



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΧΗΜΙΚΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ

ΤΟΜΕΑΣ (I) ΧΗΜΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ – ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΟΡΓΑΝΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ

---

**Μελέτη της αντίδρασης Claisen-Schmidt σε στοχευμένα  
σχεδιασμένους πράσινους διαλύτες (NaDESS) για τη  
σύνθεση φλαβονονών**

---

Διπλωματική Εργασία

**Μαρία Ιακώβου**

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..

Πρωτίστως, θα ήθελα να ευχαριστήσω τη Δρ. Αναστασία Δέτση για την ευκαιρία που μου έδωσε να συνεργαστώ μαζί της και να ασχοληθώ με ένα τόσο ενδιαφέρον θέμα, καθώς και για τη βοήθεια, τις συμβουλές και την καθοδήγηση, που μου προσέφερε καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της διπλωματικής μου εργασίας.

Θα ήθελα, επίσης, να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τη μέντορα μου και υποψήφια διδάκτορα στο εργαστήριο Οργανικής Χημείας Ε.Μ.Π., Μαρία - Άννα Καραδένδρου, για τη συνεχή υποστήριξή της, τη βοήθεια της στην επίλυση κάθε προβλήματος που προέκυπτει, την άψογη συνεργασία που είχαμε, αλλά και για τις γνώσεις που μου προσέφερε, τα οποία αποτέλεσαν καταλύτικο παράγοντα στην ολοκλήρωση της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

Δεν θα μπορούσα να παραλείψω τις ευχαριστίες στα υπόλοιπα μέλη του εργαστηρίου Οργανικής Χημείας Ε.Μ.Π., για την αρμονική συνεργασία, καθώς και για το ευχάριστο κλίμα που επικρατούσε πάντα στο εργαστήριο.

Τέλος, οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένεια και τους φίλους μου για την αμέριστη υποστήριξη και συμπαράσταση τους καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

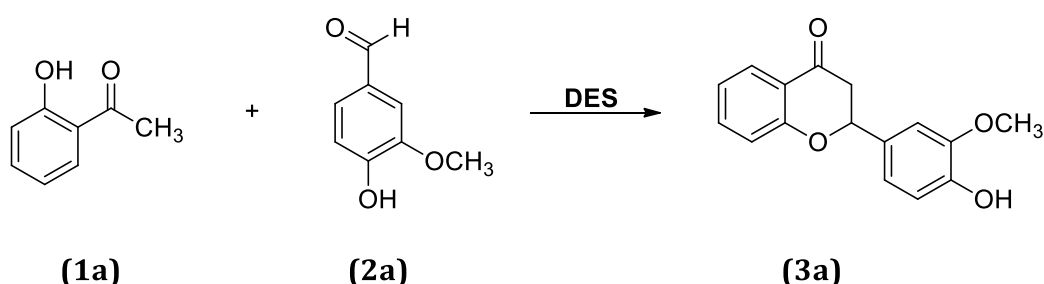
Η παρούσα διπλωματική εργασία επικεντρώθηκε στην ανάπτυξη μιας πράσινης μεθοδολογίας σύνθεσης φλαβονών μέσω της αντίδρασης αλδολικής συμπύκνωσης Claisen – Schmidt χρησιμοποιώντας φυσικούς βαθέως ευτηκτικούς διαλύτες (NaDESs), καθώς και τεχνικές υψηλής ενέργειας, όπως είναι οι υπέρηχοι.

Οι φλαβονόνες είναι ενώσεις, οι οποίες ανήκουν στην οικογένεια των φλαβονοειδών και απαντώνται στη φύση, παρουσιάζοντας σημαντική βιολογική δράση, όπως αντικαρκινική, αντιοξειδωτική, αντιφλεγμονώδη, αντιπαρασιτική και αντιχολινεστερασική.

Οι βαθέως ευτηκτικοί διαλύτες (DES) αποτελούν συστήματα των οποίων τα συστατικά είναι ικανά να αλληλεπιδράσουν μεταξύ τους και να σχηματίσουν μια νέα ευτηκτική φάση, η οποία έχει σημείο τήξης χαμηλότερο από εκείνο των επιμέρους συστατικών ξεχωριστά. Στην περίπτωση που τα συστατικά, τα οποία θα χρησιμοποιηθούν για τη δημιουργία του DES, είναι φυσικής προέλευσης, τότε τα μίγματα που προκύπτουν ονομάζονται φυσικοί βαθέως ευτηκτικοί διαλύτες (NaDES).

Πραγματοποιήθηκε η σύνθεση πέντε διαφορετικών φυσικών βαθέως ευτηκτικών διαλυτών: προλίνη – γαλακτικό οξύ – νερό με αναλογία 1:2, προλίνη – γλυκερόλη με αναλογία 1:2, προλίνη – οξαλικό οξύ με αναλογία 1:1, προλίνη – γλυκόζη – νερό με αναλογία 1:1:3 και προλίνη – κιτρικό οξύ – νερό με αναλογία 2:1:4. Μάλιστα, οι πρώτοι τρεις NaDESs αξιολογήθηκαν ως προς τα φυσικοχημικά τους χαρακτηριστικά (pH, πολικότητα, ιξώδες), με τη δομή τους και την αναλογία των συστατικών τους, να επιβεβαιώνονται μέσω φασμάτων  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR και FTIR.

Ακολούθως, οι διαλύτες που συντέθηκαν χρησιμοποιήθηκαν για τη διεξαγωγή της αντίδρασης – μοντέλο με αναλογία 1:1:



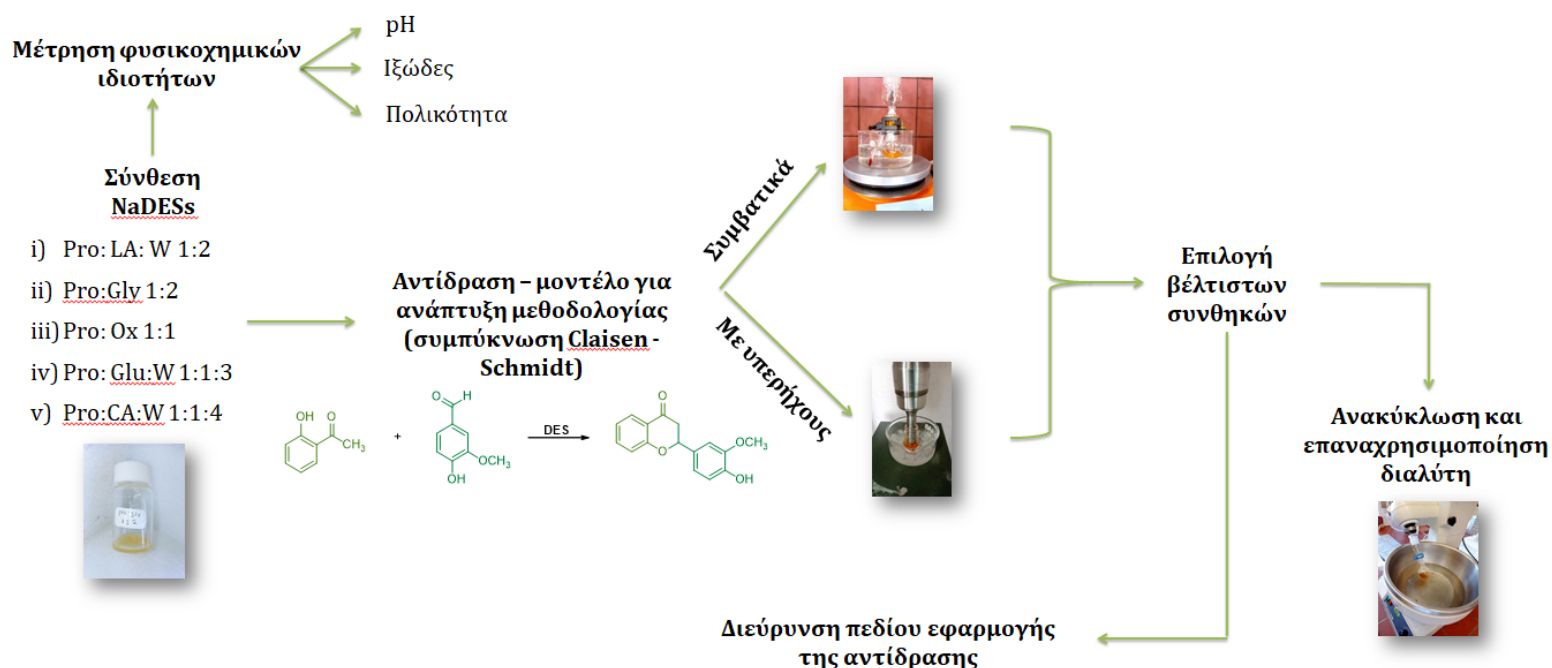
όπου **(1a)**: 2'-hydroxyacetophenone, **(2a)**: vanillin και **(3a)**: 2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)chroman-4-one.

Παρατηρήθηκε, ότι με χρήση του NaDES προλίνη – γλυκερόλη (1:2) επιτεύχθηκε η υψηλότερη % απόδοση σε προϊόν (52%), ενώ χρησιμοποιώντας τους διαλύτες προλίνη – γλυκόζη – νερό και προλίνη – κιτρικό οξύ – νερό η αντίδραση δεν πραγματοποιήθηκε.

Έπειτα, μελετήθηκε η επίδραση του τρόπου θέρμανσης (συμβατικά και με υπερήχους), στην απόδοση της αντίδρασης – μοντέλο, χρησιμοποιώντας αποκλειστικά ως διαλύτη το NaDES προλίνη – γλυκερόλη (1:2). Από τις πειραματικές μετρήσεις προέκυψε, ότι με τη χρήση υπερήχων επιτυγχάνεται υψηλότερη % απόδοση σε προϊόν (63%) και μικρότερος χρόνος αντίδρασης (30min). Συγκεκριμένα οι υπέρηχοι συνέβαλαν, έτσι ώστε ο χρόνος αντίδρασης να μειωθεί κατά 48 φορές και η τελική % απόδοση να αυξηθεί κατά 21%, σε σχέση με τη συμβατική θέρμανση.

Ακόμη, μέσω της αντίδρασης – μοντέλο δοκιμάστηκε η ανακύκλωση και η επαναχρησιμοποίηση του διαλύτη, υπό τις βέλτιστες συνθήκες που επιλέχθηκαν, δηλαδή τους υπερήχους ως τρόπο θέρμανσης και το NaDES Pro:Gly (1:2) ως διαλύτη. Βρέθηκε, ότι ο διαλύτης μπορεί να επαναχρησιμοποιηθεί έως και 4 φορές, χωρίς σημαντικές μεταβολές στη μάζα του μετά από κάθε επανάληψη, ενώ παράλληλα οδήγησε και σε σχετικά καλές αποδόσεις (43 – 63%).

Τέλος, μέσω της βελτιστοποιημένης αντίδρασης συμπύκνωσης Claisen – Schmidt, συντέθηκαν μια φλαβονόνη (3a), τρεις χαλκόνες (4a, 4e, 4f) και τέσσερα μίγματα φλαβονονών-χαλκονών (3b/4b, 3c/4c, 3d/4d), με διαφορετικούς υποκαταστάτες, τόσο στο δακτύλιο της ακετοφαινόνης, όσο και στο δακτύλιο της αλδεΐδης και με αποδόσεις που κυμαίνονται από 9-63%. Η ταυτοποίηση των ενώσεων, καθώς και ο έλεγχος της καθαρότητας τους πραγματοποιήθηκαν μέσω φασματοσκοπίας <sup>1</sup>H NMR.



## ABSTRACT

---

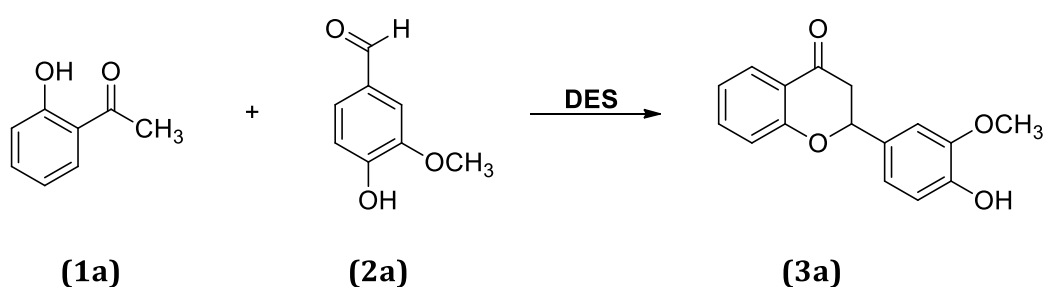
This thesis focuses on the development of a green methodology for the synthesis of flavanones via the Claisen - Schmidt aldol condensation reaction using natural deep eutectic solvents (NaDESs), as well as high energy techniques such as ultrasound.

Flavanones are compounds that belong to the flavonoid family and are found in nature, exhibiting important biological activities such as anticancer, antioxidant, anti-inflammatory, antiparasitic and anticholinesterase activity.

Deep eutectic solvents (DES) are systems whose components are able to interact with each other and form a new eutectic phase, which has a melting point lower than that of their individual components. In the case where the components of DES are from natural origin, the resulting mixtures are called natural deep eutectic solvents (NaDES).

The synthesis of five different natural deep eutectic solutions was carried out: proline - lactic acid - water in a ratio of 1:2, proline - glycerol in a ratio of 1:2, proline - oxalic acid in a ratio of 1:1, proline - glucose - water in a ratio of 1:1:3 and proline - citric acid - water in a ratio of 2:1:4. In fact, the first three NaDESs were evaluated in terms of their physicochemical characteristics (pH, polarity, viscosity), with their structure and the ratio of their components being confirmed by  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR and FTIR spectra.

Subsequently, the synthesized solvents were used to carry out the model - reaction in a 1:1 ratio:



where (1a): 2'-hydroxyacetophenone, (2a): vanillin and (3a): 2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)chroman-4-one.

It was observed that by the use of NaDES proline - glycerol (1:2) the highest % yield in product (52%) was achieved, while using the solvents proline - glucose - water and proline - citric acid - water the reaction did not carry out.

Then, the effect of the heating method (conventional and ultrasonic) on the yield of the model - reaction was studied, using exclusively as solvent NaDES proline - glycerol (1:2). The experimental measurements showed that the use of ultrasound resulted in a higher % yield (63%) and a shorter reaction time (30 min). In particular, ultrasound helped to reduce the reaction time by 48 times and increase the final % yield by 21%, compared to conventional heating.

Furthermore, through the model- reaction, the recycling and reuse of the solvent was tested under the optimal conditions, i.e. ultrasound as heating method and NaDES Pro:Gly (1:2) as solvent. It was found that the solvent can be reused up to 4 times without significant changes in his mass after each repetition, while it also led to quite good yields (43 - 63%).

Finally, through the optimized Claisen - Schmidt condensation reaction, a flavanone (3a), three chalcones (4a, 4e, 4f) and four flavanone-chalcone mixtures (3b/4b, 3c/4c, 3d/4d), were synthesized in yields ranging from 9-63%, by using different substituents, both on the acetophenone ring and on the aldehyde ring. The identification of the compounds, as well as their purity control, was carried out by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy.

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

---

<b>ΠΡΟΛΟΓΟΣ</b> .....	<b>2</b>
<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ</b> .....	<b>3</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>5</b>
<b>ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ</b> .....	<b>7</b>
<b>1. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b> .....	<b>9</b>
1.1. ΦΛΑΒΟΝΟΕΙΔΗ .....	9
1.1.1. Προέλευση και δράσεις .....	9
1.1.2. Ταξινόμηση φλαβονοειδών .....	9
1.2. ΧΑΛΚΟΝΕΣ .....	11
1.2.1. Προέλευση και δομή .....	11
1.2.2. Βιολογική δράση.....	12
1.2.2. Μέθοδοι σύνθεσης.....	19
1.3. ΦΛΑΒΑΝΟΝΕΣ .....	24
1.3.1. Προέλευση και δομή.....	24
1.3.2. Βιολογική δράση.....	26
1.3.3. Μέθοδοι Σύνθεσης .....	31
1.4. ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΑΛΔΟΛΙΚΗΣ ΣΥΜΠΥΚΝΩΣΗΣ CLAISEN – SCHMIDT .....	35
1.4.1. Μηχανισμός, αντιδραστήρια, συνθήκες <sup>[20,35]</sup> .....	35
1.4.2. Πράσινες προσεγγίσεις για την αντίδραση Claisen-Schmidt .....	37
1.5. ΠΡΑΣΙΝΗ ΧΗΜΕΙΑ .....	38
1.5.1. Έννοια και Αρχές της Πράσινης Χημείας .....	38
1.6. ΒΑΘΕΩΣ ΕΥΤΗΚΤΙΚΟΙ ΔΙΑΛΥΤΕΣ (DEEP EUTECTIC SOLVENTS, DESs).....	46
1.6.1. Ορισμός .....	46
1.6.2. Φυσικοί Βαθέως Ευτηκτικοί Διαλύτες (Natural Deep Eutectic Solvents, NaDESs).....	47
1.6.3. Ιδιότητες και Πλεονεκτήματα .....	49
1.6.4. Εφαρμογές <sup>[51,52]</sup> .....	51
1.7. ΥΠΕΡΗΧΟΙ (ULTRASOUND) .....	53
1.8. ΜΕΘΟΔΟΙ ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗΣ ΕΝΩΣΕΩΝ.....	56
1.8.1. Φασματοσκοπία Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού (NMR).....	56
1.8.2. Φασματοσκοπία Υπερύθρου με Μετασχηματισμό Fourier (FTIR) .....	59
<b>2. ΠΕΙΡΑΜΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b> .....	<b>63</b>
2.2. ΌΡΓΑΝΑ ΚΑΙ ΣΥΣΚΕΥΕΣ .....	63
2.3. ΣΥΝΘΕΤΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ .....	64
2.3.2. Γενική μέθοδος σύνθεσης NaDESs .....	64

2.3.3. Ανάπτυξη μεθοδολογίας σύνθεσης φλαβανόνων με συμπύκνωση Claisen – Schmidt .....	70
2.3.4. Ανακύκλωση και επαναχρησιμοποίηση διαλύτη .....	73
2.3.5. Αντίδραση Claisen – Schmidt προς σχηματισμό φλαβανονών.....	73
2.3.6. Αντίδραση Claisen – Schmidt προς σχηματισμό μιγμάτων χαλκονών - φλαβανονών .....	74
2.3.7. Αντίδραση Claisen – Schmidt προς σχηματισμό χαλκονών.....	78
<b>3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ – ΣΥΖΗΤΗΣΗ .....</b>	<b>81</b>
3.2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΑΙ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΣ ΤΩΝ NADESS.....	81
3.2.2. Ανάλυση φάσματος $^1\text{H}$ NMR Προλίνη:Γλυκερόλη (1:2) .....	82
3.2.3. Ανάλυση φάσματος FTIR Προλίνη:Γλυκερόλη (1:2).....	84
3.2.4. Αποτελέσματα μετρήσεων φυσικοχημικών ιδιοτήτων.....	85
3.3. ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΦΛΑΒΑΝΟΝΩΝ ΜΕ ΣΥΜΠΥΚΝΩΣΗ CLAISEN – SCHMIDT ...	86
3.4. ΑΝΑΚΥΚΛΩΣΗ ΚΑΙ ΕΠΑΝΑΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΔΙΑΛΥΤΗ .....	87
3.5. ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ CLAISEN – SCHMIDT ΠΡΟΣ ΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟ ΦΛΑΒΑΝΟΝΩΝ, ΧΑΛΚΟΝΩΝ ΚΑΙ ΜΙΓΜΑΤΩΝ ΦΛΑΒΑΝΟΝΩΝ-ΧΑΛΚΟΝΩΝ.....	88
3.5.2. Ανάλυση φάσματος φλαβανόνης (3a) .....	90
3.5.3. Ανάλυση φάσματος χαλκόνης (4b) .....	91
<b>4. ΣΥΝΟΨΗ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ .....</b>	<b>94</b>
<b>5. ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ .....</b>	<b>96</b>
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....</b>	<b>97</b>
<b>ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι – ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ .....</b>	<b>103</b>
<b>ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ – ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ.....</b>	<b>108</b>
<b>ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ – ΦΑΣΜΑΤΑ FTIR, <math>^1\text{H}</math> NMR, <math>^{13}\text{C}</math> NMR.....</b>	<b>109</b>



## 1. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 1.1. Φλαβονοειδή

#### 1.1.1. Προέλευση και δράσεις

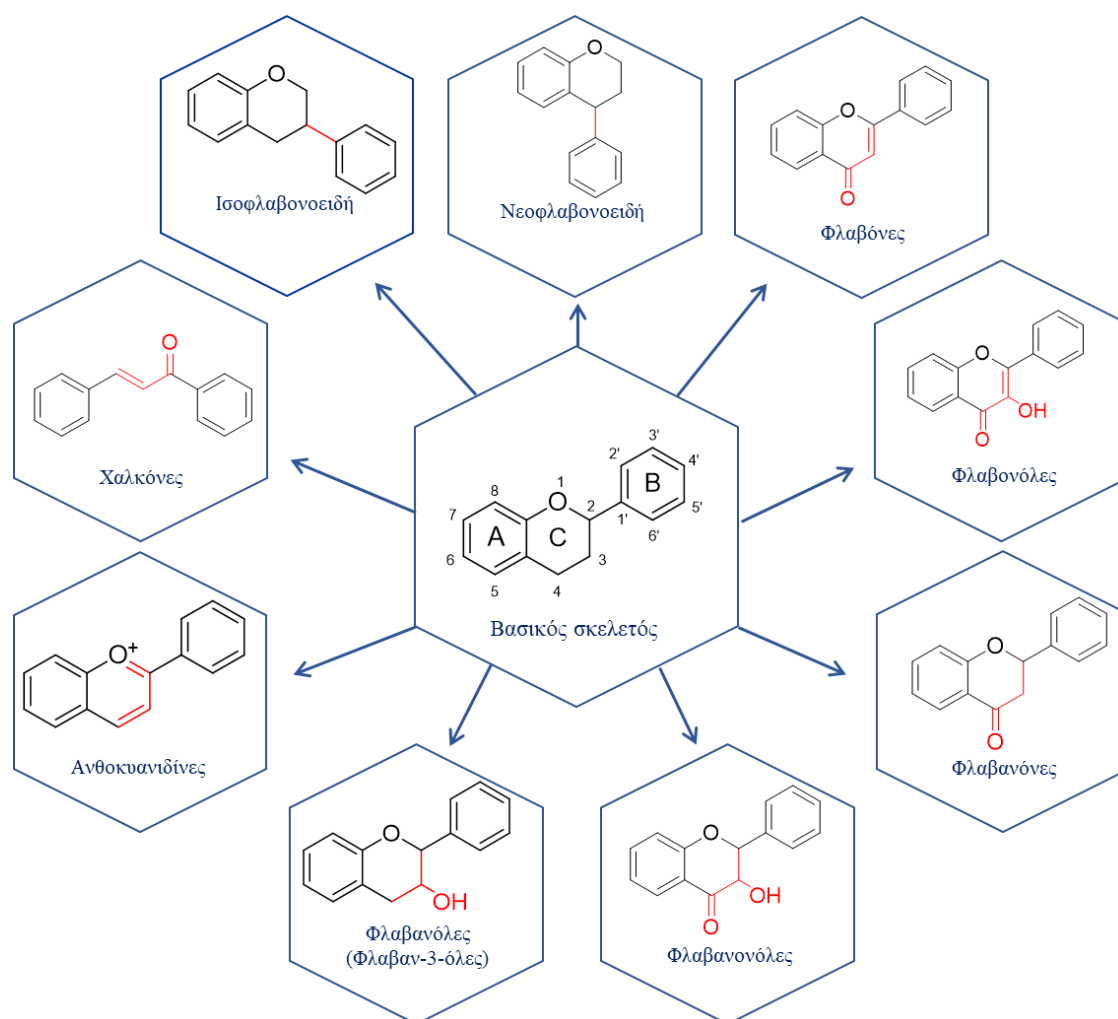
Τα φλαβονοειδή αποτελούν μια σημαντική κατηγορία φυσικών προϊόντων και πιο συγκεκριμένα, ανήκουν σε μια κατηγορία φυσικών δευτερογενών μεταβολιτών με πολυφαινολική δομή. Εμφανίζουν ποικίλες βιοχημικές και αντιοξειδωτικές δράσεις, που σχετίζονται με πληθώρα μολυσματικών (βακτηριακές, ιογενείς), αλλά και εκφυλιστικών ασθενειών, όπως ο καρκίνος, η νόσος του Alzheimer και η αθηροσκλήρωση. Τα φλαβονοειδή συνδέονται με ένα ευρύ φάσμα δράσεων, που προάγουν την υγεία και συχνά συμμετέχουν σε μεγάλο βαθμό σε διατροφικές, φαρμακευτικές, ιατρικές και καλλυντικές εφαρμογές. Αυτό είναι αποτέλεσμα των αντιοξειδωτικών, αντιφλεγμονωδών, αντιμεταλλαξιογόνων και αντικαρκινικών ιδιοτήτων τους, σε συνδυασμό με την ικανότητά τους να τροποποιούν βασικές ενζυμικές κυτταρικές λειτουργίες. <sup>[1]</sup>

Στη φύση οι φλαβονοειδείς ενώσεις εξάγονται από τα φυτά και παρουσιάζουν μια ποικιλία βιολογικών δράσεων σε αυτά. Είναι γνωστό, πως τα φλαβονοειδή εντοπίζονται σε διάφορα τμήματα του φυτού και είναι υπεύθυνα για το χρώμα και το άρωμα των λουλουδιών, ενώ ταυτόχρονα συμβάλλουν και στην επικονίαση (διαδικασία μέσω της οποίας πραγματοποιείται η γονιμοποίηση στα φυτά), καθώς προσελκύουν τα έντομα. <sup>[1]</sup> Επιπλέον, δρουν ως δευτερογενές αντιοξειδωτικό σύστημα άμυνας στους φυτικούς ιστούς, που εκτίθενται σε διάφορες αβιοτικές (π.χ. δυσμενείς περιβαλλοντικές συνθήκες) και βιοτικές (π.χ. έντομα, παθογόνοι μικροοργανισμοί) καταπονήσεις. <sup>[2]</sup> Ακόμη, αποτελούν μοναδικά φίλτρα υπεριώδους ακτινοβολίας, ενώ μπορούν να λειτουργήσουν και ως φυτοαλεξίνες (αντιμικροβιακές ενώσεις). <sup>[1]</sup>

Επίσης, τα φλαβονοειδή βρίσκονται σε αφθονία στα τρόφιμα και τα ποτά φυτικής προέλευσης, όπως τα φρούτα, τα λαχανικά, το τσάι, το κακάο και το κρασί και, ως εκ τούτου, χαρακτηρίζονται ως «διαιτητικά φλαβονοειδή». <sup>[1]</sup> Στα τρόφιμα είναι γενικά υπεύθυνα για το χρώμα, τη γεύση, την πρόληψη της οξείδωσης των λιπών, καθώς και την προστασία των βιταμινών και των ενζύμων. Ως φυτοχημικά, τα φλαβονοειδή δεν μπορούν να συντεθούν από τον άνθρωπο και τα ζώα. Επομένως, αποτελούν αναπόσπαστο κομμάτι της διατροφής του ανθρώπου και των ζώων, καθώς τα φλαβονοειδή που βρίσκονται στα ζώα είναι φυτικής προέλευσης και όχι βιοσυντιθέμενα επί τόπου. <sup>[2]</sup>

#### 1.1.2. Ταξινόμηση φλαβονοειδών

Τα φλαβονοειδή χαρακτηρίζονται από την παρουσία δεκαπέντε ατόμων άνθρακα στο βασικό τους σκελετό, ο οποίος αποτελείται από δύο δακτυλίους βενζολίου (Α και Β), όπως φαίνεται στην [Εικόνα 1](#), συνδεδεμένους μέσω ενός ετεροκυκλικού πυρανικού δακτυλίου (C).<sup>[2]</sup> Οι διαφοροποιήσεις ανάμεσα στις κατηγορίες των φλαβονοειδών αποδίδονται στον άνθρακα του δακτυλίου C, στον οποίο είναι συνδεδεμένος ο δακτύλιος Β και στο βαθμό ακορεστότητας και οξείδωσης του δακτυλίου C. Φλαβονοειδή στα οποία ο δακτύλιος Β είναι συνδεδεμένος στη θέση 3 του δακτυλίου C, ονομάζονται ισοφλαβονοειδή, ενώ εκείνα στα οποία ο δακτύλιος Β συνδέεται στη θέση 4, ονομάζονται νεοφλαβονοειδή. Εκείνα στα οποία ο δακτύλιος Β συνδέεται στη θέση 2, μπορούν να υποδιαιρεθούν περαιτέρω σε διάφορες υποομάδες, οι οποίες είναι: οι φλαβόνες, οι φλαβονόλες, οι φλαβανόνες, οι φλαβανονόλες, οι φλαβανόλες, οι ανθοκυανιδίνες και οι χαλκόνες ([Εικόνα 1](#)). Οι υποομάδες αυτές προκύπτουν με βάση τα δομικά χαρακτηριστικά του δακτυλίου C. <sup>[1]</sup> Ενδεικτικά, οι φλαβονόλες διαφέρουν από τις φλαβανόνες, λόγω της παρουσίας ενός υδροξυλίου στη θέση 3 και ενός διπλού δεσμού ανάμεσα στους άνθρακες C2-C3 στο δακτύλιο C των φλαβονολών.<sup>[2]</sup>



**Εικόνα 1.** Βασικός σκελετός των φλαβονοειδών και των διαφόρων κατηγοριών και υποομάδων τους

## 1.2. Χαλκόνες

### 1.2.1. Προέλευση και δομή

Οι χαλκόνες (ή 1,3-diaryl-2-propen-1-ones) είναι μια ευρεία και σημαντική ομάδα βιοδραστικών ενώσεων, που ανήκουν στην οικογένεια των φλαβονοειδών. [3] Αναγνωρίζονται συχνά ως φυσικά προϊόντα, λόγω της ύπαρξής τους στη φύση σε διάφορες ελεύθερες, σύνθετες και υβριδικές μορφές. Ο όρος "χαλκόνη" επινοήθηκε από τους Kostanecki και Tambor, οι οποίοι συνέθεσαν για πρώτη φορά μια σειρά φυσικών χρωμοφόρων προϊόντων τον 19<sup>ο</sup> αιώνα. [4] Η λέξη αυτή προέρχεται από την ελληνική λέξη "χαλκός", λόγω του χρώματος των περισσότερων φυσικών χαλκονών. [5]

Γενικά, οι χαλκόνες αποτελούν τον πυρήνα πολλών βιολογικά σημαντικών ενώσεων και έχουν προσελκύσει το ενδιαφέρον των ερευνητών εδώ και δεκαετίες. Η οικογένεια των χαλκονών έχει εκτεταμένη δομική ποικιλομορφία και μπορεί να ταξινομηθεί σε δύο βασικές κατηγορίες: απλές/κλασικές χαλκόνες και υβριδικές χαλκόνες, με βασικό σκελετό την 1,3-διαρυλ-2-προπεν-1-όνη. [5] Συντίθενται κυρίως από τα φυτά και είναι σημαντικές πρόδρομες ουσίες σε ένα σύνολο βιοχημικών μονοπατιών, που κυμαίνονται από το χρωματισμό των λουλουδιών, έως τη βιολογική άμυνα κατά των φυτοπαθογόνων μικροοργανισμών και των εντόμων. [6]

Οι ενώσεις αυτές είναι φυσικά άφθονες σε βρώσιμα φυτά, συμπεριλαμβανομένων των λαχανικών, των φρούτων, των μπαχαρικών, του τσαγιού και ορισμένων μη επεξεργασμένων τροφίμων. [7] Ανιχνεύονται ως επί το πλείστον στα πέταλα των λουλουδιών, προσδίδοντάς τους χαρακτηριστικά χρώματα, ενώ μπορεί ακόμη να βρεθούν και στα φύλλα, στο φλοιό, στους καρπούς και στη ρίζα των φυτών και των βοτάνων. Οι φυσικές χαλκόνες είναι γενικά κρυσταλλικά στερεά και διαθέτουν διάφορα χρώματα, όπως κίτρινο, πορτοκαλί και καφέ. Τα φυτά που περιέχουν χαλκόνες, όπως για παράδειγμα τα γένη *Glycyrrhiza*, *Piper*, *Angelica* και *Ruscus*, χρησιμοποιούνται εδώ και πολλές δεκαετίες ως θεραπευτικά μέσα. [8,9,10]

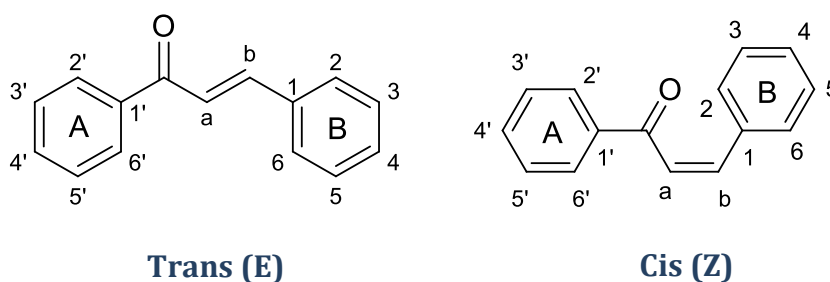
Στα τρόφιμα οι χαλκόνες απαντώνται στην πλειονότητά τους ως φλορετίνη, αλλά και ως γλυκοζίτης της φλορετίνης (φλοριτζίνη), οι οποίες υπάρχουν στα μήλα, καθώς και ως χαλκοναρινγενίνη στις ντομάτες, αρμπουτίνη στα αχλάδια και φλαβοκαβαΐνες στα φυτά κάβα. [11] Τόσο τα μήλα, όσο και τα ξινά φρούτα, αποτελώντας διατροφικές πηγές διυδροχαλκονών και χαλκονών, θα μπορούσαν να συμβάλουν σημαντικά στη συνολική ημερήσια πρόσληψη μη επεξεργασμένων ή οργανικών πολυφαινολικών ενώσεων, σε σύγκριση με άλλα φλαβονοειδή. [8]

Οι χαλκόνες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη λήψη διαφόρων ετεροκυκλικών δακτυλίων, όπως οι κυανοπυριδίνες, οι πυραζολίνες, οι ισοξαζόλες και οι πυριμιδίνες, μέσω αντιδράσεων κλεισίματος δακτυλίου. Επιπλέον, αποτελούν πρόδρομες ενώσεις των φλαβονοειδών και των ισοφλαβονοειδών, με τις χαλκόνες, όμως, να είναι πιο

σταθερές. Τα παράγωγα των χαλκονών βρίσκουν εφαρμογή ως τεχνητά γλυκαντικά, καταλύτες πολυμερισμού, φθορίζοντες λευκαντικοί παράγοντες και οργανικοί λευκαντικοί παράγοντες. Επίσης, η χαλκόνη μπορεί να δράσει ως σταθεροποιητής έναντι της θερμότητας, του ορατού φωτός, του υπεριώδους φωτός, καθώς και της γήρανσης. [7,9]

Από άποψη χημικής δομής, αυτά τα φλαβονοειδή ανοικτής αλυσίδας αποτελούνται από δύο αρωματικούς δακτυλίους (δακτύλιοι A και B), συνδεδεμένους μέσω μιας αλειφατικής αλυσίδας τριών ανθράκων (Εικόνα 2). Συγκεκριμένα, η χαλκόνη είναι μια α,β-ακόρεστη κετόνη, καθώς περιέχει τη δραστική ομάδα -CO-CH=CH-, η οποία αποτελεί χρωμοφόρο ομάδα και είναι υπεύθυνη για το χρώμα στις χαλκόνες. [7] Το γεγονός, ότι οι δύο αρωματικοί δακτύλιοι και το ηλεκτρόφιλο α, β- ακόρεστο καρβονυλικό σύστημα βρίσκονται σε συνεχή σύζευξη, αποτελεί τον κύριο λόγο για το χαμηλό δυναμικό οξειδοαναγωγής, τη σταθερότητα, τις αντιδράσεις μεταφοράς ηλεκτρονίων, καθώς και τις πολλά υποσχόμενες βιολογικές δράσεις των χαλκονών. [1,7] Επίσης, υπάρχουν ορισμένες κορεσμένες κετόνες, γνωστές ως διυδροχαλκόνες, στις οποίες η αλυσίδα τριών ανθράκων, που ενώνει τους δύο αρωματικούς δακτυλίους, είναι κορεσμένη (απουσία διπλού δεσμού μεταξύ των α- και β- θέσεων). Ανάμεσα στις χαλκόνες, που εντοπίζονται στη φύση, η παρουσία ενός ή περισσότερων φαινολικών υδροξυλίων ως υποκαταστάτες, είναι ιδιαίτερα συχνή, ενώ και οι υποκαταστάσεις πρενυλίου και γερανυλίου στους αρωματικούς δακτυλίους είναι επίσης ευρέως διαδεδομένες. [12]

Στερεοχημικά, η χαλκόνη μπορεί να υπάρχει, είτε ως trans (E), είτε ως cis (Z) ισομερές (Εικόνα 2), με το (E) ισομερές στις περισσότερες περιπτώσεις να είναι θερμοδυναμικά πιο σταθερό, γεγονός που το καθιστά την επικρατούσα διαμόρφωση μεταξύ των χαλκονών. Το (Z) ισομερές είναι πιο ασταθές, λόγω των ισχυρών στερικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ της καρβονυλικής ομάδας και του δακτυλίου A. [9,13]



Εικόνα 2. Οι δύο ισομερείς δομές των χαλκονών και η αρίθμηση των ανθράκων τους [13]

### 1.2.2. Βιολογική δράση

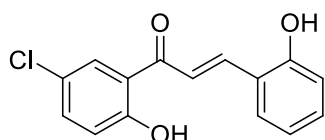
Τα τελευταία χρόνια, οι χαλκόνες έχουν κεντρίσει το ενδιαφέρον των ερευνητών λόγω της απλής χημικής τους δομής και των ποικίλων βιολογικών τους δράσεων. Το φάσμα της βιολογικής δραστηριότητας των χαλκονών περιλαμβάνει: αντιφλεγμονώδη,

αντικαρκινική, αντιπαρασιτική, αντιοξειδωτική, αντιβακτηριακή, αντιδιαβητική και αντιυπερτασιακή δράση, μερικές από τις οποίες αναπτύσσονται παρακάτω. Αυτό το ευρύ φάσμα δραστηριότητας οφείλεται, κατά κύριο λόγο, στις πολυάριθμες δυνατότητες υποκατάστασης των αρωματικών δακτυλίων της χαλκόνης. [17]

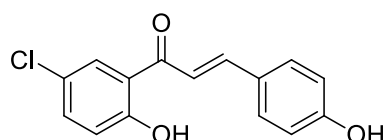
### 1.2.2.1. Αντιοξειδωτική δράση

Ο σχηματισμός δραστικών ριζών οξυγόνου (reactive oxygen species, ROS) είναι χαρακτηριστικό των αερόβιων οργανισμών, ως αναπόφευκτη συνέπεια του κυτταρικού μεταβολισμού. Όταν οι ROS ξεπεράσουν το κυτταρικό αντιοξειδωτικό σύστημα άμυνας, είτε μέσω αύξησης των επιπέδων των ROS, είτε μέσω μείωσης της κυτταρικής αντιοξειδωτικής ικανότητας, εμφανίζεται οξειδωτικό στρες (OS). Το οξειδωτικό στρες έχει συνδεθεί με διάφορες χρόνιες και εκφυλιστικές ασθένειες, συμπεριλαμβανομένων των καρδιαγγειακών, νευροεκφυλιστικών και καρκινικών. Για την αντιμετώπιση του οξειδωτικού στρες, ο ανθρώπινος οργανισμός διαθέτει διάφορους αμυντικούς μηχανισμούς και παράγει μια ευρεία ποικιλία αντιοξειδωτικών (ενώσεις που μπορούν να σταματήσουν ή να αποτρέψουν τις οξειδωτικές διεργασίες), τα οποία από κοινού εξαλείφουν τις ROS και μειώνουν τις κυτταρικές βλάβες. Κατά συνέπεια, τα φυσικά και συνθετικά μόρια που διαθέτουν αντιοξειδωτική δράση αποκτούν ολοένα και μεγαλύτερη σημασία για την πρόληψη και τη θεραπεία ασθενειών. [10,12,14,15]

Ένα σύνολο χαλκονών συντέθηκε και αξιολογήθηκε για την αντιοξειδωτική του δράση, η οποία προσδιορίστηκε με τη μέθοδο ανάλυσης ελεύθερων ριζών DPPH, χρησιμοποιώντας το γαλλικό οξύ ως ένωση αναφοράς ( $IC_{50} = 5 \pm 1 \mu\text{g/ml}$ ). Από τα δεδομένα προέκυψε, ότι η αντιοξειδωτική δράση βελτιώθηκε με την αντικατάσταση της ομάδας - δότη ηλεκτρονίων (-OH) στις θέσεις ορθο- και παρα- του δακτυλίου B. Επομένως, ανάμεσα στις ενώσεις που αξιολογήθηκαν, η χαλκόνη με την υδροξυλομάδα στη θέση όρθο- του δακτυλίου B (Εικόνα 3α) παρατηρήθηκε πως παρουσιάζει την καλύτερη αντιοξειδωτική δράση, συγκριτικά, τόσο με το γαλλικό οξύ, όσο και με τις υπόλοιπες συντιθέμενες χαλκόνες, ενώ παράλληλα καλή αντιοξειδωτική δράση, ίδια με αυτή του γαλλικού οξέος, έδειξε να έχει η χαλκόνη με την υδροξυλομάδα στη θέση παρα- του δακτυλίου B (Εικόνα 3β). [16]



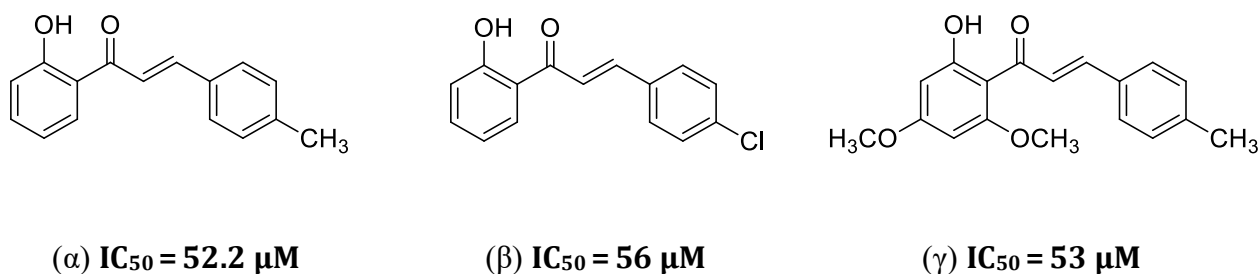
(α)  $IC_{50} = 4 \pm 1 \mu\text{g/ml}$



(β)  $IC_{50} = 5 \pm 1 \mu\text{g/ml}$

**Εικόνα 3. Η δομή 3'-υδροξυ-6'-χλωροφαινυλο χαλκόνων που περιέχουν 2-υδροξυ- (α) και 4-υδροξυ- (β) φαινυλομάδα και παρουσιάζουν αντιοξειδωτική δράση [16]**

Σημαντικό γεγονός αποτελεί, ότι η πλειοψηφία των αναστολέων της λιποξυγενάσης (LOX) είναι αντιοξειδωτικά, καθώς η δράση της λιποξυγενάσης πραγματοποιείται κατά κύριο λόγο μέσω ριζών με κέντρο τον άνθρακα. Τα αντιοξειδωτικά δρουν ως αναστολείς της LOX, παρεμποδίζοντας το σχηματισμό των ελευθέρων ριζών ή παγιδεύοντας τις ρίζες, αφού σχηματιστούν. Σύμφωνα με μια έρευνα, που πραγματοποιήθηκε κατά την αξιολόγηση μιας σειράς σύνθετων χαλκόνων, παρατηρήθηκε, πως δύο χαλκόνες χωρίς υποκαταστάτες στο δακτύλιο A είναι πολύ καλοί αναστολείς της LOX. Η μια χαλκόνη έφερε μια μεθυλομάδα, που δίνει ηλεκτρόνια στη θέση 4 του δακτυλίου B (Εικόνα 4α), ενώ η άλλη έφερε μια ομάδα Cl, που έλκει ηλεκτρόνια στην αντίστοιχη θέση (Εικόνα 4β). Από τα παραπάνω προέκυψε το συμπέρασμα, πως ο διαφορετικός ηλεκτρονιακός χαρακτήρας των υποκαταστατών δεν επηρεάζει την ανασταλτική δράση έναντι της LOX. Επίσης, παρά το γεγονός ότι η παρουσία μεθοξυομάδων (-OCH<sub>3</sub>), είτε στο δακτύλιο A, είτε στο δακτύλιο B, είχε ως αποτέλεσμα οι χαλκόνες να έχουν χαμηλή ανασταλτική δράση, μια χαλκόνη με δύο μεθοξυομάδες στις θέσεις 4' και 6' του δακτυλίου A και μια μεθυλική ομάδα στη θέση 4 του δακτυλίου B, αποτέλεσε εξαίρεση, παρουσιάζοντας ισχυρή ανασταλτική δράση κατά της LOX (Εικόνα 4γ). [10]



**Εικόνα 4. Χαλκόνες που δρουν ως ισχυροί αναστολείς της λιποξυγενάσης (LOX) [10]**

#### 1.2.2.2. Αντικαρκινική δράση

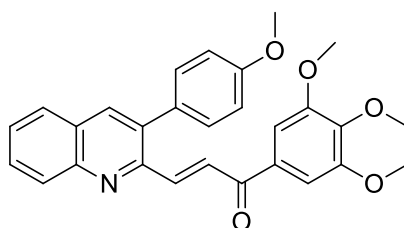
Γενικά, υπάρχει μια συνεχής επιστημονική προσπάθεια για το σχεδιασμό και την ανάπτυξη αντικαρκινικών χαλκόνων, που έχει οδηγήσει σε πολλές νέες και χημικά διαφορετικές χαλκόνες, οι οποίες θα λειτουργούν, είτε ως χημειοπροστατευτικοί, είτε ως πιθανοί θεραπευτικοί παράγοντες, έναντι διαφόρων τύπων καρκίνου. Τόσο οι φυσικές, όσο και οι συνθετικές χαλκόνες, είναι ικανές να επάγουν τη διακοπή του κυτταρικού κύκλου και την απόπτωση (κυτταρικός θάνατος) σε διάφορες ανθρώπινες καρκινικές κυτταρικές σειρές. Αυτές οι ικανότητες των χαλκόνων μπορούν να αποδοθούν, εν μέρει, στην αναστολή του πολυμερισμού της τουμπουλίνης ή/και στην



ικανότητα σύνδεσής τους στη μικρή αύλακα του DNA των νεοπλασματικών κυττάρων. [17]

Οι μικροσωληνίσκοι (συστατικά του κυτταροσκελετού) είναι κοίλοι σωλήνες, που αποτελούνται από  $\alpha$ - και  $\beta$ -τουμπουλίνη. Ο πολυμερισμός της τουμπουλίνης είναι απαραίτητος για το σχηματισμό μικροσωληνίσκων, που έχουν ουσιαστικό ρόλο στις κυτταρικές λειτουργίες, συμπεριλαμβανομένης της διατήρησης της κυτταρικής δομής, της ενδοκυτταρικής μεταφοράς, της πολικότητας και της μίτωσης. Έχει τεκμηριωθεί, ότι εκατοντάδες ενώσεις σκοτώνουν τα καρκινικά κύτταρα, διακόπτοντας τον πολυμερισμό της τουμπουλίνης και ως εκ τούτου, οι αναστολείς αυτοί συγκαταλέγονται ανάμεσα στους πιο αποτελεσματικούς στοχευμένους αντικαρκινικούς παράγοντες. [18]

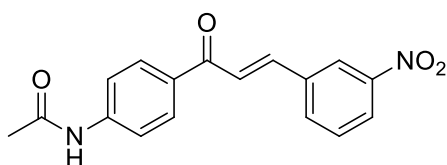
Πρόσφατα, συντέθηκαν και διερευνήθηκαν για την αντικαρκινική τους δράση ορισμένες 3-φαινυλοκινολινυλο-χαλκόνες (3-phenylquinoliny-chalcones), χρησιμοποιώντας τρεις διαφορετικούς τύπους κυτταρικών σειρών καρκίνου του μαστού και μια μη καρκινική φυσιολογική επιθηλιακή κυτταρική σειρά. Τα αποτελέσματα έδειξαν, ότι το 3,4,5-τριμεθοξυ-ανάλογο (Εικόνα 5) εμφάνισε την πιο ισχυρή δράση, έναντι της ανάπτυξης των τριών διαφορετικών τύπων καρκινικών κυττάρων, παρουσιάζοντας τιμές  $IC_{50}$  μικρότερες από 1,05 mM, χωρίς αξιοσημείωτη κυτταροτοξικότητα στη φυσιολογική κυτταρική σειρά (τιμή  $IC_{50}$  μεγαλύτερη από 10 mM). Περαιτέρω μελέτες αποκάλυψαν, ότι η ένωση αυτή θα μπορούσε να επάγει τη διακοπή του κυτταρικού κύκλου, κατά τρόπο εξαρτώμενο από το χρόνο και τη συγκέντρωση. Επιπλέον, βάση της δόσης με την οποία χορηγείται, μπορεί να προκαλέσει και διάσπαση των μικροσωληνίσκων. [18]



**Εικόνα 5. Υβριδικό μόριο κινολιόνης-χαλκόνης με δράση έναντι τριών διαφορετικών τύπων καρκινικών κυττάρων του μαστού [18]**

Οι χαλκόνες, που περιέχουν αμινο- ή ακεταμιδικές ομάδες στο δακτύλιο A και ομάδες που δίνουν/αποσπών ηλεκτρόνια στο δακτύλιο B, έχει αποδειχθεί, ότι διαθέτουν μεγάλο κυτταροτοξικό δυναμικό, έναντι ανθρώπινων καρκινικών κυτταρικών σειρών. Με βάση αυτές τις πληροφορίες, συντέθηκαν τέτοιες χαλκόνες και αξιολογήθηκε η δράση τους, έναντι μιας ανθρώπινης κυτταρικής σειράς καρκινώματος του παχέος εντέρου. Μεταξύ των ενώσεων που αξιολογήθηκαν, μια χαλκόνη (N - (4'-[(2E) -3- (3-nitrophenyl) -1- (phenyl) prop-2-en-1-one]) acetamide, Εικόνα 6) έδειξε ισχυρή δράση κατά των καρκινικών κυττάρων. Η ανάλυση της σχέσης δομής-δραστικότητας έδειξε, ότι η κυτταροτοξική δράση αυτών των ενώσεων θα μπορούσε

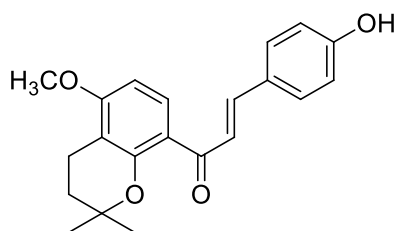
να αποδοθεί στη συνδυασμένη επίδραση δύο ομάδων απόσυρσης ηλεκτρονίων: της νιτρομάδας (NO<sub>2</sub>) στη μετα- θέση του δακτυλίου Β και της ακετυλομάδας στην παρα- θέση του δακτυλίου Α. Επιπλέον, η χαλκόνη αυτή ήταν σε θέση να προκαλέσει τη διακοπή του κυτταρικού κύκλου και την απόπτωση, σε συγκέντρωση 10 μΜ, μετά από 24 ώρες επώασης. [17]



$$IC_{50} = 2.37 \pm 0.73 \mu M$$

*Εικόνα 6. Χαλκόνη που παρουσιάζει αντικαρκινική δράση κατά του καρκίνου του παχέος εντέρου [17]*

Ένα παράδειγμα φυσικής χαλκόνης αποτελεί η χαλκόνη δεοξυδιυδροξανθοαγγελόλη Η (deoxydihydroxanthoangelol Η, [Εικόνα 7](#)), η οποία λαμβάνεται με εκχύλιση από το είδος *Angelica keiskei* ενός ανθοφόρου φυτού. Περαιτέρω μελέτες αποκάλυψαν, ότι αυτή η φυσική χαλκόνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως συστατικό φαρμάκου με σκοπό τη στοχευμένη προσέγγιση του καρκίνου του ήπατος, έχοντας ως αποτέλεσμα την αναστολή, σε μεγάλο βαθμό, της ανάπτυξης των αιμοφόρων αγγείων, που τροφοδοτούν τους όγκους, την αναστολή της αγγειογένεσης (διαδικασία που επιτρέπει την ανεξέλεγκτη ανάπτυξη και τη μετάσταση των όγκων) και τη νέκρωση των καρκινικών κυττάρων. [4]



*Εικόνα 7. Χαλκόνη φυσικής προέλευσης, που συμβάλλει στην αντιμετώπιση του καρκίνου του ήπατος.[4]*

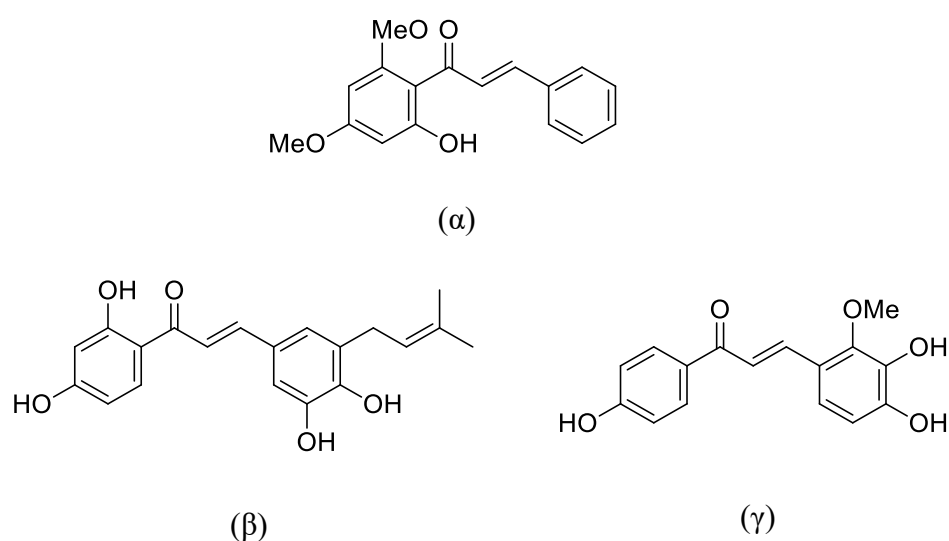
### 1.2.2.3. Αντιφλεγμονώδης δράση

Οι χαλκόνες που απαντώνται στη φύση είναι φαινολικές ενώσεις και συχνά διαθέτουν μία ή περισσότερες φαινολικές υδροξυλικές ομάδες στη δομή τους, οι οποίες τους προσφέρουν ιδιότητες δέσμησης ελεύθερων ριζών, που μπορούν να είναι χρήσιμες κατά του οξειδωτικού στρες. Είναι γνωστό, ότι το οξειδωτικό στρες συνδέεται με φλεγμονώδεις αντιδράσεις, επομένως η μείωσή του αναμένεται να τις αναστέλλει.



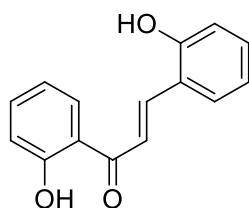
Έχει αποδειχτεί, ότι οι χαλκόνες με ιδιότητες δέσμευσης ελεύθερων ριζών, διαθέτουν και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. [12]

Ένα παράδειγμα φυσικής χαλκόνης αποτελεί η φλαβοκαβαΐνη B (flavokawain B, [Εικόνα 8α](#)), η οποία παρατηρήθηκε πως μπορεί να αναστείλει την παραγωγή του μονοξειδίου του αζώτου NO (ελεύθερη χημική ρίζα) και της προσταγλανδίνης E2 (PGE2) σε κύτταρα ποντικού, στα οποία προκλήθηκε φλεγμονή, μέσω χορήγησης λιποπολυσακχαρίτη (LPS, βακτηριακή τοξίνη). Επιπλέον, εξέχουσα αντιφλεγμονώδη δράση στην επαγόμενη από LPS παραγωγή NO, έδειξαν και οι φυσικές χαλκόνες Licoagrochalcone A ([Εικόνα 8β](#)) και licochalcone B ([Εικόνα 8γ](#)) με τιμές IC<sub>50</sub> 9,35 και 8,78 M, αντίστοιχα. [12]



**Εικόνα 8. Χαλκόνες φυσικής προέλευσης που παρουσιάζουν αντιφλεγμονώδη δράση [12]**

Οι αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες των φυσικών χαλκονών, όπως αυτών που αναφέρονται παραπάνω, οδήγησαν στη σύνθεση διαφόρων αναλόγων χαλκονών με αντιφλεγμονώδη δράση. Μεταξύ αυτών των συνθετικών χαλκονών, η 2,2'-υδροξυχαλκόνη ([Εικόνα 9](#)) αναδείχθηκε ως ο πιο ισχυρός αντιφλεγμονώδης παράγοντας, που μπορούσε να αναστείλει την απελευθέρωση της β-γλυκουρονιδάσης (IC<sub>50</sub> = 1,6 M) και της λυσοζύμης (IC<sub>50</sub> = 1,4 M) από τα ουδετερόφιλα αρουραίων (τύπος λευκών αιμοσφαιρίων), ένζυμα που σχετίζονται με τη δημιουργία φλεγμονών. [12]

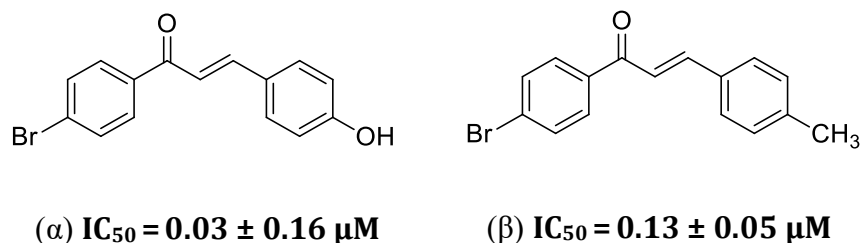


**Εικόνα 9. Η (Z)-2,2'υδροξυχαλκόνη, η οποία αναστέλλει την απελευθέρωση της β-γλυκουρονιδάσης και της λυσοζύμης [12]**

#### 1.2.2.4. Αντιπαρασιτική δράση

Τα παράσιτα είναι οργανισμοί, που ζουν και τρέφονται από άλλο ζωντανό ον, π.χ. ζώα, ανθρώπους, έντομα ή φυτά, και τις περισσότερες φορές προκαλούν βλάβη στον οργανισμό-ξενιστή. Η λεισμανίαση, μια πρωτοζωική λοίμωξη, είναι μια από τις πιο διαδεδομένες ασθένειες παγκοσμίως και προκαλείται από τα είδη *Leishmania donovani* και *Leishmania infantum*. Ένα από τα πιο βασικά μονοπάτια, που αποτελούν νέο στόχο κατά της λεισμανίασης, είναι η οδός της τρυπανοθειόνης. Αυτή η οδός είναι υπεύθυνη για τη ρύθμιση του οξειδωτικού στρες και τη διατήρηση του κυτταρικού οξειδοαναγωγικού δυναμικού, οπότε είναι απαραίτητη για την επιβίωση των παρασίτων. [6,12,19]

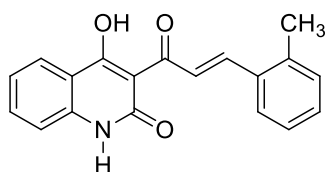
Μια σειρά από παράγωγα χαλκονών έχουν συντεθεί και αξιολογηθεί ως παράγοντες κατά της λεισμανίασης, μέσω της αναστολής του ενζύμου αναγωγή της τρυπανοθειόνης. Τόσο η ηλεκτρονιακή φύση των υποκαταστατών, όσο και θέση τους στη δομή του μορίου, διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην αντιπαρασιτική του δράση. Από τις χαλκόνες, που έχουν συντεθεί και εξεταστεί, ισχυρή αντιπαρασιτική δράση έχει η ένωση με ένα άτομο βρομίου στη θέση 4' του δακτυλίου A και μια υδροξυλομάδα στη θέση 4 του δακτυλίου B (Εικόνα 10α), καθώς και η ένωση με ένα άτομο βρωμίου στη θέση 4' του δακτυλίου A και μια μεθυλομάδα στη θέση 4 του δακτυλίου B (Εικόνα 10β). Και οι δύο αυτές ενώσεις παρουσιάζουν χαμηλότερο IC<sub>50</sub> από το φάρμακο αναφοράς αμφοτερικίνη B (τιμή IC<sub>50</sub> = 0.14 ± 0.02 μM). [19]



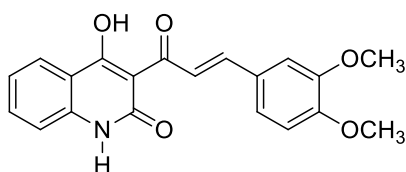
**Εικόνα 10. Χαλκόνες με ανασταλτική δράση, έναντι της λεισμανίασης [19]**

Ένα σύνολο υβριδικών μορίων κινολινόνης-χαλκόνης εξετάστηκαν για τη δράση τους, έναντι των πρωτοζωικών παρασίτων *Trypanosoma brucei* (προκαλεί Ανθρώπινη Αφρικανική Τρυπανοσωμίαση, HAT) και *Leishmania infantum*. Από το σύνολο των αναλόγων κινολινόνης-χαλκόνης, αυτά που παρουσίασαν ανασταλτική δράση, έναντι του *T. Brucei*, περιέχουν υποκαταστάτες που δίνουν ηλεκτρόνια στον δακτύλιο B της χαλκόνης, ο αριθμός και η θέση των οποίων είναι καθοριστικής σημασίας. Η πιο ισχυρή από αυτές, είναι η ένωση που περιέχει μεθυλομάδα (δότης ηλεκτρονίων) στη θέση 2 του δακτυλίου B (Εικόνα 11α), η οποία παρουσιάζει IC<sub>50</sub> χαμηλότερο από το φάρμακο αναφοράς nifurtimox (τιμή IC<sub>50</sub> = 2.9 ± 0.3 μM). Ακολουθούν οι ενώσεις (με τιμές IC<sub>50</sub> < 5 μM), που διαθέτουν δύο υποκαταστάτες δότες ηλεκτρονίων, με τη μία να περιέχει δύο μεθόξυομάδες στις θέσεις 3 και 4 του δακτυλίου B (Εικόνα 11β) και την άλλη να

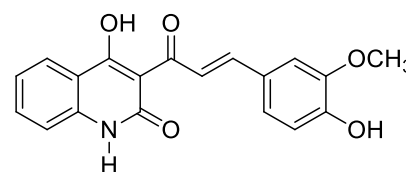
περιέχει μεθόξυ- και υδροξυλομάδα στις θέσεις 3 και 4, αντίστοιχα (Εικόνα 11γ). Όσον αφορά τη δράση των υβριδικών αυτών ενώσεων, έναντι του παρασίτου με ενδοκυτταρική αμαστίγωτη μορφή, *L. Infantum*, ισχυρή δράση παρουσιάζει η ένωση που περιέχει μεθυλομάδα στη θέση 4 του δακτυλίου Β (Εικόνα 11δ), καθώς και η ένωση που φέρει μια τριφθορομεθυλομάδα (δέκτης ηλεκτρονίων) στη θέση 4 του δακτυλίου Β (Εικόνα 11ε).<sup>[6]</sup>



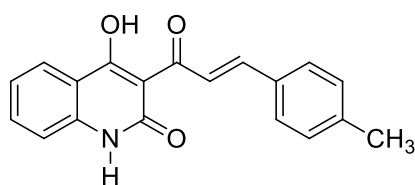
(α)  $IC_{50} = 2.6 \pm 0.1 \mu M$



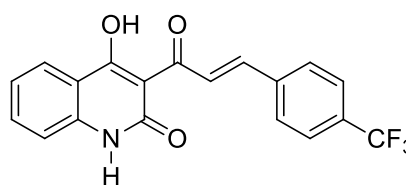
(β)  $IC_{50} = 4.9 \pm 0.2 \mu M$



(γ)  $IC_{50} = 4.9 \pm 0.1 \mu M$



(δ)  $IC_{50} = 2.1 \pm 0.6 \mu M$



(ε)  $IC_{50} = 3.1 \pm 1.0 \mu M$

**Εικόνα 11.** Υβριδικά μόρια κινολινόνης-χαλκόνης, που παρουσιάζουν αντιπαρασιτική δράση<sup>[6]</sup>

### 1.2.2. Μέθοδοι σύνθεσης

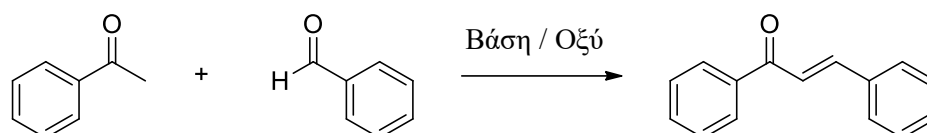
#### ➤ Αντίδραση συμπύκνωσης Claisen-Schmidt

Η συμπύκνωση Claisen-Schmidt είναι μια ευρέως χρησιμοποιούμενη αντίδραση, μέσω της οποίας ακολουθείται μια απλή διαδικασία για την παρασκευή παραγώγων χαλκόνης, όπου η ακετοφαινόνη και η βενζαλδεΰδη υφίστανται συμπύκνωση με τη χρήση βάσεων ή οξέων ως καταλύτες, σε υγρό διαλύτη, στους 50°C-100°C για αρκετές ώρες (Εικόνα 12).<sup>[11,13]</sup> Γενικά, οι βάσεις που χρησιμοποιούνται, συνήθως, για αυτή τη συμπύκνωση είναι το NaOH, το KOH και το NaH, ενώ τα οξέα κατά Bronsted και Lowry, τα οξέα κατά Lewis και τα στερεά οξέα, είναι αυτά που χρησιμοποιούνται κατά κύριο λόγο ως όξινοι καταλύτες.<sup>[9,20]</sup>

Συνήθως, πραγματοποιείται σε υγρή φάση, αλλά ορισμένες συνθέσεις λαμβάνουν χώρα σε στερεή φάση (π.χ με χρήση ρητίνης) ή σε φάση χωρίς διαλύτη (π.χ. καταλυτική συμπύκνωση παρουσία τριαζαμπικυκλοδεκενίου). Επιπλέον, η

συμπύκνωση σε υγρή μορφή με τη βοήθεια μικροκυμάτων και χωρίς διαλύτη, μειώνει το χρόνο αντίδρασης και αυξάνει την απόδοσή της. [11,13]

Η αντίδραση δίνει α,β-ακόρεστες κετόνες (χαλκόνες), έτσι χρησιμοποιείται συχνά για τη σύνθεση χαλκονών με ομάδα υδροξυλίου σε διάφορες θέσεις, λόγω της ευρείας διαθεσιμότητας του μορίου 2-υδροξυακετοφαινόνη. [21]



**Εικόνα 12. Σύνθεση χαλκονών μέσω της αντίδρασης Claisen-Schmidt<sup>[9]</sup>**

### ➤ Αντιδράσεις Σύζευξης (Coupling Reactions)

Η αντίδραση σύζευξης στην οργανική χημεία είναι ένας γενικός όρος για διάφορες αντιδράσεις, όπου δύο χημικά είδη ενώνονται μεταξύ τους με τη βοήθεια ενός μεταλλικού καταλύτη. Οι καταλύτες αυτοί χρησιμοποιούνται, επειδή αυξάνουν το ρυθμό της αντίδρασης, χωρίς να την επηρεάζουν θερμοδυναμικά. [9]

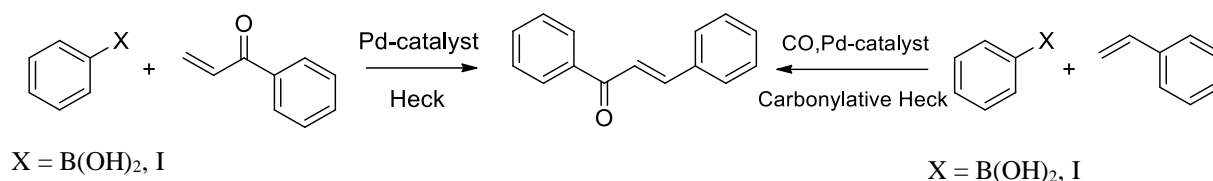
#### Αντίδραση Suzuki - Miyaura

Η αντίδραση Suzuki-Miyaura είναι μια καταλυόμενη από μέταλλα αντίδραση σύζευξης, κατά την οποία δύο χημικά είδη (με ηλεκτρονιακές διαφορές) καταλήγουν σε χαλκόνες, μέσω του σχηματισμού δεσμού άνθρακα-άνθρακα (C-C). Μέσω της σύζευξης του κινναμυλοχλωριδίου (cinnamoyl chloride) με διάφορα αρυλο-βορονικά οξέα, παρουσία  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  και άνυδρου τολουολίου, για 4 ώρες και σε ατμόσφαιρα αργού, συντέθηκαν χαλκόνες με μέτριες αποδόσεις (Εικόνα 14i). Στις ίδιες συνθήκες αντίδρασης, όταν πραγματοποιείται η σύζευξη στυρυλοβορονικού οξέος με διάφορα βενζοϋλοχλωρίδια, οι αποδόσεις που επιτυγχάνονται είναι υψηλές. [9,11]

#### Αντίδραση Heck

Η καταλυόμενη από μέταλλα αντίδραση σύζευξης Heck είναι μια αποτελεσματική μεθοδολογία για τη σύνθεση χαλκονών, μέσω της σύζευξης αρυλο-βορονικών οξέων και αρυλο-βινυλοκετονών, με σχηματισμό δεσμού C-C (Εικόνα 14ii). Η σύζευξη αρυλο-βινυλοκετονών με αρυλοϊωδιδία ή αρυλο-βορονικά οξέα υπό καταλυτικές συνθήκες ( $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{Ph}_3\text{P}$ , TEA,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , DMF) έχουν ως αποτέλεσμα την παραγωγή χαλκονών σε εξαιρετικές αποδόσεις. [9,21] Αργότερα, παρασκευάστηκαν χαλκόνες μέσω καρβονυλιωτικής βινυλίωσης των αρυλικών αλογονιδίων με στυρένιο, παρουσία

μονοξειδίου του άνθρακα και χρησιμοποιώντας καταλύτες παλλαδίου (carbonylative Heck, [Εικόνα 13](#)). <sup>[9,13,20]</sup>



**Εικόνα 13. Σύνθεση χαλκονών μέσω σύζευξης Heck<sup>[9]</sup>**

### Αντίδραση Wittig

Η αντίδραση Wittig είναι η χημική αντίδραση μιας αλδεΐδης ή κετόνης με τριφαινυλοφωσφονικό υλίδιο, που χρησιμοποιείται συνήθως για τη λήψη αλκενίων. <sup>[23]</sup> Οι χαλκόνες παράγονται από το τριφαινυλοβενζοϋλομεθυλενοφωσφοράνιο και τη βενζαλδεΐδη ([Εικόνα 14iii](#)) σε THF (Τετραϋδροφουράνιο), επί 30 ώρες με επαναροή (reflux) ή σε βενζόλιο για 3 ημέρες με επαναροή, με μέτριες αποδόσεις (~70%). Σε άλλη περίπτωση, αναφέρεται η σύνθεση χαλκονών με τη βοήθεια μικροκυμάτων και χρόνο αντίδρασης 5-6 λεπτά, επιτυγχάνοντας εξαιρετικές αποδόσεις (>80%). Αυτή η καινοτόμος προσπάθεια μειώνει το χρόνο αντίδρασης και ενισχύει το ρυθμό της αντίδρασης, με αποτέλεσμα τη λήψη καλών αποδόσεων. <sup>[9,20]</sup>

### Αντίδραση Sonogashira

Η αντίδραση Sonogashira μπορεί να οριστεί ως η σύζευξη τερματικών αλκινίων (αυτά με μοριακό τύπο RC<sub>2</sub>H) με αρυλαλογονίδια ([Εικόνα 14iv](#)), παρουσία καταλύτη παλλαδίου (PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), σε συνδυασμό με μια συν-καταλυτική ποσότητα CuI, σε μίγμα τριμεθυλαμίνης και THF ως διαλύτη, υπό αδρανές αέριο. Υπό αυτές τις συνθήκες, συντίθενται αρκετές επιθυμητές χαλκόνες με μέτριες έως πολύ καλές αποδόσεις. Όμως, η αντίδραση Sonogashira έχει ορισμένους περιορισμούς, δηλαδή εκτεταμένους χρόνους αντίδρασης, περίσσεια βάσης και ανάγκη για αρυλαλογονίδια με έλλειψη ηλεκτρονίων. Για την αντιμετώπιση των περιορισμών αυτών, αναφέρεται μια αντίδραση σύζευξης ισομερισμού με χρήση μικροκυμάτων, για τη σύνθεση χαλκονών σε λιγότερο από μισή ώρα με αξιόλογες αποδόσεις. <sup>[9,11,13]</sup>

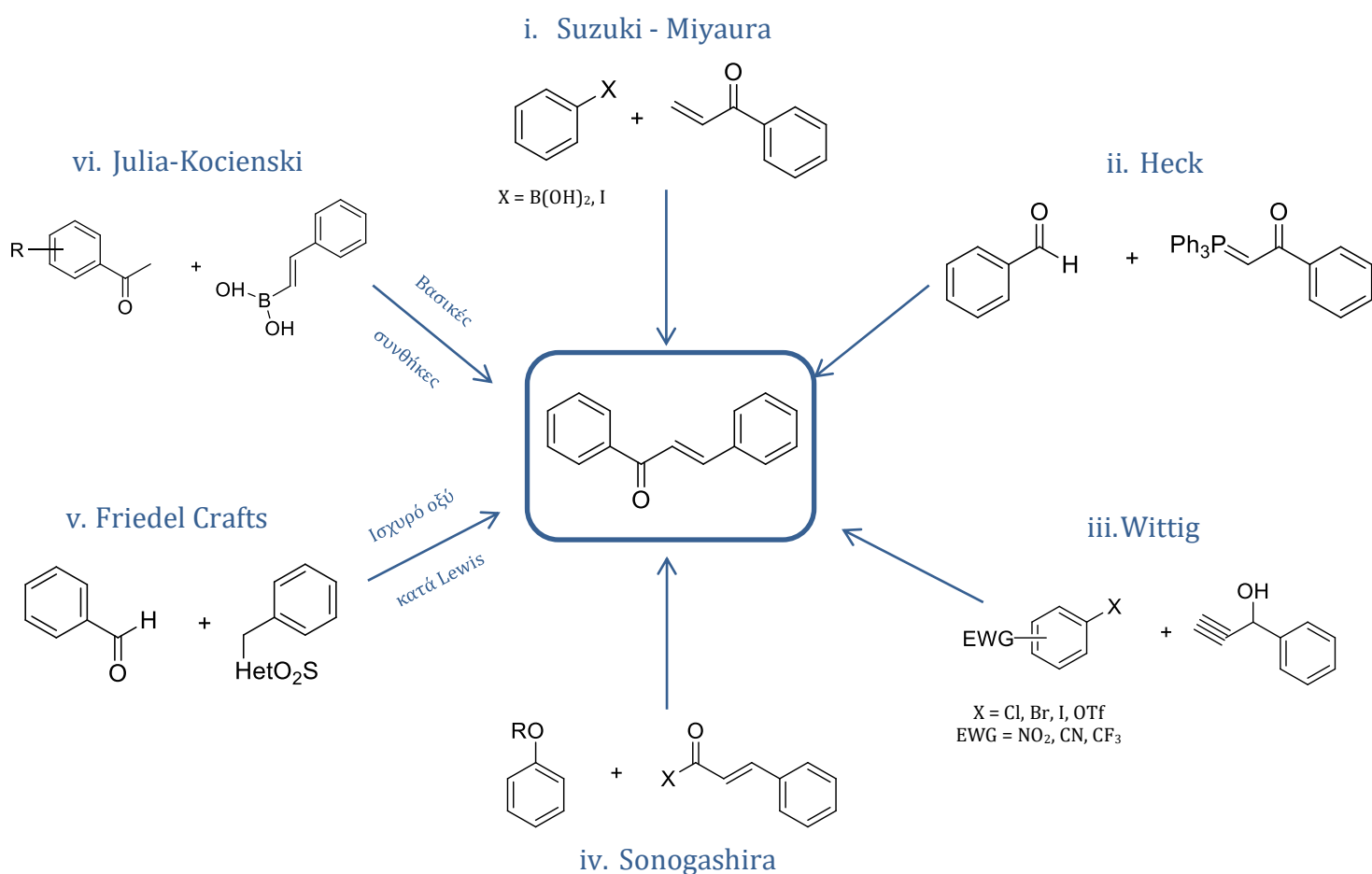
### Ακυλίωση Friedel-Crafts

Οι χαλκόνες μπορούν να συντεθούν, μέσω της ακυλίωσης Friedel-Crafts ενός αρωματικού αιθέρα και του χλωριούχου κινναμοϋλίου, με τη χρήση ενός ισχυρού οξέος κατά Lewis ως καταλύτη ([Εικόνα 14v](#)), όπως το τριχλωριούχο αργίλιο (AlCl<sub>3</sub>). Η μέθοδος αυτή συμβάλλει στην παρασκευή υψηλά υποκατεστημένων χαλκονών με

ικονοποιητικές αποδόσεις. Ωστόσο, είναι μια αντίδραση που δεν χρησιμοποιείται συχνά για τη σύνθεση χαλκονών. [9,20]

### Αντίδραση ολεφινοποίησης Julia-Kocienski

Η αντίδραση Julia-Kocienski, μια τροποποίηση της ολεφινίωσης Julia, εφαρμόστηκε για πρώτη φορά κατά τη σύνθεση χαλκονών από τον Kumar και τους συνεργάτες του. Οι χαλκόνες προέκυψαν από την ολεφινίωση των αντιδραστηρίων Julia και βενζαλδεΰδης σε βασικά μέσα (Εικόνα 14vi). Η αντίδραση αυτή επηρεάστηκε από διάφορους παράγοντες, όπως η χρησιμοποιούμενη βάση, η θερμοκρασία, το αντιδραστήριο Julia και ο διαλύτης. Η πιο αποτελεσματική βάση και αντιδραστήριο ήταν τα 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) και αντιδραστήριο Julia με βενζοθειαζόλη, αντίστοιχα. Οι μη πολικοί διαλύτες ήταν πιο ευνοϊκοί από τους πολικούς, μειώνοντας τις αποδόσεις κατά μήκος της σειράς THF > DCM > CHCl<sub>3</sub> > CH<sub>3</sub>CN > MeOH. Ακόμη, η απόδοση μειώθηκε δραματικά σε χαμηλές θερμοκρασίες. Ωστόσο, το trans-ισομερές εξακολουθούσε να είναι το κύριο προϊόν, ακόμη και σε αυτές τις θερμοκρασίες. [23]



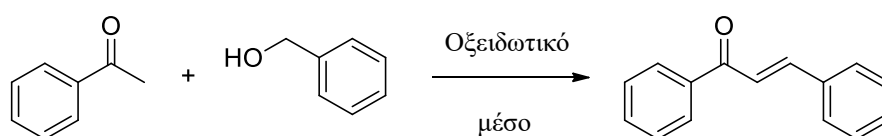
**Εικόνα 14.** Διάφορες αντιδράσεις σύζευξης που χρησιμοποιούνται για τη σύνθεση χαλκονών [9]

➤ *Σύνθεση one-pot (One-pot synthesis)*

Αποτελεί μια εύκολη, αποτελεσματική και πράσινη μέθοδο, που επιτρέπει τη σύνθεση χαλκονών σε ένα μόνο αντιδραστήρα. Το μείγμα της αντίδρασης αποτελείται από φαινυλομεθανόλη και ακετοφαινόνη, μαζί με ένα οξειδωτικό μέσο ([Εικόνα 15](#)), όπως το CrO<sub>3</sub>. Το CrO<sub>3</sub> παράγει τη βενζαλδεΐδη από τη φαινυλομεθανόλη, η οποία στη συνέχεια αντιδρά με την ακετοφαινόνη, για να δώσει χαλκόνη. Η μέθοδος αυτή παρέχει διάφορα πλεονεκτήματα, όπως αυξημένη απόδοση αντίδρασης (65-98%) και αποφυγή της χρονοβόρας διαδικασίας καθαρισμού των ενδιάμεσων χημικών ενώσεων, εξοικονομώντας έτσι πόρους και χρόνο. [11,13,20]

Με βάση αυτή τη μέθοδο, πραγματοποιήθηκε σύνθεση χαλκονών, χρησιμοποιώντας νανοςύνθετα CuI/CSP (carbon sphere) σε πράσινες συνθήκες. Τα νανοςύνθετα CuI/CSP συντέθηκαν με επαναρροή (reflux) του μίγματος CuI και CSP σε αιθανόλη. Παρουσία 3-μεθυλοπιπεριδίνης, πιπεριδίνης, πυρρολιδίνης και πιπεραζίνης, λήφθηκε ως κύριο προϊόν το trans-ισομερές ετεροκυκλικών χαλκονών, με απόδοση 75-93%. [24]

Επίσης, η μέθοδος αυτή χρησιμοποιήθηκε για την αντίδραση ανάμεσα σε μια αλκοόλη και διάφορες κετόνες σε θερμοκρασίες από -10 έως 100 °C, για 10-96 ώρες και με καταλύτη αποτελούμενο από ιωδιούχο χαλκό, 2,2'-διπυριδίνη και 2,2,6,6-τετραμεθυλοπιπεριδίνη-1-οξύλ (TEMPO). Επιπλέον, αναφέρθηκε η παρασκευή ενός υδατοδιαλυτού νανοπαλλαδίου (nano-Pd-V) από PdCl<sub>2</sub>, το οποίο κατέλυσε αποτελεσματικά την αντίδραση και οδήγησε στην παραγωγή χαλκονών από α-κετόνες και αλκοόλες με απόδοση 92%. Ακόμη, ένας ετερογενής και ανακυκλώσιμος καταλύτης παλλαδίου [Pd/AlO(OH)] βρέθηκε, ότι καταλύει την αλκυλίωση κετονών με πρωτοταγείς αλκοόλες. [20]



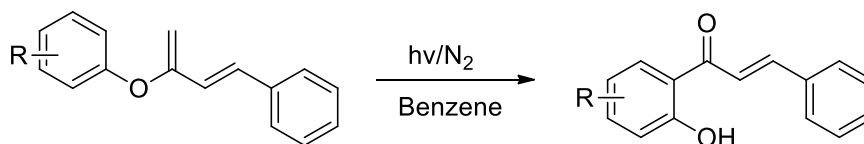
**Εικόνα 15. Σύνθεση χαλκονών με τη μέθοδο one-pot [20]**

➤ Αναδιάταξη Photo-Fries (Photo-Fries Rearrangement)

Η αντίδραση αυτή δίνει, είτε ορθο-, είτε παρα- προϊόντα, με βάση τη θερμοκρασία και τους διαλύτες που χρησιμοποιούνται. Ο κινναμιδικός φαινυλεστέρας (Phenyl cinammate) ακτινοβολείται με λυχνία τόξου υψηλής πίεσης σε διαλύτες βενζολίου, υπό άζωτο, για την απόκτηση 2'- υδροξυχαλκονών με πολύ χαμηλές αποδόσεις ([Εικόνα 16](#)). Ακόμη, αναφέρεται μια άλλη αντίδραση αναδιάταξης Photo-Fries, σε αλκοόλες και χλωροφόρμιο με ενίσχυση των αποδόσεων έως και 50%. Οι αντιδράσεις αναδιάταξης



Photo-Fries των χαλκονών γενικά δεν χρησιμοποιούνται, λόγω των χαμηλών αποδόσεων, των εκτεταμένων χρόνων αντίδρασης και των επιπλοκών, που προκύπτουν κατά τα διάφορα στάδια της αντίδρασης. [19,20]



**Εικόνα 16. Αναδιάταξη Foto-Fries για τη σύνθεση χαλκονών [9]**

### ➤ Άλλες μέθοδοι

Η παραγωγή χαλκονών πραγματοποιείται, επίσης, και με άλλες μεθόδους, όπως η απαμίνωση της αζιριδίνης (φαινυλο(3-φαινυλαζιριδιν-2-υλ)μεθανόνη). Η απαμίνωση διαφόρων αζιριδινών έγινε υπό  $N_2O_4$ , ιώδιο,  $PPh_3$ /ιώδιο και  $NOCl$ . Επιπλέον, χαλκόνες παράγονται με απομάκρυνση των ομάδων βρομίου από γειτονικούς άνθρακες της 2,3-διβρωμο-1,3-διφαινυλοπροπαν-1-όνης με τη χρήση διαφόρων καταλυτών, όπως  $BiCl_3$ /ίνδιο,  $(Cr_2TiCl_2)/Ga$ ,  $CoCl_2 \cdot 6H_2O$ /ίνδιο,  $BiCl_3/Ga$ . [22]

## 1.3. Φλαβανόνες

### 1.3.1. Προέλευση και δομή

Οι φλαβανόνες (ή 2-phenyl-2,3-dihydrochromen-4-ones) είναι ενώσεις με σημαντική βιολογική δράση, οι οποίες ανήκουν στην οικογένεια των φλαβονοειδών. Πριν από μερικές δεκαετίες, οι φλαβανόνες θεωρούνταν μόνο δευτερεύοντα φλαβονοειδή. Ωστόσο, κατά τη διάρκεια των τελευταίων 15 ετών, ο συνολικός αριθμός των γνωστών φλαβανόνων έχει αυξηθεί, σε σημείο που να θεωρούνται πλέον σημαντική κατηγορία φλαβονοειδών, όπως οι φλαβόνες, οι ισοφλαβόνες, οι φλαβανόλες, οι φλαβονόλες και οι ανθοκυανιδίνες. Μέχρι σήμερα, έχουν εντοπιστεί στη φύση περίπου 350 αγλυκόνες και 100 γλυκοζίτες φλαβανόνων. [25,26,27,28]

Οι φλαβανόνες είναι φυσικές ενώσεις και αποτελούν ισομερείς μορφές των χαλκονών. Στην πραγματικότητα, η ισορροπία μεταξύ χαλκονών και φλαβανόνων στη φύση ρυθμίζεται από το ένζυμο ισομεράση της χαλκόνης. Αποτελούν χημικά τροποποιημένες μεταβολικές μορφές των φλαβονοειδών και η βιοδιαθεσιμότητα και η βιοδραστικότητά τους εξαρτώνται από τη χημική τους τροποποίηση. [29,30]



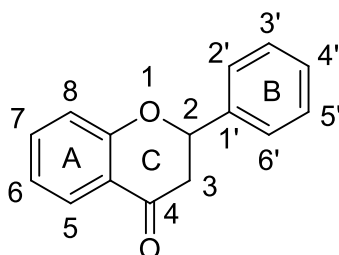
Στη φύση, οι φλαβανόνες απαντώνται στην αγλυκονική και γλυκοζιτική μορφή τους, σε όλα τα τμήματα πολλών ανώτερων φυτών, από οικογένειες, όπως οι Compositae, Leguminosae και Rutaceae. Οι δευτερογενείς αυτοί μεταβολίτες διαθέτουν σημαντικές δράσεις και διάφορα αρωματικά συστατικά. [27,29] Πέρα από φυτοχημικές ουσίες, οι φλαβανόνες είναι, επίσης, πρόδρομες ουσίες άλλων φυτικών μεταβολιτών, όπως οι φλαβανόλες, οι διυδροφλαβανόλες και οι δεοξυαντοκυανιδίνες. Εκτός από τη φυσική τους προέλευση, οι φλαβανόνες μπορούν να ληφθούν συνθετικά, ενώ συχνά χρησιμοποιούνται και ως αρχικό υλικό για τη σύνθεση άλλων πολυκυκλικών αρωματικών ενώσεων. [30,31]

Οι υψηλότερες περιεκτικότητες σε αυτές τις ενώσεις εμφανίζονται στα εσπεριδοειδή, όπως το γκρέιπφρουτ, το γλυκό και το ξινό πορτοκάλι, το μανταρίνι, το λάιμ/λεμόνι, το περγαμόντο, το κουμκουάτ και το τανγκόρ. [1,32] Η παγκόσμια κατανάλωση εσπεριδοειδών έχει στρέψει την έρευνα προς τις πιο άφθονες φαινόλες των εσπεριδοειδών, δηλαδή τις φλαβανόνες. Με βάση το κριτήριο της περιεκτικότητας σε φλαβανόνες, τα εσπεριδοειδή, που ανήκουν στην οικογένεια Rutaceae, εμφανίζονται ιδιαίτερα σημαντικά. [25] Σε αντίθεση με άλλα φλαβονοειδή, που υπάρχουν σε ένα ευρύ φάσμα τροφίμων, η παρουσία των φλαβανόνων στην ανθρώπινη διατροφή περιορίζεται, κυρίως, στα εσπεριδοειδή και σε μικρότερο βαθμό στις ντομάτες και σε αρωματικά βότανα, όπως η μέντα. Οι κυριότεροι γλυκοζίτες φλαβανόνης, που υπάρχουν στα εσπεριδοειδή, είναι η εσπεριδίνη και η ναρινγίνη. Η εσπεριδίνη είναι η κύρια φλαβανόνη στα γλυκά πορτοκάλια, ενώ η ναρινγίνη είναι η πιο άφθονη φλαβανόνη στο γκρέιπφρουτ. Αυτές οι ενώσεις, είναι υπεύθυνες για την πικρή γεύση του χυμού και της φλούδας των εσπεριδοειδών. [1,33]

Τις τελευταίες δεκαετίες, οι μελέτες σχετικά με τις φλαβανόνες, καθώς και τα φυσικά και συνθετικά παράγωγά τους, έχουν αποκαλύψει πολλά ενδιαφέροντα αποτελέσματα, σχετικά με τις νέες δυνατότητες εφαρμογής τους στον τομέα της υγείας, ιδιαίτερα λόγω των ιδιοτήτων τους, όσον αφορά τη δέσμευση των ελευθέρων ριζών. Συγκεκριμένα έχει παρατηρηθεί, ότι έχουν ευεργετικά αποτελέσματα στην πρόληψη καρδιαγγειακών παθήσεων, καθώς και του καρκίνου. [29,30]

Η δομή των φλαβανόνων (Εικόνα 17) βασίζεται στη γενική δομή των φλαβονοειδών, με την απουσία ενός διπλού δεσμού (C2-C3), την παρουσία ενός χειρόμορφου ατόμου άνθρακα στη θέση C2 και την απουσία υποκατάστασης στη θέση C3 του δακτυλίου C να σηματοδοτούν τις δομικές διαφορές, οι οποίες ξεχωρίζουν τις φλαβανόνες από τις άλλες δύο κατηγορίες φλαβονοειδών, που υπάρχουν στα εσπεριδοειδή (φλαβόνες και φλαβανόλες). [32] Η κατηγορία των φλαβανόνων περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα ενώσεων με υποκαταστάτες στο δακτύλιο A ή B, όπως υδροξυ-, μεθοξυ-, μεθυλενοδιοξυ-, O- και C-γλυκοσυλ-, C-μεθυλικούς, C-βενζυλικούς, C-υδροξυμεθυλικούς, C-φορμυλικούς, C-ισοπρενυλικούς υποκαταστάτες (συμπεριλαμβανομένων των φουρανο- ή διυδροφουρανο- δακτυλίων), συζεύξεις με στυλβένιο, αναστατίνη και φαινολικό οξύ. [25,29] Οι ευεργετικές επιδράσεις των

εσπεριδοειδών φλαβανονών θεωρείται, ότι σχετίζονται με τη βιοχημική δομή τους, όπως ο αριθμός και η συγκεκριμένη θέση των ομάδων υδροξυλίου στους δακτυλίους A και B, καθώς και η παρουσία του τμήματος σακχάρου. [32]



*Εικόνα 17. Η αρίθμηση των ανθράκων στο μόριο της φλαβανόνης*

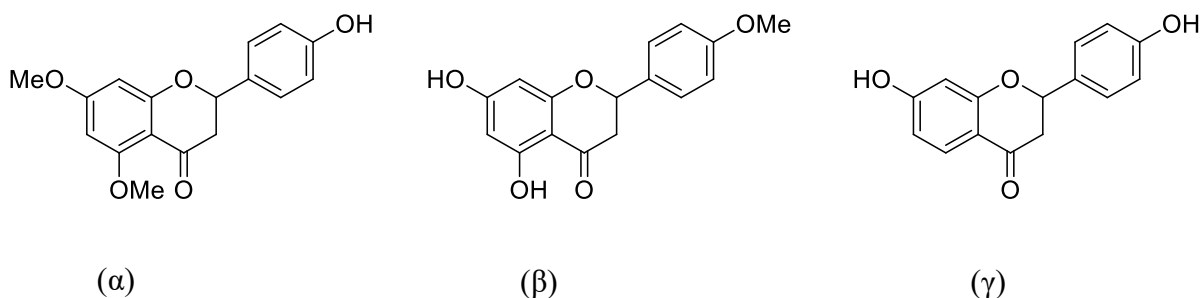
### 1.3.2. Βιολογική δράση

#### 1.3.2.1. Αντικαρκινική δράση

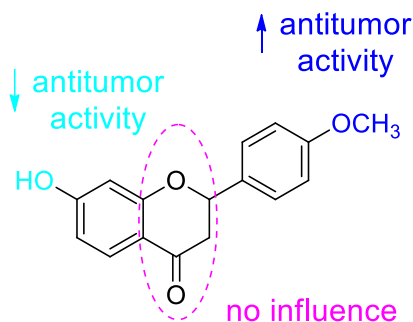
Σε αντίθεση με άλλα φλαβονοειδή, οι φλαβανόνες δεν έχουν μελετηθεί εκτενώς για τις αντικαρκινικές τους δραστηριότητες, με τις μελέτες να έχουν περιοριστεί στις αγλυκόνες και τους γλυκοζίτες. Όλο και περισσότερα στοιχεία δείχνουν, πως οι δίαιτες που είναι πλούσιες σε λαχανικά και φρούτα μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου. Σε αντίθεση με τις χημειοθεραπείες, τα φυσικά προϊόντα εμφανίζουν μεγαλύτερη βιοσυμβατότητα και ελάχιστη τοξικότητα ακόμη και όταν χορηγούνται σε υψηλές δόσεις. Αυτές οι ιδιότητες θα μπορούσαν να τα καταστήσουν πολύτιμα για συγχορήγηση με τα φάρμακα, που είναι διαθέσιμα σήμερα, όπως η δοξορουβικίνη (doxorubicin, DOX). Οι φλαβανόνες μπορούν να είναι αποτελεσματικές στην καταπολέμηση της καρκινογένεσης, ελαχιστοποιώντας τη βλάβη του DNA, καθώς και την ανάπτυξη και τον πολλαπλασιασμό των όγκων, προκαλώντας απόπτωση και θάνατο των καρκινικών κυττάρων, αν και οι λεπτομερείς μοριακοί μηχανισμοί τους παραμένουν ασαφείς. [25,32]

Κατά τη διάρκεια μιας έρευνας, συντέθηκαν υδροξυ- ή/και μεθοξυ- φλαβανόνες και αξιολογήθηκε, μεταξύ άλλων, η αντικαρκινική τους δράση, απ' όπου παρατηρήθηκε, ότι η ένωση που φέρει μεθοξυομάδα στις θέσεις 5 και 7 του δακτυλίου A και υδροξυλομάδα στη θέση 4' του δακτυλίου B, ήταν η πιο δραστική ( $IC_{50} = 93.42 \pm 2.42$   $\mu\text{g/ml}$ , [Εικόνα 18α](#)). Επιπλέον, η φλαβανόνη με υδροξυλομάδα στις θέσεις 5 και 7 του δακτυλίου A και μεθοξυομάδα στη θέση 4' του δακτυλίου B, παρουσίασε κάποια δραστικότητα ( $IC_{50} = 135.89 \pm 2.61$   $\mu\text{g/ml}$ ), χαμηλότερη από την προαναφερθείσα. Ωστόσο, καμία από τις εξεταζόμενες ενώσεις δεν ήταν τόσο δραστική, όσο οι ενώσεις αναφοράς, δηλαδή η κολχικίνη (colchicine,  $IC_{50} = 2.78 \pm 0.71$   $\mu\text{g/ml}$ , [Εικόνα 18β](#)) και η πακλιταξέλη (paclitaxel  $IC_{50} = 5.96 \pm 0.48$   $\mu\text{g/ml}$ ). Επίσης, παρατηρήθηκε, ότι η αναστολή της ανάπτυξης των καρκινικών κυττάρων είναι ανάλογη της δόσης, που

χρησιμοποιείται για όλες τις εξεταζόμενες ενώσεις. Επιπρόσθετα, πραγματοποιήθηκε έλεγχος της δράσης της φλαβανόνης με υδροξυλομάδα στις θέσεις 7 και 4' του δακτυλίου A και B, αντίστοιχα ([Εικόνα 18γ](#)), έναντι μιας καρκινικής κυτταρικής σειράς από ιστό του πνεύμονα, διαπιστώνοντας πως οι επιδράσεις αυτής της ένωσης στα κύτταρα περιορίζονται στην αναστολή της κυτταρικής μετανάστευσης, χωρίς καμία επίδραση στην ανάπτυξη ή στο επίπεδο κυτταροτοξικότητας. Οι σχέσεις δομής-δράσης, που έχουν προκύψει από την έρευνα αυτή για την αντικαρκινική δράση, παρουσιάζονται στην [Εικόνα 19](#).<sup>[30]</sup>



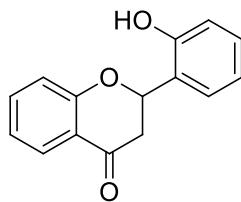
**Εικόνα 18.** Φλαβανόνες με υδρόξυ- ή/και μεθόξυ- υποκαταστάτες που παρουσιάζουν αντικαρκινική δράση (α και β) και απλή αναστολή της κυτταρικής μετανάστευσης (γ)  
[30]



**Εικόνα 19.** Οι σχέσεις δομής - δράσης, στις οποίες οφείλεται η εμφάνιση αντικαρκινικών ιδιοτήτων<sup>[30]</sup>

Τόσο οι *in vitro*, όσο και οι *in vivo* έρευνες, έχουν δείξει πως η 2'- υδροξυφλαβανόνη (2HF, [Εικόνα 20](#)) αναστέλλει την ανάπτυξη του όγκου και επάγει την απόπτωση των καρκινικών κυττάρων, μέσω της αναστολής του κυτταρικού κύκλου και των υποδοχέων θανάτου των κυττάρων. Η αντικαρκινική δράση της 2HF έχει δοκιμαστεί σε ανθρώπινα καρκινικά κύτταρα του παχέος εντέρου, του μαστού και του πνεύμονα, με θετικά αποτελέσματα, μέσω της επαγωγής της απόπτωσης. Η συσχέτιση διαφορετικών δόσεων με τη δοξορουβικίνη σε μια *in vitro* μελέτη ανθρώπινων καρκινικών κυττάρων του πνεύμονα αποκάλυψε, ότι η ευαισθησία των κυττάρων στο φάρμακο βελτιώνεται παρουσία της φλαβανόνης. Επιπλέον, *in vivo* μελέτες σε ποντίκια με όγκο παχέος εντέρου, που έλαβαν 20 mg/kg 2HF μία φορά την ημέρα για 2 εβδομάδες έδειξαν μείωση του πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων, ενώ η χορήγηση από το

στόμα της 2HF (100 mg/kg σωματικού βάρους) για 45 ημέρες σε ποντίκια με καρκίνο του πνεύμονα έδωσε μείωση των μεταστάσεων κατά 50%. [32]



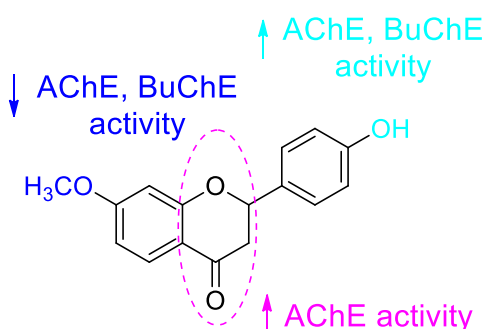
**Εικόνα 20.** Η 2'- υδροξυφλαβανόνη, η οποία παρουσιάζει αντικαρκινική δράση σε *in vitro* και *in vivo* έρευνες.

### 1.3.2.2. Αντιχολινεστερασική δράση

Το οξειδωτικό στρες παίζει καθοριστικό ρόλο στην παθογένεια των νευροεκφυλιστικών ασθενειών, όπως το Αλτσχάιμερ. Η νόσος του Αλτσχάιμερ αποτελεί παγκοσμίως την πιο κοινή αιτία άνοιας σε ενήλικες άνω των 60 ετών. Η γήρανση μειώνει τη δράση των αντιοξειδωτικών συστημάτων, οδηγώντας στη συσσώρευση ελευθέρων ριζών, πυροδοτώντας μηχανισμούς υπεροξειδωσης των λιπιδίων και δομικές βλάβες στις πρωτεΐνες και το DNA, οι οποίες μετέπειτα οδηγούν σε βλάβη του εγκεφαλικού ιστού. Η εξέλιξη της σχετίζεται με βιοχημικές αλλαγές, όπως οι μεταβολικές βλάβες των νευρώνων, που προέρχονται από την τοξικότητα του γλουταμινικού οξέως και το οξειδωτικό στρες. Οι αναστολείς της ακετυλοχολινεστεράσης (AChEI) είναι στην πραγματικότητα η καλύτερη διαθέσιμη φαρμακοθεραπεία για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της νόσου του Αλτσχάιμερ, αυξάνοντας τα επίπεδα του νευροδιαβιβαστή ακετυλοχολίνη. [14]

Τα αποτελέσματα της έρευνας που προαναφέρθηκε, στην οποία συντέθηκαν υδροξύ- ή/και μεθόξυ- φλαβανόνες (Εικόνα 18) έδειξαν, ότι για την ανασταλτική δράση της ακετυλοχολινεστεράσης (AChE) η ένωση (γ) είναι η μόνη, που παρουσιάζει κάποια δραστηριότητα στη μέγιστη συγκέντρωση που δοκιμάστηκε ( $47,1 \pm 3,6\%$ , στα 150  $\mu\text{g/mL}$ ). Η δραστηριότητα αυτή είναι λιγότερο έντονη από την αναστολή, που επιτυγχάνεται από την ένωση ελέγχου donepezil ( $95,2 \pm 0,4\%$  σε 50  $\mu\text{g/mL}$ ). Τα αποτελέσματα υποδηλώνουν, ότι η κυκλοποίηση φαίνεται να αυξάνει την ανασταλτική δράση της ένωσης, δεδομένου ότι η ένωση (γ), η οποία είναι μια φλαβανόνη, είναι πιο δραστική από την αντίστοιχη της χαλκόνη, καθώς αξιολογήθηκε και αυτή για την αντιχολινεστερασική της δράση. Επίσης, η ύπαρξη ελεύθερων ομάδων υδροξυλίου, τόσο στους δακτυλίους Α, όσο και στους δακτυλίους Β, φαίνεται να είναι σημαντική, διότι από τις τρεις ενώσεις με δομή φλαβανόνης (ενώσεις (α), (β), (γ)), μόνο η ένωση με ελεύθερη υδροξυλομάδα, τόσο στον C-7, όσο και στον C-4' (ένωση (γ)) παρουσιάζει δραστηριότητα. Έτσι, προκύπτει το συμπέρασμα, ότι η παρουσία υδροξυλομάδων στους δακτυλίους Α και Β της φλαβανόνης είναι ζωτικής σημασίας για την αναστολή της δραστηριότητας της AChE. Όσον αφορά την αναστολή της βουτυρυλοχολινεστεράσης

(BuChE), η ένωση (γ) παρουσιάζει δράση παραπλήσια με εκείνη, που παρατηρείται για την αναστολή της ακετυλοχολινεστεράσης (46,26 1,27%), πράγμα που σημαίνει ότι είναι διπλός αναστολέας, ένα χαρακτηριστικό πολύ σημαντικό στην αναζήτηση ενώσεων με θεραπευτικό δυναμικό για τη νόσο Αλτσχάιμερ. Η παρουσία μιας υδροξυλομάδας στο δακτύλιο Β του σκελετού της φλαβανόνης αυξάνει την ανασταλτική της επίδραση, δεδομένου ότι οι φλαβανόνες (α) (36,30 0,20%) και (γ) παρουσιάζουν υψηλότερη δραστηριότητα από τη φλαβανόνη (β) (9,00 1,30%), η οποία έχει μια μεθοξυλομάδα στην εν λόγω θέση. Οι σχέσεις δομής - δράσης, που έχουν προκύψει από την έρευνα αυτή για την αντιχολινεστερασική δράση, παρουσιάζονται στην [Εικόνα 21](#).<sup>[30]</sup>



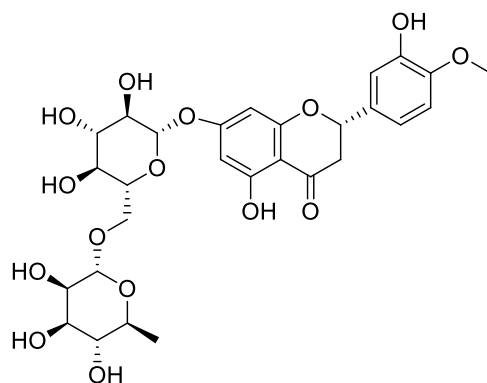
**Εικόνα 21.** Οι σχέσεις δομής - δράσης, που διαπιστώθηκαν για την αντιχολινεστερασική δράση<sup>[30]</sup>

### 1.3.2.3. Αντιφλεγμονώδης δράση

Η φλεγμονή εμπλέκεται σε πολλές ασθένειες, όπως οι μολυσματικές ασθένειες, η χρόνια φλεγμονή, το άσθμα, ο διαβήτης, οι νευροεκφυλιστικές ασθένειες, οι κορονοϊοί και ο καρκίνος. Παράγεται από ανοσοποιητικά κύτταρα εντός του ιστού, απελευθερώνοντας ειδικούς μεσολαβητές, που ελέγχουν την τοπική κυκλοφορία και τις κυτταρικές δραστηριότητες. Το μονοξείδιο του αζώτου (NO) είναι ένας φλεγμονώδης μεσολαβητής, ο οποίος σε υψηλά επίπεδα μπορεί να προκαλέσει κυτταροτοξικότητα και ιστική βλάβη. Ως εκ τούτου, η αναστολή αυτού του μεσολαβητή μπορεί να παρέχει θεραπευτικά αποτελέσματα και να επιτρέψει τη μέτρηση του βαθμού της φλεγμονής. Η απόκριση της φλεγμονής σε εξωτερικά ερεθίσματα μπορεί να προκύψει από τη δράση αμινών, βραχέων πεπτιδίων, μακρών πεπτιδίων, λιπιδίων (προσταγλανδίνες (PGs) και λευκοτριένια (LTs)), αλλά και πολλών ρυθμιστικών ενζύμων (πρωτεϊνική κινάση C, φωσφοδιεστεράση, λιποξυγενάση και κυκλοοξυγενάση).<sup>[25,34]</sup>

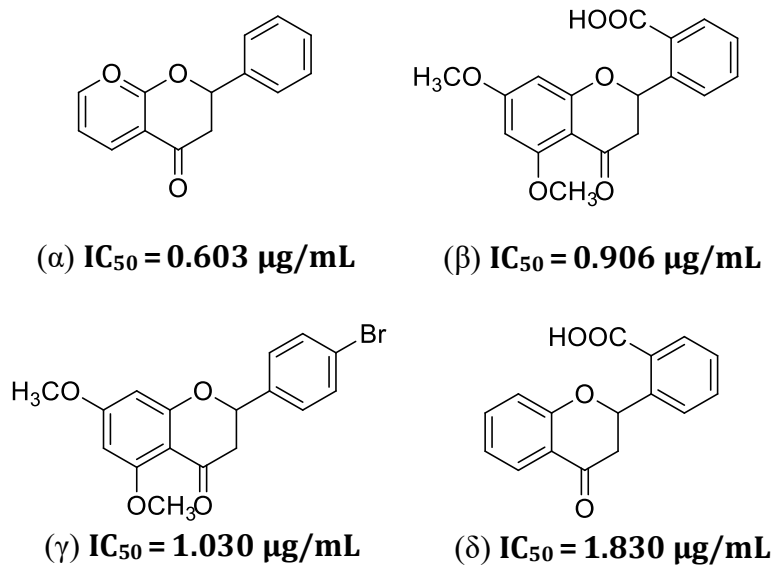
Η εσπεριδίνη (hesperetin 7-rutinoside, [Εικόνα 22](#)), ένας γλυκοζίτης φλαβανόνης, βρέθηκε ότι αναστέλλει κινάσες και φωσφοδιεστεράσες, που είναι υπεύθυνες για το κυτταρικό σήμα μεταγωγής και ενεργοποίησης κατά τη διάρκεια μιας φλεγμονώδους απόκρισης. Η ανασταλτική επίδραση της εσπεριδίνης στην πλευρίτιδα (χρόνια

φλεγμονή των πνευμόνων), που προκαλείται από καραγενάνη, διερευνήθηκε σε αρουραίους. Τα αποτελέσματα έδειξαν μείωση, τόσο του όγκου των εξιδρωμάτων (υγρά που εκπέμπονται από έναν οργανισμό μέσω των πόρων ή μιας πληγής), όσο και του αριθμού των μεταναστευτικών λευκοκυττάρων κατά 48% και 34%, αντίστοιχα, γεγονός που καθιστά τη εσπεριδίνη ήπιο αντιφλεγμονώδη παράγοντα. [25]



**Εικόνα 22.** Η εσπεριδίνη (*hesperetin 7-rutinoside*), η οποία αποτελεί ήπιο αντιφλεγμονώδη παράγοντα

Ένα σύνολο φλαβανόνων συντέθηκαν μέσω κυκλοποίησης παραγώγων 2'-υδροξύχαλκόνης και αξιολογήθηκαν για την αντιφλεγμονώδη δράση τους. Δεδομένου ότι το μονοξείδιο του αζώτου (NO) αποτελεί ένα σημαντικό φλεγμονώδη μεσολαβητή, αξιολογήθηκαν *in vitro* οι επιδράσεις διαφόρων φλαβανόνων στην παραγωγή NO, σε μακροφάγα κύτταρα ποντικού, στα οποία προκλήθηκε φλεγμονή μέσω χορήγησης λιποπολυσακχαρίτη (LPS). Οι πιο δραστικές ενώσεις ήταν η φλαβανόνη ([Εικόνα 23α](#)), η 2'-καρβοξυ-5,7-διμεθοξυ-φλαβανόνη ([Εικόνα 23β](#)), η 4'-βρωμο-5,7-διμεθοξυ φλαβανόνη ([Εικόνα 23γ](#)) και η 2'-καρβοξυ-φλαβανόνη ([Εικόνα 23δ](#)), με τιμές IC<sub>50</sub> 0.603, 0.906, 1.030 και 1.830 μg/mL, αντίστοιχα. Οι συντιθέμενες αυτές ενώσεις είχαν υψηλότερη ικανότητα αναστολής του NO, συγκριτικά με την πινοσεμπρίνη (5,7-διυδροξυ-φλαβανόνη), που πέτυχε τιμή IC<sub>50</sub> 203.60 μg/mL. Από την έρευνα αυτή, προέκυψε ότι η χρήση μιας καρβοξυλομάδας στη μετα- θέση του δακτυλίου B αυξάνει τη βιολογική δράση, ενώ οι ενώσεις που φέρουν υποκαταστάτες αλογόνου στην παρα-θέση είναι λιγότερο δραστικές. Επίσης, η προσθήκη μεθοξυ-ομάδων στη μετα- θέση του δακτυλίου A προκαλεί μια σχετική μείωση της δραστικότητας. [34]

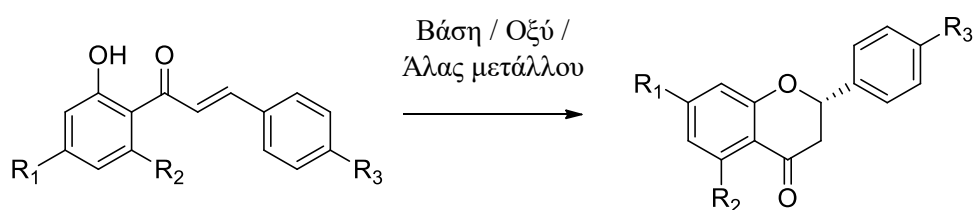


Εικόνα 23. Φλαβανόνες που παρουσιάζουν καλή αντιφλεγμονώδη δράση [34]

### 1.3.3. Μέθοδοι Σύνθεσης

#### ➤ Κυκλοποίηση 2'-υδροξυχαλκονών [28]

Γενικά, οι 2'-υδροξυχαλκόνες παρασκευάζονται με συμπύκνωση αρυλαλδευδών και 2'-υδροξυακετοφαινονών υπό βασικές συνθήκες (αντίδραση Claisen-Schmidt, [Εικόνα 12](#)), οι οποίες στη συνέχεια υφίστανται κυκλοποίηση προς τις αντίστοιχες φλαβανόνες τους μέσω της χρήσης οξέων, βάσεων ή μεταλλικών αλάτων ως αντιδραστήρια ([Εικόνα 24](#)).



Εικόνα 24. Αντίδραση κυκλοποίησης 2'-υδροξυχαλκονών προς τις αντίστοιχες φλαβανόνες

#### Κυκλοποίηση με χρήση **όξινων** αντιδραστηρίων

Οι κυκλοποιήσεις 2'-υδροξυχαλκονών προς τις αντίστοιχες φλαβανόνες μπορούν να πραγματοποιηθούν με όξινα αντιδραστήρια, όπως  $H_2SO_4$ ,  $HX$  ( $X = Cl, Br, I$ ),  $CF_3COOH$ ,  $CH_3SO_3H$  και  $SiO_2$ .



Ενδεικτικά, η αντίδραση 5'-χλωρο-2'-υδροξυ-4',6'-διμεθυλοχαλκονών παρουσία  $H_2SO_4$  σε EtOH (διαλύτης), παρήγαγε 6-χλωρο-5,7-διμεθυλοφλαβανόνες με αποδόσεις 45 – 72%. Επιπλέον, η κυκλοποίηση μεθοξυ-υποκατεστημένων 2'-υδροξυχαλκονών με χρήση  $H_2SO_4$  σε EtOH, έδωσε τις αντίστοιχες φλαβανόνες, με τις μεθοξυομάδες των χαλκονών να παραμένουν αμετάβλητες μετά την κυκλοποίηση. Παρόμοια αντίδραση με χρήση πολυφωσφορικού οξέος, έδωσε φλαβανόνες με απόδοση 80%. Η κυκλοποίηση της 2'-υδροξυ-4',6'-διμεθοξυχαλκόνης, που πραγματοποιήθηκε με 36% HBr σε AcOH, παρήγαγε 5-υδροξυ-7-μεθοξυ-φλαβανόνες, μέσω εκλεκτικής απομεθυλίωσης της ομάδας  $-OCH_3$  στη θέση 6' της χαλκόνης, ενώ 5,7-διυδροξυφλαβανόνες λήφθηκαν παρουσία 45% HI σε AcOH με πλήρη απομεθυλίωση.

Η επεξεργασία μεθοξυμεθυλο-υποκατεστημένων 2'-υδροξυχαλκονών με μεθανολικό διάλυμα HCl προκάλεσε κυκλοποίηση και αποπροστασία, ώστε να προκύψουν οι αντίστοιχες υδροξυφλαβανόνες. Κατά τη διάρκεια αυτής της αντίδρασης, οι υποκατεστημένες με υδροξύλιο 2'-υδροξυχαλκόνες λήφθηκαν ως δευτερεύοντα προϊόντα (9% – 28%), λόγω της αποπροστασίας με μεθοξυμεθυλο-υποκαταστάτες.

Άλλο ένα παράδειγμα αποτελεί η αναρροή (reflux) 2'-υδροξυχαλκονών με υποκαταστάτες στη θέση 4' του δακτυλίου A (H, OH,  $OCH_3$ ) και στο δακτύλιο B (H, OH,  $OCH_3$ ,  $-OCH_2O-$ ) σε τριφθοροξικό οξύ για 20 – 60 λεπτά, που έδωσε φλαβανόνες με αποδόσεις 50% – 80%. Με τη χρήση, όμως, μικροκυμάτων και παρουσία 30%  $CF_3COOH$  σε silica gel και  $CH_2Cl_2$ , μειώθηκε ο χρόνος αντίδρασης στα 9 λεπτά, ενώ παράχθηκαν και οι επιθυμητές φλαβανόνες σε αποδόσεις 69% – 80%.

Ακόμη, πραγματοποιήθηκε κυκλοποίηση 2'-υδροξυχαλκονών με υποκαταστάτες στις θέσεις 4' και 6' του δακτυλίου A (H, OH) και στον δακτύλιο B (H, F, Cl, Br,  $CH_3$ ,  $OCH_3$ ,  $NO_2$ ), παρουσία 10 mol%  $CH_3SO_3H$  σε AcOH, απ' όπου προέκυψαν οι αντίστοιχες φλαβανόνες. Οι ομάδες – δότες ηλεκτρονίων διευκόλυναν την κυκλοποίηση, ενώ οι ομάδες – δέκτες ηλεκτρονίων και τα στερικά φαινόμενα (φαινόμενα που προκύπτουν από τη χωρική διάταξη των ατόμων), την καθυστερούσαν, οδηγώντας σε μέτριες αποδόσεις. Επιπλέον, η κυκλοποίηση των χαλκονών αυτών με τη χρήση 15 mol%  $CH_3SO_3H$  υπό υπερήχους ή ακτινοβολία μικροκυμάτων ολοκληρώθηκε μέσα σε 45 λεπτά.

Αξιοσημείωτη είναι και η άμεση σύνθεση υδροξυφλαβανόνων από 2'-υδροξυακετοφαινόνης και αρυλαλδεΐδες, που επιτεύχθηκε παρουσία 1.5 equiv. βορικού οξέος, 25 mol% πιπεριδίνης και  $SiO_2$  σε διγλύμη για 6-12 ώρες στους  $120^\circ C$ , με αποδόσεις 50 – 80%.



### Κυκλοποίηση με χρήση βασικών αντιδραστηρίων

Οι 2'-υδροξυχαλκόνες έχουν, επίσης, κυκλοποιηθεί για να δώσουν φλαβανόνες χρησιμοποιώντας βασικά αντιδραστήρια, όπως LiOH, KOH, NaOAc, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, πυριδίνη, Et<sub>3</sub>N ή N-μεθυλιμιδαζόλιο.

Η κυκλοποίηση της 2'-υδροξυχαλκόνης με τη χρήση LiOH σε υγρή EtOH έδωσε το ενδιάμεσο χαλκονικό λίθιο, το οποίο υπέστη 1,4-προσθήκη, για να δώσει φλαβανόνη. Επίσης, ένα διάλυμα 2'-υδροξυχαλκονών με υποκαταστάτες στο δακτύλιο A (H, Cl, OCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>) και στο δακτύλιο B (H, Cl, Br, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>O-) σε ακετόνη με K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> μετατράπηκε στις ισομερείς φλαβανόνες. Υπό ακτινοβολία μικροκυμάτων, αυτή η κυκλοποίηση ολοκληρώθηκε μέσα σε 5 λεπτά στους 132 – 164°C.

Από την επεξεργασία 2'-υδροξυχαλκονών με υποκαταστάτες στο δακτύλιο A (H, OH) και στο δακτύλιο B (H, OH, OCH<sub>3</sub>, N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), παρουσία μεθανολικού KOH για 2 – 3 ημέρες σε θερμοκρασία δωματίου προέκυψαν οι αντίστοιχες φλαβανόνες. Ομοίως, με 0.1 equiv. KOH σε H<sub>2</sub>O για 12 – 24 ώρες στους 50 ή 80°C, έδωσε τις αντίστοιχες φλαβανόνες, με αποδόσεις 28% – 84%. Επίσης, οι 2'-υδροξυχαλκόνες μετατράπηκαν σε φλαβανόνες εντός 15 λεπτών χρησιμοποιώντας 0.1 equiv. KOH παρουσία πρόσθετων ουσιών, όπως 0.1 equiv L-προλίνης ή 2,7 mol% πιπεριδίνης σε H<sub>2</sub>O με αποδόσεις 50% – 99% και 71% – 99%, αντίστοιχα, με τις L-προλίνη και πιπεριδίνη να παίζουν σημαντικό ρόλο στην ενεργοποίηση αυτής της κυκλοποίησης.

Η μετατροπή των 2'-υδροξυχαλκονών σε φλαβανόνες πραγματοποιείται, επίσης, με τη χρήση οργανικών βάσεων, όπως πυριδίνη, Et<sub>3</sub>N, ή N-μεθυλιμιδαζόλιο. Έτσι, οι 2'-υδροξυχαλκόνες με υποκαταστάτες στο δακτύλιο A (H, OCH<sub>3</sub>) και στο δακτύλιο B (H, OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>O-) κυκλοποιήθηκαν, για να δώσουν φλαβανόνες υπό αναρροή σε πυριδίνη-CH<sub>3</sub>OH-H<sub>2</sub>O (1:1:1) με υψηλές αποδόσεις (80 – 85%). Υπό ακτινοβολία μικροκυμάτων, οι χαλκόνες αυτές κυκλοποιήθηκαν προς τις αντίστοιχες φλαβανόνες τους, παρουσία Et<sub>3</sub>N σε EtOH εντός 50 s με αποδόσεις 50% – 92%. Ακόμη, η χρήση N-μεθυλιμιδαζόλης ως καταλύτη συμβάλλει σημαντικά στην κυκλοποίηση των 2'-υδροξυχαλκονών. Για παράδειγμα, η αντίδραση μεταξύ 2'-υδροξυχαλκονών με υποκαταστάτες στο δακτύλιο A (H, CH<sub>3</sub>) και στο δακτύλιο B (H, F, Cl, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>) και 0.2 equiv N-μεθυλιμιδαζόλης σε DMSO για 6 – 8 ώρες στους 80 ή 100°C, έδωσε φλαβανόνες. Η σημασία του N-μεθυλιμιδαζολίου επιβεβαιώθηκε με τη διαπίστωση, ότι απουσία του δεν λαμβάνεται κανένα προϊόν.

### Κυκλοποίηση με χρήση μεταλλικών αλάτων

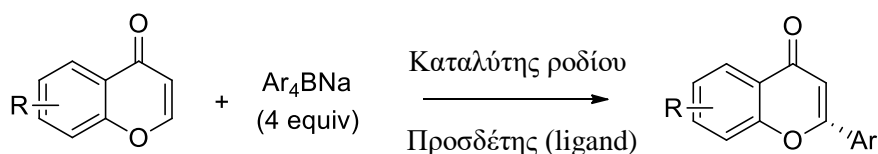
Η μετατροπή των 2'-υδροξυχαλκονών σε φλαβανόνες πραγματοποιήθηκε με τη χρήση μεταλλικών αλάτων, όπως Co(salpr) (salpr=N7-4-azaheptamethylenebis(salicylideneiminato)) και σιδηροκυανιούχο κάλιο (K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub>).

Για παράδειγμα, το Co(salpr) καταλύει τη μετατροπή των 2'-υδροξυχαλκονών σε φλαβανόνες παρουσία οξυγόνου. Το Co(salpr) οξειδώνεται, δίνοντας το Co<sup>III</sup>(L)(OH), το οποίο αφαιρεί το υδροξυλικό πρωτόνιο των 2'-υδροξυχαλκονών, για να δώσει ενδιάμεσα προϊόντα. Αυτά τα ενδιάμεσα προϊόντα υφίστανται ενδομοριακή 1,4-προσθήκη, από την οποία προκύπτουν ενολικά ενδιάμεσα προϊόντα, τα οποία με τη σειρά τους μετατρέπονται σε φλαβανόνες μετά από αφαίρεση πρωτονίου. Η κυκλοποίηση των 2'-υδροξυχαλκονών με 1.9 equiv K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub> παρουσία υγρού K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> και n-Bu<sub>4</sub>NH<sup>+</sup>HSO<sub>4</sub> σε CHCl<sub>3</sub> για 7 ώρες στους 50 – 60°C παρήγαγε φλαβανόνες σε αποδόσεις 40% – 60%.

Επιπρόσθετα, αναφέρθηκε πρόσφατα ότι ένας καταλύτης (Pd(TFA)<sub>2</sub>) παρείχε φλαβανόνες από 2'-υδροξυδιυδροχαλκόνες, μέσω οξειδωτικής κυκλοποίησης με αφυδρογόνωση. Η επεξεργασία των 2'-υδροξυδιυδροχαλκονών με 10 mol% Pd(TFA)<sub>2</sub> παρουσία Cu(OAc)<sub>2</sub> ως οξειδωτικού σε DMSO είχε ως αποτέλεσμα τη σύνθεση 2'-υδροξυχαλκονών. Έπειτα, μέσω της προσθήκης Michael και με χρήση HCl, οι 2'-υδροξυχαλκόνες μετατράπηκαν στις επιθυμητές φλαβανόνες.

➤ *Διαμοριακή συζυγής προσθήκη σε 4-χρωμόνες*

Μια γενική μέθοδος σύνθεσης φλαβανονών είναι η 1,4-συζυγής προσθήκη. Συγκεκριμένα, αναπτύχθηκαν ασύμμετρες 1,4 προσθήκες τετραρυλοβορικού νατρίου (Ar<sub>4</sub>BNa) σε 4-χρωμόνες (Εικόνα 25) παρουσία καταλύτη ροδίου, χρησιμοποιώντας ένα νέο C2-συμμετρικό χειρικό διθειοξειδικό προσδέτη (C2-symmetric chiral bis-sulfoxide ligand). Η μέθοδος αυτή μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την πρόσβαση σε ένα ευρύ φάσμα καθαρών (ή σχεδόν καθαρών) φλαβανόνων. Τα τετρα-αρυλοβορικά νατρίου με έλλειψη ηλεκτρονίων (δεν έχουν αρκετά ηλεκτρόνια σθένους) παρείχαν τις χαμηλότερες αποδόσεις (25% απόδοση), ενώ τα πιο πλούσια σε ηλεκτρόνια υποστρώματα οδηγούν σε υψηλότερες αποδόσεις και εναντιοεκλεκτικότητες. Η υποκατάσταση στο αρωματικό τμήμα της 4-χρωμόνης δεν είχε δραματική επίδραση στην απόδοση ή την εκλεκτικότητα αυτής της διαδικασίας. Επιπλέον, αναφέρθηκαν παρόμοιες 1,4-συζυγείς αντιδράσεις προσθήκης αρυλοβορονικών οξέων σε χρωμόνες, επίσης παρουσία καταλύτη ροδίου.<sup>[31]</sup>



**Εικόνα 25. Ασύμμετρη 1,4-προσθήκη τετραρυλοβορικού νατρίου σε 4-χρωμόνες, παρουσία καταλύτη ροδίου και ενός προσδέτη (ligand)**

## 1.4. Αντίδραση Αλδολικής Συμπύκνωσης Claisen – Schmidt

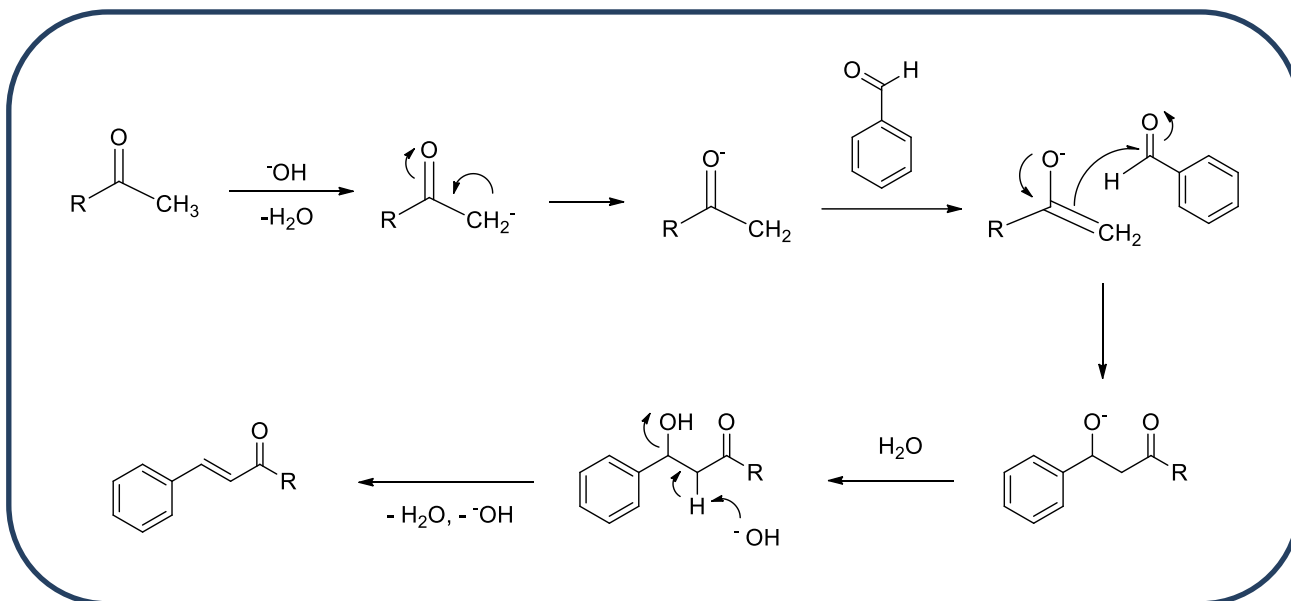
### 1.4.1. Μηχανισμός, αντιδραστήρια, συνθήκες [20,35]

Η αντίδραση συμπύκνωσης Claisen – Schmidt θεωρείται μια από τις πιο ευρέως χρησιμοποιούμενες μεθόδους για το σχηματισμό δεσμών C-C. Επιπλέον, είναι γνωστό, ότι αποτελεί την πιο βολική και συχνά χρησιμοποιούμενη οδό για το σχηματισμό του πυρήνα των φλαβονοειδών. Λόγω της βιολογικής τους δράσης, που παρατηρήθηκε σε πολλές περιπτώσεις, όπου χρησιμοποιήθηκε η συμπύκνωση Claisen – Schmidt, υπάρχει μια σποραδική ανάπτυξη στη βιβλιογραφία για πιθανή αξιοποίησή τους στην ανάπτυξη νέων φαρμάκων.

Η αλδολική συμπύκνωση (aldol condensation) μεταξύ μιας αλδεΐδης και μιας κετόνης, παρουσία βάσης ή οξέος, αναφέρθηκε για πρώτη φορά το 1881 από δύο χημικούς ανεξάρτητα, τον Rainer Ludwig Claisen και τον J.G. Schmidt. Ο Schmidt τη δεκαετία του 1880 πραγματοποίησε την πρώτη αλδολική συμπύκνωση φουρφουράλης και ακετόνης παρουσία μιας βάσης ως καταλύτη, η οποία αργότερα ονομάστηκε συμπύκνωση Claisen-Schmidt. Κατά την αντίδραση αυτή μια αλδεΐδη ή κετόνη με  $\alpha$ -υδρογόνο αντιδρά με μια αρωματική καρβονυλική ένωση που στερείται  $\alpha$ -υδρογόνο. Έτσι,  $\alpha,\beta$ -ακόρεστες κετόνες, όπως οι χαλκόνες και οι φλαβανόνες, συντέθηκαν με την παραπάνω αντίδραση, μέσω συμπύκνωσης αλδευδών με κετόνες, έχοντας ως αποτέλεσμα το σχηματισμό ενός νέου δεσμού C-C.

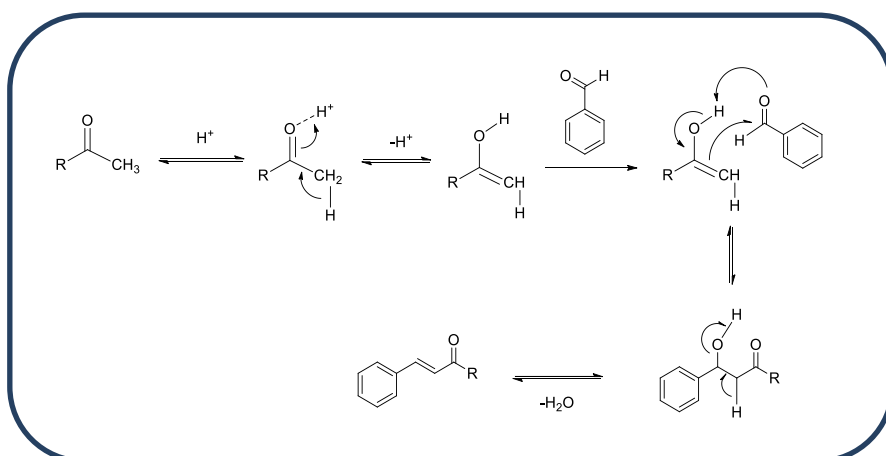
Οι καταλυτικές αυτές αντιδράσεις πραγματοποιούνται σε ομογενείς ή ετερογενείς συνθήκες, με την ετερογενή κατάλυση να προσφέρει περισσότερα πλεονεκτήματα, έναντι της ομογενούς. Μέχρι την εμφάνιση των ετερογενών καταλυτών για αντιδράσεις, που καταλύονται από βάσεις, διάφοροι ομογενείς κλασικοί καταλύτες βάσεων, που έχουν αναφερθεί για την Claisen-Schmidt, είναι οι: NaOH, KOH, Ba(OH)<sub>2</sub>, LiHDMS και Ca(OH)<sub>2</sub>. Οι ομογενείς καταλύσεις πραγματοποιούνται και με οξέα, περιλαμβάνοντας τη χρήση ξηρού HCl, οξέων Lewis, όπως TiCl<sub>4</sub>, AlCl<sub>3</sub>, RuCl<sub>3</sub>, BF<sub>3</sub>-Et<sub>2</sub>O, BF<sub>3</sub>, BiCl<sub>3</sub>, Cp<sub>2</sub>ZrH<sub>2</sub>/NiCl<sub>2</sub>, LiCl, ZrCl<sub>4</sub> και ZnCl<sub>2</sub>. Οι ετερογενείς καταλύτες, που χρησιμοποιούνται στην Claisen-Schmidt, είναι: ζεόλιθοι τύπου HY, αλουμίνα, οξειδίο του μαγνησίου, υδροταλκίτες, υδροξυαπατίτης, φυσικά φωσφορικά άλατα, πυρίτιο-θειικό οξύ, στερεά οξειδία προερχόμενα από την καύση του άνθρακα, τέφρα και ναοκρυσταλλικό MgO.

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η Claisen-Schmidt ακολουθεί συνήθως τον καταλυόμενο από βάσεις μηχανισμό. Κατά την αντίδραση, στην οποία ο καταλύτης είναι βάση, η απομάκρυνση ενός πρωτονίου από τον  $\alpha$ -άνθρακα της κετόνης οδηγεί στο σχηματισμό ενός ενολικού ιόντος. Έπειτα, όταν ο ηλεκτρόνιοφιλος καρβονυλικός άνθρακας της βενζαλδεΐδης προσβληθεί από το πυρηνόφιλο ενολικό ιόν, προκύπτει ένας δεσμός C-C. Τέλος, πραγματοποιείται πρωτονίωση και αποπρωτονίωση από ιόν υδροξειδίου προς το σχηματισμό χαλκόνης ([Εικόνα 26](#)).

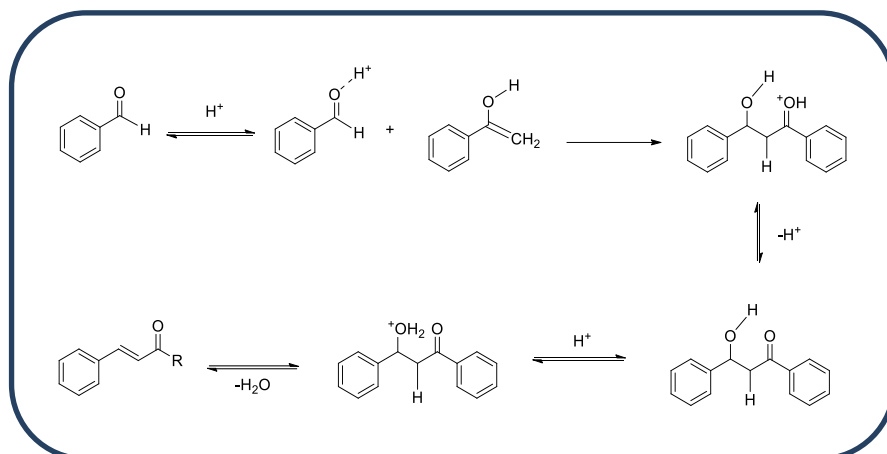


**Εικόνα 26.** Ο μηχανισμός της καταλυόμενης από βάση αντίδρασης Claisen-Schmidt μεταξύ μιας ακετοφαινόνης και μιας βενζαλδεΐδης, με την πρώτη να επιτίθεται στο καρβονύλιο της δεύτερης προς σχηματισμό συμπυκνωμένου προϊόντος, το οποίο κατά την αφυδάτωσή του δίνει χαλκόνη. <sup>[35]</sup>

Όταν η αντίδραση Claisen-Schmidt χρησιμοποιεί ως καταλύτη οξύ, τότε ο μηχανισμός που ακολουθεί ξεκινά με πρωτονίωση, είτε της καρβονυλικής ομάδας της κετόνης, είτε της αλδεΐδης. Στην πρώτη περίπτωση, μετά την πρωτονίωση της καρβονυλικής ομάδας της κετόνης, ακολουθεί η αφαίρεση πρωτονίου από τον άνθρακα της κετόνης προς την ενεργό μορφή ενόλης. Έπειτα, το ενδιάμεσο προϊόν συμπυκνώνεται με αλδεΐδη και το συμπυκνωμένο προϊόν υποβάλλεται στη συνέχεια σε αφυδάτωση για τη δημιουργία χαλκόνης (Εικόνα 27α). Στην δεύτερη περίπτωση, αφού πρωτονιωθεί η αλδεΐδη, προσβάλλεται από την ακετοφαινόνη (μορφή ενόλης), ώστε να σχηματιστεί συμπυκνωμένο προϊόν. Αργότερα, πραγματοποιείται σχηματισμός χαλκόνης με αφυδάτωση του συμπυκνωμένου προϊόντος (Εικόνα 27β).



(α)



(β)

**Εικόνα 27. Οι μηχανισμοί της καταλυόμενης από οξύ αντίδρασης Claisen-Schmidt μεταξύ μιας ακετοφαινόνης και μιας βενζαλδεΐδης, (α) με πρωτονίωση της καρβονυλικής ομάδας της κετόνης και (β) με πρωτονίωση αλδεΐδης [35]**

Οι ερευνητές έχουν αντιμετωπίσει διάφορες προκλήσεις, που σχετίζονται με τους ετερογενείς καταλύτες, όπως η χρήση τοξικών και ακριβών διαλυτών, η οποία οδηγεί και στη δημιουργία αποβλήτων. Έτσι, για να αποφευχθούν αυτά τα προβλήματα και να επιτευχθεί η ανάπτυξη μιας πιο πράσινης οδού για τη σύνθεση μέσω της αντίδρασης συμπύκνωσης Claisen-Schmidt, εξετάζονται λύσεις, οι οποίες αποσκοπούν στην εύκολη ανάκτηση του προϊόντος, στην επαναχρησιμοποίηση του καταλύτη, καθώς και στην ελαχιστοποίηση των αποβλήτων. Μια λύση είναι η απουσία διαλύτη ή η χρήση των ιοντικών υγρών, των βαθέως ευτηκτικών διαλυτών και του νερού. Επιπλέον, «πράσινη» λύση αποτελεί η συνέργεια της υγρής ή στερεής κατάλυσης με διαφορετικούς τρόπους θέρμανσης, πέραν της συμβατικής, όπως οι τεχνικές υψηλής ενέργειας (υπέρηχοι, μικροκύματα), οι οποίοι οδηγούν σε ταχύτερους ρυθμούς αντίδρασης.

#### 1.4.2. Πράσινες προσεγγίσεις για την αντίδραση Claisen-Schmidt

Σε μια μελέτη, επιτεύχθηκε μέσω της αντίδρασης Claisen-Schmidt η συμπύκνωση της 2'-υδροξυακετοφαινόνης με βενζαλδεΐδη. Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε υπό ακτινοβολία υπερήχων και με τη χρήση εύκολα ανακτώμενων και αποτελεσματικά επαναχρησιμοποιούμενων ιοντικών υγρών με βάση την καπρολακτάμη ([Cap1][X]). Ιδιαίτερα σημαντική ήταν η παρατήρηση, πως απουσία ιοντικών υγρών και ακτινοβολίας υπερήχων ανιχνεύθηκαν μόνο ίχνη χαλκόνης (απόδοση 4%), γεγονός που υποδεικνύει, ότι ο καταλύτης είναι απολύτως απαραίτητος για την αντίδραση. Στην περίπτωση που ως καταλύτης χρησιμοποιήθηκε το ιοντικό υγρό [Cap1][BF<sub>4</sub>], προέκυψε η 2'-υδροξυχαλκόνη με απόδοση 89%. Σε σύγκριση με τις κλασικές μεθόδους, τα

πλεονεκτήματα αυτής της μεθόδου είναι: οι ήπιες συνθήκες που χρησιμοποιήθηκαν, ο μικρότερος χρόνος αντίδρασης και η υψηλή απόδοση. Αυτή η "πράσινη" μέθοδος εφαρμόστηκε και για τη σύνθεση διαφόρων υποκατεστημένων 2'-υδροξυχαλκονών, επιτυγχάνοντας σε όλες τις περιπτώσεις εξαιρετικές δράσεις και εκλεκτικότητες. [36]

Σε μια άλλη έρευνα, πραγματοποιήθηκε μελέτη για τη χρήση ενός όξινου βαθέως ευτηκτικού διαλύτη (DES), που λαμβάνεται από 3-(cyclohexyldimethylammonio) propane-1-sulfonate και (1S)-(+)-10-Camphorsulfonic acid (SB3-Cy/CSA) ως μέσο αντίδρασης (διαλύτης) και καταλύτης, με σκοπό το σχηματισμό δεσμών C-C, μέσω της Claisen-Schmidt. Αυτή η συμπύκνωση πραγματοποιήθηκε μεταξύ μονο- και δι-υποκατεστημένων βενζαλδεϋδών και ακετοφαινονών, χωρίς τη χρήση των καταλυτών, που συνήθως απαιτούνται, λόγω της παρουσίας του οξέος CSA στα συστατικά του DES. Προέκυψαν δεκαέξι υποκατεστημένες χαλκόνες με πολύ καλές αποδόσεις. Επιπλέον, ελέγχθηκε κατά πόσο το συγκεκριμένο DES μπορεί να ανακυκλωθεί, όπου παρατηρήθηκε, πως μπορεί να επαναχρησιμοποιηθεί για τουλάχιστον 4 ακόμα φορές, δηλαδή για τέσσερις επιπλέον κύκλους αντιδράσεων, χωρίς να παρατηρηθεί μείωση των αποδόσεων του παραγόμενου προϊόντος. Τα πλεονεκτήματα αυτού του DES, τα οποία προσδίδουν 'πράσινο' χαρακτήρα στην αντίδραση, είναι τα εξής: εμφανίζει πολύ χαμηλή τοξικότητα, μεταξύ άλλων ιδιοτήτων, που τον καθιστούν φιλικό προς το περιβάλλον, αποτρέπει τη χρήση επιβλαβών οξέων (όπως το  $H_2SO_4$ ) για την κατάλυση της συμπύκνωσης, μπορεί να επαναχρησιμοποιηθεί και να ανακυκλωθεί σε επόμενες αντιδράσεις, ενώ επιτρέπει και την επίτευξη εξαιρετικών μετατροπών των αντιδρώντων (από 88% και άνω) σε ήπιες συνθήκες ( $90^\circ C$ , 4 - 16 ώρες αντίδρασης). [37]

## 1.5. Πράσινη Χημεία

### 1.5.1. Έννοια και Αρχές της Πράσινης Χημείας

Η πράσινη χημεία είναι ένας όρος, που σχετίζεται με τον περιορισμό ή την εξάλειψη της χρήσης επιβλαβών ουσιών στις χημικές διεργασίες, καθώς και τη μείωση των επιβλαβών και τοξικών ενδιάμεσων και τελικών προϊόντων. Αυτή η προσέγγιση της επιστήμης είναι βασισμένη στη χημική, οικολογική και κοινωνική υπευθυνότητα, η οποία προωθεί την καινοτόμο έρευνα. Ως προωθητικός τομέας της έρευνας, προσπαθεί να διατηρήσει μια ισορροπία μεταξύ της χρήσης των φυσικών πόρων, της οικονομικής ανάπτυξης και της προστασίας του περιβάλλοντος.

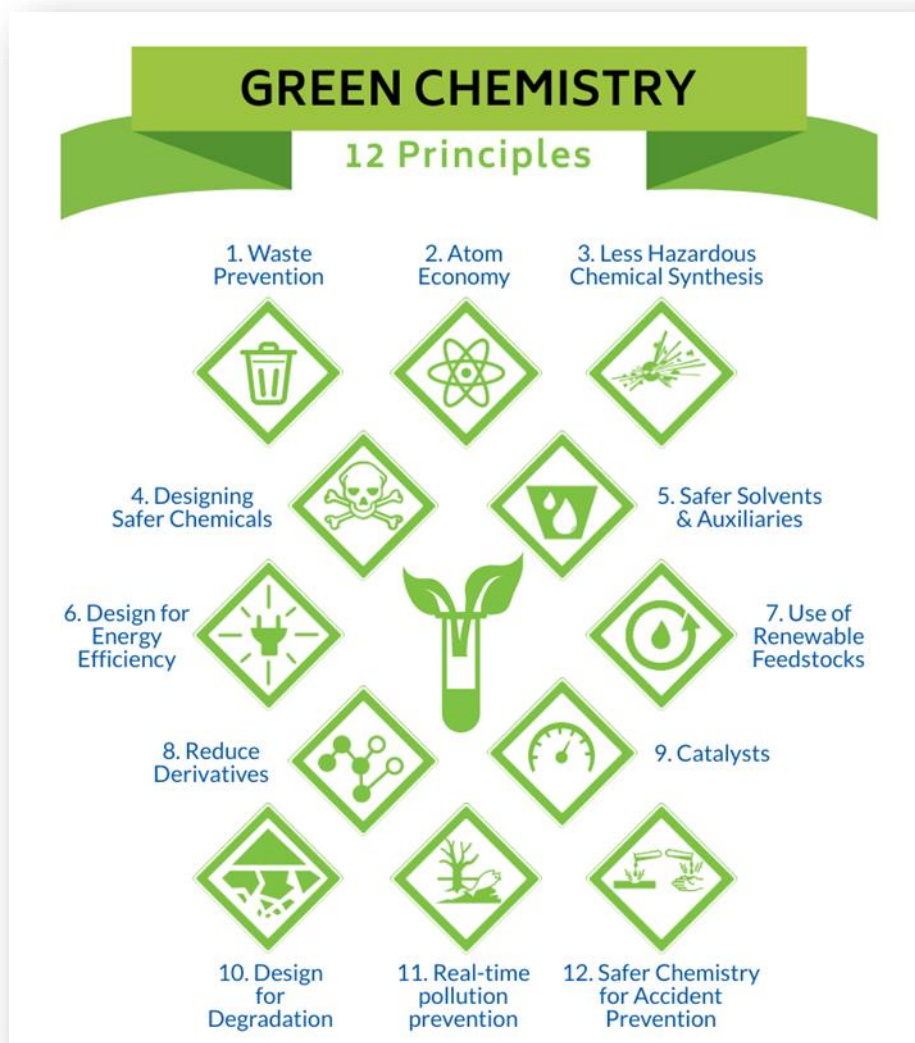
Οι βασικές αρχές της πράσινης χημείας περιλαμβάνουν την (ανα)δημιουργία και το σχεδιασμό μορίων, πρώτων υλών, αντιδράσεων και διεργασιών με σκοπό: την ελαχιστοποίηση της παραγωγής παραπροϊόντων/αποβλήτων, τη μείωση της χρήσης επικίνδυνων χημικών ουσιών/πρώτων υλών, την αύξηση της χρήσης διαλυτών και

βιοκαταλυτών, που είναι ασφαλέστεροι, τόσο για την ανθρώπινη υγεία, όσο και για το περιβάλλον, καθώς και την εκμετάλλευση στο μέγιστο δυνατό βαθμό των ανανεώσιμων πηγών ενέργειας. Επιπλέον, η πράσινη χημεία ασχολείται με τον τρόπο διάθεσης των αποβλήτων και το σχεδιασμό της διαδικασίας αποικοδόμησης των χημικών προϊόντων μετά τη χρήση τους, όλα σύμφωνα με τα μέτρα πρόληψης της ρύπανσης και βιώσιμης ανάπτυξης.

Οι στόχοι της πράσινης χημείας για την προστασία του περιβάλλοντος και το οικονομικό κέρδος επιτυγχάνονται μέσω διαφόρων οδών, όπως η κατάλυση, η βιοκατάλυση, η χρήση εναλλακτικών ανανεώσιμων πρώτων υλών (βιομάζα), μέσω αντίδρασης (νερό, ιοντικά υγρά, υπερκρίσιμα υγρά) και συνθηκών αντίδρασης (ενεργοποίηση με μικροκύματα και υπερήχους), καθώς και νέων φωτοκαταλυτικών αντιδράσεων. [38,39,40]

Οι δώδεκα αρχές στις οποίες στηρίζεται η πράσινη χημεία (Εικόνα 28) εισήχθησαν το 1998 από τους Paul Anastas και John Warner. Αποτελούν ένα καθοδηγητικό πλαίσιο για το σχεδιασμό νέων χημικών προϊόντων και διεργασιών, το οποίο εφαρμόζεται σε όλες τις πτυχές του κύκλου ζωής της διεργασίας, από τις χρησιμοποιούμενες πρώτες ύλες έως την τοξικότητα και τη βιοαποικοδομησιμότητα των προϊόντων και των αντιδραστηρίων που χρησιμοποιούνται. Κατά το σχεδιασμό μιας διεργασίας πράσινης χημείας, είναι αδύνατο να ικανοποιηθούν οι απαιτήσεις και των δώδεκα αρχών ταυτόχρονα, ωστόσο επιχειρείται να εφαρμοστούν όσο το δυνατόν περισσότερες αρχές κατά τη διάρκεια των σταδίων της σύνθεσης. [38,39,40] Παρακάτω αναλύονται οι αρχές της πράσινης χημείας που σχετίζονται με την παρούσα εργασία.





*Εικόνα 28. Σύνοψη των 12 Αρχών της Πράσινης Χημείας*

**1<sup>η</sup> Αρχή:** Είναι καλύτερα να προλαμβάνεται η δημιουργία αποβλήτων, παρά να επιδιώκεται η εκ των υστέρων επεξεργασία τους.

Η πρώτη αρχή της πράσινης χημείας είναι η αρχή της πρόληψης, όσον αφορά την παραγωγή αποβλήτων, η οποία είναι ευνοϊκότερη για τον άνθρωπο και το περιβάλλον, εμφανίζοντας και μικρότερο κόστος, σε σύγκριση με την επεξεργασία των αποβλήτων και τη διάθεσή τους μετά τη δημιουργία τους. Η σημασία της εφαρμογής αυτής της αρχής έγκειται στο γεγονός, ότι τα τελευταία χρόνια έχει διογκωθεί σε μεγάλο βαθμό η δαπάνη, που απαιτείται για την επεξεργασία και την τελική διάθεση των παραγόμενων χημικών ουσιών, οι οποίες, όσο πιο επικίνδυνες είναι, τόσο υψηλότερο είναι και το κόστος επεξεργασίας τους. [39,41]



Γενικά, η κίνηση προς την παραγωγή “μηδενικών αποβλήτων” και την “πρόληψη αποβλήτων” περιλαμβάνει τον εκσυγχρονισμό των βιομηχανικών διαδικασιών μέσω τεχνικών παραγωγής, οι οποίες αποσκοπούν στη μείωση των αέριων εκπομπών, των υγρών αποβλήτων, των στερεών υπολειμμάτων και της παραγωγής θορύβου. Επίσης, σημαντικό είναι το γεγονός, ότι απόβλητα δεν προκύπτουν μόνο από την παραγωγική διαδικασία, άλλα και μετά τη διάρκεια ζωής ή την κατανάλωση του προϊόντος. Συνεπώς, κάποια απόβλητα θα μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως αρχικά υλικά για την παραγωγή νέων προϊόντων ή θα ανακυκλώνονται. Επιπλέον, μια εναλλακτική προσέγγιση είναι και η στροφή προς προϊόντα, τα οποία μπορούν να μετατραπούν σε επισφαλής απόβλητα, π.χ. χρήση βιοαποικοδομήσιμων πλαστικών, αντί για τα εξαιρετικά ανθεκτικά πετροχημικά πλαστικά. [39,42]

**2<sup>η</sup> Αρχή:** Οι συνθετικές μέθοδοι πρέπει να σχεδιάζονται έτσι, ώστε να μεγιστοποιείται η ενσωμάτωση στο τελικό προϊόν όλων των χρησιμοποιούμενων στη διεργασία υλικών.

Η αρχή της οικονομίας ατόμου συνδέεται με την αρχή της πρόληψης της δημιουργίας αποβλήτων, καθώς απαιτεί τον σχεδιασμό τέτοιων διεργασιών, οι οποίες μεγιστοποιούν την ενσωμάτωση των πρώτων υλών στο τελικό προϊόν, με αποτέλεσμα ο αριθμός των ατόμων που σπαταλούνται, να είναι όσο το δυνατόν χαμηλότερος και ως εκ τούτου, να επιτυγχάνονται ταυτόχρονα υψηλότερη απόδοση και μειωμένη παραγωγή αποβλήτων.

Γενικά, η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της αποδοτικότητας μιας σύνθεσης γίνεται με βάση την απόδοση (γραμμομορία πρώτων υλών/γραμμομορία τελικών προϊόντων), η οποία όμως αγνοεί τη δημιουργία αποβλήτων. Η έννοια της οικονομίας ατόμου, η οποία αναπτύχθηκε στις αρχές της δεκαετίας του 1990, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της αποδοτικότητας μιας αντίδρασης, με έναν τρόπο που λαμβάνει υπ’ όψιν την ποσότητα των ατόμων των αντιδρώντων, τόσο εκείνων που ενσωματώνονται στο επιθυμητό προϊόν, όσο και εκείνων που τελικά καταλήγουν στα απόβλητα. [39,41,42]

**3<sup>η</sup> 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.

Ο σχεδιασμός συνθετικών μεθόδων για τη χρήση και δημιουργία ουσιών, που είναι ελάχιστα ή καθόλου επικίνδυνες για την ανθρώπινη υγεία και το περιβάλλον, αποτελεί καθήκον της πράσινης χημείας. Οι περισσότερες αντιδράσεις χημικής σύνθεσης, οι οποίες συνήθως λαμβάνουν χώρα σε πολλαπλά στάδια, χρησιμοποιούν τοξικά αντιδραστήρια, με τις βλάβες που μπορεί να προκληθούν από αυτά να

ελαχιστοποιούνται, είτε με μείωση της έκθεσης σε τέτοιες ουσίες (μέτρα ελέγχου, χρήση προστατευτικών στολών και αναπνευστήρων), είτε με ελαχιστοποίηση της επικινδυνότητας (τοξικότητα, ευφλεκτότητα). Παρά το γεγονός ότι η επικινδυνότητα δύσκολα μπορεί να εκτιμηθεί και, κατ'επέκταση, να ελαχιστοποιηθεί, πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη, καθώς ο έλεγχος της έκθεσης σε τοξικές ουσίες από τη μία αυξάνει το συνολικό κόστος της διεργασίας και από την άλλη μπορεί να αποτύχει, με αποτέλεσμα το άτομο, που εκτίθεται σε αυτές, να κινδυνεύει ακόμη περισσότερο. [39,41]

**4<sup>η</sup> Αρχή: Τα χημικά προϊόντα πρέπει να σχεδιάζονται κατά τρόπο που να διατηρεί τη λειτουργικότητα αλλά και να μειώνει την τοξικότητά τους.**

Με αυτή την αρχή είναι άρρηκτα συνδεδεμένος ο "σχεδιασμός ασφαλέστερων χημικών ουσιών", ο οποίος στοχεύει στη μεγιστοποίηση της επιθυμητής απόδοσης και λειτουργικότητας ενός χημικού προϊόντος, με ταυτόχρονη εξασφάλιση της ελάχιστης δυνατής τοξικότητας και επικινδυνότητας. Ο στόχος αυτός μπορεί να πραγματοποιηθεί, είτε μέσω κάποιας δομικής τροποποίησης του μορίου της ένωσης, είτε μέσω ελαχιστοποίησης της βιοδιαθεσιμότητας και κατ' επέκταση της τοξικότητάς της για τον άνθρωπο. [41]

**5<sup>η</sup> Αρχή: Οι βοηθητικές χημικές ουσίες πρέπει να καθίστανται μη αναγκαίες ή αβλαβείς.**

Η αρχή αυτή προωθεί τη χρήση ασφαλέστερων διαλυτών και βοηθητικών ουσιών. Ως βοηθητικές ουσίες ορίζονται αυτές, που δεν συμβάλλουν άμεσα στη δομή του προϊόντος της αντίδρασης, αλλά εξακολουθούν να είναι απαραίτητες για την πραγματοποίηση της χημικής αντίδρασης ή διεργασίας. Οι αντιδράσεις οργανικών ενώσεων λαμβάνουν χώρα, κατά κύριο λόγο, σε υγρό περιβάλλον, όπου ο διαλύτης δρα με διάφορους τρόπους: μπορεί να επιτρέψει την ενισχυμένη επαφή μεταξύ των αντιδρώντων, μπορεί να σταθεροποιήσει ή να αποσταθεροποιήσει τα παραγόμενα ενδιάμεσα προϊόντα, ή ακόμα μπορεί και να επηρεάσει τις μεταβατικές καταστάσεις. Οι περισσότεροι, όμως, συμβατικοί οργανικοί διαλύτες είναι τοξικοί, εύφλεκτοι και διαβρωτικοί.

Σύμφωνα με τις αρχές της πράσινης χημείας, στην επιλογή των κατάλληλων υποκατάστατων των οργανικών διαλυτών βασίζονται η ασφάλεια των εργαζομένων και των διεργασιών, η περιβαλλοντική ασφάλεια, καθώς και η βιωσιμότητα της διεργασίας. Ένας πράσινος διαλύτης θα πρέπει να πληρεί πολυάριθμα κριτήρια, όπως χαμηλή τοξικότητα, μη αναφλεξιμότητα, μη πτητικότητα και ευρεία διαθεσιμότητα. Επιπλέον, αυτοί οι πράσινοι διαλύτες πρέπει να είναι χημικά και φυσικά σταθεροί, φθινοί, ανακυκλώσιμοι και εύκολοι στο χειρισμό. Πολλά υποσχόμενη είναι η αντικατάσταση των γνωστών οργανικών διαλυτών με ιοντικά υγρά (ανακυκλώσιμοι

διαλύτες), τα οποία, σε αντίθεση με τις πτητικές οργανικές ενώσεις, έχουν χαμηλή τάση ατμών και δεν εξατμίζονται, με αποτέλεσμα οι χημικές διεργασίες να καθιστώνται ασφαλέστερες. [39,42]

**6<sup>η</sup> Αρχή: Οι περιβαλλοντικές και οικονομικές επιπτώσεις των ενεργειακών αναγκών πρέπει να αναγνωρίζονται και να ελαχιστοποιούνται.**

Είναι γενικά αποδεχτό, ότι η παραγωγή και κατανάλωση ενέργειας έχει σημαντικές περιβαλλοντικές και οικονομικές επιπτώσεις. Συγκεκριμένα, είναι πολλές οι περιπτώσεις, όπου για να επιτευχθεί η αναγκαία ενέργεια ενεργοποίησης και συνεπώς να ολοκληρωθεί μια αντίδραση, χρησιμοποιείται θερμική ενέργεια, για την ελαχιστοποίηση της οποίας είναι απαραίτητη η χρήση καταλυτών (μειώνουν την ενέργεια ενεργοποίησης). Συχνά, για τεθούν υπό έλεγχο, τόσο οι εξώθερμες, όσο και οι εξαιρετικά γρήγορες αντιδράσεις, απαιτείται η χρήση κατάλληλων συστημάτων ψύξης. Επίσης, ιδιαίτερα ενεργοβόρες στις χημικές βιομηχανίες είναι και οι διαδικασίες καθαρισμού και διαχωρισμού. Μια καλή λύση, που συμβάλει στον περιορισμό των ενεργειακών αναγκών των πιο πάνω περιπτώσεων, είναι η χρήση της ενέργειας των μικροκυμάτων και των υπερήχων, δύο τεχνικών, μέσω των οποίων επιτυγχάνονται χημικοί μετασχηματισμοί σε μικρό χρονικό διάστημα. [41]

**7<sup>η</sup> Αρχή: Οι πρώτες ύλες πρέπει να είναι ανανεώσιμες.**

Η έβδομη αρχή της πράσινης χημείας υποστηρίζει τη χρήση Ανανεώσιμων Πρώτων Υλών, όπου αυτό είναι τεχνικά και οικονομικά εφικτό. Η χρήση ανανεώσιμων πρώτων υλών, δηλαδή υλών βιολογικής ή φυτικής προέλευσης ή ακόμη και χημικών ουσιών, που αναγεννώνται εύκολα και σε σχετικά σύντομο χρονικό διάστημα, καθίσταται αναγκαία τα τελευταία χρόνια για διάφορους λόγους. Ένας από αυτούς είναι η αειφορία, καθώς με την αποκλειστική εκμετάλλευση φυσικών πόρων, οι οποίοι κάποια στιγμή θα εξαντληθούν, αυτή δεν επιτυγχάνεται. Επιπλέον, ιδιαίτερα σημαντικές είναι και οι επιπτώσεις, που προκαλεί η χρήση ορυκτών καυσίμων, τόσο στο περιβάλλον, όσο και στην ανθρώπινη υγεία. Ακόμη, δημιουργούνται προβλήματα οικονομικής φύσεως, καθώς τα περιορισμένα αποθέματα των εξαντλούμενων πόρων οδηγούν στο αυξημένο κόστος των υλικών αυτών.

Μια σύγχρονη τάση αποτελεί η χρήση ανανεώσιμων πρώτων υλών για την κατασκευή βιοδιασπώμενων πλαστικών υλικών, τα οποία έχουν ευρεία χρήση ως συσκευασίες στις βιομηχανίες τροφίμων. Το γεγονός, ότι χρησιμοποιούνται τέτοιες πρώτες ύλες στην παραγωγή βιοπλαστικών, επηρεάζει θετικά την κατανάλωση ενέργειας και τις εκπομπές CO<sub>2</sub>. Ωστόσο, μια τέτοια αλλαγή στην παροχή πρώτων υλών, έχει ως αποτέλεσμα και μια θεμελιώδη αλλαγή στη δομή των διεργασιών, των

χρησιμοποιούμενων τεχνολογιών και των οικονομικών αντιλήψεων της βιομηχανίας και της κοινωνίας.

**8<sup>η</sup> Αρχή:** Η άσκοπη παραγωγοποίηση πρέπει κατά το δυνατόν να αποφεύγεται.

Κατά την οργανική σύνθεση εμφανίζονται ορισμένα προβλήματα (έλεγχος στερεοχημικής δομής, συμμετοχή ευκίνητων δραστικών ομάδων σε κάποια αντίδραση), τα οποία προκειμένου να αντιμετωπιστούν έχουν αναπτυχθεί κατάλληλες μέθοδοι, όπως η χρήση προστατευτικών ομάδων για τα ευαίσθητα τμήματα μιας αντίδρασης, η μορφοποίηση ενώσεων (π.χ. δημιουργία αλάτων) ή η ανάμιξή τους με άλλες, προκειμένου να τροποποιηθούν οι ιδιότητές τους (π.χ. ιξώδες, τάση ατμών, υδατοδιαλυτότητα) και να διευκολυνθεί η επεξεργασία τους. Οι μέθοδοι όμως αυτοί, θα πρέπει όπου είναι εφικτό να αποφεύγονται, καθώς απαιτούν πρόσθετα αντιδραστήρια και δημιουργούν απόβλητα. [39,41]

**9<sup>η</sup> Αρχή:** Τα καταλυτικά αντιδραστήρια είναι ανώτερα από τα στοιχειομετρικά.

Οι καταλύτες είναι ουσίες, που λειτουργούν με τέτοιο τρόπο, έτσι ώστε να μειώνεται η ενέργεια ενεργοποίησης μιας μεμονωμένης αντίδρασης και να επιταχύνεται έως και εκατομμύρια φορές. Ο καταλύτης δεν καταναλώνεται καθ' όλη τη διάρκεια της αντίδρασης, παραμένοντας εντελώς αμετάβλητος, ακόμα και μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης. Οι καταλύτες διαδραματίζουν ουσιαστικό ρόλο στη βιομηχανική οικονομία, στη διαχείριση του περιβάλλοντος και σε όλες τις βιολογικές διεργασίες.

Συγκρίνοντας τις καταλυτικές με τις στοιχειομετρικές διεργασίες, είναι έντονο το πλεονέκτημα της κατάλυσης. Συγκεκριμένα, ένα στοιχειομετρικό αντιδραστήριο παράγει εν γένει ένα γραμμομόριο προϊόντος για κάθε γραμμομόριο χρησιμοποιημένου αντιδρώντος, ενώ ένας καταλύτης ολοκληρώνει εκατομμύρια μετασχηματισμούς πριν εξαντληθεί.

**10<sup>η</sup> Αρχή:** Τα χημικά προϊόντα πρέπει να σχεδιάζονται έτσι, ώστε στο τέλος της χρήσης τους να αποικοδομούνται προς αβλαβή προϊόντα.

Σύμφωνα με την αρχή αυτή, είναι αναγκαία η δημιουργία αποικοδομήσιμων χημικών ουσιών και προϊόντων, που μετά τον τερματισμό της δράσης τους, πρέπει να είναι σε θέση να μετατρέπονται σε αβλαβή προϊόντα για το περιβάλλον. Στόχος είναι να αποτρέπεται ο σχηματισμός επιβλαβών ουσιών και να επιστρέφουν στην παραγωγή

όσο το δυνατόν περισσότερα απόβλητα, κάτι που επιτυγχάνεται μέσω της ανακύκλωσης. Το πρόβλημα της ανθεκτικότητας είναι γνωστό εδώ και πολύ καιρό και ο σχεδιασμός βιοδιασπώμενων υλικών και χημικών ουσιών δεν είναι εύκολη υπόθεση, όπως φαίνεται και από τα συνεχή προβλήματα της ρύπανσης του περιβάλλοντος. Παρατηρήθηκε ότι ορισμένες χημικές δομές, όπως διακλαδισμένες αλυσίδες, αλογονωμένα τμήματα, τεταρτοταγείς άνθρακες, τριτοταγείς αμίνες και ορισμένοι ετεροκύκλοι μπορεί να έχουν αυξημένη ανθεκτικότητα και γι' αυτό αποφεύγονται. Από την άλλη πλευρά, η ενσωμάτωση λειτουργικών ομάδων, όπως οι εστέρες ή τα αμίδια που αναγνωρίζονται από τα ένζυμα μπορεί να βοηθήσει στο σχεδιασμό προϊόντων που αποικοδομούνται στο περιβάλλον. [39]

**11<sup>η</sup> Αρχή: Οι αναλυτικές μεθοδολογίες χρειάζονται περαιτέρω ανάπτυξη στην κατεύθυνση της παρακολούθησης μιας διεργασίας σε πραγματικό χρόνο και του έγκαιρου ελέγχου πριν από τον σχηματισμό επικίνδυνων ουσιών.**

Βασικός στόχος είναι η ανάπτυξη μεθόδων, καθώς και κατάλληλης τεχνολογίας, ώστε να προλαμβάνεται και να ελαχιστοποιείται η δημιουργία επικίνδυνων ουσιών κατά τη διεξαγωγή χημικών διεργασιών. Με τη χρήση αισθητήρων υψηλής ακριβείας, συσκευών παρακολούθησης και αναλυτικών τεχνικών στα σημεία ελέγχου της διεργασίας, επιτυγχάνεται η ρύθμιση των κατάλληλων παραμέτρων, ώστε να προλαμβάνεται η παραγωγή επικίνδυνων παραπροϊόντων και η διεξαγωγή ανεπιθύμητων παράπλευρων αντιδράσεων. Επίσης, η συνεχής παρακολούθηση των χημικών αντιδράσεων, μπορεί να αποτρέψει την εμφάνιση φαινομένων, όπως η προσθήκη μεγαλύτερης ποσότητας αντιδραστηρίων από την απαιτούμενη. [41]

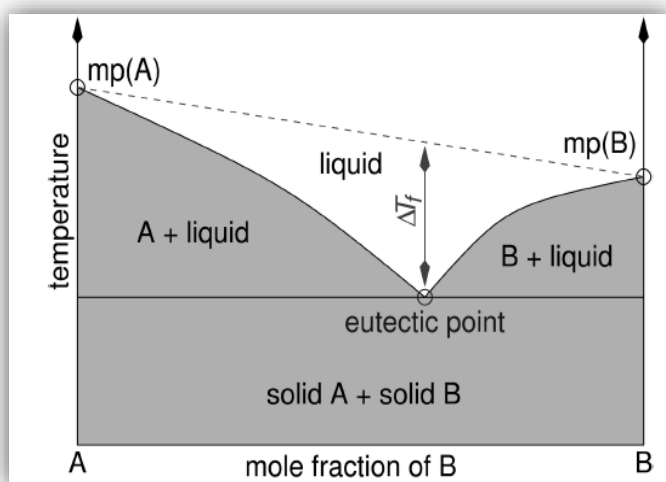
**12<sup>η</sup> Αρχή: Οι ουσίες που συμμετέχουν σε κάποια χημική διεργασία πρέπει να επιλέγονται έτσι, ώστε να ελαχιστοποιείται τα ενδεχόμενο χημικών ατυχημάτων.**

Πέρα από τη ρύπανση και την οικοτοξικότητα, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και άλλοι κίνδυνοι, όπως η εκρηκτικότητα, η ευφλεκτικότητα και η τοξικότητα, έτσι ώστε να προλαμβάνονται σοβαρά ατυχήματα και να επιτυγχάνεται ο σχεδιασμός εγγενώς ασφαλέστερων χημικών διεργασιών. Αυτό μπορεί να πραγματοποιηθεί, μέσω της χρήσης στερεών υλικών ή χημικών ουσιών χαμηλής τάσης ατμών, έναντι των πτητικών υγρών και αερίων, τα οποία σχετίζονται με πολλά ατυχήματα σε βιομηχανίες. [41]

## 1.6. Βαθέως Ευτηκτικοί Διαλύτες (Deep Eutectic Solvents, DESs)

Γενικά οι διαλύτες αποτελούν σημαντική βοηθητική ύλη για τη βιομηχανία, καθώς χρησιμοποιούνται ευρέως σε διάφορους τομείς της. Οι διαλύτες αυτοί είναι, κατά κύριο λόγο, οργανικές ουσίες, η τοξικότητα των οποίων οδήγησε στην αναζήτηση και χρήση εναλλακτικών τύπων διαλυτών, λιγότερο επικίνδυνων για την υγεία των ανθρώπων και ταυτόχρονα περισσότερο φιλικών προς το περιβάλλον. Το νερό, το υπερκρίσιμο διοξείδιο του άνθρακα, τα ιοντικά υγρά και οι βαθέως ευτηκτικοί διαλύτες, ορίζονται ως “πράσινοι διαλύτες”, με το ενδιαφέρον για τη χρήση τους στις διεργασίες να αυξάνεται ραγδαία. [43]

### 1.6.1. Ορισμός



**Εικόνα 29.** Διάγραμμα φάσεων, όπου απεικονίζεται το ευτηκτικό σημείο, δηλαδή η αναλογία των συστατικών που αντιστοιχεί στη θερμοκρασία σχηματισμού του DES. [44]

είναι ομογενές υγρό. Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ του HBA και του HBD είναι, κατά κύριο λόγο, δεσμοί υδρογόνου, αν και είναι πιθανό να δημιουργηθούν και περιστασιακές ηλεκτροστατικές δυνάμεις, αλλά και αλληλεπιδράσεις van der Waals. [45,46,47]

Συνήθως, οι DESs παρασκευάζονται με ανάμειξη HBAs και HBDs σε κατάλληλη θερμοκρασία και αναλογία, με έναν από τους δύο τρόπους που ακολουθούν:

1. Πρώτα, τήκεται το συστατικό με το χαμηλότερο σημείο τήξης και στη συνέχεια προστίθεται στο υγρό η ένωση με το υψηλότερο σημείο τήξης
2. Τα δύο συστατικά αναμειγνύονται και τήκονται μαζί, όταν και τα δύο συστατικά έχουν υψηλά σημεία τήξης

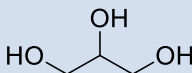
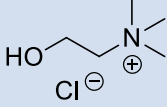
Οι DES ορίζονται συνήθως ως συστήματα, που αποτελούνται από ένα μείγμα τουλάχιστον δύο συστατικών, εκ των οποίων το ένα είναι δότης δεσμών υδρογόνου (Hydrogen Bond Donor, HBD) και το άλλο είναι δέκτης δεσμού υδρογόνου (Hydrogen Bond Acceptor, HBA). Οι ενώσεις είναι ικανές να αλληλεπιδράσουν μεταξύ τους και να σχηματίσουν μια νέα ευτηκτική φάση, η οποία έχει σημείο τήξης χαμηλότερο από εκείνο του κάθε συστατικού ξεχωριστά και μάλιστα κάτω από 100°C (Εικόνα 29). Στην «ευτηκτική αναλογία» το μίγμα

Ο τρόπος με τον οποίο παρασκευάστηκε το πρώτο ευτηκτικό μίγμα από τον Abbott το 2003, όπου τα στερεά υλικά χλωριούχος χολίνη (ChCl) και ουρία (U) θερμαίνονταν σε μοριακή αναλογία 1:2, ώστε να ληφθεί ένα μίγμα που ήταν υγρό σε θερμοκρασία δωματίου, έχει χρησιμοποιηθεί για την παρασκευή πολλών DESs. [45]

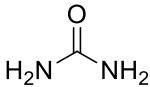
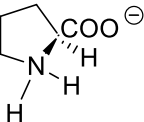
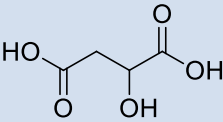
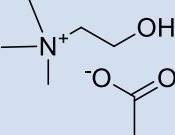
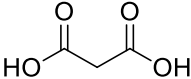
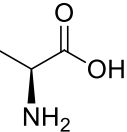
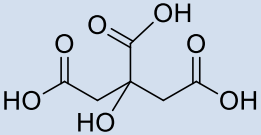
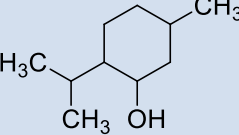
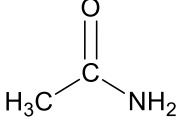
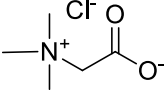
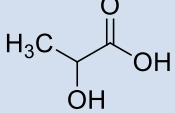
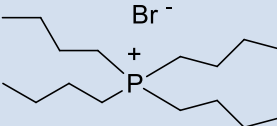
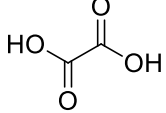
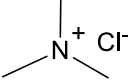
### 1.6.2. Φυσικοί Βαθέως Ευτηκτικοί Διαλύτες (Natural Deep Eutectic Solvents, NaDESs)

Στην περίπτωση που τα συστατικά, τα οποία θα χρησιμοποιηθούν για τη δημιουργία του DES, είναι φυσικής προέλευσης, τότε τα μίγματα που προκύπτουν ονομάζονται φυσικοί βάθως ευτηκτικοί διαλύτες (NaDES). Μέχρι στιγμής, έχουν προταθεί περισσότεροι από 150 συνδυασμοί για τη δημιουργία των NaDESs, με τα σάκχαρα, τις αλκοόλες σακχάρων, τις πολυαλκοόλες, τα οργανικά οξέα/βάσεις και τα αμινοξέα να αποτελούν καλούς υποψηφίους για την παρασκευή τους. Συνήθως, ως HBAs χρησιμοποιούνται μη τοξικά τεταρτοταγή άλατα αμμωνίου ή αμινοξέα, όπως η αλανίνη, η προλίνη, η γλυκίνη, ενώ ως HBDs χρησιμοποιούνται οργανικά οξέα φυτικής προέλευσης, όπως το οξαλικό οξύ, το γαλακτικό οξύ, το μηλικό οξύ, τα αμινοξέα και οι υδατάνθρακες, όπως η γλυκόζη, η φρουκτόζη και η μαλτόζη. Ιδιαίτερα σημαντικό είναι το γεγονός, ότι η φυσική προέλευση των συστατικών (κυρίως φυτικοί πρωτογενείς μεταβολίτες, που λαμβάνονται καθημερινά από λαχανικά ή φρούτα), δίνει στους NaDESs ένα μεγάλο πλεονέκτημα έναντι των συνθετικών ιοντικών υγρών και DESs, επειδή είναι σαφώς λιγότερο τοξικά και πιο φιλικά προς το περιβάλλον.[48,49] Στον [Πίνακα 1](#) παρουσιάζονται μερικές ενώσεις, που χρησιμοποιούνται στους DESs και στους NaDESs ως HBDs και HBAs.

**Πίνακας 1. Ενώσεις που χρησιμοποιούνται στους DESs και στους NaDESs ως HBDs και HBAs**  
[47,50]

Δότες Δεσμών Υδρογόνου (HBDs)		Δέκτες Δεσμών Υδρογόνου (HBAs)	
Όνομα	Δομή	Όνομα	Δομή
Glycerol		Choline Chloride	



<b>Urea</b>		<b>L-proline</b>	
<b>Malic Acid</b>		<b>Choline Acetate</b>	
<b>Malonic Acid</b>		<b>Amine</b>	
<b>Citric Acid</b>		<b>DL-Menthol</b>	
<b>Acetamide</b>		<b>Betaine</b>	
<b>Lactic Acid</b>		<b>Tetrabutylphosphonium Bromide</b>	
<b>Oxalic Acid</b>		<b>Trimethylammonium Chloride</b>	



### 1.6.3. Ιδιότητες και Πλεονεκτήματα

Είναι αξιοθαύμαστο το γεγονός, ότι μέσω της χρήσης μιας ποικιλίας μορίων που υπάρχουν στη φύση μπορεί να ληφθεί ένα φυσικό σύστημα διαλύτη, που παρουσιάζει χαμηλή πίεση ατμών, χαμηλό κόστος, τόσο σε εργαστηριακή, όσο και σε βιομηχανική κλίμακα, αλλά και τη δυνατότητα εξάλειψης της ανάγκης ανάκτησης διαλύτη. Η εξέλιξη του DES και κυρίως του NaDES σημαίνει, ότι ο σχεδιασμός των νεότερων διαλυτών μπορεί να επικεντρωθεί σε ένα διαλύτη, που να είναι ένα ικανό και βιοσυμβατό μέσο, ένα άμεσα διαθέσιμο δραστικό συστατικό, ένας πολύ αποτελεσματικός καταλύτης ή ένας φορέας μορίων ή ενώσεων. Τα τελευταία χρόνια, η επιστημονική κοινότητα έχει στρέψει το ενδιαφέρον της στους NaDESs, λόγω του ευρέως φάσματος πλεονεκτημάτων που παρουσιάζουν, όπως αμελητέα πτητικότητα, μη αναφλεξιμότητα, ικανότητα διάλυσης ποικίλων ενώσεων, χημική και θερμική σταθερότητα, ρυθμιζόμενο ιξώδες, παραμονή σε υγρή κατάσταση σε μια ποικιλία θερμοκρασιών, καθώς και φθηνές, εύκολες και γρήγορες διαδικασίες παρασκευής με υψηλή καθαρότητα και χωρίς παραγωγή αποβλήτων. [47,49]

Λόγω των σημαντικών πλεονεκτημάτων των NaDESs, σε σχέση με τους επικίνδυνους πτητικούς οργανικούς διαλύτες (Volatile Organic Solvents, VOSs), οι πρώτοι θεωρούνται μια ασφαλή, φιλικότερη προς το περιβάλλον και αποτελεσματικότερη εναλλακτική λύση, έναντι των συμβατικών διαλυτών. Επιπλέον, συγκρίνοντας τα ιοντικά υγρά, μια άλλη κατηγορία πράσινων διαλυτών, με τους DESs, οι τελευταίοι υπερτερούν, δεδομένου ότι είναι σε μεγάλο βαθμό φθηνότεροι στην παραγωγή, αλλά και λιγότερο τοξικοί. Οι NaDESs, πέραν των προαναφερθέντων προτερημάτων, μπορούν επίσης να είναι πολικοί ή μη πολικοί, υδρόφιλοι ή υδρόφοβοι, αλλά και εύκολα προσαρμόσιμοι σε κάθε κατάσταση, λόγω της προέλευσής τους από πράσινες πηγές. [49]

#### Ανανεωσιμότητα και βιοδιασπασιμότητα

Μία από τις κύριες ιδιότητες των NaDESs είναι, ότι τα συστατικά τους προέρχονται όλα από τη φύση. Έτσι, οι NaDESs μπορούν να βιοσυντίθενται, καθώς και να μεταβολίζονται από όλους ουσιαστικά τους οργανισμούς, γεγονός που εξηγεί γιατί είναι τελικά εξαιρετικά "βιοσυμβατά". Σε σύγκριση με τους οργανικούς διαλύτες και τα ιοντικά υγρά, η βιοδιασπασιμότητα των NaDESs συμβάλλει στην αποφυγή πιθανών περιβαλλοντικών κινδύνων. Ως εκ τούτου, τα συστήματα NaDESs θεωρούνται γενικά φιλικά προς το περιβάλλον και "πράσινοι" διαλύτες. Για εφαρμογές ως λειτουργικοί διαλύτες, οι NaDESs μπορούν να ανακυκλωθούν και να επαναχρησιμοποιηθούν. Για το σκοπό αυτό, μέχρι στιγμής, έχουν χρησιμοποιηθεί πολλές στρατηγικές ανάκτησης, όπως υπερκρίσιμο διοξείδιο του άνθρακα, αντιδιαλύτες, αντίστροφη εκχύλιση και χρωματογραφία. Σύμφωνα με μια μελέτη, η αραίωση ενός NaDES δεν επηρεάζει τη

χρωματογραφική του συμπεριφορά, γεγονός που υποδηλώνει, ότι ο διαχωρισμός μιας ουσίας – στόχου και η ανακύκλωση ενός NaDES μπορεί να επιτευχθεί ταυτόχρονα. [48]

### Ιξώδες

Το υψηλό ιξώδες, που έχουν συνήθως οι DESs ή οι NaDESs, είναι ένα από τα σημαντικότερα μειονεκτήματα, που μπορεί να περιορίσει τη χρήση τους ως διαλύτες, σε διεργασίες που απαιτούν διήθηση ή ροή. Με αύξηση της θερμοκρασίας, μπορεί να επιτευχθεί μείωση του ιξώδους, ωστόσο η επιλογή αυτή δεν είναι πάντα η ιδανική, καθώς καταναλώνεται ενέργεια. Μια απλή λύση στο πρόβλημα αυτό, αποτελεί η προσθήκη ενός συνδιαλύτη, που στις περισσότερες περιπτώσεις είναι το νερό, το οποίο παράλληλα διατηρεί και τον πράσινο χαρακτήρα της διαδικασίας. Ωστόσο, έχουν χρησιμοποιηθεί και οργανικοί διαλύτες, όπως η μεθανόλη. Η περιεκτικότητα σε νερό είναι ένας άλλος καθοριστικός παράγοντας για το ιξώδες. Συγκεκριμένα, με την επίδραση της θερμοκρασίας το ιξώδες του μειώνεται, καθώς αυξάνεται η ποσότητα του νερού. [47,51]

### Ιοντική Αγωγιμότητα

Η πλειοψηφία των βαθέως ευτηκτικών μιγμάτων παρουσιάζει μικρή ιοντική αγωγιμότητα ( $<2 \text{ mS}\cdot\text{cm}^{-1}$  σε θερμοκρασία δωματίου). Σε ένα ιοντικό διάλυμα, η θερμοκρασία είναι ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες, που καθορίζει την αγωγιμότητα. Καθώς η κινητική ενέργεια αυξάνεται, η αγωγιμότητα ενός δυαδικού συστήματος NaDES μπορεί να αυξηθεί σημαντικά. Επιπλέον η αγωγιμότητα είναι αντιστρόφως ανάλογη του ιξώδους. [51]

### Πολικότητα

Γενικά, όσο μεγαλύτερες είναι οι διαμοριακές έλξεις, τόσο μεγαλύτερη είναι και η πολικότητα. Έτσι, η πολικότητα είναι γενικά μια ιδιότητα, που συνδέεται με τη διαλυτοποίηση. Η εμπειρική παράμετρος πολικότητας ενός διαλύτη ( $E_T^N$ ), μπορεί να εφαρμοστεί ποσοτικά για την αξιολόγηση της πολικότητας. [51]

### Τοξικότητα - Βιοσυμβατότητα

Δεδομένου ότι οι NaDESs, σε αντίθεση με τους DESs, απαρτίζονται από ουσίες που απαντώνται στη φύση, μπορούν να ενσωματωθούν απευθείας στα τελικά προϊόντα, χωρίς να πρέπει να προηγηθούν χρονοβόρα και κοστοβόρα στάδια καθαρισμού για την ανάκτηση των βιοδραστικών ενώσεων από το διαλύτη. Όλα αυτά, υπό την προϋπόθεση, ότι πρώτα θα έχουν πραγματοποιηθεί οι απαραίτητες δοκιμές τοξικότητας και βιοσυμβατότητας. [49]

Τα αποτελέσματα μιας μελέτης για την τοξικότητα μιας σειράς NaDESs κατά των ινοβλαστών τύπου L929 έδειξαν, ότι η παρουσία οργανικών οξέων ως HBDs οδηγεί σε αυξημένη κυτταροτοξική δράση, παρόλο που δεν παρατηρήθηκε συγκεκριμένη τάση, σε σχέση με τη δομή των NaDESs. Επιπλέον, μια σειρά από 28 NaDESs, που περιείχαν ChCl ως HBA και μια ποικιλία HBDs, εξετάστηκαν για την κυτταροτοξικότητά τους, έναντι ανθρώπινης κυτταρικής σειράς εμβρυϊκών νεφρών. Παρατηρήθηκε, ότι οι ουσίες που χρησιμοποιήθηκαν ως συστατικά ήταν λιγότερο τοξικές από τους αντίστοιχους NaDESs και πως η δομή του HBD και η αναλογία HBA/HBD επηρεάζουν την κυτταροτοξικότητα. [47]

#### 1.6.4. Εφαρμογές [51,52]

Καθώς οι βαθέως ευτηκτικοί διαλύτες έχουν καθιερωθεί τις τελευταίες δύο δεκαετίες ως εναλλακτικές, πιο “πράσινες” λύσεις, σε σχέση με τους υδατικούς και συμβατικούς διαλύτες, οι πιθανές εφαρμογές τους έχουν διερευνηθεί σε τομείς, όπως η φαρμακευτική (ως συστήματα χορήγησης φαρμάκων), η ηλεκτροχημεία (ως ηλεκτρολύτες, αλλά και για την ηλεκτροχημική ανίχνευση φαινολικών), η κατάλυση, η επεξεργασία λιγνοκυτταρινικής βιομάζας, οι εκχυλίσματα βιοδραστικών ενώσεων, καθώς και η οργανική σύνθεση. [44,49]

Η ιατρική έρευνα αναζητά διαρκώς νέους τρόπους για την παροχή φαρμάκων και θεραπειών σε περιοχές – στόχους, με αρκετές πτυχές των DESs να έχουν προσελκύσει το ενδιαφέρον των ερευνητών ως πιθανά μέσα για τη χορήγηση φαρμάκων: η μεγάλη ποικιλία οργανικών ενώσεων, που μπορούν δυνητικά να χρησιμοποιηθούν για το σχηματισμό των DESs, δίνουν τη δυνατότητα στους καινοτόμους αυτούς διαλύτες να χρησιμοποιηθούν ως μέσα διαλυτοποίησης φαρμάκων. Μια έρευνα έδειξε, ότι τα ευτηκτικά συστήματα *relina* και *malonic-choline chloride* πέτυχαν διαλυτότητα, που ήταν έως και 22000 φορές μεγαλύτερη από αυτή του νερού για διάφορες ουσίες, όπως βενζοϊκό οξύ, δαναζόλη, ιτρακοναζόλη και γκριζεοφουλβίνη. Επιπλέον, άλλη μελέτη έδειξε παρόμοια βελτιωμένη διαλυτότητα της ασπιρίνης, της ακεταμινοφαίνης, της κετοπροφαίνης, της ναπροξένης και της ιβουπροφαίνης σε DESs. Προκειμένου να εξακριβωθεί, ότι το ευτηκτικό μείγμα ήταν υπεύθυνο για αυτή την αύξηση της διαλυτότητας των εν λόγω οργανικών ενώσεων, εξετάστηκε επίσης και η διαλυτότητά τους μόνο στο HBA ή στο HBD. Τα αποτελέσματα έδειξαν, ότι η αυξημένη διαλυτότητα παρατηρήθηκε μόνο στο DES, καθώς οι διαλυμένες ουσίες ήταν ελάχιστα διαλυτές στα συστατικά του DES, μεμονωμένα.

Όσον αφορά τις βιοϊατρικές εφαρμογές των NaDESs, η σχετικά εύκολη διαταραχή του πλέγματός τους, σε συνδυασμό με τη διπλή πολικότητά τους (λιποφιλοί και υδρόφιλοι) υποδηλώνει, ότι οι διαλύτες αυτοί είναι σε θέση να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο σε μικρομοριακά σκευάσματα. Για παράδειγμα, οι NaDESs μπορούν να

μεταφέρουν λιπόφιλα βιοδραστικά συστατικά για επακόλουθη φόρτωση σε ένα υδρόφιλο πολυμερές, όπως μια υδρογέλη. Αυτό είναι εφικτό, καθώς η αυθόρμητη διάχυση απομακρύνει τα συστατικά του NaDES από το πολυμερές, ενώ ένα σημαντικό τμήμα των λιπόφιλων μορίων παραμένει στο εσωτερικό της βιοπολυμερικής κατασκευής. Αυτή η πλεονεκτική συμπεριφορά υποδεικνύει, ότι οι NaDESs μπορεί να είναι δομικά ανάλογα με την κυκλοδεξτρίνη, η οποία είναι ευρέως χρησιμοποιούμενη σε υδρόφοβα συστήματα χορήγησης φαρμάκων.

Το γεγονός πως τα μέταλλα και τα άλατα μετάλλων παρουσιάζουν υψηλές διαλυτότητες και ηλεκτρικές αγωγιμότητες στους DES (υψηλότερες από τους μη υδατικούς διαλύτες), καθιστά τους διαλύτες αυτούς πολλά υποσχόμενους υποψήφιους για την εξαγωγή/ανακύκλωση μετάλλων σε διαλύματα διύλισης μεταλλευμάτων και ηλεκτροαπόθεσης. Με τη χρήση των DESs επιδιώκεται να επιτευχθούν οι διαδικασίες ανάκτησης, καθαρισμού, τήξης, κραματοποίησης και επιμετάλλωσης για την παραγωγή χρήσιμων αποθεμάτων υλικών, τόσο από ακατέργαστες, όσο και από ανακυκλωμένες πηγές.

Ορισμένοι DESs μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε μια ποικιλία διαδικασιών διαχωρισμού. Η πλειονότητα των σύγχρονων ζητημάτων στη βιομηχανία χημικής επεξεργασίας σχετίζεται με την παραγωγή ανεπιθύμητων ενώσεων ως παραπροϊόντων και ως εκ τούτου, οι ερευνητές στράφηκαν προς τους DESs. Ένα παράδειγμα, αποτελεί η διερεύνηση της χρήσης των DESs για την εκχύλιση υγρού-υγρού αζεοτροπικών μειγμάτων. Σε μια έρευνα, μελετήθηκαν DESs με βάση την  $\text{ChCl}$  για την ικανότητά τους να διαχωρίζουν ένα αζεοτροπικό μίγμα αιθανόλης-επτανίου. Οι ερευνητές παρασκεύασαν τους DESs σε μοριακές αναλογίες 1:2 της  $\text{ChCl}$  προς γλυκερόλη, λεβουλινικό οξύ και αιθυλενογλυκόλη, αντίστοιχα. Παρατηρήθηκε, ότι το DES  $\text{ChCl}$  – λεβουλινικό οξύ παρουσίασε τον υψηλότερο συντελεστή κατανομής για το διαχωρισμό της αιθανόλης από επτάνιο.

Το γεγονός ότι οι NaDESs παρουσιάζουν εξαιρετική ικανότητα διαλυτοποίησης των φυσικών προϊόντων, προσδίδει στους διαλύτες αυτούς το πλεονέκτημα να χρησιμοποιούνται ως μέσα εκχύλισης. Οι χαλκόνες, οι ανθοκυανίνες και τα φαινολικά οξέα είναι οι κύριες κατηγορίες φυσικών προϊόντων, που αναφέρονται στη βιβλιογραφία, ενώ το γαλακτικό οξύ, η χλωριούχος χολίνη και η 1,2-προπανοδιόλη είναι τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα συστατικά των NaDESs. Σε σύγκριση με τους οργανικούς διαλύτες, πολλά είδη NaDESs είναι σχετικά ιξώδη σε θερμοκρασία περιβάλλοντος, πράγμα που μπορεί να αποδυναμώσει την ικανότητα των ενώσεων – στόχων να διαχέονται παθητικά από τους ιστούς, μέσω των κυτταρικών τοιχωμάτων, στους NaDESs. Το πρόβλημα αυτό μπορεί να αντιμετωπιστεί με τη χρήση συν-διαλύτη, όπως έχει ήδη προαναφερθεί.

Ένα ιδανικό χρωματογραφικό σύστημα μπορεί να διαχωρίζει τις ενώσεις – στόχους σε ξεχωριστές συμπυκνωμένες ζώνες, με κατάλληλη απόσταση της μιας από την άλλη.

Καθώς οι NaDESs είναι ικανοί να εκχυλίζουν επιλεκτικά τα φυσικά προϊόντα σε υψηλές αποδόσεις, μπορούν να παρουσιάσουν μια αποτελεσματική χρωματογραφική εκλεκτικότητα για το διαχωρισμό των φυσικών προϊόντων. Συγκεκριμένα, οι NaDESs μπορούν να λειτουργήσουν ως κινητή φάση σε διάφορες χρωματογραφικές τεχνικές. Πρόσφατα, συστήματα διφασικών διαλυτών με NaDESs χρησιμοποιήθηκαν με επιτυχία για το διαχωρισμό μιγμάτων φυσικών προϊόντων. Λόγω της ανάπτυξης υδρόφοβων NaDESs, η ποικιλομορφία των υποψηφίων διαλυτών ως χρωματογραφικών εκχυλισμάτων είναι πιθανό να αυξηθεί με την πάροδο του χρόνου.

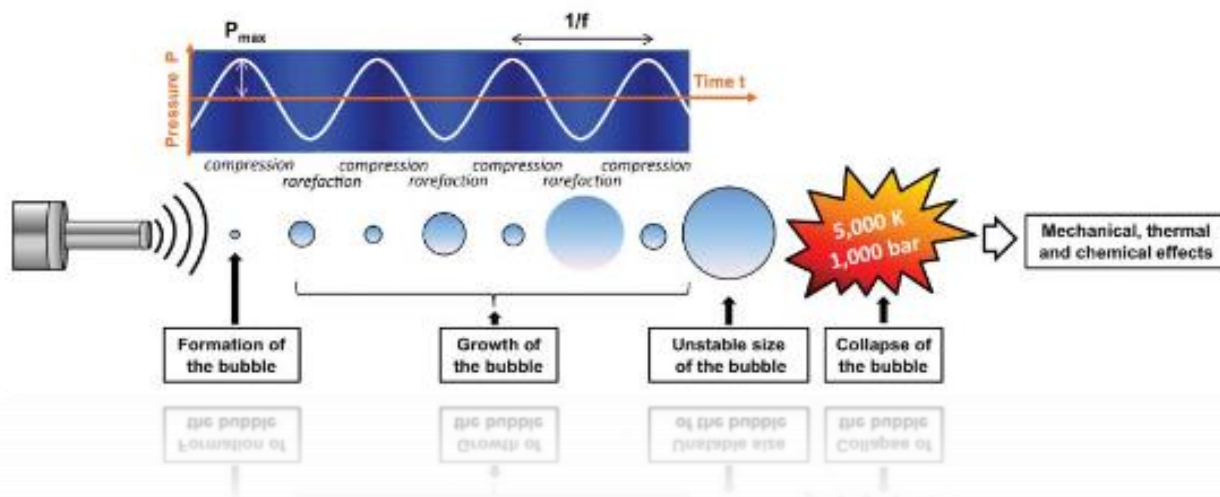
Τέλος, η βιομάζα αποτελεί έναν φθινό, “πράσινο” και ανανεώσιμο πόρο, ο οποίος είναι διαθέσιμος σε μεγάλες ποσότητες και προς το παρόν χρησιμοποιείται σχεδόν αποκλειστικά για την παραγωγή ενέργειας μέσω άμεσης καύσης. Υπάρχουν διάφορες αντιδράσεις και οδοί διαχωρισμού για τη μετατροπή της λιγνίνης σε βιοχημικές πρόδρομες ουσίες, αλλά στην πλειονότητά τους είναι ενεργοβόρες, τοξικές, μη κλιμακούμενες ή/και ακριβές διαδικασίες. Οι DESs έχουν επιδείξει δυνατότητες, που στοχεύουν σε αυτό το πρόβλημα και έχει αποδειχθεί, ότι είναι πολυλειτουργικοί στη διαλυτοποίηση, την εκχύλιση και την επακόλουθη παραγωγή προϊόντων προστιθέμενης αξίας από λιγνοκυτταρινούχο υλικό.

## 1.7. Υπέρηχοι (Ultrasound)

Ηχοχημεία ονομάζεται η χρήση της ακτινοβολίας υπερήχων σε χημικές διεργασίες (σε υγρό μέσο), που οδηγεί στη δημιουργία διαφόρων φυσικοχημικών αποτελεσμάτων. Τα τελευταία χρόνια, η ηχοχημεία έχει κερδίσει μεγάλη προσοχή, λόγω των “πράσινων” πτυχών της, αλλά και των σημαντικών πλεονεκτημάτων της, όπως: η δυνατότητα αλλαγής της πορείας μιας αντίδρασης για την επίτευξη αυξημένης εκλεκτικότητας, η βελτίωση των ρυθμών (εξοικονόμηση ενέργειας) και των αποδόσεων των αντιδράσεων (μείωση των αποβλήτων), αλλά και η δυνατότητα χρήσης μη κλασικών αντιδραστηρίων ή αντιδραστηρίων που λαμβάνονται υπό ασυνήθιστες συνθήκες, ακόμη και σε υδατικά μέσα (ασφάλεια, εξοικονόμηση ενέργειας).<sup>[53,54]</sup>

Οι υπέρηχοι είναι ηχητικά κύματα με συχνότητες στην περιοχή 16 kHz – 500 kHz, πάνω από το ανώτατο όριο της ανθρώπινης ακοής. Μπορούν να διαδοθούν μέσω οποιουδήποτε ελαστικού μέσου, συμπεριλαμβανομένου του νερού, του κορεσμένου από αέρια νερού και της ιλύος (λάσπη). Οι υπέρηχοι έχουν χρησιμοποιηθεί για ποικίλους σκοπούς, σε διάφορους τομείς. Όσον αφορά τη συχνότητα, οι υπέρηχοι μπορούν να κατηγοριοποιηθούν στους διαγνωστικούς υπέρηχους υψηλής συχνότητας (2 – 10 MHz) – χαμηλής ισχύος, που αφορούν ιατρικές απεικονίσεις, και στους χαμηλής έως μεσαίας συχνότητας (20 – 1000 kHz) – υψηλής ισχύος, που αφορούν εφαρμογές στη βιομηχανία, στη ναυοτεχνολογία, στη θεραπεία με υπερήχους και στην ηχοχημεία.<sup>[55]</sup>

Η ακτινοβολία υπερήχων έχει αναδειχθεί ως μια ισχυρή τεχνική υψηλής ενέργειας για την επιτάχυνση των οργανικών χημικών αντιδράσεων. Σε αντίθεση με την ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία, τα ηχητικά κύματα και κατ'επέκταση οι υπέρηχοι, δεν είναι σε θέση να μεταβάλλουν τις ηλεκτρονικές, δονητικές ή περιστροφικές μοριακές καταστάσεις. Επομένως, οι χημικές, μηχανικές και θερμικές επιδράσεις, που προκύπτουν από τους υπερήχους, είναι συνέπεια ενός φαινομένου αναμετάδοσης, της σπηλαίωσης. Η σπηλαίωση περιλαμβάνει τη δημιουργία, ανάπτυξη και κατάρρευση φυσαλίδων μεγέθους μικρομέτρων, οι οποίες σχηματίζονται, όταν ένα ηχητικό κύμα πίεσης (κύμα αποτελούμενο από εναλλασσόμενες συμπίεσεις και αραιώσεις ικανές να διασπάσουν τις διαμοριακές δυνάμεις van der Waals, που διατηρούν τη συνοχή ενός υγρού), διαδίδεται μέσω ενός υγρού. Σύμφωνα με τη λεγόμενη "θεωρία των θερμών σημείων" ("hot-spot theory"), κατά την κατάρρευση των φυσαλίδων αυτών εμφανίζονται ακραίες τοπικές πιέσεις (έως 1000 bar) και υψηλές θερμοκρασίες (έως 5000 K) στο εσωτερικό τους και στις διεπιφανείες τους, οι οποίες μπορούν να δημιουργήσουν ορισμένα ενδιαφέροντα φυσικά φαινόμενα και να δρομολογήσουν ριζικούς μηχανισμούς υψηλής ενέργειας (Εικόνα 30). Ιδιαίτερα σημαντικό είναι το γεγονός, πως η σπηλαίωση των ενώσεων με υπερήχους βοηθά στη λήψη του τελικού προϊόντος σε υψηλότερη απόδοση και σε μικρότερο χρόνο, σε σχέση με τις συμβατικές μεθόδους. Το φαινόμενο αυτό της σπηλαίωσης επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες, όπως η συχνότητα, η ηχητική ισχύς, η υδροστατική πίεση, η φύση και η θερμοκρασία του διαλύτη, καθώς και η γεωμετρία του αντιδραστήρα. [53,54,55,56,58]



**Εικόνα 30. Σχηματική αναπαράσταση του φαινομένου της σπηλαίωσης**

Στις περισσότερες περιπτώσεις, η εφαρμογή υπερήχων δεν επηρεάζει τις χημικές οδούς. Οι ρυθμοί αντίδρασης είναι συχνά συγκρίσιμοι με εκείνους των μη ακτινοβολημένων συστημάτων και ο μόνος ρόλος των υπερήχων στην περίπτωση αυτή είναι η ανάμιξη των φάσεων ενός ετερογενούς συστήματος. Έτσι, οι αυξημένες

αποδόσεις και οι ρυθμοί αντίδρασης οφείλονται σε μηχανικές επιδράσεις, που σχετίζονται με τα ηχητικά κύματα. Χημικές επιδράσεις των υπερήχων μπορεί να εμφανιστούν μόνο εάν τα είδη υψηλής ενέργειας, τα οποία απελευθερώνονται μετά την κατάρρευση της σπηλαιώσης, δρουν ως ενδιάμεσα προϊόντα της αντίδρασης ή εάν μια στοιχειώδης διεργασία της εξεταζόμενης αντίδρασης είναι ευαίσθητη στον ηχοβολισμό. Σε αυτές τις περιπτώσεις, μπορεί να προκύψουν αλλαγές στην κατανομή των προϊόντων, στους μηχανισμούς αντίδρασης ή ακόμα και στην διαστεροεκλεκτικότητα. [54,56]

Αν και οι εφαρμογές υπερήχων σε περιβαλλοντικούς τομείς βρίσκονται ακόμη σε εργαστηριακή κλίμακα και στο στάδιο της ανάπτυξης, αυξάνονται ραγδαία και προσελκύουν όλο και περισσότερο ενδιαφέρον, λόγω των πολλών πλεονεκτημάτων που προσφέρουν, όπως φιλικότητα προς το περιβάλλον (δεν χρησιμοποιούνται ή παράγονται τοξικές χημικές ουσίες), χαμηλή ενεργειακή απαίτηση, αλλά και δυνατότητα να χρησιμοποιούνται επί τόπου, καθώς αποτελούν συμπαγή και μεταφερόμενη μέθοδο. Η αποκατάσταση του περιβάλλοντος με υπερήχους, αφορά κυρίως την καταστροφή ανόργανων ρύπων, μέσω θερμικής αποσύνθεσης (πυρόλυση) και το σχηματισμό οξειδωτικών ειδών, που ενισχύουν την ανοργανοποίηση των ρύπων. Επιπλέον, στην επεξεργασία του εδάφους τα υπερηχητικά κύματα αυξάνουν το πορώδες του εδάφους και το ρυθμό διήθησης, με αποτέλεσμα να επιταχύνεται η εκρόφιση και να διευκολύνεται η απομάκρυνση των εγκλωβισμένων ρύπων. Οι φυσικές επιδράσεις των υπερήχων είναι, επίσης, χρήσιμες σε ορισμένες περιβαλλοντικές εφαρμογές, όπως ο καθαρισμός του αέρα, η αφυδάτωση της λύσας και η έκπλυση μετάλλων. Επιπρόσθετα, οι υπέρηχοι που εφαρμόζονται στην περιβαλλοντική ανάλυση παρέχουν και πλεονεκτήματα, όπως μικρότερο χρόνο αντίδρασης, απλοποιημένη διαδικασία και μεγαλύτερη καθαρότητα του τελικού προϊόντος. [55]

Ιδιαίτερα σημαντική είναι η σύνδεση των ηχοχημικών διεργασιών, με την πράσινη χημεία, δεδομένου ότι η χρήση των υπερήχων σε βιομηχανικό επίπεδο εξαρτάται σαφώς από την κλιμάκωση, την κατανάλωση ενέργειας και το σχεδιασμό του εξοπλισμού. Θα πρέπει να ακολουθηθούν παράλληλα δύο στρατηγικές: η ύπαρξη καινοτομίας στους ηχοαντιδραστήρες και τους μετατροπείς (σχεδιασμός, βελτιστοποίηση) και η συστηματική εκτίμηση της απορριπτόμενης ισχύος υπερήχων και του ενεργειακού κόστους, ακόμη και αν τα δεδομένα αυτά μπορεί να εξαρτώνται, επίσης, από τον τύπο και τη διαμόρφωση του αντιδραστήρα, καθώς η συνολική ενεργειακή κατανάλωση μιας ηχοχημικής διεργασίας είναι απαραίτητη. [57]



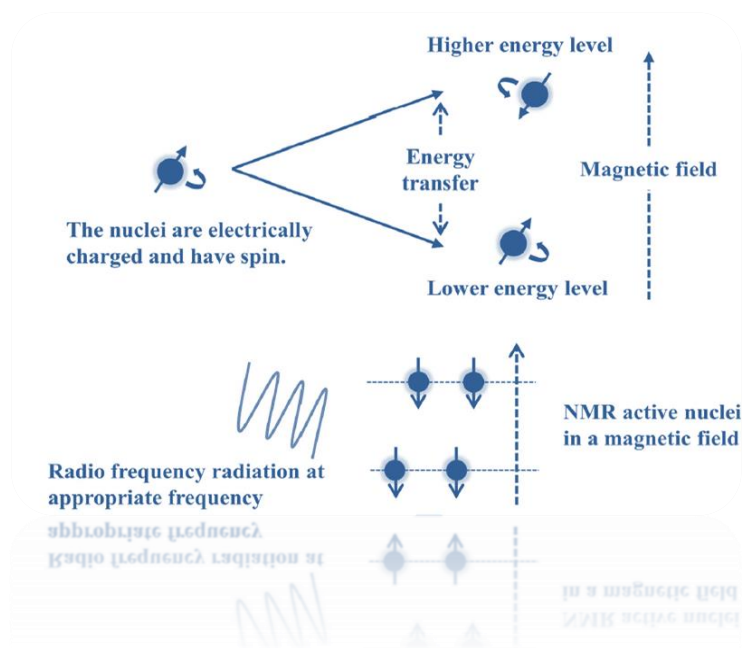
## 1.8. Μέθοδοι Ταυτοποίησης Ενώσεων

### 1.8.1. Φασματοσκοπία Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού (NMR)

Η φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (Nuclear Magnetic Resonance, NMR) βασίζεται στο φαινόμενο, κατά το οποίο πυρήνες με κβαντικούς αριθμούς spin, που δεν είναι 0, απορροφούν ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία παρουσία ισχυρού μαγνητικού πεδίου, ως συνέπεια του μαγνητικώς επαγόμενου διαχωρισμού των ενεργειακών τους επιπέδων. Το φαινόμενο NMR ανακαλύφθηκε ξεχωριστά από τους Purcell και Bloch το 1946 και η εφαρμογή του επεκτάθηκε σταδιακά από τη φυσική και τη χημεία, στη βιολογία, την ιατρική, τα τρόφιμα, τη χημική βιομηχανία, το πετρέλαιο και άλλους τομείς. [59,60,61]

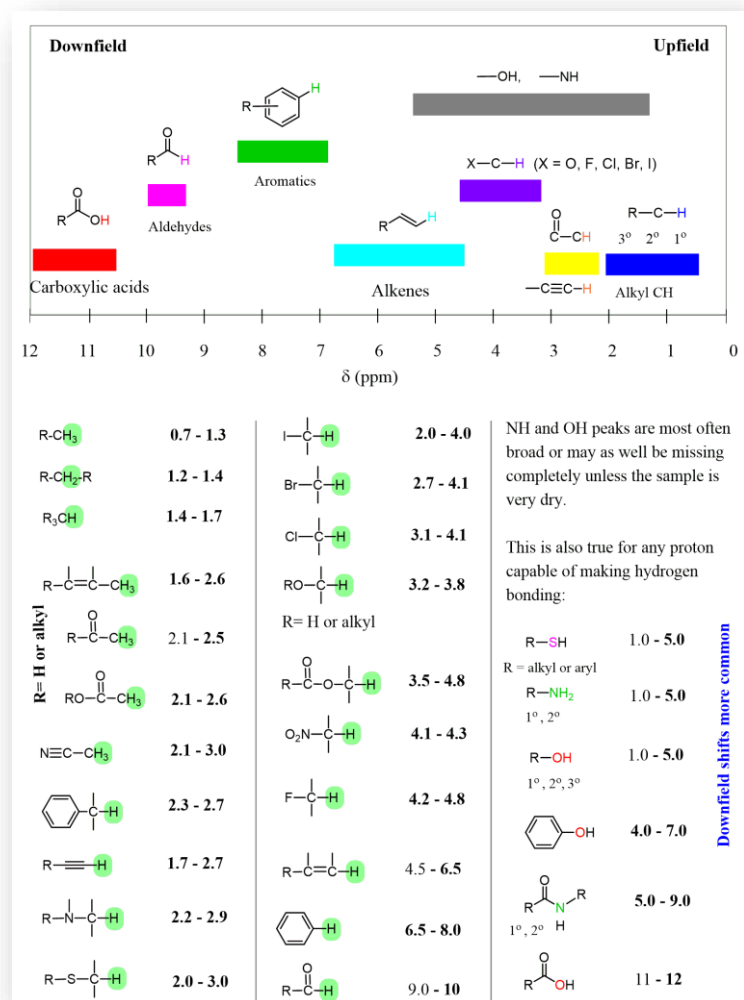
Με βάση τη κβαντική θεωρία, οι πυρήνες θεωρείται ότι περιστρέφονται γύρω από έναν άξονα και συνεπώς έχουν την ιδιότητα της αυτοστροφορμής (spin). Ο κάθε πυρήνας έχει  $2I+1$  διακριτές ενεργειακές καταστάσεις, όπου  $I$  ο κβαντικός αριθμός του spin. Στην περίπτωση που ένας πυρήνας έχει  $I=1/2$  (όπως οι  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ ), τότε διαθέτει δύο ενεργειακές καταστάσεις, οι οποίες αντιστοιχούν σε  $I=+1/2$  (χαμηλή ενεργειακή κατάσταση) και  $I=-1/2$  (υψηλή ενεργειακή κατάσταση).

Απουσία μαγνητικού πεδίου, τα πυρηνικά spin προσανατολίζονται τυχαία, ενώ με εφαρμογή του αποκτούν συγκεκριμένο προσανατολισμό (παράλληλα ή αντιπαράλληλα με το πεδίο). Υπό την επίδραση ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας κατάλληλης συχνότητας, επιτυγχάνεται απορρόφηση ενέργειας και αναστροφή του spin προς την κατάσταση χαμηλότερης ενέργειας. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται συντονισμός και, όσο ισχυρότερο είναι το μαγνητικό πεδίο που εφαρμόζεται, τόσο μεγαλύτερη είναι και η διαφορά ανάμεσα στις ενεργειακές καταστάσεις, με αποτέλεσμα να απαιτείται ακτινοβολία μεγαλύτερης συχνότητας, δηλαδή περισσότερη ενέργεια, για την αναστροφή του spin ([Εικόνα 31](#)).



**Εικόνα 31. Σχηματική απεικόνιση του φαινομένου του συντονισμού**

Παράλληλα, υπό την επίδραση μαγνητικού πεδίου δεν επηρεάζονται μόνο οι πυρήνες, αλλά και τα ηλεκτρόνια, τα οποία τείνουν να περιστρέφονται γύρω από τους πυρήνες, επάγοντας δευτερογενή πεδία, που συνήθως αντιτίθενται στο εφαρμοζόμενο πεδίο. Έτσι ο πυρήνας “θωρακίζεται” ως προς την πλήρη επίδραση του εξωτερικού πεδίου, συνεπώς το πεδίο αυτό θα πρέπει να είναι ισχυρότερο, για να προκαλέσει πυρηνικό συντονισμό. Η θωράκιση ενός συγκεκριμένου πυρήνα εξαρτάται άμεσα από την ηλεκτρονιακή πυκνότητα που τον περιβάλλει (διαφορετική για κάθε πυρήνα) και ο βαθμός θωράκισής του εκφράζεται με τη χημική μετατόπιση (μετρείται σε ppm). Με αύξηση της ηλεκτραρνητικότητας των γειτονικών ομάδων οι πυρήνες αποπροστατεύονται, δηλαδή μειώνεται η θωράκισή τους και αυξάνεται η χημική μετατόπιση. Επομένως, η χημική μετατόπιση χρησιμεύει στην αναγνώριση χαρακτηριστικών ομάδων, αλλά και στον προσδιορισμό των δομικών διατάξεών τους (Εικόνα 32).



**Εικόνα 32. Οι κύριες περιοχές στο φάσμα  $^1H$  NMR και οι τιμές ppm για τα πρωτόνια σε συγκεκριμένες λειτουργικές ομάδες**

Το εμβαδόν ενός multiplet σε μια συγκεκριμένη χημική μετατόπιση στο φάσμα δίνεται από τη συγκέντρωση των χημικών ομάδων στο διάλυμα, ενώ το πλάτος της κορυφής καθορίζεται από την ομοιογένεια του πεδίου. Όταν το πεδίο είναι ομοιογενές, όλοι οι πυρήνες συντονίζονται στην ίδια συχνότητα και η γραμμή συντονισμού είναι ψηλή και στενή. Αντίθετα, όταν το μαγνητικό πεδίο μεταβάλλεται στον όγκο του δείγματος, οι πυρήνες σε διαφορετικά μέρη του όγκου συντονίζονται σε διαφορετικές συχνότητες και η γραμμή είναι πλατιά και μικρή. Ιδανικά, είναι επιθυμητή η υψηλή ένταση πεδίου και η μεγάλη ομοιογένεια για υψηλή ευαισθησία, στενές γραμμές και μεγάλη φασματική διασπορά. [59]

Δύο είναι οι γενικοί τύποι οργάνων NMR που χρησιμοποιούνται σήμερα, τα φασματόμετρα συνεχούς κύματος (continuous wave, CW) και τα παλμικά (pulsed) ή φασματόμετρα μετασχηματισμού Fourier (FT-NMR). Η λειτουργία και των δύο αυτών τύπων φασματομέτρων πραγματοποιείται με την εφαρμογή ισχυρού μαγνητικού

πεδίου. Στα φασματόμετρα συνεχούς κύματος, η συχνότητα της πηγής σαρώνεται με αργό ρυθμό και καταγράφεται αποκλειστικά ένα σήμα απορρόφησης, ενώ στα παλμικά το δείγμα ακτινοβολείται με περιοδικούς παλμούς ενέργειας στην περιοχή των ραδιοσυχνοτήτων, οι οποίοι κατευθύνονται κάθετα στο μαγνητικό πεδίο και ακολούθως το σήμα μετατρέπεται σε φάσμα μέσω μετασχηματισμού Fourier.

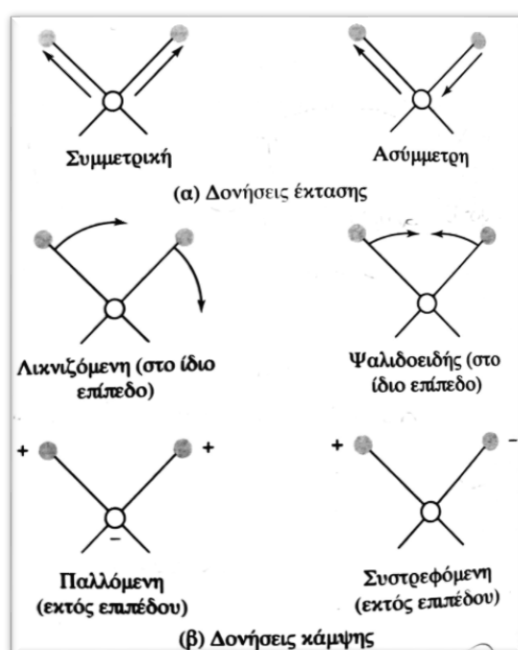
Όσον αφορά το φασματόμετρο με μετασχηματισμό Fourier, η ακτινοβολία ραδιοσυχνοτήτων παράγεται από μια γεννήτρια συχνοτήτων και το σήμα οδηγείται σε ενισχυτή, ο οποίος με τη σειρά του δημιουργεί έναν έντονο παλμό ραδιοσυχνότητας στο πηνίο εκπομπής. Το σήμα αυτό συλλέγεται από το πηνίο, που πλέον λειτουργεί ως δέκτης, ενισχύεται και μεταφέρεται σε ευαίσθητο ανιχνευτή. Έπειτα, το σήμα ψηφιοποιείται και επεξεργάζεται με κατάλληλο πρόγραμμα μετασχηματισμού Fourier στον υπολογιστή και τα αποτελέσματα παρουσιάζονται με τη μορφή φάσματος (σήμα ως προς συχνότητα). [61]

Η τεχνική NMR χαρακτηρίζεται από πληθώρα πλεονεκτημάτων, μερικά από τα οποία αναφέρονται παρακάτω. Αρχικά, η NMR διαθέτει ισχυρή διεισδυτικότητα, κατάλληλη για ετερογενή και πολύπλοκα συστήματα, ενώ έχει εφαρμογή, τόσο σε υγρά, όσο και σε στερεά υποστρώματα, χωρίς να καταστρέφει το δείγμα ή να παράγει επικίνδυνα απόβλητα. Επίσης, είναι σε μεγάλο βαθμό χρήσιμη για την ανάλυση μειγμάτων, καθώς παρέχει ευρεία ποικιλία δομικών πληροφοριών. Ιδιαίτερα σημαντικό είναι το γεγονός, ότι τα δείγματα, που χρησιμοποιούνται στην ανάλυση αυτή, απαιτούν ελάχιστη προετοιμασία (είτε διαλυμένα, είτε αραιωμένα σε διαλύτη δευτερίου), ενώ άλλες μέθοδοι απαιτούν συνήθως στάδιο διαχωρισμού και καθαρισμού πριν από την ανάλυση. Οι συνεχείς εξελίξεις στην ευαισθησία των οργάνων, καθώς και η ταχεία ανάπτυξη νέων αλγορίθμων για την εξαγωγή και ερμηνεία πολυμεταβλητών δεδομένων, σε συνδυασμό με το γεγονός, ότι αποτελεί μη καταστροφική τεχνολογία ανίχνευσης, έχουν οδηγήσει τη φασματοσκοπία NMR στο να προσελκύει όλο και περισσότερη προσοχή. [59]

### **1.8.2. Φασματοσκοπία Υπερύθρου με Μετασχηματισμό Fourier (FTIR)**

Η φασματοσκοπία υπέρυθρου αποτελεί αναλυτική τεχνική, που έχει ως σκοπό τη μελέτη της δομής και την ταυτοποίηση χημικών ενώσεων, μέσω απορρόφησης της υπέρυθρης ακτινοβολίας των διπολικών δεσμών εντός των λειτουργικών ομάδων των μορίων. Η απορρόφηση της ακτινοβολίας IR έχει ως αποτέλεσμα τη μετάπτωση των μορίων από μια δονητική ή περιστροφική ενεργειακή κατάσταση σε μια άλλη. Για την απορρόφηση υπέρυθρης ακτινοβολίας από ένα μόριο, βασική προϋπόθεση αποτελεί η ύπαρξη διπολικής ροπής του μορίου, η οποία μεταβάλλεται κατά τη διάρκεια της δόνησης. Τα μόνα, που δεν απορροφούν στην υπέρυθρη περιοχή του φάσματος, είναι τα διατομικά μόρια ( $O_2$ ,  $N_2$ ,  $Cl_2$ ), τα οποία δεν διαθέτουν διπολική ροπή. [61,62,63]

Τα φάσματα υπέρυθρου, που προκύπτουν από πολύπλοκα μόρια, δύσκολα μπορούν να αναλυθούν, λόγω του μεγάλου αριθμού ατόμων που διαθέτουν. Ο αριθμός των δονήσεων τέτοιου είδους μορίων προσδιορίζεται, αφού υπολογιστούν οι βαθμοί ελευθερίας του. Ένα μη γραμμικό και ένα γραμμικό μόριο, διαθέτουν  $3N-6$  και  $3N-5$  δονητικούς βαθμούς ελευθερίας (όπου  $N$  ο αριθμός των ατόμων της ένωσης), αντίστοιχα. Αυτοί οι κανονικοί τρόποι δόνησης κατηγοριοποιούνται σε δύο βασικούς τύπους: δονήσεις έκτασης (stretching) και δονήσεις κάμψης (bending). Οι πρώτες αποτελούν δονήσεις κατά μήκος χημικών δεσμών, οι οποίες χαρακτηρίζονται από μεταβολές των αποστάσεων μεταξύ των ατόμων (Εικόνα 33α) και οι δεύτερες δονήσεις συνεπάγονται μεταβολές των γωνιών μεταξύ δεσμών, οι οποίες συχνά υποδιαιρούνται σε δονήσεις ψαλιδοειδείς (scissoring), λικνιζόμενες (rocking), παλλόμενες (wagging) και συστρεφόμενες (twisting) (Εικόνα 33β).<sup>[61,62]</sup>



**Εικόνα 33. (α) οι δονήσεις έκτασης και (β) τα τέσσερα είδη δονήσεων κάμψης. Το (+) υποδηλώνει κίνηση από τη σελίδα στον αναγνώστη και το (-) το αντίθετο.**<sup>[61]</sup>

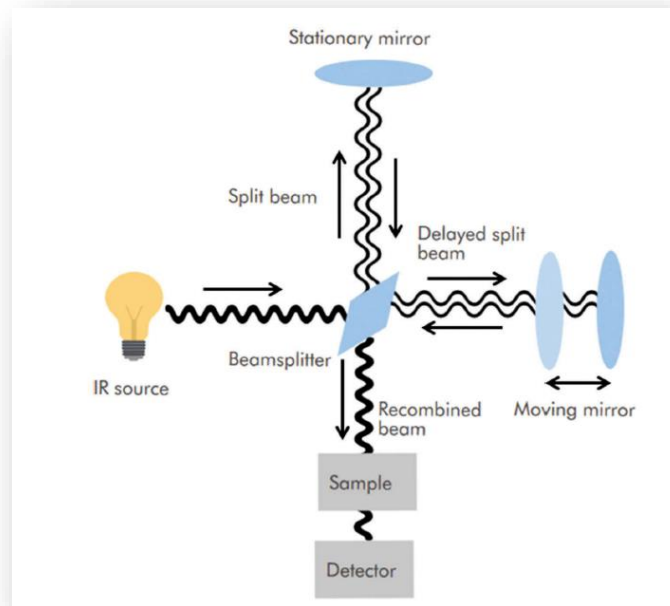
Οι μονάδες μέτρησης, που χρησιμοποιούνται σε ένα φάσμα IR, είναι η % απορρόφηση στον άξονα τεταγμένων και ο κυματαριθμός [ $\text{cm}^{-1}$ ] στον άξονα των τετημένων, ο οποίος ισούται με  $1/\lambda$  ( $\lambda$ : μήκος κύματος [ $\mu\text{m}$ ]). Η περιοχή της υπέρυθρης ακτινοβολίας χωρίζεται συνήθως σε τρεις μικρότερες περιοχές: την εγγύς υπέρυθρη ακτινοβολία ( $1400 - 400 \text{ cm}^{-1}$ ), τη μέση υπέρυθρη ακτινοβολία ( $4000 - 400 \text{ cm}^{-1}$ ) και την άπω υπέρυθρη ακτινοβολία ( $400 - 10 \text{ cm}^{-1}$ ). Η συχνότητα (ή κυματαριθμός), στην οποία μια οργανική δραστική ουσία απορροφά υπέρυθρη ακτινοβολία, όπως τα  $\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{C}=\text{C}$ ,  $\text{C}-\text{H}$ ,  $\text{C} \equiv \text{C}$ ,  $\text{O}-\text{H}$ , εξαρτάται από την ισχύ των δεσμών (υψηλότερες συχνότητες για τριπλούς ή διπλούς δεσμούς, σε σύγκριση με τους απλούς δεσμούς) και τη μάζα των ατόμων (υψηλότερες συχνότητες για ελαφρύτερα άτομα).

Οι χαρακτηριστικές αυτές συχνότητες των ομάδων και τα διαγράμματα συσχέτισης βοηθούν να παρατηρηθεί εάν μια ομάδα υπάρχει ή όχι σε ένα μόριο. [61,62,64]

Η ταυτοποίηση μιας οργανικής ένωσης από το φάσμα που λαμβάνεται, αρχικά περιλαμβάνει τον προσδιορισμό των χαρακτηριστικών ομάδων, οι οποίες αναφέρονται παραπάνω και καλύπτουν συχνότητες από περίπου  $3600\text{ cm}^{-1}$  έως  $1250\text{ cm}^{-1}$ . Ακολουθεί η σύγκριση του φάσματος της άγνωστης ουσίας με φάσματα καθαρών ουσιών, τα οποία περιλαμβάνουν όλες τις ομάδες, που εντοπίστηκαν προηγουμένως. Η περιοχή αυτή των φασμάτων καλείται “περιοχή αποτυπωμάτων” και καλύπτει συχνότητες από  $1200\text{ cm}^{-1}$  έως  $600\text{ cm}^{-1}$ . Η ακριβής ερμηνεία των φασμάτων στην περιοχή είναι σπάνια, λόγω της πολυπλοκότητάς τους. Ωστόσο, είναι πολλές οι ενώσεις, που παρουσιάζουν μοναδικές ζώνες απορρόφησης στην περιοχή αυτή, γεγονός ιδιαίτερα σημαντικό για την τελική ταυτοποίησή τους. [61]

Για μετρήσεις απορρόφησης υπερύθρου διατίθενται τρία είδη οργάνων, τα όργανα διασποράς, μετασχηματισμού Fourier (FT) και μη διασπείροντα φωτόμετρα (χρησιμοποιούν φίλτρα). Η φασματοσκοπία FTIR προτιμάται, έναντι των μεθόδων διασποράς ή φίλτρου, για την ανάλυση του φάσματος IR, καθώς αποτελεί μια μη καταστροφική τεχνική, παρέχει μια ακριβή μέθοδο μέτρησης, που δεν απαιτεί εξωτερική βαθμονόμηση και έχει γρήγορη ταχύτητα σάρωσης. Επίσης, αυξάνει την ευαισθησία, καθώς έχει πολύ καλό λόγο σήματος-προς-θόρυβο. Τέλος, παρουσιάζει μεγαλύτερη οπτική απόδοση και είναι μηχανικά απλή, αφού διαθέτει μόνο ένα κινούμενο μέρος. [61,64]

Υπάρχουν τρία βασικά στοιχεία σε ένα φασματομέτρο FT: μια πηγή ακτινοβολίας, ένα συμβολόμετρο και ένας ανιχνευτής. Το συμβολόμετρο διαιρεί δέσμες ακτινοβολίας, δημιουργεί μια διαφορά οπτικής διαδρομής μεταξύ των δεσμών και παράγει σήματα παρεμβολής, που μετρώνται ως συνάρτηση της διαφοράς οπτικής διαδρομής από τον ανιχνευτή. Το συμβολόμετρο παράγει σήματα παρεμβολής, τα οποία περιέχουν φασματική πληροφορία IR, η οποία με τη σειρά της παράγεται μετά τη διέλευση από το δείγμα. Το πλέον προτιμώμενο συμβολόμετρο είναι το συμβολόμετρο Michelson (Εικόνα 34), το οποίο αποτελείται από τρία ενεργά στοιχεία: ένα κινούμενο κάτοπτρο, ένα σταθεροποιητή κάτοπτρο και ένα διαχωριστή δέσμης. Τα δύο κάτοπτρα είναι κάθετα μεταξύ τους. Η ακτινοβολία από την πηγή IR συγκεντρώνεται, κατευθύνεται στο συμβολόμετρο και προσπίπτει στο διαχωριστή δέσμης. [64]



*Εικόνα 34. Σχηματική αναπαράσταση ενός συμβολόμετρου Michelson, που χρησιμοποιείται στα σύγχρονα όργανα FTIR.*



## 2. ΠΕΙΡΑΜΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 2.2. Όργανα και συσκευές

Ο εξοπλισμός, τα όργανα και οι συσκευές, που χρησιμοποιήθηκαν κατά την πραγματοποίηση των αντιδράσεων και τον έλεγχο της πορείας τους, την επεξεργασία των τελικών προϊόντων, τον έλεγχο της καθαρότητας τους, καθώς και τη μελέτη των ιδιοτήτων τους, παρουσιάζονται στην παρούσα παράγραφο.

Η παρακολούθηση της πορείας των αντιδράσεων, αλλά και ο έλεγχος της καθαρότητας όλων των προϊόντων, πραγματοποιήθηκε με τη χρήση χρωματογραφίας λεπτής στιβάδας (Thin Layer Chromatography, TLC) σε πλάκες αλουμινίου, επιστρωμένες με Silica gel F254 της εταιρίας Merck και σε διάφορες αναλογίες συστήματος διαλυτών PE/EtOAc (πετρελαϊκός αιθέρας/οξικός αιθυλεστέρας). Οι κηλίδες των χρωματογραφημάτων TLC παρατηρήθηκαν, στο ορατό φως, υπό τη λάμπα υπεριώδους (UV) ακτινοβολίας στα 254 nm, καθώς και με εμποτισμό σε διάλυμα φωσφομολυβδαινικού οξέος (PMA) αναλογίας 1:2 (αιθανολικό διάλυμα PMA 7% : EtOH).

Για την παραγωγή αντιδράσεων με τη βοήθεια υπερήχων, χρησιμοποιήθηκε η συσκευή υπερήχων probe "Vibra - Cell VCX 750" (κατασκευαστής Sonics and Materials Inc) του εργαστηρίου Οργανικής Χημείας.

Ο χαρακτηρισμός των μορίων που συντέθηκαν και ο έλεγχος της καθαρότητάς τους πραγματοποιήθηκαν μέσω φασματοσκοπίας Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού  $^1\text{H}$  NMR και  $^{13}\text{C}$  NMR. Η καταγραφή των φασμάτων  $^1\text{H}$  (πρωτονίου) και  $^{13}\text{C}$  (άνθρακα) έγινε μέσω των οργάνων Varian Gemini 300 MHz και 600 MHz του Εθνικού Ιδρύματος Ερευνών. Ως διαλύτες χρησιμοποιήθηκαν το δευτεριωμένο διμεθυλοσουλφοξείδιο (DMSO,  $d_6$ ) και το δευτεριωμένο χλωροφόρμιο ( $\text{CDCl}_3$ ,  $d_1$ ). Οι τιμές των χημικών μετατοπίσεων δίνονται σε [ppm], ενώ οι τιμές των σταθερών συζεύξεων (J) σε [Hz]. Οι πολλαπλότητες των σημάτων στα φάσματα  $^1\text{H}$  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)
- **td** (triplets of doublet, διπλό τριπλών)
- **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  $\text{cm}^{-1}$ .

Οι μετρήσεις των τιμών pH πραγματοποιήθηκαν με το όργανο “744 pH Meter” (κατασκευαστής Metrohm), τα υγρά διαλύματα, που βρίσκονταν σε vials, αναμίχθηκαν με χρήση 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).

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”.

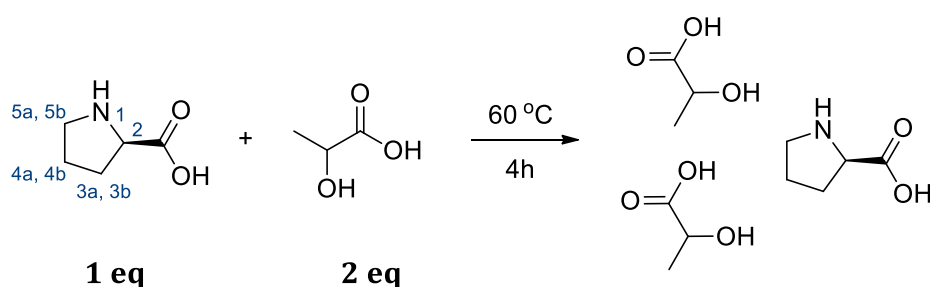
## **2.3. Συνθετική πορεία**

### **2.3.2. Γενική μέθοδος σύνθεσης NaDESS**

Για την παρασκευή των ευθέως ευτηκτικών διαλυτών, αρχικά επιλέχθηκαν οι χημικές ουσίες που θα χρησιμοποιούνταν ως HBD και HBA και αφού υπολογίστηκαν οι αναγκαίες ποσότητες, ώστε να επιτευχθεί η επιθυμητή αναλογία τους, ζυγίστηκαν/ογκομετρήθηκαν με τη χρήση αναλυτικού ζυγού/πιπέτας και μεταφέρθηκαν σε προζυγισμένη σφαιρική φιάλη. Ακολουθώντας, το μείγμα αφέθηκε σε ανάδευση στους 60°C, έως ότου να σχηματιστεί ένα διαυγές υγρό. Ο διαλύτης παραλήφθηκε χωρίς περεταίρω επεξεργασία και χρησιμοποιήθηκε απευθείας σε αντιδράσεις.

#### **2.3.2.5. Σύνθεση του NaDES Προλίνη – Γαλακτικό οξύ – Νερό**

Για τη σύνθεση του NaDES προλίνη – γαλακτικό οξύ – νερό ([Εικόνα 35](#)) ακολουθήθηκε η γενική μέθοδος σύνθεσης NaDESS, η οποία περιγράφεται στην [Παράγραφο 2.2.1.](#), με την προλίνη να είναι ο HBA και το γαλακτικό οξύ ο HBD. Οι δύο ουσίες αναμίχθηκαν σε αναλογία 1:2, με το νερό που εμφανίζεται στο διάλυτη να προέρχεται από το υδατικό διάλυμα γαλακτικού οξέος (περιεκτικότητας 80% w/w) που χρησιμοποιήθηκε. Οι ποσότητες των ουσιών που χρησιμοποιήθηκαν αναφέρονται στον [Πίνακα 2.](#)



Εικόνα 35. Αντίδραση σύνθεσης του NaDES προλίνη - γαλακτικό οξύ - νερό (1:2)

Πίνακας 2. Οι ποσότητες αντιδραστηρίων, που χρησιμοποιήθηκαν για τη σύνθεση του NaDES προλίνη - γαλακτικό οξύ - νερό (1:2)

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

#### Αποτίμηση φάσματος $^1\text{H}$ NMR

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO, d 6 )  $\delta$  (ppm) 6.196 (brs, 6H, 5x-OH, 1x -NH), 4.015 (q, J = 6,6 Hz, 2H, 2x -CH-, D,L-Lactic acid), 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), 1.829-1.774 (m, 1H, H-4a), 1.774-1.716 (m, 1H, H-4b), 1.210 (d, J = 7,2 Hz, 6H, 2x -CH 3 , D,L-Lactic)

#### Αποτίμηση φάσματος $^{13}\text{C}$ NMR

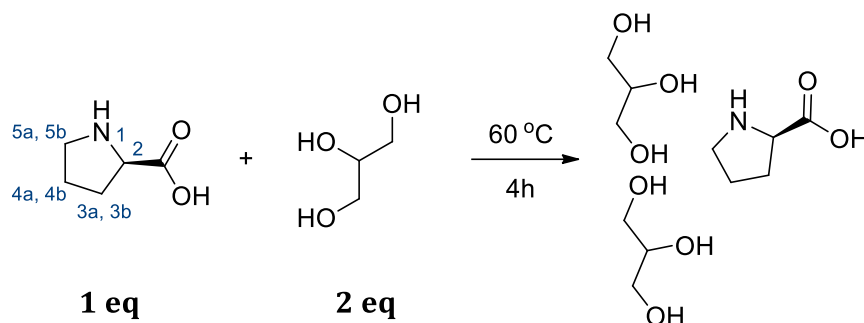
$^{13}\text{C}$  NMR (600 MHz, DMSO, d6)  $\delta$  (ppm) 176.669, 171.132, 66.007, 60.407, 45.283, 28.966, 23.855, 20.648

#### Αποτίμηση φάσματος FTIR

IR  $\nu_{\text{max}}$  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)  $\text{cm}^{-1}$

### 2.3.2.6. Σύνθεση του NaDES Προλίνη – Γλυκερόλη

Για τη σύνθεση του NaDES προλίνη – γλυκερόλη (Εικόνα 36) ακολουθήθηκε η γενική μέθοδος σύνθεσης NaDESs, η οποία περιγράφεται στην [Παράγραφο 2.2.1.](#), με την προλίνη να είναι ο HBA και τη γλυκερόλη ο HBD. Οι δύο ουσίες αναμίχθηκαν σε αναλογία 1:2 και οι ποσότητες τους αναφέρονται στον [Πίνακα 3.](#)



Εικόνα 36. Αντίδραση σύνθεσης του NaDES προλίνη – γλυκερόλη (1:2)

Πίνακας 3. Οι ποσότητες αντιδραστηρίων, που χρησιμοποιήθηκαν για τη σύνθεση του NaDES προλίνη – γλυκερόλη (1:2)

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

#### Αποτίμηση φάσματος $^1\text{H}$ NMR

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO, d6)  $\delta$  (ppm) 4.516 (brs, 5H, 4× -OH, NH), 3.696 (t, J= 6 Hz, 1H, H-2), 3.435 – 3.398 (m, 2H, 2× -CH-, L-Proline), 3.368-3.341 (m, 4H, 2× -CH<sub>2</sub>-, L-Proline), 3.291-3.264 (m, 4H, 2× -CH<sub>2</sub>-, L-Proline), 3.217-3.176 (m, 1H, H-5a), 3.051 – 3.007 (m, 1H, H-5b), 2.063 – 2.002 (m, 1H, H-3a), 1.937 – 1.884 (m, 1H, H-3b), 1.818 – 1.750 (m, 1H, H-4a), 1.731 – 1.660 (m, 1H, H-4b)

#### Αποτίμηση φάσματος $^{13}\text{C}$ NMR

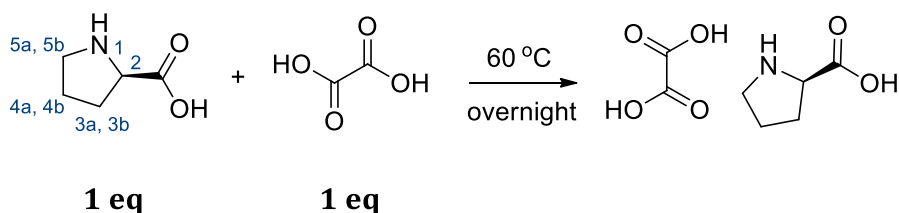
$^{13}\text{C}$  NMR (600 MHz, DMSO, d6)  $\delta$  (ppm) 170.219, 72.577, 63.116, 60.672, 45.221, 29.009, 23.914

### Αποτίμηση φάσματος FTIR

**IR**  $\nu_{\max}$  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)  $\text{cm}^{-1}$

### 2.3.2.7. Σύνθεση του NaDES Προλίνη - Οξαλικό Οξύ

Για τη σύνθεση του NaDES προλίνη - οξαλικό οξύ (Εικόνα 37) ακολουθήθηκε η γενική μέθοδος σύνθεσης NaDESS, η οποία περιγράφεται στην Παράγραφο 2.2.1., με την προλίνη να είναι ο HBA και το οξαλικό οξύ ο HBD. Οι δύο ουσίες αναμίχθηκαν σε αναλογία 1:1 και οι ποσότητες τους αναφέρονται στον Πίνακα 4.



Εικόνα 37. Αντίδραση σύνθεσης του NaDES προλίνη - οξαλικό οξύ (1:1)

Πίνακας 4. Οι ποσότητες αντιδραστηρίων, που χρησιμοποιήθηκαν για τη σύνθεση του NaDES προλίνη - οξαλικό οξύ (1:1)

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

### Αποτίμηση φάσματος $^1\text{H}$ NMR

**$^1\text{H}$  NMR** (600 MHz, DMSO,  $d_6$ )  $\delta$  (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), 1.877 – 1.769 (m, 2H, H-4)

### Αποτίμηση φάσματος $^{13}\text{C}$ NMR

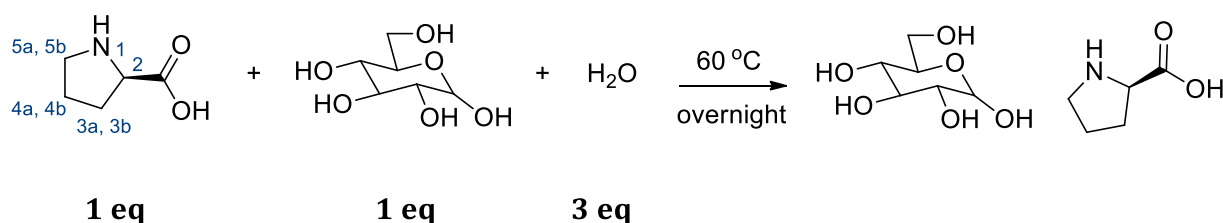
**$^{13}\text{C}$  NMR** (600 MHz, DMSO,  $d_6$ )  $\delta$  (ppm) 171.025, 164.349, 59.562, 45.254, 28.563, 23.548

### Αποτίμηση φάσματος FTIR

**IR**  $\nu_{\max}$  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)  $\text{cm}^{-1}$

#### 2.3.2.8. Σύνθεση του NaDES Προλίνη - Γλυκόζη - Νερό

Για τη σύνθεση του NaDES προλίνη - γλυκόζη - νερό (Εικόνα 38) ακολουθήθηκε η γενική μέθοδος σύνθεσης NaDESS, η οποία περιγράφεται στην Παράγραφο 2.2.1., με την προλίνη να είναι ο HBA και τη γλυκόζη ο HBD. Οι δύο ουσίες αναμίχθηκαν μεταξύ τους και ακολούθως προστέθηκε νερό σε αναλογία 1:1:3. Οι ποσότητες των αντιδρώντων αναφέρονται στον Πίνακα 5.



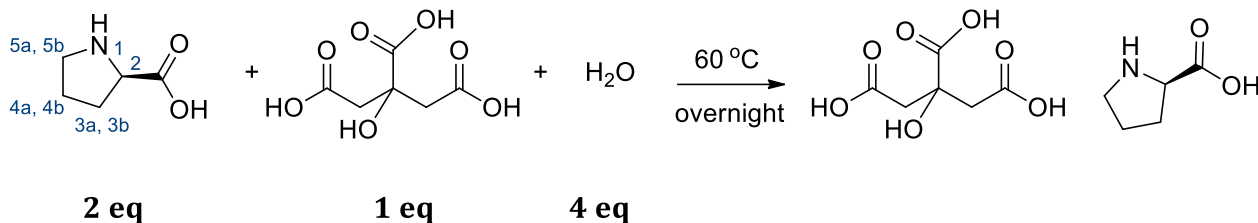
*Εικόνα 38. Αντίδραση σύνθεσης του NaDES προλίνη - γλυκόζη - νερό (1:1:3)*

*Πίνακας 5. Οι ποσότητες αντιδραστηρίων, που χρησιμοποιήθηκαν για τη σύνθεση του NaDES προλίνη - γλυκόζη - νερό (1:1:3)*

	Προλίνη	Γλυκερόλη	Νερό
Γραμμομοριακή αναλογία	1 eq	1 eq	3 eq
MW [g/mol]	115.13	180.156	18
Ποσότητα [g]	0.5	0.7824	0.234 (234 $\mu$ L)
mmol	4.34	4.34	13.0

#### 2.3.2.9. Σύνθεση του NaDES Προλίνη - Κιτρικό Οξύ - Νερό

Για τη σύνθεση του NaDES προλίνη - κιτρικό οξύ - νερό (Εικόνα 39) ακολουθήθηκε η γενική μέθοδος σύνθεσης NaDESS, η οποία περιγράφεται στην Παράγραφο 2.2.1., με την προλίνη να είναι ο HBA και το κιτρικό οξύ ο HBD. Οι δύο ουσίες αναμίχθηκαν μεταξύ τους και ακολούθως προστέθηκε νερό σε αναλογία 2:1:4. Οι ποσότητες των αντιδρώντων αναφέρονται στον Πίνακα 6.



*Εικόνα 39. Αντίδραση σύνθεσης του NaDES προλίνη - γλυκόζη - νερό (1:1:3)*

*Πίνακας 6. Οι ποσότητες αντιδραστηρίων, που χρησιμοποιήθηκαν για τη σύνθεση του NaDES προλίνη - κιτρικό οξύ - νερό (2:1:4)*

	Προλίνη	Κιτρικό οξύ	Νερό
<b>Γραμμομοριακή αναλογία</b>	2 eq	1 eq	4 eq
<b>MW [g/mol]</b>	115.13	192.43	18
<b>Ποσότητα [g]</b>	0.5	0.7824	0.1563 (156.3μL)
<b>mmol</b>	4.34	2.17	8.69

### 2.3.2.10. Χαρακτηρισμός των NaDESs

Μετά τη σύνθεση των παραπάνω NaDESs ακολούθησε οι μέτρηση των φυσικοχημικών χαρακτηριστικών τους και συγκεκριμένα του pH, της πολικότητας και του ιξώδους στους 25°C, καθώς οι ιδιότητες αυτές είναι καθοριστικής σημασίας για τη δράση τους ως διαλύτες. Παράλληλα, τα ίδια φυσικοχημικά χαρακτηριστικά μετρήθηκαν, τόσο για το νερό, όσο και για την αιθανόλη, έτσι ώστε να συγκριθούν με τα αντίστοιχα των NaDESs.

#### pH

Αρχικά, πριν τη μέτρηση του pH, το πεχάμετρο βαθμονομήθηκε 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 και να καταγραφεί.

#### Πολικότητα

Η μέτρηση της πολικότητας των NaDESs, πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο του διαλυτοχρωμισμού (solvatochromism), δηλαδή του φαινομένου που παρατηρείται, όταν το χρώμα που οφείλεται σε μια διαλυμένη ουσία είναι διαφορετικό στην περίπτωση που η ουσία αυτή διαλύεται σε διαφορετικούς διαλύτες. Στη συγκεκριμένη περίπτωση, η ουσία που χρησιμοποιήθηκε ονομάζεται 'ερυθρό του Νείλου' και



επιλέχθηκε λόγω της ευρείας εφαρμογής της στη μελέτη της επίδρασης της δομής των DESs στην πολικότητά τους.

Αρχικά, ο διαλυτοχρωμικός ανιχνευτής διαλύθηκε σε απόλυτη αιθανόλη, με τελική συγκέντρωση 0.1 mM. Έπειτα προστέθηκε κατάλληλη ποσότητα από το NaDES (~2 mL) σε κυψελίδα 1 mm και μετρήθηκε η απορρόφησή του με φασματοφωτόμετρο UV – Vis στα 400 – 700 nm (τυφλό δείγμα). Στη συνέχεια, προστέθηκε στο διαλύτη κατάλληλη ποσότητα από το διαλυτοχρωμικό ανιχνευτή (30 – 70  $\mu$ L), ακολούθησε πολύ καλή ανάδευση του μίγματος και τελικά μετρήθηκε η μέγιστη απορρόφησή του ( $\lambda_{max}$ ) στα 400 – 700 nm μέσω φασματοφωτομέτρου UV-Vis. Αυτή η τιμή του  $\lambda_{max}$  χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό της ενέργειας μοριακής μεταβίβασης,  $E_{NR}$ , με βάση την ακόλουθη εξίσωση:<sup>[65,66]</sup>

$$E_{NR} [kcal \cdot mol^{-1}] = \frac{28591}{\lambda_{max}} \quad (1)$$

Οι διαλύτες που χαρακτηρίζονται από υψηλή πολικότητα, οδηγούν σε υψηλότερες τιμές  $\lambda_{max}$  της βαφής, συνεπώς χαμηλότερες τιμές  $E_{NR}$ .

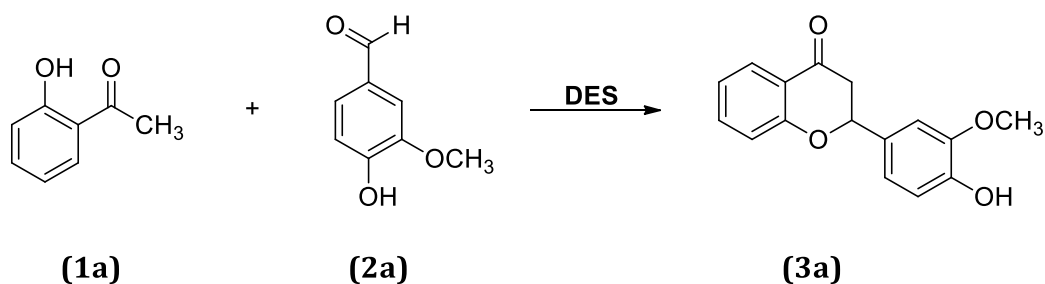
### Ιξώδες

Για τη μέτρηση του ιξώδους, χρησιμοποιήθηκαν 6.7 mL από κάθε NaDES, επιλέγοντας κάθε φορά την κατάλληλη ταχύτητα περιστροφής του ταρακτρου του ιξωδομέτρου. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν σε θερμοκρασία 25°C.

### **2.3.3. Ανάπτυξη μεθοδολογίας σύνθεσης φλαβανόνων με συμπύκνωση Claisen – Schmidt**

#### **2.3.3.5. Αντίδραση – μοντέλο**

Με σκοπό την ανάπτυξη μεθοδολογίας σύνθεσης φλαβανόνων με συμπύκνωση Claisen – Schmidt, θεωρήθηκε ως αντίδραση – μοντέλο η εξής:



όπου **(1a)**: 2'-hydroxyacetophenone, **(2a)**: vanillin και **(3a)**: 2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)chroman-4-one. Η αντίδραση – μοντέλο πραγματοποιήθηκε με αναλογία των αντιδρώντων 1:1 και μελετήθηκε η επίδραση των διαφορετικών διαλυτών, καθώς και του διαφορετικού τρόπου θέρμανσης (συμβατική θέρμανση και θέρμανση μέσω υπερήχων) στην απόδοση της αντίδρασης.

### 2.3.3.6. Πραγματοποίηση αντίδρασης μέσω συμβατικής θέρμανσης

Χρησιμοποιήθηκαν οι ποσότητες των αντιδρώντων που παρουσιάζονται στον Πίνακα 7 και περίπου 1g του επιθυμητού διαλύτη NaDES.

*Πίνακας 7. Οι ποσότητες αντιδραστηρίων, που χρησιμοποιήθηκαν για την πραγματοποίηση της αντίδρασης – μοντέλο μέσω συμβατικής θέρμανσης*

	<b>2'-hydroxyacetophenone</b>	<b>Vanillin</b>
<b>Γραμμομοριακή αναλογία</b>	1 eq	1eq
<b>MW [g/mol]</b>	136.15	152.15
<b>Ποσότητα [g]</b>	0.1000 (88.4μL)*	0.1118
<b>mmol</b>	0.7345	0.7345

\* Επειδή 2'-hydroxyacetophenone ήταν σε υγρή μορφή, ο όγκος που χρησιμοποιήθηκε υπολογίστηκε μέσω της πυκνότητας της (d=1.1309 g/mL).

Για την πραγματοποίηση της αντίδρασης – μοντέλο μέσω συμβατικής θέρμανσης, τοποθετήθηκαν, σε σφαιρική φιάλη, οι κατάλληλες ποσότητες 2'-υδροξυακετοφαινόνης (1a) (με χρήση πιπέτας) και βανιλίνης (2a), καθώς και ~1g του επιθυμητού NaDES. Ακολούθως, η σφαιρική βυθίστηκε σε ελαιόλουτρο, στους 60°C υπό συνεχή ανάδευση με μαγνητάκι και αναρροή (reflux), σε αδρανή ατμόσφαιρα (με αέριο N<sub>2</sub>), για περίπου 24 ώρες. Η παρακολούθηση της πορείας της αντίδρασης, καθώς και ο έλεγχος της καθαρότητας του προϊόντος πραγματοποιήθηκε με TLC (με αναλογία διαλυτών PE:EtOAc 8:2). Μετά το πέρας της αντίδρασης, προστέθηκε μικρή ποσότητα απιονισμένου νερού και :

(α) ακολουθείται εκχύλιση τρεις φορές με οξικό αιθυλεστέρα (EtOAc). Συλλέγεται η οργανική φάση, η οποία ξηραίνεται με NaSO<sub>4</sub> και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση προς παραλαβή του προϊόντος σε μορφή ελαίου.

(β) Παρατηρείται καταβύθιση στερεού προϊόντος, το οποίο παραλαμβάνεται μέσω διήθησης υπό κενό και ξήρανσης με την μορφή σκόνης.

Με βάση την πειραματική διαδικασία αυτή παρατηρήθηκε, ότι τη μεγαλύτερη απόδοση είχε η αντίδραση στην οποία ως διαλύτης χρησιμοποιήθηκε ο NaDES προλίνη – γλυκερόλη (1:2). Για το λόγο αυτό, η μελέτη της επίδρασης του τρόπου θέρμανσης

στην απόδοση της αντίδρασης-μοντέλο πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας αποκλειστικά το συγκεκριμένο διαλύτη.

### 2.3.3.7. Πραγματοποίηση της αντίδρασης με χρήση υπερήχων

Για την πραγματοποίηση της αντίδρασης - μοντέλο με χρήση υπερήχων, χρησιμοποιήθηκαν περίπου 1.5g NaDES προλίνη - γλυκερόλη (1:2) και οι ποσότητες των αντιδρώντων που παρουσιάζονται στον [Πίνακα 8](#).

*Πίνακας 8. Οι ποσότητες αντιδραστηρίων, που χρησιμοποιήθηκαν για την πραγματοποίηση της αντίδρασης - μοντέλο με χρήση υπερήχων*

	<b>2'-hydroxyacetophenone</b>	<b>Vanillin</b>
<b>Γραμμομοριακή αναλογία</b>	1 eq	1eq
<b>MW [g/mol]</b>	136.15	152.15
<b>Ποσότητα [g]</b>	0.1000 (88.4μL)	0.1118
<b>mmol</b>	0.7345	0.7345

Σε προζυγισμένο vial (10mL) τοποθετήθηκαν οι κατάλληλες ποσότητες 2'-υδροξυακετοφαινόνης (1a) (με χρήση πιπέτας) και βανιλίνης (2a), καθώς και ~1.5g διαλύτη. Ακολούθως, πριν τεθεί σε λειτουργία η συσκευή υπερήχων ορίστηκαν οι εξής παράμετροι:

- Ισχύς: 30%
- Χρόνος αντίδρασης: 2 x 15 min
- Παλμός: 9s on, 2s off

Έπειτα το vial τοποθετήθηκε μέσα σε παγόλουτρο, για να προστατευτεί από την απότομη μεταβολή (αύξηση) της θερμοκρασίας, κατά τη λειτουργία των υπερήχων. Η παρακολούθηση της πορείας της αντίδρασης, καθώς και ο έλεγχος της καθαρότητας του προϊόντος πραγματοποιήθηκε με TLC (με αναλογία διαλυτών PE:EtOAc 8:2). Αφού απομακρύνθηκε το vial από τους υπερήχους, προστέθηκε μικρή ποσότητα απιονισμένου νερού προκειμένου να σταματήσει η αντίδραση. Μετά από την προσθήκη νερού το προϊόν παραλήφθηκε μέσω εκχύλισης ([Παράγραφος 2.2.2.2 \(α\)](#)) και εκπλύσεων με διαιθυλεθέρα (Et<sub>2</sub>O).

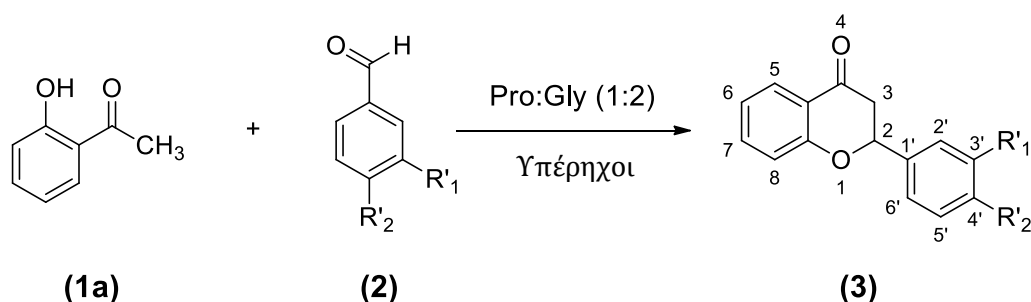
### 2.3.3.8. Επιλογή βέλτιστων συνθηκών

Παρατηρήθηκε ότι, με τη χρήση υπερήχων για την διεξαγωγή της αντίδρασης – μοντέλο, ο χρόνος αντίδρασης μειώθηκε σε μεγάλο βαθμό (από ώρες, σε λεπτά), σε σχέση με τη συμβατική θέρμανση. Συνεπώς, ως βέλτιστες συνθήκες πραγματοποίησης της αντίδρασης σύνθεσης φλαβονών, μέσω της συμπύκνωσης Claisen - Schmidt, επιλέχθηκαν αυτές στις οποίες χρησιμοποιούνται ο NaDES προλίνη – γλυκερόλη (1:2) ως διαλύτης (και καταλύτης) και οι υπέρηχοι ως τεχνική θέρμανσης με αναλογία αντιδρώντων 1:1.

### 2.3.4. Ανακύκλωση και επαναχρησιμοποίηση διαλύτη

Επιπλέον δοκιμάστηκε η ανακύκλωση και επαναχρησιμοποίηση του διαλύτη προλίνη – γλυκερόλη (1:2), μέσω της αντίδρασης – μοντέλο, προκειμένου να ενισχυθεί ο “πράσινος” χαρακτήρας της διεργασίας. Για την διεξαγωγή της αντίδρασης χρησιμοποιήθηκαν οι βέλτιστες συνθήκες ([Παράγραφος 2.2.2.4](#)) και ως τεχνική θέρμανσης οι υπέρηχοι ([Παράγραφος 2.2.2.3](#)). Συγκεκριμένα, μετά την εκχύλιση του προϊόντος της αντίδρασης, η υδατική φάση που συλλέχθηκε, τοποθετήθηκε σε vial (των 10mL), εξατμίστηκε και τοποθετήθηκε στον ξηραντήρα. Ακολούθως, πρώτου επαναληφθεί εκ νέου η αντίδραση αυτή, ζυγίστηκε η ποσότητα του NaDES που ανακτήθηκε και με βάση την τιμή αυτή, υπολογίστηκαν οι απαιτούμενες ποσότητες αντιδρώντων για την επόμενη αντίδραση, έτσι ώστε η αναλογία mol αντιδρώντων/g NaDES να διατηρείται σταθερή. Αυτή η διαδικασία ανακύκλωσης και επαναχρησιμοποίησης του NaDES, πραγματοποιήθηκε συνολικά 4 φορές.

### 2.3.5. Αντίδραση Claisen – Schmidt προς σχηματισμό φλαβονών

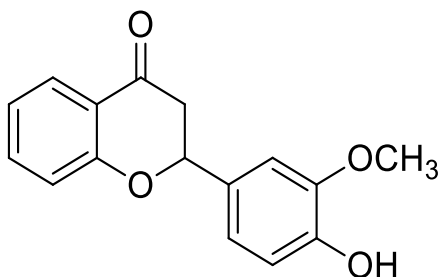


R'1 = -OCH<sub>3</sub>, R'2 = -OH

*Εικόνα 40. Γενική μορφή της αντίδρασης σύνθεσης φλαβονών με συμπύκνωση Claisen – Schmidt, χρησιμοποιώντας τις βέλτιστες συνθήκες*

Παρακάτω φαίνεται η φλαβανόνη που συντέθηκε εφαρμόζοντας την αντίδραση της [Εικόνας 40](#), η αποτίμηση το <sup>1</sup>H NMR φάσμα της, καθώς και το Μοριακό Βάρος της:

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



Απόδοση αντίδρασης: 63% (124,3 mg)  
 Μοριακός τύπος: C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>  
 Μοριακό Βάρος: 270.28 g/mol

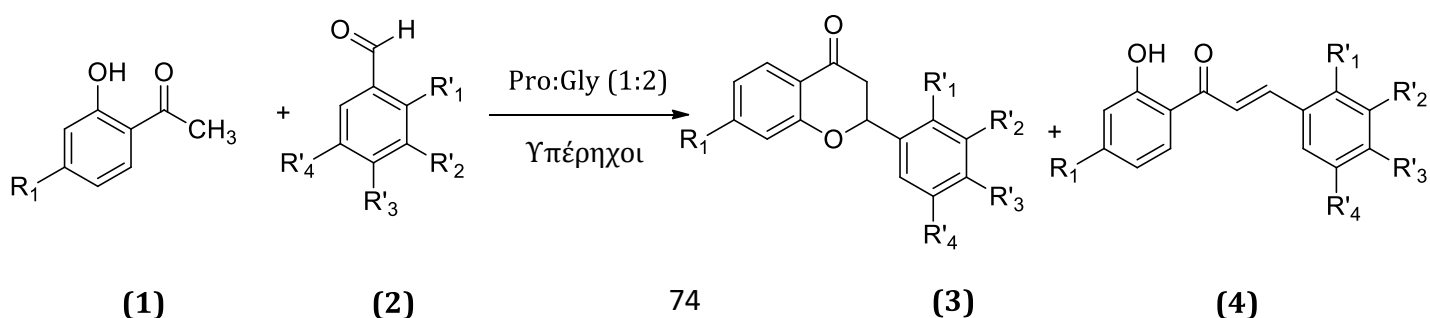
Η σύνθεση της ένωσης **(3a)** πραγματοποιήθηκε με τη βελτιστοποιημένη μέθοδο που αναφέρεται παραπάνω. Στο vial προστέθηκαν 0.73 mmol (0.1g) 2'-υδροξυακετοφαινονης (**1a**), 0.73 mmol (0.1118g) βανιλίνης (**2a**) και περίπου 1.5g NaDES προλίνη - γλυκερόλη (1:2). Το μίγμα ακτινοβολήθηκε με υπερήχους για 30min. Το προϊόν μετά από εκχύλιση με EtOAc λήφθηκε ως κόκκινο έλαιο. Πραγματοποιήθηκε έκπλυση με διαιθυλεθέρα και το τελικό προϊόν παραλήφθηκε καθαρό μετά από διήθηση, ως κόκκινο στερεό.

#### Αποτίμηση φάσματος <sup>1</sup>H NMR

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, d<sub>1</sub>) δ (ppm) 7.936 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.510 (td, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.069-7.044 (m, 2H, Ar-H), 7.010 (s, 1H, H-2'), 6.981-6.951 (m, 2H, Ar-H), 5.706 (brs, 1H, -OH), 5.410 (dd, J = 13.8, 3 Hz, 1H, H-2), 3.940 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.110 (dd, J = 13.8, 13.2 Hz, 1H, H-3a), 2.870 (dd, J = 16.8, 2.4 Hz, 1H, H-3b)

#### 2.3.6. Αντίδραση Claisen - Schmidt προς σχηματισμό μιγμάτων χαλκονών - φλαβανονών

Εφαρμόζοντας τις βέλτιστες συνθήκες διεξαγωγής της αντίδρασης Claisen - Schmidt προς τον σχηματισμό ενώσεων με διαφορετικούς υποκαταστάτες, παρατηρήθηκε πως η χρήση υδρόξυ- και μεθόξυ- ομάδων σε διαφορετικές θέσεις των αρωματικών δακτυλίων, τόσο της ακετοφαινονής, όσο και της βανζαλδεΐδης, οδήγησε στο σχηματισμό μειγμάτων χαλκονών και φλαβανονών, όπως παρουσιάζεται στην [Εικόνα 41](#).

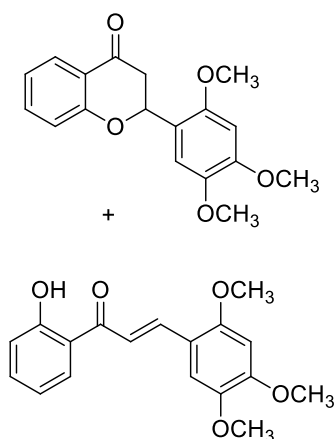


$R_1 = -OH, R'_1 = R'_2 = R'_4 = -OCH_3, R'_3 = -OH, -OCH_3$

**Εικόνα 41. Γενική μορφή της αντίδρασης σύνθεσης μιγμάτων χαλκονών - φλαβονονών με συμπύκνωση Claisen - Schmidt, χρησιμοποιώντας τις βέλτιστες συνθήκες**

Παρακάτω φαίνονται τα μίγματα χαλκονών - φλαβονονών που συντέθηκαν εφαρμόζοντας την αντίδραση της Εικόνας 42, η αποτίμηση των  $^1H$  NMR φασμάτων τους, καθώς και το Μοριακό Βάρος τους:

**(3b)/(4b) 2-(2,4,5-trimethoxyphenyl) chroman-4-one / (E)-1-(2-hydroxyphenyl)-3-(2,4,5-trimethoxyphenyl) prop-2-en-1-one**



Απόδοση ως προς τη (3b): 28% (64.2 mg)

Απόδοση ως προς τη (4b): 16% (36.7mg)

Μοριακός τύπος:  $C_{18}H_{18}O_5$

Μοριακό Βάρος: 314.33 g/mol

Η σύνθεση του μίγματος **(3b)/(4b)** πραγματοποιήθηκε με τη βελτιστοποιημένη μέθοδο που αναφέρεται παραπάνω. Στο vial προστέθηκαν 0.73 mmol (0.1g) 2'-υδροξυ-ακετοφαινονης **(1a)**, 0.73 mmol (0.1440g) 2,4,5-τριμεθοξυ-βενζαλδεΐδης **(2c)** και περίπου 1.5g NaDES προλίνη - γλυκερόλη (1:2). Το μίγμα ακτινοβολήθηκε με υπερήχους για 30min. Τα τελικά προϊόντα μετά από εκχύλιση με EtOAc και τη χρήση χρωματογραφικής στήλης με σύστημα διαλυτών PE:EtOAc (8.5:1.5) για τον καθαρισμό τους, παραλήφθηκαν ως κόκκινο στερεό **(3b)** και ως πορτοκαλί στερεό **(4b)**.

Αποτίμηση φάσματος  $^1H$  NMR

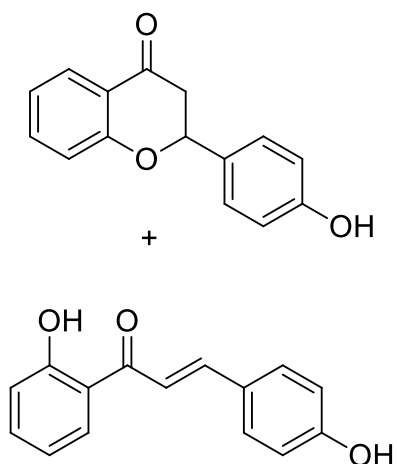
### Φλαβονόνη (3b)

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $d_1$ )  $\delta$  (ppm), 7.939 (dd,  $J = 7.8, 1.2$  Hz, 1H, Ar-H), 7.502 (td,  $J = 8.4, 1.8$  Hz, 1H, Ar-H), 7.148 (s, 1H, Ar-H), 7.079-7.024 (m, 2H, Ar-H), 6.555 (s, 1H, Ar-H), 5.818 (dd,  $J = 12.6, 3.3$  Hz, 1H, H-2), 3.917 (s, 3H,  $-OCH_3$ ), 3.892 (s, 3H,  $-OCH_3$ ), 3.817 (s, 3H,  $-OCH_3$ ), 3.030-2.841 (m, 2H, H-9)

### Χαλκόνη (4b)

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $d_1$ )  $\delta$  (ppm), 13.067 (s, 1H,  $-OH$ -2), 8.220 (d,  $J = 15.6$ , 1H, H-8), 7.930 (dd,  $J = 7.8, 0.9$  Hz, Ar-H), 7.623 (d,  $J = 15.6$ , 1H, H-9), 7.477 (td,  $J = 8.4, 1.5$  Hz, 1H, Ar-H), 7.131 (s, 1H, Ar-H), 7.018 (d,  $J = 7.018$ , 1H, Ar-H), 6.960-6.909 (m, 1H, Ar-H), 6.535 (s, 1H, Ar-H), 3.960 (s, 3H,  $-OCH_3$ ), 3.937 (s, 3H,  $-OCH_3$ ), 3.920 (s, 3H,  $-OCH_3$ )

**(3c)/(4c) 2-(4-hydroxyphenyl)chroman-4-one / (E)-1-(2-hydroxyphenyl)-3-(4-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one**



Απόδοση αντίδρασης: 19% (30.58 mg)

Μοριακός τύπος:  $C_{15}H_{12}O_3$

Μοριακό Βάρος: 240.25 g/mol

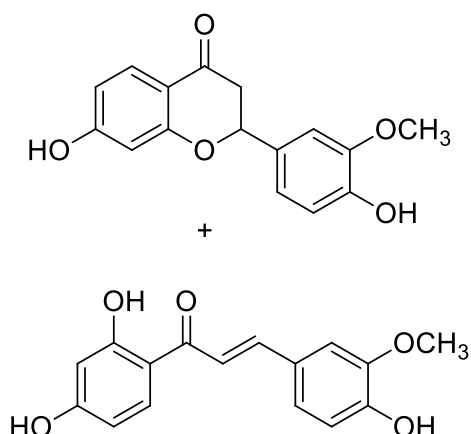
Η σύνθεση του μίγματος **(3c)/(4c)** πραγματοποιήθηκε με τη βελτιστοποιημένη μέθοδο που αναφέρεται παραπάνω. Στο vial προστέθηκαν 0.73 mmol (0.1g) 2'-υδροξυ-ακετοφαινόνης **(1a)**, 0.73 mmol (0.0897g) 4-υδροξυ-βενζαλδεΐδης **(2d)** και περίπου 1.5g NaDES προλίνη - γλυκερόλη (1:2). Το μίγμα ακτινοβολήθηκε με υπερήχους για 30min. Πραγματοποιήθηκε εκχύλιση του προϊόντος με EtOAc και έπειτα ανακρυστάλλωση του με εξάνιο/EtOAc, ώστε να αυξηθεί η καθαρότητα του. Το μίγμα μετά από χρήση χρωματογραφικής στήλης με σύστημα διαλυτών PE:EtOAc (8:2), παραλήφθηκε ως κίτρινο στερεό **(3c)/(4c)**.

Αποτίμηση φάσματος  $^1\text{H NMR}$

**$^1\text{H NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $d_1$ )  $\delta$  (ppm), 12.947(s, 1H, -OH-2, chalcone), 7.953-7.869 (m, 2H, Ar-H), 7.808 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H, Ar-H), 7.602-7.465 (m, 6H, Ar-H), 7.362 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H, Ar-H), 7.053-7.013 (m, 2H, Ar-H), 6.975-6.885 (m, 6H, Ar-H), 6.301 (brs, 1H, -OH), 5.806 (brs, 1H, -H) 5.452 (dd,  $J=2.7, 13.2$  Hz, 1H, H-2, flavanone), 3.112 (dd,  $J = 13.2, 16.8$  Hz, 1H, H-3a, flavanone), 2.870 (dd,  $J = 2.7, 16.8$  Hz, 1H, H-3b, flavanone)



**(3d)/(4d) 7-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)chroman-4-one / (E)-1-(2,4-dihydroxyphenyl)-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)prop-2-en-1-one**



Απόδοση ως προς τη (3d): 45% (82.2 mg)

Απόδοση ως προς τη (4d): 9% (17.4mg)

Μοριακός τύπος:  $C_{16}H_{14}O_5$

Μοριακό Βάρος: 286.28 g/mol

Η σύνθεση του μίγματος **(3d)/(4d)** πραγματοποιήθηκε με τη βελτιστοποιημένη μέθοδο που αναφέρεται παραπάνω. Στο vial προστέθηκαν 0.66 mmol (0.1g) 2',4'-διυδροξυακετοφαινόνης **(1d)**, 0.66 mmol (0.1g) βανιλίνης **(2a)** και περίπου 1.5g NaDES προλίνη - γλυκερόλη (1:2). Το μίγμα ακτινοβολήθηκε με υπερήχους για 30min. Πραγματοποιήθηκε διήθηση του προϊόντος και έπειτα ανακρυστάλλωση του με εξάνιο/EtOAc, ώστε να αυξηθεί η καθαρότητα του. Τα τελικά προϊόντα μετά από χρήση χρωματογραφικής στήλης με σύστημα διαλυτών PE:EtOAc (8:2) για το διαχωρισμό τους, παραλήφθηκαν ως υποκίτρινο στερεό **(3d)** και ως κίτρινο στερεό **(4d)**.

#### Αποτίμηση φάσματος $^1\text{H NMR}$

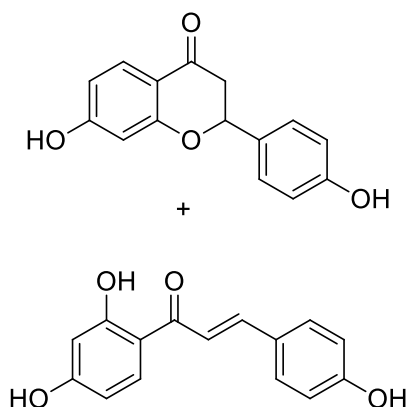
##### **Φλαβανόνη (3d)**

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $d_1$ )  $\delta$  (ppm), 9.122 (brs, 1H, -OH), 7.702-7.633 (m, 3H, Ar-H), 7.100 (s, 1H, Ar-H), 6.905 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H, Ar-H), 6.784 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H, Ar-H), 6.503 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H, -OH-4'), 6.337 (s, 1H, -OH-7), 5.423 (d,  $J=12.9$  Hz, 1H, -OH-4), 3.784 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.176 (t,  $J = 17.1$  Hz, 1H, H-3a), 2.618 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H, H-3b)

##### **Χαλκόνη (4d)**

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $d_1$ )  $\delta$  (ppm), 13.655 (s, 1H, -OH-2), 8.206 (d,  $J=9$  Hz, 1H, H-8), 7.760 (d,  $J=5.4$  Hz, 2H, Ar-H), 7.533 (s, 1H, Ar-H), 7.281 (d,  $J=7.5$  Hz, 1H, H-9), 6.833 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H, Ar-H), 6.419 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H, Ar-H), 6.279 (s, 1H, -OH-4'), 4.200 (brs, 1H, -OH-4), 3.875 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.783 (s, 1H, -OH)

**(3e)/(4e) 7-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chroman-4-one / (E)-1-(2,4-dihydroxyphenyl)-3-(4-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one**



Απόδοση αντίδρασης: 33% (55.8 mg)  
Μοριακός τύπος: C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>  
Μοριακό Βάρος: 256.25 g/mol

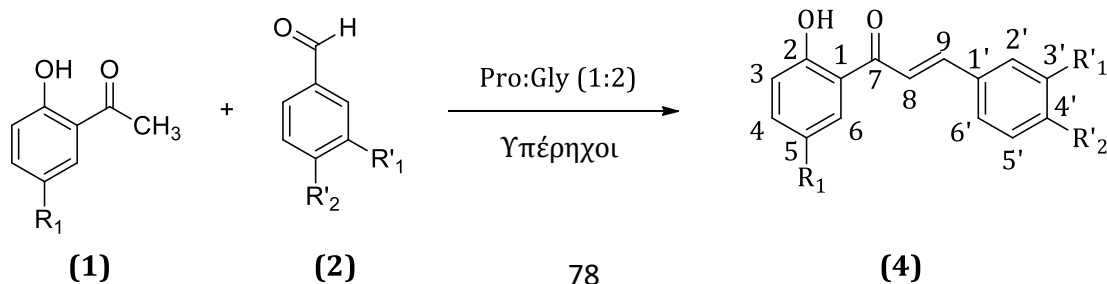
Η σύνθεση του μίγματος **(3e)/(4e)** πραγματοποιήθηκε με τη βελτιστοποιημένη μέθοδο που αναφέρεται παραπάνω. Στο vial προστέθηκαν 0.66 mmol (0.1g) 2',4'-διδροξυ-ακετοφαινονης (**1d**), 0.66 mmol (0.0803g) 4-υδροξυ-βενζαλδεΐδης (**2d**) και περίπου 1.5g NaDES προλίνη - γλυκερόλη (1:2). Το μίγμα ακτινοβολήθηκε με υπέρηχους για 30min και μετά από εκχύλιση με EtOAc, καθώς και τη χρήση χρωματογραφικής στήλης με σύστημα διαλυτών PE:EtOAc (7.5:2.5), παραλήφθηκε ως κίτρινο έλαιο **(3e) / (4e)**.

Αποτίμηση φάσματος <sup>1</sup>H NMR

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, d<sub>1</sub>) δ (ppm), 13.588 (s, 1H, -OH-2, chalcone), 8.155 (d, J=9 Hz, 1H, H-8), 7.759-7.730 (m, 5H, Ar-H), 7.637 (d, J=8.7 Hz, 2H, Ar-H), 7.316 (d, J=8.7 Hz, 3H, Ar-H), 6.834 (d, J=8.7, 2H, Ar-H), 6.780 (d, J=8.4, 2H, Ar-H) 6.495 (dd, J=2.1, 8.7 Hz, 1H, Ar-H), 6.398 (dd, J=2.1, 8.7 Hz, 1H, Ar-H), 6.296 (dd, J=2.1, 15.3 Hz, 2H, Ar-H), 5.431 (dd, J=2.7, 12.7 Hz, 1H, H-2, flavanone), 3.107 (dd, J = 12.6, 16.5 Hz, 1H, H-3a, flavanone), 2.614 (dd, J = 3, 16.8 Hz, 1H, H-3b, flavanone)

**2.3.7. Αντίδραση Claisen - Schmidt προς σχηματισμό χαλκονών**

Εφαρμόζοντας τις βέλτιστες συνθήκες διεξαγωγής της αντίδρασης Claisen - Schmidt προς τον σχηματισμό ενώσεων με διαφορετικούς υποκαταστάτες, παρατηρήθηκε πως η χρήση αλογόνων ως υποκατάστατες στον αρωματικό δακτύλιο της ακετοφαινονής σε συνδυασμό με τη βανιλίνη και ο DES προλίνη - γλυκερόλη, οδήγησε στο σχηματισμό της αντίστοιχης χαλκόνης και όχι φλαβονόνης, ενώ αντίστοιχο αποτέλεσμα παρατηρήθηκε με την χρήση μίας μεθόξυ ομάδας στην θέση 3' του αρωματικού δακτυλίου της βενζαλδεΐδης.

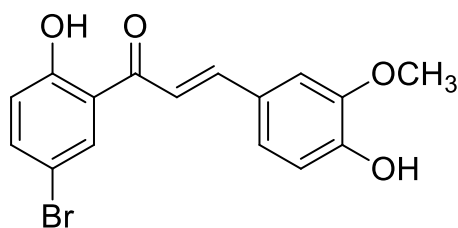


$R_1 = \text{Br, Cl, H}, R'_1 = -\text{OCH}_3, R'_2 = -\text{OH}, -\text{OCH}_3$

**Εικόνα 42. Γενική μορφή της αντίδρασης σύνθεσης χαλκονών με συμπύκνωση Claisen – Schmidt, χρησιμοποιώντας τις βέλτιστες συνθήκες**

Παρακάτω φαίνονται οι χαλκόνες που συντέθηκαν εφαρμόζοντας την αντίδραση της Εικόνας 42, η αποτίμηση των  $^1\text{H}$  NMR φασμάτων τους, καθώς και το Μοριακό Βάρος τους:

**(4a) (E)-1-(3-bromophenyl)-3-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl) prop-2-en-1-one**



Απόδοση αντίδρασης: 30% (42.1 mg)

Μοριακός τύπος:  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BrO}_3$

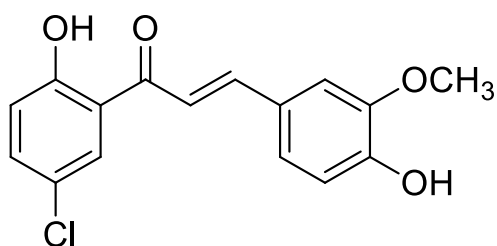
Μοριακό Βάρος: 333.18 g/mol

Η σύνθεση της ένωσης **(4a)** πραγματοποιήθηκε με τη βελτιστοποιημένη μέθοδο που αναφέρεται παραπάνω. Στο vial προστέθηκαν 0.47 mmol (0.1g) 5'-βρομο-2'-υδροξυ-ακετοφαινονης (**1b**), 0.47 mmol (0.0708g) βανιλίνης (**2a**) και περίπου 1.5g NaDES προλίνη – γλυκερόλη (1:2). Το μίγμα ακτινοβολήθηκε με υπερήχους για 30min. Το τελικό προϊόν μετά από εκχύλιση με EtOAc και τη χρήση χρωματογραφικής στήλης με σύστημα διαλυτών PE:EtOAc (8.5:1.5) για τον καθαρισμό του, παραλήφθηκε ως πορτοκαλί στερεό.

Αποτίμηση φάσματος  $^1\text{H}$  NMR

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $d_1$ )  $\delta$  (ppm), 12.905 (s, 1H, -OH-2), 8.013 (s, 1H, Ar-H), 7.905 (d,  $J=15.3$  Hz, 1H, H-8), 7.560(d,  $J=8.4$  Hz 1H, Ar-H), 7.400 (d,  $J=15.6$  Hz, 1H, H-9), 7.279 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H, Ar-H), 7.163 (s, 1H, Ar-H), 6.987 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H, Ar-H), 6.937 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H, Ar-H), 6.005 (brs, 1H, -OH-4'), 4.010 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>)

#### (4f) (E)-1-(3-chlorophenyl)-3-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl) prop-2-en-1-one



Απόδοση αντίδρασης: 24% (40 mg)

Μοριακός τύπος:  $C_{16}H_{13}ClO_3$

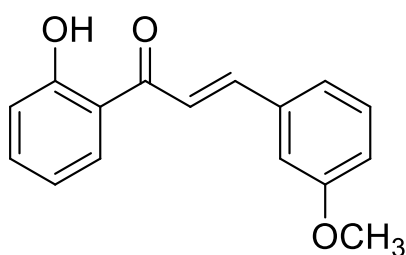
Μοριακό Βάρος: 288.73g/mol

Η σύνθεση της ένωσης **(4f)** πραγματοποιήθηκε με τη βελτιστοποιημένη μέθοδο που αναφέρεται παραπάνω. Στο vial προστέθηκαν 0.59 mmol (0.1g) 5'-χλώρο-2'-υδροξυ-ακετοφαινονης (**1c**), 0.59 mmol (0.0892g) βανιλίνης (**2a**) και περίπου 1.5g NaDES προλίνη - γλυκερόλη (1:2). Το μίγμα ακτινοβολήθηκε με υπερήχους για 30min. Το τελικό προϊόν μετά από εκχύλιση με EtOAc και τη χρήση χρωματογραφικής στήλης με σύστημα διαλυτών PE:EtOAc (8.5:1.5) για τον καθαρισμό του, παραλήφθηκε ως σκούρο πορτοκαλί στερεό.

#### Αποτίμηση φάσματος $^1H$ NMR

$^1H$  NMR (600 MHz,  $CDCl_3$ ,  $d_1$ )  $\delta$  (ppm), 12.855 (s, 1H, -OH-2), 7.899 (d,  $J = 15$  Hz, 1H, H-8), 7.871 (d,  $J=3$  Hz, 1H, Ar-H), 7.431 (dd,  $J=2.4, 9$  Hz, 1H, Ar-H), 7.402 (d,  $J=15$  Hz, 1H, H-9), 7.271 (dd,  $J=1.2, 7.8$  Hz, 1H, Ar-H), 7.159 (d,  $J=1.2$  Hz, 1H, Ar-H), 6.991-6.977 (m, 2H, Ar-H), 6.010 (brs, 1H, -OH-4'), 4.006 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>)

#### (4g) (E)-1-(2-hydroxyphenyl)-3-(3-methoxyphenyl)prop-2-en-1-one



Απόδοση αντίδρασης: 24% (44.4 mg)

Μοριακός τύπος:  $C_{16}H_{14}O_3$

Μοριακό Βάρος: 254.28 g/mol

Η σύνθεση της ένωσης **(4g)** πραγματοποιήθηκε με τη βελτιστοποιημένη μέθοδο που αναφέρεται παραπάνω. Στο vial προστέθηκαν 0.73 mmol (0.1g) 2'-υδροξυ-ακετοφαινονης (**1a**), 0.73 mmol (0.1g) 3-μεθοξυ-βενζαλδεΐδης (**2b**) και περίπου 1.5g NaDES προλίνη - γλυκερόλη (1:2). Το μίγμα ακτινοβολήθηκε με υπερήχους για 30min. Το τελικό προϊόν μετά από εκχύλιση με EtOAc και τη χρήση χρωματογραφικής στήλης με σύστημα διαλυτών PE:EtOAc (9.5:0.5) για τον καθαρισμό του, παραλήφθηκε ως καφέ στερεό.

#### Αποτίμηση φάσματος $^1H$ NMR

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $d_1$ )  $\delta$  (ppm), 12.146 (s, 1H, -OH-2), 7.802 (dd,  $J=1.2, 8.1$  Hz, 2H, Ar-H), 7.490-7.438 (m, 1H, H-8), 7.260-7.199 (m, 1H, H-9), 6.980-6.922 (m, 2H, Ar-H), 6.895-6.830 (m, 2H, Ar-H), 6.755 (dd,  $J=2.1, 8.1$  Hz, 1H, Ar-H), 4.061 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>)

### 3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ - ΣΥΖΗΤΗΣΗ

#### 3.2. Σύνθεση και χαρακτηρισμός των NaDESs

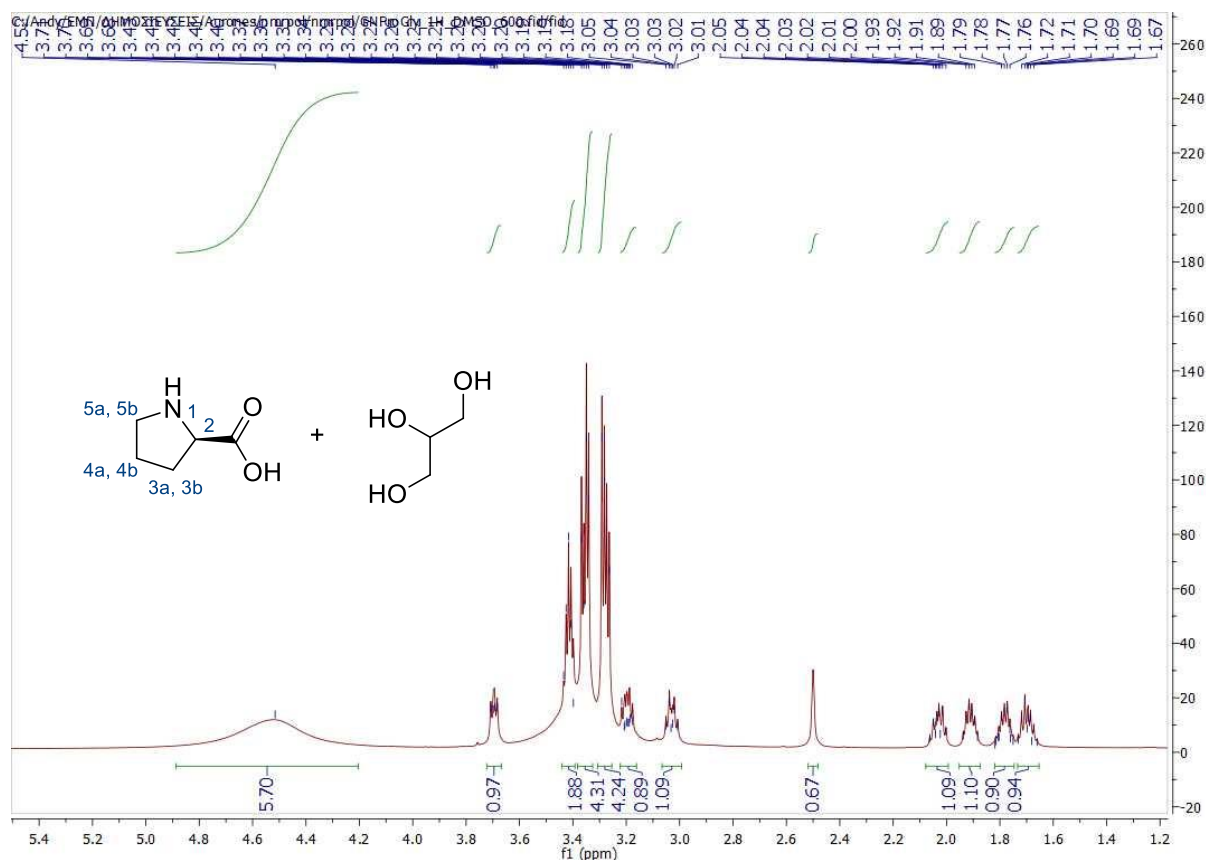
Στον Πίνακα 9, παρουσιάζονται όλοι οι συνδυασμοί χημικών ουσιών (HBAs και HBDs) που δοκιμάστηκαν με σκοπό τη σύνθεση φυσικών βαθέως ευτηκτικών διαλυτών, καθώς και οι γραμμομοριακές αναλογίες των ουσιών αυτών και του νερού (w) σε κάποιες από τις δοκιμές. Επιπλέον αναφέρεται κατά πόσο οι απόπειρες αυτές οδήγησαν ή όχι στην σύνθεση βαθέως ευτυκτικού διαλύτη.

*Πίνακας 9. Οι χημικές ουσίες (HBAs και HBDs) που δοκιμάστηκαν για τη σύνθεση NaDESs και οι γραμμομοριακές αναλογίες αναλογίες*

HBAs	HBDs		Αναλογία	NaDES
L-προλίνη	Γλυκερόλη	-	1:2	✓
L-προλίνη	D-γλυκόζη	-	1:1	X
L-προλίνη	Οξαλικό οξύ	-	1:1	✓
L-προλίνη	DL-μηλικό οξύ	Νερό	1:1:4	X
L-προλίνη	Χλωριούχος χολίνη	-	1:2	X
L-προλίνη	DL-μηλικό οξύ	Νερό	1:3:8	X
L-προλίνη	Γαλακτικό οξύ	Νερό	1:2:2.5	✓
L-προλίνη	Γλυκόζη	Νερό	1:1:3	✓
L-προλίνη	Κιτρικό οξύ	Νερό	2:1:4	✓
Χλωριούχος χολίνη	Γλυκερόλη	-	1:2	✓

Τόσο στο πειραματικό μέρος (Παράγραφος 2.2.1), όσο και στον Πίνακα 9, αναφέρεται η επιτυχής σύνθεση πέντε διαφορετικών NaDES. Η δομή των τριών από αυτούς (Pro:LA:W, Pro:Gly και Pro:Ox), καθώς και η αναλογία των συστατικών τους, επιβεβαιώνονται από τα φάσματα  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR και FTIR. Ενδεικτικά, ακολουθεί η ανάλυση των φασμάτων για το διαλύτη Pro:Gly (1:2) (Εικόνες 43 και 44)

### 3.2.2. Ανάλυση φάσματος $^1\text{H}$ NMR Προλίνη:Γλυκερόλη (1:2)



Εικόνα 43. Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR του NaDES Pro:Gly 1:2 (600 MHz, DMSO,  $d_6$ )

Γενικά, ισχύει ότι στα χαμηλά πεδία ενός φάσματος NMR εμφανίζονται τα πρωτόνια της ένωσης, τα οποία είναι αποπροστατευμένα, λόγω αλληλεπιδράσεων με τα γειτονικά τους πρωτόνια, καθώς και με άλλα μέρη του μορίου. Αντιθέτως, στα υψηλά πεδία του φάσματος εμφανίζονται τα πιο προστατευμένα πρωτόνια.

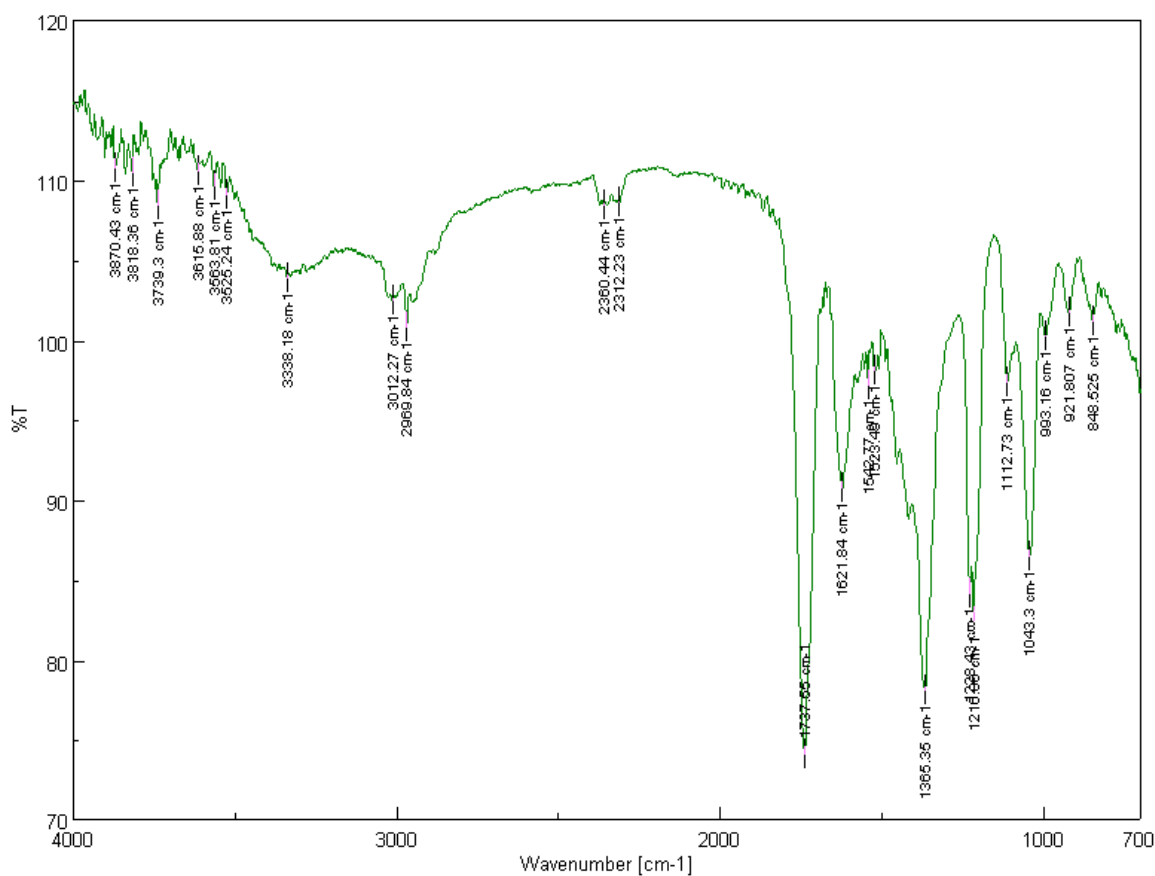
Συγκεκριμένα, στο φάσμα που φαίνεται στην [Εικόνα 43](#) παρατηρείται, ότι στα 4.516 ppm εμφανίζεται μια ευρεία απλή κορυφή, που ολοκληρώνει για 5 πρωτόνια και αντιστοιχεί στο πρωτόνιο που είναι ενωμένο με το άζωτο στον πενταμελή δακτύλιο της προλίνης, καθώς και στα τέσσερα πρωτόνια της γλυκερόλης. Στα 3.696 ppm υπάρχει μια τριπλή κορυφή ( $J=6$  Hz), η οποία ολοκληρώνει για ένα πρωτόνιο, αυτό που βρίσκεται στη θέση 2 του δακτυλίου της προλίνης (H-2). Το πρωτόνιο αυτό είναι πιο αποπροστατευμένο, σε σχέση με τα υπόλοιπα του δακτυλίου της προλίνης, καθώς αλληλεπιδρά με τη γειτονική καρβοξυλομάδα, ενώ παράλληλα βρίσκεται και δίπλα από την αμινομάδα του δακτυλίου. Ακολούθως, στα 3.435 – 3.398 ppm παρουσιάζεται μια πολλαπλή κορυφή, που ολοκληρώνει για δύο πρωτόνια και αντιστοιχεί στις ομάδες -CH- των δύο μορίων γλυκερόλης. Έπειτα εμφανίζονται δύο άλλες πολλαπλές κορυφές σε εύρη 3.368 – 3.341 και 3.291 – 3.264 ppm αντίστοιχα, που ολοκληρώνουν για

τέσσερα πρωτόνια η καθεμία και αντιστοιχούν στις τέσσερις μεθυλενομάδες (-CH<sub>2</sub>-) των μορίων της γλυκερόλης.

Οι άλλες δύο πολλαπλές κορυφές που ακολουθούν, στα εύρη 3.217 – 3.176 και 3.051 – 3.007 , ολοκληρώνουν για δύο πρωτόνια τα οποία αντιστοιχούν στα πρωτόνια H-5a και H-5b του δακτυλίου της προλίνης. Όσον αφορά στα υπόλοιπα πρωτόνια του δακτυλίου της προλίνης, τα H-3a και H-3b, είναι πιο κοντά στην καρβοξυλομάδα του δακτυλίου, σε σύγκριση με τα H-4a και H-4b, γεγονός που καθιστά τα πρώτα πιο απόπροστατευμένα. Επομένως, οι πολλαπλές κορυφές που αντιστοιχούν στα πρωτόνια της θέσης 3 του δακτυλίου εμφανίζονται πρώτες, με εύρη 2.063 – 2.002 και 1.937 – 1.884 ppm (ολοκληρώνουν για ένα πρωτόνιο η καθεμία), ενώ οι δύο πολλαπλές κορυφές που αντιστοιχούν στο πιο προστατευμένα πρωτόνια της θέσης 4 του δακτυλίου, παρατηρούνται στα εύρη 1.815 – 1.750 και 1.731 – 1.660 ppm. Παρατηρείται, ότι τα πρωτόνια του δακτυλίου της προλίνης των θέσεων 3, 4 και 5 εμφανίζονται στο φάσμα με διαφορετικές κορυφές το κάθε ένα, γεγονός το οποίο οφείλεται στο ότι τα πρωτόνια αυτά δεν είναι χημικά ισοδύναμα, καθώς το περιβάλλον του καθενός είναι πολύ διαφορετικό, με αποτέλεσμα να αλληλεπιδρούν μεταξύ τους και να εμφανίζονται με αυτή την μορφή στο φάσμα.



### 3.2.3. Ανάλυση φάσματος FTIR Προλίνη:Γλυκερόλη (1:2)



**Εικόνα 44. Φάσμα FTIR του NaDES Pro:Gly 1:2**

Οι πιο χαρακτηριστικές κορυφές του παραπάνω φάσματος, καθώς και τα είδη των δονήσεων στις οποίες οφείλονται οι κορυφές αυτές, είναι τα εξής:

**3338 cm<sup>-1</sup>:** αποδίδεται στις δονήσεις τάσης των χαρακτηριστικών ομάδων -OH της γλυκερόλης και της χαρακτηριστικής ομάδας -N-H- της προλίνης

**3012 cm<sup>-1</sup>:** αποδίδεται στις δονήσεις τάσης των δεσμών C-H του δακτυλίου της προλίνης και των μορίων της γλυκερόλης

**2969 cm<sup>-1</sup>:** αποδίδεται στις δονήσεις τάσης των δεσμών C-H του δακτυλίου της προλίνης και των μορίων της γλυκερόλης

**1737 cm<sup>-1</sup>:** αποδίδεται στις δονήσεις τάσης του καρβονυλίου C=O του καρβοξυλίου της προλίνης

**1621 cm<sup>-1</sup>:** αποδίδεται στις δονήσεις κάμψης της χαρακτηριστικής ομάδας -N-H- της προλίνης

**1365 cm<sup>-1</sup>:** αποδίδεται στις δονήσεις κάμψης των δεσμών C-H του δακτυλίου της προλίνης και των μορίων της γλυκερόλης

**1216 cm<sup>-1</sup>:** αποδίδεται στις δονήσεις τάσης των δεσμών C-O της προλίνης και των μορίων της γλυκερόλης, αλλά παράλληλα και στις δονήσεις τάσης του δεσμού C-N της προλίνης

**1043 cm<sup>-1</sup>:** αποδίδεται στις δονήσεις τάσης των δεσμών C-O της προλίνης και των μορίων της γλυκερόλης, αλλά παράλληλα και στις δονήσεις τάσης του δεσμού C-N της προλίνης

### 3.2.4. Αποτελέσματα μετρήσεων φυσικοχημικών ιδιοτήτων

Τα αποτελέσματα που λήφθηκαν από τις μετρήσεις των φυσικοχημικών ιδιοτήτων (pH, πολικότητα και ιξώδες) των συντιθέμενων NaDESs, καθώς και της αιθανόλης και του νερού, παρουσιάζονται στον [Πίνακα 10](#):

*Πίνακας 10. Οι τιμές pH, ιξώδους και πολικότητας ( $\lambda_{max}, E_{NR}$ ) που αντιστοιχούν στους συντιθέμενους NaDESs, την αιθανόλη και το νερό στους 25°C*

NaDES	pH	$\lambda_{max}$ [nm]	$E_{NR}$ [kcal/mol]	Ιξώδες [cP]
Pro:LA:W (1:2:2.5)	3.11	580	49.29	974.0
Pro:Gly (1:2)	7.25	566	50.51	5064.0
Pro:Ox (1:1)	1.89	582	49.12	Δεν μετρήθηκε*
ChCl: Gly (1:2)	6.75	571	50.07	330.0
Ethanol	7.52	548	52.17	-
Water	6.85 [65]	593	48.20	-

\*δεν μετρήθηκε λόγω πολύ υψηλού ιξώδους

Σχετικά με το pH των NaDESs, οι HBD που χρησιμοποιούνται κάθε φορά έχουν άμεση επίδραση στην οξύτητά τους. [67] Από τις μετρούμενες τιμές pH των διαλυτών Pro:LA:W και Pro:Ox παρατηρείται, ότι τα καρβοξυλικά οξέα (γαλακτικό και οξαλικό οξύ) που χρησιμοποιήθηκαν ως δότες δεσμού υδρογόνου, είναι αυτά που προσδίδουν τον ισχυρό όξινο χαρακτήρα στους δύο NaDESs. Σε αντίθεση με τα προηγούμενα, ο NaDES Pro:Gly, όπου δότης δεσμού υδρογόνου είναι η γλυκερόλη, έχει τιμή pH παραπλήσια με αυτή της αιθανόλης.

Σχετικά με την πολικότητα των διαλυτών, η ενέργεια μοριακής μεταβίβασης  $E_{NR}$  υπολογίστηκε μετά από αντικατάσταση των τιμών της μέγιστης απορρόφησης  $\lambda_{max}$ , οι οποίες προέκυψαν από το διαλυτοχρωμικό ανιχνευτή, στην εξίσωση (1). Η πολικότητα των NaDESs είναι άμεσα συνδεδεμένη με τη δημιουργία δεσμών υδρογόνου ανάμεσα στους HBD και HBA και συγκεκριμένα, με αύξηση του πλήθους των δεσμών υδρογόνου, αναμένεται και αύξηση της πολικότητας των DESs. [65] Από τα δεδομένα του Πίνακα 7

συμπεραίνεται, ότι οι διαλύτες που χρησιμοποιούν ως δότες δεσμού υδρογόνου τα καρβοξυλικά οξέα παρουσιάζουν μεγαλύτερη πολικότητα από το διαλύτη με τη γλυκερόλη. Επιπλέον παρατηρείται, ότι όλοι οι διαλύτες είναι περισσότερο πολικοί από την αιθανόλη ( $\lambda_{\max} > 548$ ,  $E_{NR} < 52.17$ ) και λιγότερο πολικοί από το νερό ( $\lambda_{\max} > 593$ ,  $E_{NR} < 48.20$ ).

Όσον αφορά το ιξώδες, από τις μετρήσεις που λήφθηκαν παρατηρείται, ότι η φύση των HBDS επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό το συγκεκριμένο χαρακτηριστικό, καθώς μεταξύ των τριών συντιθέμενων διαλυτών οι τιμές ιξώδους διαφέρουν σημαντικά, με το ιξώδες του NaDES Pro:Ox, να είναι τόσο υψηλό, σε σημείο που να είναι αδύνατο να μετρηθεί. Εξίσου σημαντική φαίνεται να είναι και η περιεκτικότητα των NaDESs σε νερό, καθώς όπως φαίνεται και από τον [Πίνακα 10](#) ο διαλύτης Pro/LA/W εμφανίζει χαμηλότερη τιμή ιξώδους από τους άλλους δύο.

### 3.3. Ανάπτυξη μεθοδολογίας σύνθεσης φλαβανόνων με συμπύκνωση Claisen - Schmidt

Μετά από την εξέταση της επίδρασης των συντιθέμενων βαθέως ευτηκτικών διαλυτών στην απόδοση της αντίδρασης – μοντέλο, η οποία πραγματοποιήθηκε μέσω συμβατικής θέρμανσης, προέκυψαν τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται στον [Πίνακα 11](#):

*Πίνακας 11. Ο χρόνος διεξαγωγής και η %απόδοση των προϊόντων της αντίδρασης – μοντέλο που πραγματοποιήθηκε μέσω συμβατικής θέρμανσης, παρουσία διαφόρων NaDESs*

NaDES	Χρόνος αντίδρασης [h]	% Απόδοση
Προλίνη/Οξαλικό οξύ (1:1)	24	38
Προλίνη/Γλακτικό Οξύ/Νερό (1:2:2.5)	24	31
Προλίνη/Γλυκερόλη (1:2)	24	52
Προλίνη/Γλυκόζη/Νερό (1:1:3)	24	καμία αντίδραση
Προλίνη/Κιτρικό Οξύ/Νερό (2:1:4)	24	καμία αντίδραση
Χλωριούχος χολίνη/Γλυκερόλη (1:2)	24	20

Με βάση τα πειραματικά δεδομένα του Πίνακα 11 παρατηρείται, ότι γενικά οι διαλύτες οδήγησαν σε χαμηλές έως μέτριες αποδόσεις, ενώ παρουσία κάποιων από

αυτούς δεν πραγματοποιήθηκε η αντίδραση. Συγκεκριμένα, με χρήση του NaDES προλίνη – γλυκερόλη επιτεύχθηκε η υψηλότερη % απόδοση σε προϊόν, ενώ καμία αντίδραση δεν παρατηρήθηκε χρησιμοποιώντας τους διαλύτες προλίνη – γλυκόζη – νερό και προλίνη – κιτρικό οξύ – νερό . Επιπλέον η χαμηλότερη % απόδοση προέκυψε με τη χρήση του διαλύτη χλωριούχος χολίνη – γλυκερόλη , γεγονός που οδηγεί στο συμπέρασμα, ότι η παρουσία προλίνης στο διαλύτη συμβάλλει στη λήψη υψηλότερων αποδόσεων. Επίσης οι NaDESs με καρβοξυλικά οξέα ως δότες δεσμού υδρογόνου (προλίνη – οξαλικό οξύ και προλίνη – γαλακτικό οξύ – νερό), οδήγησαν σε % αποδόσεις χαμηλότερες από το διαλύτη προλίνη – γλυκερόλη. Το γεγονός αυτό, υποδεικνύει, ότι οι ισχυρά όξινες συνθήκες, που είναι αποτέλεσμα των πολύ χαμηλών τιμών pH των δύο διαλυτών, δεν ευνοούν την αντίδραση.

Ακολούθως, πραγματοποιήθηκε η μελέτη της επίδρασης του τρόπου θέρμανσης (συμβατικά και με υπέρηχους), στην απόδοση της αντίδρασης – μοντέλο, χρησιμοποιώντας αποκλειστικά το διαλύτη προλίνη – γλυκερόλη (1:2) και προέκυψαν τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται στον [Πίνακα 12](#):

**Πίνακας 12. Ο χρόνος αντίδρασης και η % απόδοση του προϊόντος για το διαλύτη Pro:Gly (1:2), με διαφορετικούς τρόπους θέρμανσης**

Τρόπος θέρμανσης	Χρόνος αντίδρασης	% Απόδοση
Συμβατικά	24 h	52
Υπέρηχοι	30 min	63

Από τις πειραματικές μετρήσεις προκύπτει, ότι οι υπέρηχοι μειώνουν το χρόνο αντίδρασης από μία μέρα σε 30 λεπτά, με αυξημένη % αποδόση σε προϊόν, συγκριτικά με το συμβατικό τρόπο θέρμανσης. Συγκεκριμένα, η χρήση υπέρηχων είχε ως αποτέλεσμα ο χρόνος αντίδρασης να μειωθεί κατά 48 φορές και η τελική % απόδοση να αυξηθεί κατά 21%, σε σχέση με τη συμβατική θέρμανση. Συνεπώς για τους λόγους αυτούς, ως βέλτιστες συνθήκες πραγματοποίησης της αντίδρασης – μοντέλο, επιλέχθηκαν εκείνες στις οποίες χρησιμοποιούνται ο NaDES προλίνη – γλυκερόλη (1:2) ως διαλύτης (και καταλύτης) και οι υπέρηχοι ως τεχνική θέρμανσης με αναλογία αντιδρώντων 1:1.

### 3.4. Ανακύκλωση και επαναχρησιμοποίηση του διαλύτη

Σύμφωνα με την [Παράγραφο 2.2.3](#) του πειραματικού μέρους, ο βαθέως ευτηκτικός διαλύτης Προλίνη/Γλυκερόλη (1:2) ανακτήθηκε και επαναχρησιμοποιήθηκε έως και 4 φορές, κατά την πραγματοποίηση της αντίδρασης – μοντέλο, με την δραστηριότητα του διαλύτη και την απόδοση της αντίδρασης να διατηρούνται σε σχετικά ικανοποιητικά

επίπεδα. Στον Πίνακα 13, φαίνεται η % απόδοση της αντίδρασης για κάθε κύκλο επανάληψης:

*Πίνακας 13. Η % απόδοση της αντίδρασης για κάθε κύκλο επανάληψης*

<b>Αριθμός αντίδρασης</b>	<b>% Απόδοση</b>
1	63
2	57
3	50
4	43

Όπως αναφέρεται και στο πειραματικό μέρος, μετά το πέρας κάθε αντίδρασης και πριν τη μεταφορά του ανακτημένου NaDES από το ένα vial σε άλλο, υπολογιζόταν η μάζα του, με σκοπό να ληφθούν υπόψη τυχόν απώλειες. Από τους υπολογισμούς αυτούς παρατηρήθηκε, ότι η μάζα του διαλύτη παρέμενε πρακτικά αμετάβλητη μετά την πραγματοποίηση κάθε κύκλου επανάληψης, καθώς η μικρή μείωση που υπήρχε κάθε φορά στη μάζα του αποδίδεται σε απώλειες κατά τη μεταφορά του στα διάφορα σκεύη.

Επομένως, ο ίδιος διαλύτης χρησιμοποιήθηκε για 4 κύκλους αντιδράσεων, ενώ ταυτόχρονα οδήγησε και σε σχετικά καλές % αποδόσεις σε προϊόν. Με βάση την παρατήρηση αυτή εξάγεται το συμπέρασμα, ότι η χρήση του NaDES προλίνη – γλυκερόλη (1:2), πέραν του “πράσινου” χαρακτήρα που θα προσδίδει στη διεργασία, λόγω της δυνατότητας του να ανακυκλώνεται και να επαναχρησιμοποιείται, καθώς και να δρα ταυτόχρονα ως διαλύτης και καταλύτης, θα έχει ως αποτέλεσμα και το κόστος της διεργασίας να είναι κατά πολύ μικρότερο, σε σχέση με το κόστος που θα προέκυπτε χρησιμοποιώντας συμβατικούς διαλύτες και καταλύτες.

### **3.5. Αντίδραση Claisen – Schmidt προς σχηματισμό φλαβανονών, χαλκονών και μίγματος φλαβανονών-χαλκονών**

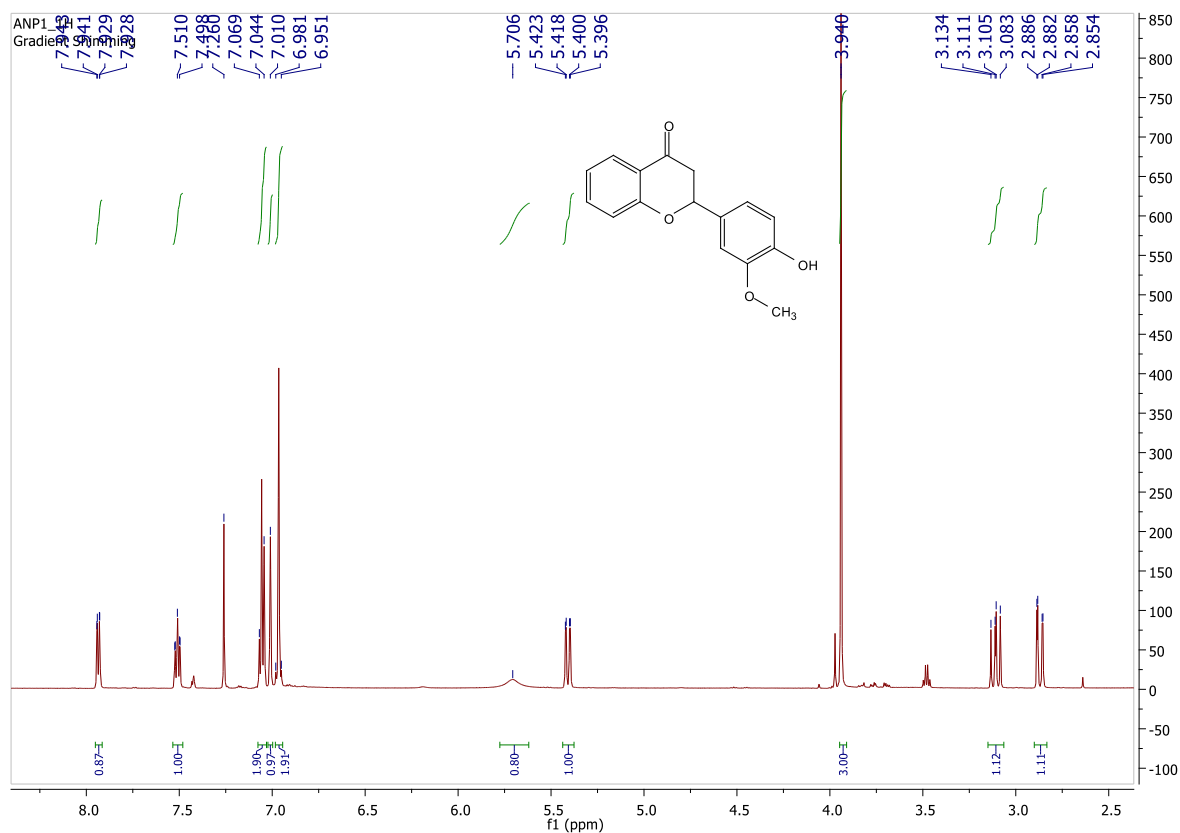
Με βάση τις βέλτιστες συνθήκες, έγινε προσπάθεια διέυρυνσης του πεδίου εφαρμογής της νέας μεθοδολογίας σύνθεσης, χρησιμοποιώντας ποικιλία διαφορετικών ακετοφαινονών και βενζαλδεϋδών. Από την μελέτη αυτή σημαντική είναι η παρατήρηση που αφορά στο τελικό προϊόν της αντίδρασης Claisen Schmidt. Όσον αφορά την αντίδραση – μοντέλο που χρησιμοποιήθηκε, το τελικό προϊόν της αντίδρασης είναι πάντα η φλαβανόνη 3a, η οποία δεν διαθέτει υποκαταστάτη στον αρωματικό δακτύλιο A (που αφορά το αντιδρόν συστατικό ακετοφαινόνη), ενώ διαθέτει μια υδροξυ- και μια μεθοξυ-ομάδα ως υποκαταστάτες στον αρωματικό δακτύλιο B (που προέρχονται από την επιλογή της βανιλίνης ως δεύτερο αντιδρόν συστατικό). Όταν όμως χρησιμοποιήθηκαν αρχικά αντιδραστήρια με διάφορους

υποκαταστάτες στους αρωματικούς δακτυλίους παρατηρήθηκε, πως το τελικό προϊόν της αντίδρασης δεν είναι φλαβανόνη, αλλά είτε σχηματίζεται η αντίστοιχη πρόδρομος της ένωση, χαλκόνη, είτε μείγμα χαλκόνης και φλαβανόνης.

Συγκεκριμένα, η αντίδραση Claisen-Schmidt οδήγησε στην σύνθεση 3 χαλκονών και 5 μιγμάτων φλαβανονών-χαλκονών με διαφορετικούς υποκαταστάτες και αποδόσεις που κυμαίνονταν από 9-63 %. Αναλυτικότερα, η χρήση αλογόνων στην θέση 4 του αρωματικού δακτυλίου της ακετοφαινόνης, σε συνδυασμό με την βανιλίνη, οδήγησε στην σύνθεση χαλκονών και όχι φλαβανονών, όπως προέκυψε και όταν χρησιμοποιήθηκε η 2-υδροξύ ακετοφαινόνη σε συνδυασμό με την 3-μεθόξυ βενζαλδεΐδη, έναντι της βανιλίνης (3-μεθοξυ, 4-υδροξυ-βενζαλδεΐδη). Από την άλλη, η χρήση της 2, 4, 5- τριμεθοξυ βενζαλδεΐδης και της 4-υδροξυ-βενζαλδεΐδης, αντί της βανιλίνης, οδήγησαν σε σχηματισμό των αντίστοιχων μιγμάτων χαλκόνης-φλαβανόνης, ενώ τέλος η χρήση της 2,4-διυδροξυ ακετοφαινόνης με την βανιλίνη και την 4-υδροξυ-βενζαλδεΐδη, οδήγησαν και αυτές στην σύνθεση μειγμάτων, όπου η φλαβανόνη σχηματιζόταν σε μεγαλύτερο ποσοστό.

Η καθαρότητα των τελικών προϊόντων ελέγχθηκε, μέσω φασματοσκοπίας  $^1\text{H}$  NMR. Ενδεικτικά, παρουσιάζεται η ανάλυση του φάσματος  $^1\text{H}$  NMR για τις ενώσεις 2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl) chroman-4-one (**3a**) και (E)-1-(3-chlorophenyl)-3-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl) prop-2-en-1-one (**4b**) (Εικόνες 45 και 46).

### 3.5.2. Ανάλυση φάσματος φλαβανόνης (3a)



Εικόνα 45. Το φάσμα <sup>1</sup>H NMR της ένωσης 2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl) chroman-4-one (3a) (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, d<sub>1</sub>)

Στην αρωματική περιοχή του φάσματος, μεταξύ 8.00 και 7.00 ppm, εμφανίζονται πέντε κορυφές που ολοκληρώνουν συνολικά για επτά πρωτόνια. Πιο συγκεκριμένα στα:

**7.936 ppm:** εμφανίζεται μια διπλή διπλών (dd) κορυφή ( $J = 8.4, 1.2$  Hz), που ολοκληρώνει για ένα αρωματικό πρωτόνιο

**7.51 ppm:** εμφανίζεται μια τριπλή διπλών (td) κορυφή ( $J = 8.4, 1.8$  Hz), που ολοκληρώνει για ένα αρωματικό πρωτόνιο

**7.069-7.044 ppm:** εμφανίζεται μια πολλαπλή (m) κορυφή, που ολοκληρώνει για δύο αρωματικά πρωτόνια

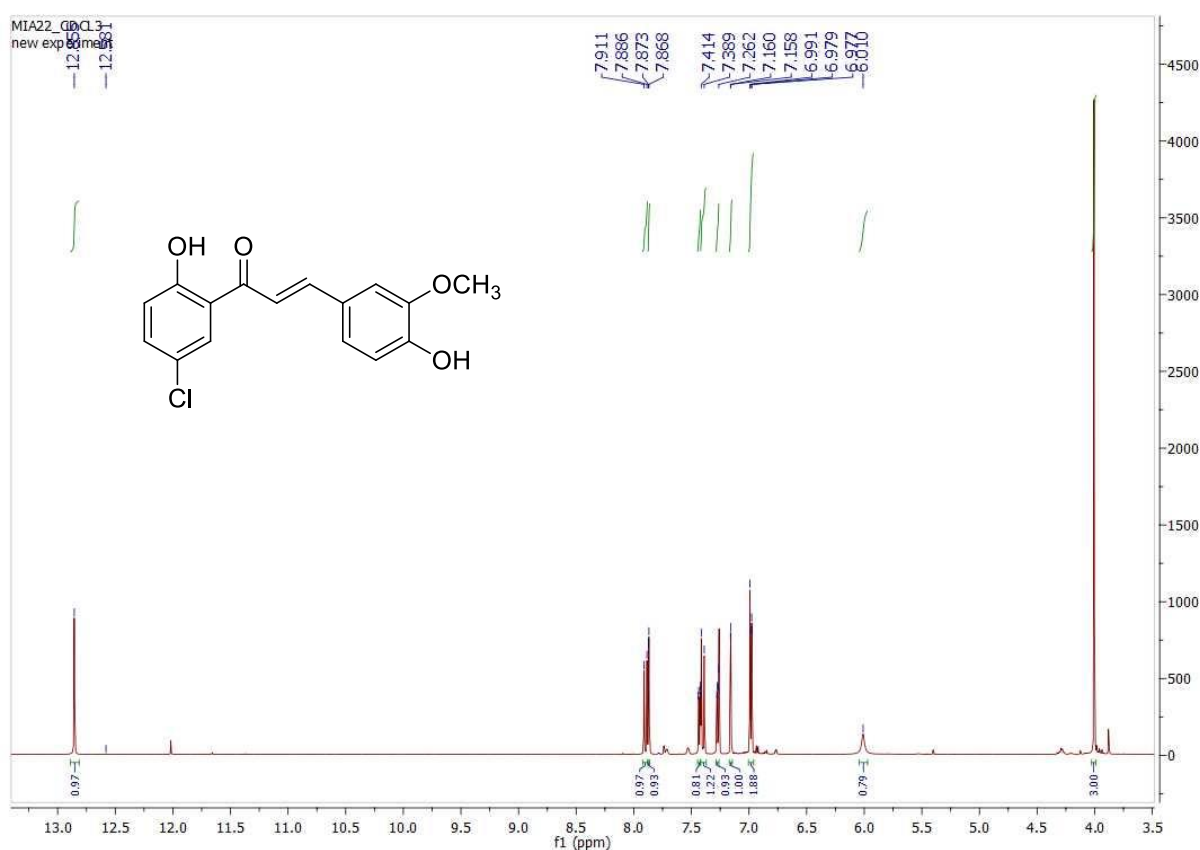
**7.010 ppm:** εμφανίζεται μια απλή (s) κορυφή, που ολοκληρώνει για ένα αρωματικό πρωτόνιο και συγκεκριμένα το H-2', καθώς είναι το μοναδικό από τα αρωματικά πρωτόνια που εμφανίζεται με απλή κορυφή



**6.981-6.951 ppm:** εμφανίζεται μια πολλαπλή (m) κορυφή, που ολοκληρώνει για δύο αρωματικά πρωτόνια

Ακολουθως, στα 5.706 ppm απορροφά το αρωματικό υδροξύλιο της ένωσης, με μια απλή ευρεία (brs) κορυφή, ενώ στα 5.410 ppm εμφανίζεται μια διπλή διπλών κορυφή, που ολοκληρώνει για ένα πρωτόνιο και αποδίδεται στο οξυγνομένο πρωτόνιο της θέσης 2 του δακτυλίου της φλαβανόνης (H-2). Στη συνέχεια στα υψηλότερα πεδία του φάσματος, ειδικότερα στα 3.940 ppm, απορροφούν τα τρία πρωτόνια της μεθοξομάδας του αρωματικού δακτυλίου (O-CH<sub>3</sub>-) με μία απλή κορυφή. Τέλος, εμφανίζονται τα δύο πρωτόνια της θέσης 3 του δακτυλίου της φλαβανόνης, με δύο διπλές διπλών κορυφές στα 3.110 ppm και στα 2.870 ppm, που ολοκληρώνουν για ένα πρωτόνιο η καθεμία. Τα πρωτόνια αυτά δεν είναι χημικά ισοδύναμα, όμως αλληλεπιδρούν, τόσο μεταξύ τους, όσο και με το πρωτόνιο της θέσης 4 του δακτυλίου της φλαβανόνης και γι' αυτό παρουσιάζονται με δύο διπλές διπλών κορυφές.

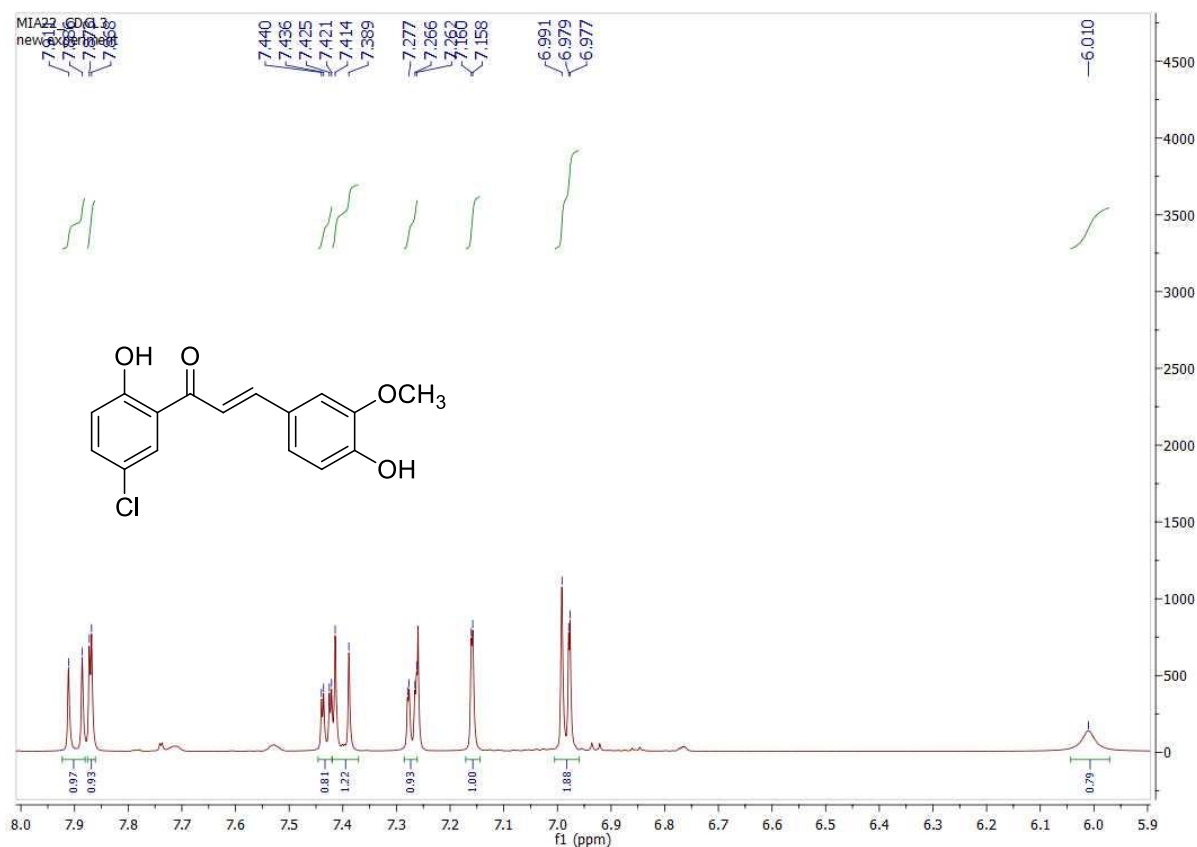
### 3.5.3. Ανάλυση φάσματος χαλκόνης (4b)



**Εικόνα 47. Φάσμα <sup>1</sup>H NMR της ένωσης (E)-1-(3-chlorophenyl)-3-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl) prop-2-en-1-one (4b) (600 MHz, DMSO, d<sub>6</sub>)**

Αρχικά στα χαμηλά πεδία του φάσματος και συγκεκριμένα στα 12.855 ppm εμφανίζεται μία απλή κορυφή που ολοκληρώνει για ένα πρωτόνιο και αποδίδεται στο πρωτόνιο του υδροξυλίου του αρωματικού δακτυλίου Α (-HO-2). Το πρωτόνιο αυτό εμφανίζεται σε τόσο χαμηλά πεδία, καθώς είναι το πιο αποπροστατευμένο πρωτόνιο της ένωσης, λόγω του δεσμού υδρογόνου που σχηματίζει με το διπλανό καρβονύλιο.

Ακολουθως, στην [Εικόνα 48](#) αρωματική περιοχή του φάσματος εμφανίζονται τρεις διπλές (7.899 ppm, 7.871 ppm και 7.159 ppm), δύο διπλές διπλών (7.431 ppm, 7.271 ppm) και μία πολλαπλή (6.991-6.977 ppm) κορυφή, που ολοκληρώνουν για ένα πρωτόνιο η καθεμία, εκτός από την πολλαπλή που ολοκληρώνει για δύο πρωτόνια και αποδίδονται στα έξι αρωματικά πρωτόνια της ένωσης. Στην ίδια περιοχή απορροφούν με δύο διπλές κορυφές (7.899 ppm και 7.402 ppm) τα δύο πρωτόνια του διπλού δεσμού *trans*-γεωμετρίας της ένωσης, των θέσεων 8 και 9. Η *trans* γεωμετρία του διπλού δεσμού επαληθεύεται από τη σταθερά σύζευξης των κορυφών, που υπολογίστηκε ίση με 15.0 Hz. Πιο συγκεκριμένα, από τα δύο πρωτόνια, αυτό που απορροφά στα 7.899 ppm είναι της θέσης 8, καθώς είναι το πιο αποπροστατευμένο, λόγω της σύζευξης του με το γειτονικό καρβονύλιο.



**Εικόνα 48.** Φάσμα <sup>1</sup>H NMR της ένωσης (*E*)-1-(3-chlorophenyl)-3-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl) prop-2-en-1-one (4b)(600 MHz, DMSO, d<sub>6</sub>) στην περιοχή μεταξύ 8 – 5.9 ppm

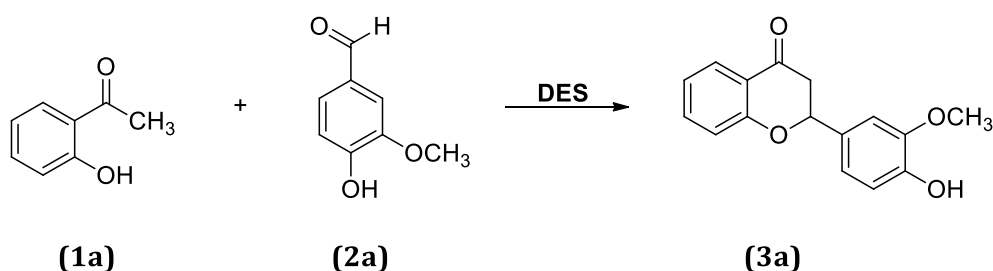
Στα 6.010 ppm εμφανίζεται μια απλή ευρεία κορυφή, που ολοκληρώνει για ένα πρωτόνιο και αποδίδεται στο υδροξύλιο της θέσης 4'. Τέλος, στα 4.006 ppm εμφανίζεται μια απλή κορυφή, που αποδίδεται στα πρωτόνια της μεθοξυ-ομάδας (-CH<sub>3</sub>-), η οποία είναι συνδεδεμένη στον αρωματικό δακτύλιο Β της χαλκόνης και ολοκληρώνει για τρία πρωτόνια.

#### 4. ΣΥΝΟΨΗ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Κατά τη διεξαγωγή της παρούσας διπλωματικής εργασίας, μελετήθηκε η σύνθεση φλαβονών μέσω της αντίδρασης συμπύκνωσης Claisen – Schmidt, με τη χρήση φυσικών βαθέων ευτηκτικών διαλυτών, καθώς και διαφορετικών μεθόδων θέρμανσης.

Αρχικά, πραγματοποιήθηκε η σύνθεση πέντε φυσικών βαθέως ευτηκτικών διαλυτών (NaDESs), οι οποίοι απαρτίζονται από τις ακόλουθες χημικές ουσίες (HBAs και HBDs): προλίνη – γαλακτικό οξύ – νερό (1:2:2.5), προλίνη – γλυκερόλη (1:2) και προλίνη – οξαλικό οξύ (1:1), προλίνη – γλυκόζη – νερό (1:1:3) και προλίνη – κιτρικό οξύ – νερό (2:1:4). Οι πρώτοι τρεις διαλύτες αξιολογήθηκαν ως προς τις φυσικοχημικές τους ιδιότητες: pH, πολικότητα και ιξώδες. Σχετικά με το pH, οι διαλύτες Pro:LA:W και Pro:Ox, παρουσίασαν ισχυρό όξινο χαρακτήρα, ο οποίος αποδίδεται στα καρβοξυλικά οξέα, που χρησιμοποιήθηκαν ως δότες δεσμού υδρογόνου. Όσον αφορά την πολικότητα ισχύει, ότι όσο αυξάνεται το πλήθος των δεσμών υδρογόνου, τόσο αυξάνεται και η πολικότητα, γεγονός που οδήγησε στο συμπέρασμα, πως οι δύο NaDESs που διέθεταν καρβοξυλικά οξέα εμφάνισαν μεγαλύτερη πολικότητα, λόγω της δημιουργίας μεγαλύτερου πλήθους δεσμών υδρογόνου, σε σχέση με τη γλυκερόλη του διαλύτη Pro:Gly. Από τις πειραματικές μετρήσεις του ιξώδους προέκυψε, ότι η φύση των HBDs επηράζει σε μεγάλο βαθμό το συγκεκριμένο χαρακτηριστικό, καθώς μεταξύ των τριών συντιθέμενων διαλυτών οι τιμές ιξώδους διαφέρουν σημαντικά, με το ιξώδες του NaDES Pro:Ox, να είναι τόσο υψηλό, σε σημείο που να είναι αδύνατο να μετρηθεί.

Για την πραγματοποίηση της αντίδρασης – μοντέλο και συγκεκριμένα της συμπύκνωσης της 2'-υδροξυ-ακετοφαινόνης (**1a**) και της βανιλίνης (**2a**), χρησιμοποιήθηκαν οι NaDESs που συντέθηκανώστε να μελετηθεί η επίδραση του διαλύτη στην απόδοση της αντίδρασης:



Με βάση την % απόδοση που προέκυψε για κάθε διαλύτη παρατηρήθηκε, ότι πιο αποτελεσματικός ήταν ο NaDES προλίνη – γλυκερόλη (1:2), με απόδοση 52%, ενώ καμία αντίδραση δεν παρατηρήθηκε με χρήση των διαλυτών προλίνη – γλυκόζη – νερό και προλίνη – κιτρικό οξύ – νερό. της βρέθηκε, ότι η παρουσία προλίνης στο διαλύτη οδηγεί σε υψηλότερες αποδόσεις, της γω της χαμηλής απόδοσης που εμφάνισε ο διαλύτης χλωριούχος χολίνη – γλυκερόλη (20%). Αυτό μπορεί να αποδοθεί στην ικανότητα της προλίνης να λειτουργεί ως οργανοκαταλύτης και συντελεί στο διττό

ρόλο του NaDES προλίνη-γλυκερόλη στην αντίδραση, αυτό του διαλύτη και αυτό του καταλύτη. Επιπλέον, από τις αποδόσεις των δύο NaDESs με καρβοξυλικά οξέα προέκυψε, ότι οι πολύ χαμηλές τιμές pH δεν ευνοούν την αντίδραση.

Επιπρόσθετα, πραγματοποιήθηκε η μελέτη της επίδρασης του τρόπου θέρμανσης στην απόδοση της αντίδρασης – μοντέλο και για το λόγο αυτό η αντίδραση διεξήχθη συμβατικά και με υπερήχους, χρησιμοποιώντας ως διαλύτη το NaDES Pro:Gly (1:2). Οι μετρήσεις έδειξαν, ότι με υπερήχους λήφθηκε υψηλότερη % απόδοση (63%), αλλά ταυτόχρονα και μικρότερος χρόνος αντίδρασης (30 min). Συγκεκριμένα, η χρήση υπερήχων είχε ως αποτέλεσμα ο χρόνος αντίδρασης να μειωθεί κατά 48 φορές και η τελική % απόδοση να αυξηθεί κατά 21%, σε σχέση με τη συμβατική θέρμανση, γεγονός που υποδεικνύει, πως οι υπέρηχοι μπορούν να συμβάλλουν σημαντικά στην ενίσχυση του “πράσινου” χαρακτήρα της διεργασίας.

Ακόμη, μέσω της αντίδρασης – μοντέλο δοκιμάστηκε η ανακύκλωση και η επαναχρησιμοποίηση του διαλύτη, υπό τις βέλτιστες συνθήκες που επιλέχθηκαν, δηλαδή τους υπερήχους ως τρόπο θέρμανσης και το NaDES Pro:Gly (1:2) ως διαλύτη. Από τις πειραματικές μετρήσεις βρέθηκε, ότι ο διαλύτης μπορεί να επαναχρησιμοποιηθεί έως και 4 φορές, χωρίς σημαντικές μεταβολές στη μάζα του, ενώ παράλληλα οδήγησε σε σχετικά καλές αποδόσεις (43 – 63%). Τα αποτελέσματα αυτά συμβάλλουν σε μεγάλο βαθμό στη μείωση του κόστους, καθώς και των παραγόμενων αποβλήτων, τα οποία σε συνδυασμό με το διττό ρόλο των NaDESs, ως διαλύτες και καταλύτες, καθιστούν τη διεργασία ακόμη πιο “πράσινη”.

Τέλος, όσον αφορά την πραγματοποίηση της αντίδρασης συμπύκνωσης Claisen – Schmidt, μέσω της βελτιστοποιημένης οδού που αναφέρεται παραπάνω, συντέθηκαν μια φλαβανόνη (**3a**, από την αντίδραση – μοντέλου), τρεις χαλκόνες (ενώσεις **4a**, **4e**, **4f**) και τέσσερα μίγματα φλαβανονών-χαλκονών (ενώσεις **3b/4b**, **3c/4c**, **3d/4d**), με διαφορετικούς υποκαταστάτες και αποδόσεις που κυμαίνονται από 9-63%. Σημειώνεται, πως για την παραλαβή των τελικών προϊόντων χρειάστηκε καθαρισμός μέσω χρωματογραφίας στήλης. Η ταυτοποίηση των ενώσεων, καθώς και ο έλεγχος της καθαρότητας τους έγιναν μέσω φασμάτων  $^1\text{H}$  NMR. Μέσω της αντίδρασης αυτής επιβεβαιώθηκε, ότι χρησιμοποιώντας “πράσινους” NaDESs μπορούν να παραχθούν απευθείας φλαβανόνες, αποφεύγοντας το κοστοβόρο και μη φιλικό προς το περιβάλλον στάδιο της κυκλοποίησης των χαλκονών. Επιπλέον, προέκυψε πως η παρουσία αλογόνων (Br, Cl) ως υποκαταστάτες στον αρωματικό δακτύλιο A της ακετοφαινόνης, δεν ευνοεί το σχηματισμό φλαβανονών, καθώς λήφθηκαν χαλκόνες ως προϊόντα. Επίσης, άλλοι υποκαταστάτες που χρησιμοποιήθηκαν, τόσο στο δακτύλιο της ακετοφαινόνης, όσο και στο δακτύλιο της αλδεΐδης, οδήγησαν στο σχηματισμό μίγματος φλαβανόνης/χαλκόνης. Επομένως, η μέθοδος αυτή χρήζει περαιτέρω διερεύνησης, ώστε να βρεθούν οι κατάλληλοι υποκαταστάτες που να συμβάλλουν στη σύνθεση φλαβανονών.

## 5. ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ

Μεγάλο ενδιαφέρον για την παρούσα μελέτη θα παρουσίαζε η δοκιμή της σύνθεσης διαφορετικών NaDESS με διαφορετικούς δότες δεσμών υδρογόνου ή διαφορετικά αμινοξέα αντί της προλίνης και η εφαρμογή αυτών στην αντίδραση μοντέλο, με στόχο την εύρεση ενός πιο κατάλληλου διαλύτη για την συγκεκριμένη αντίδραση που να οδηγεί σε υψηλότερες αποδόσεις.

Επιπροσθέτως, η ποσότητα διαλύτη που χρησιμοποιείται στις αντιδράσεις, αποτελεί μία παράμετρος, η οποίας μπορεί να εξεταστεί κατά πόσο επηρεάζει θετικά ή αρνητικά την % απόδοση σε προϊόν που επιτυγχάνεται, καθώς και την καθαρότητά αυτού.

Επιπλέον, η αντίδραση – μοντέλο θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί και με τη χρήση μικροκυματικής ακτινοβολίας, μιας άλλης τεχνικής υψηλής ενέργειας, έτσι ώστε να παρατηρηθεί πώς ο “πρασινος” αυτός τρόπος θέρμανσης μπορεί να επηρεάσει, το χρόνο αντίδρασης, την % απόδοση της και την καθαρότητα του προϊόντος .

Τέλος, προτείνεται η άμεση διερεύνηση της αντίδρασης συμπύκνωσης Claisen – Schmidt και η διεξαγωγή συμπεράσματος σχετικά με το τελικό προϊόν που προκύπτει, ανάλογα με την παρουσία διαφορετικών υποκαταστατών στους αρωματικούς δακτυλίους, τόσο της ακετοφαινόνης, όσο και της αλδεΐδης. Επομένως, χρειάζονται περαιτέρω πειράματα για τη βελτιστοποίηση της αντίδρασης αυτής, ώστε αντί για χαλκόνες και μίγματα φλαβανονών/χαλκονών, να λαμβάνονται καθαρές φλαβανόνες.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Panche, Archana N., Arvind D. Diwan, and Sadanandavalli R. Chandra. "Flavonoids: an overview." *Journal of nutritional science* 5 (2016).
- [2] Kumar, Shashank, and Abhay K. Pandey. "Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview." *The scientific world journal* 2013 (2013).
- [3] Kostopoulou, Ioanna, et al. "Exploring the 2'-hydroxy-chalcone framework for the development of dual antioxidant and soybean lipoxygenase inhibitory agents." *Molecules* 26.9 (2021): 2777.
- [4] Kar Mahapatra, Debarshi, Vivek Asati, and Sanjay Kumar Bharti. "An updated patent review of therapeutic applications of chalcone derivatives (2014-present)." *Expert Opinion on Therapeutic Patents* 29.5 (2019): 385-406.
- [5] Zhuang, Chunlin, et al. "Chalcone: a privileged structure in medicinal chemistry." *Chemical reviews* 117.12 (2017): 7762-7810.
- [6] Roussaki, Marina, et al. "Synthesis and anti-parasitic activity of a novel quinolinone-chalcone series." *Bioorganic & medicinal chemistry letters* 23.23 (2013): 6436-6441.
- [7] Gaonkar, Santosh L., and U. N. Vignesh. "Synthesis and pharmacological properties of chalcones: a review." *Research on chemical intermediates* 43.11 (2017): 6043-6077.
- [8] Salehi, Bahare, et al. "Pharmacological properties of chalcones: a review of preclinical including molecular mechanisms and clinical evidence." *Frontiers in Pharmacology* 11 (2021): 592654.
- [9] Rammohan, Aluru, et al. "Chalcone synthesis, properties and medicinal applications: a review." *Environmental Chemistry Letters* 18.2 (2020): 433-458.
- [10] Detsi, Anastasia, et al. "Natural and synthetic 2'-hydroxy-chalcones and aurones: synthesis, characterization and evaluation of the antioxidant and soybean lipoxygenase inhibitory activity." *Bioorganic & medicinal chemistry* 17.23 (2009): 8073-8085.
- [11] Goyal, Kamya, et al. "Chalcones: A review on synthesis and pharmacological activities." *Journal of Applied Pharmaceutical Science* 11.1 (2021): 001-014.
- [12] Jasim, Hiba A., et al. "Chalcones: synthetic chemistry follows where nature leads." *Biomolecules* 11.8 (2021): 1203.



[13] Gomes, Marcelo N., et al. "Chalcone derivatives: promising starting points for drug design." *Molecules* 22.8 (2017): 1210.

[14] Díaz-Rubio, Laura, et al. "Synthesis, biological evaluation and docking studies of chalcone and flavone analogs as antioxidants and acetylcholinesterase inhibitors." *Applied sciences* 9.3 (2019): 410.

[15] Bhatt, Keyur D., et al. "Novel Oxygen Fused Bicyclic Derivatives and Antioxidant Labelling: Bioactive Chalcone Based Green Synthesis." (2022).

[16] Ammaji, Shaik, et al. "Antitubercular and antioxidant activities of hydroxy and chloro substituted chalcone analogues: Synthesis, biological and computational studies." *Arabian Journal of Chemistry* 15.2 (2022): 103581.

[17] N Bandeira, Paulo, et al. "Synthesis, structural characterization, and cytotoxic evaluation of chalcone derivatives." *Medicinal Chemistry Research* 28.11 (2019): 2037-2049.

[18] Mohamed, Mamdouh FA, and Gamal El-Din A. Abuo-Rahma. "Molecular targets and anticancer activity of quinoline–chalcone hybrids: Literature review." *RSC advances* 10.52 (2020): 31139-31155.

[19] Osman, Marwa S., et al. "Identification of some chalcone analogues as potential antileishmanial agents: An integrated in vitro and in silico evaluation." *Arabian Journal of Chemistry* 15.4 (2022): 103717.

[20] Zhuang, Chunlin, et al. "Chalcone: a privileged structure in medicinal chemistry." *Chemical reviews* 117.12 (2017): 7762-7810.

[21] Jain, Sapna, et al. "Nanocatalysts: Applications in synthesis of chalcones—a review." *Synthetic Communications* 51.1 (2021): 1-12.

[22] Farooq, Saba, and Zainab Ngaini. "Recent synthetic methodologies for chalcone synthesis (2013-2018)." *Current Organocatalysis* 6.3 (2019): 184-192.

[23] Kumar, Atul, et al. "Synthesis of chalcones and flavanones using Julia–Kocienski olefination." *Tetrahedron* 66.48 (2010): 9445-944.

[24] Rajesh, U. Chinna, Gunjan Purohit, and Diwan S. Rawat. "One-pot synthesis of aminoindolizines and chalcones using CuI/CSP nanocomposites with anomalous selectivity under green conditions." *ACS Sustainable Chemistry & Engineering* 3.10 (2015): 2397-2404.

- [25] Khan, Muhammad Kamran, and Olivier Dangles. "A comprehensive review on flavanones, the major citrus polyphenols." *Journal of Food Composition and Analysis* 33.1 (2014): 85-104.
- [26] Albogami, Abdullah Saad, et al. "Simple and efficient one step synthesis of functionalized flavanones and chalcones." *Orient J Chem* 28.2 (2012): 619-26.
- [27] Rocha, Djenisa HA, et al. "Synthesis chalcones and their isomerization into flavanones and azaflavanones." *Methods and Protocols* 2.3 (2019): 70.
- [28] In Lee, Jae. "A review of the syntheses of flavanones, thioflavanones, and azaflavanones from 2'-substituted chalcones." *Bulletin of the Korean Chemical Society* 43.1 (2022): 117-128.
- [29] Błazińska, Paulina, and Anna Sykuła. "Application and properties of selected flavanones." *Biotechnology and Food Science* 82.1 (2018).
- [30] Rosa, Gonçalo P., et al. "Chalcones and flavanones bearing hydroxyl and/or methoxyl groups: Synthesis and biological assessments." *Applied Sciences* 9.14 (2019): 2846.
- [31] Nibbs, Antoinette E., and Karl A. Scheidt. "Asymmetric methods for the synthesis of flavanones, chromanones, and azaflavanones." *European journal of organic chemistry* 2012.3 (2012): 449-462.
- [32] Barreca, Davide, et al. "Flavanones: Citrus phytochemical with health-promoting properties." *BioFactors* 43.4 (2017): 495-506.
- [33] Stevens, Yala, et al. "The intestinal fate of citrus flavanones and their effects on gastrointestinal health." *Nutrients* 11.7 (2019): 1464.
- [34] Sinyeue, Cynthia, et al. "Synthesis and Investigation of Flavanone Derivatives as Potential New Anti-Inflammatory Agents." *Molecules* 27.6 (2022): 1781.
- [35] Yadav, Ganapati D., and Dipti P. Wagh. "Claisen-Schmidt Condensation using Green Catalytic Processes: A Critical Review." *ChemistrySelect* 5.29 (2020): 9059-9085.
- [36] Qian, Hua, Ya Wang, and Dabin Liu. "Ultrasound-accelerated synthesis of substituted 2'-hydroxychalcones by reusable ionic liquids." *Industrial & Engineering Chemistry Research* 52.37 (2013): 13272-13275.

- [37] Tiecco, Matteo, Raimondo Germani, and Fabio Cardellini. "Carbon-carbon bond formation in acid deep eutectic solvent: chalcones synthesis via Claisen-Schmidt reaction." *RSC advances* 6.49 (2016): 43740-43747.
- [38] Anastas, Paul, and Nicolas Eghbali. "Green chemistry: principles and practice." *Chemical Society Reviews* 39.1 (2010): 301-312.
- [39] Ivanković, Anita, et al. "Review of 12 principles of green chemistry in practice." *International Journal of Sustainable and Green Energy* 6.3 (2017): 39-48.
- [40] Abdussalam-Mohammed, Wanisa, A. Q. Ali, and A. O. Errayes. "Green chemistry: principles, applications, and disadvantages." *Chem. Methodol* 4 (2020): 408-423.
- [41] Paul T. Anastas, John C. Warner, Πράσινη Χημεία: θεωρία και πράξη, Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης, Μετάφραση: Αμπελιώτης Κ., Καπασσά Μ., Σίσκος Π. Α., (2007).
- [42] Saleh, Hosam El-Din Mostafa, and M. Koller. "Introductory chapter: principles of green chemistry." *Green chemistry*. IntechOpen, (2018).
- [43] Ünlü, Ayşe Ezgi, Azime Arıkaya, and Serpil Takaç. "Use of deep eutectic solvents as catalyst: A mini-review." *Green Processing and Synthesis* 8.1 (2019): 355-372.
- [44] Smith, Emma L., Andrew P. Abbott, and Karl S. Ryder. "Deep eutectic solvents (DESS) and their applications." *Chemical reviews* 114.21 (2014): 11060-11082.
- [45] Tomé, Luciana IN, et al. "Deep eutectic solvents for the production and application of new materials." *Applied Materials Today* 10 (2018): 30-50.
- [46] Δέτση Α., Παπαδόπουλος Α., Πράσινη Χημεία και Μηχανική: Διδακτικές Σημειώσεις Μαθήματος, 2020, ΕΜΠ
- [47] Skarpalezos, Dimitris, and Anastasia Detsi. "Deep eutectic solvents as extraction media for valuable flavonoids from natural sources." *Applied Sciences* 9.19 (2019): 4169.
- [48] Vanda, Henni, et al. "Green solvents from ionic liquids and deep eutectic solvents to natural deep eutectic solvents." *Comptes Rendus Chimie* 21.6 (2018): 628-638.
- [49] Tzani, Andromachi, et al. "Natural deep eutectic solvents (NADESS) as alternative green extraction media for ginger (*Zingiber officinale* Roscoe)." *Sustainable Chemistry* 2.4 (2021): 576-598.

[50] El Achkar, Tracy, Hélène Greige-Gerges, and Sophie Fourmentin. "Basics and properties of deep eutectic solvents: a review." *Environmental Chemistry Letters* 19.4 (2021): 3397-3408.

[51] Liu, Yang, et al. "Natural deep eutectic solvents: properties, applications, and perspectives." *Journal of natural products* 81.3 (2018): 679-690.

[52] Hansen, Benworth B., et al. "Deep eutectic solvents: A review of fundamentals and applications." *Chemical reviews* 121.3 (2020): 1232-1285.

[53] Chatel, Gregory, and Rajender S. Varma. "Ultrasound and microwave irradiation: contributions of alternative physicochemical activation methods to Green Chemistry." *Green Chemistry* 21.22 (2019): 6043-6050.

[54] Cintas, Pedro, and Jean-Louis Luche. "Green chemistry. The sonochemical approach." *Green Chemistry* 1.3 (1999): 115-125.

[55] Sillanpää, Mika, Thuy-Duong Pham, and Reena Amatya Shrestha. "Ultrasound technology in green chemistry." *Ultrasound Technology in Green Chemistry*. Springer, Dordrecht, (2011). 1-21.

[56] Bruckmann, Angelika, Anke Krebs, and Carsten Bolm. "Organocatalytic reactions: effects of ball milling, microwave and ultrasound irradiation." *Green Chemistry* 10.11 (2008): 1131-1141.

[57] Chatel, Gregory. "How sonochemistry contributes to green chemistry?." *Ultrasonics Sonochemistry* 40 (2018): 117-122.

[58] Saranya, Salim, et al. "Ultrasound irradiation in heterocycle synthesis: An overview." *Journal of Heterocyclic Chemistry* 58.8 (2021): 1570-1580.

[59] Blümich, Bernhard. "Introduction to compact NMR: A review of methods." *TrAC Trends in Analytical Chemistry* 83 (2016): 2-11.

[60] Cao, Ruge, et al. "Applications of nuclear magnetic resonance spectroscopy to the evaluation of complex food constituents." *Food Chemistry* 342 (2021): 128258.

[61] D. A. Skoog, J. F. Holler και S. R. Crouch, Αρχές Ενόργανης Ανάλυσης, 6η Έκδοση επιμ., Εκδόσεις Κωσταράκη, (2007), pp. 625-664.

[62] Berthomieu, Catherine, and Rainer Hienerwadel. "Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy." *Photosynthesis research* 101.2 (2009): 157-170.

**[63]** Edington, Sean C., Stephanie Liu, and Carlos R. Baiz. "Infrared spectroscopy probes ion binding geometries." *Methods in Enzymology*. Vol. 651. Academic Press, **(2021)**. 157-191.

**[64]** Faix, O. "Fourier transform infrared spectroscopy." *Methods in lignin chemistry*. Springer, Berlin, Heidelberg, **(1992)**. 83-109.

**[65]** Farooq, Muhammad Qamar, Nabeel Mujtaba Abbasi, and Jared L. Anderson. "Deep eutectic solvents in separations: Methods of preparation, polarity, and applications in extractions and capillary electrochromatography." *Journal of Chromatography a* 1633 **(2020)**: 461613.

**[66]** Dwamena, Amos K., and Douglas E. Raynie. "Solvatochromic parameters of deep eutectic solvents: effect of different carboxylic acids as hydrogen bond donor." *Journal of Chemical & Engineering Data* 65.2 **(2020)**: 640-646.

**[67]** Mitar, A., et al. "Physicochemical properties, cytotoxicity, and antioxidative activity of natural deep eutectic solvents containing organic acid." *Chemical and biochemical engineering quarterly* 33.1 **(2019)**: 1-18.

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι – ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

---

<b>Εικόνα 1.</b> Βασικός σκελετός των φλαβονοειδών και των διαφόρων κατηγοριών και υποομάδων τους.....	10
<b>Εικόνα 2.</b> Οι δύο ισομερείς δομές των χαλκονών και η αρίθμηση των ανθράκων τους [13].....	12
<b>Εικόνα 3.</b> Η δομή 3'-υδροξυ-6'-χλωροφαιτυλο χαλκόνων που περιέχουν 2-υδρόξυ- (α) και 4-υδρόξυ- (β) φαιτυλομάδα και παρουσιάζουν αντιοξειδωτική δράση [16] .....	14
<b>Εικόνα 4.</b> Χαλκόνες που δρουν ως ισχυροί αναστολείς της λιποξυγενάσης (LOX) [10]..	14
<b>Εικόνα 5.</b> Υβριδικό μόριο κινολινόνης-χαλκόνης με δράση έναντι τριών διαφορετικών τύπων καρκινικών κυττάρων του μαστού[18] .....	15
<b>Εικόνα 6.</b> Χαλκόνη που παρουσιάζει αντικαρκινική δράση κατά του καρκίνου του παχέος εντέρου [17].....	16
<b>Εικόνα 7.</b> Χαλκόνη φυσικής προέλευσης, που συμβάλλει στην αντιμετώπιση του καρκίνου του ήπατος.[4].....	16
<b>Εικόνα 8.</b> Χαλκόνες φυσικής προέλευσης που παρουσιάζουν αντιφλεγμονώδη δράση [12].....	17
<b>Εικόνα 9.</b> Η (Z)-2,2'υδροξυχαλκόνη, η οποία αναστέλλει την απελευθέρωση της β-γλυκουρονιδάσης και της λυσοζύμης [12] .....	17
<b>Εικόνα 10.</b> Χαλκόνες με ανασταλτική δράση, έναντι της λεισμανίασης [19].....	18
<b>Εικόνα 11.</b> Υβριδικά μόρια κινολινόνης-χαλκόνης, που παρουσιάζουν αντιπαρασιτική δράση [6].....	19
<b>Εικόνα 12.</b> Σύνθεση χαλκονών μέσω της αντίδρασης Claisen-Schmidt [9] .....	20
<b>Εικόνα 13.</b> Σύνθεση χαλκονών μέσω σύζευξης Heck [9] .....	21
<b>Εικόνα 14.</b> Διάφορες αντιδράσεις σύζευξης που χρησιμοποιούνται για τη σύνθεση χαλκονών [9] .....	22
<b>Εικόνα 15.</b> Σύνθεση χαλκονών με τη μέθοδο one-pot [20] .....	23

<b>Εικόνα 16.</b> Αναδιάταξη Foto-Fries για τη σύνθεση χαλκονών <sup>[9]</sup> .....	24
<b>Εικόνα 17.</b> Η αρίθμηση των ανθράκων στο μόριο της φλαβανόνης .....	26
<b>Εικόνα 18.</b> Φλαβανόνες με υδρόξυ- ή/και μεθόξυ- υποκαταστάτες που παρουσιάζουν αντικαρκινική δράση (α και β) και απλή αναστολή της κυτταρικής μετανάστευσης (γ) <sup>[30]</sup> .....	27
<b>Εικόνα 19.</b> Οι σχέσεις δομής – δράσης, στις οποίες οφείλεται η εμφάνιση αντικαρκινικών ιδιοτήτων <sup>[30]</sup> .....	27
<b>Εικόνα 20.</b> Η 2'- υδροξυφλαβανόνη, η οποία παρουσιάζει αντικαρκινική δράση σε in vitro και in vivo έρευνες.....	28
<b>Εικόνα 21.</b> Οι σχέσεις δομής – δράσης, που διαπιστώθηκαν για την αντιχολινεστερασική δράση <sup>[30]</sup> .....	29
<b>Εικόνα 22.</b> Η εσπεριδίνη (hesperetin 7-rutinoside), η οποία αποτελεί ήπιο αντιφλεγμονώδη παράγοντα .....	30
<b>Εικόνα 23.</b> Φλαβανόνες που παρουσιάζουν καλή αντιφλεγμονώδη δράση <sup>[34]</sup> .....	31
<b>Εικόνα 24.</b> Αντίδραση κυκλοποίησης 2'-υδροξυχαλκονών προς τις αντίστοιχες φλαβανόνες.....	31
<b>Εικόνα 25.</b> Ασύμμετρη 1,4-προσθήκη τετραρυλοβορικού νατρίου σε 4-χρωμόνες, παρουσία καταλύτη ροδίου και ενός προσδέτη (ligand).....	34
<b>Εικόνα 26.</b> Ο μηχανισμός της καταλυόμενης από βάση αντίδρασης Claisen-Schmidt μεταξύ μιας ακετοφαινόνης και μιας βενζαλδεΐδης, με την πρώτη να επιτίθεται στο καρβονύλιο της δεύτερης προς σχηματισμό συμπυκνωμένου προϊόντος, το οποίο κατά την αφυδάτωσή του δίνει χαλκόνη. <sup>[35]</sup> .....	36
<b>Εικόνα 27.</b> Οι μηχανισμοί της καταλυόμενης από οξύ αντίδρασης Claisen-Schmidt μεταξύ μιας ακετοφαινόνης και μιας βενζαλδεΐδης, (α) με πρωτονίωση της καρβονυλικής ομάδας της κετόνης και (β) με πρωτονίωση αλδεΐδης <sup>[35]</sup> .....	37
<b>Εικόνα 28.</b> Σύνοψη των 12 Αρχών της Πράσινης Χημείας.....	40
<b>Εικόνα 29.</b> Διάγραμμα φάσεων, όπου απεικονίζεται το ευτηκτικό σημείο, δηλαδή η αναλογία των συστατικών που αντιστοιχεί στη θερμοκρασία σχηματισμού του DES. <sup>[44]</sup> .....	46

<b>Εικόνα 30.</b> Σχηματική αναπαράσταση του φαινομένου της σπηλαίωσης .....	54
<b>Εικόνα 31.</b> Σχηματική απεικόνιση του φαινομένου του συντονισμού.....	57
<b>Εικόνα 32.</b> Οι κύριες περιοχές στο φάσμα $^1\text{H}$ NMR και οι τιμές ppm για τα πρωτόνια σε συγκεκριμένες λειτουργικές ομάδες .....	58
<b>Εικόνα 33.</b> (α) οι δονήσεις έκτασης και (β) τα τέσσερα είδη δονήσεων κάμψης. Το (+) υποδηλώνει κίνηση από τη σελίδα στον αναγνώστη και το (-) το αντίθετο. <sup>[61]</sup> .....	60
<b>Εικόνα 34.</b> Σχηματική αναπαράσταση ενός συμβολόμετρου Michelson, που χρησιμοποιείται στα σύγχρονα όργανα FTIR.....	62
<b>Εικόνα 35.</b> Αντίδραση σύνθεσης του NaDES προλίνη – γαλακτικό οξύ – νερό (1:2) .....	65
<b>Εικόνα 36.</b> Αντίδραση σύνθεσης του NaDES προλίνη – γλυκερόλη (1:2).....	66
<b>Εικόνα 37.</b> Αντίδραση σύνθεσης του NaDES προλίνη – οξαλικό οξύ (1:1).....	67
<b>Εικόνα 38.</b> Αντίδραση σύνθεσης του NaDES προλίνη – γλυκόζη – νερό (1:1:3) .....	68
<b>Εικόνα 39.</b> Αντίδραση σύνθεσης του NaDES προλίνη – γλυκόζη – νερό (1:1:3) .....	69
<b>Εικόνα 40.</b> Γενική μορφή της αντίδρασης σύνθεσης φλαβανονών με συμπύκνωση Claisen – Schmidt, χρησιμοποιώντας τις βέλτιστες συνθήκες .....	73
<b>Εικόνα 41.</b> Γενική μορφή της αντίδρασης σύνθεσης μιγμάτων χαλκονών – φλαβανονών με συμπύκνωση Claisen – Schmidt, χρησιμοποιώντας τις βέλτιστες συνθήκες.....	75
<b>Εικόνα 42.</b> Γενική μορφή της αντίδρασης σύνθεσης χαλκονών με συμπύκνωση Claisen – Schmidt, χρησιμοποιώντας τις βέλτιστες συνθήκες.....	79
<b>Εικόνα 43.</b> Φάσμα $^1\text{H}$ NMR του NaDES Pro:Gly 1:2 (600 MHz, DMSO, d6) .....	82
<b>Εικόνα 44.</b> Φάσμα FTIR του NaDES Pro:Gly 1:2 .....	84
<b>Εικόνα 45.</b> Το φάσμα $^1\text{H}$ NMR της ένωσης 2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl) chroman-4-one (3a) (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> , d1).....	90
<b>Εικόνα 47.</b> Φάσμα $^1\text{H}$ NMR της ένωσης (E)-1-(3-chlorophenyl)-3-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl) prop-2-en-1-one (4b)(600 MHz, DMSO, d6) .....	91



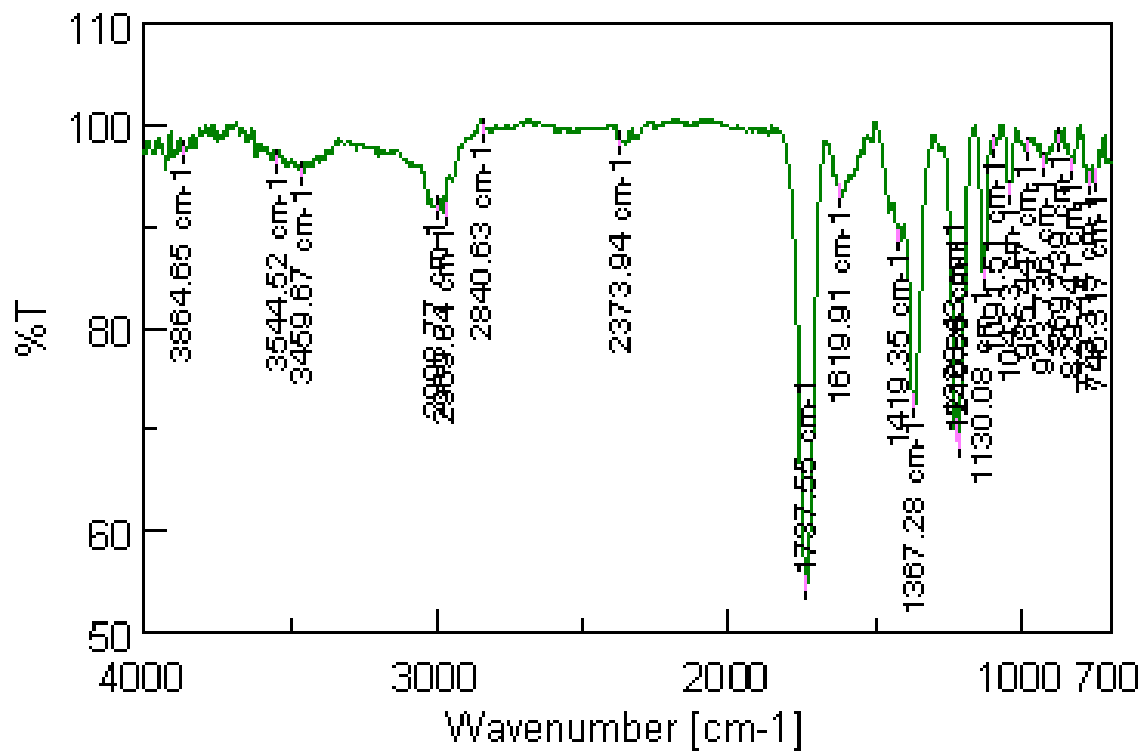
<b>Εικόνα 48.</b> Φάσμα $^1\text{H}$ NMR της ένωσης (E)-1-(3-chlorophenyl)-3-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl) prop-2-en-1-one (4b)(600 MHz, DMSO, d6) στην περιοχή μεταξύ 8 – 5.9 ppm .....	92
<b>Εικόνα 49.</b> Φάσμα FTIR του NaDEs προλίνη – γαλακτικό οξύ – νερό 1:2 .....	109
<b>Εικόνα 50.</b> Φάσμα FTIR του NaDEs προλίνη – γλυκερόλη 1:2.....	110
<b>Εικόνα 51.</b> Φάσμα FTIR του NaDEs προλίνη – οξαλικό οξύ 1:1 .....	111
<b>Εικόνα 52.</b> Φάσμα $^{13}\text{C}$ NMR του NaDEs προλίνη – γαλακτικό οξύ – νερό 1:2 (600 MHz, DMSO, d6).....	112
<b>Εικόνα 53.</b> Φάσμα $^{13}\text{C}$ NMR του NaDEs προλίνη – γλυκερόλη 1:2 (600 MHz, DMSO, d6) .....	113
<b>Εικόνα 54.</b> Φάσμα $^{13}\text{C}$ NMR του NaDEs προλίνη – οξαλικό οξύ 1:1 (600 MHz, DMSO, d6) .....	114
<b>Εικόνα 55.</b> Φάσμα $^1\text{H}$ NMR του NaDEs προλίνη – γαλακτικό οξύ – νερό 1:2 (600 MHz, DMSO, d6).....	115
<b>Εικόνα 56.</b> Φάσμα $^1\text{H}$ NMR του NaDEs προλίνη – γλυκερόλη 1:2 (600 MHz, DMSO, d6) .....	116
<b>Εικόνα 57.</b> Φάσμα $^1\text{H}$ NMR του NaDEs προλίνη – οξαλικό οξύ 1:1 (600 MHz, DMSO, d6) .....	117
<b>Εικόνα 58.</b> Το φάσμα $^1\text{H}$ NMR της ένωσης 2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl) chroman-4-one (3a) (600 MHz, CDCl <sub>3</sub> , d1).....	118
<b>Εικόνα 59 (a).</b> Το φάσμα $^1\text{H}$ NMR της ένωσης 2-(2,4,5-trimethoxyphenyl) chroman-4-one (3b) του μίγματος (3b/4b) (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> , d1).....	119
<b>Εικόνα 59 (b).</b> Το φάσμα $^1\text{H}$ NMR της ένωσης (E)-1-(2-hydroxyphenyl)-3-(2,4,5-trimethoxyphenyl) prop-2-en-1-one (4b) του μίγματος (3b/4b) (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> , d1) .....	120
<b>Εικόνα 60.</b> Το φάσμα $^1\text{H}$ NMR της ένωσης 2-(4-hydroxyphenyl)chroman-4-one / (E)-1-(2-hydroxyphenyl)-3-(4-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one (3c)/(4c) (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> , d1) .....	121
<b>Εικόνα 61.</b> Το φάσμα $^1\text{H}$ NMR της ένωσης 7-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)chroman-4-one (3d) του μίγματος (3d)/(4d) (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> , d1) .	122

.....	123
<b>Εικόνα 62.</b> Το φάσμα <sup>1</sup> H NMR της ένωσης / (E)-1-(2,4-dihydroxyphenyl)-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)prop-2-en-1-one (4d) του μίγματος (3d)/(4d) (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> , d1).....	123
<b>Εικόνα 63.</b> Το φάσμα <sup>1</sup> H NMR της ένωσης 7-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chroman-4-one / (E)-1-(2,4-dihydroxyphenyl)-3-(4-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one (3e)/(4e) (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> , d1).....	124
<b>Εικόνα 64.</b> Το φάσμα <sup>1</sup> H NMR της ένωσης (E)-1-(3-bromophenyl)-3-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl) prop-2-en-1-one (4a) (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> , d1) .....	125
<b>Εικόνα 65.</b> Το φάσμα <sup>1</sup> H NMR της ένωσης (E)-1-(3-chlorophenyl)-3-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl) prop-2-en-1-one (4f) (600 MHz, CDCl <sub>3</sub> , d1).....	126
<b>Εικόνα 66.</b> Το φάσμα <sup>1</sup> H NMR της ένωσης (E)-1-(2-hydroxyphenyl)-3-(3-methoxyphenyl)prop-2-en-1-one (4g) (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> , d1).....	127

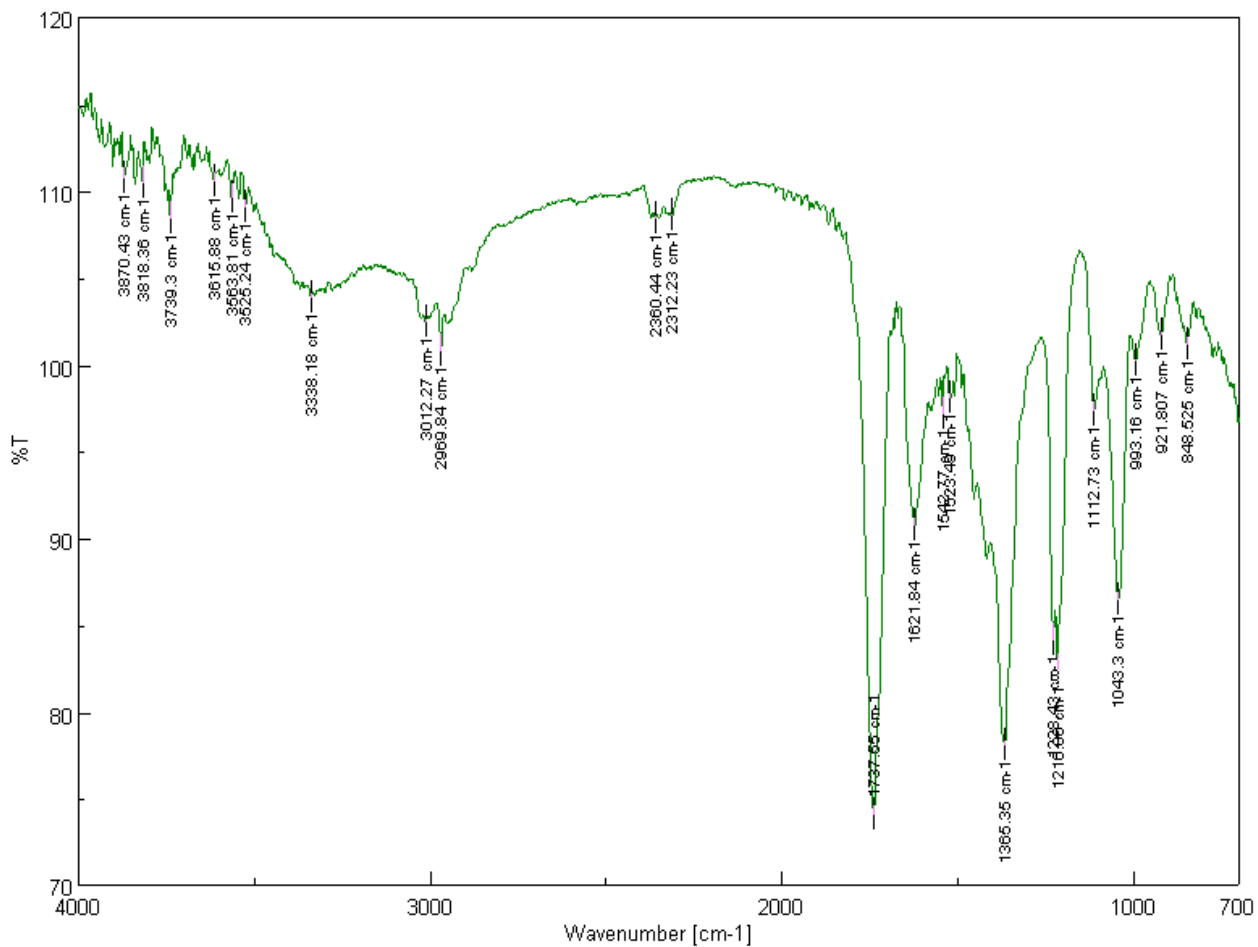
## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ – ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

---

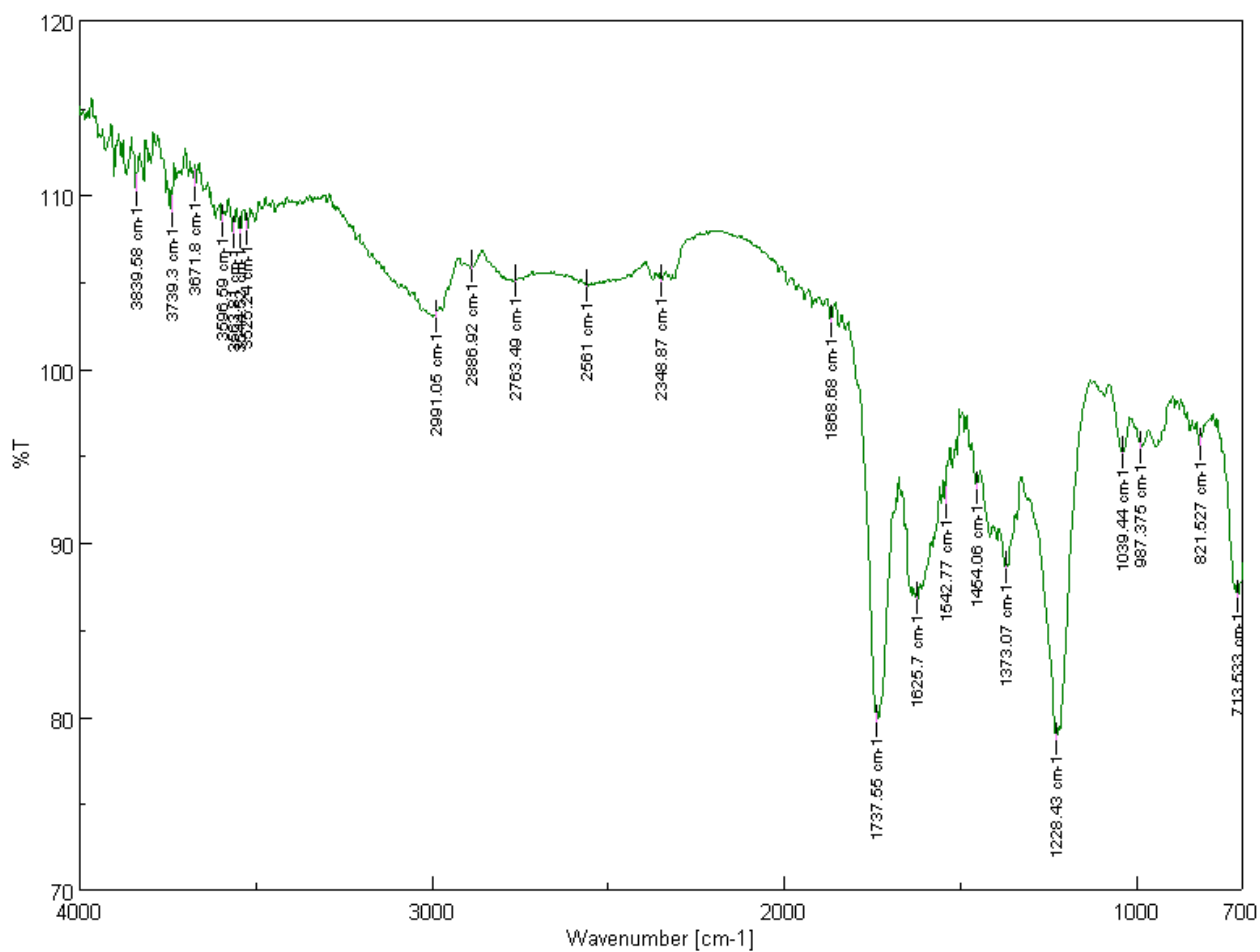
<b>Πίνακας 1.</b> Ενώσεις που χρησιμοποιούνται στους DESs και στους NaDESs ως HBAs και HBAs [47,50] .....	47
<b>Πίνακας 2.</b> Οι ποσότητες αντιδραστηρίων, που χρησιμοποιήθηκαν για τη σύνθεση του NaDES προλίνη – γαλακτικό οξύ – νερό (1:2).....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b>Πίνακας 3.</b> Οι ποσότητες αντιδραστηρίων, που χρησιμοποιήθηκαν για τη σύνθεση του NaDES προλίνη – γλυκερόλη (1:2) .....	66
<b>Πίνακας 4.</b> Οι ποσότητες αντιδραστηρίων, που χρησιμοποιήθηκαν για τη σύνθεση του NaDES προλίνη – οξαλικό οξύ (1:1) .....	67
<b>Πίνακας 5.</b> Οι ποσότητες αντιδραστηρίων, που χρησιμοποιήθηκαν για τη σύνθεση του NaDES προλίνη – γλυκόζη – νερό (1:1:3).....	68
<b>Πίνακας 6.</b> Οι ποσότητες αντιδραστηρίων, που χρησιμοποιήθηκαν για τη σύνθεση του NaDES προλίνη – κιτρικό οξύ – νερό (2:1:4).....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b>Πίνακας 7.</b> Οι ποσότητες αντιδραστηρίων, που χρησιμοποιήθηκαν για την πραγματοποίηση της αντίδρασης – μοντέλο μέσω συμβατικής θέρμανσης .....	71
<b>Πίνακας 8.</b> Οι ποσότητες αντιδραστηρίων, που χρησιμοποιήθηκαν για την πραγματοποίηση της αντίδρασης – μοντέλο με χρήση υπερήχων .....	72
<b>Πίνακας 9.</b> Οι χημικές ουσίες (HBAs και HBDS) που δοκιμάστηκαν για τη σύνθεση NaDESs και οι γραμμομοριακές αναλογίες αναλογίες.....	81
<b>Πίνακας 10.</b> Οι τιμές pH, ιξώδους και πολικότητας ( $\lambda_{max}, E_{NR}$ ) που αντιστοιχούν στους συντιθέμενους NaDESs, την αιθανόλη και το νερό στους 25°C.....	85
<b>Πίνακας 11.</b> Ο χρόνος διεξαγωγής και η %απόδοση των προϊόντων της αντίδρασης – μοντέλο που πραγματοποιήθηκε μέσω συμβατικής θέρμανσης, παρουσία διαφόρων NaDESs.....	86
<b>Πίνακας 12.</b> Ο χρόνος αντίδρασης και η % απόδοση του προϊόντος για το διαλύτη Pro:Gly (1:2), με διαφορετικούς τρόπους θέρμανσης.....	87
<b>Πίνακας 13.</b> Η % απόδοση της αντίδρασης για κάθε κύκλο επανάληψης .....	88



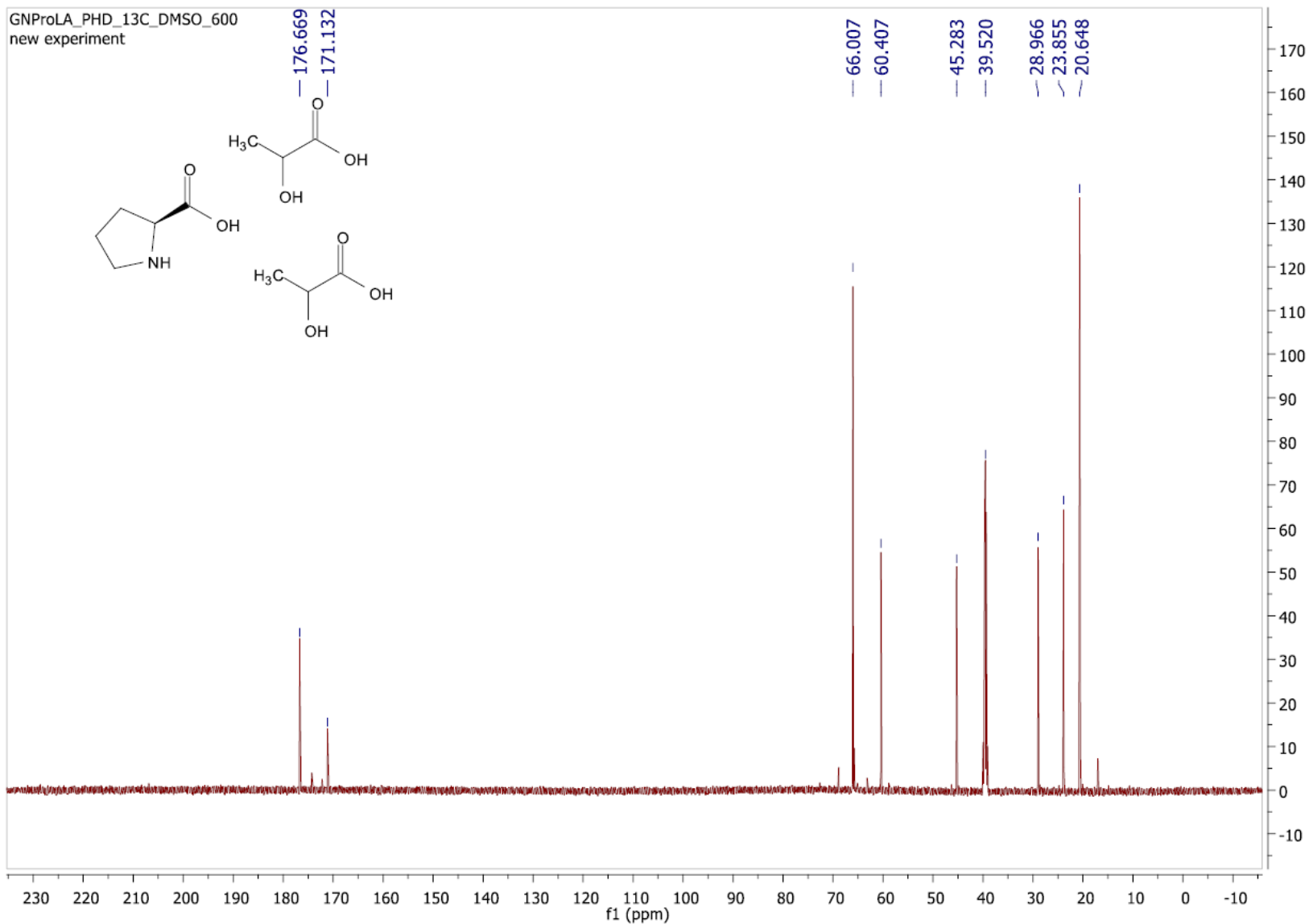
Εικόνα 49. Φάσμα FTIR του NaDEs προλίνη - γαλακτικό οξύ - νερό 1:2



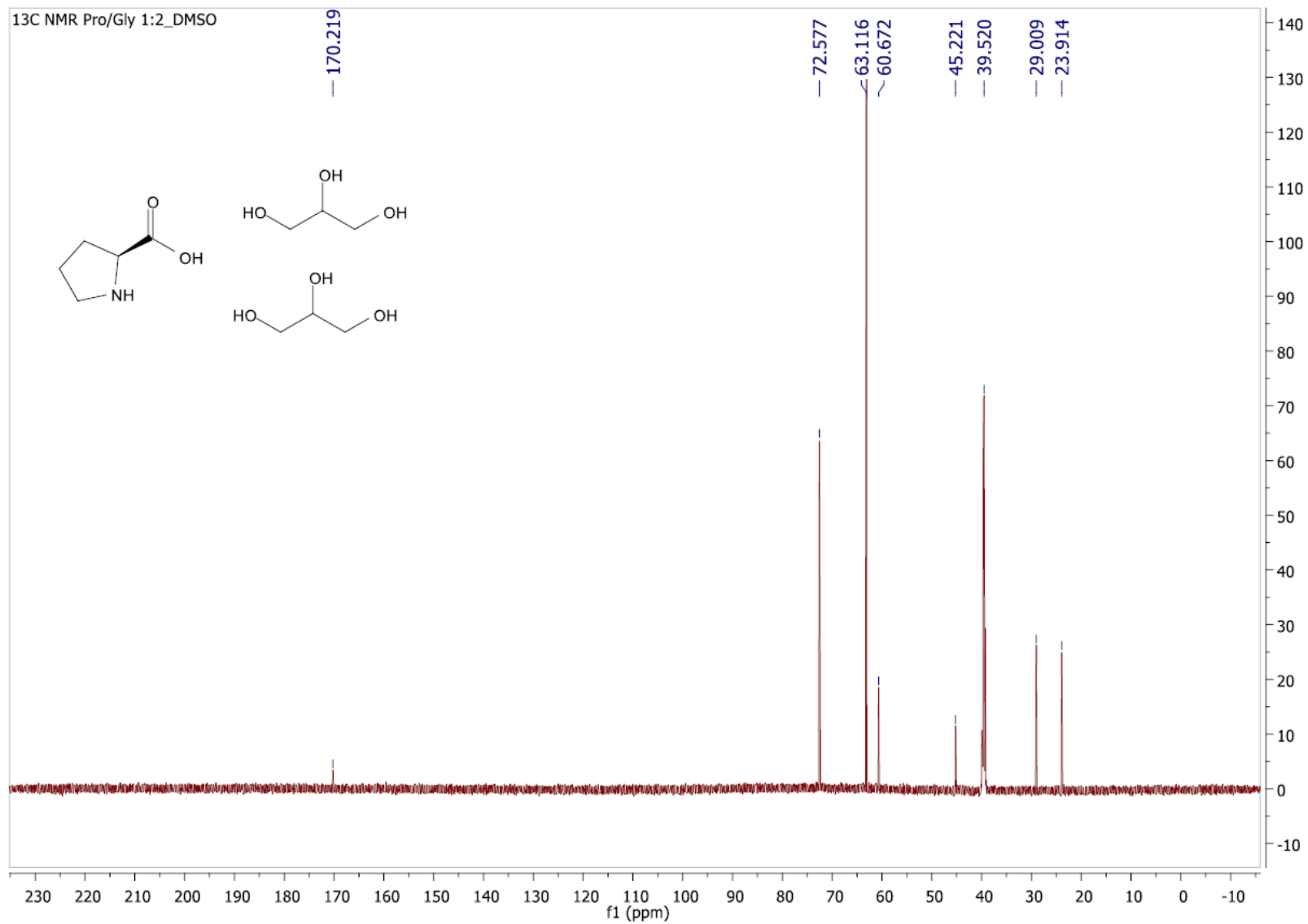
*Εικόνα 50. Φάσμα FTIR του NaDESS προλίη - γλυκερόλη 1:2*



**Εικόνα 51. Φάσμα FTIR του NaDESSs προλίνη - οξαλικό οξύ 1:1**

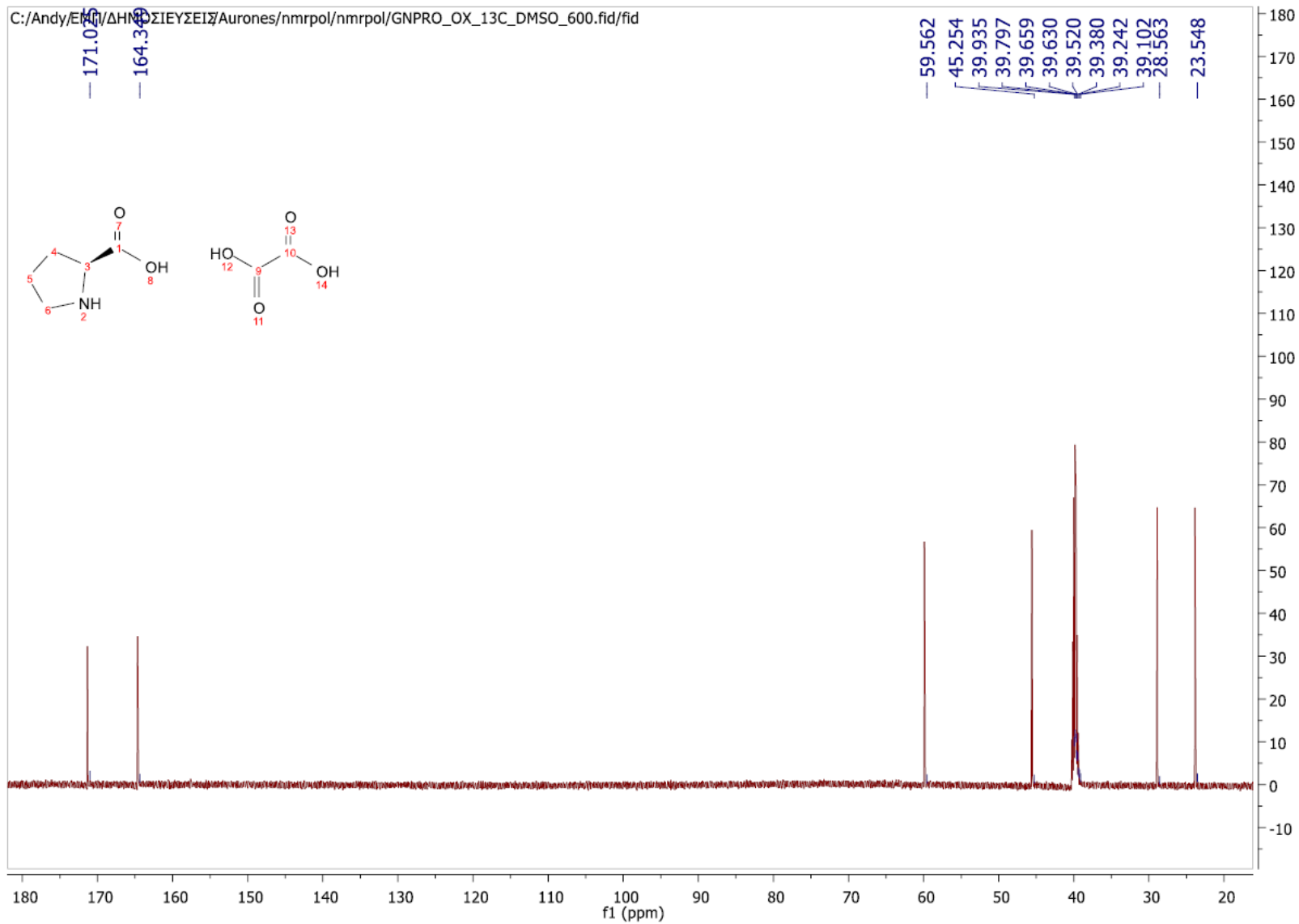


Εικόνα 52. Φάσμα  $^{13}\text{C}$  NMR του NaDEs προλίνη – γαλακτικό οξύ – νερό 1:2 (600 MHz, DMSO, d6)

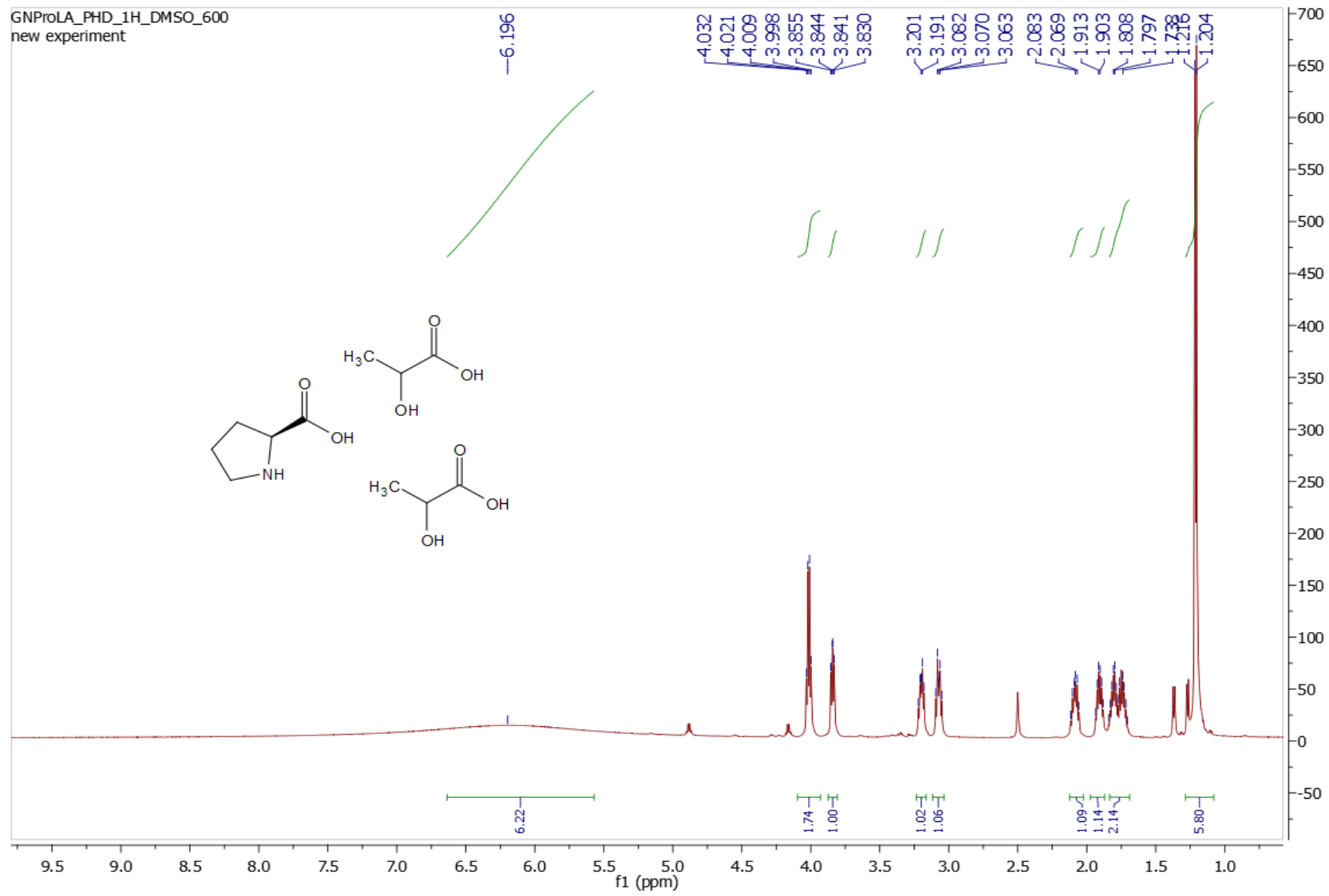


Εικόνα 53. Φάσμα <sup>13</sup>C NMR του NaDEs προλίνη - γλυκερόλη 1:2 (600 MHz, DMSO, d<sub>6</sub>)

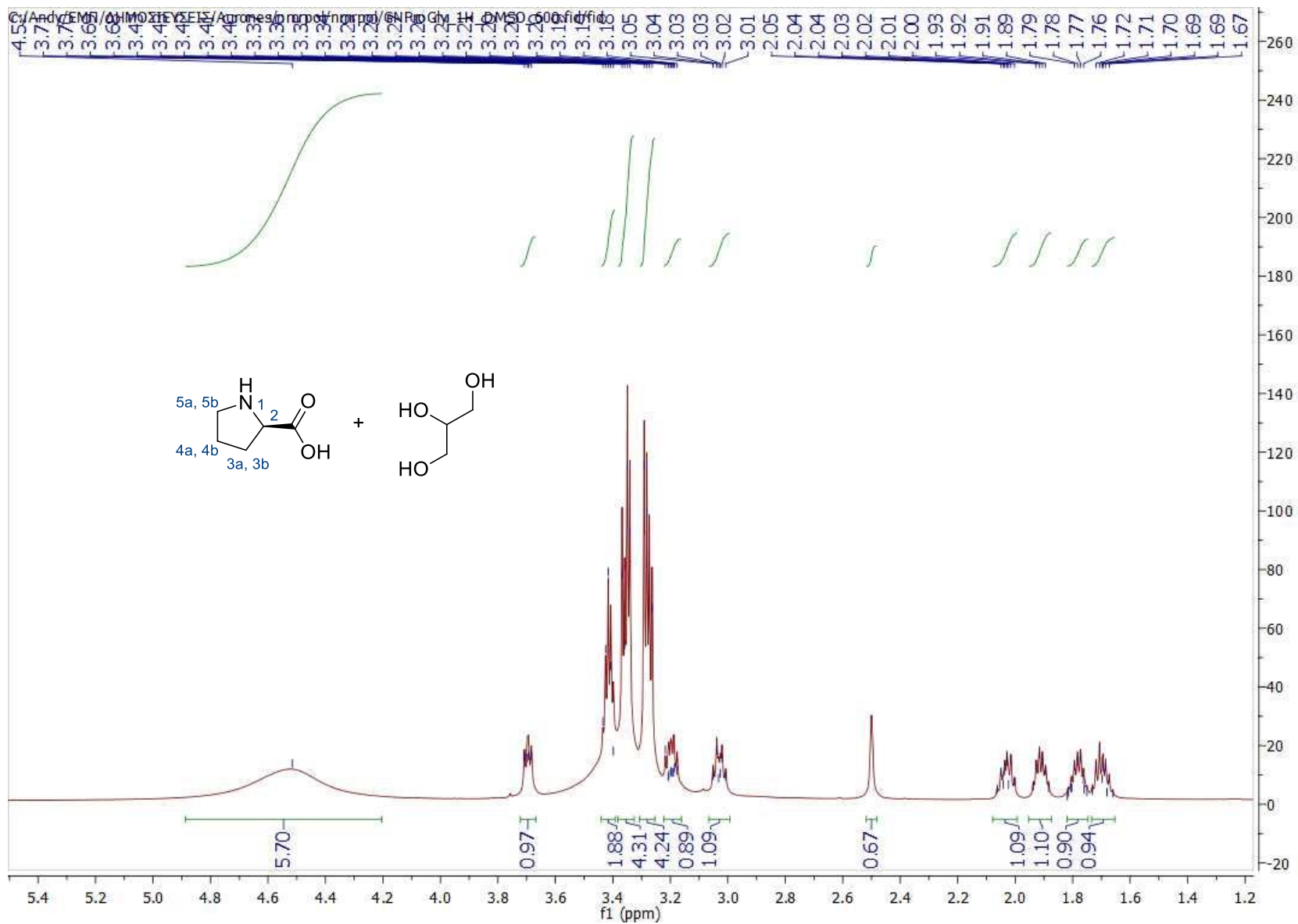




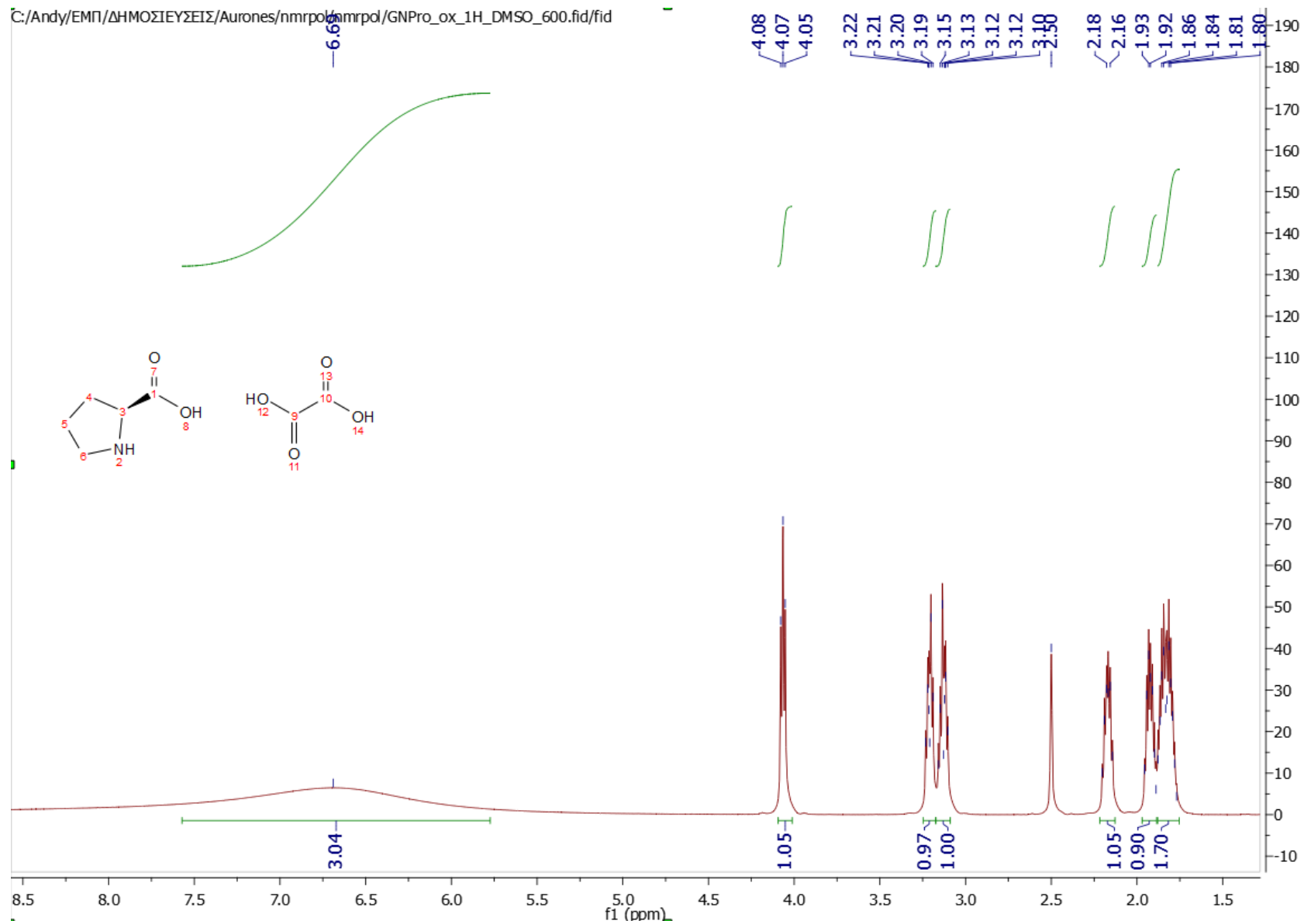
Εικόνα 54. Φάσμα  $^{13}\text{C}$  NMR του NaDEs προλίνη - οξαλικό οξύ 1:1 (600 MHz, DMSO, d6)



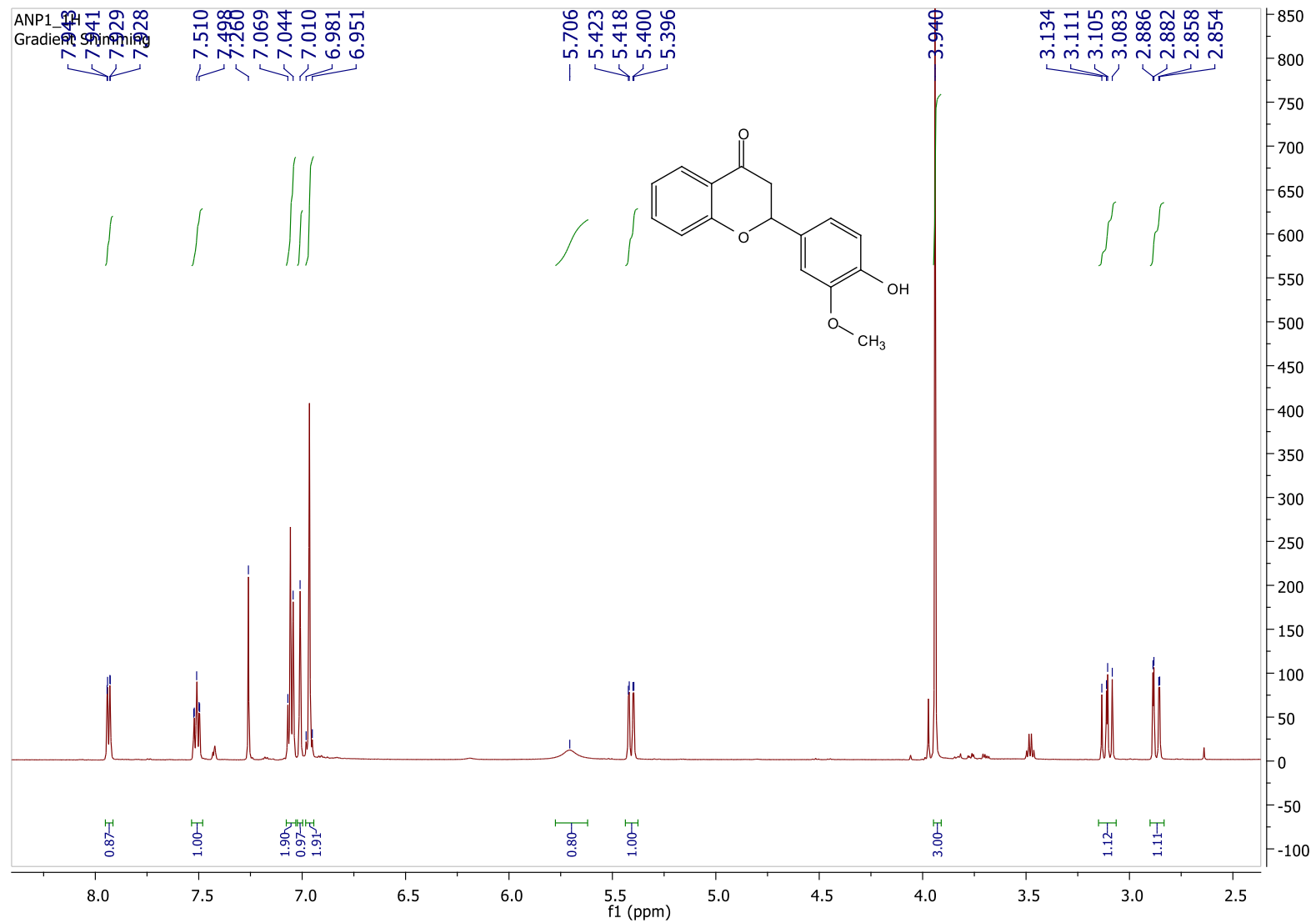
Εικόνα 55. Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR του NaDEs προλίνη - γαλακτικό οξύ - νερό 1:2 (600 MHz, DMSO,  $d_6$ )



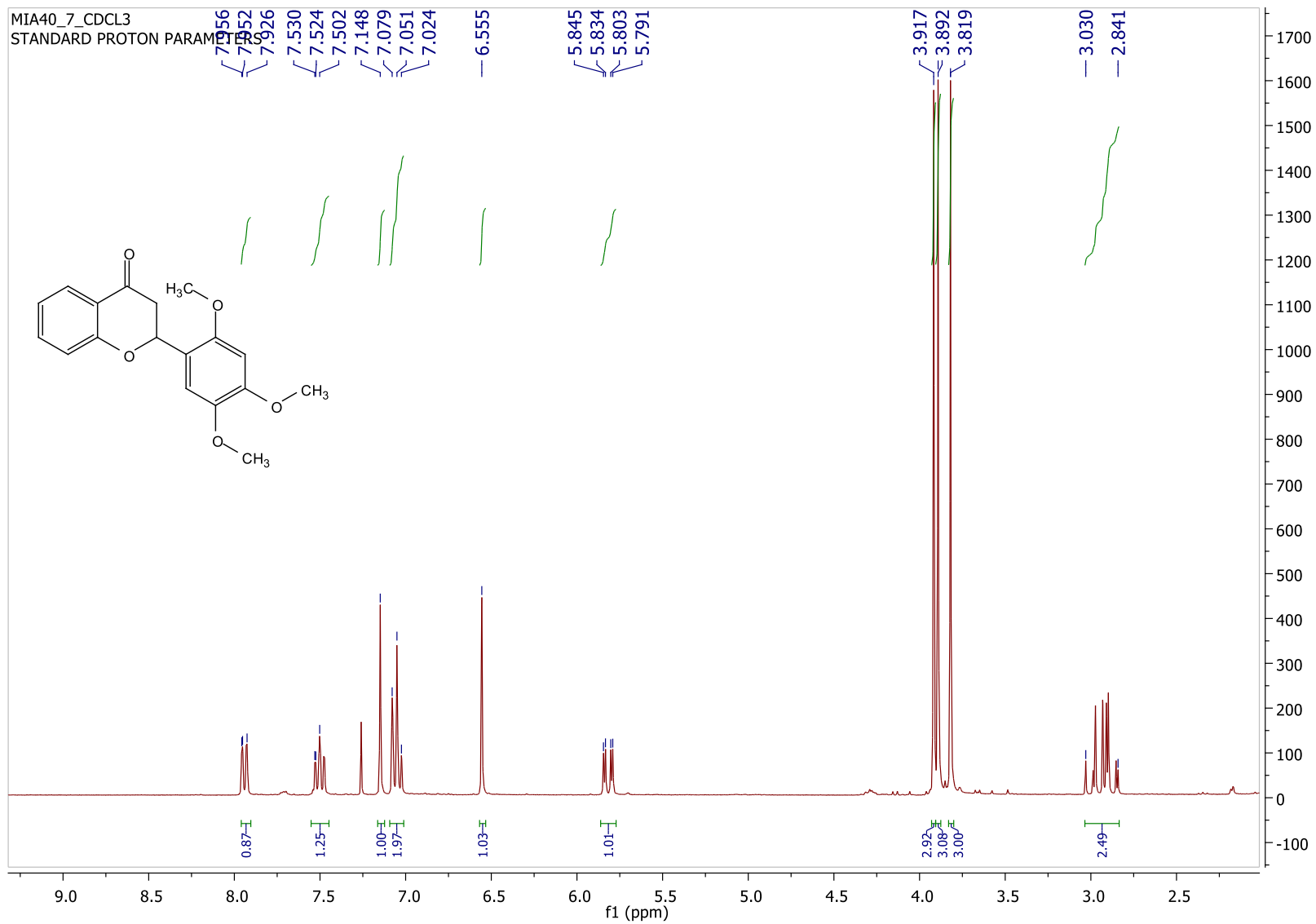
Εικόνα 56. Φάσμα <sup>1</sup>H NMR του NaDEs προλίνη - γλυκερόλη 1:2 (600 MHz, DMSO, d<sub>6</sub>)



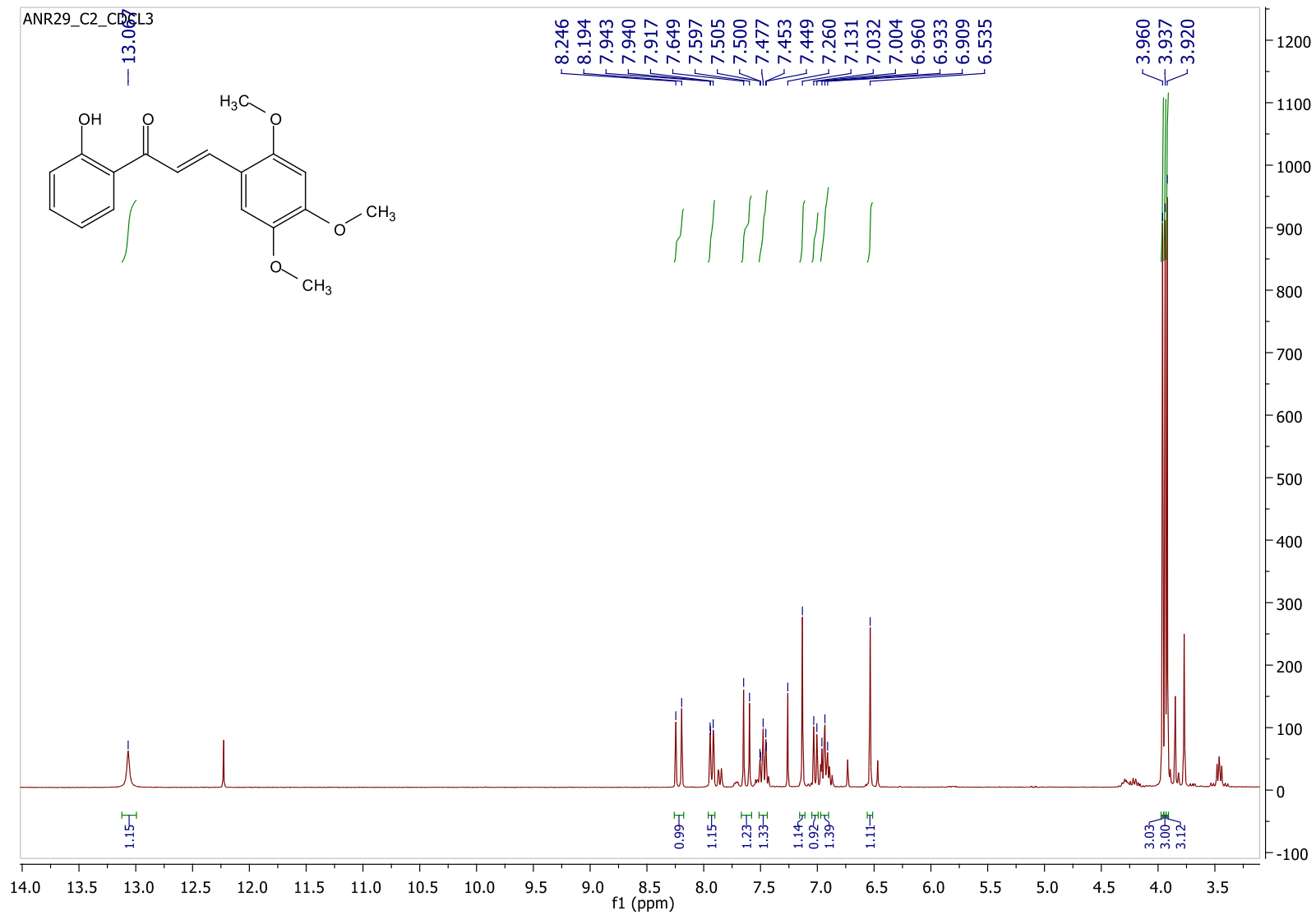
Εικόνα 57. Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR του NaDEs προλίνη - οξαλικό οξύ 1:1 (600 MHz, DMSO,  $d_6$ )



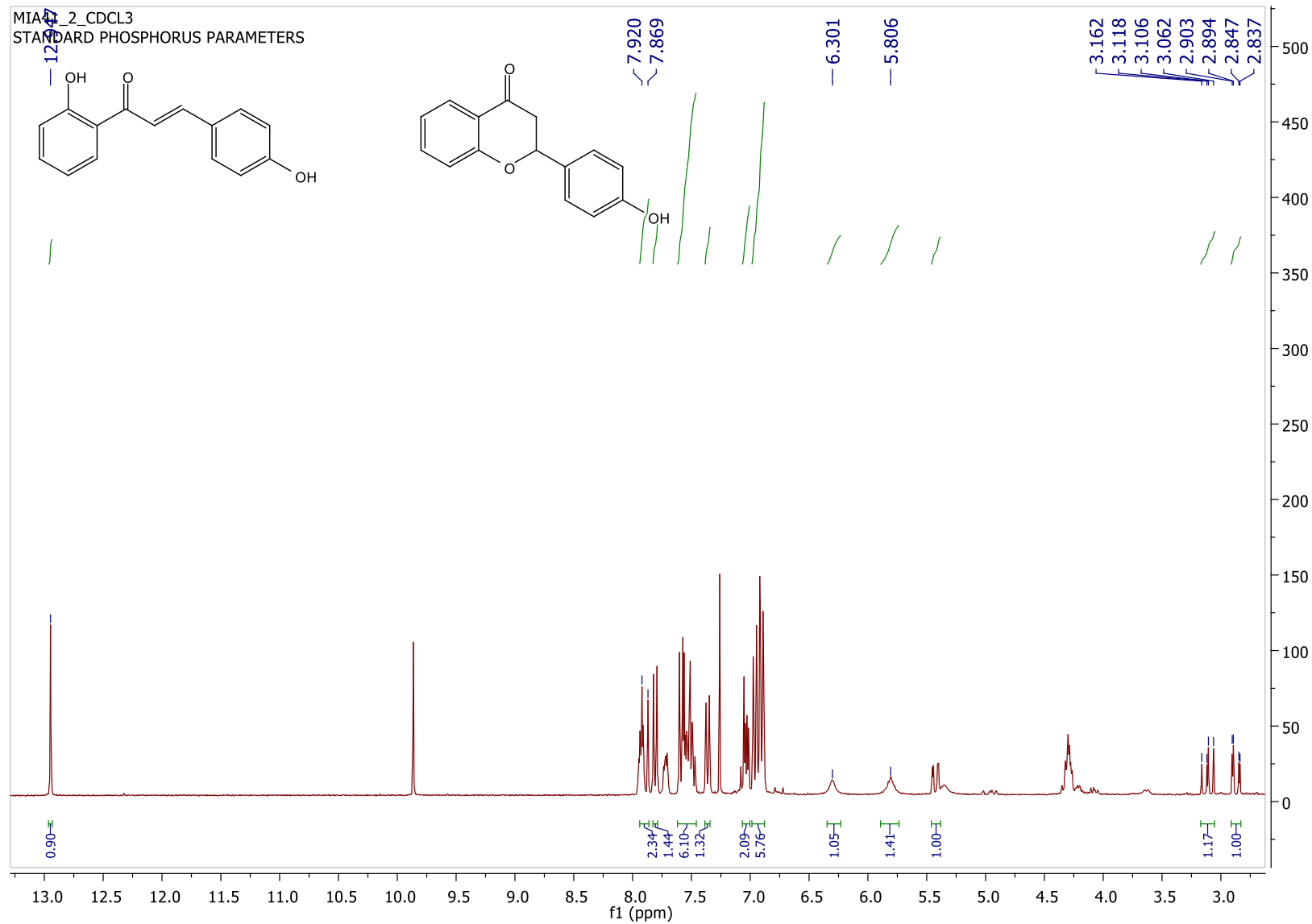
Εικόνα 58. Το φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της ένωσης 2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl) chroman-4-one (3a) (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $d_1$ )



Εικόνα 59 (α). Το φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της ένωσης 2-(2,4,5-trimethoxyphenyl) chroman-4-one (3b) του μίγματος (3b/4b) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , d1)

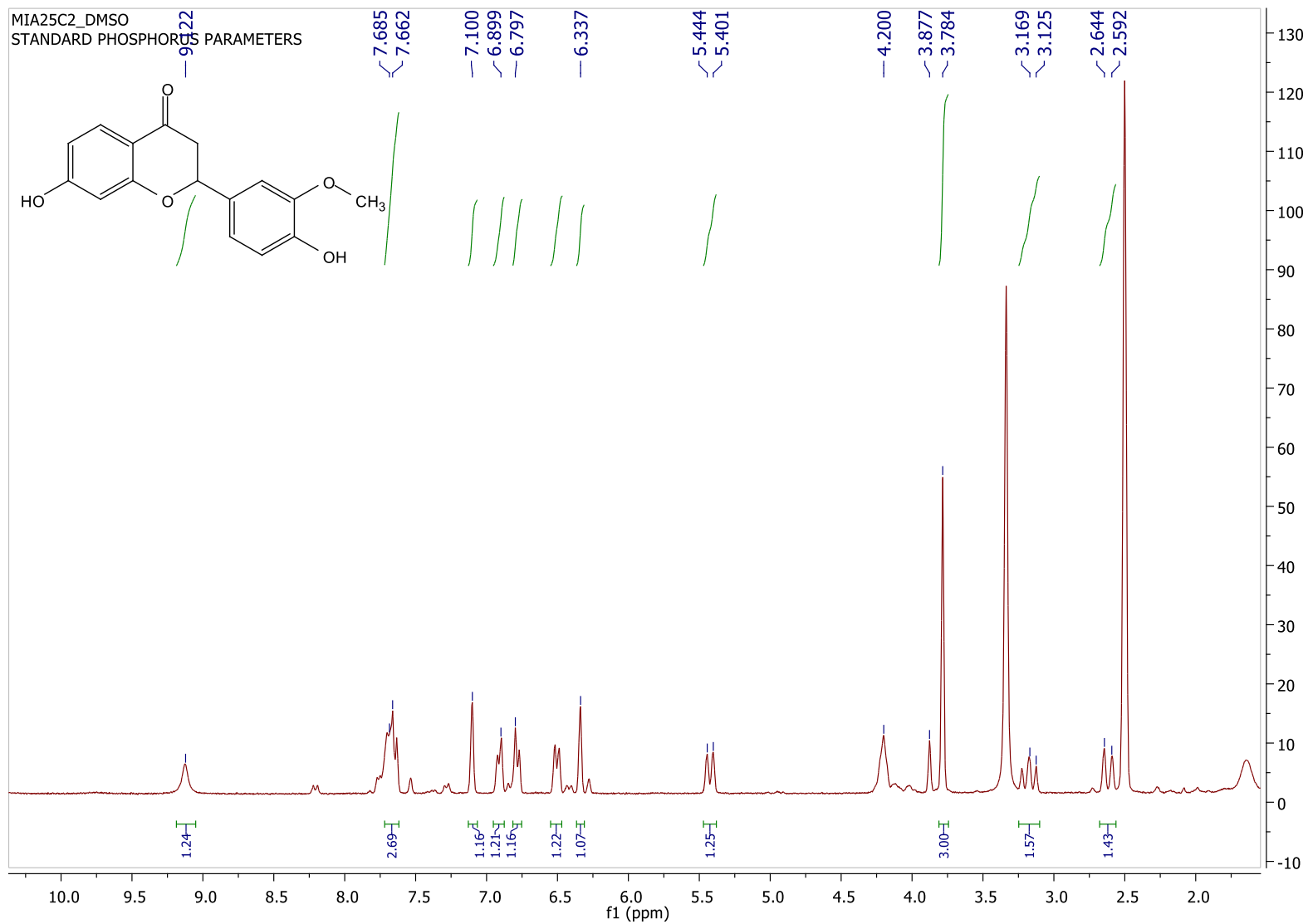


Εικόνα 59 (b). Το φάσμα <sup>1</sup>H NMR της ένωσης (E)-1-(2-hydroxyphenyl)-3-(2,4,5-trimethoxyphenyl) prop-2-en-1-one (4b) του μίγματος (3b/4b) (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, d<sub>1</sub>)

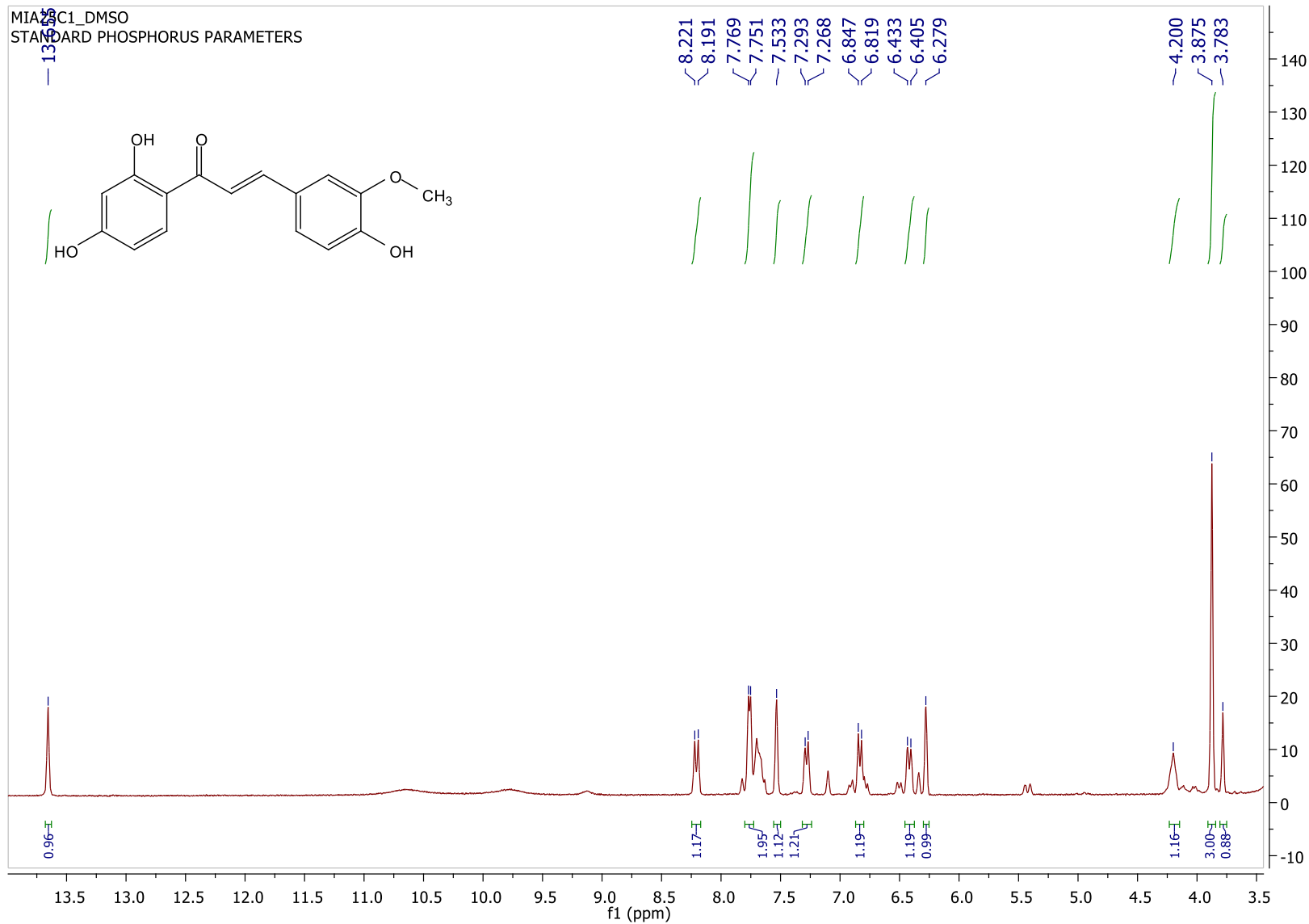


Εικόνα 60. Το φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της ένωσης 2-(4-hydroxyphenyl)chroman-4-one / (E)-1-(2-hydroxyphenyl)-3-(4-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one (3c)/(4c) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , d1)

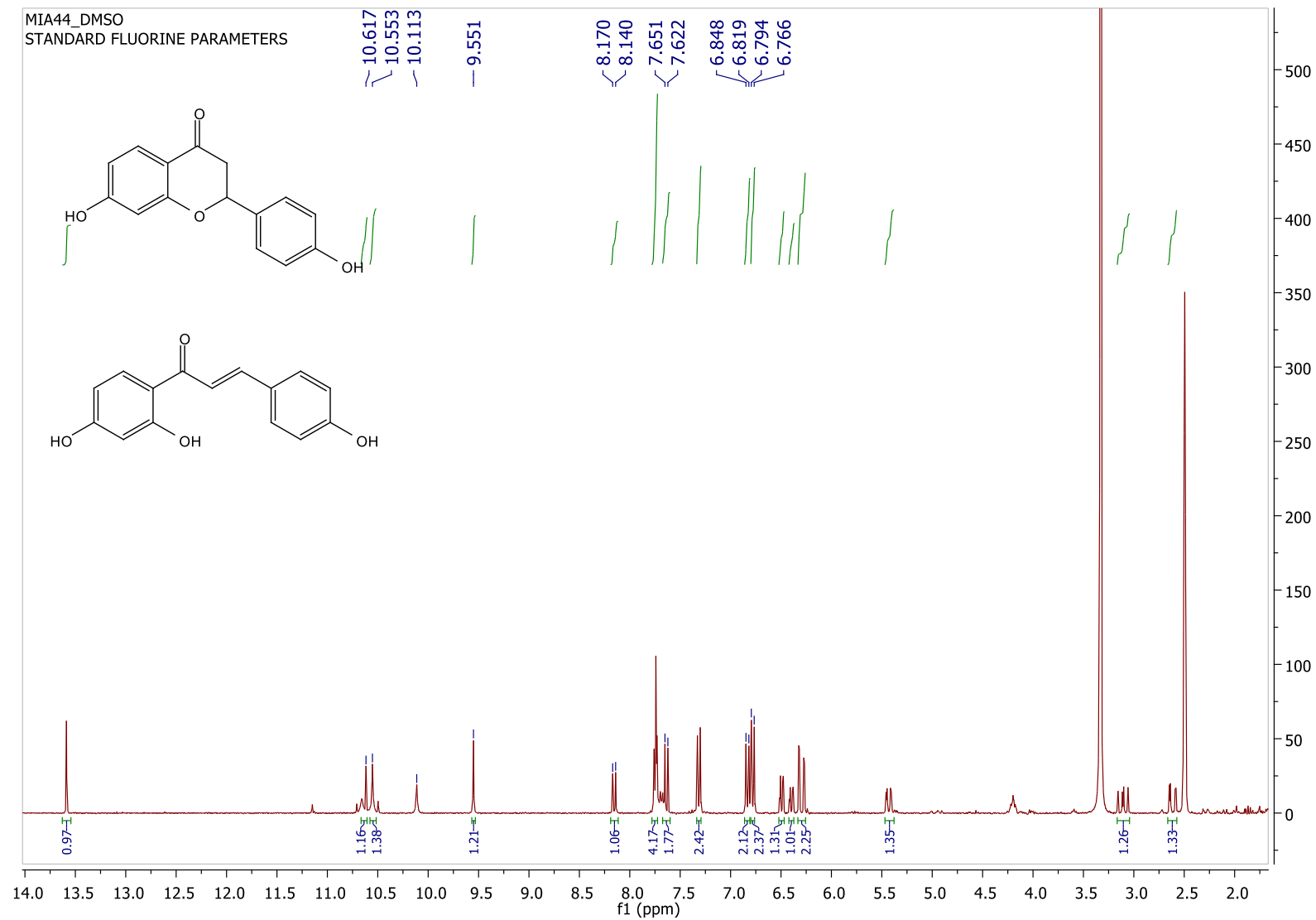




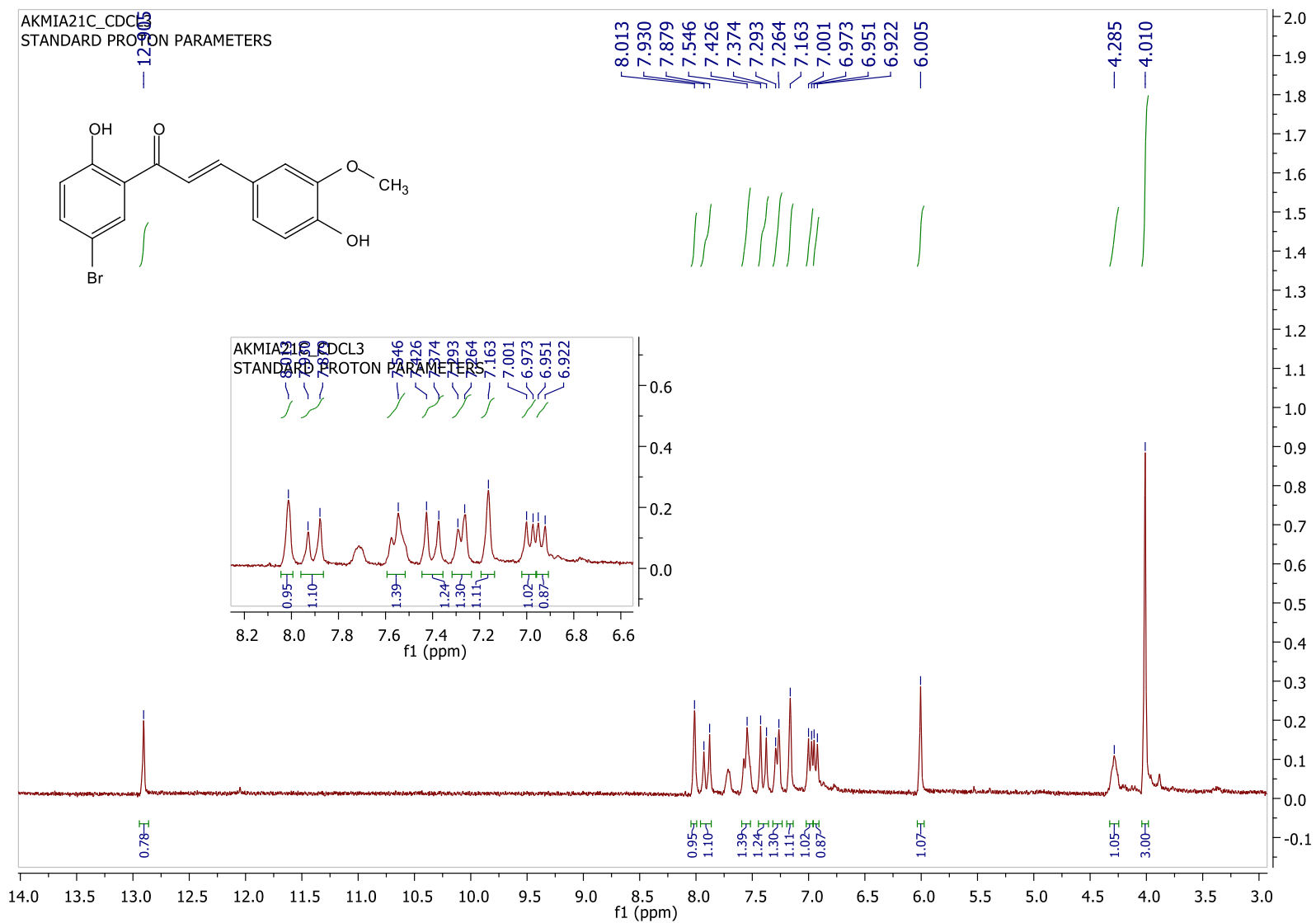
Εικόνα 61. Το φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της ένωσης 7-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)chroman-4-one (3d) του μίγματος (3d)/(4d) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , d1)



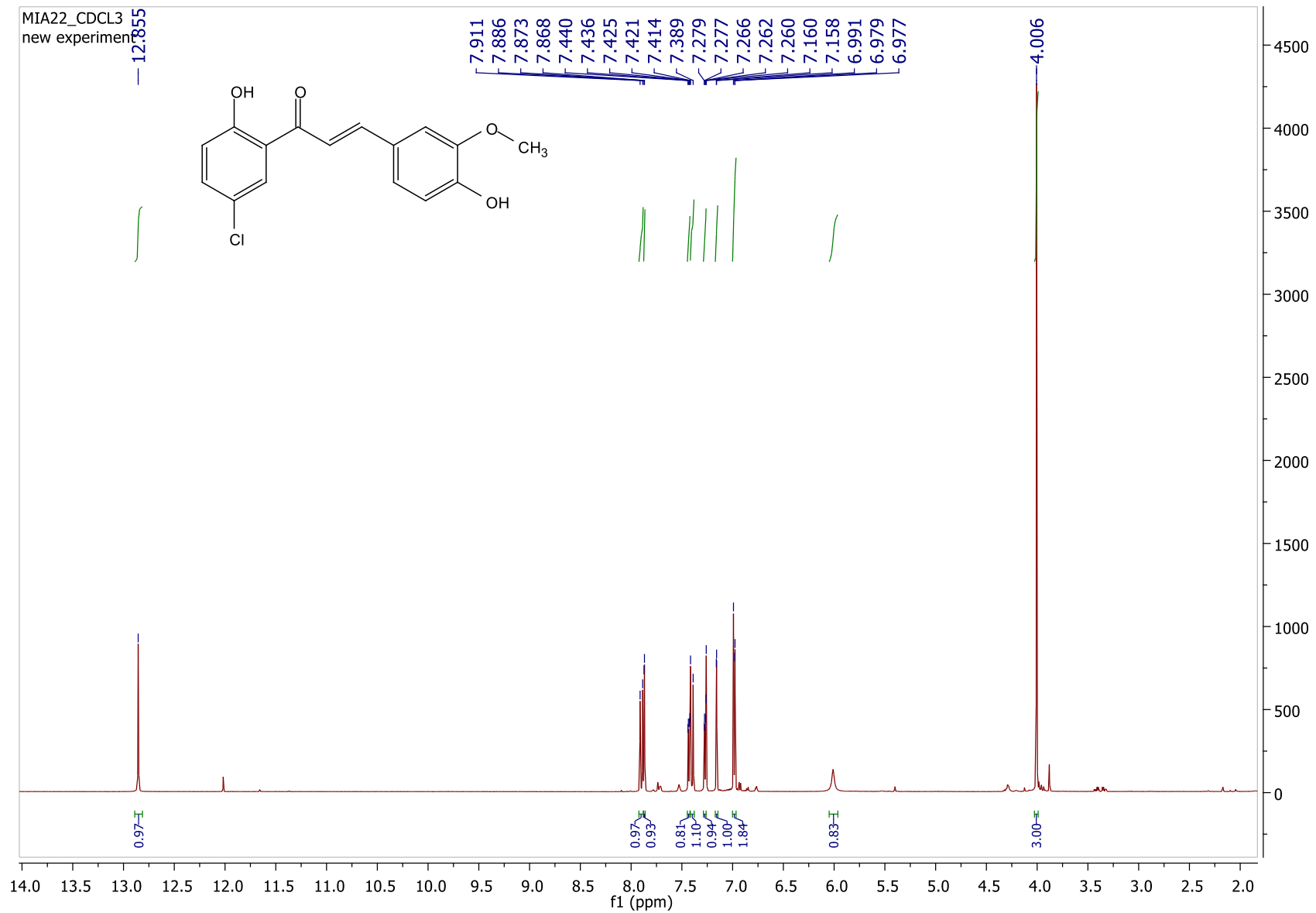
Εικόνα 62. Το φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της ένωσης / (E)-1-(2,4-dihydroxyphenyl)-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)prop-2-en-1-one (4d) του μίγματος (3d)/(4d) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , d1)



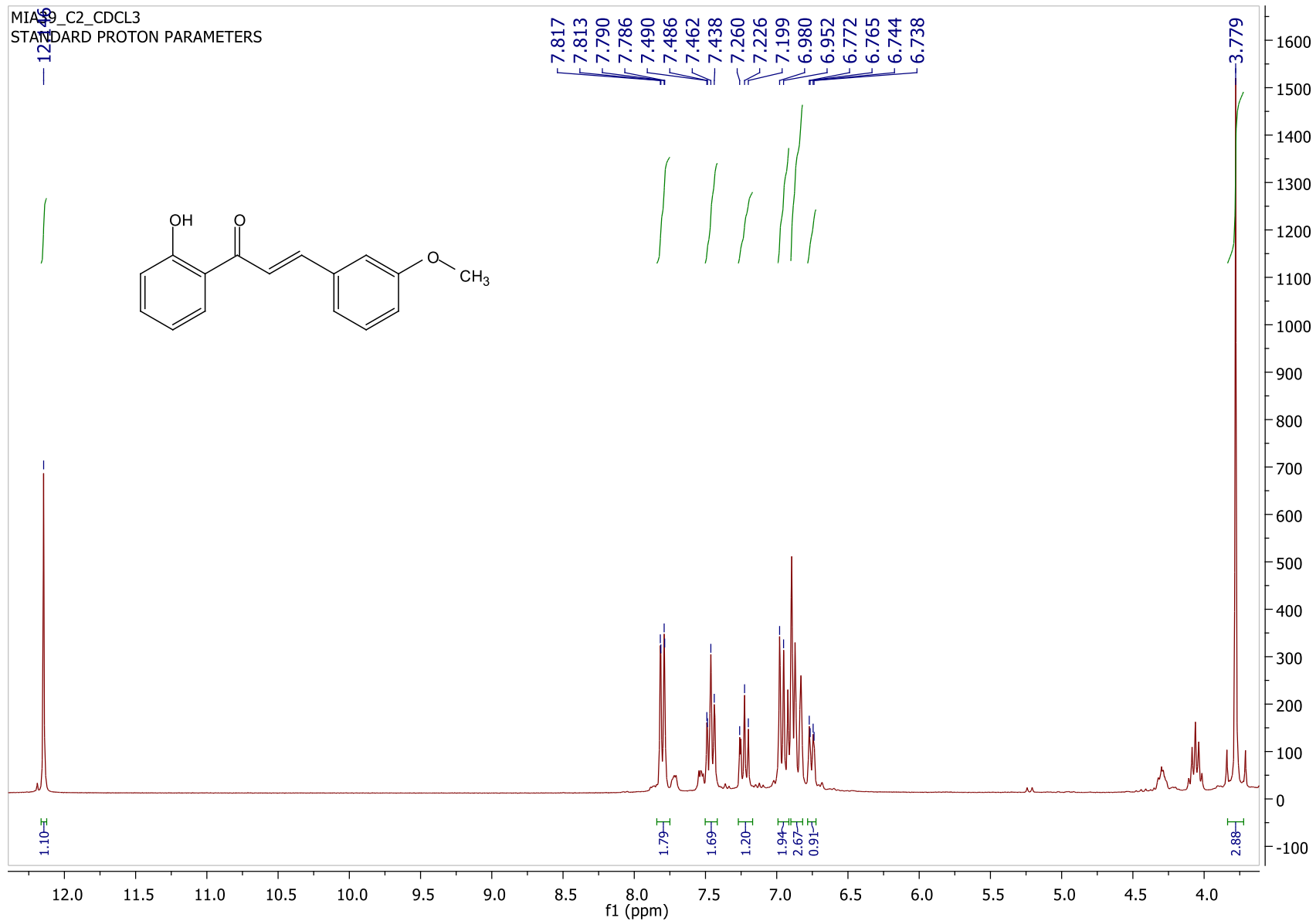
Εικόνα 63. Το φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της ένωσης 7-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chroman-4-one / (E)-1-(2,4-dihydroxyphenyl)-3-(4-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one (3e)/(4e) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , d1)



Εικόνα 64. Το φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της ένωσης (E)-1-(3-bromophenyl)-3-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl) prop-2-en-1-one (4a) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , d1)



Εικόνα 65. Το φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της ένωσης (E)-1-(3-chlorophenyl)-3-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl) prop-2-en-1-one (4f) (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , d1)



Εικόνα 66. Το φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της ένωσης (E)-1-(2-hydroxyphenyl)-3-(3-methoxyphenyl)prop-2-en-1-one (4g) (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , d1)