα, αναφορικά με το πόσο αποτελεσματικά μπορούν οι αντιοξειδωτικές ενώσεις να παρέχουν προστασία, έναντι της οξείδωσης των λιπιδίων in vitro.^[97]

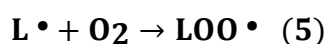
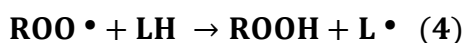
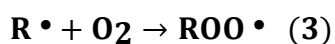


Εικόνα 31. AAPH (2,2'- azobis(2-amidinopropane) dihydrochloride)^[96]

Η έκταση της οξείδωσης του λινολεϊκού οξέος από τις ελεύθερες ρίζες, που παράγονται μέσω του AAPH, καθώς και η παρεμπόδιση της δράσης τους από τις ενώσεις που μελετώνται, μετρώνται με τη βοήθεια φασματοφωτομέτρου UV στα 234 nm, με τα δείγματα να έχουν πρώτα αραιωθεί σημαντικά.^[97] Συγκεκριμένα, παρακολουθείται ο σχηματισμός των υπεροξειδίων διενίων από το AAPH στους 37°C (αντίδραση 2):^[98]

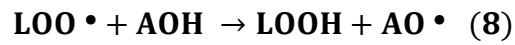


όπου R-N=N-R ο εκκινητής δημιουργίας ριζών και e η αποδοτικότητα παραγωγής ελευθέρων ριζών. Οι παραγόμενες ελεύθερες ρίζες αντιδρούν αμέσως με το οξυγόνο, παράγοντας άλλες ελεύθερες ρίζες (αντίδραση 3), οι οποίες προκαλούν την οξείδωση του λινολεϊκού οξέος (αντιδράσεις 4,5 και 6):



όπου LH το λινολεϊκό οξύ, L• η λινολεϊκή ρίζα και LOOH• η ρίζα λινολεϊκού υπεροξειδίου. Τα αντιοξειδωτικά (AOH) μπορούν να δράσουν ως δότες υδρογόνου και

να σταθεροποιήσουν τις ελεύθερες ρίζες, εμποδίζοντας την οξείδωση του λινολεϊκού οξέος (αντιδράσεις 7 και 8):



Χρησιμοποιώντας κατάλληλα διαλύματα που έχουν παρασκευαστεί (standard, τυφλό, δείγμα αναφοράς), το ποσοστό παρεμπόδισης της οξείδωσης υπολογίζεται με βάση την ακόλουθη εξίσωση:^[97]

$$\% \text{Παρεμπόδιση} = \frac{(\text{Standard} - \text{Τυφλό}) - (\text{Δείγμα αναφοράς} - \text{Δείγμα})}{\text{Standard} - \text{Τυφλό}} * 100 \quad (6)$$

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Όργανα και συσκευές

Στην παράγραφο αυτή παρουσιάζονται ο εξοπλισμός, τα όργανα και οι συσκευές, που χρησιμοποιήθηκαν για την πραγματοποίηση των αντιδράσεων, την παρακολούθηση της πορείας τους, την επεξεργασία των τελικών προϊόντων, τον έλεγχο της καθαρότητάς τους, αλλά και τη μελέτη των ιδιοτήτων τους.

Μέσω χρωματογραφίας λεπτής στιβάδας (Thin Layer Chromatography, TLC) σε πλάκες αλουμινίου, που ήταν επιστρωμένες με Silica gel F254 της εταιρίας Merck, πραγματοποιήθηκε η παρακολούθηση της πορείας των συνθέσεων, καθώς και ο έλεγχος της καθαρότητας των εκάστοτε προϊόντων, χρησιμοποιώντας διάφορες αναλογίες συστήματος διαλυτών PE/EtOAc (πετρελαϊκός αιθέρας/οξικός αιθυλεστέρας). Οι κηλίδες (spots) των χρωματογραφημάτων TLC παρατηρήθηκαν, τόσο στο ορατό φως, όσο και υπό το φωτισμό λάμπας υπεριώδους (UV) ακτινοβολίας στα 254 nm, καθώς και με εμποτισμό σε διάλυμα φωσφομολυβδαινικού οξέος (PMA) αναλογίας 1:2 (αιθανολικό διάλυμα PMA 7% : EtOH).

Για τις αντιδράσεις που πραγματοποιήθηκαν με τη βοήθεια υπερήχων, χρησιμοποιήθηκε η συσκευή υπερήχων probe (άμεσης ακτινοβολήσης) "Vibra – Cell VCX 750" (κατασκευαστής Sonics and Materials Inc) του εργαστηρίου Οργανικής Χημείας.

Για τις αντιδράσεις που πραγματοποιήθηκαν μέσω μικροκυματικής ακτινοβολίας, χρησιμοποιήθηκε η συσκευή "Milestone Start SYNTH – Microwave Synthesis Labstation" του εργαστηρίου Οργανικής Χημείας.

Ο χαρακτηρισμός των συντιθέμενων μορίων και ο έλεγχος της καθαρότητάς τους πραγματοποιήθηκαν μέσω φασματοσκοπίας Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού ^1H NMR και ^{13}C NMR. Τα φάσματα ^1H (πρωτονίου) και ^{13}C (άνθρακα) καταγράφηκαν με τα όργανα Varian Gemini 300 MHz και 600 MHz του Εθνικού Ιδρύματος Ερευνών. Ως διαλύτες χρησιμοποιήθηκαν το δευτεριωμένο διμεθυλοσουλφοξείδιο (DMSO, d_6) και το δευτεριωμένο χλωροφόρμιο (CDCl_3 , d_1). Οι τιμές των χημικών μετατοπίσεων δίνονται σε ppm, ενώ οι τιμές των σταθερών συζεύξεων (J) σε Hz. Οι πολλαπλότητες των σημάτων στα φάσματα ^1H NMR περιγράφονται ως εξής:

- **s** (singlet, απλό)
- **d** (doublet, διπλό)
- **t** (triplet, τριπλό)
- **q** (quartet, τετραπλό)
- **m** (multiplet, πολλαπλό)
- **dd** (doublet of doublets, διπλό διπλών)
- **brs** (broad singlet, ευρύ απλό)

Τα φάσματα υπερύθρου FTIR καταγράφηκαν με χρήση του φασματομέτρου JASCO FT/IR – 4200 (Easton, MD, USA) σε εύρος 4000 – 400 cm⁻¹.

Οι τιμές pH μετρήθηκαν με χρήση του οργάνου “744 pH Meter” (κατασκευαστής Metrohm), η ανάμιξη των υγρών διαλυμάτων, που περιέχονταν σε vials, πραγματοποιήθηκε μέσω της συσκευής vortex “V05 series” (κατασκευαστής “Ibx instruments”), ο αναλυτικός ζυγός που χρησιμοποιήθηκε είχε ακρίβεια τεσσάρων δεκαδικών ψηφίων (μοντέλο “KERN ADJ” της TechnoLab), ενώ ο ζυγός ακριβείας (mg) είχε ακρίβεια τριών δεκαδικών ψηφίων (“PRO 11” Sartorius).

Τα φασματοφωτόμετρα UV-Vis που χρησιμοποιήθηκαν ήταν τα “V – 770” της Jasco και “Epoch 2 microplate reader” της BioTek.

Ο περιστροφικός εξατμιστήρας που χρησιμοποιήθηκε (κατασκευαστής BÜCHI SWITZERLAND) περιελάμβανε τον περιστρεφόμενο ψυκτήρα “Rotavapor R – 114”, το υδατόλουτρο “Waterbath B – 480”, καθώς και την αντλία και το σύστημα ελέγχου “Vacuum Pump V – 710”.

Τέλος, ο προσδιορισμός του σημείου τήξης των στερεών προϊόντων πραγματοποιήθηκε σε ανοιχτούς τριχοδιαμετρικούς σωλήνες, με χρήση της συσκευής Gallenkamp και οι τιμές δεν έχουν διορθωθεί.

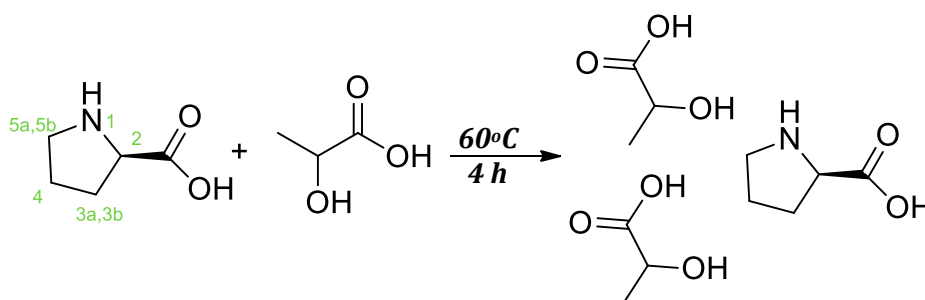
2. Συνθετική πορεία

2.1. Γενική μέθοδος σύνθεσης NaDESs

Προκειμένου να συντεθούν οι βαθέως ευτηκτικοί διαλύτες, ακολουθήθηκε η εξής διαδικασία: επιλέχθηκαν οι χημικές ουσίες, από τις οποίες θα παρασκευαζόταν ο διαλύτης, λειτουργώντας ως HBD και HBA, υπολογίστηκαν οι απαιτούμενες ποσότητες, ώστε να επιτευχθεί η επιθυμητή αναλογία τους στο τελικό μίγμα, ζυγίστηκαν ή/και ογκομετρήθηκαν με τη βοήθεια αναλυτικού ζυγού/πιπέτας και μεταφέρθηκαν σε προζυγισμένη ογκομετρική φιάλη. Έπειτα, η φιάλη τοποθετήθηκε σε ελαιόλουτρο στους 60°C υπό συνεχή ανάδευση με μαγνητάκι, έως ότου επιτευχθεί η δημιουργία του ευτηκτικού μίγματος. Ο τελικός διαλύτης ήταν διαυγής και παραλήφθηκε χωρίς κάποια επεξεργασία, ώστε να χρησιμοποιηθεί απευθείας στις αντιδράσεις σύνθεσης.

2.1.1. Σύνθεση του NaDES Προλίνη – Γαλακτικό οξύ – Νερό

Η σύνθεση του NaDES προλίνη – γαλακτικό οξύ – νερό (Pro:LA:W) ([εικόνα 32](#)) πραγματοποιήθηκε με βάση τη γενική μέθοδο σύνθεσης NaDESs, που περιγράφεται παραπάνω ([Παράγραφος 2.1](#)), με την προλίνη να δρα ως HBA και το γαλακτικό οξύ ως HBD. Τα δύο συστατικά του διαλύτη αναμίχθηκαν σε γραμμομοριακή αναλογία 1:2, με το νερό να προέρχεται από το υδατικό διάλυμα γαλακτικού οξέος που χρησιμοποιήθηκε (περιεκτικότητας 80% w/w), ενώ οι απαιτούμενες ποσότητες φαίνονται στον [πίνακα 3](#):



Εικόνα 32. Αντίδραση σύνθεσης του NaDES προλίνη – γαλακτικό οξύ – νερό αναλογίας 1:2

Πίνακας 3. Οι απαιτούμενες ποσότητες αντιδραστηρίων, όπως υπολογίστηκαν, για τη σύνθεση του NaDES προλίνη - γαλακτικό οξύ - νερό 1:2

	Προλίνη	Γαλακτικό οξύ
Γραμμομοριακή αναλογία	1 eq	2 eq
MW [g/mol]	115.13	90.08
Ποσότητα [g]	4	7.815*
mmol	34.7	69.4

*Χρησιμοποιήθηκε υδατικό διάλυμα γαλακτικού οξέος περιεκτικότητας 80% w/w και η απαιτούμενη μάζα υπολογίστηκε με βάση την πυκνότητά του ($d=1.209$ g/mL)

Αποτίμηση φάσματος ^1H NMR

^1H NMR (600 MHz, DMSO, d_6) δ (ppm) 6.196 (brs, 6H, 5× -OH, -NH), 4.027 (q, $J=6.6$ Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{-CH-}$), 3.844 (t, $J=6.6$ Hz, 1H, H-2), 3.220 – 3.179 (m, 1H, H-5a), 3.094 – 3.051 (m, 1H, H-5b), 2.117 – 2.057 (m, 1H, H-3a), 1.936 – 1.881 (m, 1H, H-3b), 1.841 – 1.704 (m, 2H, H-4), 1.21 (d, $J=7.2$ Hz, 6H, 2× - CH_3)

Αποτίμηση φάσματος ^{13}C NMR

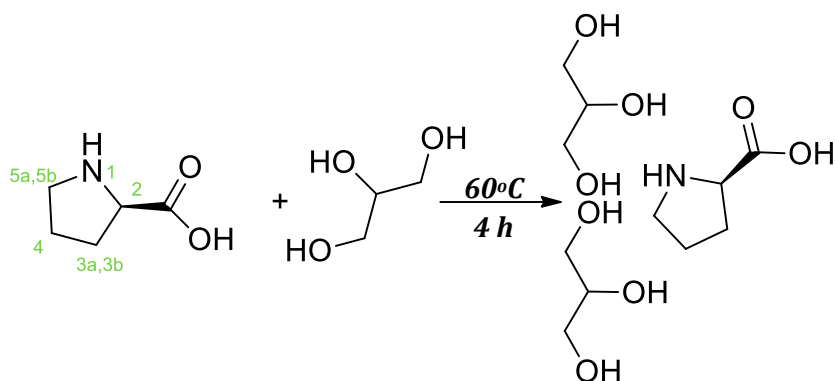
^{13}C NMR (600 MHz, DMSO, d_6) δ (ppm) 176.669, 171.132, 66.007, 60.407, 45.283, 28.966, 23.855, 20.648

Αποτίμηση φάσματος FTIR

IR ν_{max} 3459.67 (O-H stretching, N-H stretching), 2980 (C-H stretching), 1737 (C=O stretching), 1619 (N-H bending), 1367 (C-H bending), 1222 (C-O stretching, C-N stretching), 1130 (C-O stretching, C-N stretching) cm^{-1}

2.1.2. Σύνθεση του NaDES Προλίνη - Γλυκερόλη

Η σύνθεση του NaDES προλίνη - γλυκερόλη (Pro:Gly) ([εικόνα 33](#)) πραγματοποιήθηκε με βάση τη γενική μέθοδο σύνθεσης NaDESs, που περιγράφεται παραπάνω ([Παράγραφος 2.1](#)), με την προλίνη να δρα ως HBA και τη γλυκερόλη ως HBD. Τα δύο συστατικά του διαλύτη αναμίχθηκαν σε γραμμομοριακή αναλογία 1:2, ενώ οι απαιτούμενες ποσότητες φαίνονται στον [πίνακα 4](#):



Εικόνα 33. Αντίδραση σύνθεσης του NaDES προλίνη - γλυκερόλη αναλογίας 1:2

Πίνακας 4. Οι απαιτούμενες ποσότητες αντιδραστηρίων, όπως υπολογίστηκαν, για τη σύνθεση του NaDES προλίνη - γλυκερόλη 1:2

	Προλίνη	Γλυκερόλη
Γραμμομοριακή αναλογία	1 eq	2 eq
MW [g/mol]	115.13	92.10
Ποσότητα [g]	2	3.200
mmol	17.37	34.74

Αποτίμηση φάσματος ^1H NMR

^1H NMR (600 MHz, DMSO, d_6) δ (ppm) 4.519 (brs, 5H, 4× -OH, NH), 3.693 (t, $J=8.4$ Hz, 1H, H-2), 3.425 – 3.398 (m, 2H, 2× -CH₂-CH(-OH)-CH₂-), 3.368 – 3.341 (m, 4H, 2× -CH₂-OH), 3.291 – 3.263 (m, 4H, 2× -CH₂-OH), 3.217 – 3.176 (m, 1H, H-5a), 3.051 – 3.007 (m, 1H, H-5b), 2.062 – 2.002 (m, 1H, H-3a), 1.937 – 1.884 (m, 1H, H-3b), 1.815 – 1.750 (m, 1H, H-4a), 1.731 – 1.660 (m, 1H, H-4b)

Αποτίμηση φάσματος ^{13}C NMR

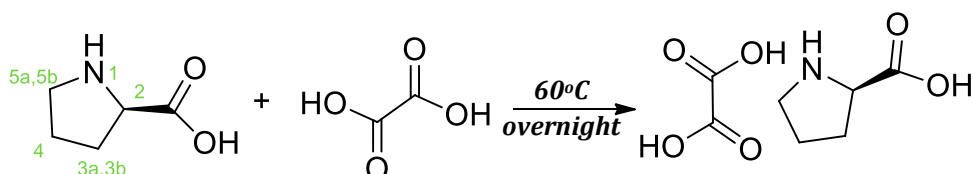
^{13}C NMR (600 MHz, DMSO, d_6) δ (ppm) 170.219, 72.577, 63.116, 60.672, 45.221, 29.009, 23.914

Αποτίμηση φάσματος FTIR

IR ν_{max} 3338 (O-H stretching, N-H stretching), 3012 (C-H stretching), 2969 (C-H stretching), 1737 (C=O stretching), 1621 (N-H bending), 1365 (C-H bending), 1216 (C-O stretching, C-N stretching), 1043 (C-O stretching, C-N stretching) cm^{-1}

2.1.3. Σύνθεση του NaDES Προλίνη - Οξαλικό οξύ

Η σύνθεση του NaDES προλίνη - οξαλικό οξύ (Pro:Ox) (εικόνα 34) πραγματοποιήθηκε με βάση τη γενική μέθοδο σύνθεσης NaDESs, που περιγράφεται παραπάνω (Παράγραφος 2.1), με την προλίνη να δρα ως HBA και το οξαλικό οξύ ως HBD. Τα δύο συστατικά του διαλύτη αναμίχθηκαν σε γραμμομοριακή αναλογία 1:1, ενώ οι απαιτούμενες ποσότητες φαίνονται στον πίνακα 5:



Εικόνα 34. Αντίδραση σύνθεσης του NaDES προλίνη - οξαλικό οξύ 1:1, όπου (1): προλίνη, (2): οξαλικό οξύ και (3):NaDES Pro:Ox

Πίνακας 5. Οι απαιτούμενες ποσότητες αντιδραστηρίων, όπως υπολογίστηκαν, για τη σύνθεση του NaDES προλίνη - οξαλικό οξύ 1:1

	Προλίνη	Οξαλικό οξύ
Γραμμομοριακή αναλογία	1 eq	1 eq
MW [g/mol]	115.13	90.03
Ποσότητα [g]	2	1.564
mmol	17.37	17.37

Αποτίμηση φάσματος ^1H NMR

^1H NMR (600 MHz, DMSO, d_6) δ (ppm) 6.690 (brs, 3H, 2 \times -OH, NH), 4.065 (t, J=7.8 Hz, 1H, H-2), 3.233 – 3.191 (m, 1H, H-5a), 3.158 – 3.104 (m, 1H, H-5b), 2.202 – 2.143 (m, 1H, H-3a), 1.955 – 1.889 (m, 1H, H-3b), 1.876 – 1.769 (m, 2H, H-4)

Αποτίμηση φάσματος ^{13}C NMR

^{13}C NMR (600 MHz, DMSO, d_6) δ (ppm) 171.025, 164.349, 59.562, 45.254, 28.563, 23.548

Αποτίμηση φάσματος FTIR

IR ν_{max} 3544 (O-H stretching), 2991 (C-H stretching), 1737 (C=O stretching), 1625 (N-H bending), 1373 (C-H bending), 1228 (C-O stretching, C-N stretching) cm^{-1}

2.1.4. Χαρακτηρισμός των NaDESs

Όσον αφορά τα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά των NaDESs που συντέθηκαν, μετρήθηκαν το pH, η πολικότητα και το ιξώδες τους στους 25°C, καθώς παίζουν καθοριστικό ρόλο στη δράση των DESs ως διαλύτες, αλλά και καταλύτες, ενώ για λόγους σύγκρισης πραγματοποιήθηκε μέτρηση των ίδιων φυσικοχημικών ιδιοτήτων για το νερό και την αιθανόλη.

i) pH

Για τη μέτρηση του pH των NaDESs, αρχικά βαθμονομήθηκε το πεχάμετρο χρησιμοποιώντας δύο πρότυπα διαλύματα (buffers) με pH=4 και pH=7. Έπειτα, πραγματοποιήθηκε καθαρισμός του ηλεκτροδίου με απιονισμένο νερό και στη συνέχεια αυτό τοποθετήθηκε στο δοχείο που περιείχε το NaDES, μέχρι να σταθεροποιηθεί η ένδειξη του οργάνου.

ii) Πολικότητα

Για τη μέτρηση της πολικότητας των NaDESs, χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος του διαλυτοχρωμισμού (solvatochromism), δηλαδή του φαινομένου μεταβολής του χρώματος που παρατηρείται, όταν μια διαλυμένη ουσία διαλύεται σε διαφορετικούς διαλύτες, εξαιτίας των διαφορετικών ηλεκτρονιακών αλληλεπιδράσεων που λαμβάνουν χώρα ανάμεσα στην ουσία και τον εκάστοτε διαλύτη. Στη συγκεκριμένη περίπτωση, η ουσία που χρησιμοποιήθηκε ονομάζεται 'ερυθρό του Νείλου' (Nile red dye) και επιλέχθηκε εξαιτίας της ευρείας εφαρμογής της στη μελέτη της επίδρασης της δομής των DESs στην πολικότητά τους. Η ένωση αυτή παρουσιάζει βαθυχρωμία (bathochromic shift) σε πολικούς διαλύτες και υψοχρωμία (hypsochromic shift) σε μη πολικούς διαλύτες.

Αρχικά, ο διαλυτοχρωμικός ανιχνευτής διαλύθηκε σε απόλυτη αιθανόλη, με τελική συγκέντρωση 0.1 mM. Σε κυψελίδα 1 mm προστέθηκε κατάλληλη ποσότητα από το NaDES (~2 mL), ώστε να μετρηθεί η απορρόφησή του με φασματοφωτόμετρο UV - Vis στα 400 - 700 nm (τυφλό δείγμα). Έπειτα, προστέθηκε στο διαλύτη κατάλληλη ποσότητα από το διαλυτοχρωμικό ανιχνευτή (30 - 70 μL), το μίγμα αναδεύτηκε πολύ καλά και στη συνέχεια μετρήθηκε η μέγιστη απορρόφησή του (λ_{max}) στα 400 - 700 nm μέσω φασματοφωτομέτρου UV-Vis, η οποία χρησιμοποιήθηκε στον υπολογισμό της ενέργειας μοριακής μεταβίβασης, E_{NR} (molar transition energies), με βάση την ακόλουθη εξίσωση:^[99,100]

$$E_{NR} \left(\frac{\text{kcal}}{\text{mol}} \right) = \frac{28.591}{\lambda_{max}} \quad (7)$$

Διαλύτες με υψηλή πολικότητα, οδηγούν σε υψηλότερες τιμές λ_{\max} της βαφής, άρα χαμηλότερες τιμές E_{NR} .

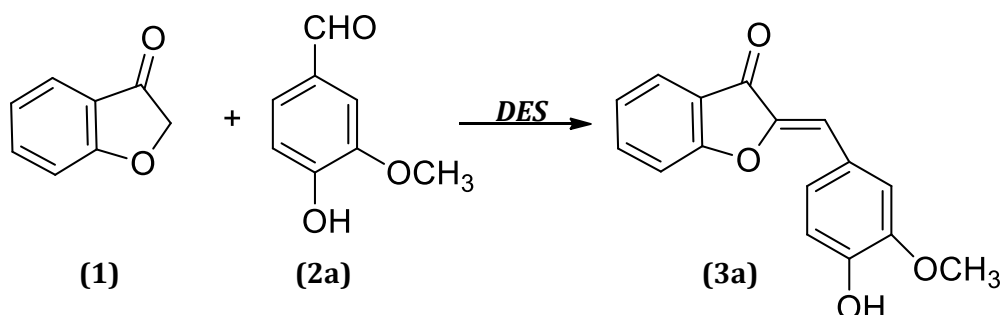
iii) Ιξώδες

Για τη μέτρηση του ιξώδους των συντιθέμενων NaDESSs, χρησιμοποιήθηκαν 6.7 mL από κάθε διαλύτη, επιλέγοντας την κατάλληλη ταχύτητα περιστροφής του τaráκτρου της συσκευής. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν σε θερμοκρασία 25°C.

2.2. Ανάπτυξη μεθοδολογίας σύνθεσης ωρονών με συμπύκνωση Knoevenagel

2.2.1. Αντίδραση - μοντέλο

Ως αντίδραση - μοντέλο για την ανάπτυξη της μεθοδολογίας σύνθεσης ωρονών με συμπύκνωση Knoevenagel θεωρήθηκε η ακόλουθη:



όπου **(1)**: benzofuranone, **(2a)**: vanillin και **(3a)**: 4'-hydroxy-3'-methoxyaurone. Ειδικότερα, η αντίδραση - μοντέλο πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας, τόσο τα διαφορετικά NaDESSs που παρασκευάστηκαν (Pro:LA:W, Pro:Gly και Pro:Ox), όσο και διαφορετικούς τρόπους θέρμανσης (συμβατικά, με χρήση υπερήχων και με μικροκύματα), με μοριακή αναλογία αντιδρώντων **(1)** και **(2a)** ίση με 1:1.

2.2.2. Πραγματοποίηση αντίδρασης με συμβατική θέρμανση

Αρχικά, η αντίδραση πραγματοποιήθηκε με συμβατική θέρμανση, χρησιμοποιώντας κάθε φορά και διαφορετικό NaDESSs από αυτά που συντέθηκαν, ώστε να διαπιστωθεί ποιος διαλύτης οδηγεί σε μεγαλύτερη απόδοση τελικού προϊόντος. Σε καθεμία από αυτές τις αντιδράσεις χρησιμοποιήθηκαν ισομοριακές ποσότητες αντιδρώντων και περίπου 1 g από τον εκάστοτε διαλύτη ([πίνακας 6](#)).

Πίνακας 6. Οι απαιτούμενες ποσότητες αντιδραστηρίων, όπως υπολογίστηκαν, για τη διεξαγωγή της αντίδρασης – μοντέλο με τρεις διαφορετικούς NaDESs και συμβατική θέρμανση

	Benzofuranone	Vanillin
Γραμμομοριακή αναλογία	1 eq	1 eq
MW [g/mol]	134.15	152.15
Ποσότητα [mg]	60	68
mmol	0.447	0.447

Σε σφαιρική φιάλη τοποθετήθηκαν ισομοριακές ποσότητες βενζοφουρανόνης (**1**) και βανιλίνης (**2α**) και ~ 1 g από τον εκάστοτε NaDES. Το μίγμα αφέθηκε στους 60°C, υπό ανάδευση με μαγνητάκι και reflux, σε αδρανή ατμόσφαιρα (χρήση αερίου N₂) για 24 ώρες. Η πορεία της αντίδρασης, καθώς και η καθαρότητα του τελικού προϊόντος παρακολουθούνταν με TLC και αναλογία κινητής φάσης PE:EtOAc 9:1. Μετά το πέρας της αντίδρασης προστέθηκε στη σφαιρική φιάλη μικρή ποσότητα απιονισμένου νερού και το προϊόν καταβυθίστηκε ως στερεό. Η παραλαβή του προϊόντος έγινε μέσω διήθησης υπό κενό και το προϊόν παραλήφθηκε σε μορφή στερεού πορτοκαλί χρώματος.

Από την παραπάνω πειραματική διαδικασία προέκυψε, ότι η μεγαλύτερη απόδοση τελικού προϊόντος επιτυγχάνεται, όταν χρησιμοποιείται ο διαλύτης Pro:Gly 1:2 ([Αποτελέσματα – Παράγραφος 2](#)). Επομένως, η επίδραση των διαφορετικών τεχνικών θέρμανσης στην απόδοση της αντίδρασης – μοντέλο ερευνήθηκε, χρησιμοποιώντας το συγκεκριμένο NaDES για τη διεξαγωγή της.

2.2.3. Πραγματοποίηση αντίδρασης με υπερήχους

Για την πραγματοποίηση της αντίδρασης – μοντέλο μεταξύ των αντιδρώντων (**1**) και (**2α**) σε μοριακή αναλογία 1:1, χρησιμοποιώντας το διαλύτη Pro:Gly 1:2 και θέρμανση με υπερήχους, χρησιμοποιήθηκαν περίπου 1.5 g διαλύτη, ενώ οι απαιτούμενες ποσότητες αντιδραστηρίων φαίνονται στον [πίνακα 7](#).

Πίνακας 7. Οι απαιτούμενες ποσότητες αντιδραστηρίων, όπως υπολογίστηκαν, για τη διεξαγωγή της αντίδρασης – μοντέλο με NaDESs Pro:Gly 1:2 και υπερήχους

	Benzofuranone	Vanillin
Γραμμομοριακή αναλογία	1 eq	1 eq
MW [g/mol]	134.15	152.15
Ποσότητα [mg]	100	113.4
mmol	0.745	0.745

Αρχικά, σε ένα vial των 10 mL ζυγίστηκαν οι απαιτούμενες ποσότητες των αντιδραστηρίων και του διαλύτη. Το vial μεταφέρθηκε στη συσκευή υπερήχων, ώστε να πραγματοποιηθεί η αντίδραση.

Οι παράμετροι λειτουργίας της συσκευής ορίστηκαν ως εξής:

- Ισχύς: 30% (120 W)
- Διάρκεια λειτουργίας (μεταξύ των παύσεων): 2 min
- Παλμός: 9" on, 2" off

Στη συνέχεια, το vial τοποθετήθηκε μέσα σε παγόλουτρο, ώστε να προστατευτεί από την απότομη αύξηση της θερμοκρασίας, που παρατηρείται κατά τη λειτουργία των υπερήχων, αλλά και για να μην επηρεαστεί αρνητικά η πορεία της αντίδρασης.

Η πορεία της αντίδρασης, καθώς και η καθαρότητα του τελικού προϊόντος παρακολουθήθηκαν με TLC και αναλογία κινητής φάσης PE:EtOAc 9:1. Μετά το πέρας της αντίδρασης, στο vial προστέθηκε μικρή ποσότητα απιονισμένου νερού και το προϊόν καταβυθίστηκε ως στερεό. Το προϊόν παραλήφθηκε σε μορφή στερεού πορτοκαλί χρώματος μέσω διήθησης υπό κενό.

2.2.4. Πραγματοποίηση αντίδρασης με μικροκύματα

Για την πραγματοποίηση της αντίδρασης – μοντέλο μεταξύ των αντιδρώντων **(1)** και **(2a)** σε μοριακή αναλογία 1:1, χρησιμοποιώντας το διαλύτη Pro:Gly 1:2 και θέρμανση με μικροκύματα, χρησιμοποιήθηκαν περίπου 1.5 g διαλύτη, ενώ οι απαιτούμενες ποσότητες αντιδραστηρίων φαίνονται στον [πίνακα 8](#).

Πίνακας 8. Οι απαιτούμενες ποσότητες αντιδραστηρίων, όπως υπολογίστηκαν, για τη διεξαγωγή της αντίδρασης – μοντέλο με NaDESs Pro:Gly 1:2 και μικροκύματα

	Benzofuranone	Vanillin
Γραμμομοριακή αναλογία	1 eq	1 eq
MW [g/mol]	134.15	152.15
Ποσότητα [mg]	100	113.4
mmol	0.745	0.745

Σε ειδικό σκεύος quartz προστέθηκαν η κατάλληλη ποσότητα διαλύτη και οι απαιτούμενες ποσότητες των αντιδραστηρίων και το σκεύος μεταφέρθηκε στη συσκευή μικροκυμάτων, ώστε να πραγματοποιηθεί η αντίδραση.

Οι παράμετροι λειτουργίας της συσκευής ορίστηκαν ως εξής:

- $T_1 = 70^\circ\text{C}$, $T_2 = 70^\circ\text{C}$ και $E = 150\text{ W}$
- Παράμετρος ελέγχου: η θερμοκρασία T_2

- Χρόνος θέρμανσης του μίγματος: 5 min
- Χρόνος αντίδρασης: 20 min
- Χρόνος ψύξης του μίγματος: 5 min
- Ανάδευση: 50%

όπου T_1 : η θερμοκρασία του θερμοστοιχείου, όταν είναι εμβαπτισμένο στο αντιδρόν μίγμα και T_2 : η θερμοκρασία περιβάλλοντος μέσα στο quartz.

Η πορεία της αντίδρασης, καθώς και η καθαρότητα του τελικού προϊόντος παρακολούθηθηκαν με TLC και αναλογία κινητής φάσης PE:EtOAc 9:1. Μετά το πέρας της αντίδρασης, προστέθηκε μικρή ποσότητα απιονισμένου νερού προς καταβύθιση στερεού. Η παραλαβή του προϊόντος έγινε μέσω διήθησης υπό κενό ως κόκκινο στερεό.

2.2.5. Επιλογή βέλτιστων συνθηκών

Αρχικά, παρατηρήθηκε ότι χρησιμοποιώντας υπερήχους και μικροκύματα, έναντι της συμβατικής θέρμανσης, για την πραγματοποίηση της αντίδρασης – μοντέλο, ο απαιτούμενος χρόνος αντίδρασης μειώθηκε σημαντικά (σε λεπτά, αντί για ώρες). Ωστόσο, η υψηλότερη απόδοση επιτεύχθηκε στην περίπτωση της θέρμανσης με υπερήχους ([Αποτελέσματα – Παράγραφος 2](#)). Επομένως, ως βέλτιστες συνθήκες διεξαγωγής της αντίδρασης σύνθεσης ωρονών, μέσω συμπύκνωσης μιας βενζοφουρανόνης και μιας αλδεΐδης με αντίδραση Knoevenagel, βρέθηκε ότι είναι αυτές στις οποίες χρησιμοποιούνται ο **NaDES Pro:Gly 1:2 ως διαλύτης (και καταλύτης)** και οι **υπέρηχοι ως τεχνική θέρμανσης με αναλογία αντιδρώντων 1:1** (0.75 mmol) και **περίπου 1.5 g NaDES** (αναλογία 2 g NaDES/mmol αντιδρώντων).

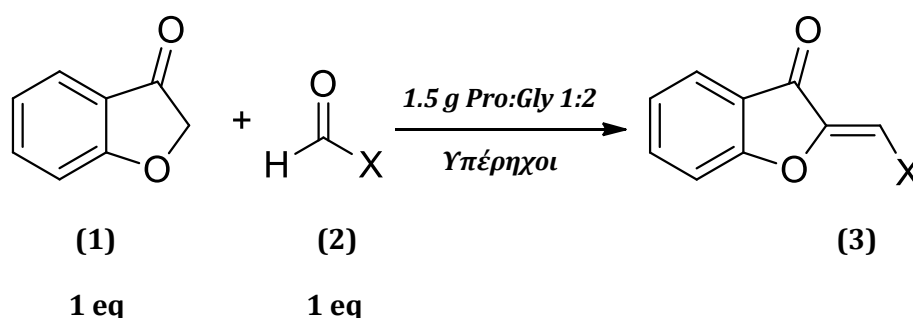
2.3. Ανακύκλωση και επαναχρησιμοποίηση διαλύτη

Προκειμένου να ενισχυθεί ο “πράσινος” χαρακτήρας της διεργασίας, εξετάστηκε η ανακύκλωση και επαναχρησιμοποίηση του διαλύτη Pro:Gly 1:2 μέσω της αντίδρασης μοντέλο. Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε υπό τις βέλτιστες συνθήκες, που αναφέρθηκαν στην παράγραφο 2.2.5, ενώ για τη λειτουργία της συσκευής υπερήχων, αλλά και την επεξεργασία του τελικού προϊόντος ακολουθήθηκε η πειραματική διαδικασία που περιγράφηκε στην παράγραφο 2.2.3. Η διαδικασία της ανάκτησης ξεκίνησε μετά το πέρας της πρώτης αντίδρασης. Πιο συγκεκριμένα, μετά τη διήθηση του μίγματος της αντίδρασης, το διήθημα (η υδατική φάση) συλλέγεται και εξατμίζεται. Ο DES ανακτάται και χρησιμοποιείται εκ νέου σε ίδιας μορφής αντίδραση. Συνολικά, η διαδικασία της ανακύκλωσης και επαναχρησιμοποίησης του DES επιτεύχθηκε έως και 6 φορές.

Κατά τη διάρκεια των επαναλήψεων, η καθαρότητα, τόσο των προϊόντων, όσο και του επαναχρησιμοποιούμενου διαλύτη, παρακολουθούνταν μέσω ^1H NMR. Οι επαναλήψεις συνεχίστηκαν, έως ότου το προϊόν και ο διαλύτης, που είχε ανακτηθεί, δεν είχαν υψηλή καθαρότητα.

2.4. Γενική μέθοδος σύνθεσης ωρονών (μέσω βελτιστοποιημένης συνθετικής οδού)

Προκειμένου να γενικευθεί η μεθοδολογία σύνθεσης ωρονών, που αναπτύχθηκε παραπάνω, η αντίδραση συμπύκνωσης Knoevenagel πραγματοποιήθηκε ανάμεσα στη βενζοφουρανόνη και ένα πλήθος αλδευδών, σε ισομοριακές ποσότητες υπό τις βέλτιστες συνθήκες που αναπτύχθηκαν στην παράγραφο 2.2.5. Η γενική μορφή της αντίδρασης, καθώς και οι συνθήκες πραγματοποίησής της φαίνονται στην [εικόνα 35](#).

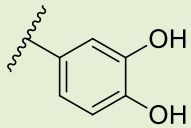
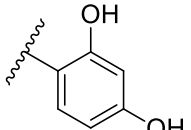
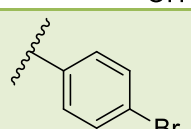
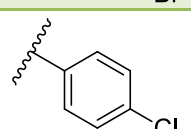
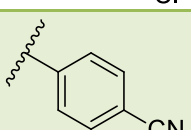
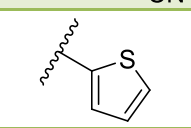


Εικόνα 35. Η γενική μορφή της αντίδρασης σύνθεσης ωρονών με συμπύκνωση Knoevenagel, ακολουθώντας τη βελτιστοποιημένη μεθοδολογία, όπου (1): βενζοφουρανόνη, (2) αλδεύδη (με υποκαταστάτη X) και (3): ωρόνη

Τα διαφορετικά είδη υποκαταστατών (X) των αλδευδών που χρησιμοποιήθηκαν, καθώς και το μοριακό τους βάρος, παρουσιάζονται στον [πίνακα 9](#):

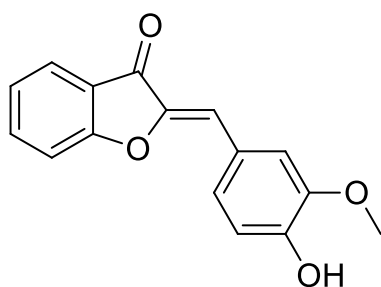
Πίνακας 9. Οι διαφορετικοί υποκαταστάτες (X) των αλδευδών και τα μοριακά βάρη τους

Υποκαταστάτης X	Αλδεύδη	MW [g/mol]
	4'-Hydroxy-3'-methoxybenzaldehyde (2a)	152.15
	3'-Methoxybenzaldehyde (2b)	136.15

	3',4'-Dihydroxybenzaldehyde (2c)	138.12
	2',4'-Dihydroxybenzaldehyde (2d)	138.12
	4-Bromobenzaldehyde (2e)	185.02
	4-Chlorobenzaldehyde (2f)	140.57
	4-Cyanobenzaldehyde (2g)	131.13
	2-Thiophen-carboxaldehyde (2h)	112.15

Παρακάτω φαίνονται οι ωρόνες που παράχθηκαν και η απόδοση της εκάστοτε αντίδρασης σε προϊόν, η αποτίμηση των ^1H NMR φασμάτων τους, καθώς και το Μοριακό Βάρος και το σημείο τήξεώς τους:

(3a) 4'-Hydroxy-3'-methoxyaurone



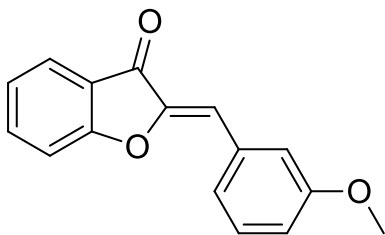
Η σύνθεση της ένωσης **(3a)** πραγματοποιήθηκε ακολουθώντας τη γενική βελτιστοποιημένη μέθοδο που αναφέρθηκε παραπάνω. Στο vial προστέθηκαν 0.75 mmol βενζοφουρανόνης (100 mg) **(1)**, 0.75 mmol βανιλίνης (113.4 mg) **(2a)** και περίπου 1.5 g NaDES Pro:Gly 1:2. Το μίγμα ακτινοβολήθηκε με υπερήχους για 16 min. Το τελικό προϊόν μετά την επεξεργασία παραλήφθηκε ως πορτοκαλί στερεό.

Μοριακός τύπος: $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{O}_4$
Μοριακό Βάρος: 268.26 g/mol

Σημείο τήξεως: 199 – 200°C
Απόδοση αντίδρασης: 76% (150.9 mg)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , d_1) δ (ppm) 7.816 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, H-4), 7.649 (t, $J=8.1$ Hz, 1H, H-6), 7.503 – 7.482 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.320 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, H-7), 7.222 (t, $J=7.5$ Hz, 1H, H-5), 7.005 (d, $J=8.7$ Hz, 1H, H-5'), 6.871 (s, 1H, H-10), 5.981 (s, 1H, -OH), 3.996 (s, 3H, -OCH₃)

(3b) 3'-Methoxyaurone



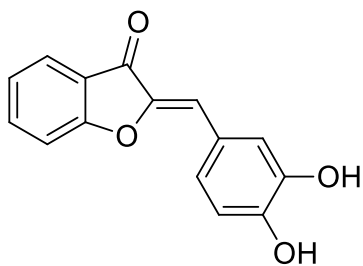
Η σύνθεση της ένωσης **(3b)** πραγματοποιήθηκε ακολουθώντας τη γενική βελτιστοποιημένη μέθοδο που αναφέρθηκε παραπάνω. Στο vial προστέθηκαν 0.75 mmol βενζοφουρανόνης (100 mg) **(1)**, 0.75 mmol 3-μεθοξυβενζαλδεΐδης (101.43 mg) **(2b)** και περίπου 1.5 g NaDES Pro:Gly 1:2. Το μίγμα ακτινοβολήθηκε με υπερήχους για 18 min. Το τελικό προϊόν μετά την επεξεργασία παραλήφθηκε ως καφέ στερεό. Πραγματοποιήθηκε ανακρυστάλλωσή του με MeOH/DCM, ώστε να αυξηθεί η καθαρότητά του.

Μοριακός τύπος: C₁₆H₁₁O₃
Μοριακό Βάρος: 252.26 g/mol

Σημείο τήξεως: 114 – 117°C
Απόδοση αντίδρασης: 14% (26.1 mg)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, d₁) δ (ppm) 7.814 (d, J=7.8 Hz, 1H, H-4), 7.665 (t, J=7.5 Hz, 1H, H-6), 7.511 – 7.493 (m, 2H, H-2', H-4'), 7.406 – 7.321 (m, 2H, H-6', H-5), 7.230 (t, 1H, H-5'), 6.973 (dd, J=8.1, 1.2 Hz, 1H, H-7), 6.872 (s, 1H, H-10), 3.887 (s, 3H, -OCH₃)

(3c) 3',4'-Dihydroxyaurone



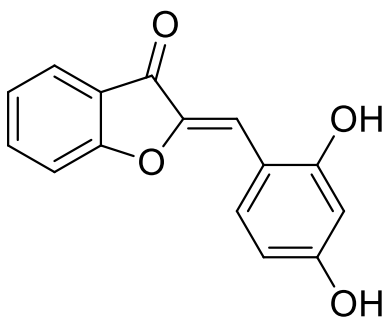
Η σύνθεση της ένωσης **(3c)** πραγματοποιήθηκε ακολουθώντας τη γενική βελτιστοποιημένη μέθοδο που αναφέρθηκε παραπάνω. Στη σφαιρική φιάλη προστέθηκαν 0.45 mmol βενζοφουρανόνης (60 mg) **(1)**, 0.45 mmol 3,4-διυδροξυβενζαλδεΐδης (61.7 mg) **(2c)** και περίπου 0.7 g NaDES Pro:Gly 1:2. Το τελικό προϊόν μετά την επεξεργασία παραλήφθηκε ως πορτοκαλί στερεό.

Μοριακός τύπος: C₁₅H₉O₄
Μοριακό Βάρος: 254.24 g/mol

Σημείο τήξεως: 217 – 221°C
Απόδοση αντίδρασης: 76% (86.6 mg)

¹H NMR (300 MHz, DMSO, d₆) δ (ppm) 9.595 (brs, 2H, 2× -OH), 7.811 – 7.769 (m, 2H, H-4, H-6), 7.536 – 7.508 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.334 – 7.283 (m, 2H, H-5, H-5'), 6.863 (d, J=8.4 Hz, 1H, H-7), 6.823 (s, 1H, H-10)

(3d) 2',4'-Dihydroxyaurone



Η σύνθεση της ένωσης **(3d)** πραγματοποιήθηκε ακολουθώντας τη γενική βελτιστοποιημένη μέθοδο που αναφέρθηκε παραπάνω. Στο vial προστέθηκαν 0.75 mmol βενζοφουρανόνης (100 mg) **(1)**, 0.75 mmol 2,4-διυδροξυβενζαλδεΰδης (102.9 mg) **(2d)** και περίπου 1.5 g NaDES Pro:Gly 1:2. Το μίγμα ακτινοβολήθηκε με υπερήχους για 20 min. Το τελικό προϊόν μετά την επεξεργασία παραλήφθηκε ως πορτοκαλί στερεό. Πραγματοποιήθηκε ανακρυστάλλωσή του με εξάνιο/EtOAc (Ethyl Acetate), ώστε να αυξηθεί η καθαρότητά του.

Μοριακός τύπος: C₁₅H₉O₄

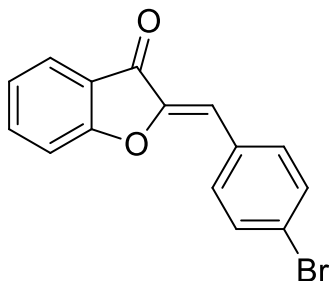
Μοριακό Βάρος: 254.24 g/mol

Σημείο τήξεως: 205 – 208°C

Απόδοση αντίδρασης: 65% (122.9 mg)

¹H NMR (300 MHz, DMSO, d₆) δ (ppm) 8.033 (d, J=9 Hz, 1H, H-4), 7.753 (s, 2H, H-6, H-6'), 7.533 (d, J=8.4 Hz, 1H, H-5'), 7.289 (t, J=7.5 Hz, 1H, H-5), 7.221 (s, 1H, H-3'), 6.442 (s, 2H, H-7, H-10)

(3e) 4'-Bromoaurone



Η σύνθεση της ένωσης **(3e)** πραγματοποιήθηκε ακολουθώντας τη γενική βελτιστοποιημένη μέθοδο που αναφέρθηκε παραπάνω. Στο vial προστέθηκαν 0.75 mmol βενζοφουρανόνης (100 mg) **(1)**, 0,75 mmol 4-βρομοβενζαλδεΰδης (137.8 mg) **(2e)** και περίπου 1.5 g NaDES Pro:Gly 1:2. Το μίγμα ακτινοβολήθηκε με υπερήχους για 20 min. Το τελικό προϊόν μετά την επεξεργασία παραλήφθηκε ως καφέ στερεό.

Μοριακός τύπος: C₁₅H₉O₂Br

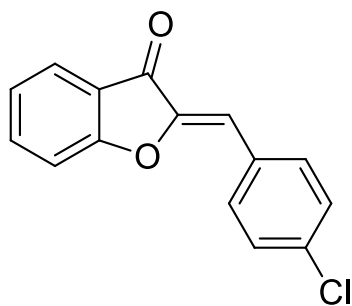
Μοριακό Βάρος: 301.13 g/mol

Σημείο τήξεως: 162 – 165°C

Απόδοση αντίδρασης: 57% (128.5 mg)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, d₁) δ (ppm) 7.820 – 7.768 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.673 (t, J=7.5 Hz, 1H, H-6), 7.583 (d, J=8.4 Hz, 2H, H-3', H-5'), 7.336 (d, J=7.8 Hz, 2H, H-4, H-7), 7.236 – 7.211 (m, 1H, H-5), 6.814 (s, 1H, H-10)

(3f) 4'-Chloroaurone



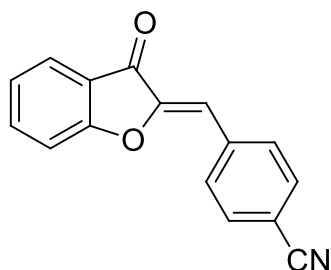
Η σύνθεση της ένωσης **(3f)** πραγματοποιήθηκε ακολουθώντας τη γενική βελτιστοποιημένη μέθοδο που αναφέρθηκε παραπάνω. Στο vial προστέθηκαν 0.75 mmol βενζοφουρανόνης (100 mg) **(1)**, 0.75 mmol 4-χλωροβενζαλδεΰδης (104.7 mg) **(2f)** και περίπου 1.5 g NaDES Pro:Gly 1:2. Το μίγμα ακτινοβολήθηκε με υπερήχους για 20 min. Το τελικό προϊόν μετά την επεξεργασία παραλήφθηκε ως καφεκόκκινο στερεό.

Μοριακός τύπος: C₁₅H₉O₂Cl
Μοριακό Βάρος: 256.68 g/mol

Σημείο τήξεως: 150 – 153°C
Απόδοση αντίδρασης: 71% (135.4 mg)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, d₁) δ (ppm) 7.85 (d, J=8.7 Hz, 2H, H-2', H-6'), 7.807 (d, J=8.4 Hz, 1H, H-4), 7.67 (t, J=7.5 Hz, 1H, H-6), 7.421 (d, J=8.4 Hz, 2H, H-3', H-5'), 7.333 (d, J=8.1 Hz, 1H, H-7), 7.232 – 7.207 (m, 1H, H-5), 6.829 (s, 1H, H-10)

(3g) 4'-Cyanoaurone



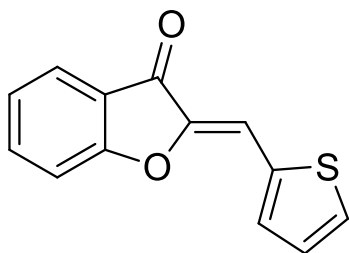
Η σύνθεση της ένωσης **(3g)** πραγματοποιήθηκε ακολουθώντας τη γενική βελτιστοποιημένη μέθοδο που αναφέρθηκε παραπάνω. Στο vial προστέθηκαν 0.75 mmol βενζοφουρανόνης (100 mg) **(1)**, 0.75 mmol 4-κυανοβενζαλδεΰδης (97.7 mg) **(2g)** και περίπου 1.5 g NaDES Pro:Gly 1:2. Το μίγμα ακτινοβολήθηκε με υπερήχους για 20 min. Το τελικό προϊόν μετά την επεξεργασία παραλήφθηκε ως καφέ στερεό.

Μοριακός τύπος: C₁₅H₉O₂CN
Μοριακό Βάρος: 247.25 g/mol

Σημείο τήξεως: 123 – 135°C
Απόδοση αντίδρασης: 65% (119.5 mg)

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃, d₁) δ (ppm) 8.016 (d, J=16.8 Hz, 2H, H-2', H-6'), 7.839 (d, J=15 Hz, 1H, H-4), 7.758 – 7.695 (m, 3H, H-6, H-3', H-5'), 7.371 (d, J=16.2 Hz, 1H, H-7), 7.284 (t, J=15 Hz, 1H, H-5), 6.844 (s, 1H, H-10)

(3h) (Z)-2-(thiophen-2-ylmethylene)benzofuran-3(2H)-one



Η σύνθεση της ένωσης **(3h)** πραγματοποιήθηκε ακολουθώντας τη γενική βελτιστοποιημένη μέθοδο που αναφέρθηκε παραπάνω. Στο vial προστέθηκαν 0.75 mmol βενζοφουρανόνης (100 mg) **(1)**, 0.75 mmol 2-θειοφαιν-καρβοξαλδεΐδης (83.6 mg) **(2h)** και περίπου 1.5 g NaDES Pro:Gly 1:2. Το μίγμα ακτινοβολήθηκε με υπερήχους για 20 min. Μετά το πέρας της αντίδρασης, στο vial προστέθηκε μικρή ποσότητα απιονισμένου νερού και πραγματοποιήθηκε εκχύλιση με EtOAc. Η οργανική φάση μεταφέρθηκε σε σφαιρική φιάλη και η παραλαβή του προϊόντος έγινε μέσω εξάτμισης του διαλύτη υπό κενό και ξήρανσης. Το τελικό προϊόν παραλήφθηκε ως κίτρινο στερεό.

Μοριακός τύπος: C₁₃H₈O₂S
Μοριακό Βάρος: 228.27 g/mol

Σημείο τήξεως: 114 – 117°C
Απόδοση αντίδρασης: 17% (29.3 mg)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, d₁) δ (ppm) 7.875 (d, J=7.5 Hz, 1H, H-4), 7.754 – 7.623 (m, 3H, H-5, H-6, H-7), 7.423 (d, J=8.1 Hz, 1H, H-3'), 7.337 – 7.218 (m, 3H, H-10, H-4', H-5')

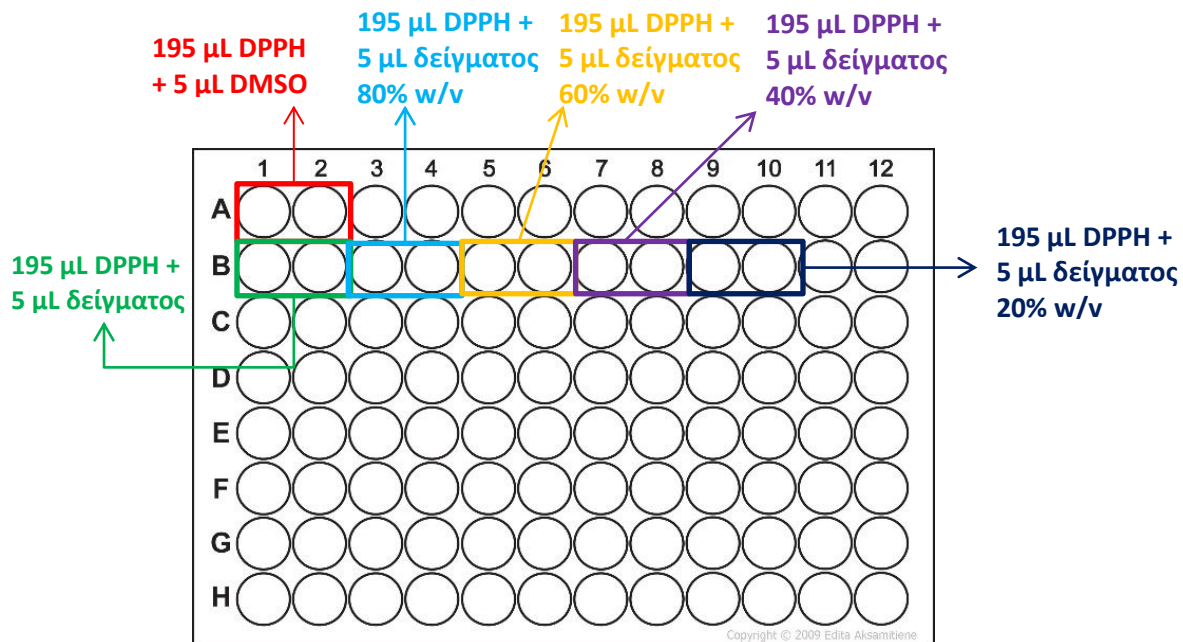
2.5. Προσδιορισμός αντιοξειδωτικής δράσης

2.5.1. Μέθοδος DPPH

Αρχικά, παρασκευάστηκε το διάλυμα DPPH προσθέτοντας σε μια ογκομετρική φιάλη των 100 mL 2.5 mg ουσίας (συγκέντρωση 63 mM) και καθαρή αιθανόλη μέχρι τη χαραγή. Η φιάλη καλύφθηκε με αλουμινόχαρτο, ώστε να προστατεύεται το DPPH από την έκθεση στο φως και αφέθηκε σε σκιερό μέρος υπό ανάδευση για περίπου 30 min.

Έπειτα, παρασκευάστηκαν τα διαλύματα των δειγμάτων προς εξέταση σε διαλύτη διμεθυλοσουλφοξείδιο (DMSO) προς τελική συγκέντρωση των δειγμάτων μέσα στο τρυβλίο ειδικής πλάκας ίση με 100 μM. Για καθένα από αυτά τα δείγματα, παρασκευάστηκαν 4 ακόμα διαλύματα, με συγκεντρώσεις 80%, 60%, 40% και 20% w/v της αρχικής, με τελικό όγκο 100 μL.

Τα δείγματα προς μέτρηση και το διάλυμα DPPH τοποθετήθηκαν στα τρυβλία ειδικής πλάκας με τον ακόλουθο τρόπο ([εικόνα 36](#)):



Εικόνα 36. Η μεθοδολογία πλήρωσης των τρυβλίων ειδικής πλάκας με τα προς μέτρηση δείγματα και το διάλυμα DPPH

Το διάλυμα DPPH προστέθηκε πρώτα σε όλα τα τρυβλία, με εκείνα στα οποία είχε ήδη προστεθεί να καλύπτονται με αλουμινόχαρτο, ώστε να μη μείνει εκτεθειμένο στο φως για μεγάλο χρονικό διάστημα, ενώ στο τέλος προστέθηκαν τα 5 μL από το διάλυμα του εκάστοτε δείγματος στο κατάλληλο τρυβλίο.

Αφού πληρώθηκαν όλα τα απαιτούμενα τρυβλία, η πλάκα καλύφθηκε με αλουμινόχαρτο και τοποθετήθηκε σε σκιερό μέρος για 30 min, Ακολούθησε η φωτομέτρηση των δειγμάτων σε φασματοφωτόμετρο UV – Vis, ώστε να υπολογιστεί η απορρόφησή τους στα 517 nm στα 30 min και στα 60 min.

2.5.2. Μέθοδος AAPH

Προκειμένου να προσδιοριστεί η αντιοξειδωτική δράση των συντιθέμενων ωρονών με τη μέθοδο AAPH, παρασκευάστηκαν τα ακόλουθα διαλύματα:

- Buffer 1: Phosphate (pH=7.4)

Αρχικά, παρασκευάστηκε ένα υδατικό διάλυμα KH_2PO_4 συγκέντρωσης $C=0.0123\text{ M}$ ($M_r=136.086\text{ g/mol}$), διαλύοντας 0.2009 g άλατος σε 120 mL απεσταγμένου νερού, καθώς και ένα υδατικό διάλυμα K_2HPO_4 συγκέντρωσης $C=0.0377\text{ M}$ ($M_r=174.176\text{ g/mol}$), διαλύοντας 0.7880 g άλατος σε 120 mL απεσταγμένου νερού. Τα δύο διαλύματα αναμίχθηκαν σε ποτήρι ζέσεως και το pH του διαλύματος ρυθμίστηκε στα 7.4, προσθέτοντας 5 mL διαλύματος $\text{HCl}\ 1\text{ M}$. Τέλος, στο διάλυμα των δύο αλάτων και του HCl προστέθηκε απεσταγμένο νερό, μέχρι τελικού όγκου 300 mL κι έπειτα τοποθετήθηκε σε ελαιόλουτρο, ώστε να διατηρείται σε θερμοκρασία 37°C.

- Buffer 2: Borate (pH=9)

Αρχικά, παρασκευάστηκε ένα υδατικό διάλυμα βορικού οξέος συγκέντρωσης $C=50$ mM ($M_r=61.83$ g/mol), διαλύοντας 0.3092 g οξέος σε 50 mL απεσταγμένου νερού. Το pH του διαλύματος που προέκυψε ρυθμίστηκε ίσο με 9, προσθέτοντας 5 mL διαλύματος HCl 1 M. Τέλος, στο διάλυμα του βορικού οξέος και του HCl προστέθηκε απεσταγμένο νερό, μέχρι τα 100 mL τελικό όγκο.

- Διάλυμα λινολεϊκού οξέος

Ποσότητα 0.275 g tween 20 διαλύθηκε σε 5 mL διαλύματος borate. Στη συνέχεια, σε 2.5 mL από το διάλυμα του tween 20 προστέθηκαν 0.125 mL λινολεϊκού οξέος, κατάλληλη ποσότητα διαλύματος NaOH 1M, υπό ανάδευση, έως ότου σχηματιστεί το άλας, δηλαδή το διάλυμα να γίνει διαυγές και borate buffer, μέχρι τα 25 mL τελικό όγκο.

- Blank

Ακολουθήθηκε η ίδια διαδικασία παρασκευής με αυτή του διαλύματος λινολεϊκού οξέος, χρησιμοποιώντας για το διάλυμα NaOH 1M την ποσότητα που σημειώθηκε, με μόνη διαφορά την απουσία λινολεϊκού οξέος, δηλαδή τα 0.125 mL λινολεϊκού οξέος δεν προστέθηκαν.

- AAPH

Το διάλυμα AAPH συγκέντρωσης 40 mM παρασκευάστηκε λίγο πριν τη λήψη των μετρήσεων, καθώς είναι ασταθές και ευαίσθητο στο φως. Το τελικό διάλυμα AAPH καλύφθηκε με αλουμινόχαρτο και στη συνέχεια αναδεύτηκε με χρήση vortex.

Τα δείγματα προς εξέταση παρασκευάστηκαν με διάλυση κατάλληλης ποσότητας της ουσίας σε DMSO, με τελική συγκέντρωση 10 mM.

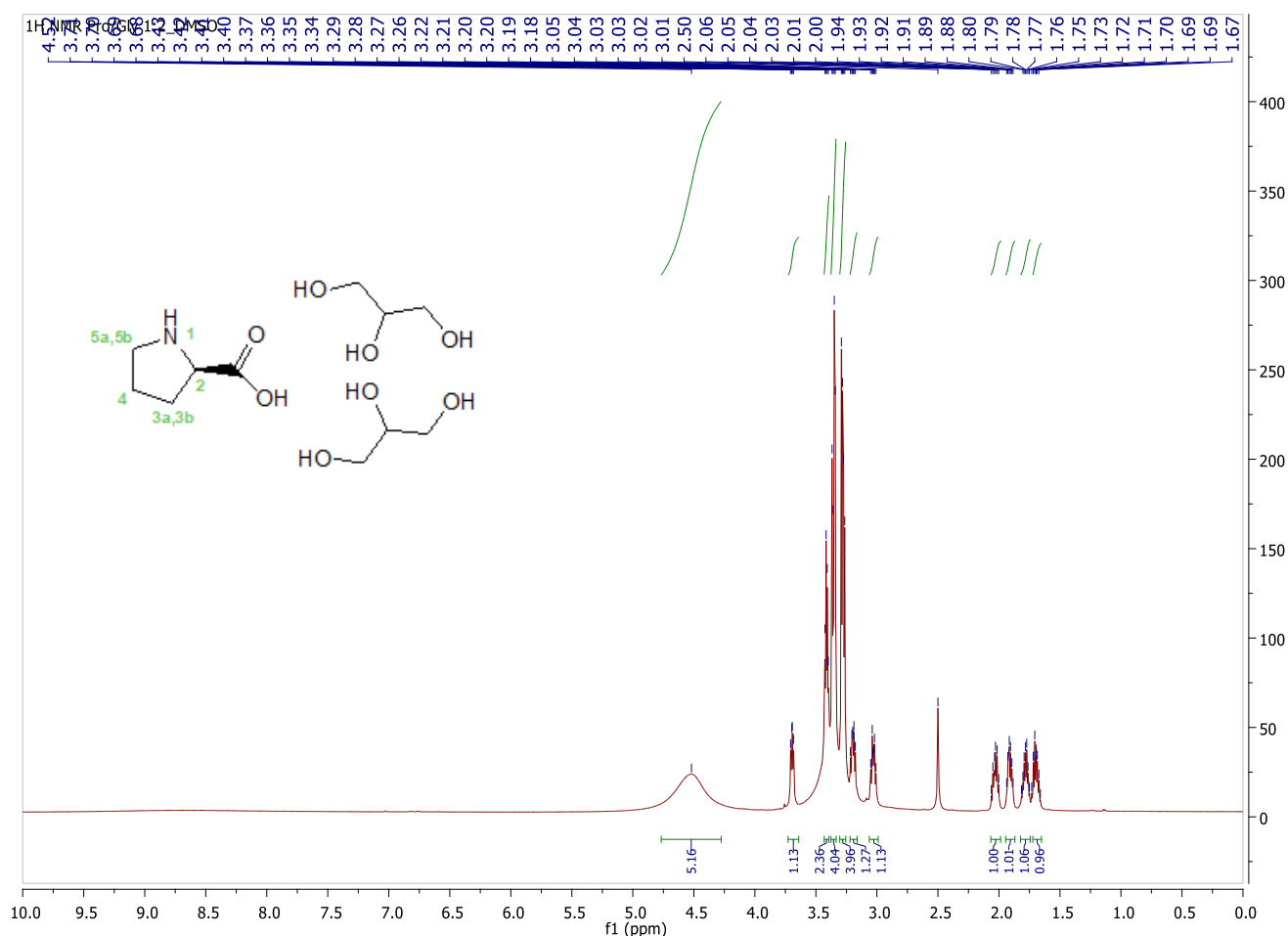
Η πραγματοποίηση των μετρήσεων έγινε με τη βοήθεια φασματοφωτομέτρου UV – Vis μετρώντας την απορρόφηση στα 234 nm, ακολουθώντας τα εξής βήματα: αρχικά, μετρήθηκε το baseline, προσθέτοντας σε καθεμία από τις δύο κυψελίδες 1302 μ L phosphate buffer, 14 μ L DMSO, 14 μ L blank και 70 μ L phosphate. Η μία από αυτές τις δύο κυψελίδες παρέμεινε στο φασματοφωτόμετρο καθ' όλη τη διάρκεια των μετρήσεων. Στη συνέχεια, λήφθηκαν οι απορροφήσεις του ίδιου μίγματος με πριν, με τη διαφορά ότι στη θέση των 70 μ L phosphate προστέθηκαν 70 μ L διαλύματος AAPH. Έπειτα, λήφθηκαν οι απορροφήσεις του control, δηλαδή της αντίδρασης ανάμεσα στο λινολεϊκό οξύ και το AAPH απουσία αντιοξειδωτικού, προσθέτοντας κάθε φορά στην κυψελίδα 1302 μ L phosphate buffer, 14 μ L DMSO, 14 μ L διάλυμα λινολεϊκού οξέος και 70 μ L AAPH. Τέλος, πραγματοποιήθηκαν οι μετρήσεις απορρόφησης των δειγμάτων, προσθέτοντας κάθε φορά στην κυψελίδα 1302 μ L phosphate buffer, 14 μ L από το διάλυμα του εκάστοτε δείγματος, 14 μ L λινολεϊκού οξέος και 70 μ L AAPH. Η διαδικασία επαναλήφθηκε τουλάχιστον 3 φορές για κάθε δείγμα. Σημειώνεται, ότι σε κάθε μέτρηση λαμβάνονταν δύο τιμές απορρόφησης, μία τη χρονική στιγμή $t=0$ και μια την $t=1$ min.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ – ΣΥΖΗΤΗΣΗ

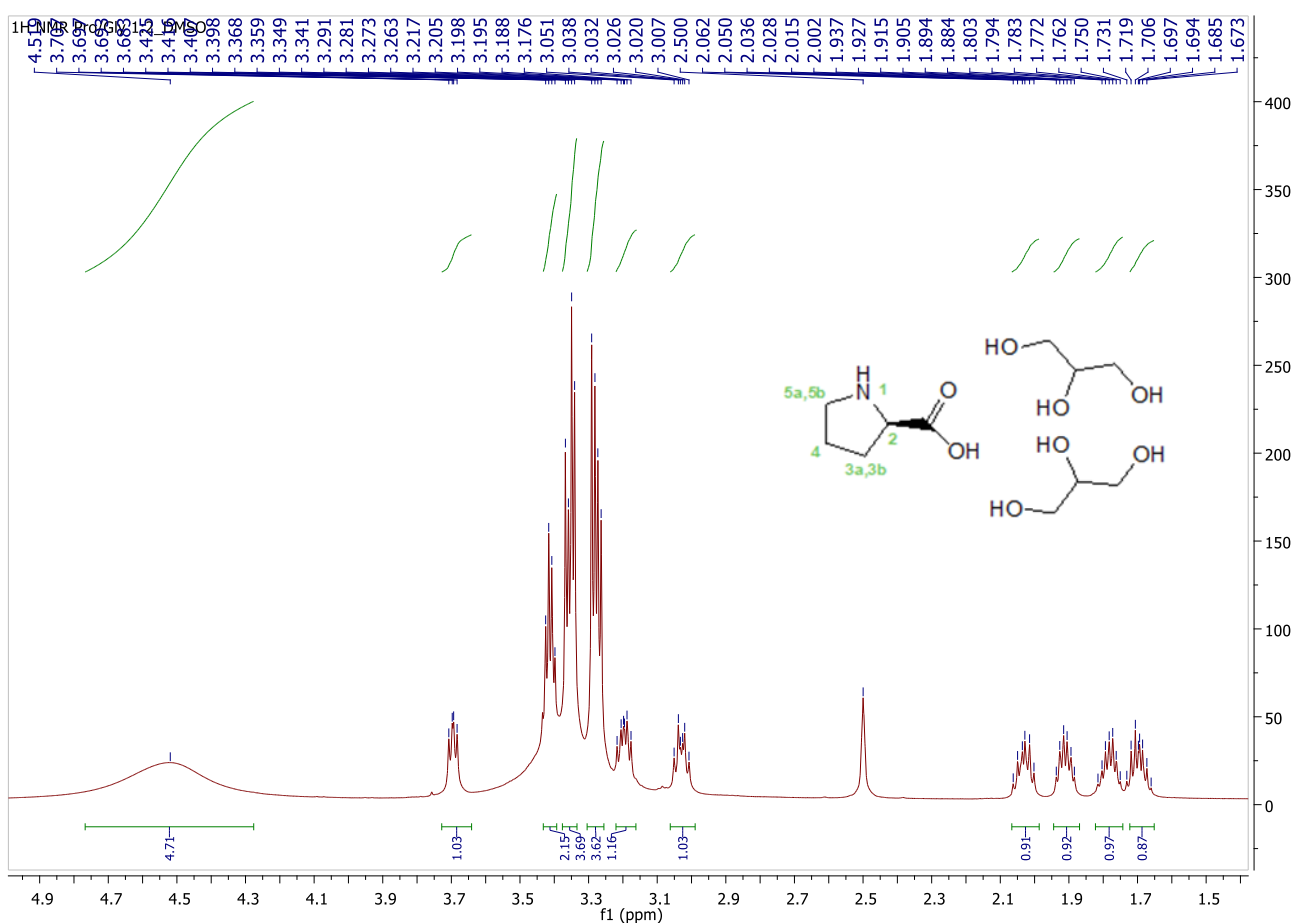
1. Σύνθεση και χαρακτηρισμός των NaDESs

Όπως παρουσιάστηκε στις παραγράφους 2.2.1 – 2.2.4 του πειραματικού μέρους, συντέθηκαν τρία διαφορετικά είδη φυσικών βαθέως ευτηκτικών διαλυτών με βάση την προλίνη (Pro:LA:W, Pro:Gly και Pro:Ox), με τη δομή τους, καθώς και την αναλογία των αρχικών συστατικών, να επιβεβαιώνονται μέσω φασμάτων ^1H NMR, ^{13}C NMR και FTIR. Ακολουθεί η ανάλυση των φασμάτων ^1H NMR και FTIR για το NaDES Pro:Gly 1:2 (εικόνες 37α, 37β και 38).

1.1. Ανάλυση φάσματος ^1H NMR Pro:Gly 1:2



Εικόνα 37α. Φάσμα ^1H NMR του NaDES Pro:Gly 1:2 (600 MHz, DMSO, d_6)



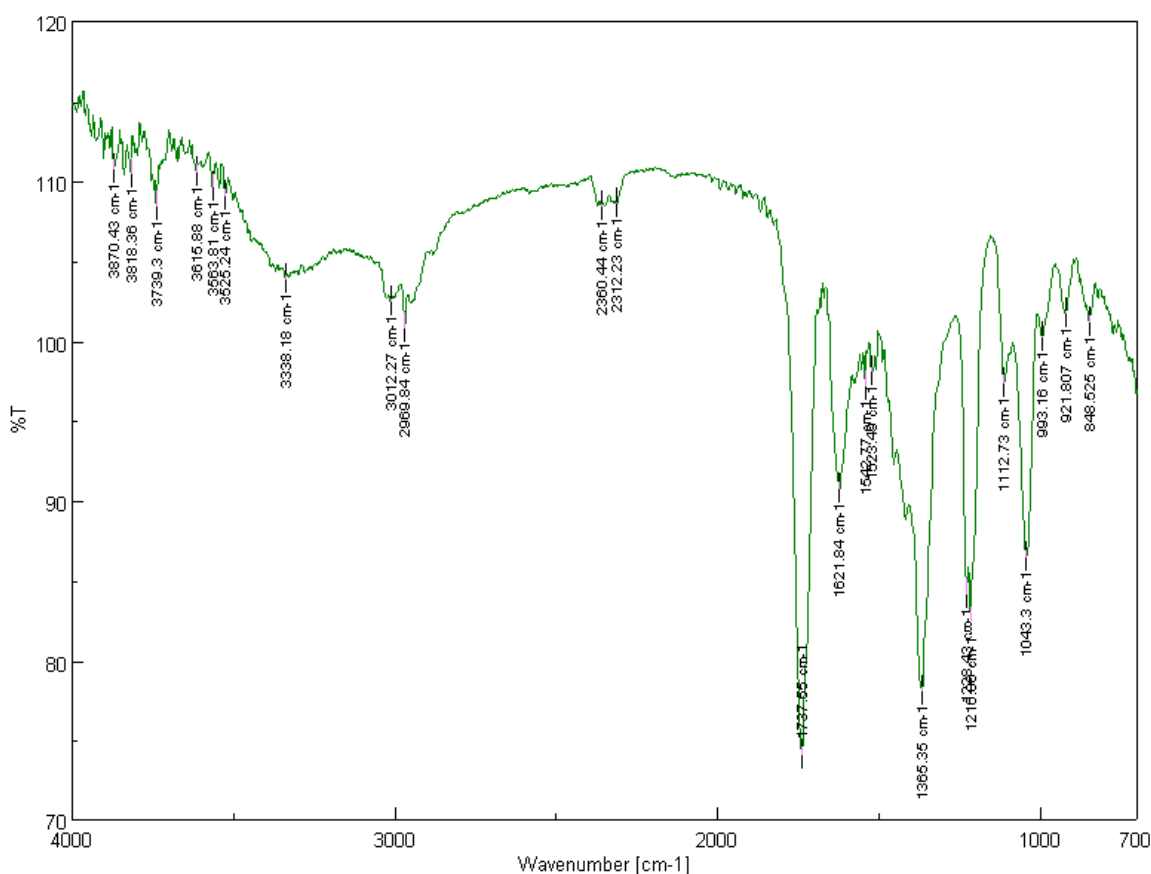
Εικόνα 37β. Φάσμα (σε μεγέθυνση) ^1H NMR του NaDES Pro:Gly 1:2 (600 MHz, DMSO, d_6)

Στα υψηλά πεδία του φάσματος εμφανίζονται τα πρωτόνια της ένωσης, που είναι πιο αποπροστατευμένα, λόγω αλληλεπιδράσεων με γειτονικά πρωτόνια και τμήματα του μορίου, ενώ στα χαμηλά πεδία του φάσματος τα πρωτόνια που εμφανίζονται είναι τα πιο προστατευμένα.

Ειδικότερα, στα 4.519 ppm εμφανίζεται μια ευρεία απλή κορυφή, που ολοκληρώνει για 5 πρωτόνια και αντιστοιχεί στο πρωτόνιο που είναι ενωμένο με το άζωτο στον πενταμελή δακτύλιο της προλίνης, καθώς και στα πρωτόνια τεσσάρων υδροξυλομάδων της γλυκερόλης. Έπειτα, στα 3.693 ppm παρουσιάζεται μια τριπλή κορυφή ($J=8.4$ Hz), όπου απορροφά το πιο αποπροστατευμένο πρωτόνιο του δακτυλίου της προλίνης (H-2), καθώς αλληλεπιδρά με τη γειτονική καρβοξυλομάδα, ενώ βρίσκεται και δίπλα από την αμινομάδα του δακτυλίου. Στη συνέχεια, στα 3.425 – 3.398 ppm εμφανίζεται μια multi κορυφή, που ολοκληρώνει για 2 πρωτόνια και αντιστοιχεί στις ομάδες $-\text{CH}(\text{-OH})-$ των δύο μορίων γλυκερόλης. Ακολουθούν δύο ακόμη multi κορυφές σε εύρη 3.368 – 3.341 και 3.291 – 3.263 ppm αντίστοιχα, που ολοκληρώνουν για 4 πρωτόνια έκαστη και τα οποία αντιστοιχούν στις 4 μεθυλενομάδες ($-\text{CH}_2-$) των μορίων της γλυκερόλης.

Οι επόμενες δύο multi κορυφές εκτείνονται στα εύρη 3.217 – 3.176 και 3.051 – 3.007, ολοκληρώνουν για 1 πρωτόνιο η καθεμία και έχουν προκύψει ως αποτέλεσμα της απορρόφησης των δύο πρωτονίων H-5a και H-5b του οξυγονωμένου μεθυλενίου του δακτυλίου της προλίνης. Από τα υπόλοιπα πρωτόνια του δακτυλίου της προλίνης, τα H-3a και H-3b, βρίσκονται πιο κοντά στην καρβοξυλομάδα, σε σύγκριση με τα δύο πρωτόνια της θέσης 4 του δακτυλίου, γ'αυτό οι multi κορυφές τους εμφανίζονται πρώτα, με εύρη 2.062 – 2.002 και 1.937 – 1.884 ppm (ολοκληρώνουν για ένα πρωτόνιο έκαστη), ενώ οι δύο τελευταίες multi κορυφές, που παρατηρούνται στο φάσμα σε εύρη 1.815 – 1.750 και 1.731 – 1.660 ppm, ολοκληρώνουν η καθεμία για 1 πρωτόνιο και αντιστοιχούν στα πιο προστατευμένα πρωτόνια του δακτυλίου της προλίνης, αυτά του μεθυλενίου στη θέση 4. Σημειώνεται, ότι τα υδρογόνα των μεθυλενίων του δακτυλίου της προλίνης δεν είναι ισοδύναμα μεταξύ τους, εξαιτίας της στερεοχημικής δομής της προλίνης, δηλαδή το περιβάλλον στο οποίο βρίσκονται δεν είναι ισοδύναμο, επομένως εμφανίζονται στο φάσμα με διαφορετικές κορυφές.

1.2. Ανάλυση φάσματος FTIR Pro:Gly 1:2



Εικόνα 38. Φάσμα FTIR του NaDES Pro:Gly 1:2

Παρακάτω παρουσιάζονται οι πιο χαρακτηριστικές κορυφές του φάσματος και τα είδη των δονήσεων στα οποία αυτές αποδίδονται:^[102]

- **3338 cm^{-1}** → Η κορυφή αποδίδεται στις δονήσεις τάσης των χαρακτηριστικών ομάδων -OH της γλυκερόλης και της χαρακτηριστικής ομάδας -N-H- της προλίνης
- **3012 cm^{-1}** → Η κορυφή αποδίδεται στις δονήσεις τάσης των δεσμών C-H του δακτυλίου της προλίνης, καθώς και των μορίων της γλυκερόλης
- **2969 cm^{-1}** → Η κορυφή αποδίδεται στις δονήσεις τάσης των δεσμών C-H του δακτυλίου της προλίνης, καθώς και των μορίων της γλυκερόλης
- **1737 cm^{-1}** → Η κορυφή αποδίδεται στις δονήσεις τάσης του καρβονυλίου C=O της καρβοξυλομάδας της προλίνης
- **1621 cm^{-1}** → Η κορυφή αποδίδεται στις δονήσεις κάμψης της χαρακτηριστικής ομάδας -N-H- της προλίνης
- **1365 cm^{-1}** → Η κορυφή αποδίδεται στις δονήσεις κάμψης των δεσμών C-H του δακτυλίου της προλίνης, καθώς και των μορίων της γλυκερόλης
- **1216 cm^{-1}** → Η κορυφή αποδίδεται στις δονήσεις τάσης των δεσμών C-O των μορίων της γλυκερόλης, αλλά και της προλίνης, καθώς και στις δονήσεις τάσης του δεσμού C-N της προλίνης
- **1043 cm^{-1}** → Η κορυφή αποδίδεται στις δονήσεις τάσης των δεσμών C-O των μορίων της γλυκερόλης, αλλά και της προλίνης, καθώς και στις δονήσεις τάσης του δεσμού C-N της προλίνης

1.3. Αποτελέσματα μετρήσεων φυσικοχημικών ιδιοτήτων

Τα αποτελέσματα των μετρήσεων των φυσικοχημικών ιδιοτήτων (pH, ιξώδες και πολικότητα) των διαλυτών παρουσιάζονται στον [πίνακα 10](#), μαζί με τις αντίστοιχες τιμές για την αιθανόλη και το νερό για λόγους σύγκρισης.

Πίνακας 10. Οι τιμές pH, ιξώδους και πολικότητας (λ_{\max} , E_{NR}) για τους βαθέως ευτηκτικούς διαλύτες που συντέθηκαν, την αιθανόλη και το νερό στους 25°C

NaDES	λ_{\max} [nm]	E_{NR} [kcal/mol]	pH	Ιξώδες (cP)
Pro:LA:W (1:2)	580	49.29	3.11	974.0
Pro:Gly (1:2)	566	50.51	7.25	5064.0
Pro:Ox (1:1)	582	49.12	1.89	Δεν μετρήθηκε*
Ethanol	548	52.17	7.52	-
Water	593	48.20 ^[99]	6.85	-

*λόγω πολύ υψηλού ιξώδους

Όσον αφορά την πολικότητα των διαλυτών, χρησιμοποιώντας τις τιμές της μέγιστης απορρόφησης λ_{\max} , που προέκυψαν από το διαλυτοχρωμικό ανιχνευτή, υπολογίστηκε από την εξίσωση (7) η ενέργεια μοριακής μεταβίβασης E_{NR} . Όσο πιο πολικός είναι ο διαλύτης, τόσο υψηλότερες είναι οι τιμές λ_{\max} , άρα τόσο χαμηλότερες οι τιμές της παραμέτρου E_{NR} . Η πολικότητα των NaDESs συνδέεται με τη δημιουργία δεσμών υδρογόνου ανάμεσα στους HBD και HBA: όσο αυξάνεται το πλήθος των δεσμών υδρογόνου, αναμένεται και αύξηση της πολικότητας των βαθέως ευτηκτικών διαλυτών, δηλαδή η δομή των συστατικών τους επηρεάζει άμεσα την πολικότητά τους.^[98] Από τα πειραματικά δεδομένα του [πίνακα 10](#) προκύπτει, ότι οι διαλύτες με καρβοξυλικά οξέα ως δότες δεσμού υδρογόνου εμφανίζουν μεγαλύτερη πολικότητα από αυτόν με τη γλυκερόλη, με το οξαλικό οξύ, που είναι δικαρβοξυλικό, να έχει λίγο μικρότερη τιμή E_{NR} , σε σχέση με το γαλακτικό οξύ, που είναι μονοκαρβοξυλικό. Συγκριτικά με την αιθανόλη και το νερό, όλοι οι διαλύτες βρέθηκε ότι είναι περισσότερο πολικοί από την αιθανόλη ($\lambda_{\max} > 548$, $E_{NR} < 52.17$) και λιγότερο πολικοί από το νερό ($\lambda_{\max} > 593$, $E_{NR} < 48.20$).

Αναφορικά με το pH των NaDESs, οι HBD που χρησιμοποιούνται κάθε φορά έχουν άμεση επίδραση στην οξύτητά τους.^[101] Από τις τιμές pH που μετρήθηκαν φαίνεται, ότι στην περίπτωση των Pro:LA:W και Pro:Ox, όπου δύο καρβοξυλικά οξέα έχουν χρησιμοποιηθεί ως δότες δεσμού υδρογόνου, οι διαλύτες εμφανίζουν έναν ισχυρό όξινο χαρακτήρα, σε αντίθεση με το NaDES όπου έχει χρησιμοποιηθεί ως δότης δεσμού υδρογόνου η γλυκερόλη, με την τιμή pH του να είναι παραπλήσια με την αντίστοιχη της αιθανόλης.

Από τις μετρήσεις ιξώδους των διαλυτών παρατηρείται, ότι η φύση των δοτών δεσμού υδρογόνου παίζει σημαντικό ρόλο στη διαμόρφωση αυτής της ιδιότητας,

καθώς και στους τρεις διαλύτες οι τιμές ιξώδους διαφέρουν σημαντικά, με την περίπτωση του NaDES Pro:Ox, να εμφανίζει τόσο υψηλό ιξώδες, ώστε να είναι αδύνατη η μέτρησή του. Ακόμα, φαίνεται ότι η περιεκτικότητα του διαλύτη σε νερό αποτελεί έναν εξίσου σημαντικό παράγοντα για το ιξώδες, καθώς στην περίπτωση του NaDES Pro:LA:W το ιξώδες είχε τη χαμηλότερη τιμή και από τους τρεις διαλύτες (συγκριτικά με το NaDES Pro:Gly η τιμή ήταν σχεδόν 5 φορές μικρότερη).

2. Ανάπτυξη μεθοδολογίας σύνθεσης ωρονών με συμπύκνωση Knoevenagel

Αρχικά, από τη μελέτη της επίδρασης των τριών βαθέως ευτηκτικών διαλυτών, που παρασκευάστηκαν, στην απόδοση της αντίδρασης – μοντέλο, η οποία πραγματοποιήθηκε με συμβατική θέρμανση, προέκυψαν τα αποτελέσματα που φαίνονται στον [πίνακα 11](#).

Πίνακας 11. Η % απόδοση της αντίδρασης – μοντέλο σε προϊόν και ο χρόνος διεξαγωγής της με συμβατική θέρμανση για καθέναν από τους τρεις NaDESs που χρησιμοποιήθηκαν

NaDES	Χρόνος αντίδρασης [h]	% Απόδοση
Pro:LA:W (1:2)	5	62
Pro:Gly (1:2)	6	71
Pro:Ox (1:1)	20	57

Από τα πειραματικά δεδομένα προκύπτει, ότι γενικά και οι τρεις διαλύτες οδήγησαν σε μέτριες προς υψηλές αποδόσεις. Ειδικότερα, με χρήση του NaDES Pro:Gly επιτυγχάνεται η υψηλότερη % απόδοση σε προϊόν, σε χρονικό διάστημα μερικών ωρών, ενώ η χαμηλότερη % απόδοση και πιο αργή αντίδραση προέκυψαν χρησιμοποιώντας το διαλύτη Pro:Ox. Το γεγονός αυτό υποδεικνύει, ότι οι ισχυρά όξινες συνθήκες, που οφείλονται στην πολύ χαμηλή τιμή pH του διαλύτη Pro:Ox, δεν ευνοούν την αντίδραση.

Έπειτα, από τη διερεύνηση της επίδρασης των τριών τρόπων θέρμανσης (συμβατικά, υπέρηχοι, μικροκύματα), χρησιμοποιώντας το διαλύτη Pro:Gly (1:2) στην απόδοση της αντίδρασης – μοντέλο προέκυψαν τα αποτελέσματα που φαίνονται στον [πίνακα 12](#).

Πίνακας 12. Μέθοδος θέρμανσης, χρόνος αντίδρασης και % απόδοση προϊόντος για το NaDES Pro:Gly (1:2)

Μέθοδος θέρμανσης	Χρόνος αντίδρασης	% Απόδοση
Συμβατικά	6 h	71
Υπέρηχοι	16 min	89
Μικροκύματα	20 min	67

Από τις πειραματικές μετρήσεις προκύπτουν τα εξής: τόσο οι υπέρηχοι, όσο και τα μικροκύματα μειώνουν το χρόνο αντίδρασης από ώρες σε μερικά λεπτά, με αυξημένες ή παραπλήσιες % αποδόσεις σε προϊόν, αντίστοιχα, συγκριτικά με τη συμβατική θέρμανση. Ακόμα, τα βέλτιστα αποτελέσματα επιτεύχθηκαν με τη χρήση υπερήχων, καθώς μειώθηκε κατά 18 φορές ο χρόνος αντίδρασης, ενώ η τελική % απόδοση αυξήθηκε κατά 25%, σε σχέση με το συμβατικό τρόπο θέρμανσης. Για τους παραπάνω λόγους, ως βέλτιστες συνθήκες διεξαγωγής της αντίδρασης – μοντέλο βρέθηκε ότι είναι αυτές στις οποίες χρησιμοποιούνται ο NaDES Pro:Gly 1:2 ως διαλύτης (και καταλύτης) και οι υπέρηχοι ως τεχνική θέρμανσης με αναλογία αντιδρώντων 1:1 (0.75 mmol) και περίπου 1.5 g NaDES (αναλογία 2 g NaDES/mmol αντιδρώντων).

3. Ανακύκλωση και επαναχρησιμοποίηση διαλύτη

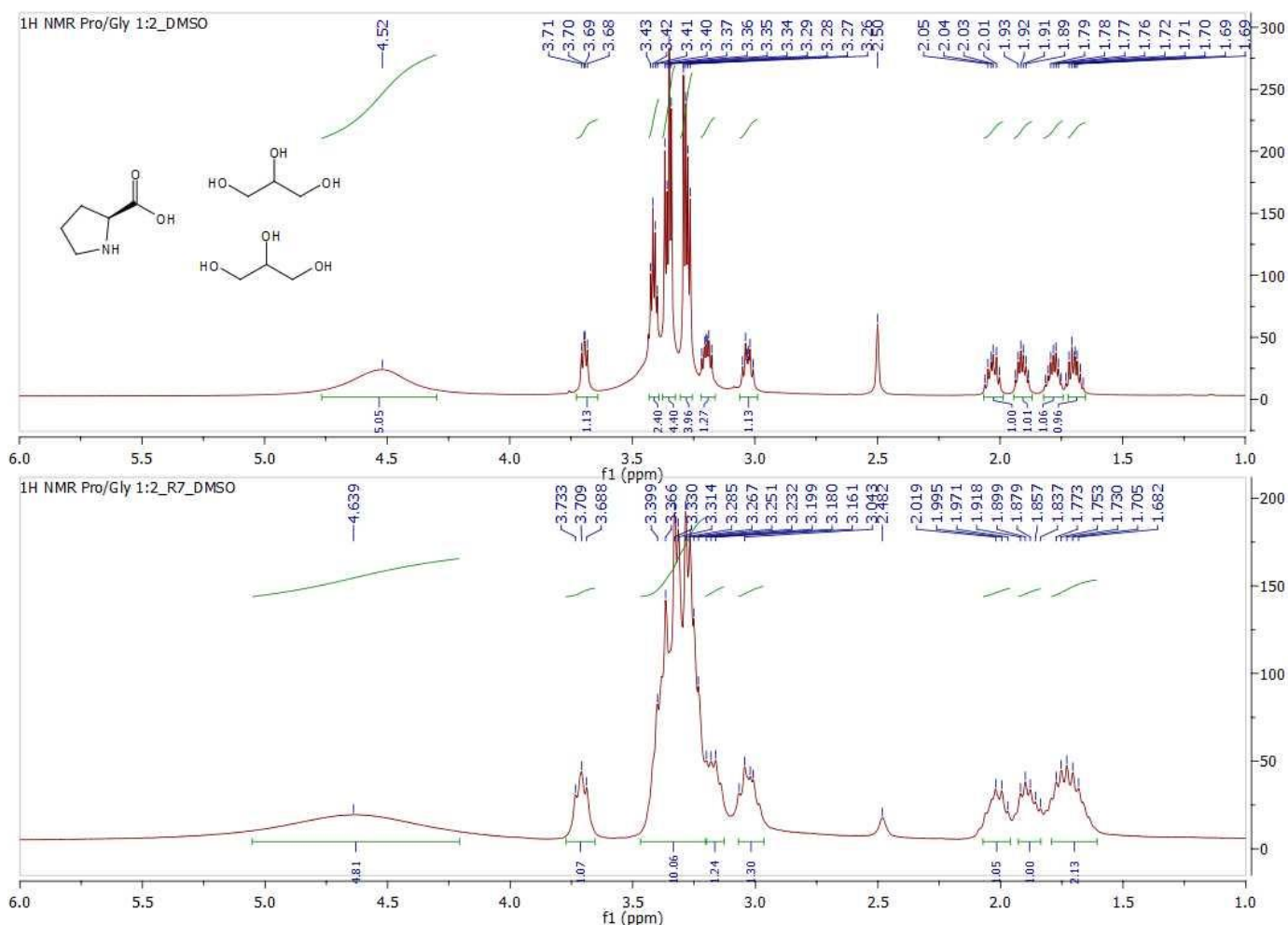
Ακολουθώντας τη διαδικασία, που αναλύθηκε στην [παράγραφο 2.3](#) του πειραματικού μέρους, ο βαθέως ευτηκτικός διαλύτης Pro:Gly (1:2) ανακτήθηκε και επαναχρησιμοποιήθηκε μέχρι και 6 φορές, για τη διεξαγωγή της αντίδρασης – μοντέλο, χωρίς να παρατηρηθεί σημαντική απώλεια στη δραστηκότητά του ή μείωση στην απόδοση της αντίδρασης. Η % απόδοση σε προϊόν για κάθε κύκλο επανάληψης παρουσιάζονται στον [πίνακα 13](#).

Πίνακας 13. Η ποσότητα του NaDES Pro:Gly [g] και των αντιδρώντων [mmol], καθώς και % απόδοση σε προϊόν για κάθε κύκλο επανάληψης

# αντίδρασης	% Απόδοση
1	89
2	84
3	79
4	79
5	83
6	91
7	89

Ο υπολογισμός της μάζας του NaDES πριν τη μεταφορά του από το ένα δοχείο στο άλλο έδειξε, ότι η μάζα του παρέμενε πρακτικά αμετάβλητη μετά την πραγματοποίηση κάθε κύκλου επανάληψης, δηλαδή απαιτούνταν πολύ μικρή ποσότητα διαλύτη σε κάθε αντίδραση, επιτυγχάνοντας την ίδια στιγμή πολύ υψηλές % αποδόσεις σε προϊόν. Η σημασία της παρατήρησης αυτής έγκειται στο γεγονός, ότι το κόστος της διεργασίας σύνθεσης χρησιμοποιώντας το NaDES Pro:Gly θα είναι σημαντικά μικρότερο, σε σχέση με την περίπτωση χρήσης συμβατικών διαλυτών και καταλυτών, με το NaDES να δρα ταυτόχρονα ως διαλύτης και καταλύτης, καθιστώντας τη διεργασία ακόμα πιο “πράσινη”.

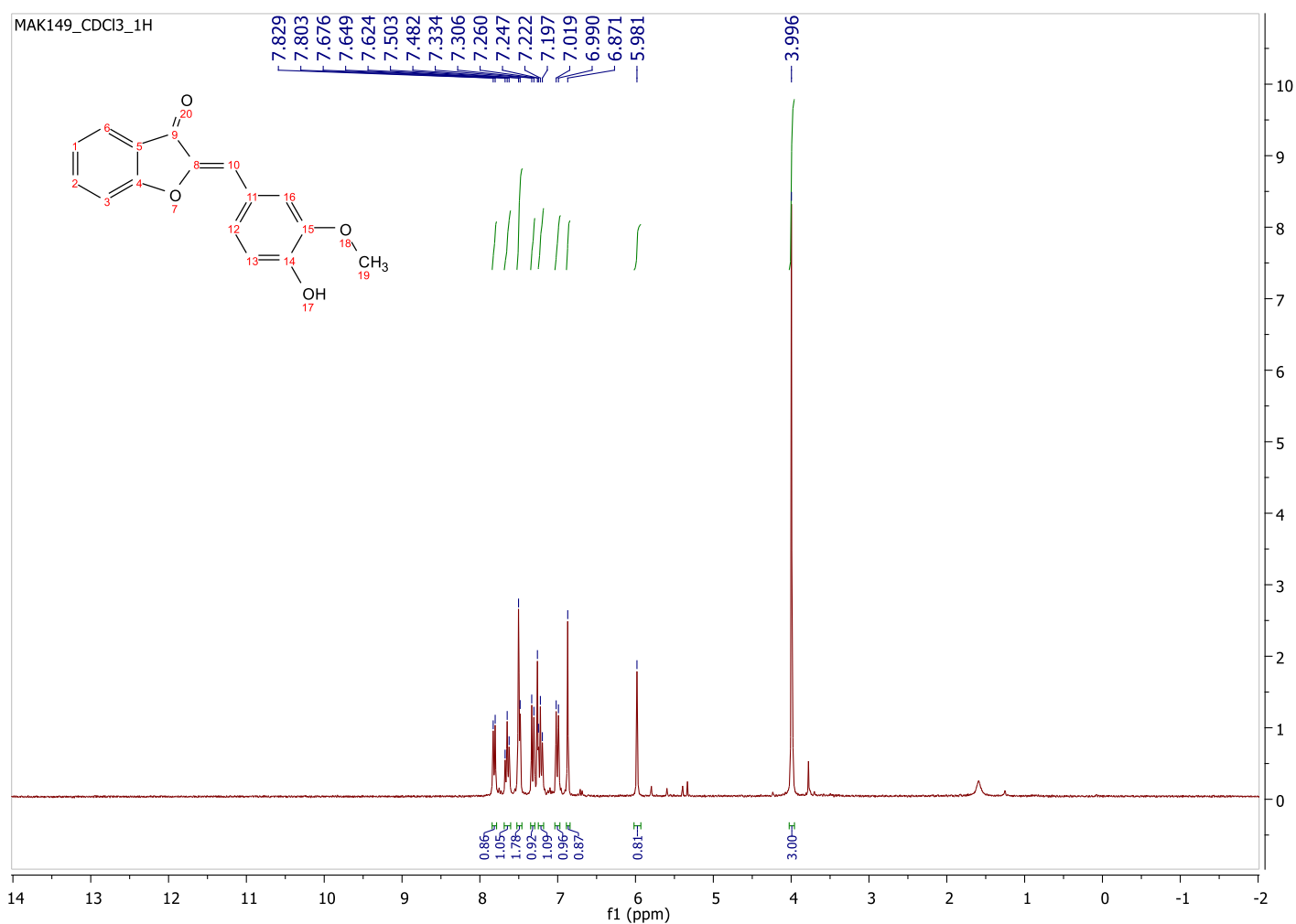
Η ποιότητα του επαναχρησιμοποιούμενου διαλύτη, καθώς και η καθαρότητα του τελικού προϊόντος ανάμεσα στους διαφορετικούς κύκλους επανάληψης, παρακολουθούνταν με τη βοήθεια φασματοσκοπίας ^1H NMR, απόπου προέκυψε ότι ο NaDES Pro:Gly μπορούσε να χρησιμοποιηθεί τουλάχιστον 6 ακόμη φορές, μετά την αρχική αντίδραση (εικόνα 39), επιτυγχάνοντας τη σύνθεση προϊόντων υψηλής καθαρότητας (παρατηρήθηκε μικρή διεύρυνση των κορυφών του φάσματος, χωρίς ωστόσο να έχει μεταβληθεί σημαντικά η γενική μορφή του).



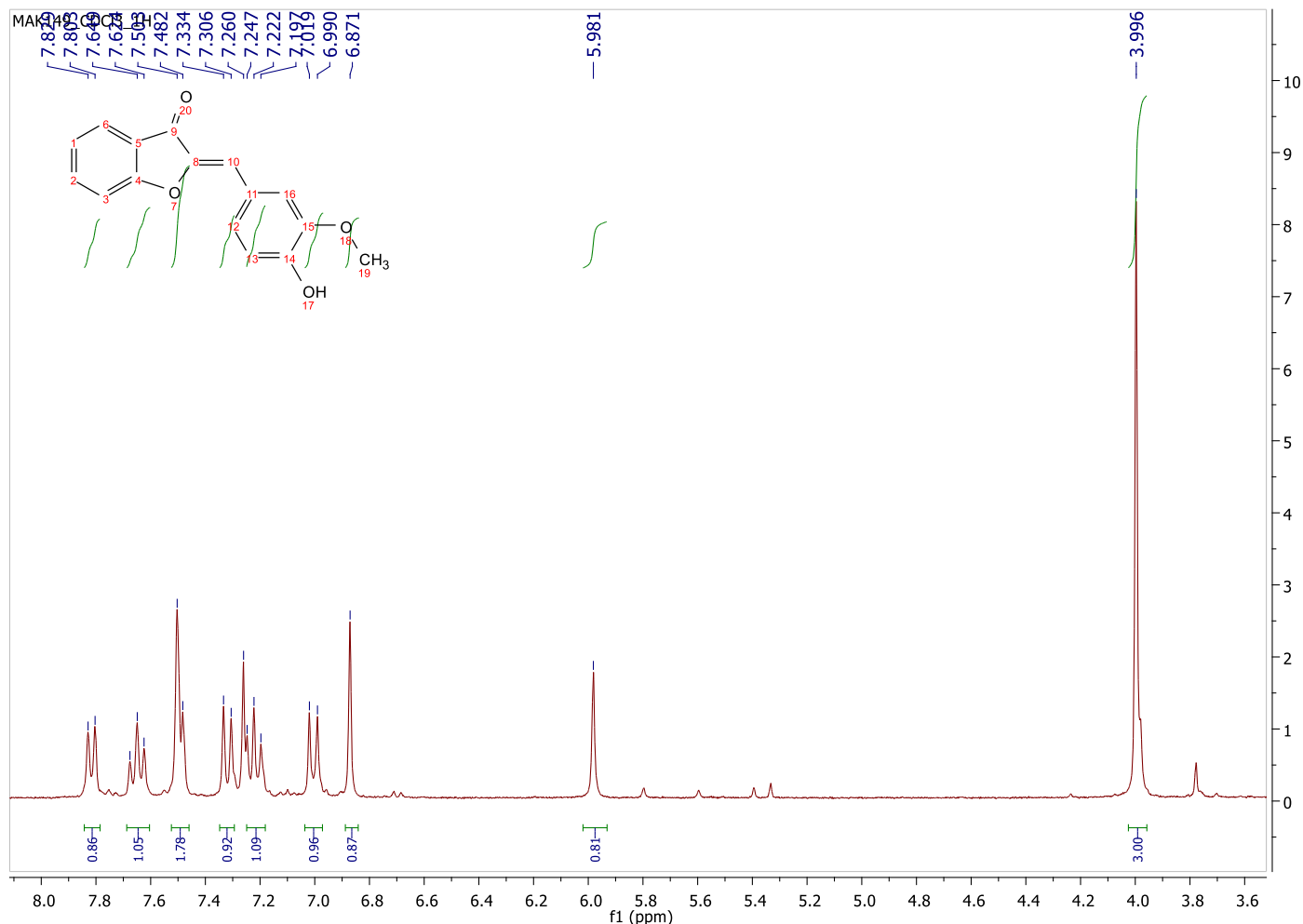
Εικόνα 39 .Το φάσμα ^1H NMR του NaDES Pro:Gly (1:2) πριν τη χρήση του (πάνω) και μετά από 6 επαναλήψεις (κάτω)

4. Γενική μέθοδος σύνθεσης ωρώνων (μέσω βελτιστοποιημένης συνθετικής οδού)

Με βάση την πειραματική διαδικασία, που αναλύθηκε στην [παράγραφο 2.4](#) του πειραματικού μέρους, συντέθηκαν 8 ωρόνες με διαφορετικούς υποκαταστάτες και αποδόσεις που κυμαίνονταν από 14 – 76 %. Η καθαρότητα των τελικών προϊόντων ελέγχθηκε, μέσω φασματοσκοπίας ^1H NMR. Ενδεικτικά, παρουσιάζεται η ανάλυση του φάσματος ^1H NMR για την ένωση 4'-hydroxy-3'-methoxyaurone (3a) ([εικόνες 40α](#) και [40β](#)).



Εικόνα 40α. Το φάσμα ^1H NMR της ένωσης 4'-hydroxy-3'-methoxyaurone (3a) (300 MHz, CDCl_3 , d_1)



Εικόνα 40β. Το φάσμα (σε μεγέθυνση) ^1H NMR της ένωσης 4'-hydroxy-3'-methoxyaurone (3a) (300 MHz, CDCl_3 , d_1)

Στο εύρος χημικών μετατοπίσεων 8.0 – 6.8 ppm, εμφανίζονται τα αρωματικά πρωτόνια της ένωσης. Ειδικότερα, στα 7.816 ppm εμφανίζεται μια διπλή κορυφή ($J=7.8$ Hz), που ολοκληρώνει για 1 πρωτόνιο και προκύπτει ως αποτέλεσμα της απορρόφησης του πρωτονίου H-4, το οποίο είναι και το πιο αποπροστατευμένο, λόγω της στερεοχημείας του μορίου, καθώς αλληλεπιδρά με τη γειτονική καρβοξυλομάδα. Στα 7.649 ppm εμφανίζεται μια τριπλή κορυφή ($J=8.1$ Hz), που ολοκληρώνει για 1 πρωτόνιο και αντιστοιχεί στο πρωτόνιο H-6, ενώ ακολουθεί μια multi κορυφή με εύρος 7.503 – 7.482 ppm, που ολοκληρώνει για 2 πρωτόνια και οφείλεται στην απορρόφηση των πρωτονίων H-2' και H-6'.

Στη συνέχεια, η διπλή κορυφή στα 7.320 ppm ($J=8.4$ Hz), που ολοκληρώνει για ένα πρωτόνιο, προκύπτει ως αποτέλεσμα της απορρόφησης του πρωτονίου H-7, ενώ η τριπλή κορυφή στα 7.222 ppm ($J=7.5$ Hz), που ολοκληρώνει για ένα πρωτόνιο, προκύπτει ως αποτέλεσμα της απορρόφησης του πρωτονίου H-5. Στα 7.005 ppm υπάρχει μια ακόμα διπλή κορυφή ($J=8.7$ Hz), η οποία ολοκληρώνει για 1 πρωτόνιο και οφείλεται στην απορρόφηση του πρωτονίου H-5'.

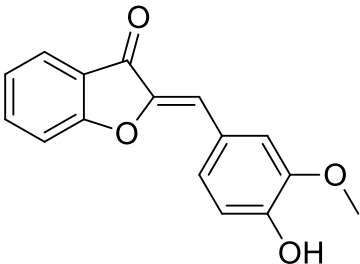
Το υδρογόνο της θέσης 10, είναι το πιο χαρακτηριστικό του μορίου, το οποίο μας υποδεικνύει την επιτυχή σύνθεση της ένωσης, με την απορρόφησή του να δημιουργεί μια απλή κορυφή στα 6.871 ppm, η οποία ολοκληρώνει για 1 πρωτόνιο. Τέλος, οι κορυφές των πιο προστατευμένων πρωτονίων του μορίου της ένωσης, αυτά των υποκαταστατών του αρωματικού δακτυλίου C, εμφανίζονται στα πιο υψηλά πεδία του φάσματος: στα 5.981 ppm φαίνεται μια απλή κορυφή, που ολοκληρώνει για 1 πρωτόνιο και οφείλεται στην απορρόφηση του πρωτονίου της υδροξυλομάδας -OH, ενώ η απλή κορυφή στα 3.996 ppm, που ολοκληρώνει επίσης για 3 πρωτόνια, οφείλεται στην απορρόφηση των 3 υδρογόνων του μεθυλίου -OCH₃.

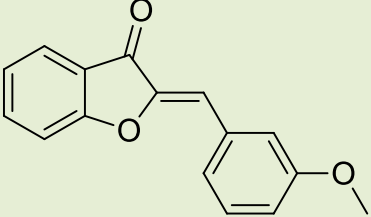
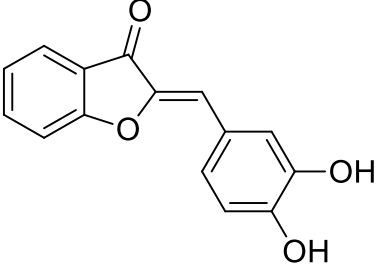
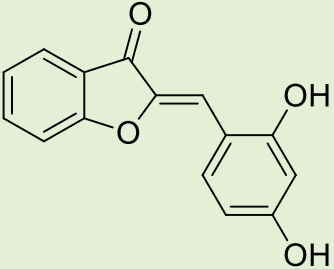
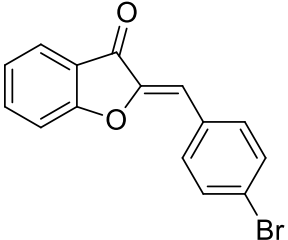
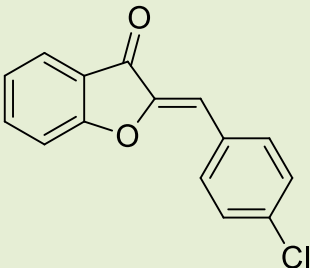
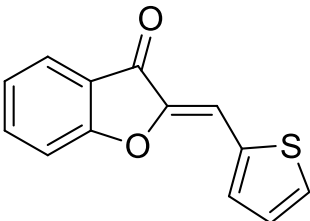
5. Αξιολόγηση αντιοξειδωτικής δράσης

5.1. Μέθοδος DPPH

Προκειμένου να αξιολογηθεί η αντιοξειδωτική δράση των συντιθέμενων ωρονών, η οποία μετρήθηκε μέσω της μεθόδου ελευθέρων ριζών DPPH, χρησιμοποιήθηκε η εξίσωση (5), ώστε να υπολογιστεί η % παρεμπόδιση δέσμευσης της ελεύθερης ρίζας από την εκάστοτε ένωση. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον [πίνακα 14](#).

Πίνακας 14. Αποτελέσματα μετρήσεων αντιοξειδωτικής δράσης ωρονών (% παρεμπόδιση) με τη μέθοδο δέσμευσης ελευθέρων ριζών DPPH στα 30 και στα 60 min

Αρίθμηση	Δομή ωρόνης	% Παρεμπόδιση (100 μM)	
		30 min	60 min
3a		34	48

3b		—	—
3c		80	82
3d		28	35
3e		24	26
3f		18	19
3h		—	—

Με βάση τα αποτελέσματα των μετρήσεων αντιοξειδωτικής δράσης με τη μέθοδο DPPH των ωρονών που συντέθηκαν, μπορούν να εξαχθούν ορισμένα συμπεράσματα, αναφορικά με τη σχέση δομής – αντιοξειδωτικής ικανότητας του κάθε μορίου. Αρχικά, παρατηρείται ότι η % παρεμπόδιση είναι ελάχιστα αυξημένη μετά την πάροδο 1 h από την προσθήκη του αντιδραστηρίου DPPH, συγκριτικά με τις αντίστοιχες τιμές, που προέκυψαν μέσω της απορρόφησης των δειγμάτων στα 30 min από την προσθήκη του DPPH.

Ειδικότερα, την ισχυρότερη αντιοξειδωτική δράση παρουσιάζει η ένωση **(3c)**, η οποία διαθέτει δύο υδροξυλομάδες ως υποκαταστάτες του δακτυλίου C σε διαδοχικές θέσεις (κατεχολική ομάδα). Η παρουσία της κατεχολικής ομάδας φαίνεται πως παίζει καθοριστικό ρόλο στη διαμόρφωση της ισχυρής αντιοξειδωτικής ικανότητας των μορίων, καθώς η ύπαρξη δύο υδροξυλομάδων στις θέσεις 2' και 4' **(3d)** δεν έχει τα ίδια αποτελέσματα, με το ποσοστό παρεμπόδισης σε αυτή την περίπτωση σχεδόν να υποτριπλασιάζεται.

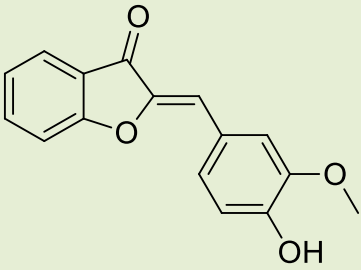
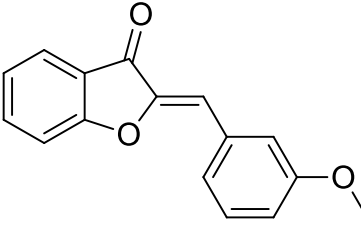
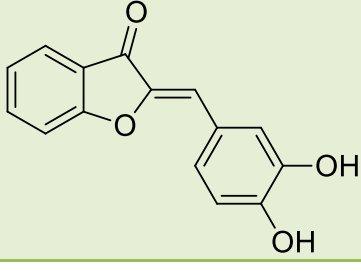
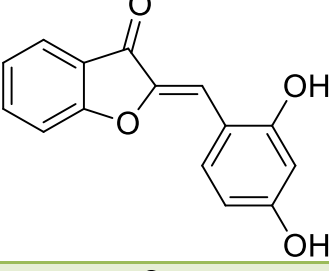
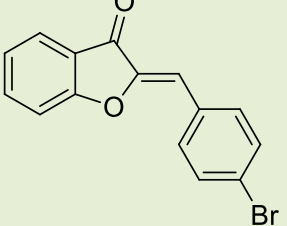
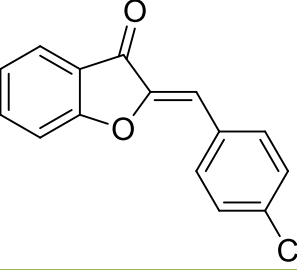
Ακόμη, παρατηρείται ότι η ύπαρξη μεθοξυομάδων ως υποκαταστάτες του αρωματικού δακτυλίου C δεν συμβάλλει στην απόκτηση αντιοξειδωτικής δράσης, όπως στην περίπτωση της ένωσης **(3b)**, όπου η % παρεμπόδιση ήταν σχεδόν μηδενική. Ωστόσο, ο συνδυασμός μιας μεθοξυομάδας και μιας υδροξυλομάδας ως υποκαταστάτες του δακτυλίου C οδηγεί σε ενώσεις με μέτρια αντιοξειδωτική δράση, όπως φαίνεται από την % παρεμπόδιση, που υπολογίστηκε για την ένωση **(3a)**, φτάνοντας σχεδόν σε ποσοστό 50% μετά από 1 h από την προσθήκη του αντιδραστηρίου DPPH.

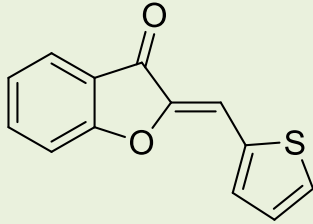
Συγκρίνοντας τα δύο αλογόνα, που χρησιμοποιήθηκαν ως υποκαταστάτες του αρωματικού δακτυλίου C των ωρονών προκύπτει, ότι παρουσία Br **(3e)** η αντιοξειδωτική ικανότητα του μορίου είναι περισσότερο αυξημένη, συγκριτικά με αυτή που προκύπτει στην περίπτωση του Cl **(3f)**, χωρίς όμως οι τιμές της % παρεμπόδισης των δύο μορίων να διαφέρουν σημαντικά. Αντίθετα, η αντιοξειδωτική δράση της ωρόνης, στο μόριο της οποίας υπήρχε ένας πενταμελής ετεροκυκλικός δακτύλιος με S **(3h)**, ήταν μηδενική.

5.2. Μέθοδος AAPH

Προκειμένου να αξιολογηθεί η αντιοξειδωτική δράση των συντιθέμενων ωρονών, η οποία μετρήθηκε μέσω της μεθόδου AAPH, χρησιμοποιήθηκε η εξίσωση (6), ώστε να υπολογιστεί η % παρεμπόδιση δέσμευσης της ελεύθερης ρίζας από την εκάστοτε ένωση. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον [πίνακα 15](#).

Πίνακας 15. Αποτελέσματα μετρήσεων αντιοξειδωτικής δράσης ωρονών (% παρεμπόδιση) με τη μέθοδο AAPH

Αρίθμηση	Δομή ωρόνης	% Παρεμπόδιση (100 μΜ)
3a		45
3b		19
3c		75
3d		43
3e		53
3f		17

3h		66
----	---	----

Με βάση τα αποτελέσματα των μετρήσεων αντιοξειδωτικής δράσης με τη μέθοδο AAPH των ωρονών που συντέθηκαν, τα συμπεράσματα που προκύπτουν, αναφορικά με τη σχέση δομής - αντιοξειδωτικής ικανότητας του κάθε μορίου είναι τα ακόλουθα: αρχικά, την ισχυρότερη αντιοξειδωτική δράση παρουσιάζει και εδώ η ένωση **(3c)**, η οποία, όπως προαναφέρθηκε, διαθέτει μια κατεχολική ομάδα στον αρωματικό δακτύλιο C του μορίου, συμβάλλοντας καθοριστικά στην εκδήλωση της ισχυρής αντιοξειδωτικής ικανότητας του μορίου. Αυτό επιβεβαιώνεται και από το γεγονός, ότι μόνο η ύπαρξη υδροξυλομάδων στον αρωματικό δακτύλιο C του μορίου, χωρίς αυτές να βρίσκονται σε διαδοχικές θέσεις, όπως στην περίπτωση της ένωσης **(3d)**, δεν έχει τα ίδια αποτελέσματα, με το ποσοστό παρεμπόδισης σε αυτή την περίπτωση να είναι σημαντικά μικρότερο, αλλά αρκετά ικανοποιητικό.

Ακόμη, παρατηρείται ότι η ύπαρξη μεθοξυομάδων ως υποκαταστάτες του αρωματικού δακτυλίου C οδηγεί σε χαμηλά ποσοστά παρεμπόδισης, όπως στην περίπτωση της ένωσης **(3b)**. Ωστόσο, ο συνδυασμός μιας μεθοξυομάδας και μιας υδροξυλομάδας ως υποκαταστάτες του δακτυλίου C οδηγεί σε ενώσεις με μέτρια αντιοξειδωτική δράση, όπως φαίνεται από την % παρεμπόδιση, που υπολογίστηκε για την ένωση **(3a)**, φτάνοντας σε ποσοστό 45%.

Συγκρίνοντας τα δύο αλογόνα, που χρησιμοποιήθηκαν ως υποκαταστάτες του αρωματικού δακτυλίου C των ωρονών προκύπτει, ότι παρουσία Br **(3e)** η αντιοξειδωτική ικανότητα του μορίου είναι σημαντικά μεγαλύτερη από εκείνη που προκύπτει στην περίπτωση του Cl **(3f)**. Ακόμη, η αντιοξειδωτική δράση της ωρόνης, στο μόριο της οποίας υπήρχε ένας πενταμελής ετεροκυκλικός δακτύλιος με S **(3h)**, ήταν αρκετά υψηλή, φτάνοντας σε ποσοστό 66%.

6. Υπολογισμός και αξιολόγηση Πράσινων Δεικτών

Χρησιμοποιώντας την εξίσωση (1) και τα μοριακά βάρη των αντιδρώντων και των προϊόντων, υπολογίστηκε η Οικονομία Ατόμου:

Πίνακας 16. Τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν και η τιμή του δείκτη Οικονομίας Ατόμου για καθένα από τα προϊόντα

Ένωση	Mr βενζοφουρανόνης [g/mol]	Mr αλδεΐδης [g/mol]	Συνολικό Mr αντιδρώντων [g/mol]	Mr ωρόνης [g/mol]	ΟΑ
3a	134.15	152.15	286.30	268.26	0.94
3b	134.15	136.15	270.30	252.26	0.93
3c	134.15	138.12	272.27	254.24	0.93
3d	134.15	138.12	272.27	254.24	0.93
3e	134.15	185.02	319.17	301.13	0.94
3f	134.15	140.57	274.72	256.68	0.93
3g	134.15	131.13	265.28	247.25	0.93
3h	134.15	112.15	246.30	228.27	0.93

Χρησιμοποιώντας την εξίσωση (2) και τη μάζα των αντιδρώντων και των προϊόντων, υπολογίστηκε η % Αποδοτικότητα Μάζας Αντίδρασης:

Πίνακας 17. Τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν και η τιμή του δείκτη %AMA για καθένα από τα προϊόντα

Ένωση	Μάζα βενζοφουρανόνης [mg]	Μάζα αλδεΐδης [mg]	Συνολική μάζα αντιδρώντων [mg]	Μάζα ωρόνης [mg]	%AMA
3a	100.00	113.40	213.40	150.90	71
3b	100.00	101.40	201.40	26.10	13
3c	60.00	61.70	121.70	86.60	71
3d	100.00	102.90	202.90	122.90	61
3e	100.00	137.80	237.80	128.50	54
3f	100.00	104.70	204.70	135.40	66
3g	100.00	97.70	197.70	119.50	60
3h	100.00	83.60	183.60	29.30	16

Χρησιμοποιώντας την εξίσωση (3), τη μάζα των επικίνδυνων αντιδρώντων και τη μάζα των προϊόντων, υπολογίστηκε η Αποτελεσματική Απόδοση Μάζας:

Πίνακας 18. Τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν και η τιμή του δείκτη AAM για καθένα από τα προϊόντα

Ένωση	Μάζα βενζοφουρανόνης [mg]	Μάζα αλδεΰδης [mg]	Συνολική μάζα αντιδρώντων [mg]	Μάζα ωρόνης [mg]	AAM
3a	0.10	-	0.10	0.15	1.5
3b	0.10	0.10	0.20	0.03	0.1
3c	0.06	0.06	0.12	0.09	0.7
3d	0.10	0.10	0.20	0.12	0.6
3e	0.10	0.14	0.24	0.13	0.5
3f	0.10	0.10	0.20	0.14	0.7
3g	0.10	0.10	0.20	0.12	0.6
3h	0.10	0.08	0.18	0.03	0.2

Χρησιμοποιώντας την εξίσωση (4), τη μάζα του νερού που παράχθηκε ως παραπροϊόν, τη μάζα του χρησιμοποιούμενου NaDES, καθώς και τη μάζα του απιονισμένου νερού και των διαλυτών που χρησιμοποιήθηκαν για την επεξεργασία του εκάστοτε προϊόντος, υπολογίστηκε ο Παράγοντας E:

Πίνακας 19. Τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν και η τιμή του Παράγοντα E για καθένα από τα προϊόντα

Ένωση	Μάζα H ₂ O (παραπροϊόν) [g]	Μάζα απιονισμένου νερού [g]	Μάζα διαλυτών για ανακρυστάλλωση/ εκχύλιση [g]	Μάζα NaDES [g]	Συνολική μάζα αποβλήτων/ παραπροϊόντων [g]	Μάζα ωρόνης [g]	E factor
3a	0.010	4.99	-	1.5	6.50	0.15	43.0
3b	0.002	4.99	6.62	1.5	13.11	0.03	502.2
3c	0.006	4.99	-	0.7	5.69	0.09	65.7
3d	0.009	4.99	5.08	1.5	11.57	0.12	94.2
3e	0.008	4.99	-	1.5	6.49	0.05	130.4
3f	0.010	4.99	-	1.5	6.49	0.13	50.5
3g	0.009	4.99	-	1.5	6.49	0.14	48.0
3h	0.002	9.97	15.67	1.5	27.14	0.12	227.1

Αρχικά, από τις τιμές του δείκτη OA προκύπτει, ότι η αντίδραση σύνθεσης ωρονών που ακολουθήθηκε παρουσιάζει υψηλή Οικονομία Ατόμου, πολύ κοντά στη μονάδα, δηλαδή η μάζα των ατόμων των αντιδρώντων ενσωματώθηκε σχεδόν πλήρως στο τελικό προϊόν. Το γεγονός αυτό ήταν αναμενόμενο, καθώς πρόκειται για αντίδραση συμπύκνωσης, με την κατηγορία αυτή των αντιδράσεων να εμφανίζει υψηλή Οικονομία Ατόμου, ενώ παρατηρήθηκε ότι το μόνο παραπροϊόν που σχηματίστηκε στο σύνολο

των πραγματοποιούμενων αντιδράσεων σύνθεσης ήταν το H₂O. Ωστόσο, ο συγκεκριμένος δείκτης μεμονωμένα δεν μπορεί να δώσει πλήρη εικόνα για τον πράσινο χαρακτήρα της συνθετικής πορείας, καθώς σημαντικό ρόλο παίζουν και άλλοι παράγοντες, όπως η % απόδοση σε προϊόν που επιτεύχθηκε, η χρήση επικίνδυνων ουσιών και η ποσότητα των παραγόμενων αποβλήτων.

Ο δείκτης %AMA αποτελεί έναν εξαιρετικά σημαντικό δείκτη αξιολόγησης του πράσινου χαρακτήρα μιας διεργασίας, καθώς συνδυάζει δεδομένα στοιχειομετρίας, Οικονομίας Ατόμου και % Απόδοσης της αντίδρασης, ενώ υπολογίζεται μέσω της μάζας του παραγόμενου προϊόντος, όπως αυτή προκύπτει από τα πειραματικά δεδομένα, αλλά και των χρησιμοποιούμενων αντιδρώντων.^[103] Από τις τιμές %AMA που υπολογίστηκαν προκύπτει, ότι για την πλειοψηφία των αντιδράσεων είναι αρκετά υψηλές, με σημαντικότερες αυτές των **(3a)**, **(3c)** (71%) και **(3f)** (66%).

Για τον υπολογισμό του δείκτη AAM, μέσω του οποίου λαμβάνεται υπόψη η χρήση επικίνδυνων συστατικών για τη διεξαγωγή των αντιδράσεων σύνθεσης, ως επικίνδυνα αντιδραστήρια θεωρήθηκαν η βενζοφουρανόνη και οι αλδεΐδες που χρησιμοποιήθηκαν, με εξαίρεση τη **(2a)**, η οποία δεν αποτελεί επικίνδυνη πρώτη ύλη. Υψηλότερες τιμές δείκτη AAM παρουσίασαν οι ενώσεις **(3a)** (1.5), **(3c)** και **(3f)** (0.7).

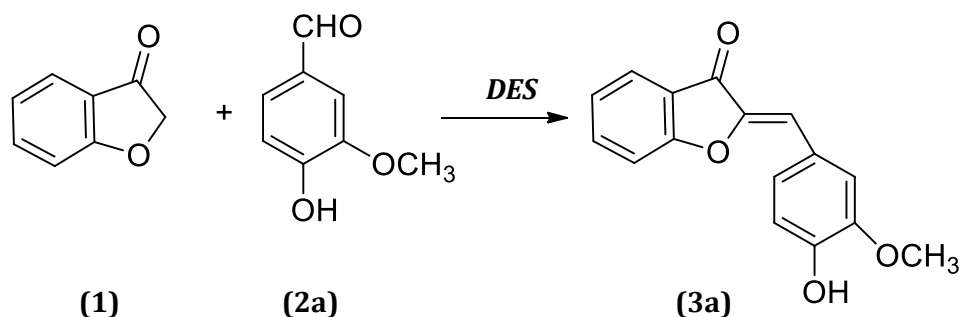
Τέλος, όσον αφορά τον Παράγοντα E, υψηλότερες τιμές του δείκτη προέκυψαν κυρίως στις περιπτώσεις σύνθεσης, όπου η καθαρότητα των προϊόντων δεν ήταν υψηλή και απαιτούνταν καθαρισμός τους με ανακρυστάλλωση, καταναλώνοντας επιπλέον ποσότητες διαλυτών, οι οποίοι κατέληξαν ως απόβλητα (προϊόντα **(3b)**, **(3d)** και **(3h)**).

7. Σύνοψη – Συμπεράσματα

Στην παρούσα διπλωματική εργασία, μελετήθηκε η σύνθεση ωρονών μέσω της αντίδρασης Knoevenagel και πιο συγκεκριμένα της συμπύκνωσης μιας βενζοφουρανόνης και μιας αλδεΐδης, χρησιμοποιώντας, τόσο φυσικούς βαθέως ευτηκτικούς διαλύτες, όσο και τεχνικές υψηλής ενέργειας.

Αρχικά, συντέθηκαν τρεις διαφορετικοί φυσικοί βαθέως ευτηκτικοί διαλύτες (NaDESs), αποτελούμενοι από τις εξής ενώσεις: προλίνη – γαλακτικό οξύ – νερό (η ύπαρξη του νερού οφείλεται στη χρήση υδατικού διαλύματος γαλακτικού οξέος, περιεκτικότητας 80% w/w) με αναλογία 1:2, προλίνη – γλυκερόλη με αναλογία 1:2 και προλίνη – οξαλικό οξύ με αναλογία 1:1. Οι NaDESs αξιολογήθηκαν ως προς τις φυσικοχημικές τους ιδιότητες: pH, πολικότητα και ιξώδες. Από τις μετρήσεις προέκυψε, ότι μεγαλύτερη πολικότητα εμφανίζει ο NaDES Pro:Ox, καθώς το οξαλικό οξύ είναι δικαρβοξυλικό οξύ και οδηγεί στη δημιουργία μεγαλύτερου πλήθους δεσμών υδρογόνου, οι οποίοι συνδέονται άμεσα με την πολικότητα (όσο αυξάνεται το πλήθος τους, τόσο αυξάνεται και η πολικότητα). Όσον αφορά το pH, οι NaDESs Pro:LA:W και Pro:Ox, που διαθέτουν καρβοξύλια ως δότες δεσμού υδρογόνου, εμφάνισαν έναν ισχυρό όξινο χαρακτήρα, ενώ οι μετρήσεις ιξώδους έδειξαν, ότι η ιδιότητα αυτή επηρεάζεται σημαντικά από τη φύση των δοτών δεσμού υδρογόνου, καθώς και στους τρεις διαλύτες οι τιμές ιξώδους διέφεραν σημαντικά, με το NaDES Pro:Ox να διαθέτει τόσο υψηλό ιξώδες, ώστε να μη μπορεί να μετρηθεί.

Αφού ταυτοποιήθηκε η δομή των συντιθέμενων NaDESs, μέσω φασμάτων ^1H NMR, ^{13}C NMR και FTIR, χρησιμοποιήθηκαν για τη διεξαγωγή της αντίδρασης – μοντέλο, ανάμεσα στη βενζοφουρανόνη (**1**) και τη βανιλίνη (**2a**):



Συγκρίνοντας την % απόδοση σε προϊόν, που προέκυψε για καθέναν από τους τρεις NaDESs, βρέθηκε ότι καλύτερα αποτελέσματα προκύπτουν όταν χρησιμοποιείται ο διαλύτης Pro:Gly 1:2, με απόδοση 71% και χρόνο αντίδρασης 6 h, ενώ η χαμηλότερη απόδοση (57%) και ο υψηλότερος χρόνος αντίδρασης (20 h) προέκυψαν με χρήση του διαλύτη Pro:Ox, γεγονός που υποδεικνύει ότι η πολύ χαμηλή τιμή pH δεν ευνοεί την αντίδραση.

Προκειμένου να ενισχυθεί ο “πράσινος” χαρακτήρας της διεργασίας, η αντίδραση – μοντέλο πραγματοποιήθηκε με τρεις διαφορετικούς τρόπους θέρμανσης: συμβατικά, με υπερήχους και με μικροκύματα. Ως διαλύτης χρησιμοποιήθηκε Pro:Gly 1:2, ενώ η υψηλότερη % απόδοση σε προϊόν (89%), καθώς και ο μικρότερος χρόνος αντίδρασης (16 min), προέκυψαν χρησιμοποιώντας υπερήχους. Συγκριτικά με τα αποτελέσματα της συμβατικής θέρμανσης, η χρήση υπερήχων είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση του χρόνου αντίδρασης κατά 18 φορές, ενώ η τελική απόδοση αυξήθηκε κατά 25%.

Ακόμη, εξετάστηκε η δυνατότητα ανάκτησης και επαναχρησιμοποίησης του NaDES, μετά τη διεξαγωγή της αντίδρασης – μοντέλο με βάση τις βέλτιστες συνθήκες που καθορίστηκαν (υπερήχοι ως πηγή θέρμανσης και διαλύτης Pro:Gly 1:2, με αναλογία αντιδρώντων 1:1). Προέκυψε ότι ο διαλύτης μπορεί να επαναχρησιμοποιηθεί τουλάχιστον 6 φορές, δηλαδή σε 6 επαναλήψεις, χωρίς να αλλοιωθεί σημαντικά, επιτυγχάνοντας συνθέσεις με μεγάλες αποδόσεις (79 – 91%) και προϊόν υψηλής καθαρότητας. Το γεγονός αυτό είναι καθοριστικής σημασίας για τη διεργασία, καθώς συμβάλλει άμεσα στη μείωση, τόσο του κόστους της (μικρή ποσότητα διαλύτη οδηγεί σε υψηλές αποδόσεις), όσο και των παραγόμενων αποβλήτων, με τους NaDESs να δρουν ταυτόχρονα και ως διαλύτες, αλλά και ως καταλύτες, ενισχύοντας τον “πράσινο” χαρακτήρα της συνθετικής οδού.

Σε μια προσπάθεια γενίκευσης της μεθοδολογίας σύνθεσης ωρονών, μέσω της βελτιστοποιημένης οδού που προαναφέρθηκε, συντέθηκαν 8 ωρόνες με διαφορετικούς υποκαταστάτες στον αρωματικό δακτύλιο C (ενώσεις **3a** – **3h**) και αποδόσεις, που κυμαίνονταν από 14 – 76%, ενώ η καθαρότητά τους παρακολουθήθηκε μέσω φασμάτων ¹H NMR. Μέσω της συγκεκριμένης μεθοδολογίας, παύει να υπάρχει ανάγκη προστασίας και αποπροστασίας των υδροξυλομάδων των μορίων, μειώνοντας τα απαιτούμενα στάδια της αντίδρασης, καθώς και τις χρησιμοποιούμενες πρώτες ύλες, χαρακτηριστικά που συνάδουν με τις Αρχές της Πράσινης Χημείας.

Οι συντιθέμενες ωρόνες εξετάστηκαν και ως προς την αντιοξειδωτική τους δράση, μέσω των μεθόδων δέσμευσης ελευθέρων ριζών DPPH και AAPH. Από την πρώτη μέθοδο προέκυψε, ότι η κατεχολική ομάδα της ένωσης (**3c**) παίζει καθοριστικό ρόλο στην εμφάνιση ισχυρής αντιοξειδωτικής δράσης (82 % παρεμπόδιση στη 1 h), καθώς το αντίστοιχο ποσοστό παρεμπόδισης της ένωσης (**3d**), που διαθέτει επίσης δύο υδροξυλομάδες ως υποκαταστάτες, όχι όμως σε διαδοχικές θέσεις του δακτυλίου, παρουσιάστηκε σχεδόν υποτριπλάσιο (35%). Ακόμη, παρατηρήθηκε ότι η παρουσία μεθοξυομάδων ως υποκαταστάτες δεν συμβάλλει στην εμφάνιση αντιοξειδωτικής δράσης (ένωση (**3b**)), ωστόσο ο συνδυασμός τους με υδροξυλομάδες οδηγεί σε μέτρια αντιοξειδωτική δράση (48 % παρεμπόδιση στη 1 h). Αναφορικά με τα χρησιμοποιούμενα αλογόνα ως υποκαταστάτες του αρωματικού δακτυλίου C, παρουσία Br (**3e**) επιτυγχάνεται ελάχιστα αυξημένη αντιοξειδωτική ικανότητα, σε σχέση με την περίπτωση του Cl (**3f**), ενώ η ύπαρξη πενταμελούς ετεροκυκλικού δακτυλίου στο μόριο της ωρόνης έχει ως αποτέλεσμα την απουσία αντιοξειδωτικής

δράσης. Από τη δεύτερη μέθοδο προέκυψαν αντίστοιχα αποτελέσματα, με τη διαφορά ότι το ποσοστό παρεμπόδισης της ωρόνης με υποκαταστάτη Br ήταν σημαντικά υψηλότερο από το αντίστοιχο του Cl, ενώ το μόριο της ωρόνης με τον ετεροκυκλικό δακτύλιο S (**3h**) εμφάνισε σημαντική αντιοξειδωτική δράση (66% παρεμπόδιση).

8. Προτάσεις για μελλοντική έρευνα

Μερικές ακόμα παράμετροι, η επίδραση των οποίων μπορεί να εξεταστεί, όσον αφορά την % απόδοση σε προϊόν που επιτυγχάνεται, καθώς και την καθαρότητά του, είναι η ποσότητα του χρησιμοποιούμενου NaDES, καθώς και τα συστατικά που τον αποτελούν, δηλαδή να πραγματοποιηθεί σύνθεση διαφορετικών NaDESs από εκείνους που αναφέρονται στην πειραματική διαδικασία που ακολουθήθηκε.

Ακόμη, θα μπορούσαν να μελετηθούν, εκτός από την αντιοξειδωτική δράση, κάποιες από τις υπόλοιπες ιδιότητες που εμφανίζουν οι ωρόνες, όπως η αντικαρκινική τους δράση, η αλληλεπίδρασή τους με το DNA και η αντιμικροβιακή τους ικανότητα, ανοίγοντας το δρόμο για τη σύνθεση κάποιου μορίου – στόχο για την ανάπτυξη φαρμάκων.

Ένας παράγοντας, που θα μπορούσε επίσης να αποτελέσει αντικείμενο μελλοντικής έρευνας, αποτελεί ο εγκλεισμός των συντιθέμενων ωρονών σε νανοσωματίδια και η μελέτη της αποδέσμευσής τους, ώστε να διαπιστωθεί εάν με αυτόν τον τρόπο αυξάνεται ή μειώνεται η δραστηριότητά τους.

Τέλος, θα μπορούσε να δοκιμαστεί η σύνθεση, τόσο νέων μορίων ωρονών, χρησιμοποιώντας αλδεΐδες με διαφορετικούς υποκαταστάτες από αυτούς που αναφέρθηκαν, όσο και νέων μορίων βενζοφουρανόνης, με ποικίλους υποκαταστάτες, ώστε να μελετηθούν τα χαρακτηριστικά και οι ιδιότητές τους.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Sui G., Li T., Zhang B., Wang R., Hao H., Zhou W., *Recent advances on synthesis and biological activities of aurones*, Bioorganic & Medicinal Chemistry, **2021**, Volume 29, 115895
- [2] Khandelwal S., Tailor Y. K., Kumar M., *Deep eutectic solvents (DESs) as eco-friendly and sustainable solvent/catalyst systems in organic transformations*, Journal of Molecular Liquids, **2016**, Volume 215, 345-386
- [3] Roussaki M., Costa Lima S., Kypreou A. M., Kefalas P., Cordeiro da Silva A., Detsi A., *Aurones: a promising heterocyclic scaffold for the development of potent antileishmanial agents*, Int J Med Chem., **2012**, 196921
- [4] Mazziotti I., Petrarolo G., La Motta C., *Aurones: A Golden Resource for Active Compounds*, Molecules, **2022**, Volume 27, 2
- [5] Hassan G. S., Georgey H. H., George R. F., Mohamed E. R., *Aurones and furoaurones: Biological activities and synthesis*, Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University, **2018**, Volume 56, Issue 2, 121-127
- [6] Ayabe S., Uchiyama H., Aoki T., Akashi T., *1.24 - Plant Phenolics: Phenylpropanoids*, Comprehensive Natural Products II, **2010**, 929-976
- [7] Andersen Ø. M., Jordheim M., *3.16 - Chemistry of Flavonoid-Based Colors in Plants*, Comprehensive Natural Products II, **2010**, 547-614
- [8] Hawkins I., Handy S. T., *Synthesis of aurones under neutral conditions using a deep eutectic solvent*, Tetrahedron, **2013**, Volume 69, Issue 44, 9200-9204
- [9] Nguyen P.T.V., Huynh H.A., Truong D.V., Tran T.-D., Vo C.-V.T., *Exploring Aurone Derivatives as Potential Human Pancreatic Lipase Inhibitors through Molecular Docking and Molecular Dynamics Simulations*, Molecules, **2020**, Volume 25, 4657
- [10] Kim H.-G., Nam Y.H., Jung Y.S., Oh S.M., Nguyen T.N., Lee M.-H., Kim D.-O., Kang T.H., Lee D.Y., Baek N.-I., *Aurones and Flavonols from Coreopsis lanceolata L. Flowers and Their Anti-Oxidant, Pro-Inflammatory Inhibition Effects, and Recovery Effects on Alloxan-Induced Pancreatic Islets in Zebrafish*, Molecules, **2021**, Volume 26, 6098
- [11] Xie, Yanqi, *SEMISYNTHETIC AURONES: A FAMILY OF NEWLY DISCOVERED TUBULIN INHIBITORS AS ANTINEOPLASTIC AGENTS*, Theses and Dissertations--Molecular and Cellular Biochemistry, **2019**, Volume 44
- [12] Senthil Kimar K., Kumaresan R., *A Quantum chemical study on the antioxidant properties of aureusidin and bracteatin*, Int. J. Quantum Chem., **2011**, Volume 111, 4483-4496

- [13] Detsi A., Majdalani M., Kontogiorgis C.A., Hadjipavlou-Litina D., Kefalas P., *Natural and synthetic 2'-hydroxy-chalcones and aurones: synthesis, characterization and evaluation of the antioxidant and soybean lipoxygenase inhibitory activity*, *Bioorg. Med. Chem.*, **2009**, Volume 17, 8073–8085
- [14] Narsinghani T., Sharma M.C., Bhargav S., *Synthesis, docking studies and antioxidant activity of some chalcone and aurone derivatives*, *Med. Chem. Res.*, **2013**, Volume 22, 4059–4068
- [15] Makhmoor T., Naheed S., Shujaat S., et al., *Hepatoprotection by chemical constituents of the marine brown alga *Spatoglossum variabile*: A relation to free radical scavenging potential*, *Pharm Biol.*, **2013**, Volume 51, 383–390
- [16] Xiao C. J., Zhang Y., Qiu L., Dong X., Jiang B., *Schistosomicidal and Antioxidant Flavonoids from *Astragalus englerianus**, *Planta Med.*, **2014**, Volume 80, 1727–1731
- [17] Nakabo D., Okano Y., Kandori N., et al, *Convenient Synthesis and Physiological Activities of Flavonoids in *Coreopsis lanceolata* L Petals and Their Related Compounds*, *Molecules*, **2018**, Volume 23, page 1671
- [18] Muzychka O.V., Kobzar O.L., Popova A.V., Frasinuk M.S., Vovk A.I., *Carboxylated aurone derivatives as potent inhibitors of xanthine oxidase*, *Bioorg. Med. Chem.*, **2017**, Volume 25, 3606–3613
- [19] 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*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, Volume 13, 3759–3763
- [20] Demirayak S., Yurttas L., Gundogdu-Karaburun N., Karaburun A.C., Kayagil I., *Synthesis and anti-cancer activity evaluation of new aurone derivatives*, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, **2015**, Volume 30, 816–825
- [21] Okombi S., Rival D., Bonnet S., Mariotte A.-M., Perrier E., Boumendjel A., *Discovery of benzylidenebenzofuran-3(2H)-one (aurones) as inhibitors of tyrosinase derived from human melanocytes*, *J. Med. Chem.*, **2006**, Volume 49, 329–333
- [22] Zheng X., Wang H., Liu Y.-M., Yao X., Tong M., Wang Y.-H., Liao D.-F., *Synthesis, characterization, and anticancer effect of trifluoromethylated aurone derivatives*, *J. Heterocyclic Chem.*, **2015**, Volume 52, 296–301
- [23] Kayser O., Kiderlen A.F., *Leishmanicidal activity of aurones*, *Tokai J. Exp. Clin. Med.*, **1999**, Volume 28, 423–426
- [24] Souard F., Okombi S., Beney C., Chevalley S., Valentin A., Boumendjel A., *1-Aza aurones derived from the naturally occurring aurones as potential antimalarial drugs*, *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, Volume 18, 5724–5731

- [25] Carrasco M. P., Newton A. S., Goncalves L., et al, *Probing the aurone scaffold against Plasmodium falciparum: Design, synthesis and antimalarial activity*. Eur J Med Chem, **2014**, Volume 80, 523–534
- [26] Sheng R., Xu Y., Hu C., Zhang J., Lin X., Li J., Yang B., He Q., Hu Y., *Design, synthesis and AChE inhibitory activity of indanone and aurone derivatives*, Eur. J. Med. Chem., **2009**, Volume 44, 7–17
- [27] Shrestha S., Natarajan S., Park J.-H., Lee D.-Y., Cho J.-G., Kim G.-S., Jeon Y.-J., Yeon S.-W., Yang D.-C., Baek N.-I., *Potential neuroprotective flavonoid-based inhibitors of CDK5/p25 from Rhus parviflora*, Bioorg. Med. Chem. Lett., **2013**, Volume 23, 5150–5154
- [28] Wang Z., Bae E. J., Han Y. T., *Synthesis and anti-inflammatory activities of novel dihydropyranoaurone derivatives*, Arch Pharm Res., **2017**, Volume 40, 695–703
- [29] Meguellati A., Ahmed-Belkacem A., Yi W., et al., *B-ring modified aurones as promising allosteric inhibitors of hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase*, Eur J Med Chem., **2014**, Volume 80, 579–592
- [30] Malbari K. D., Chintakrindi A. S., Ganji L. R., et al., *Structure-aided drug development of potential neuraminidase inhibitors against pandemic H1N1 exploring alternate binding mechanism*, Mol Divers., **2019**, Volume 23, 927–951
- [31] Sutton C. L., Taylor Z. E., Farone M. B., Handy S. T., *Antifungal activity of substituted aurones*, Bioorg Med Chem Lett., **2017**, Volume 27, 901–903
- [32] Olleik H., Yahiaoui S., Roulier B., et al., *Aurone derivatives as promising antibacterial agents against resistant Gram-positive pathogens*, Eur J Med Chem., **2019**, Volume 165, 133–141
- [33] Campaniço A., Carrasco M. P., Njoroge M., et al., *Azaaurones as potent antimycobacterial agents active against MDR- and XDR-TB*, ChemMedChem., **2019**, Volume 14, 1537–1546
- [34] Jardosh H.H., Patel M.P., *Antimicrobial and antioxidant evaluation of new quinolone based aurone analogs*, Arab. J. Chem., **2017**, Volume 10, 3781–3791
- [35] Zhu G. H., Luo Y. H., Xu X. J., Zhang H. J., Zhu M., *Anti-diabetic compounds from the seeds of Psoralea corylifolia*, Fitoterapia, **2019**, Volume 139, 104373
- [36] Popova A.V., Bondarenko S.P., Frasinuk M.S., *Aurones: Synthesis and Properties*, Chem Heterocycl Comp, **2019**, Volume 55, 285–299
- [37] Agrawal N.N., Soni P.A., *A new process for the synthesis of aurones by using mercury (II) acetate in pyridine and cupric bromide in dimethyl sulphoxide*, Ind. J. Chem., **2006**, Volume 45B, 1301–1303

- [38] Thanigaimalai P., Yang H.M., *The scope of thallium nitrate oxidative cyclization of chalcones: Synthesis and evaluation of isoflavone and aurone analogs for their inhibitory activity against interleukin-5*, *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, Volume 18, 4441–4445
- [39] Yatabe T., Jin X.J., Mizuno N., Yamaguchi K., *Usual olefinic C-H functionalization of simple chalcones toward aurones enabled by the rational design of a function-integrated heterogeneous catalyst*, *ACS Catal.*, **2018**, Volume 8, 4969–4978
- [40] Xu S., Sun H. M., Zhuang M. Y., et al., *Divergent synthesis of flavones and aurones via base-controlled regioselective palladium catalyzed carbonylative cyclization*, *Mol Catal.*, **2018**, Volume 452, 264–270
- [41] Harkat H., Weibel J., Pale P., Chimie I.D., Uni V., Pasteur L., Pascal B., General S.C., *Versatile and Expeditious Synthesis of Aurones via Au I-Catalyzed Cyclization*, *J. Org. Chem.*, **2008**, Volume 73, 1620–1623
- [42] Liu J. M., Liu M.W., Yue Y. Y., Zhang N. F., Zhang Y. I., Zhuo K. I., *Construction of the flavones and aurones through regioselective carbonylative annulation of 2-bromophenols and terminal alkynes*, *Tetrahedron Lett.*, **2013**, Volume 54, 1802–1807
- [43] Chavan S. P., Varadwaj G. B. B., Parida K. M., Bhanage B. M., *Solvent-switchable regioselective synthesis of aurones and flavones using Palladium-supported amine functionalized Montmorillonite as a heterogeneous catalyst*, *ChemCatChem*, **2016**, Volume 8, 2649–2658
- [44] Taylor C., Bolshan Y., *Metal-free methodology for the preparation of sterically hindered alkynoylphenols and its application to the synthesis of flavones and aurones*, *Tetrahedron Lett.*, **2015**, Volume 56, 4392–4396
- [45] Morimoto M., Fukumoto H., Nozoe T., Hagiwara A., Komai K., *Synthesis and insect antifeedant activity of aurones against *Spodoptera litura* larvae*, *J. Agric. Food Chem.*, **2007**, Volume 55, 700–705
- [46] Kraus G. A., Gupta V., *Divergent approach to flavones and aurones via dihaloacrylic acids. Unexpected dependence on the halogen atom*, *Org. Lett.*, **2010**, Volume 12, 5278–5280
- [47] Kandioller W., Kubanik M., Bytcek A. K., Jakupec M. A., Roller A., Keppler B. K., Hartinge C. G., *The rearrangement of tosylated flavones to 10-(alkylamino)aurones with primary amines*, *Tetrahedron*, **2015**, Volume 71, 8953–8959
- [48] Lewandowski T.A., *Green Chemistry*, *Encyclopedia of Toxicology (Third Edition)*, Academic Press, **2014**, 798-799
- [49] García J. I., Dobado J. A., Calvo-Flores F. G., García H. M., *Chapter 12 - Green Chemistry*, *Experimental Organic Chemistry*, Academic Press, **2016**, 409-415

- [50] Erythropel H. C., Zimmerman J. B., de Winter T. M., Petitjean L., Melnikov F., Lam C. H., Lounsbury A. W., Mellor K. E., Janković N. Z., Tu Q., Pincus L. N., Falinski M. M., Shi W., Coish P., Plata D. L., Anastas P. T., *The Green ChemisTREE: 20 years after taking root with the 12 principles*, Green Chem., **2018**, Volume 20, 1929
- [51] Paul T. Anastas, John C. Warner, *Πράσινη Χημεία: θεωρία και πράξη*, Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης, Μετάφραση: Αμπελιώτης Κ., Καπασσά Μ., Σίσκος Π. Α., **2007**
- [52] Anastas P. T., Zimmerman J. B., *Design through the 12 principles of Green Engineering*, Environmental science & technology, **2003**, Volume 37, 94A-101A
- [53] Δέτση Α., Παπαδόπουλος Α., *Πράσινη Χημεία και Μηχανική: Διδακτικές Σημειώσεις Μαθήματος*, **2020**, ΕΜΠ
- [54] Iravani A., Mohammad H. A., Zohoori M., *Advantages and Disadvantages of Green Technology; Goals, Challenges and Strengths*, International Journal of Science and Engineering Applications, **2017**, Volume 6, Issue 09, 272-284
- [55] Jessop P., Leitner W., *Green Chemistry in 2017*, Green Chem., **2017**, Volume 19, 15-17
- [56] Sheldon R. A., *Green chemistry and resource efficiency: towards a green economy*, Green Chem., **2016**, Volume 18, 3180-3183
- [57] Pätzold M., Siebenhaller S., Kara S., Liese A., Syldatk C., Holtmann D., *Deep Eutectic Solvents as Efficient Solvents in Biocatalysis*, Trends Biotechnol., **2019**, Volume 37, 943-959
- [58] Tzani A., Kalafateli S., Tatsis G., Bairaktari M., Kostopoulou I., Pontillo A. R. N., Detsi A., *Natural Deep Eutectic Solvents (NaDESs) as Alternative Green Extraction Media for Ginger (Zingiber officinale Roscoe)*, Sustain. Chem., **2021**, Volume 2, 576-598
- [59] Soltanmohammadi F., Jouyban A., Shayanfar A., *New aspects of deep eutectic solvents: extraction, pharmaceutical applications, as catalyst and gas capture*, Chem. Pap., **2021**, Volume 75, 439-453
- [60] Abbott A. P. et al., *Novel solvent properties of choline chloride/urea mixtures*, Chem. Commun., **2003**, Volume 1, 70-71
- [61] Skarpalezos D., Detsi A., *Deep Eutectic Solvents as Extraction Media for Valuable Flavonoids from Natural Sources*, Appl. Sci., **2019**, Volume 9, 4169
- [62] Meng Z., Zhao J., Duan H., Guan H., Zhao L., *Green and efficient extraction of four bioactive flavonoids from Pollen Typhae by ultrasound-assisted deep eutectic solvents extraction*, J. Pharm. Biomed. Anal., **2018**, Volume 161, 246-253

- [63] Hayyan M., Hashim M., Hayyan A., Al-Saadi M. A., Al Nashef I. M., Mirghani M. E., Saheed O. K., *Are deep eutectic solvents benign or toxic*, Chemosphere, **2013**, Volume 90, 2193–2195
- [64] Radošević K., Bubalo M. C., Srček V. G., Grgas D., Dragičević T. L., Redovniković I. R., *Evaluation of toxicity and biodegradability of choline chloride based deep eutectic solvents*, Ecotoxicol. Environ. Saf., **2015**, Volume 112, 46–53
- [65] Radošević K., Canak I., Panić M., Markov K., Cvjetko Bubalo M., Frece J., Gaurina Srček V., Radojčić Redovniković I., *Antimicrobial, cytotoxic and antioxidative evaluation of natural deep eutectic solvents*, Environ. Sci. Pollut. Res., **2018**, Volume 25, 14188–14196
- [66] Ahmadi R., Hemmateenejad B., Safavi A., Shojaeifard Z., Mohabbati M., Firuzi O., *Assessment of cytotoxicity of choline chloride-based natural deep eutectic solvents against human HEK-293 cells: A QSAR analysis*, Chemosphere, **2018**, Volume 209, 831–838
- [67] Liu P., Hao J. W., Mo L. P., Zhang Z. H., *Recent advances in the application of deep eutectic solvents as sustainable media as well as catalysts in organic reactions*, RSC Advances, **2015**, Volume 5, 48675 – 48704
- [68] <http://heidicon.uni-heidelberg.de/id/116132>
- [69] van Beurden K., de Koning S., Molendijk D., van Schijndel J., *The Knoevenagel reaction: a review of the unfinished treasure map to forming carbon–carbon bonds*, Green Chemistry Letters and Reviews, **2020**, Volume 13, Issue 4, 349-364
- [70] <https://www.organic-chemistry.org/namedreactions/knoevenagel-condensation.shtml>
- [71] Liu S., Ni Y., Wei W., Qiu F., Xu S., Ying A., *Choline chloride and urea based eutectic solvents: effective catalytic systems for the Knoevenagel condensation reactions of substituted acetonitriles*, Journal of Chemical Research, **2014**, Volume 38, 186 – 188
- [72] García J. I., Dobado J. A., Calvo-Flores F. G., Martínez-García H., *Chapter 13 - Green Chemistry Experiments*, Experimental Organic Chemistry: Laboratory Manual, Academic Press, **2016**, 417-484
- [73] Taylor K. M., Taylor Z. E., Handy S. T., *Rapid synthesis of auronones under mild conditions using a combination of microwaves and deep eutectic solvents*, Tetrahedron Letters, **2017**, Volume 58, Issue 3, 240-241
- [74] Gharat N. N., Rathod V. K., *Chapter 1 - Ultrasound-assisted organic synthesis*, Green Sustainable Process for Chemical and Environmental Engineering and Science, **2020**, 1-41

- [75] Takano Y., Hayashi Y., Fukushima J., Takizawa H., *Room-temperature synthesis of c-Ga₂O₃ nanoparticles from gallium metal via ultrasound irradiation*, *Advanced Powder Technology*, **2021**, Volume 32, 860–865
- [76] Zhu L., Liu Y., Fan X., Yang D., Cao X., *Rapid synthesis of single-crystalline TbF₃ with novel nanostructure via ultrasound irradiation*, *Materials Research Bulletin*, **2011**, Volume 46, 252–257
- [77] Sancheti S. V., Gogate P. R., *A review of engineering aspects of intensification of chemical synthesis using ultrasound*, *Ultrasonics Sonochemistry*, **2017**, Volume 36, 527-543
- [78] Grewal A. S., Kumar K., Redhu S., & Bhardwaj S., *Microwave assisted synthesis: a green chemistry approach*, *International Research Journal of Pharmaceutical and Applied Sciences*, **2013**, Volume 3, Issue 5, 278-285
- [79] Gupta D., Jamwal D., Rana D., Katoch A., *26 - Microwave synthesized nanocomposites for enhancing oral bioavailability of drugs*, *Applications of Nanocomposite Materials in Drug Delivery*, Woodhead Publishing, **2018**, 619-632
- [80] Li D., Wang J., Wu X., Feng C., Li X., *Ultraviolet-assisted synthesis of hourglass-like ZnO microstructure through an ultrasonic and microwave combined technology*, *Ultrasonics Sonochemistry*, **2013**, Volume 20, Issue 1, 133-136
- [81] Surati M. A., Jauhari S., Desai K. R., *A brief review: Microwave assisted organic reaction*, *Arch. Appl. Sci. Res.*, **2012**, Volume 4, 645 – 661
- [82] Mohamed M. A., Hir Z. A. M., Mokhtar W. N. A. W., Osman N. S., *6 - Features of metal oxide colloidal nanocrystal characterization*, *Colloidal Metal Oxide Nanoparticles*, Elsevier, **2020**, 83-122
- [83] Raja P. M. V., Barron A. R., *Physical Methods in Chemistry and Nanoscience*, LibreTexts, **2021**, Volume 4, Issue 7
- [84] Kaliva M., Vamvakaki M., *Chapter 17 - Nanomaterials characterization*, *Polymer Science and Nanotechnology*, **2020**, 401-433
- [85] Edington S. C., Liu S., Baiz C. R., *Chapter Six - Infrared spectroscopy probes ion binding geometries*, *Methods in Enzymology*, Academic Press, **2021**, Volume 651, 157-191
- [86] Albert D. E., *Chapter 4 - Methods for Verifying Medical Device Cleanliness*, *Developments in Surface Contamination and Cleaning*, William Andrew Publishing, **2015**, 109-128
- [87] Veerasingam S., Ranjani M., Venkatachalapathy R., Bagaev A., Mukhanov V., Litvinyuk D., Mugilarasan M., Gurumoorthi K., Gunganathan L., Aboobacker V. M.,

Vethamony P., *Contributions of Fourier transform infrared spectroscopy in microplastic pollution research: A review*, Critical Reviews in Environmental Science and Technology, **2021**, Volume 51, Issue 22, 2681-2743

[88] Skoog D. A., Holler F. J., Crouch S. R., *Αρχές Ενόργανης Ανάλυσης (6^η έκδοση)*, Εκδόσεις Κωσταράκη, Μετάφραση: Καραγιάννης Μ. Ι., Ευσταθίου Κ. Η., **2007**, Κεφάλαια 7, 16 και 17

[89] Wołosiak R., Druzyńska B., Derewiaka D., Piecyk M., Majewska E., Ciecierska M., Worobiej E., Pakosz P., *Verification of the Conditions for Determination of Antioxidant Activity by ABTS and DPPH Assays—A Practical Approach*, Molecules, **2022**, Volume 27, 50

[90] Brand-Williams W., Cuvelier M.E., Berset C., *Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity*, LWT - Food Science and Technology, **1995**, Volume 28, Issue 1, 25-30

[91] de Torre M. P., Cavero R. Y., Calvo M. I., Vizmanos J. L., *A Simple and a Reliable Method to Quantify Antioxidant Activity In Vivo*, Antioxidants (Basel), **2019**, Volume 8, Issue 5, 142

[92] Mohamed Shiek Arabath S. A., Sundarapandian M., Karthick B. B., Karthik Kumar G., Kanaga Lakshmi B., *Comparison of in vitro antioxidant and anti microbial activities of ethanolic extract of Tinospora Cordifolia and Tinospora Crispa*, International Journal of Novel Research and Development, **2022**, Volume 7

[93] Wiyono A. A. F., Muhtadi M., *Testing Antioxidant Activity of Plumeria Alba and Plumeria Rubra Ethanolic Extracts Using DPPH and Frap Methods and Determining Their Total Flavonoid and Phenolic Levels*, Journal of Nutraceuticals and Herbal Medicine, **2020**, Volume 3, Issue 2, 38-50

[94] Amarowicz R., Pegg R. B., *Chapter One - Natural antioxidants of plant origin*, Advances in Food and Nutrition Research, Academic Press, **2019**, Volume 90, 1-81

[95] Nenadis N., Tsimidou M. Z., *Assessing the activity of natural food antioxidants*, Woodhead Publishing Limited, **2010**

[96] <https://www.caymanchem.com/product/82235/aaph>

[97] Katopodi A., Tsotsou E., Iliou T., Deligiannidou G.-E., Pontiki E., Kontogiorgis C., Tsopelas F., Detsi A., *Synthesis, Bioactivity, Pharmacokinetic and Biomimetic Properties of Multi-Substituted Coumarin Derivatives*, Molecules, **2021**, Volume 26, 5999

[98] Peyrat-Maillard M. N., Cuvelier M. E., Berset C., *Antioxidant activity of phenolic compounds in 2,2'-azobis (2-amidinopropane) dihydrochloride (AAPH)-induced oxidation: Synergistic and antagonistic effects*, J Amer Oil Chem Soc, **2003**, Volume 80, 1007

- [99] Farooq M. Q., Abbasi N. M., Anderson J. L., *Deep eutectic solvents in separations: Methods of preparation, polarity, and applications in extractions and capillary electrochromatography*, Journal of Chromatography A, **2020**, 1633
- [100] Liang X., Zhu Y., Qi B., Li S., Luo J., Wan Y., *Structure-property-performance relationships of lactic acid-based deep eutectic solvents with different hydrogen bond acceptors for corn stover pretreatment*, Bioresource Technology, **2021**, 336
- [101] Mitar A., Panić M., Prlić Kardum J., Halambek J., Sander A., Zagajski Kučan K., Radojčić Redovniković I., Radošević K., *Physicochemical Properties, Cytotoxicity, and Antioxidative Activity of Natural Deep Eutectic Solvents Containing Organic Acid*, Chem. Biochem. Eng. Q., **2019**, Volume 33, 1-18
- [102] Silverstein R. M., Webster F. X., Kiemle D. J., *2 - Infrared Spectrometry, Spectrometric identification of organic compounds 7th edition*, John Wiley & Sons Inc, **2005**
- [103] Dicks A. P., Hent A., *2 - Atom Economy and Reaction Mass Efficiency*, Green Chemistry Metrics, 2015, 17 - 44

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι – ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

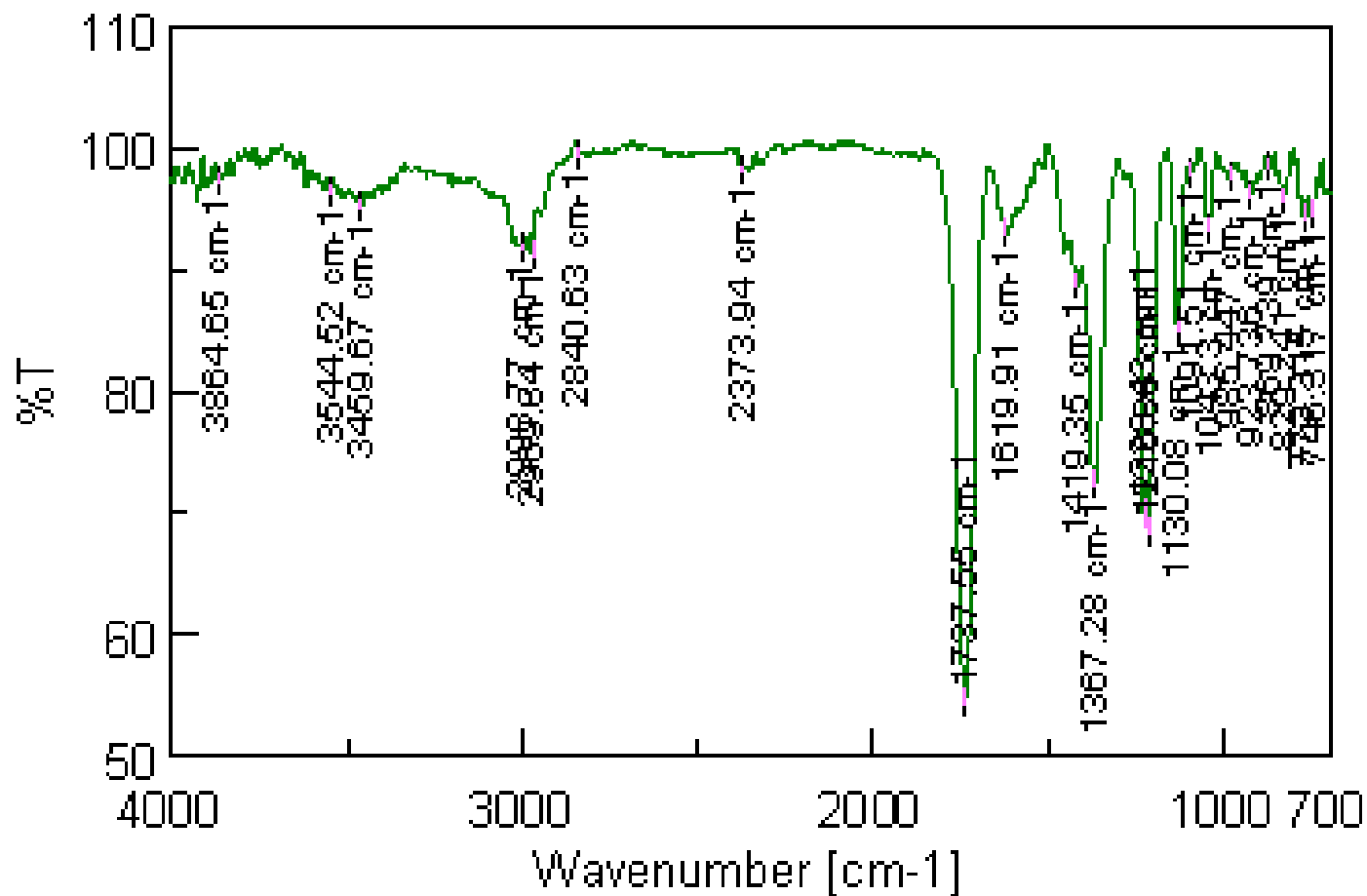
Εικόνα 1. Η γενική δομή μια ωρόνης (2-benzylidene-1-benzofuran-3(2H)-one) και τα δύο τμήματα στα οποία διακρίνεται	10
Εικόνα 2. (α) Η αρίθμηση των ανθράκων στο μόριο της ωρόνης ^[3] και (β) Οι δύο ισομερείς δομές των ωρονών ^[36]	11
Εικόνα 3. Η ωρόνη bracteatin	12
Εικόνα 4. (α) συνθετική ωρόνη που παρεμποδίζει τη δράση των ελευθέρων ριζών, (β), (γ) ωρόνες με ικανότητα δέσμησης ιόντων σιδήρου, (δ) φυσική ωρόνη με ικανότητα δέσμησης ριζών νιτρικού οξειδίου.....	12
Εικόνα 5. Η δομή των ενώσεων leptosidin (R=H) και leptosin (R=Glc)	13
Εικόνα 6. (α),(β) Ωρόνες με αντιοξειδωτική δράση, που προέρχονται από καφέ φύκη και οι τιμές του δείκτη IC ₅₀ που παρουσιάζουν, (γ) ωρόνη, που απομονώθηκε από το φυτό <i>Astragalus englerianus</i> και η τιμή του δείκτη IC ₅₀ που παρουσιάζει	13
Εικόνα 7. Ωρόνες με αντιοξειδωτική δράση και το ποσοστό δέσμησης ριζών DPPH που επιτυγχάνουν.....	14
Εικόνα 8. Η ωρόνη που βρέθηκε ότι καταπολεμά αποτελεσματικότερα τη χρόνια μυελογενή λευχαιμία (IC ₅₀ =0.05 μM)	15
Εικόνα 9. Η ωρόνη που παρουσίασε 75% παρεμπόδιση του ενζύμου τυροσινάση, το οποίο εμπλέκεται στην εμφάνιση καρκίνου του δέρματος	15
Εικόνα 10. Οι ωρόνες που πέτυχαν σημαντική παρεμπόδιση της λευκοκυττάρωσης (διαθέτουν τριφθορομεθυλομάδα).....	15
Εικόνα 11. Οι ωρόνες που παρουσίασαν αντιπαρασιτική δράση, συγκρίσιμη με αυτή του φαρμάκου αναφοράς amphotericin B.....	16
Εικόνα 12. Ωρόνη που παρουσίασε αποτελεσματική δράση κατά της ελονοσίας.....	16
Εικόνα 13. Η (Z)-2-(3,4-dihydroxy benzylidene)-6-hydroxybenzofuran-3(2H)-on, η οποία εμφανίζει μέτρια in vitro ανασταλτική δράση του ενζύμου CDK5	17
Εικόνα 14. (α) – (γ) υδροξυφαινυλ-, (δ) φαινυλ- και (ε),(στ) ετεροαρυλ- ωρόνες με αντιφλεγμονώδη δράση.....	18
Εικόνα 15. Γενική μορφή της αντίδρασης οξειδωτικής κυκλοποίησης της 2'-υδροξυχαλκόνης προς ωρόνη.....	19
Εικόνα 16. Γενική μορφή της αντίδρασης ενδομοριακής κυκλοποίησης υποκατεστημένων ακετυλενίων	20
Εικόνα 17. Γενική μορφή της αντίδρασης συμπύκνωσης των βενζοφουρανονών με αλδεΐδες .	21
Εικόνα 18. Οι 12 Αρχές της Πράσινης Χημείας και τα πεδία έρευνας με τα οποία σχετίζεται η καθεμία από αυτές.....	24
Εικόνα 19. Το διάγραμμα φάσεων για το ευτηκτικό μίγμα ChCl:U 1:2 (mol:mol), όπου χχ':περιεκτικότητα (mol%) και γγ':θερμοκρασία (°C), ενώ φαίνεται και το ευτηκτικό σημείο του μίγματος	35
Εικόνα 20. Ο Emil Knoevenagel, ο οποίος ανακάλυψε την ομώνυμη αντίδραση ^[68]	42
Εικόνα 21. (α) Η αρχική αντίδραση Knoevenagel: συμπύκνωση φορμαλδεΐδης και μηλονικού διαιθυλεστέρα σε αλκαλικό περιβάλλον, όπου προέκυψε το προϊόν διμερούς προσθήκης και (β) παρόμοια αντίδραση συμπύκνωσης, όπου χρησιμοποιήθηκε αρωματική αλδεΐδη και πιπεριδίνη ως καταλύτης, με δύο διαφορετικές οδούς, ανάλογα με την επιλεγμένη θερμοκρασία.....	42
Εικόνα 22. Τα δύο στάδια του μηχανισμού αντίδρασης Knoevenagel, μεταξύ μιας αλδεΐδης και μιας ένωσης με ενεργό μεθυλένιο, (πάνω) σχηματισμός ενολικού ενδιάμεσου και (κάτω)	

αντίδραση ενολικού ενδιαμέσου με αλδεϋδη, με τη σχηματιζόμενη αλδόλη να υπόκειται σε υποκινούμενη από βάση αντίδραση εξάλειψης ^[70]	44
Εικόνα 23. (πάνω) Ο σχηματισμός, η ανάπτυξη και η κατάρρευση των κοιλοτήτων, που δημιουργούνται κατά τους εναλλασσόμενους κύκλους συμπίεσης και αποσυμπίεσης των ηχητικών κυμάτων, (κάτω) η χρονική εξέλιξη της διαμέτρου των κοιλοτήτων (χρόνος σε ms, διάμετρος σε μm).....	47
Εικόνα 24. (α) Λουτρό υπερήχων, (β) Συσκευή “Cup-horn” και (γ) Υπέρηχοι άμεσης ακτινοβολήσης ^[74]	50
Εικόνα 25. Ο διαφορετικός μηχανισμός θέρμανσης που ακολουθείται κατά τη συμβατική μέθοδο (αριστερά) και τα μικροκύματα (δεξιά) ^[81]	54
Εικόνα 26. Οι διαφορετικές καταστάσεις περιστροφής ενός πυρήνα στο μαγνητικό πεδίο ^[83] ...	55
Εικόνα 27. Σχηματική αναπαράσταση φασματογράφου NMR.....	56
Εικόνα 28. (α) δονήσεις έκτασης, (β) τα 4 είδη δονήσεων κάμψης, με τα (+) και (-) να δηλώνουν κίνηση από τη σελίδα προς τον αναγνώστη και από τον αναγνώστη προς τη σελίδα αντίστοιχα.....	60
Εικόνα 29. Ενδεικτικά στάδια μέτρησης αντιοξειδωτικής δράσης μέσω ελευθέρων ριζών DPPH. Το διάλυμα της μελετούμενης ουσίας μεταφέρεται σε ειδικό plate, προστίθεται το διάλυμα DPPH, αναδεύεται και μετράται με φασματοφωτόμετρο UV – Vis (μωβ: ελεύθερες ρίζες DPPH, κίτρινο: DPPH σε ανηγμένη μορφή) ^[91]	62
Εικόνα 30. Η αντίδραση των ριζών DPPH με τα αντιοξειδωτικά συστατικά ^[93]	62
Εικόνα 31. AAPH (2,2'- azobis(2-amidinopropane) dihydrochloride) ^[96]	63
Εικόνα 32. Αντίδραση σύνθεσης του NaDES προλίνη – γαλακτικό οξύ – νερό αναλογίας 1:2.....	67
Εικόνα 33. Αντίδραση σύνθεσης του NaDES προλίνη – γλυκερόλη αναλογίας 1:2.....	69
Εικόνα 34. Αντίδραση σύνθεσης του NaDES προλίνη – οξαλικό οξύ 1:1, όπου (1): προλίνη, (2): οξαλικό οξύ και (3): NaDES Pro:Ox.....	70
Εικόνα 35. Η γενική μορφή της αντίδρασης σύνθεσης ωρονών με συμπύκνωση Knoevenagel, ακολουθώντας τη βελτιστοποιημένη μεθοδολογία, όπου (1): βενζοφουρανόνη, (2) αλδεϋδη (με υποκαταστάτη X) και (3): ωρόνη.....	76
Εικόνα 36. Η μεθοδολογία πλήρωσης των τρυβλίων ειδικής πλάκας με τα προς μέτρηση δείγματα και το διάλυμα DPPH.....	82
Εικόνα 37α. Φάσμα ¹ H NMR του NaDES Pro:Gly 1:2 (600 MHz, DMSO, d ₆).....	84
Εικόνα 37β. Φάσμα (σε μεγέθυνση) ¹ H NMR του NaDES Pro:Gly 1:2 (600 MHz, DMSO, d ₆).....	85
Εικόνα 38. Φάσμα FTIR του NaDES Pro:Gly 1:2.....	86
Εικόνα 39. Το φάσμα ¹ H NMR του NaDES Pro:Gly (1:2) πριν τη χρήση του (πάνω) και μετά από 6 επαναλήψεις (κάτω).....	91
Εικόνα 40α. Το φάσμα ¹ H NMR της ένωσης 4'-hydroxy-3'-methoxyaurone (3a) (300 MHz, CDCl ₃ , d ₁).....	92
Εικόνα 40β. Το φάσμα (σε μεγέθυνση) ¹ H NMR της ένωσης 4'-hydroxy-3'-methoxyaurone (3a) (300 MHz, CDCl ₃ , d ₁).....	93
Εικόνα 41. Φάσμα FTIR του NaDES Pro:LA:W 1:2.....	118
Εικόνα 42. Φάσμα FTIR του NaDES Pro:Gly 1:2.....	119
Εικόνα 43. Φάσμα FTIR του NaDES Pro:Ox 1:1.....	120
Εικόνα 44. Φάσμα ¹³ C NMR του NaDES Pro:LA:W 1:2 (600 MHz, DMSO, d ₆).....	121
Εικόνα 45. Φάσμα ¹ H NMR του NaDES Pro:Gly 1:2 (600 MHz, DMSO, d ₆).....	121
Εικόνα 46. Φάσμα ¹³ C NMR του NaDES Pro:Ox 1:1 (600 MHz, DMSO, d ₆).....	121
Εικόνα 47. Φάσμα ¹ H NMR του NaDES Pro:LA:W 1:2 (600 MHz, DMSO, d ₆).....	121
Εικόνα 48. Φάσμα ¹ H NMR του NaDES Pro:Gly 1:2 (600 MHz, DMSO, d ₆).....	121

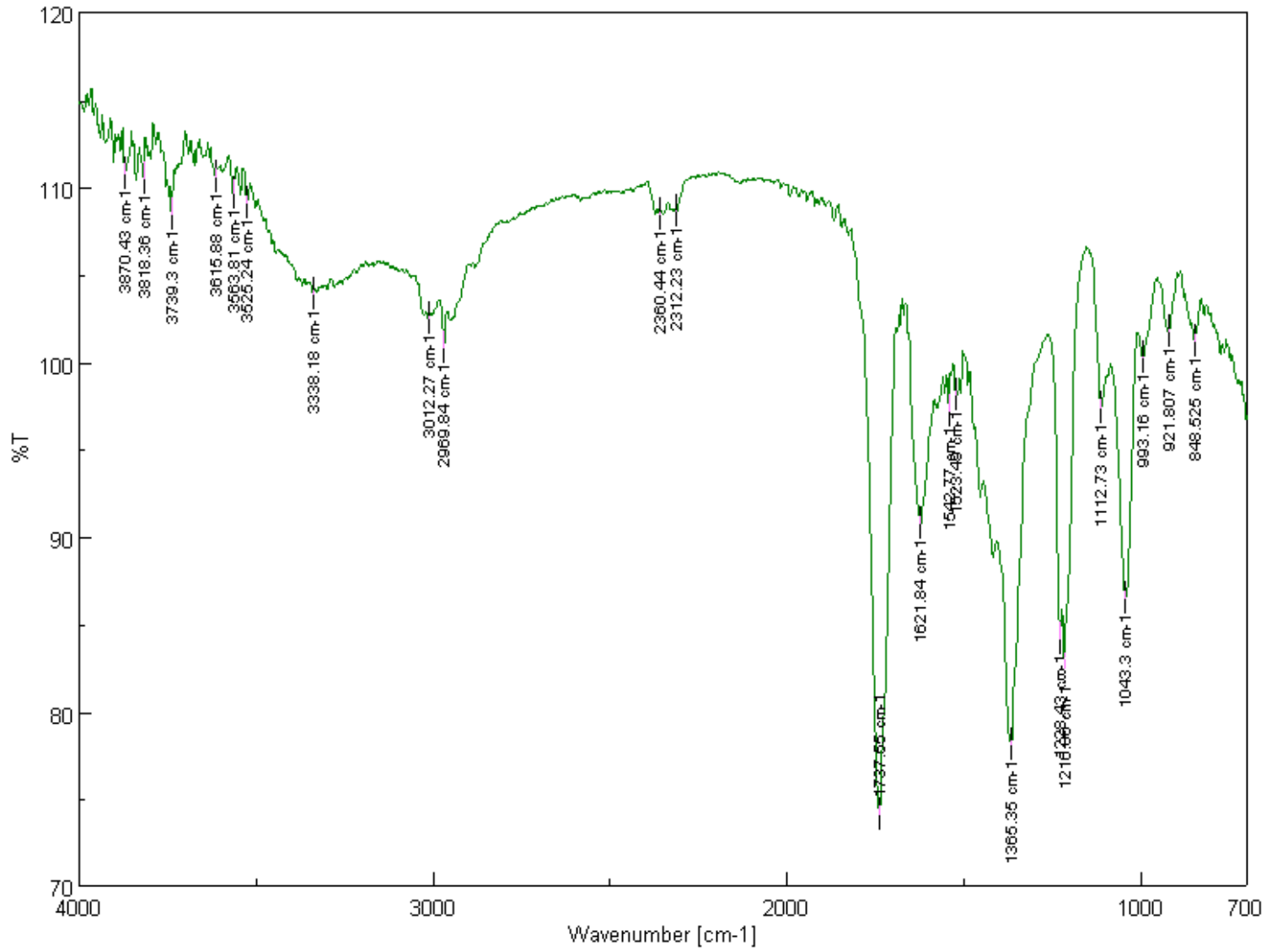
Εικόνα 49. Φάσμα ^1H NMR του NaDES Pro:Ox 1:1 (600 MHz, DMSO, d_6)	121
Εικόνα 50. Φάσμα ^1H NMR της 4'-Hydroxy-3'-methoxyaurone (3a) (300 MHz, CDCl_3 , d_1)	121
Εικόνα 51. Φάσμα ^1H NMR της 3'-Methoxyaurone (3b) (300 MHz, CDCl_3 , d_1)	121
Εικόνα 52. Φάσμα ^1H NMR της 3',4'-Dihydroxyaurone (3c) (300 MHz, DMSO, d_6)	121
Εικόνα 53. Φάσμα ^1H NMR της 2',4'-Dihydroxyaurone (3d) (300 MHz, DMSO, d_6).....	121
Εικόνα 54. Φάσμα ^1H NMR της 4'-Bromoaurone (3e) (300 MHz, CDCl_3 , d_1)	121
Εικόνα 55. Φάσμα ^1H NMR της 4'-Chloroaurone (3f) (300 MHz, CDCl_3 , d_1).....	121
Εικόνα 56. Φάσμα ^1H NMR της 4'-Cyanoaurone (3g) (600 MHz, CDCl_3 , d_1).....	121
Εικόνα 57. Φάσμα ^1H NMR της (Z)-2-(thiophen-2-ylmethylene)benzofuran-3(2H)-one (3h) (300 MHz, CDCl_3 , d_1).....	121

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ – ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

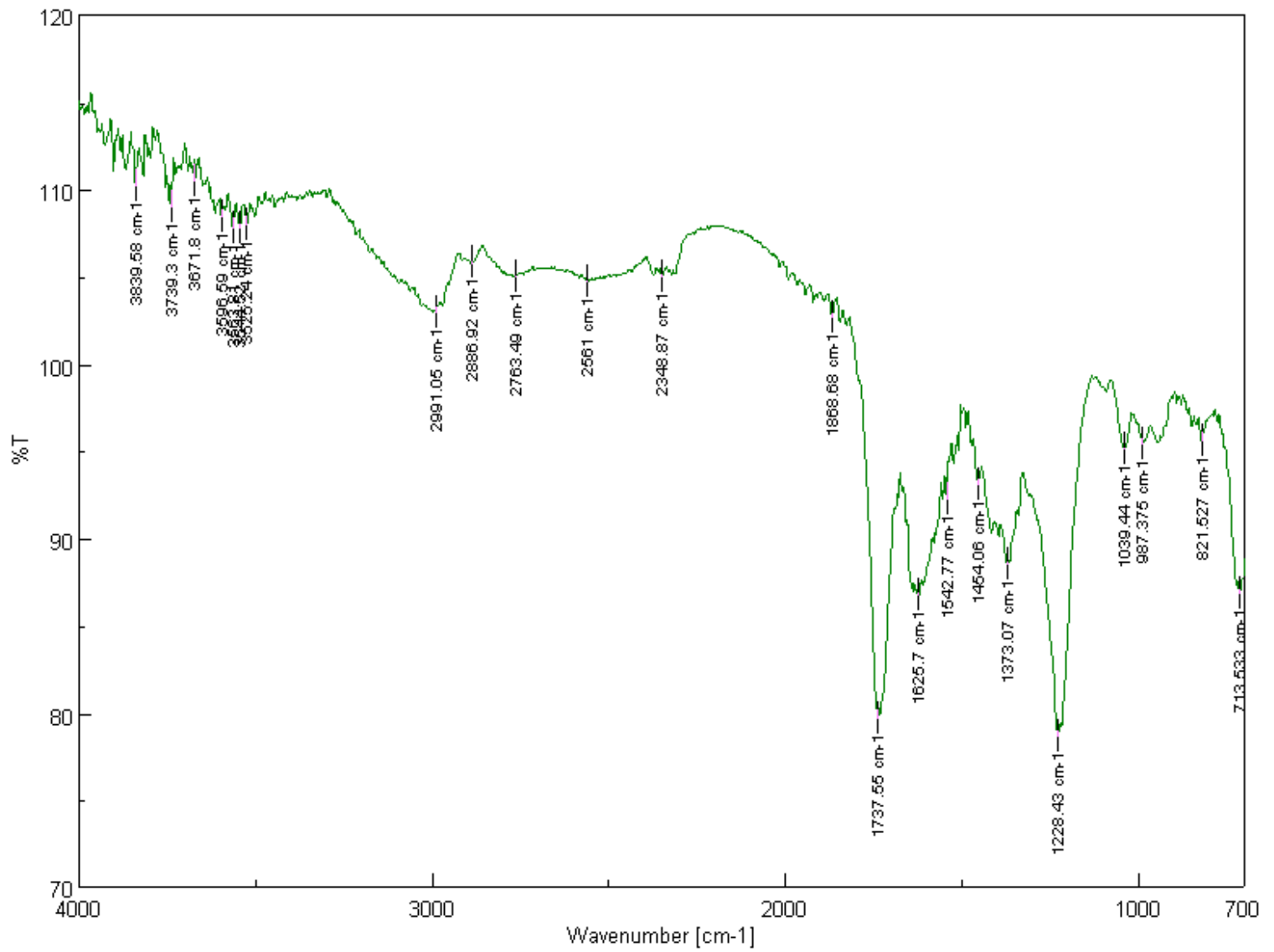
Πίνακας 1. Συστατικά που χρησιμοποιούνται ως HBA στους DESs.....	36
Πίνακας 2. Συστατικά που χρησιμοποιούνται ως HBD στους DESs.....	37
Πίνακας 3. Οι απαιτούμενες ποσότητες αντιδραστηρίων, όπως υπολογίστηκαν, για τη σύνθεση του NaDES προλίνη – γαλακτικό οξύ – νερό 1:2	68
Πίνακας 4. Οι απαιτούμενες ποσότητες αντιδραστηρίων, όπως υπολογίστηκαν, για τη σύνθεση του NaDES προλίνη – γλυκερόλη 1:2	69
Πίνακας 5. Οι απαιτούμενες ποσότητες αντιδραστηρίων, όπως υπολογίστηκαν, για τη σύνθεση του NaDES προλίνη – οξαλικό οξύ 1:1	70
Πίνακας 6. Οι απαιτούμενες ποσότητες αντιδραστηρίων, όπως υπολογίστηκαν, για τη διεξαγωγή της αντίδρασης – μοντέλο με τρεις διαφορετικούς NaDESs και συμβατική θέρμανση	73
Πίνακας 7. Οι απαιτούμενες ποσότητες αντιδραστηρίων, όπως υπολογίστηκαν, για τη διεξαγωγή της αντίδρασης – μοντέλο με NaDESs Pro:Gly 1:2 και υπερήχους.....	73
Πίνακας 8. Οι απαιτούμενες ποσότητες αντιδραστηρίων, όπως υπολογίστηκαν, για τη διεξαγωγή της αντίδρασης – μοντέλο με NaDESs Pro:Gly 1:2 και μικροκύματα.....	74
Πίνακας 9. Οι διαφορετικοί υποκαταστάτες (X) των αλδευδών και τα μοριακά βάρη τους.....	76
Πίνακας 10. Οι τιμές pH, ιξώδους και πολικότητας (λ_{max} , E_{NR}) για τους βαθέως ευτηκτικούς διαλύτες που συντέθηκαν, την αιθανόλη και το νερό στους 25°C	88
Πίνακας 11. Η % απόδοση της αντίδρασης – μοντέλο σε προϊόν και ο χρόνος διεξαγωγής της με συμβατική θέρμανση για καθένα από τους τρεις NaDESs που χρησιμοποιήθηκαν.....	89
Πίνακας 12. Μέθοδος θέρμανσης, χρόνος αντίδρασης και % απόδοση προϊόντος για το NaDES Pro:Gly (1:2)	90
Πίνακας 13. Η ποσότητα του NaDES Pro:Gly [g] και των αντιδρώντων [mmol], καθώς και % απόδοση σε προϊόν για κάθε κύκλο επανάληψης.....	90
Πίνακας 14. Αποτελέσματα μετρήσεων αντιοξειδωτικής δράσης ωρονών (% παρεμπόδιση) με τη μέθοδο δέσμευσης ελευθέρων ριζών DPPH στα 30 και στα 60 min	94
Πίνακας 15. Αποτελέσματα μετρήσεων αντιοξειδωτικής δράσης ωρονών (% παρεμπόδιση) με τη μέθοδο AAPH	97
Πίνακας 16. Τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν και η τιμή του δείκτη Οικονομίας Ατόμου για καθένα από τα προϊόντα	99
Πίνακας 17. Τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν και η τιμή του δείκτη %AMA για καθένα από τα προϊόντα	99
Πίνακας 18. Τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν και η τιμή του δείκτη AAM για καθένα από τα προϊόντα.....	100
Πίνακας 19. Τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν και η τιμή του Παράγοντα E για καθένα από τα προϊόντα	100



Εικόνα 41. Φάσμα FTIR του NaDES Pro:LA:W 1:2

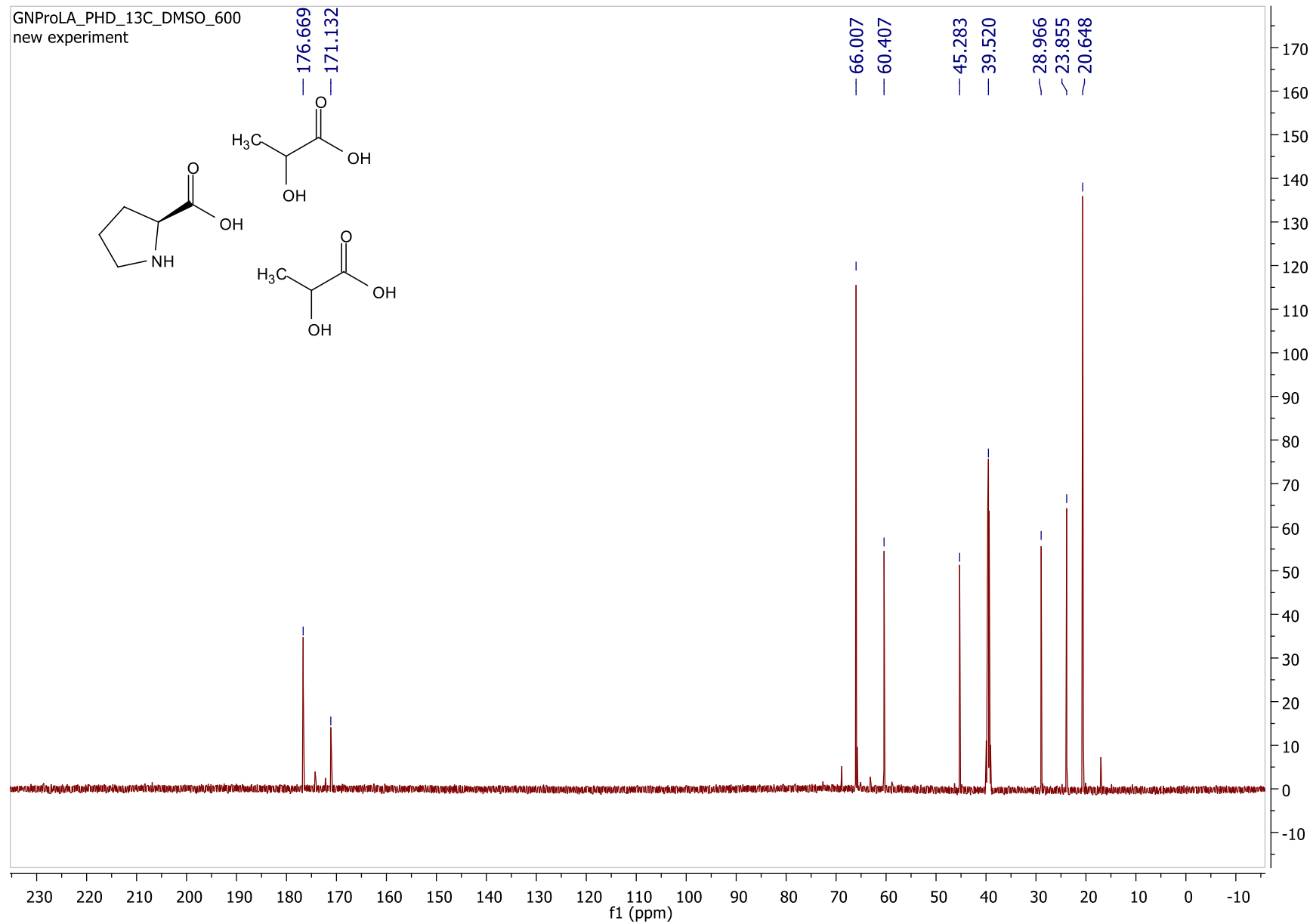


Εικόνα 42. Φάσμα FTIR του NaDES Pro:Gly 1:2

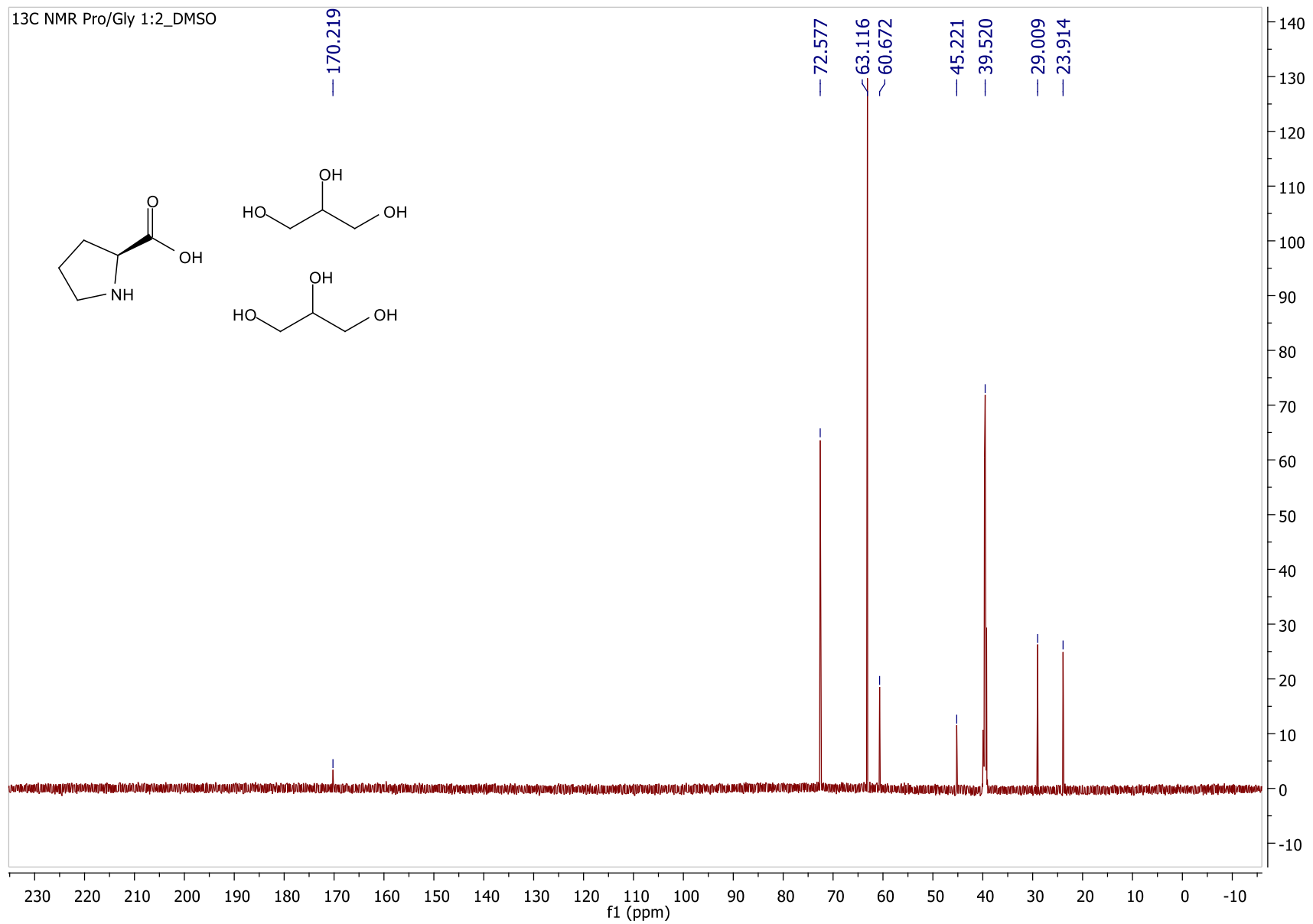


Εικόνα 43. Φάσμα FTIR του NaDES Pro:Ox 1:1

GNProLA_PHD_13C_DMSO_600
new experiment

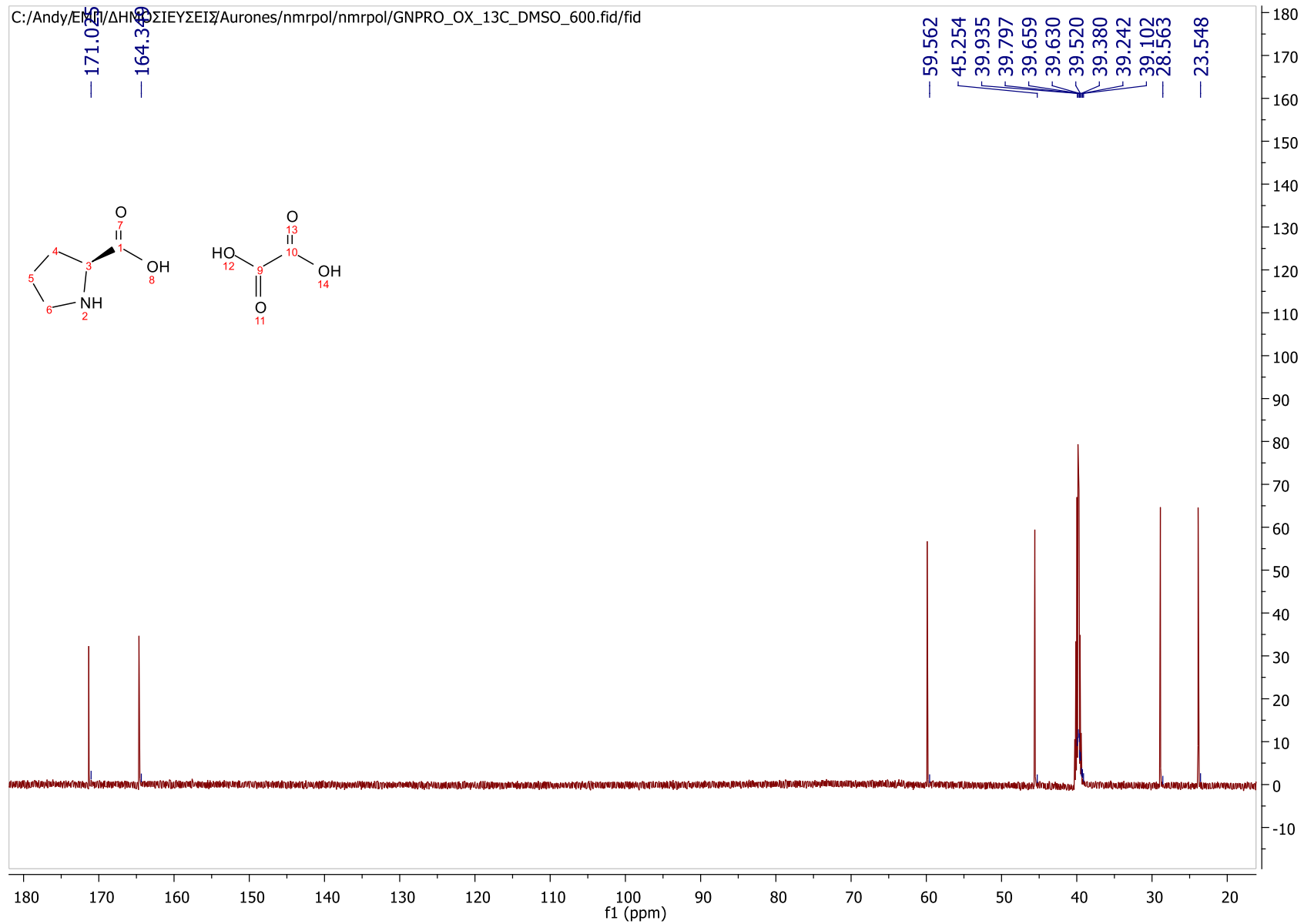


Εικόνα 44. Φάσμα ^{13}C NMR του NaDES Pro:LA:W 1:2 (600 MHz, DMSO, d_6)

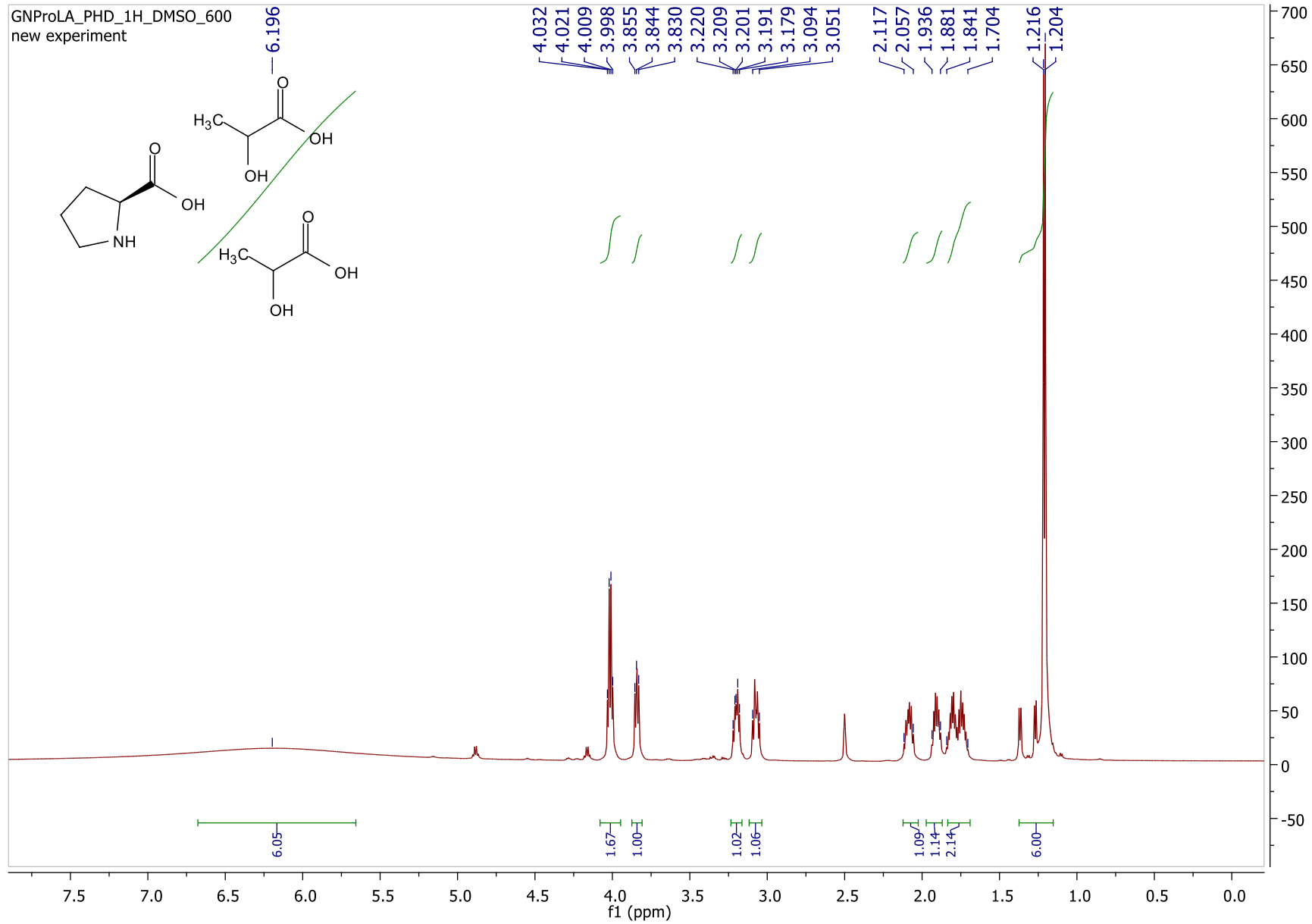


Εικόνα 45. Φάσμα ¹H NMR του NaDES Pro:Gly 1:2 (600 MHz, DMSO, d₆)

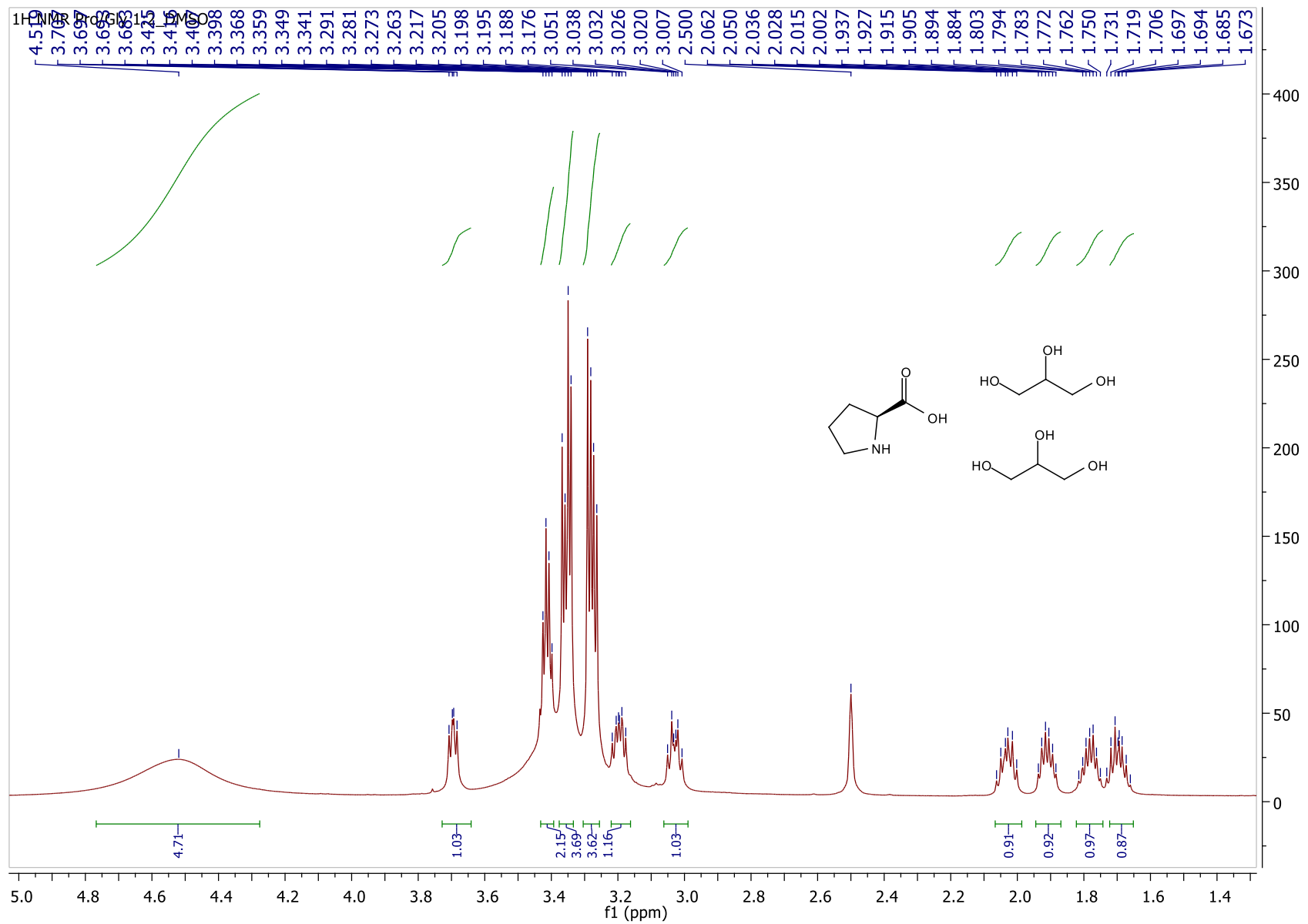
C:/Andy/EM/ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ/Aurones/nmrpol/nmrpol/GNPRO_OX_13C_DMSO_600.fid/fid



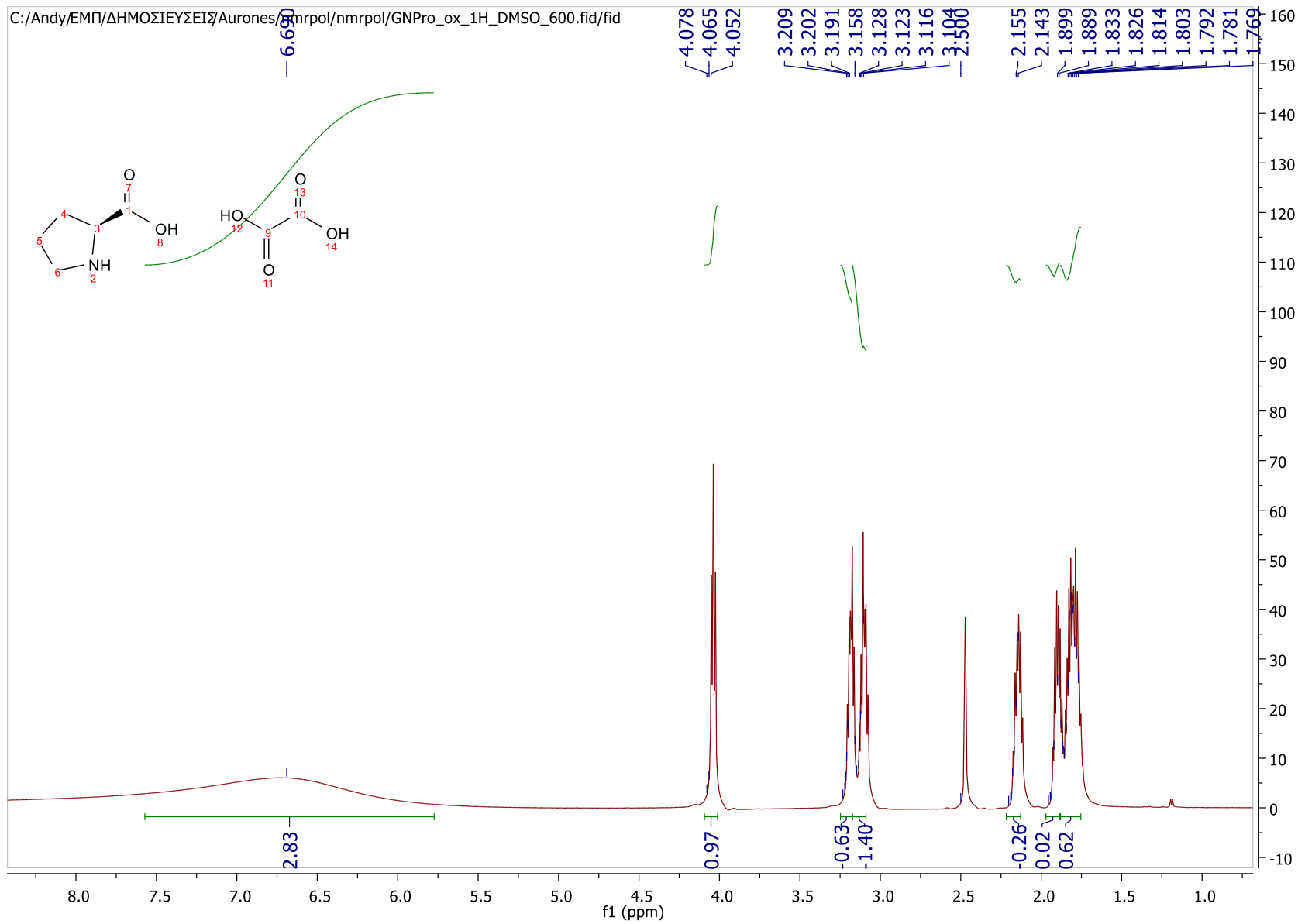
Εικόνα 46. Φάσμα ^{13}C NMR του NaDES Pro:Ox 1:1 (600 MHz, DMSO, d_6)



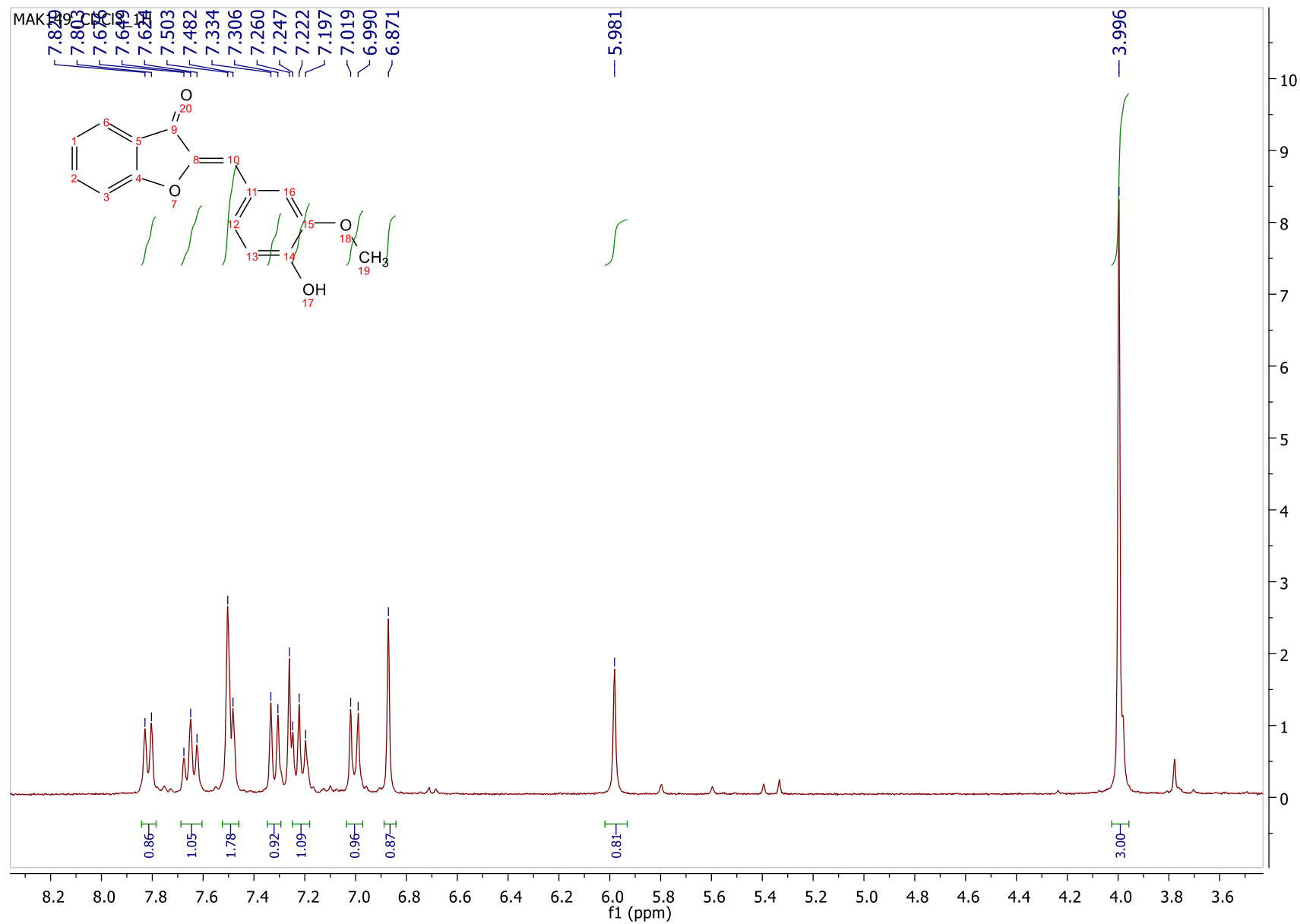
Εικόνα 47. Φάσμα ^1H NMR του NaDES Pro:LA:W 1:2 (600 MHz, DMSO, d_6)



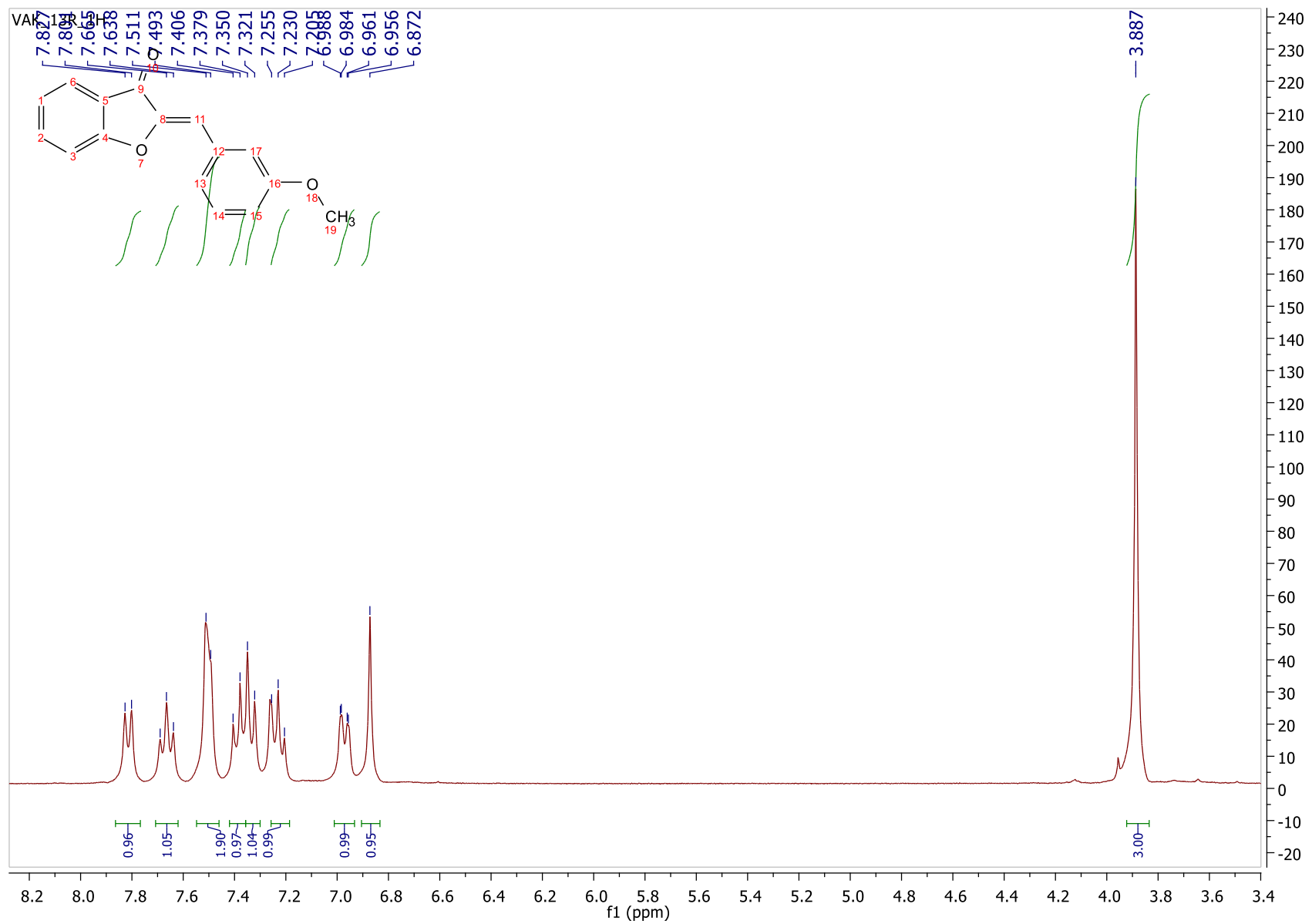
Εικόνα 48. Φάσμα ¹H NMR του NaDES Pro:Gly 1:2 (600 MHz, DMSO, d₆)



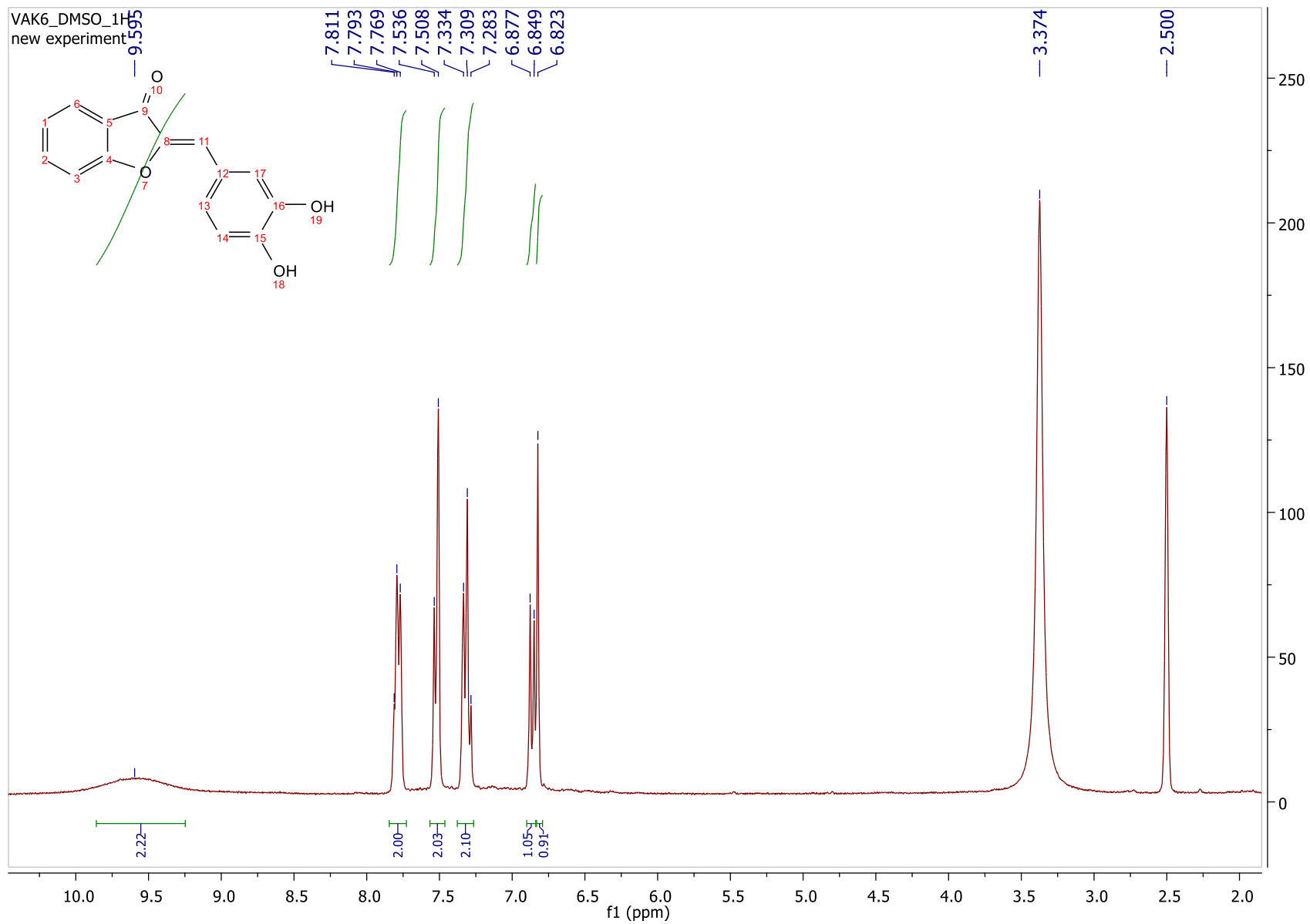
Εικόνα 49. Φάσμα ^1H NMR του NaDES Pro:Ox 1:1 (600 MHz, DMSO, d_6)



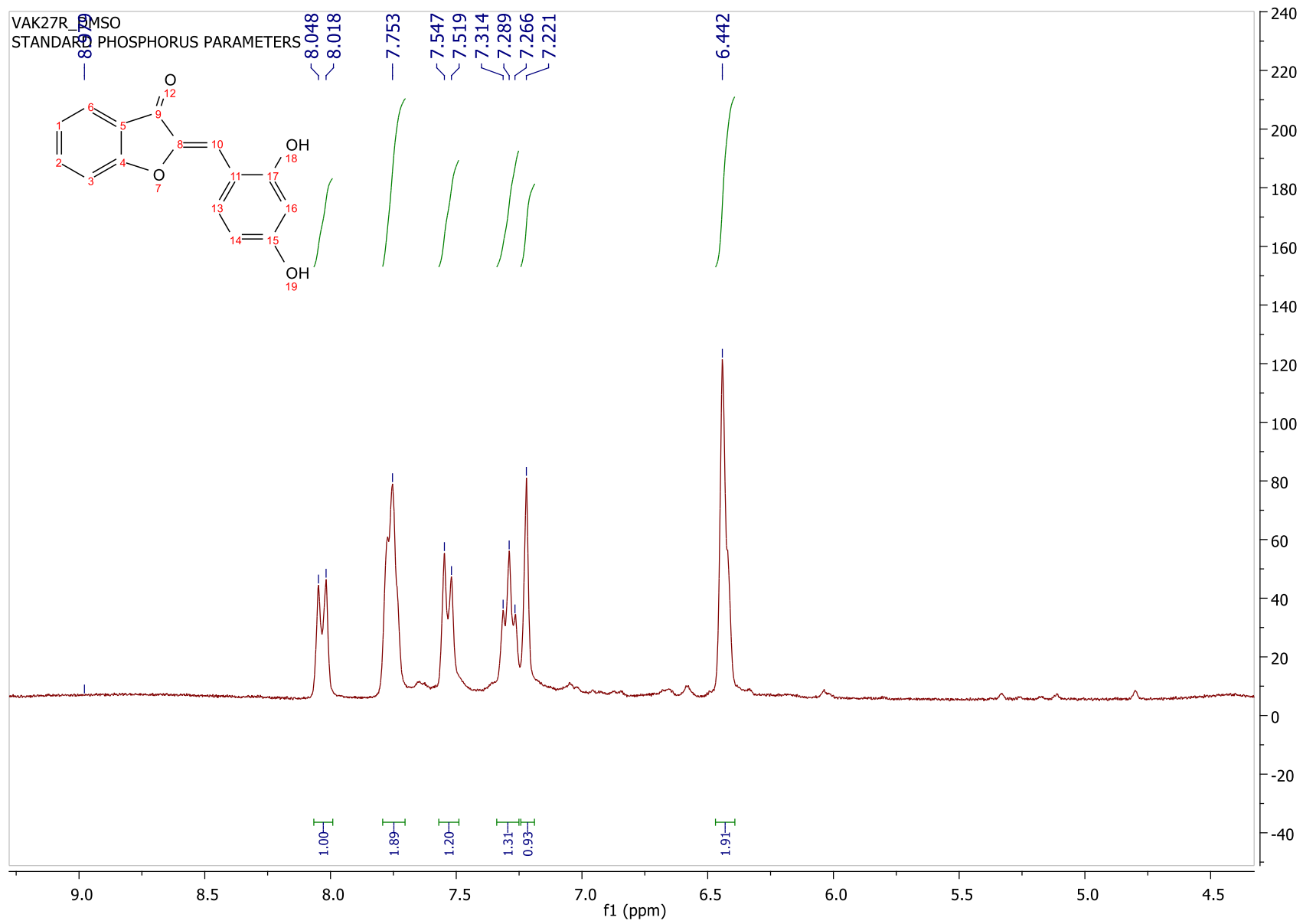
Εικόνα 50. Φάσμα ¹H NMR της 4'-Hydroxy-3'-methoxyaurone (3a) (300 MHz, CDCl₃, d₁)



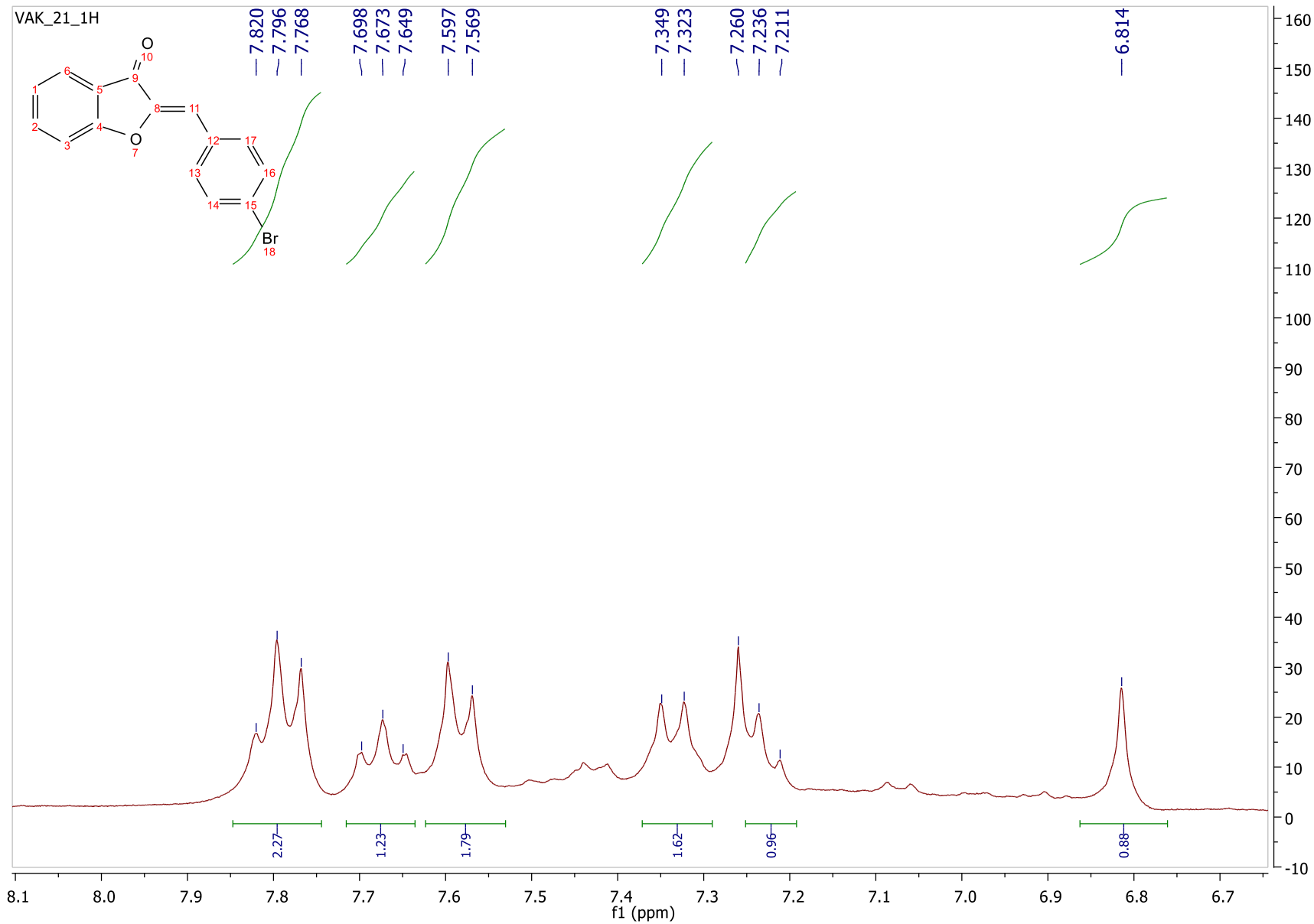
Εικόνα 51. Φάσμα ¹H NMR της 3'-Methoxyaurone (3b) (300 MHz, CDCl₃, d₁)



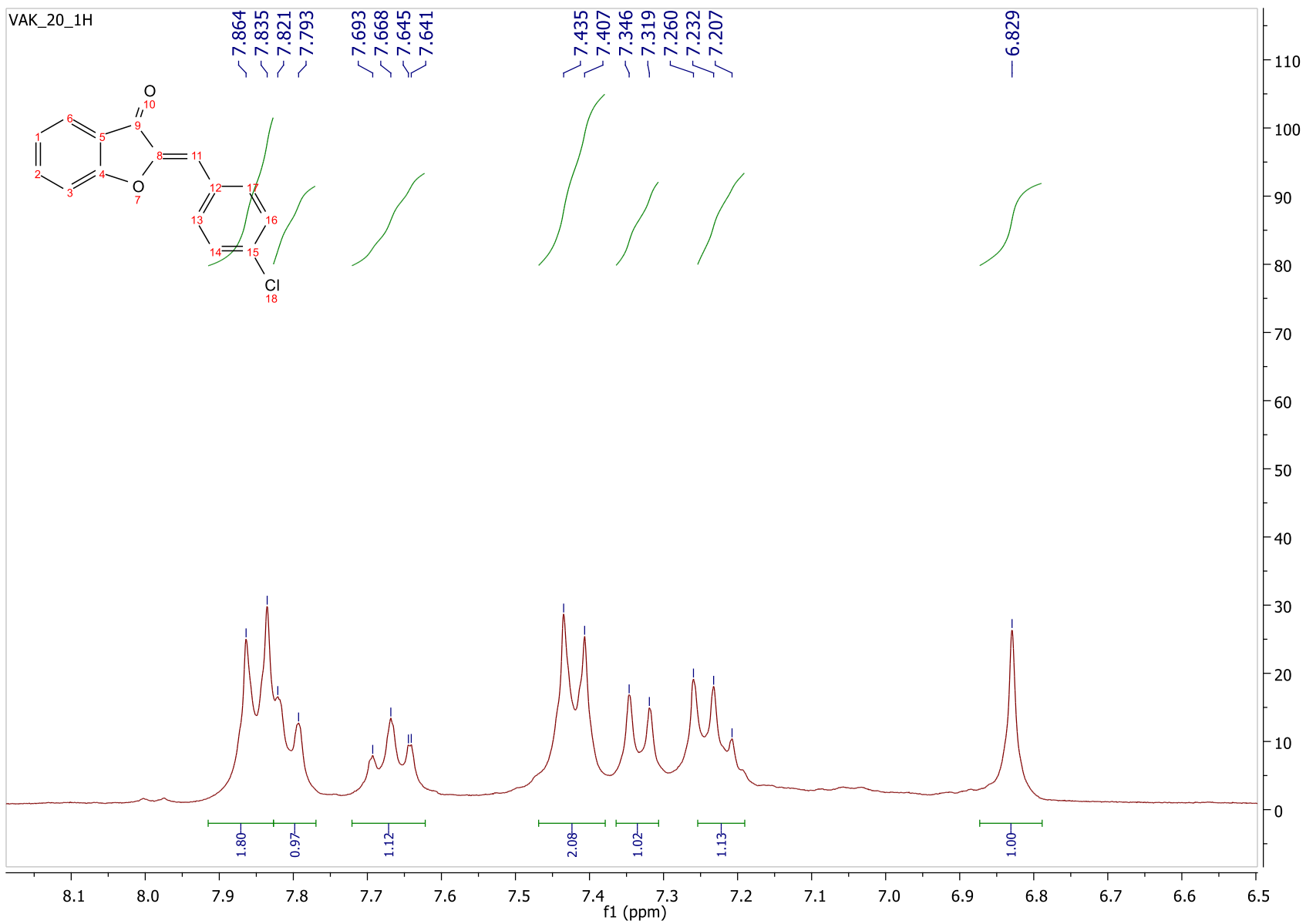
Εικόνα 52. Φάσμα ^1H NMR της 3',4'-Dihydroxyaurone (3c) (300 MHz, DMSO, d_6)



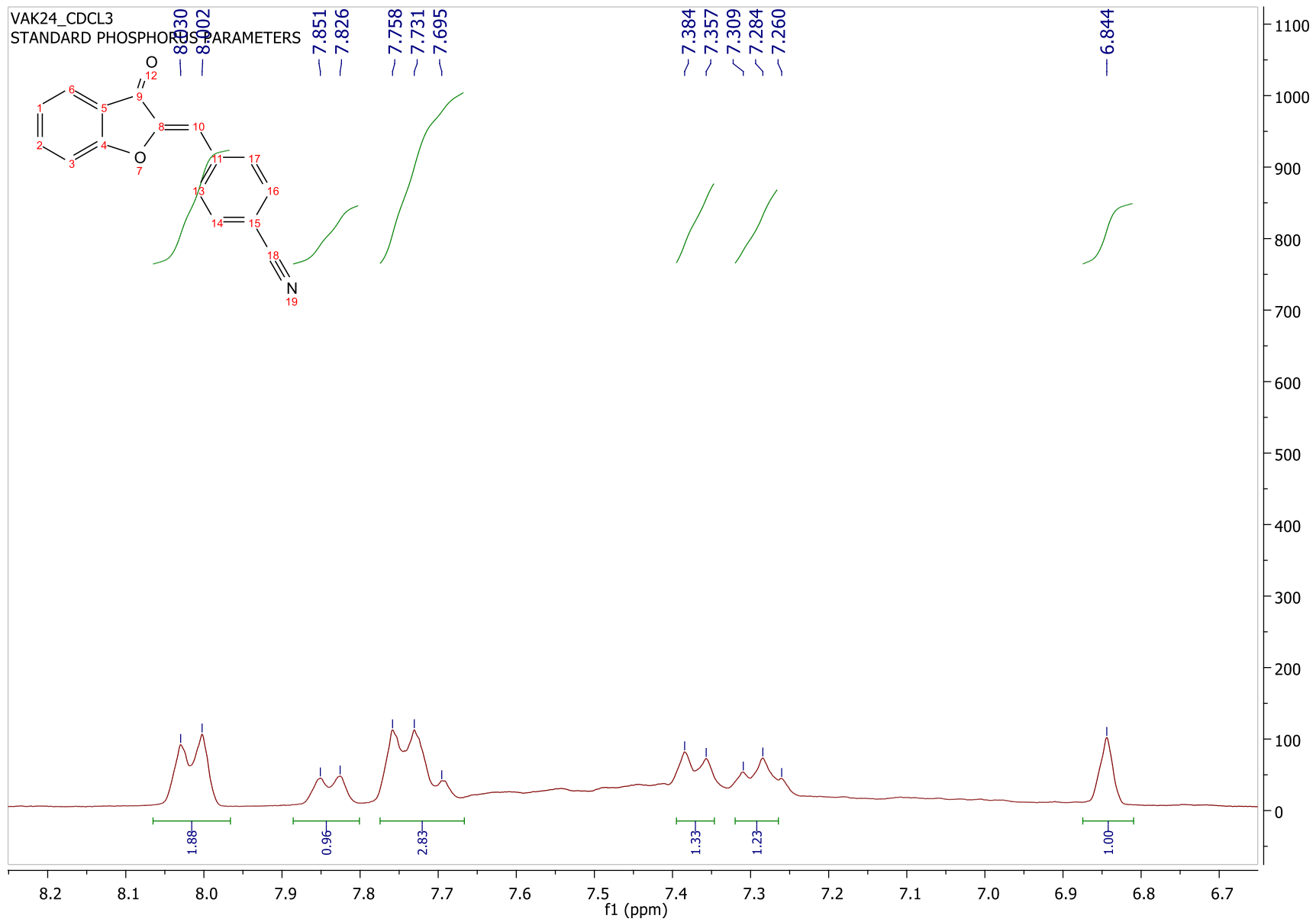
Εικόνα 53. Φάσμα ^1H NMR της 2',4'-Dihydroxyaurone (3d) (300 MHz, DMSO, d_6)



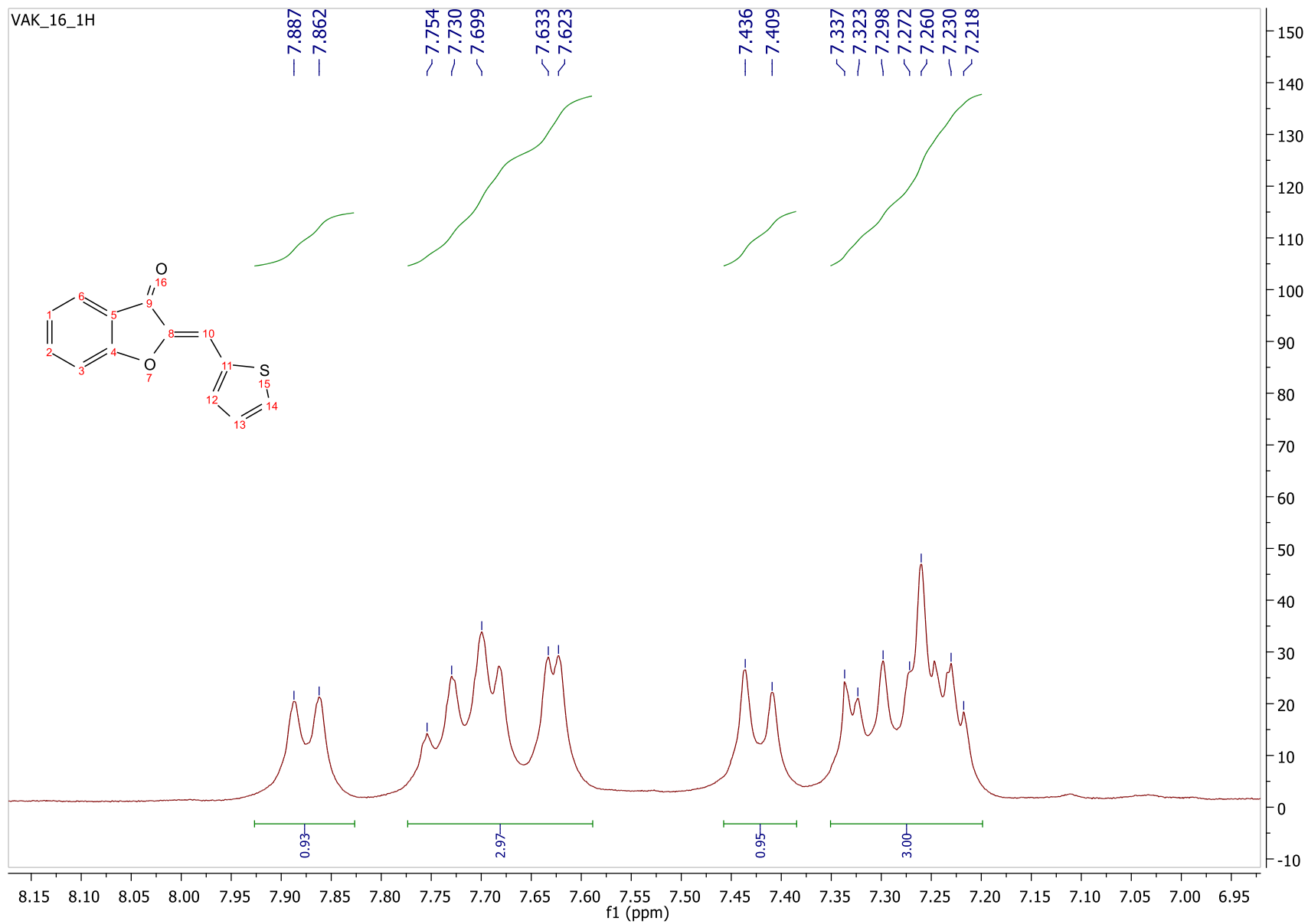
Εικόνα 54. Φάσμα ^1H NMR της 4'-Bromoaurone (3e) (300 MHz, CDCl_3 , d_1)



Εικόνα 55. Φάσμα ^1H NMR της 4'-Chloroaurone (3f) (300 MHz, CDCl_3 , d_1)



Εικόνα 56. Φάσμα ^1H NMR της 4'-Cυανοαυρονη (3g) (600 MHz, CDCl_3 , d_1)



Εικόνα 57. Φάσμα ^1H NMR της (Z)-2-(thiophen-2-ylmethylene)benzofuran-3(2H)-one (3h) (300 MHz, CDCl_3 , d_1)