



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΧΗΜΙΚΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ

Εργαστήριο Οργανικής Χημείας

Τομέας Χημικών Επιστημών

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

---

# ΣΥΝΘΕΣΗ ΝΕΩΝ ΥΒΡΙΔΙΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ ΦΑΙΝΟΛΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ – ΤΡΙΑΖΟΛΙΟΥ ΜΕ ΧΗΜΕΙΑ CLICK

---

Κρεμμύδα Θεοδώρα

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ: ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ ΔΕΤΣΗ, ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΕΜΠ

Αθήνα, 2023

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

---

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο εργαστήριο Οργανικής Χημείας της Σχολής Χημικών Μηχανικών του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου, κατά το ακαδημαϊκό έτος 2022 – 2023, υπό την επίβλεψη της Δρ. Αναστασίας Δέτση, Καθηγήτριας Ε.Μ.Π..

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

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

Ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να αποδώσω στα υπόλοιπα μέλη της εξεταστικής επιτροπής της διπλωματικής εργασίας για το χρόνο που διέθεσαν για την κριτική ανάγνωση της εργασίας μου, καθώς και τις πολύτιμες υποδείξεις τους.

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

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

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

---

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η σύνθεση νέων υβριδικών μορίων φαινολικών οξέων-τριαζολίου με πιθανή βιολογική δράση μέσω χημείας click και χρήση μικροκυματικής ακτινοβολίας.

Τόσο τα φαινολικά οξέα, όσο και τα τριαζόλια, αποτελούν ετεροκυκλικές οργανικές ενώσεις, που εμφανίζουν ιδιαίτερα σημαντική βιοδραστικότητα, η οποία περιλαμβάνει αντιοξειδωτική, αντικαρκινική, αντιμικροβιακή και αντιφλεγμονώδη δράση.

Η χημεία click είναι ένας κλάδος της Πράσινης Χημείας και ορίζεται ως ένα σύνολο αντιδράσεων, το οποίο χαρακτηρίζεται από μικρούς χρόνους αντίδρασης, μεγάλες αποδόσεις, ήπιες συνθήκες αντίδραση, στερεοειδίκευση, ακίνδυνα παραπροϊόντα και είναι one-pot αντιδράσεις. Η πιο χαρακτηριστική από αυτή την κατηγορία αντιδράσεων είναι η καταλυόμενη από χαλκό αντίδραση κυκλοπροσθήκης μεταξύ αλκινίων και αζιδίων (αντίδραση CuAAC).

Για την σύνθεση αυτών των υβριδικών μορίων ακολουθείται μία σειρά πέντε αντιδράσεων, οι οποίες ονομαστικά είναι οι εξής:

- Αντίδραση ακετυλίωσης των φαινολικών οξέων με οξικό ανυδρίτη και πυριδίνη.
- Σύνθεση χλωριδίων των φαινολικών οξέων μέσω αντίδρασης με θειονυλοχλωρίδιο ( $\text{SOCl}_2$ ) σε διαλύτη τολουόλιο.
- Αντίδραση αμινόλυσης των αλογονιδίων οξέων με προπαργυλαμίνη σε διαλύτη τετραϋδροφουράνιο (THF) παρουσία τριαιθυλαμίνης ( $\text{Et}_3\text{N}$ ).
- Καταλυόμενη από χαλκό αντίδραση κυκλοπροσθήκης (CuAAC) μεταξύ του καρβοξαμιδίου και του αζιδίου του νατρίου, σε διαλύτη tetr-βουτανόλης και νερό σε αναλογία 1:1, παρουσία του κατάλληλου βρωμιδίου και της τριαιθυλαμίνης.
- Απομάκρυνση της ακετυλο-ομάδας μέσω αντίδρασης με γλυκερόλη και ανθρακικό κάλιο ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ).

Στα πλαίσια αυτής της διπλωματικής εργασίας συντέθηκαν επτά νέα υβριδικά μόρια φαινολικών οξέων-τριαζολίου με διαφορετικούς υποκαταστάτες στον αρωματικό δακτύλιο C (ενώσεις **6a** – **6h**):



## ABSTRACT

The aim of this diploma thesis is the synthesis of new hybrid phenolic acid-triazole molecules with potential bioactivity through the CuAAC reaction and the use of microwave radiation.

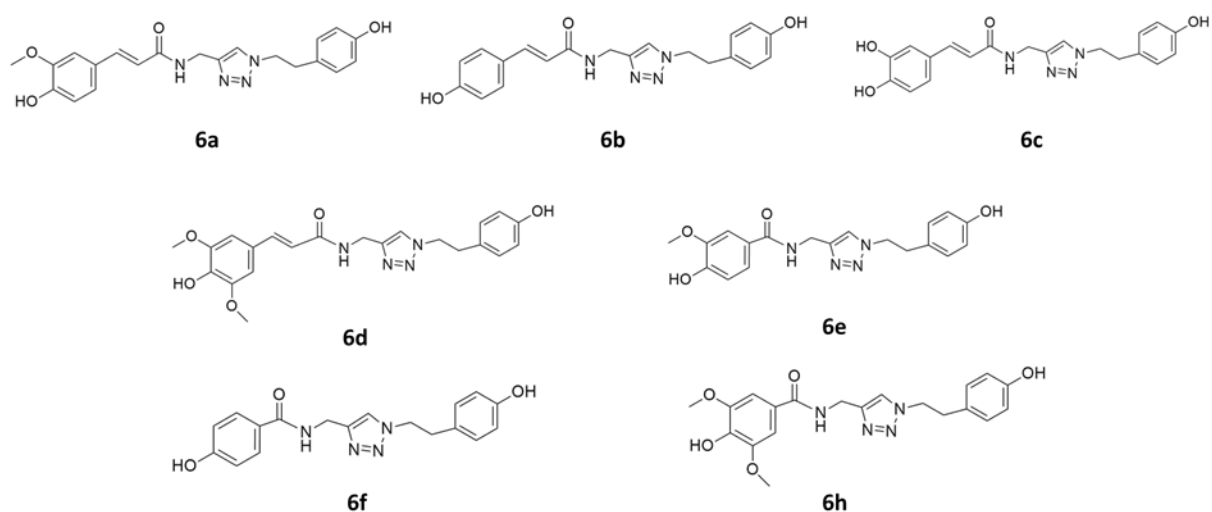
Both phenolic acids and triazoles are heterocyclic organic compounds, showing particularly significant bioactivity, which includes antioxidant, anti-cancer, antimicrobial and anti-inflammatory action.

Click chemistry is a branch of Green Chemistry and is defined as a set of reactions, characterized by short reaction times, high yields, mild reaction conditions, stereoactivity, harmless by-products and one-pot reactions. The most characteristic of this class of reactions is the Copper-Catalyzed Alkyne Azide Cycloaddition (CuAAC).

The synthesis of these hybrid molecules is followed by a series of five reactions, namely:

- Acetylation of phenolic acids with acetic anhydride and pyridine.
- Chlorides synthesis of phenolic acids by reaction with thionochloride (SOCl<sub>2</sub>) in a toluene solvent.
- Aminolysis of acid halides by reaction with propargylamine in a solvent Tetrahydrofuran (THF) in the presence of triethylamine (Et<sub>3</sub>N).
- Copper catalyzed cycloaddition (CuAAC reaction) between carboxamide and sodium azide in a 1: 1 ratio of tetr-butanol and water in the presence of the appropriate bromide and triethylamine.
- Removal of the acetyl group by reaction with glycerol and potassium carbonate (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>).

In this thesis, seven new hybrid phenolic acid-triazole molecules were synthesized with different substituents in the aromatic ring C (**6a-6h** compounds):



In order to enhance the 'green' character of the process, the reaction was carried out using microwave radiation.

The synthesized hybrid molecules were characterized and identified by Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy ( $^1\text{H}$  NMR) and Mass Spectrometry (MS) and they were also tested for their antioxidant activity, using two different free radical scavenging methods, DPPH and AAPH methods. As an indication, compound **6a** showed the strongest antioxidant activity (DPPH: % inhibition = 51% at 1 h and AAPH: % inhibition = 64%).

The conclusion that emerged from this research is that microwaves greatly benefit the organic synthesis, as the reaction time is very short (almost 10 minutes) and the yields are relatively high (35-80%), while at the same time the environmental footprint of the reaction is reduced. It is noted that, compounds **6d** and **6h** showed the highest reaction yields, approximately 90%.

## Περιεχόμενα

ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	1
ΠΕΡΙΛΗΨΗ .....	2
ABSTRACT .....	4
1 ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	9
1.1 Φαινολικά οξέα .....	9
1.1.1 Χημική δομή & κατηγορίες.....	9
1.1.2 Βιοσύνθεση .....	9
1.1.3 Κιναμικά οξέα .....	10
1.1.4 Βενζοϊκά οξέα .....	13
1.1.5 Βιολογικές δράσεις.....	16
1.2 Τριαζόλια.....	18
1.2.1 Χημική δομή & χαρακτηριστικά.....	18
1.2.2 Σύνθεση .....	18
1.2.3 Βιολογικές δράσεις.....	22
1.3 Υβριδικά μόρια .....	26
1.3.1 Ορισμός και κατηγορίες .....	26
1.3.2 Πλεονεκτήματα υβριδικών μορίων.....	28
1.4 Πράσινη Χημεία.....	30
1.5 Χημεία “Click” .....	32
1.5.1 Αντίδραση CuAAC.....	34
1.6 Σύνθεση μέσω μικροκυματικής ακτινοβολίας .....	36
1.7 Ηλιακή Ακτινοβολία και Αντηλιακή Προστασία.....	39
1.7.1 Τύποι Ηλιακής Ακτινοβολίας και επίδραση στο δέρμα .....	39
1.7.2 Αντηλιακή Προστασία Σήμερα.....	39
1.7.3 Αντηλιακά φίλτρα.....	39
1.7.4 Δείκτης Ηλιακής Προστασίας – SPF.....	41
1.7.5 Αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των αντηλιακών προϊόντων απέναντι στην UVA ακτινοβολία.....	42
1.8 Αντιοξειδωτική δράση.....	43
1.8.1 Οξειδωτικό στρες & Ελεύθερες ρίζες .....	43
1.8.2 Αντιοξειδωτικά .....	44
1.8.3 Μέθοδοι προσδιορισμού αντιοξειδωτικής δράσης.....	45
1.9 Φασματοσκοπία Πυρηνικού Μαγνητισμού (Nuclear Magnetic Resonance - NMR).....	48
1.9.1 Γρήγορη ιστορική ανασκόπηση.....	48
1.9.2 Αρχή λειτουργίας.....	48

1.9.3	Χαρακτηριστικά φασμάτων NMR.....	49
1.9.4	Οργανολογία .....	50
1.10	Φασματομετρία Μάζας (Mass Spectrometry – MS) .....	52
1.10.1	Βασικές αρχές λειτουργίας.....	52
1.10.2	Οργανολογία .....	53
2	ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΣΥΝΘΕΣΗ ΝΕΩΝ ΥΒΡΙΔΙΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ .....	54
2.1	Σύνθεση ακετυλο-φαινολικών οξέων.....	54
2.1.1	Μηχανισμός ακετυλίωσης.....	55
2.1.2	Ακετυλο-φαινολικά παράγωγα.....	56
2.2	Σύνθεση χλωριδίων φαινολικών οξέων .....	57
2.2.1	Μηχανισμός σύνθεσης χλωριδίων .....	57
2.2.2	Χλωρίδια φαινολικών παραγώγων.....	58
2.3	Σύνθεση αμιδίων φαινολικών οξέων .....	60
2.3.1	Μηχανισμός αμινόλυσης αλογονιδίων οξέων .....	60
2.3.2	Αμίδια φαινολικών παραγώγων.....	61
2.4	Σύνθεση υβριδικών μορίων φαινολικών οξέων-τριαζολίων.....	62
2.4.1	Μηχανισμός αντίδρασης CuAAC.....	62
2.4.2	Νέα υβριδικά μόρια .....	63
2.5	Απομάκρυνση της ακετυλο-ομάδας.....	65
2.5.1	Αποπροστατευμένα υβριδικά μόρια.....	65
3	ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	66
3.1	Όργανα και Συσκευές .....	66
3.2	Συνθετική πορεία νέων υβριδικών ενώσεων.....	68
3.2.1	Γενική μέθοδος σύνθεσης ακετυλοφαινολικών οξέων .....	68
3.2.2	Γενική μέθοδος σύνθεσης αλκινίων.....	73
3.2.3	Γενική μέθοδος σύνθεσης υβριδικών μορίων φαινολικών οξέων-τριαζολίων με χρήση μικροκυματικής ακτινοβολίας.....	83
3.2.4	Γενική μέθοδος σύνθεσης αποπροστατευμένων υβριδικών μορίων φαινολικών οξέων-τριαζολίων .....	90
3.3	Προσδιορισμός Αντιοξειδωτικής Δράσης .....	92
3.3.1	Μέθοδος DPPH.....	92
3.3.2	Μέθοδος AAPH.....	93
4	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ - ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	95
4.1	Ταυτοποίηση ενώσεων .....	95
4.1.1	Ανάλυση φάσματος $^1\text{H}$ NMR .....	95
4.1.2	Ανάλυση φάσματος MS.....	99



4.2	Αξιολόγηση αντιοξειδωτικής δράσης.....	101
4.2.1	Μέθοδος DPPH.....	101
4.2.2	Μέθοδος AAPH.....	103
5	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ .....	107
6	ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ .....	109
	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	111
	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΦΑΣΜΑΤΩΝ .....	117

# 1 ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

---

## 1.1 Φαινολικά οξέα

### 1.1.1 Χημική δομή & κατηγορίες

Τα φαινολικά οξέα είναι δευτερογενείς μεταβολίτες που εξαπλώνονται εκτενώς σε όλο το φυτικό βασίλειο.<sup>[1]</sup> Χαρακτηρίζονται από την παρουσία μιας ή περισσότερων φαινολικών ομάδων, δηλαδή ενός αρωματικού δακτυλίου που φέρει έναν ή περισσότερους υποκαταστάτες υδροξυλίου (-OH), συνδεδεμένων με μια ομάδα καρβοξυλικού οξέος (-COOH).<sup>[2]</sup>

Τα φαινολικά οξέα διακρίνονται σε δύο κύριες ομάδες: τα υδροξυ-βενζοϊκά οξέα και τα υδροξυ-κινναμικά οξέα. Η κύρια διαφορά των μεταξύ των υδροξυ-βενζοϊκών οξέων και των υδροξυ-κινναμικών οξέων έγκειται στη χημική τους δομή.<sup>[2]</sup> Τα υδροξυ-βενζοϊκά οξέα, επίσης γνωστά ως παράγωγα βενζοϊκού οξέος, χαρακτηρίζονται από έναν δακτύλιο βενζολίου που είναι υποκατεστημένος με μία ή περισσότερες ομάδες υδροξυλίου (-OH) και μια ομάδα καρβοξυλικού οξέος (-COOH). Από την άλλη πλευρά, τα υδροξυ-κινναμικά οξέα, επίσης γνωστά ως παράγωγα κινναμικού οξέος, έχουν παρόμοια δομή με τα υδροξυ-βενζοϊκά οξέα αλλά με μια πρόσθετη ομάδα προπενοϊκού οξέος (-CH=CH-COOH) συνδεδεμένη στον βενζολικό δακτύλιο.<sup>[3]</sup>

Τα παράγωγα των υδροξυ-κινναμικών και των υδροξυ-βενζοϊκών οξέων υπάρχουν σε όλες τις φυτικές τροφές (φρούτα, λαχανικά και σιτηρά) και είναι διασκορπισμένα σε όλα τα μέρη του φυτού. Μόνο ένα μικρό ποσοστό των φαινολικών οξέων βρίσκεται σε ελεύθερη μορφή. Αντίθετα, η πλειοψηφία αυτών βρίσκεται υπό μορφή εστέρων, αιθέρων, γλυκοσιδίων ή αμιδίων.<sup>[1],[2]</sup>

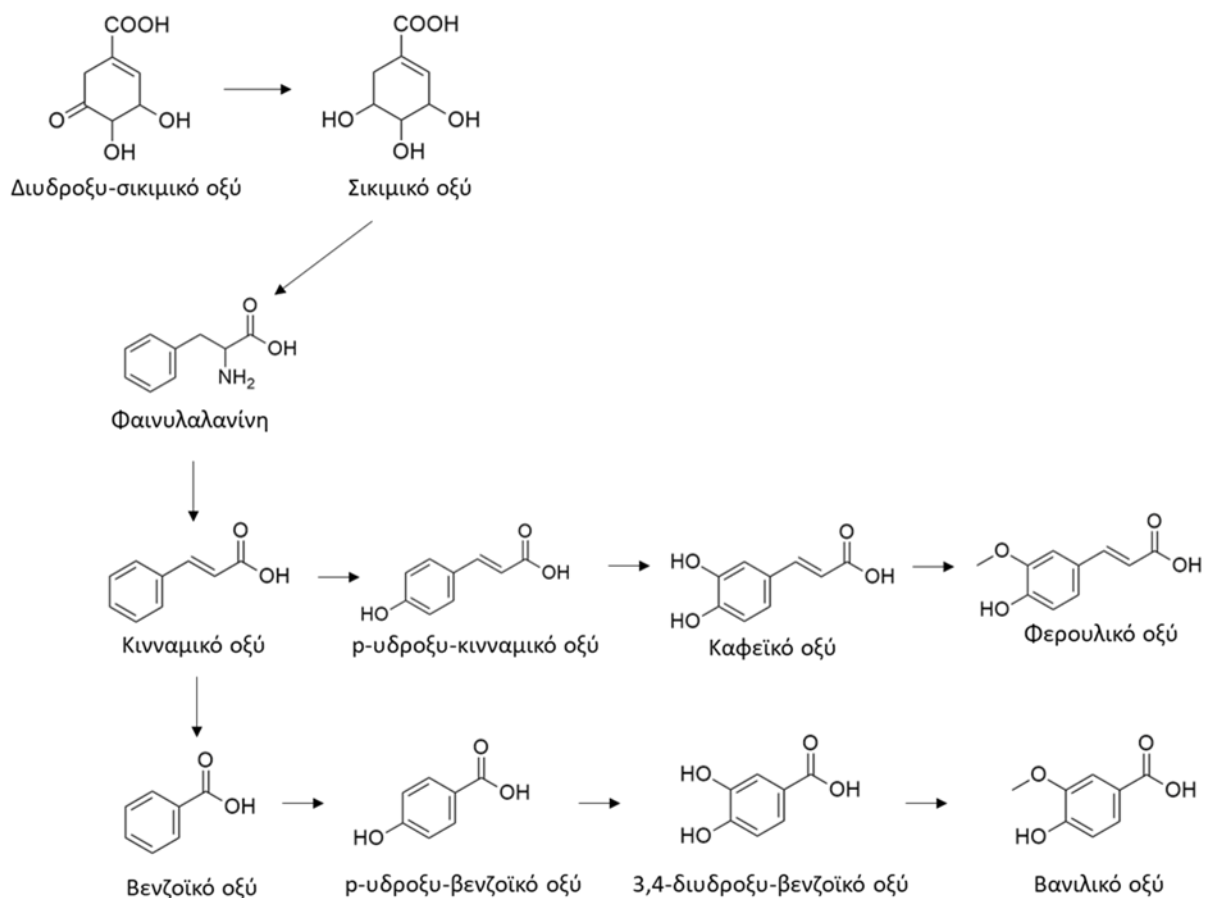
### 1.1.2 Βιοσύνθεση

Η βιοσύνθεση των φαινολικών οξέων περιλαμβάνει μια σύνθετη σειρά ενζυμικών αντιδράσεων που συμβαίνουν στα φυτικά κύτταρα. Γλυκόζη, η οποία έχει παραχθεί από αποικοδόμηση μεγαλύτερων μορίων υδατανθράκων, μετατρέπεται σε διϋδροσικιμικό και σικιμικό οξύ μέσω μιας μεταβολικής διαδικασίας πολλαπλών σταδίων. Η βιοσύνθεση των φαινολικών οξέων ξεκινά με το μονοπάτι του σικιμικού οξέος, κατά το οποίο παράγεται το πρόδρομο μόριο φαινυλαλανίνη. Η φαινυλαλανίνη στη συνέχεια μετατρέπεται σε κινναμικό οξύ με τη βοήθεια του ενζύμου φαινυλαλανίνη αμμωνία-λυάση, PAL.<sup>[1],[2]</sup>

Το κινναμικό οξύ μπορεί περαιτέρω να μετατραπεί σε διάφορα υδροξυ-κινναμικά οξέα, συμπεριλαμβανομένου του καφεϊκού οξέος, του φερούλικού οξέος και του σιναπικού οξέος, μέσω της δράσης συγκεκριμένων ενζύμων υδροξυλάσης. Αυτά τα ένζυμα προσθέτουν ομάδες υδροξυλίου στο μόριο του κινναμικού οξέος σε διαφορετικές θέσεις, με αποτέλεσμα τα διαφορετικά υδροξυ-κινναμικά οξέα.<sup>[2]</sup>

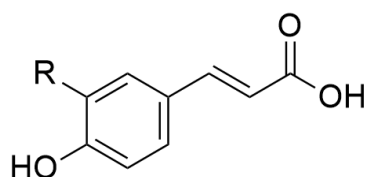
Τα υδροξυ-βενζοϊκά οξέα, συντίθενται επίσης από την οδό σικιμικού οξέος. Πιο συγκεκριμένα, το κινναμικό οξύ, χάνοντας δύο άτομα άνθρακα μετατρέπεται σε βενζοϊκό οξύ και τα παράγωγά του.<sup>[2]</sup>

Η εικονογραφική αναπαράσταση της βιοσύνθεσης των φαινολικών οξέων δίνεται στο Σχήμα 1, το οποίο έχει τροποποιηθεί από τη βιβλιογραφία.<sup>[2]</sup>



*Εικόνα 1: Σχηματική αναπαράσταση της βιοσύνθεσης των φαινολικών οξέων.*

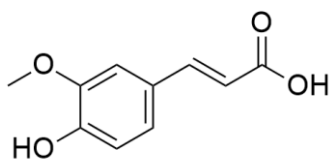
### 1.1.3 Κινναμικά οξέα



*Εικόνα 2: Γενική δομή κινναμικών οξέων.*

Τα υδροξυ-κινναμικά οξέα είναι μια ομάδα φαινολικών ενώσεων που είναι ευρέως διαδεδομένες στο φυτικό βασίλειο. Βρίσκονται συνήθως σε φρούτα, λαχανικά, δημητριακά και βότανα και αποτελούν σημαντικά συστατικά της ανθρώπινης διατροφής. Η ποικιλομορφία των δομών των υδροξυ-κινναμικών οξέων δίνεται από τον αριθμό και τη θέση των υδροξυλομάδων στον αρωματικό δακτύλιο. Τα πιο κοινά υδροξυ-κινναμικά οξέα περιλαμβάνουν το φερουλικό οξύ, το p-υδροξυ-κινναμικό οξύ, το καφεϊκό οξύ και το σιναπικό οξύ.<sup>[3]</sup>

### Φερουλικό οξύ



Chemical Formula: C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>

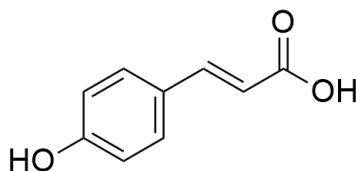
Molecular Weight: 194,18

*Εικόνα 3: Φερουλικό οξύ.*

Το φερουλικό οξύ ή αλλιώς 3-μεθοξυ-4-υδροξυ-κινναμικό οξύ αποτελεί παράγωγο του κινναμικού οξέος. Απομονώθηκε για πρώτη φορά από το φυτό *Ferula feotida* το 1866, ενώ συντέθηκε πρώτη φορά χημικά το 1925. Ωστόσο, οι βιολογικές δράσεις του, όπως η αντιοξειδωτική του ικανότητα, άρχισαν να γίνονται γνωστές τη δεκαετία του 1970.<sup>[4]</sup>

Το φερουλικό οξύ είναι ένα φυτικό συστατικό που προκύπτει από το μεταβολισμό της φαινυλαλανίνης και της τυροσίνης. Εμφανίζεται κυρίως στους σπόρους και στα φύλλα των φυτών τόσο στην ελεύθερη μορφή του όσο και ομοιοπολικά συνδεδεμένο με τη λιγνίνη και άλλα βιοπολυμερή. Λόγω του φαινολικού πυρήνα του και της εκτεταμένης σύζευξης πλευρικής αλυσίδας, σχηματίζει εύκολα μια σταθεροποιημένη με συντονισμό φαινοξυ-ρίζα που ευθύνεται για τον ισχυρό αντιοξειδωτικό του χαρακτήρα. Χάρη στην αποτελεσματική δέσμευση των ελευθέρων ριζών και την καταστολή των οξειδωτικών αντιδράσεων που προκαλούνται από την ακτινοβολία, το φερουλικό οξύ μπορεί να εξυπηρετήσει μια σημαντική αντιοξειδωτική λειτουργία στη διατήρηση της φυσιολογικής ακεραιότητας των κυττάρων που εκτίθενται τόσο στον αέρα όσο και στην ακτινοβολία UV. Παρόμοια φωτοπροστασία προσφέρει στο δέρμα διαλυμένο σε καλλυντικές λοσιόν. Επίσης, η προσθήκη του σε τρόφιμα αναστέλλει την υπεροξειδωση των λιπιδίων και την επακόλουθη οξειδωτική αλλοίωση. Με τον ίδιο μηχανισμό το φερουλικό οξύ μπορεί να προστατεύσει από διάφορες φλεγμονώδεις ασθένειες.<sup>[4]</sup>

### p-υδρόξυ-κινναμικό οξύ



Chemical Formula: C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>

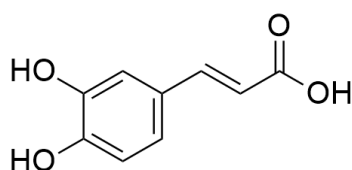
Molecular Weight: 164,16

*Εικόνα 4: p-υδρόξυ-κινναμικό οξύ.*

Το p-υδροξυ-κινναμικό οξύ, επίσης γνωστό ως 4-υδροξυ-κινναμικό οξύ, είναι μια οργανική ένωση που ανήκει στην οικογένεια των υδροξυ-κινναμικών οξέων. Είναι ένα κρυσταλλικό στερεό με λευκό έως κιτρινωπό χρώμα και ο χημικός τύπος του είναι C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>.<sup>[5]</sup>

Το p-υδροξυ-κινναμικό οξύ έχει μακρά ιστορία χρήσης στην παραδοσιακή ιατρική και ως φυσικό αρωματικό παράγοντα σε τρόφιμα. Η ένωση απομονώθηκε για πρώτη φορά από λάδι κανέλας από τον Γάλλο χημικό Auguste Laurent το 1841. Έκτοτε, το p-υδροξυ-κινναμικό οξύ βρέθηκε να υπάρχει σε πολλές φυτικές πηγές, συμπεριλαμβανομένων των φρούτων, των λαχανικών και των δημητριακών. Έχει μελετηθεί για τα πιθανά οφέλη του για την υγεία, ιδιαίτερα τις αντιοξειδωτικές, τις αντιφλεγμονώδεις και τις αντιμελανογόνες ιδιότητές του.<sup>[5]</sup>

### Καφεϊκό οξύ



Chemical Formula: C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>  
Molecular Weight: 180,16

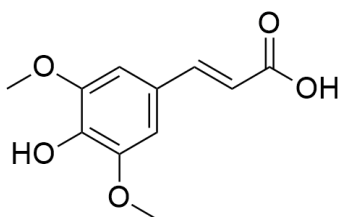
*Εικόνα 5: Καφεϊκό οξύ.*

Το καφεϊκό οξύ, ή αλλιώς 3,4-διυδροξυ-κινναμικό οξύ είναι ένα υδροξυ-κινναμικό οξύ, που ανήκει στην οικογένεια των φαινολικών οξέων, το οποίο έχει δομή φαινυλοπροπανοειδούς (C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>) με 3,4-διυδροξυλιωμένο αρωματικό δακτύλιο προσαρτημένο σε καρβοξυλικό οξύ μέσω ενός σύρματος διαιθυλενίου.<sup>[6]</sup>

Το καφεϊκό οξύ παράγεται μέσω του δευτερογενούς μεταβολισμού των λαχανικών, συμπεριλαμβανομένων των ελιών, των κόκκων καφέ, των φρούτων, των πατατών, των καρότων και της πρόπολης και αποτελεί το κύριο υδροξυ-κινναμικό οξύ που βρίσκεται στη διατροφή των ανθρώπων. Μπορεί να βρεθεί στην απλή μορφή του, με τη μορφή εστέρων οργανικών οξέων, εστέρων σακχάρων, αμιδίων, γλυκοσίδων, ή σε πιο σύνθετες μορφές όπως διμερή, τριμερή και παράγωγα φλαβονοειδών, ή μπορεί επίσης να είναι συνδεδεμένο με πρωτεΐνες και άλλα πολυμερή.<sup>[6]</sup>

Το καφεϊκό οξύ και τα παράγωγα του έχει αποδειχτεί ότι διαθέτουν πολλές βιολογικές δράσεις, όπως αντιβακτηριακή δράση, αντιική δράση, αντιοξειδωτική δράση, αντιφλεγμονώδη δράση, ανοσοδιεγερτική δραστηριότητα, αντιδιαβητική δράση, καρδιοπροστατευτική δραστηριότητα, αντιπολλαπλασιαστική δραστηριότητα, ηπατοπροστατευτική δραστηριότητα, αντικαρκινική δράση αλλά και δράση κατά του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος.<sup>[6]</sup>

## Συναπικό οξύ



Chemical Formula: C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub>

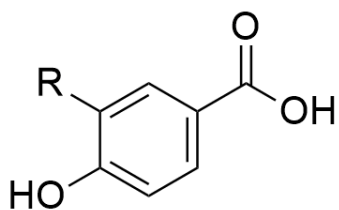
Molecular Weight: 224,21

*Εικόνα 6: Συναπικό οξύ.*

Το συναπικό οξύ είναι μια οργανική ένωση που ανήκει στην οικογένεια των υδροξυ-κινναμικών οξέων. Είναι ένα λευκό κρυσταλλικό στερεό με χημικό τύπο C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>. Το συναπικό οξύ βρίσκεται σε διάφορες φυτικές πηγές, συμπεριλαμβανομένων των φρούτων, των λαχανικών, των δημητριακών και των βοτάνων. Είναι ιδιαίτερα άφθονο στις μελιτζάνες, τις ντομάτες και τις πατάτες. Βρίσκεται επίσης σε ορισμένους ζωικούς ιστούς.<sup>[7]</sup>

Όπως και άλλα υδροξυ-κινναμικά οξέα, το συναπικό οξύ έχει διάφορες βιολογικές ιδιότητες, συμπεριλαμβανομένων των αντιοξειδωτικών, αντιφλεγμονωδών και αντιμικροβιακών δράσεων. Έχει μελετηθεί για τα πιθανά οφέλη του για την υγεία, ιδιαίτερα σε σχέση με τον ρόλο του στην προστασία από το οξειδωτικό στρες και τη φλεγμονή. Το συναπικό οξύ χρησιμοποιείται επίσης στις βιομηχανίες τροφίμων και καλλυντικών ως φυσικό συντηρητικό και αρωματικό παράγοντα. Βρίσκεται σε μια ποικιλία προϊόντων διατροφής, όπως μπαχαρικά, σάλτσες και αρτοσκευάσματα. Επιπλέον, χρησιμοποιείται ως φυσικό αντηλιακό σε ορισμένα καλλυντικά.<sup>[7]</sup>

### 1.1.4 Βενζοϊκά οξέα

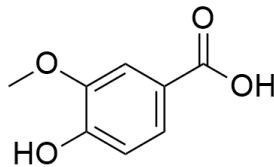


*Εικόνα 7: Γενική δομή βενζοϊκών οξέων.*

Τα υδροξυ-βενζοϊκά οξέα είναι μια βασική κατηγορία των φαινολικών οξέων. Βρίσκονται σε διάφορες φυτικές πηγές, συμπεριλαμβανομένων των φρούτων, των λαχανικών και των βοτάνων. Έχουν διάφορες βιολογικές ιδιότητες, όπως αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις και αντιμικροβιακές δράσεις. Τα υδροξυβενζοϊκά οξέα χρησιμοποιούνται επίσης στις βιομηχανίες τροφίμων και καλλυντικών ως συντηρητικά και αρωματικές ουσίες. Επιπλέον, αποτελούν συστατικά σε μια ποικιλία προϊόντων διατροφής, όπως αναψυκτικά, σάλτσες και αρτοσκευάσματα. Σημειώνεται πως τα υδροξυ-βενζοϊκά οξέα έχουν

χρησιμοποιηθεί στην παραγωγή ορισμένων φαρμακευτικών ουσιών, όπως η ασπιρίνη (η οποία είναι παράγωγο του σαλικυλικού οξέος) και ως ερευνητικά εργαλεία σε επιστημονικές μελέτες.<sup>[2],[8]</sup>

### Βανιλικό οξύ



Chemical Formula:  $C_8H_8O_4$

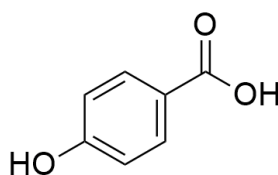
Molecular Weight: 168,15

*Εικόνα 8: Βανιλικό οξύ.*

Το βανιλικό οξύ είναι μια οργανική ένωση με χημικό τύπο  $C_8H_8O_4$  που ανήκει στην οικογένεια των υδροξυ-βενζοϊκών οξέων και αποτελεί παράγωγο του βενζοϊκού οξέος που χρησιμοποιείται ως αρωματικός παράγοντας, συντηρητικό και πρόσθετο τροφίμων στη βιομηχανία τροφίμων. Το βανιλικό οξύ είναι φαινολικό μόριο που είναι πρακτικά ένα οξειδωμένο μόριο βανιλίνης.<sup>[9]</sup>

Λαμβάνεται από διάφορα δημητριακά, όπως δημητριακά ολικής αλέσεως, βότανα, φρούτα, πράσινο τσάι, χυμούς, μύρες και κρασιά. Είναι γνωστό ότι έχει διάφορες φαρμακολογικές ιδιότητες όπως αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις, ανοσοδιεγερτικές, νευροπροστατευτικές, ηπατοπροστατευτικές και καρδιοπροστατευτικές. Επιπλέον, αναφέρεται ότι το βανιλικό οξύ έχει τη δυνατότητα να μειώνει τη γνωστική εξασθένηση που προκαλείται από το Αβ1-42 και το οξειδωτικό στρες, επομένως συμβάλλει στη θεραπεία της νόσου του Αλτσχάιμερ.<sup>[9]</sup>

### p-υδροξυ-βενζοϊκό οξύ



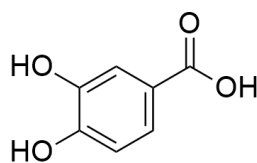
Chemical Formula:  $C_7H_6O_3$

Molecular Weight: 138,12

*Εικόνα 9: p-υδροξυ-βενζοϊκό οξύ.*

Το p-υδροξυ βενζοϊκό οξύ ανήκει στην κατηγορία των υδροξυ-βενζοϊκών οξέων. Είναι ένα άχρωμο έως λευκό κρυσταλλικό στερεό με χημικό τύπο  $C_7H_6O_3$ . Όπως και όλα τα υπόλοιπα φαινολικά οξέα βρίσκεται στα φυτά αλλά και στα τρόφιμα και χρησιμοποιείται ευρέως σε φαρμακευτικές εφαρμογές αλλά και καλλυντικά. Το ίδιο, αλλά και οι εστέρες του είναι πολύ γνωστοί για την αντιβακτηριακή και αντιμυκητιακή δράση τους.<sup>[10]</sup>

### 3,4-διυδροξυ-βενζοϊκό οξύ



Chemical Formula:  $C_7H_6O_4$

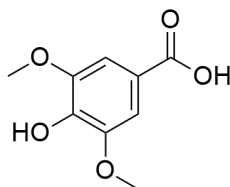
Molecular Weight: 154,12

*Εικόνα 10: 3,4-διυδροξυ-βενζοϊκό οξύ.*

Το 3,4-διυδροξυβενζοϊκό οξύ είναι γνωστό και ως πρωτοκατεχουϊκό οξύ (Protocatechuic acid - PCA) και είναι μια γκρίζα έως μαύρη στερεά κρυσταλλική σκόνη. Είναι μια φαινολική ένωση που απαντάται φυσικά σε διάφορα είδη φυτών, ανιχνεύεται σε πολλά φρούτα, όπως τα δαμάσκηνα και τα σταφύλια, αλλά και σε ξηρούς καρπούς, όπως τα αμύγδαλα. Επίσης, συναντάται σε προϊόντα φυτικής προέλευσης, όπως το ελαιόλαδο ή το λευκό κρασί.<sup>[11]</sup>

Το PCA έχει αναφερθεί για την πιθανή δράση του, όπως αντιοξειδωτική δράση, αντιβακτηριακή δράση, αντικαρκινική δράση, αντιελκώδη δράση, αντιδιαβητική δράση, αντιγηραντική δράση, αντική δράση, αντιφλεγμονώδη δράση, αναλγητική δράση, καρδιακή δραστηριότητα, ηπατοπροστατευτική δράση, νευρολογική και νεφροπροστατευτική δράση.<sup>[11]</sup>

### Συριγγικό οξύ



Chemical Formula:  $C_9H_{10}O_5$

Molecular Weight: 198,17

*Εικόνα 11: Συριγγικό οξύ.*

Το συριγγικό οξύ είναι μια φυσική φαινολική ένωση που προέρχεται από βρώσιμα φυτά και φρούτα. Είναι υπόλευκη σκόνη και διαλυτή σε αιθανόλη, μεθανόλη ή αιθυλαιθέρα, ωστόσο είναι ελαφρώς διαλυτό στο νερό.<sup>[12]</sup>

Το συριγγικό οξύ παρουσιάζει ένα ευρύ φάσμα θεραπευτικών εφαρμογών στην πρόληψη του διαβήτη, των καρδιαγγειακών νοσημάτων, του καρκίνου, της εγκεφαλικής ισχαιμίας, καθώς έχει και αντιοξειδωτική, αντιμικροβιακή, αντιφλεγμονώδη, νευροπροστατευτική και ηπατοπροστατευτική δράση. Επιπλέον, ανακουφίζει τους δείκτες του οξειδωτικού στρες. Η θεραπευτική ιδιότητα του συριγγικού οξέος αποδίδεται στην παρουσία μεθόξυ-ομάδων στον αρωματικό δακτύλιο στις θέσεις 3 και 5.<sup>[12]</sup>



### 1.1.5 Βιολογικές δράσεις



*Εικόνα 12: Βιολογικές δράσεις των φαινολικών οξέων.*

Τα φαινολικά οξέα έχουν ποικίλες βιολογικές δράσεις που τα καθιστούν σημαντικά σε διάφορους τομείς όπως η διατροφή, η ιατρική και η βιομηχανία.<sup>[3]</sup> Μερικές από τις βασικές ιδιότητες των φαινολικών οξέων είναι:

**Αντιοξειδωτική δράση:** Τα φαινολικά οξέα είναι γνωστό ότι παρουσιάζουν ισχυρή αντιοξειδωτική δράση λόγω της παρουσίας υδροξυλομάδων. Μπορούν να δεσμεύουν τις ελεύθερες ρίζες με αποτέλεσμα την προστασία των κυττάρων από την οξειδωτική βλάβη, η οποία σχετίζεται με διάφορες ασθένειες, όπως για παράδειγμα το οξειδωτικό στρες. Επίσης, συμβάλλουν στην αντιμετώπιση των δραστικών μορφών οξυγόνου (Reactive Oxygen Species - ROS), οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε βλάβη των πρωτεϊνών, του DNA και των λιπιδίων. Οι υποκαταστάτες στον αρωματικό δακτύλιο των φαινολικών οξέων επηρεάζουν τη σταθεροποίηση της δομής και κατά συνέπεια επηρεάζουν την ικανότητα δέσμευσης των ριζών. Επομένως, διαφορετικά φαινολικά οξέα έχουν διαφορετική αντιοξειδωτική ικανότητα και οι αντιοξειδωτικές δράσεις των ελεύθερων ή μη μορφών των φαινολικών οξέων είναι διαφορετικές.<sup>[1],[2],[3]</sup>

**Αντιφλεγμονώδης δράση:** Τα φαινολικά οξέα έχουν αποδειχθεί ότι διαθέτουν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, οι οποίες μπορεί να βοηθήσουν στη μείωση της φλεγμονής στο σώμα και στην πρόληψη χρόνιων ασθενειών. Κάποια παράγωγα του καφεϊκού οξέος, αλλά και το φερουλικό οξύ και άλλα φαινολικά οξέα έχει αναφερθεί ότι αναστέλλουν σημαντικά την επαγόμενη από λιποπολυσακχαρίτες (Lipopolysaccharides - LPS) υπερβολική παραγωγή προφλεγμονωδών μεσολαβητών όπως το μονοξείδιο του αζώτου (NO) και μειώνουν την έκφραση πρωτεϊνών που είναι υπεύθυνες για τη δημιουργία της φλεγμονής.<sup>[3]</sup>

**Αντιμικροβιακή δράση:** Ορισμένα φαινολικά οξέα έχει βρεθεί ότι έχουν αντιμικροβιακές ιδιότητες, οι οποίες τα καθιστούν χρήσιμα στη συντήρηση των τροφίμων και στη θεραπεία λοιμώξεων που προκαλούνται από βακτήρια, ιούς

και μύκητες. Οι αντιμικροβιακές δυνατότητες των φαινολικών οξέων καθορίζονται από τη χημική δομή και ιδιαίτερα από το μήκος της κορεσμένης αλυσίδας, τη θέση και τον αριθμό υποκατάστασης στον πυρήνα του βενζολικού δακτυλίου. Η αύξηση του μήκους της αλκυλικής αλυσίδας ενισχύει σημαντικά τη δραστηριότητα, γι αυτό τα ολιγομερή των φαινολικών οξέων έχουν υψηλότερη δραστηριότητα σε σύγκριση με τα μονομερή τους. Το υδροξυβενζοϊκό και το υδροξυκινναμικό οξύ εμφανίζουν επίσης διαφορετική αντιμικροβιακή δράση, η οποία εξαρτάται από τον αριθμό των λειτουργικών ομάδων υδροξυλίου (-OH) και των μεθοξυ-ομάδων (-OCH<sub>3</sub>) σε μια συγκεκριμένη ένωση. Άλλοι παραγόντες που επηρεάζουν την αντιμικροβιακή δράση των φαινολικών οξέων είναι το pH και η λιποφιλικότητα.<sup>[2]</sup>

Αντικαρκινική δράση: Αρκετά φαινολικά οξέα, όπως το γαλλικό οξύ, το καφεϊκό οξύ και το φερούλικό οξύ έχει αποδειχθεί ότι έχουν αντικαρκινικές ιδιότητες, οι οποίες μπορεί να βοηθήσουν στην πρόληψη ή τη θεραπεία του καρκίνου αναστέλλοντας την ανάπτυξη του όγκου και προκαλώντας κυτταρικό θάνατο.<sup>[1]</sup> Τα φαινολικά οξέα όπως το υδροξυ-βενζοϊκό και το υδροξυ-κινναμικό οξύ και τα παράγωγά τους παίζουν ζωτικό ρόλο στην πρόληψη και τη θεραπεία του καρκίνου, ενώ κάποια από τα φυτικά φαινολικά χρησιμοποιήθηκαν σε πολλά από τα αντικαρκινικά συνταγογραφούμενα φάρμακα που εγκρίθηκαν διεθνώς μεταξύ του 1940 και του 2006. Μειώνουν την έναρξη του όγκου μέσω αρκετών μηχανισμών, για παράδειγμα αποτρέποντας τον σχηματισμό γονιδιοτοξικών μορίων και παρεμποδίζοντας τη δραστηριότητα των μεταλλαξιογόνων μετασχηματιστικών ενζύμων. Τα περισσότερα από τα φαινολικά οξέα δρουν σε διαφορετικά σημεία για να θεραπεύσουν ή να αναστείλουν τους διαφορετικούς τύπους καρκίνου.<sup>[2]</sup>

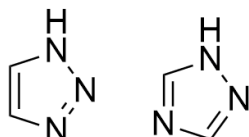
Αντιδιαβητική δράση: Αρκετές μελέτες έχουν αναφέρει ότι τα φαινολικά οξέα παρουσιάζουν αντιδιαβητικές ιδιότητες. Τα φαινολικά οξέα επηρεάζουν τη λειτουργία των υποδοχέων γλυκόζης και ινσουλίνης. Αυξάνουν την έκφραση του μεταφορέα γλυκόζης GLUT2 στα β-κύτταρα του παγκρέατος, το οποίο παράγει την ινσουλίνη, και αναστέλλουν την α-γλυκοσιδάση και την α-αμυλάση, δύο βασικά ένζυμα που ευθύνονται για τη μετατροπή των διατροφικών υδατανθράκων σε γλυκόζη. Για παράδειγμα, το καφεϊκό οξύ, το οποίο βρίσκεται σε πολλά φρούτα και λαχανικά, έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα σε ζωικά μοντέλα διαβήτη. Αυτό το κάνει διεγείροντας την έκκριση ινσουλίνης και αυξάνοντας την πρόσληψη γλυκόζης στους σκελετικούς μύες και τον λιπώδη ιστό. Επιπλέον, το φερούλικό οξύ είναι ένα άλλο φαινολικό οξύ με πιθανές αντιδιαβητικές ιδιότητες. Μελέτες έχουν δείξει ότι μπορεί να βελτιώσει την ευαισθησία στην ινσουλίνη και την πρόσληψη γλυκόζης στα κύτταρα των σκελετικών μυών, τα οποία είναι σημαντικοί παράγοντες για τη ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα.<sup>[2]</sup>

Χρωστικές και γευστικές ενώσεις: Τα φαινολικά οξέα είναι υπεύθυνα για το χρώμα και τη γεύση πολλών φρούτων, λαχανικών και δημητριακών, και ως εκ τούτου είναι σημαντικά στη βιομηχανία τροφίμων.<sup>[1]</sup>

## 1.2 Τριαζόλια

### 1.2.1 Χημική δομή & χαρακτηριστικά

Τα τριαζόλια, επίσης γνωστά ως πυρροδιαζόλια, είναι οργανικές ετεροκυκλικές ενώσεις που περιέχουν μια δομή πενταμελούς διακόμεστου δακτυλίου που αποτελείται από τρία άτομα αζώτου και δύο άτομα άνθρακα σε μη γειτονικές θέσεις. Τα τριαζόλια είναι λευκά έως υποκίτρινα κρυσταλλικά στερεά με αδύναμη, χαρακτηριστική οσμή. Εμφανίζονται ως ζεύγη ισομερών χημικών ενώσεων 1,2,3-τριαζολίων και 1,2,4-τριαζολίων με μοριακό τύπο  $C_2H_3N_3$  και μοριακό βάρος 69,06 g/mol.<sup>[13]</sup> Οι δύο τύποι ισομερών είναι:



*Εικόνα 13: Ισομερείς μορφές τριαζολίου.*

Το πρώτο τριαζόλιο που συντέθηκε ήταν το 1,2,4-τριαζόλιο το 1878 από τον Fischer, ενώ από τότε το ίδιο και πολλά παράγωγα του επικρατούν στην βιομηχανία καθώς διαθέτουν ένα ευρύ φάσμα φαρμακολογικών δράσεων, όπως αντιμικροβιακή, αντιφλεγμονώδη, αναλγητική, αντιεπιληπτική, αντιαρτηρική, αντιαγχωτική, αντικαταθλιπτική, αντισταμινική, αντιοξειδωτική, αντιδιαβητική δράση κ.ά.<sup>[13],[14]</sup>

Πέρα από την εφαρμογή τους στην φαρμακευτική, τα τριαζόλια χρησιμοποιούνται ευρέως στην βιομηχανία ως αγροχημικά, αναστολείς διάβρωσης, βαφές και άλλα.<sup>[15],[16]</sup> Επιπλέον, διαθέτουν την ικανότητα να δημιουργούν δεσμούς υδρογόνου. Σε αυτό οφείλεται η αυξημένη διαλυτότητα τους, ενώ με αυτόν τον τρόπο μπορούν να λειτουργούν ως συνδετικές μονάδες, ενώνοντας δύο ενώσεις με διαφορετικές φαρμακοκινητικές ιδιότητες, δημιουργώντας έτσι ένα μόριο με συνδυασμένες ιδιότητες.<sup>[17]</sup>

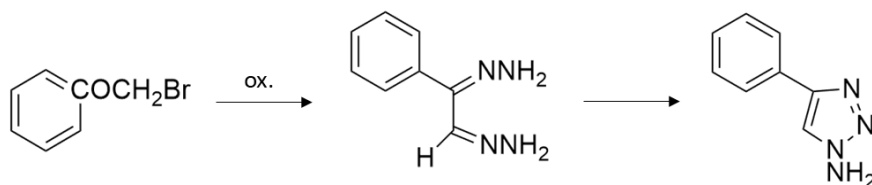
### 1.2.2 Σύνθεση

#### 1,2,3-τριαζόλια<sup>[17],[18],[19]</sup>

Τα τελευταία χρόνια οι επιστήμονες έχουν δείξει μεγάλο ενδιαφέρον στην σύνθεση των 1,2,3-τριαζολίων λόγω του ευρέος φάσματος βιολογικών και φαρμακολογικών δραστηριοτήτων που διαθέτουν. Υπάρχουν δύο κατηγορίες μεθόδων σύνθεσης, αυτές στις οποίες δημιουργείται ένας δεσμός και αυτές όπου δημιουργούνται δύο δεσμοί.

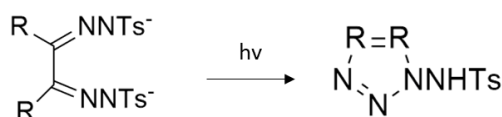
Δημιουργία ενός δεσμού:

- Σύνθεση 1-αμινο-4-φαινυλ—1,2,3-τριαζολίου μέσω κυκλοποίησης υποκατεστημένων bis-υδραζονών από α-βρωμοκετόνες με οξείδωση με MnO<sub>2</sub> ή HgO



*Εικόνα 13: Σύνθεση 1-αμινο-4-φαινυλ—1,2,3-τριαζολίου*

- Σύνθεση σουλφοναμιδο-1,2,3-τριαζολίου μέσω φωτοχημικής κυκλοποίησης του διανιόντος α,β-bistosylhydrazone



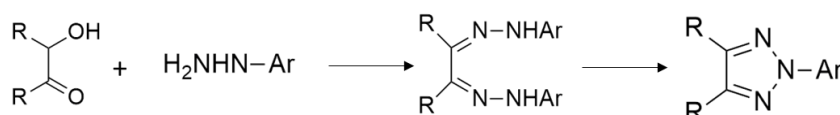
*Εικόνα 14: Σύνθεση σουλφοναμιδο-1,2,3-τριαζολίου*

- Σύνθεση του 5-αμινο-1-αρυλ-1,2,3-τριαζολίου μέσω κυκλοποίησης γραμμικών τριαζένιων σε απροτικό μέσο με μία βάση κατά Lewis



*Εικόνα 15: Σύνθεση 5-αμινο-1-αρυλ-1,2,3-τριαζολίου*

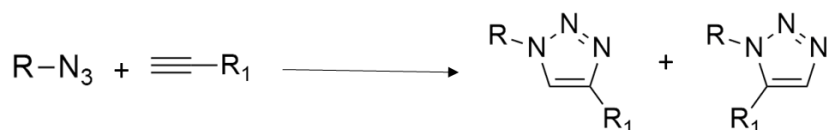
- Σύνθεση N-2-αρυλ-1,2,3-τριαζολίου μέσω αμιδοποίησης με καταλύτη Cu(I) ή S<sub>N</sub>Ar



*Εικόνα 16: Σύνθεση N-2-αρυλ-1,2,3-τριαζολίου*

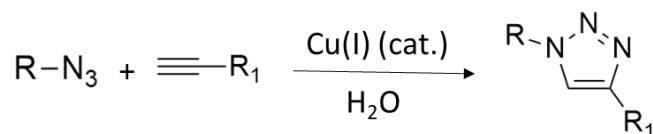
Δημιουργία δύο δεσμών:

- Σύνθεση 1,4-δι-υποκατεστημένων και 1,5-δι-υποκατεστημένων 1,2,3-τριαζολίων μέσω της αντίδρασης Huisgen 1,3-διπολικής κυκλοπροσθήκης ενός αλκινίου με ένα αζίδιο



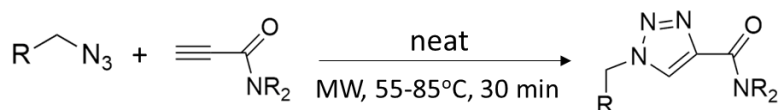
*Εικόνα 17: Σύνθεση 1,4-δι-υποκατεστημένων και 1,5-δι-υποκατεστημένων 1,2,3-τριαζολίων*

- Σύνθεση 1,4-δι-υποκατεστημένων 1,2,3-τριαζολίων μέσω της αντίδρασης ενός αλκινίου με ένα αζίδιο με καταλύτη χαλκό



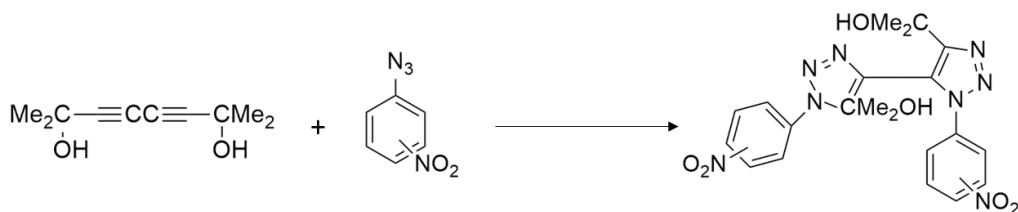
*Εικόνα 18: Σύνθεση 1,4-δι-υποκατεστημένων 1,2,3-τριαζολίων με χαλκό ως καταλύτη*

- Σύνθεση 1,4-δι-υποκατεστημένων 1,2,3-τριαζολίων μέσω ενός αντίδρασης ενός αλκινίου με ένα αζίδιο με τη βοήθεια μικροκυματικής ακτινοβολίας



*Εικόνα 19: Σύνθεση 1,4-δι-υποκατεστημένων 1,2,3-τριαζολίων με μικροκυματική ακτινοβολία*

- Σύνθεση τριαζολίων από αλκαδιίνια



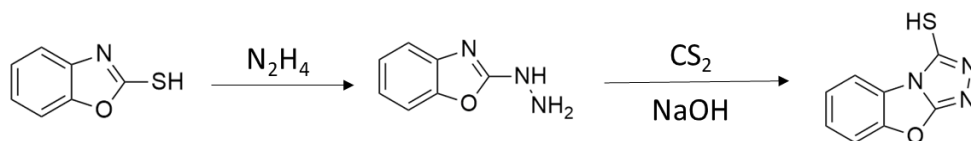
*Εικόνα 20: Σύνθεση τριαζολίων από αλκαδιίνια*

### 1,2,4-τριαζόλια<sup>[15],[20],[21]</sup>

Τα 1,2,4-τριαζόλια έχουν μεγαλύτερη φαρμακολογική δραστηριότητα από τα 1,2,3-τριαζόλια και για αυτόν τον λόγο η σύνθεση τους ως απλές αλλά και πιο πολύπλοκες μορφές απασχολεί τους επιστήμονες πολύ έντονα. Οι διάφορες μέθοδοι σύνθεσης των 1,2,4-τριαζολίων περιλαμβάνουν:

Σύνθεση από οξαζόλια:

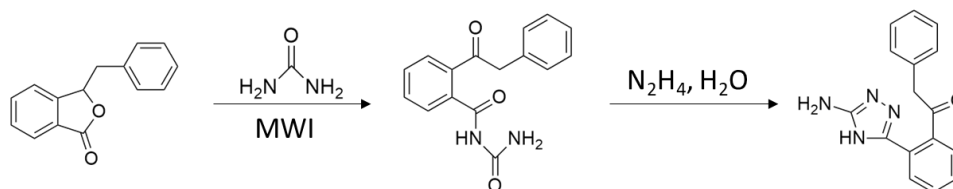
- Σύνθεση 1,2,4-τριαζολο-[4,3-b]-βενζοξαζολ-1-(2H)-θειόνης μέσω αντίδρασης της 2-υδραζινο-βενζοξαζόλης με δισουλφίδιο του άνθρακα και υδροξείδιο του νατρίου



*Εικόνα 21: Σύνθεση 1,2,4-τριαζολο-[4,3-b]-βενζοξαζολ-1-(2H)-θειόνης*

Σύνθεση από ουρία:

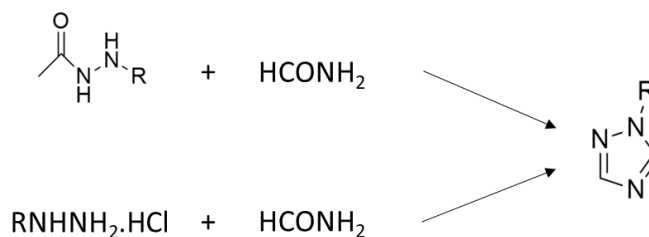
- Σύνθεση της 1-(2-(5-αμινο-4H-1,2,4-τριαζολ-3-υλ)φαινυλ)-2-φαινυλαιθανονης μέσω αντίδρασης δύο σταδίων. Σε πρώτη φάση αντιδρά το 3-βενζυλιδεν-φθαλίδιο με την ουρία με την βοήθεια μικροκυματικής ακτινοβολίας και στην συνέχεια η 1-(2-(α-φαινυλακετυλ)βενζυλ)ουρία που προκύπτει αντιδρά με υδρίδιο της υδραζίνης.



Εικόνα 22: Σύνθεση 1-(2-(5-αμινο-4H-1,2,4-τριαζολ-3-υλ)φαινυλ)-2-φαινυλαιθανονης

Σύνθεση από παράγωγα της υδραζόνης:

- Σύνθεση N-υποκατεστημένου τριαζολίου μέσω της αντίδρασης Pellizari του φορμαμιδίου με υποκατεστημένα υδραζινικά υδροχλωρίδια



Εικόνα 23: Σύνθεση N-υποκατεστημένου τριαζολίου

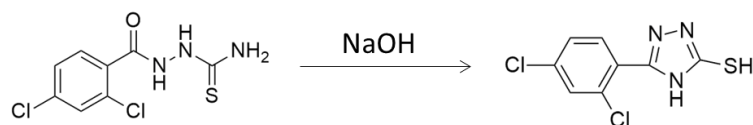
- Σύνθεση της 1,2,4-τριαζολο-3,5-διαμίνης από την αντίδραση της αντίστοιχης ισοθειοκυανικής μονοϋποκατεστημένης υδραζίνης με νιτρικό υδρογονοκυαναμίδιο, παρουσία 1-(3-διμεθυλαμινοπροπυλ)-3-εθυλοκαρβοδιιμιδικού υδροχλωριδίου



Εικόνα 24: Σύνθεση 1,2,4-τριαζολο-3,5-διαμίνης

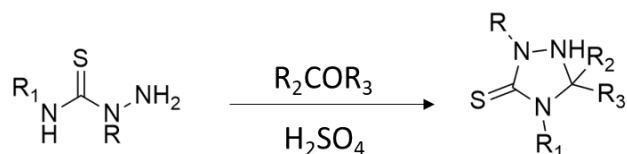
Σύνθεση από παράγωγα της σεμικαρβαζόνης:

- Σύνθεση της 3-(2,4-διχλωροφαινυλ)-1H-1,2,4-τριαζολ-θειόλης με οξειδωτική κυκλοποίηση του 1-(2,4-διχλωροβενζολ)-θειοσεμικαρβαζιδίου



*Εικόνα 25: Σύνθεση 3-(2,4-διχλωροφαινυλ)-1H-1,2,4-τριαζολ-θειόλης*

- Σύνθεση τριαζολίου μέσω κυκλοσυμπύκνωσης του 2,4-δι-υποκατεστημένου θειοσεμικαρβαζιδίου



*Εικόνα 26: Σύνθεση 1,2,4-τριαζολίου μέσω κυκλοσυμπύκνωσης*

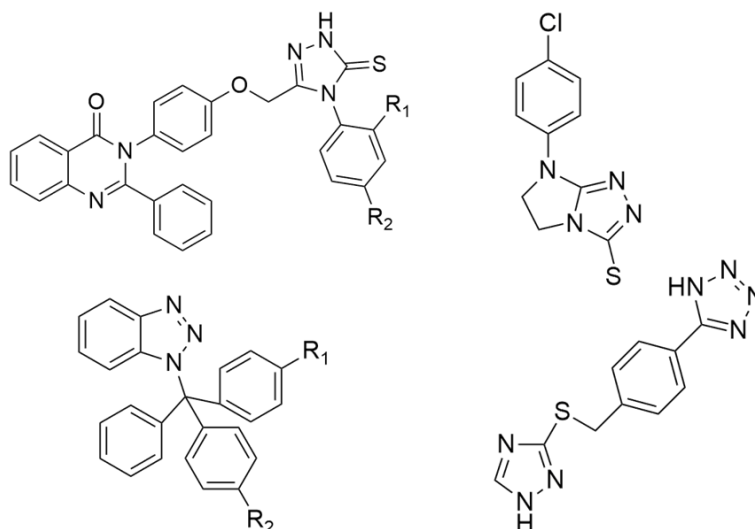
### 1.2.3 Βιολογικές δράσεις

Τα τριαζόλια αποτελούν μια κατηγορία οργανικών ενώσεων που έχουν αποκτήσει σημαντική θέση στους τομείς της ιατρικής, της γεωργίας και της βιομηχανίας λόγω των ποικίλων βιολογικών τους δραστηριοτήτων. Αυτές οι ενώσεις παρουσιάζουν αξιοσημείωτες ιδιότητες, όπως αντιμυκητιακές, αντικαρκινικές, αντικαταθλιπτικές, αντισπασμωδικές, αντιμικροβιακές και αντικές δραστηριότητες. Τα τριαζόλια είναι πολύ σημαντικά για την ανάπτυξη νέων φαρμάκων για διάφορες ασθένειες, συμπεριλαμβανομένων των μυκητιάσεων, του καρκίνου, της κατάθλιψης και της επιληψίας. Επιπλέον, έχουν δείξει δυνατότητες ως εντομοκτόνα και ζιζανιοκτόνα στη γεωργία.<sup>[19],[22],[23]</sup>

#### Αντιμυκητιακή δράση<sup>[22],[23],[24]</sup>

Τα τριαζόλια αναστέλλουν τη βιοσύνθεση της εργοστερόλης, ουσιαστικού συστατικού των κυτταρικών μεμβρανών των μυκήτων, καθιστώντας τα αποτελεσματικούς αντιμυκητιακούς παράγοντες. Αρκετά φάρμακα με βάση τα τριαζόλια χρησιμοποιούνται συνήθως για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων.

Μερικά παραδείγματα τριαζολίων που έχουν συντεθεί κι έχουν μελετηθεί για την αντιμυκητιακή τους δράση περιλαμβάνουν κυρίως ενώσεις που περιέχουν βενζοτριαζόλια.

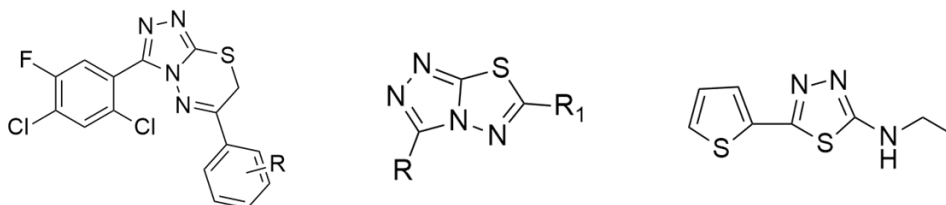


*Εικόνα 27: Παραδείγματα τριαζολίων με αντιμυκητιακή δράση.*

#### Αντικαρκινική δράση<sup>[22],[23]</sup>

Τα τριαζόλια αναστέλλουν τα ένζυμα που εμπλέκονται στην αντιγραφή του DNA και την κυτταρική διαίρεση, καθιστώντας τα πιθανούς αντικαρκινικούς παράγοντες. Κάποια παράγωγα των τριαζολίων χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του καρκίνου του μαστού και του προστάτη.

Μερικά παραδείγματα τριαζολίων που έχουν συντεθεί κι έχουν μελετηθεί για την αντικαρκινική τους δράση παρουσιάζονται στην Εικόνα 28.

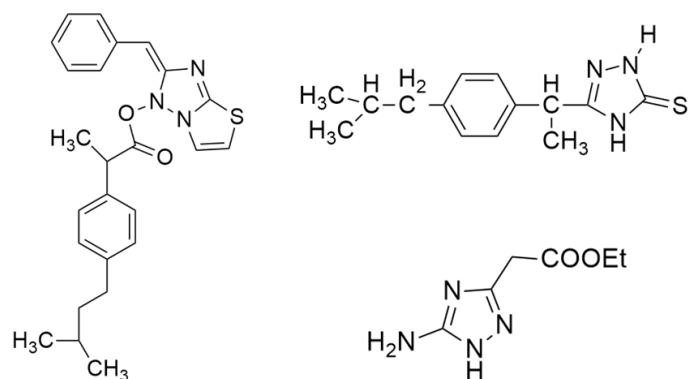


*Εικόνα 28: Παραδείγματα τριαζολίων με αντικαρκινική δράση.*

#### Αντιφλεγμονώδης δράση<sup>[22],[23]</sup>

Ορισμένα τριαζόλια και τα παράγωγα τους παρουσιάζουν έντονη αντιφλεγμονώδη δράση και γι' αυτό η σύνθεση τους έχει τραβήξει το ενδιαφέρον πολλών ερευνητών.

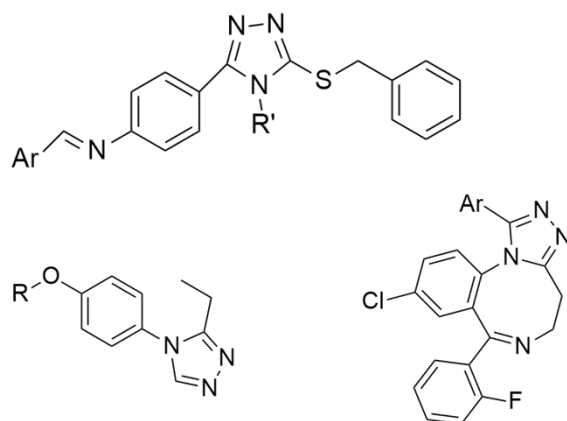




*Εικόνα 29: Παραδείγματα τριαζολίων με αντιφλεγμονώδη δράση.*

### Αντισπασμωδική δράση<sup>[22],[23]</sup>

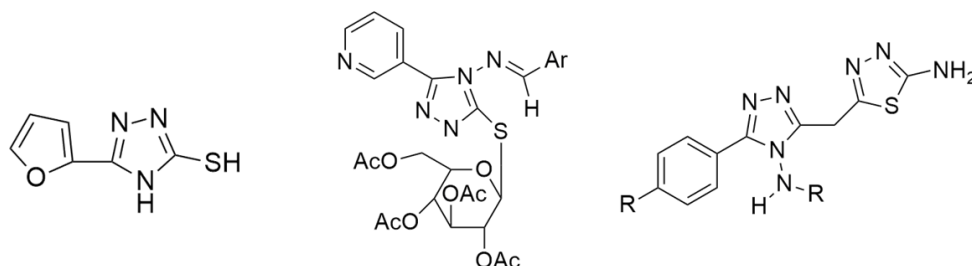
Τα τριαζόλια έχει αποδειχθεί ότι παρουσιάζουν αντισπασμωδική δράση σε ζωικά μοντέλα επιληψίας και ορισμένα παράγωγα τους, όπως το etomidate, χρησιμοποιούνται ως αναισθητικά σε κλινικές συνθήκες.



*Εικόνα 30: Παραδείγματα τριαζολίων με αντισπασμωδική δράση.*

### Αντιμικροβιακή δράση<sup>[22],[23]</sup>

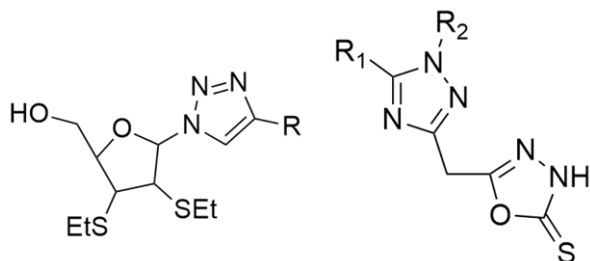
Τα τριαζόλια έχουν μελετηθεί ως πιθανοί παράγοντες για τη θεραπεία βακτηριακών και ιογενών λοιμώξεων και ορισμένα παράγωγα τους έχει αποδειχθεί ότι παρουσιάζουν δράση έναντι των πολυανθεκτικών βακτηρίων.



*Εικόνα 31: Παραδείγματα τριαζολίων με αντιμικροβιακή δράση.*

### Αντιϊκή δράση<sup>[22],[23]</sup>

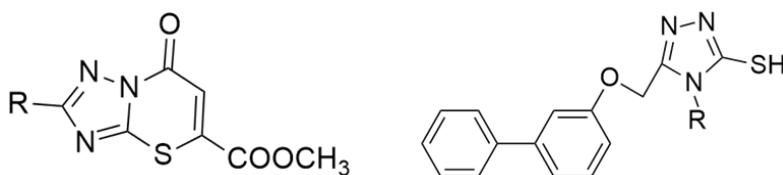
Τα παράγωγα των τριαζολίων έχουν μελετηθεί ως πιθανοί αντιϊκοί παράγοντες, ιδιαίτερα κατά του ιού της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) και του ιού της ηπατίτιδας C (HCV).



*Εικόνα 32: Παραδείγματα τριαζολίων με αντιϊκή δράση.*

### Αναλγητική δράση<sup>[22],[23]</sup>

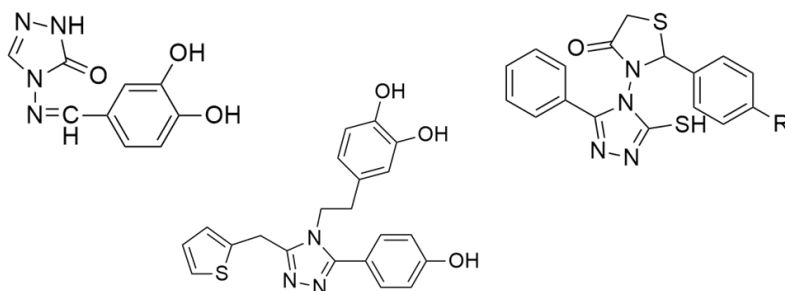
Τα παράγωγα των τριαζολίων έχουν μελετηθεί για τις αναλγητικές τους ιδιότητες, με ορισμένες ενώσεις να δείχνουν πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα σε ζωικά μοντέλα.



*Εικόνα 33: Παραδείγματα τριαζολίων με αναλγητική δράση.*

### Αντιοξειδωτική δράση<sup>[22],[23]</sup>

Τα τριαζόλια έχουν διερευνηθεί για την αντιοξειδωτική τους δράση, η οποία είναι η ικανότητα να προστατεύουν τα κύτταρα και τους ιστούς από οξειδωτική βλάβη που προκαλείται από δραστικές μορφές οξυγόνου (ROS). Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι ορισμένα παράγωγα των τριαζολίων παρουσιάζουν αντιοξειδωτική δράση, η οποία πιστεύεται ότι οφείλεται στην ικανότητά τους να δεσμεύουν τις ελεύθερες ρίζες και να αναστέλλουν το οξειδωτικό στρες.



*Εικόνα 34: Παραδείγματα τριαζολίων με αντιοξειδωτική δράση.*

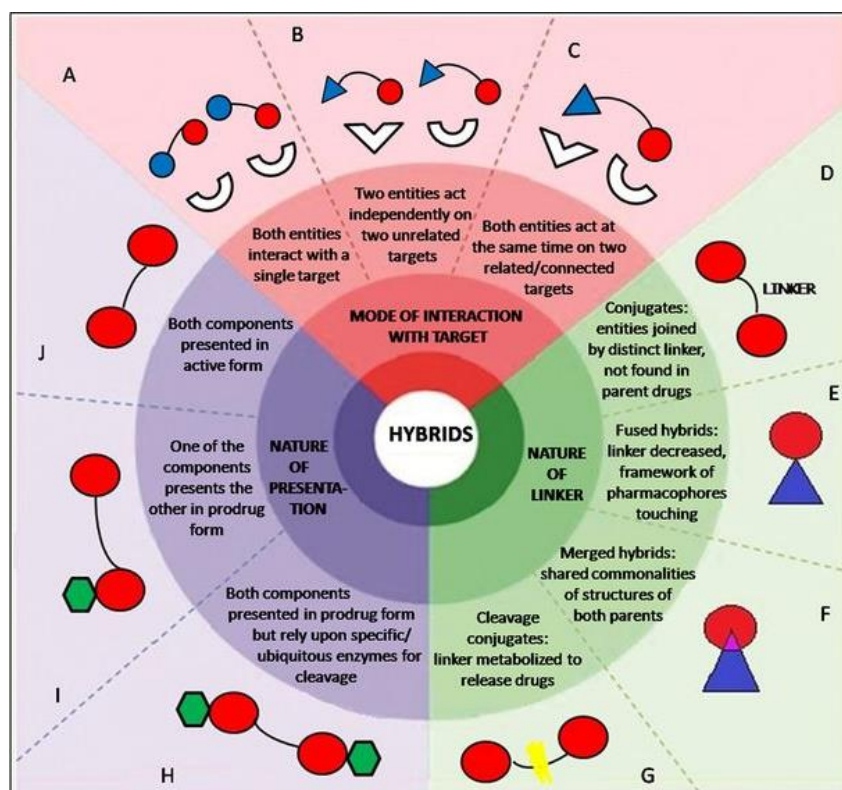
## 1.3 Υβριδικά μόρια

### 1.3.1 Ορισμός και κατηγορίες

Τα υβριδικά μόρια ορίζονται ως χημικές ενώσεις που αποτελούνται από δύο δομικές μονάδες με διαφορετικές βιολογικές λειτουργίες ενωμένες μεταξύ τους, συχνά μέσω ενός συνδέτη, συνήθως μια απλή αλυσίδα υδρογονανθράκων, με αποτέλεσμα την δημιουργία ενός νέου μορίου – μιας νέας χημικής οντότητας – με συνδυασμένες ιδιότητες. Άλλοι όροι που χρησιμοποιούνται είναι «ενώσεις που κατευθύνονται προς πολλούς στόχους», «πολυλειτουργικοί συνδέτες», «ενώσεις διπλής δράσης», «χίμαιρες» και άλλοι.<sup>[25],[26],[27]</sup> Ο μοριακός υβριδισμός είναι ένα από τα πιο πολύτιμα εργαλεία τροποποίησης δομής που χρησιμοποιούνται σήμερα στην ανάπτυξη φαρμάκων και βασίζεται στον συνδυασμό δύο ή περισσότερων διακριτών βιολογικά ενεργών φαρμακοφόρων τμημάτων με σκοπό την επίτευξη υψηλότερης δραστηριότητας και αποτελεσματικότητας σε σύγκριση με τα μητρικά τμήματα και/ή μειωμένες παρενέργειες από την χρήση ενός φαρμάκου ή «κοκτέιλ» φαρμάκων.<sup>[28]</sup>

Τα υβριδικά μόρια κατηγοριοποιούνται με βάση:<sup>[29]</sup>

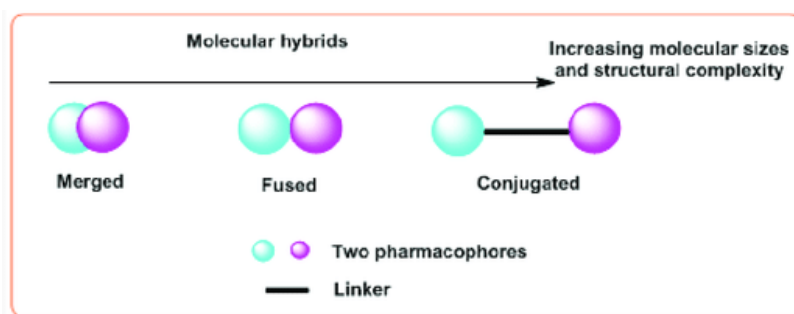
- Τον τρόπο αλληλεπίδρασης της κάθε ένωσης ξεχωριστά με τον στόχο
- Την φύση της παρουσίασης των δύο μορίων (ενεργές ή μη ενεργές μορφές)
- Τον τρόπο σύνδεσης των μορίων μεταξύ τους



Εικόνα 35: Κατηγορίες υβριδικών μορίων.

Με βάση τον τρόπο σύνδεσης των μορίων μεταξύ τους υπάρχουν τρεις μέθοδοι δημιουργίας υβριδικών μορίων:<sup>[28],[30],[31]</sup>

- Με χρήση ενός συνδέτη (linked conjugates), διασπάσιμου (cleavable) ή σταθερού (stable / non-cleavable)
- Με συνένωση των δύο μορίων (fused)
- Με αλληλοεπικάλυψη των δύο μορίων (merged)



*Εικόνα 36: Κατηγορίες υβριδικών μορίων με βάση τον τρόπο σύνδεσης των μορίων.*

#### Συζευγμένα υβριδικά μόρια (Linked conjugates)

Επιλεγμένα συστατικά ενσωματώνονται από μια κατάλληλη διακριτή ομάδα συνδέτη σχηματίζοντας ένα σύστημα σύζευξης. Σε αυτήν την περίπτωση η επιλογή του σωστού συνδέτη και της σωστής μεθόδου προσάρτησης του είναι ο καθοριστικός παράγοντας για την σύνθεση του υβριδικού μορίου. Οι συνδέτες είναι συνήθως μικρά μόρια, ενώ η χημεία τους παίζει σημαντικό ρόλο στην απελευθέρωση της δραστικής ουσίας και στην πρόσδεση του φαρμάκου, καθώς δεν πρέπει να προκαλούν αδρανοποίηση των σημείων πρόσδεσης. Ανάλογα με τον μηχανισμό απελευθέρωσης του φαρμάκου και τη σταθερότητα του στο σύστημα κυκλοφορίας του αίματος, οι συνδέτες ταξινομούνται σε δύο κατηγορίες: διασπάσιμους και μη. Οι διασπάσιμοι συνδέτες βασίζονται στο φυσιολογικό περιβάλλον του μεταβολισμού του σώματος και αποσυντίθενται σε δύο μόρια που θα μπορούσαν στη συνέχεια να λειτουργήσουν ανεξάρτητα σε ξεχωριστούς βιολογικούς στόχους. Οι διασπώμενοι συνδέτες περιέχουν συνήθως εστέρες, οι οποίοι υδρολύονται εύκολα, ενώ οι μη διασπώμενοι περιέχουν αλκυλικές αλυσίδες, οι οποίες μπορεί να συνεισφέρουν στην αύξηση της δραστικότητας ολόκληρου του μορίου. Οι συνδέτες μπορούν να είναι είτε υδρόφιλοι είτε υδρόφοβοι, ενώ είναι δυνατό να είναι γραμμικοί ή μη.<sup>[28],[32]</sup>

#### Συμπυκνωμένα υβριδικά μόρια (Fused hybrids)

Μια άλλη περίπτωση δημιουργίας υβριδικών μορίων είναι ο άμεσος συνδυασμός (σύντηξη) των δομικών μονάδων χωρίς την χρήση συνδέτη, των οποίων τα φαρμακοφόρα τμήματα δεν επικαλύπτονται. Οι άμεσα συντηγμένες ενώσεις έχουν πρακτικά μειωμένο μέγεθος λόγω της απουσίας του συνδέτη, με αποτέλεσμα να είναι εφικτός ο άμεσος συνδυασμός των φαρμακοφόρων δομών των δύο συστατικών. Αυτού του είδους τα υβριδικά μόρια συνήθως προκύπτουν από την συνένωση δύο διαφορετικών ενεργών ενώσεων, εκμεταλλευόμενοι την

δραστηριότητα των λειτουργικών ομάδων των ενώσεων. Ανάλογα με τη χημική φύση των μορίων που χρησιμοποιούνται και τον τύπο της σύνδεσης που σχηματίζεται μεταξύ τους, οι συμπυκνωμένες ενώσεις μπορούν να χωριστούν σε σταθερές και ασταθείς. Οι σταθερές ενώσεις δεν αποσυντίθενται στον οργανισμό και δρουν ως πολυλειτουργικά καινοτόμα φάρμακα. Αντίθετα, οι ασταθείς ενώσεις σε φυσιολογικές συνθήκες αποσυντίθενται στα αρχικά μόρια.<sup>[28],[32]</sup>

### Συγχωνευμένα υβριδικά μόρια (Merged hybrids)

Στην περίπτωση των συγχωνευμένων υβριδικών μορίων τα φαρμακοφόρα τμήματα των δύο συστατικών συγχωνεύονται μεταξύ τους μέσω όμοιων στοιχείων που ανήκουν και στα δύο, αλληλεπικαλύπτοντας το ένα το άλλο. Ως αποτέλεσμα προκύπτει μια δομή με μέγιστο βαθμό επικάλυψης και δημιουργούνται μικρότερα και απλούστερα μόρια.<sup>[28],[32]</sup>

### *1.3.2 Πλεονεκτήματα υβριδικών μορίων*

Υπάρχουν πολλαπλά πλεονεκτήματα από την χρήση υβριδικών μορίων:<sup>[29]</sup>

#### ➤ Ανθεκτικότητα στα φάρμακα:

Η χρήση δύο ή περισσότερων φαρμακευτικών ενώσεων μπορεί να μειώσει την πιθανότητα ανάπτυξης αντοχής στα φάρμακα λόγω της αμοιβαίας προστασίας από την κάθε φαρμακευτική δομή. Ο υβριδισμός ειδικότερα μπορεί να ωφελήσει σε περιπτώσεις όπου το πρόβλημα δεν προκύπτει λόγω τροποποιημένου στόχου αλλά λόγω δυσκολίας δέσμευσης του φαρμάκου στο στόχο.

#### ➤ Διαλυτότητα:

Σε περίπτωση συνδυασμών σταθερής δόσης φαρμάκου, προκύπτουν διαφορετικά επίπεδα πρόσληψης από την κυκλοφορία του αίματος λόγω διαφορών στη διαλυτότητα του κάθε φαρμάκου. Ωστόσο, με ένα υβριδικό μόριο, αυτό το πρόβλημα μπορεί να ξεπεραστεί με τον κατάλληλο σχεδιασμό του έτσι ώστε να διασφαλίζει παρόμοια επίπεδα φαρμάκων στο αίμα που χορηγούνται από το ίδιο δισκίο. Εάν ένα τμήμα του υβριδικού μορίου είναι πιο διαλυτό από το άλλο, η ικανότητα πρόσληψης του μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να συμβάλει στη βιοδιαθεσιμότητα του άλλου. Επιπλέον, η φύση του χρησιμοποιούμενου συνδέτη μπορεί επίσης να συμβάλει στη διαλυτότητα ολόκληρης της μονάδας.

#### ➤ Συνέργεια:

Εάν τα ενεργά τμήματα των δύο φαρμάκων συνδέονται και εάν η απόσταση είναι κατάλληλη, μπορεί να αλληλεπιδράσουν συνεργιστικά και να εμφανίσουν υψηλότερη δραστηριότητα από ό,τι ως ελεύθεροι παράγοντες. Τα υβριδικά μόρια, δηλαδή, μπορεί να έχουν βελτιωμένες/ενισχυμένες φυσικές, χημικές και βιολογικές ιδιότητες που δεν υπάρχουν στα μεμονωμένα συστατικά και αυτό έχει αποδειχθεί μέσα από διάφορες μελέτες.

➤ Φαρμακοκινητική:

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες ενός υβριδικού μορίου είναι ευκολότερο να προβλεφθούν και επομένως να χειριστούν από εκείνες των δύο μεμονωμένων φαρμάκων. Επομένως, προβλήματα που σχετίζονται με τη φαρμακοκινητική, τη μεταβολική σταθερότητα ή τις παρενέργειες μεμονωμένων μορίων διορθώνονται με τη μορφή υβριδίου, καθώς ολόκληρο το μόριο του φαρμάκου μπορεί να είναι τοξικό σε λίγες περιπτώσεις, αλλά το φαρμακοφόρο του μπορεί να μην είναι απαραίτητα τόσο τοξικό.

➤ Σταθερότητα:

Σύμφωνα με έρευνες που έγιναν, με χρήση θερμοδομετρίας σάρωσης (Differential Scanning Calorimetry - DSC) και θερμοβαρυτικής ανάλυσης (Thermogravimetric Analysis - TGA), ο υβριδισμός των μορίων προσδίδει καλύτερη σταθερότητα στα μόρια, με ελάχιστη απώλεια βάρους.

## 1.4 Πράσινη Χημεία



*Εικόνα 37: Πράσινη Χημεία.*

Η Πράσινη Χημεία, γνωστή και ως βιώσιμη χημεία, είναι μια προσέγγιση στο σχεδιασμό, την ανάπτυξη και την εφαρμογή χημικών διεργασιών και προϊόντων που ελαχιστοποιούν τη χρήση και παραγωγή επικίνδυνων ουσιών, μειώνουν τα απόβλητα και την κατανάλωση ενέργειας και προωθούν τη χρήση ανανεώσιμων πηγών. Ο στόχος της Πράσινης Χημείας είναι να δημιουργήσει βιώσιμες λύσεις που προστατεύουν την ανθρώπινη υγεία και το περιβάλλον, ενώ παράλληλα προάγουν την οικονομική ανάπτυξη και την τεχνολογική πρόοδο.<sup>[33],[34]</sup> Προκείμενου να επιτευχθούν οι στόχοι της Πράσινης Χημείας, το 1998 θεσπίστηκαν από τους Paul Anastas και John Warner οι 12 Αρχές της Πράσινης Χημείας, οι οποίες χρησιμοποιούνται ως κατευθυντήριες γραμμές για το σχεδιασμό χημικών διεργασιών και προϊόντων που είναι πιο βιώσιμα και φιλικά προς το περιβάλλον. Οι 12 αρχές είναι:<sup>[33]</sup>

1. **Πρόληψη:** Είναι καλύτερο τα απόβλητα και οι ρύποι να απορρίπτονται στην πηγή παρά να καθαρίζονται μετά.
2. **Ατομική οικονομία:** Οι χημικές αντιδράσεις πρέπει να σχεδιάζονται ώστε να μεγιστοποιούν την ενσωμάτωση όλων των υλικών που χρησιμοποιούνται στην αντίδραση, ελαχιστοποιώντας τα απόβλητα και τα υποπροϊόντα.
3. **Λιγότερο επικίνδυνες χημικές συνθέσεις:** Όποτε είναι δυνατόν, οι χημικές ουσίες και οι αντιδράσεις θα πρέπει να σχεδιάζονται ώστε να ελαχιστοποιούν ή να εξαλείφουν τη χρήση επικίνδυνων ουσιών.
4. **Σχεδιασμός ασφαλέστερων χημικών προϊόντων:** Τα χημικά προϊόντα πρέπει να σχεδιάζονται έτσι ώστε να είναι λιγότερο τοξικά και πιο φιλικά προς το περιβάλλον.
5. **Ασφαλέστεροι διαλύτες και βοηθητικά:** Η χρήση βοηθητικών ουσιών όπως οι διαλύτες και οι παράγοντες διαχωρισμού, θα πρέπει να

ελαχιστοποιείται και να επιλέγεται σύμφωνα με τις περιβαλλοντικές επιπτώσεις τους.

6. **Σχεδιασμός για ενεργειακή απόδοση:** Οι χημικές διεργασίες πρέπει να σχεδιάζονται έτσι ώστε να είναι ενεργειακά αποδοτικές και να ελαχιστοποιούν την κατανάλωση ενέργειας.
7. **Χρήση ανανεώσιμων πρώτων υλών:** Οι ανανεώσιμες πηγές θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ως πρώτες ύλες, όποτε είναι δυνατόν, για να μειωθεί η εξάρτηση από μη ανανεώσιμες πηγές.
8. **Μείωση των παραγώγων:** Οι χημικές διεργασίες θα πρέπει να σχεδιάζονται έτσι ώστε να ελαχιστοποιούν ή να εξαλείφουν τη χρήση περιττής παραγωγοποίησης (τροποποίηση χημικής δομής).
9. **Κατάλυση:** Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται καταλυτικές διεργασίες για την αύξηση της αποτελεσματικότητας των χημικών αντιδράσεων και τη μείωση των αποβλήτων.
10. **Σχεδιασμός για αποικοδόμηση:** Τα χημικά προϊόντα πρέπει να σχεδιάζονται έτσι ώστε να είναι αποικοδομήσιμα και να μην παραμένουν στο περιβάλλον.
11. **Ανάλυση σε πραγματικό χρόνο για την πρόληψη της ρύπανσης:** Θα πρέπει να αναπτυχθούν αναλυτικές μέθοδοι που θα επιτρέπουν την παρακολούθηση και τον έλεγχο σε πραγματικό χρόνο των χημικών διεργασιών για την πρόληψη της ρύπανσης.
12. **Ασφαλέστερη χημεία για την πρόληψη ατυχημάτων:** Οι χημικές διεργασίες θα πρέπει να σχεδιάζονται έτσι ώστε να ελαχιστοποιούν τον κίνδυνο ατυχημάτων, συμπεριλαμβανομένων των εκλύσεων, εκρήξεων και πυρκαγιών.

Οι αρχές της Πράσινης Χημείας έχουν βρει ευρεία εφαρμογή στην χημική σύνθεση οργανικών ενώσεων αφού το δύσκολο έργο για τους επιστήμονες και τους ερευνητές είναι να δημιουργήσουν νέα προϊόντα, διαδικασίες και υπηρεσίες που επιτυγχάνουν τα κοινωνικά, οικονομικά και περιβαλλοντικά οφέλη που απαιτούνται τώρα στην οργανική σύνθεση, καθώς αυτό απαιτεί μια νέα προσέγγιση που αποσκοπεί στην ελαχιστοποίηση των υλικών και της ενεργειακής απαίτησης των χημικών διεργασιών και προϊόντων, ελαχιστοποίηση ή εξάλειψη της διασποράς επικίνδυνων χημικών ουσιών στο περιβάλλον, για να γίνει όσο το δυνατόν μεγαλύτερη η χρήση ανανεώσιμων πηγών και να επεκταθεί η ανθεκτικότητα και η ανακυκλωσιμότητα των προϊόντων. Για την οργανική σύνθεση, οι προκλήσεις για τους χημικούς περιλαμβάνουν την ανακάλυψη και την ανάπτυξη νέων συνθετικών μονοπατιών χρησιμοποιώντας εργαλεία Πράσινης Χημείας όπως:<sup>[35],[36]</sup>

- Πράσινοι διαλύτες (διαλύτες μειωμένης τοξικότητας)
- Πράσινη κατάλυση στην οργανική σύνθεση
- Σύνθεση ξηρών μέσων
- Ενεργειακά αποδοτική σύνθεση



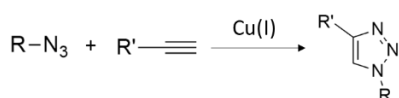
## 1.5 Χημεία “Click”

Η χημεία Click είναι μια έννοια που εισήχθη από τον K. Barry Sharpless και περιλαμβάνει την ταχεία και αποτελεσματική σύνθεση μορίων μέσω της χρήσης χημικών αντιδράσεων που είναι απλές, επιλεκτικές και αξιόπιστες. Ο όρος "κλικ" αναφέρεται στην ιδέα ότι οι αντιδράσεις είναι ανάλογες με την ένωση δύο κομματιών ενός παζλ και ότι θα πρέπει να μπορούν να εκτελούνται υπό ήπιες συνθήκες με υψηλές αποδόσεις. Η χημεία click αποτελεί μέρος της Πράσινης Χημείας καθώς ανταποκρίνεται στα κριτήρια της μέσω φιλικών προς το περιβάλλον τρόπων σχηματισμού δεσμών μεταξύ ανθράκων και ετεροατόμων. Μια αντίδραση κλικ πρέπει να διαθέτει μεγάλο εύρος εφαρμογών, να παρέχει υψηλές αποδόσεις με ποικίλες πρώτες ύλες, να είναι εύκολο να εκτελεστεί, να μην είναι ευαίσθητη στο οξυγόνο ή στο νερό και να χρησιμοποιεί μόνο άμεσα διαθέσιμα αντιδραστήρια. Επίσης, η επεξεργασία της αντίδρασης και η απομόνωση του προϊόντος πρέπει να είναι απλή, χωρίς να απαιτείται χρωματογραφικός καθαρισμός. Σημαντικό πλεονέκτημα είναι επίσης και το γεγονός ότι οι αντιδράσεις click είναι one-pot αντιδράσεις, δηλαδή αντιδράσεις όπου τρία ή παραπάνω μόρια συνδυάζονται σε ένα βήμα, για να δώσουν ένα τελικό προϊόν, το οποίο περιλαμβάνει σημαντικά κομμάτια από το κάθε μόριο.<sup>[37],[38],[39]</sup>

Οι αντιδράσεις κλικ χημείας περιλαμβάνουν τέσσερις κατηγορίες αντιδράσεων:<sup>[37],[38]</sup>

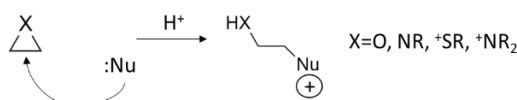
- **Κυκλοπροσθήκες:** Περιλαμβάνουν κυρίως 1,3-διπολικές κυκλοπροσθήκες, αλλά και ετερο-Diels-Alder κυκλοπροσθήκες.
- **Πυρηνόφιλο άνοιγμα δακτυλίων:** Αναφέρονται στο άνοιγμα αλυσιδωτών ετεροκυκλικών ηλεκτρονιόφιλων, όπως εποξειδία, κυκλικά σουλφίδια και άλλα.
- **Μη-αλδολική καρβονυλική χημεία:** Παραδείγματα τέτοιων αντιδράσεων είναι ο σχηματισμός της ουρίας, υδραζονών, αμιδίων και άλλων.
- **Προσθήκες σε πολλαπλό δεσμό άνθρακα-άνθρακα:** Χαρακτηριστικά παραδείγματα τέτοιων αντιδράσεων είναι εποξειδώσεις, δι-υδροξυλιώσεις, συγκεκριμένες προσθήκες κατά Michael και άλλα.

### Cycloadditions

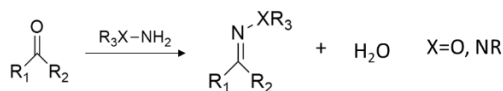


(Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition of azides and terminal alkynes)

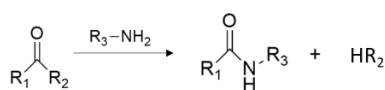
### Nucleophilic ring openings



### Non-Aldol Carbonyl Chemistry

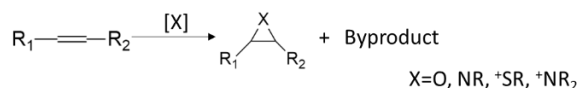


(Hydrazone/oxime ether formation)

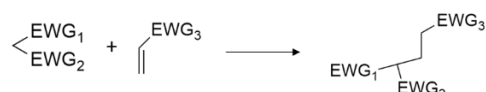


(Amide/isourea formation)

### Carbon Multiple Bond Additions



(Formation of various three member rings)

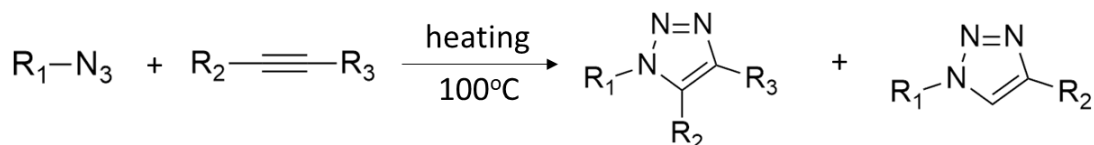


(Certain Michael Additions)

### Εικόνα 38: Αντιδράσεις Click Χημείας.

Οι αντιδράσεις κυκλοπροσθήκης αποτελούν από τις παραπάνω τις πιο δημοφιλείς, καθώς έχουν μελετηθεί σε μεγάλο βαθμό για τον μηχανισμό τους, τις εφαρμογές τους και την σύνθεση νέων μορίων.

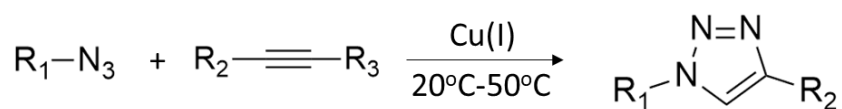
Η αντίδραση Huisgen, γνωστή και ως 1,3-διπολική κυκλοπροσθήκη, είναι ένας τύπος αντίδρασης χημείας κλικ που περιλαμβάνει την αντίδραση ενός 1,3-διπόλου με ένα διπολόφιλο για να σχηματιστεί μια πενταμελής ετεροκυκλική ένωση. Η αντίδραση περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Rolf Huisgen τη δεκαετία του 1960. Στην αντίδραση αυτή ένα 1,3-δίπολο, τυπικά ένα αζίδιο ή νιτρόνη, αντιδρά με ένα διπολόφιλο αλκίνιο ή αλκένιο για να σχηματίσει ένα 1,2,3-τριαζόλιο ή μια ισοξαζόλη, αντίστοιχα. Τα αζίδια και τα αλκίνια είναι εύκολο να δημιουργηθούν και παρά το γεγονός ότι είναι από τα πιο ενεργητικά είδη, ανήκουν στα λιγότερο δραστικά μόρια στην οργανική χημεία. Η σταθερότητα των ενώσεων αυτών, η οποία οφείλεται σε καθαρά κινητικούς λόγους, είναι η αιτία του μεγάλου χρόνου αντίδρασης της κυκλοπροσθήκης και της χημικής αδράνειας ως προς βιολογικά μόρια. Ωστόσο, τα μειονεκτήματα που παρουσίασε αυτή η αντίδραση, όπως η απαίτηση για έντονη θέρμανση, η παρατεταμένη αντίδραση και η κακή τοποεπιλεκτικότητα οδήγησε στην ανακάλυψη της καταλυόμενης από χαλκό αντίδρασης κυκλοπροσθήκης μεταξύ αζιδίων και αλκινίων (Cu-Catalyzed Azide Alkyne Cycloaddition- CuAAC).<sup>[37],[38],[40],[41],[42]</sup>



### Εικόνα 39: Αντίδραση Huisgen.

### 1.5.1 Αντίδραση CuAAC

Η CuAAC είναι μια παραλλαγή της αντίδρασης 1,3-διπολικής κυκλοπροσθήκης Huisgen, κατά την οποία πραγματοποιείται ο σχηματισμός δακτυλίων 1,2,3-τριαζολίων με κυκλοπροσθήκη αζιδίου-αλκινίου. Ωστόσο, η αντίδραση Huisgen παρουσίαζε κάποια προβλήματα τα οποία έπρεπε να αντιμετωπιστούν ώστε να γίνει πιο αποτελεσματική. Η πιο αποτελεσματική στρατηγική καινοτομίας ήταν η ανακάλυψη της κατάλυσης ιόντων Cu(I) που αναφέρθηκε από τις ομάδες Sharpless και Meldal το 2002. Οι συζεύξεις CuAAC τερματικών αλκινίων και αζιδίων χαρακτηρίζονται από υψηλή θερμοδυναμική δύναμη (>20 kcal/mol), με αποτέλεσμα όχι μόνο την βελτίωση της τοποεπιλεκτικότητας παράγοντας μόνο το 1,4-τοποϊσομερές, αλλά επίσης και την επιτάχυνση της αντίδρασης έως και 107 φορές, έτσι ώστε η θερμοκρασία περιβάλλοντος ήταν αρκετή για να οδηγήσει την αντίδραση. Εκτός από την αποκλειστική τοποεπιλεκτικότητα, τη γρήγορη κινητική και την υψηλή απόδοση, παρατηρήθηκαν επίσης και άλλες βελτιώσεις: ανοχή σε ένα ευρύ φάσμα διάφορων δομών αντιδραστηρίων, αναισθησία στις συνήθεις παραμέτρους αντίδρασης όπως η τιμή του pH και οι διαλύτες (συμβατοί με H<sub>2</sub>O), αποφυγή παρεμβολής λειτουργικών ομάδων και βολική επί τόπου παρασκευή ιόντων Cu(I). Επιπλέον, η ακτινοβολία μικροκυμάτων επιταχύνει σημαντικά την αντίδραση CuAAC, με την ολοκλήρωση της αντίδρασης να επιτυγχάνεται σε λεπτά και όχι σε ώρες που απαιτούνται σε θερμοκρασία δωματίου. Στην πραγματικότητα, όλα αυτά τα πλεονεκτήματα της CuAAC την κατατάσσουν στην κατηγορία των αντιδράσεων κλικ εφόσον πληρούνται όλα τα κριτήρια.<sup>[42],[43],[44],[45]</sup>



*Εικόνα 40: Αντίδραση CuAAC.*

Η ευελιξία της αντίδρασης CuAAC, η συμβατότητα της με διάφορες λειτουργικές ομάδες και η υψηλή απόδοση της, την έχουν καταστήσει πολύτιμο συνθετικό εργαλείο σε πολλούς τομείς της έρευνας και της βιομηχανίας. Μερικές από τις αξιοσημείωτες εφαρμογές της αντίδρασης CuAAC είναι:<sup>[42],[43],[46],[47],[48]</sup>

**Ανακάλυψη φαρμάκων:** Η αντίδραση CuAAC έχει παίξει σημαντικό ρόλο στην ανακάλυψη και ανάπτυξη φαρμάκων. Διευκολύνει την κατασκευή μορίων που μοιάζουν με φάρμακα, συμπεριλαμβανομένης της σύνθεσης συζυγών φαρμάκων, προφαρμάκων και βιοδραστικών ανιχνευτών. Η αντίδραση κλικ χρησιμοποιείται επίσης στη φαρμακευτική χημεία για τη δημιουργία ενώσεων για δοκιμές διαλογής φαρμάκων.

**Βιοσύζευξη:** Η αντίδραση CuAAC χρησιμοποιείται εκτενώς σε στρατηγικές βιοσύζευξης για την επισήμανση και την τροποποίηση βιομορίων, όπως πρωτεΐνες, πεπτίδια, νουκλεϊκά οξέα και υδατάνθρακες. Επιτρέπει τη σύνδεση διαφορετικών λειτουργικών ομάδων σε βιομόρια χωρίς να διαταράσσεται η βιολογική τους δραστηριότητα.

Επιστήμη Υλικών: Η χημεία κλικ έχει χρησιμοποιηθεί στην επιστήμη των υλικών για τη σύνθεση και τη λειτουργικοποίηση πολυμερών, δενδριμερών, νανοσωματιδίων και άλλων μακρομοριακών δομών. Η αντίδραση επιτρέπει την ελεγχόμενη και αρθρωτή συναρμολόγηση πολύπλοκων υλικών με προσαρμοσμένες ιδιότητες.

Λειτουργικοποίηση Επιφανειών: Η αντίδραση CuAAC χρησιμοποιείται για την τροποποίηση και τη λειτουργικότητα επιφανειών, όπως επιστρώσεις, μεμβράνες και αισθητήρες. Επιτρέπει την προσκόλληση συγκεκριμένων μορίων ή λειτουργικών ομάδων σε επιφάνειες, οδηγώντας σε βελτιωμένες ιδιότητες ή στοχευμένες αλληλεπιδράσεις.

Χημεία κλικ & απεικόνιση: Η CuAAC έχει χρησιμοποιηθεί σε τεχνικές βιοαπεικόνισης, συμπεριλαμβανομένης της απεικόνισης φθορισμού, της τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (PET) και της απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (MRI). Ενσωματώνοντας ανιχνευτές απεικόνισης συμβατούς με κλικ, οι ερευνητές μπορούν να επισημαίνουν συγκεκριμένα βιομόρια ή να παρακολουθούν κυτταρικές διεργασίες με υψηλή ευαισθησία και επιλεκτικότητα.

Διασταυρούμενη σύνδεση υλικού: Η χημεία κλικ επιτρέπει τη διασύνδεση πολυμερών και υδρογέλης, με αποτέλεσμα βελτιωμένες μηχανικές ιδιότητες, σταθερότητα και ελεγχόμενη απελευθέρωση φαρμάκου. Η αντίδραση CuAAC φάνηκε ιδιαίτερα πολύτιμη για την ανάπτυξη έξυπνων υλικών για εφαρμογές μηχανικής ιστών και χορήγησης φαρμάκων.

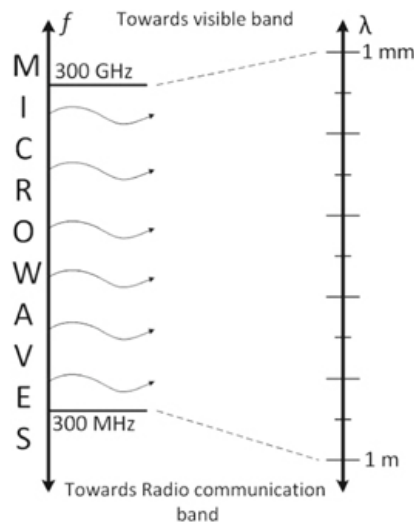
Χημική Βιολογία: Η CuAAC βρίσκει εφαρμογές στη χημική βιολογία για τη σύνθεση βιοορθογώνιων ανιχνευτών, οι οποίοι δεν αντιδρούν σε εγγενείς βιολογικές λειτουργίες. Αυτοί οι ανιχνευτές επιτρέπουν την επιλεκτική επισήμανση και οπτικοποίηση βιομορίων σε πολύπλοκα βιολογικά συστήματα.

Νανοτεχνολογία: Η CuAAC διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στη σύνθεση λειτουργικών νανοσωματιδίων και νανοϋλικών. Επιτρέπει τη σύνδεση προσδεμάτων, τμημάτων στόχευσης ή άλλων λειτουργικών ομάδων στην επιφάνεια των νανοσωματιδίων, οδηγώντας σε εφαρμογές στην παροχή φαρμάκων, την απεικόνιση και την κατάλυση.

## 1.6 Σύνθεση μέσω μικροκυματικής ακτινοβολίας

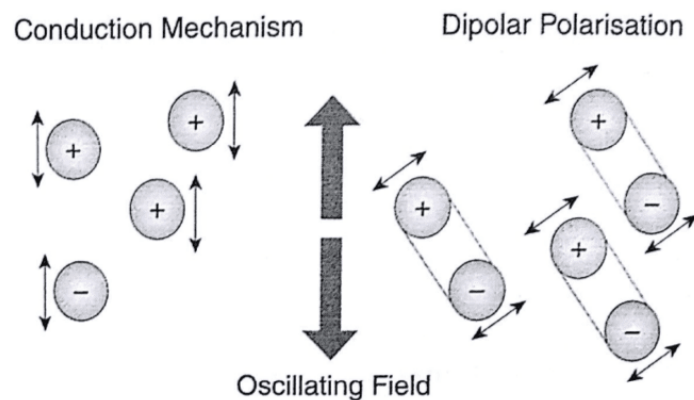
Η οργανική σύνθεση μέσω μικροκυματικής ακτινοβολίας, γνωστή και ως οργανική σύνθεση υποβοηθούμενη από μικροκύματα (Microwave-Assisted Organic Synthesis - MAOS), είναι μια τεχνική που περιλαμβάνει τη χρήση ακτινοβολίας μικροκυμάτων για την επιτάχυνση των χημικών αντιδράσεων στην οργανική σύνθεση.<sup>[49]</sup> Αυτή η συνθετική μέθοδος μπορεί να συμπεριληφθεί στην έννοια της Πράσινης Χημείας επειδή η ισχυρή απορρόφηση της ακτινοβολίας μικροκυμάτων από ένα συστατικό της αντίδρασης οδηγεί σε μικρότερους χρόνους αντίδρασης, βελτιωμένη ενεργειακή απόδοση, μειωμένη χρήση διαλυτών και μειωμένη παραγωγή παραπροϊόντων.<sup>[50],[51]</sup> Η χρήση μικροκυματικής ακτινοβολίας για την σύνθεση οργανικών ενώσεων προσφέρει πολλά πλεονεκτήματα, όπως απλότητα στην εφαρμογή της μεθόδου, αυξημένο ρυθμό θέρμανσης, υψηλές αποδόσεις, μείωση του χρόνου αντίδρασης σε μερικά λεπτά και βελτιωμένη ποιότητα του τελικού προϊόντος, αλλά και χαμηλό λειτουργικό κόστος. Επιπλέον, σε αντίθεση με τις συμβατικές μεθόδους θέρμανσης, όπως η χρήση καυστήρα Bunsen ή λουτρού λαδιού, όπου η θέρμανση του υλικού επιτυγχάνεται μέσω φαινομένων αγωγής και συναγωγής με αποτέλεσμα να προκύπτει διαφορά θερμοκρασίας μεταξύ του σκεύους και του υλικού, με χρήση μικροκυματικής ακτινοβολίας επιτυγχάνεται ομοιόμορφη θέρμανση του υλικού αφού αυτό αλληλεπιδρά άμεσα με τα μικροκύματα. Τέλος, λόγω του καλύτερου ελέγχου των παραμέτρων της αντίδρασης, υπάρχει μεγαλύτερη αναπαραγωγιμότητα των αντιδράσεων υποβοηθούμενων από μικροκυματική ακτινοβολία σε σχέση με τις συμβατικές αντιδράσεις.<sup>[49],[51],[52],[53],[54]</sup>

Τα μικροκύματα είναι μια μορφή μη ιονίζουσας ακτινοβολίας με μήκη κύματος που κυμαίνονται από περίπου 1 cm έως 1 m και συχνότητες μεταξύ 300 MHz και 300 GHz. Αποτελούν μέρος του ηλεκτρομαγνητικού φάσματος, το οποίο περιλαμβάνει επίσης τα ραδιοκύματα, την υπέρυθρη ακτινοβολία, το ορατό φως, την υπεριώδη ακτινοβολία, τις ακτίνες X και τις ακτίνες γάμμα.<sup>[51],[53],[54]</sup> Η ενέργεια που προσφέρουν τα μικροκύματα είναι σχετικά χαμηλή και δεν επηρεάζει τη δομή των μορίων αλλά την κινητικότητα τους προσφέροντας τους κατάλληλη ορμή ώστε να ξεπεραστεί η απαιτούμενη ενέργεια ενεργοποίησης και να πραγματοποιηθεί η αντίδραση πιο γρήγορα.<sup>[55]</sup>



*Εικόνα 41: Τα μικροκύματα στο ηλεκτρομαγνητικό φάσμα.*

Η σύνθεση με μικροκύματα περιλαμβάνει την θέρμανση μέσω αλληλεπίδρασης των μικροκυμάτων με την ύλη, με αποτέλεσμα τη μετατροπή της ηλεκτρομαγνητικής ενέργειας σε θερμότητα. Η θέρμανση αυτή επιτυγχάνεται μέσω φαινομένων μικροκυματικής διηλεκτρικής θέρμανσης.<sup>[52]</sup> Υπάρχουν δύο μηχανισμοί μέσω των οποίων τα μικροκύματα προκαλούν θέρμανση: διηλεκτρική πόλωση και ιοντική αγωγή.<sup>[50]</sup>



*Εικόνα 42: Μηχανισμοί θέρμανσης μέσω μικροκυματικής ακτινοβολίας.*

Η διηλεκτρική πόλωση είναι ένας από τους κύριους μηχανισμούς μέσω του οποίου η ενέργεια μικροκυμάτων αλληλεπιδρά με τα μόρια και προκαλεί θέρμανση. Εμφανίζεται όταν τα διπολικά μόρια ευθυγραμμίζονται με το εναλλασσόμενο ηλεκτρικό πεδίο των μικροκυμάτων, οδηγώντας σε συνεχή αναπροσανατολισμό και διασπορά ενέργειας με τη μορφή θερμότητας. Τα διπολικά μόρια, όπως το νερό ( $H_2O$ ), διαθέτουν μόνιμη ηλεκτρική διπολική ροπή λόγω της ανομοιόμορφης κατανομής θετικών και αρνητικών φορτίων εντός του μορίου. Όταν εκτίθενται σε ένα εναλλασσόμενο ηλεκτρικό πεδίο, όπως αυτό που δημιουργείται από τα μικροκύματα, η διπολική ροπή αυτών των μορίων προσπαθεί να ευθυγραμμιστεί με το πεδίο προκαλώντας τον συνεχή επαναπροσανατολισμό των διπολικών μορίων, παράγοντας έτσι θερμότητα η οποία οφείλεται στις μοριακές τριβές. Η απόδοση αυτού του μηχανισμού μπορεί

να ποικίλλει ανάλογα με παράγοντες όπως η διπολική ροπή του μορίου, η ισχύς του ηλεκτρικού πεδίου και η συχνότητα των μικροκυμάτων.<sup>[56]</sup>

Η ιοντική αγωγή είναι ένας άλλος μηχανισμός θέρμανσης μικροκυμάτων που εμφανίζεται σε υλικά με υψηλή ιοντική αγωγιμότητα, όπως ορισμένα άλατα και κεραμικά, καθώς αυτά μπορούν να απορροφήσουν την ενέργεια μικροκυμάτων και να τη μεταφέρουν μέσω του ιοντικού τους πλέγματος. Σε αυτή τη διαδικασία, το εναλλασσόμενο ηλεκτρικό πεδίο των μικροκυμάτων προκαλεί την κίνηση ιόντων μέσα στο υλικό, δημιουργώντας τριβή και θερμότητα. Η απόδοση της θέρμανσης μικροκυμάτων μέσω ιοντικής αγωγιμότητας εξαρτάται από παράγοντες όπως η ιοντική αγωγιμότητα του υλικού, η ισχύς και η συχνότητα του ηλεκτρικού πεδίου και η θερμοκρασία του συστήματος.<sup>[56]</sup>

Η πρώτη εφαρμογή της μικροκυματικής ακτινοβολίας στην χημική σύνθεση δημοσιοποιήθηκε το 1986. Από τότε η χρήση μικροκυμάτων έχει εξελιχθεί σε μεγάλο βαθμό και έχει βρει εφαρμογή σε πολλούς τομείς.<sup>[57]</sup> Μερικές από τις αντιδράσεις που έχουν πραγματοποιηθεί στα μικροκύματα είναι υδρολύσεις, οξειδώσεις, εστεροποιήσεις, κυκλοπροσθήκες, N-ακυλιώσεις, αρωματικές πυρηνόφιλες υποκαταστάσεις, συμπυκνώσεις και άλλες.<sup>[49]</sup> Επίσης, η μικροκυματική ακτινοβολία έχει χρησιμοποιηθεί πέρα από την οργανική σύνθεση, στην αναλυτική χημεία, στην σύνθεση καταλυτών, στην νανοτεχνολογία, στην σύνθεση πολυμερών, στην διαχείριση αποβλήτων και άλλα.<sup>[49],[54]</sup>

## 1.7 Ηλιακή Ακτινοβολία και Αντηλιακή Προστασία

### 1.7.1 Τύποι Ηλιακής Ακτινοβολίας και επίδραση στο δέρμα

Από τον σχηματισμό της Γης πριν από 10 δισεκατομμύρια χρόνια μέχρι και σήμερα, ο ήλιος παίζει ζωτικό ρόλο στην διατήρηση και την εξέλιξη της ζωής στη Γη. Παρέχει θερμότητα και φως που είναι απαραίτητα για διάφορες βιολογικές διεργασίες, συμπεριλαμβανομένης της φωτοσύνθεσης στα φυτά, η οποία αποτελεί τη βάση των περισσότερων τροφικών αλυσίδων. Η ακτινοβολία του ήλιου οδηγεί επίσης τα καιρικά μοτίβα, τα ωκεάνια ρεύματα και την ατμοσφαιρική κυκλοφορία, επηρεάζοντας το κλίμα της Γης.<sup>[58],[59],[60]</sup>

Η ηλιακή ακτινοβολία, επίσης γνωστή ως ηλιακό φως ή ηλιακή ενέργεια, αναφέρεται στην ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία που εκπέμπεται από τον ήλιο. Αποτελείται από ένα ευρύ φάσμα μηκών κύματος, συμπεριλαμβανομένης της υπεριώδους (UV), της ορατής και της υπέρυθρης (IR) ακτινοβολίας. Από το σύνολο της ηλιακής ακτινοβολίας περίπου το 6% του ηλιακού φάσματος είναι UVR, το 52% είναι ορατό φως και το υπόλοιπο 42% είναι IR.<sup>[58],[61]</sup>

Από την άποψη της υγείας, η ακτινοβολία στην υπεριώδη περιοχή είναι ιδιαίτερης σημασίας. Η υπεριώδης ακτινοβολία (UVR) χωρίζεται σε τρεις κατηγορίες με βάση τα μήκη κύματος: UVC (100-290 nm), UVB (290-320 nm) και UVA (320-400 nm).<sup>[58],[61]</sup>

### 1.7.2 Αντηλιακή Προστασία Σήμερα

Τα σύγχρονα αντηλιακά έρχονται σε διάφορες μορφές, όπως λοσιόν, κρέμες, τζελ, σπρέι και στικ. Συνήθως περιέχουν ένα συνδυασμό ενεργών συστατικών, όπως οργανικές ή ανόργανες ενώσεις, που απορροφούν, διασκορπίζουν ή αντανακλούν την υπεριώδη ακτινοβολία. Μερικά κοινά αντηλιακά συστατικά περιλαμβάνουν διοξείδιο του τιτανίου και οξείδιο ψευδαργύρου.<sup>[62],[63]</sup>

Τα περισσότερα αντηλιακά επικεντρώνονταν μέχρι τα τελευταία χρόνια στην αντιμετώπιση της UVB ακτινοβολίας λόγω της λανθασμένης εντύπωσης που δημιουργήθηκε, ιδιαίτερα μετά την εισαγωγή του δείκτη SPF, ότι είναι πιο κρίσιμη. Όμως πλέον, η κρισιμότητα της UVA ακτινοβολίας ως προς τις μακροχρόνιες επιπτώσεις της όσον αφορά την φωτογήρανση και τον καρκίνο του δέρματος έχει γίνει αντιληπτή και γι' αυτό έχουν εισαχθεί στην αγορά νέα αντηλιακά ευρέως φάσματος (broad spectrum sunscreens), τα οποία προστατεύουν το δέρμα από τις ακτίνες όλου του φάσματος του υπεριώδους.<sup>[64]</sup>

### 1.7.3 Αντηλιακά φίλτρα

Η δράση ενός αντηλιακού καλλυντικού προϊόντος οφείλεται στα ενεργά συστατικά του, τα λεγόμενα φίλτρα υπεριώδους (UV) ακτινοβολίας. Τα φίλτρα UV είναι ουσίες που χρησιμοποιούνται στα αντηλιακά για την προστασία του δέρματος από τις βλαβερές συνέπειες της άμεσης έκθεσης στα επιβλαβή μήκη κύματος του ηλιακού φωτός. Αυτά τα φίλτρα λειτουργούν είτε απορροφώντας



είτε αντανακλώντας τις ακτίνες UV, εμποδίζοντάς τις να διεισδύσουν στο δέρμα.<sup>[65],[66]</sup>

Τα φίλτρα UV που χρησιμοποιούνται στα αντηλιακά μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε δύο κύριες ομάδες: οργανικά (χημικά) φίλτρα και ανόργανα (φυσικά ή ορυκτά) φίλτρα.<sup>[65],[66],[67]</sup>

#### Οργανικά (χημικά) φίλτρα:<sup>[65],[66],[67],[68]</sup>

Τα οργανικά φίλτρα UV ονομάζονται χημικά φίλτρα, καθώς ο τρόπος δράσης τους σχετίζεται με χημικές αλλαγές στα μόριά τους που εμποδίζουν την υπεριώδη ακτινοβολία να φτάσει στο δέρμα. Αποτελούνται συνήθως από αρωματικές ενώσεις με καρβονυλική ομάδα που απορροφούν την υπεριώδη ακτινοβολία και τη μετατρέπουν σε θερμότητα, προστατεύοντας έτσι το δέρμα από βλάβες. Ανάλογα με το ποιο είδος ακτινοβολίας αντιμετωπίζουν, ταξινομούνται είτε σε UVA (βενζοφαινόνες, ανθρανιλικά και διβενζοϋλομεθάνια) είτε σε φίλτρα UVB (παράγωγα PABA, σαλικυλικά, κινναμικά και παράγωγα καμφοράς). Τα χημικά φίλτρα υπεριώδους ακτινοβολίας χρησιμοποιούνται σχεδόν πάντα σε συνδυασμό, επειδή κανένας μεμονωμένος δραστικός παράγοντας, που χρησιμοποιείται στα επιτρεπόμενα από τον FDA επίπεδα, δεν παρέχει προστασία με αρκετά υψηλό δείκτη αντηλιακής προστασίας SPF ή απορρόφηση ευρέος φάσματος.

Όταν λαμβάνουν την ενέργεια των φωτονίων UV, τα οργανικά φίλτρα υπεριώδους ακτινοβολίας μπορούν να δράσουν με τρεις τρόπους: (i) υφίστανται μοριακές αλλαγές διαμόρφωσης, (ii) εκπέμπουν ακτινοβολία σε υψηλότερο μήκος κύματος ή (iii) απελευθερώνουν προσπίπτουσα ενέργεια ως θερμότητα. Ο τρόπος δράσης των οργανικών προστατευτικών μορίων είναι αναστρέψιμος, δηλαδή τα φίλτρα αυτά δεν υποβαθμίζονται, έτσι ώστε να μπορούν να απορροφήσουν επιπλέον φωτόνια και να επαναλάβουν τη διαδικασία.

#### Ανόργανα (φυσικά ή ορυκτά) φίλτρα:<sup>[67],[68]</sup>

Τα ανόργανα φίλτρα ονομάζονται φυσικά, επειδή ο τρόπος προστασίας του δέρματος από την ηλιακή ακτινοβολία σχετίζεται με φυσικά φαινόμενα, όπως η σκέδαση και η ανάκλαση της υπεριώδους ακτινοβολίας. Σχηματίζουν ένα προστατευτικό φράγμα στην επιφάνεια του δέρματος και είναι αποτελεσματικά ενάντια στις ακτίνες UVA και UVB. Τα ανόργανα φίλτρα έχουν συχνά λευκό χρώμα και μπορούν να αφήσουν ορατά υπολείμματα στο δέρμα.

Υπάρχουν αρκετά ανόργανα φίλτρα, όμως μόνο δύο από αυτά είναι εγκεκριμένα για χρήση: το διοξείδιο του τιτανίου (TiO<sub>2</sub>) και το οξείδιο του ψευδαργύρου (ZnO).

#### 1.7.4 Δείκτης Ηλιακής Προστασίας – SPF

Η έννοια του Δείκτη Ηλιακής Προστασίας (Sun Protection Factor - SPF) προτάθηκε αρχικά από τον καθηγητή Franz J. Greiter της Αυστρίας και στη συνέχεια, το 1978 υιοθετήθηκε από τον FDA των ΗΠΑ και αργότερα από ορισμένες φαρμακευτικές εταιρείες στην Ευρώπη και την Αμερική. Βασίζεται στις ιδιότητες απορρόφησης της υπεριώδους ακτινοβολίας των δραστικών συστατικών ενός αντηλιακού προϊόντος και αποτελεί μέτρο της αποτελεσματικότητας αυτού του προϊόντος.<sup>[69],[70]</sup>

Ο δείκτης SPF ορίζεται ως ο λόγος της ελάχιστης ερυθματικής δόσης (MED) που απαιτείται για την πρόκληση ερυθρήματος στο προστατευμένο δέρμα και εκείνης της δόσης που απαιτείται για την πρόκληση του ίδιου σε μη προστατευμένο δέρμα στο ίδιο άτομο. Η μαθηματική εξίσωση που τον περιγράφει είναι η εξής:<sup>[69],[70]</sup>

$$SPF = \frac{MED \text{ του δέρματος που προστατεύεται με αντηλιακό}}{MED \text{ του μη προστατευμένου δέρματος}}$$

Ο παράγοντας SPF τυπικά αντιπροσωπεύεται από έναν αριθμό, όπως SPF 15, SPF 30 ή SPF 50. Αυτός ο αριθμός υποδεικνύει το χρόνο που μπορεί ένα άτομο να μείνει στον ήλιο χωρίς να καεί από αυτόν σε σύγκριση με το πόσο χρόνο θα χρειαζόταν χωρίς αντηλιακό. Για παράδειγμα, εάν κάποιος εφαρμόσει ένα αντηλιακό με δείκτη προστασίας SPF 30, σημαίνει ότι μπορεί να μείνει στον ήλιο 30 φορές περισσότερο πριν αρχίσει να καίγεται το δέρμα του σε σύγκριση με αν δεν φορούσε κανένα αντηλιακό. Ωστόσο, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι το αντηλιακό πρέπει να εφαρμόζεται ξανά τακτικά, ειδικά μετά το κολύμπι ή την εφίδρωση, ανεξάρτητα από το επίπεδο SPF.<sup>[70]</sup>

Μια γενική ανάλυση των αξιολογήσεων SPF και των αντίστοιχων επιπέδων προστασίας τους είναι η εξής:<sup>[70]</sup>

- **SPF 15:** Παρέχει μέτρια προστασία. Φιλτράρει περίπου το 93% των ακτίνων UVB.
- **SPF 30:** Παρέχει υψηλή προστασία. Φιλτράρει περίπου το 97% των ακτίνων UVB.
- **SPF 50:** Παρέχει πολύ υψηλή προστασία. Φιλτράρει περίπου το 98% των ακτίνων UVB.

Σημειώνεται ότι το SPF υποδηλώνει κυρίως προστασία από τις ακτίνες UVB, αλλά δεν παρέχει πληροφορίες σχετικά με την προστασία από τις ακτίνες UVA.<sup>[69],[70]</sup>

### 1.7.5 Αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των αντηλιακών προϊόντων απέναντι στην UVA ακτινοβολία

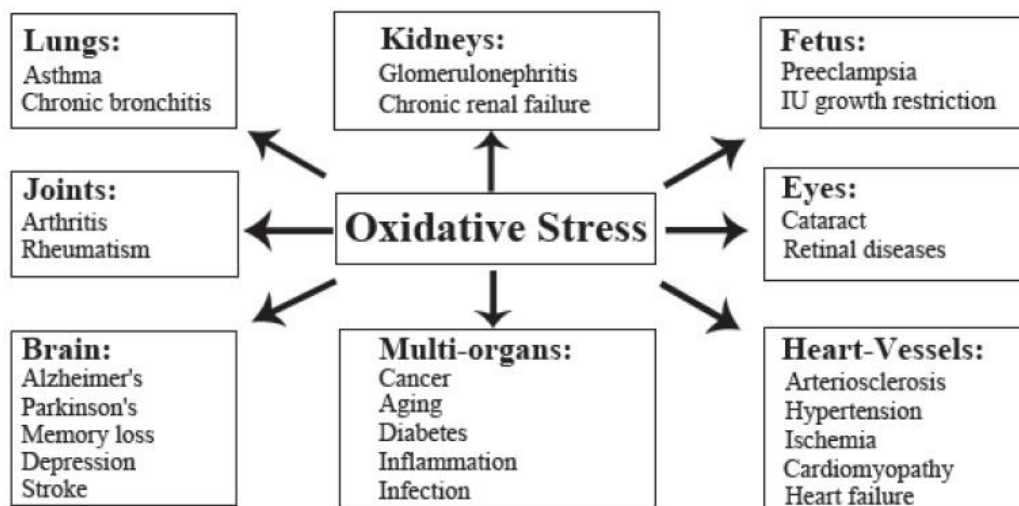
Αν και οι συνέπειες της UVA ακτινοβολίας είναι πολύ πιο κρίσιμες από αυτές της UVB ακτινοβολίας προς το παρόν δεν υπάρχει κάποια παγκοσμίως αναγνωρισμένη μέθοδος προσδιορισμού ενός δείκτη προστασίας γι' αυτήν. Αυτό συμβαίνει γιατί ο προσδιορισμός των συνεπειών της έχει κάποιες δυσκολίες. Για παράδειγμα, ο προσδιορισμός της μέσω του εντοπισμού της εμφάνισης ερυθήματος (όπως με τον δείκτη SPF για την UVB ακτινοβολία) δεν είναι πρακτικός, καθώς απαιτείται μεγάλος χρόνος έκθεσης στους προσομοιωτές της ηλιακής ενέργειας προκειμένου να δημιουργηθεί ερύθημα στο φάσμα της UVA ακτινοβολίας. Παρόλα αυτά έχουν προταθεί κάποιες μέθοδοι αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας των αντηλιακών προϊόντων από την UVA ακτινοβολία, οι οποίες βασίζονται σε τεχνικές in vivo και in vitro.<sup>[79],[80],[81]</sup>

## 1.8 Αντιοξειδωτική δράση

### 1.8.1 Οξειδωτικό στρες & Ελεύθερες ρίζες

Το οξειδωτικό στρες αναφέρεται σε μια ανισορροπία μεταξύ της παραγωγής ελευθέρων ριζών και της ικανότητας του σώματος να αποτοξινώνει ή να εξουδετερώνει τις επιβλαβείς επιδράσεις τους μέσω της αντιοξειδωτικής άμυνας. Οι ελεύθερες ρίζες είναι εξαιρετικά αντιδραστικά μόρια ή άτομα που περιέχουν ένα ή περισσότερα ασύζευκτα ηλεκτρόνια στο εξωτερικό περίβλημά τους. Οι ελεύθερες ρίζες συνήθως δημιουργούνται από ενώσεις του οξυγόνου (δραστικές μορφές οξυγόνου - ROS), ενώσεις αζώτου (RNS), αλλά και θείου και παράγονται φυσικά στο σώμα ως υποπροϊόντα διαφόρων μεταβολικών διεργασιών. Σχηματίζονται επίσης ως απόκριση σε εξωτερικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των περιβαλλοντικών ρύπων, της ακτινοβολίας (όπως η ακτινοβολία UV και οι ακτίνες X), ορισμένα φάρμακα και χημικές ουσίες.<sup>[71],[72],[73]</sup>

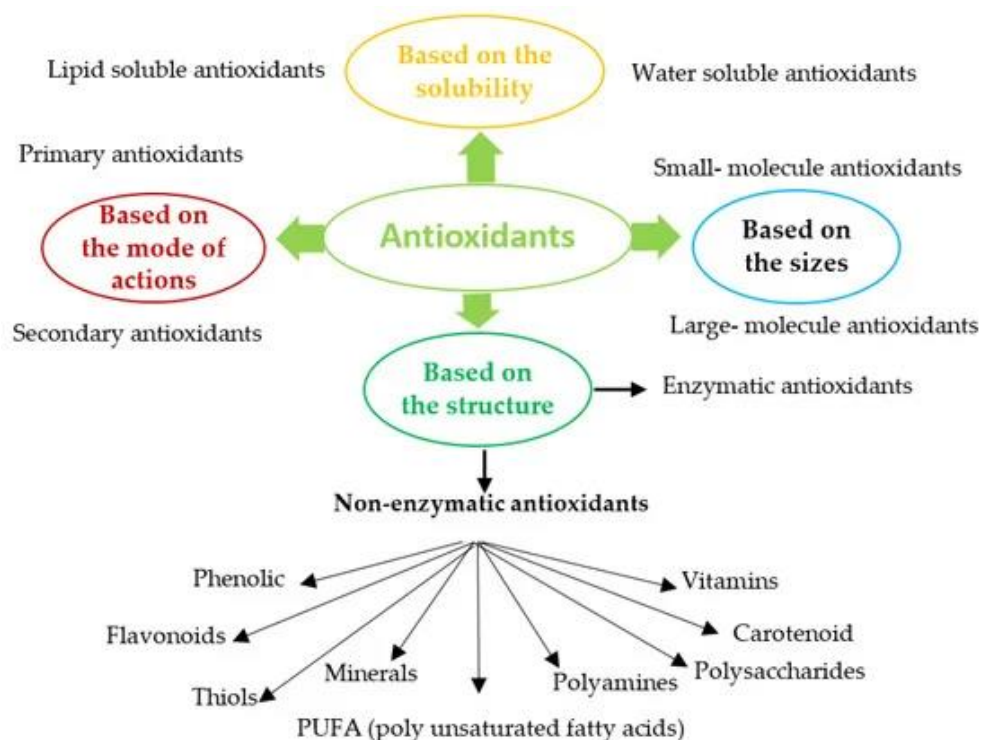
Ο ρόλος των ελεύθερων ριζών στο οξειδωτικό στρες είναι σημαντικός. Οι ελεύθερες ρίζες όταν αντιδράσουν με μια ένωση, την μετατρέπουν αυτή σε ελεύθερη ρίζα με αποτέλεσμα την πυροδότηση αλυσιδωτών αντιδράσεων που μπορεί να συντελέσουν στην καταστροφή του κυττάρου, καθώς οι ελεύθερες ρίζες μπορούν να αντιδράσουν με διάφορα κυτταρικά συστατικά, συμπεριλαμβανομένων των λιπιδίων, των πρωτεϊνών και του DNA, προκαλώντας οξειδωτική βλάβη. Συνεπώς, το οξειδωτικό στρες συμβάλλει στην κυτταρική δυσλειτουργία, τη βλάβη των ιστών και την ανάπτυξη πολλών ασθενειών, συμπεριλαμβανομένων των καρδιαγγειακών παθήσεων, των νευροεκφυλιστικών διαταραχών, του καρκίνου, του διαβήτη και των καταστάσεων που σχετίζονται με τη γήρανση.<sup>[72],[73]</sup>



*Εικόνα 43: Ασθένειες που προκαλεί το οξειδωτικό στρες.*

### 1.8.2 Αντιοξειδωτικά

Το σώμα έχει αρκετούς μηχανισμούς για να εξουδετερώσει το οξειδωτικό στρες παράγοντας αντιοξειδωτικά, είτε που παράγονται φυσικά, τα λεγόμενα ενδογενή αντιοξειδωτικά, είτε παρέχονται εξωτερικά μέσω των τροφίμων (εξωγενή αντιοξειδωτικά). Ο ρόλος των αντιοξειδωτικών είναι να εξουδετερώνουν την περίσσεια των ελεύθερων ριζών, να προστατεύουν τα κύτταρα από τις τοξικές τους επιδράσεις και να συμβάλλουν στην πρόληψη ασθενειών. Τα ενδογενή αντιοξειδωτικά μπορεί να είναι ένζυμα, όπως η υπεροξειδάση της δισμουτάσης (SOD), η καταλάση (CAT) και η γλουταθειόνη της περοξειδάσης, ή μη-ενζυματικά στοιχεία, όπως η αλβουμίνη. Τα ενζυματικά αντιοξειδωτικά δρουν καταστρέφοντας και αφαιρώντας τις ελεύθερες ρίζες ή μετατρέπουν τα επικίνδυνα οξειδωτικά σε υπεροξείδιο του υδρογόνου και στην συνέχεια σε νερό, ενώ τα μη-ενζυματικά αντιοξειδωτικά δρουν διακόπτοντας τις αλυσιδωτές αντιδράσεις των ελευθέρων ριζών. Όταν τα ενδογενή αντιοξειδωτικά δεν επαρκούν για την εξουδετέρωση των ελευθέρων ριζών, ο οργανισμός μπορεί να αξιοποιήσει αντιοξειδωτικά που υπάρχουν στις τροφές, στα συμπληρώματα διατροφής και στα φάρμακα, όπως για παράδειγμα τη βιταμίνη C, τα καρτονοειδή και τα φλαβονοειδή.<sup>[73],[74]</sup>



*Εικόνα 44: Σχηματική απεικόνιση των κατηγοριών των αντιοξειδωτικών.*

Τα αντιοξειδωτικά μπορούν να κατηγοριοποιηθούν με διάφορους τρόπους με βάση διαφορετικά κριτήρια. Με βάση την χημική τους δομή, τα αντιοξειδωτικά μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε βιταμίνες (π.χ. βιταμίνη C, βιταμίνη E),

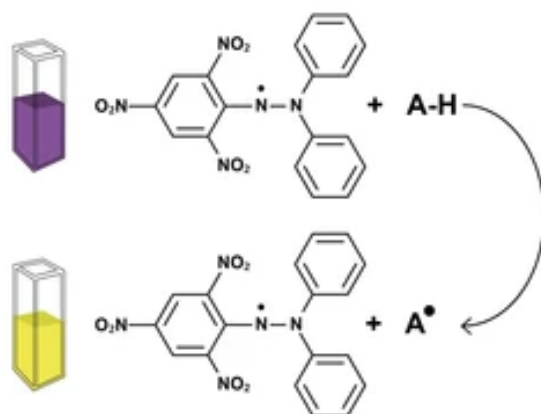
καροτενοειδή (π.χ. βήτα-καροτίνη, λυκοπένιο), φλαβονοειδή (π.χ. κερκετίνη, κατεχίνες) και πολυφαινόλες (π.χ. ρεσβερατρόλη, κουρκουμίνη). Τα αντιοξειδωτικά μπορούν επίσης να ταξινομηθούν με βάση τη διαλυτότητά τους είτε στο νερό είτε στο λίπος (υδατοδιαλυτά / λιποδιαλυτά). Άλλος ένας διαχωρισμός των αντιοξειδωτικών είναι η τοποθέτηση τους σε δύο κατηγορίες, ενδογενή και εξωγενή, ανάλογα με το αν παράγονται φυσικά στο σώμα ή λαμβάνονται από εξωτερικές πηγές. Ακόμη, τα αντιοξειδωτικά μπορούν να κατηγοριοποιηθούν με βάση το μέγεθος τους σε μικρού μεγέθους μόρια, τα οποία ουδετεροποιούν τις ελεύθερες ρίζες και τις απομακρύνουν μέσω μιας διαδικασίας που αποκαλείται σάρωση ελευθέρων ριζών, και σε μεγάλου μεγέθους μόρια, που απορροφούν τα δραστικά είδη οξυγόνου έτσι ώστε να μην αντιδράσουν με απαραίτητες πρωτεΐνες. Τέλος, με βάση τον μηχανισμό δράσης τους χωρίζονται σε δύο κατηγορίες, σε αυτά που δρουν με βάση την μεταφορά ατόμου του υδρογόνου (HAT) και σε αυτά που δρουν με βάση την μεταφορά ενός ηλεκτρονίου (SET).<sup>[73],[74],[75]</sup>

### 1.8.3 Μέθοδοι προσδιορισμού αντιοξειδωτικής δράσης

Υπάρχουν διάφορες μέθοδοι προσδιορισμού της αντιοξειδωτικής ικανότητας των ενώσεων, οι οποίες ανήκουν σε τρεις κατηγορίες αναλυτικών μεθόδων και συγκεκριμένα στις φασματομετρικές, τις ηλεκτροχημικές και τις χρωματογραφικές. Αυτές οι μέθοδοι θα πρέπει να είναι γρήγορες, να μην απαιτούν χρήση μεγάλης ποσότητας της ουσίας και να μην επηρεάζονται από τις φυσικοχημικές ιδιότητες της προς εξέταση ουσίας.<sup>[75]</sup>

#### DPPH

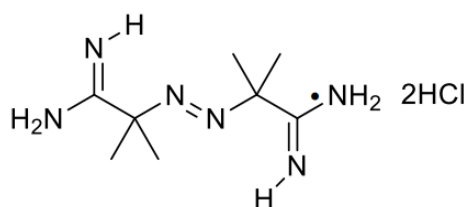
Η μέθοδος DPPH (2,2-διφαινυλ-1-πικρυλ-υδραζυλ) είναι μια από τις πιο γνωστές, συχνά χρησιμοποιούμενες και ακριβείς μεθόδους. Η μέθοδος αυτή είναι μια αντιοξειδωτική δοκιμασία που βασίζεται στην ικανότητα μεταφοράς ηλεκτρονίων και συγκεκριμένα του ελεύθερου ηλεκτρονίου σθένους που υπάρχει στη ρίζα του DPPH, η οποία όταν διαλυθεί σε αιθανόλη παράγει ένα διάλυμα μωβ χρώματος. Η ρίζα του DPPH, η οποία είναι σταθερή σε θερμοκρασία δωματίου, ανάγεται παρουσία ενός αντιοξειδωτικού μορίου, με αποτέλεσμα τον αποχρωματισμό του διαλύματος (το διάλυμα γίνεται ανοιχτό κίτρινο). Ο αποχρωματισμός αυτός του διαλύματος είναι άμεσα σχετιζόμενος με την αντιοξειδωτική δράση της ουσίας και την συγκέντρωσή της και μπορεί να μετρηθεί μέσω φωτομετρίας και συγκεκριμένα μετρώντας την απορρόφηση στα 517nm.<sup>[75],[76],[77],[78]</sup>



Εικόνα 45: Αποχρωματισμός της ελεύθερης ρίζας του DPPH.

Συνήθως, χρησιμοποιούνται ως πρότυπα αντιοξειδωτικά κάποιες ενώσεις (π.χ. Trolox) για τον υπολογισμό της σχετικής δραστηριότητας των μορίων. Γενικά, τα αποτελέσματα εκφράζονται ως ποσοστό δέσμευσης των ριζών (% Radical Scavenging Activity), όπου  $\%RSA = \frac{Abs_{t=0} - Abs_t}{Abs_{t=0}} \cdot 100$  ή μέσω της αντιοξειδωτικής συγκέντρωσης, η οποία προκαλεί μείωση της αρχικής συγκέντρωσης των ελευθέρων ριζών κατά 50% (EC<sub>50</sub>). Η μέθοδος %RSA προτιμάται έναντι της EC<sub>50</sub>, καθώς είναι πιο γρήγορη και δεν απαιτεί δεδομένα κινητικών της αντίδρασης.<sup>[76],[77]</sup>

## AAPH



Εικόνα 46: AAPH (2,2'-azobis(2-amidinopropane) dihydrochloride).

Η μέθοδος AAPH (2,2'-azobis(2-amidinopropane) dihydrochloride) είναι μια κοινή τεχνική που χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της αντιοξειδωτικής δράσης. Αυτή η μέθοδος μετρά την ικανότητα των αντιοξειδωτικών να αναστέλλουν την οξείδωση ενός υποστρώματος (πχ. του λινολεϊκού οξέος) που προκαλείται από τη γεννήτρια ελεύθερων ριζών AAPH. Οι αζωενώσεις όπως το AAPH είναι ικανές να παράγουν ελεύθερες ρίζες μέσω αυθόρμητης αποσύνθεσης στους 37°C. Ειδικότερα, η προκαλούμενη από AAPH οξείδωση του λινολεϊκού οξέος έχει αναπτυχθεί ως μια γρήγορη και αξιόπιστη μέθοδος μέτρησης αντιοξειδωτικής δράσης, στηριζόμενη στην ικανότητα των ενώσεων που μελετώνται να παρεμποδίζουν αυτή την οξείδωση. Οι παραγόμενες ρίζες αντιδρούν αμέσως με το οξυγόνο και προκαλούν την οξείδωση του λινολεϊκού οξέος με αποτέλεσμα να

καταστρέφεται πρακτικά η ρίζα του ΑΑΡΗ και να δημιουργούνται νέες, αυτές από το λινολεϊκό. Στην συνέχεια, ένα πρωτογενές αντιοξειδωτικό που μπορεί να λειτουργήσει ως δότης ενός ηλεκτρονίου σταθεροποιεί αυτές τις ελεύθερες ρίζες και καθυστερεί την οξείδωση τους. Η διαδικασία αυτή είναι ανάλογη της αντιοξειδωτικής δράσης των προς εξέταση ουσιών και προσδιορίζεται μέσω φωτομετρίας και συγκεκριμένα μετρώντας την απορρόφηση των διαλυμάτων στα 234 nm.<sup>[79],[80]</sup>

Χρησιμοποιώντας κατάλληλα διαλύματα που έχουν παρασκευαστεί (standard, τυφλό, δείγμα αναφοράς), το ποσοστό παρεμπόδισης της οξείδωσης υπολογίζεται με βάση την ακόλουθη εξίσωση:<sup>[79],[80]</sup>

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



## 1.9 Φασματοσκοπία Πυρηνικού Μαγνητισμού (Nuclear Magnetic Resonance - NMR)

### 1.9.1 Γρήγορη ιστορική ανασκόπηση

Η φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NMR) είναι μια ισχυρή αναλυτική τεχνική που χρησιμοποιείται για τη μελέτη της δομής, της δυναμικής και των αλληλεπιδράσεων των μορίων. Παρέχει λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με τις χημικές και φυσικές ιδιότητες των ουσιών αναλύοντας τη συμπεριφορά των ατομικών πυρήνων σε ένα μαγνητικό πεδίο.<sup>[81],[82]</sup>

Σήμερα, η φασματοσκοπία NMR χρησιμοποιείται ευρέως σε διάφορους τομείς, συμπεριλαμβανομένης της χημείας, της βιοχημείας, της ιατρικής, της φαρμακευτικής και της επιστήμης των υλικών. Είναι μια ευέλικτη τεχνική που μπορεί να παρέχει πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με τη μοριακή δομή, τις διαμορφωτικές αλλαγές, τις αλληλεπιδράσεις πρωτεΐνης-συνδέτη και πολλά άλλα. Με τη συνεχή ανάπτυξη νέων μεθόδων και τεχνολογιών, η φασματοσκοπία NMR παραμένει στην πρώτη γραμμή της επιστημονικής έρευνας και συνεχίζει να συμβάλλει στην κατανόηση του μοριακού κόσμου.<sup>[81],[82]</sup>

### 1.9.2 Αρχή λειτουργίας

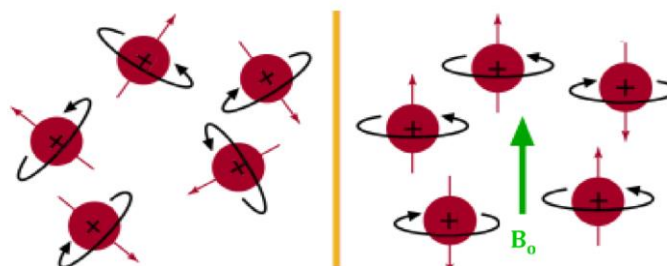
Η φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NMR) είναι μια μορφή φασματοσκοπίας απορρόφησης, η οποία βασίζεται στην ιδιότητα ορισμένων πυρήνων να απορροφούν ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία αντίστοιχη με την διαφορά ενέργειας μεταξύ δύο καταστάσεων πυρηνικού spin, όταν αυτοί βρεθούν σε ισχυρό μαγνητικό πεδίο.<sup>[81],[82]</sup>

Σύμφωνα με την κβαντική θεωρία, οι πυρήνες έχουν την ιδιότητα της αυτοστροφορμής (spin), δηλαδή έχουν την ικανότητα να περιστρέφονται γύρω από έναν άξονα με αποτέλεσμα να παρουσιάζουν στροφορμή. Επίσης, κάθε πυρήνας έχει  $2I+1$  ενεργειακές καταστάσεις, όπου  $I$  ο κβαντικός αριθμός του spin, ο οποίος παίρνει τιμές  $0, 1/2, 1, 3/2$  κ.ά., ανάλογα με τον ατομικό και μαζικό αριθμό του πυρήνα του ατόμου. Συγκεκριμένα, οι πυρήνες μπορούν να χωριστούν σε τρεις κατηγορίες:<sup>[82],[83]</sup>

- i. Πυρήνες με άρτιο ατομικό και μαζικό αριθμό, όπως  $^{16}_8\text{O}$  και  $^{32}_{16}\text{S}$ , για τους οποίους ο κβαντικός αριθμός spin ισούται με  $I=0$  και δεν παρουσιάζουν μαγνητικές ιδιότητες και συνεπώς δεν δίνουν φάσματα NMR
- ii. Πυρήνες με περιττό μαζικό αριθμό και περιττό ή άρτιο ατομικό αριθμό, όπως  $^1_1\text{H}$ ,  $^{13}_6\text{C}$  και  $^{19}_9\text{F}$ , των οποίων ο κβαντικός αριθμός spin παίρνει τιμές περιττά ακέραια πολλαπλάσια του  $1/2$
- iii. Πυρήνες με άρτιο μαζικό αριθμό και περιττό ατομικό αριθμό, όπως  $^2_1\text{H}$  και  $^{14}_7\text{N}$ , των οποίων τα spin παίρνουν ακέραιες τιμές

Απουσία μαγνητικού πεδίου η κατανομή των πυρηνικών spin είναι τυχαία, ενώ όταν εφαρμοστεί ένα μαγνητικό πεδίο υπάρχει προσανατολισμός των spin, δηλαδή αυτά ευθυγραμμίζονται παράλληλα ή αντιπαράλληλα με το μαγνητικό

πεδίο. Παρουσία ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας στο πεδίο των ραδιοκυμάτων (4-900 MHz), απορροφάται ενέργεια από τους χαμηλότερης ενέργειας πυρήνες οι οποίοι μεταβαίνουν στην υψηλότερη ενεργειακά κατάσταση με αναστροφή του spin. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται συντονισμός και όσο αυξάνεται η ισχύς του επιβαλλόμενου μαγνητικού πεδίου τόσο αυξάνεται η διαφορά μεταξύ των δύο ενεργειακών καταστάσεων και τόσο μεγαλύτερη ενέργεια απαιτείται για την περιστροφή του spin.<sup>[81],[82],[83]</sup>



*Εικόνα 47: Προσανατολισμός πυρήνων με κβαντικό spin χωρίς (αριστερά) & με (δεξιά) επιβολή μαγνητικού πεδίου  $B_0$ .*

Όπως προαναφέρθηκε, η μέθοδος NMR βασίζεται στην ανίχνευση πυρήνων με συγκεκριμένες τιμές spin, μη μηδενικές. Συνεπώς, υπάρχουν πυρήνες που είναι κατάλληλοι για ανίχνευση με αυτήν την μέθοδο, αλλά και άλλοι που δεν είναι ανιχνεύσιμοι. Παραδείγματα κατάλληλων πυρήνων αποτελούν οι  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}_6$  και  $^{15}\text{N}_7$ , ενώ μερικοί μη ανιχνεύσιμοι πυρήνες είναι οι  $^{12}\text{C}_6$ ,  $^{16}\text{O}_8$  και  $^{56}\text{Fe}_{28}$ . Πρακτικά, η φασματοσκοπία  $^1\text{H}$  NMR και η φασματοσκοπία  $^{13}\text{C}$  NMR είναι οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες στην οργανική χημεία, αφού το υδρογόνο και ο άνθρακας είναι τα πρωτεύοντα στοιχεία των οργανικών ενώσεων.<sup>[81],[82],[84]</sup>

### 1.9.3 Χαρακτηριστικά φασμάτων NMR

Τα φάσματα NMR παρέχουν διάφορες παραμέτρους που προσφέρουν πολύτιμες πληροφορίες για τα μόρια που αναλύονται. Συγκεκριμένα, οι παράμετροι αυτές είναι οι εξής:<sup>[81],[82]</sup>

- **Χημική μετατόπιση:** Η χημική μετατόπιση είναι μια κρίσιμη παράμετρος στη φασματοσκοπία NMR που περιγράφει τη θέση ενός συγκεκριμένου σήματος NMR κατά μήκος της κλίμακας συχνότητας. Μετρείται σε μέρη ανά εκατομμύριο (ppm) και παρέχει πληροφορίες για το χημικό περιβάλλον και την ηλεκτρονιακή δομή των ατόμων σε ένα μόριο. Οι τιμές χημικής μετατόπισης αναφέρονται τυπικά σε μια πρότυπη ένωση, όπως το τετραμεθυλοσιλάνιο (TMS) για οργανικές ενώσεις.
- **Ολοκλήρωση & Εμβαδό κορυφής:** Η ολοκλήρωση είναι μια παράμετρος που αντανακλά τον σχετικό αριθμό των πυρήνων που συμβάλλουν σε ένα σήμα NMR. Αντιπροσωπεύεται ως το εμβαδόν μιας κορυφής κάτω από το φάσμα και παρέχει ένα ποσοτικό μέτρο της αφθονίας ή της συγκέντρωσης ενός συγκεκριμένου συστατικού στο δείγμα.
- **Πολλαπλότητα σήματος:** Η πολλαπλότητα σήματος περιγράφει το μοτίβο διαχωρισμού που παρατηρείται σε ένα σήμα NMR λόγω της σύζευξης spin-spin μεταξύ γειτονικών ατόμων. Αποκαλύπτει τη συνδεσιμότητα και την

εγγύτητα των ατόμων σε ένα μόριο. Για παράδειγμα, μια μονή κορυφή αντιπροσωπεύει ένα σήμα χωρίς διαχωρισμό, ενώ μια διπλή, τριπλέτα, τετράδα, κ.λπ., υποδηλώνουν σύζευξη spin-spin με ένα, δύο, τρία, κ.λπ., γειτονικά άτομα, αντίστοιχα.

- **Σταθερές σύζευξης:** Οι σταθερές σύζευξης, που συμβολίζονται ως τιμές  $J$ , παρέχουν ποσοτικές πληροφορίες σχετικά με την ισχύ και τη φύση των αλληλεπιδράσεων spin-spin μεταξύ των πυρήνων. Μετριοούνται σε Hertz (Hz) και αντικατοπτρίζουν τη διαφορά ενέργειας μεταξύ των καταστάσεων spin λόγω της σύζευξης. Οι σταθερές αυτές μπορούν να βοηθήσουν στον προσδιορισμό του τύπου της σύζευξης (π.χ. μέσω δεσμών ή μέσω του χώρου) και να παρέχουν πληροφορίες για τη μοριακή δομή και τη διαμόρφωση.
- **Χρόνοι χαλάρωσης ( $T_1$  και  $T_2$ ):** Οι χρόνοι χαλάρωσης,  $T_1$  (διαμήκης χαλάρωση) και  $T_2$  (εγκάρσια χαλάρωση), περιγράφουν την επιστροφή των διεγερμένων πυρήνων στις καταστάσεις ισορροπίας τους. Το  $T_1$  μετρά το χρόνο που χρειάζεται για να ανακτήσουν οι πυρήνες την ευθυγράμμισή τους με το μαγνητικό πεδίο, ενώ το  $T_2$  μετρά την απώλεια της συνοχής φάσης μεταξύ των πυρήνων. Αυτοί οι χρόνοι χαλάρωσης παρέχουν πληροφορίες για τη μοριακή δυναμική, τις αλληλεπιδράσεις και τις φυσικές ιδιότητες του δείγματος.
- **NOE (Nuclear Overhauser Effect):** Το Nuclear Overhauser Effect είναι μια ενίσχυση της έντασης του σήματος NMR που παρατηρείται λόγω των αλληλεπιδράσεων πυρηνικού spin μεταξύ πρωτονίων που βρίσκονται κοντά. Το NOE μπορεί να παρέχει πληροφορίες για την εγγύτητα των ατόμων σε ένα μόριο και χρησιμοποιείται συχνά στη μελέτη των πρωτεϊνικών δομών και των αλλαγών διαμόρφωσης.

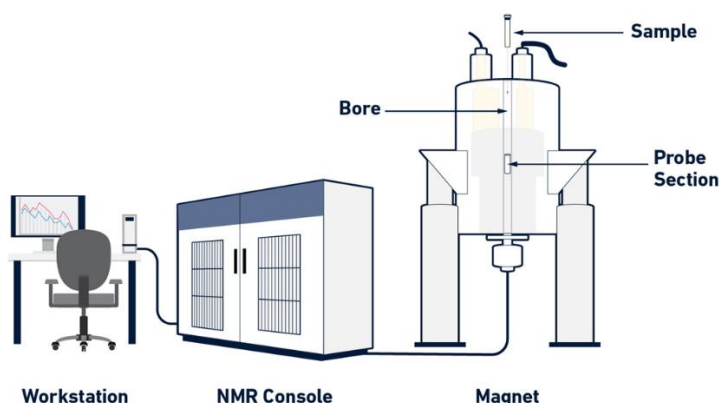
#### 1.9.4 Οργανολογία

Πλέον χρησιμοποιούνται δύο τύποι οργάνων NMR, τα φασματόμετρα συνεχούς κύματος (continuous wave, CW) και τα παλμικά φασματόμετρα (pulsed) ή φασματόμετρα μετασχηματισμού Fourier (FT-NMR). Και στις δύο περιπτώσεις απαιτούνται εξειδικευμένα όργανα για τη δημιουργία και τον έλεγχο του μαγνητικού πεδίου, τη μετάδοση και λήψη σημάτων ραδιοσυχνοτήτων και την επεξεργασία των δεδομένων. Τα βασικά στοιχεία ενός οργάνου NMR είναι τα εξής:<sup>[85]</sup>

- **Μαγνήτης:** Το κύριο στοιχείο ενός οργάνου NMR είναι ο μαγνήτης, ο οποίος δημιουργεί ένα ισχυρό και σταθερό μαγνητικό πεδίο. Οι υπεραγωγάιμοι μαγνήτες, που ψύχονται με υγρό ήλιο και λειτουργούν σε κρυογονικές θερμοκρασίες, χρησιμοποιούνται συνήθως στα σύγχρονα όργανα NMR. Η ισχύς του μαγνητικού πεδίου μετρείται συνήθως σε Tesla (T) και μπορεί να κυμαίνεται από λίγα Tesla έως και 20 Tesla ή περισσότερο.
- **Ανιχνευτής:** Ο ανιχνευτής NMR, γνωστός και ως θήκη ή πηνίο δείγματος NMR, συγκρατεί το δείγμα που αναλύεται. Αποτελείται από ένα πηνίο ή πολλαπλά πηνία που παράγουν και ανιχνεύουν τα σήματα ραδιοσυχνοτήτων. Ο καθετήρας έχει σχεδιαστεί για να βελτιστοποιεί την ευαισθησία του σήματος,

να μειώνει το θόρυβο και να δέχεται διαφορετικά μεγέθη και τύπους δειγμάτων, όπως υγρά, στερεά ή αέρια.

- **Σύστημα ραδιοσυχνοτήτων:** Το σύστημα ραδιοσυχνοτήτων (RF) είναι υπεύθυνο για τη μετάδοση και τη λήψη των παλμών ραδιοσυχνοτήτων που χρησιμοποιούνται στα πειράματα NMR. Περιλαμβάνει έναν πομπό που παράγει τους παλμούς ραδιοσυχνοτήτων σε συγκεκριμένες συχνότητες, συνήθως στην περιοχή ραδιοσυχνοτήτων (MHz), και έναν δέκτη που συλλαμβάνει τα σήματα που εκπέμπονται από το δείγμα. Το σύστημα ραδιοσυχνοτήτων ελέγχεται από το λογισμικό του φασματομέτρου για την εκτέλεση διαφόρων ακολουθιών παλμών και τη λήψη δεδομένων.
- **Σύστημα κλίσης:** Το σύστημα κλίσης αποτελείται από πηνία κλίσης που δημιουργούν πρόσθετες διαβαθμίσεις μαγνητικού πεδίου στις κατευθύνσεις x, y και z. Αυτές οι διαβαθμίσεις χρησιμοποιούνται για την κωδικοποίηση χωρικών πληροφοριών στα σήματα NMR, επιτρέποντας τεχνικές όπως ο χωρικός εντοπισμός και η απεικόνιση. Τα συστήματα βαθμίδας είναι απαραίτητα για προηγμένα πειράματα όπως το NMR με στάθμιση διάχυσης και η απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI).
- **Κονσόλα:** Η κονσόλα χρησιμεύει ως το κέντρο ελέγχου του οργάνου NMR. Στεγάζει τα ηλεκτρονικά και τους υπολογιστές που είναι απαραίτητοι για τον έλεγχο οργάνων, την απόκτηση δεδομένων και την επεξεργασία. Η κονσόλα είναι εξοπλισμένη με λογισμικό που επιτρέπει στους χρήστες να ρυθμίζουν πειράματα, να ελέγχουν τις παραμέτρους του οργάνου, να λαμβάνουν δεδομένα NMR και να αναλύουν τα αποτελέσματα.
- **Λογισμικό επεξεργασίας και ανάλυσης δεδομένων:** Τα δεδομένα NMR που λαμβάνονται από το όργανο επεξεργάζονται και αναλύονται χρησιμοποιώντας εξειδικευμένο λογισμικό. Αυτά τα πακέτα λογισμικού προσφέρουν μια σειρά εργαλείων για φασματική επεξεργασία, επιλογή κορυφής, φασματική εκχώρηση και ποσοτική ανάλυση. Παρέχουν επίσης εργαλεία για τον προσδιορισμό της μοριακής δομής, τη δυναμική ανάλυση και την απεικόνιση των αποτελεσμάτων NMR.



*Εικόνα 48: Βασικά στοιχεία ενός φασματοφωτόμετρου NMR.*

## 1.10 Φασματομετρία Μάζας (Mass Spectrometry – MS)

### 1.10.1 Βασικές αρχές λειτουργίας

Η φασματομετρία μάζας είναι μια ισχυρή αναλυτική τεχνική που χρησιμοποιείται για την αναγνώριση και τον ποσοτικό προσδιορισμό των μορίων με βάση την αναλογία μάζας προς φορτίο. Χρησιμοποιείται ευρέως σε μια ποικιλία επιστημονικών πεδίων, συμπεριλαμβανομένης της χημείας, της βιοχημείας, των φαρμακευτικών προϊόντων, της περιβαλλοντικής επιστήμης και της εγκληματολογικής ανάλυσης.<sup>[86],[87]</sup>

Στον πυρήνα της, η φασματομετρία μάζας περιλαμβάνει τον ιονισμό, το διαχωρισμό και την ανίχνευση φορτισμένων σωματιδίων προκειμένου να προσδιοριστεί η αναλογία μάζας προς φορτίο. Αυτό επιτρέπει την ταυτοποίηση των ενώσεων και τη μέτρηση της αφθονίας τους σε ένα δείγμα. Η τεχνική βασίζεται σε πολλές θεμελιώδεις αρχές που την καθιστούν ένα ανεκτίμητο εργαλείο για τους ερευνητές.<sup>[86],[87]</sup>

Η πρώτη αρχή της φασματομετρίας μάζας είναι ο ιονισμός. Αυτή είναι η διαδικασία μετατροπής ουδέτερων μορίων σε φορτισμένα σωματίδια ή ιόντα. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν διαφορετικές τεχνικές ιονισμού ανάλογα με τη φύση του δείγματος και την επιθυμητή ανάλυση. Μια κοινή μέθοδος είναι ο ιονισμός ηλεκτρονίων (EI), όπου μια δέσμη ηλεκτρονίων υψηλής ενέργειας κατευθύνεται στο δείγμα, προκαλώντας την εκτίναξη ενός ηλεκτρονίου και το σχηματισμό ενός θετικά φορτισμένου ιόντος. Ο ιονισμός με ηλεκτροψεκάσμο (ESI) είναι μια άλλη ευρέως χρησιμοποιούμενη τεχνική, ιδιαίτερα για βιομόρια όπως πρωτεΐνες και πεπτίδια. Στο ESI, ένα δείγμα ψεκάζεται σε έναν πολύ φορτισμένο διαλύτη, με αποτέλεσμα το σχηματισμό ιόντων.<sup>[85],[86],[87]</sup>

Μόλις δημιουργηθούν τα ιόντα ακολουθεί ο διαχωρισμός μάζας. Οι αναλυτές μάζας χρησιμοποιούνται για τον διαχωρισμό ιόντων με βάση την αναλογία μάζας προς φορτίο ( $m/z$ ). Υπάρχουν διάφοροι τύποι αναλυτών μάζας, ο καθένας με τα δικά του πλεονεκτήματα και περιορισμούς. Ένας κοινός τύπος είναι ο τετραπολικός αναλυτής μάζας, ο οποίος χρησιμοποιεί έναν συνδυασμό ηλεκτρικών πεδίων ραδιοσυχνότητας και συνεχούς ρεύματος για να μεταδίδει επιλεκτικά ιόντα συγκεκριμένης αναλογίας μάζας προς φορτίο ενώ φιλτράρει άλλα. Οι αναλυτές χρόνου πτήσης (TOF), από την άλλη πλευρά, μετρούν το χρόνο που χρειάζονται τα ιόντα να διανύσουν μια σταθερή απόσταση και χρησιμοποιούν αυτές τις πληροφορίες για να καθορίσουν την αναλογία μάζας προς φορτίο. Οι αναλυτές μαγνητικού τομέα χρησιμοποιούν ένα μαγνητικό πεδίο για να κάμψουν τη διαδρομή των ιόντων, επιτρέποντας τον διαχωρισμό τους με βάση την αναλογία μάζας προς φορτίο.<sup>[85],[86],[87]</sup>

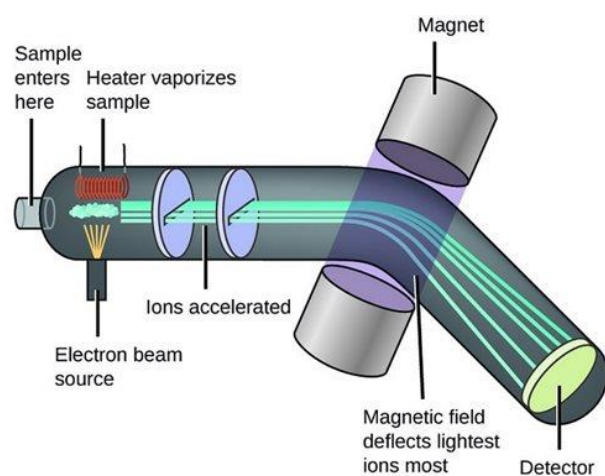
Η τελευταία αρχή της φασματομετρίας μάζας είναι η ανίχνευση. Μόλις διαχωριστούν τα ιόντα, ανιχνεύονται από έναν κατάλληλο ανιχνευτή. Οι πιο συνηθισμένοι τύποι ανιχνευτών στη φασματομετρία μάζας περιλαμβάνουν πολλαπλασιαστές ηλεκτρονίων, σωλήνες φωτοπολλαπλασιαστή και πλάκες μικροκαναλιού. Αυτοί οι ανιχνευτές παράγουν ένα ηλεκτρικό σήμα ανάλογο με την αφθονία των ιόντων σε κάθε συγκεκριμένη τιμή  $m/z$ .<sup>[85],[86],[87]</sup>

Η φασματομετρία μάζας προσφέρει πολλά πλεονεκτήματα. Ένα βασικό πλεονέκτημα είναι η υψηλή ευαισθησία του, που επιτρέπει την ανίχνευση ενώσεων σε μικρές ποσότητες. Παρέχει επίσης υψηλή εκλεκτικότητα, καθώς τα ιόντα διαχωρίζονται με βάση την αναλογία μάζας προς φορτίο, επιτρέποντας τη διαφοροποίηση παρόμοιων ενώσεων. Η φασματομετρία μάζας μπορεί να αναλύσει πολύπλοκα μείγματα, παρέχοντας πολύτιμες πληροφορίες για τη σύνθεση και τη δομή των δειγμάτων. Επιπλέον, επιτρέπει την ανάλυση τόσο μικρών όσο και μεγάλων μορίων, καθιστώντας το ένα ευέλικτο εργαλείο σε διάφορους επιστημονικούς κλάδους.<sup>[86],[87]</sup>

### 1.10.2 Οργανολογία

Τα πρώτα όργανα φασματοσκοπίας μάζας χρησιμοποιήθηκαν στα μέσα της δεκαετίας του 40 και βρήκαν εφαρμογή ακαριαία. Ένας φασματογράφος μάζας αποτελείται από τα εξής:<sup>[85]</sup>

- **Σύστημα εισαγωγής:** Το δείγμα εισάγεται συνήθως σε υγρή μορφή
- **Πηγή ιόντων:** Μετατρέπει το δείγμα σε ιόντα
- **Μαγνητικός αναλυτής μαζών:** Διαχωρίζει τα ιόντα με βάση το  $m/z$  τους
- **Ανιχνευτής:** Μετατρέπει τα ιόντα σε ηλεκτρικό σήμα
- **Σύστημα κενού:** Ο φασματογράφος βρίσκεται σε σύστημα κενού, το οποίο επιτυγχάνεται μέσω αντλιών



*Εικόνα 49: Σχηματική απεικόνιση φασματογράφου μάζας.*

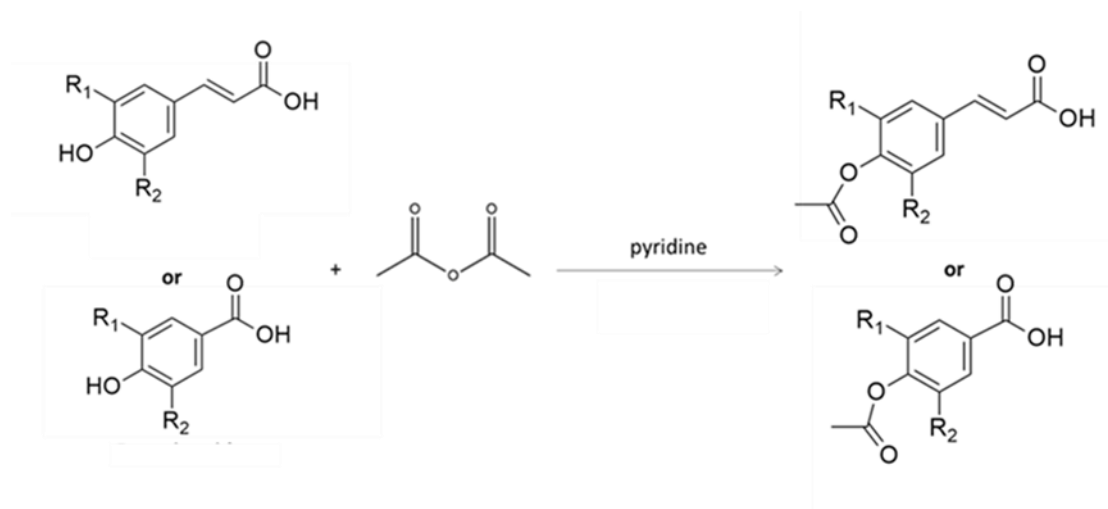
## 2 ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΣΥΝΘΕΣΗ ΝΕΩΝ ΥΒΡΙΔΙΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ

### 2.1 Σύνθεση ακετυλο-φαινολικών οξέων

Η μέθοδος που επιλέχθηκε για τη σύνθεση των ακετυλο-φαινολικών οξέων βασίζεται σε αντιδράσεις ακετυλίωσης, στις οποίες ως ακυλιωτικό μέσο επιλέχθηκε ο οξικός ανυδρίτης και ως βασικός καταλύτης η πυριδίνη για την σύνθεση του επιθυμητού παραγώγου καρβοξυλικού οξέος.

Ο στόχος της αντίδρασης ακετυλίωσης είναι η προστασία των ομάδων υδροξυλίου των φαινολικών οξέων, δηλαδή η παρεμπόδιση αντίδρασης και ο σχηματισμός σταθερών δομών φαινολικών παραγώγων. Έτσι, η υδροξυλο-ομάδα μετατρέπεται σε μία ακετυλο-ομάδα, δηλαδή μια ομάδα μεθυλίου συνδεδεμένη με μια ομάδα καρβονυλίου, ώστε να προκύψουν σταθερές μορφές των ενώσεων.

Η αντίδραση ακετυλίωσης που πραγματοποιήθηκε είναι της παρακάτω μορφής:

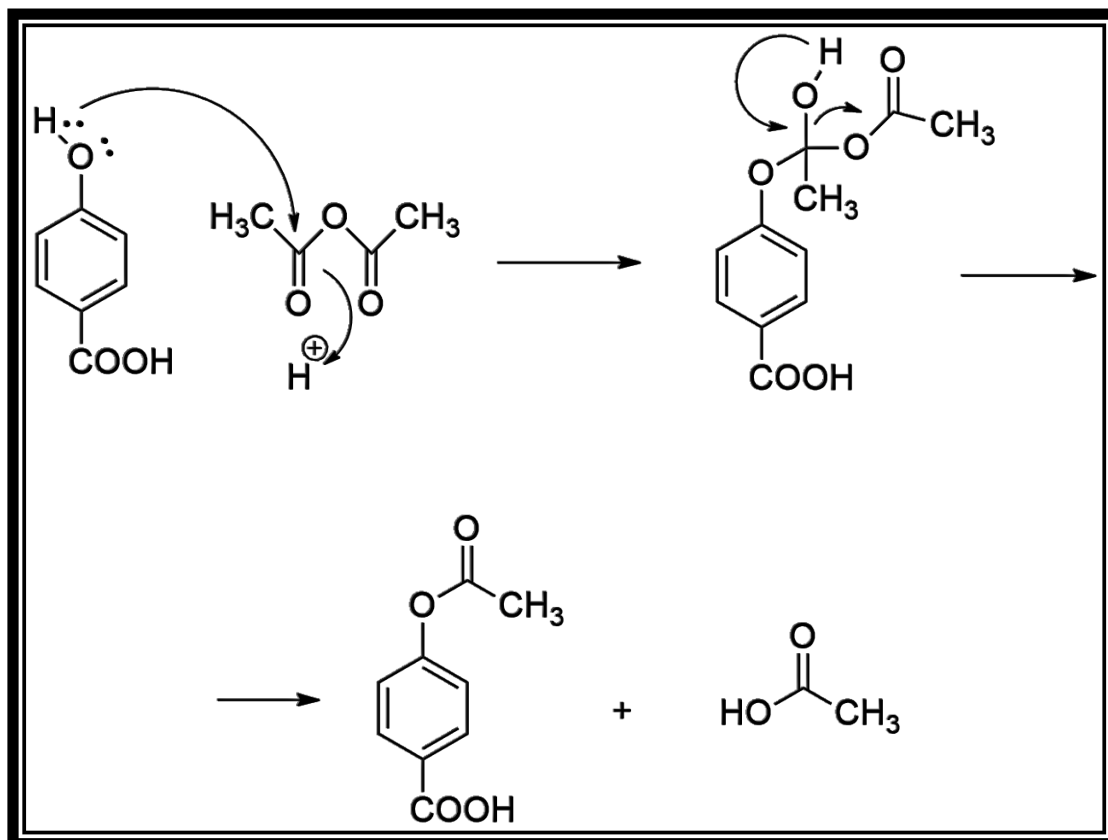


*Εικόνα 50: Αντίδραση ακετυλίωσης των φαινολικών οξέων με οξικό ανυδρίτη και πυριδίνη.*

Ο οξικός ανυδρίτης χρησιμοποιείται συχνά ως παράγοντας ακετυλίωσης, καθώς αντιδρά με ελεύθερες υδροξυλομάδες, και συνήθως χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με έναν βασικό καταλύτη, όπως η πυριδίνη. Η πυριδίνη είναι ένα βασικό πυρηνόφιλο και συχνά χρησιμοποιείται σε αντιδράσεις ακυλίωσης, καθώς παραμένει αμετάβλητη. Η πυριδίνη λειτουργεί ως δέκτης για το οξύ παραπροϊόν που σχηματίζεται, όμως υπάρχει και η πιθανότητα να αντιδράσει με τον οξικό ανυδρίτη προς σχηματισμό N-ακετυλ-1,2-διυδρο-2-πυριδυλοξικό οξύ.

### 2.1.1 Μηχανισμός ακετυλίωσης

Στην παρακάτω εικόνα παρουσιάζεται ο μηχανισμός ακετυλίωσης του 4-υδροξυ-βενζοϊκού οξέος με οξικό ανυδρίτη και πυριδίνη ως βασικό καταλύτη και αποτελεί τον γενικό μηχανισμό ακετυλίωσης των φαινολικών οξέων.



*Εικόνα 51: Μηχανισμός ακετυλίωσης 4-υδροξυ-βενζοϊκού οξέος με οξικό ανυδρίτη.*

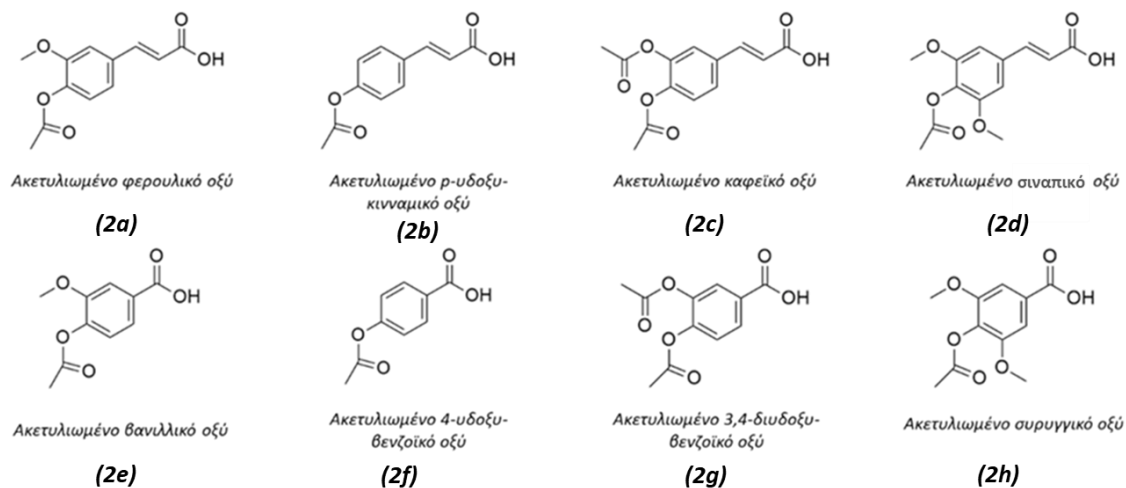
Η αντίδραση ακετυλίωσης πραγματοποιείται σε δύο στάδια. Στο πρώτο στάδιο, ένα ζεύγος από τα μη δεσμικά ηλεκτρόνια του οξυγόνου του υδροξυλίου του φαινολικού δακτυλίου σχηματίζει δεσμό με το καρβονύλιο του οξικού ανυδρίτη και στην συνέχεια, το πρωτόνιο μεταφέρεται από το ένα άτομο οξυγόνου στο άλλο, μετατρέποντας έτσι το δι-ίόν σε ένα μη φορτισμένο μόριο. Στο δεύτερο στάδιο, το οξυγόνο της καρβοξυλομάδας αποκτά ένα ηλεκτρόνιο και φορτίζεται αρνητικά, καθιστώντας έτσι εύκολη την σύνδεση του με το υδρογόνο της υδροξυλομάδας το οποίο είχε θετικό φορτίο.

Το προϊόν του δεύτερου σταδίου είναι μια ημιακετάλη, η οποία ανασχηματίζει την ομάδα καρβονυλίου, με την απώλεια του ιόντος του οξικού. Το ενδιάμεσο προϊόν που προκύπτει είναι ασταθές, οπότε αυθόρμητα αποπρωτονιώνεται από το ιόν του οξικού κι επιστρέφει στον άνθρακα, ο οποίος στην συνέχεια προσφέρει το πρωτόνιο στο κεντρικό οξυγόνο του ανυδρίτη με αποτέλεσμα την παραγωγή οξικού εστέρα και οξικού οξέος ως παραπροϊόν.



### 2.1.2 Ακετυλο-φαινολικά παράγωγα

Στην παρούσα διπλωματική εργασία διεξήχθη η ακετυλίωση του φερουλικού, του p-υδρόξυ-κινναμικού, του καφεϊκού, του σιναιπικού, του βανιλλικού, του 4-υδρόξυ-βενζοϊκού, του 3,4-δι-υδρόξυ-βενζοϊκού και του συρυγγικού οξέος με προσθήκη του οξικού ανυδρίτη παρουσία πυριδίνης ως καταλύτη. Τα ακετυλο-φαινολικά παράγωγα που προέκυψαν παρουσιάζονται στην εικόνα 52.

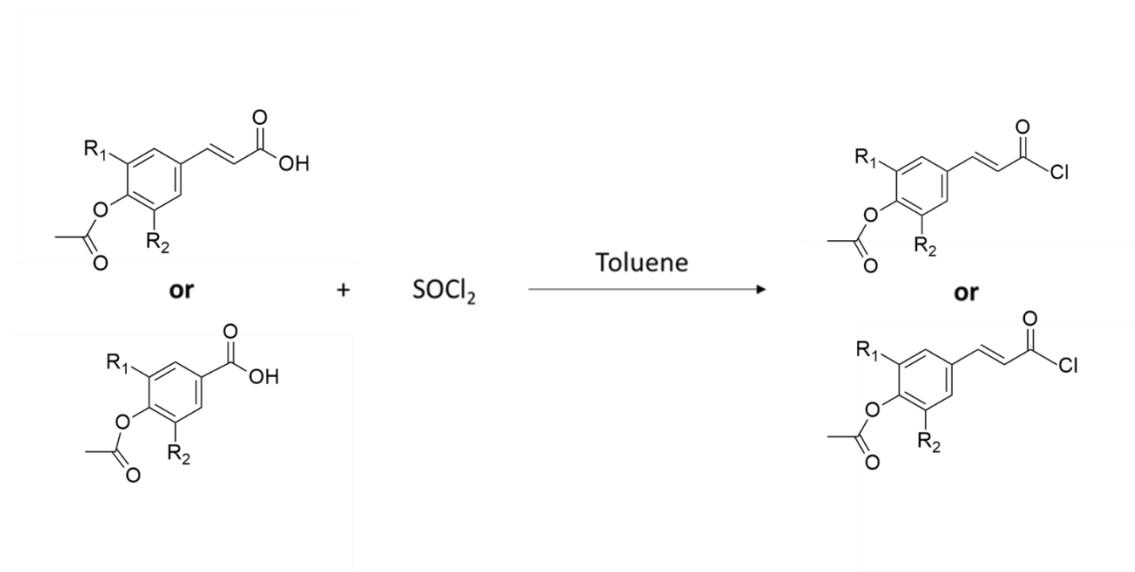


Εικόνα 52: Ακετυλο-φαινολικά παράγωγα.

## 2.2 Σύνθεση χλωριδίων φαινολικών οξέων

Η σύνθεση χλωριδίων πραγματοποιήθηκε διότι τα ακετυλο-φαινολικά οξέα είναι αδρανείς ενώσεις, καθώς το ιόν του υδροξυλίου αποτελεί κακή αποχωρούσα ομάδα, επειδή είναι ισχυρή βάση. Η ενεργοποίηση του υδροξυλίου της καρβοξυλικής ομάδας γίνεται μέσω της μετατροπής των φαινολικών οξέων σε χλωρίδια οξέων μέσω αντίδρασης με θειονυλοχλωρίδιο ( $\text{SOCl}_2$ ) σε διαλύτη τολουόλιο υπό θέρμανση. Παραπροϊόντα της αντίδρασης αποτελούν το υδροχλώριο ( $\text{HCl}$ ) και το διοξείδιο του θείου ( $\text{SO}_2$ ).

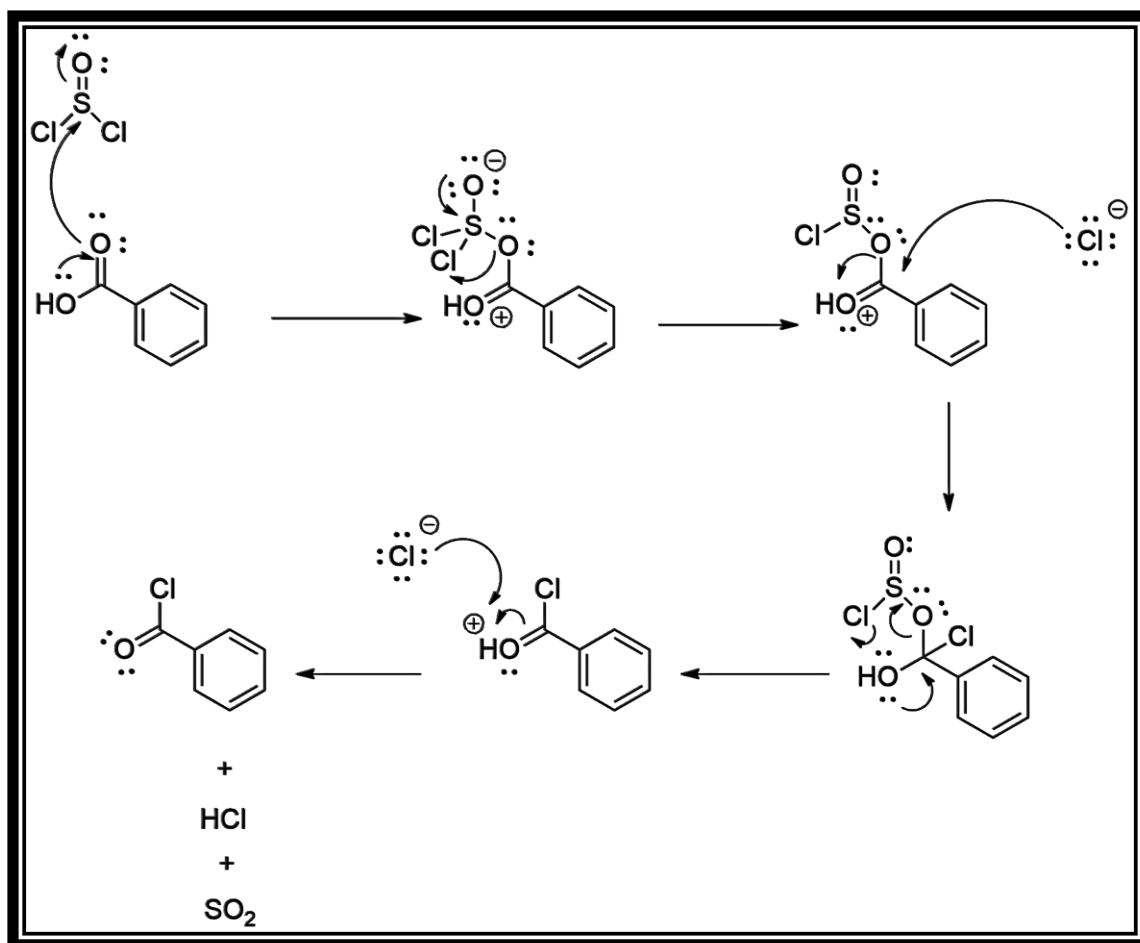
Η γενική μορφή της αντίδρασης που πραγματοποιείται είναι η εξής:



*Εικόνα 53: Γενική μορφή σύνθεσης χλωριδίων των φαινολικών οξέων.*

### 2.2.1 Μηχανισμός σύνθεσης χλωριδίων

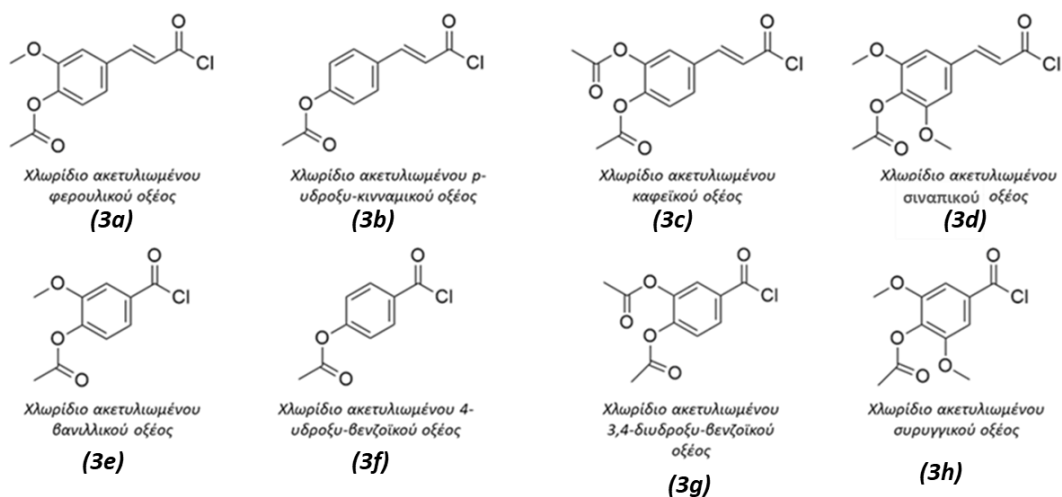
Ο μηχανισμός σύνθεσης των χλωριδίων γίνεται σε τρία στάδια. Στο πρώτο στάδιο, το οξυγόνο του καρβοξυλικού οξέος προσβάλλει το θείο του θειονυλοχλωριδίου, με αποτέλεσμα την απόσπαση του ιόντος του χλωρίου και τον σχηματισμό ενός χλωροθειώδη ανυδρίτη, ως ενδιάμεσο. Στο επόμενο στάδιο, ο άνθρακας του καρβονυλίου προσβάλλεται από ένα πυρηνόφιλο ιόν χλωρίου, οδηγώντας σε διάσπαση του δεσμού C-O και αναστροφή της διαμόρφωσης. Στο τελευταίο στάδιο, ο χλωροθειώδης ανυδρίτης διασπάται σε  $\text{HCl}$  και  $\text{SO}_2$ , τα οποία αποτελούν τα παραπροϊόντα της αντίδρασης.



*Εικόνα 54: Μηχανισμός σύνθεσης χλωριδίων φαινολικών οξέων.*

### 2.2.2 Χλωρίδια φαινολικών παραγώγων

Στην παρούσα διπλωματική πραγματοποιήθηκε η σύνθεση των χλωριδίων του ακετυλιωμένου φερουλικού, του ακετυλιωμένου p-υδρόξυ-κινναμικού, του ακετυλιωμένου καφεϊκού, του ακετυλιωμένου σιναπικού, του ακετυλιωμένου βανιλικού, του ακετυλιωμένου 4-υδρόξυ-βενζοϊκού, του ακετυλιωμένου 3,4-δι-υδρόξυ-βενζοϊκού και του ακετυλιωμένου συρυγγικού οξέος. Τα παραγόμενα χλωρίδια παρουσιάζονται παρακάτω.



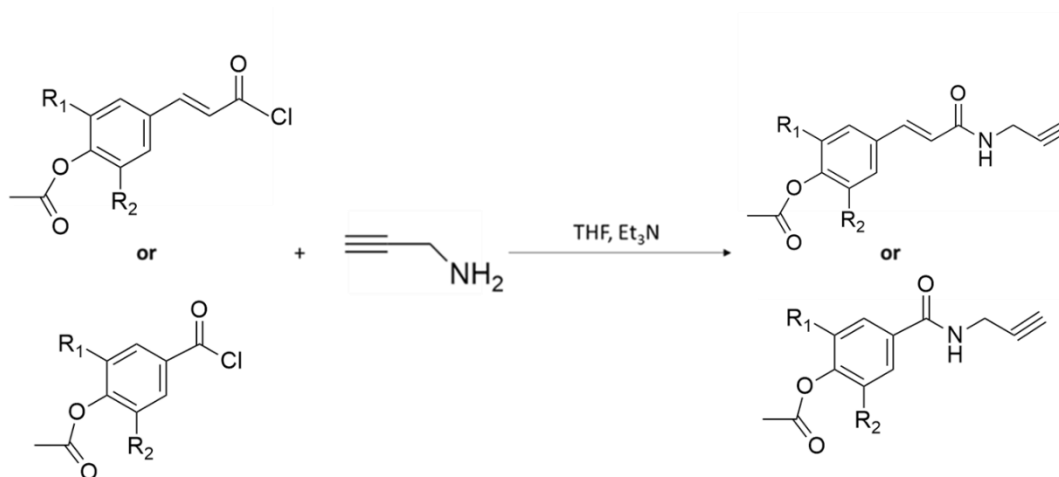
*Εικόνα 55: Χλωρίδια ακετυλιωμένων φαινολικών οξέων.*

Τα χλωρίδια που προκύπτουν αποτελούν ιδιαίτερα ασταθείς ενώσεις και για αυτό χρησιμοποιούνται άμεσα σε επόμενη αντίδραση, ώστε να μην υπάρξει κάποια ανεπιθύμητη υδρόλυση τους.

## 2.3 Σύνθεση αμιδίων φαινολικών οξέων

Προκειμένου οι ενώσεις να λάβουν μια μορφή με την οποία θα είναι στην συνέχεια πιο ευνοϊκός ο υβριδισμός, τα ενεργοποιημένα χλωρίδια των φαινολικών οξέων μετατρέπονται σε αμίδια μέσω μιας αντίδρασης αμινόλυσης. Πιο συγκεκριμένα, τα χλωρίδια των ακετυλιωμένων φαινολικών οξέων αντιδρούν με προπαργυλαμίνη σε διαλύτη τετραϋδροφουράνιο (THF) παρουσία τριαιθυλαμίνης ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) και μετατρέπονται σε αμίδια.

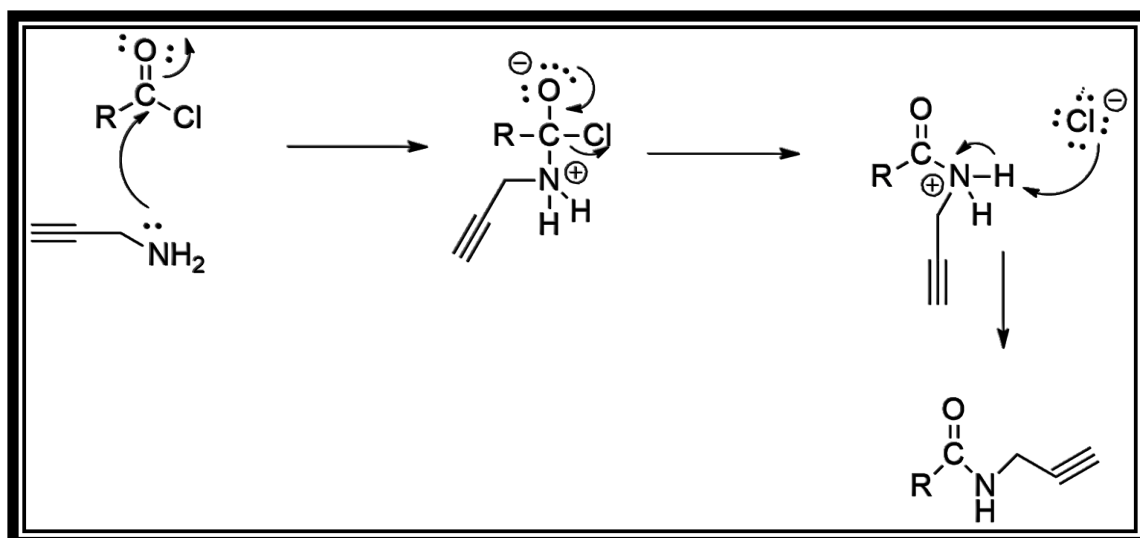
Η γενική μορφή της αντίδρασης που πραγματοποιείται είναι η εξής:



*Εικόνα 56: Γενική μορφή σύνθεσης αμιδίων των φαινολικών οξέων.*

### 2.3.1 Μηχανισμός αμινόλυσης αλογονιδίων οξέων

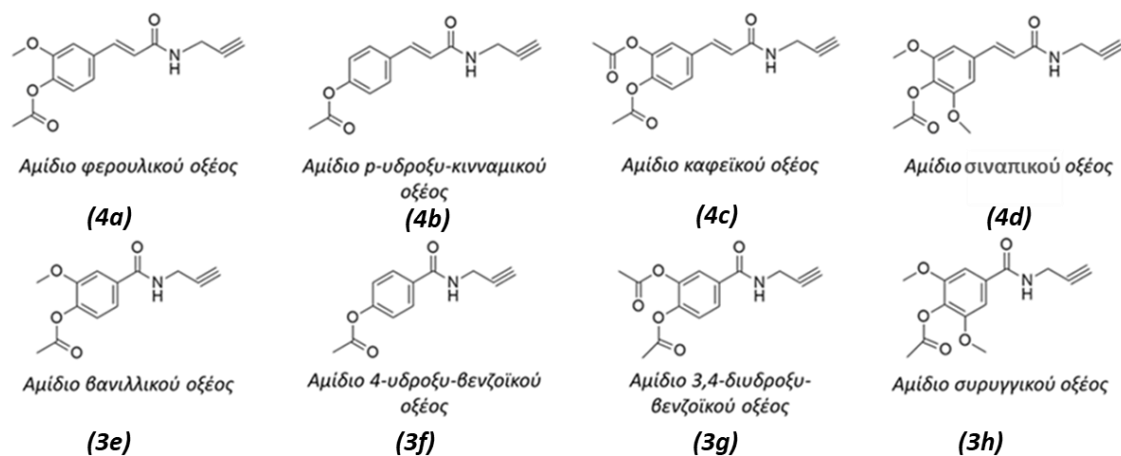
Η αμινόλυση αλογονιδίων οξέων είναι μια αντίδραση υποκατάστασης στην οποία ένα αλογονίδιο οξέος αντιδρά είτε με αμμωνία είτε με μια αμίνη, η οποία προκαλεί τον διαχωρισμό του και στηρίζεται στην πυρηνόφιλη προσβολή της αμίνης στην καρβονυλική ομάδα. Αναλυτικότερα, το ελεύθερο ζεύγος ηλεκτρονίων του αζώτου προσβάλλει τον άνθρακα της καρβονυλικής ομάδας δημιουργώντας έναν δεσμό C-N, ενώ παράλληλα ο άνθρακας δίνει ένα από τα ηλεκτρόνια του στο οξυγόνο του καρβονυλίου. Παρουσία βασικού καταλύτη, πραγματοποιείται απομάκρυνση της ομάδας  $-\text{X}$  του αλογονιδίου και έτσι, δημιουργείται το επιθυμητό καρβαξαμίδιο.



*Εικόνα 57: Μηχανισμός σύνθεσης αμιδίων φαινολικών οξέων.*

### 2.3.2 Αμίδια φαινολικών παραγώγων

Στην παρούσα διπλωματική πραγματοποιήθηκε η σύνθεση των αμιδίων του φερουλικού, του *p*-υδροξυ-κινναμικού, του καφεϊκού, του σιναπικού, του βανιλικού, του 4-υδροξυ-βενζοϊκού, του 3,4-δι-υδροξυ-βενζοϊκού και του συρυγγικού οξέος. Τα παραγόμενα αμίδια παρουσιάζονται παρακάτω.



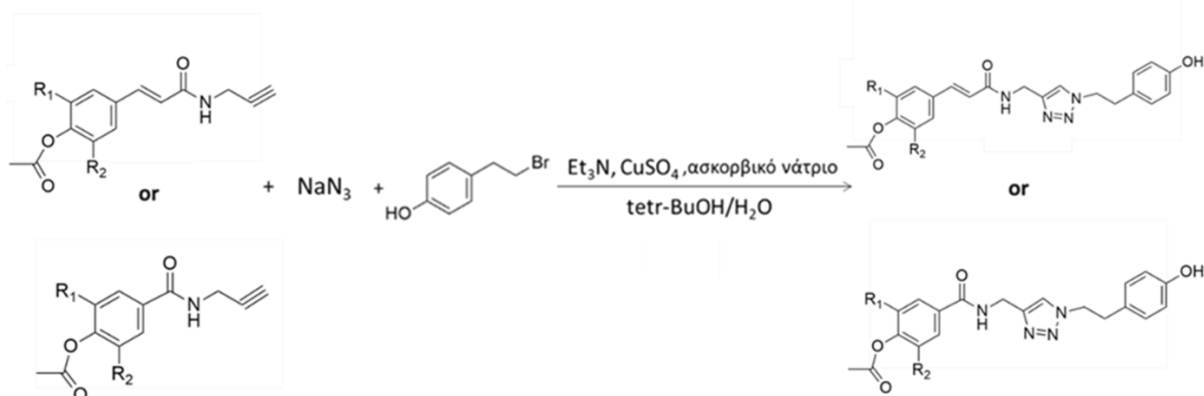
*Εικόνα 58: Αμίδια φαινολικών οξέων.*

## 2.4 Σύνθεση υβριδικών μορίων φαινολικών οξέων-τριαζολίων

Για την σύνθεση των νέων υβριδικών μορίων φαινολικών οξέων-τριαζολίων πραγματοποιείται μια αντίδραση Click χημείας, η αντίδραση CuAAC. Τα αμίδια των φαινολικών οξέων αντιδρούν με αζίδιο του νατρίου και το επιθυμητό βρωμίδιο σε διαλύτη tetr-BuOH/H<sub>2</sub>O με έναν καταλύτη χαλκού (CuSO<sub>4</sub>) και ασκορβικό νάτριο, παρουσία Et<sub>3</sub>N.

Υπάρχουν διάφοροι καταλύτες χαλκού που μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε αντιδράσεις CuAAC. Ο πιο συχνά χρησιμοποιούμενος καταλύτης είναι ο θεικός χαλκός (CuSO<sub>4</sub>) μαζί με ασκορβικό νάτριο. Το ασκορβικό νάτριο χρησιμοποιείται ως αναγωγικός παράγοντας για την μετατροπή του χαλκού (II) σε χαλκό (I), ο οποίος έχει βρεθεί ότι είναι πιο κατάλληλος για τέτοιες αντιδράσεις. Επιπλέον, αν και δεν συμμετέχουν άμεσα στον μηχανισμό της αντίδρασης, πολλές φορές χρησιμοποιούνται αμίνες, στην συγκεκριμένη περίπτωση τριαιθυλαμίνη, ως συνδέτες (ligands). Οι αμίνες αυτές έχουν την ιδιότητα να εμποδίζουν τον σχηματισμό ενός μη δραστικού πολυπυρηνικού ακετυλιδίου του χαλκού και να διευκολύνουν τον συντονισμό του αζιδίου στο κέντρο του χαλκού.<sup>[44]</sup>

Η γενική μορφή της αντίδρασης που πραγματοποιείται είναι η εξής:

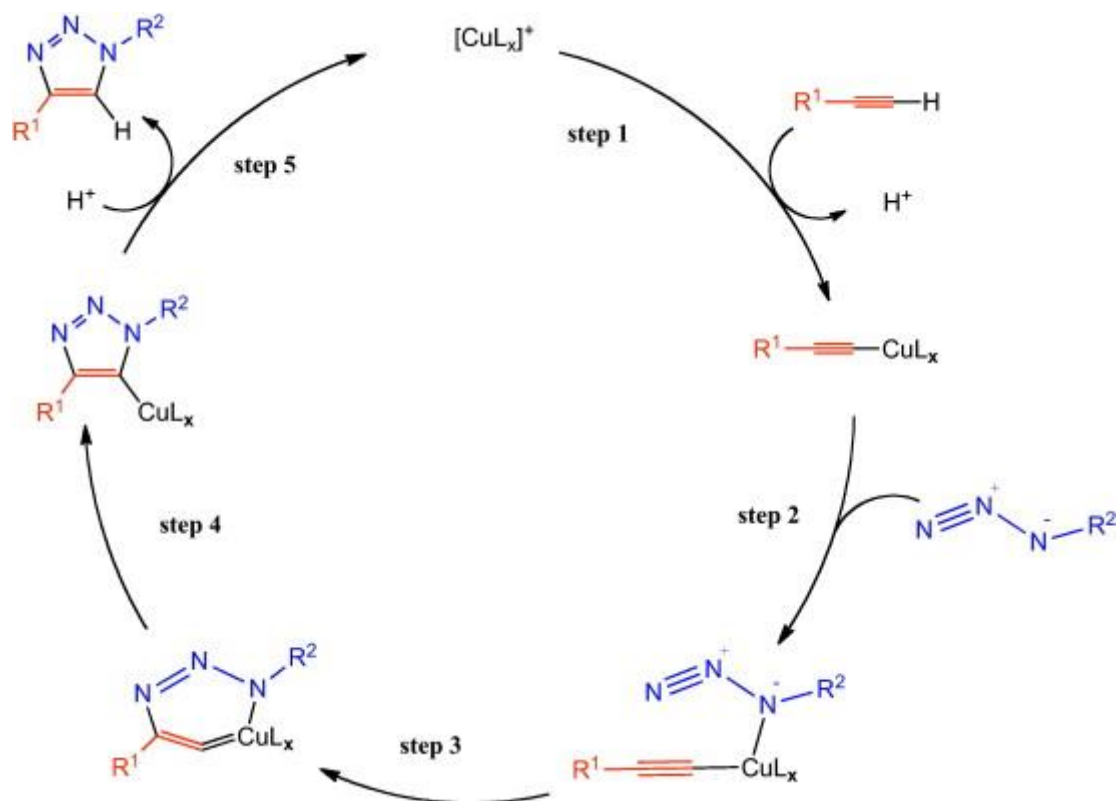


*Εικόνα 59: Γενική μορφή σύνθεσης υβριδικών μορίων φαινολικών οξέων-τριαζολίων.*

### 2.4.1 Μηχανισμός αντίδρασης CuAAC

Ο μηχανισμός της αντίδρασης κυκλοπροσθήκης μεταξύ αζιδίων και αλκινίων καταλυόμενη από χαλκό αποτελείται από πέντε στάδια. Στο πρώτο στάδιο πραγματοποιείται ο σχηματισμός του ακετυλιδίου του χαλκού (I), μέσω συντονισμού του αλκινίου στον χαλκό. Ο συντονισμός αυτός οξινίζει σε μεγάλο βαθμό το όξινο υδρογόνου του αλκινίου, φέρνοντας το στο κατάλληλο εύρος ώστε να αποπρωτονιοθεί σε υδατικό μέσο και να σχηματίσει το ακετυλίδιο. Στο δεύτερο στάδιο, το αζίδιο ενεργοποιείται λόγω συντονισμού στον χαλκό, δίνοντας μια ενδιάμεση μορφή. Στο τρίτο στάδιο, πραγματοποιείται ο

σχηματισμός του πρώτου δεσμού μεταξύ άνθρακα αζώτου C-N και δημιουργείται ένας μεταλλικός κύκλος χαλκού. Τέλος, στα στάδια 4 και 5 γίνεται συστολή του δακτυλίου του ενδιάμεσου που έχει σχηματιστεί, με αποτέλεσμα την δημιουργία ενός παραγώγου τριαζολυλίου-χαλκού, το οποίο στην συνέχεια υφίσταται πρωτονόλυση και δίνει το επιθυμητό προϊόν 1,2,3- τριαζόλιο. Τα τελευταία δύο στάδια συντελούν ουσιαστικά στην απομάκρυνση του χαλκού από την ένωση για την παραλαβή του τριαζολίου.<sup>[44],[47],[88],[89]</sup>

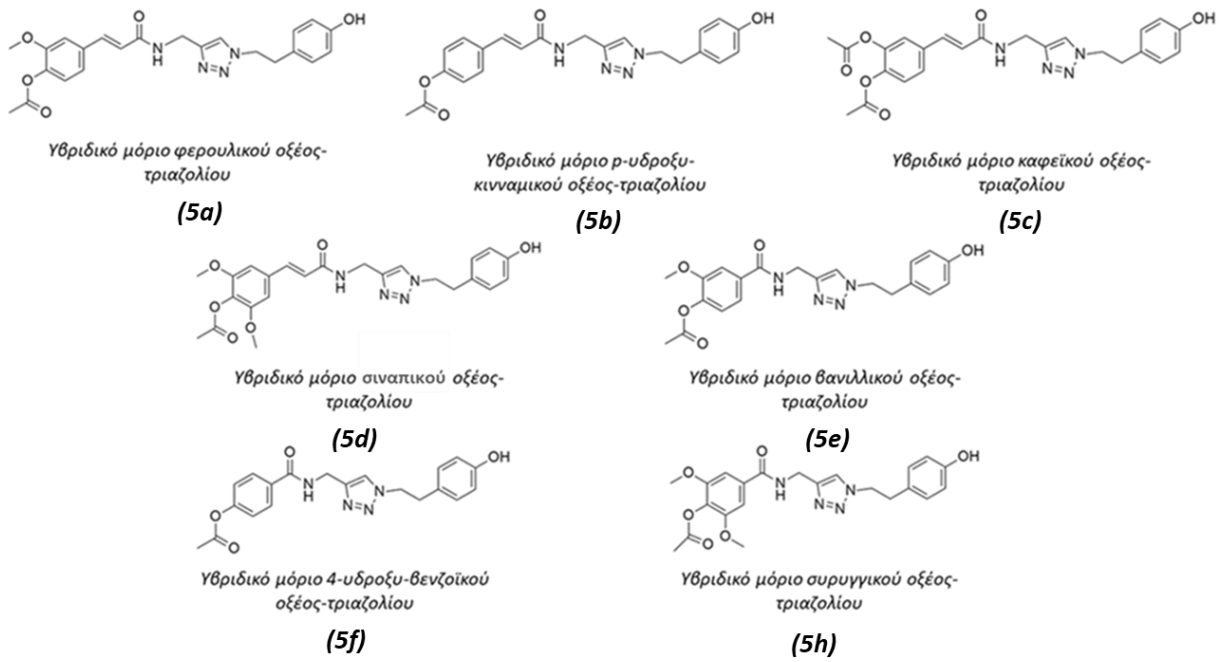


*Εικόνα 60: Μηχανισμός σύνθεσης υβριδικών μορίων φαινολικών οξέων-τριαζολίων.*

### 2.4.2 Νέα υβριδικά μόρια

Στην παρούσα διπλωματική πραγματοποιήθηκε ο υβριδισμός του αμιδίου του φερουλικού, του αμιδίου του p-υδρόξυ-κινναμικού, του αμιδίου του καφεϊκού, του αμιδίου του σιναπικού, του αμιδίου του βανιλλικού, του αμιδίου του 4-υδρόξυ-βενζοϊκού και του αμιδίου του συρυγγικού οξέος. Τα νέα υβριδικά μόρια παρουσιάζονται παρακάτω.



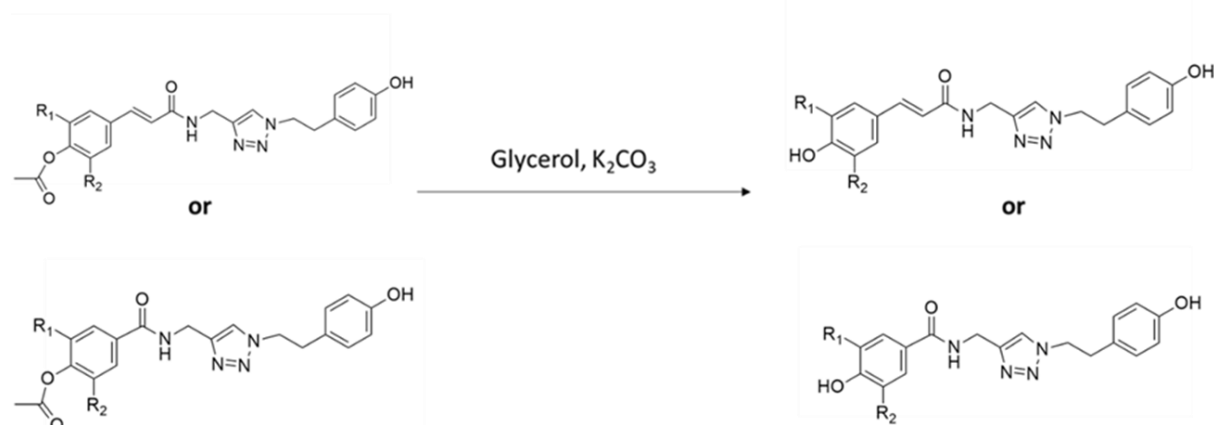


Εικόνα 61: Νέα υβριδικά μόρια φαινολικών οξέων-τριαζολίων.

## 2.5 Απομάκρυνση της ακετυλο-ομάδας

Προκειμένου τα νέα μόρια να αποκτήσουν ξανά της αρχική τους υδροξυλομάδα πραγματοποιείται μια αντίδραση αποπροστασίας, δηλαδή γίνεται απομακρύνση της ακετυλο-ομάδας. Συγκεκριμένα, τα προστατευμένα υβριδικά μόρια υπόκεινται σε αντίδραση με γλυκερόλη και ανθρακικό κάλιο ( $K_2CO_3$ ).

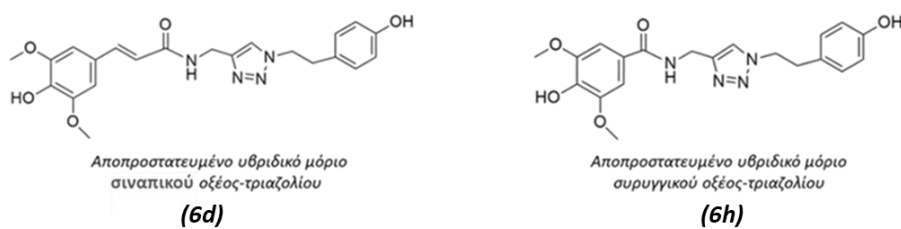
Η γενική μορφή της αντίδρασης που πραγματοποιείται είναι η εξής:



*Εικόνα 62: Γενική μορφή σύνθεσης αποπροστατευμένων υβριδικών μορίων.*

### 2.5.1 Αποπροστατευμένα υβριδικά μόρια

Στην παρούσα διπλωματική πραγματοποιήθηκε η αποπροστασία των υβριδικών μορίων του σιναπικού και του συρυγγικού οξέος. Τα αποπροστατευμένα υβριδικά μόρια παρουσιάζονται παρακάτω.



*Εικόνα 63: Νέα υβριδικά μόρια φαινολικών οξέων-τριαζολίων.*

## 3 ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

---

### 3.1 Όργανα και Συσκευές

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

Η παρακολούθηση της πορείας των αντιδράσεων, αλλά κι ο αρχικός έλεγχος της καθαρότητάς τους έγινε με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας, TLC, (Thin Liquid Chromatography) σε πλάκες αλουμινίου, επιστρωμένες με Silica gel F254 της εταιρίας Merck και σε διάφορες αναλογίες συστήματος διαλυτών πετρελαϊκού αιθέρα (PE) / οξικού αιθυλεστέρα (EtOAc). Οι κηλίδες των χρωματογραφημάτων TLC παρατηρήθηκαν υπό τον φωτισμό λάμπας υπεριώδους (UV) ακτινοβολίας στα 254 nm και με εμποτισμό σε διάλυμα φωσφομολυβδαινικού οξέος (PMA) σε αναλογία (αιθανολικό διάλυμα PMA 7% /EtOH 1:2).

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

Για την συμπύκνωση των διαλυμάτων χρησιμοποιήθηκε περιστροφικός εξατμιστήρας (Buchi Rotavapor® R-210).

Ο χαρακτηρισμός των νέων μορίων κι ο έλεγχος της καθαρότητάς τους πραγματοποιήθηκε μέσω φασματοσκοπίας πυρηνικού μαγνητισμού συντονισμού  $^1\text{H}$  NMR. Τα φάσματα πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού έχουν καταγραφεί με το όργανο Varian Gemini 300 MHz του Εθνικού Ιδρύματος Ερευνών και ως διαλύτης χρησιμοποιήθηκε δευτεριωμένο διμεθυλοσουλφοξείδιο (DMSO,  $d_6$ ) και δευτεριωμένο χλωροφόρμιο (CDCl<sub>3</sub>,  $d_1$ ). Οι τιμές των μετατοπίσεων δίνονται σε ppm και οι τιμές των σταθερών συζεύξεων, J, σε Hz. Οι πολλαπλότητες των σημάτων στα φάσματα  $^1\text{H}$  NMR δίνονται ως :

- s (singlet, απλό)
- d (doublet, διπλό)
- t (triplet, τριπλό)
- q (quartet, τετραπλό)
- quint (quintet, πενταπλό)
- m (multiplet, πολλαπλό)
- dd (doublet of doublets, διπλό διπλών)
- dt (doublet of triplets, διπλό τριπλών)
- td (triplet of doublets, τριπλό διπλών)
- br (broad, ευρύ)
- brs (broad singlet, ευρύ απλό).

Η ταυτοποίηση των ενώσεων με Φασματοσκοπία Μάζας (MS) πραγματοποιήθηκε στο όργανο (μοντέλο 320 MS, κατασκευαστής Varian) του

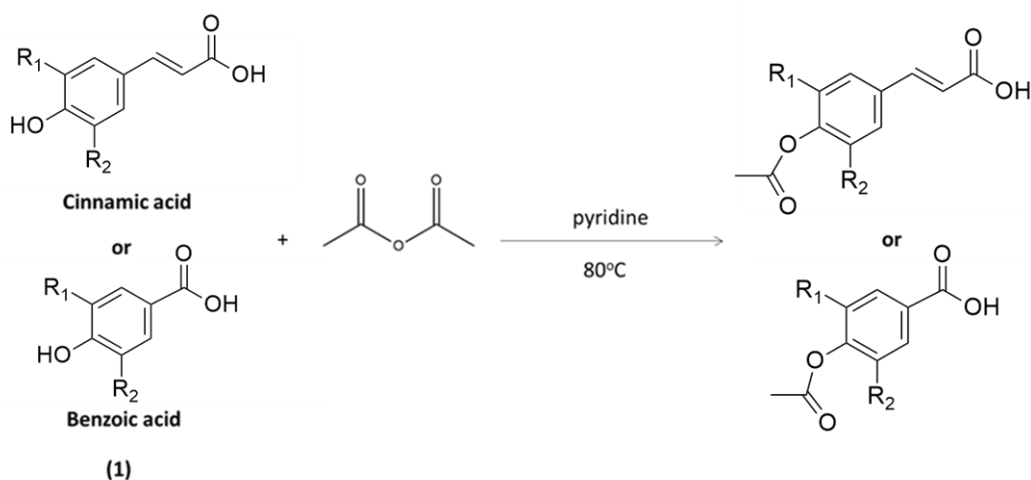
οριζόντιου εργαστηρίου της Σχολής Χημικών Μηχανικών του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου.

Η ανάμιξη των υγρών διαλυμάτων, που περιέχονταν σε vials, πραγματοποιήθηκε μέσω της συσκευής vortex "V05 series" (κατασκευαστής "Ibx instruments), ο αναλυτικός ζυγός που χρησιμοποιήθηκε είχε ακρίβεια τεσσάρων δεκαδικών ψηφίων (μοντέλο "KERN ADJ" της TechnoLab), ενώ ο ζυγός ακριβείας (mg) είχε ακρίβεια τριών δεκαδικών ψηφίων ("PRO 11" Sartorius).

Τέλος, τα φασματοφωτόμετρα UV-Vis που χρησιμοποιήθηκαν ήταν τα "V - 770" της Jasco και "Epoch 2 microplate reader" της BioTek.

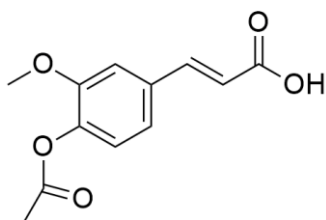
## 3.2 Συνθετική πορεία νέων υβριδικών ενώσεων

### 3.2.1 Γενική μέθοδος σύνθεσης ακετυλοφαινολικών οξέων



Στο 1<sup>ο</sup> στάδιο της σύνθεσης νέων υβριδικών ενώσεων (i), πραγματοποιείται μία αντίδραση ακετυλίωσης, η οποία έχει ως στόχο την προστασία της ομάδας -OH των φαινολικών οξέων. Ορισμένη ποσότητα φαινολικού οξέος **(1)** διαλύεται σε σφαιρική φιάλη με κατάλληλη ποσότητα πυριδίνης και στην συνέχεια προστίθεται απαραίτητη ποσότητα οξικού ανυδρίτη. Το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται υπό ανάδευση σε ξηρές συνθήκες για 24 ώρες στους 80°C. Η πορεία της αντίδρασης παρακολουθείται με την βοήθεια χρωματογραφίας λεπτής στιβάδας (TLC) σε σύστημα διαλυτών PE : EtOAc 6:4. Μετά το πέρας της αντίδρασης, το μίγμα οξινίζεται υπό ψύξη με αραιό διάλυμα HCl 10%, προκειμένου να εξουδετερωθεί η περίσσεια πυριδίνης. Ακολουθεί εκχύλιση του μίγματος με οργανικό διαλύτη οξικό αιθυλεστέρα (Ethyl acetate – EtOAc) για τα κινναμικά οξέα και διαιθυλαιθέρα (Et<sub>2</sub>O) για τα βενζοϊκά, ώστε να συλλεχθεί η οργανική φάση, η οποία ξηραίνεται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και έπειτα οδηγείται για εξάτμιση στον περιστροφικό εξάτμιστήρα υπό ελαττωμένη πίεση και ξήρανση σε αντλία υψηλού κενού. Το τελικό προϊόν **(2)** της αντίδρασης παραλαμβάνεται σε στερεή μορφή και χρησιμοποιείται στο επόμενο στάδιο χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

#### (E)-3-(4-acetoxy-3-methoxyphenyl)acrylic acid **(2a)**



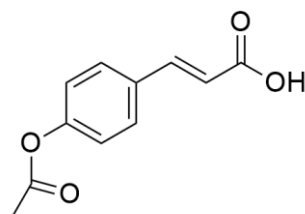
Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub>  
Molecular Weight: 236,22

Η σύνθεση της ένωσης **2a** ακολουθεί την παραπάνω γενική μέθοδο. Σε σφαιρική φιάλη διαλύονται 2,575 mmol (500 mg) φερούλικού οξέος σε 5,15 mL πυριδίνης

και στην συνέχεια προστίθενται 5,15 mmol (486  $\mu$ l) οξικού ανυδρίτη. Το επιθυμητό προϊόν **2a** παραλαμβάνεται ύστερα από κατάλληλη επεξεργασία σε μορφή λευκού στερεού.

Η απόδοση της αντίδρασης υπολογίστηκε 91% (553,9 mg).

(E)-3-(4-acetoxyphenyl)acrylic acid (**2b**)

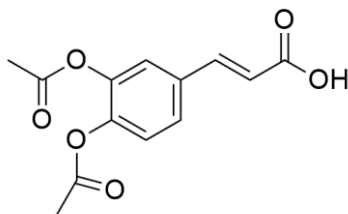


Chemical Formula:  $C_{11}H_{10}O_4$   
Molecular Weight: 206,19

Η σύνθεση της ένωσης **2b** ακολουθεί την παραπάνω γενική μέθοδο με μόνη διαφορά την επιπλέον προσθήκη DMAP ως καταλύτη και την παραμονή του δείγματος υπό ανάδευση στις κατάλληλες συνθήκες 2 ημέρες αντί για 1. Σε σφαιρική φιάλη διαλύονται 1,83 mmol (300,5 mg) 4-υδρόξυ-κινναμικού οξέος και 6,2 mg 4-διμεθυλοαμινο πυριδίνης (4-Dimethylaminopyridine – DMAP) σε 1,83 mL πυριδίνης και στην συνέχεια προστίθενται 3,655 mmol (340  $\mu$ l) οξικού ανυδρίτη. Το επιθυμητό προϊόν **2b** παραλαμβάνεται ύστερα από κατάλληλη επεξεργασία σε μορφή λευκού στερεού.

Η απόδοση της αντίδρασης υπολογίστηκε 93% (350 mg).

(E)-3-(3,4-diacetoxyphenyl)acrylic acid (**2c**)

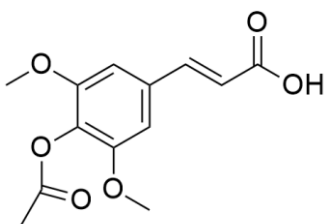


Chemical Formula:  $C_{13}H_{12}O_6$   
Molecular Weight: 264,23

Η σύνθεση της ένωσης **2c** ακολουθεί την παραπάνω γενική μέθοδο με μόνη διαφορά την επιπλέον προσθήκη DMAP ως καταλύτη και την παραμονή του δείγματος υπό ανάδευση στις κατάλληλες συνθήκες 2 ημέρες αντί για 1. Σε σφαιρική φιάλη διαλύονται 3,3 mmol (600 mg) καφεϊκού οξέος και 10 mg DMAP σε 4 mL πυριδίνης και στην συνέχεια προστίθενται 16,5 mmol (1,56 mL) οξικού ανυδρίτη. Το επιθυμητό προϊόν **2c** παραλαμβάνεται ύστερα από κατάλληλη επεξεργασία σε μορφή μπεζ στερεού.

Η απόδοση της αντίδρασης υπολογίστηκε 84% (728,6 mg).

(E)-3-(4-acetoxy-3,5-dimethoxyphenyl)acrylic acid (**2d**)



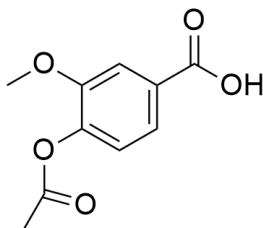
Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub>

Molecular Weight: 266,25

Η σύνθεση της ένωσης **2d** ακολουθεί την παραπάνω γενική μέθοδο. Σε σφαιρική φιάλη διαλύονται 2,23 mmol (500 mg) σιναπικού οξέος σε 4,5 mL πυριδίνης και στην συνέχεια προστίθενται 4,46 mmol (422 μl) οξικού ανυδρίτη. Μετά την οξίνιση του μίγματος με HCl, δημιουργείται στερεό προϊόν στην φιάλη και αντί για εκχύλιση το μίγμα οδηγείται για διήθηση με την βοήθεια αντλίας κενού. Το επιθυμητό προϊόν **2d** παραλαμβάνεται σε μορφή στερεού.

Η απόδοση της αντίδρασης υπολογίστηκε 85% (503,3 mg).

4-acetoxy-3-methoxybenzoic acid (**2e**)



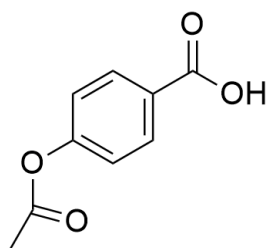
Chemical Formula: C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>

Molecular Weight: 210,18

Η σύνθεση της ένωσης **2e** ακολουθεί την παραπάνω γενική μέθοδο. Σε σφαιρική φιάλη διαλύονται 2,98 mmol (501,3 mg) βανιλικού οξέος σε 6 mL πυριδίνης και στην συνέχεια προστίθενται 5,96 mmol (563,4 μl) οξικού ανυδρίτη. Το επιθυμητό προϊόν **2e** παραλαμβάνεται ύστερα από κατάλληλη επεξεργασία σε μορφή λευκού στερεού.

Η απόδοση της αντίδρασης υπολογίστηκε 58% (364,4 mg).

#### 4-acetoxybenzoic acid (**2f**)



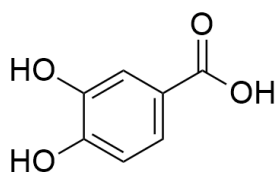
Chemical Formula:  $C_9H_8O_4$

Molecular Weight: 180,16

Η σύνθεση της ένωσης **2f** ακολουθεί την παραπάνω γενική μέθοδο. Σε σφαιρική φιάλη διαλύονται 3,63 mmol (501,5 mg) 4-υδροξύ-βενζοϊκού οξέος σε 7,3 mL πυριδίνης και στην συνέχεια προστίθενται 7,26 mmol (686,3 μl) οξικού ανυδρίτη. Το επιθυμητό προϊόν **2f** παραλαμβάνεται ύστερα από κατάλληλη επεξεργασία σε μορφή λευκού στερεού.

Η απόδοση της αντίδρασης υπολογίστηκε 90% (589,4 mg).

#### 3,4-diacetoxybenzoic acid (**2g**)



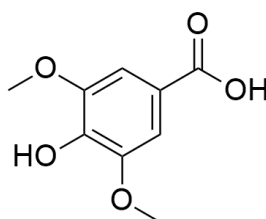
Chemical Formula:  $C_7H_6O_4$

Molecular Weight: 154,12

Η σύνθεση της ένωσης **2g** ακολουθεί την παραπάνω γενική μέθοδο. Σε σφαιρική φιάλη διαλύονται 3,24 mmol (500 mg) 3,4-διυδροξύ-βενζοϊκού οξέος σε 4 mL πυριδίνης και στην συνέχεια προστίθενται 16,22 mmol (1,5 mL) οξικού ανυδρίτη. Το επιθυμητό προϊόν **2g** παραλαμβάνεται ύστερα από κατάλληλη επεξεργασία σε μορφή λευκού στερεού.

Η απόδοση της αντίδρασης υπολογίστηκε 93% (464,4 mg).

#### 4-acetoxy-3,5-dimethoxybenzoic acid (**2h**)



Chemical Formula:  $C_9H_{10}O_5$

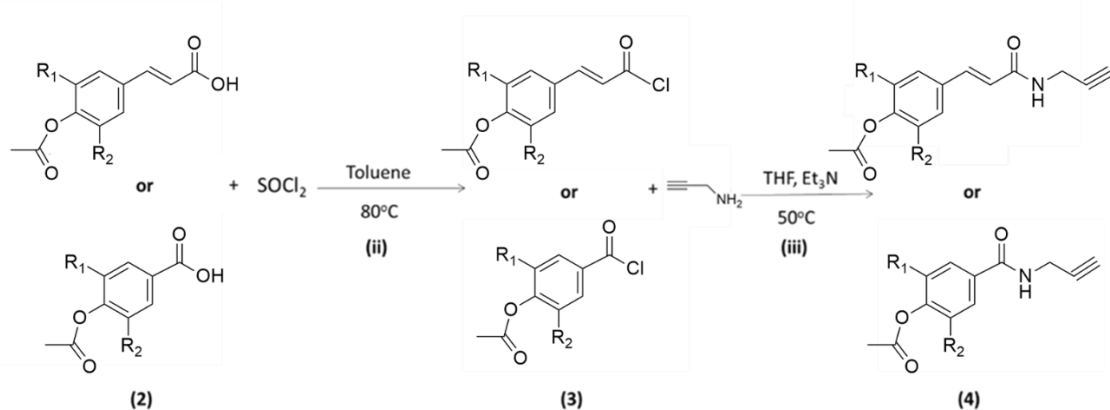
Molecular Weight: 198,17



Η σύνθεση της ένωσης **2h** ακολουθεί την παραπάνω γενική μέθοδο. Σε σφαιρική φιάλη διαλύονται 2,52 mmol (500 mg) συριγγικού οξέος σε 5 mL πυριδίνης και στην συνέχεια προστίθενται 5,04 mmol (477  $\mu$ l) οξικού ανυδρίτη. Μετά την οξίνιση του μίγματος με HCl, δημιουργείται στερεό προϊόν στην φιάλη και αντί για εκχύλιση το μίγμα οδηγείται για διήθηση με την βοήθεια αντλίας κενού. Το επιθυμητό προϊόν **2h** παραλαμβάνεται σε μορφή λευκού στερεού.

Η απόδοση της αντίδρασης υπολογίστηκε 85% (424,7 mg).

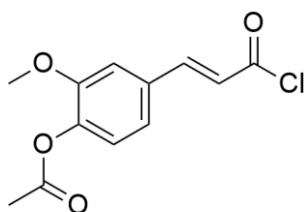
### 3.2.2 Γενική μέθοδος σύνθεσης αλκινίων



Κατά το 2<sup>ο</sup> στάδιο της σύνθεσης νέων υβριδικών ενώσεων (ii), πραγματοποιείται μία αντίδραση ενεργοποίησης της ομάδας υδροξυλίου του φαινολικού οξέος, καθώς αυτό μετατρέπεται σε χλωρίδιο, μια πιο ενεργή μορφή του, αντικαθιστώντας το -OH της καρβοξυλομάδας με ένα άτομο Cl. Ορισμένη ποσότητα προστατευμένου φαινολικού οξέος (**2**) διαλύεται σε σφαιρική φιάλη με συγκεκριμένη ποσότητα τολουολίου και στην συνέχεια προστίθεται απαραίτητη ποσότητα SOCl<sub>2</sub>. Το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται υπό ανάδευση σε ξηρές συνθήκες για 45 λεπτά στους 80°C. Μετά το πέρας της αντίδρασης, το μίγμα οδηγείται αρχικά στον περιστροφικό εξατμιστήρα προκειμένου να εξατμιστεί η περισευόμενη ποσότητα τολουολίου και έπειτα σε αντλία υψηλού κενού για 1-2 ώρες για ξήρανση. Το τελικό προϊόν (**3**) χρησιμοποιείται στο επόμενο στάδιο χωρίς κάποια επιπλέον επεξεργασία ή καθαρισμό.

Κατά το 3<sup>ο</sup> στάδιο της σύνθεσης νέων υβριδικών ενώσεων (iii), όλη η ποσότητα χλωριδίου (**3**) αντιδρά με ορισμένη ποσότητα προπαργυλαμίνης σε διαλύτη τετραϋδροφουράνιο (Tetrahydrofuran - THF) παρουσία τριαιθυλαμίνης (triethylamine - Et<sub>3</sub>N) και μετατρέπεται σε αμίδιο (**4**). Το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται υπό ανάδευση σε ξηρές συνθήκες για 24 ώρες στους 50°C. Η πορεία της αντίδρασης παρακολουθείται με την βοήθεια χρωματογραφίας λεπτής στιβάδας (TLC) σε σύστημα διαλυτών PE : EtOAc σε κατάλληλη αναλογία. Μετά το πέρας της αντίδρασης, στο μίγμα προστίθεται μια μικρή ποσότητα νερού για να επιτευχθεί ο τερματισμός της αντίδρασης και ακολουθεί εκχύλιση του μίγματος με οργανικό διαλύτη EtOAc, ώστε να συλλεχθεί η οργανική φάση, η οποία ξηραίνεται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και έπειτα οδηγείται για εξάτμιση στον περιστροφικό εξατμιστήρα υπό ελαττωμένη πίεση και ξήρανση σε αντλία υψηλού κενού. Σε μερικές περιπτώσεις προστίθεται μικρή ποσότητα Et<sub>2</sub>O και το στερεό παραμένει για μερικές ώρες στην κατάψυξη προκειμένου να κρυσταλλωθεί καλά. Έπειτα, ακολουθεί διήθηση υπό κενό. Το τελικό προϊόν (**4**) της αντίδρασης παραλαμβάνεται και πριν χρησιμοποιηθεί στο επόμενο στάδιο, υπόκειται σε καθαρισμό με την βοήθεια χρωματογραφικής στήλης σε σύστημα διαλυτών PE : EtOAc κατάλληλης αναλογίας, εάν αυτό κριθεί απαραίτητο από τον έλεγχο καθαρότητας που πραγματοποιείται με φασματοσκοπία πρωτονίου NMR.

(E)-4-(3-chloro-3-oxoprop-1-en-1-yl)-2-methoxyphenyl acetate (**3a**)

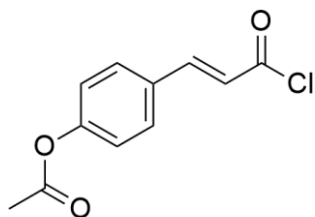


Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>ClO<sub>4</sub>  
Molecular Weight: 254,67

Η σύνθεση της ένωσης **3a** ακολουθεί την παραπάνω γενική μέθοδο. Σε σφαιρική φιάλη διαλύονται 0,86 mmol (203,4 mg) προστατευμένου φερουλικού οξέος (**2a**) σε 2 mL τολουολίου και στην συνέχεια προστίθενται 3,39 mmol (246 μl) SOCl<sub>2</sub>. Το τελικό προϊόν **3a** παραλαμβάνεται και χρησιμοποιείται απευθείας στο επόμενο στάδιο.

Η απόδοση της αντίδρασης θεωρείται 100% (223,3 mg).

(E)-4-(3-chloro-3-oxoprop-1-en-1-yl)phenyl acetate (**3b**)

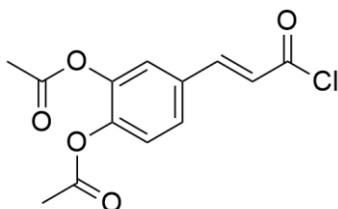


Chemical Formula: C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>ClO<sub>3</sub>  
Molecular Weight: 224,64

Η σύνθεση της ένωσης **3b** ακολουθεί την παραπάνω γενική μέθοδο. Σε σφαιρική φιάλη διαλύονται 0,97 mmol (200 mg) προστατευμένου p-υδροξυ-κινναμικού οξέος (**2b**) σε 2,2 mL τολουολίου και στην συνέχεια προστίθενται 3,88 mmol (282 μl) SOCl<sub>2</sub>. Το τελικό προϊόν **3b** παραλαμβάνεται και χρησιμοποιείται απευθείας στο επόμενο στάδιο.

Η απόδοση της αντίδρασης θεωρείται 100% (206,6 mg).

(E)-4-(3-chloro-3-oxoprop-1-en-1-yl)-1,2-phenylene diacetate (**3c**)



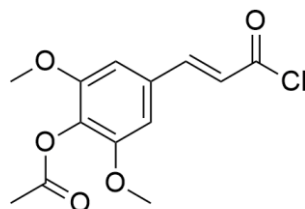
Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>ClO<sub>5</sub>  
Molecular Weight: 282,68

Η σύνθεση της ένωσης **3c** ακολουθεί την παραπάνω γενική μέθοδο. Σε σφαιρική φιάλη διαλύονται 0,76 mmol (200 mg) προστατευμένου καφεϊκού οξέος (**2c**) σε

1,7 mL τολουολίου και στην συνέχεια προστίθενται 3,04 mmol (220,8 μl) SOCl<sub>2</sub>. Το τελικό προϊόν **3c** παραλαμβάνεται και χρησιμοποιείται απευθείας στο επόμενο στάδιο.

Η απόδοση της αντίδρασης θεωρείται 100% (248 mg).

(E)-4-(3-chloro-3-oxoprop-1-en-1-yl)-2,6-dimethoxyphenyl acetate (**3d**)

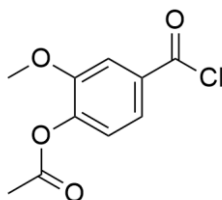


Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>ClO<sub>5</sub>  
Molecular Weight: 284,69

Η σύνθεση της ένωσης **3d** ακολουθεί την παραπάνω γενική μέθοδο. Σε σφαιρική φιάλη διαλύονται 1,13 mmol (300 mg) προστατευμένου σιναπικού οξέος (**2d**) σε 2,5 mL τολουολίου και στην συνέχεια προστίθενται 4,52 mmol (330 μl) SOCl<sub>2</sub>. Το τελικό προϊόν **3d** παραλαμβάνεται και χρησιμοποιείται απευθείας στο επόμενο στάδιο.

Η απόδοση της αντίδρασης θεωρείται 100% (304,7 mg).

4-(chlorocarbonyl)-2-methoxyphenyl acetate (**3e**)

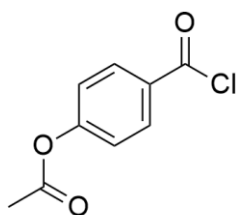


Chemical Formula: C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>ClO<sub>4</sub>  
Molecular Weight: 228,63

Η σύνθεση της ένωσης **3e** ακολουθεί την παραπάνω γενική μέθοδο. Σε σφαιρική φιάλη διαλύονται 1,56 mmol (326,8 mg) προστατευμένου βανιλικού οξέος (**2e**) σε 3,5 mL τολουολίου και στην συνέχεια προστίθενται 6,22 mmol (451,8 μl) SOCl<sub>2</sub>. Το τελικό προϊόν **3e** παραλαμβάνεται και χρησιμοποιείται απευθείας στο επόμενο στάδιο.

Η απόδοση της αντίδρασης θεωρείται 100%(399,2 mg).

#### 4-(chlorocarbonyl)phenyl acetate (**3f**)

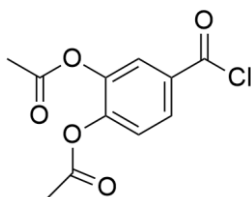


Chemical Formula: C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>ClO<sub>3</sub>  
Molecular Weight: 198,60

Η σύνθεση της ένωσης **3f** ακολουθεί την παραπάνω γενική μέθοδο. Σε σφαιρική φιάλη διαλύονται 1,68 mmol (302,2 mg) προστατευμένου 4-υδρόξυ-βενζοϊκού οξέος (**2f**) σε 3,8 mL τολουολίου και στην συνέχεια προστίθενται 6,72 mmol (488 μl) SOCl<sub>2</sub>. Το τελικό προϊόν **3f** παραλαμβάνεται και χρησιμοποιείται απευθείας στο επόμενο στάδιο.

Η απόδοση της αντίδρασης θεωρείται 100% (318,6 mg).

#### 4-(chlorocarbonyl)-1,2-phenylene diacetate (**3g**)

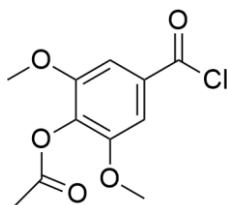


Chemical Formula: C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>ClO<sub>5</sub>  
Molecular Weight: 256,64

Η σύνθεση της ένωσης **3g** ακολουθεί την παραπάνω γενική μέθοδο. Σε σφαιρική φιάλη διαλύονται 2,19 mmol (522,6 mg) προστατευμένου 3,4-διυδρόξυ-βενζοϊκού οξέος (**2g**) σε 5 mL τολουολίου και στην συνέχεια προστίθενται 8,78 mmol (637 μl) SOCl<sub>2</sub>. Το τελικό προϊόν **3g** παραλαμβάνεται και χρησιμοποιείται απευθείας στο επόμενο στάδιο.

Η απόδοση της αντίδρασης θεωρείται 100% (561,3 mg).

#### 4-(chlorocarbonyl)-2,6-dimethoxyphenyl acetate (**3h**)



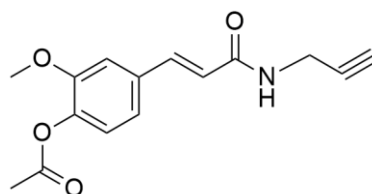
Chemical Formula: C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>ClO<sub>5</sub>  
Molecular Weight: 258,66

Η σύνθεση της ένωσης **3h** ακολουθεί την παραπάνω γενική μέθοδο. Σε σφαιρική φιάλη διαλύονται 1,25 mmol (300 mg) προστατευμένου συριγγικού οξέος (**2h**) σε 5 mL τολουολίου και στην συνέχεια προστίθενται 5,00 mmol (363 μl) SOCl<sub>2</sub>. Το

τελικό προϊόν **3h** παραλαμβάνεται και χρησιμοποιείται απευθείας στο επόμενο στάδιο.

Η απόδοση της αντίδρασης θεωρείται 100% (326,4 mg).

(E)-2-methoxy-4-(3-oxo-3-(prop-2-yn-1-ylamino)prop-1-en-1-yl)phenyl acetate (**4a**)



Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>  
Molecular Weight: 273,28

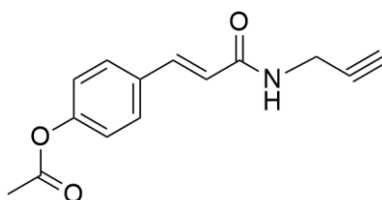
Η σύνθεση της ένωσης **4a** ακολουθεί την παραπάνω γενική μέθοδο. Σε σφαιρική φιάλη διαλύονται 0,88 mmol (223,3 mg) του ενεργοποιημένου φερουλικού οξέος (**3a**) σε 4,4 mL διαλύτη THF και στην συνέχεια προστίθενται 0,88 mmol (51,2 μl) προπαργυλαμίνης και 400 μl Et<sub>3</sub>N. Το τελικό προϊόν **4a** παραλαμβάνεται μετά από κατάλληλη επεξεργασία και χρησιμοποιείται στο επόμενο στάδιο χωρίς επιπλέον καθαρισμό.

Η απόδοση της αντίδρασης υπολογίστηκε 83% (200 mg).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO, d<sub>6</sub>) δ (ppm) 8.528 (t, J=5.4 Hz, 1H, -NH), 7.459 (d, J=15.9 Hz, 1H, -C-CH=CH), 7.326 (s, 1H, Ar-H), 7.171 (dd, J=8.4 Hz, J=1.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.114 (d, J=8.4 Hz, 1H, Ar-H) 6.629 (d, J=15.3 Hz, 1H, -C-CH=CH), 3.992 (dd, J=5.4 Hz, J=2.4 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>), 3.804 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.131 (t, J=2.4 Hz, 1H, C≡CH), 2.257 (s, 3H, C=O-CH<sub>3</sub>)

**MS:** 274.4 m/z [M]<sup>+</sup>, 233.3 m/z [M-40-1H]<sup>+</sup>, 232.3 m/z [M-CH<sub>3</sub>C=O+2H]<sup>+</sup>, 177.3 m/z [M-96-1H]<sup>+</sup>, 145.2 m/z [M-130+1H]<sup>+</sup>

(E)-4-(3-oxo-3-(prop-2-yn-1-ylamino)prop-1-en-1-yl)phenyl acetate (**4b**)



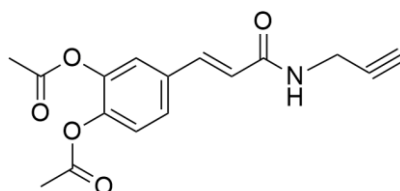
Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>  
Molecular Weight: 243,26

Η σύνθεση της ένωσης **4b** ακολουθεί την παραπάνω γενική μέθοδο. Σε σφαιρική φιάλη διαλύονται 0,92 mmol (206,6 mg) του ενεργοποιημένου p-υδρόξυ-κινναμικού οξέος (**3b**) σε 4,6 mL διαλύτη THF και στην συνέχεια προστίθενται 0,92 mmol (58,9 μl) προπαργυλαμίνης και 418 μl Et<sub>3</sub>N. Το τελικό προϊόν **4b** παραλαμβάνεται μετά από κατάλληλη επεξεργασία και χρησιμοποιείται στο επόμενο στάδιο χωρίς επιπλέον καθαρισμό.

Η απόδοση της αντίδρασης υπολογίστηκε 21% (46,4 mg).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO, d<sub>6</sub>) δ (ppm) 8.399 (t, J=5.4 Hz, 1H, -NH), 7.406-7.331 (m, 3H, 2 x Ar-H, C-CH=CH), 6/785 (d, J=8.4 Hz, 2H, 2 x Ar-H), 6.385 (d, J=15.6 Hz, 1H, C-CH=CH), 3.960 (dd, J=5.4 Hz, J=3 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>), 3.123 (t, J=2.4 Hz, 1H, C≡CH), 2.083 (s, 3H, C=O-CH<sub>3</sub>)

(E)-4-(3-oxo-3-(prop-2-yn-1-ylamino)prop-1-en-1-yl)-1,2-phenylene diacetate (**4c**)



Chemical Formula: C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub>  
Molecular Weight: 301,29

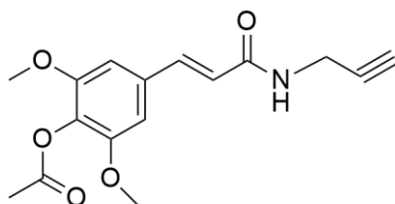
Η σύνθεση της ένωσης **4c** ακολουθεί την παραπάνω γενική μέθοδο. Σε σφαιρική φιάλη διαλύονται 0,88 mmol (248 mg) του ενεργοποιημένου καφεϊκού οξέος (**3c**) σε 4,4 mL διαλύτη THF και στην συνέχεια προστίθενται 0,88 mmol (56,4 μl) προπαργυλαμίνης και 400 μl Et<sub>3</sub>N. Το τελικό προϊόν **4c** παραλαμβάνεται μετά από κατάλληλη επεξεργασία και χρησιμοποιείται στο επόμενο στάδιο έπειτα από καθαρισμό με χρωματογραφική στήλη σε σύστημα διαλυτών PE : EtOAc σε αναλογία 40:60.

Η απόδοση της αντίδρασης υπολογίστηκε 33% (87,3 mg).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO, d<sub>6</sub>) δ (ppm) 9.372 (s, 1H, -OH), 9.141 (s, 1H, -OH), 8.394 (s, 1H, -NH), 7.271 (d, J=15.3 Hz, 1H, C-CH=CH), 6.945 (s, 1H, Ar-H) 6.856-6.730 (m, 2H, Ar-H), 6.316 (d, J=16.2 Hz, 1H, C-CH=CH), 3.957 (s, 2H, NH-CH<sub>2</sub>), 3.134 (s, 1H, C≡CH)

**MS:** 219.3 m/z [M-82], 218.3 m/z [C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub>-1H], 162.2 m/z [M-141+2H], 149.2 m/z [M-151-1H], 71.1 m/z [benzene-4H]

(E)-2,6-dimethoxy-4-(3-oxo-3-(prop-2-yn-1-ylamino)prop-1-en-1-yl)phenyl acetate (**4d**)



Chemical Formula: C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub>  
Molecular Weight: 303,31

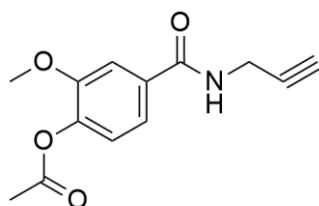
Η σύνθεση της ένωσης **4d** ακολουθεί την παραπάνω γενική μέθοδο. Σε σφαιρική φιάλη διαλύονται 1,1 mmol (304,7 mg) του ενεργοποιημένου σιναπικού οξέος (**3d**) σε 5,5 mL διαλύτη THF και στην συνέχεια προστίθενται 1,1 mmol (70,5 μl) προπαργυλαμίνης και 500 μl Et<sub>3</sub>N. Το τελικό προϊόν **4d** παραλαμβάνεται μετά από κατάλληλη επεξεργασία και χρησιμοποιείται στο επόμενο στάδιο χωρίς επιπλέον καθαρισμό.

Η απόδοση της αντίδρασης υπολογίστηκε 73% (242,4 mg).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO, d<sub>6</sub>) δ (ppm) 8.471 (s, 1H, -NH), 7.439 (d, J=17.1 Hz, 1H, C-CH=CH), 6.964 (s, 2H, 2 x Ar-H), 6.624 (d, J=15 Hz, 1H, C-CH=CH), 3.970 (s, 2H, NH-CH<sub>2</sub>), 3.768 (s, 6H, 2 x -OCH<sub>3</sub>), 3.118 (s, 1H, C≡CH)

**MS:** 304.4 m/z [M]<sup>+</sup>, 208.3 m/z [M-96]<sup>+</sup>, 207.2 m/z [M-C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>+2H]<sup>+</sup>, 176.3 m/z [M-C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>+1H]<sup>+</sup>, 175.2 m/z [M-131+2H]<sup>+</sup>, 147.1 m/z [M-159+2H]

2-methoxy-4-(prop-2-yn-1-ylcarbamoyl)phenyl acetate (**4e**)



Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>  
Molecular Weight: 247,25

Η σύνθεση της ένωσης **4e** ακολουθεί την παραπάνω γενική μέθοδο. Σε σφαιρική φιάλη διαλύονται 1,75 mmol (399,2 mg) του ενεργοποιημένου βανιλικού οξέος (**3e**) σε 8,8 mL διαλύτη THF και στην συνέχεια προστίθενται 1,75 mmol (112 μl) προπαργυλαμίνης και 800 μl Et<sub>3</sub>N. Το τελικό προϊόν **4e** παραλαμβάνεται μετά από κατάλληλη επεξεργασία και χρησιμοποιείται στο επόμενο στάδιο έπειτα από καθαρισμό με χρωματογραφική στήλη σε σύστημα διαλυτών PE : EtOAc σε αναλογία 60:40.

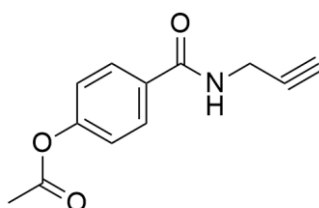
Η απόδοση της αντίδρασης υπολογίστηκε 49% (212,9 mg).



**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, d<sub>1</sub>) δ (ppm) 7.485 (s, 1H, Ar-**H**), 7.067 (d, J=7.5 Hz, 1H, Ar-**H**), 6.465 (s, 1H, Ar-**H**), 4.227 (s, 2H, NH-**CH**<sub>2</sub>), 3.855 (s, 3H, -O**CH**<sub>3</sub>), 2.330 (s, 3H, C=O=**CH**<sub>3</sub>), 2.282 (s, 1H, C≡**CH**)

**MS:** 248.4 m/z [M]<sup>+</sup>, 207.3 m/z [C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>4</sub>-1H], 206.3 m/z [M-42]<sup>+</sup>, 151.1 m/z [M-39-C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub>+1H]<sup>+</sup>, 121.2 m/z [M-39-C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>O+2H]<sup>+</sup>

4-(prop-2-yn-1-ylcarbamoyl)phenyl acetate (**4f**)



Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>  
Molecular Weight: 217,22

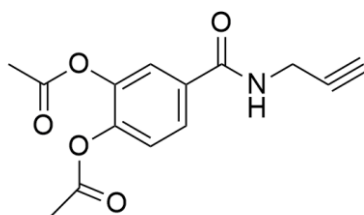
Η σύνθεση της ένωσης **4f** ακολουθεί την παραπάνω γενική μέθοδο. Σε σφαιρική φιάλη διαλύονται 1,6 mmol (318,6 mg) του ενεργοποιημένου 4-υδρόξυ-βενζοϊκού οξέος (**3f**) σε 8 mL διαλύτη THF και στην συνέχεια προστίθενται 1,6 mmol (102,5 μl) προπαργυλαμίνης και 727 μl Et<sub>3</sub>N. Το τελικό προϊόν **4f** παραλαμβάνεται μετά από κατάλληλη επεξεργασία και χρησιμοποιείται στο επόμενο στάδιο έπειτα από καθαρισμό με χρωματογραφική στήλη σε σύστημα διαλυτών PE : EtOAc σε αναλογία 60:40.

Η απόδοση της αντίδρασης υπολογίστηκε 24% (84,1 mg).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO, d<sub>6</sub>) δ (ppm) 10.001 (s, 1H, -**NH**), 8.628 (s, 1H, -**OH**), 7.700 (d, J=6.9 Hz, 2H, 2 x Ar-**H**), 6.778 (d, J=7.2 Hz, 2H, 2 x Ar-**H**), 3.986 (s, 2H, NH-**CH**<sub>2</sub>), 3.071 (s, 1H, C≡**CH**)

**MS:** 205.2 m/z [M-16-4H], 177.2 m/z [C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>3</sub>-1H], 176.2 m/z [C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>2</sub>+2H], 149.1 m/z [M-68], 121.1 m/z [M-98+2H]

#### 4-(prop-2-yn-1-ylcarbamoyl)-1,2-phenylene diacetate (**4g**)



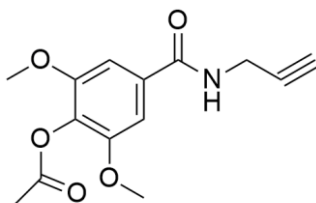
Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>5</sub>  
Molecular Weight: 275,26

Η σύνθεση της ένωσης **4g** ακολουθεί την παραπάνω γενική μέθοδο. Σε σφαιρική φιάλη διαλύονται 2,19 mmol (561,3 mg) του ενεργοποιημένου 3,4-διυδροξυβενζοϊκού οξέος (**3g**) σε 10 mL διαλύτη THF και στην συνέχεια προστίθενται 2,19 mmol (140,3 μl) προπαργυλαμίνης και 996 μl Et<sub>3</sub>N. Το τελικό προϊόν **4g** παραλαμβάνεται μετά από κατάλληλη επεξεργασία και χρησιμοποιείται στο επόμενο στάδιο έπειτα από καθαρισμό με χρωματογραφική στήλη σε σύστημα διαλυτών PE : EtOAc σε αναλογία 50:50.

Η απόδοση της αντίδρασης υπολογίστηκε 39% (233,6 mg).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO, d<sub>6</sub>) δ (ppm) 9.015 (t, J=5.4 Hz, 1H, -NH), 7.803 (dd, J=8.4 Hz, J=2.1 Hz, 1H, Ar-H), 7.758 (d, J=2.1 Hz, 1H, Ar-H), 7.220 (d, J=8.4 Hz, 1H, Ar-H) 4.055 (dd, J=5.7 Hz, J=2.4 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>), 3.135 (t, J=2.4 Hz, 1H, C≡CH), 2.304 (s, 3H, C=O-CH<sub>3</sub>), 2.299 (s, 3H, C=O-CH<sub>3</sub>)

#### 2,6-dimethoxy-4-(prop-2-yn-1-ylcarbamoyl)phenyl acetate (**4h**)



Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub>  
Molecular Weight: 277,27

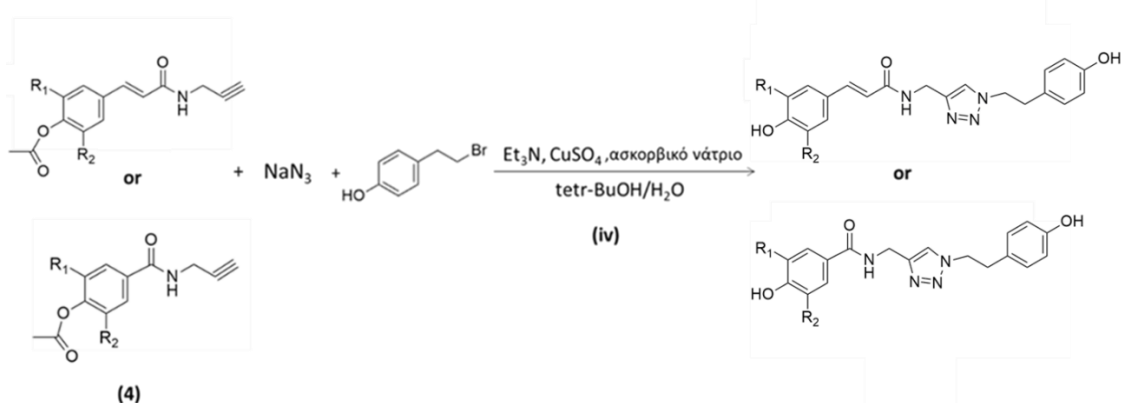
Η σύνθεση της ένωσης **4h** ακολουθεί την παραπάνω γενική μέθοδο. Σε σφαιρική φιάλη διαλύονται 1,26 mmol (326,4 mg) του ενεργοποιημένου συριγγικού οξέος (**3h**) σε 5,7 mL διαλύτη THF και στην συνέχεια προστίθενται 1,26 mmol (80,7 μl) προπαργυλαμίνης και 573 μl Et<sub>3</sub>N. Το τελικό προϊόν **4h** παραλαμβάνεται μετά από κατάλληλη επεξεργασία και χρησιμοποιείται στο επόμενο στάδιο χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

Η απόδοση της αντίδρασης υπολογίστηκε 79% (276,2 mg).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO, d<sub>6</sub>) δ (ppm) 8.976 (t, J=5.7 Hz, 1H, -NH), 7.242 (s, 2H, 2 x Ar-H), 4.084 (dd, J=5.7 Hz, J=2.7 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>), 3.815 (s, 6H, 2 x -OCH<sub>3</sub>), 3.148 (t, J=2.4 Hz, 1H, C≡CH), 2.260 (s, 3H, C=O-CH<sub>3</sub>)

**MS:** 278.3 m/z [M]<sup>+</sup>, 237.3 m/z [C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>3</sub>-1H], 236.3 m/z [C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>2</sub>+2H], 204.2 m/z [M-41-CH<sub>3</sub>O-1H]<sup>+</sup>, 182.2 m/z [M-82-CH<sub>3</sub>+1H]<sup>+</sup>, 181.2 m/z [M-99+2H]<sup>+</sup>, 155.3 m/z [M-CH<sub>3</sub>O-CH<sub>3</sub>O-C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub>-1H]<sup>+</sup>

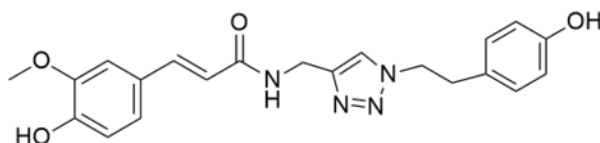
### 3.2.3 Γενική μέθοδος σύνθεσης υβριδικών μορίων φαινολικών οξέων-τριαζολίων με χρήση μικροκυματικής ακτινοβολίας



Κατά το 4<sup>ο</sup> στάδιο της σύνθεσης νέων υβριδικών ενώσεων (iv), σε ειδικό γυάλινο σκεύος quartz προστίθεται ορισμένη ποσότητα αμιδίου **(4)** με αζίδιο του νατρίου, τριαιθυλαμίνη (Et<sub>3</sub>N), ασκορβικό νάτριο, θειικό χαλκό και το επιθυμητό βρωμίδιο σε κατάλληλη αναλογία. Σαν διαλύτης χρησιμοποιείται κατάλληλη ποσότητα tert-BuOH/H<sub>2</sub>O σε αναλογία 1:1. Οι συνθήκες που ορίζονται κατά την ακτινοβολή των μιγμάτων με μικροκυματική ακτινοβολία είναι η παροχή ακτινοβολίας ισχύος E=100W, η εσωτερική θερμοκρασία μίγματος T<sub>1</sub>=125°C και η θερμοκρασία θαλάμου T<sub>2</sub>=130°C. Επιπλέον, ορίζεται ο χρόνος που απαιτείται ώστε οι θερμοκρασίες T<sub>1</sub> και T<sub>2</sub> να φτάσουν τις επιθυμητές τιμές της αντίδρασης ίσος με 12 λεπτά, ο χρόνος της αντίδρασης ίσος με 10 λεπτά και ο χρόνος ψύξης του μίγματος και του θαλάμου ίσος με 10 λεπτά. Μετά το πέρας της αντίδρασης, στο μίγμα προστίθεται μια μικρή ποσότητα νερού προκειμένου να επιτευχθεί ο τερματισμός της αντίδρασης και το σκεύος τοποθετείται σε παγόλουτρο προς καταβύθιση στερεού. Το προϊόν παραλαμβάνεται με διήθηση υπό κενό και εκχύλιση με οργανικό διαλύτη EtOAc και ακολουθεί εξάτμιση του διαλύτη σε περιστροφικό εξατμιστήρα και ξήρανση σε αντλία υψηλού κενού, ενώ για τον καθαρισμό του πραγματοποιείται χρωματογραφική στήλη με silica gel σε σύστημα διαλυτών πετρελαϊκού PE : EtOAc κατάλληλης αναλογίας, εάν αυτός κριθεί απαραίτητος μετά τον έλεγχο καθαρότητας με φασματοσκοπία NMR.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι, με εξαίρεση τις αντιδράσεις των αμιδίων **4d** και **4h**, σε όλες τις άλλες περιπτώσεις παραλήφθησαν τελικά προϊόντα στην απακετυλιωμένη τους μορφή (δηλαδή κατά τη διάρκεια της αντίδρασης σχηματισμού του τριαζολίου πραγματοποιείται και απομάκρυνση της ακετυλο ομάδας).

(E)-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-N-((1-(4-hydroxyphenethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)acrylamide (**6a**)



(E)-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-N-((1-(4-hydroxyphenethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)acrylamide

Chemical Formula: C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

Molecular Weight: 394,42

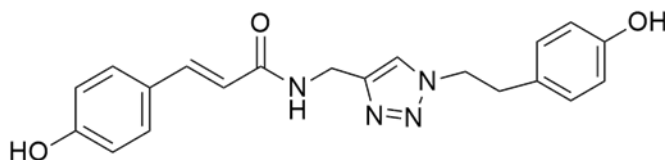
Στο σκεύος quartz προστίθενται 0,29 mmol (80 mg) αμιδίου του ακετυλιωμένου φερουλικού οξέος (**4a**) με 0,29 mmol (19 mg) αζιδίου του νατρίου, 0,29 mmol (40,8 μl) Et<sub>3</sub>N, 0,059 mmol (11,6 mg) ασκορβικού νατρίου, 0,06 mmol (9,4 mg) θεικού χαλκού και 0,29 mmol (58,9 mg) βρωμιδίου. Έπειτα, προστίθενται περίπου 4 mL διαλύτη και το μίγμα οδηγείται για ακτινοβόληση με μικροκυματική ακτινοβολία. Το προϊόν (**6a**) παραλαμβάνεται μετά από κατάλληλη επεξεργασία και καθαρισμό με βοήθεια χρωματογραφικής στήλης σε σύστημα διαλυτών PE : EtOAc σε αναλογία 50:50 σε μορφή στερεού.

Η απόδοση της αντίδρασης υπολογίστηκε 70% (78,9 mg).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO, d<sub>6</sub>) δ (ppm) 9.424 (s, 1H, -OH), 9.2226 (s, 1H, -OH), 8.408 (t, J=6.9 Hz, 1H, -NH), 7.892 (s, 1H, N-CH=C-), 7.354 (d, J=15.6 Hz, 1H, CH=CH), 7.117 (s, 1H, Ar-H), 6.989 (d, J=7.8 Hz, 3H, 3 x Ar-H), 6.790 (d, J=8.1 Hz, 1H, Ar-H), 6.656 (d, J=7.5 Hz, 2H, 2 x Ar-H), 6.477 (d, J=15.6 Hz, 1H, CH=CH), 4.490 (t, J=7.5 Hz, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 4.389 (d, J=5.4 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>), 3.798 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 2.999 (t, J=7.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)

MS: 395.4 m/z [M]<sup>+</sup>, 177.3 m/z [M-C<sub>11</sub>H<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O], 145.2 m/z [M-C<sub>11</sub>H<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O-CH<sub>3</sub>O-1H]

(E)-N-((1-(4-hydroxyphenethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-3-(4-hydroxyphenyl)acrylamide (**6b**)



(E)-N-((1-(4-hydroxyphenethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-3-(4-hydroxyphenyl)acrylamide

Chemical Formula: C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

Molecular Weight: 364,40

Στο σκεύος quartz προστίθενται 0,49 mmol (118,1 mg) αμιδίου του p-ακετυλόξυκινναμικού οξέος (**4b**) με 0,49 mmol (31,5 mg) αζιδίου του νατρίου, 0,49 mmol (67,6 μl) Et<sub>3</sub>N, 0,10 mmol (19,2 mg) ασκορβικού νατρίου, 0,10 mmol (15,5 mg)

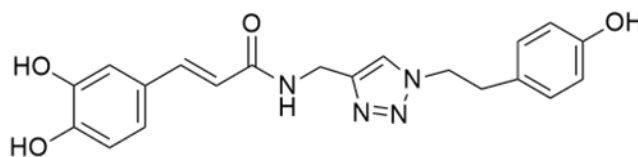
θεικού χαλκού και 0,49 mmol (97,5 mg) βρωμιδίου. Έπειτα, προστίθενται περίπου 5 mL διαλύτη και το μίγμα οδηγείται για ακτινοβόληση με μικροκυματική ακτινοβολία. Το προϊόν **(6b)** παραλαμβάνεται μετά από κατάλληλη επεξεργασία και καθαρισμό με βοήθεια χρωματογραφικής στήλης σε σύστημα διαλυτών PE : EtOAc σε αναλογία 30:70 σε μορφή στερεού.

Η απόδοση της αντίδρασης υπολογίστηκε 59% (104,8 mg).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO, *d*<sub>6</sub>) δ (ppm) 8.444 (t, *J*=5.4 Hz, 1H, -NH), 7.855 (s, 1H, N-CH=C-), 7.392-7.324 (m, 2H, Ar-H, CH=CH), 6.976 (dd, *J*=8.4 Hz, *J*=3 Hz, 3H, 3 x Ar-H), 6.787 (d, *J*=8.7 Hz, 1H, Ar-H), 6.651 (d, *J*=8.4 Hz, 3H, 3 x Ar-H), 6.429 (d, *J*=15.9 Hz, 1H, CH=CH), 4.481 (t, *J*=6.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 4.387 (d, *J*=5.4 Hz, 1H, NH-CH<sub>2</sub>), 3.001 (t, *J*=7.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)

**MS:** 365.4 m/z [M]<sup>+</sup>, 219.4 m/z [C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub>O+2H], 147.2 m/z [M- C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub>O], 121.2 m/z [M-245+1H]<sup>+</sup>

(E)-4-(3,4-dihydroxyphenyl)-N-((1-(4-hydroxyphenethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)acrylamide **(6c)**



(E)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-N-((1-(4-hydroxyphenethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)acrylamide

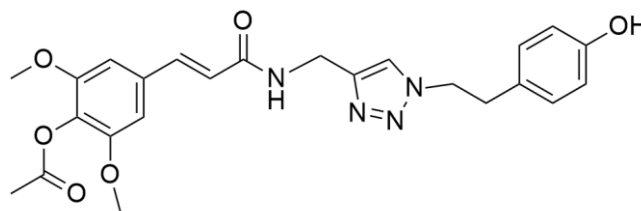
Chemical Formula: C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

Molecular Weight: 380,40

Στο σκεύος quartz προστίθενται 0,22 mmol (67,2 mg) αμιδίου του ακετυλιωμένου καφεϊκού οξέος **(4c)** με 0,22 mmol (14,5 mg) αζιδίου του νατρίου, 0,22 mmol (31,1 μl) Et<sub>3</sub>N, 0,05 mmol (8,8 mg) ασκορβικού νατρίου, 0,05 mmol (7,1 mg) θεικού χαλκού και 0,22 mmol (44,8 mg) βρωμιδίου. Έπειτα, προστίθενται περίπου 3 mL διαλύτη και το μίγμα οδηγείται για ακτινοβόληση με μικροκυματική ακτινοβολία. Το προϊόν **(6c)** παραλαμβάνεται μετά από κατάλληλη επεξεργασία όμως, παρόλο που από την φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητισμού (NMR) προέκυψε ότι δεν είναι καθαρό, δεν οδηγείται σε περαιτέρω καθαρισμό λόγω της πολύ μικρής ποσότητας του.

Η απόδοση της αντίδρασης υπολογίστηκε ίση με 40% (33,6 mg).

(E)-4-(3-(((1-(4-hydroxyphenethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)amino)-3-oxoprop-1-en-1-yl)-2,6-dimethoxyphenyl acetate (**5d**)



Chemical Formula: C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>

Molecular Weight: 466,49

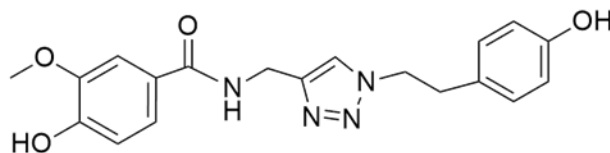
Στο σκεύος quartz προστίθενται 0,50 mmol (150 mg) αμιδίου του ακετυλιωμένου σιναπτικού οξέος (**4d**) με 0,50 mmol (32,2 mg) αζιδίου του νατρίου, 0,50 mmol (69  $\mu$ l) Et<sub>3</sub>N, 0,10 mmol (19,6 mg) ασκορβικού νατρίου, 0,10 mmol (15,8 mg) θεικού χαλκού και 0,50 mmol (99,5 mg) βρωμιδίου. Έπειτα, προστίθενται περίπου 4 mL διαλύτη και το μίγμα οδηγείται για ακτινοβόληση με μικροκυματική ακτινοβολία. Ένα μέρος του προϊόντος εκχυλίζεται με οργανικό διαλύτη EtOAc και το υπόλοιπο οδηγείται για διήθηση υπό κενό λόγω καταβύθισης στερεού έπειτα από προσθήκη Et<sub>2</sub>O. Καθώς από την φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητισμού (NMR) προέκυψε ότι το προϊόν από την εκχύλιση με EtOAc δεν ήταν πολύ καθαρό, σ' αυτό προστίθεται μικρή ποσότητα Et<sub>2</sub>O και έπειτα από καταβύθιση στερεού το διάλυμα οδηγείται για διήθηση υπό κενό. Τελικά, το προϊόν (**5d**) παραλαμβάνεται σε μορφή στερεού και οδηγείται στο επόμενο στάδιο χωρίς περαιτέρω καθαρισμό.

Η απόδοση της αντίδρασης υπολογίστηκε 60% (139,8 mg).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO, d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) 9.235 (s, 1H, -OH), 7.893 (s, 1H, N-CH=C-), 6.987-6.846 (m, 5H, CH=CH, 4 x Ar-H), 6.697-6.642 (m, 3H, CH=CH, 2 x Ar-H), 4.440 (d, J=27.6 Hz, 4H, NH-CH<sub>2</sub>, N-CH<sub>2</sub>), 3.788 (s, 6H, 2 x -OCH<sub>3</sub>), 3.007 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.246 (s, 2H, C=O-CH<sub>3</sub>)

**MS:** 468.4 m/z [M+1H]<sup>+</sup>, 467.4 m/z [M]<sup>+</sup>, 426.4 m/z [C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>+3H], 425.3 m/z [C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>+3H], 208.3 m/z [M-258], 207.2 m/z [M-258-1H], 175.2 m/z [M-258-CH<sub>3</sub>O-2H], 121.2 m/z [M-345]

4-hydroxy-N-((1-(4-hydroxyphenethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-3-methoxybenzamide (**6e**)



4-hydroxy-N-((1-(4-hydroxyphenethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-3-methoxybenzamide

Chemical Formula: C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

Molecular Weight: 368,39

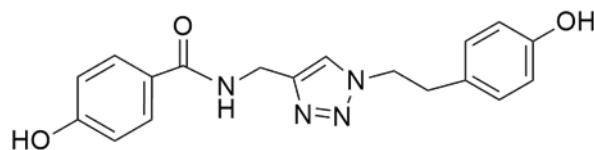
Στο σκεύος quartz προστίθενται 0,62 mmol (152 mg) αμιδίου του ακετυλιωμένου βανιλικού οξέος (**4e**) με 0,62 mmol (40 mg) αζιδίου του νατρίου, 0,62 mmol (85,7 μl) Et<sub>3</sub>N, 0,12 mmol (24,4 mg) ασκορβικού νατρίου, 0,12 mmol (19,63 mg) θειικού χαλκού και 0,62 mmol (123,6 mg) βρωμιδίου. Έπειτα, προστίθενται περίπου 4 mL διαλύτη και το μίγμα οδηγείται για ακτινοβόληση με μικροκυματική ακτινοβολία. Το μίγμα της αντίδρασης χρειάστηκε εκχύλιση με δύο διαφορετικούς οργανικούς διαλύτες, μία με EtOAc και μία με DCM. Το προϊόν (**6e**) παραλαμβάνεται ξεχωριστά από κάθε εκχύλιση και υπόκειται σε καθαρισμό με βοήθεια χρωματογραφικής στήλης σε σύστημα διαλυτών PE : EtOAc σε αναλογία 30:70 σε μορφή στερεού.

Η απόδοση της αντίδρασης υπολογίστηκε 33% (74,6 mg).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO, d<sub>6</sub>) δ (ppm) 9.534 (s, 1H, -OH), 9.218 (s, 1H, -OH), 8.774 (t, J=6.6 Hz, 1H, -NH), 7.880 (s, 1H, N-CH=C-), 7.456 (s, 1H, Ar-H), 7.360 (d, J=8.4 Hz, 1H, Ar-H), 6.980 (d, J=7.5 Hz, 2H, 2 x Ar-H), 6.797 (d, J=8.1 Hz, 1H, Ar-H), 6.639 (d, J=8.1 Hz, 2H 2 x Ar-H), 4.453 (s, 4H, NH-CH<sub>2</sub>, N-CH<sub>2</sub>), 3.803 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 2.998 (t, J=7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)

**MS:** 369.2 m/z [M]<sup>+</sup>, 219.3 m/z [C<sub>11</sub>H<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O+2H], 151.2 m/z [M-C<sub>11</sub>H<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O], 121.2 m/z [M- C<sub>11</sub>H<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O-CH<sub>3</sub>O]

4-hydroxy-N-((1-(4-hydroxyphenethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)benzamide (**6f**)



4-hydroxy-N-((1-(4-hydroxyphenethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)benzamide

Chemical Formula: C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

Molecular Weight: 338,36

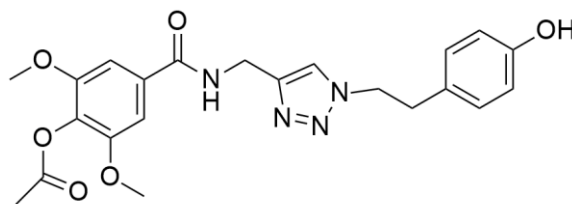


Στο σκεύος quartz προστίθενται 0,11 mmol (52,5 mg) αμιδίου του 4-ακετυλόξυβενζοϊκού οξέος (**4f**) με 0,11 mmol (7,3 mg) αζιδίου του νατρίου, 0,11 mmol (15,7 μl) Et<sub>3</sub>N, 0,02 mmol (4,5 mg) ασκορβικού νατρίου, 0,02 mmol (3,6 mg) θεικού χαλκού και 0,11 mmol (22,6 mg) βρωμιδίου. Έπειτα, προστίθενται περίπου 3 mL διαλύτη και το μίγμα οδηγείται για ακτινοβόληση με μικροκυματική ακτινοβολία. Το προϊόν (**6f**) παραλαμβάνεται μετά από κατάλληλη επεξεργασία και καθαρισμό με βοήθεια χρωματογραφικής στήλης σε σύστημα διαλυτών PE : EtOAc σε αναλογία 30:70 σε μορφή στερεού.

Η απόδοση της αντίδρασης υπολογίστηκε 85% (31,8 mg).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO, d<sub>6</sub>) δ (ppm) 9.968 (s, 1H, -OH), 9.227 (s, 1H, -OH), 8.724 (t, J=5.7 Hz, 1H, -NH), 7.866 (s, 1H, N-CH=C-), 7.732 (d, J=8.7 Hz, 2H, 2 x Ar-H), 6.972 (d, J=8.4 Hz, 2H, 2 x Ar-H), 6.785 (d, J=8.1 Hz, 2H, 2 x Ar-H), 6.642 (d, J=8.4 Hz, 2H, 2 x Ar-H), 4.474-4.378 (m, 4H, NH-CH<sub>2</sub>, N-CH<sub>2</sub>), 2.991 (t, J=7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)

4-(((1-(4-hydroxyphenethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)carbamoyl)-2,6-dimethoxyphenyl acetate (**5h**)



Chemical Formula: C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>  
Molecular Weight: 440,45

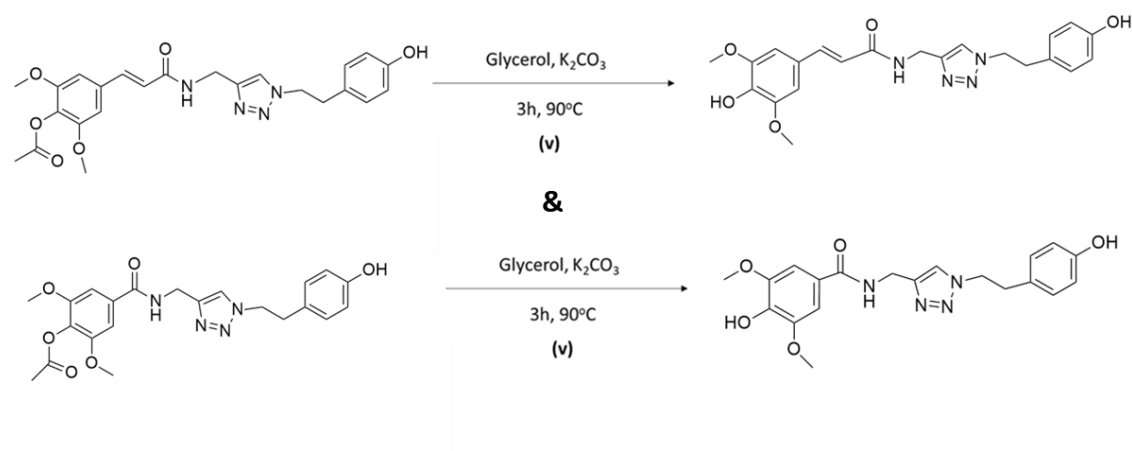
Στο σκεύος quartz προστίθενται 0,70 mmol (195,2 mg) αμιδίου του ακετυλιωμένου συριγγικού οξέος (**4h**) με 0,70 mmol (45,77 mg) αζιδίου του νατρίου, 0,70 mmol (98,1 μl) Et<sub>3</sub>N, 0,14 mmol (27,9 mg) ασκορβικού νατρίου, 0,14 mmol (22,47 mg) θεικού χαλκού και 0,70 mmol (141,55 mg) βρωμιδίου. Έπειτα, προστίθενται περίπου 5 mL διαλύτη και το μίγμα οδηγείται για ακτινοβόληση με μικροκυματική ακτινοβολία. Το προϊόν (**5h**) παραλαμβάνεται μετά από κατάλληλη επεξεργασία και οδηγείται στο επόμενο στάδιο έπειτα από καθαρισμό με βοήθεια χρωματογραφικής στήλης σε σύστημα διαλυτών PE : EtOAc σε αναλογία 50:50.

Η απόδοση της αντίδρασης υπολογίστηκε 80% (247,8 mg).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO, d<sub>6</sub>) δ (ppm) 9.215 (s, 1H, -NH), 7.913 (s, 1H, N-CH=C-), 7.265 (s, 1H, Ar-H), 7.212 (s, 1H, Ar-H), 6.974 (d, J=9 Hz, 2H, 2 x Ar-H), 6.638 (d, J=9 Hz, 2H, 2 x Ar-H), 4.481 (t, J=5.7 Hz, 4H, NH-CH<sub>2</sub>, N-CH<sub>2</sub>), 3.806 (s, 6H, 2 x -OCH<sub>3</sub>), 3.005 (t, J=6.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.258 (s, 3H, C=O-CH<sub>3</sub>)

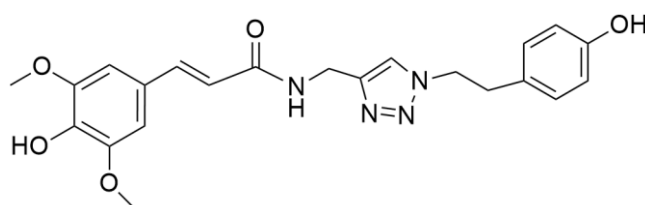
**MS:** 442.3 m/z [M+1H]<sup>+</sup>, 441.4 m/z [M]<sup>+</sup>, 399.6 m/z [M-CH<sub>3</sub>O-CH<sub>3</sub>+4H]<sup>+</sup>, 181.2 m/z [M-CH<sub>3</sub>-245+1H]

### 3.2.4 Γενική μέθοδος σύνθεσης αποπροστατευμένων υβριδικών μορίων φαινολικών οξέων-τριαζολίων



Κατά το 5<sup>ο</sup> και τελευταίο στάδιο σύνθεσης νέων υβριδικών ενώσεων (v), πραγματοποιείται μία αντίδραση αποπροστασίας κατά την οποία η ακετυλο-ομάδα που δημιουργήθηκε στο 1<sup>ο</sup> στάδιο σύνθεσης μετατρέπεται και πάλι σε ομάδα υδροξυλίου -OH. Σε σφαιρική φιάλη των 25 mL διαλύεται όλη η ποσότητα των προστατευμένων υβριδικών μορίων του ακετυλιωμένου σιναπτικού οξέος και του ακετυλιωμένου συρυγγικού οξέος με την απαιτούμενη ποσότητα γλυκερόλης και στην συνέχεια προστίθεται κατάλληλη ποσότητα ανθρακικού καλίου K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται υπό ανάδευση σε ξηρές συνθήκες για 3 ώρες στους 90°C. Η πορεία της αντίδρασης παρακολουθείται με την βοήθεια χρωματογραφίας λεπτής στιβάδας (TLC) σε σύστημα διαλυτών PE : EtOAc 1:9. Μετά το πέρας της αντίδρασης, ακολουθεί εκχύλιση του μίγματος με οργανικό διαλύτη EtOAc, ώστε να συλλεχθεί η οργανική φάση, η οποία ξηραίνεται με Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και έπειτα οδηγείται για εξάτμιση στον περιστροφικό εξατμιστήρα υπό ελαττωμένη πίεση και ξήρανση σε αντλία υψηλού κενού. Το τελικό προϊόν (6) παραλαμβάνεται σε μορφή ελαίου.

(E)-3-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-N-((1-(4-hydroxyphenethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-3,5-dimethoxybenzamide (**6d**)



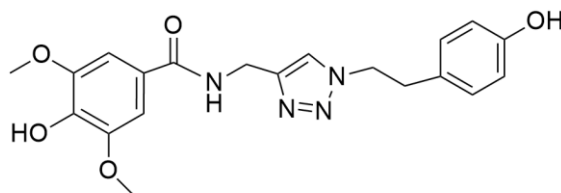
Chemical Formula: C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>  
Molecular Weight: 424,45

Η σύνθεση της ένωσης **6d** ακολουθεί την παραπάνω γενική μέθοδο. Σε σφαιρική φιάλη διαλύονται 0,14 mmol (66,9 mg) της προστατευμένης ένωσης με 0,72 g γλυκερόλης και στην συνέχεια προστίθενται 0,18 mmol (24,8 mg) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Το τελικό προϊόν **6d** παραλαμβάνεται μετά από κατάλληλη επεξεργασία.

Η απόδοση της αντίδρασης υπολογίστηκε 90% (53,5 mg).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO, d<sub>6</sub>) δ (ppm) 9.226 (s, 1H, -OH), 8.793 (s, 1H, -OH), 8.389 (t, J=5.7 Hz, 1H, -NH), 7.889 (s, 1H, N-CH=C-), 7.355 (d, J=15.3 Hz, 1H, CH=CH), 6.973 (d, J=7.5 Hz, 2H, 2 x Ar-H), 6.846 (s, 2H, 2 x Ar-H), 6.655 (d, J=8.1 Hz, 2H, 2 x Ar-H), 6.516 (d, J=15.3 Hz, 1H, CH=CH), 3.787 (s, 6H, 2 x -OCH<sub>3</sub>), 3.026 (t, J=7.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)

4-hydroxy-N-((1-(4-hydroxyphenethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)acrylamide (**6h**)



Chemical Formula: C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>  
Molecular Weight: 398,41

Η σύνθεση της ένωσης **6h** ακολουθεί την παραπάνω γενική μέθοδο. Σε σφαιρική φιάλη διαλύονται 0,39 mmol (170 mg) της προστατευμένης ένωσης με 1,93 g γλυκερόλης και στην συνέχεια προστίθενται 0,48 mmol (66,7 mg) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Το τελικό προϊόν **6h** παραλαμβάνεται μετά από κατάλληλη επεξεργασία.

Η απόδοση της αντίδρασης υπολογίστηκε 90% (140,3 mg).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO, d<sub>6</sub>) δ (ppm) 9.218 (s, 1H, -OH), 8.890 (brs, 1H, -OH), 8.832 (t, J=5.7 Hz, 1H, -NH), 7.889 (s, 1H, N-CH=C-), 7.211 (s, 2H, 2 x Ar-H), 6.981 (d, J=8.4 Hz, 2H, 2 x Ar-H), 6.642 (d, J=8.4 Hz, 2H, 2 x Ar-H), 4.504-4.440 (m, 4H, NH-CH<sub>2</sub>, N-CH<sub>2</sub>), 3.794 (s, 6H, 2 x -OCH<sub>3</sub>), 3.001 (t, J=7.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)

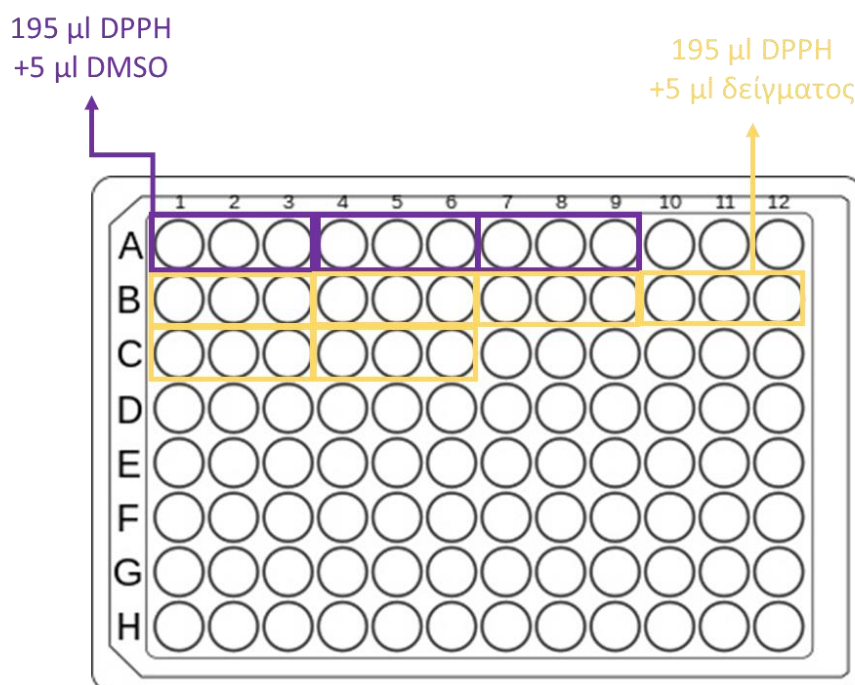
### 3.3 Προσδιορισμός Αντιοξειδωτικής Δράσης

#### 3.3.1 Μέθοδος DPPH

Αρχικά, παρασκευάστηκε το διάλυμα DPPH προσθέτοντας σε μια ογκομετρική φιάλη των 100 mL 2,5 mg ουσίας (συγκέντρωση 63 mM) και καθαρή αιθανόλη μέχρι τη χαραγή. Η φιάλη καλύφθηκε με αλουμινόχαρτο, ώστε να προστατεύεται το DPPH από την έκθεση στο φως και αφέθηκε σε σκιερό μέρος υπό ανάδευση για περίπου 30 min.

Έπειτα, παρασκευάστηκαν τα διαλύματα των δειγμάτων προς εξέταση σε διαλύτη διμεθυλοσουλφοξείδιο (DMSO) προς τελική συγκέντρωση των δειγμάτων μέσα στο τρυβλίο ειδικής πλάκας ίση με 100  $\mu$ M.

Τα δείγματα προς μέτρηση και το διάλυμα DPPH τοποθετήθηκαν στα τρυβλία ειδικής πλάκας (microplates) με τον ακόλουθο τρόπο:



*Εικόνα 64: Προετοιμασία δειγμάτων στο microplate για την μέθοδο DPPH.*

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

Αφού πληρώθηκαν όλα τα απαιτούμενα τρυβλία, η πλάκα καλύφθηκε με αλουμινόχαρτο και τοποθετήθηκε σε σκιερό μέρος για 20 min, Ακολούθησε η φωτομέτρηση των δειγμάτων σε φασματοφωτόμετρο UV - Vis, ώστε να υπολογιστεί η απορρόφησή τους στα 517 nm στα 20 min και στα 60 min.

### 3.3.2 Μέθοδος AAPH

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

#### ➤ Buffer 1: Phosphate (pH=7,4)

Αρχικά, παρασκευάστηκε ένα υδατικό διάλυμα  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  συγκέντρωσης  $C=0,0123$  M ( $M_r=136,086$  g/mol), διαλύοντας 0.2009 g άλατος σε 120 mL απεσταγμένου νερού, καθώς και ένα υδατικό διάλυμα  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  συγκέντρωσης  $C=0,0377$  M ( $M_r=174.176$  g/mol), διαλύοντας 0,7880 g άλατος σε 120 mL απεσταγμένου νερού. Τα δύο διαλύματα αναμίχθηκαν σε ποτήρι ζέσεως και το pH του διαλύματος ρυθμίστηκε στα 7,4, προσθέτοντας 5 mL διαλύματος HCl 1 M. Τέλος, στο διάλυμα των δύο αλάτων και του HCl προστέθηκε απεσταγμένο νερό, μέχρι τελικού όγκου 300 mL κι έπειτα τοποθετήθηκε σε επωαστήρα (incubator), ώστε να διατηρείται σε θερμοκρασία 37°C.

#### ➤ Buffer 2: Borate (pH=9)

Αρχικά, παρασκευάστηκε ένα υδατικό διάλυμα βορικού οξέος συγκέντρωσης  $C=50$  mM ( $M_r=61,83$  g/mol), διαλύοντας 0,3092 g οξέος σε 50 mL απεσταγμένου νερού. Το pH του διαλύματος που προέκυψε ρυθμίστηκε ίσο με 9, προσθέτοντας 5 mL διαλύματος HCl 1 M. Τέλος, στο διάλυμα του βορικού οξέος και του HCl προστέθηκε απεσταγμένο νερό, μέχρι τα 100 mL τελικό όγκο.

#### ➤ Διάλυμα λινολεϊκού οξέος

Ποσότητα 0,275 g tween 20 διαλύθηκε σε 5 mL διαλύματος borate. Στη συνέχεια, σε 2,5 mL από το διάλυμα του tween 20 προστέθηκαν 0,125 mL λινολεϊκού οξέος, κατάλληλη ποσότητα διαλύματος NaOH 1M, υπό ανάδευση, έως ότου σχηματιστεί το άλας και το διάλυμα να γίνει διαυγές, και borate buffer, μέχρι τα 25 mL τελικό όγκο.

#### ➤ Blank

Ακολουθήθηκε η ίδια διαδικασία παρασκευής με αυτή του διαλύματος λινολεϊκού οξέος, χρησιμοποιώντας για το διάλυμα NaOH 1M την ποσότητα που σημειώθηκε, με μόνη διαφορά την απουσία λινολεϊκού οξέος, δηλαδή τα 0,125 mL λινολεϊκού οξέος δεν προστέθηκαν.

#### ➤ AAPH

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

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

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

Επιπλέον, έγινε με αντίστοιχο τρόπο η μέτρηση ενός δείγματος Trolox, το οποίο αποτελεί ένα γνωστό φυσικό αντιοξειδωτικό, με σκοπό την σύγκριση της αντιοξειδωτικής δράσης των νέων υβριδικών μορίων με αυτό.

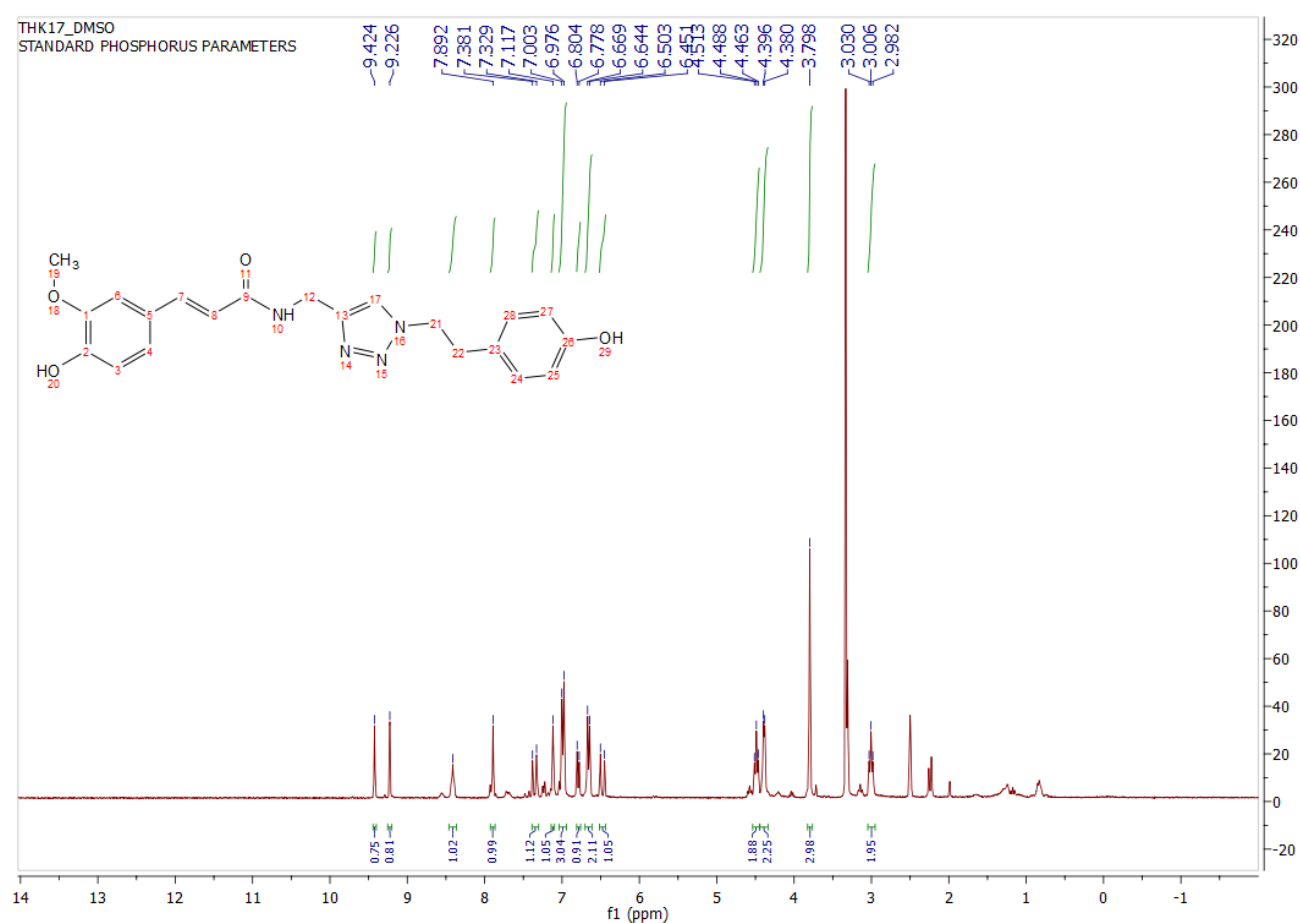
## 4 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ - ΣΥΖΗΤΗΣΗ

### 4.1 Ταυτοποίηση ενώσεων

Όπως παρουσιάστηκε στις παραγράφους 3.2.3 και 3.2.4 του πειραματικού μέρους της εργασίας, συντέθηκαν τα υβριδικά μόρια 7 διαφορετικών φαινολικών οξέων με τριαζόλια με χρήση μικροκυματικής ακτινοβολίας, με τη δομή τους να επιβεβαιώνεται μέσω φασμάτων  $^1\text{H}$  NMR και MS. Ακολουθεί η ανάλυση των φασμάτων  $^1\text{H}$  NMR και MS για μερικές από αυτές τις ενώσεις.

#### 4.1.1 Ανάλυση φάσματος $^1\text{H}$ NMR

Στην παρακάτω εικόνα παρουσιάζεται το φάσμα  $\text{H}^1$  NMR της ένωσης **6a**.



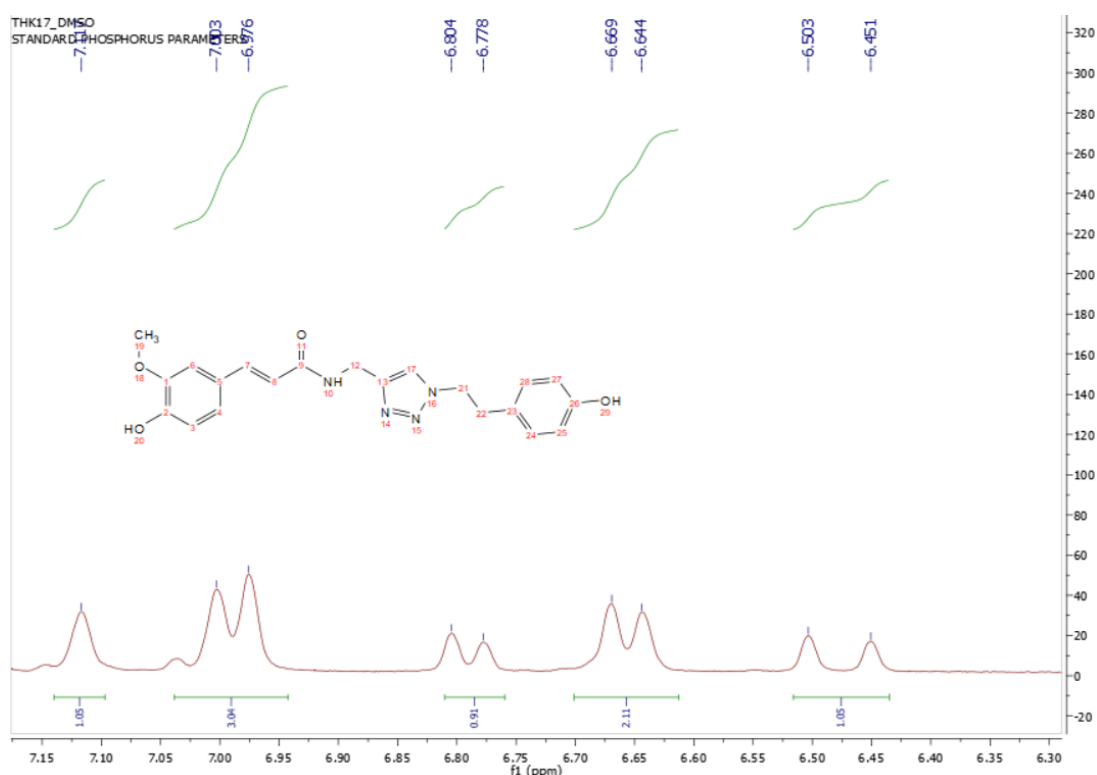
*Εικόνα 65: Φάσμα  $\text{H}^1$  NMR της ένωσης **6a**.*

Στα χαμηλά πεδία του φάσματος, τα πιο αποπροστατευμένα πρωτόνια εμφανίζονται με τρεις κορυφές, οι οποίες ολοκληρώνουν για ένα πρωτόνιο η καθεμιά. Πιο συγκεκριμένα, στα 9.424 ppm και στα 9.226 ppm απορροφούν τα πρωτόνια των υδροξυλομάδων των αρωματικών δακτυλίων και δίνουν το καθένα από μια απλή κορυφή, ενώ στα 8.408 ppm απορροφά το πρωτόνιο το



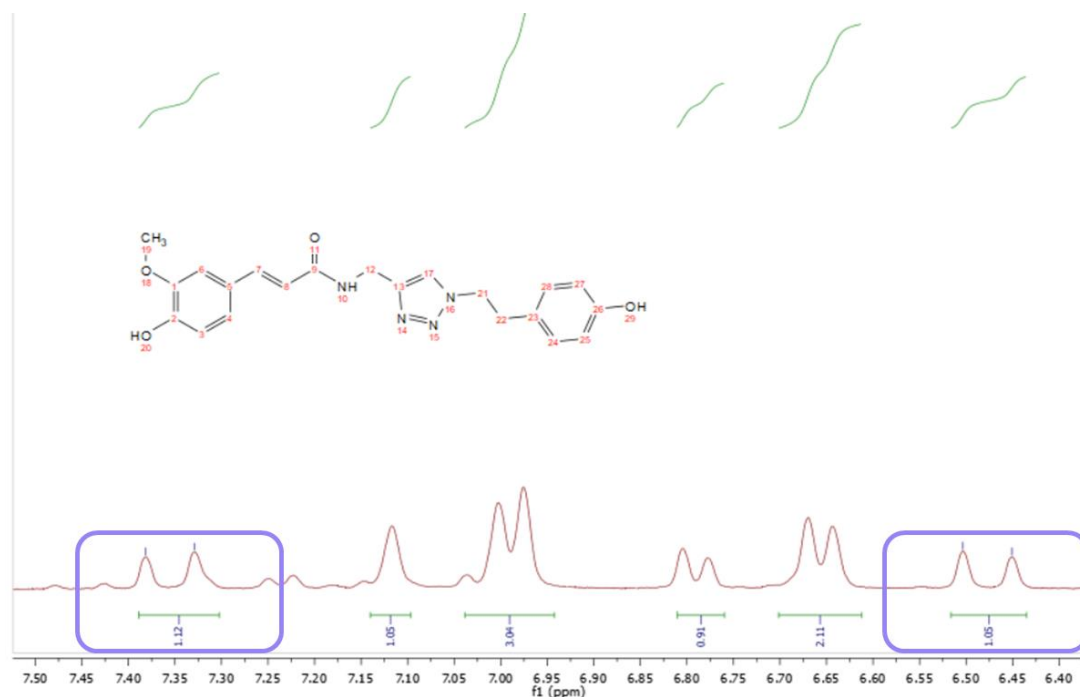
οποίο είναι ενωμένο με το άζωτο του αμιδικού δεσμού και εμφανίζεται στο φάσμα με μια τριπλή κορυφή.

Στην συνέχεια, στα 7.892 ppm εμφανίζεται μια απλή κορυφή, η οποία ολοκληρώνει για ένα πρωτόνιο και αντιστοιχεί στο πρωτόνιο του άνθρακα του τριαζολίου, η οποία είναι καθοριστική για την επαλήθευση της σύνθεσης του τριαζολίου. Έπειτα, στο εύρος χημικών μετατοπίσεων από 7.117 ppm έως 6.656 ppm εμφανίζονται όλα τα αρωματικά πρωτόνια της ένωσης με τέσσερις κορυφές, μια απλή και τρεις διπλές, οι οποίες ολοκληρώνουν συνολικά για επτά πρωτόνια.



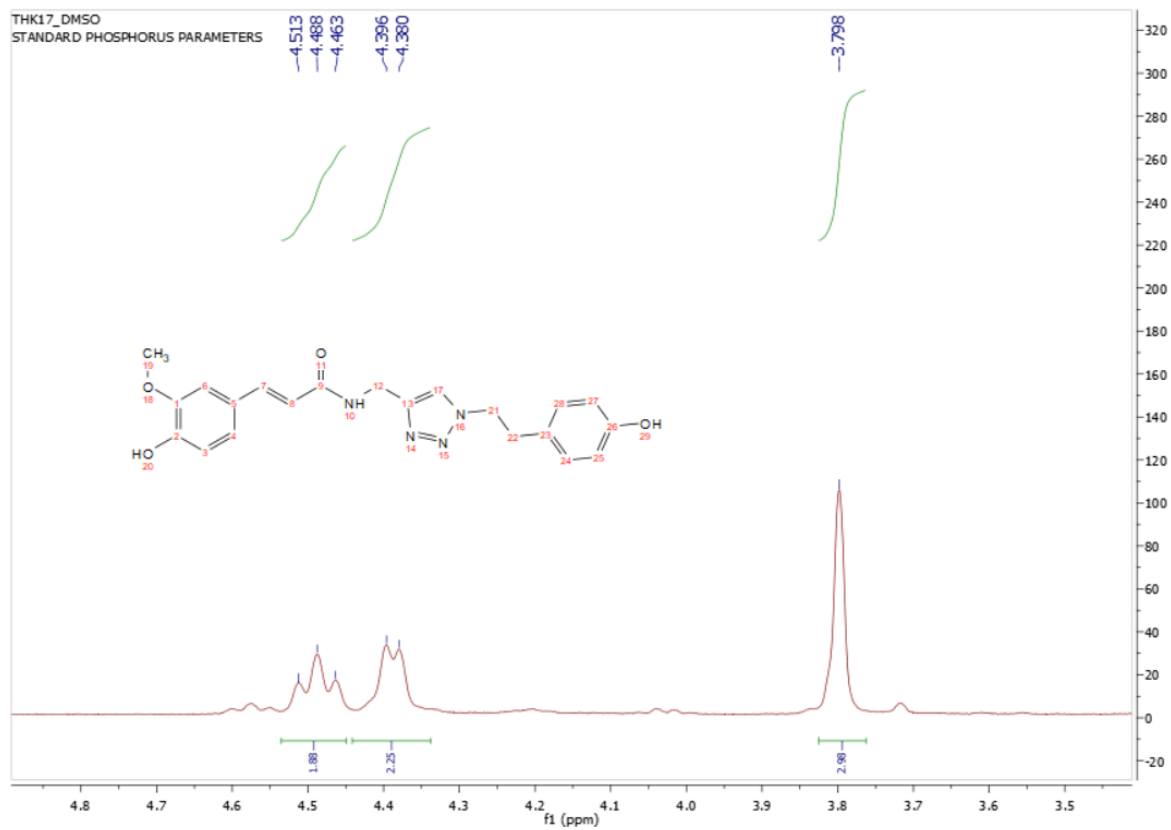
**Εικόνα 66:** Περιοχή αρωματικών πρωτονίων της ένωσης **6a**.

Επιπλέον, στα 7.354 ppm και στα 6.477 ppm εμφανίζονται δύο κορυφές, που ολοκληρώνουν για ένα πρωτόνιο η κάθε μία και οι οποίες αποδίδονται στα πρωτόνια των ανθράκων που είναι συνδεδεμένα με διπλό δεσμό, καθώς και οι δύο κορυφές παρουσιάζουν μία σταθερά σύζευξης  $J=15.6$  Hz, η οποία επιβεβαιώνει την ύπαρξη του διπλού δεσμού και μάλιστα trans γεωμετρίας. Αναλυτικότερα, στα 7.354 ppm παρατηρείται μία διπλή κορυφή, η οποία αποδίδεται στο πρωτόνιο του άνθρακα του διπλού δεσμού, που είναι συνδεδεμένος με τον αρωματικό δακτύλιο και στα 6.477 ppm εμφανίζεται μία ακόμα διπλή κορυφή, η οποία αποδίδεται στο πρωτόνιο του άλλου άνθρακα του διπλού δεσμού.



*Εικόνα 67: Κορυφές trans γεωμετρίας πρωτονίων της ένωσης 6a.*

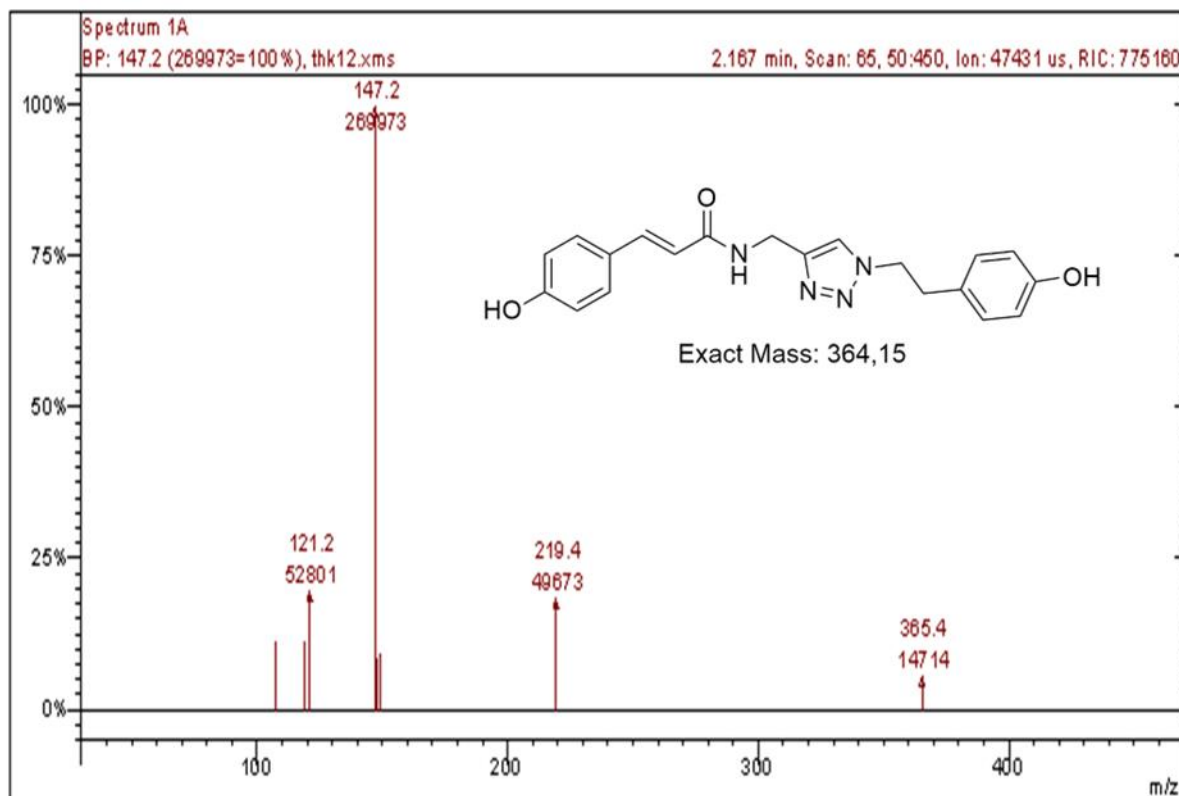
Στην συνέχεια, μεταξύ 4.5 και 3.7 ppm εμφανίζονται τα πρωτόνια των οξυγονομένων ανθράκων. Στα 4.490 ppm απορροφά το μεθυλένιο που είναι συνδεδεμένο με το άζωτο του τριαζολίου και εμφανίζεται με μία τριπλή κορυφή που ολοκληρώνει για δύο πρωτόνια. Στα 4.389 ppm εμφανίζεται μία διπλή κορυφή η οποία ολοκληρώνει για δύο πρωτόνια και αποδίδεται στο μεθυλένιο που συνδέει τον δακτύλιο του τριαζολίου με το αμίδιο (NH-CH<sub>2</sub>-). Εδώ, τα δύο πρωτόνια αυτά δεν είναι χημικά ισοδύναμα, καθώς το περιβάλλον του καθενός είναι πολύ διαφορετικό, με αποτέλεσμα να αλληλεπιδρούν μεταξύ τους. Επίσης, στα 3.798 ppm υπάρχει μια απλή κορυφή που ολοκληρώνει για τρία πρωτόνια και αποδίδεται στην μεθόξυ ομάδα του αρωματικού δακτυλίου του φερουλικού οξέος. Τέλος, τα πιο προστατευμένα πρωτόνια εμφανίζονται στα 2.999 ppm με μία τριπλή κορυφή που ολοκληρώνει για δύο πρωτόνια και αντιστοιχεί στα πρωτόνια των ανθράκων της θέσης 22 της ένωσης.



*Εικόνα 68: Οξυγονωμένα πρωτόνια της ένωσης 6a.*

### 4.1.2 Ανάλυση φάσματος MS

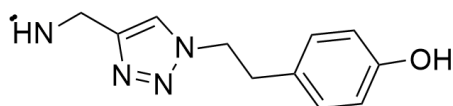
Στην παρακάτω εικόνα παρουσιάζεται το φάσμα MS της ένωσης **6b**.



*Εικόνα 69: Φάσμα MS της ένωσης 6b.*

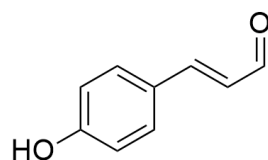
Στο φάσμα παρατηρείται μία κορυφή σε λόγο μάζας προς φορτίο 365.4 m/z με ένταση 5%, η οποία αντιστοιχεί στο μοριακό ιόν  $M^+$  της ένωσης.

Η επόμενη κορυφή που εμφανίζεται στα 219.4 m/z με ένταση 17.5% αντιστοιχεί στο θραύσμα  $[C_{11}H_{13}N_4O+2H]$ , δηλαδή:



Chemical Formula:  $C_{11}H_{13}N_4O$   
Exact Mass: 217,11

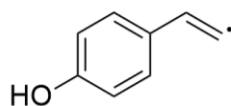
Στα 147.2 m/z εμφανίζεται μία κορυφή με ένταση 100% η οποία αποτελεί το ιόν βάσης  $I^+$  και αντιστοιχεί στο θραύσμα  $[M- C_{11}H_{13}N_4O]$ :



Chemical Formula:  $C_9H_8O_2$

Exact Mass: 148,05

Τέλος, η κορυφή στα 121.2 m/z με ένταση 20% αντιστοιχεί στο  $[M-245+1H]^+$ :



Chemical Formula:  $C_8H_7O^{\bullet}$

Exact Mass: 119,05

## 4.2 Αξιολόγηση αντιοξειδωτικής δράσης

Όπως παρουσιάστηκε στις παραγράφους 3.3.1 και 3.3.2 του πειραματικού μέρους, μελετήθηκε η αντιοξειδωτική δράση των νέων υβριδικών μορίων με τις μεθόδους DPPH και AAPH. Τα αποτελέσματα, καθώς και η αξιολόγηση της αντιοξειδωτικής δράσης των ενώσεων αυτών παρουσιάζονται παρακάτω.

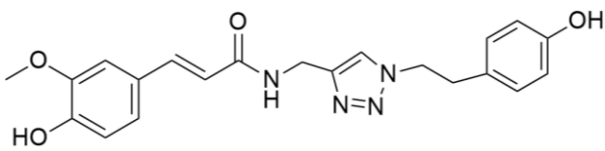
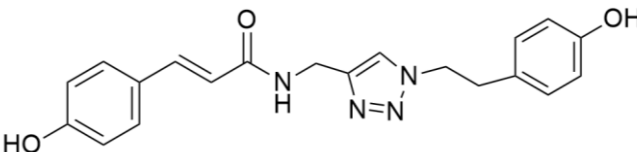
### 4.2.1 Μέθοδος DPPH

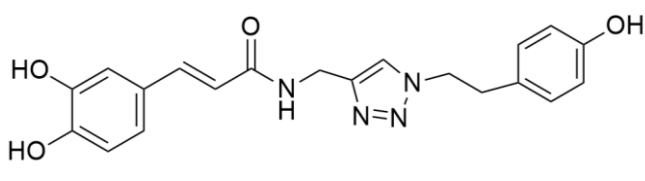
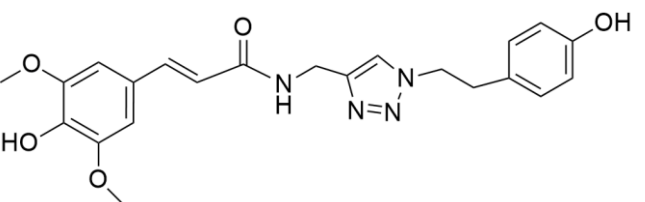
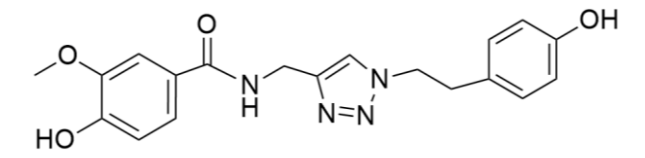
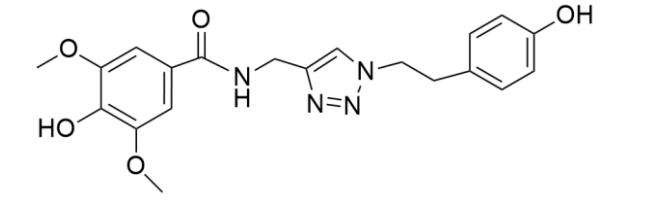
Προκειμένου να αξιολογηθεί η αντιοξειδωτική δράση των συντιθέμενων υβριδικών μορίων, η οποία μετρήθηκε μέσω της μεθόδου ελευθέρων ριζών DPPH, υπολογίστηκε η % ικανότητα δέσμησης της ελεύθερης ρίζας από την εκάστοτε ένωση μέσω της παρακάτω εξίσωσης:

$$\text{Ικανότητα δέσμησης (\%)} = \frac{A_{\text{blank}} - A_t}{A_{\text{blank}}} \cdot 100$$

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1. Αποτελέσματα μετρήσεων αντιοξειδωτικής δράσης υβριδικών μορίων (Ικανότητα Δέσμησης της ρίζας DPPH (&)) στα 20 και στα 60 min.

Ένωση	Δομή υβριδικού μορίου	Ικανότητα Δέσμησης (%) (100 μΜ)	
		20 min	60 min
6a		25,38	50,78
6b		0	0

6c		2,88	3,31
6d		26,64	34,89
6e		0,18	1,19
6h		2,70	3,40

Με βάση τα αποτελέσματα των μετρήσεων αντιοξειδωτικής δράσης με τη μέθοδο DPPH των νέων υβριδικών μορίων φαινολικών οξέων-τριαζολίων που συντέθηκαν, μπορούν να εξαχθούν ορισμένα συμπεράσματα, αναφορικά με τη σχέση δομής - αντιοξειδωτικής ικανότητας του κάθε μορίου. Αρχικά, παρατηρείται ότι η % ικανότητα δέσμευσης της ρίζας DPPH είναι ελάχιστα αυξημένη μετά την πάροδο 1 h από την προσθήκη του αντιδραστηρίου DPPH, συγκριτικά με τις αντίστοιχες τιμές, που προέκυψαν μέσω της απορρόφησης των δειγμάτων στα 20 min από την προσθήκη του DPPH.

Ειδικότερα, την ισχυρότερη αντιοξειδωτική δράση παρουσιάζει η ένωση **6a**, η οποία είναι παράγωγο του φερουλικού οξέος και διαθέτει μία υδροξυλομάδα στην θέση 4 και μία μεθόξυ ομάδα στην θέση 3 του αρωματικού δακτυλίου. Ο συνδυασμός αυτών των υποκαταστατών φαίνεται πως παίζει καθοριστικό ρόλο στη διαμόρφωση της ισχυρής αντιοξειδωτικής ικανότητας των μορίων, καθώς και η ένωση **6d** που διαθέτει τις δύο αυτές ομάδες στις ίδιες θέσεις του αρωματικού δακτυλίου παρουσιάζει επίσης αντιοξειδωτική δράση. Ακόμη, συγκρίνοντας τις ενώσεις **6a** και **6d** μεταξύ τους παρατηρείται ότι, ενώ το ποσοστό ικανότητας δέσμευσης της ελεύθερης ρίζας του DPPH στα 20 min είναι

περίπου ίδια και για τις δύο ενώσεις, στα 60 min το ποσοστό αυτό για την ένωση **6a** είναι σχεδόν μιάμιση φορές μεγαλύτερο από της ένωσης **6d**. Αυτό πιθανώς οφείλεται στην ύπαρξη μίας επιπλέον μεθόξυ-ομάδας στην θέση 5 του αρωματικού δακτυλίου, η οποία φαίνεται να μην ενισχύει την αντιοξειδωτική ικανότητα του μορίου. Ωστόσο, ο συνδυασμός μιας μεθοξυομάδας και μιας υδροξυλομάδας ως υποκαταστάτες του δακτυλίου C οδηγεί σε ενώσεις με μέτρια αντιοξειδωτική δράση, όπως φαίνεται από την % παρεμπόδιση, που υπολογίστηκε για την ένωση **6a**, φτάνοντας σε ποσοστό 50% μετά από 1 h από την προσθήκη του αντιδραστηρίου DPPH.

Επίσης, η ένωση **6c** διαθέτει δύο υδροξυλομάδες ως υποκαταστάτες του δακτυλίου C σε διαδοχικές θέσεις (κατεχολική ομάδα). Η παρουσία της κατεχολικής ομάδας φαίνεται πως με κάποιον τρόπο, πιθανώς λόγω της εσωτερικής αλληλεπίδρασης μεταξύ του συστήματος, λειτουργεί παρεμποδιστικά ως προς την απόκτηση αντιοξειδωτικής ικανότητας, αφού η % παρεμπόδιση στην δέσμευση της ελεύθερης ρίζας του DPPH ήταν σχεδόν μηδενική.

Ένα ακόμη συμπέρασμα μπορεί να προκύψει παρατηρώντας και συγκρίνοντας μεταξύ τους τις ενώσεις **6a** με **6e** και **6d** με **6h**, αντίστοιχα. Οι **6a** και **6d** είναι και οι δύο παράγωγα του κινναμικού οξέος και εμφανίζουν αντιοξειδωτική δράση. Αντίθετα, οι ενώσεις **6e** και **6h** είναι τα αντίστοιχα παράγωγα του βενζοϊκού οξέος και δεν εμφανίζουν αντιοξειδωτική δράση. Συμπεραίνεται, λοιπόν, πως η παρουσία δύο επιπλέον ανθράκων ενωμένων με διπλό δεσμό στην περίπτωση των κινναμικών οξέων, παίζει καθοριστικό ρόλο στην εμφάνιση αντιοξειδωτικής δράσης της συνολικής ένωσης.

Σημειώνεται πως η ένωση **6b** δεν εμφανίζει αντιοξειδωτική δράση.

#### 4.2.2 Μέθοδος AAPH

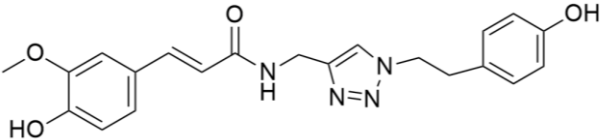
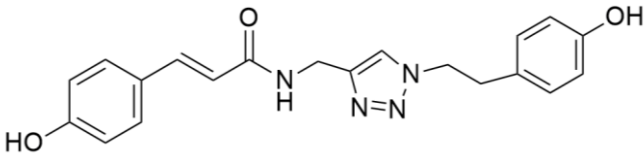
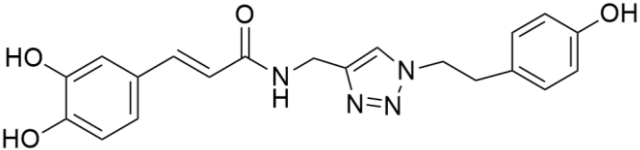
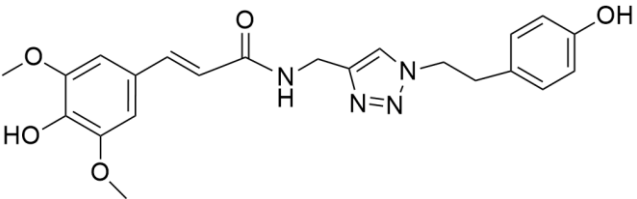
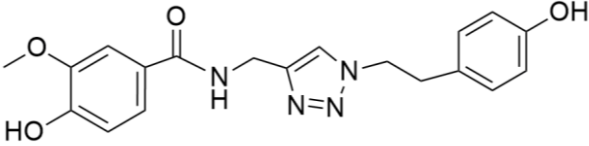
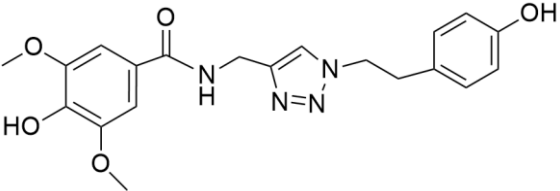
Προκειμένου να αξιολογηθεί η αντιοξειδωτική δράση των συντιθέμενων υβριδικών μορίων, η οποία μετρήθηκε μέσω της μεθόδου AAPH, υπολογίστηκε η % αναστολή της λιπιδικής υπεροξειδωσης από την εκάστοτε ένωση μέσω της παρακάτω εξίσωσης:

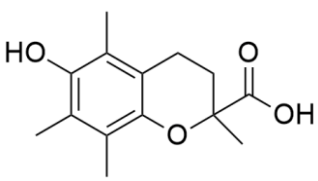
$$\% \text{Αναστολή Λιπιδικής Υπεροξειδωσης} = \frac{(\text{Standard} - \text{Τυφλό}) - (\text{Δείγμα αναφοράς} - \text{Δείγμα})}{\text{Standard} - \text{Τυφλό}} \cdot 100$$

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον πίνακα 2.



Πίνακας 2. Αποτελέσματα μετρήσεων αντιοξειδωτικής δράσης υβριδικών μορίων (% αναστολή λιπιδικής υπεροξειδωσης) με τη μέθοδο AAPH.

Ένωση	Δομή υβριδικού μορίου	% Αναστολή (100 μM)
6a		63,76
6b		0
6c		0
6d		45,71
6e		0
6h		0

Trolox		87,48
--------	---	-------

Με βάση τα αποτελέσματα των μετρήσεων αντιοξειδωτικής δράσης με τη μέθοδο AAPH των νέων υβριδικών μορίων φαινολικών οξέων-τριαζολίων που συντέθηκαν, τα συμπεράσματα που προκύπτουν, αναφορικά με τη σχέση δομής – αντιοξειδωτικής ικανότητας του κάθε μορίου είναι τα ακόλουθα: αρχικά, την ισχυρότερη αντιοξειδωτική δράση παρουσιάζει η ένωση **6a**, η οποία όπως προαναφέρθηκε διαθέτει μία υδροξυλομάδα και μία μεθοξυ-ομάδα ως υποκαταστάτες, συμβάλλοντας καθοριστικά στην εκδήλωση της ισχυρής αντιοξειδωτικής ικανότητας του μορίου. Αυτό επιβεβαιώνεται κι από το γεγονός ότι και η ένωση **6d** που διαθέτει τους δύο αυτούς υποκαταστάτες στις ίδιες θέσεις του αρωματικού δακτυλίου παρουσιάζει επίσης αντιοξειδωτική δράση.

Ακόμη, παρατηρείται ότι η ύπαρξη μίας επιπλέον μεθοξυ-ομάδας ως υποκαταστάτης του αρωματικού δακτυλίου οδηγεί σε χαμηλότερα ποσοστά παρεμπόδισης, όπως στην περίπτωση της ένωσης **6d**. Ωστόσο, ο συνδυασμός μιας μεθοξυομάδας στην θέση 3 και μιας υδροξυλομάδας στην θέση 4 ως υποκαταστάτες του αρωματικού δακτυλίου οδηγεί σε ενώσεις με αρκετά ικανοποιητική αντιοξειδωτική δράση, όπως φαίνεται από την % παρεμπόδιση, που υπολογίστηκε για την ένωση **6a**, φτάνοντας σε ποσοστό σχεδόν 64%.

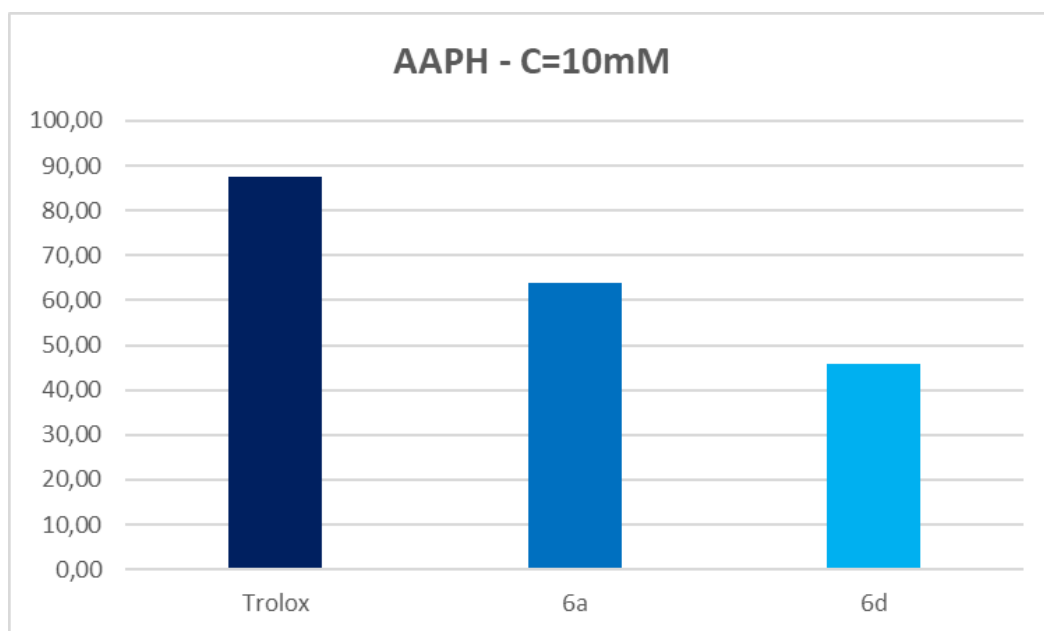
Επίσης, οι ενώσεις **6b** και **6c** οι οποίες διαθέτουν μία υδροξυ-ομάδα σε πάρα θέση και μία κατεχολική ομάδα αντίστοιχα στον έναν αρωματικό δακτύλιο, εμφανίζουν μηδενική % παρεμπόδιση. Η απουσία μεθοξυ-ομάδας στην θέση 3, λοιπόν, αλλά και η αντικατάσταση της με υδροξυ-ομάδα φαίνεται να επηρεάζει αρνητικά την απόκτηση αντιοξειδωτικής ικανότητας.

Τέλος, και με αυτήν την μέθοδο παρατηρείται πως η δομή ενός κινναμικού φαινολικού παραγώγου που διαθέτει στον βασικό σκελετό της δύο άνθρακες παραπάνω από ένα βενζοϊκό φαινολικό παράγωγο, παίζει καθοριστικό ρόλο στην εμφάνιση αντιοξειδωτικής δράσης της συνολικής ένωσης. Αυτό συμπεραίνεται συγκρίνοντας μεταξύ τους τις ενώσεις **6a** με **6e** και **6d** με **6h**, με τις ενώσεις **6a** και **6d** να εμφανίζουν αντιοξειδωτική δράση και τις ενώσεις **6e** και **6h** εμφανίζονται αδρανείς.

Τα συμπεράσματα αυτά έρχονται σε συμφωνία με τα αποτελέσματα που προέκυψαν από την μελέτη της αντιοξειδωτικής δράσης μέσω της μεθόδου DPPH.

Το φυσικό αντιοξειδωτικό Trolox μετρήθηκε με την μέθοδο AAPH και εμφάνισε % παρεμπόδιση 87,48%. Η % παρεμπόδιση των ενώσεων **6a** (υβριδικό μόριο σιναιπικού οξέος-τριαζολίου) και **6d** (υβριδικό μόριο φερουλικού οξέος-τριαζολίου) συγκρίθηκε με την αντιοξειδωτική δράση του Trolox και όπως

φαίνεται και στο διάγραμμα της εικόνας, τα δύο αυτά υβριδικά μόρια εμφανίζουν ικανοποιητική αντιοξειδωτική δράση.



***Εικόνα 70:** Σύγκριση αντιοξειδωτικής ικανότητας των ενώσεων 6a και 6b με το Trolox.*

## 5 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Κατά την διεξαγωγή της παρούσας διπλωματικής εργασίας πραγματοποιήθηκε η σύνθεση και ο χαρακτηρισμός επτά νέων υβριδικών μορίων φαινολικών οξέων-τριαζολίου με πιθανή αντιοξειδωτική δράση, τα οποία συντέθηκαν με χρήση μικροκυματικής ακτινοβολίας. Τα υβριδικά μόρια χαρακτηρίστηκαν και ταυτοποιήθηκαν με φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού  $^1\text{H}$  NMR και φασματομετρία μάζας MS, ενώ ακόμη αξιολογήθηκαν ως προς την αντιοξειδωτική τους δράση σύμφωνα με τις μεθόδους DPPH και AAPH. Από τα παραπάνω, μπορούν να διεξαχθούν τα εξής συμπεράσματα:

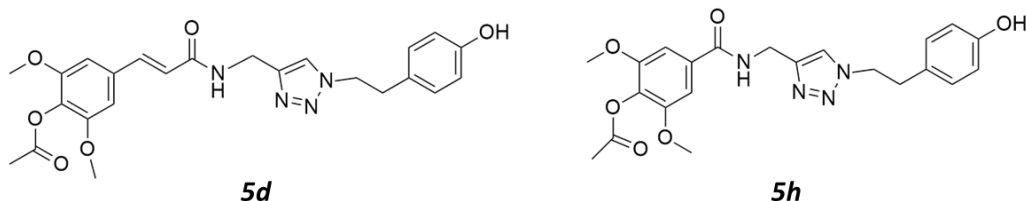
Αρχικά, πραγματοποιήθηκε η σύνθεση **8** ακετυλο-φαινολικών οξέων (ενώσεις **2a** – **2h**) με υψηλές αποδόσεις αντίδρασης της τάξεως του 80-90%. Οι υψηλές αυτές αποδόσεις μπορούν να αποδοθούν στον εύκολο τρόπο παραλαβής του προϊόντος, καθώς πραγματοποιείται διήθηση υπό κενό των μιγμάτων με οργανικούς διαλύτες και το προϊόν παραλαμβάνεται σε στερεή μορφή.

Στην συνέχεια, τα ακέτυλο-φαινολικά οξέα μετατράπηκαν μέσω δύο σταδίων σε αλκίνια. Σε πρώτο στάδιο, δημιουργήθηκαν **8** χλωρίδια φαινολικών οξέων (ενώσεις **3a** – **3h**) μέσω αντίδρασης 45 min με θειονυλοχλωρίδιο ( $\text{SOCl}_2$ ), όπου οι αποδόσεις θεωρήθηκαν 100% και τα προϊόντα οδηγήθηκαν στο επόμενο στάδιο χωρίς περαιτέρω καθαρισμό. Έπειτα, ακολούθησε μια αντίδραση αμινόλυσης από την οποία προέκυψαν **8** αλκίνια (ενώσεις **4a** – **4h**) με έναν μέσο όρο απόδοσης της αντίδρασης 20-50%. Οι μέτριες αυτές αποδόσεις οφείλονται στο γεγονός ότι τα προϊόντα απαιτήθηκε να καθαριστούν μέσω χρωματογραφικής στήλης πριν οδηγηθούν στο επόμενο στάδιο σύνθεσης, όπου και υπήρξαν απώλειες λόγω της δυσκολίας της διεργασίας, αλλά και ο αρχικός τρόπος επεξεργασίας για παραλαβή του προϊόντος, δηλαδή η εκχύλιση των μιγμάτων, δεν ευνόησε την μη ύπαρξη απωλειών, καθώς ήταν έντονος ο σχηματισμός γαλακτώματος, ο οποίος κατέστησε δύσκολη την παραλαβή των προϊόντων. Σημειώνεται πως μόνο οι αντιδράσεις σύνθεσης των ενώσεων **4d** και **4h**, για τις οποίες δεν απαιτήθηκε καθαρισμός, έφτασαν ένα ποσοστό απόδοσης σχεδόν 80%.

Για την σύνθεση των **7** νέων υβριδικών μορίων (ενώσεις **6a**, **6b**, **6c**, **5d**, **6e**, **6f**, **5h**) ακολουθήθηκε αντίδραση click χημείας με χρήση μικροκυματικής ακτινοβολίας. Η αντίδραση με χρήση μικροκυματικής ακτινοβολίας προτιμήθηκε σε σχέση με τις συμβατικές μεθόδους, καθώς απαιτεί κατά πολύ μικρότερους χρόνους αντίδρασης της τάξης των 10 λεπτών, ενώ συγχρόνως και οι αποδόσεις είναι αυξημένες και μεταξύ 35-70% και φτάνουν ακόμη και 80% και 85% για τις ενώσεις **6f** και **5h** αντίστοιχα. Επιπλέον, παρατηρήθηκε έπειτα από ταυτοποίηση των ενώσεων με τις μεθόδους NMR και MS, πως σχεδόν όλες οι ενώσεις δεν διέθεταν πλέον την ακετυλο-ομάδα που είχε σχηματιστεί κατά το πρώτο στάδιο σύνθεσης, αλλά αυτή είχε μετατραπεί ξανά σε υδροξυλομάδα, με αποτέλεσμα να μην απαιτείται κάποια επιπλέον αντίδραση για τον σχηματισμό των τελικών νέων υβριδικών μορίων (ενώσεις **6a**, **6b**, **6c**, **6e** και **6f**). Συμπεραίνεται, λοιπόν, ότι τα μικροκύματα ωφελούν σε μεγάλο βαθμό την σύνθεση, καθώς ο χρόνος αντίδρασης είναι πολύ μικρός (σχεδόν 10 λεπτά) και οι αποδόσεις είναι σχετικά

υψηλές (35-80%), ενώ παράλληλα μειώνεται το περιβαλλοντικό αποτύπωμα της αντίδρασης.

Οι ενώσεις **5d** και **5h** χρειάστηκαν μία ακόμη αντίδραση προκειμένου να πάρουν την τελική επιθυμητή μορφή, καθώς κι οι δύο ενώσεις διαθέτουν δύο μεθοξυομάδες σε διπλανές θέσεις από την ακετυλο-ομάδα και ίσως παρεμποδίζουν στερεοχημικά την σχάση του δεσμού. Έτσι, οδηγήθηκαν σε μια αντίδραση αποπροστασίας, ώστε να απομακρυνθεί η ακετυλο-ομάδα και να αποκτήσουν ξανά την υδροξυλομάδα. Η απόδοση των δύο αυτών αντιδράσεων ήταν πολύ ικανοποιητική της τάξεως του 90%.



***Εικόνα 71:** Δομές των ενώσεων 5d και 5h.*

Σημαντικό είναι να τονιστεί ότι σχεδόν οποιαδήποτε πορεία σύνθεσης ακολουθήθηκε, για την παραλαβή του τελικού προϊόντος απαιτήθηκε ο καθαρισμός του μέσω χρωματογραφικής στήλης.

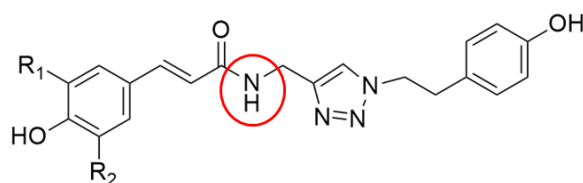
Επιπλέον, έγινε αξιολόγηση των νέων μορίων που συντέθηκαν ως προς την αντιοξειδωτική τους δράση με τις μεθόδους DPPH και AAPH, όπου διαπιστώθηκε ότι και στις δύο μεθόδους μόνο οι ενώσεις **6a** και **6d** εμφανίζουν αντιοξειδωτική δράση. Οι δύο αυτές ενώσεις έχουν κάποια κοινά χαρακτηριστικά στη δομή τους, τα οποία φαίνεται πως ευνοούν την εμφάνιση αντιοξειδωτικής δράσης. Συγκεκριμένα, και οι δύο ενώσεις διαθέτουν μία υδροξυλομάδα στην θέση 4 και μία μεθόξυ ομάδα στην θέση 3 του αρωματικού δακτυλίου.

## 6 ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ

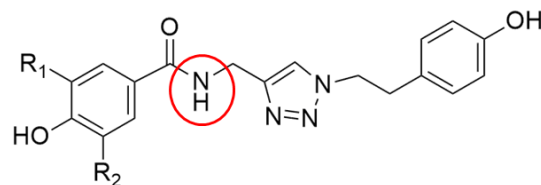
Από την αξιολόγηση, τόσο των αποτελεσμάτων της σύνθεσης, όσο και της αντιοξειδωτικής και φωτοπροστατευτικής ικανότητας των νέων υβριδικών μορίων προκύπτει μια ποικιλία προτάσεων για μελλοντική έρευνα πάνω στην επιστημονική περιοχή που κάλυψε η παρούσα διπλωματική εργασία.

Όσον αφορά την σύνθεση των υβριδικών μορίων με χημεία Click και χρήση μικροκυματικής ακτινοβολίας, με βάση τις αποδόσεις των αντιδράσεων διαπιστώνεται πως υπάρχουν προοπτικές βελτίωσης και κρίνεται σκόπιμη η επιπλέον μελέτη για την βελτιστοποίηση των συνθηκών της αντίδρασης, όπως της αναλογίας των αντιδρώντων, του χρόνου αντίδρασης, της ισχύς της ακτινοβολίας και της θερμοκρασίας της αντίδρασης. Επιπλέον, για να μειωθεί το περιβαλλοντικό αποτύπωμα της αντίδρασης θα μπορούσε να δοκιμαστεί κάποιος πράσινος διαλύτης, καθώς είναι κάτι καινοτόμο και κάτι το οποίο καθιστά την αντίδραση περισσότερο φιλική προς το περιβάλλον, αφού αποφεύγεται η χρήση οργανικού διαλύτη. Εάν με την χρήση του πράσινου διαλύτη προκύψει πρόβλημα με την διάλυση των ενώσεων, καθώς αυτές ήταν σχετικά δυσδιάλυτες και στον οργανικό διαλύτη, θα μπορούσαν να γίνουν δοκιμές με χρήση πιο έντονης θέρμανσης ή/και ανάδευσης προκειμένου να αυξηθεί η διαλυτότητα.

Επιπλέον, θα μπορούσε να γίνει περαιτέρω διερεύνηση της αντιοξειδωτικής δράσης των ενώσεων **6a** και **6d**, καθώς μόνο αυτές εμφάνισαν και με τις δύο μεθόδους προσδιορισμού (DPPH και AAPH) μια ικανοποιητική αντιοξειδωτική ικανότητα. Προτείνεται, λοιπόν, η σύνθεση υβριδικών μορίων φαινολικών οξέων-τριαζολίων στα οποία θα χρησιμοποιούνται σταθερά τα φαινολικά οξέα των ενώσεων **6a** και **6d**, δηλαδή το φερούλικό και το σιναπικό οξύ αντίστοιχα, και θα γίνονται συνδυασμοί με διάφορα βρωμίδια, ώστε να μελετηθεί η πιθανή αύξηση της αντιοξειδωτικής δράσης των νέων ενώσεων. Μεγάλο ενδιαφέρον θα παρουσίαζε ακόμη η χρήση διαφορετικών αμιδικών συνδετών με μεγαλύτερη αλειφατική αλυσίδα, έτσι ώστε να εμπλουτιστεί ακόμη περισσότερο η «χημική βιβλιοθήκη» των υβριδικών αυτών ενώσεων για την μελέτη της σχέσης δομής-βιολογικής δράσης.



Υβριδικό μόριο κινναμικού οξέος-τριαζολίου



Υβριδικό μόριο βενζοϊκού οξέος-τριαζολίου

*Εικόνα 72: Προτάση για μελλοντική δομική τροποποίηση.*

Τέλος, άμεσος στόχος για την ολοκλήρωση της παρούσας έρευνας είναι η αξιολόγηση και άλλων βιολογικών δράσεων των μορίων που συντέθηκαν. Συγκεκριμένα, προτείνεται η μελέτη της φωτοπροστατευτικής δράσης των νέων υβριδικών μορίων, καθώς τα φαινολικά οξέα αλλά και τα τριαζόλια από μόνα τους εμφανίζουν μια φωτοπροστατευτική ικανότητα έναντι της ηλιακής ακτινοβολίας. Συνεπώς, θα είχε πολύ ενδιαφέρον να ερευνηθεί η πιθανή συνέργεια των δύο αυτών δομών και κατά συνέπεια η αύξηση της φωτοπροστατευτικής δράσης στο τελικό υβριδικό μόριο φαινολικού οξέος-τριαζολίου, μετρώντας και αξιολογώντας τον δείκτη ηλιακής προστασίας SPF τόσο στα αρχικά μόρια, όσο και στα τελικά μόρια που συντέθηκαν.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

---

1. Ghasemzadeh, A., & Ghasemzadeh, N. (2011). Flavonoids and phenolic acids: Role and biochemical activity in plants and human. *J. Med. Plants Res*, 5(31), 6697-6703.
2. Kumar, N., & Goel, N. (2019). Phenolic acids: Natural versatile molecules with promising therapeutic applications. *Biotechnology Reports*, 24, e00370.
3. Vinholes, J., Silva, B. M., & Silva, L. R. (2015). Hydroxycinnamic acids (HCAS): Structure, biological properties and health effects. *Advances in Medicine and Biology*, 88(8), 1-33.
4. Graf, E. (1992). Antioxidant potential of ferulic acid. *Free radical biology and medicine*, 13(4), 435-448.
5. Boo, Y. C. (2019). p-Coumaric acid as an active ingredient in cosmetics: A review focusing on its antimelanogenic effects. *Antioxidants*, 8(8), 275.
6. Espíndola, K. M. M., Ferreira, R. G., Narvaez, L. E. M., Silva Rosario, A. C. R., Da Silva, A. H. M., Silva, A. G. B., ... & Monteiro, M. C. (2019). Chemical and pharmacological aspects of caffeic acid and its activity in hepatocarcinoma. *Frontiers in oncology*, 541.
7. Nguyen, V. T., Stewart, J. D., Ioannou, I., & Allais, F. (2021). Sinapic acid and sinapate esters in Brassica: Innate accumulation, biosynthesis, accessibility via chemical synthesis or recovery from biomass, and biological activities. *Frontiers in Chemistry*, 9, 664602.
8. Juurlink, B. H., Azouz, H. J., Aldalati, A. M., AlTinawi, B. M., & Ganguly, P. (2014). Hydroxybenzoic acid isomers and the cardiovascular system. *Nutrition Journal*, 13, 1-10.
9. Sharma, N., Tiwari, N., Vyas, M., Khurana, N., Muthuraman, A., & Utreja, P. (2020). An overview of therapeutic effects of vanillic acid. *Plant Arch*, 20(2), 3053-3059.
10. Aalto, T. R., Firman, M. C., & Rigler, N. E. (1953). p-Hydroxybenzoic acid esters as preservatives. I. Uses, antibacterial and antifungal studies, properties and determination. *Journal of the american pharmaceutical association*, 42(8), 449-457.
11. Kakkar, S., & Bais, S. (2014). A review on protocatechuic acid and its pharmacological potential. *International Scholarly Research Notices*, 2014.
12. Srinivasulu, C., Ramgopal, M., Ramanjaneyulu, G., Anuradha, C. M., & Kumar, C. S. (2018). Syringic acid (SA)—a review of its occurrence, biosynthesis, pharmacological and industrial importance. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 108, 547-557.
13. Kharb, R., Sharma, P. C., & Yar, M. S. (2011). Pharmacological significance of triazole scaffold. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 26(1), 1-21.
14. Maddila, S., Pagadala, R., & B Jonnalagadda, S. (2013). 1, 2, 4-Triazoles: A review of synthetic approaches and the biological activity. *Letters in Organic Chemistry*, 10(10), 693-714.
15. Shneine, J. K., & Alaraji, Y. H. (2016). Chemistry of 1, 2, 4-triazole: a review article. *Spectroscopy*, 9(9b), 9c.



16. Wamhoff, H. I. (1984). 1, 2, 3-Triazoles and their benzo derivatives.
17. Sathish Kumar, S., & P Kavitha, H. (2013). Synthesis and biological applications of triazole derivatives—a review. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, 10(1), 40-65.
18. Faraz, K. M., Garima, V., Wasim, A., Akranth, M., Mumtaz, A. M., Mymoona, A., ... & Rashiduddin, H. S. (2017). Synthetic trends followed for the development of 1, 2, 3-triazole derivatives. *Int J Drug Dev*, 9, 22-25.
19. Rani, P. (2014). 1, 2, 3-Triazole and its applications in various fields. *Int Refereed J Rev Res*, 2(6), 2348-2001.
20. Silakari, O. (2018). *Key heterocycle cores for designing multitargeting molecules*. Elsevier.
21. Shneine, J. K., & Alaraji, Y. H. (2016). Chemistry of 1, 2, 4-triazole: a review article. *Spectroscopy*, 9(9b), 9c.
22. Sahu, J. K., Ganguly, S., & Kaushik, A. (2013). Triazoles: A valuable insight into recent developments and biological activities. *Chinese journal of natural medicines*, 11(5), 456-465.
23. Gadhave, P. P., Dighe, N. S., Pattan, S. R., Deotarse, P., Musmade, D. S., & Shete, R. (2010). Current biological and synthetic profile of triazoles: A review. *Annals Biol. Res*, 1(1), 82-89.
24. Sztanke, K., Tuzimski, T., Rzymowska, J., Pasternak, K., & Kandefer-Szerszeń, M. (2008). Synthesis, determination of the lipophilicity, anticancer and antimicrobial properties of some fused 1, 2, 4-triazole derivatives. *European journal of medicinal chemistry*, 43(2), 404-419.
25. Meunier, B. (2008). Hybrid molecules with a dual mode of action: dream or reality?. *Accounts of chemical research*, 41(1), 69-77.
26. Decker, M. (Ed.). (2017). *Design of hybrid molecules for drug development*. Elsevier.
27. Kumari, P., Narayana, C., Tiwari, G., & Sagar, R. (2020). Glycohybrid molecules in medicinal chemistry: Present status and future prospective. In *Carbohydrates in Drug Discovery and Development* (pp. 451-479). Elsevier.
28. Soltan, O. M., Shoman, M. E., Abdel-Aziz, S. A., Narumi, A., Konno, H., & Abdel-Aziz, M. (2021). Molecular hybrids: A five-year survey on structures of multiple targeted hybrids of protein kinase inhibitors for cancer therapy. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 225, 113768.
29. Agarwal, D., Gupta, R. D., & Awasthi, S. K. (2017). Are antimalarial hybrid molecules a close reality or a distant dream?. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 61(5), e00249-17.
30. Parada, L. K. L., Méndez, L. Y. V., & Kouznetsov, V. V. (2018). Quinoline-substituted 1, 2, 3-triazole-based molecules, as promising conjugated hybrids in biomedical research. *Org Med Chem*, 7(2), 1-10.
31. Teiten, M. H., Dicato, M., & Diederich, M. (2014). Hybrid curcumin compounds: a new strategy for cancer treatment. *Molecules*, 19(12), 20839-20863.
32. Pawełczyk, A., Sowa-Kasprzak, K., Olender, D., & Zaprutko, L. (2018). Molecular consortia—various structural and synthetic concepts for more effective therapeutics synthesis. *International journal of molecular sciences*, 19(4), 1104.

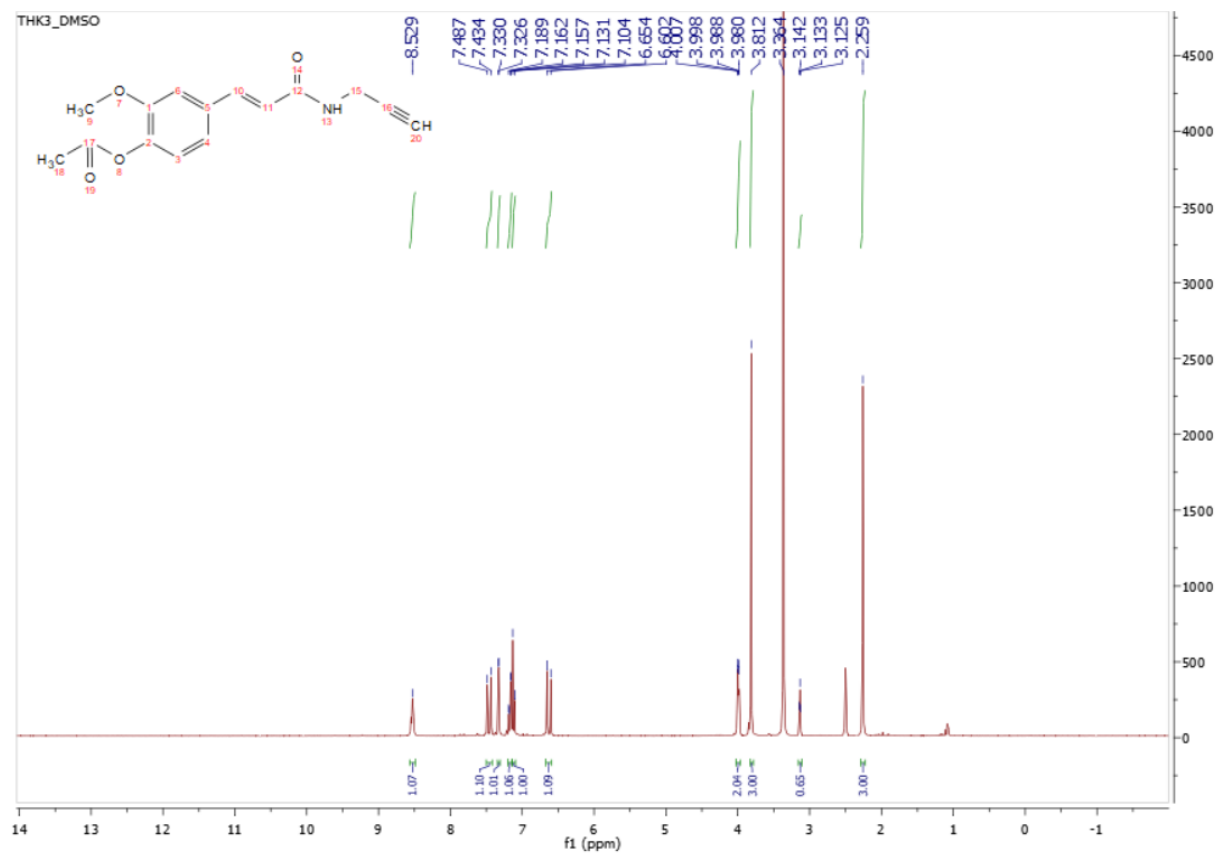
33. Anastas, P., & Eghbali, N. (2010). Green chemistry: principles and practice. *Chemical Society Reviews*, 39(1), 301-312.
34. Tucker, J. L. (2006). Green chemistry, a pharmaceutical perspective. *Organic process research & development*, 10(2), 315-319.
35. Li, C. J., & Trost, B. M. (2008). Green chemistry for chemical synthesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(36), 13197-13202.
36. Makone, S. S., & Niwadange, S. N. (2016). Green chemistry alternatives for sustainable development in organic synthesis. *Green Chem*, 3, 113-115.
37. Kolb, H. C., & Sharpless, K. B. (2003). The growing impact of click chemistry on drug discovery. *Drug discovery today*, 8(24), 1128-1137.
38. Moses, J. E., & Moorhouse, A. D. (2007). The growing applications of click chemistry. *Chemical Society Reviews*, 36(8), 1249-1262.
39. Devaraj, N. K., & Finn, M. G. (2021). Introduction: click chemistry. *Chemical Reviews*, 121(12), 6697-6698.
40. Breugst, M., & Reissig, H. U. (2020). The Huisgen Reaction: Milestones of the 1, 3-Dipolar Cycloaddition. *Angewandte Chemie International Edition*, 59(30), 12293-12307.
41. Demko, Z. P., & Sharpless, K. B. (2002). A click chemistry approach to tetrazoles by Huisgen 1, 3-dipolar cycloaddition: Synthesis of 5-sulfonyl tetrazoles from azides and sulfonyl cyanides. *Angewandte Chemie International Edition*, 41(12), 2110-2113.
42. Li, L., & Zhang, Z. (2016). Development and applications of the copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC) as a bioorthogonal reaction. *Molecules*, 21(10), 1393.
43. Aragão-Leoneti, V., Campo, V. L., Gomes, A. S., Field, R. A., & Carvalho, I. (2010). Application of copper (I)-catalysed azide/alkyne cycloaddition (CuAAC) 'click chemistry' in carbohydrate drug and neoglycopolymer synthesis. *Tetrahedron*, 66(49), 9475-9492.
44. Hein, J. E., & Fokin, V. V. (2010). Copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC) and beyond: new reactivity of copper (I) acetylides. *Chemical Society Reviews*, 39(4), 1302-1315.
45. Meldal, M., & Diness, F. (2020). Recent fascinating aspects of the CuAAC click reaction. *Trends in Chemistry*, 2(6), 569-584.
46. Thirumurugan, P., Matosiuk, D., & Jozwiak, K. (2013). Click chemistry for drug development and diverse chemical-biology applications. *Chemical reviews*, 113(7), 4905-4979.
47. Meghani, N. M., Amin, H. H., & Lee, B. J. (2017). Mechanistic applications of click chemistry for pharmaceutical drug discovery and drug delivery. *Drug Discovery Today*, 22(11), 1604-1619.
48. Tăbăcaru, A., Furdui, B., Ghinea, I. O., Carac, G., & Dinică, R. M. (2017). Recent advances in click chemistry reactions mediated by transition metal based systems. *Inorganica Chimica Acta*, 455, 329-349.
49. Nain, S., Singh, R., & Ravichandran, S. (2019). Importance of microwave heating in organic synthesis. *Advanced Journal of Chemistry-Section A*, 2(2), 94-104.

50. de la Hoz, A., Díaz-Ortiz, A., & Prieto, P. (2016). Microwave-assisted green organic synthesis.
51. Ravichandran, S., & Karthikeyan, E. (2011). Microwave synthesis-a potential tool for green chemistry. *International Journal of ChemTech Research*, 3(1), 466-470.
52. Kappe, C. O. (2008). Microwave dielectric heating in synthetic organic chemistry. *Chemical Society Reviews*, 37(6), 1127-1139.
53. Chandra, U. (Ed.). (2011). *Microwave heating*. BoD-Books on Demand.
54. Vasudev, H., Singh, G., Bansal, A., Vardhan, S., & Thakur, L. (2019). Microwave heating and its applications in surface engineering: a review. *Materials Research Express*, 6(10), 102001.
55. Kappe, C. O., Stadler, A., & Dallinger, D. (2012). *Microwaves in organic and medicinal chemistry* (Vol. 52). John Wiley & Sons.
56. Grewal, A. S., Kumar, K., Redhu, S., & Bhardwaj, S. (2013). Microwave assisted synthesis: a green chemistry approach. *International Research Journal of Pharmaceutical and Applied Sciences*, 3(5), 278-285.
57. Strauss, C. R., & Trainor, R. W. (1995). Developments in microwave-assisted organic chemistry. *Australian Journal of Chemistry*, 48(10), 1665-1692.
58. Polefka, T. G., Meyer, T. A., Agin, P. P., & Bianchini, R. J. (2012). Effects of solar radiation on the skin. *Journal of cosmetic dermatology*, 11(2), 134-143.
59. Lim, H. W., & Draelos, Z. D. (2009). In *Clinical Guide to Sunscreens and Photoprotection*; Informa Healthcare USA, Inc., New York.
60. Roelandts, R. (2002). The history of phototherapy: something new under the sun?. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 46(6), 926-930.
61. Pathak, M. A. (1982). Sunscreens: topical and systemic approaches for protection of human skin against harmful effects of solar radiation. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 7(3), 285-312.
62. Sakkaravarthi, V. (2022). History of sunscreen. *Cosmoderma*, 2.
63. Ma, Y., & Yoo, J. (2021). History of sunscreen: An updated view. *Journal of cosmetic dermatology*, 20(4), 1044-1049.
64. Velasco, M. V. R., Sarruf, F. D., Salgado-Santos, I. M. N., Haroutiounian-Filho, C. A., Kaneko, T. M., & Baby, A. R. (2008). Broad spectrum bioactive sunscreens. *International journal of pharmaceuticals*, 363(1-2), 50-57.
65. Shaath, N. A. (2010). Ultraviolet filters. *Photochemical & Photobiological Sciences*, 9, 464-469.
66. Giokas, D. L., Salvador, A., & Chisvert, A. (2007). UV filters: From sunscreens to human body and the environment. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 26(5), 360-374.
67. Manaia, E. B., Kaminski, R. C. K., Corrêa, M. A., & Chiavacci, L. A. (2013). Inorganic UV filters. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 49, 201-209.
68. Serpone, N., Dondi, D., & Albini, A. (2007). Inorganic and organic UV filters: Their role and efficacy in sunscreens and sun care products. *Inorganica chimica acta*, 360(3), 794-802.
69. Pathak, M. A. (1982). Sunscreens: topical and systemic approaches for protection of human skin against harmful effects of solar radiation. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 7(3), 285-312.

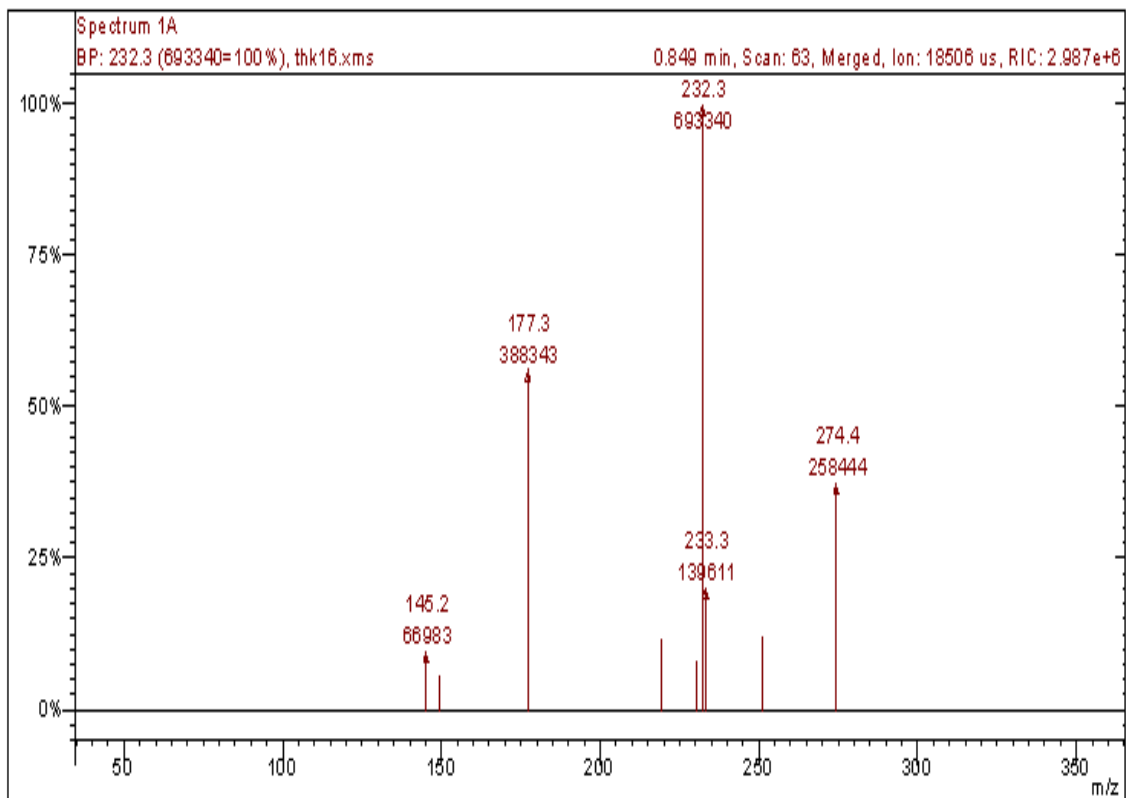
70. Schalka, S., & Reis, V. M. S. D. (2011). Sun protection factor: meaning and controversies. *Anais brasileiros de dermatologia*, 86, 507-515.
71. Sies, H., Berndt, C., & Jones, D. P. (2017). Oxidative stress. *Annual review of biochemistry*, 86, 715-748.
72. Betteridge, D. J. (2000). What is oxidative stress?. *Metabolism*, 49(2), 3-8.
73. Pham-Huy, L. A., He, H., & Pham-Huy, C. (2008). Free radicals, antioxidants in disease and health. *International journal of biomedical science: IJBS*, 4(2), 89.
74. Aziz, M. A., Diab, A. S., & Mohammed, A. A. (2019). *Antioxidant categories and mode of action* (pp. 3-22). London, UK: IntechOpen.
75. Moharram, H. A., & Youssef, M. M. (2014). Methods for determining the antioxidant activity: a review. *Alexandria Journal of Food Science and Technology*, 11(1), 31-42.
76. Szabo, M., Idițoiu, C., Chambre, D., & Lupea, A. (2007). Improved DPPH determination for antioxidant activity spectrophotometric assay. *Chemical Papers*, 61(3), 214-216.
77. Dawidowicz, A. L., Wianowska, D., & Olszowy, M. (2012). On practical problems in estimation of antioxidant activity of compounds by DPPH method (Problems in estimation of antioxidant activity). *Food chemistry*, 131(3), 1037-1043.
78. Molyneux, P. (2004). The use of the stable free radical diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant activity. *Songklanakarinn J. sci. technol*, 26(2), 211-219.
79. Peyrat-Maillard, M. N., Cuvelier, M. E., & Berset, C. (2003). Antioxidant activity of phenolic compounds in 2, 2'-azobis (2-amidinopropane) dihydrochloride (AAPH)-induced oxidation: Synergistic and antagonistic effects. *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 80(10), 1007.
80. Liégeois, C., Lermusieau, G., & Collin, S. (2000). Measuring antioxidant efficiency of wort, malt, and hops against the 2, 2'-azobis (2-amidinopropane) dihydrochloride-induced oxidation of an aqueous dispersion of linoleic acid. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 48(4), 1129-1134.
81. Marion, D. (2013). An introduction to biological NMR spectroscopy. *Molecular & Cellular Proteomics*, 12(11), 3006-3025.
82. Günther, H. (2013). *NMR spectroscopy: basic principles, concepts and applications in chemistry*. John Wiley & Sons.
83. Καλδούδη, Ε. & Ελευθεριάδης, Χ. (2015). Η φυσική της ζωής. Εκδόσεις Κάλλιπος, 194-208.
84. Bharti, S. K., & Roy, R. (2012). Quantitative <sup>1</sup>H NMR spectroscopy. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 35, 5-26.
85. Skoog, D. A., Holler, J. F. & Crouch, S. R. (2007). Αρχές Ενόργανης Ανάλυσης, 6η Έκδοση επιμ., Εκδόσεις Κωσταράκη.
86. De Hoffmann, E., & Stroobant, V. (2007). *Mass spectrometry: principles and applications*. John Wiley & Sons.
87. Dass, C. (2007). *Fundamentals of contemporary mass spectrometry*. John Wiley & Sons.
88. Carey F. A. & Sundberg R. J. (2000). *Advanced Organic Chemistry: Part A: Structure and Mechanisms*. 4th ed., New York: Plenum Publishers, 479-481.

89. Rostovtsev, V. V., Green, L. G., Fokin, V. V., & Sharpless, K. B. (2002). A stepwise Huisgen cycloaddition process: copper (I)-catalyzed regioselective "ligation" of azides and terminal alkynes. *Angewandte Chemie*, 114(14), 2708-2711.

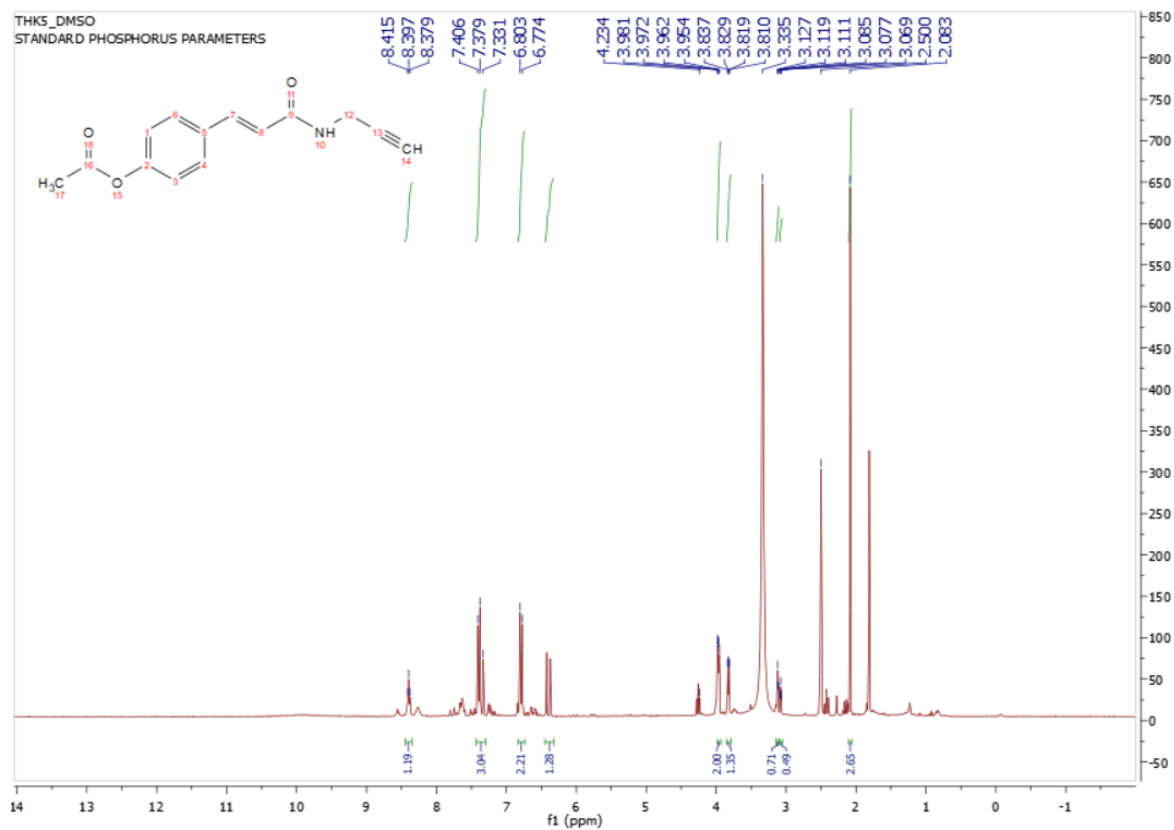
## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΦΑΣΜΑΤΩΝ



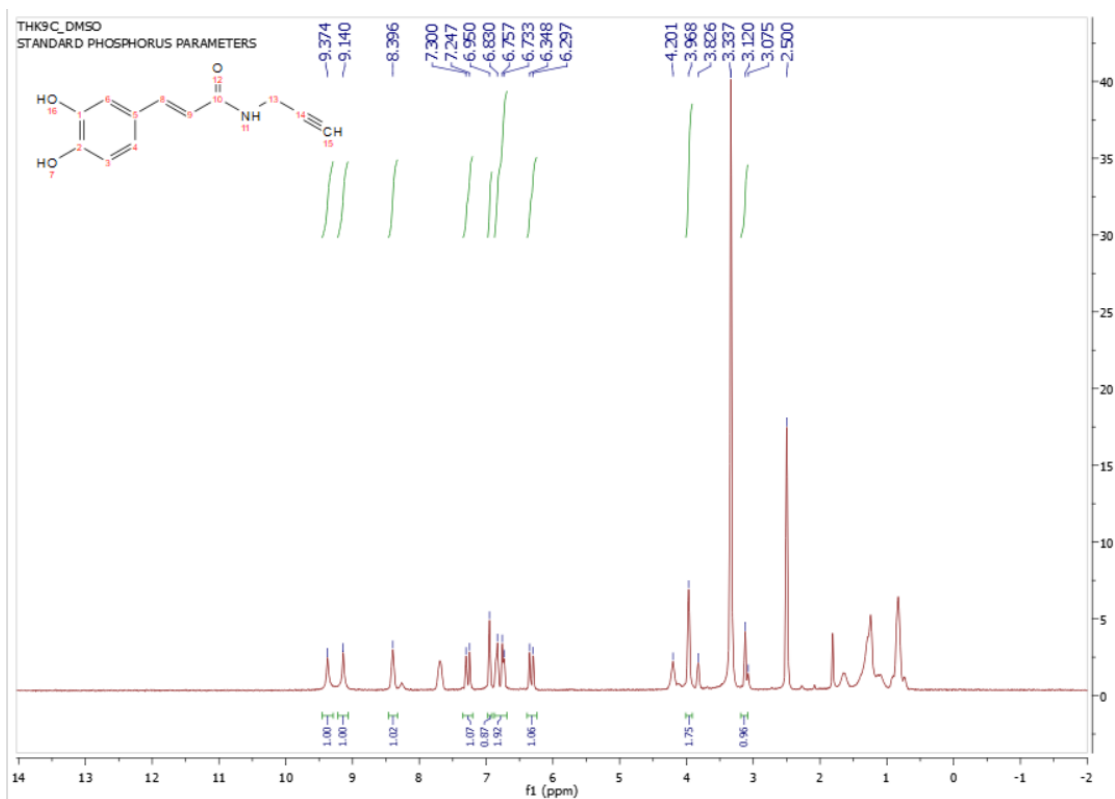
*Εικόνα 73: Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της ένωσης 4a.*



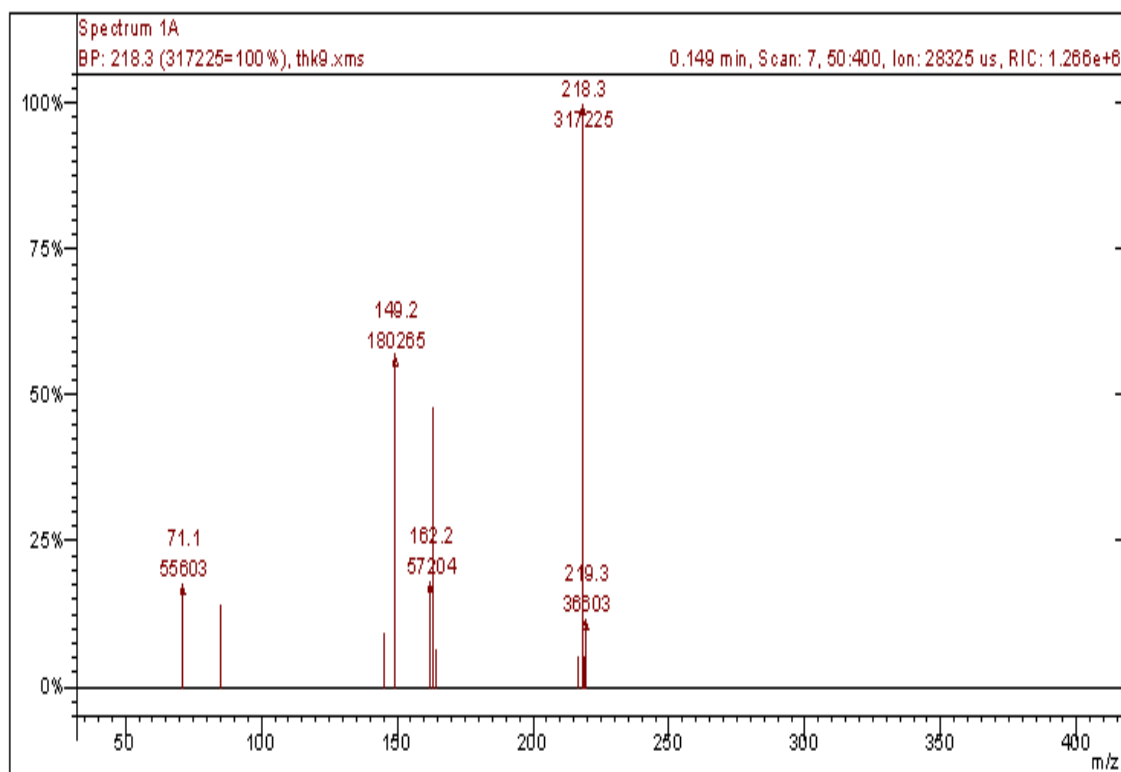
Εικόνα 74: Φάσμα MS της ένωσης 4a.



Εικόνα 75: Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της ένωσης 4b.

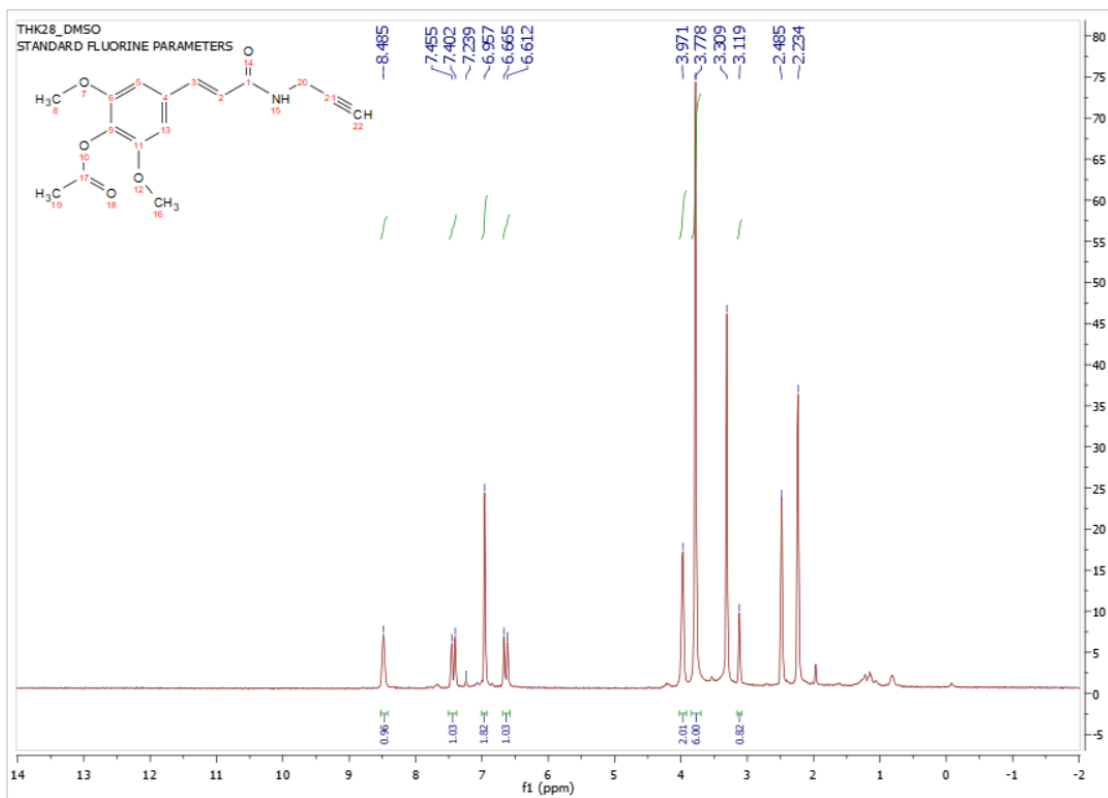


Εικόνα 76: Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της ένωσης 4c.

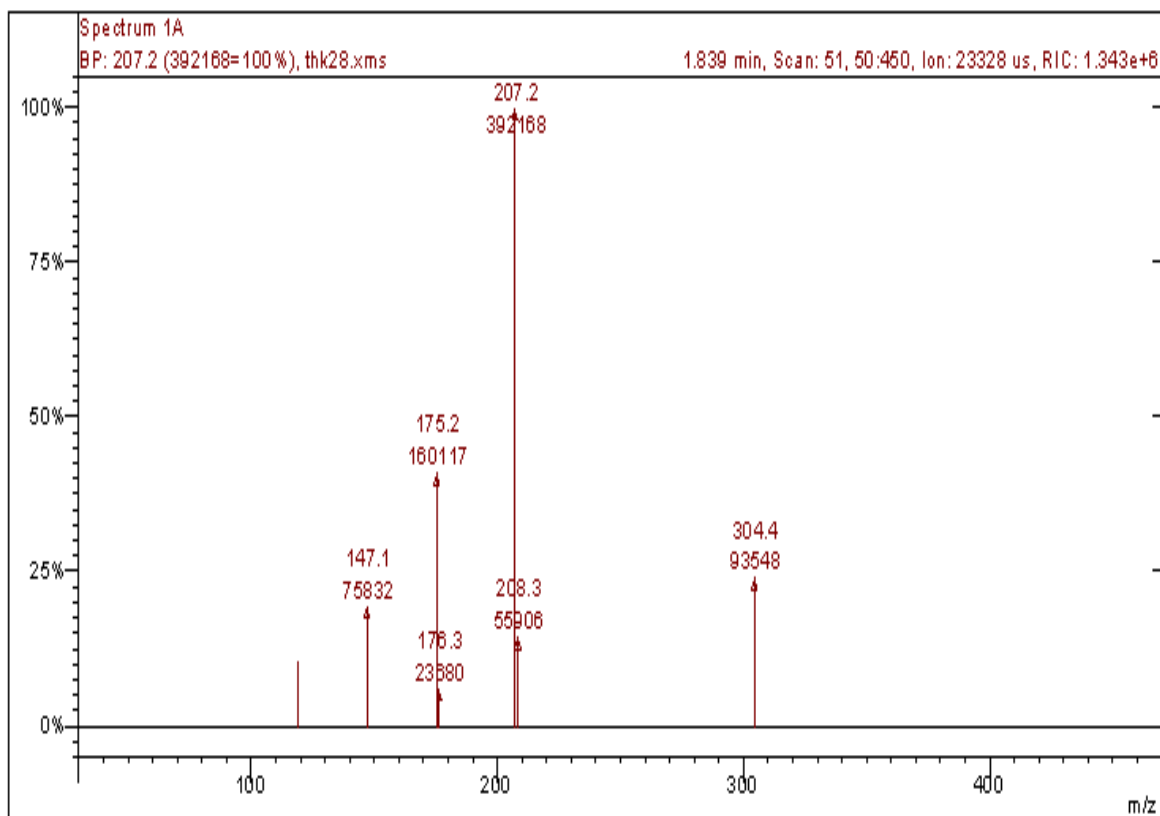


Εικόνα 77: Φάσμα MS της ένωσης 4c.

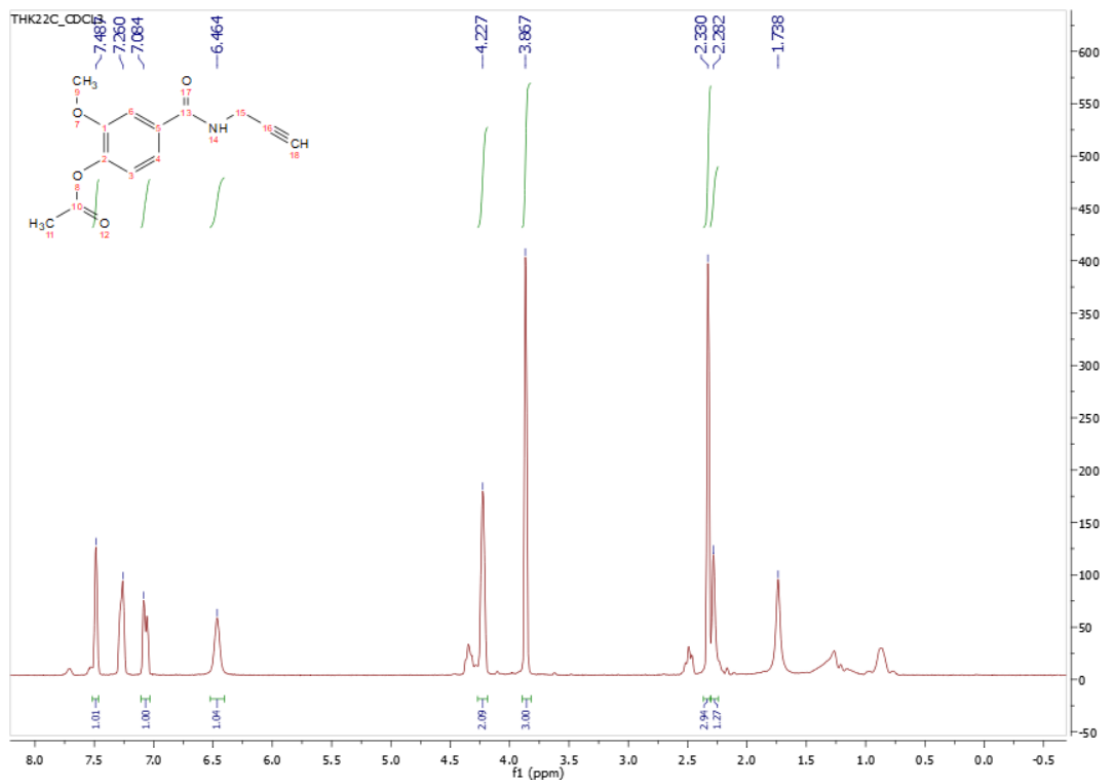




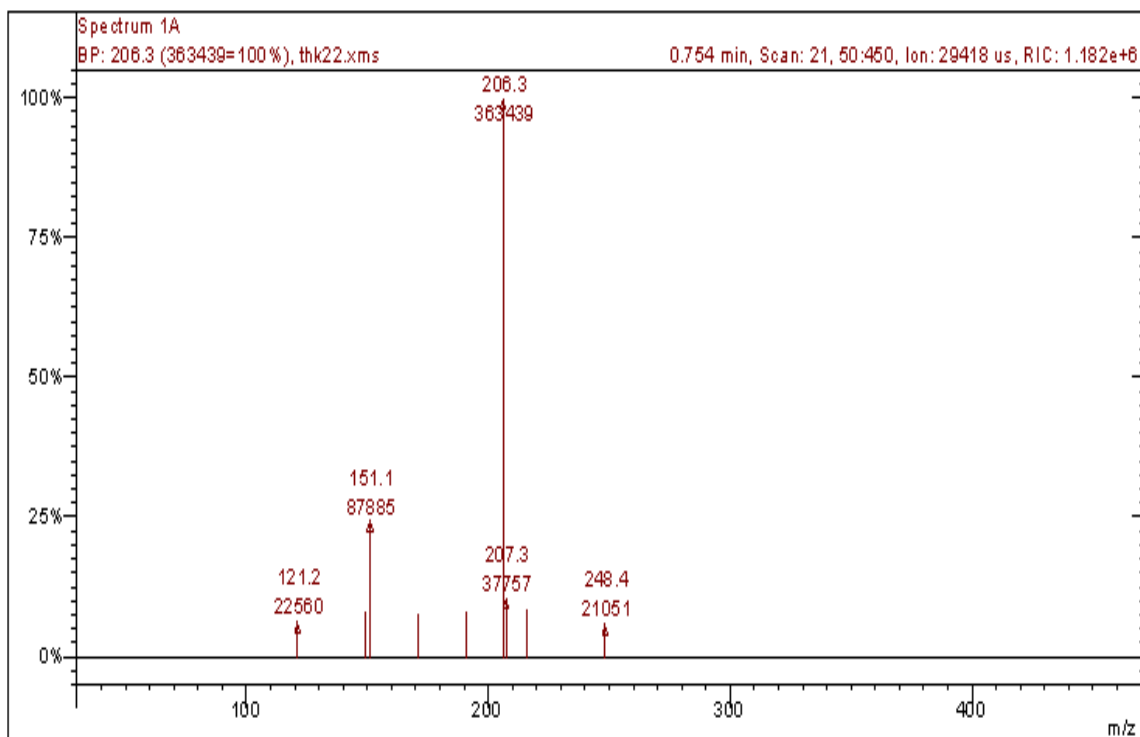
Εικόνα 78: Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της ένωσης 4d.



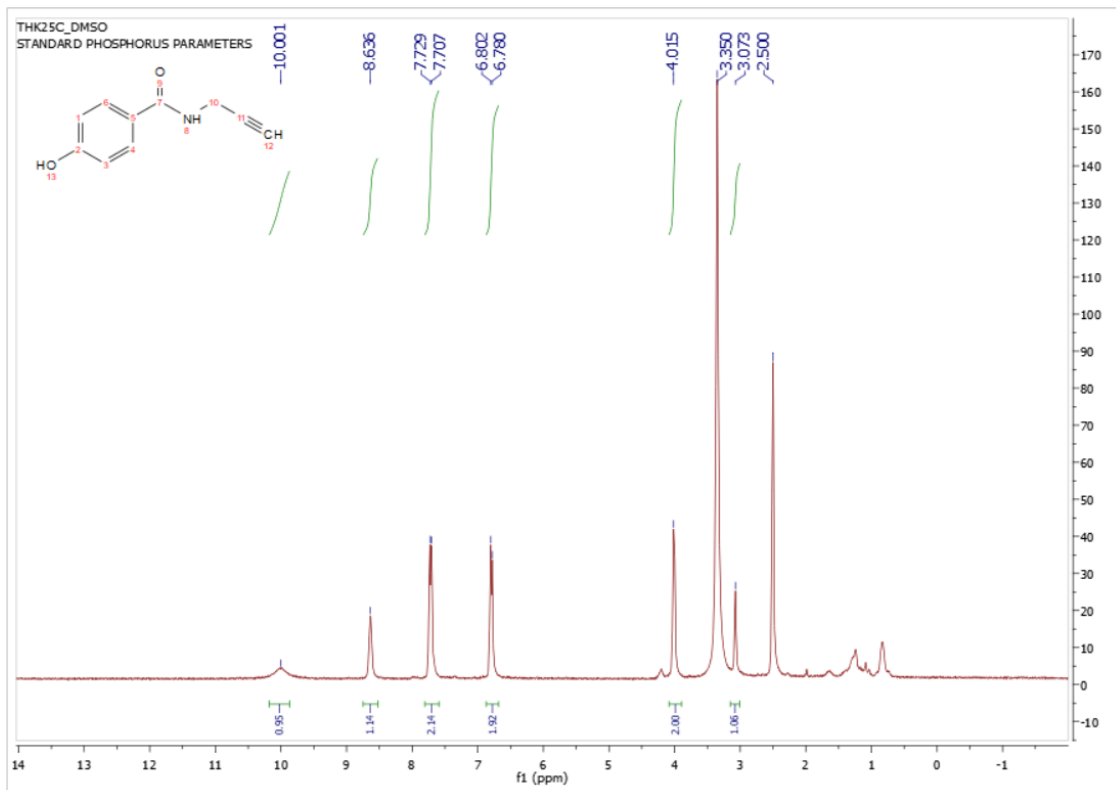
Εικόνα 79: Φάσμα MS της ένωσης 4d.



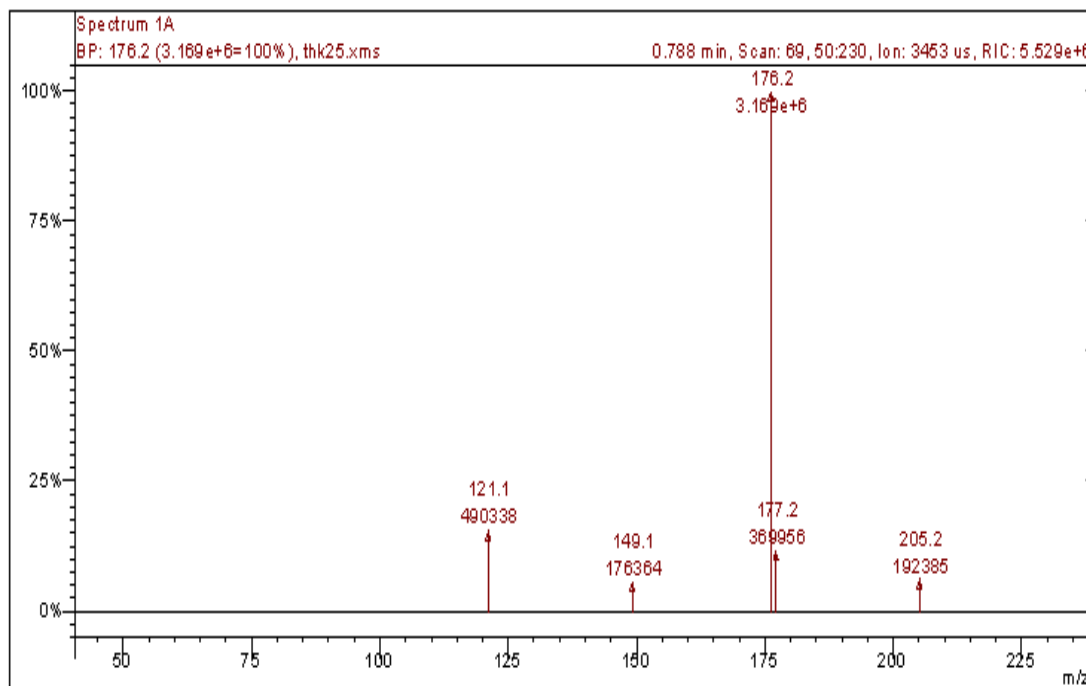
Εικόνα 80: Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της ένωσης 4e.



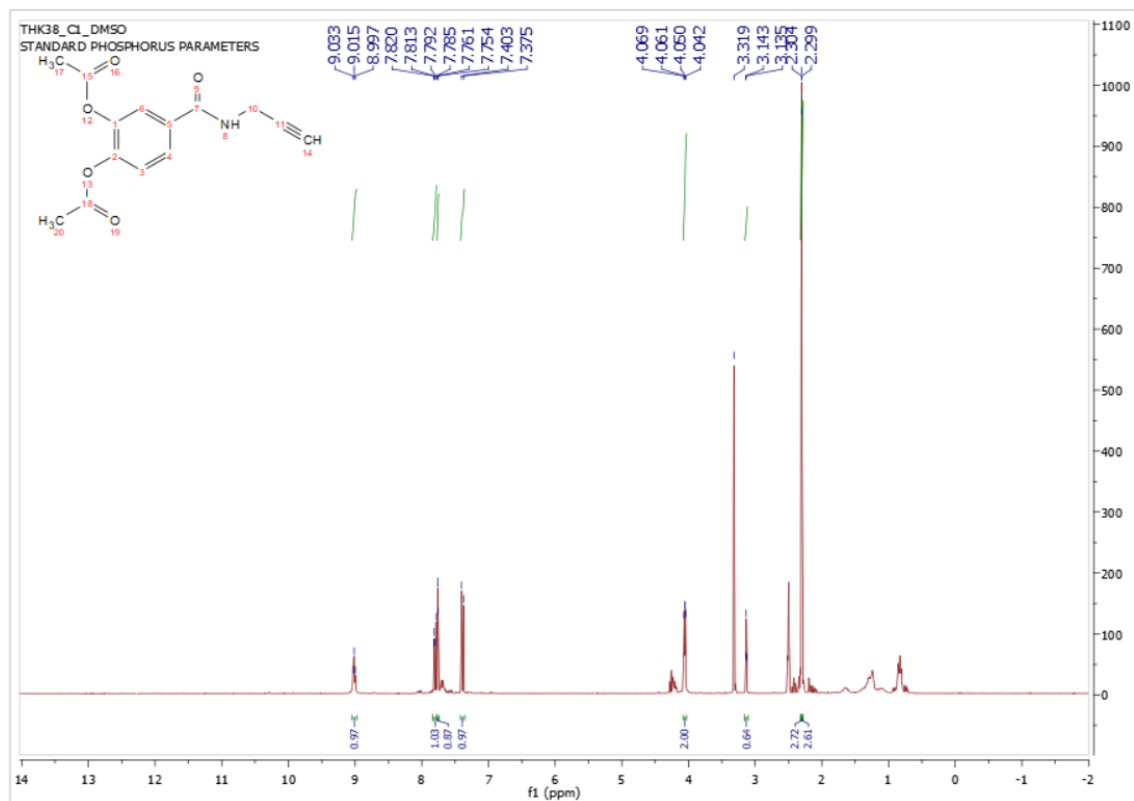
Εικόνα 81: Φάσμα MS της ένωσης 4e.



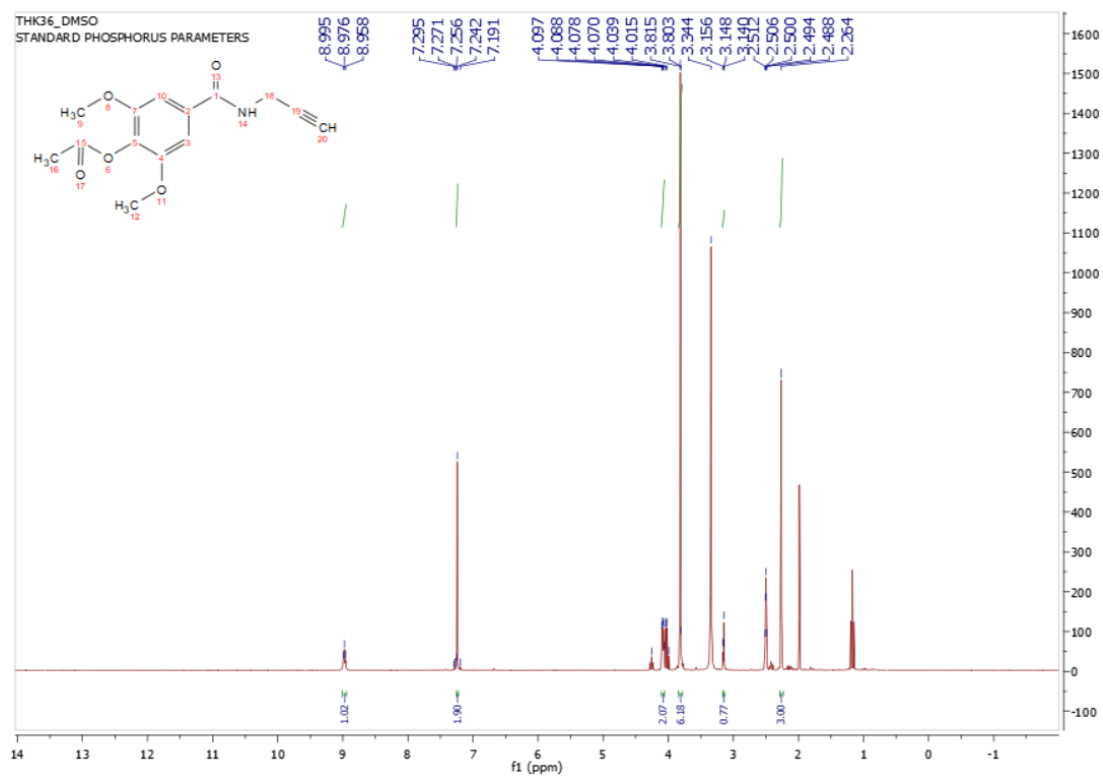
*Εικόνα 82: Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της ένωσης 4f.*



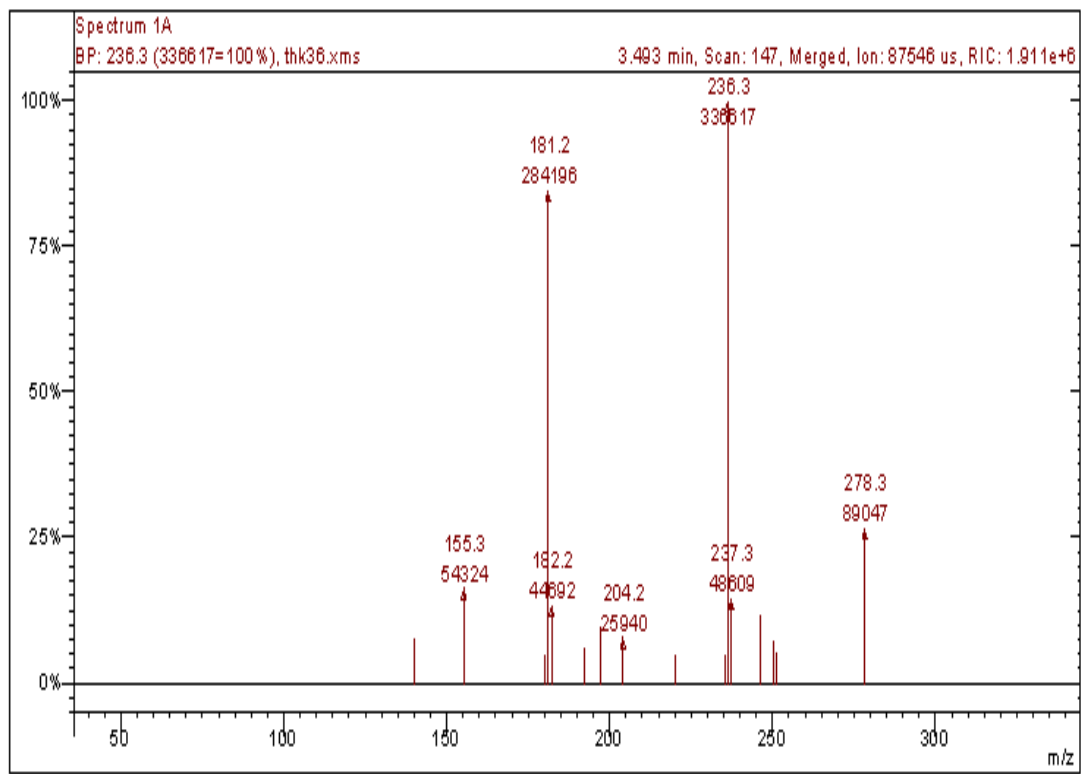
*Εικόνα 83: Φάσμα MS της ένωσης 4f.*



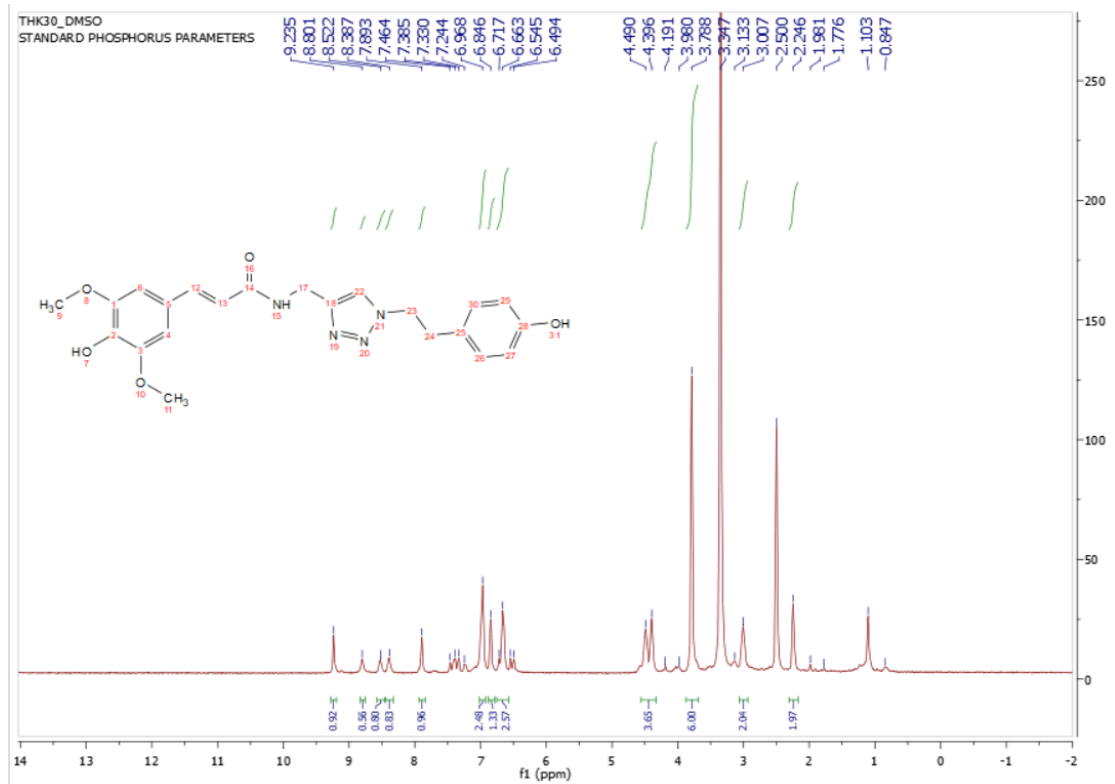
Εικόνα 84: Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της ένωσης 4g.



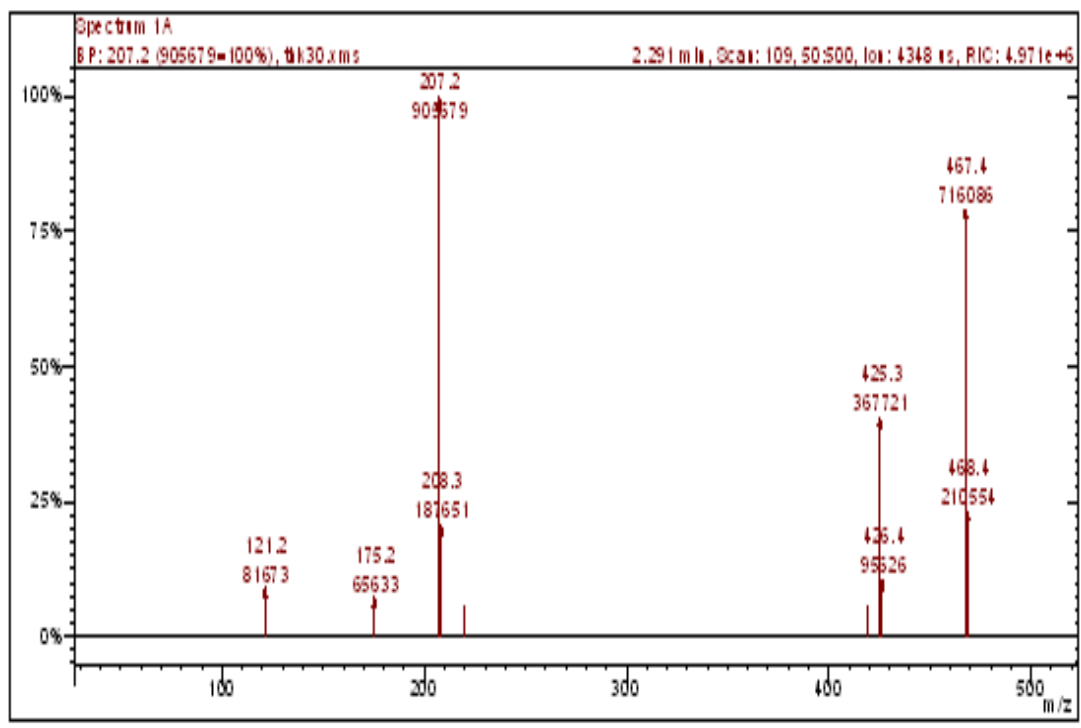
Εικόνα 85: Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της ένωσης 4h.



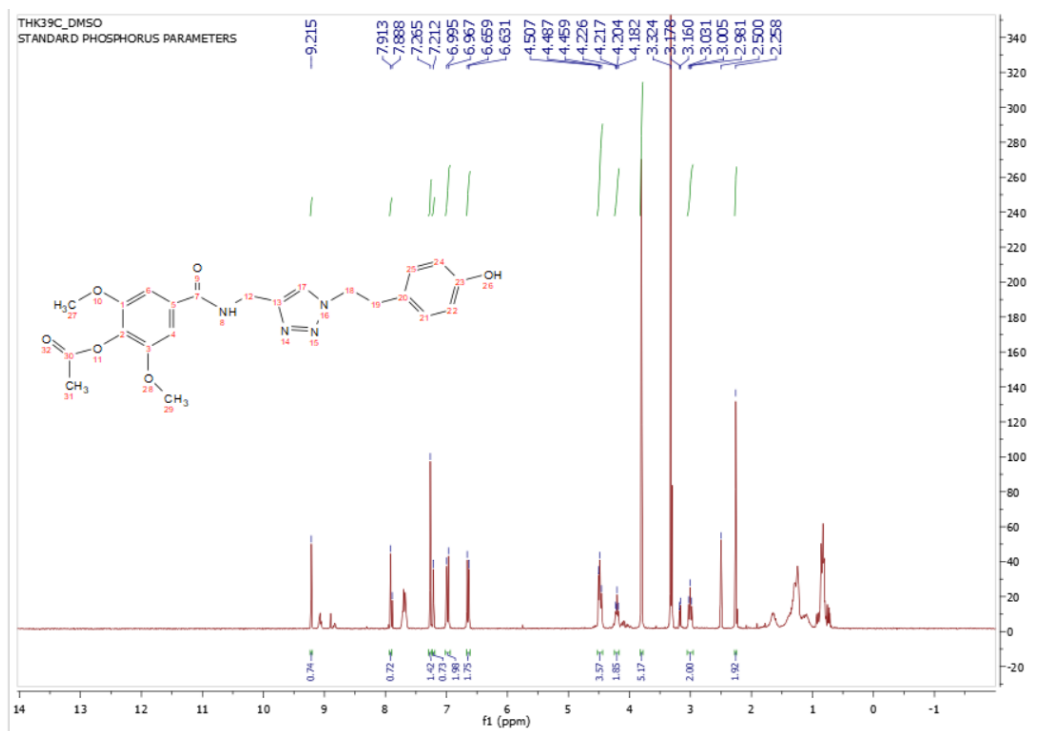
*Εικόνα 86: Φάσμα MS της ένωσης 4h.*



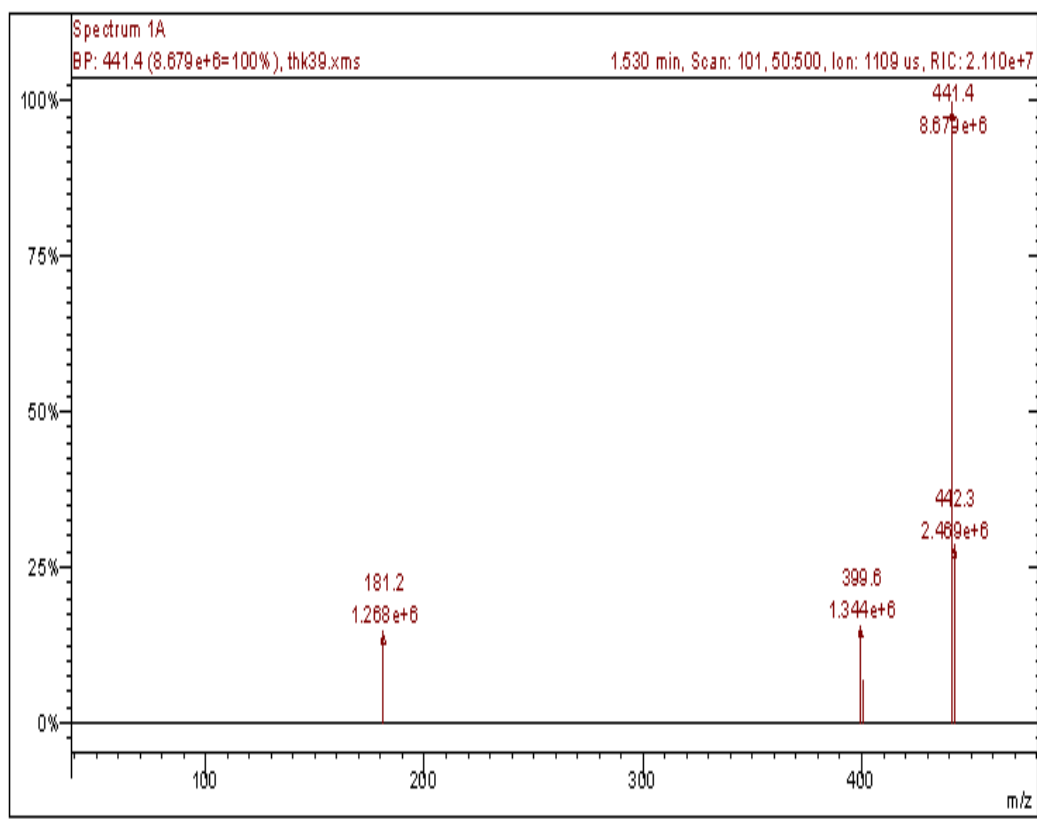
*Εικόνα 87: Φάσμα <sup>1</sup>H NMR της ένωσης 5d.*



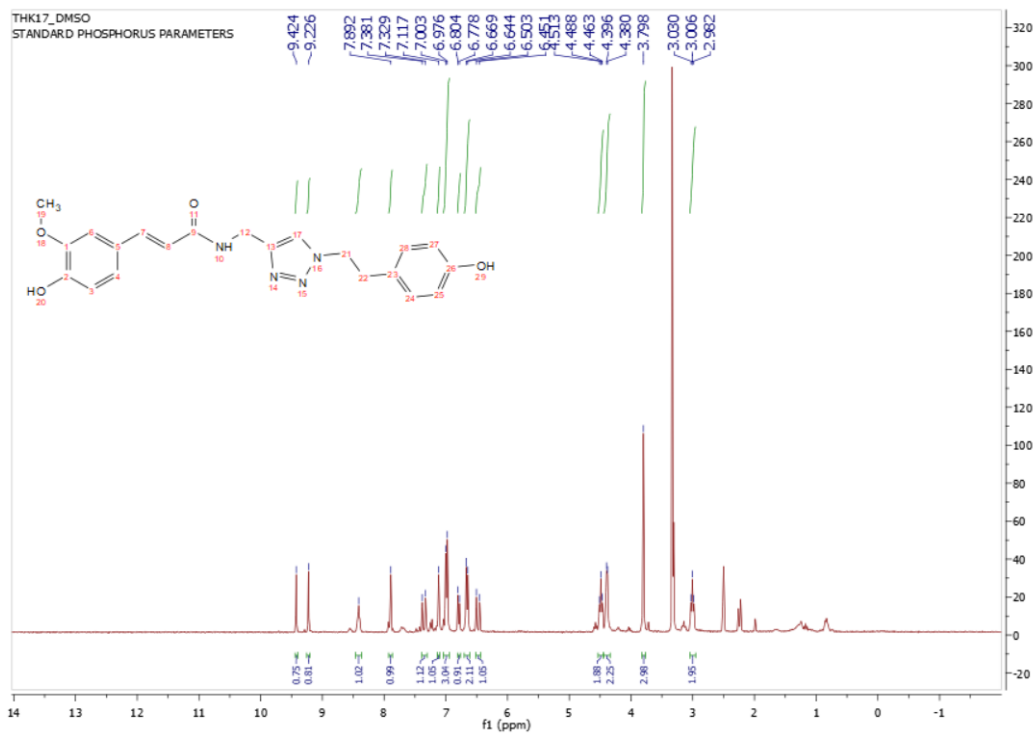
Εικόνα 88: Φάσμα MS της ένωσης 5d.



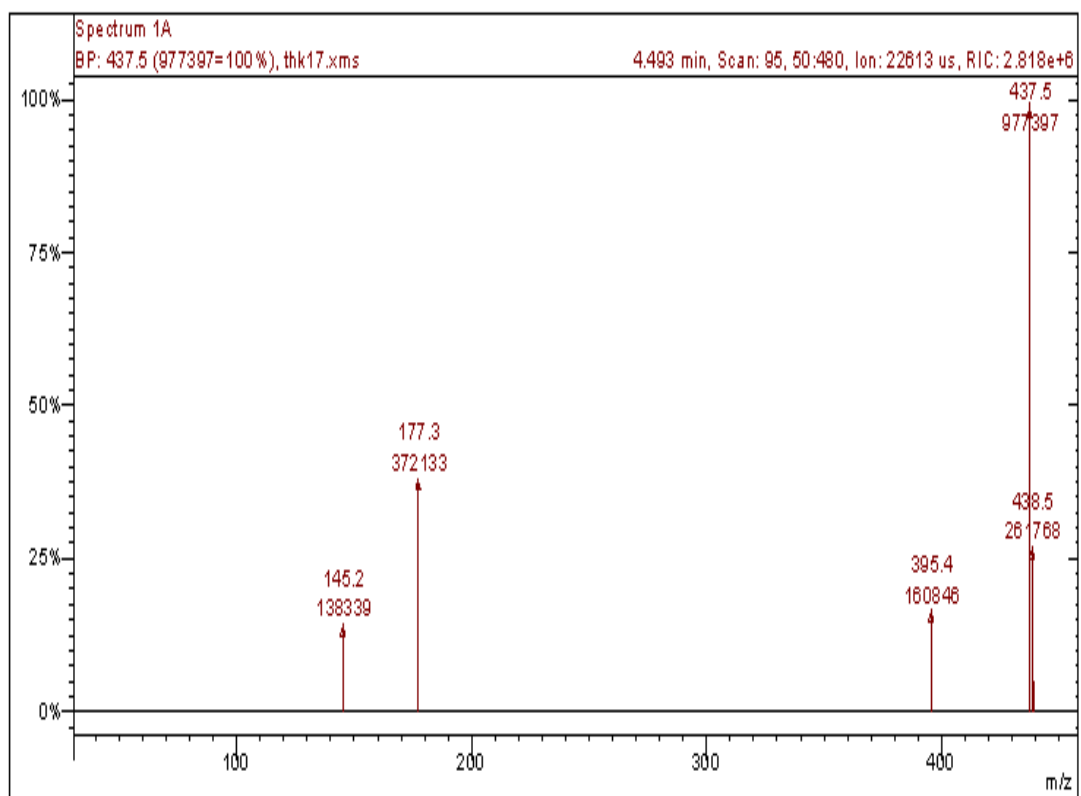
Εικόνα 89: Φάσμα <sup>1</sup>H NMR της ένωσης 5h.



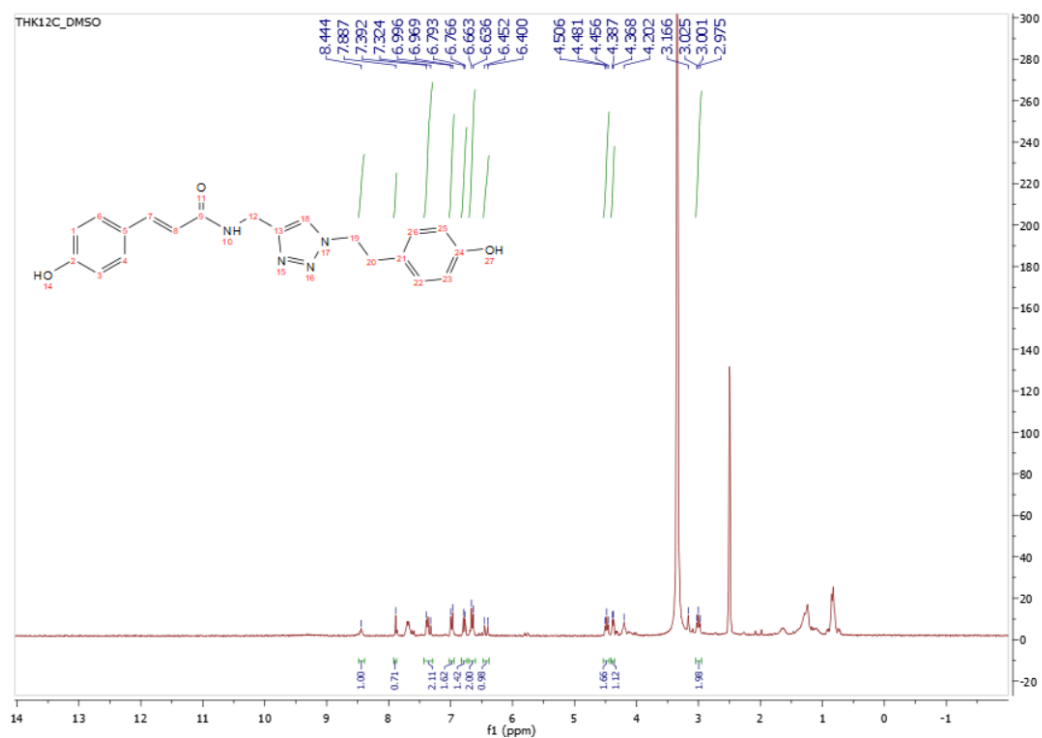
Εικόνα 90: Φάσμα MS της ένωσης 5h.



Εικόνα 91: Φάσμα <sup>1</sup>H NMR της ένωσης 6a.

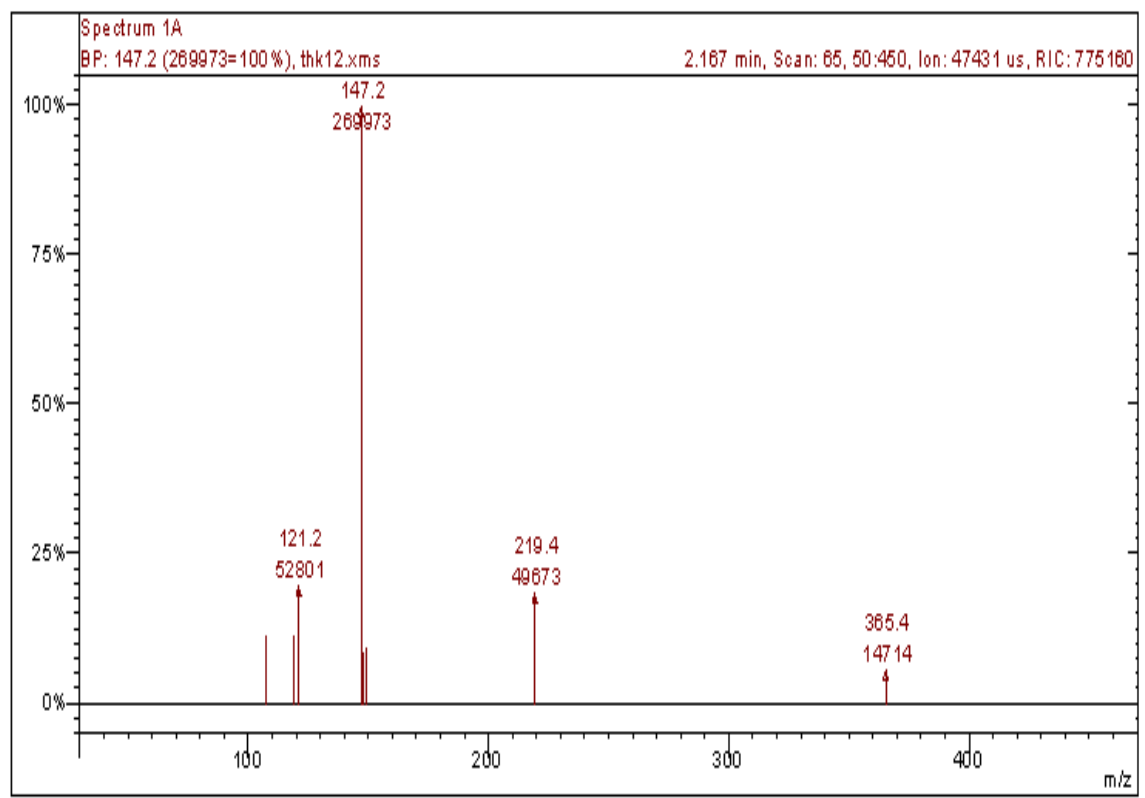


Εικόνα 92: Φάσμα MS της ένωσης 6a.

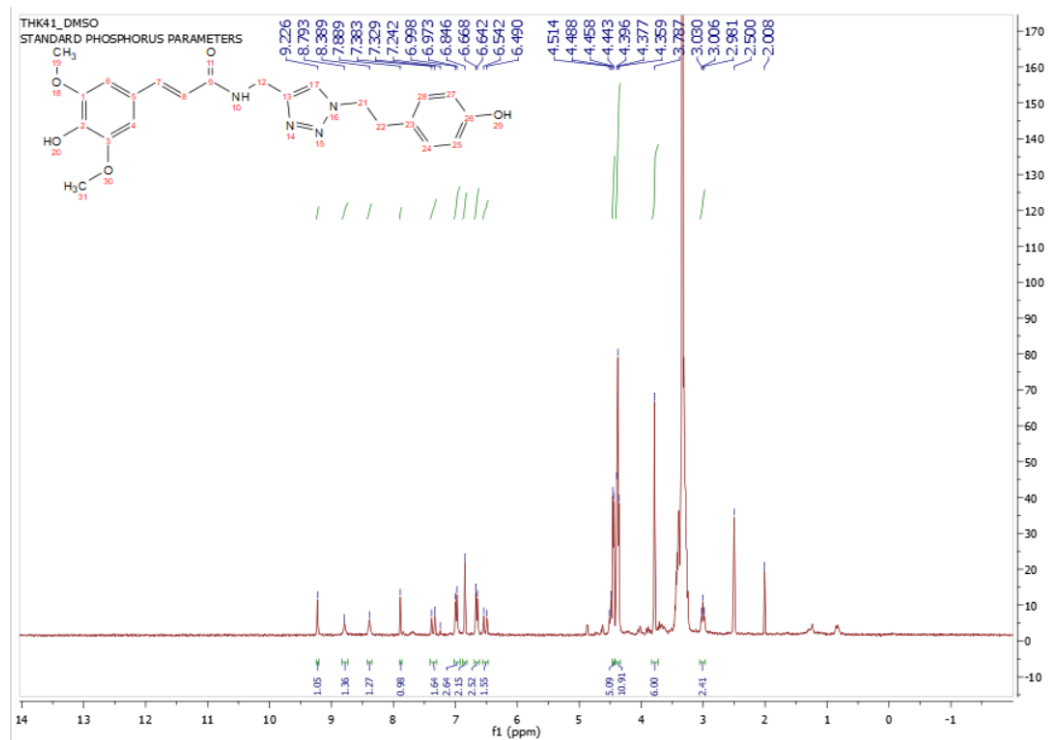


Εικόνα 93: Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της ένωσης 6b.

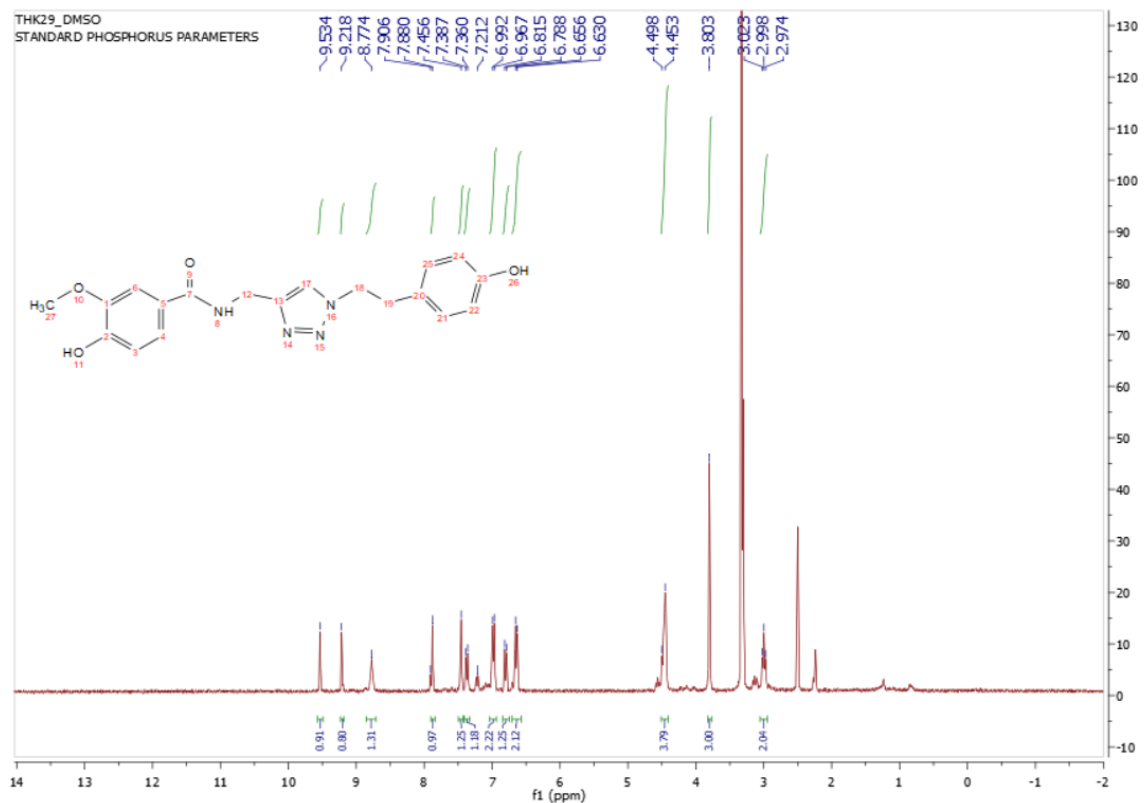




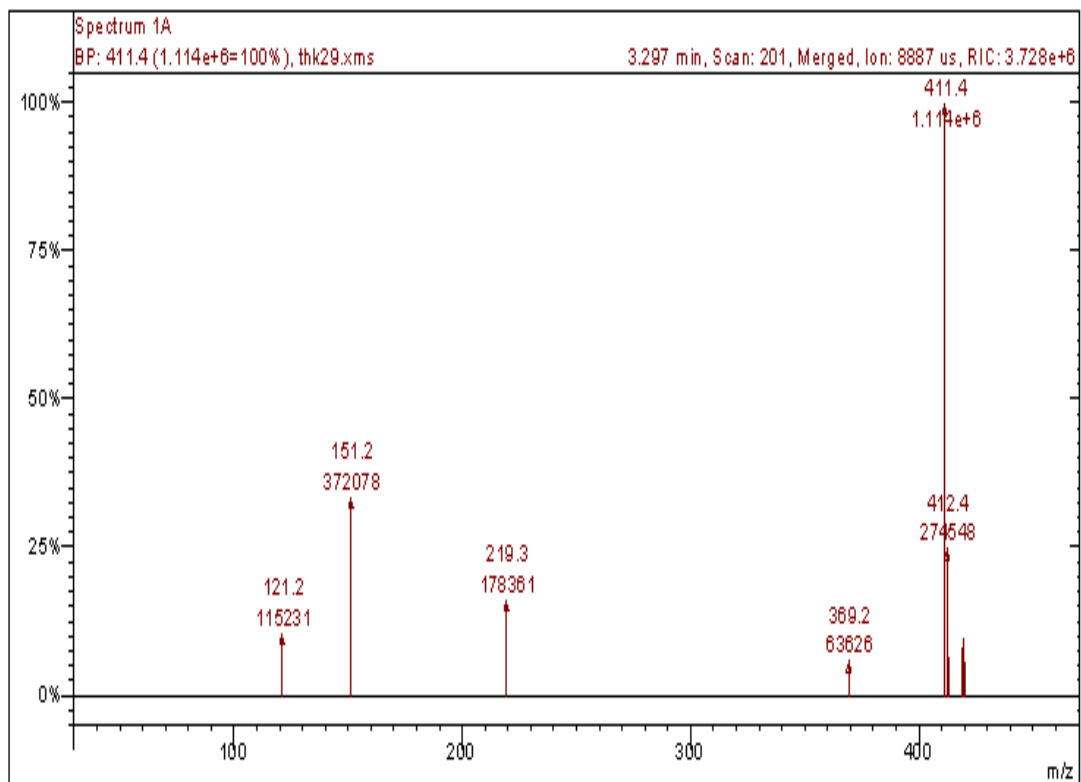
Εικόνα 94: Φάσμα MS της ένωσης 6b.



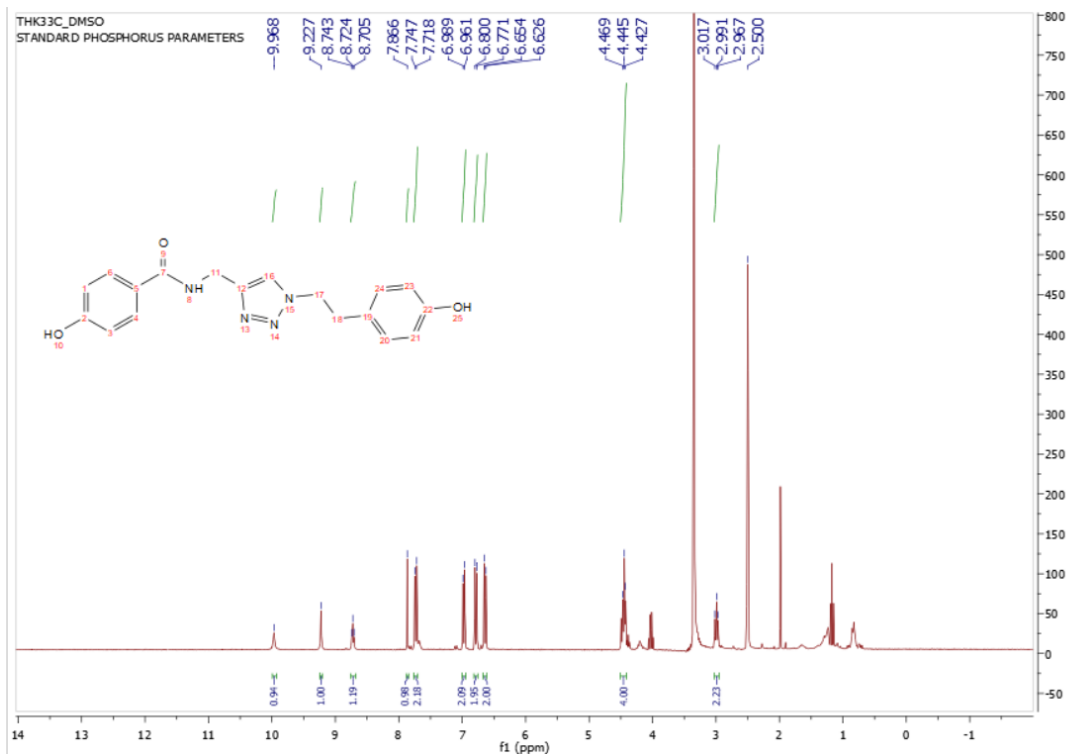
Εικόνα 95: Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της ένωσης 6d.



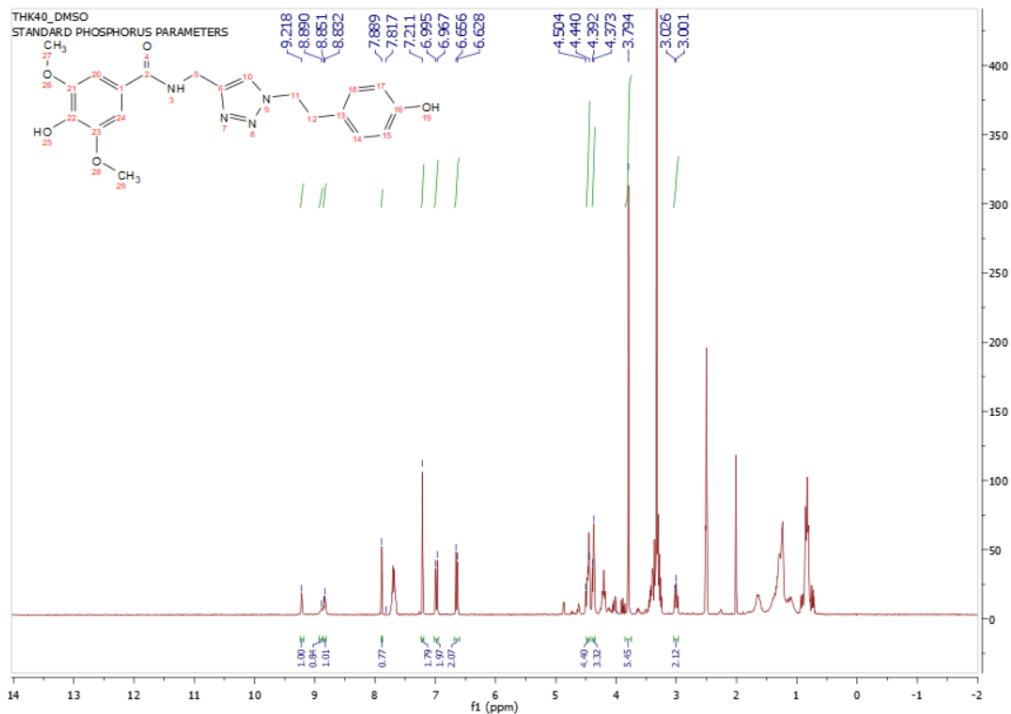
Εικόνα 96: Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της ένωσης 6e.



Εικόνα 97: Φάσμα MS της ένωσης 6e.



Εικόνα 98: Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της ένωσης 6f.



Εικόνα 99: Φάσμα  $^1\text{H}$  NMR της ένωσης 6h.