



Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων  
Σχολή Θετικών Επιστημών  
Τμήμα Χημείας

**Κινητική μελέτη της σύνθεσης μικκυλίων και  
συμπλόκων εγκλεισμού για ελεγχόμενη μεταφορά  
φαρμάκων μέσω της τεχνικής της ακουστικά  
επαγόμενης διπλοθλαστικότητας, δονητικής  
φασματοσκοπίας και φασματοσκοπίας χαλάρωσης  
υπερήχων**

**Διδακτορική Διατριβή**

Υποβληθείσα στο

Τμήμα Χημείας

Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

**Υπο**

**Κουδέρη Κωνσταντίνο**

Ιωάννινα 2024

Δίδεται άδεια χρήσης του ψηφιακού αρχείου της διδακτορικής διατριβής



## **Εξεταστική Επιτροπή**

### **Άγγελος Γ. Καλαμπούνας**

Αναπλ. Καθηγητής – Τμήμα Χημείας, Παν/μιο Ιωαννίνων. (Επιβλέπων)

### **Σ. Χατζηκακού**

Καθηγητής Τμήμα Χημείας, Παν/μιο Ιωαννίνων (μέλος της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής)

### **Δ. Τάσης**

Αναπλ. Καθηγητής Τμήμα Χημείας, Παν/μιο Ιωαννίνων (μέλος της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής)

### **Κ. Βλάχος**

Καθηγητής – Τμήμα Χημείας, Παν/μιο Ιωαννίνων (μέλος εξεταστικής επιτροπής)

### **Ι. Σκαρμούτσος**

Επίκουρος Καθηγητής – Τμήμα Χημείας, Παν/μιο Ιωαννίνων (μέλος εξεταστικής επιτροπής)

### **Σ. Καζιάννης**

Επίκουρος Καθηγητής – Τμήμα Φυσικής, Παν/μιο Ιωαννίνων (μέλος εξεταστικής επιτροπής)

### **Ν. Νασίκας**

Επίκουρος Καθηγητής – Τομέας Φυσικοχημείας, Στρατιωτική Σχολή Ευελπίδων (μέλος εξεταστικής επιτροπής)



*Στην οικογένεια μου, τη σύντροφό μου  
και τους φίλους μου που με βοήθησαν  
στο ταξίδι αυτό!*



---

# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

---

Περίληψη.....	i
Abstract .....	iii
Πρόλογος.....	v
Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή .....	1
Βιβλιογραφία Κεφαλαίου 1.....	7
Κεφάλαιο 2: Φασματοσκοπία Αποκατάστασης Υπερήχων.....	9
2.1 Η Φύση του Ήχου .....	9
2.1.1 Παραγωγή Ηχητικών Κυμάτων.....	13
2.1.2 Διάδοση Ηχητικών Κυμάτων .....	16
2.1.3 Διάδοση Ηχητικών Κυμάτων στη Διεπιφάνεια δυο Μέσων .....	18
2.1.4 Απόσβεση του Ηχητικού Κύματος.....	20
2.2 Τεχνικές της Φασματοσκοπίας Αποκατάστασης Υπερήχων .....	22
2.2.1 Μέθοδος Συντονισμού.....	23
2.2.2 Μέθοδος Παλμοηχούς .....	24
2.2.3 Μέθοδος Διέλευσης.....	27
2.3 Αντιδράσεις που Μελετώνται με τη Χρήση Φασματοσκοπίας Αποκατάστασης Υπερήχων .....	29
2.3.1 Μεταφορά Πρωτονίων .....	31
2.3.2 Διαμορφωτικές Αλλαγές .....	34
2.3.3 Σχηματισμός Υπερδομών .....	39
2.3.4 Μελέτη Σύνθεσης Σχηματισμού Συμπλόκων.....	41
2.3.5 Μελέτη Σχηματισμού Συμπλόκων Εγκλεισμού και Μικκυλίων.....	44
2.4 Ακουστικά Επαγόμενη Διπλοθλαστικότητα .....	47
2.4.1 Το Φαινόμενο της Ακουστικά Επαγόμενης Διπλοθλαστικότητας.....	48
2.4.2 Η Σχέση της Ακουστικά Επαγόμενης Διπλοθλαστικότητας με το Είδος των Σωματιδίων.....	51
Βιβλιογραφία Κεφαλαίου 2.....	55
Κεφάλαιο 3: Δονητικές Φασματοσκοπίες .....	63
3.1 Εισαγωγή στις Δονητικές Φασματοσκοπίες .....	63
3.2 Φασματοσκοπία Υπέρυθρου .....	64
3.2.1 Περιοχές του Υπέρυθρου Φάσματος.....	64
3.2.2 Θεωρητικό Υπόβαθρο της Φασματοσκοπίας Υπερύθρου.....	65

3.2.3 Αρχές της Φασματοσκοπίας Υπερύθρου με Μετασχηματισμό Fourier (FT-IR).....	71
3.2.4 Αρχές Της Φασματοσκοπίας Υπερύθρου Μετασχηματισμού Fourier Αποσβένουσας Ολικής Ανάκλασης (FT-ATR).....	73
3.2.5 Πλεονεκτήματα Φασματοφωτόμετρου με Σχηματισμό Fourier.....	74
3.3 Φασματοσκοπία Raman .....	75
3.3.1 Θεωρητικό Υπόβαθρο της Φασματοσκοπίας Raman.....	77
3.3.2 Κανόνες Επιλογής Raman .....	81
3.3.3 Τεχνικές Φασματοσκοπίας Raman.....	85
Βιβλιογραφία Κεφαλαίου 3.....	90
Κεφάλαιο 4: Φασματοσκοπία Υπεριώδους-Ορατού (UV-Vis).....	93
4.1 Η Φύση των Ηλεκτρονιακών Μεταβάσεων.....	93
4.2 Αρχές της Φασματοσκοπίας UV-Vis .....	96
4.2.1 Θεωρητικό Υπόβαθρο της Φασματοσκοπίας UV-Vis .....	96
4.2.2 Δομή Μορίου και Απορρόφηση .....	97
4.2.3 Επίδραση του Διαλύτη .....	99
4.3 Αντιδράσεις που Μελετώνται με τη Βοήθεια της UV-Vis Φασματοσκοπίας .	100
Βιβλιογραφία Κεφαλαίου 4.....	102
Κεφάλαιο 5: Κβαντομηχανικοί Υπολογισμοί.....	105
5.1 Κβαντομηχανικοί Υπολογισμοί .....	105
5.1.1 Θεωρητικό Υπόβαθρο Κβαντομηχανικών Υπολογισμών .....	106
5.1.2 Κβαντομηχανικοί Υπολογισμοί με τη Σειρά Προγραμμάτων Gaussian ...	116
5.1.3 Θεωρητικά Μοντέλα .....	117
5.1.3.1 Εισαγωγή.....	117
5.1.3.2 Μέθοδοι Ab-Initio .....	117
5.1.3.3 Ημι-Εμπειρικές Μέθοδοι.....	118
5.1.3.4 Θεωρία Συναρτησιακής Πυκνότητας (DFT).....	119
5.1.3.5 Μοριακή Μηχανική.....	119
5.1.4 Σειτ Βάσεων.....	120
5.1.4.1 Εισαγωγή.....	120
5.1.4.2 Θεωρία Slater Vs Gaussian .....	120
5.1.4.3 Τύποι Σειτ Βάσεων .....	121
5.2 Τύποι Υπολογισμών.....	122
Βιβλιογραφία Κεφαλαίου 5.....	130



Κεφάλαιο 6: Μοριακή Πρόσδεση.....	133
6.1 Εισαγωγή στη Μοριακή Πρόσδεση .....	133
6.2 Αρχές της Μοριακής Πρόσδεσης.....	134
6.2.1 Προετοιμασία των Μορίων .....	135
6.2.2 Αλγόριθμοι Πρόσδεσης.....	137
6.2.3 Συνάρτησης Βαθμολόγησης (Scoring Functions) και Δυναμικά Πεδία....	146
6.2.4 Εξέταση των Αποτελεσμάτων Πρόσδεσης.....	153
6.3 Πλεονεκτήματα και Μειονεκτήματα της Μοριακής Πρόσδεσης. ....	154
Βιβλιογραφία Κεφαλαίου 6.....	156
Κεφάλαιο 7: Πειραματικές Διατάξεις και Υπολογιστικά Συστήματα.....	163
7.1 Παρασκευή Χημικών Ενώσεων .....	163
7.1.1 Παρασκευή Διαλυμάτων $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης/Φαινολοφθαλεΐνης Παρουσία Αλάτων .....	164
7.1.2 Παρασκευή Διαλυμάτων $\beta$ -Κυκλοδεξτρίνης/Ασπαραγίνης.....	166
7.1.3 Παρασκευή Διαλυμάτων $\beta$ -Κυκλοδεξτρίνης/ Εξαμεθυλοτετραμίνης Παρουσία Αλάτων .....	167
7.1.4 Παρασκευή Διαλυμάτων Λαυρυλοθειικού Νατρίου/ Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος .....	169
7.2 Διάταξη Ακουστικών Μετρήσεων .....	170
7.2.1 Εισαγωγή .....	170
7.2.2 Όργανα και Συστήματα Διατάξεων .....	171
7.2.2.1 Ψηφιακή Γεννήτρια Παλμών .....	171
7.2.2.2 Πιεζοηλεκτρικό Στοιχείο.....	171
7.2.2.3 Θερμοστατούμενη Κυψελίδα .....	172
7.2.2.4 Παλμογράφος .....	172
7.2.2.5 Gel Υπερήχων .....	172
7.3 Διάταξη Ακουστικά Επαγόμενης Διπλοθλαστικότητας.....	173
7.3.1 Εισαγωγή .....	173
7.3.2 Όργανα και Συστήματα Διατάξεων .....	173
7.3.2.1 Φωτοανιχνευτής .....	173
7.3.2.2 Laser He-Ne .....	174
7.3.2.3 Οπτικά Στοιχεία.....	174
7.4 Διατάξεις Δονητικών Φασματοσκοπιών .....	174
7.4.1 Διάταξη FT-IR .....	174
7.4.2 Διάταξη Micro-Raman .....	176

7.5 Διάταξη Φασματοσκοπίας Υπεριώδους-Ορατού .....	176
7.6 Περιγραφή Υπολογιστικών Διατάξεων Κβαντομηχανικών Υπολογισμών .....	177
7.7 Περιγραφή Υπολογιστικών Διατάξεων Μοριακής Πρόσδεσης.....	178
7.8 Βοηθητικές Μετρήσεις.....	178
7.8.1 Μετρήσεις Πυκνότητας .....	179
7.8.2 Μετρήσεις Ιξώδους.....	179
7.8.3 Μετρήσεις Επιφανειακής Τάσης .....	180
Κεφάλαιο 8: Σύμπλοκα Εγκλεισμού και Σχηματισμός Μικκυλίων .....	181
8.1 Εισαγωγή.....	181
8.2 Κυκλοδεξτρίνες.....	183
8.2.1 Ιδιότητες των Κυκλοδεξτρινών .....	183
8.2.2 Ευκαμψία των Κυκλοδεξτρινών.....	186
8.2.3 Αναγνώριση Χειρόμορφων Μορίων .....	187
8.2.4 Τροποποίηση Κυκλοδεξτρινών .....	188
8.2.5 Εφαρμογές των Κυκλοδεξτρινών .....	191
8.3 Φαινολοφθαλεΐνη .....	193
8.3.1 Ιδιότητες .....	193
8.3.2 Εφαρμογές .....	194
8.4 Αμινοξέα .....	195
8.4.1 Ιδιότητες των Αμινοξέων .....	195
8.4.2 Κατάταξη των Αμινοξέων .....	200
8.4.3 Βιολογική Σημασία των Αμινοξέων.....	201
8.4.4 Η Ασπαραγίνη ως Αμινοξύ .....	202
8.5 Εξαμεθυλοτετραμίνη.....	203
8.5.1 Ιδιότητες .....	203
8.5.2 Εφαρμογές .....	203
8.6 Μικκύλια .....	204
8.6.1 Σχηματισμός Μικκυλίων .....	204
8.6.2 Ιδιότητες Μικκυλίων .....	206
8.6.3 Εφαρμογές Μικκυλίων .....	206
8.6.4 Λαυρυλοθειικό Νάτριο .....	207
8.6.5 Ακετυλοσαλικυλικό Οξύ .....	208
Βιβλιογραφία Κεφαλαίου 8.....	210
Κεφάλαιο 9: Μελέτη Συστημάτων Εγκλεισμού και Μικκυλίων.....	217
9.1 Εισαγωγή.....	217

9.2 Μελέτη Του Συστήματος $\beta$ -Κυκλοδεξτρίνης/ Φαινολοφθαλεΐνης Παρουσία Αλάτων .....	218
9.2.1 Αποτελέσματα Φασματοσκοπίας Υπεριώδους-Ορατού.....	218
9.2.2 Αποτελέσματα Φασματοσκοπίας Υπερύθρου .....	228
9.2.3 Αποτελέσματα Μοριακής Πρόσδεσης και Κβαντομηχανικών Υπολογισμών .....	230
9.2.4 Σύγκριση Πειραματικών και Θεωρητικών Αποτελεσμάτων.....	233
9.3 Μελέτη του Συστήματος $\beta$ -Κυκλοδεξτρίνης/Ασπαραγίνης.....	234
9.3.1 Αποτελέσματα Φασματοσκοπίας Αποκατάστασης Υπερήχων .....	234
9.3.2 Αποτελέσματα Φασματοσκοπίας Υπερύθρου .....	246
9.3.3 Αποτελέσματα Μοριακής Πρόσδεσης και Κβαντομηχανικών Υπολογισμών .....	251
9.3.4 Σύγκριση Πειραματικών και Θεωρητικών Αποτελεσμάτων.....	254
9.4 Μελέτη του Συστήματος $\beta$ -Κυκλοδεξτρίνης/Εξαμεθυλοτετραμίνης Παρουσία Αλάτων.....	256
9.4.1 Αποτελέσματα Φασματοσκοπίας Αποκατάστασης Υπερήχων .....	256
9.4.2 Αποτελέσματα Φασματοσκοπίας UV-Vis.....	274
9.4.3 Αποτελέσματα Φασματοσκοπίας Υπερύθρου και Raman .....	275
9.4.4 Αποτελέσματα Μοριακής Πρόσδεσης και Κβαντομηχανικών Υπολογισμών .....	278
9.4.5 Σύγκριση Πειραματικών και Θεωρητικών Αποτελεσμάτων.....	280
9.5 Μελέτη του Συστήματος Λαυρυλοθειικού Νατρίου/Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος .....	282
9.5.1 Αποτελέσματα Φασματοσκοπίας Αποκατάστασης Υπερήχων .....	282
9.5.2 Αποτελέσματα Φασματοσκοπίας Υπερύθρου .....	293
9.5.3 Αποτελέσματα Επιφανειακής Τάσης.....	297
9.5.4 Αποτελέσματα Ακουστικά Επαγόμενης Διπλοθλαστικότητας .....	298
Βιβλιογραφία Κεφαλαίου 9.....	303
Κεφάλαιο 10: Συμπεράσματα .....	313
10.1 Συμπεράσματα της Μελέτης του Συστήματος $\beta$ -Κυκλοδεξτρίνης/ Φαινολοφθαλεΐνης Παρουσία Αλάτων .....	313
10.2 Συμπεράσματα της Μελέτης του Συστήματος $\beta$ -Κυκλοδεξτρίνης/ Ασπαραγίνης .....	314
10.3 Συμπεράσματα της Μελέτης του Συστήματος $\beta$ -Κυκλοδεξτρίνης/ Εξαμέθυλοτετραμίνης Παρουσία Αλάτων .....	315
10.4 Συμπεράσματα της Μελέτης του Συστήματος λαυρυλοθειικού νατρίου/Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος.....	316

10.5 Προτάσεις για μελλοντική μελέτη .....	318
Παράρτημα: Α.....	319
Α.1 Πρωτόκολλο Μετρήσεων με τη τεχνική του Transmission .....	319
Α.2 Πρωτόκολλο Μετρήσεων με τη Φασματοσκοπία Υπερύθρου .....	324
Α.3 Πρωτόκολλο Μετρήσεων με τη Φασματοσκοπία Micro-Raman .....	324
Α.4 Πρωτόκολλο Μετρήσεων με τη Φασματοσκοπία Υπεριώδους-Ορατού .....	327
Α.5 Πρωτόκολλο Μετρήσεων Ακουστικά Επαγόμενης Διπλοθλαστικότητας.....	328
Α.6 Πρωτόκολλο Μετρήσεων Κινητικού/Δυναμικού Ιξώδους .....	330
Α.7 Πρωτόκολλο Μετρήσεων της Επιφανειακής Τάσης.....	335
Α.8 Πρωτόκολλο Μέτρησης Πυκνότητας .....	336
Παράρτημα: Β.....	339
Β.1 Πρωτόκολλο Κβαντομηχανικών Υπολογισμών .....	339
Β.2 Πρωτόκολλο Μοριακής Πρόσδεσης .....	348
Βιογραφικό Σημείωμα .....	349



## Περίληψη

Στην παρούσα εργασία παρουσιάζεται η μελέτη συστημάτων εγκλεισμού της  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης (*CD*) με μία σειρά ενώσεων, συγκεκριμένα με τη φαινολοφθαλεΐνη, την D, L-ασπαραγίνη και την εξαμεθυλοτετραμίνη (*HMTA*). Εκτός, των συστημάτων αυτών, μελετήθηκε και ο σχηματισμός ενός μικτού μικκυλίου. Αναλυτικότερα, μελετήθηκε το μικκυλίο που σχηματίζεται ανάμεσα στο λαυρυλοθειικό νάτριο (*SDS*) και το ακετυλοσαλικυλικό οξύ. Τα συστήματα αυτά μελετήθηκαν με τη χρήση διάφορων φασματοσκοπιών επιτρέποντας τον υπολογισμό (ακουστικές και δονητικές φασματοσκοπίες) μιας σειράς παραμέτρων που αφορούν στις αντιδράσεις που λαμβάνουν χώρα στα παραπάνω συστήματα. Επίσης, εξήχθησαν σημαντικές πληροφορίες μέσω της χρήσης της ακουστικά επαγόμενης διπλοθλαστικότητας, όσον αφορά τη δυναμική του συστήματος. Τέλος, για τη μελέτη των παραπάνω συστημάτων χρησιμοποιήθηκε η φασματοσκοπία αποκατάστασης υπερήχων, δονητικές φασματοσκοπίες (*FT-IR* και *Raman*) καθώς και η φασματοσκοπία απορρόφησης *UV-Vis*, ενώ ελήφθησαν διάφορες βοηθητικές μετρήσεις (Πυκνότητα, ιξώδες και επιφανειακή τάση). Παράλληλα εκτελέστηκαν και θεωρητικοί υπολογισμοί με σκοπό την ενίσχυση των πειραματικών αποτελεσμάτων. Συγκεκριμένα, πραγματοποιήθηκαν υπολογισμοί *DFT* και μοριακής πρόσδεσης.

Τα συστήματα  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης-προσδέτη μελετήθηκαν συναρτήσει της θερμοκρασίας και της συγκέντρωσης. Αναλυτικότερα, το σύστημα  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης-φαινολοφθαλεΐνης μελετήθηκε με τη χρήση της φασματοσκοπίας *UV-Vis* συναρτήσει της συγκέντρωσης και της θερμοκρασίας. Από τα παραπάνω δεδομένα προσδιορίστηκαν αρκετές θερμοδυναμικές παράμετροι και η σταθερά αντίδρασης του συστήματος. Επίσης, στο σύστημα προστέθηκαν αλκαλικά άλατα για τη μελέτη της επίδρασής τους στο διάλυμα. Τέλος, η συμπλοκοποίηση επιβεβαιώθηκε με τη χρήση της φασματοσκοπίας *FT-IR*. Ταυτόχρονα με τις πειραματικές μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν και θεωρητικοί υπολογισμοί στο σύμπλοκο.

Τα συστήματα  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης-L,D ασπαραγίνης και  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης-εξαμεθυλοτετραμίνης μελετήθηκαν συναρτήσει της συγκέντρωσης και της θερμοκρασίας, με τη χρήση της φασματοσκοπίας αποκατάστασης υπερήχων. Από τα πειραματικά δεδομένα σε όλα τα συστήματα, βρέθηκε μία διαδικασία αποκατάστασης-χαλάρωσης, η οποία αποδόθηκε στην αντίδραση συμπλοκοποίησης του προσδέτη στη

$\beta$ -κυκλοδεξτρίνη. Στην περίπτωση της *HMTA*, μελετήθηκε και η επίδραση μίας σειράς νιτρικών αλάτων στη συμπλοκοποίηση. Ομοίως με το σύστημα  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης-φαινολοφθαλεΐνης, λήφθηκαν και τα φάσματα *IR*. Επιπλέον, στο σύστημα  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης-*HMTA* λήφθηκαν και τα φάσματα *Raman*. Τα πειραματικά αποτελέσματα συγκρίθηκαν με τα αντίστοιχα θεωρητικά με σκοπό τη βαθύτερη κατανόηση των συστημάτων που μελετήθηκαν.

Το σύστημα *SDS*-ακετυλοσαλικυλικού οξέος μελετήθηκε σε συνάρτηση με τη συγκέντρωση, με τη βοήθεια της φασματοσκοπίας αποκατάστασης υπερήχων και *FT-IR*. Μέσω των παραπάνω φασματοσκοπιών προσδιορίστηκε η κρίσιμη μικκυλιακή συγκέντρωση (*cmc*). Επίσης, πραγματοποιήθηκαν και μετρήσεις ακουστικά επαγόμενης διπλοθλαστικότητας, όπου επιβεβαιώθηκε εκ νέου το *cmc* και υπολογίστηκαν διάφορα σημαντικά δυναμικά μεγέθη. Τέλος, λήφθηκαν τα φάσματα *FT-IR*, τα οποία απέδειξαν τον προτεινόμενο δομικό μηχανισμό.

## Abstract

In the present work, the study of  $\beta$ -cyclodextrin (*CD*) encapsulation systems with a series of compounds, specifically with phenolphthalein, D, L-asparagine and hexamethyltetramine (*HMTA*) is presented. Apart from these systems, the formation of a swollen micelle was also studied. In more detail, the micelle formed between sodium laurate (*SDS*) and acetylsalicylic acid was studied. These systems were studied using various spectroscopies allowing the calculation (acoustic and vibrational spectroscopies) of a series of parameters referring to the reactions taking place in the above systems. Also, important information was extracted through the use of acoustically induced birefringence, regarding the dynamics of the system. Finally, for the study of the above systems, ultrasonic relaxation spectroscopy, vibrational spectroscopies (FT-IR and Raman) as well as UV-Vis absorption spectroscopy were used, while various auxiliary measurements were taken (Density, viscosity and surface tension). At the same time, theoretical calculations were performed in order to strengthen the experimental results. Specifically, DFT and molecular docking calculations were applied.

$\beta$ -cyclodextrin-guest systems were studied as a function of temperature and concentration. In more detail, the  $\beta$ -cyclodextrin-phenolphthalein system was studied using UV-Vis spectroscopy as a function of concentration and temperature. From the above data, several thermodynamic parameters and the reaction constant of the system were determined. Alkaline salts were also added to the system to study their effect on the solution. Finally, the complexation was confirmed using FT-IR spectroscopy. Simultaneously with the experimental measurements, theoretical calculations were carried out.

The  $\beta$ -cyclodextrin-L, D asparagine and  $\beta$ -cyclodextrin-hexamethyltetramine systems were studied as a function of concentration and temperature using ultrasonic relaxation spectroscopy. From the experimental data, in all systems, a single relaxation process was found, which was attributed to the complexation reaction of the guest molecule to  $\beta$ -cyclodextrin, specifically the formation of the inclusion complex. In the case of HMTA, the effect of a series of nitrates salts on the complexation was also studied. Similarly to the  $\beta$ -cyclodextrin-phenolphthalein system, IR spectra were obtained. In addition, Raman spectra were also obtained in the  $\beta$ -cyclodextrin-HMTA



system. The experimental results were compared with the corresponding theoretical ones in order to gain a deeper understanding of the studied systems.

The SDS-acetylsalicylic acid system was studied as a function of concentration, with the help of ultrasonic relaxation spectroscopy and FT-IR. Through the above spectroscopies the critical micellar concentration (cmc) was determined. Acoustically induced birefringence measurements were also performed, where the cmc was reconfirmed and several important dynamic quantities were calculated. Finally, FT-IR spectra were obtained, which proved the specific structural mechanism.

## Πρόλογος

Η παρούσα διδακτορική διατριβή έλαβε χώρα τη χρονική περίοδο από τον Ιούλιο του 2020 έως τον Απρίλιο του 2024, στο εργαστήριο φυσικοχημείας του κ. Άγγελου Καλαμπούνια.

Φτάνοντας στο τέλος των διδακτορικών μου σπουδών, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους όσους βοήθησαν για την επίτευξη αυτού του στόχου. Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Άγγελο Καλαμπούνια για τις ευκαιρία που μου έδωσε να συνεργαστώ μαζί του σε μεταπτυχιακό επίπεδο και στη συνέχεια, στις διδακτορικές σπουδές μου. Για τις γνώσεις και την εμπειρία που μοιράστηκε μαζί μου, αλλά και την εμπιστοσύνη που μου έδειξε όλα αυτά τα χρόνια. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής μου κ. Σωτήρη Χατζηκακού και κ. Δημήτριο Τάση. Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω τα υπόλοιπα μέλη της επταμελούς επιτροπής.

Θερμά ευχαριστώ και τους συναδέλφους μου, υποψήφιους διδάκτορες και μεταπτυχιακούς φοιτητές, Συγκεκριμένα, ένα μεγάλο ευχαριστώ στους υποψήφιους διδάκτορες και μεταπτυχιακούς Τσιγκόια Στέφανο, Σιαφαρίκα Παναγιώτα, Τρύφων Αφροδίτη, Λάμπρου Βάσω και Ρίσβα Μαρία.

Ένα τεράστιο ευχαριστώ οφείλω στους γονείς μου και τις αδερφές μου, που με στήριξαν σε κάθε μου βήμα με αυταπάρνηση. Μέσω τη ψυχολογικής τους υποστήριξης, η συγγραφή της παρούσας διατριβής κατέστη δυνατή. Τέλος, ένα πολύ μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στη σύντροφο μου υποψήφια διδάκτωρ Ροδίφτη Θεοδώρα, που γνωρίζει και μου υπενθυμίζει ότι «μονάχος κανείς δεν πορεύεται πουθενά και με αφήνει να έρχομαι μαζί της».



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μελέτη γρήγορων χημικών αντιδράσεων αποτελεί σημαντικό κομμάτι της χημείας. Η εύρεση της ταχύτητας αυτών, αλλά και των παραμέτρων που τις επηρεάζουν, είναι ιδιαίτερης σημασίας καθώς επιτρέπουν τον έλεγχο της αντίδρασης. Βέβαια, η μελέτη της ταχύτητας αυτών των αντιδράσεων πολλές φορές καθίσταται δύσκολη. Στην περίπτωση αυτή, η χρήση μεθόδων χαλάρωσης μπορεί να είναι καταλυτική για τη μελέτη της. Ως χαλάρωση ορίζεται η επιστροφή ενός συστήματος στην ισορροπία μετά από μία μεταβολή/αλλαγή που είχε υποστεί. Μία ιδιαίτερα ικανή τεχνική που ανήκει σε αυτές τις μεθόδους είναι η φασματοσκοπία χαλάρωσης/αποκατάστασης υπερήχων. Όπως και οι υπόλοιπες τεχνικές χαλάρωσης, πρακτικά μετρά τον χρόνο που απαιτείται από ένα σύστημα να γυρίσει στη θέση χημικής ισορροπίας του. Ο χρόνος που χρειάζεται ένα σύστημα για να επιστρέψει στη θέση ισορροπίας είναι συγκεκριμένος και εξαρτάται από το σύστημα (είδος συστήματος, είδος μορίων κτλ.) και τις συνθήκες (πίεση, συγκέντρωση, θερμοκρασία, κτλ.). Μέσω της μελέτης του χρόνου χαλάρωσης αλλά και άλλων μεγεθών (πλάτος χαλάρωσης) που θα εξεταστούν σε παρακάτω κεφάλαια, μπορούν να υπολογιστούν μία σειρά παραμέτρων, όπως είναι οι σταθερές ταχύτητας, σταθερές ισορροπίας, μηχανισμοί αντιδράσεων κ.α. Αν ο χρόνος χαλάρωσης, και κατ' επέκταση το πλάτος χαλάρωσης, συνδυαστεί με τη μεταβολή της θερμοκρασίας, τότε μπορούν να ληφθούν και θερμοδυναμικές ιδιότητες [1-3].

Η τεχνική αποκατάστασης υπερήχων γνωρίζει μεγάλη ανάπτυξη τις τελευταίες δεκαετίες ως αποτέλεσμα της δυνατότητας της, όχι μόνο να επιτρέπει τη μελέτη γρήγορων αντιδράσεων, αλλά και βραδέων ( $10^{-5}$  έως  $10^{-11}$  sec). Παρέχει με αυτόν τον τρόπο μία μεγάλη ευελιξία στη μελέτη διαφορετικών αντιδράσεων. Επιπλέον, λόγω της φύσης της τεχνικής, οι αντιδράσεις που μελετά βρίσκονται πολύ κοντά στη θέση ισορροπίας, μετατρέποντας πολύπλοκους υπολογισμούς σε αρκετά απλούστερους. Λόγω αυτών των πλεονεκτημάτων, έχει βρει εφαρμογή σε μία ποικιλία αντιδράσεων και συστημάτων. Από τη μελέτη ηλεκτρολυτών, μέχρι τη μελέτη μικκυλίων και πεπτιδίων [4, 5].

Από την άλλη, υπάρχει και η φασματοσκοπία υπεριώδους-ορατού (*UV-Vis*), η οποία επιτρέπει τη μελέτη ηλεκτρονιακών μεταβολών ενός συστήματος. Αποτελεί μία

από τις πιο οικονομικές τεχνικές και δίνει σημαντικά αποτελέσματα. Η φασματοσκοπία αυτή μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την κινητική μελέτη ενός συστήματος ή/και για την αναγνώριση κάποιων δομικών αλλαγών σε ένα μόριο ή σύστημα. Μπορεί επίσης να δώσει πληροφορίες για τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ διαλύτη και διαλυμένης ουσίας, αλλά και την ύπαρξη κάποιων δομών, όπως είναι τα συζυγιακά συστήματα, τα καρβοξυλικά οξέα και τα μεταλλικά σύμπλοκα. Η τεχνική έχει βρει εφαρμογή σε ένα τεράστιο πλήθος συστημάτων, από τα πολύ απλά μέχρι και πολύ σύνθετα [6].

Μία ακόμα ομάδα τεχνικών που παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον αποτελούν οι δονητικές φασματοσκοπίες. Συγκεκριμένα, οι τεχνικές *IR* και *Raman*. Οι δύο αυτές τεχνικές επιτρέπουν την κινητική μελέτη πολύ γρήγορων αντιδράσεων ( $10^{-12}$  έως  $10^{-14}$  sec). Επιπλέον, είναι ικανές να εξάγουν πληροφορίες για τη δομή μίας ένωσης ή γενικά τις αλληλεπιδράσεις ενός συστήματος οδηγώντας στην ταυτοποίηση ή/και τον χαρακτηρισμό μίας ένωσης ή ενός συστήματος [7, 8]. Οι τεχνικές *IR* και *Raman* σε συνδυασμό με τη φασματοσκοπία αποκατάστασης υπερήχων δίνει τη δυνατότητα για μελέτη αντιδράσεων σε ένα τεράστιο χρονικό εύρος.

Εκτός των πειραματικών τεχνικών, τις τελευταίες δεκαετίες η υπολογιστική χημεία έχει συμβάλει σημαντικά στη μελέτη αντιδράσεων. Μέσω προγραμμάτων μοριακής πρόσδεσης μπορεί να επιτευχθεί πρόσδεση μεταξύ δύο μορίων, συνήθως μίας πρωτεΐνης και ενός μικρού οργανικού μορίου [9]. Μέσω αυτής της τεχνικής επιτρέπεται ο υπολογισμός των αλληλεπιδράσεων που αναπτύσσονται μεταξύ των δύο μορίων. Επίσης, μπορεί να υπολογιστεί και η ελεύθερη ενέργεια πρόσδεσης [10].

Επίσης, υπάρχουν και τα προγράμματα κβαντομηχανικών υπολογισμών, όπως είναι το *Gaussian*. Τα προγράμματα αυτά παρέχουν τη δυνατότητα για μία τεράστια ποικιλία υπολογισμών. Από βελτιστοποιήσεις δομών, υπολογισμό θερμοδυναμικών παραμέτρων, μέχρι και θεωρητικό υπολογισμό φασμάτων. Η συλλογή θεωρητικών αποτελεσμάτων και η σύγκριση τους με αντίστοιχα πειραματικά αποτελέσματα αποτελεί έναν ιδανικό τρόπο για τον πλήρη χαρακτηρισμό ενός συστήματος [11].

Η μελέτη των συμπλόκων εγκλεισμού αλλά και σχηματισμού μικκυλίων αποτελούν ιδανικά συστήματα για να μελετηθούν με τις παραπάνω τεχνικές. Τα σύμπλοκα εγκλεισμού είναι συστήματα, τα οποία αποτελούνται από ένα μεγάλο μόριο, όπως είναι οι κυκλοδεξτρίνες και οι πιλλαραρίνες (*Pillararenes*), και κάποιο άλλο μικρότερο μόριο, το οποίο ενθυλακώνεται στην εσωτερική κοιλότητα του μεγάλου

μορίου (κυρίως υδρόφοβα μόρια) [12]. Συνήθως, κατά την ενθυλάκωση, μεταξύ των δύο μορίων εμφανίζονται δεσμοί υδρογόνου, *Van der Waals*, ηλεκτροστατικές και υδροφοβικές αλληλεπιδράσεις, ενώ δεν υπάρχουν ομοιοπολικοί δεσμοί [13]. Τα σύμπλοκα εγκλεισμού είναι ιδιαίτερα σημαντικά καθώς μπορούν να λειτουργήσουν ως μεταφορείς φαρμάκων, φίλτρα καθαρισμού υδάτων, σταθεροποιητές, αλλά και να βοηθήσουν στην αύξηση της διαλυτότητας και βιοδιαθεσιμότητας μίας ένωσης [14]. Πρακτικά, βρίσκουν εφαρμογές όπου υπάρχει ανάγκη για ενθυλάκωση μίας ουσίας π.χ στη βιομηχανία τροφίμων, κλωστοϋφαντουργίας, κοσμητικής και στη φαρμακευτική [14]. Οι ενώσεις που χρησιμοποιούνται ευρέως ως μόρια «υποδοχείς» είναι οι κυκλοδεξτρίνες που είναι μόρια που απαντώνται στη φύση.

Τα μικκύλια είναι επιφανειοδραστικά μόρια που οργανώνονται συνήθως σε σφαιρική μορφή σε υδατικά διαλύματα. Ο σχηματισμός ενός μικκυλίου αποτελεί απόκριση στην αμφίφιλη φύση των λιπαρών οξέων, που σημαίνει ότι εμφανίζουν, τόσο υδρόφιλες περιοχές (πολικές ομάδες κεφαλής), όσο και υδρόφοβες (μακρά υδρόφοβη αλυσίδα). Τα μικκύλια αποτελούνται από πολικές ομάδες που συνήθως σχηματίζουν την εξωτερική επιφάνεια ως επιφάνεια των μικκυλίων [15]. Οι υδρόφιλες ομάδες αλληλεπιδρούν με το νερό επειδή είναι πολικές. Οι υδρόφοβες περιοχές είναι εντός των σφαιριδίων και μακριά από το νερό αφού είναι μη πολικές ομάδες. Τα υδρόφοβα άκρα από τα μικκύλια συνήθως έχουν μία απλή αλυσίδα υδρογονανθράκων. Αυτό τους επιτρέπει να προσαρμόζονται σε σφαιρικό σχήμα. Τα μικκύλια σχηματίζονται αυθόρμητα σε υδατικό διάλυμα, με την αυθόρμητη διάταξη να οφείλεται στη φύση του μορίου [15]. Όπως και οι κυκλοδεξτρίνες, εμφανίζουν την ικανότητα ενθυλάκωσης άλλων μικρότερων ουσιών (κυρίως υδρόφοβων) για τη μεταφορά τους, τη σταθεροποίηση τους και την αύξηση της διαλυτότητας τους.

Στην παρούσα εργασία έγινε μία προσπάθεια μελέτης της διαδικασίας ενθυλάκωσης χρησιμοποιώντας τη β-κυκλοδεξτρίνη και μικκύλια, με σκοπό την εξαγωγή πληροφοριών για τη δομή, τη σταθερότητα ή/και την κινητική της ενθυλάκωσης, χρησιμοποιώντας δονητικές φασματοσκοπίες (*Raman* και *IR*), ακουστικές φασματοσκοπίες (*Ultrasonic relaxation spectroscopy, acoustically-induced birefringence*) και θεωρητικούς υπολογισμούς (Κβαντομηχανικούς και μοριακής πρόσδεσης). Ειδικότερα, έγιναν μελέτες ώστε να διερευνηθεί ο ρόλος της θερμοκρασίας, της συγκέντρωσης, της δομής (εναντιομερή), καθώς και άλλων παραμέτρων στους παραπάνω μηχανισμούς, ενώ πραγματοποιήθηκε και

θερμοδυναμική μελέτη. Με σκοπό να εξαχθούν πληροφορίες σχετικά με τις μοριακές αλληλεπιδράσεις που οδηγούν στη δημιουργία των δομών ενθυλάκωσης, διεξήχθησαν και ένα πλήθος από βοηθητικές μετρήσεις, όπως φασματοσκοπία απορρόφησης υπεριώδους-ορατού, ιξώδους, πυκνότητας, κ.α., ώστε να διερευνηθεί σε βάθος η κινητική των μηχανισμών αλλά και η μοριακή δομή των συμπλόκων. Τα συστήματα που μελετήθηκαν είναι τα εξής: β-Κυκλοδεξτρίνη/Φαινολοφθαλεΐνη, β-Κυκλοδεξτρίνη/D,L-Ασπαραγίνη, β-Κυκλοδεξτρίνη/Εξαμέθυλοτετραμίνη και λαυρυλοθειικού Νατρίου/Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος. Τα συγκεκριμένα συστήματα δεν επιλέχθηκαν τυχαία, καθώς αποτελούν σημαντικές ενώσεις με ιδιαίτερες ιδιότητες. Αναλυτικότερα, η ασπαραγίνη είναι ένα σημαντικό αμινοξύ που συμμετέχει σε αρκετές βιολογικές διεργασίες. Τελευταίες έρευνες έχουν συνδυάσει τη συγκέντρωση της στο σώμα με την εμφάνιση καρκινικών κυττάρων. Στη συνέχεια, η Εξαμέθυλοτετραμίνη και το Ακετυλοσαλικυλικό αποτελούν φαρμακευτικές ουσίες, με τη πρώτη να δρα ως αντιβιοτικό, ενώ η δεύτερη ως αναλγητικό. Τέλος, η φαινολοφθαλεΐνη χρησιμοποιούνταν ως καθαρτικό για σχεδόν έναν αιώνα, μέχρι που βρέθηκε ύποπτη για καρκινογένεση και αποσύρθηκε. Επομένως, η ενθυλάκωση και εξουδετέρωση της είναι σημαντική. Παραμένει επίσης όμως σημαντικός δείκτης μέτρησης  $pH$ .

Στο Κεφάλαιο 2 (Φασματοσκοπία Αποκατάστασης Υπερήχων) παρουσιάζεται το θεωρητικό υπόβαθρο της φασματοσκοπίας αποκατάστασης υπερήχων και συγκεκριμένα των διάφορων τεχνικών που κάποιος μπορεί να χρησιμοποιήσει ανάλογα του συστήματος προς μελέτη. Γίνεται λεπτομερής αναφορά των συστημάτων που μπορούν να μελετηθούν με τη συγκεκριμένη φασματοσκοπία και δίνεται ιδιαίτερη έμφαση στα σύμπλοκα εγκλεισμού και το σχηματισμό μικκυλίων. Τέλος, δίνεται το θεωρητικό υπόβαθρο της ακουστικά επαγόμενης διπλοθλαστικότητας, αλλά και των λοιπών ιδιοτήτων που εξάγονται μέσω αυτής.

Στο Κεφάλαιο 3 (Δονητικές Φασματοσκοπίες) δίνεται το θεωρητικό υπόβαθρο τόσο της φασματοσκοπίας  $IR$ , όσο και της φασματοσκοπίας  $Raman$ , δύο ιδιαίτερα σημαντικών και χρήσιμων φασματοσκοπιών που επιτρέπουν την αποσαφήνιση συστημάτων, ιδιαίτερα σε μοριακό επίπεδο. Επιπλέον, παρουσιάζονται διάφορες τεχνικές  $IR$ , με έμφαση στην  $FT-IR$  τεχνική, αλλά και τεχνικές  $Raman$ . Τέλος περιγράφονται τα κύρια μέρη των φασματοφωτομέτρων.

Στο Κεφάλαιο 4 (Φασματοσκοπία Υπεριώδους-Ορατού (*UV-Vis*) παρατίθεται το θεωρητικό υπόβαθρο της τεχνικής και κάποιες λεπτομέρειες σχετικά με τη λειτουργία της μεθόδου. Τέλος, γίνεται αναφορά στην επιρροή του διαλύτη στη συγκεκριμένη τεχνική, αλλά και στις αντιδράσεις που μελετώνται με τη συγκεκριμένη φασματοσκοπία.

Στο Κεφάλαιο 5 (Κβαντομηχανικοί Υπολογισμοί) παρουσιάζεται το θεωρητικό υπόβαθρο αυτού του είδους υπολογισμών και πραγματοποιείται μία λεπτομερής αναφορά των διάφορων μεθόδων. Στη συνέχεια, γίνεται μία ανάλυση των διαφόρων αποτελεσμάτων που λαμβάνονται μέσω αυτών των υπολογισμών. Τέλος, συζητούνται και συγκρίνονται τα θεωρητικά μοντέλα, τα σετ βάσεων και τα αποτελέσματα που λαμβάνονται μέσω αυτών.

Στο Κεφάλαιο 6 (Μοριακή Πρόσδεση) γίνεται μία παράθεση του θεωρητικού υποβάθρου του συγκεκριμένου τύπου υπολογισμού. Στη συνέχεια, γίνεται λεπτομερής περιγραφή όλων των υπο-υπολογισμών που εκτελούνται σε διάφορα στάδια της μοριακής πρόσδεσης, και δίνονται πληροφορίες για διάφορες μεθόδους υπολογισμού. Επίσης, δίνονται λεπτομέρειες για τα αποτελέσματα που αναμένονται στο συγκεκριμένο υπολογισμό.

Στο Κεφάλαιο 7 (Πειραματικές Διατάξεις και Υπολογιστικά Συστήματα) δίνονται όλες οι πληροφορίες σχετικά με τα διαλύματα που παρασκευάστηκαν για τη μελέτη των συστημάτων. Επιπλέον, δίνονται και οι οργανολογίες και μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν για την εξαγωγή αποτελεσμάτων. Η περιγραφή στο συγκεκριμένο κεφάλαιο αφορά, τόσο στο πειραματικό σκέλος, όσο και στο θεωρητικό σκέλος της μελέτης.

Στο Κεφάλαιο 8 (Σύμπλοκα Εγκλεισμού και Σχηματισμός Μικκυλίων) αναλύονται τα συστήματα προς μελέτη, δηλαδή ποιες είναι οι ιδιότητες και εφαρμογές των μορίων που επιλέχθηκαν. Γίνεται αναφορά και στο μόριο της β-κυκλοδεξτρίνης που αποτελεί και το βασικό συστατικό σχεδόν όλων των πειραμάτων, με εξαίρεση το σχηματισμό μικκυλίων.

Στο Κεφάλαιο 9 (Μελέτη Συστημάτων Εγκλεισμού και Μικκυλίων) παρατίθενται τα αποτελέσματα των μετρήσεων όλων των τεχνικών που εφαρμόσαμε. Να τονιστεί ότι δεν εφαρμόστηκαν οι ίδιες τεχνικές σε όλα τα συστήματα, καθώς κάθε σύστημα εκ φύσεως μπορεί να μελετηθεί με συγκεκριμένες τεχνικές. Αναλυτικότερα,



στο σύστημα β-κυκλοδεξτρίνης/φαινολοφθαλεΐνη χρησιμοποιήθηκαν οι φασματοσκοπίες *UV-Vis* και *FT-IR*, συνοδευόμενες από θεωρητικές μελέτες μοριακής πρόσδεσης και κβαντομηχανικών υπολογισμών. Στην περίπτωση των συστημάτων β-Κυκλοδεξτρίνης/D,L-Ασπαραγίνης και β-Κυκλοδεξτρίνης/Εξαμέθυλοτετραμίνης, χρησιμοποιήθηκαν η φασματοσκοπία αποκατάστασης υπερήχων, οι φασματοσκοπίες *FT-IR* και *Raman*, ενώ έγιναν και κάποιες βοηθητικές μετρήσεις. Ταυτόχρονα, πραγματοποιήθηκαν και μελέτες μοριακής πρόσδεσης και κβαντομηχανικών υπολογισμών. Τέλος, στο σύστημα λαυρυλοθειικού Νατρίου/Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος πραγματοποιήθηκαν μόνο πειραματικές μετρήσεις και συγκεκριμένα, εφαρμόστηκαν οι τεχνικές της φασματοσκοπία αποκατάστασης υπερήχων, η φασματοσκοπία *FT-IR*, η επαγόμενη διπλοθλαστικότητα και ελήφθησαν βοηθητικές μετρήσεις.

Στο Κεφάλαιο 10 (Συμπεράσματα) παρουσιάζονται τα συμπεράσματα όλων των συστημάτων και των αποτελεσμάτων τους. Σημειώνονται τα κύρια ευρήματα της μελέτης κάθε συστήματος ξεχωριστά.

## Βιβλιογραφία Κεφαλαίου 1

- [1] T. Fukahori, S. Nishikawa, and K. Yamaguchi, “Ultrasonic relaxation due to inclusion complex of amino acid by  $\beta$ -cyclodextrin in aqueous solution,” *J. Acoust. Soc. Am.*, vol. 115, no. 5, pp. 2325–2330, May 2004, doi: 10.1121/1.1695432.
- [2] S. Nishikawa and M. Kondo, “Kinetic Study for the Inclusion Complex of Carboxylic Acids with Cyclodextrin by the Ultrasonic Relaxation Method,” *J. Phys. Chem. B*, vol. 110, no. 51, pp. 26143–26147, Dec. 2006, doi: 10.1021/jp068081u.
- [3] T. Fukahori, M. Kondo, and S. Nishikawa, “Dynamic Study of Interaction between  $\beta$ -Cyclodextrin and Aspirin by the Ultrasonic Relaxation Method,” *J. Phys. Chem. B*, vol. 110, no. 9, pp. 4487–4491, Mar. 2006, doi: 10.1021/jp058205n.
- [4] A. Tryfon, P. Siafarika, C. Kouderis, S. Kaziannis, S. Boghosian, and A. G. Kalampounias, “Evidence of Self-Association and Conformational Change in Nisin Antimicrobial Polypeptide Solutions: A Combined Raman and Ultrasonic Relaxation Spectroscopic and Theoretical Study,” *Antibiotics*, vol. 12, no. 2, p. 221, Jan. 2023, doi: 10.3390/antibiotics12020221.
- [5] C. Kouderis, P. Siafarika, A. Tryfon, C. N. Banti, S. K. Hadjikakou, and A. G. Kalampounias, “Kinetic studies of surfactant-aspirin micellization by means of ultrasonic relaxation spectroscopy,” *Chem. Phys.*, vol. 579, p. 112186, Mar. 2024, doi: 10.1016/j.chemphys.2024.112186.
- [6] H.-H. Perkampus, *UV-VIS Spectroscopy and Its Applications*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1992. doi: 10.1007/978-3-642-77477-5.
- [7] S. Wartewig and R. H. H. Neubert, “Pharmaceutical applications of Mid-IR and Raman spectroscopy,” *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 57, no. 8, pp. 1144–1170, Jun. 2005, doi: 10.1016/j.addr.2005.01.022.
- [8] H. Schulz and M. Baranska, “Identification and quantification of valuable plant substances by IR and Raman spectroscopy,” *Vib. Spectrosc.*, vol. 43, no. 1, pp. 13–25, Jan. 2007, doi: 10.1016/j.vibspec.2006.06.001.
- [9] K. M. Kumar, A. Anbarasu, and S. Ramaiah, “Molecular docking and molecular dynamics studies on  $\beta$ -lactamases and penicillin binding proteins,” *Mol BioSyst*, vol. 10, no. 4, pp. 891–900, 2014, doi: 10.1039/C3MB70537D.

- [10] G. M. Morris and M. Lim-Wilby, “Molecular Docking,” in *Molecular Modeling of Proteins*, vol. 443, A. Kukol, Ed., in *Methods in Molecular Biology*, vol. 443, Totowa, NJ: Humana Press, 2008, pp. 365–382. doi: 10.1007/978-1-59745-177-2\_19.
- [11] D. MAMAND, “Theoretical Calculations and Spectroscopic Analysis of Gaussian Computational Examination-NMR, FTIR, UV-Visible, MEP on 2,4,6-Nitrophenol,” *J. Phys. Chem. Funct. Mater.*, vol. 2, no. 2, pp. 77–86, 2019.
- [12] N. Song and Y.-W. Yang, “Applications of pillarenes, an emerging class of synthetic macrocycles,” *Sci. China Chem.*, vol. 57, no. 9, pp. 1185–1198, Sep. 2014, doi: 10.1007/s11426-014-5190-z.
- [13] E. A. Lewis and L. D. Hansen, “Thermodynamics of binding of guest molecules to  $\alpha$ - and  $\beta$ -cyclodextrins,” *J Chem Soc Perkin Trans 2*, no. 15, pp. 2081–2085, 1973, doi: 10.1039/P29730002081.
- [14] G. Crini, S. Fourmentin, É. Fenyvesi, G. Torri, M. Fourmentin, and N. Morin-Crini, “Cyclodextrins, from molecules to applications,” *Environ. Chem. Lett.*, vol. 16, no. 4, pp. 1361–1375, Dec. 2018, doi: 10.1007/s10311-018-0763-2.
- [15] V. Mourya, N. Inamdar, R. Nawale, and S. Kulthe, “Polymeric micelles: general considerations and their applications,” *Indian J Pharm Educ Res*, vol. 45, no. 2, pp. 128–38, 2011.

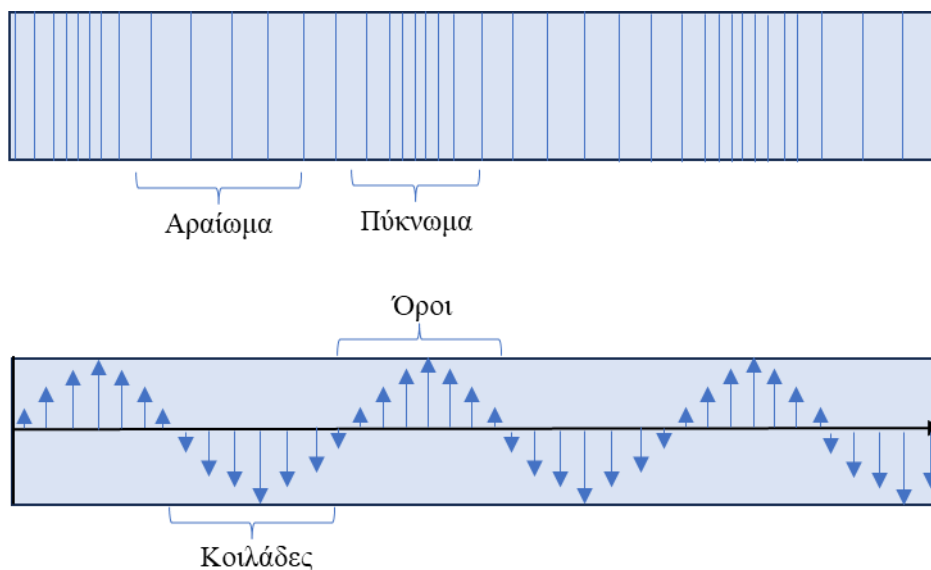
## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΥΠΕΡΗΧΩΝ

---

### 2.1 Η Φύση του Ήχου

Ο ήχος αποτελεί ένα φυσικό φαινόμενο, το οποίο εμφανίζεται όταν υπάρχει δόνηση μορίων ή μεγαλύτερων συμπλεγμάτων σε κάποιο υλικό μέσο, όταν δηλαδή κάποιο μέρος του υλικού μετακινείται από μία φυσική θέση ισορροπίας. Στη συνέχεια, αυτή η διαταραχή μεταδίδεται σε όλο το μέσο με τη μορφή κύματος. Τα κύματα είναι διαταραχές που μεταδίδονται στο χώρο και στο χρόνο. Ανάλογα με το φυσικό μέγεθος που αφορά, τα κύματα λαμβάνουν και το αντίστοιχο όνομα. Για παράδειγμα, όταν υπάρχει μία διαταραχή σε ένα ηλεκτρομαγνητικό μέγεθος, τότε το κύμα ονομάζεται ηλεκτρομαγνητικό. Επιπλέον, τα κύματα αποτελούν ένα περιοδικό φαινόμενο, δηλαδή επαναλαμβάνονται σε συγκεκριμένα χρονικά διαστήματα και με τον ίδιο τρόπο. Παρακάτω, θα αναλυθούν κάποια από τα φυσικά μεγέθη που αφορούν τα κύματα.

Ένας μεγάλος διαχωρισμός μεταξύ των κυμάτων αφορά στον τρόπο διάδοσης της διαταραχής. Συγκεκριμένα, υπάρχουν τα διαμήκη (*longitudinal*) και τα εγκάρσια (*shear*) κύματα. Τα πρώτα ορίζονται ως τα κύματα, στα οποία η διάδοση της διαταραχής είναι ίδια με αυτή του κύματος. Τα εγκάρσια κύματα είναι τα κύματα, στα οποία η διάδοση της διαταραχής είναι κάθετη σε σχέση με την κατεύθυνση διάδοσης του κύματος. Στην πρώτη περίπτωση εμφανίζονται πυκνώματα και αραιώματα. Τα πυκνώματα είναι περιοχές που σημειώνεται η μέγιστη τιμή του διαταρασόμενου μεγέθους, ενώ στα αραιώματα παρατηρείται η ελάχιστη τιμή του διαταρασόμενου μεγέθους. Στα εγκάρσια από την άλλη, δεν διαπιστώνεται η εμφάνιση πυκνωμάτων και αραιωμάτων, αλλά κορυφών και κοιλάδων. Στα όρη λαμβάνεται η μέγιστη τιμή της διαταραχής, ενώ στις κοιλάδες η μικρότερη. Παρακάτω παρουσιάζεται η εικόνα ενός διαμήκες και ενός εγκάρσιου κύματος.



**Εικόνα 2.1.** Τα διαμήκη και τα εγκάρσια κύματα. Στο πάνω μέρος του σχήματος απεικονίζεται η διάδοση ενός διάμηκες ενώ στο κάτω τη διάδοση ενός εγκάρσιου κύματος.

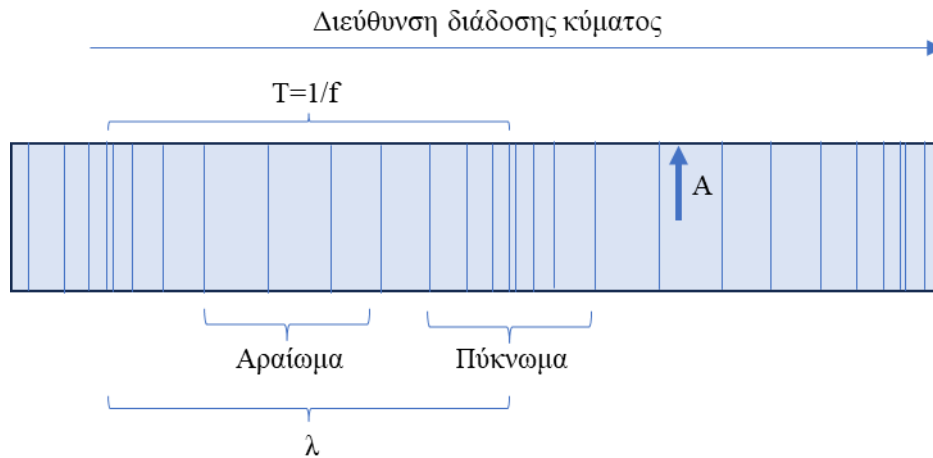
Ένας ακόμα διαχωρισμός των κυμάτων έχει να κάνει με το σχήμα του κυματομετώπου. Σε αυτό το διαχωρισμό εντοπίζονται δύο υποκατηγορίες. Η πρώτη κατηγορία είναι τα σφαιρικά κύματα, τα οποία διαδίδονται σε σχήμα σφαίρας (βρίσκονται κοντά στην πηγή). Στην άλλη κατηγορία εμφανίζονται τα επίπεδα κύματα, που κινούνται σε επίπεδο σχήμα.

Ο ήχος είναι ένα διάμηκες κύμα. Όταν υπάρχει διατάραξη μίας περιοχής του υλικού μέσου, τότε αυτή η διαταραχή θα μεταδοθεί στο υπόλοιπο με τη μορφή πυκνωμάτων και αραιωμάτων, τα οποία είναι παράλληλα με την κατεύθυνση διάδοσης του κύματος. Χαρακτηριστικό των κυμάτων, όπως είναι γνωστό, είναι ότι δεν υπάρχει μεταφορά μάζας, παρά μόνο ενέργειας. Στην περίπτωση που το υλικό μέσο είναι ομογενές, τότε η μεταφορά ενέργειας μέσω των ελαστικών κυμάτων μπορεί να χαρακτηριστεί ως ένα σύνολο ταλαντώσεων που διαδίδονται στο υλικό μέσο, διατηρώντας το πλάτος τους. Επιπλέον, η διάδοση αυτή θα πραγματοποιείται με σταθερή ταχύτητα [1]. Σύμφωνα με τα παραπάνω, η διάδοση της ταχύτητας σε κάθε ελαστικό κύμα δίνεται από την παρακάτω σχέση:

$$c = \lambda \cdot f \quad (2.1)$$

Όπου το  $c$  είναι η ταχύτητα διάδοσης του κύματος,  $\lambda$  είναι το μήκος κύματος και  $f$  είναι η συχνότητα του.

Εκτός των παραπάνω χαρακτηριστικών ενός κύματος, υπάρχουν και άλλα. Αυτά είναι η περίοδος και το πλάτος ή εύρος του κύματος. Η περίοδος, που συμβολίζεται με  $T$ , αποτελεί το αντίστροφο της συχνότητας και είναι ο χρόνος μιας πλήρους ταλάντωσης. Το πλάτος ή εύρος του κύματος  $A$  είναι η μέγιστη και η ελάχιστη απομάκρυνση του σωματιδίου, μορίου ή/και συμπλέγματος μορίων από τη θέση ισορροπίας τους. Το σύνολο των παραπάνω χαρακτηριστικών φαίνονται στην παρακάτω εικόνα.



**Εικόνα 2.2.** Γραφική απεικόνιση των χαρακτηριστικών μεγεθών που περιγράφουν ένα αρμονικό διάμηκες κύμα. Τα σύμβολα έχουν τη γνωστή τους σημασία.

Όπως προαναφέρθηκε, ο ήχος μεταδίδεται ως διαμήκες κύμα. Υπάρχει ωστόσο και η περίπτωση της εγκάρσιας μετάδοσης των ηχητικών κυμάτων. Η εγκάρσια διάδοση των κυμάτων συμβαίνει κυρίως στα στερεά ή σε παχύρευστα υγρά με υψηλό ιξώδες και είναι αποτέλεσμα των αλληλεπιδράσεων που εμφανίζονται στα στερεά και στα υγρά υψηλού ιξώδους. Τα εγκάρσια ηχητικά κύματα απαιτούν ισχυρότερες διαμοριακές αλληλεπιδράσεις από τα διαμήκη και η ενέργεια που μεταφέρουν είναι επίσης πολύ μικρότερη [2].

Στις φασματοσκοπίες που γίνεται η χρήση ήχου για την ανίχνευση και τον έλεγχο διαφόρων φυσικών και χημικών σταθερών και άλλων παραμέτρων, αξιοποιούνται, τόσο τα διαμήκη, όσο και τα εγκάρσια κύματα. Μερικές από τις εφαρμογές τους είναι οι εξής: Στην ιατρική, όπου επιτυγχάνεται η απεικόνιση του εσωτερικού του σώματος. Στον αναλυτικό έλεγχο διαφόρων μεταλλευμάτων και την παρουσία ρωγμών. Στην τεχνολογία *sonar*, όπου επιτρέπει τη χαρτογράφηση των

βυθών. Και τέλος, χρησιμοποιούνται στο χαρακτηρισμό αέριων και υγρών ουσιών αλλά και μιγμάτων. Ουσιαστικά, η χρήση ακουστικών κυμάτων επεκτείνεται σε ένα ευρύ φάσμα εφαρμογών.

Αξίζει να σημειωθεί ότι, εκτός από τις δύο μορφές κυμάτων που αναφέραμε, υπάρχουν και άλλες μορφές, οι οποίες είναι αποτέλεσμα της πρόσπτωσης του ηχητικού κύματος πάνω στη διεπιφάνεια δύο υλικών. Κάποιες από τις μορφές αυτών των κυμάτων είναι τα κύματα πλακών (*plate waves*), τα κύματα *Rayleigh* και τα επιφανειακά κύματα [3, 4]. Όλες οι παραπάνω κατηγορίες κυμάτων έχουν εφαρμογή σε ακουστικές φασματοσκοπίες.

Τα επιφανειακά κύματα (*surface waves*) συνήθως έχουν μικρή διεισδυτική ικανότητα και διαδίδονται κυρίως στην επιφάνεια των στερεών, λόγω της εγκάρσιας αλλά και διαμήκουσ ταλάντωσης τους. Η εμφάνιση αυτών των κυμάτων γίνεται στην περίπτωση που υπάρχει διάδοση του ήχου από τον αέρα σε στερεό μέσο. Σε ευρύτερο πλαίσιο, τέτοιου είδους κύματα παρατηρούνται όταν υπάρχει διάδοση του ήχου από ένα μέσο με ασθενείς διαμοριακές αλληλεπιδράσεις (ασθενείς ελαστικές ιδιότητες) σε ένα μέσο με ισχυρές διαμοριακές αλληλεπιδράσεις (ισχυρές ελαστικές ιδιότητες). Λόγω αυτών των χαρακτηριστικών του κύματος, η διάδοση τους γίνεται με τη μορφή ελλειπτικής τροχιάς με τον κύριο άξονα να είναι κάθετος στην επιφάνεια του μέσου διάδοσης. Η ταχύτητα των κυμάτων αυτών είναι ίση με τα 9/10 ενός αντίστοιχου εγκάρσιου κύματος (ίδιας συχνότητας, ίδιο υλικό μετάδοσης), ενώ η διεισδυτική τους ικανότητα είναι συνήθως όχι μεγαλύτερη από ένα μήκος κύματος. Χαρακτηριστικό αυτής της μικρής διεισδυτικής ικανότητας είναι ότι τα κύματα αυτά χάνουν το 96% της ενέργειας τους σε διείσδυση ίση με ένα μήκος κύματος [5].

Παρόμοια με τα επιφανειακά είναι τα κύματα πλακών, με την κύρια διαφορά να εντοπίζεται στην ικανότητα των κυμάτων πλακών να διαδίδονται παράλληλα σε όλο το πάχος των στερεών μέσων. Επιπλέον, είναι ικανά να διαδοθούν σε πολύ λεπτά στερεά, όπως είναι ελάσματα και λεπτές σωληνώσεις. Η ιδιότητες αυτών των κυμάτων πηγάζουν από τον τρόπο διάδοσης τους, ο οποίος είναι ένας συνδυασμός συμμετρικών και ασύμμετρων δονήσεων των μορίων του μέσου [6].

### 2.1.1 Παραγωγή Ηχητικών Κυμάτων

Η παραγωγή των κυμάτων που χρησιμοποιούνται στις ακουστικές φασματοσκοπίες μπορεί να πραγματοποιηθεί με διάφορους τρόπους. Κάθε μέθοδος παρουσιάζει και τον δικό της τύπο μετατροπέα. Στις μεθόδους αυτές ανήκουν το φαινόμενο της μαγνητοσυστολής, το πιεζοηλεκτρικό φαινόμενο και οι μηχανικές μέθοδοι.

Η μέθοδος της μαγνητοσυστολής στηρίζεται στην ιδιότητα κάποιων υλικών να μετατρέπουν τη μαγνητική ενέργεια σε μηχανική και το αντίστροφο. Συγκεκριμένα, ο τρόπος λειτουργίας είναι ο εξής: Αρχικά το υλικό μαγνητίζεται, με συνέπεια να μεταβάλλονται οι διαστάσεις του. Αυτή η αλλαγή μετατρέπεται σε πίεση στο σημείο επαφής του μετατροπέα και του υλικού υπό εξέταση (παραγωγή μηχανικού κύματος). Η διαδικασία μπορεί να γίνει και αντίστροφα, δηλαδή η πίεση που ασκείται στην επιφάνεια του μετατροπέα να μετατρέπεται σε μαγνητική ενέργεια (παραγωγή σήματος). Αυτή η μέθοδος παραγωγής ηχητικών κυμάτων χρησιμοποιείται κυρίως στα υπό εξέταση υλικά που παρουσιάζουν μεγάλη απορροφητικότητα, κοινώς μεγάλο συντελεστή απόσβεσης. Ο λόγος βρίσκεται στην ικανότητα των μετατροπέων να παράγουν ηχητικά κύματα υψηλής ενέργειας, αλλά περιορισμένης συχνότητας (δεν ξεπερνάει τα 100 kHz) [7].

Οι μετατροπείς που βασίζονται στο πιεζοηλεκτρικό φαινόμενο είναι οι πιο διαδεδομένοι για την παραγωγή ακουστικών κυμάτων. Σε αναλογία με το φαινόμενο της μαγνητοσυστολής, τα υλικά που εμφανίζουν το πιεζοηλεκτρικό φαινόμενο πρακτικά παράγουν ηλεκτρικά φορτία όταν δεχθούν κάποια πίεση και το αντίστροφο. Συγκεκριμένα, όταν σε αυτά τα υλικά εφαρμοστεί πάνω τους κάποιο ηλεκτρικό πεδίο, τα πολωμένα ιόντα από το οποίο αποτελείται ο μετατροπέας αλλάζουν διεύθυνση, με συνέπεια την παραμόρφωση του υλικού. Όπως στο φαινόμενο της μαγνητοσυστολής που πραγματοποιείται μετατροπή της μαγνητικής ενέργειας σε μηχανική και αντίστροφα, στο πιεζοηλεκτρικό φαινόμενο παρατηρείται μετατροπή της ηλεκτρικής σε μηχανική και αντίστροφα. Ο μετατροπέας που μετατρέπει την ηλεκτρική ενέργεια σε μηχανική ονομάζεται πομπός, ενώ ο μετατροπέας που εκτελεί την αντίστροφη διαδικασία ονομάζεται δέκτης. Για την κατασκευή αυτών των μετατροπέων χρησιμοποιούνται φυσικοί κρύσταλλοι και τεχνητά κεραμικά που έχουν πολωθεί. Σαν φυσικοί κρύσταλλοι χρησιμοποιούνται υλικά, τα οποία παρουσιάζουν υψηλή χημική,



ηλεκτρική και θερμική σταθερότητα και επίσης εμφανίζουν μεγάλη ανθεκτικότητα στη φθορά. Τέτοιοι κρύσταλλοι είναι ο χαλαζίας και η τουρμαλίνη. Στην κατηγορία των τεχνητών υλικών που χρησιμοποιούνται στην παρασκευή των μετατροπέων (πιεζοηλεκτρικών), συγκαταλέγονται τα σιδηροηλεκτρικά υλικά, τα οποία υπόκεινται σε συγκεκριμένες διαδικασίες πόλωσης αποκτώντας πιεζοηλεκτρικές ιδιότητες. Τα υλικά που χρησιμοποιούνται συνήθως είναι το τιτανικό βάριο και ο ζirkονικοτιτανικός μόλυβδος. Οι τεχνητοί μετατροπείς τείνουν να αντικαταστήσουν τους φυσικούς εξαιτίας της ανώτερης απόδοσης τους στη μετατροπή της ηλεκτρικής ενέργειας σε μηχανική ενέργεια και το αντίστροφο.

Τέλος, υπάρχουν και τα μηχανικά μέσα για την παραγωγή ακουστικών κυμάτων. Η χρήση τους είναι περιορισμένη εξαιτίας των χαμηλών τους αποδόσεων στη διακριτική ικανότητα αλλά και ευαισθησία των πομπών και των δεκτών. Επίσης, έχουν την ικανότητα να παράγουν κύματα μόνο χαμηλής συχνότητας.

Τα πιεζοηλεκτρικά στοιχεία, εμφανίζουν σημαντικά πλεονεκτήματα σε σχέση με τους άλλους δύο τρόπους παραγωγής ακουστικών κυμάτων. Ένα δείγμα αυτών των πλεονεκτημάτων τους είναι η υψηλή απόδοση, η μεγάλη ευαισθησία τους αλλά και η αντοχή τους σε σχετικά υψηλές θερμοκρασίες. Το τελευταίο πλεονέκτημα είναι ιδιαίτερα σημαντικό, καθώς επιτρέπει τη χρήση τους σε υψηλές θερμοκρασίες χωρίς να χάνεται ιδιαίτερα η ευαισθησία τους. Αντιθέτως, η παραγωγή ακουστικών κυμάτων με τις άλλες μεθόδους αλλοιώνει έντονα την ευαισθησία των μετατροπέων όταν υπάρξει έντονη μεταβολή στη θερμοκρασία. Μία ακόμα ιδιότητα, που έχει οδηγήσει την ευρεία χρήση των πιεζοηλεκτρικών στοιχείων έναντι των άλλων, είναι η ικανότητα τους να παράγουν μηχανικό κύμα ανάλογο του ηλεκτρικού δυναμικού που εφαρμόζεται σε αυτά.

Βέβαια, στα πιεζοηλεκτρικά στοιχεία ρόλο δεν παίζει μόνο ο κρύσταλλος που χρησιμοποιείται, αλλά και τα άλλα μέρη του στοιχείου. Στο παρακάτω σχήμα απεικονίζεται ένα τυπικό πιεζοηλεκτρικό στοιχείο. Όπως φαίνεται και στη διάταξη (Εικόνα 2.3), υπάρχουν τα ηλεκτρόδια (4), μέσω των οποίων εφαρμόζεται το ηλεκτρικό πεδίο στον πιεζοηλεκτρικό κρύσταλλο που οδηγεί στην παραμόρφωση του, με συνέπεια την παραγωγή μηχανικών κυμάτων. Να σημειωθεί πως χαρακτηριστικό του κρυστάλλου (ενεργό στοιχείο) είναι ότι το πάχος του είναι ανάλογο της συχνότητας

εκπομπής των ακουστικών κυμάτων [5]. Στην παρακάτω εξίσωση φαίνεται η εξάρτηση της συχνότητας από το πάχος του πιεζοηλεκτρικού.

$$z = \frac{c}{2f} \quad (2.2)$$

Όπου το  $z$  είναι το πάχος του κρυστάλλου,  $c$  η ταχύτητα διάδοσης του κύματος και  $f$  η συχνότητα. Από την παραπάνω σχέση κάποιος μπορεί να συμπεράνει ότι ανάλογα με την ονομαστική τιμή της συχνότητας του πιεζοηλεκτρικού που θέλει, αρκεί να ελέγξει το πάχος του ενεργού στοιχείου. Για μικρές συχνότητες απαιτείται μεγάλο πάχος ενώ για υψηλές το αντίθετο.

Ένα ακόμα μέρος, το οποίο έχει ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στη λειτουργία του πιεζοηλεκτρικού στοιχείου, είναι το στρώμα υποστήριξης. Το συγκεκριμένο στρώμα προστατεύει το πιεζοηλεκτρικό στοιχείο από την οπίσθια διάδοση του κύματος. Το στρώμα αυτό προσαρμόζεται στην πίσω πλευρά του ενεργού στοιχείου και εμφανίζει συντελεστή ακουστικής εμπέδησης, ο οποίος είναι τόσο διαφορετικός από το ενεργό στοιχείο, ώστε να μην παρουσιάζεται απόσβεση του ακουστικού κύματος, αλλά ούτε και ανάκλαση αυτού.

Επίσης, ένα ακόμη μέρος που παρουσιάζει ενδιαφέρον στη διάταξη του πιεζοηλεκτρικού στοιχείου είναι το προστατευτικό υλικό ή στρώμα προσαρμογής (Εικόνα 2.3. 1) (*wear material, matching layer*). Το συγκεκριμένο στρώμα, εκτός της ιδιότητας του να προστατεύει το ενεργό στοιχείο και να δρα ως σταθεροποιητής του, θα πρέπει να εμφανίζει και άλλες ιδιότητες. Παρόμοια με το υλικό υποστήριξης, θα πρέπει να εμφανίζει συντελεστή ακουστικής εμπέδησης, τέτοιο ώστε να διευκολύνει τη μετάδοση του ήχου μέσου αυτού, χωρίς να υπάρχουν απορροφήσεις ή ανακλάσεις. Επιπλέον, θα πρέπει να λειτουργεί και ως ενδιάμεσο κρίκο όσον αφορά στην ακουστική εμπέδηση κατά τη διάδοση του ήχου από το ενεργό στοιχείο προς το εξέταση δείγμα. Ο λόγος αυτής της προϋπόθεσης είναι αρκετά απλός. Αν το ενεργό στοιχείο και το υπό εξέταση δείγμα έχουν πολύ διαφορετικούς συντελεστές ακουστικής εμπέδησης, τότε το ακουστικό κύμα θα ανακλαστεί.



**Εικόνα 2.3.** Τυπική διάταξη πιεζοηλεκτρικού στοιχείου. Με διαφορετικά νούμερα και χρώματα εντοπίζονται τα διάφορα μέρη αυτού.

### 2.1.2 Διάδοση Ηχητικών Κυμάτων

Είναι γνωστό πως όταν ένα σωματίδιο εκτελεί ταλάντωση με μία συγκεκριμένη συχνότητα  $f$ , αυτή η ταλάντωση διαδίδεται στα γειτονικά μόρια του μέσου. Γενικεύοντας, η μεταβολή ενός σωματιδίου από τη θέση ισορροπίας του εξαιτίας μίας εξωτερικής δύναμης, που οδηγεί στη μεταβολή των θέσεων ισορροπίας των γειτονικών σωματιδίων, οδηγεί στη μετάδοση των μηχανικών κυμάτων.

Η συχνότητα, η περίοδος αλλά και το πλάτος ενός κύματος εξαρτώνται μόνο από την πηγή του κύματος. Η ταχύτητα διάδοσης του κύματος από την άλλη, εξαρτάται από το μέσο διάδοσης. Μεταβολή του μήκους κύματος σε ένα κύμα, καθώς αυτό μεταδίδεται σε ένα μέσο, οδηγεί σε μεταβολή στη συχνότητα και αντίστροφα.

Η ταχύτητα διάδοσης των κυμάτων είναι χαρακτηριστική ιδιότητα του ελαστικού μέσου, όπως προαναφέρθηκε. Τα ακουστικά κύματα μεταδίδονται σε διαφορετικά υλικά μέσα με διαφορετικές ταχύτητες. Η εξάρτηση της ταχύτητας του ήχου που μεταδίδεται σε ένα υλικό μέσο είναι αποτέλεσμα της πυκνότητας του μέσου, αλλά και των δεσμών που συγκρατούν το υλικό μέσο. Συγκεκριμένα, όσο πιο ασθενείς γίνονται οι δεσμοί ανάμεσα στα μόρια του υλικού μέσου, τόσο δυσκολεύει και η μετάδοση του ήχου σε αυτό. Η σχέση που συνδέει αυτά τα μεγέθη φαίνεται παρακάτω [7].

$$u = \sqrt{\frac{K}{\rho}} \quad (2.3)$$

Όπου  $u$  είναι η ταχύτητα του κύματος, το  $K$  είναι η ελαστική σταθερά του μέσου και  $\rho$  η πυκνότητα αυτού. Η παραπάνω σχέση μπορεί να τροποποιηθεί ανάλογα με το είδος του ακουστικού κύματος που αξιοποιείται, δηλαδή αν αποτελεί εγκάρσιο, διάμηκες ή επιφανειακό. Συγκεκριμένα, για να υπολογιστεί η ταχύτητα ενός διαμήκους κύματος σε ένα υλικό, είναι αναγκαία η γνώση του μέτρου της ελαστικότητας. Στην περίπτωση των εγκάρσιων κυμάτων, ο υπολογισμός της ταχύτητας γίνεται μέσω του μέτρου διάτμησης [7]. Να σημειωθεί ότι το μέτρο διάτμησης ( $G$ ) αναφέρεται στη δυσκολία του υλικού να υποστεί παραμόρφωση μετά την εφαρμογή διατμητικής τάσης. Το μέτρο της ελαστικότητας από την άλλη, εκφράζει την αντίσταση του υλικού σε γραμμική παραμόρφωση και συμβολίζεται με ( $E$ ). Η ταχύτητα για τα επιφανειακά κύματα είναι ίση με το 90% αυτής του εγκάρσιου. Σύμφωνα με τα παραπάνω, λαμβάνονται οι παρακάτω τύποι [8].

$$u_l = \sqrt{\frac{E}{\rho}} \quad (2.4)$$

Για τα διαμήκη κύματα.

$$u_t = \sqrt{\frac{G}{\rho}} \quad (2.5)$$

Για τα εγκάρσια κύματα.

$$u_s = u_t = 0.9 \sqrt{\frac{G}{\rho}} \quad (2.6)$$

Για τα επιφανειακά κύματα.

Δεν παραλείπεται και η περίπτωση των κυμάτων πλακών. Σε αυτά του είδους τα κύματα, η ταχύτητα εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, όπως είναι η συχνότητα της διαταραχής, η γωνία πρόσπτωσης του κύματος στο μέσο, οι ελαστικές ιδιότητες αυτού, αλλά και ο τρόπος δόνησης των σωματιδίων του μέσου (συμμετρική ή ασύμμετρη ταλάντωση).

### 2.1.3 Διάδοση Ηχητικών Κυμάτων στη Διεπιφάνεια δυο Μέσων

Κατά την κατεύθυνση διάδοσης των ηχητικών κυμάτων, ο ήχος μπορεί να προσπίπτει στη διεπιφάνεια δύο υλικών μέσων. Στην περίπτωση αυτή, ένα μέρος της ενέργειας του ήχου θα ανακλαστεί, ενώ το υπόλοιπο θα περάσει στο άλλο υλικό. Το ποσοστό διάδοσης/ανάκλασης εξαρτάται από την ακουστική εμπέδηση. Ο όρος αυτός περιγράφει τη δυσκολία της διάδοσης του ήχου καθώς αυτός διαδίδεται σε ένα υλικό μέσο και ορίζεται ως το γινόμενο της πυκνότητας του υλικού ( $\rho$ ) και της ταχύτητας του ήχου ( $u$ ) [7].

$$Z = \rho \cdot u \quad (2.7)$$

Στην περίπτωση που ένα ηχητικό κύμα διέρχεται κάθετα σε δύο μέσα με ακουστική εμπέδηση  $Z_1$  και  $Z_2$ , τότε ο συντελεστής ανάκλασης δίνεται από τον παρακάτω τύπο:

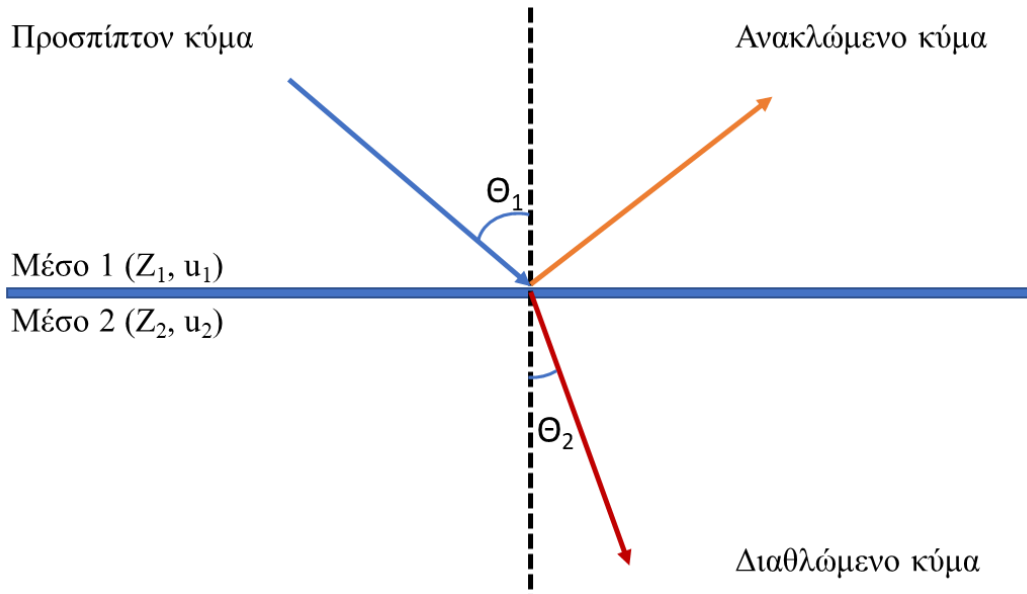
$$R = \frac{Z_2 - Z_1}{Z_2 + Z_1} \quad (2.8)$$

Ο συντελεστής ανάκλασης ( $R$ ) ουσιαστικά συμβολίζει το πόσο του ηχητικού κύματος που δεν περνά στο δεύτερο μέσο (με ακουστική εμπέδηση  $Z_2$ ) και ανακλάται πίσω. Το ποσό του κύματος το οποίο διαπερνά στο δεύτερο μέσο ονομάζεται συντελεστής διάδοσης και δίνεται από το παρακάτω τύπο:

$$T = 1 + R \quad (2.9)$$

Από τα παραπάνω συμπεραίνεται ότι υλικά με πολύ διαφορετικό συντελεστή ανάκλασης θα οδηγήσουν σε πολύ υψηλό δείκτη ανάκλασης, ενώ υλικά που εμφανίζουν παρόμοιο συντελεστή ακουστικής εμπέδησης οδηγούν σε μηδενισμό του συντελεστή ανάκλασης. Ουσιαστικά, ο συντελεστής ανάκλασης δείχνει την απώλεια ενέργειας του ηχητικού κύματος όταν αυτό διαπερνά τη διεπιφάνεια δύο υλικών. Επομένως, είναι πολύ σημαντική η γνώση του, ώστε να υπάρχει καλύτερη ρύθμιση κατά τις πειραματικές διαδικασίες και να αποφευχθούν μεγάλες απώλειες ενέργειας.

Εκτός της κάθετης πρόσπτωσης, υπάρχει και η πρόσπτωση υπό γωνία. Ο νόμος που διέπει την πρόσπτωση κύματος υπό γωνία είναι ο νόμος του *Snell*. Αναλυτικότερα, όταν ένα κύμα προσπίπτει υπό γωνία πάνω στη διεπιφάνεια δύο υλικών τότε, όπως και στην υποπερίπτωση της κάθετης πρόσπτωσης, ένα μέρος αυτής ανακλάται ενώ ένα άλλο μέρος αυτής περνά στο δεύτερο μέσο.



**Εικόνα 2.4.** Η πρόσπτωση ενός ηχητικού κύματος στη διεπιφάνεια δύο μέσων υπό γωνία. Στο σχήμα φαίνεται η προσπίπτουσα δέσμη, η ανακλώμενη αλλά και η διαθλώμενη. Επίσης, εμφανίζονται και οι γωνίες πρόσπτωσης αλλά και ανάκλασης.

Ο τύπος που συνδέει τη γωνία πρόσπτωσης και διάθλασης με την ταχύτητα του ήχου στα δύο μέσα δίνεται παρακάτω.

$$\frac{\sin\theta_1}{\sin\theta_2} = \frac{u_1}{u_2} \quad (2.10)$$

Όπου  $\theta_1$  είναι η γωνία πρόσπτωσης του ηχητικού κύματος στη διεπιφάνεια των δύο μέσων, η  $\theta_2$  είναι η γωνία διάθλασης και  $u_1, u_2$  είναι η ταχύτητα του κύματος στα μέσα ένα και δύο, αντίστοιχα.

Τα ηχητικά κύματα ακολουθούν το νόμο του *Snell*, αλλά εμφανίζονται και κάποια επιπλέον φαινόμενα κατά την πρόσπτωσή τους στη διεπιφάνεια δύο μέσων [9]. Όταν ένα ηχητικό κύμα προσπίπτει στη διεπιφάνεια δύο μέσων, εκτός του φαινομένου διάθλασης, υπάρχει και το φαινόμενο αλλαγής τύπου του κύματος. Συγκεκριμένα όταν ένα διάμηκες ή εγκάρσιο ηχητικό κύμα προσπίπτει στη διεπιφάνεια δύο μέσων υπό γωνία, τότε παρατηρείται η διάδοση εγκάρσιου, αλλά και διαμήκους κύματος στο δεύτερο μέσο. Το κάθε κύμα (εγκάρσιο ή διάμηκες), που διαδίδεται στο δεύτερο μέσο, εμφανίζει διαφορετική ταχύτητα διάδοσης και διαφορετική γωνία διάθλασης. Ο τύπος παρακάτω δίνει το νόμο του *Snell* για τη διάδοση του ακουστικού κύματος στη περίπτωση αυτή:

$$\frac{\sin\theta_1}{u_{L1}} = \frac{\sin\theta_2}{u_{L2}} = \frac{\sin\theta_3}{u_{S1}} = \frac{\sin\theta_4}{u_{S2}} \quad (2.11)$$

Όπου  $\theta_1$  και  $\theta_2$  είναι οι γωνίες πρόσπτωσης και διάθλασης του διαμήκους κύματος αντίστοιχα, ενώ οι γωνίες  $\theta_3$  και  $\theta_4$  είναι οι γωνίες ανάκλασης και διάθλασης του εγκάρσιου κύματος αντίστοιχα. Τα  $u_{L1}$ ,  $u_{L2}$ ,  $u_{S1}$  και  $u_{S2}$  εκφράζουν τις ταχύτητες διάδοσης του προσπίπτοντος διαμήκους κύματος, του διαθλώμενου διαμήκους κύματος, του ανακλώμενου εγκάρσιου και διαθλώμενου εγκάρσιου κύματος, αντίστοιχα.

### 2.1.4 Απόσβεση του Ηχητικού Κύματος

Απόσβεση του ηχητικού κύματος (*attenuation*) ορίζεται ως η απώλεια έντασης της ηχητικής δέσμης, καθώς αυτή διέρχεται μέσω ενός υλικού μέσου. Η διάδοση του ήχου στο υλικό μέσο γίνεται αδιαβατικά. Επίσης, διαταράσσει τα σωματίδια του υλικού μέσου καθώς διαδίδεται μέσα σε αυτό, με αποτέλεσμα να οδηγεί σε μεταβολή στη θερμοκρασία (χιλιοστά του βαθμού), στην πίεση (εκατοστά της ατμόσφαιρας) αλλά και στην πυκνότητα. Σε υλικά τα οποία εμφανίζουν ιδανικές ακουστικές ιδιότητες, η απόσβεση είναι συνάρτηση της απόστασης που διανύει ο ήχος στο υλικό. Τα υλικά που συνήθως μελετώνται βέβαια δεν εμφανίζουν ιδανική συμπεριφορά. Επομένως, εκτός της απόστασης, υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που μπορούν να οδηγήσουν σε μεγαλύτερη απόσβεση του ήχου. Τέτοια φαινόμενα μπορούν να είναι η σκέδαση, η απορρόφηση, κ.α. Η εξίσωση που περιγράφει τη διάδοση ενός διαμήκους ηχητικού κύματος μέσα σε υγρό, ορίζεται ως εξής:

$$\frac{\partial^2 \rho}{\partial t^2} = u^2 \frac{\partial^2 \rho}{\partial x^2} \quad (2.12)$$

Όπου  $\rho$  είναι η πίεση του κύματος στο εσωτερικό του μέσου,  $u$  η ταχύτητα του ήχου σε αυτό,  $x$  η διανυόμενη απόσταση και  $t$  ο χρόνος.

Για ημιτονοειδές κύμα, η λύση της εξίσωσης κύματος είναι:

$$\rho(x, t) = \rho_0 e^{i\omega(t - \frac{x}{u})} \quad (2.13)$$

Όπου  $\rho_0$  η ένταση του κύματος και  $\omega = 2\pi f$  η γωνιακή συχνότητα.

Όπως πολλές άλλες διαδικασίες απόσβεσης, η απόσβεση ενός ηχητικού κύματος ακολουθεί εκθετική πτώση [10]:

$$\rho(x, t) = \rho_0 e^{-ax} e^{i\omega(t - \frac{x}{u})} \quad (2.14)$$

Όπου  $a$  είναι ο συντελεστής απόσβεσης [11, 12]

Η σκέδαση και η απορρόφηση είναι οι δύο πιο σημαντικοί λόγοι για την εξασθένιση ενός ηχητικού κύματος. Η πρώτη είναι ουσιαστικά η αλλαγή κατεύθυνσης του ηχητικού κύματος, ενώ η δεύτερη είναι η μετατροπή της μηχανικής ενέργειας του ηχητικού κύματος σε θερμότητα. Η σκέδαση εμφανίζεται εντονότερα σε υλικά τα οποία εμφανίζουν πόρους ή στη διάδοση του ηχητικού κύματος σε ετερογενή μέσα. Η απορρόφηση εμφανίζεται ως κατανάλωση της μηχανικής ενέργειας σε δονήσεις των μορίων, και σε περαιτέρω μετατροπή της σε θερμότητα, εξαιτίας της τριβής. Οι δύο αυτές συνεισφορές αποτυπώνονται στον παρακάτω τύπο.

$$A = A_0 e^{-az} \quad (2.15)$$

Όπου  $A_0$  συμβολίζει την ένταση της αρχικού κύματος υπερήχων, με  $A$  συμβολίζεται η εξασθενημένη δέσμη που έχει διανύσει μία απόσταση  $z$  μέσα στο υλικό μέσο και τέλος, με  $a$  συμβολίζεται ο συντελεστής εξασθένησης του κύματος. Ο συντελεστής εξασθένησης (σε μονάδες dB/cm ή Np/cm) αντιπροσωπεύει την εξασθένιση της ηχητικής δέσμης ανά μονάδα απόστασης και εξαρτάται από τη συχνότητα διάδοσης του κύματος [13].

Ένας ακόμα πολύ σημαντικός παράγοντας, ειδικότερα για την παρούσα μελέτη είναι η απόσβεση του ήχου λόγω χημικών ή φυσικών διαδικασιών χαλάρωσης (φαινόμενα απορρόφησης). Η απορρόφηση του ήχου ασκεί μικρές μεταβολές στην πίεση, στη θερμοκρασία και στη σταθερά ισορροπίας. Η απορρόφηση αυτού του είδους είναι κομβικής σημασίας για τη μελέτη υλικών με τη φασματοσκοπία αποκατάστασης υπερήχων και ονομάζεται απορρόφηση χαλάρωσης.

Αν εκφραστεί ο πειραματικός συντελεστής απορρόφησης ως  $\alpha/f^2$ , τότε ο κλασικός συντελεστής απορρόφησης θα είναι σταθερός και ίσος με:  $\alpha_{class}(f^2)/f^2$ . Τότε η διαφορά της τιμής του πειραματικού  $\alpha/f^2$  με την τιμή του  $\alpha_{class}$  (εάν υπάρχει) οφείλεται σε χαλάρωση του σημείου ισορροπίας κάποιας χημικής ή φυσικής διαδικασίας. Επομένως, η προϋπόθεση για να παρατηρηθεί κάποιο φαινόμενο χαλάρωσης είναι να υπάρχει κάποια διαφορά ανάμεσα στην πειραματική  $\alpha/f^2$  και την  $\alpha_{class}(f^2)/f^2$  [14].



## 2.2 Τεχνικές της Φασματοσκοπίας Αποκατάστασης Υπερήχων

Οι τεχνικές της ακουστικής φασματοσκοπίας είναι αρκετές, με την κάθε μία να έχει και τη δική της οργανολογία και διάταξη. Επίσης, η κάθε μία έχει το δικό της εύρος λειτουργίας, όσον αφορά στη συχνότητα του ηχητικού κύματος. Να σημειωθεί ότι συνήθως σε όλες τις οργανολογίες, οι μετατροπείς που χρησιμοποιούνται εκμεταλλεύονται το πιεζοηλεκτρικό φαινόμενο.

Το εύρος της κάθε φασματοσκοπικής τεχνικής είναι αποτέλεσμα της απόσβεσης του ήχου μέσα στο υλικό. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, η απόσβεση είναι αποτέλεσμα της διάδοσης του ήχου μέσα σε ένα υλικό μέσο, με το κύμα αποσβένει φυσικά καθώς διαδίδεται σε αυτό. Πρακτικά, σημαίνει ότι κύματα με μεγάλη συχνότητα εκτελούν περισσότερους κύκλους στο ίδιο διάστημα σε σχέση με κύματα που παρουσιάζουν μικρή συχνότητα [15, 16]. Επίσης, τα υλικά παρουσιάζουν διακυμάνσεις. Συγκεκριμένα, υπάρχουν υλικά στα οποία η απόσβεση του ήχου είναι υψηλή ή χαμηλή, με συνέπεια να πρέπει να προσαρμοστεί η τεχνική με την οποία θα πραγματοποιηθεί η μελέτη. Παρακάτω εμφανίζονται οι φασματοσκοπίες αποκατάστασης υπερήχων.

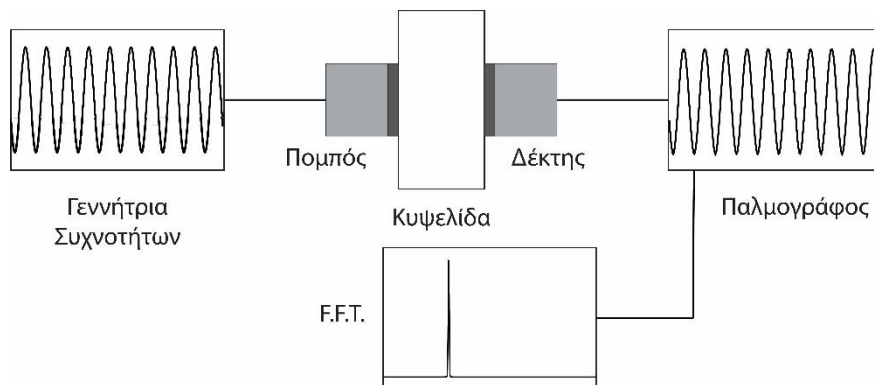
**Πίνακας 2.1.** Διάφορες ακουστικές μέθοδοι και το εύρος λειτουργίας τους.

Εύρος συχνοτήτων	Μέθοδος	Παρατηρήσεις
10-100kHz	Μέθοδος αντήχησης	Πολύ μεγάλοι όγκοι
100kHz-1MHz	Μέθοδος αντήχησης, Μέθοδος διέλευσης	Μεγάλοι όγκοι
1-10MHz	Μέθοδος αντήχησης Μέθοδος διέλευσης	Μικροί όγκοι
10-100MHz	Μέθοδος παλμού, Μέθοδος διέλευσης	Μεγάλη ακρίβεια και ευκολία
100MHz-1GHz	Μέθοδος παλμού, Μέθοδος διέλευσης	Δυσκολία στην οργανολογία
1-10GHz	Φασματοσκοπία Brillouin	

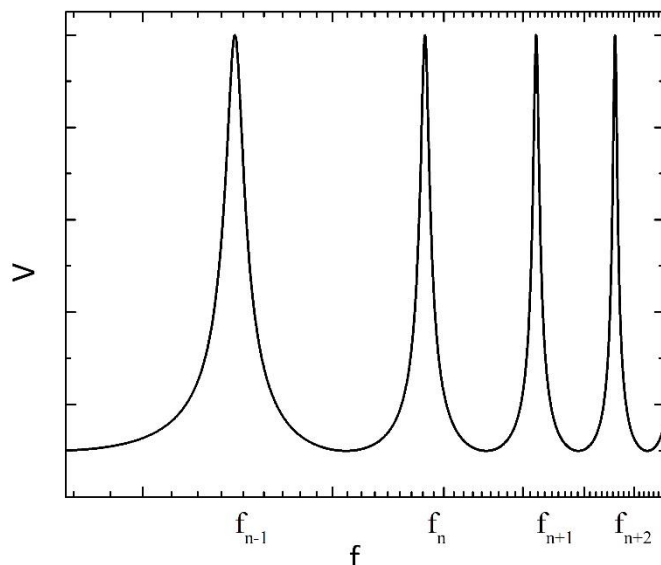
### 2.2.1 Μέθοδος Συντονισμού

Σε δείγματα στα οποία είναι αναγκαία η χρήση υπερήχου μικρής συχνότητας χρησιμοποιείται η μέθοδος συντονισμού. Η χρήση αυτής της μεθόδου επιτρέπει την εξέταση, τόσο δειγμάτων μεγάλου όγκου, όσο και δειγμάτων σχετικά μικρού όγκου (μερικά ml). Το εύρος της εκτείνεται από 0.2 MHz μέχρι και 20 MHz [17-19]. Η μέθοδος συντονισμού, όπως μαρτυρά και το όνομα της, βασίζεται στη συμβολή του ακουστικού κύματος στο υπό εξέταση υλικό. Συγκεκριμένα, η πειραματική διάταξη αποτελείται από δύο πιεζοηλεκτρικά, όπου το ένα δρα ως πομπός, ενώ το άλλο ως δέκτης. Ανάμεσα τους τοποθετείται η κυψελίδα με το δείγμα. Μέσα στην κυψελίδα πραγματοποιείται η συμβολή των κυμάτων και στη συνέχεια λαμβάνεται το σήμα.

Με εφαρμογή αυτής της τεχνικής, επιτρέπεται η μέτρηση της ταχύτητας διάδοσης του ήχου μέσα στο υλικό, αλλά και η απόσβεση του κύματος συναρτήσει της συχνότητας. Ο υπολογισμός του συντελεστή απόσβεσης ( $\alpha$ ) πραγματοποιείται μέσω της μέτρησης της διαφοράς της συχνότητας στη θέση ημισείας ισχύος των κορυφών συντονισμού που σχηματίζονται λόγω της συμβολής των ακουστικών κυμάτων.



**Εικόνα 2.5.** Η πειραματική διάταξη της τεχνικής συντονισμού (*resonance*). Μέσω της γεννήτριας παράγεται ηλεκτρικό σήμα που, με τη βοήθεια του πιεζοηλεκτρικού στοιχείου (πομπού), μετατρέπεται σε μηχανικό και διαδίδεται στο υλικό. Στη συνέχεια ανιχνεύεται από το πιεζοηλεκτρικό στοιχείο (δέκτη), όπου με τη σειρά του μετατρέπει το μηχανικό σήμα σε ηλεκτρικό και καταγράφεται από τον παλμογράφο. Το σήμα αναλύεται με τη βοήθεια του *Fast Fourier Transform*

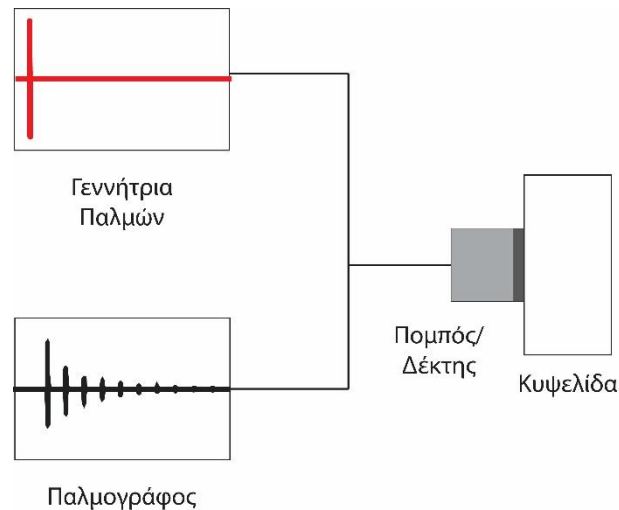


**Εικόνα 2.6.** Γραφική παράσταση συχνοτήτων συντονισμού σε διάταξη resonator. Οι συχνότητες στις οποίες αντιστοιχούν οι κορυφές είναι οι συχνότητες συντονισμού του συστήματος και από αυτές εξάγεται το εύρος  $\Delta f$ .

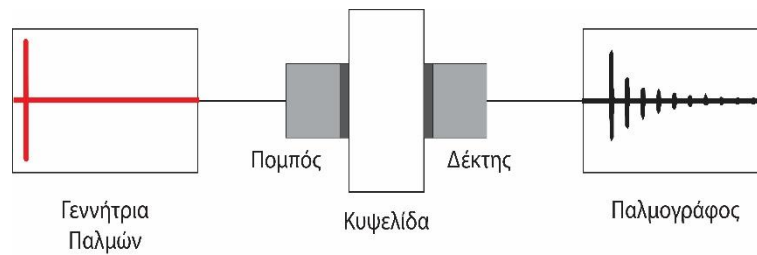
### 2.2.2 Μέθοδος Παλμοηχούς

Σε μεγαλύτερες συχνότητες, η τεχνική του συντονισμού δεν μπορεί να εφαρμοστεί λόγω της τιμής της απόσβεσης του υλικού. Σε αυτή την περίπτωση μία μέθοδος η οποία βρίσκει εφαρμογή είναι αυτή της παλμοηχούς (*pulse echo*). Η τεχνική είναι αρκετά απλή και οικονομική. Αρχικά, γίνεται χρήση ενός μόνο πιεζοηλεκτρικού στοιχείου, που δρα και ως πομπός, αλλά και ως δέκτης. Συγκεκριμένα, ο παραγόμενος παλμός διαπερνά το δείγμα, φτάνει στο τοιχίο της κυψελίδας, ανακλάται σε αυτό και κατευθύνεται πίσω στο πιεζοηλεκτρικό. Επίσης, σε αντίθεση με τη μέθοδο συντονισμού, δεν χρησιμοποιείται συνεχόμενο ημιτονοειδές σήμα αλλά ένας παλμός της τάξης κάποιων ns. Τέλος, δεν απαιτείται κυψελίδα με μη συνηθισμένες γεωμετρίες (οβάλ τοιχώματα). Η τεχνική επιτρέπει τον υπολογισμό, τόσο της ταχύτητας του ήχου, όσο και της απόσβεσης του. Η μέτρηση της απόσβεσης του ήχου επιτυγχάνεται μετρώντας τη διαφορά μεταξύ δύο διαδοχικών σημάτων για συγκεκριμένη απόσταση. Η ταχύτητα του ήχου επίσης, μπορεί εύκολα να υπολογιστεί μετρώντας τη χρονική διαφορά μεταξύ της παραγωγής του παλμού και τη στιγμή της λήψης του για δεδομένη απόσταση. Η τεχνική παρουσιάζει εύρος λειτουργίας από 10 MHz μέχρι 100 MHz [20].

Είναι άξιο αναφοράς, ότι η τεχνική μπορεί να λειτουργήσει και σε μεγαλύτερες συχνότητες μέχρι σχεδόν και τα 1 GHz, με τις πειραματικές διατάξεις όμως να γίνονται πιο πολύπλοκες και πιο ακριβές. Τέλος, η τεχνική μπορεί να χρησιμοποιηθεί και με δύο πιεζοηλεκτρικά αντί για ένα, παρέχοντας έτσι, μεγαλύτερη ευελιξία στη πειραματική διαδικασία, αλλά και μεγαλύτερη ακρίβεια χωρίς το κόστος να αυξάνεται δραματικά [21, 22].



**Εικόνα 2.7.** Πειραματική διάταξη της τεχνικής της παλμοηχούς (χρήση ενός πιεζοηλεκτρικού). Το πιεζοηλεκτρικό στοιχείο δρα ως πομπός και ως δέκτης ταυτόχρονα. Στην εικόνα εμφανίζονται τόσο η γεννήτρια παλμών, όσο και ο παλμογράφος.



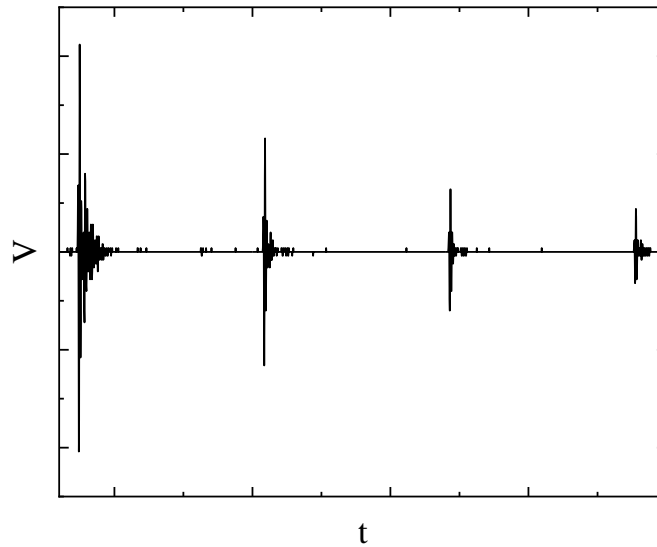
**Εικόνα 2.8.** Πειραματική διάταξη της τεχνικής παλμοηχούς (χρήση δύο πιεζοηλεκτρικών). Το ένα πιεζοηλεκτρικό δρα ως πομπός (μετατροπή ηλεκτρικού σήματος σε μηχανικό) και το άλλο ως δέκτης (μετατροπή μηχανικού σήματος σε ηλεκτρικό). Επίσης, στο σχήμα διακρίνονται η γεννήτρια παλμών και ο παλμογράφος

Και στις δύο μεθοδολογίες που αφορούν στην τεχνική της παλμοηχούς, ο υπολογισμός του συντελεστή απόσβεσης και της ταχύτητας του ήχου διαφέρει ελάχιστα. Συγκεκριμένα, για την απόσβεση του ήχου, η διαφορά έγκειται στην απόσταση που διανύει το κύμα. Στην περίπτωση των δύο πιεζοηλεκτρικών είναι διπλάσια αυτής του ενός πιεζοηλεκτρικού. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, αν

μετρηθούν οι εντάσεις δύο διαδοχικών ανακλάσεων για δεδομένη απόσταση και κάνοντας χρήση της παρακάτω εξίσωσης ο συντελεστής απόσβεσης μπορεί να υπολογιστεί, είτε χρησιμοποιηθεί η μία μέθοδος, είτε η άλλη.

$$\alpha = \frac{\ln \frac{V_1(x_1)}{V_2(x_2)}}{d} \quad (2.16)$$

Το πιεζοηλεκτρικό που δρα ως πομπός παράγει ένα κύμα το οποίο διαπερνά το υλικό που βρίσκεται μέσα στην κυψελίδα και ανακλάται στο τοίχωμα της. Όταν χρησιμοποιείται μόνο ένα πιεζοηλεκτρικό στοιχείο, τότε το ίδιο θα λάβει και το ανακλώμενο ηχητικό κύμα (σήμα). Στην περίπτωση, όμως, που υπάρχουν δύο πιεζοηλεκτρικά, τότε αυτό το ηχητικό κύμα θα ανακλαστεί και θα ανιχνευθεί από το πιεζοηλεκτρικό στοιχείο που δρα ως δέκτης [23]. Η εικόνα που λαμβάνεται στον παλμογράφο είναι ένα «πακέτο» πολλαπλών ανακλάσεων που μειώνονται εκθετικά σε ένταση. Η χρονική απόσταση μεταξύ των ανακλάσεων είναι σταθερή και ίση με τη χρονική διάρκεια που χρειάζεται το ηχητικό κύμα να διανύσει απόσταση ίση με το πάχος της κυψελίδας. Για να υπάρχει μεγαλύτερη ακρίβεια στις μετρήσεις, θα πρέπει να δοθεί μεγάλη σημασία στην παραλληλότητα του/των πιεζοηλεκτρικών, της κυψελίδας αλλά και της επαφής αυτών των δύο. Επίσης, θα πρέπει να επιλεγθεί σωστά και το πάχος της κυψελίδας, καθώς συνεισφέρει στην απόσβεση του ήχου. Τέλος, σημασία θα πρέπει να δοθεί και στη συχνότητα επανάληψης (*repetition rate*) μεταξύ των δύο παλμών, καθώς μικρή συχνότητα επανάληψης μπορεί να οδηγήσει σε κάλυψη των εκπεμπόμενων και ανακλώμενων παλμών. Στην περίπτωση που παλμός αριθμεί κάποια *ns*, τότε καλό είναι η συχνότητα επανάληψης να είναι αρκετές τάξεις μεγέθους μεγαλύτερη (περιοχή των ms ή ακόμα και s) [24].



**Εικόνα 2.9.** Τυπικό σήμα παλμογράφου της τεχνικής της παλμοηγούς. Διακρίνεται το αρχικό σήμα και οι τρεις πρώτες ανακλάσεις.

### 2.2.3 Μέθοδος Διέλευσης

Μια ακόμα τεχνική που χρησιμοποιείται για τη μέτρηση της απόσβεσης, αλλά και της ταχύτητας του ήχου ενός υλικού είναι αυτή της διέλευσης. Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιεί δύο πιεζοηλεκτρικά στοιχεία, ένα για την παραγωγή των ηχητικών κυμάτων και ένα για την καταγραφή αυτών. Τα δύο πιεζοηλεκτρικά τοποθετούνται το ένα απέναντι στο άλλο, ενώ ενδιάμεσα τους τοποθετείται η κυψελίδα. Η μέθοδος της διέλευσης παρουσιάζει αρκετές ομοιότητες με αυτή της παλμοηγούς, αλλά παρουσιάζει και αρκετές διαφορές. Οι οργανολογίες είναι παρόμοιες, καθώς το ένα πιεζοηλεκτρικό τοποθετείται αντιδιαμετρικά του άλλου, αλλά η μέτρηση της απόσβεσης δεν πραγματοποιείται με τον ίδιο τρόπο.

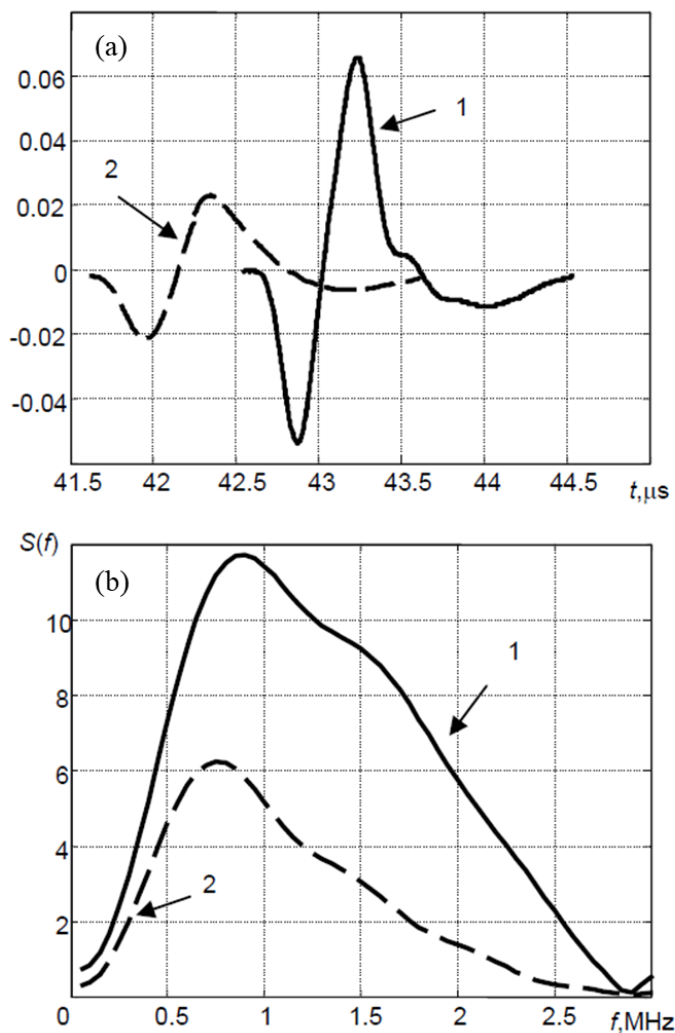
Στη συγκεκριμένη μεθοδολογία, ο ήχος διαδίδεται προς μία κατεύθυνση, από τον πομπό προς το δέκτη, επομένως δεν μετρούνται οι ανακλάσεις. Λόγω αυτής της μεθοδολογίας, το εύρος της τεχνικής είναι αρκετά μεγάλο. Έχοντας τη σωστή οργανολογία κάποιος μπορεί να πραγματοποιήσει μετρήσεις από μερικά kHz έως κάποια GHz.

Η απόσβεση του ηχητικού κύματος μπορεί εύκολα να υπολογιστεί μέσω της διαφοράς των εντάσεων των σημάτων του διαλύτη και του διαλύματος. Πιο συγκεκριμένα, λαμβάνεται μια μέτρηση της αποσβέσης για το διαλύτη και μετά μία για το διάλυμα, στην ίδια συχνότητα αλλά και σε ίδια απόσταση. Σύμφωνα με τα παραπάνω η απόσβεση δίνεται από τον παρακάτω τύπο [25] [26]:

$$\alpha(f) = \ln\left(\frac{A_r}{A_s}\right) \quad (2.17)$$

Όπου  $A_r$  και  $A_s$  είναι η ολοκληρωμένη ένταση του σήματος, μετά από μετασχηματισμό *Fourier (Fast Fourier Transform)*, του διαλύματος και του διαλύτη αντίστοιχα.

Στην παρακάτω εικόνα φαίνεται ένα τυπικό σήμα που λαμβάνεται με τη μέθοδο διέλευσης. Με τη συνεχόμενη μαύρη γραμμή απεικονίζεται το διάλυμα ενώ με τη διακεκομμένη γραμμή, ο διαλύτης. Η διαφορά, τόσο στην ένταση, όσο και στη χρονική καθυστέρηση μεταξύ των δύο σημάτων, οφείλεται στη διαφορετική ακουστική εμπέδηση.



**Εικόνα 2.10.** Τυπικό σήμα της μεθόδου διέλευσης. Η γραμμή 1 (συνεχόμενη γραμμή) συμβολίζει το διάλυμα ενώ η γραμμή 2 (διακεκομμένη γραμμή) συμβολίζει το διαλύτη (α). Μετατροπή των σημάτων με μετασχηματισμό FFT για την εύρεση της ολικής τους έντασης (β).

### 2.3 Αντιδράσεις που Μελετώνται με τη Χρήση Φασματοσκοπίας Αποκατάστασης Υπερήχων

Η ακουστική φασματοσκοπία χρησιμοποιείται αρκετές δεκαετίες για τη μελέτη αντιδράσεων. Μαζί με άλλες φασματοσκοπίες συνιστούν τις στατικές μεθόδους χαλάρωσης. Οι φασματοσκοπίες που ανήκουν σε αυτή την κατηγορία επιτρέπουν τη μελέτη πολύ γρήγορων αντιδράσεων. Όπως προαναφέρθηκε, υπάρχει μία πληθώρα μεθόδων που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη μελέτη αντιδράσεων. Η επιλογή της μεθόδου γίνεται με κύριο γνώμονα το χρονικό εύρος που γίνεται η αντίδραση. Αναλυτικότερα, κάθε τεχνική έχει το δικό της χρονικό εύρος λειτουργίας που

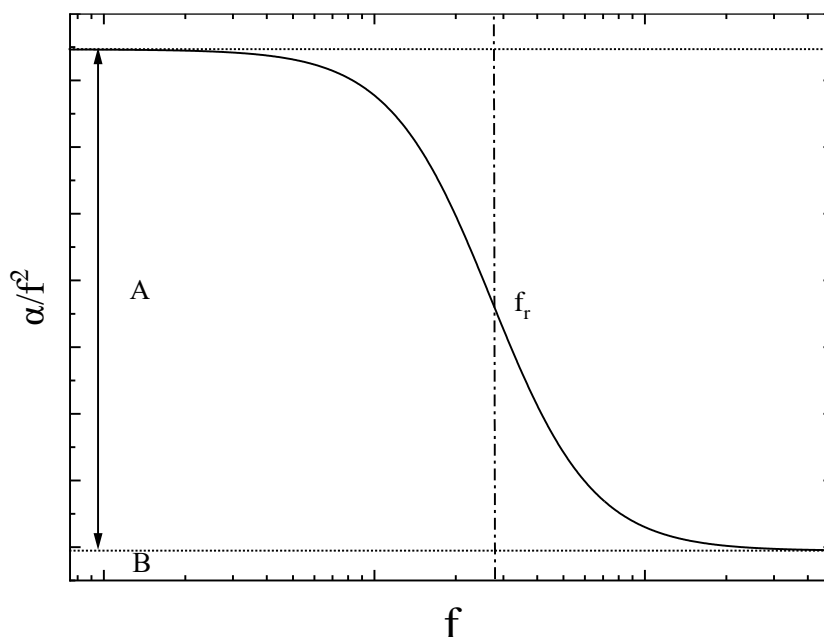


συνδέεται άμεσα με το εύρος συχνοτήτων της τεχνικής. Μία αντίδραση, η οποία εκτελείται σε κάποια ns, θα χρειαστεί ακουστικό κύμα της τάξης πολλών MHz. Ένα ακόμα στοιχείο για την επιλογή τεχνικής είναι οι συνθήκες του πειράματος και η ποσότητα της ουσίας προς μελέτη. Να τονιστεί ότι η περιοχή των MHz είναι μία «πλούσια» περιοχή όπου πραγματοποιούνται πολλές αντιδράσεις. Όλες οι αντιδράσεις που θα παρουσιαστούν παρακάτω πραγματοποιούνται σε αυτό το εύρος συχνοτήτων.

Έστω μια ουσία που χρήζει μελέτης. Αρχικά, θα πρέπει να υπάρχει μία τουλάχιστον διαδικασία χαλάρωσης μέσα στα όρια μελέτης. Για να διαπιστωθεί αυτό, θα πρέπει πρώτα να ληφθεί μία μέτρηση ( $a/f^2$ ) στο «κάτω» όριο συχνοτήτων της μεθόδου που έχει επιλεγθεί. Στη συνέχεια θα πρέπει να ληφθεί και μία μέτρηση ( $a/f^2$ ) στο «άνω» όριο συχνοτήτων της μεθόδου που έχει επιλεγθεί. Αν οι δύο μετρήσεις είναι ίσες, τότε πρέπει να μεταβληθεί το εύρος, συνεπώς και η τεχνική. Αν όμως, οι τιμές είναι διαφορετικές, τότε υπάρχει τουλάχιστον μία διαδικασία χαλάρωσης. Στην περίπτωση που υπάρχει διαφορά μέσα σε αυτό το εύρος, είναι επιθυμητό να ληφθούν όσες περισσότερες μετρήσεις ( $a/f^2$ ) γίνεται για διάφορες συχνότητες. Εφόσον ληφθούν οι μετρήσεις, η παρακάτω εξίσωση είναι αναγκαία για την εύρεση της συχνότητας χαλάρωσης [27].

$$\frac{a}{f^2} = \sum_{i=1}^k \frac{A_i}{\left[1 + \left(\frac{f}{f_r}\right)^2\right]} + B \quad (2.18)$$

Η εξίσωση περιγράφει το σύνολο της χαλάρωσης στο δείγμα που μελετάται (σε δεδομένο εύρος συχνοτήτων). Το  $A$  εκφράζει το πλάτος της χαλάρωσης, το  $i$  εκφράζει τον αριθμό των διαδικασιών χαλάρωσης, το  $f_r$  τη συχνότητα χαλάρωσης και το  $B$  την απορρόφηση υποβάθρου ( $B = a/f^2$  όταν  $(f/f_r)^2$ ). Στη τιμή του  $B$  συγκαταλέγονται, εκτός της τιμής του υποβάθρου, και άλλες συνεισφορές που αφορούν στον διαλύτη [15].



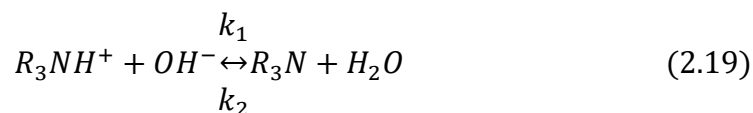
**Εικόνα 2.11.** Γραφική παράσταση  $\alpha/f^2$  συναρτήσει της συχνότητας  $f$  (λογαριθμική κλίμακα). Στο γράφημα απεικονίζονται επίσης το πλάτος χαλάρωσης  $A$ , η χαρακτηριστική συχνότητα χαλάρωσης  $f_T$  και η απορρόφηση υποβάθρου  $B$ . Η παράσταση αποτελεί τυπικό παράδειγμα μονής διαδικασίας χαλάρωσης.

Ο παραπάνω τύπος διαγράμματος αναμένεται να εμφανίζεται σε οποιοδήποτε διαδικασία χαλάρωσης, όπως είναι η μεταφορά πρωτονίων, οι διαμορφωτικές αλλαγές, ο σχηματισμός υπερδομών, ο σχηματισμός συμπλόκων εγκλεισμού και μικκυλίων, αρκεί να είναι μονή διαδικασία χαλάρωσης.

### 2.3.1 Μεταφορά Πρωτονίων

Οι αντιδράσεις πρωτονίωσης είναι πολύ γρήγορες για να μελετηθούν με κλασικές μεθόδους, αλλά έχουν την κατάλληλη ταχύτητα για να μετρηθούν με τη φασματοσκοπία αποκατάστασης υπερήχων. Η μελέτη των αντιδράσεων πρωτονίωσης είναι αναγκαία λόγω της βιολογικής τους, και όχι μόνο, σημασίας. Οι συνήθεις ενώσεις που επιλέγονται είναι αυτές της μεταφοράς πρωτονίων σε οργανικές ενώσεις. Ο λόγος αυτής της επιλογής είναι απλός. Οι αντιδράσεις πρωτονίωσης των ανόργανων οξέων και βάσεων είναι αρκετά πιο γρήγορες για να μετρηθούν με υπερήχους και δεν παρουσιάζουν τόσο μεγάλη βιολογική αξία [28].

Τυπικό παράδειγμα αντιδράσεων πρωτονίωσης που έχουν μελετηθεί εκτενώς, βιβλιογραφικά, αλλά και στο εργαστήριο μας, αποτελούν οι αντιδράσεις πρωτονίωσης αλειφατικών αμινών. Οι αντιδράσεις αυτές παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον καθώς μεγάλος αριθμός αμινών συμμετέχουν σε βιολογικές αντιδράσεις. Ο γενικός τύπος που περιγράφει τις παραπάνω αντιδράσεις είναι ο εξής:

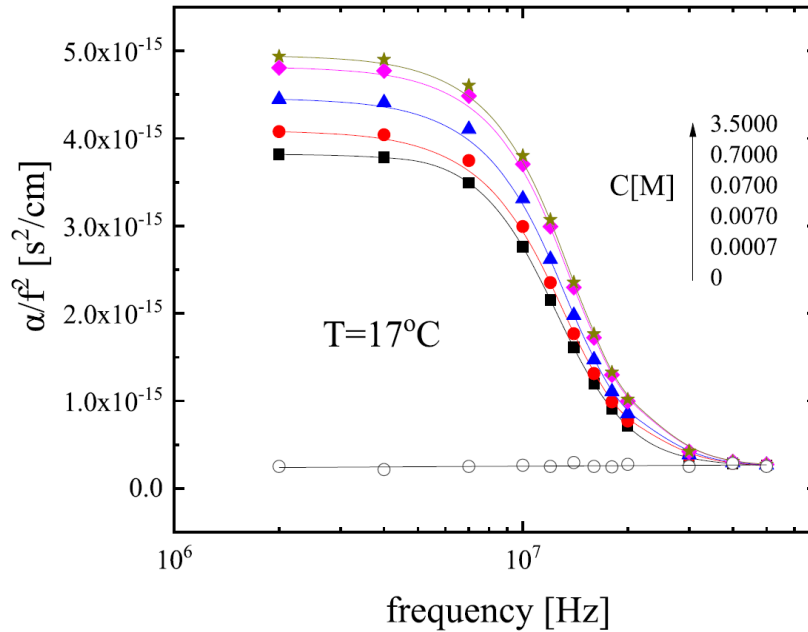


Ο χρόνος χαλάρωσης σε αυτού του είδους αντιδράσεις δίνεται από τον παρακάτω τύπο:

$$\tau^{-1} = 2\pi f_r = k_1(C_{OH^-} + C_{R_3NH^+}) + k_2 \quad (2.20)$$

Όπου  $\tau^{-1}$  είναι ο αντίστροφος χρόνος χαλάρωσης,  $f_r$  η συχνότητα χαλάρωσης,  $C_{OH^-}$ ,  $C_{R_3NH^+}$  είναι οι συγκεντρώσεις των αντίστοιχων αντιδρώντων στην ισορροπία,  $k_1$ ,  $k_2$  είναι οι σταθερές ταχύτητας για τις ημι- αντιδράσεις με κατεύθυνση προς τα δεξιά και αριστερά, αντίστοιχα. Μέσω των παραπάνω τύπων, και γνωρίζοντας τις συγκεντρώσεις των αντιδρώντων στην ισορροπία, μπορεί εύκολα κάποιος να λάβει τις σταθερές ταχύτητας, και από εκεί τη σταθερά ισορροπίας, χαρακτηρίζοντας έτσι την κινητική της αντίδρασης.

Υπάρχουν πολλά παραδείγματα κινητικής μελέτης αλλά και θερμοδυναμικής μελέτης αντιδράσεων μεταφοράς πρωτονίων. Όλες εμφανίζουν κάποια κοινά χαρακτηριστικά, όπως για παράδειγμα, με αύξηση της συγκέντρωσης υπάρχει ταυτόχρονη αύξηση του πλάτους χαλάρωσης. Επίσης, η μεταβολή της συγκέντρωσης προκαλεί μεταβολή στη συχνότητα χαλάρωσης. Τυπικά παραδείγματα αυτών των αλλαγών αποτελούν η μελέτη της *NSpd* (νοσπερμιδίνης) και του *TMG* (1,1-3,3-τετραμεθυλ-γλουταμίνη) στο εργαστήριο μας [27, 29].

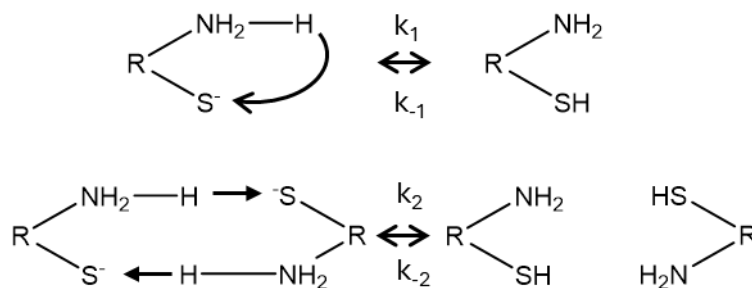


**Εικόνα 2.12.** Η διαδικασία χαλάρωσης για την TMG. Αποτελεί μία τυπική μονή διαδικασία χαλάρωσης, η οποία αποδίδεται σε αντίδραση μεταφοράς πρωτονίων. Όπως φαίνεται και από το γράφημα, υπάρχει, τόσο μετατόπιση της συχνότητας χαλάρωσης ( $f_r$ ), όσο και του πλάτους χαλάρωσης  $A$ . Επιπλέον, διακρίνεται και η απορρόφηση του νερού, η οποία και αναμένεται να είναι αμετάβλητη στο δεδομένο εύρος συχνοτήτων.

Στις αντιδράσεις μεταφοράς πρωτονίων, εκτός της συγκέντρωσης, υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν τη συχνότητα χαλάρωσης. Κάποιοι από αυτούς είναι ο διαλύτης, η θερμοκρασία, αλλά στην περίπτωση της μεταφοράς πρωτονίων, είναι και το  $pH$ , το οποίο μπορεί να επιτρέψει και το χαρακτηρισμό της ένωσης προς μελέτη, καθώς η απορρόφηση του ήχου σε συνάρτηση με το  $pH$  είναι σχετικά μοναδική για κάποια μόρια και πεπτίδια-πρωτεΐνες [30].

Ένα ακόμα σημείο που παρουσιάζει ενδιαφέρον στη μελέτη αντιδράσεων μεταφοράς πρωτονίων με ακουστική φασματοσκοπία είναι ο προσδιορισμός της πιθανότητας ο μηχανισμός που ακολουθείται να εμπεριέχει διαμοριακή ή ενδομοριακή μεταφορά πρωτονίων. Η εξακρίβωση του είδους του μηχανισμού, ειδικά σε περιπτώσεις μορίων με βιολογική δράση (πρωτεΐνες, νουκλεοτίδια, αμινοξέα κ.α), έχει μεγάλη σημασία.

Ένα τυπικό παράδειγμα αποτελεί η μελέτη του μηχανισμού μεταφοράς πρωτονίου στο μόριο της κυστεΐνης, όταν αυτή διαλύεται σε νερό [31]. Οι μηχανισμοί που είχαν προταθεί παρουσιάζονται στο παρακάτω σχήμα:



**Εικόνα 2.13.** Ο ενδομοριακός και ο διαμοριακός μηχανισμός αντίδρασης μεταφοράς πρωτονίου στο μόριο της κυστεΐνης.

Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν σε  $pH$  ίσο με 9 και έδειξαν δύο μηχανισμούς χαλάρωσης σε διαφορετικές τάξεις μεγέθους. Οι μηχανισμοί αυτοί περιγράφονται κινητικά από τους παρακάτω τύπους:

$$1/\tau = k_1 + k_{-1} \quad (2.21)$$

$$1/\tau = 2k_2c_z + 2k_{-2}c_N \quad (2.22)$$

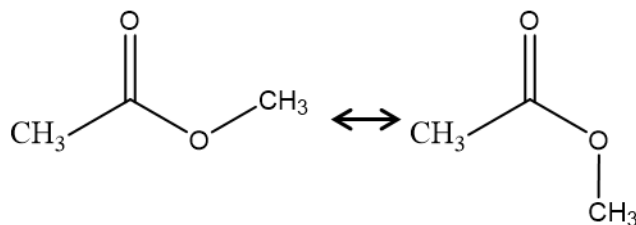
Ο πρώτος αποδόθηκε στην αντίδραση της κυστεΐνης με το νερό, δείχνοντας εξάρτηση από τη συγκέντρωση [32]. Η δεύτερη αποδόθηκε στην ενδομοριακή αντίδραση της κυστεΐνης και δεν έδειξε κάποια εξάρτηση από τη συγκέντρωση [32]. Η μη εξάρτηση του δεύτερου μηχανισμού από τη συγκέντρωση υπόδειξε από μόνο του ότι πρόκειται για ενδομοριακή αντίδραση.

### 2.3.2 Διαμορφωτικές Αλλαγές

Οι αντιδράσεις που αφορούν διαμορφωτικές αλλαγές παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Πολλά μόρια που παρουσιάζουν κάποια βιολογική δράση, πολλές φορές η μία από τις διαμορφώσεις που λαμβάνουν να εμφανίζει βιολογική δράση, ενώ οι υπόλοιπες διαμορφώσεις να εμφανίζουν μειωμένη ή καμία. Επίσης, οι διαμορφώσεις ενός μορίου επηρεάζουν και άλλες ιδιότητες του, όπως είναι η πυκνότητα, το ιζώδες κ.α.

Η μελέτη των διαμορφωτικών αλλαγών διαχωρίζεται ανάλογα το μέγεθος του μορίου. Συγκεκριμένα, διαχωρίζονται σε μικρά μόρια, όπως οργανικά μόρια, αμινοξέα, μέχρι μικροπεπίδια και σε μεγάλα μόρια, όπως είναι οι πρωτεΐνες. Ο διαχωρισμός δεν είναι τυχαίος, καθώς οι δύο αυτές κατηγορίες ακολουθούν διαφορετικές προσεγγίσεις.

Αρχικά δίνονται κάποια παραδείγματα για μικρά μόρια. Στα μικρά μόρια η διαμορφωτική αλλαγή συνήθως είναι αποτέλεσμα της περιστροφής κάποιου δεσμού. Τυπικό παράδειγμα τέτοιων περιστροφών αποτελεί η διαμορφωτική αλλαγή των εστέρων και συγκεκριμένα του οξικού μεθυλεστέρα [33].



**Εικόνα 2.14.** Διαμορφωτική αλλαγή του οξικού μεθυλεστέρα. Από αριστερά προς τα δεξιά εμφανίζεται η *trans* και η *cis* μορφή, αντίστοιχα.

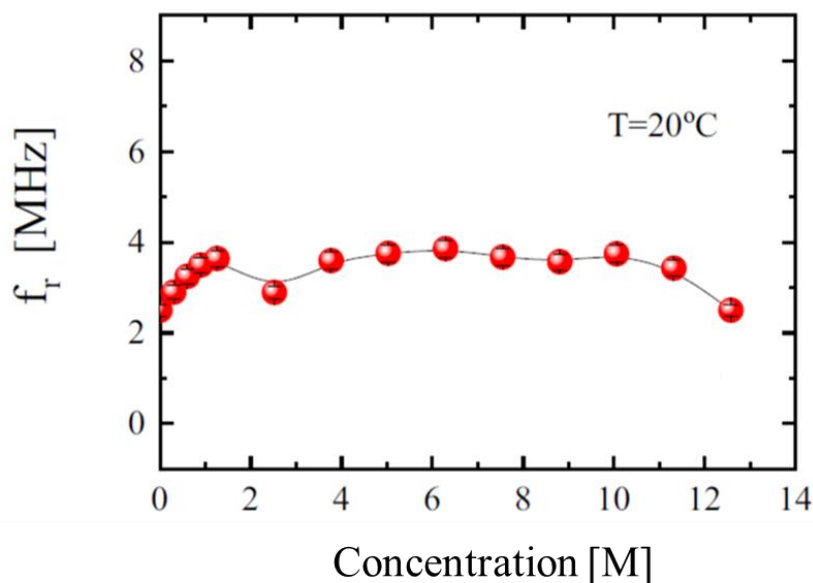
Οι αντιδράσεις διαμορφωτικών αλλαγών περιγράφονται γενικά σύμφωνα με τον παρακάτω τύπο.



Οι αντιδράσεις αυτές εμφανίζουν χρόνο χαλάρωσης που αντιστοιχεί στο αντίστροφο του αθροίσματος των σταθερών  $k_1$  και  $k_{-1}$  [34-36].

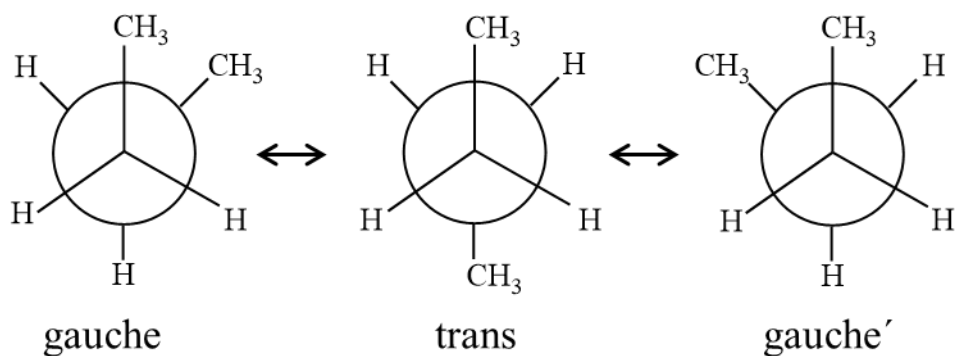
$$\tau^{-1} = k_1 + k_{-1} \quad (2.24)$$

Οι αντιδράσεις που αφορούν διαμορφωτικές αλλαγές σε μικρά μόρια εμφανίζουν εξάρτηση από τη συγκέντρωση του αντιδρώντος, η οποία παρατηρείται στη μεταβολή του πλάτους χαλάρωσης. Η συχνότητα χαλάρωσης σε αυτές τις αντιδράσεις δεν αλλάζει κατά τη μεταβολή της συγκέντρωσης. Ένα παράδειγμα αυτής της συμπεριφοράς είναι η διαμορφωτική αλλαγή στο μόριο του οξικού μεθυλεστέρα [33].



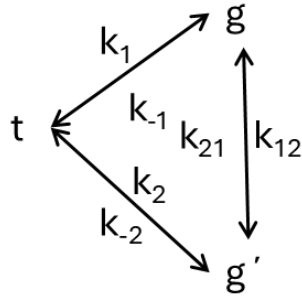
**Εικόνα 2.15.** Εξάρτηση της συχνότητας χαλάρωσης από τη συγκέντρωση του οξικού μεθυλεστέρα. Η αντίδραση αφορά τις δύο πιθανές διαμορφώσεις (*cis*, *trans*) του μορίου. Όπως φαίνεται και από το γράφημα, η συχνότητα χαλάρωσης είναι ανεξάρτητη της συγκέντρωσης.

Ένας ακόμα μηχανισμός που λαμβάνει χώρα στις διαμορφώσεις μικρών μορίων είναι ο κυκλικός ισομερισμός των *n*-αλκανίων. Παρατίθεται ως παράδειγμα το πιο απλό σύστημα που συναντάται στη βιβλιογραφία [34, 35, 36].



**Εικόνα 2.16.** Αντίδραση ισομερισμού του βουτανίου.

Η αντίδραση παραπάνω γράφεται συμπυκνωμένα ως εξής:



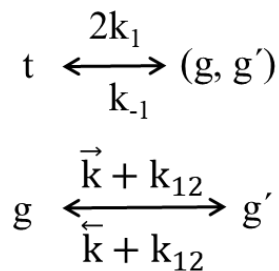
**Εικόνα 2.17.** Αντίδραση ισομερισμού του βουτανίου και οι σταθερές ταχύτητας για κάθε αντίδραση.

Εφόσον τα  $g$  και  $g'$  είναι εναντιομερή, τότε ισοδύναμα, από άποψη αντιδραστικότητας θα ισχύει  $k_2 = k_1, k_{-1} = k_{-2}$  και  $k_{12} = k_{21}$ , ενώ για τους χρόνους χαλάρωσης ισχύει αντίστοιχα:

$$\frac{1}{\tau_1} = 2k_1 + k_{-1} \quad (2.25)$$

$$\frac{1}{\tau_2} = k_{-1} + 2k_{12} \quad (2.26)$$

Οι δύο αντιδράσεις είναι:



Με  $\vec{k} = \overleftarrow{k} = 0.5k_{-1}$

Καθώς οι καταστάσεις  $g$  και  $g'$  είναι ίσες μεταξύ τους, ο όγκος αλλά και η ενθαλπία της αντίδρασης δεν θα παρουσιάζει κάποια μεταβολή, με αποτέλεσμα το πλάτος της χαλάρωσης να είναι μηδενικό.



Στα μεγάλα μόρια, οι μελέτες με υπερήχους έχουν ερμηνευτεί με τη χρήση της θεωρίας του *Scharz* [37]. Ο μέσος χρόνος χαλάρωσης, σύμφωνα με τη συγκεκριμένη θεωρία, δίνεται από τον παρακάτω τύπο:

$$\frac{1}{\tau^*} = k_F[(s - 1)^2 + 4\sigma] \quad (2.27)$$

Με το  $k_F$  να αντιπροσωπεύει το ρυθμό δημιουργίας ή μετατροπής ελικοειδών μονάδων, το  $s$  αποτελεί το στατιστικό βάρος για κάθε ελικοειδή μονάδα ακολουθούμενη από άλλη ελικοειδή μονάδα και τέλος, το  $\sigma$  είναι το αντίστοιχο στατιστικό βάρος για κάθε σπειροειδή μονάδα ακολουθούμενη από ελικοειδή μονάδα. Η συγκεκριμένη εξίσωση προβλέπει ότι κατά τη μέση της μετάβασης (όπου  $s=1$ ), ο χρόνος χαλάρωσης βρίσκεται σε μέγιστο, με την τιμή του να είναι  $\tau^*=(4\sigma k_F)^{-1}$ .

Για να προσδιοριστεί ο χρόνος χαλάρωσης  $\tau^*$ , πρέπει να πραγματοποιηθεί πειραματικά, χρησιμοποιώντας τη μεθοδολογία της μεταβατικής τεχνικής. Βασίζεται στη μέτρηση της κλίσης της ευθείας που εφαρμόζεται στη καμπύλη χαλάρωσης για το χρόνο που ισούται με το μηδέν. Ένα πλεονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί, τόσο για ευρεία, όσο και για περιορισμένα φάσματα χαλάρωσης. Ωστόσο, σε πειράματα με χρήση υπερήχων, η καμπύλη χαλάρωσης μπορεί να γίνει πολύπλοκη, ιδίως όταν λαμβάνεται ένα ευρύ φάσμα, προκαλώντας δυσκολίες στον υπολογισμό του  $\tau^*$ . Σε αντίθεση, όταν το φάσμα χαλάρωσης είναι περιορισμένο, ο υπολογισμός του  $\tau^*$  γίνεται πολύ πιο απλός. [37]:

$$\mu^{ch} = \pi \frac{\rho u^2 (\Delta V)^2}{RT} s \frac{\partial \theta}{\partial s} c_o \frac{2\omega \tau^*}{1 + \omega^2 \tau^{*2}} \quad (2.28)$$

Με το  $\theta$  να είναι η γωνία στροφής της έλικας. Από την παραπάνω εξίσωση εξάγεται εύκολα το συμπέρασμα ότι η αναμενομένη καμπύλη χαλάρωσης θα είναι παρόμοια με καμπύλες που αφορούν μία διαδικασία χαλάρωσης ( $\tau = \tau^*$ ).

Τέλος, έχουν γίνει αρκετές μελέτες για την κατανόηση των φαινομένων χαλάρωσης σε ελικοειδείς μεταβάσεις (*helix-coil*). Συγκεκριμένα, υπάρχουν αναφορές πως οι διαδικασίες μεταφοράς πρωτονίων οδηγούν σε παρόμοια εξάρτηση του χρόνου χαλάρωσης από το  $pH$  και πιθανόν να είναι το αίτιο για την παρατηρούμενη χαλάρωση. Άλλες μελέτες αναφέρουν πως οι μετρήσεις πλατών χαλάρωσης με υπερήχους, σε ένα ευρύ φάσμα τιμών  $pH$ , μπορούν αποσαφηνίσουν αν η διαδικασία

χαλάρωσης αποτελεί συνέπεια της ελικοειδούς φύσης του πολυπεπτιδίου ή είναι το αποτέλεσμα πολλών παραγόντων, όπως η μεταφορά πρωτονίων [37].

### 2.3.3 Σχηματισμός Υπερδομών

Ο σχηματισμός υπερδομών είναι μία σημαντική αντίδραση, η οποία εμφανίζεται σε πολλά είδη διαλυμάτων. Ο σχηματισμός τους οφείλονται σε διαμοριακές δυνάμεις που διέπουν τα διαλύματα. Τέτοιες δυνάμεις είναι οι *Van der Waals* αλληλεπιδράσεις, οι π-π αλληλεπιδράσεις, οι αλληλεπιδράσεις ηλεκτροστατικής φύσεως και φυσικά οι δεσμοί υδρογόνου. Οι υπέρηχοι είναι ένα πολύ σημαντικό εργαλείο για τη μελέτη σχηματισμού υπερδομών. Η αναγνώριση ενός τέτοιου μηχανισμού με τη χρήση φασματοσκοπίας αποκατάστασης υπερήχων είναι αρκετά εύκολη. Στην περίπτωση σχηματισμού υπερδομών, συνήθως επηρεάζεται η πυκνότητα, η απόσβεση και η ταχύτητα του ήχου. Επιπλέον, αυτού του είδους οι αντιδράσεις συμβαίνουν στο χρονικό εύρος απόκρισης της τεχνικής. Ο γενικός τύπος που διέπει αυτές τις αντιδράσεις βρίσκεται παρακάτω.

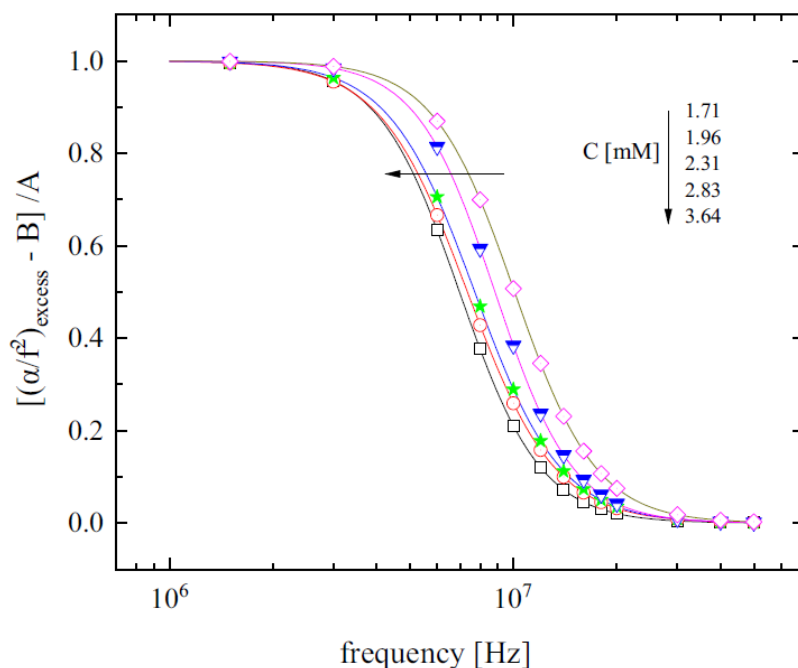
$$nA \xrightleftharpoons[k_{-1}]{k_1} A_n \quad (2.29)$$

Η εξίσωση που συνδέει τον χρόνο χαλάρωσης με τις σταθερές ταχύτητας δίνεται από:

$$\frac{1}{\tau} = 2\pi f_r = (k_1 n^2) C_A^{n-1} + k_{-1} \quad (2.30)$$

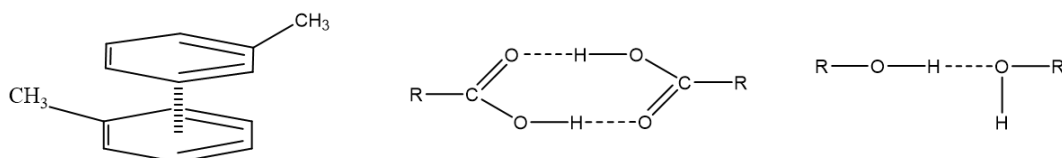
Όπου  $n$  είναι ακέραιος αριθμός, ο οποίος εκφράζει τον αριθμό των μορίων που συγκροτούν την υπερδομή, το  $C_A$  εκφράζει την αρχική συγκέντρωση της ουσίας στο διάλυμα και το  $k_1, k_{-1}$  εκφράζουν τις σταθερές ταχύτητας για τη συγκεκριμένη αντίδραση.

Η εξάρτηση του πλάτους χαλάρωσης και της συχνότητας χαλάρωσης από τη συγκέντρωση είναι υπαρκτή, με το πλάτος να αυξάνεται όσο αυξάνεται και η συγκέντρωση, αν και σε πολλές περιπτώσεις φτάνει σε ένα πλατώ, και στη συνέχεια μειώνεται [38]. Στην περίπτωση της συχνότητας, έχει παρατηρηθεί μείωσή της με την αύξηση της συγκέντρωσης [38].



**Εικόνα 2.18.** Η μεταβολή της συχνότητας χαλάρωσης ως αποτέλεσμα της μεταβολής της συγκέντρωσης σε αντιδράσεις σχηματισμού υπερδομών.

Περιπτώσεις δημιουργίας υπερδομών έχουν βρεθεί σε πάρα πολλές οργανικές ενώσεις. Οι πιο γνωστές είναι οι αλκώλες, τα καρβοξυλικά οξέα, οι αμίνες, οι εστέρες, αλλά και ενώσεις που δεν σχηματίζουν δεσμούς υδρογόνου αλλά π-π αλληλεπιδράσεις, όπως το τολουόλιο [39]. Επίσης, σχηματισμός υπερδομών έχει παρατηρηθεί και σε άλλα μεγαλύτερα μόρια, όπως είναι η νισίνη [40]. Ο σχηματισμός υπερδομών δεν σταματάει στο διμερισμό, καθώς έχουν βρεθεί και ενώσεις που σχηματίζουν τριμερή, ακόμα και τετραμερή. Στην παρακάτω εικόνα εμφανίζονται κάποια μόρια και οι αλληλεπιδράσεις που αναπτύσσουν.

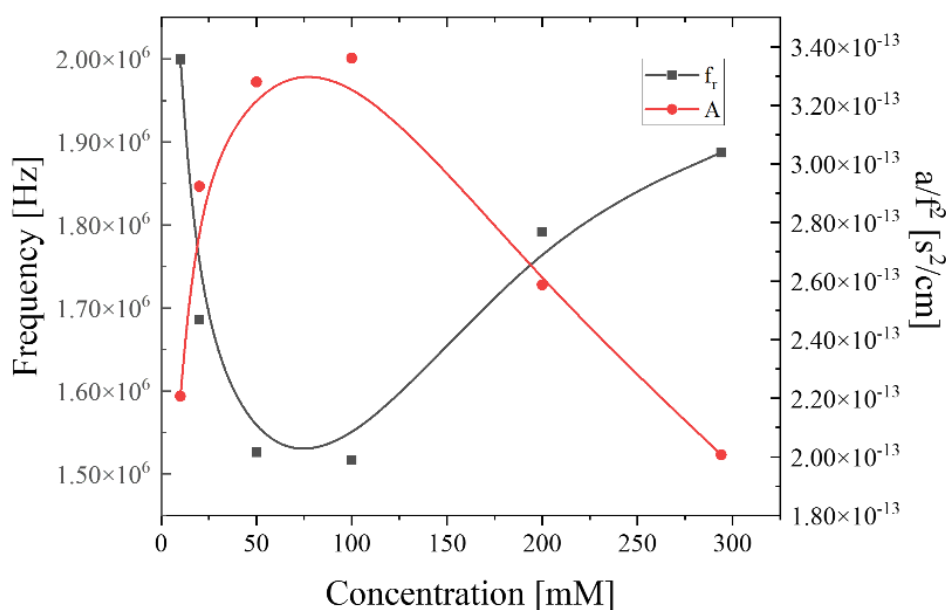


**Εικόνα 2.19.** Αλληλεπιδράσεις που εμφανίζονται σε διάφορα μόρια.

Αξίζει να σημειωθεί ότι ο σχηματισμός υπερδομών δεν περιλαμβάνει μόνο την αλληλεπίδραση της διαλυμένης ουσίας με τον εαυτό της. Έχει παρατηρηθεί, ιδιαίτερα σε υδατικά διαλύματα, αλληλεπίδραση ανάμεσα σε διαλύτη και διαλυμένη ουσία. Το νερό είναι γνωστό ότι σχηματίζει από μόνο του υπερδομές. Όταν υπεισέρχεται σε αυτό κάποιο άλλο μόριο, τότε αναδιατάσσεται και αλληλεπιδρά μαζί του, χωρίς να

καταστρέφει τις υπερδομές του. Αυτή όμως η κατάσταση δεν μπορεί να παραμείνει σταθερή, όσο διαλύεται μεγαλύτερη συγκέντρωση ουσίας [41]. Σε κάποια συγκέντρωση, αυτές οι δομές αρχίζουν να σπάνε και να σχηματίζονται νέες μικρότερες υπερδομές που περιέχουν από ένα έως λίγα μόρια της διαλυμένης ουσίας και ένα ή μερικά μόρια διαλύτη.

Η ανίχνευση αυτών των υπερδομών που σχηματίζονται ανάμεσα στο διαλύτη και τη διαλυμένη ουσία μπορεί εύκολα να επιτευχθεί με τους υπερήχους. Ένα παράδειγμα αυτής της ικανότητας φαίνεται στο παρακάτω γράφημα, όπου μόρια ισοπεντυλικής αλκοόλης σχηματίζουν υπερδομές με το νερό.

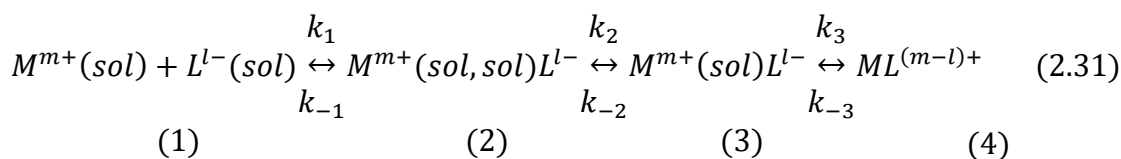


**Εικόνα 2.20.** Η μεταβολή της συχνότητας και του πλάτους χαλάρωσης σε σχέση με τη συγκέντρωση σε διάλυμα ισοπεντυλικής αλκοόλης και νερού. Παρατηρείται μία μεταβολή σε συγκέντρωση ίση με 100 mM που οφείλεται στη καταστροφή της δομής των υπερδομών του νερού ως αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης αλκοόλης και μορίων νερού.

### 2.3.4 Μελέτη Σύνθεσης Σχηματισμού Συμπλόκων

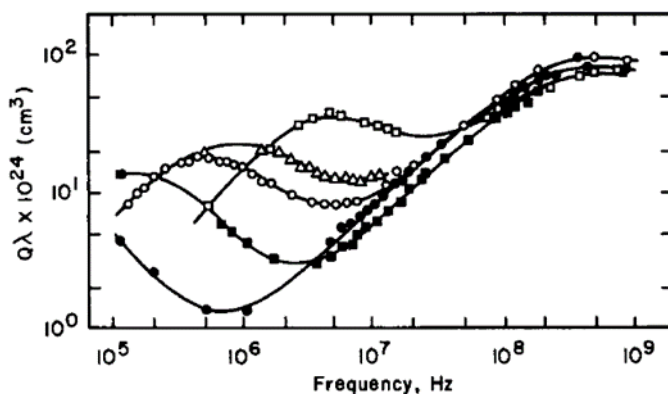
Η μελέτη του σχηματισμού συμπλόκων είναι ιδιαίτερα σημαντική. Οι υπέρηχοι έχουν δείξει ότι είναι ιδιαίτερα ικανοί στη μελέτη των συμπλόκων. Παρακάτω εμφανίζεται ο μηχανισμός σχηματισμού των περισσότερων

συμπλόκων.



Όπως φαίνεται και από την παραπάνω αντίδραση, η συμπλοκοποίηση πραγματοποιείται σε τέσσερα στάδια. Τα πρώτα στάδια είναι αρκετά γρήγορα αλλά μπορούν να μετρηθούν από τους υπερήχους. Πολλές άλλες μέθοδοι χαλάρωσης είναι πολύ αργές για να μελετήσουν τα δύο πρώτα στάδια ή ακόμα και τα υπόλοιπα. Το πρόβλημα εντείνεται σε αντιδράσεις που αφορούν ιόντα αλκαλίων και αλκαλικών γαιών με χειλικούς υποκαταστάτες, όπως είναι το *EDTA*. Σε αυτά τα σύμπλοκα η σταθερά  $k_{-3}$  είναι πολύ μεγάλη με συνέπεια οι χρόνοι χαλάρωσης να είναι εκτός του εύρους πολλών τεχνικών [42].

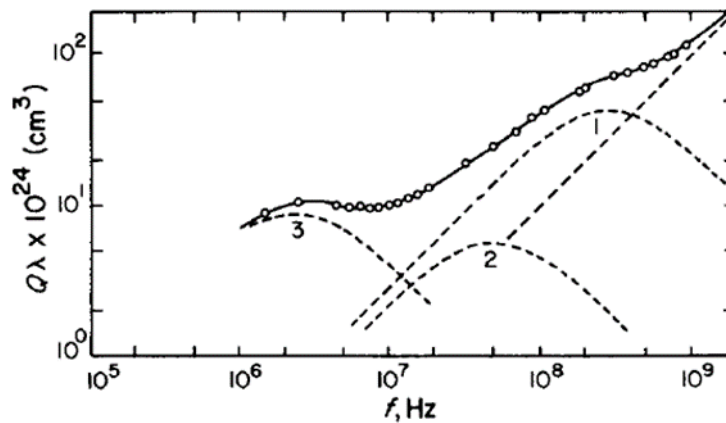
Πολλές έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί σε αντιδράσεις μεταξύ δισθενών κατιόντων και ανιόντων έχουν δείξει ότι τουλάχιστον τρεις μηχανισμοί χαλάρωσης θα πρέπει να εμφανίζονται στο φάσμα του  $\alpha/\beta^2$  σε συνάρτηση με τη συχνότητα. Σε αρχικές έρευνες παρατηρήθηκαν μόνο δύο μηχανισμοί χαλάρωσης [43]. Ο πρώτος, σε χαμηλές συχνότητες εμφανίζει εξάρτηση από τη φύση του κατιόντος, ενώ ο δεύτερος, σε υψηλές συχνότητες, ήταν ανεξάρτητος του κατιόντος.



**Εικόνα 2.21.** Οι μηχανισμοί χαλάρωσης για κάποια δισθενή ιόντα:  $Mn^{2+}$ ,  $Fe^{2+}$ ,  $Co^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$  και  $Ni^{2+}$  [44].

Στο παραπάνω γράφημα γίνονται αντιληπτοί οι δύο μηχανισμοί χαλάρωσης. Ο μηχανισμός που αφορά στην αντίδραση τρία προς τέσσερα είναι αποτέλεσμα της συμπλοκοποίησης στην εσωτερική σφαίρα του συμπλόκου (παρουσιάζει εξάρτηση από το κατιόν). Από την άλλη, η αντίδραση από ένα προς τρία είναι αποτέλεσμα της

αντίδρασης της εξωτερικής σφαίρας του κατιόντος με το ανιόν (ανεξάρτητη από τη φύση του κατιόντος). Όπως απεικονίζεται και στο γράφημα, η συχνότητα χαλάρωσης για το δεύτερο μηχανισμό είναι ανεξάρτητη από το κατιόν. Η αντίδραση δύο προς τρία δεν εμφανίζεται στο φάσμα. Μία εξήγηση για αυτή τη συμπεριφορά είναι ότι η μεταβολή του όγκου είναι σχεδόν μηδενική για αυτή την αντίδραση, με συνέπεια και το πλάτος χαλάρωσης να είναι και αυτό μη διακριτό. Στη συνέχεια, προέκυψαν νέες μελέτες που έδειχναν μία επιπλέον συχνότητα χαλάρωσης, η οποία και αποδόθηκε στην παραπάνω αντίδραση. Το φάσμα αυτής φαίνεται παρακάτω.



**Εικόνα 2.22.** Η εμφάνιση του δεύτερου μηχανισμού, ενδιάμεσα από τον πρώτο και τον τρίτο [44].

Τα πειραματικά δεδομένα βέβαια για αυτή την αντίδραση δέχτηκαν κριτική καθώς οι συγκεντρώσεις των αντιδρώντων ήταν πολύ μεγάλες με συνεπεία να υπάρχει υποψία για δομικές αλληλεπιδράσεις του ιόντος με το διαλύτη [44]. Να σημειωθεί ότι γενικώς οι μελέτες που αφορούν υψηλές συχνότητες βρίσκονται αντιμέτωπες με προβλήματα που πηγάζουν από την απορρόφηση του διαλύτη ή δομικές αλλαγές των ιόντων εξαιτίας του διαλύτη. Σε μικρότερες συχνότητες, οι συγκεκριμένες αλληλεπιδράσεις σαφώς και υπάρχουν, αλλά το σήμα που παράγουν είναι πολύ μικρό για να ανιχνευθεί.

Εκτός από τις παραπάνω μελέτες, ενδιαφέρον παρουσιάζει και η συμπλοκοποίηση των λανθανιδικών ιόντων με θειούχα και νιτρούχα ιόντα. Άξια μελέτης είναι και η κινητική συσχέτιση των ηλεκτρολυτών σε μη υδατικούς διαλύτες, όπως είναι αλκυλοαμωνικά άλατα και δισθενή θειικά άλατα. Επιπλέον, μελετώντας το σχηματισμό του συμπλόκου  $Li^+$  με  $NO_3^-$ , συμπέραναν ότι η διαδικασία διαχωρισμού του ζεύγους των ιόντων του διαλύτη, που οδηγεί (εξωτερική σφαίρα του συμπλόκου 3)

στον σχηματισμό του ιοντικού συμπλόκου (4), αντιστοιχεί στη διαλυτοποίηση του ανιόντος, ενώ αρχικά θεωρούνταν ότι αφορά στην ισορροπία της συμπλοκοποίησης του κατιόντος (απώλεια των μορίων του διαλύτη από το κατιόν).

### 2.3.5 Μελέτη Σχηματισμού Συμπλόκων Εγκλεισμού και Μικκυλίων

Η μελέτη σχηματισμού συμπλόκων εγκλεισμού και μικκυλίων παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον, ειδικά τις τελευταίες δεκαετίες. Η μελέτη τους με την τεχνική αποκατάστασης υπερήχων βρίσκεται σε σταθερή άνοδο λόγω της φύσης αυτών των δύο αντιδράσεων (χρόνοι αντίδρασης, βιολογική αξία, εφαρμογές κ.α).

Οι αντιδράσεις σχηματισμού συμπλόκων εγκλεισμού περιλαμβάνουν συνήθως ένα μόριο που δρα ως *host* (μόριο «ξενιστής») και ένα που δρα ως *guest* (φιλοξενούμενο μόριο ή «προσδέτης»). Οι ιδιότητες αυτών των δύο μορίων διαφέρουν. Οι διαφορές του εντοπίζονται, τόσο στη γεωμετρία τους, όσο και στο μέγεθός τους, ακόμα και στην πολικότητα τους. Αναλυτικότερα, τα μόρια ξενιστές είναι σχετικά μεγάλα μόρια τα οποία εμφανίζουν μία κοιλότητα. Τα μόρια που φιλοξενούνται από την άλλη πλευρά, είναι μόρια τα οποία δεν εμφανίζουν κοιλότητες και είναι μικρά [45].

Να σημειωθεί ότι τα σύμπλοκα εγκλεισμού και τα σύμπλοκα μετάλλων είναι τελείως ξεχωριστές αντιδράσεις. Εμφανίζουν διαφορετικά στάδια και διαφορετικές αλληλεπιδράσεις-δεσμούς. Επίσης, στο σχηματισμό μεταλλικών συμπλόκων υπάρχει συμμετοχή μετάλλων ή ιόντων, ενώ στην περίπτωση των συμπλόκων εγκλεισμού, η συμμετοχή τους δεν είναι αναγκαία.

Οι αντιδράσεις σχηματισμού συμπλόκων εγκλεισμού ακολουθούν την παρακάτω αντίδραση. Το σύμπλοκο που σχηματίζεται συνήθως συγκρατείται με δεσμούς υδρογόνου ή διαμοριακές αλληλεπιδράσεις (ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις, *Van der Waals* και υδροφοβικές αλληλεπιδράσεις) [46].

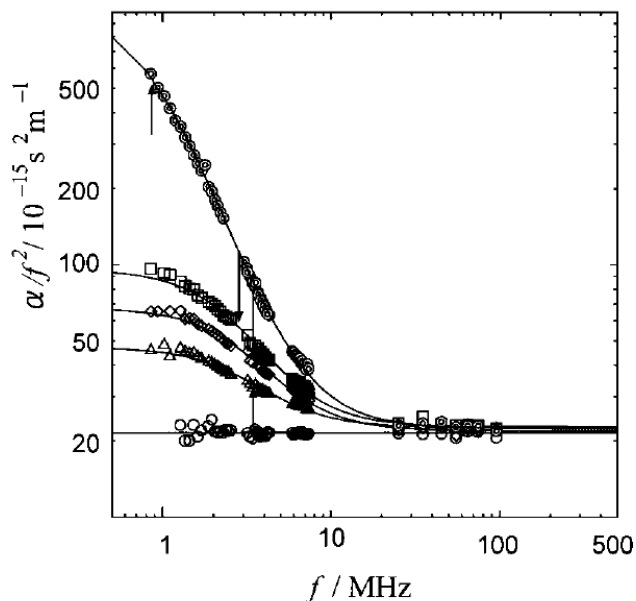


Όπου  $A$ ,  $B$  είναι ο *host* και *guest*, ενώ η  $k_f$  και  $k_b$  είναι η σταθερές ταχύτητας της αντίδρασης προς τα δεξιά και αριστερά αντίστοιχα. Ο χρόνος χαλάρωσης της αντίδρασης συνδέεται με τις σταθερές ταχύτητας σύμφωνα με την παρακάτω εξίσωση:

$$2\pi f_r = k_f\{[A] + [B]\} + k_b \quad (2.33)$$

όπου  $[A]$  και  $[B]$  είναι οι συγκεντρώσεις των αντιδρώντων.

Στην αντίδραση σχηματισμού συμπλόκων εγκλεισμού η μεταβολή της συγκέντρωσης ενός από τα αντιδρώντα επιφέρει αλλαγές στο πλάτος χαλάρωσης και στη συχνότητα χαλάρωσης. Το πλάτος χαλάρωσης συνήθως αυξάνεται με την προσθήκη αντιδρώντων, ενώ η συχνότητα χαλάρωσης μειώνεται [47].



**Εικόνα 2.23.** Η μεταβολή της συχνότητας χαλάρωσης σε υδατικά διαλύματα  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης και βενζοϊκού οξέος. Στο γράφημα εμφανίζεται και η απορρόφηση του βενζοϊκού οξέος απουσία  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης [47].

Τα σύμπλοκα εγκλεισμού που έχουν μελετηθεί με μεθόδους αποκατάστασης υπερήχων αφορούν κυρίως κυκλοδεξτρίνες ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  κυκλοδεξτρίνες) με διάφορα μικρά οργανικά μόρια, όπως είναι αλκοόλες, οξέα, εστέρες κ.α [48]. Επίσης, έχουν μελετηθεί σύμπλοκα κυκλοδεξτρίνης με διάφορες ουσίες που παρουσιάζουν φαρμακευτική δράση.

Ο σχηματισμός μικκυλίων αποτελεί ένα διαφορετικό τύπο αντίδρασης σε σχέση με αυτόν του σχηματισμού συμπλόκων εγκλεισμού, με αποτέλεσμα όμως σχετικά παρόμοιο. Τα μόρια που συμμετέχουν σε αυτές τις αντιδράσεις είναι δύο. Ένα αμφίφιλο μόριο, το οποίο αποτελείται από ένα υδρόφιλο και ένα υδρόφοβο μέρος. Αυτού του είδους οι ουσίες, όταν διαλυθούν σε ένα διαλύτη όπως είναι το νερό, έχουν την τάση να σχηματίζουν μικκύλια. Η τάση αυτή εμφανίζεται μετά από μια δεδομένη



συγκέντρωση που ονομάζεται κρίσιμη μικκυλιακή συγκέντρωση ( $cmc$ : critical micelle complexation) [49]. Ουσιαστικά, όσο αυξάνεται η συγκέντρωση της επιφανειοδραστικής ουσίας στο διάλυμα, τα μόρια αυτής έρχονται εγγύτερα, οδηγώντας σε μικρές υπερδομές των 2-3 μορίων. Με περαιτέρω αύξηση της συγκέντρωσης του επιφανειοδραστικού, το σύστημα οδηγείται στην αλληλεπίδραση και άλλων μονομερών μέχρι που φτάνουν στην κρίσιμη μικκυλιακή συγκέντρωση και την εμφάνιση των μικκυλιακών δομών. Τα μικκύλια μπορούν να σχηματιστούν χωρίς να χρειάζεται να φιλοξενούν άλλο μόριο στο εσωτερικό τους. Το άλλο μόριο που μπορεί συμμετέχει στην αντίδραση είναι συνήθως κάποιο οργανικό μόριο, μη υδατοδιαλυτό, και συνήθως παρουσιάζει κάποιες επιθυμητές ιδιότητες (φαρμακευτικές, αντιβιοτικές κ.α)

Η ακουστική φασματοσκοπία είναι ιδιαίτερα ικανή για τη μελέτη των μικκυλίων. Καθώς σχηματίζονται τα μικκύλια, παρατηρείται μία διαφορά στην πυκνότητα και στο ιξώδες των διαλυμάτων. Η διαφορά αυτή αποτυπώνεται στο συντελεστή απόσβεσης του ήχου. Η αντίδραση σχηματισμού μικκυλίων φαίνεται παρακάτω.



....



Η αντίδραση σχηματισμού μικκυλίων ορίζεται ως μία ισορροπία ανάμεσα σε μονομερή και μικρές μικκυλιακές δομές. Ο χρόνος χαλάρωσης συνδέεται με την κρίσιμη μικκυλιακή συγκέντρωση σύμφωνα με τον παρακάτω τύπο:

$$\frac{1}{\tau_1} = 2\pi f_r = \frac{k_-}{\sigma^2} + \frac{k_-}{n} \left( \frac{C}{cmc} - 1 \right) \quad (2.38)$$

Όπου  $k_-$  είναι η σταθερά ταχύτητας προς τα αριστερά,  $k_+$  η σταθερά αντίδρασης για την αντίδραση προς τα δεξιά,  $C$  η συγκέντρωση του επιφανειοδραστικού,  $cmc$  η κρίσιμη μικκυλιακή συγκέντρωση και  $\sigma$  είναι ένας παράγοντας σχετικός με τη

διασπορά των μικκυλίων (πόσο ανόμοια είναι μεταξύ τους τα μικκύλια). Να σημειωθεί ότι οι σταθερές ταχύτητας συνδέονται με την κρίσιμη μικκυλιακή συγκέντρωση σύμφωνα με τον παρακάτω τύπο [50].

$$\frac{k_-}{k_+} \approx c_{mc} \quad (2.39)$$

Στη μελέτη των αντιδράσεων σχηματισμού μικκυλίων, καθώς αυξάνεται η συγκέντρωση του επιφανειοδραστικού, δεν παρατηρείται κάποια διαδικασία χαλάρωσης μέχρι την κρίσιμη μικκυλιακή συγκέντρωση, όπου παρατηρείται και ο χρόνος χαλάρωσης. Από αυτή τη συγκέντρωση και έπειτα, με την αύξηση της συγκέντρωσης, παρατηρούνται μεταβολές και στο πλάτος και στη συχνότητα χαλάρωσης [51].

Οι αντιδράσεις τόσο, σχηματισμού συμπλόκων εγκλεισμού, όσο και σχηματισμών μικκυλίων είναι ιδιαίτερα σημαντικές καθώς αυτές οι ουσίες μπορούν να λειτουργήσουν ως μεταφορείς φαρμάκων. Βέβαια, εμφανίζουν και πολλές άλλες εφαρμογές, όπως στη κοσμητική, στις χημικές βιομηχανίες, αλλά και στη βιομηχανία τροφίμων [52].

## 2.4 Ακουστικά Επαγόμενη Διπλοθλαστικότητα

Η διάδοση του φωτός από ένα ισότροπο μέσο σε ένα άλλο συνοδεύεται συνήθως με μία αλλαγή στο δείκτη διάθλασης στη διεπιφάνεια των δύο υλικών. Η ακτίνα φωτός που ταξιδεύει μέσα στο υλικό έχει πάντα τον ίδιο δείκτη διάθλασης και δίνεται από  $D = \epsilon_0 n^2 E$ . Υπάρχουν, όμως, και μη ισότροπα υλικά στα οποία ο δείκτης διάθλασης είναι διαφορετικός σε διαφορετικές κατευθύνσεις. Τέτοια υλικά είναι πολλοί κρύσταλλοι. Το φαινόμενο στο οποίο ο δείκτης διάθλασης διαφέρει σε ένα υλικό, ανά κατεύθυνση, ονομάζεται διπλοθλαστικότητα.

Η διπλοθλαστικότητα, βέβαια, σε ένα υλικό μπορεί και να επαχθεί. Συγκεκριμένα, με την εφαρμογή κάποιου εξωτερικού πεδίου, ο δείκτης διάθλασης προς μία κατεύθυνση μπορεί να είναι διαφορετικός από τις υπόλοιπες κατευθύνσεις (καταστροφή της ισότροπης συμπεριφοράς ενός υλικού). Οι τρόποι διαταραχής της ισοτροπικότητας ενός υλικού είναι οι εξής: Με εφαρμογή ηλεκτρικού πεδίου, όπου ονομάζεται και Kerr effect [53]. Με εφαρμογή μαγνητικού πεδίου, όπου ονομάζεται

*Faraday effect* [54]. Τέλος, υπάρχει ένας ακόμα τρόπος, ο οποίος αποτελεί και το αντικείμενο μελέτης της παρούσας εργασίας, και εμπεριέχει την εφαρμογή ακουστικού πεδίου (υπερήχου) για την αλλαγή του δείκτη διάθλασης [55].

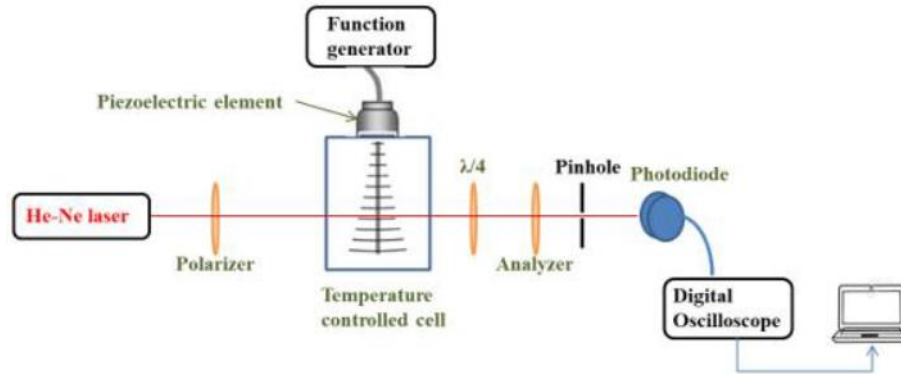
### 2.4.1 Το Φαινόμενο της Ακουστικά Επαγόμενης Διπλοθλαστικότητας

Η τεχνική της ακουστικά επαγόμενης διπλοθλαστικότητας αποτελεί μία πολύ ενδιαφέρουσα τεχνική. Βασίζεται στην αλλαγή του δείκτη διάθλασης προς μία κατεύθυνση λόγω της εφαρμογής υπερήχου σε μία διεύθυνση. Στην περίπτωση υγρών δειγμάτων (μη-σφαιρικά μόρια και σωματίδια), η αλλαγή αυτή οφείλεται στην εξαναγκασμένη περιστροφή των μορίων ως αποτέλεσμα της πίεσης που ασκεί ο υπέρηχος. Οι πρώτες μελέτες αυτού του φαινομένου διεξήχθησαν από τον *Hilyard* και *Jerrard*. Να αναφερθεί ότι η τεχνική, εκτός των μικρών σωματιδίων, έχει βρει εφαρμογή και σε άλλα συστήματα, όπως είναι τα πολυμερή, κolloειδή και οι υγροί κρύσταλλοι [56].

Η τεχνική της ακουστικά επαγόμενης διπλοθλαστικότητας (*ultrasonically induced birefringence*) επιτρέπει την εξαγωγή χρήσιμων μεγεθών και ιδιοτήτων του συστήματος που μελετάται (γεωμετρικές, μέγεθος, οπτικές κ.α). Η χρήση της τεχνικής αυτής μαζί με τη φασματοσκοπία αποκατάστασης υπερήχων προσδίδει έναν πλήρη χαρακτηρισμό του συστήματος προς μελέτη [57].

Η εφαρμογή της τεχνικής επιτυγχάνεται με τη χρήση ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας, υπό τη μορφή μονοχρωματικής δέσμης *laser* και μίας πηγής υπερήχων. Η δέσμη *laser* διέρχεται από το δείγμα καθώς ο υπέρηχος διατρέχει το δείγμα κάθετα σε αυτήν. Αναλυτικότερα, η διάταξη περιλαμβάνει μια θερμοστατούμενη κυψελίδα (τύπου *quartz*) στην οποία τοποθετείται το δείγμα. Η κυψελίδα έρχεται σε επαφή με ένα πιεζοηλεκτρικό στοιχείο, το οποίο είναι υπεύθυνο για την παραγωγή του υπερήχου. Ανάμεσα από το πιεζοηλεκτρικό και την κυψελίδα τοποθετείται γέλη για την καλύτερη επαφή των δυο (αποφυγή φυσαλίδων αέρα). Κάθετα προς την διεύθυνση διάδοσης του υπερήχου, τοποθετείται ένα *laser*. Σημαντικά τμήματα της πειραματικής διάταξης είναι και δύο πολωτικά στοιχεία. Το πρώτο, ο πολωτής, τοποθετείται ανάμεσα από *laser* και το δείγμα. Το δεύτερο, ο αναλυτής, τοποθετείται ανάμεσα από το δείγμα και τον ανιχνευτή. Επιπλέον, βρίσκεται σε γωνία  $90^\circ$  σε σχέση με τον πολωτή. Η γωνία αυτή

είναι αναγκαία για τη φραγή της δέσμης που φτάνει στον ανιχνευτή πριν την πρόκληση της διαταραχής από τον υπέρηχο. Στη διάταξη βρίσκεται επιπλέον μία οπτική πλάκα  $\lambda/4$  (*retarder*), η οποία τοποθετείται πριν τον αναλυτή [57, 58].



**Εικόνα 2.24.** Σχηματική απεικόνιση της τεχνικής της ακουστικά επαγόμενης διπλοθλαστικότητας.

Η λειτουργία της τεχνικής βασίζεται στην εξής διαδικασία. Αρχικά, ο υπέρηχος που διαπερνά το δείγμα δημιουργεί σε πυκνώματα και αραιώματα μέσα σε αυτό. Λόγω αυτών των πυκνωμάτων και αραιωμάτων, η ισορροπία του δείγματος διαταράσσεται. Τα μόρια ουσιαστικά αναγκάζονται σε περιστροφή με κατεύθυνση αυτή της διάδοσης του ήχου (εξαναγκασμένη ευθυγράμμιση). Στη συνέχεια, και αφού διακοπεί ο υπέρηχος, τα μόρια περιστρέφονται ελεύθερα, αποκαθιστώντας την ισοτροπικότητα του μέσου (αυθόρμητη περιστροφική διάχυση). Η διαδικασία αυτή ονομάζεται ακουστικά επαγόμενη διπλοθλαστικότητα [58, 59].

Η αλλαγή του προσανατολισμού των μορίων έχει ως αποτέλεσμα την αλλαγή του δείκτη διάθλασης, επιτρέποντας με αυτόν τον τρόπο και τη διέλευση του φωτός. Η ένταση της δέσμης που φτάνει στον ανιχνευτή συνδέεται άμεσα με την καθυστέρηση φάσης ( $\delta$ ) που προκαλείται στη δέσμη λόγω του υπέρηχου. Η καθυστέρηση φάσης με τη σειρά της συνδέεται με τη μεταβολή στο δείκτη διάθλασης σύμφωνα με τους παρακάτω τύπους:

$$\Delta I_{\delta}(t) = I_{\delta}(t) - I_a \quad (2.40)$$

$$\frac{\Delta I_{\delta}(t)}{I_a} = \frac{\sin^2\left(a + \frac{\delta}{2}\right) - \sin^2 a}{\sin^2 a} \quad (2.41)$$

Όπου  $\Delta I_{\delta}(t)$  η μεταβολή της έντασης της δέσμης laser,  $I_{\delta}(t)$  η ένταση της δέσμης κατά την εφαρμογή του παλμού και  $I_{\alpha}$  η ένταση της δέσμης πριν την εφαρμογή του παλμού [58].

Οι μηχανισμοί που μπορούν να προκαλέσουν την εμφάνιση της διπλοθλαστικότητας είναι δύο. Ο πρώτος μηχανισμός οφείλεται σε ανομοιόμορφο προσανατολισμό των μορίων και είναι αποτέλεσμα της ημιτονοειδούς κλίσης της ταχύτητας που μεταβάλλει της διπλοθλαστικότητα. Αυτού του είδους η διπλοθλαστικότητα ονομάζεται ημιτονοειδής διπλοθλαστικότητα και είναι μη παρατηρήσιμη (μικροί χρόνοι αποκατάστασης) [57, 60].

Ο δεύτερος μηχανισμός, ο οποίος παρουσιάζει ενδιαφέρον, οφείλεται στην πίεση που ασκεί ο υπέρηχος στο υγρό. Στην περίπτωση αυτή, τα σωματίδια εμφανίζουν ομοιομορφία, όσον αφορά στον προσανατολισμό τους. Ο χρόνος αποκατάστασης για αυτού του είδους τη διπλοθλαστικότητα είναι μετρήσιμος (στάσιμη διπλοθλαστικότητα). Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι η μεταβολή της διπλοθλαστικότητας είναι ανάλογη της έντασης του υπερήχου. Η διαφορά του δείκτη διάθλασης υπολογίζεται σύμφωνα με τους παρακάτω τύπους:

$$\delta = \frac{I_+ - I_-}{2I_0\beta} \quad (2.42)$$

Όπου  $I_+$  και  $I_-$  είναι οι εντάσεις της δέσμης σε γωνίες  $\beta_+$  και  $\beta_-$  αντίστοιχα [60].

$$\Delta n = \frac{\delta\lambda}{2\pi d} \quad (2.43)$$

Όπου  $\Delta n$  είναι η μεταβολή του δείκτη διάθλασης,  $\delta$  η καθυστέρηση φάσης,  $\lambda$  το μήκος κύματος της δέσμης laser και  $d$  η οπτική διαδρομή της δέσμης στο δείγμα.

Σύμφωνα με όσα έχουν αναφερθεί, για το δεύτερο μηχανισμό αναμένονται τρεις ξεχωριστές περιοχές, που αντιστοιχούν σε τρεις διαφορετικές διαδικασίες, οι οποίες λαμβάνουν χώρα κατά το φαινόμενο της ακουστικά επαγόμενης διπλοθλαστικότητας.

Η πρώτη διαδικασία αφορά στην εξαναγκασμένη κίνηση των μορίων, ως αποτέλεσμα της πίεσης του υπερήχου σε αυτά. Η συγκεκριμένη διαδικασία θα έχει και ένα δικό της χρόνο αποκατάστασης. Στη δεύτερη διαδικασία υπάρχει μία σταθερή μεταβολή του δείκτη διάθλασης, καθώς όλα τα μόρια έχουν προσανατολιστεί. Τέλος,

η τρίτη διαδικασία αφορά στην αποκατάσταση του συστήματος, δηλαδή τη διακοπή του παλμού και την επαναφορά της ισοτροπικότητας στο διάλυμα. Για τον πρώτο και τρίτο μηχανισμό δίνονται οι χρόνοι αποκατάστασης.

$$\Delta n(t) = \Delta n_{max} \left(1 - e^{-(t/\tau)^\beta}\right) \quad (2.44)$$

$$\Delta n(t) = \Delta n_{max} e^{-(t/\tau)^\beta} \quad (2.45)$$

Όπου  $\Delta n(t)$  η μεταβολή του δείκτη διάθλασης,  $\Delta n_{max}$  η μεταβολή του δείκτη διάθλασης στη δεύτερη διεργασία,  $\tau$  ο χρόνος αποκατάστασης και  $\beta$  ένας παράγοντας που σχετίζεται με τη διασπορά των μεγεθών των περιστρεφόμενων δομικών μονάδων. Οι τιμές του  $\beta$  κυμαίνονται μεταξύ μηδέν και ένα.

Η τρίτη διεργασία, η οποία αφορά και την ελεύθερη περιστροφική διάχυση των μορίων ή δομικών μονάδων, μπορεί να δώσει πολλές πληροφορίες σχετικά με τη γεωμετρία των μονάδων αυτών. Μία από αυτές τις πληροφορίες είναι ο υδροδυναμικός όγκος, όπως δίνεται από τον παρακάτω τύπο:

$$\tau = \frac{\eta V_h}{k_b T} \quad (2.46)$$

με  $\tau$  να εκφράζει τον χρόνο αποκατάστασης,  $\eta$  το δυναμικό ιξώδες,  $V_h$  τον υδροδυναμικό όγκο,  $k_B$  τη σταθερά Boltzmann και  $T$  τη θερμοκρασία σε βαθμούς Kelvin [35].

## 2.4.2 Η Σχέση της Ακουστικά Επαγόμενης Διπλοθλαστικότητας με το Είδος των Σωματιδίων

Τα είδη των σωματιδίων που εξετάζονται στο συγκεκριμένο υποκεφάλαιο αφορούν δύο μεγάλες κατηγορίες. Τα διαλύματα που περιέχουν μικρά ανισότροπα μόρια και διαλύματα που περιέχουν μεγάλα ισοτροπικά μόρια.

Στην πρώτη περίπτωση, δηλαδή στα διαλύματα που περιέχουν μικρά ανισότροπα μόρια, όπως έχει αναφερθεί παραπάνω, ο χρόνος αποκατάστασης του συστήματος είναι πολύ γρήγορος και μικρότερος από τον ίδιο τον παλμό του υπερήχου που δημιουργεί τη διαταραχή. Η ημιτονοειδής ταχύτητα του ήχου είναι υπαίτια για τη δημιουργία του φαινομένου της διπλοθλαστικότητας και έτσι, το φαινόμενο

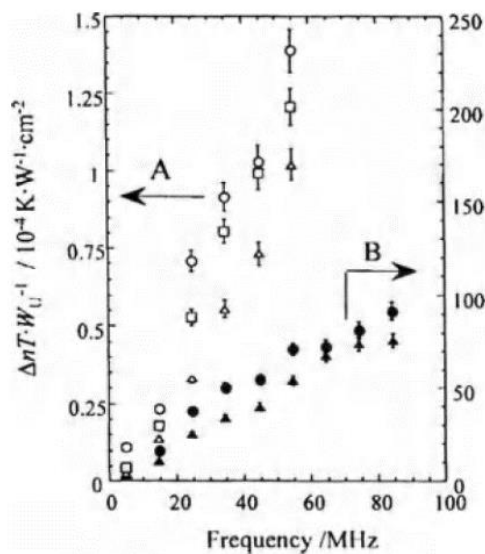
αναφέρεται ως ημιτονοειδής διπλοθλαστικότητα. Η διπλοθλαστικότητα που προκύπτει είναι ανάλογη του πλάτους του υπερήχου [61, 62], το οποίο με τη σειρά του είναι ίσο με την τετραγωνική ρίζα της έντασης του υπερήχου. Στην περίπτωση που η συχνότητα αποκατάστασης είναι παρόμοια με τη συχνότητα του υπερήχου, τότε η μετρούμενη διπλοθλαστικότητα θα επηρεαστεί από την κίνηση αποκατάστασης του συστήματος.

Για μεγάλα μη-ισοτροπικά σωματίδια, ο χρόνος αποκατάστασης του προσανατολισμού των σωματιδίων είναι αρκετά μεγαλύτερος από την περίοδο του υπερήχου. Ως αποτέλεσμα, η κίνηση των σωματιδίων δεν μπορεί να ακολουθήσει την ημιτονοειδή κίνηση που προκύπτει, λόγω της ταχύτητας του υπερήχου [63]. Σε αυτή την περίπτωση, εξαιτίας της ακουστικής πίεσης που ασκείται στα σωματίδια, αναγκάζονται να περιστραφούν με συγκεκριμένο προσανατολισμό. Αυτή η μορφή διπλοθλαστικότητας ονομάζεται στατική διπλοθλαστικότητα [64].

Η υπόθεση της ακουστικής πίεσης διατυπώθηκε από τον Oka και έχει επιβεβαιωθεί από μια σειρά μελετών [64]. Έχει επίσης βρεθεί ότι η διπλοθλαστικότητα σε αυτή την περίπτωση είναι ανάλογη της έντασης του υπερήχου που εφαρμόζεται στο διάλυμα.

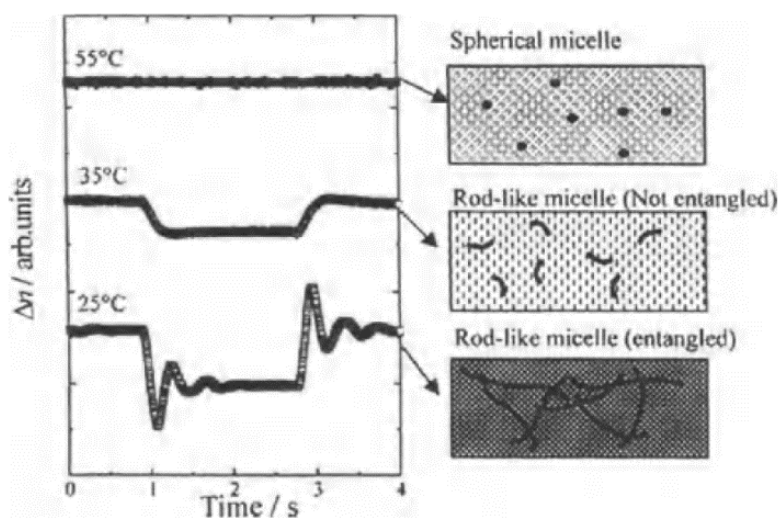
Χρησιμοποιώντας τη θεωρία *Raman-Nath* στην περίπτωση του δείκτη διάθλασης, σε μετρήσεις εύρος συχνοτήτων από 1 έως 19 MHz, έγινε εφικτή η κατανόηση της επίδρασης που έχει η συχνότητα του υπερήχου στη μετρούμενη διπλοθλαστικότητα. Ταυτόχρονα, πραγματοποιήθηκε και έρευνα σχετικά με την επίδραση του ιξώδους στην παρατηρούμενη διπλοθλαστικότητα. Παρατηρήθηκε ότι αύξηση της συχνότητας ή μείωση του ιξώδους οδηγεί σε αύξηση της διπλοθλαστικότητας [55, 65, 66].

Για τη καλύτερη κατανόηση του φαινομένου της εξάρτησης της διπλοθλαστικότητας από τη συχνότητα, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα από πειράματα που πραγματοποιήθηκαν σε διαλύματα  $\text{Fe}_2\text{O}$  με διαλύτη τετραφθοροαιθυλένιο [26].



**Εικόνα 2.25.** Γράφημα  $\Delta nT/W_U$  ως προς τη συχνότητα του υπερήχου για διαλύματα  $Fe_2O$ .

Τα παραπάνω στοιχεία αποτελούν μελέτες μεγάλων μορίων, σε αραιά διαλύματα. Μελέτες σε πυκνά διαλύματα επίσης έχουν διεξαχθεί. Η παρακάτω εικόνα δείχνει τις διαφορές ανάμεσα σε πυκνά και αραιά διαλύματα, αλλά και ανάμεσα σε διαφορετικά είδη σωματιδίων.



**Εικόνα 2.26.** Σήμα που λαμβάνεται από μέτρηση της ακουστικά επαγόμενης διπλοθλαστικότητας ως προς το χρόνο για διαφορετικό είδος διαλύματος.

Η διπλοθλαστικότητα δεν παρατηρείται σε σφαιρικά μικκύλια λόγω της ισοτροπίας τους, ενώ σε ραβδοειδή σωματίδια σε αραιά διαλύματα, παρατηρείται μια διαδικασία αναπροσανατολισμού κατά την εφαρμογή του υπερήχου. Κατά τη



διαδικασία αυτή, φαίνεται αρχικά απότομη αύξηση στην καμπύλη, η οποία σταθεροποιείται καθώς περνά από μια αποσβένουσα ταλάντωση [55] [23]:

$$\Delta n(t) = \Delta n_{st} \exp\left(-\frac{t}{\tau_d}\right) \cos\left(\frac{2\pi t}{T}\right) \quad (2.47)$$

Όπου  $\Delta n_{st}$  είναι η στατική διπλοθλαστικότητα,  $\tau_d$  είναι η σταθερά απόσβεσης της ταλάντωσης και  $T$  η περίοδος αυτής.

## Βιβλιογραφία Κεφαλαίου 2

- [1] A. P. French, *Vibrations and waves*, First issued in hardback. in The M.I.T. introductory physics series. Boca Raton London New York: CRC Press, 2017.
- [2] M. S. Greenwood and J. A. Bamberger, ‘Measurement of viscosity and shear wave velocity of a liquid or slurry for on-line process control’, *Ultrasonics*, vol. 39, no. 9, pp. 623–630, Aug. 2002, doi: 10.1016/S0041-624X(02)00372-4.
- [3] S. Kenderian, B. B. Djordjevic, and R. E. Green, ‘Point and Line Source Laser Generation of Ultrasound for Inspection of Internal and Surface Flaws in Rail and Structural Materials’, *Res. Nondestruct. Eval.*, vol. 13, no. 4, pp. 189–200, Dec. 2001, doi: 10.1080/09349840109409697.
- [4] D. N. Alleyne and P. Cawley, ‘Optimization of lamb wave inspection techniques’, *NDT E Int.*, vol. 25, no. 1, pp. 11–22, Jan. 1992, doi: 10.1016/0963-8695(92)90003-Y.
- [5] *Ultrasonic Testing of Materials at Level 2 (Training Manual for Non-destructive Testing Techniques)*. in TECDOC Series, no. 462. Vienna: INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, 1988. [Online]. Available: <https://www.iaea.org/publications/717/ultrasonic-testing-of-materials-at-level-2-training-manual-for-non-destructive-testing-techniques>
- [6] T. Kundu, A. Maji, T. Ghosh, and K. Maslov, ‘Detection of kissing bonds by Lamb waves’, *Ultrasonics*, vol. 35, no. 8, pp. 573–580, Jan. 1998, doi: 10.1016/S0041-624X(97)00095-4.
- [7] P. J. Shull, Ed., *Nondestructive evaluation: theory, techniques, and applications*. in Mechanical engineering, no. 142. New York: M. Dekker, 2002.
- [8] H. Kwun and A. E. Holt, ‘Feasibility of under-lagging corrosion detection in steel pipe using the magnetostrictive sensor technique’, *NDT E Int.*, vol. 28, no. 4, pp. 211–214, Aug. 1995, doi: 10.1016/0963-8695(95)00019-T.
- [9] A. Rodriguez-Molares, A. Fatemi, H. Torp, and L. Lovstakken, ‘Adaptive beamforming based on Snell’s law of reflection’, in *2016 IEEE International Ultrasonics Symposium (IUS)*, Tours, France: IEEE, Sep. 2016, pp. 1–4. doi: 10.1109/ULTSYM.2016.7728465.

- [10] J. Krautkrämer and H. Krautkrämer, *Ultrasonic Testing of Materials*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1990. doi: 10.1007/978-3-662-10680-8.
- [11] P. Laugier and G. Haiat, *Bone Quantitative Ultrasound*. Springer Netherlands, 2011. [Online]. Available: <https://books.google.gr/books?id=DW3uvQAACAAJ>
- [12] A. Skumiel and M. Kaczmarek, ‘Continuous wave methods applied in determining the velocity of fast ultrasonic waves in saturated porous media’, *Meas. Sci. Technol.*, vol. 4, no. 12, pp. 1440–1445, Dec. 1993, doi: 10.1088/0957-0233/4/12/021.
- [13] D. Ensminger, *Ultrasonics: fundamentals, technology, applications*, 2. ed., rev. Expanded. in Mechanical engineering, no. 65. New York: Dekker, 1988.
- [14] H. Kuttruff, *Ultrasonics: Fundamentals and Applications*. Springer Netherlands, 2012. [Online]. Available: <https://books.google.gr/books?id=KqbnCAAAQBAJ>
- [15] F. Eggers and K. Kustin, ‘[3] Ultrasonic methods’, in *Methods in Enzymology*, vol. 16, Elsevier, 1969, pp. 55–80. doi: 10.1016/S0076-6879(69)16006-1.
- [16] R. A. Pethrick, ‘Ultrasonic studies of macromolecules’, *Prog. Polym. Sci.*, vol. 9, no. 2–3, pp. 197–295, Jan. 1983, doi: 10.1016/0079-6700(83)90003-5.
- [17] F. Eggers and Th. Funck, ‘Ultrasonic Measurements with Milliliter Liquid Samples in the 0.5–100 MHz Range’, *Rev. Sci. Instrum.*, vol. 44, no. 8, pp. 969–977, Aug. 1973, doi: 10.1063/1.1686339.
- [18] S. Kato, H. Nomura, and Y. Miyahara, ‘Cylindrical Resonator Technique for Ultrasonic Absorption Measurement and Its Application to Cellulose Acetate–Cyclohexanone System’, *Polym. J.*, vol. 11, no. 6, pp. 455–461, Jun. 1979, doi: 10.1295/polymj.11.455.
- [19] D. J. McClements and P. Fairley, ‘Ultrasonic pulse echo reflectometer’, *Ultrasonics*, vol. 29, no. 1, pp. 58–62, Jan. 1991, doi: 10.1016/0041-624X(91)90174-7.
- [20] C. Kouderis, A. Tryfon, T. A. Kabanos, and A. G. Kalampounias, ‘The Identification of Structural Changes in the Lithium Hexamethyldisilazide–Toluene System via Ultrasonic Relaxation Spectroscopy and Theoretical Calculations’, *Molecules*, vol. 29, no. 4, p. 813, Feb. 2024, doi: 10.3390/molecules29040813.

- [21] D. J. McClements, ‘Ultrasonic determination of depletion flocculation in oil-in-water emulsions containing a non-ionic surfactant’, *Colloids Surf. Physicochem. Eng. Asp.*, vol. 90, no. 1, pp. 25–35, Sep. 1994, doi: 10.1016/0927-7757(94)02881-8.
- [22] E.-C. Leong, S.-H. Yeo, and H. Rahardjo, ‘Measurement of wave velocities and attenuation using an ultrasonic test system’, *Can. Geotech. J.*, vol. 41, no. 5, pp. 844–860, Sep. 2004, doi: 10.1139/t04-041.
- [23] P. Siafarika, C. Kouderis, and A. G. Kalampounias, ‘Non-Debye segmental relaxation of poly-N-vinyl-carbazole in dilute solution’, *Mol. Phys.*, vol. 119, no. 3, p. e1802075, Feb. 2021, doi: 10.1080/00268976.2020.1802075.
- [24] C. Kouderis, P. Siafarika, and A. G. Kalampounias, ‘Disentangling proton-transfer and segmental motion relaxations in poly-vinyl-alcohol aqueous solutions by means of ultrasonic relaxation spectroscopy’, *Polymer*, vol. 217, p. 123479, Mar. 2021, doi: 10.1016/j.polymer.2021.123479.
- [25] S. Hoche, M. A. Hussein, and T. Becker, ‘Ultrasound-based density determination via buffer rod techniques: a review’, *J. Sens. Sens. Syst.*, vol. 2, no. 2, pp. 103–125, Jul. 2013, doi: 10.5194/jsss-2-103-2013.
- [26] K. Yasuda, T. Matsuoka, S. Koda, and H. Nomura, ‘Frequency Dependence of Ultrasonically Induced Birefringence of Rodlike Particles’, *J. Phys. Chem.*, vol. 100, no. 14, pp. 5892–5897, Jan. 1996, doi: 10.1021/jp952738m.
- [27] S. Tsigoiias, C. Kouderis, A. Mylona-Kosmas, S. Boghosian, and A. G. Kalampounias, ‘Proton-transfer in 1,1,3,3 tetramethyl guanidine by means of ultrasonic relaxation and Raman spectroscopies and molecular orbital calculations’, *Spectrochim. Acta. A. Mol. Biomol. Spectrosc.*, vol. 229, p. 117958, Mar. 2020, doi: 10.1016/j.saa.2019.117958.
- [28] C. U. Nicola, A. Labhardt, and G. Schwarz, ‘Enhancement of the Proton Exchange Rate in Aqueous Solution by Small Amounts of Hydrophobic Substances, as Determined from Ultrasonic Relaxation’, *Berichte Bunsenges. Für Phys. Chem.*, vol. 83, no. 1, pp. 43–47, Jan. 1979, doi: 10.1002/bbpc.19790830109.
- [29] S. Tsigoiias, M. G. Papanikolaou, T. A. Kabanos, and A. G. Kalampounias, ‘Structure and dynamics of aqueous norspermidine solutions: an in situ ultrasonic

relaxation spectroscopic study’, *J. Phys. Condens. Matter*, vol. 33, no. 49, p. 495104, Dec. 2021, doi: 10.1088/1361-648X/ac2863.

[30] N. Kuramoto, S. Nishikawa, and F. Jordan, ‘Reexamination of Ultrasonic Relaxation Kinetics of Aqueous Solutions of Nucleotides: Evidence for Fast Syn–Anti Glycosyl Isomerization in Adenosine 5′-Monophosphate and Adenosine 5′-Diphosphate’, *J. Phys. Chem. B*, vol. 102, no. 45, pp. 9181–9186, Nov. 1998, doi: 10.1021/jp9829041.

[31] M. J. Blandamer and D. Waddington, ‘Ultrasonic absorption properties of binary aqueous mixtures’, *Adv. Mol. Relax. Process.*, vol. 2, no. 1, pp. 1–40, Aug. 1970, doi: 10.1016/0001-8716(70)80006-2.

[32] K. R. Applegate, L. J. Slutsky, and R. C. Parker, ‘Kinetics of proton-transfer reactions of amino acids and simple polypeptides’, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 90, no. 25, pp. 6909–6913, Dec. 1968, doi: 10.1021/ja01027a003.

[33] G. Stogiannidis, S. Tsigoiias, and A. G. Kalampounias, ‘Conformational energy barriers in methyl acetate – Ethanol solutions: A temperature-dependent ultrasonic relaxation study and molecular orbital calculations’, *J. Mol. Liq.*, vol. 302, p. 112519, Mar. 2020, doi: 10.1016/j.molliq.2020.112519.

[34] E. Wyn-Jones and W. J. Orville-Thomas, ‘Molecular acoustic and spectroscopic studies. Part 1.—Rotational isomerism in some halogenated hydrocarbons’, *Trans Faraday Soc*, vol. 64, no. 0, pp. 2907–2918, 1968, doi: 10.1039/TF9686402907.

[35] J. E. Piercy and M. G. S. Rao, ‘Ultrasonic Relaxation Due to *trans*—*gauche* Rotational Isomerism in the Liquid Normal Paraffins’, *J. Chem. Phys.*, vol. 46, no. 10, pp. 3951–3959, May 1967, doi: 10.1063/1.1840470.

[36] R. A. Pethrick and E. Wyn-Jones, ‘Molecular Acoustic and Spectroscopic Studies on the Internal Rotation in 1-Fluoro-1,1,2,2-tetrachloroethane’, *J. Chem. Phys.*, vol. 49, no. 12, pp. 5349–5353, Dec. 1968, doi: 10.1063/1.1670056.

[37] A. Barksdale and J. Stuehr, ‘Kinetics of the helix-coil transition in aqueous poly (L-glutamic acid)’, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 94, no. 10, pp. 3334–3338, 1972.

- [38] C. Kouderis, P. Siafarika, and A. G. Kalampounias, ‘Molecular relaxation dynamics and self-association of dexamethasone sodium phosphate solutions’, *Chem. Pap.*, vol. 75, no. 11, pp. 6115–6125, Nov. 2021, doi: 10.1007/s11696-021-01787-5.
- [39] J. M. Živković, I. M. Stanković, D. B. Ninković, and S. D. Zarić, ‘Phenol and Toluene Stacking Interactions, Including Interactions at Large Horizontal Displacements. Study of Crystal Structures and Calculation of Potential Energy Surfaces’, *Cryst. Growth Des.*, vol. 20, no. 2, pp. 1025–1034, Feb. 2020, doi: 10.1021/acs.cgd.9b01353.
- [40] A. Tryfon, P. Siafarika, C. Kouderis, S. Kaziannis, S. Boghosian, and A. G. Kalampounias, ‘Evidence of Self-Association and Conformational Change in Nisin Antimicrobial Polypeptide Solutions: A Combined Raman and Ultrasonic Relaxation Spectroscopic and Theoretical Study’, *Antibiotics*, vol. 12, no. 2, p. 221, Jan. 2023, doi: 10.3390/antibiotics12020221.
- [41] M. J. Blandamer, D. E. Clarke, N. J. Hidden, and M. C. R. Symons, ‘Ultrasonic absorption properties of solutions. Part 4.—t-Butyl alcohol + water mixtures’, *Trans Faraday Soc*, vol. 64, no. 0, pp. 2691–2697, 1968, doi: 10.1039/TF9686402691.
- [42] J. R. Smithson and T. A. Litovitz, ‘Absorption of Sound in Manganous Sulfate Solutions’, *J. Acoust. Soc. Am.*, vol. 28, no. 3, pp. 462–468, May 1956, doi: 10.1121/1.1908360.
- [43] L. G. Jackopin and E. Yeager, ‘Ultrasonic Absorption in Manganese Sulfate Solutions <sup>1</sup>’, *J. Phys. Chem.*, vol. 70, no. 1, pp. 313–313, Jan. 1966, doi: 10.1021/j100873a514.
- [44] K. Fritsch, J. Hunter, J. DILL, C. Montrose, and T. Litovitz, ‘Relaxation Phenomena in Electrolytic Solutions’, *J. Acoust. Soc. Am.*, vol. 45, no. 1\_Supplement, pp. 325–326, 1969.
- [45] M. A. Thomason, H. Mwakibete, and E. Wyn-Jones, ‘Ultrasonic and electrochemical studies of the interactions of the drug chlorocyclizine hydrochloride with  $\alpha$ -cyclodextrin and surfactant micelles’, *J Chem Soc Faraday Trans*, vol. 86, no. 9, pp. 1511–1515, 1990, doi: 10.1039/FT9908601511.

- [46] C. Kouderis, S. Tsigoiias, P. Sifarika, and A. G. Kalampounias, ‘The Effect of Alkali Iodide Salts in the Inclusion Process of Phenolphthalein in  $\beta$ -Cyclodextrin: A Spectroscopic and Theoretical Study’, *Molecules*, vol. 28, no. 3, p. 1147, Jan. 2023, doi: 10.3390/molecules28031147.
- [47] S. Nishikawa and M. Kondo, ‘Kinetic Study for the Inclusion Complex of Carboxylic Acids with Cyclodextrin by the Ultrasonic Relaxation Method’, *J. Phys. Chem. B*, vol. 110, no. 51, pp. 26143–26147, Dec. 2006, doi: 10.1021/jp068081u.
- [48] S. Nishikawa, ‘Kinetics of Complexation between Cyclodextrin and Alcohol by Ultrasonic Relaxation Method:  $\beta$ -Cyclodextrin Solutions with 1-Butanol and 2-Methyl-2-propanol’, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, vol. 70, no. 5, pp. 1003–1007, May 1997, doi: 10.1246/bcsj.70.1003.
- [49] R. J. Williams, J. N. Phillips, and K. J. Mysels, ‘The critical micelle concentration of sodium lauryl sulphate at 25° C’, *Trans Faraday Soc*, vol. 51, no. 0, pp. 728–737, 1955, doi: 10.1039/TF9555100728.
- [50] G. J. T. Tiddy, M. F. Walsh, and E. Wyn-Jones, ‘Ultrasonic relaxation studies of concentrated surfactant solutions and liquid crystals’, *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1 Phys. Chem. Condens. Phases*, vol. 78, no. 2, p. 389, 1982, doi: 10.1039/f19827800389.
- [51] C. Kouderis, P. Sifarika, A. Tryfon, C. N. Banti, S. K. Hadjikakou, and A. G. Kalampounias, ‘Kinetic studies of surfactant-aspirin micellization by means of ultrasonic relaxation spectroscopy’, *Chem. Phys.*, vol. 579, p. 112186, Mar. 2024, doi: 10.1016/j.chemphys.2024.112186.
- [52] S. Perumal, R. Atchudan, and W. Lee, ‘A Review of Polymeric Micelles and Their Applications’, *Polymers*, vol. 14, no. 12, p. 2510, Jun. 2022, doi: 10.3390/polym14122510.
- [53] R. Paschotta, ‘Kerr Effect - an encyclopedia article’, in *RP Photonics Encyclopedia*, RP Photonics AG, 2008. doi: 10.61835/usw.
- [54] R. Paschotta, ‘Faraday Effect - an encyclopedia article’, in *RP Photonics Encyclopedia*, RP Photonics AG, 2022. doi: 10.61835/li3.

- [55] H. Nomura, T. Matsuoka, and S. Koda, ‘Ultrasonically Induced Birefringence in Liquids and Solutions’, in *Novel Approaches to the Structure and Dynamics of Liquids: Experiments, Theories and Simulations*, J. Samios and V. A. Durov, Eds., Dordrecht: Springer Netherlands, 2004, pp. 167–192. doi: 10.1007/978-1-4020-2384-2\_10.
- [56] H. Nomura, T. Matsuoka, and S. Koda, ‘Ultrasonically induced birefringence in polymer solutions’, *Pure Appl. Chem.*, vol. 76, no. 1, pp. 97–104, Jan. 2004, doi: 10.1351/pac200476010097.
- [57] G. Stogiannidis, S. Tsigoiias, S. Kaziannis, and A. G. Kalampounias, ‘Stationary and transient acoustically induced birefringence of methyl acetate molecules dissolved in ethanol’, *Chem. Pap.*, vol. 74, no. 7, pp. 2059–2067, Jul. 2020, doi: 10.1007/s11696-020-01052-1.
- [58] A. Meretoudi, C. N. Banti, P. Siafarika, A. G. Kalampounias, and S. K. Hadjikakou, ‘Tetracycline Water Soluble Formulations with Enhanced Antimicrobial Activity’, *Antibiotics*, vol. 9, no. 12, p. 845, Nov. 2020, doi: 10.3390/antibiotics9120845.
- [59] H. D. Ou-Yang, R. A. MacPhail, and D. Kivelson, ‘Nonlinear ultrasonically induced birefringence in gold sols: Frequency-dependent diffusion’, *Phys. Rev. A*, vol. 33, no. 1, pp. 611–619, Jan. 1986, doi: 10.1103/PhysRevA.33.611.
- [60] T. Matsuoka, K. Yasuda, K. Yamamoto, S. Koda, and H. Nomura, ‘Dynamics of ultrasonically induced birefringence of in rod-like colloidal solutions’, *Colloids Surf. B Biointerfaces*, vol. 56, no. 1–2, pp. 72–79, Apr. 2007, doi: 10.1016/j.colsurfb.2006.10.037.
- [61] P. Kwiek, W. Molkenstruck, and R. Reibold, ‘Determination of the Klein-Cook parameter in ultrasound light diffraction’, *Ultrasonics*, vol. 34, no. 8, pp. 801–805, Dec. 1996, doi: 10.1016/S0041-624X(96)00081-9.
- [62] P. de Gennes, ‘The Physics of Liquid Crystals’, *Oxf. Clarendon Press Google Sch.*, vol. 2, pp. 1625–1627, 1993.



[63] M. Bader and P. Martinoty, 'Birefringence Induced by Ultrasonic Waves in the Isotropic Phase of PCB', *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, vol. 76, no. 3–4, pp. 269–277, Dec. 1981, doi: 10.1080/00268948108076160.

[64] K. Y. Keiji Yasuda, T. M. Tatsuro Matsuoka, S. K. Shinobu Koda, and H. N. Hiroyasu Nomura, 'Dynamics of  $V_2O_5$  Sol by Measurement of Ultrasonically Induced Birefringence', *Jpn. J. Appl. Phys.*, vol. 33, no. 5S, p. 2901, May 1994, doi: 10.1143/JJAP.33.2901.

[65] K. Yasuda, T. Matsuoka, S. Koda, and H. Nomura, 'Dynamics of Entanglement Networks of Rodlike Micelles Studied by Measurements of Ultrasonically Induced Birefringence', *J. Phys. Chem. B*, vol. 101, no. 7, pp. 1138–1141, Feb. 1997, doi: 10.1021/jp963092g.

[66] T. Matsuoka, S. Koda, and H. Nomura, 'Linear and Nonlinear Ultrasonically Induced Birefringence in Polymer Solutions', *Jpn. J. Appl. Phys.*, vol. 39, no. 5S, p. 2902, May 2000, doi: 10.1143/JJAP.39.2902.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΔΟΝΗΤΙΚΕΣ ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΕΣ

---

### 3.1 Εισαγωγή στις Δονητικές Φασματοσκοπίες

Οι δονητικές φασματοσκοπίες κατέχουν σημαντική θέση ανάμεσα στις μη καταστρεπτικές τεχνικές μελέτης. Ο τρόπος λειτουργίας τους στηρίζεται στη μέτρηση της δονητικής ενέργειας ενός μορίου. Όπως είναι γνωστό, κάθε ένωση έχει ένα συγκεκριμένο φάσμα που αποτελεί το «δακτυλικό της αποτύπωμα». Οπότε, οι δονητικές φασματοσκοπίες επιτρέπουν την ταυτοποίηση ενώσεων που απαντώνται σε κάποιο διάλυμα με βάση το δονητικό τους φάσμα. Υπάρχουν δύο τεχνικές που ανήκουν στην κατηγορία δονητικών φασματοσκοπιών, η φασματοσκοπία *IR (mid-infrared)* και *Raman*, οι οποίες επιτρέπουν τον χαρακτηρισμό της δομής του.

Οι δονητικές φασματοσκοπίες, χρησιμοποιούνται για τη μελέτη, τόσο των αλληλεπιδράσεων των ενώσεων μεταξύ τους, όσο και για μελέτη της δυναμικής της ένωσης στο περιβάλλον στο οποίο βρίσκεται [1]. Κύριος λόγος αυτής της ιδιότητας είναι ότι κάθε μόριο έχει συγκεκριμένα άτομα (διαφορετικά στοιχεία), συγκεκριμένο αριθμό ατόμων και συγκεκριμένο είδος και αριθμό δεσμών. Επιπλέον παρουσιάζουν και διαφορετικό περιβάλλον γύρω τους. Οι δονητικές φασματοσκοπίες είναι ικανές να καταγράψουν όλες αυτές τις διαφορές.

Στο κεφάλαιο αυτό θα παρατεθούν οι αρχές αυτών των φασματοσκοπιών, οι πειραματικές δυνατότητες και οι πιθανοί περιορισμοί.

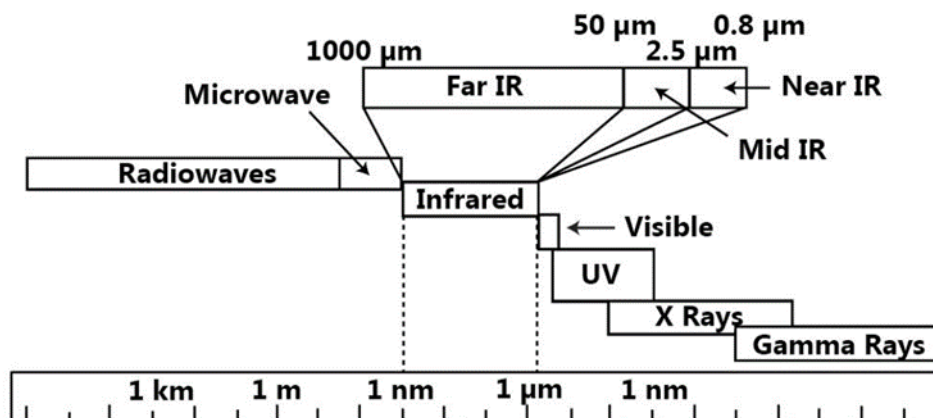
## 3.2 Φασματοσκοπία Υπέρυθρου

### 3.2.1 Περιοχές του Υπέρυθρου Φάσματος

Όπως αναφέρει και το όνομα της φασματοσκοπίας υπέρυθρου, το μέρος της ηλεκτρομαγνητικής φασματοσκοπίας που αξιοποιεί βρίσκεται ακριβώς υψηλότερα, όσον αφορά το μήκος κύματος, από την ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία της κόκκινης περιοχής της φασματοσκοπίας του ορατού. Η περιοχή του υπέρυθρου χωρίζεται σε τρεις περιοχές [2].

- Εγγύς υπέρυθρο (*Near IR*). Το εύρος της περιοχής αυτής σε μήκη κύματος ορίζεται από 0.78 έως και τα 2.5  $\mu\text{m}$ , δηλαδή από 13.000 έως 4.000  $\text{cm}^{-1}$ . Σε αυτή την περιοχή μελετώνται οι υπερτονικές, οι αρμονικές ή οι δονήσεις συνδυασμού. Στα πλεονεκτήματα των τεχνικών που λειτουργούν στο συγκεκριμένο εύρος είναι η ταχύτητα, η ευκολία της τεχνικής και η μηδενική απαίτηση για προετοιμασία του δείγματος.
- Μέσο υπέρυθρο (*Mid IR*). Το εύρος της περιοχής σε μήκη κύματος ορίζεται από 2.5 έως και τα 50  $\mu\text{m}$ , δηλαδή από 4.000 έως 200  $\text{cm}^{-1}$ . Στην περιοχή αυτή παρατηρούνται οι βασικές δονήσεις των μορίων, ως αποτέλεσμα της απορρόφησης υπέρυθρης ακτινοβολίας. Επίσης, η τεχνική έχει όμοια πλεονεκτήματα με αυτά που συναντώνται στις τεχνικές της περιοχής του εγγύς υπέρυθρου.
- Άπω υπέρυθρο (*Far IR*). Το εύρος της περιοχής σε μήκη κύματος ορίζεται από 50 έως 1000  $\mu\text{m}$ , δηλαδή από 200 έως 10  $\text{cm}^{-1}$ . Στην περιοχή αυτή μελετώνται οι μοριακές περιστροφές, οι δονήσεις βαριών ατόμων (ατόμων με ατομικό αριθμό ανώτερο του 19) και οι δονήσεις κρυσταλλικών πλεγμάτων. Οι τεχνικές της συγκεκριμένης περιοχής απαιτούν τη χρήση ειδικών οπτικών υλικών και πηγών.

Παρακάτω ακολουθεί ένα σχήμα που δείχνει τη θέση και το εύρος κάθε περιοχής της υπέρυθρης περιοχής και άλλων περιοχών του ηλεκτρομαγνητικού φάσματος [2].



**Εικόνα 3.1.** Σχηματική αναπαράσταση του ηλεκτρομαγνητικού φάσματος και διάφορων περιοχών του με έμφαση την υπέρυθρη περιοχή.

### 3.2.2 Θεωρητικό Υπόβαθρο της Φασματοσκοπίας Υπερύθρου

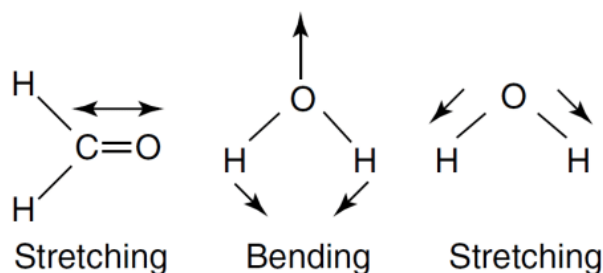
Η τεχνική της υπέρυθρης φασματοσκοπίας αποτελεί μια τεχνική που βασίζεται στην απορρόφηση ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας από το μόριο που μελετάται. Επομένως, υπάρχει μία σχέση που συνδέει την ένταση της ακτινοβολίας που απορροφάται με τη συγκέντρωση της ένωσης που απορροφά. Αυτή η σχέση ακολουθεί τον νόμο του *Lambert-Beer*. Σύμφωνα με το νόμο του *Lambert-Beer*, η απορρόφηση της ακτινοβολίας από ένα μόριο είναι ανάλογη της συγκέντρωσης του μορίου στο διάλυμα αλλά και του συντελεστή μοριακής απορρόφησης. Να τονιστεί ότι εκτός αυτών των δύο παραγόντων, η απορρόφηση είναι ανάλογη και της οπτικής διαδρομής της δέσμης στο δείγμα. Τα όρια της φασματοσκοπίας υπέρυθρου κυμαίνονται από 0.7 nm μέχρι 1 mm. Λόγω αυτού του μεγάλου εύρους, αλλά και της μη πρακτικής εφαρμογής του μήκος κύματος, στη φασματοσκοπία υπέρυθρου χρησιμοποιούνται ευρέως οι κυματάρηθμοι.

$$A = \varepsilon \cdot l \cdot C \quad (3.1)$$

Όπου  $A$  είναι η απορρόφηση,  $\varepsilon$  είναι ο συντελεστής μοριακής απορρόφησης,  $l$  είναι το μήκος της οπτικής διαδρομής και  $C$  είναι η συγκέντρωση [3, 4].

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, οι περιοχές του υπέρυθρου χωρίζονται σε τρία μέρη, ανάλογα τα μήκη κύματος. Μέσα σε αυτό το εύρος βρίσκονται όλες οι πιθανές δονήσεις ενός μορίου. Οι δονήσεις των μορίων περιορίζονται σε αριθμό από

τους βαθμούς ελευθερίας των μορίων. Ο κανόνας αυτός αναφέρει ότι ένα μόριο που αποτελείται από  $N$  αριθμό ατόμων, θα έχει βαθμούς ελευθερίας ίσους με  $3N-5$  και  $3N-6$ , ανάλογα με το αν είναι γραμμικό ή όχι αντίστοιχα. Από τις συνολικές κινήσεις  $3N$  που μπορεί να εκτελέσει ένα μόριο, αν αφαιρεθούν οι κινήσεις που προσδιορίζονται για τη μετακίνηση του μορίου, αλλά και αυτές της περιστροφής, μένουν  $3N-6$ . Στην περίπτωση όμως των γραμμικών μορίων, όπου η περιστροφή στον κύριο άξονα συμμετρίας δεν μετράτε, έχει ως αποτέλεσμα  $3N-5$ . Οι υπόλοιπες κινήσεις που απομένουν, δηλαδή οι κινήσεις μετά την κατανομή των μεταφορικών και περιστροφικών κινήσεων, είναι αποτέλεσμα δονήσεων των δεσμών του μορίου [5]. Οι δονητικές κινήσεις εκφράζονται με δύο τρόπους. Οι δονήσεις τάσης, δηλαδή δονήσεις που έχουν ως αποτέλεσμα τη μεταβολή των ενδομοριακών αποστάσεων των ατόμων και εκτελούνται πάνω στον άξονα που συνδέει τα δύο άτομα. Από την άλλη υπάρχουν και οι δονήσεις κάμψης, στις οποίες παρατηρείται μεταβολή στη γωνία δύο δεσμών που συνδέονται με ένα τρίτο άτομο.



**Εικόνα 3.2.** Οι δύο τρόποι δόνησης ενός μορίου.

Οι δονήσεις τάσης συνήθως εμφανίζουν μεγαλύτερους κυματάριθμους από τις αντίστοιχες δονήσεις κάμψης. Αυτή η συμπεριφορά είναι αποτέλεσμα της ενέργειας που απαιτείται για τις δύο διαφορετικές δονήσεις. Είναι εμφανώς μεγαλύτερη η ενέργεια που απαιτείται για τη συμπίεση ή τάνυση των δεσμών παρά για τη κάμψη αυτών.

Ένας τρόπος για την κατανόηση της φασματοσκοπίας υπερύθρου και των απορροφήσεων που εμφανίζονται στα φάσματα βρίσκεται στη χρήση του μοντέλου του αρμονικού ταλαντωτή.

Έστω ένα διατομικό μόριο στη θέση ισορροπίας. Το μήκος του δεσμού θα ισούται με  $r_{ισορ}$ . Εάν το μόριο δονείται, το μήκος του δεσμού θα αλλάζει ανάλογα,

όπως ένα ελατήριο που εκτελεί αρμονική ταλάντωση. Η δύναμη που τείνει να επαναφέρει το ελατήριο στη θέση ισορροπίας δίνεται από το νόμο του *Hooke*:

$$F = -f(r - r_{ισορ}) \quad (3.2)$$

Όπου  $f$  είναι η σταθερά της δύναμης επαναφοράς και  $r$  η απόσταση των ατόμων. Η ενέργεια του μορίου είναι μια παραβολική καμπύλη που δίνεται από την εξίσωση :

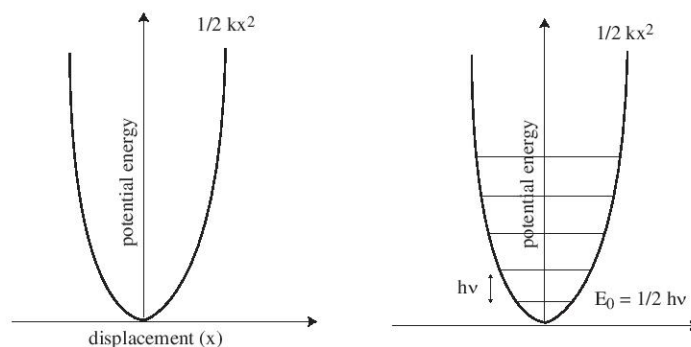
$$F = \frac{1}{2}f(r - r_{ισορ})^2 \quad (3.3)$$

Εάν το μόριο δονείται αρμονικά (με ίσες περιοδικές εκτάσεις), τότε ισχύει το μοντέλο απλού αρμονικού ταλαντωτή (*simple harmonic oscillator model*) που είναι ικανό να περιγράψει τις δονήσεις των δεσμών στην περιοχή του υπερύθρου.

Η συχνότητα δόνησης ενός δεσμού μπορεί να προσεγγιστεί από το νόμο του *Hooke*. Σε αυτήν την προσέγγιση, τα δύο άτομα και ο δεσμός παρουσιάζονται ως αρμονικός ταλαντωτής αποτελούμενος από δύο μάζες ενωμένες με ένα ελατήριο. Η καμπύλη ενέργειας για έναν απλό αρμονικό ταλαντωτή απεικονίζεται στο παρακάτω σχήμα. Σύμφωνα με το νόμο του *Hooke*, η συχνότητα δόνησης του ελατηρίου σχετίζεται με τη μάζα και τη σταθερά του ελατηρίου ( $k$ ) όπως φαίνεται και από την παρακάτω εξίσωση:

$$\nu = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{k}{\mu}} \quad (3.4)$$

Όπου  $k$  είναι η σταθερά του ελατηρίου,  $\mu$  είναι η ανηγμένη μάζα και  $\nu$  είναι η συχνότητα δόνησης. Στον κλασικό αρμονικό ταλαντωτή η ενέργεια ισούται με  $E = 1/2 kx^2 = h\nu$ , όπου το  $x$  είναι η μετατόπιση του ελατηρίου. Αυτό με άλλα λόγια σημαίνει ότι η ενέργεια ή η συχνότητα εξαρτάται από το πόσο μακριά κάποιος τεντώνει ή συμπιέζει το ελατήριο. Κάτι το οποίο, αν ίσχυε, τα μόρια θα μπορούσαν να απορροφήσουν ακτινοβολία με οποιοδήποτε μήκος κύματος.



**Εικόνα 3.3.** Μοντέλο αρμονικού ταλαντωτή (καμπύλη ενέργειας)

Ωστόσο, η δονητική κίνηση είναι κβαντισμένη, δηλαδή πρέπει να ακολουθεί τους νόμους της κβαντομηχανικής, οι οποίοι υπαγορεύουν ότι μόνο μεταβάσεις που ικανοποιούν την παρακάτω εξίσωση επιτρέπονται

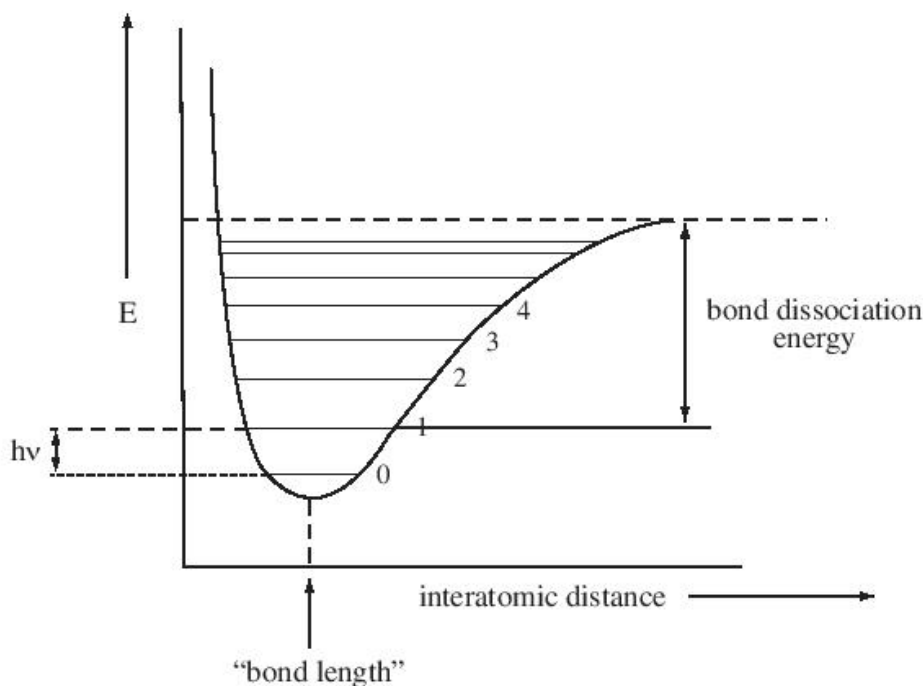
$$E = \left(n + \frac{1}{2}\right) h\nu \quad (3.5)$$

Όπου  $\nu$  είναι η συχνότητα δόνησης και  $n$  ο κβαντικός αριθμός (0, 1, 2, ...). Το χαμηλότερο ενεργειακό επίπεδο είναι το  $E_0 = 1/2 h\nu$ , το επόμενο υψηλότερο ενεργειακό επίπεδο είναι το  $E_1 = 3/2 h\nu$ . Σύμφωνα με τον κανόνα επιλογής, μόνο μεταβάσεις σε επόμενο ενεργειακό επίπεδο επιτρέπονται. Επομένως, τα μόρια θα απορροφήσουν ενέργεια ίση με  $3/2h\nu - 1/2h\nu$ . Αυτός ο κανόνας δεν είναι καθολικός, καθώς κάποιες φορές μπορεί να παρατηρηθούν και μεταβάσεις με ενέργεια  $2h\nu$ ,  $3h\nu$  ή και υψηλότερες, θα έχουν ωστόσο μικρότερη ένταση από τις θεμελιώδεις μεταβάσεις.

Ένα μόριο δεν αποτελεί απλά δύο άτομα ενωμένα σε ένα ελατήριο. Ένας δεσμός μπορεί να σπάσει αν απομακρυνθούν αρκετά τα επιμέρους άτομα που το συγκροτούν και μπορεί να συμπιεστεί μέχρι ένα σημείο. Το μόριο στην πραγματικότητα είναι ένας μη αρμονικός ταλαντωτής. Όσο η ενδομοριακή απόσταση μεγαλώνει, η ενέργεια παίρνει μια μέγιστη τιμή, όπως φαίνεται και στο σχήμα που ακολουθεί. Οι επιτρεπτές μεταβάσεις,  $h\nu$ , έχουν μικρότερη ενέργεια. Ωστόσο μεταβάσεις με  $2h\nu$  και υψηλότερες, μπορεί να έχουν μικρότερη ενέργεια από αυτήν που αναμένεται από το μοντέλο του αρμονικού ταλαντωτή. Η παρακάτω εξίσωση είναι συμπληρωματική του νόμου του Hooke. Για την περίπτωση ενός διατομικού μορίου

$$\nu = \frac{1}{2\pi c} \sqrt{\frac{f(m_1 + m_2)}{m_1 m_2}} \quad (3.6)$$

Όπου  $\nu$  είναι η συχνότητα δόνησης ( $\text{cm}^{-1}$ ),  $m_1$  και  $m_2$  είναι η μάζα των ατόμων 1 και 2, σε γραμμάρια και  $c$  η ταχύτητα του φωτός ( $\text{cm/s}$ )



**Εικόνα 3.4.** Μοντέλο μη αρμονικού ταλαντωτή

Η εξίσωση (3.6) δείχνει τη δύναμη του δεσμού και την ατομική μάζα σε σχέση με τον κυματαριθμό. Παρατηρείται ότι όταν η σταθερά της δύναμης επαναφοράς αυξάνεται, τότε αυξάνεται ο κυματαριθμός της υπέρυθρης ακτινοβολίας, την οποία απορροφά το μόριο.

Αν και είναι μία χρήσιμη προσέγγιση, η κίνηση δύο ατόμων μέσα σε ένα μόριο δεν μπορεί να απομονωθεί από την κίνηση και των άλλων μορίων. Σε ένα μόριο, δύο δεσμοί μπορούν να μοιράζονται ένα κοινό άτομο. Σε αυτήν την περίπτωση, η δόνηση των δύο δεσμών συνδυάζεται. Την ίδια στιγμή όπου ο ένας δεσμός συμπιέζεται, ο άλλος μπορεί είτε να συστέλλεται, είτε να εκτείνεται, μέσω συμμετρικού ή μη συμμετρικού *stretching*. Γενικά, όταν υπάρχει συνδυασμός δονήσεων, παρατηρείται μετακίνηση στην τιμή της συχνότητας που ο δεσμός δονείται.

Στην πραγματικότητα, τα μόρια δεν δονούνται αρμονικά, λόγω της ανελαστικότητας των δομών τους. Έτσι, μόνο ένα μέρος των διαστολών και συστολών των δεσμών είναι ιδανικό (περίπου 10%), ενώ, για μεσαίες ή μεγάλες διαστολές ή συστολές η δόνηση του μορίου είναι αναρμονική. Η ενέργεια στο μη αρμονικό



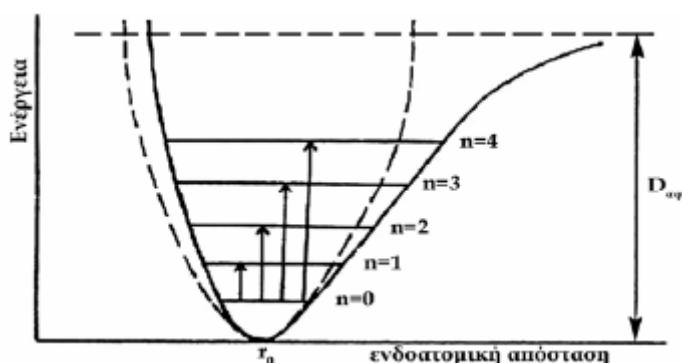
ταλαντωτή (*unharmonic oscillator*) δεν ακολουθεί μια απλή συμμετρική καμπύλη παραβολής. Η εμπειρική μαθηματική εξίσωση για μια τέτοια καμπύλη είναι:

$$E = D_{\alpha\phi} [1 - \exp^{a(r_{ισοπ}-r)}]^2 \quad (3.7)$$

όπου  $a$  είναι μια σταθερά για τα διάφορα είδη διατομικών μορίων και  $D_{\alpha\phi}$  είναι η ενέργεια διάστασης (*dissociation energy*), δηλαδή η ενέργεια που απαιτείται για τη διάσπαση του δεσμού. Εάν χρησιμοποιηθεί η εξίσωση (3.7), αντί της (3.2) στη γενική εξίσωση *Schrödinger*, τότε οι ενεργειακές στάθμες ταλάντωσης (ή δόνησης) παίρνουν τη μορφή:

$$E_n = h\nu_{\tauαλ} \left[ \left( n + \frac{1}{2} \right) - X_e \left( n + \frac{1}{2} \right)^2 \right] \quad (3.8)$$

όπου  $n = 0, 1, 2, \dots$  και  $X_e$  είναι η σταθερά της μη αρμονικής κίνησης. Η εξίσωση αυτή διαφέρει από την εξίσωση του απλού αρμονικού ταλαντωτή κατά τον παράγοντα:  $h\nu_{\tauαλ} X_e \left( n + \frac{1}{2} \right)^2$



**Εικόνα 3.5.** Ενεργειακές στάθμες για έναν μη αρμονικό ταλαντωτή

Οι κανόνες επιλογής για τον μη αρμονικό ταλαντωτή είναι:  $\Delta n = \pm 1, \pm 2, \pm 3, \dots$ , που σημαίνει ότι οι  $n = \pm 1$  είναι οι ίδιοι με τον αρμονικό ταλαντωτή, ενώ οι  $n = \pm 2, n = \pm 3$  κλπ. Οι πιθανότητες ενεργειακών αλμάτων προβλέπονται και στη θεωρία του μη αρμονικού ταλαντωτή και παρατηρούνται στα φάσματα *IR*, αλλά η πιθανότητα τους μειώνεται για ανώτερες ενεργειακές στάθμες. Μόνο τα  $n = \pm 1, \pm 2$  και  $\pm 3$  έχουν αρκετά ισχυρή φασματική ένταση. Με την κατανομή *Boltzmann*, ο πληθυσμός των μορίων στο ενεργειακό επίπεδο  $E_1$  είναι μόνο 1% του πληθυσμού της θεμελιώδους κατάστασης ( $n = 0$ ) και μειώνεται σημαντικά καθώς ανεβαίνουμε σε υψηλότερα ενεργειακά επίπεδα. Αγνοούνται λοιπόν όλες οι άλλες δονητικές μεταπτώσεις και επάγεται περιορισμός σε εκείνες από την κατώτερη στάθμη προς την αμέσως ανώτερη. Η φασματική γραμμή

για το ενεργειακό άλμα  $n=0 \rightarrow n=1$  έχει ισχυρή ένταση και καλείται θεμελιώδης απορρόφηση (*fundamental absorption*), ενώ η  $n=0 \rightarrow n=2$  και η  $n=0 \rightarrow n=3$  έχουν πολύ ασθενέστερη ένταση και καλούνται πρώτη και δεύτερη υπερτονική (*first & second overtones*), αντίστοιχα. Το φάσμα IR του HCl, για παράδειγμα, παρουσιάζει μια ισχυρή απορρόφηση στα  $2886 \text{ cm}^{-1}$ , μία ασθενέστερη στα  $5668 \text{ cm}^{-1}$  και μία πολύ ασθενή στα  $8347 \text{ cm}^{-1}$ . Υπερτονικές συχνότητες (*overtone frequencies*) ισχυρής ταινίας απορρόφησης από τη δόνηση του μορίου εμφανίζονται στο φάσμα του HCl. Ο αριθμός τους ποικίλλει από 1-4, εμφανίζονται σε συγκεκριμένες αποστάσεις από τη θεμελιώδη, αλλά η έντασή τους μειώνεται σημαντικά, καθιστώντας δύσκολη την αναγνώρισή τους στα φάσματα IR [6].

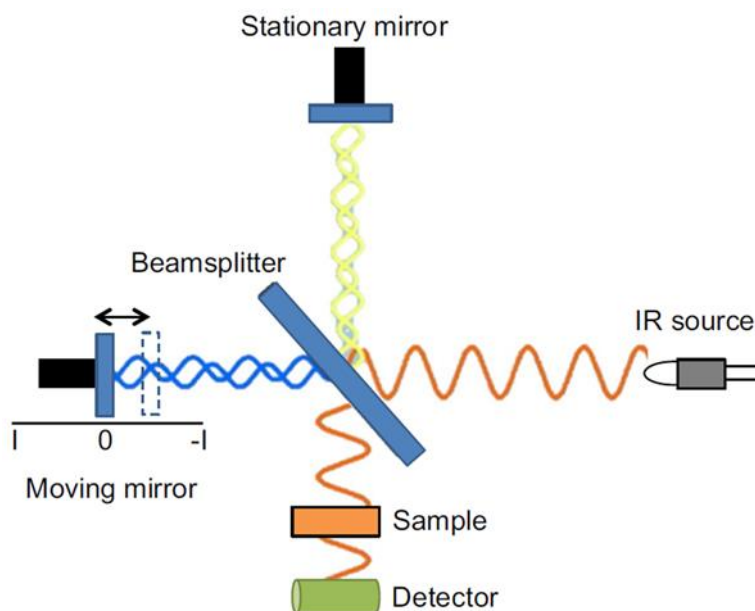
### 3.2.3 Αρχές της Φασματοσκοπίας Υπερύθρου με Μετασχηματισμό Fourier (FT-IR)

Τα φασματοφωτόμετρα με μετασχηματισμό *Fourier* είναι τα επικρατέστερα φασματοφωτόμετρα που χρησιμοποιούνται στη φασματοσκοπία υπερύθρου αυτή τη στιγμή. Η επιτυχία τους βασίζεται στα πολλαπλά πλεονεκτήματα που παρουσιάζουν. Τα πλεονεκτήματα αυτά προέρχονται κυρίως από μία διαφορά που εμφανίζουν σε σχέση με τα απλά φασματοφωτόμετρα υπερύθρου. Η διαφορά έγκειται στη χρήση ενός συμβολόμετρου και όχι μονοχρωμάτορα.

Ένα φασματοφωτόμετρο με μετασχηματισμό *Fourier* παρουσιάζει τρία κύρια εξαρτήματα: την πηγή, το συμβολόμετρο και τον ανιχνευτή. Βέβαια, σε αυτά τα φασματοφωτόμετρα δεν είναι αδύνατο να εμφανίζονται και άλλα εξαρτήματα, τα οποία όμως δεν επηρεάζουν ιδιαίτερα τη λειτουργία του.

Το σημαντικότερο εξάρτημα των φασματοφωτόμετρων *Fourier* είναι το συμβολόμετρο. Το συμβολόμετρο που χρησιμοποιείται ευρέως στα φασματοφωτόμετρα υπερύθρου είναι το συμβολόμετρο *Michaelson* [5]. Το συμβολόμετρο αποτελείται από τρία μέρη: ένα σταθερό κάτοπτρο, ένα κινούμενο κάτοπτρο και ένα ημι-διαπερατό στοιχείο που ονομάζεται διαχωριστής δέσμης. Αρχικά, η πηγή παράγει μία δέσμη υπερύθρου ακτινοβολίας η οποία προσπίπτει πάνω στον διαχωριστή δέσμης. Ο διαχωριστής δέσμης στέλνει τη μισή δέσμη κάθετα στο σταθερό κάτοπτρο και την υπόλοιπη στο κινούμενο κάτοπτρο. Στη συνέχεια, αφού οι

δέσμες ανακλαστούν στα κάτοπτρα, συμβάλουν στο συμβολόμετρο και κατευθύνονται προς το δείγμα και τέλος, στον ανιχνευτή. Στην περίπτωση που η διαδρομή της μίας δέσμης που συμβάλει στο συμβολόμετρο είναι διαφορετική από την, άλλη τότε θα ληφθεί ένα συμβολογράφημα [7].



**Εικόνα 3.6.** Συμβολόμετρο *Michaelson*

Παρατίθεται ένα παράδειγμα για τη μέγιστη κατανόηση των φασματοφωτόμετρων *IR* με συμβολόμετρο *Michaelson*. Έστω μία μονοχρωματική δέσμη ακτινοβολίας και ένας ανιχνευτής. Η δέσμη αυτή προσπίπτει στο συμβολόμετρο και διαιρείται σε δύο νέες δέσμες. Αν η διαδρομή της δέσμης που κατευθύνεται στο κινούμενο κάτοπτρο είναι ίση με αυτή στο σταθερό κάτοπτρο, τότε οι δύο δέσμες θα συμβάλουν ενισχυτικά. Αν μία δέσμη βρίσκεται σε καθυστέρηση φάσης, ως προς τη δεύτερη, εξαιτίας του μήκους της οπτικής διαδρομής, τότε παρατηρείται καταστρεπτική συμβολή (κίνηση του κατόπτρου κατά  $\lambda/4$ ). Γίνεται αντιληπτό ότι μία συνεχή κίνηση του κατόπτρου θα δώσει μία ημιτονοειδή συνάρτηση, η οποία θα βρίσκεται ανάμεσα στα σημεία καταστρεπτικής και ενισχυτικής συμβολής. Αυτό που λαμβάνεται εν τέλει είναι το συμβολογράφημα. Σε αυτό εφαρμόζεται ο μετασχηματισμός *Fourier*, εξού και το όνομα της φασματοσκοπίας. Ο μετασχηματισμός *Fourier* ουσιαστικά μετατρέπει το συμβολογράφημα από τον άξονα του χρόνου στον άξονα των συχνοτήτων. Τα συμβολογραφήματα για όλες τις συχνοότητες είναι αρκετά περίπλοκα.

Η πηγή φωτός για τα φασματοφωτόμετρα υπερύθρου συνήθως αποτελείται από ένα αδρανές στερεό, το οποίο θερμαίνεται σε υψηλή θερμοκρασία, εκπέμποντας ένα συνεχές μέρος του ηλεκτρομαγνητικού φάσματος.

Οι ανιχνευτές που χρησιμοποιούνται στα φασματοφωτόμετρα με μετασχηματισμό *Fourier* διαφέρουν από αυτούς που χρησιμοποιούνται στα κοινά φασματοφωτόμετρα υπερύθρου. Η διαφορά τους έχει να κάνει με την ανάγκη των φασματοφωτόμετρων *Fourier* για γρήγορη απόκριση. Επομένως, οι τύποι ανιχνευτών που χρησιμοποιούνται είναι δύο: οι *DTGS* (*Deuterated Triglycine Sulfate*) και οι *MCT* (*Mercury Cadmium Telluride*) ανιχνευτές. Οι πρώτοι πετυχαίνουν γρήγορους χρόνους απόκρισης, καθώς μετρούν τη μεταβολή της θερμοκρασίας και όχι την ίδια τη θερμοκρασία. Οι δεύτεροι βασίζονται στη φύση του φωτός (κβαντική φύση). Και οι δύο ανιχνευτές καταφέρνουν υψηλούς χρόνους απόκρισης, με τους *MCT* να εμφανίζουν τους υψηλότερους. Ωστόσο, απαιτούν ψύξη με υγρό άζωτο, ενώ οι *DTGS* ψύχονται με άλλο τρόπο.

### 3.2.4 Αρχές Της Φασματοσκοπίας Υπερύθρου Μετασχηματισμού *Fourier* Αποσβένουσας Ολικής Ανάκλασης (*FT-ATR*)

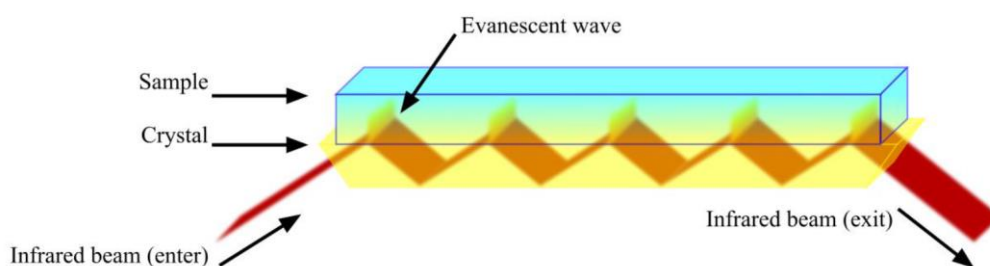
Η φασματοσκοπία υπερύθρου μετασχηματισμού *Fourier* αποβένουσας ολικής ανάκλασης (*FT-ATR*) είναι μία τεχνική, η οποία χρησιμοποιείται για λήψη φασμάτων σε δείγματα τα οποία είναι αδιαφανή στο υπέρυθρο ή απορροφούν έντονα. Τέτοια υλικά είναι φιλμς, κονιορτοποιημένα δείγματα, πολυμερή, ρητίνες και επιστρωμένα υλικά. Η αλλαγή του τύπου του φασματοφωτόμετρου γίνεται εύκολα καθώς τα περισσότερα φασματοφωτόμετρα έχουν ένα ειδικό εξάρτημα *ATR*, το οποίο μπορεί να αλλάξει το φασματοφωτόμετρο από *FT-IR* σε *FT-ATR* [8].

Η τεχνική βασίζεται στο φαινόμενο της ολικής ανάκλασης, το οποίο συμβαίνει όταν μια δέσμη φωτός εισέρχεται σε ένα μέσο με χαμηλότερο δείκτη διάθλασης από ένα μέσο μεγαλύτερου δείκτης διάθλασης. Καθώς η γωνία πρόσπτωσης αυξάνεται, το ποσοστό της δέσμης που ανακλάται επίσης αυξάνεται. Αυτή η αύξηση συνεχίζεται μέχρι τη στιγμή που η γωνία πρόσπτωσης φτάνει σε μια συγκεκριμένη τιμή, η οποία ονομάζεται κρίσιμη γωνία ( $\theta_{crit}$ ), όπου όλες οι προσπίπτουσες δέσμες ανακλώνται πλήρως.

Η εσωτερική ολική ανάκλαση προκαλεί τη δημιουργία ενός φθίνοντος κύματος (*evanescent wave*), το οποίο διεισδύει σε μικρή απόσταση (5-20  $\mu\text{m}$ ) στο μέσο με τον χαμηλότερο δείκτη διάθλασης (το δείγμα). Αυτό το κύμα εξασθενεί εκθετικά καθώς απομακρύνεται από την επιφάνεια του κρυστάλλου, σύμφωνα με τη συγκεκριμένη σχέση.

$$I_{ev} = I_0 e^{-\frac{z}{d}} \quad (3.9)$$

Όπου  $z$  η απόσταση κάθετα στη διοπτική επιφάνεια,  $I_0$  η ένταση στο σημείο  $z=0$  και  $d$  το βάθος διείσδυσης.



**Εικόνα 3.7.** Αναπαράσταση της τεχνικής ATR. Στο σχήμα φαίνονται οι ανακλάσεις που υφίστανται η δέσμη ακτινοβολίας καθώς μεταβαίνει από τον κρύσταλλο στο δείγμα και ανάποδα.

Το δείγμα όπως φαίνεται και από τη σχηματική αναπαράσταση, τοποθετείται πάνω σε κρύσταλλο ο οποίος δεν απορροφά στην περιοχή του υπέρυθρου. Τέτοιοι κρύσταλλοι είναι συνήθως γερμανίου ή σεληνιούχου ψευδαργύρου ή ακόμα και διαμαντιού. Η δέσμη διαπερνά τον κρύσταλλο και υπόκεινται σε πολλαπλές ανακλάσεις πάνω στο δείγμα. Μέρος του κύματος απορροφάται από το δείγμα με συνέπεια τη μείωση της έντασης της δέσμης. Αυτή η μείωση καταγράφεται ως σήμα. Η τεχνική ATR είναι σχετικά απλή, γρήγορη και λειτουργεί για μία τεράστια γκάμα υλικών και καταστάσεων.

### 3.2.5 Πλεονεκτήματα Φασματοφωτόμετρου με Σχηματισμό Fourier

- ✓ Αυξημένη ταχύτητα και ευαισθησία (Πλεονέκτημα *Felgett*): Η χρήση κινούμενου κατόπτρου επιτρέπει τη σάρωση του πλήρους εύρους συχνοτήτων μέτρησης ταυτόχρονα, προσφέροντας αυξημένη ταχύτητα και ευαισθησία. Τα φασματοφωτόμετρα FTIR επιτυγχάνουν υψηλό λόγο σήματος προς θόρυβο

(*S/N ratio*) σε σύγκριση με τα παραδοσιακά φασματόμετρα *IR* σε σύντομα χρονικά διαστήματα (1 δευτερόλεπτο ή ακόμη και λιγότερο).

- ✓ Εσωτερικό *laser* αναφοράς (Πλεονέκτημα *Connes*): Πολλά συστήματα *FT-IR* ενσωματώνουν εσωτερικό *laser* αναφοράς (*laser* He-Ne), επιτυγχάνοντας αυτόματη βαθμονόμηση με ακρίβεια καλύτερη των  $0.01 \text{ cm}^{-1}$ . Αυτό εξαλείφει την ανάγκη για εξωτερική βαθμονόμηση.
- ✓ Απλούστερη μηχανική διάταξη: το μόνο κινούμενο μέρος είναι το κινούμενο κάτοπτρο. Λόγω αυτού μειώνεται η φθορά και ο κίνδυνος αποτυχίας εξαρτημάτων. Αυτό καθιστά τα φασματοφωτόμετρα *FTIR* μηχανικά αξιόπιστα με την πάροδο του χρόνου.
- ✓ Περιβαλλοντική απομόνωση: το περιθλασίμετρο του *FTIR* διαμορφώνει όλες τις συχνότητες, αποκλείοντας φωτισμό και εκπομπές από το δείγμα ή και εξωτερικές πηγές. Αυτό αποτρέπει την επίδραση μη-διαμορφωμένων συχνοτήτων από φωτισμό περιβάλλοντος ή από φωταύγεια του δείγματος.
- ✓ Χρήση *H/Y* για επεξεργασία δεδομένων: Τα σύγχρονα συστήματα *FTIR* ενσωματώνουν *H/Y* ή παρέχουν εύκολη σύνδεση σε έναν. Αυτό επιτρέπει λειτουργίες, όπως η επεξεργασία δεδομένων, διόρθωση γραμμής βάσης, ολοκλήρωση, και εξομάλυνση σήματος. Επιπλέον, παρέχεται η δυνατότητα διαχείρισης και εξαγωγής των δεδομένων σε ηλεκτρονική μορφή [9].

### 3.3 Φασματοσκοπία Raman

Όπως παρατηρήθηκε και στη φασματοσκοπία υπερέθρου, ένα φωτόνιο που εκπέμπεται από μία πηγή μπορεί να απορροφηθεί κατά την αλληλεπίδραση του με την ύλη ή να μην επηρεαστεί καθόλου (φασματοσκοπίες απορρόφησης). Υπάρχει όμως και μία τρίτη περίπτωση, αυτή της σκέδασης [10]. Στις φασματοσκοπίες απορρόφησης, για να εμφανιστεί μία κορυφή στο φάσμα θα πρέπει να συνοδεύεται από ταυτόχρονη διέγερση του μορίου από μία βασική σε μία διεγερμένη κατάσταση (συγκεκριμένα ποσά ενέργειας). Στη σκέδαση κάτι τέτοιο δεν είναι αναγκαίο.

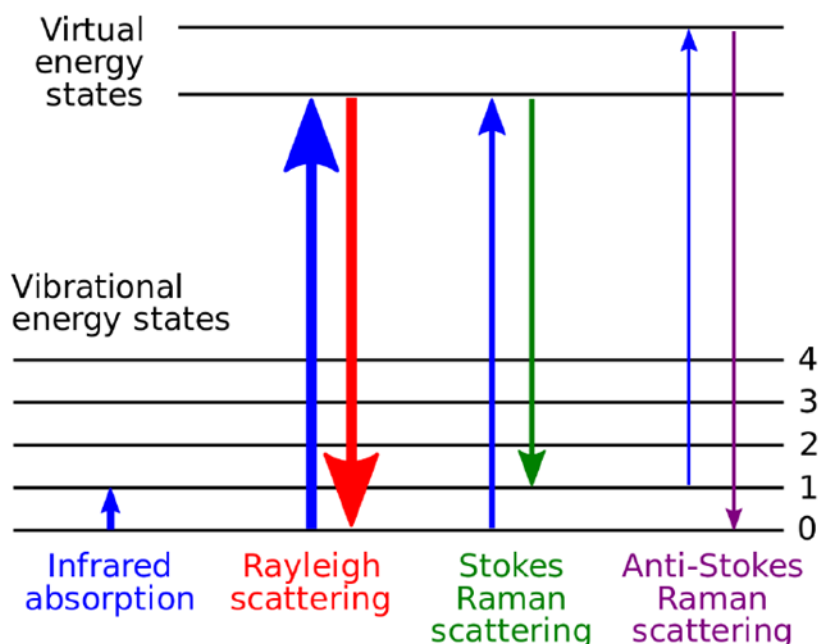
Η φασματοσκοπία *Raman* αποτελεί μία φασματοσκοπία που χρησιμοποιεί το φαινόμενο της σκέδασης. Συγκεκριμένα, στη φασματοσκοπία *Raman* χρησιμοποιείται μονοχρωματική δέσμη *laser* συγκεκριμένης συχνότητας. Η δέσμη *laser* καθώς έρχεται σε επαφή τα μόρια (αλληλεπίδραση φωτονίων με τα άτομα των μορίων) αλληλοεπιδρά

με αυτά, παραμορφώνοντας το νέφος των ηλεκτρονίων που βρίσκεται γύρω από τον πυρήνα. Συνέπεια αυτού είναι η εμφάνιση μίας νέας κατάστασης του μορίου που ονομάζεται εικονική και έχει μικρή διάρκεια 1fs ( $10^{-5}$ s) [11]. Η κατάσταση αυτή δεν έχει μεγάλο χρόνο ζωής καθώς είναι ιδιαίτερα ασταθής.

Στην περίπτωση ύπαρξης πολωσιμότητας, η οποία μεταβάλλεται με τη συχνότητα μιας δόνησης ( $\nu_{\text{δov}}$ ), τότε το ηλεκτρικό πεδίο του ηλεκτρομαγνητικού κύματος (ακτινοβολία συχνότητας  $\nu_0$ ) επηρεάζει την πολωσιμότητα του δείγματος. Αυτό οδηγεί σε μετακίνηση της ταλάντωση με διαφορά συχνότητας:  $\nu_0, \nu \pm \nu_{\text{δov}}$ . Αν το σκεδαζόμενο φωτόνιο προκύπτει από μετάβαση από την εικονική κατάσταση πίσω στη θεμελιώδη, τότε η σκέδαση αυτού του είδους ονομάζεται σκέδαση *Rayleigh*. Πρόκειται για ελαστική σκέδαση, καθώς η ενέργεια του σκεδαζόμενου φωτονίου παραμένει ίδια με αυτήν του προσπίπτοντος φωτονίου. Η σκέδαση *Rayleigh* είναι η πιο πιθανή μορφή σκέδασης. Σε αντίθεση, αν η ενέργεια της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας είναι διαφορετική από αυτήν της προσπίπτουσας, τότε η σκέδαση είναι ανελαστική. Σε αυτήν την περίπτωση, η σκέδαση ονομάζεται σκέδαση *Raman*. Παρά τη χαμηλή πιθανότητα εμφάνισης, (για κάθε  $10^6$  με  $10^8$  φωτόνια που προσπίπτουν, ένα σκεδάζεται κατά *Raman*) το φαινόμενο μπορεί να καταγραφεί ικανοποιητικά χάρη στην υψηλή ισχύ των σύγχρονων *laser* και την ευαισθησία των ψηφιακών αισθητήρων.

Παρακάτω εμφανίζεται το διάγραμμα για μία τυπική δόνηση. Είναι γνωστό πως στη θερμοκρασία περιβάλλοντος, η συντριπτική πλειοψηφία των μορίων βρίσκεται στο χαμηλότερο δονητικό επίπεδο (θεμελιώδης κατάσταση). Τη στιγμή της αλληλεπίδρασης της ύλης με το *laser*, εμφανίζονται καταστάσεις οι οποίες δεν είναι πραγματικές, και προκαλούνται από την πόλωση του ηλεκτρονιακού νέφους των μορίων. Αυτές οι καταστάσεις καθορίζονται από τη συχνότητα του *laser* [12]. Στην περίπτωση της *Rayleigh*, επειδή είναι ελαστική σκέδαση, δεν παρατηρείται μεταβολή στο ενεργειακό επίπεδο μετά το πέρας του φαινομένου. Στην περίπτωση όμως που εμφανίζεται σκέδαση *Raman*, τότε, επειδή πρόκειται για ανελαστική σκέδαση (σκέδαση *Stokes* και *anti-Stokes*), εμφανίζει πολύ μικρή πιθανότητα να συμβεί. Να τονιστεί ότι σε θερμοκρασία δωματίου η επικρατέστερη σκέδαση μεταξύ της *Stokes* και *anti-Stokes* είναι η πρώτη, καθώς είναι αποτέλεσμα της διέγερσης από τη βασική κατάσταση σε μία εικονική. Βέβαια, καθώς αυξάνεται η θερμοκρασία, και οι κορυφές *anti-Stokes* αυξάνονται, λόγω της αύξησης του πληθυσμού στην πρώτη διεγερμένη.

Πειραματικά επιλέγονται πάντα οι κορυφές *Stokes* λόγω της μεγαλύτερης πιθανότητας εμφάνισής τους [13].



**Εικόνα 3.8.** Διάγραμμα ενέργειας για την ελαστική σκέδαση *Rayleigh* και τις ανελαστικές σκεδάσεις *Stokes* και *anti-Stokes*. Επιπλέον, παρουσιάζεται και η απορρόφηση *IR* για σύγκριση.

### 3.3.1 Θεωρητικό Υπόβαθρο της Φασματοσκοπίας Raman

Η περιγραφή του φαινομένου *Raman* μπορεί να γίνει με δύο τρόπους. Ο ένας είναι ο φυσικός και ο άλλος είναι ο κβαντομηχανικός. Στο κεφάλαιο αυτό θα αναφερθούν και οι δύο τρόποι καθώς ο κβαντομηχανικός συνεισφέρει στην ολοκληρωμένη εικόνα του φαινομένου και στην πληρέστερη κατανόηση του.

Στην κλασική περιγραφή του φαινομένου ο διαχωρισμός των κυματοσυναρτήσεων μπορεί να επιτευχθεί με το διαχωρισμό της περιστροφικής και δονητικής συνεισφοράς, σύμφωνα με την προσέγγιση *Born-Oppenheimer*, και εφόσον πληρούνται οι προϋποθέσεις του *Placzek* [12, 14]. Οι προϋποθέσεις είναι οι εξής: Η βασική ηλεκτρονιακή κατάσταση του μορίου να μην είναι εκφυλισμένη, και η συχνότητα της ακτινοβολίας διέγερσης να είναι πολύ μεγαλύτερη από τις συχνότητες που προκύπτουν λόγω φαινομένου *Raman*. Δεν λαμβάνονται υπόψιν οι ηλεκτρονιακές κυματοσυναρτήσεις του συστήματος.



Όταν ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία υψηλής συχνότητας προσπίπτει σε ένα μόριο οδηγεί τα ηλεκτρόνια να κινηθούν σύμφωνα με την ηλεκτρική συνιστώσα της ακτινοβολίας. Η αλληλεπίδραση αυτή με τη σειρά της επάγει στο μόριο μία ηλεκτρική διπολική ροπή. Το μέτρο αυτής φαίνεται στην παρακάτω εξίσωση.

$$\mu_{ind} = \alpha E \quad (3.10)$$

Όπου  $\alpha$  είναι ο τανυστής της επαγόμενης διπολικής ροπής που εξαρτάται από την πόλωση των φωτονίων που προσπίπτουν στο μόριο και από την πολωσιμότητα του μορίου (μέτρο της «ελαστικότητας» του ηλεκτρονιακού νέφους).

Επιπλέον, σύμφωνα με την κλασική περιγραφή της ηλεκτρομαγνητικής θεωρίας, κάθε δίπολο που εμφανίζει μία ταλάντωση συγκεκριμένης συχνότητας, θα εκπέμπει και ακτινοβολία συχνότητας ίσης με αυτής της ταλάντωσης του. Συγκεκριμένα, αν ένα μόριο πάλλεται εξαιτίας αλλαγής στη διπολική του ροπή, θα εκπέμπει και ακτινοβολία της ίδιας συχνότητας  $\nu_0$  (σκέδαση *Rayleigh*). Αν το μόριο εμφανίζει και άλλες κινήσεις, όπως είναι δονήσεις του μορίου, τότε θα μεταβάλλονται και οι δυνάμεις έλξης τύπου *Coulomb* ανάμεσα στα ηλεκτρόνια σθένους και τους πυρήνες, με συχνότητα δόνησης ίση με  $\nu_k$ . Επομένως, η πολωσιμότητα θα μεταβάλλεται με συχνότητα  $\nu_k$  και η κανονική συντεταγμένη  $Q_k$  (πυρηνική μετατόπιση) θα δίνεται σύμφωνα με τον παρακάτω τύπο:

$$Q_k = A_k \cos(2\pi\nu_k t) \quad (3.11)$$

όπου  $A_k$  είναι το πλάτος της δόνησης, ενώ τα υπόλοιπα σύμβολα έχουν τη συνήθη σημασία τους.

Αν η ένταση της ακτινοβολίας που οφείλεται για τη διέγερση του μορίου μεταβάλλεται με συχνότητα  $\nu_0$  και η ένταση της ακτινοβολίας δεν είναι πολύ μεγάλη, τότε το  $\alpha$  δίνεται από την παρακάτω σχέση:

$$\alpha = \alpha_0 + \left( \frac{\partial \alpha}{\partial Q_k} \right) Q_k \quad (3.12)$$

όπου  $\alpha_0$  είναι ο τανυστής πολωσιμότητας στη θέση ισορροπίας (μια μη διαταραγμένη κατάσταση),  $(\partial \alpha / \partial Q_k)_0$  είναι ο ρυθμός μεταβολής της πολωσιμότητας  $\alpha$ .

Επίσης, για την ένταση της διεγείρουσας ακτινοβολίας ισχύει:

$$E = E_0 \cos(2\pi\nu_0 t) \quad (3.13)$$

Συνδυάζοντας τις τέσσερις τελευταίες εξισώσεις, λαμβάνεται η παρακάτω εξίσωση:

$$\mu_{ind} = a_0 E_0 \cos(2\pi\nu_0 t) + \frac{1}{2} \left( \frac{\vartheta a}{\vartheta Q_k} \right)_0 A_k E_0 [\cos 2\pi(\nu_0 - \nu_k) t + \cos 2\pi(\nu_0 + \nu_k) t] \quad (3.14)$$

Η συγκεκριμένη εξίσωση είναι η περιγραφή του φαινομένου *Raman* σύμφωνα με την κλασική περιγραφή του φαινομένου. Ο πρώτος όρος της εξίσωσης αναφέρεται στη σκέδαση *Rayleigh* καθώς περιγράφει τη σκέδαση φωτονίου συχνότητας ίσης με αυτή του προσπίπτοντος φωτονίου. Ο δεύτερος όρος με τη σειρά του περιγράφει σκέδαση τύπου *Raman* καθώς υπάρχει μία διαφορά ανάμεσα στη συχνότητα του σκεδαζόμενου φωτονίου σε σχέση με το προσπίπτον. Η μεταβολή της συχνότητας είναι ίση με  $\nu_0 \pm \nu_k$ . Οι παραδοχές της κλασικής θεωρίας εμφανίζουν κάποια θετικά αποτελέσματα, αφού καταφέρνουν να δείξουν ότι η σκέδαση *Raman* είναι ενεργή όταν υπάρξει μεταβολή της διπολικής ροπής  $\left( \frac{\vartheta a}{\vartheta Q_k} \right)_0 \neq 0$ . Από την άλλη, αποτυγχάνουν να προβλέψουν ότι οι περιοχές *anti-Stokes* θα εμφανίσουν χαμηλότερες σε ένταση κορυφές από αυτές των *Stokes*. Τέτοιου είδους αδυναμίες καταφέρνει να διορθώσει η κβαντομηχανική ερμηνεία του φαινομένου.

Στην κβαντομηχανική περιγραφή του φαινομένου, όταν γραμμικά πολωμένο φως συχνότητας  $\nu_0$  και έντασης  $I_0$  προσπίπτει σε ένα μόριο το οποίο βρίσκεται σε αρχική δονητική-ηλεκτρονιακή κατάσταση  $m$ , υπάρχει περίπτωση να το φέρει σε μία δονητική-ηλεκτρονιακή κατάσταση  $n$ . Στην περίπτωση αυτή, το φως που σκεδάζεται έχει συχνότητα  $\nu_0 - \nu_{mn}$  όπου  $\nu_{mn} = \nu_n - \nu_m$ . Η σκεδαζόμενη ακτινοβολία θα έχει ολική ένταση ίση με [12]:

$$I_{mn} = \frac{2^7 \pi^5}{3^2 c^4} I_0 (\nu_0 - \nu_{mn})^4 \sum_{J,K} |(a_{JK})_{mn}|^2 \quad (3.15)$$

Όπου  $c$  η ταχύτητα του φωτός στο κενό και  $(a_{JK})_{mn}$  η  $JK$  συνιστώσα του τανυστή πολωσιμότητας ( $J, K = x, y, z$ ) για τη μετάπτωση  $m \rightarrow n$ . Η ένταση της σκέδασης *Raman* έχει βρεθεί ότι είναι ανάλογη της δεύτερης δύναμης της μεταβολής της πολωσιμότητας κατά τη διάρκεια της μετάπτωσης. Επίσης, βρέθηκε ότι είναι και ανάλογη της τέταρτης δύναμης της συχνότητας της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας. Επιπλέον, η ηλεκτρική διπολική ροπή της μετάπτωσης  $e \rightarrow m$  κατά τη διεύθυνση  $K$  είναι:

$$M(K)_{em} = \langle m | \mu_K | e \rangle \quad (3.16)$$

Όπου  $\mu_K$  η συνιστώσα του τελεστή διπολικής ροπής στην  $K$  διεύθυνση.

Στην κβαντομηχανική περιγραφή του φαινομένου *Raman*, η πολωσιμότητα του μορίου εξαρτάται από τη συχνότητα της ακτινοβολίας διέγερσης που χρησιμοποιείται  $\nu_0$ . Η εξάρτηση εντοπίζεται στους παρανομαστές της εξίσωσης (3.17) ( $\nu_e - \nu_m - \nu_0$  και  $\nu_e - \nu_n + \nu_0$ ). Στην περίπτωση όμως που ισχύει  $\nu_0 \ll \nu_e$ , τότε η σκεδαζόμενη ακτινοβολία είναι ανεξάρτητη της πολωσιμότητας του μορίου και εξαρτημένη μόνο από την τελική και αρχική κατάσταση [14].

Υπάρχουν δύο περιπτώσεις εμφάνισης σκέδασης *Raman*, ανάλογα με το αν η διεγείρουσα ακτινοβολία πλησιάζει ή συμπίπτει με κάποια ηλεκτρονιακή μετάπτωση του μορίου, όπως φαίνεται και στην παρακάτω εξίσωση. Εξετάζοντας την πρώτη περίπτωση, δηλαδή όταν η συχνότητα της ακτινοβολίας βρίσκεται κοντά σε κάποια ηλεκτρονική μετάβαση, το φαινόμενο *Raman* θα λάβει χώρα ως *Pre-Resonance Raman*, λόγω υπερίσχυσης του πρώτου όρου της εξίσωσης παρακάτω. Στη δεύτερη περίπτωση, θα λάβει χώρα το φαινόμενο του *Resonance Raman*, δηλαδή θα υπερισχύσει η εξίσωση (3.17). Οι δύο αυτές εξισώσεις δείχνουν με έντονο τρόπο την εξάρτηση του φαινομένου από τη συχνότητα της διεγείρουσας ακτινοβολίας ( $a_{JK}$  εξαρτάται από τη συχνότητα  $\nu_0$ ). Συγκεκριμένα, φαίνεται η εξάρτηση της έντασης των γραμμών *Raman* ανάλογα με τη συχνότητα της ακτινοβολίας [15].

Σύμφωνα με τη θεωρία του *Placzek*, το στοιχείο  $JK$  της μήτρας του τανυστή της πολωσιμότητας για τη μετάπτωση  $m$  σε  $n$  δίνεται από τον παρακάτω τύπο [14].

$$(a_{JK})_{mn} = \int \Psi_n^* a_{JK} \Psi_m d\tau = \langle n | a_{JK} | m \rangle = \frac{1}{\hbar} \sum_e \left[ \frac{M(K)_{em} M(J)_{ne}}{\nu_e - \nu_m - \nu_0} + \frac{M(J)_{em} M(K)_{ne}}{\nu_e - \nu_n + \nu_0} \right] \quad (3.17)$$

Ο παρονομαστής ( $\nu_e - \nu_m - \nu_0$ ), ο οποίος εμφανίζεται τόσο στο φαινόμενο *Pre-Resonance Raman* και *Resonance Raman*, δεν απειρίζεται, εξαιτίας της εισαγωγής του όρου απόσβεσης  $\Gamma_e$  [16]:

$$(a_{JK})_{mn} = \frac{1}{\hbar} \sum_e \left[ \frac{M(K)_{em} M(J)_{ne}}{\nu_e - \nu_m - \nu_0 + i\Gamma_e} + \frac{M(J)_{em} M(K)_{ne}}{\nu_e - \nu_n + \nu_0 + i\Gamma_e} \right] \quad (3.18)$$

Η όρος απόσβεσης  $\Gamma_e$  αποτελεί ένα μέτρο του εύρους ζώνης (*bandwidth*) της ηλεκτρονιακής μετάπτωσης [17].

Η Εξίσωση 3.17, η οποία εκφράζει τη σχέση διασποράς, δεν διευκρινίζει τη φύση της αρχικής και τελικής κατάστασης του μορίου και δεν δίνει πληροφορία σχετικά με το ποιες δονήσεις αυξάνονται λόγω του φαινομένου του συντονισμού.

Η κβαντομηχανική ερμηνεία του φαινομένου *Raman* σύμφωνα με τον *Placzek* έχει σαν αποτέλεσμα τον παρακάτω τύπο όσον αφορά τη σχέση μεταξύ των εντάσεων των κορυφών *Stokes* και *anti-Stokes* [14]. Η σχέση αυτή, σε αντίθεση με την κλασική ερμηνεία του φαινομένου *Raman*, καταφέρνει να εξηγήσει τις πειραματικά παρατηρούμενες διαφορές των εντάσεων των *Stokes* και *anti-Stokes*

$$\frac{I_{aS}}{I_S} = \frac{(\tilde{\nu}_0 + \tilde{\nu}_\kappa)^4}{(\tilde{\nu}_0 - \tilde{\nu}_\kappa)^4} \exp\left(-\frac{hc\tilde{\nu}_\kappa}{k_B T}\right) \quad (3.19)$$

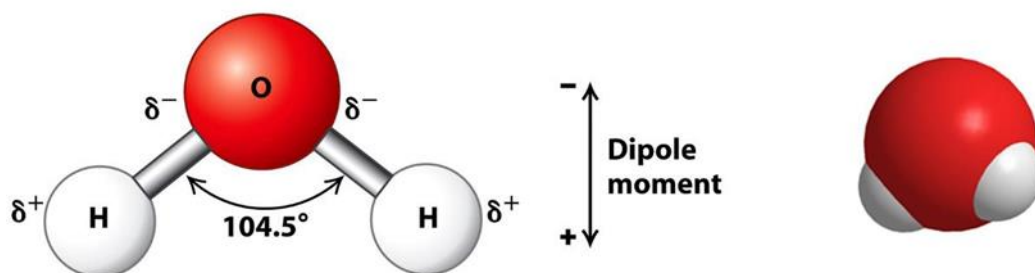
### 3.3.2 Κανόνες Επιλογής Raman

Για την κατανόηση των κανόνων επιλογής στη φασματοσκοπία *Raman*, δηλαδή ποιες δονήσεις είναι ενεργές κατά *Raman*, θα πρέπει πρώτα να έχουν κατανοηθεί οι αλλαγές που υφίσταται το μόριο καθώς αλληλοεπιδρά με την ακτινοβολία. Τότε, είναι εύκολα αντιληπτό ότι οι ενεργές δονήσεις κατά *Raman* θα είναι αυτές που μεταβάλουν την πολωσιμότητα του μορίου [18]. Τέτοιες δονήσεις είναι συνήθως οι συμμετρικές εφόσον προκαλούν τις μεγαλύτερες μεταβολές στην πολωσιμότητα του μορίου. Να σημειωθεί ότι οι κανόνες επιλογής της φασματοσκοπίας *Raman* είναι αντίθετες της φασματοσκοπίας *IR* (ασύμμετρες δονήσεις) [18]. Για αυτόν το λόγο, οι δύο αυτές τεχνικές έχουν χαρακτηριστεί συμπληρωματικές.

Όπως παρατηρήθηκε στη φασματοσκοπία *IR*, έτσι και στη φασματοσκοπία *Raman*, οι ελεύθερες κινήσεις των ατόμων μέσα στα μόρια είναι συγκεκριμένες (3N-5 και 3N-6). Όπως επίσης αναλύθηκε και σε προηγούμενο υποκεφάλαιο, αυτές οι κινήσεις σχετίζονται με τη μεταφορικές, περιστροφικές αλλά και δονητικές συνεισφορές. Στην περίπτωση ενός ομοπυρηνικού διατομικού μορίου, όπως είναι το μόριο του οξυγόνου, υπάρχει μία δονητική κίνηση η οποία μεταβάλλει την πολωσιμότητα του μορίου και αποδίδει μία κορυφή στο φάσμα *Raman*.

Γενικά τα μόρια περιγράφονται πολλές φορές με έναν σχετικό απλοϊκό τρόπο, που μπορεί να αποτελεί αρκετά βοηθητικός για πολλούς λόγους, αλλά υπολείπεται της πραγματικότητας του τι συμβαίνει με το ηλεκτρονικό νέφος. Δυστυχώς, η αναπαράσταση των ατόμων ως σφαίρες και οι δεσμοί μεταξύ τους ως ελατήρια δεν μπορούν να δώσουν την πλήρη εικόνα για το νέφος του ηλεκτρονίου. Το μοντέλο προβλέπει σωστά ωστόσο, ότι ισχυρότεροι δεσμοί δίνουν με τη σειρά τους υψηλότερη

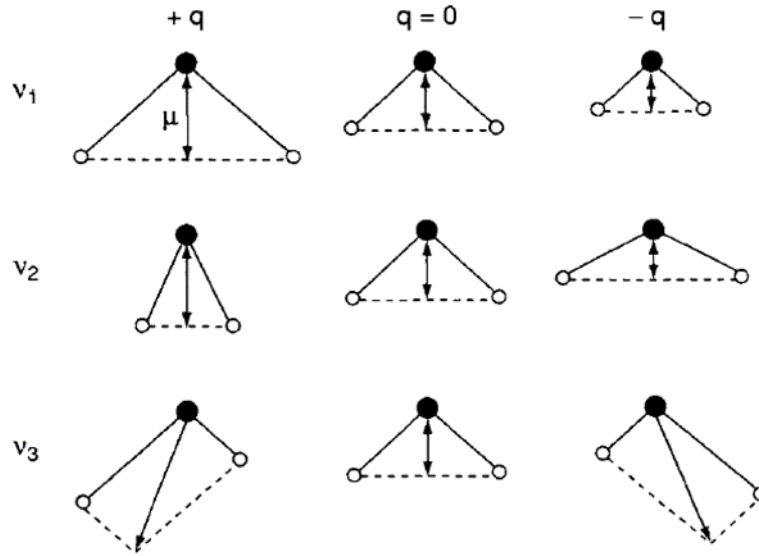
συχνότητα δόνησης [19]. Ένας άλλος τρόπος απεικόνισης των μορίων που τα αναπαριστά καλύτερα (ως προς το ηλεκτρονιακό τους νέφος) φαίνεται στο παρακάτω σχήμα. Όπως φαίνεται παρακάτω, οι δονήσεις τάσης στα τριατομικά μόρια εμφανίζουν μεγάλη μεταβολή στην πολωσιμότητα, άρα και υψηλά σήματα *Raman*. Αντιθέτως, οι δονήσεις κάμψης δεν εμφανίζουν υψηλές κορυφές στα φάσματα *Raman* καθώς η μεταβολή της πολωσιμότητας είναι πολύ μικρή.



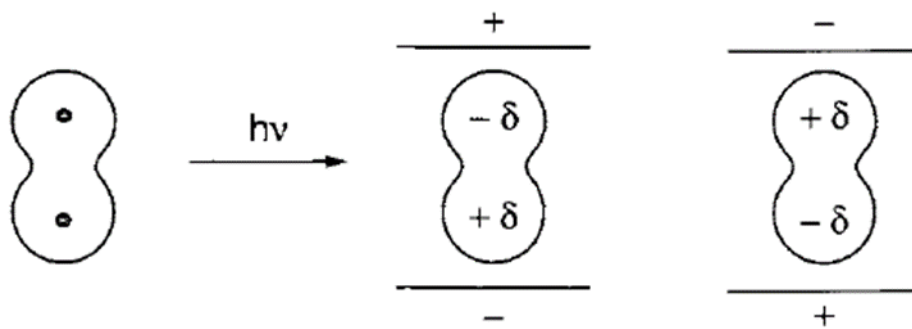
**Εικόνα 3.9.** Σχηματική αναπαράσταση του μορίου του νερού. Στο σχήμα έχουν προστεθεί τα φορτία των ατόμων για καλύτερη κατανόηση της μεταβολής της πολωσιμότητας του μορίου.

Η ανάλυση για το αν μόρια εμφανίζουν ενεργές δονήσεις κατά *Raman* σε μικρά μόρια είναι εύκολη, όπως φαίνεται και από τα παραδείγματα. Η δυσκολία αυξάνεται όμως για μεγαλύτερα και πολυπλοκότερα μόρια. Σε αυτές τις περιπτώσεις, χρησιμοποιούνται άλλα εργαλεία για να εντοπιστεί αν κάποιο μόριο εμφανίζει ενεργές δονήσεις *Raman*. Τέτοια εργαλεία είναι για παράδειγμα οι κβαντομηχανικοί υπολογισμοί [20].

Εμβαθύνοντας λίγο περισσότερο στην έκφραση “μία δόνηση είναι ενεργή κατά *Raman* αν αλλάζει η πολωσιμότητα της κατά τη δόνηση” θα πρέπει να μελετηθεί πως εκφράζεται η πολωσιμότητα. Όταν σε ένα μόριο εφαρμόζεται μία ακτινοβολία (*laser*), τότε το ηλεκτρικό πεδίο της ακτινοβολίας επηρεάζει τόσο τα ηλεκτρόνια του μορίου, όσο και τον πυρήνα των ατόμων του. Πιο απλά, τα ηλεκτρόνια έλκονται από το θετικό πόλο του πεδίου, ενώ οι πυρήνες από τον αρνητικό πόλο. Αυτή η συμπεριφορά οδηγεί και στην εμφάνιση της πολωσιμότητας που δίνεται από τη σχέση (3.10)



**Εικόνα 3.10.** Αλλαγή στη διπολική ροπή του ορίου του νερού κατά τη διάρκεια κανονικών δονήσεων



**Εικόνα 3.11.** Πόλωση ενός διατομικού μορίου ως αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης του με ακτινοβολία.

Η σχέση (3.10) στην πραγματικότητα είναι πολύ πιο περίπλοκη, καθώς πρέπει να ληφθούν υπόψιν τα διανύσματα της σχέσης στους τρεις άξονες. Επομένως, η σχέση γράφεται πιο σωστά ως εξής:

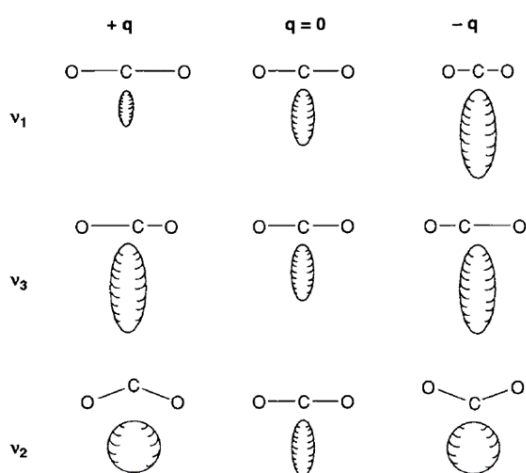
$$\begin{aligned}
 \mu_x &= a_{xx}E_x + a_{xy}E_y + a_{xz}E_z \\
 \mu_y &= a_{yx}E_x + a_{yy}E_y + a_{yz}E_z \\
 \mu_z &= a_{zx}E_x + a_{zy}E_y + a_{zz}E_z
 \end{aligned}
 \tag{3.20}$$

Σε μορφή μήτρας, αυτό γράφεται ως

$$\begin{bmatrix} \mu_x \\ \mu_y \\ \mu_z \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} a_{xx} & a_{xy} & a_{xz} \\ a_{yx} & a_{yy} & a_{yz} \\ a_{zx} & a_{zy} & a_{zz} \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} E_x \\ E_y \\ E_z \end{bmatrix} \quad (3.21)$$

Η μήτρα στο δεξί μέρος της εξίσωσης ονομάζεται τανυστής πολωσιμότητας. Στην περίπτωση της κανονικής σκέδασης *Raman*, ο τανυστής εμφανίζει συμμετρία με αποτέλεσμα:  $a_{xy} = a_{yz}$ ,  $a_{xz} = a_{zx}$  και  $a_{yz} = a_{zy}$ . Οπότε, σύμφωνα με την κβαντομηχανική, μία δόνηση θα είναι ενεργή αν ένα από τα στοιχεία του τανυστή της πολωσιμότητας αλλάζει κατά τη δόνηση.

Στην περίπτωση μικρών μορίων, η αλλαγή της πολωσιμότητας κατά τη διάρκεια των δονήσεων μπορεί να αναλυθεί με βάση τη δομή των μορίων. Για διατομικά μόρια, όπως το  $H_2$  ή γραμμικά μόρια όπως το  $CO_2$ , το ηλεκτρονιακό τους νέφος έχει ένα επίμηκες σχήμα, παρόμοιο με ένα καρπούζι με κυκλικές διατομές. Σε αυτά τα μόρια, τα ηλεκτρόνια παρουσιάζουν μεγαλύτερη πόλωση κατά μήκος του χημικού δεσμού, παρά στην κατεύθυνση κάθετη σε αυτόν. Απεικονίζοντας την πολωσιμότητα  $a_i$ , δηλαδή την πολωσιμότητα σε οποιονδήποτε άξονα, από το κέντρο βαρύτητας προς κάθε κατεύθυνση, καταλήγει σε μία τρισδιάστατη επιφάνεια. Η απεικόνιση  $1/\sqrt{a_i}$  ονομάζεται ελλειψοειδής πολωσιμότητα.



**Εικόνα 3.12.** Αλλαγή στην ελλειψοειδή πολωσιμότητα κατά την κανονική δόνηση του μορίου  $CO_2$

Όπως φαίνεται και στο σχήμα παραπάνω, οι δονήσεις που είναι ενεργές κατά *Raman* θα αλλάζουν και την ελλειψοειδή πολωσιμότητα. Στην κανονική δόνηση  $\nu_1$ ,

από την εικόνα φαίνεται η αλλαγή του μεγέθους της ελλειψοειδούς πολωσιμότητας, άρα η δόνηση θα είναι ενεργή κατά *Raman*. Στο παράδειγμα της δόνησης  $\nu_3$ , παρατηρείται ότι η ελλειψοειδής πολωσιμότητα δεν παρουσιάζει καμία μεταβολή, γεγονός που συνεπάγεται και μη ενεργή δόνηση κατά *Raman*. Αξίζει να αναφερθεί ότι οι δονήσεις που είναι ανενεργές στο *Raman* στην περίπτωση του  $CO_2$ , είναι ενεργές στο *IR*, και το αντίστροφο. Στην περίπτωση που ισχύει κάτι τέτοιο, τότε θεωρείται ότι ισχύει η αρχή του αμοιβαίου αποκλεισμού. Η αρχή αυτή ισχύει για κάθε μόριο που παρουσιάζει κέντρο συμμετρίας.

Τα παραδείγματα που αναφέρθηκαν παραπάνω είναι σχετικά απλά. Στην περίπτωση πιο περίπλοκων μορίων, που δεν είναι επιθυμητό να καταφύγουμε στη λύση των κβαντομηχανικών υπολογισμών, υπάρχει και η θεωρία ομάδων, η οποία επιτρέπει τον εντοπισμό των ενεργών δονήσεων κατά *Raman* ανάλογα τη συμμετρία των μορίων [19].

### 3.3.3 Τεχνικές Φασματοσκοπίας Raman

Στα προηγούμενα υποκεφάλαια μελετήθηκε το φαινόμενο *Raman*, που οφείλεται και πως επιτυγχάνεται, σε θεωρητικό επίπεδο. Στο παρόν κεφάλαιο θα εξεταστεί η γενική οργανολογία ενός οργάνου *Raman*, αλλά και οι διάφορες τεχνικές που υπάρχουν. Όπως είναι γνωστό, η φασματοσκοπία *Raman* χρησιμοποιεί τη σκεδαζόμενη ακτινοβολία με σκοπό να αντλήσει πληροφορίες σχετικά με τη συμμετρία, το ηλεκτρονιακό περιβάλλον και τους δεσμούς ενός μορίου. Με αυτόν τον τρόπο, επιτρέπεται η πλήρης κατανόηση ενός συστήματος, τόσο ποιοτικά, όσο και ποσοτικά [21].

Στην οργανολογία της φασματοσκοπία *Raman*, εμφανίζονται τρία ξεχωριστά μέρη: η πηγή διέγερσης, το φράγμα περίθλασης και ο ανιχνευτής. Επιπλέον, μπορεί να χρησιμοποιηθούν και άλλα οπτικά βοηθήματα (φίλτρα και κάτοπτρα) για την αύξηση του κλάσματος σήματος προς θόρυβο. Τα συγκεκριμένα οπτικά μπορούν να βοηθήσουν στη μείωση ή την αύξηση συγκεκριμένων κορυφών. Στην περίπτωση της πηγής διέγερσης, χρησιμοποιείται ένα *Laser*, αυστηρά μονοχρωματικής ακτινοβολίας. Τα *laser* αυτά συνήθως εκπέμπουν στην περιοχή του ορατού, αν και υπάρχουν *laser* τα οποία βρίσκονται στο εγγύς υπέρυθρο ή υπεριώδες. Στην πραγματικότητα οι



περιορισμοί στη χρήση του *laser* είναι δύο, ο φθορισμός και η απορρόφηση [19]. Αυτά τα δύο φαινόμενα εμποδίζουν ή καταστρέφουν αδύνατη τη λήψη φασμάτων *Raman*. Κάποιες πηγές *laser* είναι οι εξής: *laser* αργού (488.0 and 514.5 nm), *laser* κρυπτού (530.9 and 647.1 nm), *He:Ne* (632.8 nm), *Nd:YAG* (1064 nm 532 nm), *laser* διόδου (630 and 780 nm) και *Nd<sup>3+</sup>:YAG* (1064 nm *near-IR*). Να αναφερθεί ότι ανάμεσα από την πηγή *laser* και το δείγμα τοποθετούνται notch φίλτρα, με σκοπό την αποκοπή της σκέδασης *Rayleigh* από το φάσμα.

Στην περίπτωση του δειγματολήπτη (κυψελίδα), μπορεί να χρησιμοποιηθεί σχεδόν οτιδήποτε είναι διαπερατό στη συχνότητα εκπομπής του *laser*. Σε πολλές περιπτώσεις χρησιμοποιούνται διαπερατές κυψελίδες *NMR* ή και *UV-Vis* φασματοσκοπίας. Σε περίπτωση στερεών δειγμάτων, μία γυάλινη επιφάνεια είναι αρκετή για τη λήψη των φασμάτων.

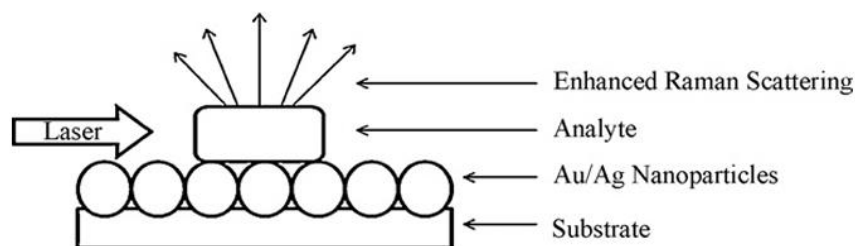
Μετά την αλληλεπίδραση της δέσμης *laser* με το δείγμα, η σκεδαζόμενη δέσμη περνάει στον ανιχνευτή (η συλλογή δέσμης γίνεται είτε σε 90° είτε σε 180° σε σχέση με την προσπίπτουσα δέσμη). Σε αυτό το σημείο η δέσμη εστιάζεται σε ένα φράγμα περίθλασης (*Diffraction grating*) και διαχωρίζεται ανάλογα με τη συχνότητά της. Πριν εισέλθει στο φράγμα περίθλασης διέρχεται από μία σχισμή, η οποία μπορεί να αυξομειωθεί ανάλογα την ποιότητα του σήματος. Στη συνέχεια, ανιχνεύεται από έναν ψυχόμενο *CCD* αισθητήρα με σκοπό την καταγραφή του σήματος. Οι αισθητήρες *CCD* προσφέρουν μεγάλη ευαισθησία και αυξάνουν το κλάσμα του σήματος προς θόρυβο, το οποίο αποτελεί σημαντικό ζήτημα για τη φασματοσκοπία *Raman* [22],

Διαφορές στα φίλτρα ή και σε διάφορα μέρη διαφορετικών διατάξεων *Raman* φυσικά και υπάρχουν. Βέβαια όλα τα παραπάνω μέρη εμφανίζονται με τον έναν ή τον άλλον τρόπο. Παρακάτω, θα παρουσιαστούν περιληπτικά κάποιες από τις τεχνικές *Raman* που χρησιμοποιούνται ευρέως.

Μια τεχνική, η οποία είναι γνωστή εδώ και αρκετές δεκαετίες είναι η φασματοσκοπία *SERS* (*Surface-enhanced Raman spectroscopy*). Σε αυτή τη τεχνική, τοποθετούνται μαζί με το δείγμα και κάποια νανοσωματίδια χρυσού ή αργυρού, τα οποία βοηθούν στην αύξηση του σήματος. Η μελέτη για την εξήγηση του φαινομένου οδήγησε σε δύο διαφορετικές απαντήσεις [23, 24]. Η πρώτη εστίασε στην επιφάνεια των νανοσωματιδίων, η οποία είναι τραχιά (ηλεκτρομαγνητική ενίσχυση). Η δεύτερη απάντηση έδωσε μεγαλύτερη σημασία στη «χημική» ενίσχυση του σήματος μέσω της

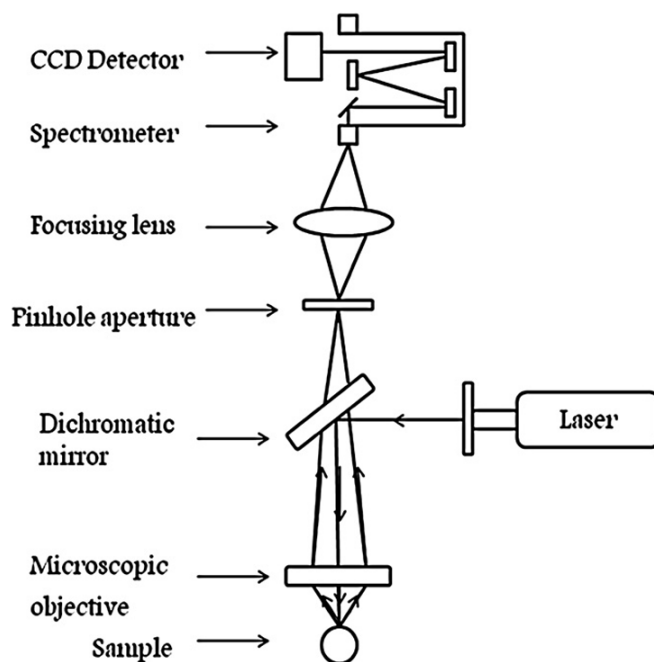
χημειοπροσρόφησης των μορίων προς μελέτη και των νανοσωματιδίων. Μεταξύ των δύο απαντήσεων, η πρώτη φαίνεται να συνεισφέρει περισσότερο στο φαινόμενο.

Πειραματικά δεδομένα έχουν δείξει ότι το μέγεθος των σωματιδίων επίσης παίζει ρόλο στην ενίσχυση του σήματος. Συγκεκριμένα, σωματίδια τα οποία έχουν παρόμοιο μέγεθος με το μήκος κύματος της προσπίπτουσας ακτινοβολίας οδηγούν σε μεγαλύτερη ενίσχυση της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας [25]. Αναλυτικότερα, σωματίδια χρυσού με μέγεθος από 50 έως 400nm έχουν δείξει ότι αποδίδουν εξαιρετικά σε αυτή την τεχνική. Παρακάτω εμφανίζεται μία τυπική πλάκα δειγματοληψίας.



**Εικόνα 3.13.** Πλάκα δείγματος στη φασματοσκοπία SERS.

Μια ακόμα τεχνική Raman που χρησιμοποιείται είναι το σύστημα ομοεστιακής απεικόνισης με σάρωση laser (*confocal scanning microscope*). Αυτού του είδους η φασματοσκοπία χρησιμοποιεί ένα φακό εστίασης μικροσκοπίου, ο οποίος φακός εστιάζει τη δέσμη laser πάνω στο δείγμα. Στη συνέχεια, η σκεδαζόμενη ακτινοβολία εστιάζεται σε μία οπή, η οποία λειτουργεί ως φίλτρο της δέσμης. Τέλος, η ακτινοβολία ανιχνεύεται από τον αισθητήρα CCD. Παρακάτω φαίνεται μία τυπική διάταξη *Confocal scanning microscope*.



**Εικόνα 3.14.** Τυπική διάταξη φασματοσκοπίας Raman ομοεστιακής απεικόνισης με σάρωση laser.

Η συγκεκριμένη τεχνική έχει συνδυαστεί επίσης με μία παρόμοια τεχνική *Confocal Scanning Laser Microscopy (CSLM)* προσφέροντας μια καινοτόμο μέθοδο για την ανάλυση και την κατανόηση κυρίως βιολογικών δειγμάτων (την αρχιτεκτονική της επιδερμίδας και την επίδραση φαρμακευτικών ουσιών σε αυτή) [26]. Εκτός των βιολογικών δειγμάτων, αυτού του είδους η τεχνική έχει δώσει πολύτιμα αποτελέσματα και όσον αφορά πολυμερικές μήτρες, φιλμ αλλά και στην επίδραση του χρόνου σε βαφές.

Υπάρχει και η *micro-Raman* τεχνική, η οποία εμφανίζει αρκετές ομοιότητες με την τεχνική *confocal raman microscopy*, με την εξής όμως σημαντική διαφορά. Η πρώτη τεχνική χρησιμοποιεί ομοεστιακή απεικόνιση επιτρέποντας την τρισδιάστατη ανάλυση του δείγματος. Στην περίπτωση του *micro-Raman* χρησιμοποιείται ένας οπτικός φακός μικροσκοπίου ο οποίος, να μεν επιτρέπει την εστίαση της δέσμης σε ένα σημείο, αλλά δεν επιτρέπει την τρισδιάστατη ανάλυση του δείγματος [27]. Μια ακόμα διαφορά εμφανίζεται και στον τρόπο διαχείρισης του σκεδαζόμενου φωτός, με την πρώτη μέθοδο να μην επιτρέπει τη μη εστιαζόμενη ακτινοβολία να φτάσει στον ανιχνευτή *CCD*, ενώ στη δεύτερη περίπτωση, η σκεδαζόμενη ακτινοβολία μαζεύεται από το σημείο της προσπίπτουσας ακτινοβολίας σε γωνία ίση με  $180^\circ$  (*back-scattering micro-Raman*) [28].

Μια ακόμα τεχνική, η οποία χρησιμοποιείται, είναι η *Coherent anti-Stokes Raman scattering* (CARS). Σε αυτού του είδους τη φασματοσκοπία χρησιμοποιούνται τρία *laser*. Το ένα λειτουργεί ως *pump laser* για τα άλλα δύο, επιτρέποντας με αυτόν τον τρόπο μεγαλύτερα σήματα και υψηλή ευαισθησία [27]. Η τεχνική χρησιμοποιείται με *laser* που εκπέμπουν κοντά στο υπέρυθρο για τη βελτιστοποίηση του κλάσματος σήματος προς θόρυβο. Η τεχνική έχει βρει πολύ μεγάλη εφαρμογή στη μελέτη βιολογικών ιστών.

Τέλος, άλλη μία χρήσιμη τεχνική είναι η *resonance Raman*. Σε αυτή την τεχνική το *laser* που χρησιμοποιείται έχει την ίδια συχνότητα με μία συχνότητα απορρόφησης του μορίου ή μίας συγκεκριμένης λειτουργικής ομάδας. Με συνέπεια ένα φωτόνιο να καταφέρνει τη διέγερση ενός ηλεκτρονίου σε μία υψηλότερη ηλεκτρονιακή κατάσταση αντί σε μία εικονική δονητική. Η διαδικασία αυτή αυξάνει το σήμα της σκέδασης *Raman* μέχρι και ένα εκατομμύριο φορές [27].

### Βιβλιογραφία Κεφαλαίου 3

- [1] S. Tsigoyias, C. Kouderis, A. Mylona-Kosmas, and A. G. Kalampounias, 'Intermolecular Hydrogen Bonding in Associated Fluids: The Case of Isopentyl Alcohol Dissolved in Carbon Tetrachloride', *Molecules*, vol. 28, no. 17, p. 6285, Aug. 2023, doi: 10.3390/molecules28176285.
- [2] T. Theophanides, Ed., *Infrared Spectroscopy - Materials Science, Engineering and Technology*. InTech, 2012. doi: 10.5772/2055.
- [3] B. H. Stuart, *Infrared spectroscopy: fundamentals and applications*. John Wiley & Sons, 2004.
- [4] G. Scholz and F. Scholz, 'First-order differential equations in chemistry', *ChemTexts*, vol. 1, no. 1, p. 1, Mar. 2015, doi: 10.1007/s40828-014-0001-x.
- [5] P. Atkins, J. De Paula, and R. Friedman, *Quanta, matter, and change: a molecular approach to physical chemistry*. Oxford University Press, USA, 2009.
- [6] H. W. Siesler, S. Kawata, H. M. Heise, and Y. Ozaki, *Near-infrared spectroscopy: principles, instruments, applications*. John Wiley & Sons, 2008.
- [7] B. Campanella, V. Palleschi, and S. Legnaioli, 'Introduction to vibrational spectroscopies', *ChemTexts*, vol. 7, no. 1, p. 5, Mar. 2021, doi: 10.1007/s40828-020-00129-4.
- [8] F. M. Mirabella, 'Internal Reflection Spectroscopy', *Appl. Spectrosc. Rev.*, vol. 21, no. 1–2, pp. 45–178, Mar. 1985, doi: 10.1080/05704928508060428.
- [9] P. R. Griffiths, 'Fourier Transform Infrared Spectrometry', *Science*, vol. 222, no. 4621, pp. 297–302, Oct. 1983, doi: 10.1126/science.6623077.
- [10] D. A. Skoog, F. J. Holler, and S. R. Crouch, *Instrumental analysis*, vol. 47. Brooks/Cole, Cengage Learning Belmont, 2007.
- [11] P. Larkin, *Infrared and Raman spectroscopy: principles and spectral interpretation*. Elsevier, 2017.
- [12] E. Smith and G. Dent, *Modern Raman Spectroscopy – A Practical Approach*, 1st ed. Wiley, 2004. doi: 10.1002/0470011831.

- [13] D. Tuschel, ‘Raman thermometry: Understanding the mathematics to better design Raman measurements’, *Spectroscopy*, vol. 34, no. 12, pp. 8–13, 2019.
- [14] D. A. Long, *Raman spectroscopy*. New York: McGraw-Hill, 1977.
- [15] T. Theophile, *Infrared spectroscopy: Materials science, engineering and technology*. BoD–Books on Demand, 2012.
- [16] A.-L. Elled, L.-E. Åmand, and D. Eskilsson, ‘Fate of Zinc during Combustion of Demolition Wood in a Fluidized Bed Boiler’, *Energy Fuels*, vol. 22, no. 3, pp. 1519–1526, May 2008, doi: 10.1021/ef700234c.
- [17] P. W. Atkins and J. De Paula, *Elements of physical chemistry*, 5th ed. Oxford ; New York: Oxford University Press, 2009.
- [18] S. P. Parker, ‘McGraw-Hill encyclopedia of physics’, Jan. 1983, [Online]. Available: <https://www.osti.gov/biblio/6240647>
- [19] J. R. Ferraro, *Introductory raman spectroscopy*. Elsevier, 2003.
- [20] N. Raimbault, A. Grisafi, M. Ceriotti, and M. Rossi, ‘Using Gaussian process regression to simulate the vibrational Raman spectra of molecular crystals’, *New J. Phys.*, vol. 21, no. 10, p. 105001, Oct. 2019, doi: 10.1088/1367-2630/ab4509.
- [21] H. H. Willard, L. L. Merritt Jr, J. A. Dean, and F. A. Settle Jr, ‘Instrumental methods of analysis, 7th edition’, Jan. 1988, [Online]. Available: <https://www.osti.gov/biblio/5209599>
- [22] R. L. McCreery, *Raman spectroscopy for chemical analysis*. John Wiley & Sons, 2005.
- [23] D. L. Jeanmaire and R. P. Van Duyne, ‘Surface raman spectroelectrochemistry’, *J. Electroanal. Chem. Interfacial Electrochem.*, vol. 84, no. 1, pp. 1–20, Nov. 1977, doi: 10.1016/S0022-0728(77)80224-6.
- [24] M. G. Albrecht and J. A. Creighton, ‘Anomalously intense Raman spectra of pyridine at a silver electrode’, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 99, no. 15, pp. 5215–5217, Jun. 1977, doi: 10.1021/ja00457a071.
- [25] M. Micic, N. Klymyshyn, Y. D. Suh, and H. P. Lu, ‘Finite Element Method Simulation of the Field Distribution for AFM Tip-Enhanced Surface-Enhanced

Raman Scanning Microscopy’, *J. Phys. Chem. B*, vol. 107, no. 7, pp. 1574–1584, Feb. 2003, doi: 10.1021/jp022060s.

[26] P. J. Caspers, G. W. Lucassen, and G. J. Puppels, ‘Combined in vivo confocal Raman spectroscopy and confocal microscopy of human skin’, *Biophys. J.*, vol. 85, no. 1, pp. 572–580, 2003.

[27] R. S. Das and Y. K. Agrawal, ‘Raman spectroscopy: Recent advancements, techniques and applications’, *Vib. Spectrosc.*, vol. 57, no. 2, pp. 163–176, Nov. 2011, doi: 10.1016/j.vibspec.2011.08.003.

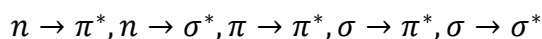
[28] I. D. Wolf, ‘Micro-Raman spectroscopy to study local mechanical stress in silicon integrated circuits’, *Semicond. Sci. Technol.*, vol. 11, no. 2, pp. 139–154, Feb. 1996, doi: 10.1088/0268-1242/11/2/001.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑ ΥΠΕΡΙΩΔΟΥΣ-ΟΡΑΤΟΥ (UV-VIS)

### 4.1 Η Φύση των Ηλεκτρονιακών Μεταβάσεων

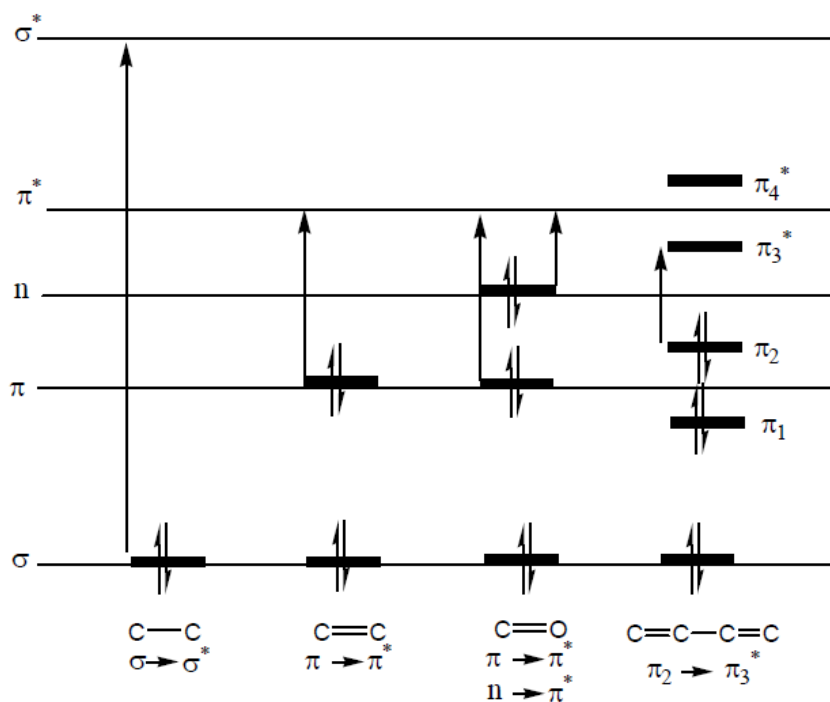
Η συνολική ενέργεια ενός μορίου είναι το άθροισμα της ηλεκτρονιακής, δονητικής και της περιστροφικής ενέργειας. Ενέργειες που αποδίδονται στην υπεριώδη περιοχή προκαλούν μεταβολή στην ηλεκτρονιακή ενέργεια ενός μορίου. Ουσιαστικά, καθώς ακτινοβολία της υπεριώδους περιοχής απορροφάται από ένα μόριο, κάποιο από τα ηλεκτρόνια του μεταβαίνει από ένα κατειλημμένο τροχιακό σε ένα μη κατειλημμένο. Για τα περισσότερα μόρια, τα ηλεκτρόνια με τη χαμηλότερη ενέργεια είναι αυτά των  $\sigma$  τροχιακών. Τα  $\pi$  τροχιακά είναι τροχιακά υψηλότερης ενέργειας σε σχέση με τα  $\sigma$  τροχιακά. Τα αντιδεσμικά  $\sigma^*$  τροχιακά βρίσκονται ακόμα υψηλότερα και από τα  $\sigma$  αλλά και από τα  $\pi$ .

Οι αλειφατικοί υδρογονάνθρακες (αλκάνια) έχουν επιτρεπτές μεταβάσεις μόνο από  $\sigma$  σε  $\sigma^*$  τροχιακά. Να σημειωθεί βέβαια ότι ανάλογα των λειτουργικών ομάδων που μπορεί να έχει ένα οργανικό μόριο, αλλάζουν και οι ηλεκτρονιακές μεταβάσεις τις οποίες μπορεί να κάνει [1]. Συγκεκριμένα κάποιες μεταβάσεις είναι οι εξής:



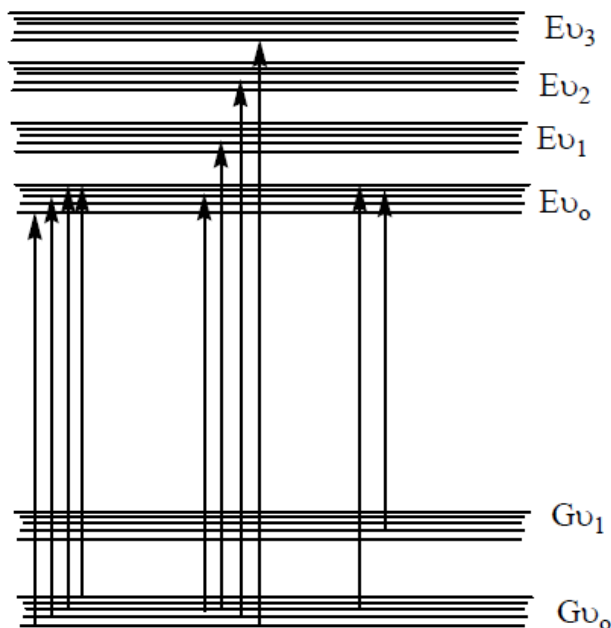
Είναι γνωστό ότι όλες οι ηλεκτρονιακές μεταβάσεις χρειάζονται συγκεκριμένο ποσό ενέργειας για να πραγματοποιηθούν καθώς είναι κβαντισμένες. Επομένως, ένα φάσμα απορρόφησης στην περιοχή του υπεριώδους θα αποτελείται μόνο από συγκεκριμένες μπάντες απορρόφησης, όπου κάθε μπάντα θα αντιπροσωπεύει και μία συγκεκριμένη μετάβαση [2].





**Εικόνα 4.1.** Τυπικές ηλεκτρονιακές μεταβάσεις ηλεκτρονίων σε οργανικά μόρια.

Στην περίπτωση που οι πυρήνες των ατόμων που αποτελούν το μόριο βρίσκονται ακίνητοι, τότε η απορρόφηση θα είναι αρκετά οξεία. Στην πραγματικότητα όμως κάτι τέτοιο δεν συμβαίνει, καθώς οι πυρήνες κινούνται αλλά και κάθε μόριο που απορρόφα δεν ξεκινάει το ηλεκτρόνιο από την ίδια ενεργειακή «θέση». Τι σημαίνει αυτό; Το ηλεκτρόνιο βρίσκεται σε κάποιο τροχιακό. Κάθε τροχιακό και κάθε ηλεκτρόνιο έχει κάποιες δονητικές και περιστροφικές στάθμες οι οποίες μπορούν να αλλάξουν την ενέργεια της ηλεκτρονιακής μετάβασης, όπως φαίνεται και στο παρακάτω σχήμα. Αυτές οι μικρές ενεργειακές διαφορές διευρύνουν τις κορυφές απορρόφησης σε ένα φάσμα. Μία συνθήκη που λαμβάνεται όσον αφορά στις απορροφήσεις στο υπεριώδες και ορατό φάσμα είναι ότι μόνο ένα ηλεκτρόνιο μεταβαίνει από ένα δεσμικό ή μη δεσμικό τροχιακό σε ένα αντιδεσμικό. Ενώ τα υπόλοιπα ηλεκτρόνια δεν επηρεάζονται από αυτή τη μεταβολή. Αποτέλεσμα αυτού είναι ότι η διάρκεια ζωής της διεγερμένης κατάστασης να βρίσκεται στην τάξη των femto second ( $10^{-15}$  s). Επιπλέον, κατά την απορρόφηση, τα άτομα του μορίου δεν μετακινούνται (αρχή *Franck-Condon*) [3].



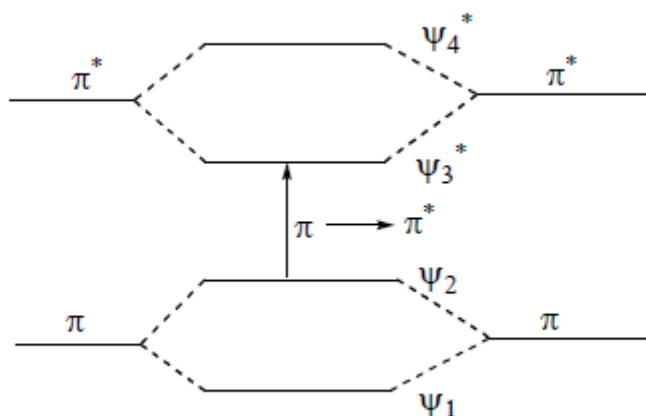
**Εικόνα 4.2.** Ενεργειακό διάγραμμα ηλεκτρονιακών μεταβάσεων με διαφορετικές δονητικές και περιστροφικές στάθμες.

Σημειώνεται ότι η πιο πιθανή μετάβαση σε ένα μόριο είναι αυτή μεταξύ του υψηλότερα ενεργειακά κατειλημμένου τροχιακού (*HOMO*) και του χαμηλότερα ενεργειακά μη κατειλημμένου τροχιακού (*LUMO*). Βέβαια δεν σημαίνει ότι άλλες μεταβάσεις δεν μπορούν να πραγματοποιηθούν.

Τα αλκάνια μπορούν να έχουν μεταπτώσεις από  $\sigma$  σε  $\sigma^*$ . Αυτές οι μεταβάσεις είναι ιδιαίτερα υψηλές ενεργειακά και για αυτό απαιτούν ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία μήκους κύματος μικρότερου των 150 nm. Επομένως, αυτές οι απορροφήσεις βρίσκονται εκτός των ορίων της υπεριώδους-ορατής φασματοσκοπίας (200-1000 nm). Παρατίθενται ως παράδειγμα οι απορροφήσεις του μεθανίου και του αιθανίου, που βρίσκονται στα 122 και 155 nm αντίστοιχα. Στα αλκένια από την άλλη μπορεί να υπάρχουν και μεταβάσεις από  $\pi$  σε  $\pi^*$  που χρειάζονται μικρότερη ενέργεια. Συνήθως εμφανίζουν απορροφήσεις της τάξης των 170 με 190 nm [4].

Στις κορεσμένες αλειφατικές κετόνες, η μικρότερη ενεργειακή μετάπτωση αφορά στη μετάπτωση του μη δεσμικού ηλεκτρονίου στο αντιδεσμικό τροχιακό  $\pi^*$ . Αυτή η μετάπτωση είναι χαμηλής έντασης, καθώς συμμετρικά είναι απαγορευμένη [4]. Στο φάσμα εντοπίζεται περίπου στα 280 nm. Βέβαια, στις κετόνες υπάρχουν και άλλες δύο μεταπτώσεις που εμφανίζονται. Η μία αφορά  $n$  σε  $\pi^*$  και η άλλη από  $\pi$  σε  $\pi^*$ . Η δεύτερη αποτελεί και την πιο ισχυρή απορρόφηση.

Τα συζυγή διένια, και γενικώς οι ενώσεις που παρουσιάζουν συζυγιακά φαινόμενα, εμφανίζουν απορροφήσεις σε σχετικά μεγάλα μήκη κύματος. Οι απορροφήσεις αυτές οφείλονται στις ηλεκτρονιακές μεταβάσεις από  $\pi$ ,  $\pi_2$  στα  $\pi_3^*$  και  $\pi_4^*$ . Αυτές οι απορροφήσεις εμφανίζονται σε υψηλότερα μήκη κύματος φτάνοντας και στο ορατό φάσμα [5].



Εικόνα 4.3. Ηλεκτρονιακή μετάβαση ενός συστήματος συζυγιακού συστήματος ( $\pi$  σε  $\pi^*$ ).

## 4.2 Αρχές της Φασματοσκοπίας UV-Vis

### 4.2.1 Θεωρητικό Υπόβαθρο της Φασματοσκοπίας UV-Vis

Σε προηγούμενα κεφάλαια αναπτύχθηκε πως όταν η ακτινοβολία αλληλοεπιδρά με την ύλη, τότε μπορεί να εμφανιστεί ανάκλαση, διάθλαση, φθορισμός, φωσφορισμός, απορρόφηση και διάσπαση δεσμών στην ύλη. Στην ουσία όταν μετράμε ένα φάσμα UV-Vis μας ενδιαφέρει μόνο το κομμάτι της απορρόφησης του φωτός από την ύλη. Όπως είπαμε και παραπάνω, ένα μόριο έχει συγκεκριμένες κινήσεις που μπορεί να εκτελέσει, άρα έχει και συγκεκριμένα δυναμικά ενέργειας. Το άθροισμα αυτών θα αποτελεί την ολική ενέργεια του μορίου [6].

$$E_{total} = E_{ηλεκτρονιακή} + E_{δονητική} + E_{περιστροφική} \quad (4.1)$$

Όπως είναι γνωστό και από την κβαντομηχανική, η ενέργεια κάθε κατάστασης του μορίου δεν είναι συνεχής, αλλά κβαντισμένη. Επιπλέον, η ενέργεια για κάθε συνεισφορά στην ολική ενέργεια του μορίου είναι διαφορετική.

$$E_{\text{ηλεκτρονιακή}} > E_{\text{δονητική}} > E_{\text{περιστροφική}} \quad (4.2)$$

Η φασματοσκοπία UV-Vis δίνει πληροφορίες για τις ηλεκτρονιακές μεταπτώσεις ενός μορίου για την παραγωγή ενός φάσματος. Αυτό αποτελεί και μία από τις αρχές της φασματοσκοπίας υπεριώδους-ορατού. Αναλυτικότερα, το δείγμα υπόκεινται σε όλα τα μήκη κύματος ακτινοβολίας με σκοπό την εύρεση αυτών των ηλεκτρονιακών μεταβάσεων. Ακόμα μία αρχή, όμως, που έχει πολύ μεγάλη αξία για τη φασματοσκοπία αυτή, είναι και ο νόμος *Lambert-Beer*.

Όσο μεγαλύτερος είναι ο αριθμός των μορίων που απορροφούν σε ένα συγκεκριμένο μήκος κύματος, τόσο μεγαλύτερη θα είναι και η απορρόφηση του φωτός άρα και η μπάντα που εμφανίζεται στο φάσμα. Αυτό ισχύει και αντίστροφα. Στην πραγματικότητα αυτός είναι ο νόμος *Lambert-Beer*, η συσχέτιση δηλαδή της έντασης της απορροφούμενης ακτινοβολίας με τη συγκέντρωση [7]. Να σημειωθεί ότι ο νόμος *Lambert-Beer* έχει και περιορισμούς, οι οποίοι είναι αποτέλεσμα της γραμμικότητας της απορρόφησης ως προς τη συγκέντρωση.

$$\log(I_0/I) = \varepsilon Cl \quad (4.3)$$

Όπου  $I_0$  είναι η ένταση της προσπίπτουσας ακτινοβολίας,  $I$  είναι η ένταση της ακτινοβολίας μετά την απορρόφηση από το δείγμα,  $\varepsilon$  είναι ο συντελεστής απορρόφησης,  $C$  η συγκέντρωση και  $l$  η οπτική διαδρομή. Αυτοί οι δύο κανόνες είναι και η αρχή της φασματοσκοπίας υπεριώδους ορατού.

#### 4.2.2 Δομή Μορίου και Απορρόφηση

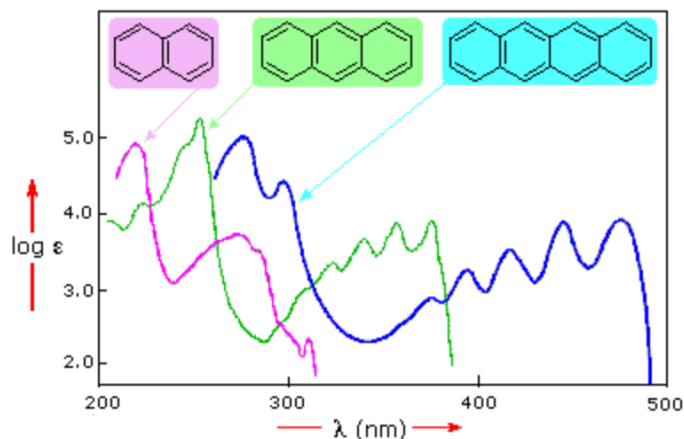
Η δομή ενός μορίου επηρεάζει με συγκεκριμένους τρόπους την απορρόφηση της ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας από το ίδιο. Οι ηλεκτρονιακές μεταβάσεις που συνήθως παράγουν κάποια απορρόφηση στην περιοχή του ορατού και του υπεριώδους είναι συγκεκριμένες, από  $\pi$  σε  $\pi^*$  και από  $n$  σε  $\pi^*$ . Η πρώτη συμβαίνει μόνο όταν υπάρχει κάποιος διπλός δεσμός, ενώ η δεύτερη μπορεί να συμβεί στην περίπτωση που υπάρχει κάποιο ετεροάτομο (οξυγόνο, άζωτο κτλ). Οι λειτουργικές ομάδες που εμφανίζουν απορροφήσεις εντός του UV-Vis ονομάζονται χρωμοφόρα. Να τονισθεί ότι τα χρωμοφόρα μπορούν να οδηγήσουν σε βαθυχρωμία (red shift), υψιχρωμία (blue shift) υπερχρωμία (υψηλότερες απορροφήσεις) και υποχρωμία (μικρότερες

απορροφήσεις) [8]. Επιπλέον, υπάρχουν και οι αυξοχρωμικές ομάδες, οι οποίες μπορεί να μην απορροφούν οι ίδιες, αλλά αυξάνουν την απορρόφηση των χρωμοφώρων (υδροξύλιο, μεθύλιο, αλογόνο, αμίνη κ.α). Παρακάτω, δίνονται κάποιες απορροφήσεις χρωμοφώρων [9].

**Πίνακας 4.1.** Παραδείγματα χρωμοφώρων με τη μέγιστη απορρόφηση.

Χρωμοφόρο	Ηλεκτρονιακή μετάβαση	Μήκος κύματος
C=C	$\pi \rightarrow \pi^*$	171
C≡C	$\pi \rightarrow \pi^*$	180
C=O	$n \rightarrow \pi^*$	290
	$\pi \rightarrow \pi^*$	180
N=O	$n \rightarrow \pi^*$	275
	$\pi \rightarrow \pi^*$	200
C-X	$n \rightarrow \sigma^*$	205
X=I	$n \rightarrow \sigma^*$	255

Μια ακόμα περίπτωση που η δομή επηρεάζει το μέγιστο της απορρόφησης αποτελεί η ύπαρξη συζυγιακού φαινομένου, αλλά και η έκταση του. Ουσιαστικά, η ύπαρξη ενός διπλού δεσμού επηρεάζει την ενεργειακή διαφορά (μείωση του ενεργειακού χάσματος) ανάμεσα στο *HOMO* και *LUMO* τροχιακά. Η αύξηση ενός συζυγιακού συστήματος οδηγεί πάντα σε βαθυχρωμία. Τα φάσματα *UV-Vis* πολλές φορές χρησιμοποιούνται για να επιβεβαιωθεί η ύπαρξη συζυγιακού συστήματος. Στο παρακάτω σχήμα φαίνεται ένα τυπικό παράδειγμα αυτής της συμπεριφοράς.



**Εικόνα 4.4.** Επίδραση της έκτασης του συζυγιακού φαινομένου στη μέγιστη απορρόφηση. Από την εικόνα φαίνεται η αύξηση του μήκους κύματος μέγιστης απορρόφησης καθώς αυξάνεται η έκταση της συζυγίας.

### 4.2.3 Επίδραση του Διαλύτη

Οι διαλύτες ως γνωστόν, χωρίζονται σε πολικούς και μη πολικούς. Οι μη πολικοί διαλύτες, στην περίπτωση της UV-Vis φασματοσκοπίας, δεν εμφανίζουν κάποια επίδραση στο μήκος κύματος απορρόφησης της ένωσης προς μελέτη. Αυτό οφείλεται στη μη έντονη αλληλεπίδραση του διαλύτη, είτε στη βασική κατάσταση, είτε στη διεγερμένη. Αυτό δεν ισχύει, όμως, στην περίπτωση των πολικών διαλυτών (νερό, αλκοόλες κτλ.), οι οποίοι μπορεί να σταθεροποιούν ή αποσταθεροποιούν τη βασική ή τη διεγερμένη κατάσταση. Σε αυτές τις περιπτώσεις, οι διαλύτες μπορεί να αλλάζουν αρκετά το φάσμα των ενώσεων προς μελέτη. Η επιρροή βέβαια μπορεί να είναι είτε βαθυχρωμική, είτε υψιχρωμική [10].

Στην περίπτωση της ηλεκτρονιακής μετάβασης από  $\pi$  σε  $\pi^*$ , η ένωση στη διεγερμένη κατάσταση είναι πιο πολική από ότι στη βασική κατάσταση. Αυτό συνεπάγεται την ανάπτυξη αλληλεπιδράσεων διπόλου-διπόλου μεταξύ του διεγερμένου μορίου και του διαλύτη, σταθεροποιώντας με αυτόν τον τρόπο τη διεγερμένη κατάσταση. Η ενέργεια μετάπτωσης εξαιτίας αυτής της αλληλεπίδρασης μειώνεται, που έχει ως αποτέλεσμα βαθυχρωμική μεταβολή των 10 με 20 nm.

Στην περίπτωση της ηλεκτρονιακής μετάβασης από  $n$  σε  $\pi^*$ , οι δεσμοί υδρογόνου που σχηματίζονται με το μόριο στη βασική κατάσταση και το διαλύτη είναι

πιο ισχυροί σε σχέση με αυτούς που αναπτύσσονται με το μόριο στη διεγερμένη κατάσταση. Δηλαδή παρουσιάζεται μία υψιχρωμική μετακίνηση [10].

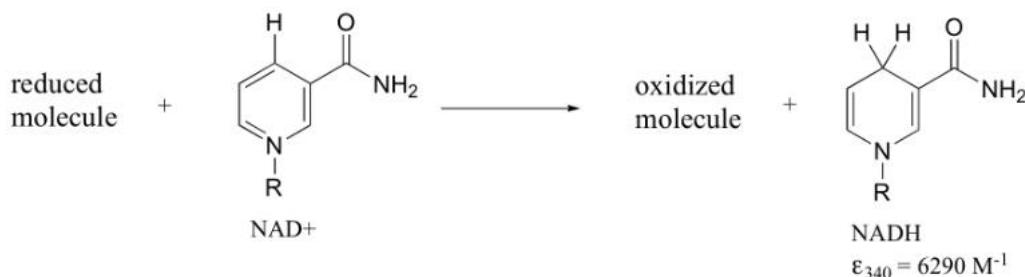
### 4.3 Αντιδράσεις που Μελετώνται με τη Βοήθεια της UV-Vis Φασματοσκοπίας

Η φασματοσκοπία *UV-Vis* έχει χρησιμοποιηθεί κυρίως για την εύρεση της συγκέντρωσης κάποιας μελετώμενης ουσίας στο διάλυμα. Η μελέτη της μεταβολής της συγκέντρωσης πρακτικά επιτρέπει και την κινητική μελέτη αντιδράσεων, μία πολύ σημαντική ικανότητα της φασματοσκοπίας *UV-Vis* [11]. Όπως στη πλειονότητα των φασματοσκοπιών, η ένωση που μελετάται θα πρέπει να εμφανίζει τουλάχιστον μία απορρόφηση στην περιοχή του υπεριώδους ορατού. Έχοντας ως αρχή αυτό, το προϊόν που σχηματίζεται από την αντίδραση που μελετάμε θα πρέπει, είτε να μην απορροφά καθόλου στην υπεριώδη-ορατή περιοχή, είτε να απορροφά σε διαφορετικό μήκος κύματος από το αντιδρόν.

Οι αντιδράσεις συμπλοκοποίησης μετάλλων παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον, καθώς τα μέταλλα από μόνα τους εμφανίζουν μεταπτώσεις στην περιοχή του ορατού. Σε συνδυασμό με κάποιο χρωμοφόρο υποκαταστάτη, μπορεί να βρεθεί η σταθερά συμπλοκοποίησης από τη διαφορά στην ένταση απορρόφησης του χρωμοφόρου, πριν και μετά τη συμπλοκοποίηση. Επιπλέον, σε αντιδράσεις σχηματισμού οργανικών ενώσεων που φέρουν κάποιο χρωμοφόρο. Σε αυτήν την περίπτωση, θα υπάρχει η δημιουργία κάποιας κορυφής που μπορεί πάλι να οδηγήσει στην εύρεση της σταθεράς ισορροπίας.

Μεγάλη χρήση έχει βρει και σε βιολογικά μόρια, όπως είναι το *DNA* και *RNA*, καθώς εμφανίζουν συγκεκριμένες μπάντες απορρόφησης. Λόγω ότι ο συντελεστής απορρόφησης του δίκλωνου μορίου *DNA* είναι ελαφρώς χαμηλότερος από αυτόν του μονόκλωνου *DNA*, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η φασματοσκοπία υπεριώδους για τη μελέτη της διάσπασης της διπλή αλυσίδα του *DNA*. Καθώς προχωρά η αντίδραση, η τιμή απορρόφησης για το δείγμα αυξάνεται, φτάνοντας τελικά σε ένα πλατώ όταν όλο το δίκλωνο *DNA* διασπαστεί. Το μέσο σημείο αυτής της διαδικασίας, που ονομάζεται «θερμοκρασία τήξης», παρέχει μια καλή ένδειξη για το πόσο ισχυρή αλληλεπίδραση

εμφανίζουν οι δύο κλώνοι μεταξύ τους. Επίσης ένα ακόμα παράδειγμα αντιδράσεων με βιολογικό χαρακτήρα είναι η παρακάτω αντίδραση:



**Εικόνα 4.5.** Αντίδραση οξείδωσης του *NAD*. Από την αντίδραση αυτή εμφανίζεται μία παραπάνω απορρόφηση στα 340 nm.

Πρόκειται για την οξείδωση του *NAD*. Και οι δύο μορφές του μορίου εμφανίζουν μία απορρόφηση στα 260 nm, αλλά μόνο η οξειδωμένη μορφή του μορίου εμφανίζει απορρόφηση και στα 340 nm. Μελετώντας, επομένως, αυτή την απορρόφηση μπορεί κάποιος να βγάλει συμπεράσματα για διάφορες κινητικές και θερμοδυναμικές παραμέτρους [12].

Συμπερασματικά, η φασματοσκοπία υπεριώδους είναι αρκετά χρήσιμη όταν στην αντίδραση που μελετάται υπάρχουν αλλαγές που, είτε θα επιφέρουν αλλαγή στο συντελεστή απορρόφησης, είτε θα δημιουργηθεί ένα νέο χρωμοφόρο (μπορεί να υπάρξει και καταστροφή χρωμοφόρου), δηλαδή, όταν υπάρχουν αλλαγές στη δομή του μορίου. Να σημειωθεί, βέβαια, ότι η φασματοσκοπία *UV-Vis* επιτρέπει και το χαρακτηρισμό και ταυτοποίηση ενώσεων που είναι σημαντικό πλεονέκτημα.



## Βιβλιογραφία Κεφαλαίου 4

- [1] M. S. H. Akash and K. Rehman, ‘Ultraviolet-Visible (UV-VIS) Spectroscopy’, in *Essentials of Pharmaceutical Analysis*, Singapore: Springer Nature Singapore, 2020, pp. 29–56. doi: 10.1007/978-981-15-1547-7\_3.
- [2] S. Kumar, ‘Spectroscopy of organic compounds’, *Cosm. Rays*, vol. 10, no. 4, 2006.
- [3] H. Förster, ‘UV/vis spectroscopy’, *Charact. --*, pp. 337–426, 2004.
- [4] E. Pretsch, P. Bühlmann, C. Affolter, E. Pretsch, P. Bühlmann, and C. Affolter, *Structure determination of organic compounds*. Springer, 2000.
- [5] R. B. Woodward, ‘Structure and Absorption Spectra. III. Normal Conjugated Dienes’, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 64, no. 1, pp. 72–75, Jan. 1942, doi: 10.1021/ja01253a018.
- [6] T. Owen, *Fundamentals of Modern UV-visible Spectroscopy: Primer*. Agilent Technologies, 2000. [Online]. Available: <https://books.google.gr/books?id=sz9ytAEACAAJ>
- [7] J. H. Hardesty and B. Attili, ‘Spectrophotometry and the Beer-Lambert Law: An important analytical technique in chemistry’, *Collin Coll. Dep. Chem.*, 2010.
- [8] M. Caricato, C. Coluccini, D. A. Vander Griend, A. Forni, and D. Pasini, ‘From red to blue shift: switching the binding affinity from the acceptor to the donor end by increasing the  $\pi$ -bridge in push–pull chromophores with coordinative ends’, *New J. Chem.*, vol. 37, no. 9, p. 2792, 2013, doi: 10.1039/c3nj00466j.
- [9] R. Shukla, A. Dubey, V. Pandey, D. Golhani, and A. P. Jain, ‘Chromophore-an utility in uv spectrophotometer’, *Inven. Rapid Pharm Ana Qual Assur*, vol. 2012, no. 3, 2012.
- [10] J. L. Gohres, C. L. Shukla, A. V. Popov, R. Hernandez, C. L. Liotta, and C. A. Eckert, ‘Effects of Solute Structure on Local Solvation and Solvent Interactions: Results from UV/Vis Spectroscopy and Molecular Dynamics Simulations’, *J. Phys. Chem. B*, vol. 112, no. 47, pp. 14993–14998, Nov. 2008, doi: 10.1021/jp806135s.

[11] A. R. Roudman and R. P. Kusy, 'UV-visible spectroscopic study of the reaction kinetics of methylpiperazine-modified poly(vinyl chloride)s for use as fixed-state proton carrier membranes', *Polymer*, vol. 39, no. 16, pp. 3641–3649, Jun. 1998, doi: 10.1016/S0032-3861(97)10304-4.

[12] A. Gopalan, D. Ragupathy, H.-T. Kim, K. M. Manesh, and K.-P. Lee, 'Pd (core)–Au (shell) nanoparticles catalyzed conversion of NADH to NAD<sup>+</sup> by UV–vis spectroscopy—A kinetic analysis', *Spectrochim. Acta. A. Mol. Biomol. Spectrosc.*, vol. 74, no. 3, pp. 678–684, Oct. 2009, doi: 10.1016/j.saa.2009.07.022.



---

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΚΒΑΝΤΟΜΗΧΑΝΙΚΟΙ ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΙ

---

### 5.1 Κβαντομηχανικοί Υπολογισμοί

Η υπολογιστική χημεία, και ιδιαίτερα οι κβαντομηχανικοί υπολογισμοί, επιτρέπουν τη μελέτη χημικών δομών, ιδιοτήτων, καθώς και αντιδράσεων, χρησιμοποιώντας μοντέλα τα οποία υπακούν τους φυσικούς νόμους. Η αξιοποίηση αυτών των μοντέλων επιτυγχάνεται μέσω της χρήσης ηλεκτρονικών υπολογιστών. Με τη βοήθεια αυτών των προσομοιώσεων, οι επιστήμονες μπορούν να μελετήσουν διάφορες διαδικασίες θεωρητικά και να δώσουν έτσι και μία νέα ματιά στα πειραματικά τους αποτελέσματα. Επιπροσθέτως, μπορούν να μελετηθούν συστήματα και καταστάσεις που είναι δύσκολο να μελετηθούν πειραματικά. Τέτοιες καταστάσεις μπορεί είναι οι μεταβατικές καταστάσεις σε μία αντίδραση ή αντιδράσεις που συμβαίνουν στα υψηλά στρώματα της ατμόσφαιρας. Επομένως, αν κοιτάξουμε συλλογικά την υπολογιστική χημεία μπορεί να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί, τόσο ως βοήθημα, όσο και ως ανεξάρτητη περιοχή έρευνας.

Στην υπολογιστική χημεία (στο πεδίο της κβαντομηχανικής), απαντώνται δύο μεγάλες κατηγορίες που χρησιμοποιούνται για τη μελέτη μοριακών δομών και συστημάτων. Αυτές οι κατηγορίες είναι η Μοριακή Μηχανική και η Θεωρία Ηλεκτρονιακής Δομής. Οι υπολογισμοί που μπορούν να πραγματοποιηθούν και με τις δύο κατηγορίες της υπολογιστικής χημείας είναι οι εξής: Αρχικά, μπορεί να γίνει ο υπολογισμός της ενέργειας μιας μοριακής δομής. Επιπλέον, μπορεί να γίνει βελτιστοποίηση της γεωμετρίας του μορίου με σκοπό την εύρεση της πιο σταθερής κατάστασης αυτού. Τέλος, μπορεί να επιτευχθεί ο υπολογισμός των δονητικών συχνοτήτων των μορίων, είτε βρίσκονται στη βέλτιστη ή όχι δομή τους. Να σημειωθεί ότι υπάρχει και η δυνατότητα εύρεσης και άλλων παραμέτρων του συστήματος με διάφορες μεθοδολογίες. Στην παρούσα διατριβή αναφέρονται οι πιο σημαντικές.

### 5.1.1 Θεωρητικό Υπόβαθρο Κβαντομηχανικών Υπολογισμών

Η μελέτη των χημικών συστημάτων μέσω κβαντομηχανικών υπολογισμών χρειάζεται την κατανόηση κάποιων θεμελιωδών εννοιών της κβαντομηχανικής. Το πρώτο βήμα το οποίο είναι αναγκαίο κάποιος να γνωρίζει, είναι ότι οποιοδήποτε κβαντομηχανικό σύστημα μπορεί να περιγραφεί από μία κυματοσυνάρτηση  $\Psi$ , και εάν στις κυματοσυναρτήσεις  $\Psi$  εφαρμοστεί έναν τελεστής, τότε λαμβάνονται μετρούμενα μεγέθη, όπως είναι η ενέργεια, η θέση, η ορμή και άλλα.

$$\theta\Psi = e\Psi \quad (5.1)$$

Όπου  $\theta$  είναι ο τελεστής και  $e$  μια τιμή της ιδιότητας που εξετάζεται. Στη δεξιά πλευρά της εξίσωσης, η  $\Psi$  ονομάζεται ιδιοσυνάρτηση και το  $e$  ιδιοτιμή.

Επιπλέον, άλλη μία βασική ιδιότητα των κυματοσυναρτήσεων είναι ότι το ολοκλήρωμα της  $|\Psi|^2$  στο χώρο δίνει την πιθανότητα εύρεσης αυτού που εκφράζει η κυματοσυνάρτηση σε αυτόν το χώρο. Με αυτόν τον τρόπο, υπεισέρχεται και ένας περιορισμός στην κυματοσυνάρτηση. Αν το ολοκλήρωμα του τετραγώνου της κυματοσυνάρτησης εκφράζει την πιθανότητα στο χώρο τότε θα πρέπει το ολοκλήρωμα σε όλο τον χώρο να βγαίνει ίσο με ένα (συνθήκη κανονικοποίησης) [1].

Έχοντας αναφερθεί στους τελεστές, θα πρέπει να μελετηθεί και ο πιο γνωστός τελεστής, αυτός της ενέργειας (Χαμιλτόνιος τελεστής). Ο Χαμιλτόνιος τελεστής, όταν εφαρμοστεί πάνω σε μία κυματοσυνάρτηση, δίνει την ενέργεια της σύμφωνα με την παρακάτω σχέση γνωστή και ως εξίσωση του *Schrödinger*:

$$H\Psi = E\Psi \quad (5.2)$$

Ο Χαμιλτόνιος τελεστής αποτελείται από πέντε συνεισφορές ενέργειας που καθορίζουν και την ολική ενέργεια του συστήματος. Αυτές οι συνεισφορές είναι: η κίνηση των πυρήνων και των ηλεκτρονίων, η έλξη μεταξύ πυρήνων και ηλεκτρονίων και οι απώσεις μεταξύ πυρήνων-πυρήνων και ηλεκτρονίων-ηλεκτρονίων. Στο Χαμιλτόνιο τελεστή μπορούν να υπεισέρθουν και άλλοι όροι, όταν το σύστημα που μελετάται γίνεται πιο περίπλοκο. Για παράδειγμα, όταν υπάρχει κάποιο πεδίο που ασκείται στο σύστημα. Οι όροι του Χαμιλτόνιου τελεστή φαίνονται παρακάτω.

$$H = -\sum_i \frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla_i^2 - \sum_k \frac{\hbar^2}{2m_k} \nabla_k^2 - \sum_i \sum_k \frac{e^2 Z_k}{r_{ik}} + \sum_{i<j} \frac{e^2}{r_{ij}} + \sum_{k<l} \frac{e^2 Z_k Z_l}{r_{kl}} \quad (5.3)$$

Όπου το  $k$  και το  $l$  περιγράφουν τους πυρήνες, το  $i$  και το  $j$  περιγράφουν τα ηλεκτρόνια, το  $\hbar$  συμβολίζει τη σταθερά *Planck* (διαμεμένη με κατά  $2\pi$ ), το  $m_e$  είναι η μάζα του ηλεκτρονίου, το  $m_k$  είναι η μάζα του πυρήνα  $k$ , το  $\nabla^2$  είναι ο Λαπλασιανός τελεστής στο τετράγωνο, το  $e$  είναι το φορτίο του ηλεκτρονίου, το  $Z$  είναι ο ατομικός αριθμός και το  $r_{kl}$  είναι η απόσταση μεταξύ των σωματιδίων  $k$  και  $l$ . Να τονισθεί, ότι κάθε πιθανή αλληλεπίδραση μεταξύ πυρήνων και ηλεκτρονίων περικλείεται μέσα σε αυτή τη συνάρτηση. Στην περίπτωση που το σύστημα επεκτείνεται και στις τρεις διαστάσεις του χώρου, τότε ο λαπλασιανός τελεστής ισούται με την παρακάτω εξίσωση:

$$\nabla_i^2 = \frac{\partial^2}{\partial x_i^2} + \frac{\partial^2}{\partial y_i^2} + \frac{\partial^2}{\partial z_i^2} \quad (5.4)$$

Η λύση μίας κυματοσυνάρτησης, αφού εφαρμοστεί πάνω της κάποιος τελεστής, είναι ένα ιδιαίτερα δυνατό εργαλείο, ώστε να υπολογιστεί οποιοδήποτε φυσικό μέγεθος. Παρόλα αυτά, η λύση μίας τέτοιας συνάρτησης αποτελεί μία πολύ δύσκολη υπολογιστική διαδικασία, ακόμα και για έναν υπολογιστή. Μία μέθοδος, η οποία επιτρέπει να ξεπεραστεί αυτό το πρόβλημα, είναι η θεωρία παραλλαγών [2].

Στη θεωρία παραλλαγών επιλέγεται μία τυχαία κυματοσυνάρτηση  $\Phi$ , η οποία εμπεριέχει κατάλληλες συναρτήσεις συντεταγμένων ορισμένων ηλεκτρονίων και πυρήνων. Σε αυτές τις συναρτήσεις εφαρμόζεται ο Χαμιλτόνιος. Εφόσον έχει οριστεί ένα σετ κυματοσυναρτήσεων που εκφράζουν το σύστημα προς μελέτη, τότε η κυματοσυνάρτηση  $\Phi$  θα πρέπει να είναι το άθροισμά τους

$$\Phi = \sum_i c_i \Psi_i \quad (5.5)$$

Όπου  $\Psi_i$  είναι η άγνωστη κυματοσυνάρτηση και  $c_i$  ο συντελεστής αυτής με τιμές από μηδέν μέχρι το ένα. Να σημειωθεί ότι το άθροισμα μπορεί να έχει άπειρες κυματοσυναρτήσεις. Από την κβαντομηχανική είναι γνωστό ότι το ολοκλήρωμα της  $|\Phi|^2$  στο χώρο θα πρέπει να είναι ίσο με τη μονάδα. Άρα, ισχύει ότι:

$$\begin{aligned} \int \Phi^2 dr &= 1 = \int \sum_i c_i \Psi_i \sum_j c_j \Psi_j dr = \\ &= \sum_{ij} c_i c_j \int \Psi_i \Psi_j dr = \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 &= \sum_{ij} c_i c_j \delta_{ij} = \\
 &= \sum_i c_i^2 \tag{5.6}
 \end{aligned}$$

Για να υπολογιστεί η ενέργεια της  $\Phi$ , το μόνο που χρειάζεται είναι εφαρμογή του Χαμιλτονίου τελεστή σε αυτή. Με αυτόν τον τρόπο, θα λαμβάνεται η παρακάτω εξίσωση:

$$\begin{aligned}
 \int \Phi H \Phi dr &= \int \left( \sum_i c_i \Psi_i \right) H \left( \sum_j c_j \Psi_j \right) dr = \\
 &= \sum_{ij} c_i c_j \int \Psi_i H \Psi_j dr = \\
 &= \sum_{ij} c_i c_j E_j \delta_{ij} = \\
 &= \sum_i c_i^2 E_i \tag{5.7}
 \end{aligned}$$

Πρακτικά, η παραπάνω εξίσωση σημαίνει ότι η ενέργεια της  $\Phi$  είναι το άθροισμα των ιδιοτιμών της ενέργειας των  $\Psi_i$ , πολλαπλασιασμένο με την πιθανότητα εμφάνισή τους ( $c_i^2$ ). Βέβαια, ακόμα δεν είναι γνωστές οι ενέργειες κάθε κυματοσυνάρτησης  $\Psi$ . Θα πρέπει, όμως, να υπάρχει μία περίπτωση, όπου η  $E_i$  θα είναι ίση με  $E_0$ . Αυτή η περίπτωση θα αποτελεί και τη θεμελιώδη κατάσταση. Επομένως, εφαρμόζοντας τις εξισώσεις (5.6) και (5.7) λαμβάνεται το εξής αποτέλεσμα.

$$\int \Phi H \Phi dr - E_0 \int \Phi^2 dr = \sum_i c_i^2 (E_i - E_0) \tag{5.8}$$

Επιπλέον, γνωρίζοντας ότι ο κάθε όρος  $c_i^2$  πρέπει να είναι μεγαλύτερος ή ίσος με το μηδέν, και εξ ορισμού της  $E_0$ , η ποσότητα  $(E_i - E_0)$  θα πρέπει να είναι μεγαλύτερη ή ίση με το μηδέν. Με αυτόν τον τρόπο, καταλήγουμε στο παρακάτω συμπέρασμα:

$$\frac{\int \Phi H \Phi dr}{\int \Phi^2 dr} \geq E_0 \tag{5.9}$$

Η παραπάνω εξίσωση έχει άπειρες λύσεις. Αυτό που εκφράζει είναι η ποιότητα της  $\Phi$  κυματοσυνάρτησης που επιλέξαμε. Πρακτικά, η κυματοσυνάρτηση  $\Phi$  δεν χρειάζεται να είναι ίδια με τις αρχικές  $\Psi$  που είναι αδύνατον να λυθούν, αλλά ένας γραμμικός συνδυασμός απλούστερων κυματοσυναρτήσεων, που κατασκευάζεται από εμάς. Όσο η  $\Phi$  πλησιάζει τη  $\Psi$ , τόσο η ενέργεια θα μικραίνει [3, 4].

Ένας άλλος τρόπος υπολογισμού του Χαμιλτόνιου τελεστή αποτελεί η προσέγγιση *Born-Oppenheimer*. Στη συγκεκριμένη προσέγγιση θεωρείται ότι η κίνηση των πυρήνων είναι πολύ πιο αργή από την κίνηση των ηλεκτρονίων. Με αυτή τη θεώρηση, οι δύο κινήσεις μπορούν να διαχωριστούν καθώς οι πυρήνες θεωρούνται στάσιμοι. Επομένως, ο όρος της κινητικής ενέργειας των πυρήνων είναι ανεξάρτητος και υπολογίζεται ασχέτως με το υπόλοιπο σύστημα (πρακτικά θεωρείται ίσος με μηδέν). Έτσι, δίνεται περισσότερη έμφαση στις ηλεκτρονιακές αλληλεπιδράσεις.

$$(H_{el} + V_N)\Psi_{el}(q_i; q_k) = E_{el}\Psi_{el}(q_i; q_k) \quad (5.10)$$

Με  $H_{el}$  αναφέρεται το άθροισμα του πρώτου τρίτου και τέταρτου όρου του Χαμιλτόνιου τελεστή, ενώ οι απώσεις μεταξύ πυρήνων συμβολίζεται με  $V_{NN}$ . Επίσης, με  $q_i$  συμβολίζονται οι συντεταγμένες των ηλεκτρονίων ως ανεξάρτητες μεταβλητές και ως  $q_k$  οι συντεταγμένες των πυρήνων ως παράμετροι [5].

Η προσέγγιση *Born-Oppenheimer* αποτελεί μία σημαντική θεωρία, καθώς αλλάζει τον εννοιολογικό χαρακτήρα των αποτελεσμάτων. Συγκεκριμένα, ο υπολογισμός της  $H_{el}$  αποτελεί την *επιφάνεια δυναμικής ενέργειας (PES)*. Μέσα στην έννοια της επιφάνειας δυναμικής ενέργειας βρίσκονται, τόσο η γεωμετρία της κατάστασης ισορροπίας, όσο και της μεταβατικής κατάστασης. Επομένως, αποτελεί ένα σημαντικό εργαλείο της υπολογιστικής χημείας [6].

Από τα παραπάνω, φανερώνεται ότι οι κυματοσυναρτήσεις μπορούν να προσαρμοστούν με οποιοδήποτε τρόπο επιθυμούμε, αρκεί η τιμές των ιδιοτιμών της ενέργειας που προκύπτουν να είναι ορθές. Ουσιαστικά, η ποιότητα των κυματοσυναρτήσεων κρίνεται από την ποιότητα των αποτελεσμάτων.

Μέχρι στιγμής, τα συστήματα που συζητήθηκαν αποτελούνταν από ένα ηλεκτρόνιο. Αν στη συνέχεια εμπλέκαμε και έναν μόνο πυρήνα, τότε θα λαμβάναμε τις γνωστές μας ιδιοσυναρτήσεις:  $1s, 2s, 2p, 3s, 3p, 3d$ , που είναι αποτέλεσμα της λύσης της εξίσωσης του *Schrödinger*, μέσω της προσέγγισης *Born-Oppenheimer*. Αυτά τα



ατομικά τροχιακά είναι γνωστό ότι δεν αποτελούν λύση για ένα πολύ-ηλεκτρονιακό σύστημα, αλλά μια αρχή για την κατασκευή των πιο περίπλοκων μοριακών τροχιακών. Επομένως, όπως και πριν, κατασκευάζεται μία αυθαίρετη κυματοσυνάρτηση  $\Phi$  ως γραμμικό συνδυασμό των ατομικών τροχιακών  $\varphi$ .

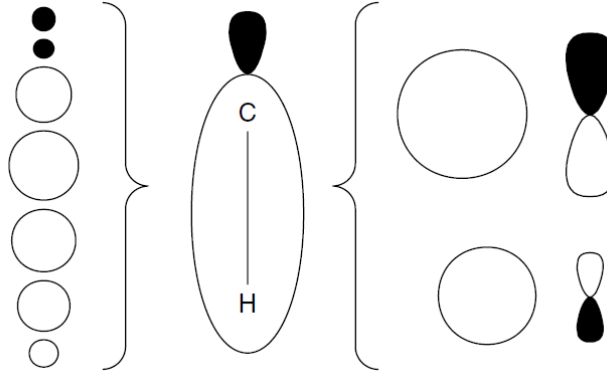
$$\Phi = \sum_{i=1}^N \alpha_i \varphi_i \quad (5.11)$$

Όπου το  $N$  είναι ο αριθμός των συναρτήσεων  $\varphi_i$  και ονομάζεται σειρά βάσης,  $\varphi_i$  είναι τα ατομικά τροχιακά και  $\alpha_i$  είναι ο συντελεστής ανάμιξης. Η εξίσωση (5.11) είναι γνωστή ως η μέθοδος *LCAO-MO*, δηλαδή ως ο γραμμικός συνδυασμός ατομικών τροχιακών για τον σχηματισμό μοριακών τροχιακών.

Θα πρέπει να τονισθεί ότι το αποτέλεσμα των μοριακών τροχιακών μπορεί να διαφέρει αρκετά από τα ατομικά τροχιακά. Αυτό οφείλεται στη φύση της κυματοσυνάρτησης. Ουσιαστικά, η κυματοσυνάρτηση στο τετράγωνο δείχνει την πιθανότητα να βρεθεί το ηλεκτρόνιο σε κάποια συγκεκριμένη περιοχή. Στην περίπτωση αποτύπωσης της πιθανότητας της θέσης ενός ηλεκτρονίου σε έναν δεσμό, για παράδειγμα στο δεσμό υδρογόνου με άνθρακα, τα ατομικά τροχιακά που συνήθως χρησιμοποιούνται είναι τα  $s$  και  $p$ . Αυτό δεν σημαίνει ότι το άτομο του υδρογόνου έχει  $p$  τροχιακό, αλλά για να μπορέσει να αποτυπωθεί καλύτερα ο  $\sigma$  δεσμός χρειάζεται μια κατευθυντικότητα, που τα  $s$  τροχιακά δεν μπορούν να την προσφέρουν, εξαιτίας της σφαιρικότητάς τους. Να τονισθεί ότι δεν είναι πάντα απαραίτητη η χρήση του  $p$  τροχιακού και το σύστημα μπορεί να περιγραφεί και από  $s$  τροχιακά (επεξηγείται παρακάτω). Η χρήση των ατομικών τροχιακών για τον σχηματισμό των μοριακών τροχιακών θα πρέπει να γίνεται με γνώμονα την πυκνότητα πιθανότητας του μοριακού τροχιακού που προκύπτει. Επομένως, η χρήση του  $p$  τροχιακού μπορεί να φαίνεται αντισυμβατική, στην πραγματικότητα όμως είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για την απόδοση της πυκνότητας πιθανότητας στο μοριακό τροχιακό.

Ένας άλλος τρόπος σχηματισμού των μοριακών τροχιακών με τη βοήθεια ατομικών τροχιακών μπορεί επίσης να επιτευχθεί. Σε αυτή τη μεθοδολογία, αντί για ένα  $s$  και ένα  $p$  τροχιακό, χρησιμοποιείται μία σειρά  $s$  τροχιακών. Όπως είχαμε θέσει παραπάνω το παράδειγμα του δεσμού άνθρακα υδρογόνου, παρατηρείται ότι αυτός ο δεσμός μπορεί να σχηματιστεί με τη χρήση πολλών  $s$  τροχιακών, όπως φαίνεται και στην εικόνα παρακάτω. Το θετικό αυτής της προσέγγισης δεν είναι μόνο η επιτυχία του

σχηματισμού του μοριακού τροχιακού από τα ατομικά τροχιακά, αλλά και η απλότητα με την οποία σχηματίζεται, καθώς συμμετέχουν μόνο τα  $s$  τροχιακά που θεωρούνται πιο απλά (υπολογιστικά) από τα  $p$ .



**Εικόνα 5.1.** Στα αριστερά παρατηρείται η μεθοδολογία με τη χρήση πολλαπλά  $s$  τροχιακά για τον σχηματισμό του μοριακού τροχιακού του δεσμού άνθρακα-υδρογόνου που φαίνεται στη μέση του σχήματος. Στα δεξιά εμφανίζεται η μεθοδολογία με τη χρήση  $s$  και  $p$  τροχιακά. Από τις δύο μεθοδολογίες, η δεξιά μπορεί να εμφανίζεται ως η ορθότερη, αλλά η αριστερή είναι η πιο αποδοτική.

Να σημειωθεί ότι δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν άπειρα ατομικά τροχιακά για το σχηματισμό των μοριακών τροχιακών. Βέβαια, όσο περισσότερα τροχιακά χρησιμοποιούνται, τόσο καλύτερο γίνεται το μοντέλο που περιγράφει τα μοριακά τροχιακά. Επομένως, η χρήση μόνο των τροχιακών που συμμετέχουν στο δεσμό αποτελεί μία περιοριστική επιλογή, η οποία είναι και άσκοπη στη βάση της. Πρακτικά, για την περιγραφή των μοριακών τροχιακών χρειάζονται περισσότερα τροχιακά βάσης από ότι αναμένεται βάση της κβαντομηχανικής, ώστε να περιγραφούν όσο πιο σωστά γίνεται.

Μέσω της εξίσωσης (5.9) και (5.11) και θέλοντας ουσιαστικά να υπολογίσουμε την ενέργεια της κυματοσυνάρτησης  $\Phi$ , λαμβάνουμε την παρακάτω εξίσωση:

$$E = \frac{\int \left( \sum_i a_i \varphi_i \right) H \left( \sum_j a_j \varphi_j \right) dr}{\int \left( \sum_i a_i \varphi_i \right) \left( \sum_j a_j \varphi_j \right) dr} =$$

$$\begin{aligned}
 &= \frac{\sum_{ij} a_i a_j \int \varphi_i H \varphi_j dr}{\sum_{ij} a_i a_j \int \varphi_i \varphi_j dr} = \\
 &= \frac{\sum_{ij} a_i a_j H_{ij}}{\sum_{ij} a_i a_j S_{ij}} \quad (5.12)
 \end{aligned}$$

Όπου παρουσιάζονται για πρώτη φορά οι όροι  $H_{ij}$  και  $S_{ij}$ , οι οποίοι δεν είναι τίποτα άλλο από τα ολοκληρώματα του αριθμητή και παρονομαστή, αντίστοιχα. Η πιο κοινή ονομασία τους είναι *ολοκλήρωμα συντονισμού* για το πρώτο και *ολοκλήρωμα επικάλυψης* για το δεύτερο. Το ολοκλήρωμα συντονισμού περιγράφει την ενέργεια ενός ηλεκτρονίου που καταλαμβάνει τη συνάρτηση βάσης  $i$  όταν αυτό πλησιάζει προς το  $H_{ii}$ . Αυτή η ενέργεια είναι ίση με το δυναμικό ιονισμού του ατομικού τροχιακού στο περιβάλλον του μορίου που τοποθετείται. Το  $S_{ij}$  είναι αρκετά πιο απλό καθώς περιγράφει την επικάλυψη δύο τροχιακών στον χώρο.

Από τη θεωρία της παραλλαγής είναι γνωστό ότι όσο πιο κοντά βρισκόμαστε στην πραγματική συνάρτηση της θεμελιώδους κατάστασης του ηλεκτρονίου, τότε η εξίσωση της παραλλαγής θα πλησιάζει στο μηδέν. Σε αυτό το σημείο, δηλαδή όταν έχουν επιλεγθεί οι κυματοσυναρτήσεις, θα πρέπει να επιλεγθούν και οι κατάλληλοι συντελεστές  $a_i$ , ώστε να ελαχιστοποιείται η ενέργεια για το σύνολο όλων των συναρτήσεων βάσης [2]. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω της παρακάτω εξίσωσης.

$$\frac{\partial E}{\partial a_k} = 0 \quad \forall k \quad (5.13)$$

Αν εφαρμοστεί αυτή η αρχή για τις  $N$  εξισώσεις που προκύπτουν από τον τύπο (5.11), τότε λαμβάνεται ο εξής τύπος:

$$\sum_{i=1}^N a_i (H_{ki} - E S_{ki}) = 0 \quad \forall k \quad (5.14)$$

Από την άλγεβρα είναι γνωστό ότι όταν ένα σύστημα  $N$  εξισώσεων που περιέχει  $N$  αγνώστους θα έχει και μία μη τετριμμένη λύση, αν και μόνο αν, ο παράγοντας που σχηματίζεται από τους αγνώστους συντελεστές είναι ίσος με μηδέν. Στην περίπτωση

μας, οι συντελεστές αυτοί είναι οι ποσότητες  $H_{ki}-ES_{ki}$ . Έχοντας αυτό υπόψιν, προκύπτει ο παρακάτω πίνακας:

$$\begin{vmatrix} H_{11} - ES_{11} & H_{12} - ES_{12} & \cdots & H_{1N} - ES_{1N} \\ H_{21} - ES_{21} & H_{22} - ES_{22} & \cdots & H_{2N} - ES_{2N} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ H_{N1} - ES_{N1} & H_{N2} - ES_{N2} & \cdots & H_{NN} - ES_{NN} \end{vmatrix} = 0 \quad (5.15)$$

Μέσω της λύσης του παραπάνω πίνακα προκύπτουν  $N$  λύσεις  $E$ , που έχουν σαν αποτέλεσμα τον ενεργειακό χαρακτηρισμό των μοριακών τροχιακών που προκύπτουν, με το πιο χαμηλό ενεργειακά να είναι το τροχιακό βασικής κατάστασης.

Συνοψίζοντας, για τη επιτυχημένη περιγραφή των μοριακών τροχιακών χρειάζεται να ακολουθηθούν κάποια συγκεκριμένα βήματα. Αρχικά, θα πρέπει να γίνει επιλογή των  $N$  συναρτήσεων βάσης. Στη συνέχεια, θα πρέπει να προσδιοριστούν όλες οι τιμές  $N^2$  για τα ολοκληρώματα συντονισμού και επικάλυψης για το επιλεγμένο σετ συναρτήσεων βάσης, να προσδιοριστούν οι  $N$  ρίζες του  $E_{ij}$  και τέλος, να λυθεί η εξίσωση (5.14) με σκοπό τον προσδιορισμό των συντελεστών  $a_{ij}$  σετ βάσης για αυτό το μοριακό τροχιακό, για κάθε τιμή  $N$  των  $E_{ij}$ .

Σε μία προσπάθεια απλοποίησης των παραπάνω διαδικασιών για τη μελέτη των ακόρεστων και αρωματικών υδρογονανθράκων, ο *Hückel* διατύπωσε κάποιες συμβάσεις. Αρχικά, το σετ βάσης σχηματίζεται μόνο από παράλληλα  $2p$  τροχιακά άνθρακα (ένα για κάθε άτομο) και το ολοκλήρωμα επικάλυψης ορίζεται ως  $S_{ij} = \delta_{ij}$ . Μέσω της χρήσης πειραματικών τιμών για την αντιπροσώπευση των ολοκληρωμάτων συντονισμού ( $H_{ii}$  και  $H_{ij}$ ) απλοποιείται αρκετά ο υπολογισμός. Τέλος, στην περίπτωση που τα ολοκληρώματα συντονισμού τροχιακών (ανθράκων) βρίσκονται μακριά μεταξύ τους, ορίζονται ίσα με μηδέν [7].

Μια ακόμα μέθοδος που χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό των μοριακών τροχιακών είναι η μέθοδος *Hartree-Fock* (*HF*). Μέχρι στιγμής δεν έχουν αναφερθεί έντονα οι αλληλεπιδράσεις *Coulomb* μεταξύ των ηλεκτρονίων καθώς αναλύαμε συστήματα ενός ηλεκτρονίου και ενός πυρήνα. Εφόσον, όμως είναι επιθυμητό να εξεταστούν μόρια (θεωρία παραλλαγής και εφαρμογή της θεωρίας *Hückel*), θα πρέπει να ληφθούν υπόψιν και οι δυνάμεις *Coulomb*.

Η μέθοδος αυτό-συνεπούς πεδίου *Hartree-Fock* (*HF-SCF*) είναι μία πολύ σημαντική μέθοδος για το θεωρητικό υπολογισμό των ενεργειών των μοριακών

τροχιακών. Έχει ως τελικό σκοπό να βρεθεί μία κυματοσυνάρτηση που να περιγράφει τα συνολικά ηλεκτρόνια ενός συστήματος με  $N$  αριθμό ηλεκτρονίων υπό την παρουσία ενός δυναμικού  $V(\vec{r})$  και με Χαμιλτόνιο ίσο με:

$$H = \sum_{i=0}^N \hat{h}_i \quad (5.16)$$

$$\hat{h}_i = -\frac{1}{2}\nabla_i^2 + V(\vec{r}_i) \quad (5.17)$$

Ο τελεστής  $\hat{h}_i$  περιέχει ένα σετ ιδιοσυναρτήσεων, οι οποίες αποτελούνται από χωρικά τροχιακά τύπου  $\varphi_{j\vec{r}_i}$  ( $\hat{h}_i \cdot \varphi_{j\vec{r}_i} = \varepsilon_j \varphi_{j\vec{r}_i}$ ). Εφόσον ο Χαμιλτόνιος του συστήματος μπορεί να γραφεί ως άθροισμα μεμονωμένων μονο-ηλεκτρονιακών Χαμιλτόνιων, τότε η συνολική κυματοσυνάρτηση θα αποτελείται από τις χωρικές ιδιοσυναρτήσεις σύμφωνα με τον παρακάτω τύπο:

$$\Psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_N) = \varphi_a(\vec{r}_1)\varphi_b(\vec{r}_2) \dots \varphi_k(\vec{r}_N) \quad (5.18)$$

Αυτή η σχέση αποτελεί και την αφετηρία της θεωρίας του *Hartree*. Σύμφωνα με την παραπάνω εξίσωση, και υποθέτοντας ότι οι ιδιοσυναρτήσεις είναι ορθοκανονικές, η ενέργεια του συστήματος δίνεται από την παρακάτω εξίσωση.

$$\langle \Psi | \hat{H} | \Psi \rangle = E_0 = \varepsilon_a + \varepsilon_b + \varepsilon_k \quad (5.19)$$

Η μέθοδος του *Hartree* ασχολείται ουσιαστικά με τις μεταβολές του συστήματος. Συγκεκριμένα, επιτρέπει στο σύστημα να μεταβάλλεται μέχρι να συγκλίνει σε μία τιμή υπολογίζοντας συνεχώς το δυναμικό *Coulomb* του συστήματος. Το δυναμικό *Coulomb* από την άλλη, προέρχεται από τη μελέτη της πιθανής θέσης των ηλεκτρονίων στο σύστημα, που προέρχεται από τη λύση των χωρικών τροχιακών που σχολιάσαμε παραπάνω [8].

Η συγκεκριμένη μέθοδος εξελίχθηκε από τον *Hartree* χρησιμοποιώντας κάποιες υποθέσεις. Αρχικά, κάθε ηλεκτρόνιο χαρακτηρίζεται από μία εξίσωση *Schrödinger*. Επίσης, κάθε ηλεκτρόνιο αλληλεπιδρά με τα πεδία *Coulomb*  $N-1$  ηλεκτρονίων [9]. Όπως και στην περίπτωση της θεωρίας παραλλαγής, έτσι και εδώ, δοκιμάζονται παράμετροι που ελαχιστοποιούν την ενέργεια του συστήματος. Ο υπολογισμός θα σταματήσει μόνο όταν δεν υπάρχουν πλέον σημαντικές αλλαγές στην

ενέργεια του συστήματος, όταν δηλαδή η εξίσωση (5.21) λάβει τη χαμηλότερη τιμή της.

$$\hat{h}_i = -\frac{1}{2}\nabla_i^2 - \sum_k^{nuclei} \frac{Z_k}{r_{ik}} \quad (5.20)$$

$$\hat{g}_{SCF}^{(1)}(i) = \hat{h}_i + \sum_{j \neq i} u_{ij}^{(1)}(\vec{r}_i) \quad (5.21)$$

Βέβαια, για να μπορέσει να ολοκληρωθεί η θεωρία που ξεκίνησε ο *Hartree* χρειάστηκε να εφαρμοστούν κάποιες επιπλέον αρχές. Αυτές τις αρχές εφάρμοσε ο *Fock*. Στη θεωρία του *Hartree* το τροχιακό ενός ηλεκτρονίου περιγράφεται από μία χωρική κυματοσυνάρτηση  $\varphi(\vec{r})$  της οποίας το τετράγωνο δίνει την πιθανότητα το ηλεκτρόνιο να βρίσκεται σε μία συγκεκριμένη θέση. Μόνη της, όμως, η χωρική κυματοσυνάρτηση δεν είναι αρκετή. Για να μπορέσουν να περιγράψουν τα ηλεκτρόνια σε ένα ατομικό ή μοριακό τροχιακό θα πρέπει να ληφθεί υπόψιν και το *spin* του ηλεκτρονίου. Αυτές οι συναρτήσεις που χαρακτηρίζουν το *spin* ορίζονται ως  $\alpha(\omega)$  και  $\beta(\omega)$  και αφορούν το *spin* πάνω και κάτω, αντίστοιχα. Επομένως, για κάθε χωρικό τροχιακό υπάρχουν δύο τροχιακά *spin*  $X(\vec{x})$  [10].

$$X(\vec{x}) = \begin{cases} \varphi(\vec{r})\alpha(\omega) \\ \varphi(\vec{r})\beta(\omega) \end{cases} \quad (5.22)$$

Ταυτόχρονα, όμως, η αρχή του *Pauli* δηλώνει ότι ένα σύστημα μη διακριτών φερμιονίων θα πρέπει να περιγράφεται από μία μη συμμετρική κυματοσυνάρτηση. Για την περίπτωση δύο ηλεκτρονίων, αυτή η αντισυμμετρική κυματοσυνάρτηση γίνεται:

$$\Psi(\vec{x}_1, \vec{x}_2) = \frac{1}{\sqrt{2}} [X_1(\vec{x}_1)X_2(\vec{x}_2) - X_1(\vec{x}_2)X_2(\vec{x}_1)] \quad (5.23)$$

Στην περίπτωση  $N$  ηλεκτρονίων, η αντισυμμετρική συνάρτηση μπορεί να γραφεί ως ορίζουσα *Slater*.

$$\Psi(\vec{x}_1, \vec{x}_2, \dots, \vec{x}_N) = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} X_1(\vec{x}_1) & X_2(\vec{x}_1) & \dots & X_N(\vec{x}_1) \\ X_1(\vec{x}_2) & X_2(\vec{x}_2) & \dots & X_N(\vec{x}_2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ X_1(\vec{x}_N) & X_2(\vec{x}_N) & \dots & X_N(\vec{x}_N) \end{vmatrix} \quad (5.24)$$

Για τη μείωση της ενέργειας στο ελάχιστο θα πρέπει να ισχύει ότι [10]:

$$\hat{f}(i)X_i(\vec{x}_i) = \varepsilon_i X_i(\vec{x}_i) \quad (5.25)$$

Όπου

$$\hat{f}(i) = \hat{h}(i) + \sum_{j \neq i} [J_j(i) - K_j(i)] \quad (5.26)$$

Το  $\hat{f}(i)$  ονομάζεται τελεστής *Fock* ενώ τα  $J_j(i)$  και  $K_j(i)$  είναι ο τελεστής *Coulomb* και ανταλλαγής, αντίστοιχα.

Πρακτικά, η μέθοδος *HF-SCF* είναι η μέθοδος του *Hartree*, λαμβάνοντας υπόψιν τη φύση του ηλεκτρονίου (φερμιόνιο). Αυτή η φαινομενικά μικρή διαφορά οδηγεί σε ποιοτικότερα καλύτερα αποτελέσματα.

### 5.1.2 Κβαντομηχανικοί Υπολογισμοί με τη Σειρά Προγραμμάτων Gaussian

Η σειρά προγραμμάτων *Gaussian* είναι από τις πιο γνωστές και πολυχρησιμοποιούμενες σειρές που χρησιμοποιούνται στην υπολογιστική χημεία και ιδιαίτερα στους κβαντομηχανικούς υπολογισμούς. Αυτή η μεγάλη χρήση φαίνεται και από τη πληθώρα δημοσιεύσεων που κάνουν αναφορά στο συγκεκριμένη σειρά προγραμμάτων [11]. Οι λόγοι της επιτυχίας της συγκεκριμένης σειράς προγραμμάτων είναι αρκετοί. Χαρακτηριστικά, αναφέρουμε την ευκολία στη χρήση του προγράμματος, αλλά και τις πληροφορίες που άμεσα μπορεί κάποιος να αντλήσει από τους υπολογισμούς που πράττει. Για παράδειγμα, με τη βοήθεια του *Gaussian* μπορεί πολύ εύκολα κάποιος να υπολογίσει τη βελτιστοποιημένη γεωμετρία ενός μορίου ή συστήματος. Αυτή η γεωμετρία μπορεί να υπολογιστεί, είτε σε κενό, είτε με την επίδραση διαλύτη.

Μέσω των προγραμμάτων *Gaussian*, εκτός των παραπάνω αρχικών υπολογισμών, μπορούν να πραγματοποιηθούν ακόμα πιο περίπλοκες μετρήσεις και να εξαχθούν ακόμα πιο ενδιαφέροντα στοιχεία. Εφόσον έχει βρεθεί η βελτιστοποιημένη γεωμετρία ενός συστήματος, μπορούν να βρεθούν και οι συχνότητες δόνησης του συστήματος. Επιπλέον, μπορούν να υπολογιστούν και διάφορες θερμοχημικές ιδιότητες του συστήματος και να πραγματοποιηθεί έλεγχος της σταθερότητας του μορίου – συστήματος. Επίσης, επιτρέπει τη θεωρητική εκτίμηση των ενεργειών αλλά και των σχημάτων των μοριακών τροχιακών, όπως και να γίνει ανάλυση πληθυσμού.

Σε επόμενα στάδια, υπάρχει δυνατότητα να βρεθούν θεωρητικά ηλεκτρονιακές μεταβάσεις και να ληφθεί ένα θεωρητικό φάσμα *UV-Vis*, αλλά και να ληφθεί η *Επιφάνεια Δυναμικής Ενέργειας*. Συνολικά, η μελέτη ενός συστήματος με τη χρήση προγραμμάτων *Gaussian* επιτρέπει την εύρεση πολλών μοριακών ιδιοτήτων (Πολωσιμότητα, Μοριακός Όγκος, *NMR* και Ηλεκτρονιακή Πυκνότητα) [12]. Βέβαια, για να φτάσουμε σε αυτό το στάδιο θα πρέπει πρώτα να επιλεγεί σωστά το θεωρητικό μοντέλο και το σετ βάσης ώστε να ληφθούν ορθά αποτελέσματα.

### 5.1.3 Θεωρητικά Μοντέλα

#### 5.1.3.1 Εισαγωγή

Το θεωρητικό μοντέλο αποτελεί ένα σύστημα προσεγγίσεων που λαμβάνεται ώστε να υπολογισθεί – μοντελοποιηθεί το σύστημα προς μελέτη. Υπάρχουν τέσσερα κύρια θεωρητικά μοντέλα, τα οποία χρησιμοποιούνται στα προγράμματα *Gaussian*. Η διαφορά έγκειται στον τρόπο προσέγγισης, αλλά και στο μέγεθος των προσεγγίσεων που λαμβάνονται. Αυτές οι προσεγγίσεις, με τη βοήθεια ενός αλγορίθμου, εφαρμόζονται στα ατομικά τροχιακά που έχουν οριστεί από το σετ βάσης και είναι οι: *Ημι-εμπειρικές*, οι *Συναρτησιακής πυκνότητας*, οι *Ab-initio* και οι *Μοριακής μηχανικής*.

#### 5.1.3.2 Μέθοδοι Ab-Initio

Οι μέθοδοι *Ab-Initio*, όπως μαρτυρά και το όνομα τους, αποτελούν μεθόδους που στηρίζονται απευθείας από τις θεωρητικές αρχές της κβαντομηχανικής. Σε αντίθεση με άλλες μεθόδους, δεν χρησιμοποιούν καθόλου πειραματικά δεδομένα και τα αποτελέσματα προέρχονται απευθείας από κβαντομηχανικές προσεγγίσεις. Σε αυτές ανήκουν πολλές διαφορετικές προσεγγίσεις, αλλά η μεθοδολογία παραμένει σχετικά παρόμοια [13]. Οι *Ab-Initio* μέθοδοι χρησιμοποιούνται συχνά καθώς δίνουν τα πιο αξιόπιστα αποτελέσματα, αλλά ο χρόνος υπολογισμού είναι πολύ μεγαλύτερος από πολλές άλλες μεθοδολογίες.

Στο θεωρητικό υπόβαθρο των κβαντομηχανικών υπολογισμών, δηλαδή στο κεφάλαιο 5.1.1, είδαμε κάποιες *Ab-Initio* μεθόδους. Στο συγκεκριμένο σημείο, θα πραγματοποιηθεί μία μικρή αναφορά αυτών και πως συναντώνται στη σειρά προγραμμάτων *Gaussian*.



Αρχικά, ας εξετάσουμε τη μέθοδο *Hartree-Fock*, η οποία είναι μία *Ab-Initio* τεχνική. Η μέθοδος *HF* χρησιμοποιεί την άπωση ηλεκτρονίου-ηλεκτρονίου εξαιτίας της δύναμης *Coulomb*. Θεωρεί ότι αυτή η αλληλεπίδραση μπορεί να υπολογιστεί ως ένας μέσος όρος και όχι ως σαφείς ξεχωριστές αλληλεπιδράσεις. Αυτή η προσέγγιση ονομάζεται προσέγγιση κεντρικού πεδίου. Στην περίπτωση της *HF* υπάρχουν δύο τρόποι υπολογισμού των τροχιακών. Η πρώτη είναι η *UHF* (μη περιορισμένη) και η δεύτερη είναι η (*RHF*). Η πρώτη ορίζει ένα τροχιακό για κάθε ηλεκτρόνιο, ανεξαρτήτως αν ανήκει σε ζεύγος ηλεκτρονίων ή όχι. Η δεύτερη μέθοδος ορίζει ένα τροχιακό για κάθε ζεύγος ηλεκτρονίων. Ουσιαστικά, η πρώτη μέθοδος είναι αρκετά καλή στη διαχείριση ριζών, ιόντων και διεγερμένων καταστάσεων, ενώ η δεύτερη στη διαχείριση ενώσεων με ζεύγη ηλεκτρονίων.

Η μέθοδος διαταραχών *Moller-Plesset*,  $MP_N$  για συντομία, είναι μία σειρά μεθόδων όπου δεν χρησιμοποιούνται ιδιαίτερα, με εξαίρεση τη  $MP_2$  και  $MP_4$ , καθώς δεν βελτιώνουν ιδιαίτερα τα αποτελέσματα σε σχέση με ένα μοντέλο μικρότερης πολυπλοκότητας, ενώ εμφανίζουν εξαιρετικά μεγάλους χρόνους υπολογισμού [14].

Οι υπολογισμοί *Configuration Interaction* (Αλληλεπιδράσεις Διαμόρφωσης) ανήκουν και αυτές στις μεθόδους *Ab-Initio* και χρησιμοποιούνται συνήθως, όταν ο υπολογισμός αφορά διεγερμένες καταστάσεις. Η μέθοδος αυτή, όπως και οι  $MP_N$ , είναι αρκετά δαπανηρή σε υπολογιστικό χρόνο/δύναμη [15].

### **5.1.3.3 Ημι-Εμπειρικές Μέθοδοι**

Οι ημι-εμπειρικές μέθοδοι, σε αντίθεση με τις *Ab-Initio*, βασίζονται ιδιαίτερα σε πειραματικά δεδομένα κατά τη διαδικασία του υπολογισμού. Πολλές αποστάσεις δεσμών θεωρούνται συγκεκριμένες παρά, τη διαφορετικότητα των συστημάτων και του περιβάλλοντος που βρίσκεται ο δεσμός. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα, την επιτάχυνση των υπολογισμών, αλλά ταυτόχρονα να υπολείπεται σε ποιότητα όσον αφορά στα αποτελέσματα. Οι ημι-εμπειρικές μέθοδοι, συνήθως χρησιμοποιούνται σε πολύ μεγάλα συστήματα, στα οποία οι υπόλοιποι μέθοδοι είναι σχεδόν αδύνατο να δώσουν αποτέλεσμα.

Υπάρχουν διάφορες επιλογές στις ημι-εμπειρικές μεθόδους. Οι πιο κλασσικές, οι οποίες εμφανίζουν και ευρεία χρήση είναι οι *ZINDO*, *AMI*, *AM3*, *PM3* και *PM6*. Η κάθε μία εμφανίζει τη δική της εξάρτηση από διάφορες πειραματικές παραμέτρους με

συνέπεια να βρίσκει εφαρμογή σε κάποιο είδος υπολογισμού. Για παράδειγμα η *ZINDO* είναι ιδανική για τον υπολογισμό ηλεκτρονιακών φασμάτων. Η *AMI* και η *PM6* είναι πολύ καλές στη μοντελοποίηση οργανικών μορίων.

#### **5.1.3.4 Θεωρία Συναρτησιακής Πυκνότητας (DFT)**

Οι μέθοδοι που στηρίζονται στη *θεωρία συναρτησιακής πυκνότητας (DFT: Density Functional Theory)* γίνονται όλο και πιο δημοφιλείς, καθώς τα αποτελέσματα που λαμβάνονται με τη χρήση *DFT* μεθόδων είναι συγκρίσιμα με αυτά των μεθόδων *Ab-initio*. Παράλληλα, με την πολύ καλή ποιότητα των αποτελεσμάτων, ο χρόνος που απαιτείται για τους υπολογισμούς είναι πολύ μικρότερος σε σχέση με αυτόν που απαιτείται στις *Ab-Initio* μεθόδους. Η διαφορά των *DFT* μεθόδων και αυτών που στηρίζονται στην *HF* είναι ότι οι *DFT* χρησιμοποιούν την ηλεκτρονιακή πυκνότητα του συστήματος και όχι μία κυματοσυνάρτηση για τον υπολογισμό της ενέργειάς του [16].

Το πιο δημοφιλές μοντέλο που χρησιμοποιείται στις *DFT* μεθόδους είναι η *B3LYP*. Γενικά, υπάρχουν πάρα πολλές μέθοδοι *DFT* ανάλογα με τα άτομα που αποτελούν το σύστημα που μελετάται. Η *B3LYP* είναι πολύ καλή στη μελέτη οργανικών μορίων, δηλαδή μορίων που περιέχουν άνθρακα, οξυγόνο, άζωτο και υδρογόνο. Άλλες μέθοδοι είναι η *BLYP*, η *PW91* και η *VWN* [16].

#### **5.1.3.5 Μοριακή Μηχανική**

Ακόμα και σε περιπτώσεις μεγάλων συστημάτων, είναι εφικτή η χρήση μοριακής μηχανικής για τη μοντελοποίηση τους. Οι μέθοδοι μοριακής μηχανικής προσεγγίζουν τα άτομα ως σφαίρες και τους δεσμούς ως ελατήρια. Χρησιμοποιούν μια αλγεβρική εξίσωση για τον υπολογισμό της ενέργειας αντί για μια κυματοσυνάρτηση ή την ηλεκτρονιακή πυκνότητα. Οι σταθερές στην εξίσωση προέρχονται από πειραματικά δεδομένα ή άλλους υπολογισμούς και αποθηκεύονται σε μια βιβλιοθήκη δεδομένων. Ο συνδυασμός των σταθερών και των εξισώσεων αποκαλείται πεδίο δυνάμεων. Αυτοί οι υπολογισμοί είναι τόσο απλοί που δεν απαιτείται η χρήση ενός περίπλοκου προγράμματος, όπως το *Gaussian*. Μπορούν να εκτελεστούν άμεσα στο *Avogadro*.

Τυπικά παραδείγματα μεθόδων μοριακής μηχανικής που συναντώνται στο *Avogadro* είναι τα εξής: Η *Universal Force Field (Παγκόσμιο Πεδίο Δυνάμεων)* είναι η προεπιλεγμένη μέθοδος που χρησιμοποιείται στο *Avogadro* και μπορεί να εφαρμοστεί, τόσο σε οργανικά, όσο και σε ανόργανα μόρια. Επίσης, υπάρχει και η *Merck Molecular Force Field (Μοριακό Πεδίο Δυνάμεων της Merck)*, ένα άλλο μοντέλο γενικού σκοπού, το οποίο χρησιμοποιείται κυρίως για οργανικά συστήματα.

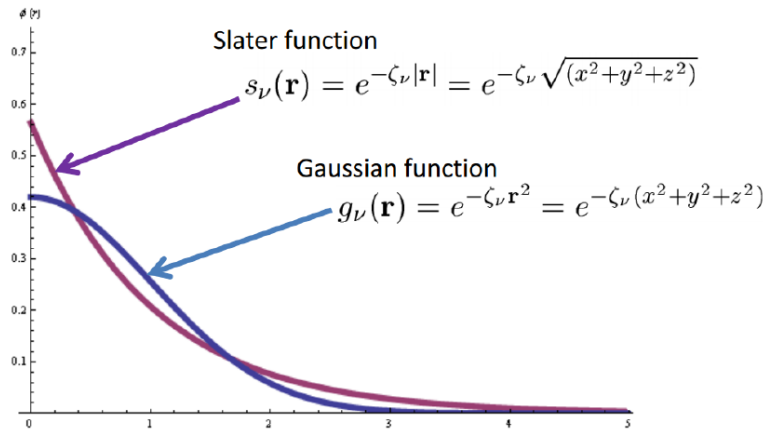
## 5.1.4 Σετ Βάσεων

### 5.1.4.1 Εισαγωγή

Το σετ είναι ουσιαστικά μία ομάδα κυματοσυναρτήσεων που χρησιμοποιείται για την περιγραφή των ατομικών τροχιακών. Στη συνέχεια, αυτά τα ατομικά τροχιακά συνδυάζονται γραμμικά για το σχηματισμό των μοριακών τροχιακών. Η επιλογή των σετ βάσεων δεν γίνεται κάθε φορά από το χρήστη. Υπάρχουν μέθοδοι που χρησιμοποιούν προεπιλεγμένα σετ βάσεων. Ένα τέτοιο μοντέλο είναι οι *PMn* (με  $n=3, \dots, 7$ ). Οι θεωρίες *Ab-Initio* και λειτουργικής πυκνότητας από την άλλη, απαιτούν από το χρήστη να επιλέξει το σετ βάσης. Η επιλογή του σετ βάσης είναι ιδιαίτερα σημαντική για τους υπολογισμούς μα καθώς το επίπεδο προσέγγισης του μοντέλου είναι άμεσα συσχετισμένο με αυτό [17]. Τέλος, θα πρέπει το επιλεγμένο σετ βάσης να προσφέρει ακρίβεια, αλλά και να μην οδηγεί σε μεγάλους υπολογιστικούς χρόνους. Στην ουσία αποτελεί μία πράξη ισορροπίας ανάμεσα στην ακρίβεια των αποτελεσμάτων και το χρόνο υπολογισμού.

### 5.1.4.2 Θεωρία Slater Vs Gaussian

Για την περιγραφή των ατομικών τροχιακών (*AOs*), χρησιμοποιούνται δύο κύρια είδη τροχιακών: τα *Slater Type Orbitals (STOs)* και τα *Gaussian Type Orbitals (GTOs)*. Τα *STOs* περιγράφουν το σχήμα των *AOs* πολύ καλύτερα από τα *GTOs*, αλλά ο υπολογισμός τους είναι ιδιαίτερα πολύπλοκος και χρονοβόρος. Αντίθετα, τα *GTOs* είναι αρκετά πιο εύκολα στον υπολογισμό τους. Συνήθως, χρησιμοποιούνται συνδυασμοί από *GTOs* για να περιγράψουν τα *STOs*, τα οποία με τη σειρά τους περιγράφουν τα *AOs*. Αυτή η προσέγγιση, επιτρέπει στους υπολογιστές να διεξάγουν τις υπολογιστικές διεργασίες αποτελεσματικότερα, πάρα τη φαινομενική πολυπλοκότητα τους. Αξίζει να σημειωθεί, ότι η λύση πολλαπλών *GTOs* τροχιακών που περιγράφουν ένα *STOs* είναι ταχύτερη από τη λύση ενός *STOs* τροχιακού.



Εικόνα 5.2. Οι συναρτήσεις τύπου Slater και Gaussian.

### 5.1.4.3 Τύποι Σειτ Βάσεων

Υπάρχουν διάφοροι τύποι σειτ βάσεων. Ξεκινώντας από τα πιο απλά, δηλαδή την περίπτωση του *STO-nG* όπου χρησιμοποιούνται  $n$  *GTOs* για την περιγραφή ενός *STO*, το οποίο με τη σειρά του χρησιμοποιείται για την περιγραφή ενός ατομικού τροχιακού (*single Zeta*). Αυτή η ελάχιστη βάση, δίνει αρκετά αναξιόπιστα αποτελέσματα όταν χρησιμοποιούνται λιγότερα από τρία *GTOs*. Οπότε το πιο μικρό σειτ βάσης είναι το *STO-3G*. Δηλαδή, τρία *GTOs* που περιγράφουν ένα *STOs* που με τη σειρά του περιγράφει ένα ατομικό τροχιακό. Η χρήση αυτού του σειτ βάσης περιορίζεται ποιοτικά-ποσοτικά σε αποτελέσματα μόνο για πολύ μεγάλα μόρια.

Τα πιο περίπλοκα σειτ βάσης, που ονομάζονται και *People* σειτ βάσης, επιτρέπουν τον προσδιορισμό των *GTOs* τροχιακών που χρησιμοποιούνται για τα πυρηνικά ηλεκτρόνια των *GTOs* που με τη σειρά τους χρησιμοποιούνται για τα ηλεκτρόνια σθένους. Αυτά τα σειτ βάσης ονομάζονται *double Zeta*, δηλαδή χρήση δύο συναρτήσεων για την περιγραφή ενός ατομικού τροχιακού, και *triple Zeta*, δηλαδή τη χρήση τριών συναρτήσεων για την περιγραφή ενός ατομικού τροχιακού. Η σημειογραφία γι' αυτά τα σειτ βάσης είναι η εξής.

*K-LMG* όπου:

- $K$  = ο αριθμός των *GTOs* sp-τύπου εσωτερικών κελιών
- $L$  = ο αριθμός των εσωτερικού σθένους s- και p-τύπου *GTOs*
- $M$  = ο αριθμός των εξωτερικού σθένους s- και p-τύπου *GTOs*
- $G$  = υποδεικνύει ότι χρησιμοποιούνται *GTOs*

Οπότε σύμφωνα με τους παραπάνω κανόνες μπορούν να αναγνωσθούν όλα τα σετ βάσης που μπορούν να χρησιμοποιηθούν.

Εκτός από τα *GTOs* τροχιακά που χρησιμοποιούνται και τον αριθμό αυτών, υπάρχει και άλλος τρόπος για να οδηγηθεί ένας υπολογισμός σε ποιοτικότερα αποτελέσματα. Ένας τέτοιος τρόπος αποτελεί η πόλωση των ατομικών τροχιακών, δηλαδή η ελευθερία τα ατομικά τροχιακά να εμφανίσουν πόλωση εξαιτίας του περιβάλλοντος στο οποίο βρίσκονται. Η πόλωση μπορεί να προστεθεί με ένα αστερίσκο (\*) ή το γράμμα (d). Πιο συγκεκριμένα: d ή \* τύπου, όπου d-τύπου συναρτήσεις προστίθενται πάνω στα άτομα εκτός των υδρογόνων και f-τύπου συναρτήσεις προστίθενται πάνω στα μέταλλα μετάπτωσης. Όπως επίσης (d,p) ή \*\* τύπου, όπου p-τύπου συναρτήσεις προστίθενται πάνω στα υδρογόνα, οι d-τύπου συναρτήσεις προστίθενται σε όλα τα υπόλοιπα άτομα και οι f-τύπου συναρτήσεις πάνω στα μέταλλα μετάπτωσης

Ένας ακόμα τρόπος που μπορεί να αλλάξει το σετ βάσης, και οδηγεί ταυτόχρονα σε αύξηση της ποιότητας των αποτελεσμάτων, αποτελεί η εισαγωγή διάχυσης στα ατομικά τροχιακά. Με αυτόν τον τρόπο επιτρέπεται η κίνηση του ηλεκτρονίου μακριά από τον πυρήνα. Αυτού του τύπου η παρέμβαση είναι ιδιαίτερα σημαντική όταν ο υπολογισμός αφορά ανιόντα, διεγερμένες καταστάσεις και μόρια με μονήρη ηλεκτρόνια. Οι συναρτήσεις διάχυσης τοποθετούνται μπροστά από το G ως + ή ++ ανάλογα αν είναι επιθυμητό, οι συναρτήσεις διάχυσης να προστεθούν σε όλα τα άτομα, εκτός του υδρογόνου, ή σε όλα τα άτομα αντίστοιχα. Να σημειωθεί ότι, τόσο η πόλωση, όσο και οι συναρτήσεις διάχυσης που εφαρμόζονται σε ένα τροχιακό, οδηγούν σε σημαντική αύξηση του υπολογιστικού χρόνου.

## 5.2 Τύποι Υπολογισμών

Οι υπολογισμοί που μπορούν να πραγματοποιηθούν μέσω της σειράς προγραμμάτων *Gaussian* είναι πολλοί. Έχει αναφερθεί σε προηγούμενο υποκεφάλαιο ότι οι υπολογισμοί αυτοί μπορεί να είναι απλοί, όπως η βελτιστοποίηση της γεωμετρίας ενός μορίου, ή πιο περίπλοκοι, όπως ο υπολογισμός δονητικών φασμάτων και θερμοχημικών παραμέτρων. Σε αυτό το κεφάλαιο θα εμβαθύνουμε σε μερικούς από τους υπολογισμούς που μπορούν να επιτευχθούν με τη χρήση του προγράμματος *Gaussian* [12].

Αρχικά, ένας από τους πιο απλούς, αλλά και σημαντικούς υπολογισμούς που μπορεί να εκτελεστεί μέσω των προγραμμάτων *gaussian*, αποτελεί η εύρεση της βελτιστοποιημένης γεωμετρίας. Ουσιαστικά αφορά στον υπολογισμό της ελάχιστης ενέργειας ενός μορίου ή συστήματος. Για την επίτευξη αυτού, υπολογίζεται η κυματοσυνάρτηση και η ενέργεια σε μια αρχική γεωμετρία του μορίου, και στη συνέχεια οδηγούμαστε στον εντοπισμό μιας νέας γεωμετρίας με χαμηλότερη ενέργεια από την προηγούμενη. Αυτή η διαδικασία επαναλαμβάνεται μέχρι να ληφθεί η γεωμετρία με τη χαμηλότερη ενέργεια. Σε κάθε βήμα, υπολογίζονται οι δυνάμεις που ασκούνται σε κάθε άτομο μέσω της κλίσης της ενέργειας σε σχέση με τις θέσεις των ατόμων (πρώτη παράγωγος της ενέργειας προς τη θέση των ατόμων).

Για την επιλογή μίας νέας γεωμετρίας χρησιμοποιούνται σύνθετοι αλγόριθμοι που στοχεύουν στη εύρεση της γεωμετρίας με τη χαμηλότερη ενέργεια. Η διαδικασία σταματά όταν επιτευχθεί ένα σημείο, όπου οι δυνάμεις σε κάθε άτομο είναι μηδενικές. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι αυτή η διαδικασία μπορεί να οδηγήσει σε ένα τοπικό ελάχιστο, δηλαδή όχι στην εύρεση του γενικού ελαχίστου. Αυτό αποτελεί ένα μαθηματικό πρόβλημα, το οποίο μεγεθύνεται, ιδίως εάν περιορισθεί η συμμετρία του μορίου ή αποκλειστεί ο πλήρης χώρος των μοριακών διαμορφωτικών βαθμών ελευθερίας.

Για να ξεκινήσει η διαδικασία βελτιστοποίησης γεωμετρίας, είναι επιθυμητό να χρησιμοποιηθεί ένα μικρό σετ βάσης και μια απλούστερη μέθοδος, προτού κάποιος προχωρήσει σε πιο σύνθετες μεθόδους και σετ βάσης. Ένας παράγοντας διασφάλισης της ποιότητας της βελτιστοποιημένης γεωμετρίας αποτελεί η δεύτερη παράγωγος της ενέργειας καθώς βελτιώνει περαιτέρω την ήδη βελτιστοποιημένη γεωμετρία του μορίου (που έχει ληφθεί από μία απλή διαδικασία βελτιστοποίησης).

Τα μόρια, τα οποία λαμβάνονται σε ψηφιακή μορφή ή βελτιστοποιούνται με κάποια άλλα προγράμματα, είναι σημαντικό να πραγματοποιείται αυτή η διαδικασία και μέσω του *Gaussian*, καθώς μπορεί οι γεωμετρίες να μην είναι τόσο καλές και να οδηγήσουν σε μία σειρά σφαλμάτων στη διενέργεια άλλων υπολογισμών. Ένας τρόπος για να ελεγχθεί η δομή είναι μέσω του υπολογισμού *stable=Opt* ή μία δονητική ανάλυση *Freq*. Στην πρώτη περίπτωση, θα λαμβάνεται ένα μήνυμα για το αν η δομή είναι βέλτιστη, ενώ στη δεύτερη περίπτωση θα λαμβάνεται μία δομή χωρίς φανταστικές μιγαδικές συχνότητες (αν έχει ληφθεί βελτιστοποιημένη γεωμετρία).

Υπάρχει περίπτωση, κατά τη βελτιστοποίηση μίας γεωμετρίας να συναντήσουμε διάφορα προβλήματα. Τα δύο πιο σημαντικά είναι: η βελτιστοποίηση να μην συγκλίνει ή χρόνος υπολογισμού να είναι πολύ μεγάλος. Η απάντηση σε αυτά τα προβλήματα είναι να καταφύγουμε σε μικρότερα σετ βάσεων ή πιο απλές μεθοδολογίες.

Μέσα από μία επιτυχημένη βελτιστοποίηση, λαμβάνονται οι εξής σημαντικές πληροφορίες:

- Ατομικές συντεταγμένες του βελτιστοποιημένου μορίου
- Βελτιστοποιημένες παράμετροι: ατομικές αποστάσεις και γωνίες
- Ιδιοτιμές *HOMO/LUMO* (σε *Hartrees*)
- Ατομικά σθένη *Mulliken*
- Διπολικές ροπές

Ένας άλλος τύπος υπολογισμού είναι η εύρεση της ενέργειας μοναδικού σημείου. Αυτή η διαδικασία, υπολογίζει ουσιαστικά την ενέργεια, την κυματοσυνάρτηση, αλλά και άλλες ιδιότητες σε μία παγωμένη γεωμετρία. Αυτός ο τύπος υπολογισμού γίνεται στην αρχή μελέτης του μορίου. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, ακολουθεί τον υπολογισμό της βελτιστοποιημένης γεωμετρίας. Συνήθως, σε αυτό τον υπολογισμό εφαρμόζεται μεγαλύτερη μέθοδος και σετ βάσης σε σχέση με αυτά για τον υπολογισμό της βελτιστοποιημένης γεωμετρίας.

Στην περίπτωση που δεν χρησιμοποιηθεί κάποια λέξη-κλειδί κατά τον υπολογισμό με τη σειρά προγραμμάτων *Gaussian*, τότε θα πραγματοποιηθεί αυτόματα από το πρόγραμμα. Επίσης, να σημειωθεί ότι το *Gaussian* έχει βρεθεί να κάνει κάποια συστηματικά λάθη κατά τον υπολογισμό του μοναδικού σημείου ενέργειας. Έχουν προταθεί διάφοροι συντελεστές για τη διόρθωση αυτών των λαθών.

Μέσω του υπολογισμού του μοναδικού σημείου ενέργειας επιτυγχάνεται ο υπολογισμός των παρακάτω παραμέτρων:

- Ενέργεια Μεμονωμένου Σημείου (*Hartrees*)
- Συμμετρίες τροχιακών
- Ατομικά σθένη *Mulliken*
- Διπολικές ροπές

Ένας υπολογισμός ιδιαίτερης σημασίας αποτελεί ο υπολογισμός συχνοτήτων (*Freq*). Μέσω αυτού του υπολογισμού, επιτυγχάνεται ο υπολογισμός συχνοτήτων δόνησης, αλλά και διάφορες θερμοχημικές παράμετροι που τον συνοδεύουν [18]. Να σημειωθεί ότι τα θεωρητικά μοντέλα που χρησιμοποιούνται σε αυτά τα είδη υπολογισμών θα πρέπει να μπορούν να υπολογίζουν τη δεύτερη παράγωγο της ενέργειας. Οι καλύτερες μέθοδοι γι' αυτόν τον υπολογισμό αποτελούν οι *DFT* και *Ab-Initio* όπως είναι φυσικό (*HF*, *B3LYP*, *MP<sub>2</sub>* κ.α.). Όπως και στην περίπτωση με τον υπολογισμό της ενέργειας μοναδικού σημείου, και εδώ απαιτείται κάποια διόρθωση των τιμών λόγω συστηματικών σφαλμάτων του *Gaussian*. Επιπλέον, αν είναι επιθυμητό, μέσα από τον ίδιο υπολογισμό μπορούν να ληφθούν και οι εντάσεις *Raman* [19].

Όπως αναφέραμε και παραπάνω, ο υπολογισμός των συχνοτήτων επιτρέπει να προσδιορισθεί η σταθερότητα του μορίου. Επομένως, αν δεν ληφθούν φανταστικές (μιγαδικές) συχνότητες (αρνητικές) τότε η βελτιστοποίηση της δομής ήταν πετυχημένη. Αν ληφθεί μία φανταστική συχνότητα, τότε το σύστημα βρίσκεται σε κάποιο σαγματικό σημείο της ενέργειας. Πρακτικά, σημαίνει ότι βρίσκεται σε κάποια μεταβατική κατάσταση. Αν υπάρχουν παραπάνω από μία φανταστικές συχνότητες, τότε η γεωμετρία του μορίου είναι λανθασμένη.

Στον υπολογισμό της συχνότητας το πρόγραμμα του *Gaussian* χρησιμοποιεί το μοντέλο του αρμονικού ταλαντωτή. Αν είναι επιθυμητό, βέβαια, να υπολογιστούν με μεγαλύτερη ακρίβεια κάποιες συχνότητες, τότε μπορεί να ζητηθεί από το πρόγραμμά ο υπολογισμός μη αρμονικών διορθώσεων.

Μέσω της εντολής *Freq* υπολογίζονται, επίσης, διάφορες θερμοχημικές παράμετροι. Μέσω του προγράμματος είναι εφικτό να αλλαχθεί η πίεση και η θερμοκρασία που πραγματοποιείται ο υπολογισμός (*Freq=ReadIsotopes*). Μέσω της εντολής *Freq*, μπορούν να υπολογιστούν ένας μεγάλος αριθμός ιδιοτήτων όπως [19]:

- Ατομικές συντεταγμένες του βελτιστοποιημένου μορίου
- Βελτιστοποιημένες παράμετροι: ατομικές αποστάσεις και γωνίες
- Ιδιοτιμές *HOMO/LUMO* (*Hartree*)
- Ατομικά σθένη *Mulliken* (μικρά)



- Διπολικές ροπές
- Ενέργεια Μεμονωμένου Σημείου
- Αρμονικές συχνότητες (κυματαριθμοί)
- Ανηγμένες μάζες (*amu*)
- Σταθερές δυνάμεων
- Εντάσεις *IR*
- Εντάσεις *Raman* (όχι από προεπιλογή)
- Θερμοχημεία
  - Θερμοκρασία
  - Πίεση
  - Χρησιμοποιούμενα ισότοπα
  - Μοριακή μάζα
  - Θερμική ενέργεια:  $E(\text{thermal})$
  - Μοριακή θερμοχωρητικότητα σταθερού όγκου (*CV*)
  - Εντροπία (*S*)
  - Ελεύθερη Ενέργεια (άθροισμα των ηλεκτρονιακών και των θερμικών Ελευθέρων Ενεργειών)
  - Ενθαλπία (άθροισμα των ηλεκτρονιακών και θερμικών Ενθαλπιών)

Ένας ακόμα υπολογισμός που μπορεί να επιτευχθεί μέσω του *Gaussian* είναι ο υπολογισμός ανάλυσης πληθυσμού ( $Pop=X$  όπου  $X=None, Reg, Full, NBO, \dots$ ). Αυτός ο υπολογισμός επιτρέπει τη διερεύνηση των φορτίων πάνω σε έναν πυρήνα, την τάξη δεσμού και άλλες παρόμοιες πληροφορίες. Ανήκει στους πιο εφαρμοσμένους υπολογισμούς που δεν μπορούν να εξαχθούν μέσω κάποιου πειράματος. Η χρήση αυτού του υπολογισμού επιτρέπει την κατανόηση της κατανομής της ηλεκτρονικής πυκνότητας παρουσιάζοντας την ως μια συμπυκνωμένη μορφή που αποτελείται από αρνητικά φορτία γύρω από τον πυρήνα. Αυτά τα φορτία δεν αντιστοιχούν ακριβώς σε πραγματικά ηλεκτρονικά φορτία, αλλά περισσότερο αντιπροσωπεύουν κλάσματα ενός

αρνητικού φορτίου (ηλεκτρονίου) και δείχνουν το ποσοστό του χρόνου που ένα ηλεκτρόνιο περνά κοντά στον πυρήνα. Αν και αυτή είναι μια θεωρητική προσέγγιση, είναι αποτελεσματική για την πρόβλεψη περιοχών ευαισθησίας σε πυρηνόφιλες ή ηλεκτρονιόφιλες αντιδράσεις, και άλλες μοριακές αλληλεπιδράσεις. Σε γενικές γραμμές μόνο οι πολύ ιονικές ενώσεις, όπως τα αλογονίδια των αλκαλίων θα έχουν σχεδόν ακέραιο αριθμό φορτίου. Τα οργανομεταλλικά συνήθως έχουν φορτία που κυμαίνονται γύρω στο  $\pm 0.5$ , ενώ οι οργανικές ενώσεις συχνά έχουν φορτία περίπου  $\pm 0.2$  ή λιγότερο.

Η πιο διαδεδομένη μέθοδος υπολογισμού πληθυσμών αποτελεί η μέθοδος *Mulliken*. Η μέθοδος αυτή είναι από τις παλαιότερες μεθόδους που χρησιμοποιούνται και δίνει τα πιο αναξιόπιστα αποτελέσματα σε σχέση με άλλες μεθόδους [20]. Το πρόγραμμα *Gaussian* έχει τη μέθοδο αυτή ως προεπιλογή. Τα αποτελέσματα αυτής λαμβάνονται περισσότερο ως δείκτες και δεν μπορούν να συγκριθούν απευθείας με βιβλιογραφικά δεδομένα. Στην περίπτωση που χρειαζόμαστε ποσοτικά αποτελέσματα, η χρήση της ανάλυσης *Natural Bond-Order* αποτελεί μία πολύ καλή λύση. Μέσω της μεθόδου ανάλυσης πληθυσμών, αλλά και φορτίων, λαμβάνονται οι παρακάτω πληροφορίες:

- Οι ατομικές συντεταγμένες: το βελτιστοποιημένο μόριο
- Οι βελτιστοποιημένες παράμετροι: ατομικές αποστάσεις και γωνίες
- Ο επιλεγμένος αριθμός τροχιακών ιδιοτιμών (*Hartree*)
- Ο πληθυσμός των τροχιακών
- Τα ατομικά (μερικά) φορτία (ολόκληρη ανάλυση)
- Η διπολική ροπή
- Η ενέργεια Μεμονωμένου Σημείου
- Τα συμπληρωματικά φορτία του ηλεκτροστατικού δυναμικού (με τη λέξη-κλειδί *ESP*)

Ο υπολογισμός ηλεκτρονιακών μεταβάσεων είναι επίσης μία πολύ σημαντική πληροφορία που μπορεί να ληφθεί μέσω του *Gaussian*. Οι ηλεκτρονιακές μεταβάσεις πραγματοποιούνται όταν ένα ηλεκτρόνιο απορροφήσει ένα φωτόνιο ενέργειας ίσης με

τη διαφορά ενός κατειλημμένου και ενός μη κατειλημμένου τροχιακού υψηλότερης ενέργειας. Η ταχύτητα με την οποία πραγματοποιείται αυτή η μετάβαση, αλλά και η αποδιέγερση, θεωρείται πολύ μεγάλη σε σχέση με την κίνηση του πυρήνα. Οπότε, εκτιμάται ότι η πυρηνική διαμόρφωση παραμένει σταθερή. Αυτού του τύπου ηλεκτρονιακή μετάβαση θεμελιώθηκε ως η αρχή *Frank-Condon* [21].

Οι μεταβάσεις που συμβαίνουν κατά τη διέγερση ενός συστήματος μπορεί να είναι κάθετες ή αδιαβατικές. Για τον υπολογισμό τους χρησιμοποιούνται διαφορετικά πρωτόκολλα. Οι κάθετες διεγέρσεις των ηλεκτρονίων λαμβάνονται από τη διαφορά της καμπύλης δυναμικής ενέργειας ανάμεσα στη διεγερμένη και τη θεμελιώδη κατάσταση. Ο υπολογισμός των κάθετων διεγέρσεων γίνεται αυτόματα από το Gaussian σύμφωνα με τις μεθόδους που αναφέρθηκαν παραπάνω (*Frank-Condon*). Στην περίπτωση των αδιαβατικών μεταβάσεων θα πρέπει πρώτα να βελτιστοποιηθεί η γεωμετρία της διεγερμένης κατάστασης και μετά να παρθεί η διαφορά ενέργειας για τις δύο καταστάσεις.

Υπάρχουν διάφορες μέθοδοι για τον υπολογισμό των ηλεκτρονιακών μεταβάσεων που βασίζονται, είτε σε ημι-εμπειρικές μεθόδους, είτε σε μεθόδους *DFT*. Στις ημι-εμπειρικές μεθόδους συναντάμε την *ZINDO*, η οποία μπορεί να εφαρμοστεί σε οργανικά και σε ανόργανα μόρια. Στις *DFT* μεθόδους συναντάμε την *TD-DFT*, που υπολογίζει τις κυματοσυναρτήσεις των μοριακών τροχιακών που ταλαντώνονται μεταξύ της θεμελιώδους και τις πρώτες διεγερμένες καταστάσεις. Σε αυτού του είδους τον υπολογισμό, υπάρχει η επιλογή των διεγερμένων κυματοσυναρτήσεων που επιθυμούμε να υπολογιστούν. Επίσης, υπάρχει και η επιλογή του είδους μετάβασης, αν για παράδειγμα είναι απλή μετάβαση. Τέλος, υπάρχει και η *CIS* (*Configuration Interaction*) μέθοδος. Στη μέθοδο αυτή, υπολογίζονται τα μοριακά τροχιακά της θεμελιώδους κατάστασης και στη συνέχεια υπολογίζεται η διαφορά ενέργειας μεταξύ της βασικής κατάστασης και ενός εικονικού τροχιακού που έχει μετακινηθεί το ηλεκτρόνιο. Η μέθοδος αυτή είναι σχετικά απλή και γρήγορη, ενώ ταυτόχρονα δίνει και καλά αποτελέσματα. Από τον υπολογισμό των ηλεκτρονιακών μεταβάσεων λαμβάνονται οι εξής ιδιότητες-μεγέθη:

- Η μετάβαση από τη θεμελιώδη στη διεγερμένη κατάσταση
- Οι ενέργειες διέγερσης και τη δύναμη του ταλαντωτή

- Ο Ηλεκτρονιακός Κυκλικός Διχρωματισμός (*ECD*)
- Ο επιλεγμένος αριθμός των τροχιακών ιδιοτιμών (*Hartree*)
- Ο πληθυσμός των τροχιακών
- Η ανάλυση *Mulliken*
- Οι διπολικές ροπές

Ένας ακόμα υπολογισμός που μπορεί να επιτευχθεί μέσω της πλατφόρμας του *Gaussian* είναι ο υπολογισμός της *Επιφάνειας Δυναμικής Ενέργειας*. Η επιφάνεια δυναμικής ενέργειας (*PES*) συσχετίζει την ενέργεια ενός μορίου με τη γεωμετρία του. Προέρχεται σαν απόρροια της προσέγγισης *Born-Oppenheimer* όσον αφορά στην κίνηση των πυρήνων, σε σχέση με τα ηλεκτρόνια του μορίου. Αυτή η προσέγγιση αποτελεί και έναν από τους πυλώνες της υπολογιστικής χημείας, καθώς καθιστά τη γεωμετρία του μορίου σημαντική, ενώ ταυτόχρονα μειώνει το χρόνο υπολογισμού μέσω της απλοποίησης της επίλυσης της εξίσωσης του *Schrödinger*.

Τέλος, μία ακόμα χρήσιμη επιλογή που επιτρέπεται μέσω του *Gaussian* είναι η επιλογή διαλύτη. Στην περίπτωση που δεν έχει γίνει η επιλογή κάποιου διαλύτη, τότε ο υπολογισμός πραγματοποιείται στο κενό (παρομοιάζει την αέρια φάση). Αν όμως κάποιος επιθυμεί να πραγματοποιήσει υπολογισμούς με σκοπό την επίδραση του διαλύτη τότε υπάρχουν συγκεκριμένες επιλογές. Η πρώτη επιλογή γίνεται μέσω του ίδιου του προγράμματος και αφορά διαλύτες που βρίσκονται στη βιβλιοθήκη του *Gaussian*. Η δεύτερη επιλογή είναι ο σχεδιασμός μορίων διαλύτη γύρω από τη μελετώμενη ένωση και στη συνέχεια βελτιστοποίηση της δομής. Μεταξύ των δύο, συνήθως επιλέγεται ο πρώτος, λόγω ότι είναι υπολογιστικά πιο οικονομικός. Ο διαλύτης λαμβάνεται υπόψιν από το πρόγραμμα ως διηλεκτρική σταθερά αυτού.

Να σημειωθεί ότι υπάρχουν αρκετοί υπολογισμοί που μπορούν να πραγματοποιηθούν με τη βοήθεια του προγράμματος *Gaussian*. Στο παρόν κεφάλαιο εξετάστηκαν μερικοί από αυτούς που θεωρούνται και οι πιο σημαντικοί για την παρούσα εργασία.

## Βιβλιογραφία Κεφαλαίου 5

- [1] C. J. Cramer, *Essentials of computational chemistry: theories and models*. John Wiley & Sons, 2013.
- [2] R. Borghi, ‘The variational method in quantum mechanics: an elementary introduction’, *Eur. J. Phys.*, vol. 39, no. 3, p. 035410, May 2018, doi: 10.1088/1361-6404/aaafd9.
- [3] L. D. Landau and E. M. Lifshitz, *Quantum mechanics: non-relativistic theory*, vol. 3. Elsevier, 2013.
- [4] P. A. M. Dirac, *The principles of quantum mechanics*. Oxford university press, 1981.
- [5] J. M. Combes, P. Duclos, and R. Seiler, ‘The Born-Oppenheimer Approximation’, in *Rigorous Atomic and Molecular Physics*, G. Velo and A. S. Wightman, Eds., Boston, MA: Springer US, 1981, pp. 185–213. doi: 10.1007/978-1-4613-3350-0\_5.
- [6] T. Shida, *The chemical bond: a fundamental quantum-mechanical picture*, vol. 76. Springer Science & Business Media, 2013.
- [7] W. Kutzelnigg, ‘What I like about Hückel theory’, *J. Comput. Chem.*, vol. 28, no. 1, pp. 25–34, Jan. 2007, doi: 10.1002/jcc.20470.
- [8] P. Lykos and G. W. Pratt, ‘Discussion on The Hartree-Fock Approximation’, *Rev. Mod. Phys.*, vol. 35, no. 3, pp. 496–501, Jul. 1963, doi: 10.1103/RevModPhys.35.496.
- [9] S. M. Blinder, ‘Basic Concepts of Self-Consistent-Field Theory’, *Am. J. Phys.*, vol. 33, no. 6, pp. 431–443, Jun. 1965, doi: 10.1119/1.1971665.
- [10] A. Szabo and N. S. Ostlund, *Modern quantum chemistry: introduction to advanced electronic structure theory*. Courier Corporation, 2012.
- [11] M. R. Roussel, ‘Molecular properties from Gaussian calculations’, *Foundations of Chemical Kinetics*. in 2053-2563. IOP Publishing, pp. 4–1 to 4–20, 2023. doi: 10.1088/978-0-7503-5321-2ch4.
- [12] M. J. Frisch *et al.*, ‘Gaussian~09 Revision E.01’.

- [13] R. A. Friesner, ‘*Ab initio* quantum chemistry: Methodology and applications’, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 102, no. 19, pp. 6648–6653, May 2005, doi: 10.1073/pnas.0408036102.
- [14] D. Cremer, ‘Møller–Plesset perturbation theory: from small molecule methods to methods for thousands of atoms’, *WIREs Comput. Mol. Sci.*, vol. 1, no. 4, pp. 509–530, Jul. 2011, doi: 10.1002/wcms.58.
- [15] C. David Sherrill and H. F. Schaefer, ‘The Configuration Interaction Method: Advances in Highly Correlated Approaches’, in *Advances in Quantum Chemistry*, vol. 34, Elsevier, 1999, pp. 143–269. doi: 10.1016/S0065-3276(08)60532-8.
- [16] N. Mardirossian and M. Head-Gordon, ‘Thirty years of density functional theory in computational chemistry: an overview and extensive assessment of 200 density functionals’, *Mol. Phys.*, vol. 115, no. 19, pp. 2315–2372, Oct. 2017, doi: 10.1080/00268976.2017.1333644.
- [17] J. G. Hill, ‘Gaussian basis sets for molecular applications’, *Int. J. Quantum Chem.*, vol. 113, no. 1, pp. 21–34, Jan. 2013, doi: 10.1002/qua.24355.
- [18] M. M. Ghahremanpour, P. J. Van Maaren, J. C. Ditz, R. Lindh, and D. Van Der Spoel, ‘Large-scale calculations of gas phase thermochemistry: Enthalpy of formation, standard entropy, and heat capacity’, *J. Chem. Phys.*, vol. 145, no. 11, p. 114305, Sep. 2016, doi: 10.1063/1.4962627.
- [19] J. Foresman and E. Frish, ‘Exploring chemistry’, *Gaussian Inc Pittsbg. USA*, vol. 21, 1996.
- [20] F. Martin and H. Zipse, ‘Charge distribution in the water molecule—A comparison of methods’, *J. Comput. Chem.*, vol. 26, no. 1, pp. 97–105, Jan. 2005, doi: 10.1002/jcc.20157.
- [21] H. Förster, ‘UV/vis spectroscopy’, *Charact. --*, pp. 337–426, 2004.



---

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΜΟΡΙΑΚΗ ΠΡΟΣΔΕΣΗ

---

### 6.1 Εισαγωγή στη Μοριακή Πρόσδεση

Η μοριακή πρόσδεση (*Molecular Docking*) αποτελεί ένα ισχυρό θεωρητικό εργαλείο για τη μελέτη αλληλεπιδράσεων μεταξύ μορίων. Συγκεκριμένα, χρησιμοποιείται ιδιαίτερα στις αλληλεπιδράσεις μεταξύ πρωτεϊνών και μορίων υποστρωμάτων. Αν και η μέθοδος έχει δημιουργηθεί με σκοπό τη μελέτη αντιδράσεων βιολογικών μορίων, όπως οι πρωτεΐνες με κάποιο υπόστρωμα. Λόγω της αποτελεσματικότητας της στη μελέτη αυτών των αντιδράσεων σε ατομικό επίπεδο, πλέον εφαρμόζεται και σε πιο άλλα μοριακά συστήματα. Σχετικά παραδείγματα αποτελούν οι μελέτες σχηματισμού διμερών, τριμερών και πολυμερών μέσω μοριακών αλληλεπιδράσεων. Επίσης, υπάρχουν και αρκετές επιτυχίες, όσον αφορά στη μοριακή πρόσδεση μορίων σε μόρια *DNA* και *RNA* [1].

Η μοριακή πρόσδεση επιτρέπει τη μελέτη των μοριακών αντιδράσεων, είτε το σύστημα αποτελείται από μεγαλομόρια, είτε από πιο μικρά μόρια. Η ικανότητα αυτή της τεχνικής επιτρέπει στη μεγαλύτερη κατανόηση των αλληλεπιδράσεων μεταξύ των μορίων που μελετώνται, που πολλές φορές μπορεί να οδηγήσει στην αποσαφήνιση μηχανισμών πίσω από βιολογικές δράσεις μορίων. Μέσω αυτής της ικανότητας, η μέθοδος της μοριακής πρόσδεσης έχει γίνει ιδιαίτερα σημαντική στη σχεδίαση φαρμάκων. Επίσης, λόγω της ταχύτητας της μπορεί να δοκιμαστεί ένας τεράστιος αριθμός φαρμάκων σε έναν πρωτεϊνικό μόριο-στόχο. Η αντίστοιχη χρονική περίοδος για τέτοιου είδους μελέτες μέσω άλλων υπολογιστικών μεθόδων, όπως είναι οι κβαντομηχανική υπολογισμοί και η μοριακή δυναμική, είναι πολλαπλάσια. Αυτά τα δύο πλεονεκτήματα της μοριακής πρόσδεσης έχουν οδηγήσει σε μία τεράστια αύξηση της βιβλιογραφίας, ιδιαίτερα τα τελευταία χρόνια, η οποία αναμένεται να ενταθεί παραπάνω με την εξέλιξη της υπολογιστικής χημείας [2].

Στον παρόν κεφάλαιο θα γίνει μια εκτενής αναφορά στον τρόπο λειτουργίας της μοριακής πρόσδεσης αλλά και στην ορθή εφαρμογή της κάθε μεθόδου. Επίσης, θα αναδειχθούν, τόσο οι ικανότητες της μεθόδου, αλλά και τα όρια της.



## 6.2 Αρχές της Μοριακής Πρόσδεσης

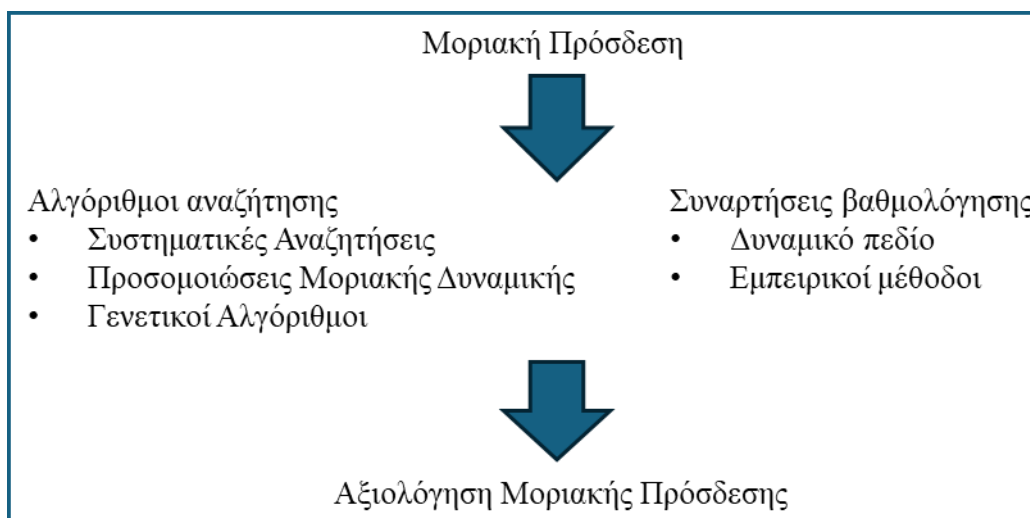
Η μοριακή πρόσδεση χρησιμοποιείται για την πρόβλεψη των αλληλεπιδράσεων μεταξύ δύο μορίων. Για να επιτευχθεί ο στόχος αυτός, αρχικά θα πρέπει να διερευνηθούν οι θέσεις υποδοχής του μορίου υποδοχέα. Αυτό το μόριο στην περίπτωση ενός ενζύμου αποκαλείται και ενεργό κέντρο του ενζύμου. Εφόσον βρεθεί η σωστή θέση, στη συνέχεια θα πρέπει το μόριο υποκατάστατης (*ligand*) να προσανατολιστεί με τον τρόπο που θα ταιριάζει στη συγκεκριμένη θέση. Εφόσον βρεθεί η ορθή γεωμετρία του μορίου προσδέτη, τότε θα εξεταστεί η ισχύς του συσχετισμού της πρόσδεσης των δύο μορίων (*binding affinity*). Αυτή η ισχύς, στα περισσότερα προγράμματα μοριακής πρόσδεσης, ποσοτικοποιείται μέσω κάποια συνάρτησης βαθμολόγησης (*scoring function*).

Στον τρόπο υπολογισμού της καλύτερης συσχέτισης (*πόζας*) στη μοριακή πρόσδεση υπάρχουν δύο μεθοδολογίες. Η πρώτη προσεγγίζει το πρόβλημα της αλληλεπίδρασης των μορίων ως συμπληρωματικές επιφάνειες. Συγκεκριμένα, δημιουργεί μία επιφάνεια για το μόριο υποδοχέα και μία για το μόριο προσδέτη. Συγκρίνοντας αυτές τις επιφάνειες μεταξύ τους, βρίσκει το σημείο που παρουσιάζουν συμπληρωματικότητα. Το υπόλοιπο της επιφάνειας ορίζεται ως επιφάνεια αλληλεπίδρασης με το διαλύτη. Η προσέγγιση αυτή θυμίζει ιδιαίτερα το μοντέλο κλειδιού-κλειδαριάς. Αν και η τεχνική είναι αρκετά γρήγορη και δίνει κάποια ποιοτικά αποτελέσματα, παρουσιάζει ιδιαίτερες αδυναμίες στην περίπτωση που υφίστανται κάποιες διαμορφωτικές αλλαγές στο μόριο του προσδέτη κατά την αλληλεπίδραση με το μόριο υποδοχέα.

Η δεύτερη μέθοδος που χρησιμοποιείται, προσεγγίζει την επιλογή της καλύτερης συσχέτισης μέσω της ενέργειας. Πρακτικά, υπολογίζονται οι αλληλεπιδράσεις του συστήματος υποδοχέα-προσδέτη στην τελική του μορφή, αλλά και η ενέργεια των μορίων πριν την πρόσδεση. Αναλυτικότερα, υπολογίζεται η ενέργεια του συστήματος, αφού έχει πραγματοποιηθεί η πρόσδεση, δηλαδή στην προσδεδεμένη κατάσταση. Στη συνέχεια, τα μόρια αυτά φέρονται σε άπειρη απόσταση μεταξύ τους και υπολογίζεται η ενέργεια των μορίων ξεχωριστά, η μη δεσμευμένη κατάσταση. Σημαντικό είναι ότι υπολογίζεται και η ενέργεια που απαιτείται για την αλλαγή της διαμόρφωσης του μορίου του προσδέτη. Αυτή η αλλαγή στη διαμόρφωση θα είναι και συνήθως η αναγκαία για την επιτυχία της μοριακής πρόσδεσης. Η μεθοδολογία αυτή δίνει πιο αξιόπιστα αποτελέσματα σε σχέση με την προηγούμενη,

αλλά απαιτεί μεγαλύτερη υπολογιστική δύναμη [3, 4]. Ο τρόπος υπολογισμού της ενέργειας πρόσδεσης επιτυγχάνεται μέσω των εξισώσεων βαθμολόγησης. Περισσότερες λεπτομέρειες θα συζητηθούν σε παρακάτω υπο-κεφάλαιο.

Η μεθοδολογία της μοριακής πρόσδεσης αποτελείται από κάποια συγκεκριμένα επιμέρους μέρη, ανεξάρτητα από το πρόγραμμα που επιλέγεται. Στην παρούσα εργασία θα ασχοληθούμε περισσότερο με τη δεύτερη μεθοδολογία, που χρησιμοποιεί ως μέτρο για την ποιότητα της πρόσδεσης το ενεργειακό όφελός της.



**Εικόνα 6.1.** Η σχηματική παρουσίαση των επιμέρους αλγορίθμων που χρησιμοποιούνται κατά τη μοριακή πρόσδεση.

### 6.2.1 Προετοιμασία των Μορίων

Πριν την επιλογή του προγράμματος, αλλά και των αλγορίθμων που θα χρησιμοποιηθούν για τη μοριακή πρόσδεση, θα πρέπει να γίνει η προετοιμασία των μορίων. Για την επιλογή των ηλεκτρονιακών δομών των μορίων που πρόκειται να μελετηθούν, υπάρχουν αρκετά *sites* που παρέχουν αυτές τις δομές. Στην περίπτωση που το μόριο υποδοχέας είναι κάποια πρωτεΐνη, συνήθως επιλέγεται η *PDB* μορφή του ηλεκτρονικού αρχείου [5]. Στην περίπτωση που η δομή δεν υπάρχει σε καμία τράπεζα, τότε είτε θα σχεδιαστεί με τη βοήθεια προγραμμάτων, είτε μπορεί να σχηματιστεί μέσω του *AlphaFold Database*. Για το μόριο προσδέτη, δηλαδή το μόριο που είναι συνήθως ένα μικρό μόριο, μπορούν να χρησιμοποιηθούν διάφορες βιβλιοθήκες όπως το *PubChem* και άλλες [6].

Θα πρέπει να δοθεί μεγάλη προσοχή στην τρισδιάστατη δομή και των δύο μορίων, καθώς μπορεί να λείπουν τα υδρογόνα τους (αποτελεί σύνηθες πρόβλημα των δομών *PDB*). Επίσης, στην περίπτωση που ο υπολογισμός αφορά δομή πρωτεΐνης, τότε θα πρέπει να «καθαριστεί» από τα μόρια νερού που συνήθως βρίσκονται στις τρισδιάστατες δομές των πρωτεϊνών [7]. Ο λόγος που συναντώνται συχνά στις δομές των πρωτεϊνών είναι απλός και αφορά στον τρόπο με τον οποίο βρέθηκε η τρισδιάστατη δομή της πρωτεΐνης, καθώς οι δομές των πρωτεϊνών βρίσκονται μέσω κρυσταλλογραφικών δεδομένων. Τέλος, ένα από τα σημαντικότερα βήματα που πρέπει να πραγματοποιηθεί σε μόρια πρωτεΐνης, είναι να βρεθεί το σημείο που είναι επιθυμητό να μελετηθεί η πρόσδεση-αλληλεπιδράσεις. Οι πρωτεΐνες είναι αρκετά μεγάλα μόρια, οπότε ένα μόριο υποκατάστατης έχει πολλές θέσεις πρόσδεσης και η επιλογή ολόκληρης της δομής της πρωτεΐνης για να βρεθεί η θέση πρόσδεσης είναι μία χρονοβόρα διαδικασία. Αν είναι γνωστή η θέση της πρόσδεσης στην πρωτεΐνη, τότε η διαδικασία θα γίνει σαφώς ταχύτερα. Αν δεν είναι γνωστή, υπάρχουν και προγράμματα που μπορούν να υποδείξουν κάποιες πιθανές θέσεις πρόσδεσης [8, 9].

Στην περίπτωση ενός μικρού μορίου, το σημείο που θα πρέπει να δοθεί προσοχή είναι στην ποιότητα της δομής. Θα πρέπει να γνωρίζουμε αν το μόριο βρίσκεται στη χαμηλότερη ενεργειακή διαμόρφωση του. Αυτή η ανάγκη πηγάζει από τον τρόπο υπολογισμού της ενέργειας πρόσδεσης. Όπως αναφέραμε παραπάνω, ένα μέρος του υπολογισμού εξετάζει το ποσό της ενέργειας που χρειάζεται να δοθεί στο μόριο προσδέτη για να αλλάξει τη διαμόρφωση του, ώστε να ταιριάζει με τη θέση υποδοχής. Αν η δομή είναι διαφορετική από τη βέλτιστη, πριν τον υπολογισμό υπάρχει περίπτωση η ενέργεια μεταξύ αυτής και του διαμορφωμένου που θα ταιριάζει στη θέση υποδοχής του μορίου υποδοχέα να είναι λανθασμένη. Αυτό συνεπάγεται σφάλμα στην εύρεση της ενέργειας πρόσδεσης.

Κατά την προετοιμασία των δομών για τη μοριακή πρόσδεση, θα πρέπει ουσιαστικά να δοθεί μεγάλη σημασία στην ποιότητα των δομών. Θα πρέπει να είναι όσο το δυνατόν πιο βελτιστοποιημένες γίνεται. Εφόσον εκτελεστεί ορθά αυτό το βήμα, στη συνέχεια θα πρέπει να ολοκληρωθεί το επόμενο βασικό βήμα. Η επιλογή του αλγόριθμου πρόσδεσης.

## 6.2.2 Αλγόριθμοι Πρόσδεσης

Τα προγράμματα που χρησιμοποιούνται στη μοριακή πρόσδεση, πολλές φορές συσχετίζονται με τον αλγόριθμο πρόσδεσης που χρησιμοποιούν. Αυτή είναι η σημαντικότητα των αλγορίθμων πρόσδεσης. Πρακτικά, οι αλγόριθμοι πρόσδεσης είναι ένα σενάριο κανόνων και παραμέτρων που χρησιμοποιούνται με σκοπό την εύρεση των διαμορφώσεων του μορίου προσδέτη. Πολλές φορές, ανάλογα και τη διαδικασία πρόσδεσης, μπορεί να αφορά και τον υποδοχέα.

Οι αλγόριθμοι μπορούν να διαχωριστούν ανάλογα με το αν επιτρέπουν κινήσεις, δηλαδή εύκαμπτη πρόσδεση (*flexible docking*) ή άκαμπτη πρόσδεση (*rigid docking*). Στην περίπτωση του *rigid docking* απαγορεύονται οι κινήσεις, τόσο του μορίου υποδοχέα, όσο και του μορίου προσδέτη. Λόγω αυτής της ιδιαιτερότητας της μεθόδου, εμφανίζεται μία αναξιοπιστία στα αποτελέσματα. Η μέθοδος αυτή συνήθως χρησιμοποιείται για μοριακή πρόσδεση πολύ μεγάλων μορίων μεταξύ τους, όπου οι κινήσεις των ατόμων θεωρούνται ασήμαντες μπροστά στο μέγεθος του μορίου. Ένα πρόγραμμα που χρησιμοποιεί αυτού του τρόπου τη μοριακή πρόσδεση αποτελεί το *ZDOCK* [10]. Το συγκεκριμένο πρόγραμμα χρησιμοποιεί εμπειρικά δεδομένα για τη θέση πρόσδεσης του μορίου και τα συγκρίνει με τα αποτελέσματα που παράγει το ίδιο [11-15]. Η διαδικασία της πρόσδεσης σταματάει τη στιγμή που βρεθεί δομή με *RMSD* μικρότερο του 1.0 Å, όσον αφορά στην απόσταση των συντεταγμένων στους άξονες  $x$ ,  $y$ ,  $z$  που υπάρχουν από τα πειραματικά δεδομένα και αυτά που παράγει η μοριακή πρόσδεση.

$$RMSD = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (x_{ci} - x_{di})^2 + (y_{ci} - y_{di})^2 + (z_{ci} - z_{di})^2} \quad (6.1)$$

Η παραπάνω εξίσωση αποτελεί τον τρόπο παραγωγής διαφορετικών θέσεων πρόσδεσης όπου  $x_{ci}$ ,  $y_{ci}$ ,  $z_{ci}$  είναι οι θέσεις κάθε ατόμου από κρυσταλλογραφικά δεδομένα και  $x_{di}$ ,  $y_{di}$ ,  $z_{di}$  αποτελούν οι θέσεις των ατόμων από τα αποτελέσματα της μοριακής πρόσδεσης.

Η μέθοδος του *rigid body docking* χρησιμοποιείται συνήθως, όταν επιθυμείται να γίνουν πολλαπλές μοριακές προσδέσεις μορίων σε μία πρωτεΐνη στόχο (*initial screening*). Να σημειωθεί ότι, παρά τα σχετικά σφάλματα που εμφανίζει στα αποτελέσματα, παραμένει αρκετά ακριβής, ιδιαίτερα αν υπάρχουν καλά

κρυσταλλογραφικά δεδομένα για τα μόρια που επιθυμεί κάποιος να πραγματοποιήσει πρόσδεση. Επίσης, η ταχύτητα που πραγματοποιεί αυτές τις διαδικασίες καθιστά αυτή την τεχνική ιδιαίτερα αξιόλογη για μία αρχική εκτίμηση της ικανότητας πρόσδεσης μεταξύ δύο μορίων. Παρακάτω θα αναφερθούν διάφοροι αλγόριθμοι που αφορούν στην *rigid docking* μεθοδολογία.

Η δεύτερη κατηγορία αλγορίθμων που χρησιμοποιούνται στη μοριακή πρόσδεση και είναι ίσως και η πιο σημαντική, αφορά το *flexible docking*. Σε αυτού του είδους τους αλγορίθμους, παράγονται διάφορες διαμορφώσεις των μορίων του υποδοχέα ή του προσδέτη ή και των δύο μαζί. Οι αλγόριθμοι που χρησιμοποιούνται σε αυτή την περίπτωση είναι πολλοί. Παρακάτω, θα αναφέρονται κάποιοι από αυτούς.

Αρχικά υπάρχει ο αλγόριθμός *Shape Matching (SM)* [16]. Στην περίπτωση αυτού του αλγόριθμου, χρησιμοποιείται ιδιαίτερα η γεωμετρική προσέγγιση, δηλαδή κατά πόσο το ένα μόριο συμπληρώνει το άλλο. Χρησιμοποιώντας αυτή τη μέθοδο, αρχικά πραγματοποιείται μία αναζήτηση της επιφάνειας του υποδοχέα για θέσεις πρόσδεσης. Ταυτόχρονα, ο αλγόριθμος δημιουργεί διάφορα διαμορφωμερή του μορίου στις θέσεις υποδοχής, όπου το μόριο υποκατάστατης μπορεί να ταιριάζει.

Στην περίπτωση της *rigid body* προσέγγισης, συνήθως χρησιμοποιείται μόνο η αρχική του μεθοδολογία, δηλαδή αυτής της αναζήτησης θέσης βάση της μορφολογίας. Συγκεκριμένα, στο πρόγραμμα *ZDOCK* χρησιμοποιούνται μόνο οι συντεταγμένες των μορίων του υποδοχέα. Επιπλέον, χρησιμοποιούνται και κάποιοι άλλοι παράμετροι, όπως είναι οι ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις και η απομάκρυνση του διαλύτη με σκοπό την αλληλεπίδραση των δύο μορίων. Η τελευταία παράμετρος αναφέρεται τις περισσότερες φορές ως *desolvation* [10].

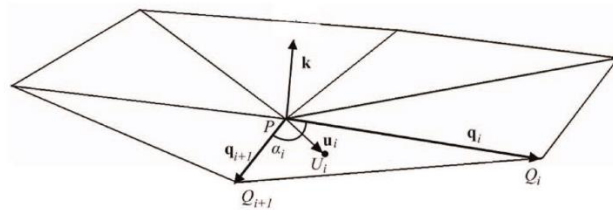
Η μέθοδος *SM* βρίσκει ιδιαίτερη εφαρμογή και στην περίπτωση του *flexible docking*. Στην περίπτωση αυτή, πραγματοποιείται ομοίως με το *rigid docking* η αναζήτηση θέσεων πρόσδεσης, οι οποίες ονομάζονται σφαιρικά κέντρα (*spheres centers*). Ταυτόχρονα, με τη βοήθεια ενός ακόμα αλγορίθμου που θα παραταθεί παρακάτω, μέσα σε αυτά τα σφαιρικά κέντρα πραγματοποιείται μία διαδικασία αναζήτησης της καλύτερης διαμόρφωσης. Ο αλγόριθμος *SM* βρίσκεται στη βάση πολλών προγραμμάτων μοριακής πρόσδεσης και δίνει αξιόπιστα αποτελέσματα. Ο τρόπος υπολογισμού των θέσεων σε αυτού του είδους τον αλγόριθμό γίνεται με τους παρακάτω τύπους:

$$k = \sum_{i=1}^N \frac{u_i}{|u_i|} a_i \quad (6.2)$$

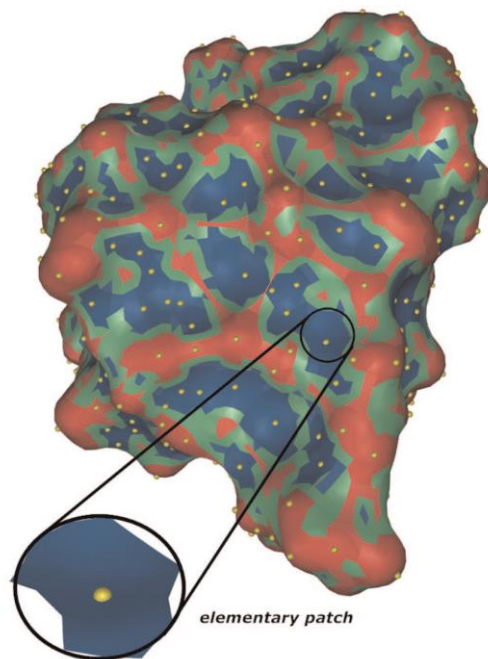
Η παραπάνω εξίσωση περιγράφει ότι για κάθε σημείο της επιφάνειας του μορίου, υπάρχει ένα διάνυσμα  $k$  που περιγράφει τοπικά τη μορφολογία του μορίου. Το  $N$  συμβολίζει τον ολικό αριθμό των γειτονικών μορίων από  $P$  προς  $Q_i$ , το  $u_i$  περιγράφει το διάνυσμα από το  $P$  μέχρι το  $U_i$ , όπου το  $U_i$  είναι το κέντρο του τριγώνου  $PQ_iQ_{i+1}$ . Η γωνία  $\alpha_i$  δίνεται από τον παρακάτω τύπο:

$$\alpha_i = \arccos\left(\frac{q_i \cdot q_{i+1}}{|q_i| \cdot |q_{i+1}|}\right) \quad (6.3)$$

Στο σχήμα που ακολουθεί απεικονίζονται οι σχέσεις μεταξύ των διάφορων παραμέτρων. Μέσω αυτών των δύο εξισώσεων, δημιουργείται μία τρισδιάστατη εικόνα της επιφάνειας των μορίων [17].



**Εικόνα 6.2.** Η απεικόνιση κάθε σημείου της επιφάνειας ενός μορίου με τη χρήση SM αλγορίθμων.



**Εικόνα 6.3.** Η συνολική απεικόνιση των σημείων ενός μορίου σύμφωνα με τον SM αλγόριθμο.

Ο αλγόριθμος *Incremental Construction (IC)* προσεγγίζει τη μοριακή πρόσδεση με διαφορετικό τρόπο. Αρχικά, κόβει το μόριο προσδέτη σε κομμάτια, και στη συνέχεια τα κομμάτια αυτά προσδένονται στο μόριο υποδοχέα, και ανασυγκολλούνται. Η μεθοδολογία επιτρέπει την εφαρμογή της τεχνικής *flexible docking*, σύμφωνα με την οποία πραγματοποιείται αρχικά πρόσδεση άκαμπτων μορίων, που ορίζονται ως άγκυρες, και ακολουθείται από τη συγκόλληση κομματιών μορίων του προσδέτη. Τα κομμάτια αυτά εμφανίζουν δεσμούς με δυνατότητα περιστροφής.

Ένας ακόμα αλγόριθμός που χρησιμοποιείται για την παραγωγή διαμορφομερών, αλλά και προσδέσεων, αποτελεί η προσομοίωση *Monte Carlo (MC)*. Αν και ο αλγόριθμος έχει δημιουργηθεί για τη μοριακή δυναμική, έχει βρει εφαρμογή και στη μοριακή πρόσδεση [18, 19]. Η μοριακή δυναμική έχει αποδείξει ότι μπορεί να βρει θέσεις πρόσδεσης με μεγάλη ακρίβεια. Επομένως, η εφαρμογή κάποιων αρχών αυτής στη μοριακή πρόσδεση είναι κάτι λογικό και αναμενόμενο. Μέσω του *MC* αλγόριθμου παράγονται στην πραγματικότητα διάφορες διαμορφώσεις, αλλά επιλέγονται και πολλαπλές θέσεις πρόσδεσης (τυχαίες). Αυτό είναι αναμενόμενο, καθώς η μέθοδος αυτή είναι στοχαστική. Στη συνέχεια της παραγωγής αυτών των διάφορων θέσεων πρόσδεσης, αλλά και διαμορφώσεων, εφαρμόζεται ένα δυναμικό πεδίο, ώστε να καταταχθούν ενεργειακά, και όσες παρουσιάζουν υψηλές ενέργειες να αποκλειστούν.

Ο αλγόριθμος *Simulated Annealing (SA)* αποτελεί έναν αλγόριθμο που έχει βρει εφαρμογή στην ανάλυση διαμορφομερών, στην πρόβλεψη πρωτεϊνικών δομών και στη μοριακή πρόσδεση. Η λειτουργία του αλγόριθμού βασίζεται σε κάποιες αρχές της δυναμικής. Συγκεκριμένα, λαμβάνεται μία διαμόρφωση του μορίου προσδέτη που βρίσκεται σε μία θέση πρόσδεσης του υποδοχέα. Σε αυτή την προσομοίωση μειώνεται η θερμοκρασία με σταδιακά διακριτά βήματα. Η διαμόρφωση επιτρέπεται να μεταβληθεί μέσα σε αυτά τα βήματα. Τα αποτελέσματα της *SA* είναι αρκετά αξιόπιστα, συνήθως και πιο αξιόπιστα από τον *MC* αλγόριθμο. Η ποιότητα των αποτελεσμάτων στην περίπτωση του *SA* φέρει βέβαια και ένα κόστος, την ταχύτητα του υπολογισμού. Είναι λογικό, καθώς κάθε κύκλος μείωσης της θερμοκρασίας πρέπει να πραγματοποιηθεί για κάθε μόριο προσδέτη. Υπάρχουν βέβαια μέθοδοι για τη μείωση του υπολογιστικού χρόνου. Παραδείγματα αυτών είναι η εισαγωγή συγκεκριμένων στερεικών φαινομένων και αποστάσεων.

Πολλές φορές ο αλγόριθμος *SA* συνδυάζεται με τον *MC*, όπως συμβαίνει στο πρόγραμμα μοριακής πρόσδεσης *AutoDock*. Ο αλγόριθμος *Monte Carlo Simulated Annealing (MCSA)* είναι ένας υβριδικός αλγόριθμός που ουσιαστικά εκμεταλλεύεται τις τυχαίες μεταβολές του *MC* και τους θερμοκρασιακούς κύκλους του *SA*. Η ενέργεια κάθε σταδίου υπολογίζεται σε σχέση με την προηγούμενη, με τη χαμηλότερη ενέργεια αυτών των δύο σταδίων να επιλέγεται για να συγκριθεί με την επόμενη. Η διαδικασία αυτή επαναλαμβάνεται μέχρι να βρεθεί η πιο σταθερή διαμόρφωση, ενώ τα στάδια απορρίπτονται ή γίνονται δεκτά σύμφωνα με την παρακάτω εξίσωση:

$$P = \exp\left(-\frac{\Delta E}{kT}\right) \quad (6.4)$$

όπου  $P$  είναι η πιθανότητα να γίνει δεκτή η διαμόρφωση ενός σταδίου και  $\Delta E$  είναι η διαφορά ενέργειας μεταξύ του μελετώμενου και του προηγούμενου σταδίου. Τέλος,  $T$  είναι η θερμοκρασία σε *Kelvin* και  $k$  η σταθερά *Boltzmann*.

Η χρήση και άλλων αλγορίθμων, σε συνδυασμό με τον *SA*, αποτελεί μία ενδεδειγμένη πρακτική, καθώς αυξάνει την ακρίβεια και την απόδοση του υπολογισμού. Επίσης, διευκολύνει στην εξομάλυνση της αρνητικής τάσης που εμφανίζεται στον *SA* να παραμένει σε ένα τοπικό ελάχιστο. Ο *SA* έχει μεγάλη επιτυχία όταν συνδυάζεται με άλλους αλγορίθμους, όπως είναι η *MC*, *GA* και *LGA* [20].

1. Select an initial in the solution space
2. Set the initial temperature  $T$
3. Set the temperature iteration counter  $i=0$
4. Set the maximum number of repetitions  $n_{max}$
5. While (Stopping criteria are not met)
6. Set  $n=0$
7. While ( $n < n_{max}$ )
8. Generate a new solution  $s'$
9. Calculate  $\Delta = f(s') - f(s)$
10. If ( $\Delta < 0$ )
11. Set  $s = s'$
12. Else
13. If ( $uniform(0,1) < \exp(-\Delta/T)$ )
14. Set  $s = s'$
15. Set  $n = n + 1$
16. Do
17. Set  $i = i + 1$
18. Set  $T = T(i)$
19. Do

**Εικόνα 6.4.** Ο αλγόριθμος *SA* που χρησιμοποιείται στη μοριακή πρόσδεση.

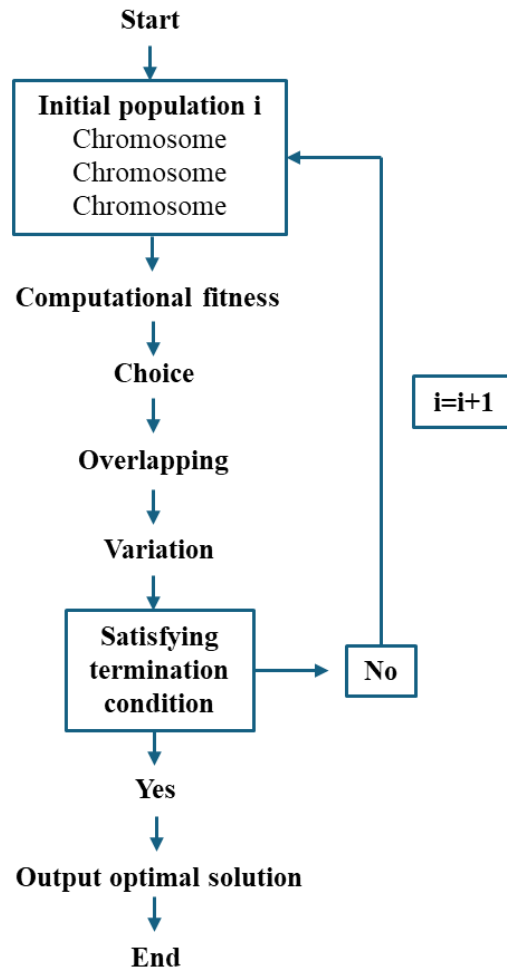


Άλλος ακόμη αλγόριθμος είναι ο *Distance Geometry (DG)* αλγόριθμος. Αυτός ο αλγόριθμος λειτουργεί με τη βοήθεια ενδομοριακών και διαμοριακών αποστάσεων. Αυτές οι αποστάσεις συγκεντρώνονται και μέσω αυτών κατασκευάζονται διαφορετικά διαμορφομερή [21]. Ο συγκεκριμένος αλγόριθμος χρησιμοποιεί τους λιγότερους περιορισμούς στις αποστάσεις συγκριτικά με άλλους αλγορίθμους.

Μία διαφορετική προσέγγιση στο πρόβλημα της μοριακής πρόσδεσης ακολουθείται από τους *Evolutionary Programming (EP)* αλγορίθμους. Αυτοί οι αλγόριθμοι μιμούνται την εξελικτική θεωρία που πηγάζει από τη βιολογία και την εφαρμόζουν στη μοριακή πρόσδεση. Αν και εμφανίζουν διαφορές, όλοι λειτουργούν με την εξής αρχή: «Επιλογή», «μετάλλαξη» και τέλος «αναπαραγωγή» [22, 23]. Στην εύρεση της θέσης μοριακής πρόσδεσης, αυτοί οι αλγόριθμοι πρακτικά επιλέγουν μία θέση πρόσδεσης και μία διαμόρφωση. Στη συνέχεια, βρίσκουν ποια τμήματα αυτής της κατάστασης δίνουν θετικά αποτελέσματα και ποια αρνητικά. Τα αρνητικά αποτελέσματα αλλάζουν μέσω περιστροφής δεσμών ή μετακίνησης του μορίου, δηλαδή «μεταλλάσσονται» προσπαθώντας να μετατραπούν σε θετικές αλληλεπιδράσεις. Το αποτέλεσμα αυτής της διαδικασίας αναπαράγεται μέχρι να βρεθεί η χαμηλότερη ενεργειακή κατάσταση. Το μοναδικό πρόβλημα αυτών των αλγορίθμων είναι η πιθανότητα να κολλήσουν σε κάποιο τοπικό ελάχιστο. Σε σχέση με άλλους αλγορίθμους βέβαια δίνουν τα πιο ακριβή και γρήγορα αποτελέσματα.

Μία υποκατηγορία των *EP* λογαρίθμων είναι ο *Genetic Algorithm (GA)*. Αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους αλγορίθμους που χρησιμοποιούνται στη μοριακή πρόσδεση. Ο σκοπός του *GA* είναι να βρει τη χαμηλότερη ενεργειακά δομή. Ο αλγόριθμος αυτός επιτρέπει μία ακόμη πράξη, σε σχέση με την *EP*. Αυτή η πράξη, δανεισμένη πάλι από τη βιολογία, ονομάζεται «διασταύρωση». Στη βιολογία είναι ο συνδυασμός γενετικού υλικού από δύο διαφορετικά χρωμοσώματα για τη δημιουργία ενός καινούργιου [24]. Στην υπολογιστική χημεία και συγκεκριμένα στον *GA* αλγόριθμο, είναι πρακτικά ο συνδυασμός των καλύτερων χαρακτηριστικών από δύο πιθανές προσδέσεις, ώστε να δημιουργηθεί μία καινούργια πρόσδεση που θα είναι καλύτερη από τις δύο προηγούμενες. Αυτή η καινούργια κατάσταση θα αναπαραχθεί και θα διασταυρωθεί με μία άλλη κατάσταση που έχει περάσει από την ίδια διαδικασία. Πρακτικά δημιουργούνται «γενεές» καταστάσεων, με την κάθε επόμενη γενιά να είναι και καλύτερη. Στο τέλος αυτή της διαδικασίας, βρίσκεται και η καλύτερη θέση πρόσδεσης, γεωμετρικά και ενεργειακά.

Ο λεγόμενος "*Lamarckian*" *GA* (*LGA*) αλγόριθμος εφαρμόζεται επίσης στη μοριακή πρόσδεση. Ο *LGA* μεταβαίνει μεταξύ του "γονοτυπικού χώρου" και του "φαινοτυπικού χώρου". Οι μεταλλάξεις και οι διασταυρώσεις συμβαίνουν στο γονοτυπικό χώρο, ενώ ο φαινοτυπικός χώρος καθορίζεται από τη συνάρτηση ενέργειας που πρέπει να βελτιστοποιηθεί. Η ελαχιστοποίηση ενέργειας (τοπική δειγματοληψία) πραγματοποιείται αφού έχουν γίνει γονοτυπικές αλλαγές στον πληθυσμό (καθολική δειγματοληψία) του φαινοτυπικού χώρου. Ο φαινοτυπικός χώρος είναι εννοιολογικά παρόμοιος με την ελαχιστοποίηση που πραγματοποιείται στον αλγόριθμο *Monte Carlo*. Οι φαινοτυπικές αλλαγές από την ελαχιστοποίηση ενέργειας εμφανίζονται με αλλαγή στη δομή των γονιδίων (μόρια προσδέτη, αλλάζοντας τις συντεταγμένες του προσδέτη) [25].



**Εικόνα 6.5.** Ο Genetic Algorithm (GA). Παρουσιάζονται όλα τα σημαντικά στάδια του αλγορίθμου. Με την έννοια *chromosome* στην περίπτωση της μοριακής πρόσδεσης εννοούμε τα διαμορφομερή του μορίου προσδέτη και τη θέση πρόσδεσής τους.

Λόγω της σημασίας των αλγορίθμων GA, θα γίνει προσπάθεια να αποσαφηνιστεί η παραπάνω εικόνα. Έστω ότι υπάρχει ένας συνολικός πληθυσμός  $M$ . Το μέγεθος των πληθυσμών στις μεθόδους αυτές βρίσκεται ανάμεσα σε 20 με 200 «άτομα». Να αποσαφηνίσουμε ότι όταν μιλάμε για άτομα στην πραγματικότητα αναφερόμαστε σε διαμορφομερή του μορίου προσδέτη, αφού αυτά έχουν συνδεθεί στο μόριο υποδοχέα. Η επανάληψη του παραπάνω αλγόριθμου μπορεί να εκτελεστεί πολλές φορές, με τις συνήθεις επιλογές να είναι από 100 μέχρι και 500 επαναλήψεις. Η πιθανότητα να υπάρξει μία διασταύρωση επίσης μπορεί να οριστεί από 0.1 μέχρι 0.9, και συμβολίζεται με  $p_c$ , ενώ η πιθανότητα αλλαγής ορίζεται από 0 μέχρι 0.1 και συμβολίζεται με  $p_m$ . Αυτοί οι παράμετροι είναι σημαντικότεροι για την ποιότητα του τελικού αποτελέσματος. Επίσης, αν οριστεί κάθε άτομο ως  $i$  και την ποιότητα της

προσαρμογής του (αλληλεπίδρασης με τον υποδοχέα) με  $f_i$ , τότε η πιθανότητα κάποιου ατόμου να επιλεγεί δίνεται από τον παρακάτω τύπο:

$$P_i = \frac{f_i}{\sum_{i=1}^M f_i} \quad (6.5)$$

Το άθροισμα των επιμέρους προσαρμογών των ατόμων θα δίνεται από τον παρακάτω τύπο:

$$F = \sum_{i=1}^M f_i \quad (6.6)$$

Έχοντας αυτές τις δύο σχέσεις, καταλήγουμε στην τρίτη, που ορίζει την πιθανότητα επιλογής ατόμων ή ομάδας ατόμων.

$$P_k = \frac{f_k}{\sum_{i=1}^M f_i}, k = 1, 2, 3 \dots M \quad (6.7)$$

Αυτή η διαδικασία απαιτείται για τη δημιουργία ατόμων. Σε συνδυασμό με τις πιθανότητες διασταύρωσης και αλλαγής, μπορεί να λειτουργήσει ο *GA* αλγόριθμος.

Τελευταίος είναι ο αλγόριθμος *Tabu Search* με (*TS*). Είναι μια επαναληπτική διαδικασία που σχεδιάστηκε για την εξασφάλιση λύσεων σε προβλήματα βελτιστοποίησης. Αναπτύχθηκε και περιγράφηκε από τον *Glover* και έχει χρησιμοποιηθεί για την επίλυση μιας μεγάλης ποικιλίας δύσκολων προβλημάτων βελτιστοποίησης. Αυτή η διαδικασία μπορεί να οριστεί ως μια μεθοδολογία *Μετα-Ευρετικής*, που μπορεί να μετακινείται από μια λύση σε μια άλλη, έχοντας τη δυνατότητα να αποθηκεύει στη μνήμη της προηγούμενες λύσεις. Πρόσφατα, οι πιθανοκρατικοί ευρετικοί αλγόριθμοι έχουν τύχει ευρείας αναγνώρισης, λόγω της ικανότητας τους να επιλύουν προβλήματα. Αυτή η οικογένεια αλγορίθμων περιλαμβάνει τους αλγορίθμους *SA* και *GA*, εκτός από τον αλγόριθμο *TS*. Ωστόσο, η εφαρμογή του αλγορίθμου *TS* σε προβλήματα βελτιστοποίησης είναι σχετικά περιορισμένη σε σύγκριση με τους *SA* και *GA*.

Ο αλγόριθμος *TS* είναι μια επέκταση των μεθόδων τοπικής αναζήτησης (*LS*). Και οι δύο μεθοδολογίες μοιράζονται τον ίδιο τύπο αναζήτησης, ο οποίος αποτελείται από όλες τις δυνατές λύσεις που μπορούν να ληφθούν υπόψη. Η διαφορά του *TS* από την *LS* είναι η χρήση μιας δομής μνήμης (*tabu list*) που αποφεύγει την επανάληψη των ήδη εξετασμένων λύσεων και προωθεί την αναζήτηση νέων. Ο αλγόριθμος *TS* στη

μοριακή πρόσδεση έχει επιδείξει υψηλή ακρίβεια, αφού μπορεί να αποτρέψει την προσομοίωση να παγιδευτεί σε τοπικά ελάχιστα και να αποφύγει την εφαρμογή ήδη γνωστών τοπικών ελαχίστων ενέργειας.

### 6.2.3 Συνάρτησης Βαθμολόγησης (Scoring Functions) και Δυναμικά Πεδία

Οι συναρτήσεις βαθμολόγησης αποτελούν ένα ιδιαίτερα σημαντικό κομμάτι στη μοριακή πρόσδεση. Οι αλγόριθμοι πρόσδεσης παράγουν πολλά αποτελέσματα ως προς τη θέση πρόσδεσης και τη διαμόρφωση των μορίων προσδέτη. Με δεδομένο ότι πολλές φορές επιλέγονται πολλοί προσδέτες για μία πρωτεΐνη στόχο, γίνεται αντιληπτό ότι υπάρχει ανάγκη για κατάταξη των αποτελεσμάτων με βάση τη συμβατότητα μεταξύ του υποδοχέα και του προσδέτη σε συγκεκριμένη θέση πρόσδεσης. Επιπλέον, η επιλογή συνάρτησης βαθμολόγησης διασφαλίζει και αυτή την ποιότητα των αποτελεσμάτων μέσω της απομάκρυνσης αποτελεσμάτων που, είτε ενεργειακά, είτε γεωμετρικά είναι εσφαλμένα.

Υπάρχουν πολλές συναρτήσεις βαθμολόγησης που μπορεί κάποιος να επιλέξει [26-28]. Τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει και συγκριτικές μελέτες με σκοπό την επιλογή της καλύτερης συνάρτησης βαθμολόγησης, ανάλογα με τα μόρια που επιθυμεί κάποιος να προσδέσει [29]. Πρακτικά, οι συναρτήσεις βαθμολόγησης είναι μαθηματικές προσεγγίσεις με σκοπό την ποσοτικοποίηση της συγγένειας μεταξύ του υποδοχέα και του προσδέτη.

Οι συναρτήσεις χωρίζονται σε τέσσερις μεγάλες κατηγορίες ανάλογα με τη μεθοδολογία τους. Συγκεκριμένα, υπάρχουν οι τρεις παλιότερες, όπου είναι οι συναρτήσεις βαθμονομήσεις *Δυναμικού πεδίου* (*Force field*), οι *Εμπειρικές* (*Empirical*) και οι *Knowledge based*. Τα τελευταία χρόνια έχει εμφανιστεί ακόμα μία, η οποία βασίζεται στη *Μηχανική εκμάθηση*. Παρακάτω, θα εξεταστούν και τα τρία είδη και πως αυτά εφαρμόζονται.

Αρχικά, υπάρχουν οι συναρτήσεις βαθμονόμησης που στηρίζονται στα δυναμικά πεδία. Η χρήση δυναμικών πεδίων έχει αποδειχτεί ένα δυνατό εργαλείο για την προσομοίωση και μελέτη βιολογικών μακρομορίων [30, 31]. Από τη στιγμή της καθιέρωσης τους, έχουν χρησιμοποιηθεί για τη μελέτη των αλληλεπιδράσεων που

εμφανίζονται μεταξύ δύο μορίων. Στην περίπτωση της μοριακή πρόσδεσης χρησιμοποιούνται για τη μελέτη των αλληλεπιδράσεων μεταξύ του προσδέτη και του μορίου υποδοχέα. Σε αυτές τις συναρτήσεις χρησιμοποιούνταν δύο ενεργειακοί όροι, αυτός που αφορά στις αλληλεπιδράσεις *Van der Waals* και αυτός που αφορά στις ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις. Η επιλογή αυτών των δύο όρων δεν είχε γίνει τυχαία, καθώς είναι και από τις πιο καθοριστικές αλληλεπιδράσεις που εμφανίζονται μεταξύ μιας πρωτεΐνης και ενός προσδέτη. Στη συνέχεια, στην ενεργειακή εξίσωση συμπεριλήφθηκε και ο όρος που αφορά στον σχηματισμό δεσμών υδρογόνου. Ο συγκεκριμένος όρος, είτε θεωρούνταν τελείως ξεχωριστός, είτε υπαγόταν σαν ανεξάρτητος μέσα στον ηλεκτροστατικό όρο [32-34]. Επίσης, τα αρχικά δυναμικά πεδία υπολόγιζαν τη δυναμική ενέργεια στην αέρια φάση. Με αυτόν τον τρόπο, όμως, υπολογιζόταν μόνο η ελεύθερη ενέργεια της αλληλεπίδρασης του υποδοχέα-προσδέτη. Στη συνέχεια, προστέθηκε και ένας όρος που αφορά στην ενέργεια διάλυσης [35, 36]. Αυτός όρος, είτε υπολογιζόταν μέσω της θεωρίας *Poisson-Boltzmann (PB)* είτε από την *Generalized Born (GB)* θεωρία της συνεχούς διάλυσης. Πρακτικά, όλα τα δυναμικά πεδία περιέχουν τους τέσσερις παρακάτω όρους:

$$\Delta G_{binding} = \Delta E_{VDW} + \Delta E_{electrostatic} + [\Delta E_{H-bond}] + \Delta G_{desolvation} \quad (6.8)$$

Υπάρχουν και άλλες μέθοδοι που ακολουθούν παρόμοιο τρόπο λειτουργίας, όπως η *Linear Interaction Energy (LIE)* και η *MM-PBSA/GBSA* [37, 38]. Η τελευταία είναι η πιο δημοφιλής μέθοδος. Αυτές οι μέθοδοι χρησιμοποιούν επίσης δυναμικά πεδία με σκοπό τον υπολογισμό της δυναμικής ενέργειας σε έναν συγκεκριμένο διαλύτη. Να σημειωθεί ότι χρησιμοποιούνται και στη μοριακή μηχανική. Οι παραπάνω μεθοδολογίες, σε αντίθεση με άλλες που υπολογίζουν το σύνολο της ενέργειας, όπως η *FEP (Free-energy perturbation)*, υπολογίζουν μόνο το μόριο υποδοχέα και προσδέτη στη δεσμευμένη και μη δεσμευμένη κατάσταση τους.

Οι μέθοδοι αυτοί συνήθως δεν θεωρούνται ότι ανήκουν στην κατηγορία των συναρτήσεων βαθμολόγησης. Αυτό οφείλεται στο ότι υπολογίζουν τη δυναμική ενέργεια ως μέσους όρους συνόλου, ώστε να ενσωματωθεί όσο περισσότερη πληροφορία, καθώς αυτή είναι συνάρτηση του υπολογιστικού κόστους. Στη μοριακή πρόσδεση, οι μέθοδοι αυτοί, όπως είναι και η *MM-PBSA/GBSA*, χρησιμοποιούνται σε συγκεκριμένες χρονικές στιγμές, ώστε να υπολογίσουν τη δυναμική ενέργεια μόνο σε εκείνη τη χρονική στιγμή [39]. Πολλές φορές, σε αυτά τα δυναμικά πεδία εισάγονται

και επιπλέον εμπειρικοί όροι, με σκοπό την αύξηση της απόδοσης του πεδίου. Παραδείγματα τέτοιων παραμέτρων είναι η εισαγωγή των  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  παραμέτρων στην *LIE*.

Στην πραγματικότητα, οι συναρτήσεις που υπόκεινται στην κατηγορία των συναρτήσεων δυναμικού πεδίου δεν είναι αμιγώς θεωρητικοί. Όπως είδαμε παραπάνω, σε κάποιες από αυτές εντάσσονται παράμετροι που είναι εμπειρικές. Επίσης, τα μοντέλα διάλυσης τα οποία έχουν σημαντικό ρόλο στον υπολογισμό της δυναμικής ενέργειας, πρακτικά δεν έχουν σχέση με το δυναμικό πεδίο. Οπότε πολλές φορές, αυτές οι μέθοδοι αναφέρονται και ως *physics-based methods*.

Σημαντικό πλεονέκτημα των μεθόδων που βασίζονται στα δυναμικά πεδία είναι ότι ενισχύονται με τις εξελίξεις στα υπολογιστικά μοντέλα. Έχει παρατηρηθεί μία πρόοδος στην ποιότητα των αποτελεσμάτων που προκύπτουν από τις μεθόδους μοριακής πρόσδεσης, που χρησιμοποιούν συναρτήσεις βαθμολόγησης βασισμένες σε δυναμικά πεδία. Παρόλα αυτά, λόγω της πολυπλοκότητας του υπολογισμού της ενέργειας πρόσδεσης, αλλά και της φύσης της αλληλεπίδρασης του προσδέτη με πρωτεΐνες, υπάρχουν κάποια συστηματικά λάθη, ακόμα και από υψηλού επιπέδου θεωρίες [40-42]. Τελευταία, με την εμφάνιση των *QM* (*Quantum Mechanics*) και των πολωμένων δυναμικών πεδίων ίσως αυτά υπερκεραστούν [43].

Στην εφαρμογή των δυναμικών πεδίων με την εφαρμογή της εξίσωσης (6.8) εμφανίζονται λάθη σε κάθε όρο από 3 έως 18 kcal/mol. Να σημειωθεί ότι αυτά τα σφάλματα δεν αλληλοαναιρούνται μεταξύ τους, αλλά μπορεί να αθροίζονται δίνοντας τελειώς λανθασμένα αποτελέσματα. Μία μέθοδος που έχει δείξει ότι μπορεί να περιορίσει αυτού του είδους τα σφάλματα, είναι η χρήση εμπειρικών παραμέτρων που προκύπτουν από πειραματικές τιμές.

Η δεύτερη κατηγορία συναρτήσεων βαθμολόγησης είναι οι εμπειρικές συναρτήσεις βαθμολόγησης. Η πρώτη γενική εμπειρική συνάρτηση βαθμολόγησης δημιουργήθηκε από τον *H. J. Bohm* το 1994 [44]. Πολλά προγράμματα μοριακής πρόσδεσης χρησιμοποιούν τις συγκεκριμένες μεθόδους. Κάποια παραδείγματα αυτών των μεθόδων αποτελούν το *ChemScore*, *XScore* και το *GlideScore* [45].

Μια εμπειρική συνάρτηση βαθμολόγησης υπολογίζει την ποιότητα της δέσμευσης υποδοχέα-προσδέτη με το να προσθέτει τις συνεισφορές μιας σειράς από μεμονωμένους όρους. Ο καθένας αντιπροσωπεύει έναν ενεργειακό παράγοντα στην

ενέργεια δέσμευσης του υποδοχέα-προσδέτη. Για παράδειγμα, το *ChemScore* που εφαρμόζεται στο λογισμικό *GOLD* έχει τον ακόλουθο τύπο [46]:

$$\begin{aligned} \text{ChemScore} = & S_{H-bond} + S_{metal} + S_{lipophilic} + P_{rotor} + P_{strain} + P_{clash} \\ & + [P_{covalent} + P_{constrained}] \end{aligned} \quad (6.9)$$

Η παραπάνω εξίσωση αποτελεί ένα τυπικό παράδειγμα εμπειρικής συνάρτησης βαθμολόγησης. Σχηματίζεται από όρους επιβράβευσης  $S$  όσον αφορά στη δημιουργία δεσμών υδρογόνου, τη δημιουργία δεσμών επαναφοράς (με μέταλλα) και λιπόφιλες αλληλεπιδράσεις. Ταυτόχρονα, υπάρχουν και ζημιολογικοί όροι (*penalties*), όπως είναι η μη συστροφή δεσμών, η ενέργεια παραμόρφωσης και οι στερικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ υποδοχέα και προσδέτη. Επιπλέον, παράγοντες μπορούν να εισέρθουν στην εξίσωση στην περίπτωση ομοιοπολικής ή με περιορισμούς πρόσδεσης.

Δεδομένου ότι πολλοί όροι με διαφορετικές σημασίες συνδυάζονται για να παράξουν το βαθμό πρόσδεσης (*docking score*), μια εμπειρική συνάρτηση βαθμολόγησης συνήθως βασίζεται σε *Πολλαπλή Γραμμική Παλινδρόμηση (MLR)* ή ανάλυση *Μερικών Ελάχιστων Τετραγώνων (PLS)* για να προκύψουν οι παράμετροι βαρύτητας πριν από κάθε όρο. Ένα σύνολο συμπλόκων υποδοχέα-προσδέτη με γνωστές τρισδιάστατες δομές και γνωστές τιμές βαθμολόγησης απαιτείται για να πραγματοποιηθούν οι *MLR* και *PLS* τεχνικές. Επομένως, οι εμπειρικές συναρτήσεις βαθμολόγησης βαθμονομούνται βάση της ικανότητας τους να αναπαράγουν σωστά τα πειραματικά δεδομένα που τους δίνονται. Πράγματι, η διαδικασία αυτή φάνηκε να διασφαλίζει, συγκριτικά με άλλες τεχνικές, μεγαλύτερη ικανότητα στον υπολογισμό ελεύθερων ενεργειών πρόσδεσης σε ορισμένες συγκριτικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν [47-49].

Οι εμπειρικές συναρτήσεις βαθμολόγησης υιοθετούν, όπως φαίνεται, μία διαισθητική λύση στη βαθμολόγηση των αποτελεσμάτων. Από τη μία πλευρά, αυτό παρουσιάζει κάποια τεχνικά πλεονεκτήματα καθώς είναι βολικό να εφαρμόζονται γνωστοί παράμετροι. Ένα τέτοιο πρόγραμμα είναι το *GlideScore-XP*, το οποίο θεωρείται από τα πιο εξεζητημένα εμπειρικά προγράμματα που κυκλοφορούν [50]. Είναι σχεδιασμένο με σκοπό να μπορεί να προσαρμόζεται στο πρόβλημα που έχει να επιλύσει. Αναλυτικότερα, περιέχει διαφορετικούς όρους για δεσμούς υδρογόνου που είναι ουδέτεροι-ουδέτεροι, ουδέτεροι-φορτισμένοι και φορτισμένοι-φορτισμένοι. Επίσης, έχει διαφορετικούς όρους για διάφορες λιπόφιλες αλληλεπιδράσεις. Αυτή η



ικανότητα επιτρέπει στον χρήστη να επιλέξει τις δικές του παραμέτρους με σκοπό να μεγιστοποιήσει την αποτελεσματικότητα της συνάρτησης βαθμολόγησης [51, 52]. Από την άλλη πλευρά, η χρήση εμπειρικών συναρτήσεων τοποθετεί τον όρο εμπειρική στον υπολογισμό. Αυτό σημαίνει ότι περιπτώσεις αλληλεπιδράσεων που εμφανίζονται πιο σπάνια στις συμπλοκοποιήσεις υποδοχέα-προσδέτη έχουν μικρή ως μηδαμινή βαρύτητα. Αποτέλεσμα αυτού είναι ότι πολλές φορές τα αποτελέσματα είναι λανθασμένα, τόσο στη γεωμετρία της σύμπλεξης, όσο και στην ενέργεια του συστήματος. Ένα τυπικό παράδειγμα αλληλεπίδρασης που σπάνια λαμβάνεται υπόψιν είναι η αλληλεπίδραση κατιόντος π-συστήματος. Έτσι, είναι αρκετά δύσκολο, αν όχι αδύνατο, να καθιερωθεί μια συνεκτική και συνεπής περιγραφή όλων των δυνατών παραγόντων στη δέσμευση υποδοχέα-προσδέτη εντός του πλαισίου μιας εμπειρικής συνάρτησης βαθμολόγησης.

Το πρόβλημα της σωστής συμμετοχής για κάθε εμπειρικό όρο που εμπεριέχει διάφορους τύπους αλληλεπιδράσεων έχει μειωθεί αισθητά από τα χρόνια των πρώτων εμπειρικών συναρτήσεων βαθμολόγησης. Αυτό οφείλεται κυρίως στην πληθώρα των πειραματικών δεδομένων. Πλέον υπάρχουν εκατοντάδες χιλιάδες σύμπλοκα υποδοχέα-προσδέτη που συμβάλουν καθοριστικά για τη σωστή βαθμονόμηση κάθε όρου σε μία εμπειρική συνάρτηση βαθμολόγησης. Βέβαια, εδώ προκύπτει ένα ακόμα ζήτημα. Θα πρέπει όλα αυτά τα πειραματικά δεδομένα να λαμβάνονται σε παρόμοιες συνθήκες για το σχηματισμό των εμπειρικών όρων, ώστε να οδηγείται η συνάρτηση σε αξιόπιστα αποτελέσματα [53]. Τέλος, θα πρέπει ο χρήστης να επιλέγει την πιο σωστή συνάρτηση βαθμολόγησης, δηλαδή αυτή που βασίζεται σε πολλά πειραματικά δεδομένα και εμφανίζει συνοχή στις συνθήκες που πάρθηκαν αυτά τα δεδομένα.

Η τρίτη κατηγορία αποτελεί τις συναρτήσεις *knowledge-based potential*, οι οποίες έχουν έρθει στο προσκήνιο τις δύο τελευταίες δεκαετίες [54]. Αν και διαφέρουν αρκετά μεταξύ τους εμφανίζουν και αυτές κάποια παρόμοια χαρακτηριστικά. Πρακτικά αθροίζουν τη δυναμική ενέργεια του υποδοχέα και του προσδέτη με σκοπό τον υπολογισμό της τιμής ελεύθερης πρόσδεσης.

$$A = \sum_i^{lig} \sum_j^{prot} \omega_{ij}(r) \quad (6.10)$$

Η απόσταση μεταξύ των χωρικά εξαρτημένων δυναμικών ανάμεσα στο ζεύγος των ατόμων  $i$  και  $j$  δίνεται από την αντίστροφη ανάλυση *Boltzmann* σύμφωνα με τον παρακάτω τύπο:

$$\omega_{ij}(r) = -k_B T \ln[g_{ij}(r)] = -k_B \ln \left[ \frac{\rho_{ij}(r)}{\rho_{ij}^*} \right] \quad (6.11)$$

όπου  $\rho_{ij}(r)$  είναι η «αριθμητική» πυκνότητα μεταξύ του ζεύγους των ατόμων  $i$ - $j$  σε απόσταση  $r$  και  $\rho_{ij}^*$  είναι η «αριθμητική» πυκνότητα των ίδιων ατόμων όταν η απόσταση τους είναι μηδενική (κατάσταση αναφοράς). Οι παραπάνω εξισώσεις μπορούν να μεταφραστούν πιο ελεύθερα με τον εξής τρόπο. Η συχνότητα εμφάνισης μίας δυαδικής αλληλεπίδρασης αποτελεί και μέτρο της ενεργειακής της συνεισφοράς στον υπολογισμό της ελεύθερης ενέργειας πρόσδεσης. Αν μία συγκεκριμένη δυαδική αλληλεπίδραση εμφανίζεται πιο συχνά από ό,τι στην κατάσταση αναφοράς, τότε σημαίνει ότι εμφανίζει θετική αλληλεπίδραση σε σχέση με μία άλλη που δεν εμφανίζεται τόσο συχνά. Για να μπορέσει ο αλγόριθμος να καταλήξει στις επιθυμητές δυαδικές αλληλεπιδράσεις θα πρέπει να γίνει χρήση μίας μεγάλης βιβλιοθήκης γνωστών συμπλόκων υποδοχέα-προσδέτη (*knowledge base*). Τα άτομα του υποδοχέα και τα άτομα του προσδέτη κατατάσσονται σε έναν αριθμό εκφυλισμένων τύπων ατόμων ανάλογα με το μοριακό τους περιβάλλον. Στη συνέχεια, υπολογίζεται το εξαρτημένο από την απόσταση δυναμικό, για κάθε δυνατό ζεύγος ατόμων, από τη συχνότητα εμφάνισης αυτού του ζεύγους ατόμων που παρατηρείται στο σύνολο σύμφωνα με την παραπάνω σχέση.

Οι μέθοδοι αυτοί εμφανίζουν δύο σημαντικά πλεονεκτήματα: πρώτον, η συλλογιστική τους και δεύτερον, η υπολογιστική τους απλότητα. Συγκριτικά με τις μεθόδους που βασίζονται στην εφαρμογή δυναμικών πεδίων και απαιτούν μεγάλη υπολογιστική δύναμη, η απλούστερη τεχνική του *knowledge base* που βασίζεται στα ζεύγη ατόμων εμφανίζει σαφώς ένα πλεονέκτημα. Επίσης, συγκρίνοντας αυτού του είδους τις τεχνικές με τις εμπειρικές τεχνικές, οι πρώτες μελετούν συνολικά τις αλληλεπιδράσεις υποδοχέα προσδέτη σε πολλαπλές θέσεις πρόσδεσης. Επιπλέον, επειδή προκύπτουν μέσω στατιστικής ανάλυσης των δομών συμπλόκων υποδοχέα-προσδέτη δεν εμφανίζουν αυτή την άμεση εξάρτηση μεταξύ πειραματικού αποτελέσματος και υπολογισμού. Στην πραγματικότητα βέβαια, η καλύτερη χρήση αυτών των συναρτήσεων θα ήταν να δίνουν μόνο γεωμετρικά αποτελέσματα και όχι να

εμφανίζονται σαν συναρτήσεις βαθμολόγησης. Εφόσον όμως υπάρχει σύνδεση μεταξύ των δύο, τελικώς χρησιμοποιούνται σαν συναρτήσεις βαθμολόγησης και με αρκετή επιτυχία.

Τέλος, υπάρχουν και οι τεχνικές που βασίζονται στη μηχανική εκμάθηση. Αυτές οι μέθοδοι εισάγουν την έννοια της *Quantitative Structure–Activity Relationship (QSAR)* στη βαθμολόγηση των αλληλεπιδράσεων μεταξύ υποδοχέα προσδέτη. Η μέθοδος *QSAR* έχει εφαρμοστεί σε πολλούς τομείς της υπολογιστικής χημείας και της φαρμακολογίας από την απαρχή των υπολογιστικά σχεδιαζόμενων φαρμάκων [55].

Φαίνεται ότι αυτού του είδους μελέτες άρχισαν να εμφανίζονται το 2004 [56]. Μερικά πρόσφατα παραδείγματα συναρτήσεων βαθμολόγησης που χρησιμοποιούν τη συγκεκριμένη μέθοδο περιλαμβάνουν την *NNScore*, *RF-Score*, *SFCscoreRF* και *ID-Score*. Το σημείο εκκίνησης μίας τέτοιας μεθόδου είναι συνήθως ένα μεγάλο σύνολο περιγραφέων (*descriptors*). Μια δημοφιλής επιλογή είναι η χρήση ζευγών ατόμων ή τύπων αλληλεπιδράσεων μεταξύ υποδοχέα και προσδέτη. Τέτοιου είδους αλληλεπιδράσεις είναι μοριακές αλληλεπιδράσεις (ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις, δεσμοί υδρογόνου, αρωματικές αλληλεπιδράσεις), γεωμετρικοί περιγραφείς (ιδιότητες επιφάνειας ή σχήματος) και συμβατικοί περιγραφείς βασισμένοι στον προσδέτη (μοριακό βάρος, αριθμός περιστρεφόμενων απλών δεσμών κ.λπ.). Στη συνέχεια, χρησιμοποιούνται διάφοροι αλγόριθμοι μηχανικής μάθησης, όπως, *random forest*, *Bayesian classifiers*, *neural network* (νευρωνικά δίκτυα), και *support vector machines*, για την επιλογή μεταβλητών. Όπως και στις εμπειρικές συναρτήσεις βαθμολόγησης, αυτές οι μέθοδοι χρειάζονται ένα σύνολο συμπλόκων υποδοχέα-προσδέτη με γνωστές δομές και ελεύθερες ενέργειες μοριακής πρόσδεσης για να παράγουν τα τελικά τους αποτελέσματα.

Οι συγκεκριμένες μέθοδοι κατάφεραν να αποδώσουν καλύτερες συσχετίσεις ανάμεσα σε πειραματικά και υπολογιστικά δεδομένα σε σχέση με άλλες μεθόδους βαθμολόγησης. Για παράδειγμα, σε 195 διαφορετικά σύμπλοκα υποδοχέα προσδέτη, οι υπόλοιπες τεχνικές πέτυχαν συσχετίσεις κατά *Pearson (R)* ανάμεσα από 0.216 και 0.644 ενώ μέθοδοι που στηρίζονται πάνω σε *QSAR* πέτυχαν συσχετίσεις που κυμαίνονταν από 0.753 μέχρι 0.803 [47]. Ο τρόπος υπολογισμού και η μεθοδολογία τους πρέπει να διερευνηθεί περισσότερο, ώστε η συγκεκριμένη τεχνική να αποδώσει ακόμα καλύτερα αποτελέσματα.

Τέλος, να σημειώσουμε ότι η κατηγοριοποίηση των συναρτήσεων βαθμολόγησης είναι σημαντική για την κατανόηση του τρόπου λειτουργίας τους, αλλά πολλές συναρτήσεις βαθμολόγησης δεν υπάγονται μόνο σε μία κατηγορία. Υπάρχουν συναρτήσεις που είναι υβριδικές και κάνουν χρήση δύο ή περισσότερων μεθόδων.

#### 6.2.4 Εξέταση των Αποτελεσμάτων Πρόσδεσης

Η εξέταση των αποτελεσμάτων που λήφθηκαν κατά τη μοριακή πρόσδεση αποτελεί και την τελευταία πράξη αυτής της τεχνικής. Πρακτικά, υπάρχουν δύο τρόποι για να αξιολογηθούν τα αποτελέσματα. Ο πρώτος και πιο συνήθης τρόπος, είναι η μελέτη της ελεύθερης ενέργειας πρόσδεσης (*free binding energy*) ή για κάποια προγράμματα σκορ πρόσδεσης (*docking score*). Στα περισσότερα προγράμματα αυτή η τιμή δεν έχει φυσική σημασία, αλλά συγκριτική. Επιτρέπει τη σύγκριση μεταξύ διάφορων αποτελεσμάτων που έχουν ληφθεί στις ίδιες συνθήκες και παραμέτρους. Μεγάλη προσοχή πρέπει να δοθεί στο κομμάτι ότι διαφορετικές παράμετροι δίνουν διαφορετικά σκορ πρόσδεσης. Επομένως, η σύγκριση μεταξύ δύο δομών που έχουν ληφθεί με διαφορετικές παραμέτρους είναι αδύνατη. Η τιμή του σκορ πρόσδεσης ή ελεύθερης ενέργειας πρόσδεσης μπορεί να είναι αρνητική ή θετική. Κάθε πρόγραμμα βαθμολογεί με αρνητικούς ή θετικούς δείκτες τις «θετικές» αλληλεπιδράσεις. Αυτό έχει σαν συνέπεια η καλύτερη δομή να έχει, είτε την πιο αρνητική, είτε την πιο θετική τιμή, ανάλογα το πρόγραμμα. Τέλος, στα περισσότερα προγράμματα αναφέρονται οι συνεισφορές κάθε αλληλεπίδρασης (δεσμοί υδρογόνου, υδροφοβικές αλληλεπιδράσεις και ηλεκτροστατικές). Μέσω αυτού κάποιος μπορεί να καταλάβει ποια είναι η κύρια κινητήριος δύναμη για την πρόσδεση.

Ο δεύτερος τρόπος αξιολόγησης είναι πιο απλός. Ουσιαστικά γίνεται οπτικός έλεγχος της δομής του συμπλόκου υποδοχέα-προσδέτη. Μέσω του οπτικού ελέγχου μπορούν να εξεταστούν το είδος αλληλεπιδράσεων που εμφανίζονται, οι αποστάσεις των ατόμων και διαμορφωτική αλλαγή που μπορεί να έχει υποστεί ο υποδοχέας ή ο προσδέτης.

### 6.3 Πλεονεκτήματα και Μειονεκτήματα της Μοριακής Πρόσδεσης.

Η μοριακή πρόσδεση, όπως κάθε άλλη μέθοδος εμφανίζει κάποια μειονεκτήματα και κάποια μειονεκτήματα. Στη συγκεκριμένη ενότητα θα γίνει μία αναφορά στα πιο σημαντικά από αυτά. Να σημειωθεί ότι κάποια μειονεκτήματα επιδέχονται διορθώσεις μέσω της εξέλιξης της υπολογιστικής χημείας και με την ορθή χρήση των τεχνικών, ενώ άλλα είναι αποτέλεσμα της φύσης του υπολογισμού.

Αρχικά, η μοριακή πρόσδεση έχει αποδείξει ότι είναι ένα ιδιαίτερα σημαντικό εργαλείο για το σχεδιασμό φαρμάκων. Μέσω αυτής μπορεί να σχεδιαστούν φαρμακευτικές ουσίες χωρίς να καταφύγει κάποιος απευθείας σε κάποιο πείραμα επιτρέποντας τον περιορισμό των ουσιών προς δοκιμή.

Πρακτικά, η μοριακή πρόσδεση είναι μία φθηνή μέθοδος, είτε τη συγκρίνεις με άλλες υπολογιστικές μεθόδους, είτε τη συγκρίνεις με πειραματικές μεθόδους. Στην περίπτωση των υπολογιστικών μεθόδων, τόσο η μοριακή δυναμική, και ακόμα περισσότερο οι κβαντομηχανικές μέθοδοι, απαιτούν πολύ μεγάλη υπολογιστική ισχύ, ειδικά για τα συστήματα που συνήθως μελετώνται. Συγκριτικά με τις πειραματικές τεχνικές, η διαφορά είναι ακόμα μεγαλύτερη αν σκεφτεί κάποιος τον αριθμό των υποψήφιων ενώσεων και το κόστος σύνθεσης τους [57].

Η ικανότητα της μοριακής πρόσδεσης να δίνει γρήγορα αποτελέσματα αποτελεί ένα ακόμα προτέρημα της. Με τη μοριακή πρόσδεση κάποιος μπορεί να δοκιμάζει έναν τεράστιο αριθμό μορίων προσδέτων σε ένα μόριο υποδοχέα. Κάτι τέτοιο πειραματικά είναι πολύ δύσκολο. Το συγκεκριμένο πλεονέκτημα βρέθηκε στο επίκεντρο ειδικότερα με την πανδημία της COVID-19 [58].

Η μοριακή πρόσδεση προσφέρει μία σημαντική οπτική στις αλληλεπιδράσεις που αναπτύσσονται μεταξύ δύο μορίων. Ειδικότερα, στις περιπτώσεις που αυτά τα μόρια είναι πρωτεΐνες, η ικανότητα ανίχνευσης των αλληλεπιδράσεων είναι πολύ σημαντική για το σχεδιασμό μελλοντικών φαρμάκων (αν η πρωτεΐνη σχετίζεται με κάποια ασθένεια).

Στην περίπτωση των μειονεκτημάτων βρίσκεται η εξάρτηση του αποτελέσματος από την ικανότητα της συνάρτησης βαθμολόγησης να βαθμολογήσει σωστά κάθε «πόζα» (ύπαρξη υπερτίμησης της τιμής της μοριακής πρόσδεσης). Από το

προηγούμενο κεφάλαιο είδαμε ότι αυτό το μειονέκτημα αρχίζει να υποχωρεί καθώς εμφανίζονται όλο και καλύτερες συναρτήσεις βαθμολόγησης [59].

Επίσης, λόγω της απλότητας του μοντέλου είναι πιθανό να μην λαμβάνονται όλες οι αλληλεπιδράσεις ορθά, ειδικότερα σε τόσο πολύπλοκα μοντέλα όπως είναι οι πρωτεΐνες. Η βελτίωση αυτής της αστοχίας επαφίεται στην ικανότητα του αλγόριθμού που πραγματοποιεί την εύρεση της θέσης πρόσδεσης και της συνάρτησης βαθμολόγησης.

Τέλος, ένα σημαντικό μειονέκτημα της τεχνικής είναι η έλλειψη πειραματικών μοντέλων με γνωστή γεωμετρία και ενέργεια πρόσδεσης. Αυτό το μειονέκτημα έχει συζητηθεί και παραπάνω. Αν και το πρόβλημα είναι υπαρκτό μέχρι και σήμερα, οι δομές με γνωστές γεωμετρίες και ενέργειες πρόσδεσης πολλαπλασιάζονται κάθε μέρα οδηγώντας σε πιο αξιόπιστα αποτελέσματα.

## Βιβλιογραφία Κεφαλαίου 6

- [1] C. Georgakopoulou *et al.*, ‘Synthesis, characterization, interactions with the DNA duplex dodecamer d(5'-CGCGAATTCGCG-3')<sub>2</sub> and cytotoxicity of binuclear η<sup>6</sup>-arene-Ru(II) complexes’, *Dalton Trans.*, vol. 51, no. 36, pp. 13808–13825, 2022, doi: 10.1039/D2DT02304K.
- [2] T. Meza Menchaca, C. Juárez-Portilla, and R. C. Zepeda, ‘Past, Present, and Future of Molecular Docking’, in *Drug Discovery and Development - New Advances*, V. Gaitonde, P. Karmakar, and A. Trivedi, Eds., IntechOpen, 2020. doi: 10.5772/intechopen.90921.
- [3] B. B. Goldman and W. T. Wipke, ‘QSD quadratic shape descriptors. 2. Molecular docking using quadratic shape descriptors (QSDock)’, *Proteins Struct. Funct. Genet.*, vol. 38, no. 1, pp. 79–94, Jan. 2000, doi: 10.1002/(SICI)1097-0134(20000101)38:1<79::AID-PROT9>3.0.CO;2-U.
- [4] A. Kahraman, R. J. Morris, R. A. Laskowski, and J. M. Thornton, ‘Shape Variation in Protein Binding Pockets and their Ligands’, *J. Mol. Biol.*, vol. 368, no. 1, pp. 283–301, Apr. 2007, doi: 10.1016/j.jmb.2007.01.086.
- [5] H. Guterres and W. Im, ‘Improving Protein-Ligand Docking Results with High-Throughput Molecular Dynamics Simulations’, *J. Chem. Inf. Model.*, vol. 60, no. 4, pp. 2189–2198, Apr. 2020, doi: 10.1021/acs.jcim.0c00057.
- [6] Q. Li, T. Cheng, Y. Wang, and S. H. Bryant, ‘PubChem as a public resource for drug discovery’, *Drug Discov. Today*, vol. 15, no. 23–24, pp. 1052–1057, Dec. 2010, doi: 10.1016/j.drudis.2010.10.003.
- [7] G. M. Morris *et al.*, ‘AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility’, *J. Comput. Chem.*, vol. 30, no. 16, pp. 2785–2791, Dec. 2009, doi: 10.1002/jcc.21256.
- [8] P. J. Goodford, ‘A computational procedure for determining energetically favorable binding sites on biologically important macromolecules’, *J. Med. Chem.*, vol. 28, no. 7, pp. 849–857, Jul. 1985, doi: 10.1021/jm00145a002.

- [9] R. A. Laskowski, 'SURFNET: A program for visualizing molecular surfaces, cavities, and intermolecular interactions', *J. Mol. Graph.*, vol. 13, no. 5, pp. 323–330, Oct. 1995, doi: 10.1016/0263-7855(95)00073-9.
- [10] R. Chen, L. Li, and Z. Weng, 'ZDOCK: An initial-stage protein-docking algorithm', *Proteins Struct. Funct. Bioinforma.*, vol. 52, no. 1, pp. 80–87, Jul. 2003, doi: 10.1002/prot.10389.
- [11] R. Perozzo *et al.*, 'Structural Elucidation of the Specificity of the Antibacterial Agent Triclosan for Malarial Enoyl Acyl Carrier Protein Reductase', *J. Biol. Chem.*, vol. 277, no. 15, pp. 13106–13114, Apr. 2002, doi: 10.1074/jbc.M112000200.
- [12] J. H. Pereira *et al.*, 'Structure of shikimate kinase from *Mycobacterium tuberculosis* reveals the binding of shikimic acid', *Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr.*, vol. 60, no. 12, pp. 2310–2319, Dec. 2004, doi: 10.1107/S0907444490402517X.
- [13] J. S. Oliveira *et al.*, 'Crystallographic and Pre-steady-state Kinetics Studies on Binding of NADH to Wild-type and Isoniazid-resistant Enoyl-ACP(CoA) Reductase Enzymes from *Mycobacterium tuberculosis*', *J. Mol. Biol.*, vol. 359, no. 3, pp. 646–666, Jun. 2006, doi: 10.1016/j.jmb.2006.03.055.
- [14] U. Schulze-Gahmen, H. L. De Bondt, and S.-H. Kim, 'High-Resolution Crystal Structures of Human Cyclin-Dependent Kinase 2 with and without ATP: Bound Waters and Natural Ligand as Guides for Inhibitor Design', *J. Med. Chem.*, vol. 39, no. 23, pp. 4540–4546, Jan. 1996, doi: 10.1021/jm960402a.
- [15] L. F. S. M. Timmers *et al.*, 'Structural studies of human purine nucleoside phosphorylase: Towards a new specific empirical scoring function', *Arch. Biochem. Biophys.*, vol. 479, no. 1, pp. 28–38, Nov. 2008, doi: 10.1016/j.abb.2008.08.015.
- [16] I. D. Kuntz, J. M. Blaney, S. J. Oatley, R. Langridge, and T. E. Ferrin, 'A geometric approach to macromolecule-ligand interactions', *J. Mol. Biol.*, vol. 161, no. 2, pp. 269–288, Oct. 1982, doi: 10.1016/0022-2836(82)90153-X.
- [17] A. Axenopoulos, P. Daras, G. Papadopoulos, and E. Houstis, 'A Shape Descriptor for Fast Complementarity Matching in Molecular Docking', *IEEE/ACM*



*Trans. Comput. Biol. Bioinform.*, vol. 8, no. 6, pp. 1441–1457, Nov. 2011, doi: 10.1109/TCBB.2011.72.

[18] M. Liu and S. Wang, '[No title found]', *J. Comput. Aided Mol. Des.*, vol. 13, no. 5, pp. 435–451, 1999, doi: 10.1023/A:1008005918983.

[19] D. Van Der Spoel, E. Lindahl, B. Hess, G. Groenhof, A. E. Mark, and H. J. C. Berendsen, 'GROMACS: Fast, flexible, and free', *J. Comput. Chem.*, vol. 26, no. 16, pp. 1701–1718, Dec. 2005, doi: 10.1002/jcc.20291.

[20] G. M. Morris *et al.*, 'Automated docking using a Lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function', *J. Comput. Chem.*, vol. 19, no. 14, pp. 1639–1662, Nov. 1998, doi: 10.1002/(SICI)1096-987X(19981115)19:14<1639::AID-JCC10>3.0.CO;2-B.

[21] J. J. Moré and Z. Wu, '[No title found]', *J. Glob. Optim.*, vol. 15, no. 3, pp. 219–234, 1999, doi: 10.1023/A:1008380219900.

[22] A. E. Eiben and J. E. Smith, *Introduction to evolutionary computing*. Springer, 2015.

[23] L. Fogel, A. Owens, and M. Walsh, 'INTRODUCTION TO ARTIFICIAL INTELLIGENCE THROUGH SIMULATED EVOLUTION', *Artif. Intell. Crit. Concepts*, vol. 3, p. 259, 2000.

[24] T. J. A. Ewing, S. Makino, A. G. Skillman, and I. D. Kuntz, '[No title found]', *J. Comput. Aided Mol. Des.*, vol. 15, no. 5, pp. 411–428, 2001, doi: 10.1023/A:1011115820450.

[25] N. Brooijmans and I. D. Kuntz, 'Molecular Recognition and Docking Algorithms', *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.*, vol. 32, no. 1, pp. 335–373, Jun. 2003, doi: 10.1146/annurev.biophys.32.110601.142532.

[26] S. Betzi, K. Suhre, B. Chétrit, F. Guerlesquin, and X. Morelli, 'GFscore: A General Nonlinear Consensus Scoring Function for High-Throughput Docking', *J. Chem. Inf. Model.*, vol. 46, no. 4, pp. 1704–1712, Jul. 2006, doi: 10.1021/ci0600758.

[27] R. Dias and W. De Azevedo Jr., 'Molecular Docking Algorithms', *Curr. Drug Targets*, vol. 9, no. 12, pp. 1040–1047, Dec. 2008, doi: 10.2174/138945008786949432.

- [28] C.-Y. Yang, R. Wang, and S. Wang, ‘M-Score: A Knowledge-Based Potential Scoring Function Accounting for Protein Atom Mobility’, *J. Med. Chem.*, vol. 49, no. 20, pp. 5903–5911, Oct. 2006, doi: 10.1021/jm050043w.
- [29] R. Wang, Y. Lu, X. Fang, and S. Wang, ‘An Extensive Test of 14 Scoring Functions Using the PDBbind Refined Set of 800 Protein–Ligand Complexes’, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, vol. 44, no. 6, pp. 2114–2125, Nov. 2004, doi: 10.1021/ci049733j.
- [30] M. Karplus and D. L. Weaver, ‘Protein-folding dynamics’, *Nature*, vol. 260, no. 5550, pp. 404–406, Apr. 1976, doi: 10.1038/260404a0.
- [31] B. R. Brooks, R. E. Bruccoleri, B. D. Olafson, D. J. States, S. Swaminathan, and M. Karplus, ‘CHARMM: A program for macromolecular energy, minimization, and dynamics calculations’, *J. Comput. Chem.*, vol. 4, no. 2, pp. 187–217, Jun. 1983, doi: 10.1002/jcc.540040211.
- [32] E. C. Meng, B. K. Shoichet, and I. D. Kuntz, ‘Automated docking with grid-based energy evaluation’, *J. Comput. Chem.*, vol. 13, no. 4, pp. 505–524, May 1992, doi: 10.1002/jcc.540130412.
- [33] S. Makino and I. D. Kuntz, ‘Automated flexible ligand docking method and its application for database search’, *J. Comput. Chem.*, vol. 18, no. 14, pp. 1812–1825, Nov. 1997, doi: 10.1002/(SICI)1096-987X(19971115)18:14<1812::AID-JCC10>3.0.CO;2-H.
- [34] D. S. Goodsell, G. M. Morris, and A. J. Olson, ‘Automated docking of flexible ligands: Applications of autodock’, *J. Mol. Recognit.*, vol. 9, no. 1, pp. 1–5, Jan. 1996, doi: 10.1002/(SICI)1099-1352(199601)9:1<1::AID-JMR241>3.0.CO;2-6.
- [35] M. K. Gilson, J. A. Given, and M. S. Head, ‘A new class of models for computing receptor-ligand binding affinities’, *Chem. Biol.*, vol. 4, no. 2, pp. 87–92, 1997.
- [36] X. Zou, Yaxiong, and I. D. Kuntz, ‘Inclusion of Solvation in Ligand Binding Free Energy Calculations Using the Generalized-Born Model’, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 121, no. 35, pp. 8033–8043, Sep. 1999, doi: 10.1021/ja984102p.

- [37] J. Åqvist, C. Medina, and J.-E. Samuelsson, ‘A new method for predicting binding affinity in computer-aided drug design’, *Protein Eng. Des. Sel.*, vol. 7, no. 3, pp. 385–391, 1994, doi: 10.1093/protein/7.3.385.
- [38] M. Almlöf, B. O. Brandsdal, and J. Åqvist, ‘Binding affinity prediction with different force fields: Examination of the linear interaction energy method’, *J. Comput. Chem.*, vol. 25, no. 10, pp. 1242–1254, Jul. 2004, doi: 10.1002/jcc.20047.
- [39] B. Kuhn, P. Gerber, T. Schulz-Gasch, and M. Stahl, ‘Validation and Use of the MM-PBSA Approach for Drug Discovery’, *J. Med. Chem.*, vol. 48, no. 12, pp. 4040–4048, Jun. 2005, doi: 10.1021/jm049081q.
- [40] H. Gohlke and G. Klebe, ‘Approaches to the Description and Prediction of the Binding Affinity of Small-Molecule Ligands to Macromolecular Receptors’, *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 41, no. 15, pp. 2644–2676, Aug. 2002, doi: 10.1002/1521-3773(20020802)41:15<2644::AID-ANIE2644>3.0.CO;2-O.
- [41] M. K. Gilson and H.-X. Zhou, ‘Calculation of Protein-Ligand Binding Affinities’, *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.*, vol. 36, no. 1, pp. 21–42, Jun. 2007, doi: 10.1146/annurev.biophys.36.040306.132550.
- [42] H.-X. Zhou and M. K. Gilson, ‘Theory of Free Energy and Entropy in Noncovalent Binding’, *Chem. Rev.*, vol. 109, no. 9, pp. 4092–4107, Sep. 2009, doi: 10.1021/cr800551w.
- [43] O. Khoruzhii *et al.*, ‘Application of a polarizable force field to calculations of relative protein–ligand binding affinities’, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 105, no. 30, pp. 10378–10383, Jul. 2008, doi: 10.1073/pnas.0803847105.
- [44] H.-J. Böhm, ‘The development of a simple empirical scoring function to estimate the binding constant for a protein-ligand complex of known three-dimensional structure’, *J. Comput. Aided Mol. Des.*, vol. 8, no. 3, pp. 243–256, Jun. 1994, doi: 10.1007/BF00126743.
- [45] R. Wang, L. Lai, and S. Wang, ‘[No title found]’, *J. Comput. Aided Mol. Des.*, vol. 16, no. 1, pp. 11–26, 2002, doi: 10.1023/A:1016357811882.

- [46] M. L. Verdonk, J. C. Cole, M. J. Hartshorn, C. W. Murray, and R. D. Taylor, ‘Improved protein–ligand docking using GOLD’, *Proteins Struct. Funct. Bioinforma.*, vol. 52, no. 4, pp. 609–623, Sep. 2003, doi: 10.1002/prot.10465.
- [47] T. Cheng, X. Li, Y. Li, Z. Liu, and R. Wang, ‘Comparative Assessment of Scoring Functions on a Diverse Test Set’, *J. Chem. Inf. Model.*, vol. 49, no. 4, pp. 1079–1093, Apr. 2009, doi: 10.1021/ci9000053.
- [48] Y. Li *et al.*, ‘Comparative Assessment of Scoring Functions on an Updated Benchmark: 1. Compilation of the Test Set’, *J. Chem. Inf. Model.*, vol. 54, no. 6, pp. 1700–1716, Jun. 2014, doi: 10.1021/ci500080q.
- [49] Y. Li, L. Han, Z. Liu, and R. Wang, ‘Comparative Assessment of Scoring Functions on an Updated Benchmark: 2. Evaluation Methods and General Results’, *J. Chem. Inf. Model.*, vol. 54, no. 6, pp. 1717–1736, Jun. 2014, doi: 10.1021/ci500081m.
- [50] R. A. Friesner *et al.*, ‘Extra Precision Glide: Docking and Scoring Incorporating a Model of Hydrophobic Enclosure for Protein–Ligand Complexes’, *J. Med. Chem.*, vol. 49, no. 21, pp. 6177–6196, Oct. 2006, doi: 10.1021/jm051256o.
- [51] A. Kerzmann, D. Neumann, and O. Kohlbacher, ‘SLICK – Scoring and Energy Functions for Protein–Carbohydrate Interactions’, *J. Chem. Inf. Model.*, vol. 46, no. 4, pp. 1635–1642, Jul. 2006, doi: 10.1021/ci050422y.
- [52] H. Jhoti and A. R. Leach, *Structure-based drug discovery*, vol. 1. Springer, 2007.
- [53] C. Kramer, T. Kalliokoski, P. Gedeck, and A. Vulpetti, ‘The Experimental Uncertainty of Heterogeneous Public  $K_i$  Data’, *J. Med. Chem.*, vol. 55, no. 11, pp. 5165–5173, Jun. 2012, doi: 10.1021/jm300131x.
- [54] I. Muegge and Y. C. Martin, ‘A General and Fast Scoring Function for Protein–Ligand Interactions: A Simplified Potential Approach’, *J. Med. Chem.*, vol. 42, no. 5, pp. 791–804, Mar. 1999, doi: 10.1021/jm980536j.
- [55] S. Vilar, G. Cozza, and S. Moro, ‘Medicinal Chemistry and the Molecular Operating Environment (MOE): Application of QSAR and Molecular Docking to Drug Discovery’, *Curr. Top. Med. Chem.*, vol. 8, no. 18, pp. 1555–1572, Dec. 2008, doi: 10.2174/156802608786786624.

- [56] W. Deng, C. Breneman, and M. J. Embrechts, ‘Predicting Protein–Ligand Binding Affinities Using Novel Geometrical Descriptors and Machine-Learning Methods’, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, vol. 44, no. 2, pp. 699–703, Mar. 2004, doi: 10.1021/ci034246+.
- [57] B. A. Akhoun, H. Tiwari, and A. Nargotra, ‘In Silico Drug Design Methods for Drug Repurposing’, in *In Silico Drug Design*, Elsevier, 2019, pp. 47–84. doi: 10.1016/B978-0-12-816125-8.00003-1.
- [58] M. Hagar, H. A. Ahmed, G. Aljohani, and O. A. Alhaddad, ‘Investigation of Some Antiviral N-Heterocycles as COVID 19 Drug: Molecular Docking and DFT Calculations’, *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 21, no. 11, p. 3922, May 2020, doi: 10.3390/ijms21113922.
- [59] F. D. Prieto-Martínez, M. Arciniega, and J. L. Medina-Franco, ‘Acoplamiento Molecular: Avances Recientes y Retos’, *TIP Rev. Espec. En Cienc. Quím.-Biológicas*, vol. 21, May 2018, doi: 10.22201/fesz.23958723e.2018.0.143.

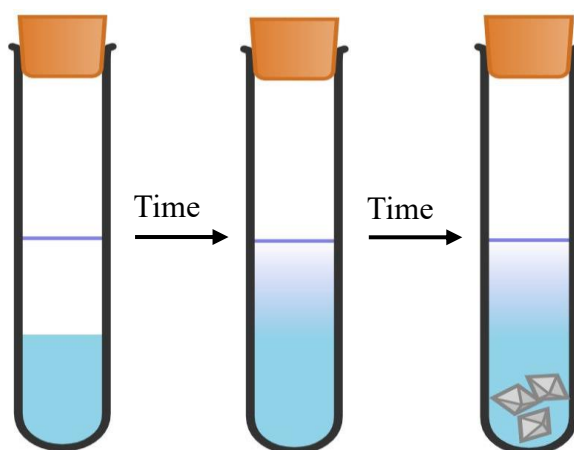
## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΞΕΙΣ ΚΑΙ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ

---

### 7.1 Παρασκευή Χημικών Ενώσεων

Η παρασκευή των διαλυμάτων πραγματοποιήθηκε με γνώμονα την ποιοτικότερη παραγωγή των διαλυμάτων, αλλά και την εξασφάλιση όλων των πρωτοκόλλων ασφαλείας. Αν και οι ενώσεις που χρησιμοποιήθηκαν δεν εμφανίζουν όλες τοξικότητα, με εξαίρεση τη φαινολοφθαλεΐνη και κάποια άλατα τα οποία είναι ύποπτα για καρκινογένεση, θα πρέπει να τηρούνται για όλα τα αντιδραστήρια, τα πρωτόκολλα ασφαλείας, ώστε να μην υπάρχουν τυχόν ατυχήματα. Ως διαλύτης επιλέχθηκε το νερό, με σκοπό τη μελέτης των αλληλεπιδράσεών του. Όλα τα αντιδραστήρια απαντώνται σε στερεά κατάσταση, σε θερμοκρασία δωματίου.

Εκτός της παρασκευής των διαλυμάτων, για τα σύμπλοκα εγκλεισμού της  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης ακολουθήθηκε και μία άλλη τεχνική που ονομάζεται *layering* ή τεχνική διάχυσης υγρών. Η τεχνική διάχυσης-διαστρωμάτωσης υγρών (*layering technique*) περιλαμβάνει τη διάχυση ενός διαλύτη σε έναν άλλον. Οι δύο διαλύτες αρχικά τοποθετούνται σε έναν δοκιμαστικό σωλήνα και σχηματίζονται δύο ξεχωριστές φάσεις. Για το διαλύτη που βρίσκεται στην κάτω φάση, η στερεή ουσία που είναι επιθυμητό να διαλυθεί θα πρέπει να είναι διαλυτή, ενώ για τον πάνω διαλύτη θα πρέπει να είναι αδιάλυτη. Επιπλέον, ο πάνω διαλύτης θα πρέπει να είναι λιγότερο πυκνός από τον κάτω. Με την πάροδο του χρόνου, ο πάνω διαλύτης αρχίζει και διαχέεται στον κάτω, με συνέπεια να μειώνεται η διαλυτότητα του συμπλόκου. Αυτό με τη σειρά του οδηγεί στην κατακρήμνισή του και τη δημιουργία κρυστάλλων. Μόλις ολοκληρωθεί η διαδικασία, με μια απλή διήθηση συλλέγονται οι κρύσταλλοι που έχουν σχηματιστεί.



Εικόνα 7.1. Η τεχνική διάχυσης υγρών (*layering technique*)

### 7.1.1 Παρασκευή Διαλυμάτων $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης/Φαινολοφθαλεΐνης Παρουσία Αλάτων

Παρασκευάστηκαν διαλύματα  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης (*Sigma-Aldrich*, καθαρότητα: 99%) και φαινολοφθαλεΐνης (*Merck KGaA*, καθαρότητα: 98%) διαλυμένα σε τριπλά απεσταγμένο νερό. Επιπλέον, σε κάθε διάλυμα διαλύθηκε μία συγκεκριμένη ποσότητα ανθρακικού νατρίου 0.02 M, με σκοπό τη ρύθμιση του  $pH$  σε ελαφρά βασικό ( $pH=10$ ). Η ανάγκη ρύθμισης του  $pH$  έγκειται στη δομική αλλαγή που υπόκεινται η φαινολοφθαλεΐνη ανάλογα με το  $pH$  στο οποίο βρίσκεται. Σε βασικό  $pH$ , το διάλυμα φαινολοφθαλεΐνης (*PP*) παρουσιάζει ένα ροζ χρώμα, ενώ σε όξινο είναι διαφανές. Η συγκέντρωση της φαινολοφθαλεΐνης παρέμεινε σταθερή σε όλα τα διαλύματα και ίση με  $5 \cdot 10^{-5}$  M, ενώ η συγκέντρωση της  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης (*CD*) μεταβαλλόταν από  $3.32226 \cdot 10^{-5}$  M μέχρι 0.00125, με βήμα  $3.2 \cdot 10^{-5}$  M. Επίσης, στα διαλύματα προστέθηκαν και συγκεκριμένες ποσότητες (τέσσερις διαφορετικές συγκεντρώσεις 10, 50, 100 και 200 mM) των αλκαλικών αλάτων *LiI* (*Alfa Aesar*, καθαρότητα: 99%), *NaI* (*Alfa Aesar*, καθαρότητα: 99.5%), *KI* (*Alfa Aesar*, καθαρότητα: 99%) and *CsI* (*Alfa Aesar*, καθαρότητα: 99.99%). Όλες οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν σε φρέσκα διαλύματα για να αποφευχθεί η διαδικασία της γήρανσης. Παρακάτω εμφανίζεται ο πίνακας όλων των διαλυμάτων που παρασκευάστηκαν στη συγκεκριμένη μελέτη.

**Πίνακας 7.1.** Οι συγκεντρώσεις των διαλυμάτων που παρασκευάστηκαν για τη μελέτη του συμπλόκου εγκλεισμού β-κυκλοδεξτρίνης/φαινολοφθαλεΐνης και της επίδρασης σε αυτό διάφορων αλκαλικών αλάτων.

	<b>β-CD</b> [ $\times 10^{-5}$ M]	<b>PP</b> [ $\times 10^{-5}$ M]	<b>LiI</b> [M]	<b>NaI</b> [M]	<b>KI</b> [M]	<b>CsI</b> [M]
Δείγμα 1	0	5.0	-	-	-	-
Δείγμα 2	3.3	5.0	-	-	-	-
Δείγμα 3	6.6	5.0	-	-	-	-
Δείγμα 4	9.9	5.0	-	-	-	-
Δείγμα 5	13.2	5.0	-	-	-	-
Δείγμα 6	16.5	5.0	-	-	-	-
Δείγμα 7	19.8	5.0	-	-	-	-
Δείγμα 8	0	5.0	0.1	-	-	-
Δείγμα 9	3.3	5.0	0.1	-	-	-
Δείγμα 10	6.6	5.0	0.1	-	-	-
Δείγμα 11	9.9	5.0	0.1	-	-	-
Δείγμα 12	13.2	5.0	0.1	-	-	-
Δείγμα 13	0	5.0	-	0.1	-	-
Δείγμα 14	3.3	5.0	-	0.1	-	-
Δείγμα 15	6.6	5.0	-	0.1	-	-
Δείγμα 16	9.9	5.0	-	0.1	-	-
Δείγμα 17	13.2	5.0	-	0.1	-	-
Δείγμα 18	0	5.0	-	-	0.01	-
Δείγμα 19	3.3	5.0	-	-	0.01	-
Δείγμα 20	6.6	5.0	-	-	0.01	-
Δείγμα 21	9.9	5.0	-	-	0.01	-
Δείγμα 22	13.2	5.0	-	-	0.01	-
Δείγμα 23	0	5.0	-	-	0.05	-
Δείγμα 24	3.3	5.0	-	-	0.05	-



Δείγμα 25	6.6	5.0	-	-	0.05	-
Δείγμα 26	9.9	5.0	-	-	0.05	-
Δείγμα 27	13.2	5.0	-	-	0.05	-
Δείγμα 28	0	5.0	-	-	0.1	-
Δείγμα 29	3.3	5.0	-	-	0.1	-
Δείγμα 30	6.6	5.0	-	-	0.1	-
Δείγμα 31	9.9	5.0	-	-	0.1	-
Δείγμα 32	13.2	5.0	-	-	0.1	-
Δείγμα 33	0	5.0	-	-	0.2	-
Δείγμα 34	3.3	5.0	-	-	0.2	-
Δείγμα 35	6.6	5.0	-	-	0.2	-
Δείγμα 36	9.9	5.0	-	-	0.2	-
Δείγμα 37	13.2	5.0	-	-	0.2	-
Δείγμα 38	0	5.0	-	-	-	0.2
Δείγμα 39	3.3	5.0	-	-	-	0.2
Δείγμα 40	6.6	5.0	-	-	-	0.2
Δείγμα 41	9.9	5.0	-	-	-	0.2
Δείγμα 42	13.2	5.0	-	-	-	0.2

### 7.1.2 Παρασκευή Διαλυμάτων $\beta$ -Κυκλοδεξτρίνης/Ασπαραγίνης

Για τη μελέτη του συμπλόκου εγκλεισμού της  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης με τα δύο εναντιομερή του αμινοξέος της ασπαραγίνης, παρασκευάστηκαν συνολικά οχτώ διαλύματα. Τα τέσσερα αφορούσαν στη μελέτη του συστήματος D-ασπαραγίνης (*Fluka chemicals*, καθαρότητα: 99%) και κυκλοδεξτρίνης, ενώ τα υπόλοιπα αφορούσαν στο σύστημα L-ασπαραγίνης (*Fluka chemicals*, καθαρότητα: 99%) και κυκλοδεξτρίνης (*Sigma-Aldrich*, καθαρότητα: 99 %). Για τα διαλύματα, ως διαλύτης χρησιμοποιήθηκε τριπλά απεσταγμένο νερό και οι συγκεντρώσεις των διαλυμάτων φαίνονται στον παρακάτω πίνακα. Όπως μπορεί να παρατηρηθεί, η συγκέντρωση του αμινοξέος παραμένει σταθερή και ίση με  $5 \cdot 10^{-3}$  M ενώ η συγκέντρωση της

κυκλοδεξτρίνης μεταβάλλεται από  $1 \cdot 10^{-3}$  M μέχρι  $15 \cdot 10^{-3}$  M. Επίσης, εφαρμόστηκε και η τεχνική *layering* για τη συλλογή του στερεού συμπλόκου εγκλεισμού και των δύο εναντιομερών της ασπαραγίνης. Τα συγκεκριμένα αντιδραστήρια που χρησιμοποιήθηκαν, δεν εμφανίζουν κάποια τοξικότητα αλλά και πάλι θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή για να μην υπάρχει κάποια επιμόλυνση των δειγμάτων.

**Πίνακας 7.2.** Οι συγκεντρώσεις των διαλυμάτων που μελετήθηκαν με τη φασματοσκοπία χαλάρωσης υπερήχων.

	<b>β-CD</b> [mM]	<b>D-Ασπαραγίνη</b> [mM]	<b>L-Ασπαραγίνη</b> [mM]
Δείγμα 1	1.0	5.0	-
Δείγμα 2	5.0	5.0	-
Δείγμα 3	10.0	5.0	-
Δείγμα 4	15.0	5.0	-
Δείγμα 5	1.0	-	5.0
Δείγμα 6	5.0	-	5.0
Δείγμα 7	10.0	-	5.0
Δείγμα 8	15.0	-	5.0

### 7.1.3 Παρασκευή Διαλυμάτων β-Κυκλοδεξτρίνης/Εξαμεθυλοτετραμίνης Παρουσία Αλάτων

Για τη μελέτη του συμπλόκου της β-κυκλοδεξτρίνης/Εξαμεθυλοτετραμίνης παρασκευάστηκαν συνολικά επτά διαλύματα. Χρησιμοποιήθηκε η β-κυκλοδεξτρίνη (*Sigma-Aldrich*, καθαρότητα: 99 %) και η εξαμεθυλοτετραμίνη (*Alfa Aesar* καθαρότητα: 99 %) όπου διαλύθηκαν σε τριπλά απεσταγμένο νερό. Η συγκέντρωση της εξαμεθυλοτετραμίνης (*HMTA*) ήταν σταθερή και ίση με  $7.5 \cdot 10^{-3}$  σε όλα τα διαλύματα, ενώ η συγκέντρωση της β-κυκλοδεξτρίνης (*CD*) μεταβαλλόταν από 0 M μέχρι  $15 \cdot 10^{-3}$  με βήμα ίσο με  $2.5 \cdot 10^{-3}$  M. Θα πρέπει να δοθεί προσοχή στην ικανότητα που έχει η εξαμεθυλοτετραμίνη να απορρόφα διοξείδιο του άνθρακα από την ατμόσφαιρα.

**Πίνακας 7.3.** Οι συγκεντρώσεις των διαλυμάτων που παρασκευάστηκαν με σκοπό τη μελέτη του συμπλόκου εγκλεισμού β-κυκλοδεξτρίνης με την Εξαμεθυλοτετραμίνη.

	β-CD [mM]	HMTA [mM]
Δείγμα 1	0	7.5
Δείγμα 2	2.5	7.5
Δείγμα 3	5.0	7.5
Δείγμα 4	7.5	7.5
Δείγμα 5	10.0	7.5
Δείγμα 6	12.5	7.5
Δείγμα 7	15.0	7.5

Επιπλέον, για τη μελέτη της επίδρασης των αλάτων με διαφορετικό φορτίο σθένους αλλά και περιοδικής ομάδας (αυξανόμενη ατομική ακτίνα) παρασκευάστηκαν διαλύματα με συγκέντρωση β-κυκλοδεξτρίνης/Εξαμεθυλοτετραμίνης  $7.5 \cdot 10^{-3}$  και 100 mM  $KNO_3$  (Sigma-Aldrich, καθαρότητα: 99 %),  $Ca(NO_3)_2$  (Fluka, καθαρότητα: 98 %),  $Co(NO_3)_2$  (Fluka, καθαρότητα: 99 %),  $Ni(NO_3)_2$  (Fluka, καθαρότητα: 99 %),  $Zn(NO_3)_2$  (Sigma-Aldrich, καθαρότητα: 98 %) και  $Cr(NO_3)_2$  (Fluka, καθαρότητα: 97 %). Θα πρέπει να δοθεί μεγάλη προσοχή στη διαχείριση αυτών των αλάτων καθώς κάποια από αυτά όπως το  $Zn(NO_3)_2$  θεωρούνται καρκινογόνα. Παρακάτω, δίνεται ο πίνακας με τα διαλύματα που παρασκευάστηκαν.

**Πίνακας 7.4.** Οι συγκεντρώσεις των διαλυμάτων που παρασκευάστηκαν με σκοπό τη μελέτη της επίδρασης των αλάτων στο σύμπλοκο εγκλεισμού της εξαμεθυλοτετραμίνης με τη β-κυκλοδεξτρίνη. Όλες οι συγκεντρώσεις αναφέρονται σε mM.

	β-CD	HMTA	$KNO_3$	$Ca(NO_3)_2$	$Co(NO_3)_2$	$Ni(NO_3)_2$	$Zn(NO_3)_2$	$Cr(NO_3)_3$
Δείγμα 8	7.5	7.5	100	0	0	0	0	0
Δείγμα 9	7.5	7.5	0	100	0	0	0	0

Δείγμα 10	7.5	7.5	0	0	100	0	0	0
Δείγμα 11	7.5	7.5	0	0	0	100	0	0
Δείγμα 12	7.5	7.5	0	0	0	0	100	0
Δείγμα 13	7.5	7.5	0	0	0	0	0	100

#### 7.1.4 Παρασκευή Διαλυμάτων Λαυρυλοθειικού Νατρίου/ Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος

Για τη μελέτη σχηματισμού μικκυλίων με ενθυλάκωση φαρμακευτικής ουσίας στο εσωτερικό του παρασκευάστηκαν έξι διαλύματα. Χρησιμοποιήθηκε λαυρυλοθειικό νάτριο (*Sigma-Adrich St. Louis, MO, USA*, καθαρότητα: >99%), μεθανόλη (τυπικής καθαρότητας) και ακετυλοσαλικυλικό οξύ (*Sigma-Adrich St. Louis, MO, USA*, καθαρότητα:  $\geq 99\%$ ), τα αντιδραστήρια διαλύθηκαν σε τριπλά απεσταγμένο νερό με σκοπό το σχηματισμό διαλυμάτων με συγκεκριμένες αναλογίες, όπως φαίνεται και στο παρακάτω πίνακα. Η σύνθεση του μεικτού μικκυλίου πραγματοποιήθηκε με την ανάμιξη του λαυρυλοθειικού νατρίου (*SDS*) και του ακετυλοσαλικυλικού οξέος (Ασπιρίνη) στο μίγμα διαλυτών νερού-μεθανόλης. Το συγκεκριμένο μίγμα διαλυτών ήταν ίδιο σε όλα τα δείγματα και με κλάσμα όγκου ίσο με 29.7/0.3 νερό/μεθανόλη. Η συγκεκριμένη αναλογία νερού/μεθανόλη είναι χρήσιμη για τη σταθεροποίηση του σχηματιζόμενου μικκυλίου. Η συγκέντρωση του ακετυλοσαλικυλικού οξέος σε όλα τα διαλύματα παρέμεινε σταθερή, ενώ η συγκέντρωση του λαυρυλοθειικού νατρίου μεταβαλλόταν. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί στο δείγμα, καθώς δημιουργεί φουσαλίδες οι οποίες στην περίπτωση της ακουστικής φασματοσκοπίας αποτελούν ένα σημαντικό πρόβλημα.

**Πίνακας 7.5.** Οι συγκεντρώσεις των διαλυμάτων που παρασκευάστηκαν για τη μελέτη του σχηματισμού μικκυλίου SDS@Ασπιρίνης. Οι συγκεντρώσεις των δειγμάτων  $S_4$ ,  $S_5$  και  $S_6$  είναι ανώτερες του cmc.

	SDS [ $\times 10^{-4}$ M]	Ασπιρίνη [ $\times 10^{-4}$ M]	[SDS]/[aspirin]
Δείγμα 1 ( $S_1$ )	1.0	1.0	1/1
Δείγμα 2 ( $S_2$ )	4.0	1.0	4/1
Δείγμα 3 ( $S_3$ )	8.0	1.0	8/1
Δείγμα 4 ( $S_4$ )	16.0	1.0	16/1
Δείγμα 5 ( $S_5$ )	32.0	1.0	32/1
Δείγμα 6 ( $S_6$ )	64.0	1.0	64/1

## 7.2 Διάταξη Ακουστικών Μετρήσεων

### 7.2.1 Εισαγωγή

Για τη μελέτη του χρόνου χαλάρωσης χημικών συστημάτων με τη χρήση της ακουστικής φασματοσκοπίας αποκατάστασης υπερήχων, απαιτείται ένας μικρός αριθμός επιμέρους διατάξεων/υποσυστημάτων. Τα υποσυστήματα αυτά, μπορεί να βρεθούν εύκολα και σε χαμηλό κόστος. Συνέπεια αυτού, είναι και η ανάπτυξη αυτών των τεχνικών τις τελευταίες δεκαετίες. Σε αυτού του είδους τις τεχνικές ανήκει επίσης και η τεχνική της διέλευσης (*Transmission technique*). Η συγκεκριμένη μεθοδολογία εμφανίζει ένα τεράστιο εύρος λειτουργίας, ως προς τη συχνότητα. Η οργανολογία είναι σχετικά απλή καθώς αποτελείται από μία γεννήτρια, που παράγει ένα συγκεκριμένο ηλεκτρικό σήμα, το οποίο μετατρέπεται από το πρώτο πιεζοηλεκτρικό σε μηχανικό κύμα (ήχο). Το κύμα αυτό στη συνέχεια διαπερνά την κυψελίδα που περιέχει το δείγμα και συναντά το άλλο πιεζοηλεκτρικό, που μετατρέπει το μηχανικό κύμα σε ηλεκτρικό σήμα. Το ηλεκτρικό σήμα με τη σειρά του περνά από έναν ενισχυτή και καταλήγει στον παλμογράφο όπου καταγράφεται. Να σημειωθεί ότι στα σημεία επαφής των πιεζοηλεκτρικών με την κυψελίδα εφαρμόζεται γέλη υπερήχων (*gel*) για την καλύτερη διάδοση του ήχου.

## 7.2.2 Όργανα και Συστήματα Διατάξεων

### 7.2.2.1 Ψηφιακή Γεννήτρια Παλμών

Η γεννήτρια παλμών αποτελεί ζωτικής σημασίας όργανο για τις μετρήσεις, για αυτό θα πρέπει να διαθέτει υψηλή ακρίβεια στη συχνότητα, αλλά και τη δυνατότητα παραγωγή και διαμόρφωσης διαφορετικών κυματομορφών (τριγωνικό, τετραγωνικό, ημιτονοειδές, gaussian κ.α). Ταυτόχρονα θα πρέπει να διαθέτει την ικανότητα παραγωγής των παραπάνω κυμάτων σε παλμούς, καθώς σε αυτό στηρίζεται η πλειοψηφία των ακουστικών τεχνικών. Η διάρκεια και η ισχύς του παλμού θα πρέπει να ρυθμίζονται εύκολα, όπως βέβαια και η συχνότητά του. Επίσης, μεγάλη σημασία θα πρέπει να δοθεί στο χρονικό εύρος του παλμού, αλλά και στην περίοδο επανάληψης αυτού (repetition rate). Τέλος, αυτές οι δυνατότητες θα πρέπει να καλύπτονται σε ένα μεγάλο εύρος συχνοτήτων. Με αυτό το σκεπτικό, η γεννήτρια που χρησιμοποιήθηκε ήταν από την εταιρία *TTi*, μοντέλο *TG3151* με ένα κανάλι εξόδου και συχνότητα έως 50 MHz.

### 7.2.2.2 Πιεζοηλεκτρικό Στοιχείο

Ο πιεζοηλεκτρικός μετατροπέας, αποτελεί ένα κρίσιμο στοιχείο για την παραγωγή και την ανίχνευση των ακουστικών κυμάτων. Η λειτουργία του είναι απλή: Μετατρέπει το ηλεκτρικό σήμα σε ηχητικό κύμα και αντίστροφα. Σε τεχνικές, όπως η αυτή της παλμοχούς, ένας πιεζοηλεκτρικός μετατροπέας μπορεί να εκτελεί και τις δύο λειτουργίες ταυτόχρονα, εκπέμποντας και λαμβάνοντας τον ίδιο ακουστικό παλμό αφού αυτό διασχίσει το διάλυμα. Σε τεχνικές διέλευσης, οι δύο πιεζοηλεκτρικοί μετατροπείς λειτουργούν ως πομπός και ως δέκτης, ανάλογα τη θέση τους (ο ένας παράγει το ηχητικό κύμα, ο άλλος το λαμβάνει). Είναι σημαντικό να χρησιμοποιούνται κατάλληλοι πιεζοηλεκτρικοί μετατροπείς ανάλογα με το δείγμα και το επιθυμητό εύρος συχνοτήτων. Επίσης, θα πρέπει τα πιεζοηλεκτρικά στοιχεία που χρησιμοποιούνται στην τεχνική διέλευσης να λειτουργούν ιδανικά στο ίδιο εύρος συχνοτήτων, στη μέγιστη ικανότητα λειτουργίας τους, ώστε να ληφθούν πιο ακριβή αποτελέσματα. Για τις μετρήσεις που πραγματοποιήθηκαν στην παρούσα εργασία χρησιμοποιήθηκαν ένα ζεύγος πιεζοηλεκτρικών στοιχείων *Olympus VIII* κεντρικής συχνότητας 10 MHz για την τεχνική διέλευσης και ένα πιεζοηλεκτρικό *PHYWE 13920-01* κεντρικής συχνότητας 800 kHz για τις μετρήσεις της διπλοθλαστικότητας

### **7.2.2.3 Θερμοστατούμενη Κυψελίδα**

Η ακουστική μελέτη διαλυμάτων στην υγρή φάση μπορεί να επιτευχθεί με δύο τρόπους: είτε με εμβάπτιση των πιεζοηλεκτρικών στοιχείων μέσα στο διάλυμα (εσωτερικός τρόπος), είτε με περιορισμό του δείγματος μέσα σε κυψελίδα και εφαρμογή των μετρητικών κεφαλών σε αυτήν (εξωτερικός τρόπος). Ο εξωτερικός τρόπος επιλέχθηκε για τις μετρήσεις λόγω των ακόλουθων πλεονεκτημάτων: απαιτεί μικρότερους όγκους δείγματος (σημαντικό όταν τα δείγματα είναι περιορισμένα σε ποσότητα), μειώνει τον κίνδυνο κατά τη χρήση τοξικών δειγμάτων, παρέχει δυνατότητα θερμοστάτησης και επιτρέπει τη χρήση υψηλών θερμοκρασιών. Το πρόβλημα που προκύπτει από την τυχόν παρεμβολή της κυψελίδας κατά τη μετάδοση του κύματος μέσω αυτής, μπορεί να μετρηθεί και να παραμετροποιηθεί ως συστηματικό σφάλμα. Για τους παραπάνω λόγους, επιλέχθηκε η χρήση κυψελίδας χαλαζίας όγκου (*quartz*) 1.7 ml. Η θερμοστάτηση πραγματοποιείται με ένα εξωτερικό σύστημα κυκλοφορίας (χρήση νερού ή άλλου κατάλληλου υγρού) με ακρίβεια ρύθμισης της θερμοκρασίας  $\pm 0.1$  °C.

### **7.2.2.4 Παλμογράφος**

Ο παλμογράφος αποτελεί ένα κρίσιμο εργαλείο στην πειραματική διάταξη οποιοδήποτε τεχνικής αποκατάστασης υπερήχων. Μέσω αυτού, γίνεται η μετατροπή του ηλεκτρικού σήματος σε αριθμούς, ψηφιοποιώντας έτσι τα πειραματικά αποτελέσματα και κάνοντας τα επεξεργάσιμα. Επίσης, είναι ουσιώδης για τον έλεγχο και την ακριβή μέτρηση των ιδιοτήτων του παραγόμενου παλμού από τη γεννήτρια. Επιπλέον, απαιτείται για την εξαγωγή του παλμού σε ψηφιακή μορφή και την περαιτέρω επεξεργασία του. Η επεξεργασία του σήματος είναι κρίσιμη για την αποτελεσματική διαχείριση των δεδομένων. Ένα ακόμη σημαντικό χαρακτηριστικό που θα πρέπει να διαθέτει ένας ψηφιακός παλμογράφος είναι η υψηλή δειγματοληψία και η δυνατότητα χρήσης του *Fast Fourier Transform (FFT)*, χωρίς εξωτερικά συστήματα. Ο παλμογράφος που χρησιμοποιήθηκε ήταν της εταιρίας *Tektronix*, μοντέλο *TBS 1202B-EDU*, με δυνατότητα υποστήριξης δύο καναλιών και μέγιστη συχνότητα 200 MHz.

### **7.2.2.5 Gel Υπερήχων**

Στο προηγούμενο κεφάλαιο αναφέρθηκε διάδοση του ήχου σε δύο μέσα με μεγάλη διαφορά στην ακουστική εμπέδηση. Εξηγήθηκε πως η διάδοση του ακουστικού κύματος πρέπει να γίνει χωρίς παρεμβολές, όπως φυσαλίδες στο δείγμα ή στην

επιφάνεια επαφής του πιεζοηλεκτρικού με την κυψελίδα. Για το λόγο αυτό, στη δεύτερη περίπτωση, χρησιμοποιήθηκε κάποιο ενδιάμεσο μέσο που επιτρέπει την καλύτερη επαφή μεταξύ των δύο υλικών. Υπάρχουν εμπορικές λύσεις, ενώ μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν κοινά υλικά, όπως γράσο, γλυκερίνη ή μέλι. Η επιλογή του υλικού εξαρτάται κυρίως από τη θερμοκρασία στην οποία πραγματοποιούνται τα πειράματα. Για το εύρος θερμοκρασιών των πειραμάτων (10-50 °C), χρησιμοποιήθηκε κοινή ιατρική υπερηχογραφική γέλη (*gel*), κρίνοντας την ως αξιόπιστη και απόλυτα ικανοποιητική.

## 7.3 Διάταξη Ακουστικά Επαγόμενης Διπλοθλαστικότητας

### 7.3.1 Εισαγωγή

Στην περίπτωση της ακουστικά επαγόμενης διπλοθλαστικότητας, χρησιμοποιούνται μία γεννήτρια η οποία παράγει ένα ηλεκτρικό σήμα και το πιεζοηλεκτρικό το μετατρέπει στη συνέχεια σε μηχανικό κύμα (ήχο). Το κύμα περνά στο δείγμα προκαλώντας πυκνώματα και αραιώματα (διακυμάνσεις στην πίεση και την πυκνότητα) τα οποία ανιχνεύει το *laser*, που έχει τοποθετηθεί κάθετα ως προς το πιεζοηλεκτρικό. Τη μεταβολή της έντασης του φωτός, που είναι αποτέλεσμα της οποιαδήποτε μεταβολής υφίσταται το δείγμα, την αποτυπώνει ένας φωτοανιχνευτής και στη συνέχεια καταγράφεται στον παλμογράφο. Στην τεχνική αυτή γίνεται και η χρήση οπτικών στοιχείων. Συγκεκριμένα, δύο πολωτικών στοιχείων και ενός καθυστερητή  $\lambda/4$ . Η τεχνική παρουσιάζει μεγάλη ευαισθησία και επιτρέπει όπως και η τεχνική της διέλευσης τη μελέτη πολλών υλικών.

### 7.3.2 Όργανα και Συστήματα Διατάξεων

#### 7.3.2.1 Φωτοανιχνευτής

Ο φωτοανιχνευτής αποτελεί ουσιώδη συσκευή για την αναγνώριση της δέσμης *laser* μετά τη διέλευσή της από το δείγμα που εξετάζεται. Επειδή, η διάρκεια του φαινομένου της διπλοθλαστικότητας είναι σύντομη (από μερικά ms έως λίγα  $\mu$ s), είναι κρίσιμο ο φωτοανιχνευτής να εμφανίζει αρκετά υψηλή διακριτική ικανότητα και ταχεία απόκριση, ώστε να μπορεί να αναγνωρίζει αυτές τις γρήγορες μεταβολές στην ένταση



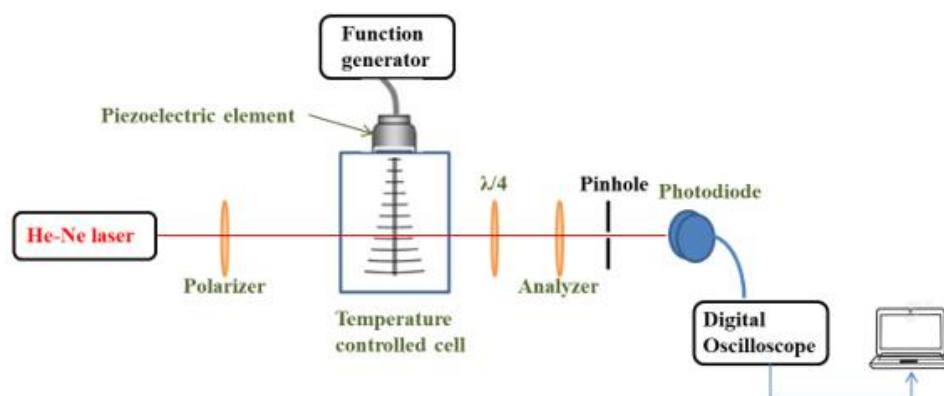
του φωτός (ανάλογα το μέγεθος των μορίων). Για τις ανάγκες των πειραμάτων, χρησιμοποιήθηκε ο φωτοανιχνευτής *Melles Griot Universal Optical Power Meter 13PDC001* με μέγιστη συχνότητα ανανέωσης 50 kHz

### 7.3.2.2 Laser He-Ne

Το *laser* αποτελεί τον «ανιχνευτή» της μεταβολής που προκαλεί ο υπέρηχος στο δείγμα. Για να μπορέσουν να μελετηθούν οι συγκεκριμένες αλλαγές, είναι αναγκαία η χρήση μονοχρωματικής ακτινοβολίας *laser*. Στην παρούσα μελέτη έγινε χρήση του *laser* αερίου *He-Ne Siemens LGK 7672* (5 mW, 632.8 nm).

### 7.3.2.3 Οπτικά Στοιχεία

Ανάλογα τη μέθοδο που ακολουθείται, τοποθετούνται δύο πολωτές αναλυτές και ένας καθυστερητής  $\lambda/4$ , είτε απλά οι δύο πολωτές. Τα πολωτικά φίλτρα τοποθετούνται ανάλογα με τη μέθοδο ή σε  $90^\circ$  (φραγή φωτός) ή με μία μικρή απόκλιση περίπου  $5^\circ$  με  $15^\circ$ . Στις διατάξεις όπου χρησιμοποιήθηκε στα πλαίσια της παρούσας εργασίας, ο αναλυτής τοποθετείται μετά το δείγμα ενώ έγινε και χρήση μίας ίριδας



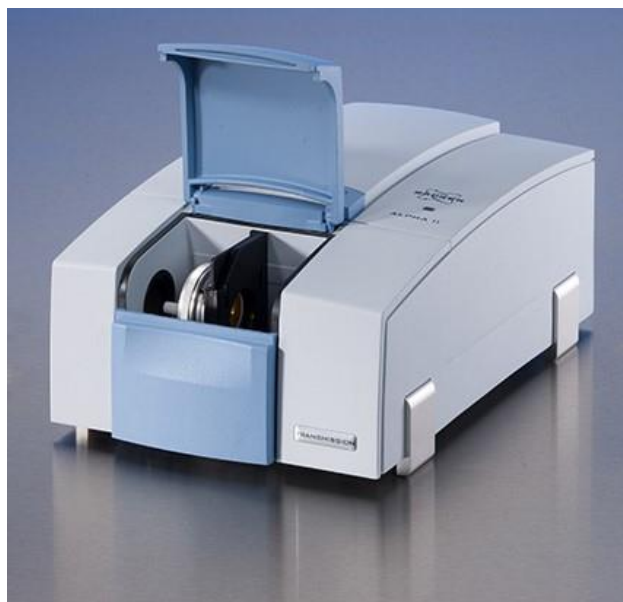
Εικόνα 7.2. Διάταξη ακουστικά επαγόμενης διπλοθλαστικότητας.

## 7.4 Διατάξεις Δονητικών Φασματοσκοπιών

### 7.4.1 Διάταξη FT-IR

Τα φάσματα υπερέθρου όλων των ενώσεων που χρησιμοποιήθηκαν, πάρθηκαν με τη βοήθεια των φασματογράφων *Alpha (Bruker)* και *Jasco/FTIR 4700* στην περιοχή  $500-4000 \text{ cm}^{-1}$ . Συγκεκριμένα, χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος πελέτας *KBr*. Η ανάλυση του φάσματος για όλες τις μετρήσεις καθορίστηκε στα  $2 \text{ cm}^{-1}$ . Για τη μέτρηση των φασμάτων δημιουργήθηκε μίγμα σε αναλογία 2:100 ουσίας και άνυδρου *KBr*

αντίστοιχα. Τα φάσματα *IR* των καθαρών αντιδραστηρίων, αλλά και του συμπλόκου πάρθηκαν ώστε να συγκριθούν τα αποτελέσματα. Μεγάλη προσοχή δόθηκε στην ξήρανση των δειγμάτων, αλλά και του *KBr*, ώστε να αποφευχθεί όσο το δυνατόν η απορρόφηση του προσροφημένου νερού.



**Εικόνα 7.3.** Το φασματοφωτόμετρο υπερύθρου (FTIR) της Bruker, μοντέλο Alpha. Στη φωτογραφία φαίνεται η θέση τοποθέτησης του δείγματος



**Εικόνα 7.4.** Το φασματοφωτόμετρο υπερύθρου (FTIR) της Jasco, μοντέλο FTIR-4700.

### 7.4.2 Διάταξη Micro-Raman

Στην περίπτωση της φασματοσκοπίας Raman ακολουθήθηκε η διαδικασία της αυτό-βαθμονόμησης του οργάνου σύμφωνα με τα πρωτόκολλα (Πρωτόκολλο Α.3). Έπειτα, το δείγμα τοποθετήθηκε στον ειδικό θάλαμο του οργάνου και προσαρμόστηκαν οι φακοί εστίασης, ώστε να επιτευχθεί όσο το δυνατόν καλύτερη εστίαση της δέσμης *laser*. Αναλυτικότερα, για τα δείγματα χρησιμοποιήθηκε πράσινου χρώματος *laser* που εκπέμπει στα 532 nm, εφόσον είχε γίνει βέλτιστη εστίαση στο δείγμα. Στη συνέχεια, χρησιμοποιήθηκε το *grating* με 1800 *grooves/mm* για καλύτερη φασματική ανάλυση (*resolution*). Οι δύο παραπάνω ρυθμίσεις χρησιμοποιήθηκαν σχεδόν σε όλα τα φάσματα που λήφθηκαν. Όσον αφορά στο *acquisition time*, *laser power*, *accumulation* και *hole* αυτά προσαρμόστηκαν για κάθε φάσμα, ώστε να επιτευχθεί όσο το δυνατόν μεγαλύτερος λόγος σήματος προς θόρυβο. Συγκεκριμένα, χρησιμοποιήθηκε το όργανο *micro-Ramna-LabRAM Soleil* της *Horiba*.



Εικόνα 7.5. Το φασματοφωτόμετρο *micro-Raman* της *Horiba*, μοντέλο *LabRam Soleil*.

### 7.5 Διάταξη Φασματοσκοπίας Υπεριώδους-Ορατού

Για τα φάσματα απορρόφησης στην υπεριώδη και ορατή περιοχή χρησιμοποιήθηκε το φασματοφωτόμετρο *UV-1600 PC* από την *VWR*, με εύρος λειτουργίας από 190 nm μέχρι 1100 nm και το πάχος της κυψελίδας ήταν σταθερό και ίσο με 1 cm. Για τη βαθμονόμηση του οργάνου πάρθηκε μία μέτρηση ενός πρότυπου

διαλύματος που περιείχε μόνο ανθρακικό νάτριο και απεσταγμένο νερό. Όλες οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν σε θερμοστατούμενη κυψελίδα με απόκλιση  $\pm 0.01$  °C.

## 7.6 Περιγραφή Υπολογιστικών Διατάξεων Κβαντομηχανικών Υπολογισμών

Τα υπολογιστικά συστήματα που χρησιμοποιήθηκαν για τους κβαντομηχανικούς υπολογισμούς ήταν δύο εξυπηρετητές (*servers*). Η επιλογή του *server* για τους κβαντομηχανικούς υπολογισμούς έγινε με γνώμονα την ταχύτητα του επεξεργαστή, αλλά και το μέγεθος της μνήμης *RAM*. Για την ολοκλήρωση των υπολογισμών αυτού του μεγέθους χρειάστηκαν και χρησιμοποιήθηκαν τα παρακάτω συστήματα.

### 1<sup>ος</sup> Server

- Τέσσερις επεξεργαστές της εταιρίας *Intel*, ο καθένας από 4 πυρήνες, με το σύνολο των υπό χρήση επεξεργαστών να φτάνει τους δεκαέξι.
- Μνήμη *RAM* της οποίας η χωρητικότητα φτάνει τα *64 GB* και παρέχει επίσης την τεχνολογία *ECC (Error Checking and Correcting)*.
- Σύνολο δίσκων *SSD*, οι οποίοι λειτουργούν υπό την αρχιτεκτονική *RAID*, για το λειτουργικό σύστημα, τα προγράμματα καθώς και την αποθήκευση αρχείων.

### 2<sup>ος</sup> Server

- Δύο επεξεργαστές της εταιρίας *Intel*, ο καθένας από 6 πυρήνες, με το σύνολο των υπό χρήση επεξεργαστών να φτάνει τους 12.
- Μνήμη *RAM* της οποίας η χωρητικότητα φτάνει τα *48 GB* και παρέχει επίσης την τεχνολογία *ECC (Error Checking and Correcting)*.
- Σύνολο δίσκων *SSD*, οι οποίοι λειτουργούν υπό την αρχιτεκτονική *RAID*, για το λειτουργικό σύστημα, τα προγράμματα καθώς και την αποθήκευση αρχείων.

Εκτός των συστημάτων αυτών (*hardware*), για τον υπολογισμό χρειάζεται επίσης μία σειρά από προγράμματα (*software*), αλλά και το απαραίτητο λειτουργικό λογισμικό (*operating system*). Σαν πρόγραμμα για τους υπολογισμούς επιλέχθηκε το *Gaussian*, καθώς αποτελεί ένα ικανό πρόγραμμα για όλα τα είδη κβαντομηχανικών

υπολογισμών που χρειάστηκαν. Για την εξ αποστάσεως λειτουργία των *servers* έγινε χρήση του *Teamviewer*. Για τη μοντελοποίηση των χημικών συστημάτων επιλέχθηκε το *GaussView*, λόγω της εξαιρετικής συμβατότητας του με το *Gaussian*. Ως λειτουργικό λογισμικό επιλέχθηκε το *Linux*, εφόσον το *Gaussian* λειτουργεί στο μέγιστο των δυνατοτήτων του μόνο στο συγκεκριμένο λειτουργικό σύστημα.

## 7.7 Περιγραφή Υπολογιστικών Διατάξεων Μοριακής Πρόσδεσης

Το σύστημα που επιλέχθηκε για τη διεκπεραίωση των πειραμάτων της μοριακής πρόσδεσης, αποτελούταν από έναν σταθερό ηλεκτρονικό υπολογιστή, σταθμό εργασίας (*workstation*) με τα εξής χαρακτηριστικά:

- Έναν τετραπύρηνo επεξεργαστή της εταιρίας *Intel* με συχνότητα που φτάνει τα 3GHz
- Μνήμη *RAM* με χωρητικότητα στα 8 GB
- Ανεξάρτητη κάρτα γραφικών (προαιρετικά)
- Μονάδα *SSD* για το λειτουργικό σύστημα και τα προγράμματα που χρησιμοποιούνται

Τα συγκεκριμένα χαρακτηριστικά είναι υπέρ αρκετά για το συγκεκριμένο είδος υπολογισμού. Ως λειτουργικό σύστημα επιλέχθηκαν τα *Windows* και ως πρόγραμμα πρόσδεσης επιλέχθηκε το *AutoDock 4.2*.

## 7.8 Βοηθητικές Μετρήσεις

Εκτός των φασματοσκοπικών μετρήσεων, αλλά και των κβαντομηχανικών υπολογισμών, υπήρξε η ανάγκη και για άλλες συμπληρωματικές μετρήσεις. Αυτές οι μετρήσεις επιτρέπουν τη λήψη μιας πιο σαφούς εικόνας της συμπεριφοράς των συστημάτων προς μελέτη. Επίσης, μέσω αυτών των μετρήσεων επιτρέπονται συγκεκριμένοι υπολογισμοί, ιδιαίτερα στην περίπτωση της φασματοσκοπίας αποκατάστασης υπερήχων, αλλά και της ακουστικά επαγόμενης διπλοθλαστικότητας. Στα επόμενα υποκεφάλαια παρουσιάζονται οι βοηθητικές μετρήσεις που χρησιμοποιήθηκαν.

### 7.8.1 Μετρήσεις Πυκνότητας

Για τις μετρήσεις της πυκνότητας των διαλυμάτων, χρησιμοποιήθηκε το πυκνόμετρο *Mettler/Paar DMA 40*. Η συσκευή δεν μετρά απευθείας την πυκνότητα του διαλύματος, αλλά το βάρος του όταν βρίσκεται μέσα στο σωλήνα μέτρησης. Για να υπολογιστεί η πυκνότητα του διαλύματος, πρώτα θα πρέπει να διεξαχθεί μία μέτρηση του βάρους του αέρα στο σωλήνα και μετά μία μέτρηση του βάρους του νερού (βλ. *Παράρτημα Α.8 Πρωτόκολλο Μέτρησης Πυκνότητας*). Η διάταξη μέτρησης αποτελείται από έναν σωλήνα σχήματος *U* με δύο εξόδους και μέσα σε αυτό τοποθετείται το δείγμα, ενώ διαθέτει ξεχωριστό λουτρό θερμοστάτησης.

### 7.8.2 Μετρήσεις Ιξώδους

Για τη μέτρηση του ιξώδους των διαλυμάτων (κινητικό και δυναμικό), χρησιμοποιήθηκε το αυτόματο ιξωδόμετρο της *Schott Gerate (AVS 310)*. Το σύστημα αποτελείται από το σύστημα θερμοστάτησης (λουτρό χωρητικότητας 20 L, σύστημα θέρμανσης-κυκλοφορίας, εξωτερικό σύστημα ψύξης), τον αυτόματο καταγραφέα χρόνου ροής, την εμβαπτιζόμενη βάση και το σωλήνα *Micro Ubelhode* χωρητικότητας 3 ml και σταθεράς  $K=0.01$  (βλ. *Παράρτημα Α.6 Πρωτόκολλο Μετρήσεων Κινητικού/Δυναμικού Ιξώδους*). Με το σύστημα αυτό επιτυγχάνεται θερμοστάτηση με ακρίβεια  $\pm 0.1$  °C. Το εύρος των θερμοκρασιών ξεκινά από περίπου -25 °C έως +50 °C ανάλογα με το υγρό που χρησιμοποιείται στο σύστημα θέρμανσης ή ψύξης του δείγματος εντός της κυψελίδας.

Ακολουθώντας τις οδηγίες του κατασκευαστή (ακρίβεια στη θερμοστάτηση, ακρίβεια στη μέτρηση της θερμοκρασίας, ακρίβεια στην απόκλιση κλίσης του συστήματος, επαρκής χρόνος θερμοκρασιακής ισορροπίας, πολλαπλές μετρήσεις), επιτεύχθηκαν ακριβείς μετρήσεις κινητικού ιξώδους με αβεβαιότητα μικρότερης του 1%. Το δυναμικό ιξώδες των διαλυμάτων προκύπτει από πολλαπλασιασμό του κινητικού ιξώδους με την πυκνότητα του διαλύματος σύμφωνα με την παρακάτω σχέση:

$$n = \rho \cdot \nu \quad (7.1)$$

με  $n$  να είναι το δυναμικό ιξώδες,  $\rho$  η πυκνότητα και  $\nu$  το μετρούμενο κινητικό ιξώδες.

### 7.8.3 Μετρήσεις Επιφανειακής Τάσης

Για τις μετρήσεις επιφανειακής τάσης χρησιμοποιήθηκε το *Kruss K8* τασιόμετρο και η μέθοδος του δακτυλίου. Η μέθοδος αυτή λειτουργεί βυθίζοντας στο υγρό δείγμα (κυρίως παραμένει στην επιφάνεια) ένα σύρμα μήκους  $d$  σε μορφή δακτυλίου. Πάνω σε αυτό το σύρμα ασκείται μία πίεση  $K$  η οποία και μετριέται, μέσω του παρακάτω τύπου υπολογίζεται η επιφανειακή τάση  $\gamma$  (ακρίβειας  $\pm 0.05$  mN/m).

$$K = \gamma \cdot d \quad (7.2)$$

Ένας δακτύλιος λευκόχρυσου συνδέεται με ένα ζυγό ικανό να μετρήσει τη δύναμη που ασκείται πάνω του και στη συνέχεια βυθίζεται μέσα στο υγρό του οποίου πρόκειται να μετρηθεί η επιφανειακή τάση. Ο ζυγός μηδενίζεται αφού στο εσωτερικό του υγρού η συνιστάμενη δύναμη πάνω στο δακτύλιο είναι μηδέν. Στη συνέχεια, ο δακτύλιος έλκεται αργά προς την επιφάνεια. Όσο πλησιάζει προς αυτή, η ελκτική δύναμη που ασκείται το υγρό πάνω του γίνεται μεγαλύτερη. Η δύναμη αυτή αντισταθμίζεται από μία ελαφρά μεγαλύτερη αντίθετη δύναμη που ασκείται στον δακτύλιο από το ζυγό. Σε κάποιο σημείο, ο δακτύλιος αποκολλάται από την επιφάνεια του υγρού, το σημείο αυτό αποτελεί τη μέτρηση  $K$ . Περισσότερες πληροφορίες βρίσκονται στο Α.7 Πρωτόκολλο.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8: ΣΥΜΠΛΟΚΑ ΕΓΚΛΕΙΣΜΟΥ ΚΑΙ ΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΣ ΜΙΚΚΥΛΙΩΝ

---

### 8.1 Εισαγωγή

Τα σύμπλοκα εγκλεισμού αποτελούν ένα σημαντικό τύπο αντίδρασης. Σχηματίζονται συνήθως από ένα μεγάλο μόριο, όπως είναι οι κυκλοδεξτρίνες και οι πιλλαραρίνες και κάποιο μικρότερο μόριο, όπως μπορεί να είναι κάποιο αμινοξύ, φαρμακευτική ουσία ή ακόμα και διάφορα διατομικά στοιχεία, όπως το ιώδιο. Η σημασία τους και οι εφαρμογές τους, αυξάνονται με το πέρασμα του χρόνου και βρίσκονται πλέον στο επίκεντρο πολλών διαφορετικών τομέων της ερευνητικής χημείας και της χημικής βιομηχανίας [1].

Τα σύμπλοκα εγκλεισμού βρίσκουν εφαρμογή στη μεταφορά φαρμάκων, όπου μέσω του εγκλεισμού κάποιου φαρμάκου, δίνεται η δυνατότητα για καλύτερη μεταφορά του στο στόχο του, αυξάνοντας με αυτόν τον τρόπο τη βιοδιαθεσιμότητά του. Επίσης, εκτός της μεταφοράς του, μπορεί να βοηθήσει και στην αύξηση της διαλυτότητας του οδηγώντας σε μεγαλύτερη πρακτικότητα κατά τη συσκευασία του φαρμάκου. Τέλος, λειτουργεί σαν προστασία σε πολλά μόρια που εμφανίζουν φωτοευαισθησία ή οποιαδήποτε άλλου τύπου ευαισθησία. Αυτή η προστασία συμβάλει ουσιαστικά στη συντήρηση του φαρμάκου για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα [2].

Μία ακόμη εφαρμογή των συμπλόκων εγκλεισμού αφορά στη μελέτη υποδομών καθώς λειτουργούν ως μόρια-ανιχνευτές, για την εξακρίβωση των αλληλεπιδράσεων που εμφανίζονται σε μεγάλες σύνθετες δομές. Η καλύτερη κατανόηση αυτών των αλληλεπιδράσεων δίνει τη δυνατότητα για την ανάπτυξη καινοτόμων δομών. Ένα παράδειγμα τέτοιων δομών αποτελεί η δημιουργία πολυμερών που φέρουν κυκλοδεξτρίνες, μία ιδιαίτερα περίπλοκη δομή που από μόνη της εμφανίζει έναν μεγάλο αριθμό εφαρμογών [3].

Επίσης, μία ακόμη εφαρμογή συναντάται στην αναλυτική χημεία και συγκεκριμένα στη δημιουργία ανιχνευτών. Τα συστήματα εγκλεισμού είναι αναπόσπαστο κομμάτι πολλών ανιχνευτών, συνήθως εκτελούν τη διαδικασία δέσμευσης της ουσίας προς ανίχνευσή ή την ακινητοποίησή της. Πρακτικά, διευκολύνουν ή βελτιώνουν την απόκριση των ανιχνευτών.



Τέλος τα σύμπλοκα εγκλεισμού εμφανίζουν μία πληθώρα εφαρμογών στη βιομηχανία, είτε είναι η φαρμακευτική βιομηχανία, είτε η κοσμητική, είτε αυτή των τροφίμων. Μέσω της ενθυλάκωσης μίας ουσίας, μπορούν να επιτευχθούν πολλές εφαρμογές, όπως είναι η μεταφορά φαρμάκων που είδαμε παραπάνω. Αυτό δεν αποτελεί ιδιότητα της ένωσης που δρα ως υποδοχέας, αλλά της ένωσης που δρα ως προσδέτης. Πρακτικά, η πρόσδεση κάποιας ένωσης σε κάποια άλλη μπορεί να λειτουργήσει στην ενίσχυση των θετικών χαρακτηριστικών του προσδέτη ή αντίθετα στη μείωση βλαβερών χαρακτηριστικών του. Για την κατανόηση αυτού παρατίθενται οι εξής βιομηχανικές εφαρμογές.

- Στη βιομηχανία τροφίμων τα σύμπλοκα εγκλεισμού χρησιμοποιούνται για τη διατήρηση της γεύσης και της μυρωδιάς πολλών ενώσεων
- Στη βιομηχανία καλλυντικών χρησιμοποιείται για την ενθυλάκωση με σκοπό τη σταθεροποίηση, αλλά και την ελεγχόμενη απελευθέρωση των ενεργών ουσιών
- Στη βιομηχανία της αγροχημείας, τα σύμπλοκα εγκλεισμού επιτρέπουν την ελεγχόμενη απελευθέρωση παρασιτοκτόνων
- Στη βιομηχανίες καθαρισμού τα σύμπλοκα εγκλεισμού χρησιμοποιούνται για την αδρανοποίηση ή και απομάκρυνση βλαβερών ουσιών

Ουσιαστικά, η χρήση των συμπλόκων εγκλεισμού έγκειται στην ιδιότητα της ένωσης προσδέτη, όπου επιθυμεί κάποιος να ελέγξει. Οι εφαρμογές των συμπλόκων εγκλεισμού, όπως γίνεται κατανοητό, είναι πολλές. Ένα από τα μακρομόρια που χρησιμοποιούνται ευρέως σε τέτοιες διεργασίες αποτελούν οι κυκλοδεξτρίνες. Οι λόγοι της εφαρμογής της έγκειται στις ιδιότητες του μορίου (μέγεθος, διαλυτότητα στο νερό, περιβαλλοντικό αποτύπωμα, κ.α.).

Μία ακόμα κατηγορία αντίδρασης αποτελεί ο σχηματισμός μικκυλίων. Οι συγκεκριμένες δομές αποτελούνται από αμφοτερικά μόρια, τα οποία μπορούν να εγκλωβίσουν συγκεκριμένα μόρια στο εσωτερικό τους. Η διαδικασία εγκλεισμού μέσω μικκυλίωσης είναι διαφορετική, αλλά οι εφαρμογές τους, ιδίως στη φαρμακοβιομηχανία είναι παρόμοια. Τα μικκύλια εμφανίζουν μεγαλύτερη εφαρμογή στην απομάκρυνση βλαβερών ουσιών και στον καθαρισμό από ότι οι κυκλοδεξτρίνες.

## 8.2 Κυκλοδεξτρίνες

### 8.2.1 Ιδιότητες των Κυκλοδεξτρινών

Υπάρχουν τρία είδη κυκλοδεξτρινών ανάλογα με τον αριθμό των γλυκοπυρανοζών από τον οποίο αποτελούνται. Η  $\alpha$ -κυκλοδεξτρίνη, η  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνη και η  $\gamma$ -κυκλοδεξτρίνη, οι οποίες έχουν έξι, επτά και οχτώ γλυκοζητικούς δακτυλίους αντίστοιχα. Οι δακτύλιοι αυτοί ενώνονταν μεταξύ τους με  $\alpha$ -(1, 4)-γλυκοζυτικό δεσμό [4]. Μεταξύ των κυκλοδεξτρινών, η  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνη αποτελεί την ένωση με τις περισσότερες εφαρμογές, ενώ ταυτόχρονα είναι η φθηνότερη και η πιο χρησιμοποιούμενη. Στον παρακάτω πίνακα αναγράφονται κάποιες από τις ιδιότητες τους (κυρίως οι διαστάσεις τους).

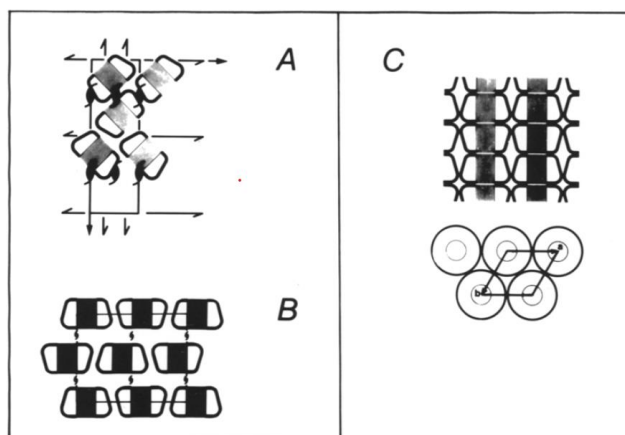
**Πίνακας 8.1.** Φυσικοχημικές ιδιότητες των τριών φυσικών κυκλοδεξτρινών.

Ιδιότητα	$\alpha$ -κυκλοδεξτρίνη	$\beta$ -κυκλοδεξτρίνη	$\gamma$ -κυκλοδεξτρίνη
Αριθμός μονάδων γλυκοπυρανόζης	6	7	8
Μοριακό βάρος (g/mol)	972	1135	1297
Διαλυτότητα στο νερό (25 °C, %w/v)	14.5	1.85	23.2
Εξωτερική διάμετρος (Å)	14.6	15.4	17.5
Εσωτερική διάμετρος (Å)	4.7-5.3	6.0-6.5	7.5-8.3
Ύψος κώνου (Å)	7.9	7.9	7.9
Όγκος κοιλότητας (Å <sup>3</sup> )	174	262	427

Όπως φαίνεται και στον Πίνακα 8.1, πολλές από τις ιδιότητες των κυκλοδεξτρινών εμφανίζουν μία μονότονη τάση κατά την κίνηση από την  $\alpha$ -κυκλοδεξτρίνη προς τη  $\gamma$ -κυκλοδεξτρίνη. Η μόνη εξαίρεση αποτελεί η διαλυτότητα των κυκλοδεξτρινών, η οποία εμφανίζει μία διαφοροποίηση όσον αφορά στη  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνη. Να τονισθεί, ότι οι κυκλοδεξτρίνες εμφανίζουν μειωμένη διαλυτότητα

σε σχέση με άλλους πολυσακχαρίτες. Αυτή η διαφοροποίηση των κυκλοδεξτρινών και ιδιαίτερα της  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης αποδεικνύει ότι οι κυκλοδεξτρίνες μπορεί να μην εμφανίζουν μονότονη συμπεριφορά καθώς μεγαλώνει ο δακτύλιος τους.

Οι φυσικές κυκλοδεξτρίνες, όταν διαλύονται στο νερό, εμφανίζουν αλληλεπιδράσεις μεταξύ τους (σχηματισμός συσσωματωμάτων) [5, 6]. Σε αυτές τις αλληλεπιδράσεις οφείλεται και η μειωμένη διαλυτότητα των κυκλοδεξτρινών. Συγκεκριμένα, μελέτες πάνω στη  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνη έδειξαν το σχηματισμό μικρών δομών που αποτελούνταν από μερικά μόρια κυκλοδεξτρίνης, ενώ στο εσωτερικό τους βρίσκονταν 6-7 μόρια νερού [6]. Στον αντίποδα, τέτοιες δομές δεν παρατηρήθηκαν στα άλλα δύο είδη κυκλοδεξτρινών. Στην περίπτωση μικτών διαλυτών, ενώ θα αναμενόταν μία μονότονη αύξηση ή μείωση της διαλυτότητας της κυκλοδεξτρίνης, στην πραγματικότητα εμφανίζεται κάποιο μέγιστο ή ελάχιστο [5]. Να τονισθεί ότι υπάρχουν και μελέτες που δείχνουν την εμφάνιση της αναμενόμενης συμπεριφοράς [7]. Οι ερμηνείες για την εμφάνιση, είτε της μίας, είτε της άλλης περίπτωσης, προσδιορίζονται στις αλληλεπιδράσεις που αναπτύσσει η κυκλοδεξτρίνη με το διαλύτη.



**Εικόνα 8.1.** Οι κρυσταλλικές δομές της κυκλοδεξτρίνης. Στο A, B απεικονίζονται οι διαμορφώσεις cage (fishbone type, brick type) ενώ στο C απεικονίζεται η διαμόρφωση channel.

Η κρυσταλλική δομή των κυκλοδεξτρινών εμφανίζει δύο διαφορετικές διαμορφώσεις που μπορεί να λάβει το συσσωμάτωμα τους (ο κρύσταλλός τους). Η πρώτη μορφή αποτελείται από κανάλια που δημιουργούν οι κυκλοδεξτρίνες μεταξύ τους (*channel structure*) και η δεύτερη αποτελείται από κρυστάλλους κελιά (*cage structures*). Αυτές οι διαμορφώσεις επηρεάζονται έντονα από το μόριο το οποίο βρίσκεται μέσα στην κοιλότητα της κυκλοδεξτρίνης. Παρά τη διαφορά στις διαμορφώσεις, η δομή της κυκλοδεξτρίνης διατηρεί το κωνικό της σχήμα. Μελέτες με

τη χρήση μαλτοεξοζών έδειξαν ότι η α-κυκλοδεξτρίνη εμφανίζει το μικρότερο βαθμό στερικής τάσης εξαιτίας της κυκλοποίησης, ενώ η γ-εμφανίζει τον μεγαλύτερο.

Η διπολική ροπή, και σε γενικότερη έννοια η πολικότητα του μορίου της κυκλοδεξτρίνης έχει βρεθεί στο επίκεντρο πολλών μελετών. Η διπολική ροπή του μορίου της κυκλοδεξτρίνης, έχει μετρηθεί με κρυσταλλογραφικά δεδομένα, σε διαλύματα, είτε με την παρουσία προσδέτη, είτε χωρίς. Από το σύνολο των μελετών, οι κυκλοδεξτρίνες εμφανίζουν διπολική ροπή, η οποία όμως είναι αρκετά μικρότερη με τους αντίστοιχους πολυσακχαρίτες τους και ακόμα μικρότερη από τη διπολική ροπή του μορίου της γλυκόζης [8, 9]. Να σημειωθεί, ότι η διπολική ροπή των κυκλοδεξτρινών μεταβάλλεται κατά την ενθυλάκωση μίας ουσίας στο εσωτερικό τους. Η πολικότητα των κυκλοδεξτρινών, επίσης έχει μελετηθεί εκτενώς καθώς αποτελεί και ένα από τα κύρια χαρακτηριστικά τους, αφού είναι ο λόγος της ικανότητας συμπλοκοποίησης τους με άλλα οργανικά μόρια. Η εξωτερική τους επιφάνεια είναι υδρόφιλη, ενώ η κοιλότητα τους είναι υδρόφοβη. Συγκεκριμένα, είναι τόσο υδρόφοβη που επιτρέπει την ενθυλάκωση άλλων υδρόφοβων οργανικών ουσιών [2].

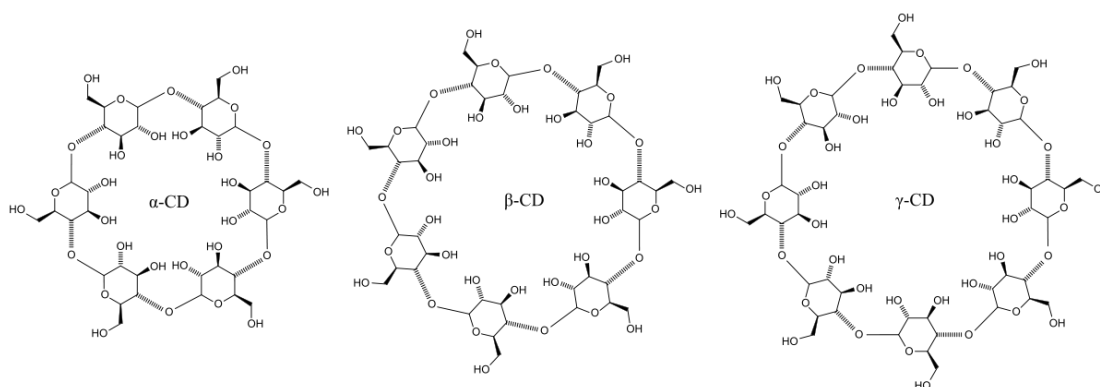
Εκτός των τριών φυσικών κυκλοδεξτρινών, έχει πραγματοποιηθεί σύνθεση και πολλών άλλων, οι οποίες δεν βρίσκονται στη φύση. Τα παράγωγα αυτά συντίθενται με εστεροποίηση, αιθεροποίηση και αμινοποίηση των διάφορων υδροξυλίων της κυκλοδεξτρίνης. Ο σκοπός αυτών των παράγωγων, συνήθως επαφίεται στη βελτίωση διάφορων χαρακτηριστικών των μορίων. Τέτοιου είδους προσθήκες, οδηγούν σε αύξηση της σταθερότητας του μορίου, την αύξηση της διαλυτότητας του και τη μεταβολή του όγκου της υδρόφοβης κοιλότητας της κυκλοδεξτρίνης [10].

Οι κυκλοδεξτρίνες χρησιμοποιούνται συχνά ως κατασκευαστικές μονάδες (*building block*) για τη δημιουργία υπερδομών. Για τον σκοπό αυτό, παραπάνω από 20 διαφορετικά υποκατάστατα έχουν συνδεθεί με την α-κυκλοδεξτρίνη με σκοπό την τοποεκλεκτική σύνδεση κυκλοδεξτρινών μεταξύ τους. Συνήθως χρησιμοποιείται ένα παράγωγο κυκλοδεξτρίνης (αιθερικό, αμινικό, εστερικό κ.α.). Την πιο συχνή χημική ομάδα για τη σύνδεση, αποτελούν οι υδροξυλομάδες της κυκλοδεξτρίνης και χρησιμοποιούνται, τόσο ηλεκτρονιόφιλες, όσο και πυρηνόφιλες υποκαταστάσεις [11].

Λόγω της ικανότητας των κυκλοδεξτρινών να συνδέονται με ομοιοπολικό δεσμό ή και μέσω μη δεσμικών αλληλεπιδράσεων, αλλά και ότι παρουσιάζουν τη δυνατότητα να φιλοξενούν στο εσωτερικό τους υδρόφοβα μόρια, εμφανίζουν ιδιαίτερο

ενδιαφέρον στο σχηματισμό υπερδομών. Η χρήση των υπερδομών αυτών μπορεί να εκτείνεται σε πολλούς τομείς της βιομηχανίας, όπως είναι ο καθαρισμός υδάτων και ο διαχωρισμός μιγμάτων [11].

Ως συνέπεια των παραπάνω ιδιοτήτων, οι μελέτες που περιέχουν κυκλοδεξτρίνες αυξάνονται διαρκώς. Ειδικότερα, οι επιστημονικές έρευνες μόνο με τη φαρμακευτική χρήση των κυκλοδεξτρινών, ως μεταφορείς φαρμάκων, ξεπερνάνε τις χίλιες κάθε χρόνο.



**Εικόνα 8.2.** Το μόριο της α-κυκλοδεξτρίνης, β-κυκλοδεξτρίνης και γ-κυκλοδεξτρίνης

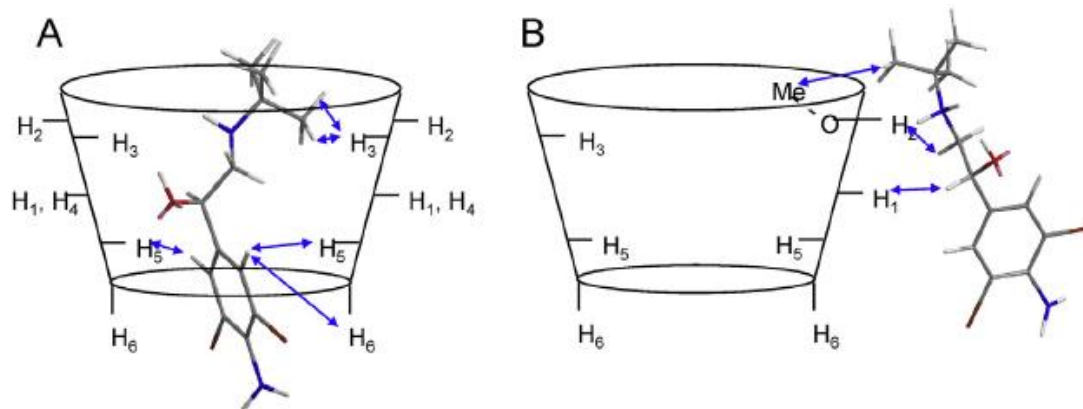
### 8.2.2 Ευκαμψία των Κυκλοδεξτρινών

Η ευκαμψία των μορίων της κυκλοδεξτρίνης έχει περάσει από δύο στάδια. Στις αρχές οι κυκλοδεξτρίνες θεωρούνταν σχεδόν άκαμπτες, αυτή η πεποίθηση βέβαια έχει κάπως αλλάξει. Η αρχική περιγραφή των δεσμών δεν μπορούσε να αποτυπώσει την πραγματική φύση ενός τόσο σύνθετου μορίου. Το μοντέλο των σφαιρών *Van der Waals* δυστυχώς δεν μπορεί να αποδώσει ορθά την ηλεκτρονιακή πυκνότητα που εμφανίζεται στο δακτύλιο της κυκλοδεξτρίνης. Εννοείται ότι υπάρχουν περιορισμοί στις διαμορφώσεις που μπορεί να λάβουν τα μόρια της κυκλοδεξτρίνης, καθώς αποτελούν δακτυλίους, αλλά διατηρείται η δυνατότητα για κάποια κίνηση-διαμόρφωση. Αυτό γίνεται εμφανές ειδικότερα στην περίπτωση ενθυλάκωσης μορίων στην εσωτερική κοιλότητα του μορίου, όπου παρατηρείται μία σειρά αλλαγών στο μόριο της κυκλοδεξτρίνης. Αυτή η μεταβολή δεν είναι μόνο χωρική, αλλά έχει να κάνει και με κατανομή των φορτίων στο μόριο.

Οι δομές των γλυκοζυτικών μονάδων αποτελούν ιδιαίτερης σημασίας στην κατανόηση της ευκαμψίας των κυκλοδεξτρινών. Οι δομικές μονάδες της κυκλοδεξτρίνης συνήθως βρίσκονται σε δομή «ανάκλιντρου», ενώ δημιουργούνται δεσμοί υδρογόνου μεταξύ των υδροξυλίων, οι οποίοι οδηγούν και στην περαιτέρω σταθεροποίηση των μορίων [12]. Για δεκαετίες, αυτή η δομή θεωρούνταν ιδιαίτερα άκαμπτη, όμως αυτή η αντίληψη έχει ξεκινήσει να αλλάζει τις τελευταίες δεκαετίες [13]. Η αλλαγή αυτή προέκυψε καθώς η παραπάνω δομή που περιεγράφηκε αποτελεί μία συγκεκριμένη διαμόρφωση της κυκλοδεξτρίνης, αλλά το μόριο στην περίπτωση διαλυμάτων εμφανίζει μία σειρά διαμορφώσεων. Σε μελέτες βρέθηκε ότι η γ-κυκλοδεξτρίνη δημιουργεί σχεδόν τέλειες συμμετρικά δομές, ενώ κάτι τέτοιο δεν εμφανίζεται στις άλλες δύο κυκλοδεξτρίνες.

### 8.2.3 Αναγνώριση Χειρόμορφων Μορίων

Οι κυκλοδεξτρίνες, λόγω της δυνατότητας τους να φιλοξενούν συγκεκριμένα μόρια στο εσωτερικό τους, έχουν προταθεί και χρησιμοποιηθεί για την ανίχνευση και το διαχωρισμό χειρόμορφων μορίων. Πολλές μέθοδοι της αναλυτικής χημείας χρησιμοποιούν υπερδομές που περιέχουν κυκλοδεξτρίνες για το διαχωρισμό διάφορων ενώσεων, αλλά και εναντιομερών (*HPLC*, *GS*, *CE* κ.α.) [14]. Η λειτουργία αυτών των μεθόδων, έγκειται στις διαφορετικές αλληλεπιδράσεις που αναπτύσσουν τα μόρια με τις κυκλοδεξτρίνες. Πολλά χειρόμορφα μόρια, ανάμεσα στις διαμορφώσεις τους εμφανίζουν μικρές ή μεγάλες διαφορές στην πολικότητα και στο μέγεθος τους. Επομένως, εμφανίζουν και διαφορετικούς χρόνους ενθυλάκωσης, αλλά και σταθερότητας του συμπλόκου, επιτρέποντας έτσι το διαχωρισμό τους. Υπάρχουν περιπτώσεις που το ένα μόριο δεν εμφανίζει καμία ενθυλάκωση, ενώ το άλλο συμπλοκοποιείται ισχυρά [15]. Τέτοια παραδείγματα εμφανίζονται στις παρακάτω εικόνες.



**Εικόνα 8.3.** Τα δύο χειρόμορφα διαμορφομερή της 1-(4-άμινο-3, 5-διβρωμοφαινόλη)-2-τετραβουτυλοαμινοεθανόλη (A και B) και οι αλληλεπιδράσεις που αναπτύσσονται με τη β-κυκλοδεξτρίνη. Όπως φαίνεται και στην εικόνα το ένα διαμορφομερές ενθυλακώνεται, ενώ το άλλο δεν μπορεί να ενθυλακωθεί.

### 8.2.4 Τροποποίηση Κυκλοδεξτρινών

Οι τροποποιημένες κυκλοδεξτρίνες αποτελούν μία σημαντική εξέλιξη αυτών μορίων. Κατηγοριοποιούνται βάσει των υποκαταστατών που χρησιμοποιούνται κατά την τροποποίηση, την πολικότητα τους, το μέγεθός τους, τη βιολογική τους δράση και φυσικά την πρακτική τους εφαρμογή [11]. Οι κατηγορίες που εμφανίζονται είναι:

- Μεταφορείς ουσιών με βιολογική δράση.
- Ενζυμικά μοντέλα.
- Διαχωριστικοί παράγοντες.
- Καταλύτες και πρόσθετα.

Η πλειοψηφία αυτών των τροποποιημένων μορίων στην πραγματικότητα δεν εμφανίζουν ποτέ κάποια πρακτική χρήση, καθώς η σύνθεσή τους είναι πολύπλοκη και ακριβή, ενώ ταυτόχρονα τα οφέλη τους, υπό μορφή βελτιωμένων χαρακτηριστικών, είναι πολύ μικρά σε σύγκριση με τις φυσικές κυκλοδεξτρίνες. Για να καταστεί δυνατόν μία τροποποιημένη κυκλοδεξτρίνη να βρει οποιαδήποτε χρήση θα πρέπει να τηρεί τα παρακάτω κριτήρια.

- Θα πρέπει να παράγεται μέσω μίας απλής διαδικασίας.
- Θα πρέπει να μην εμφανίζει τοξικότητα.
- Να είναι οικονομική.

- Να εμφανίζει καλά χαρακτηριστικά κατά το σχηματισμό συμπλόκων.
- Να εμφανίζει χαρακτηριστικά τα οποία θα οδηγούν σε μεγάλες βελτιώσεις σε σχέση με την αντίστοιχη φυσική κυκλοδεξτρίνη.

Μέχρι στιγμής τα παράγωγα της β και γ κυκλοδεξτρίνης έχουν εμφανίσει κάποια μικρή εφαρμογή σε διάφορους τομείς, όπως είναι η μεταφορά φαρμάκων. Τα περισσότερα παράγωγα αυτών των μορίων και ιδίως της β-κυκλοδεξτρίνης εμφανίζουν έναν κοινό στόχο, τη σταθεροποίηση των συμπλόκων που σχηματίζει, με ταυτόχρονη αύξηση της διαλυτότητάς της στο νερό. Όπως περιεγράφηκε και παραπάνω, μεταξύ των τριών φυσικών κυκλοδεξτρινών, την πιο ευρεία χρήση εμφανίζει η β-κυκλοδεξτρίνη, η οποία έχει και τη μικρότερη διαλυτότητα στο νερό. Παρακάτω, θα συζητηθούν κάποια από τα παράγωγα των κυκλοδεξτρινών και των χαρακτηριστικών τους.

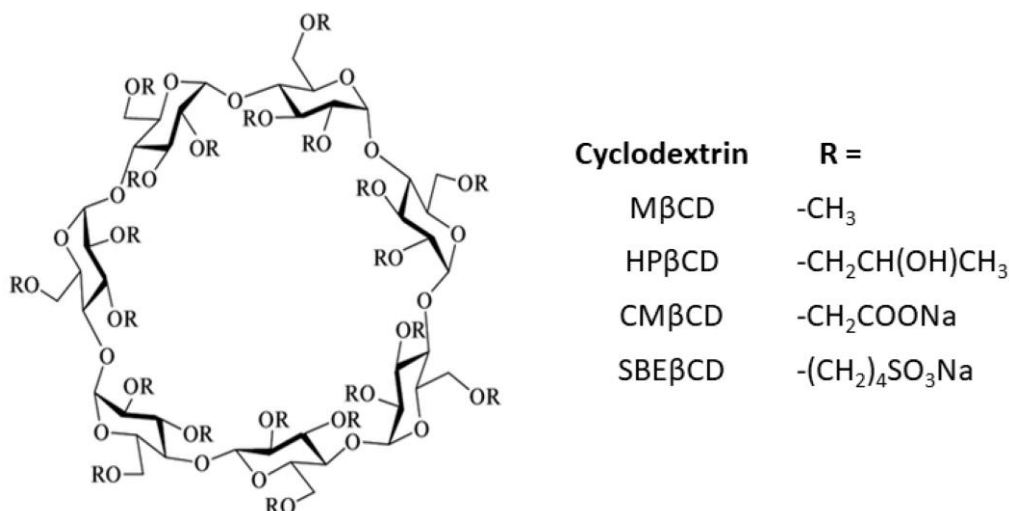
Τα παράγωγα των κυκλοδεξτρινών μπορούν να διαχωριστούν σε δύο μεγάλες κατηγορίες. Αυτές που παράγονται με χημική προσθήκη και αυτές που συντίθενται με τη χρήση ενζύμων. Οι ομάδες που συνήθως υπόκεινται σε τροποποίηση είναι οι υδροξυλομάδες της κυκλοδεξτρίνης. Η τροποποίηση μπορεί να πραγματοποιηθεί σε μία ή/και περισσότερες υδροξυλομάδες (από μία έως τρεις της μίας γλυκοκυρανόζης) ανάλογα των χαρακτηριστικών που επιδιώκονται (*degree of substitution*). Στην περίπτωση που υπάρχει κάποια τροποποίηση θα πρέπει να καθοριστεί αν αυτή είναι οριζόντια ή κάθετη. Αν, δηλαδή, τα μόρια που προστίθενται μεγαλώνουν το ύψος του κώνου ή αν πλαταίνουν το δακτύλιο της κυκλοδεξτρίνης [16].

Οι μεθυλικές (αλκυλιωμένες) κυκλοδεξτρίνες παράγονται με τρεις μεθόδους, την *Kuhn-Trischmann*, *Wacker's* και *Hakamori* [17, 18]. Τα συγκεκριμένα παράγωγα εμφανίζουν αυξημένη διαλυτότητα σε σχέση με το αντίστοιχο φυσικό μόριο. Αυτή η διαλυτότητα εμφανίζει ένα μέγιστο όταν ο αριθμός των μεθυλιωμένων υδροξυλομάδων είναι ίσος με 13 [19]. Η μέθοδος *Wacker* είναι η πιο αξιόπιστη και φθηνή. Οι αλκυλιωμένες κυκλοδεξτρίνες έχουν δείξει σημαντική βελτίωση στη διαλυτοποίηση και μεταφορά φαρμάκων σε σχέση με τις αντίστοιχες φυσικές.

Οι υδρόξυ-πρόπυλο-κυκλοδεξτρίνες εμφανίζουν και αυτές βελτιωμένα χαρακτηριστικά και αποτελούν ίσως τα πιο μελετημένα παράγωγα κυκλοδεξτρινών. Πολλά από αυτά τα παράγωγα έχουν γίνει αποδεκτά από τον φορέα ποτών και φαρμάκων (*FDA*) [20]. Αν και η σύνθεση τους είναι αρκετά εύκολη και οικονομική, η διαδικασία καθαρισμού της είναι αρκετά δύσκολη.

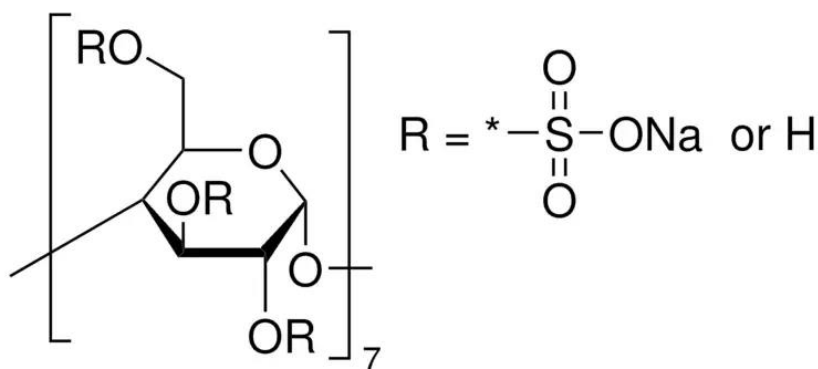


Τα σουλφοαλκυλιωμένα παράγωγα κυκλοδεξτρινών επίσης εμφανίζουν ενδιαφέρον. Παρόμοια με τα μεθυλιωμένα, έχουν διάφορους βαθμούς υποκατάστασης, με συνέπεια να εμφανίζουν και μία πληθώρα διαφορετικών χαρακτηριστικών, όσον αφορά στην πολικότητα τους και στην ανάπτυξη στερικών φαινομένων. Τα συγκεκριμένα παράγωγα έχουν δείξει βελτιωμένη διαλυτότητα, αλλά και δυνατότητα μεταφοράς φαρμάκων [21]. Η παραγωγή τους πραγματοποιείται μέσω των μεθόδων που περιγράφονται από τους *Stella* και *Rajewski* [21].



**Εικόνα 8.4.** Μερικές ομάδες τροποποίησης κυκλοδεξτρινών και οι θέσεις που πραγματοποιείται η υποκατάσταση.

Τέλος, τα παράγωγα των θειικών κυκλοδεξτρινών εμφανίζουν μεγάλη διαλυτότητα στο νερό, αλλά ταυτόχρονα αποτελούν και βιολογικά ενεργές ενώσεις. Τα συγκεκριμένα παράγωγα, έχουν εμφανίσει αντι-αγγειογενή δραστηριότητα, η οποία είναι χρήσιμη για την καταπολέμηση καρκινικών κυττάρων. Έχουν προταθεί για την καταπολέμηση όγκων [22]. Επίσης, εκτός της συγκεκριμένης εφαρμογής τους εμφανίζουν και γενικά αντισηπτικές ιδιότητες. Η παραγωγή των συγκεκριμένων τροποποιημένων κυκλοδεξτρινών επιτυγχάνεται μέσω της αντίδρασης της κυκλοδεξτρίνης με το σύμπλοκο της τριοξειδιοθειικής πυριδίνης σε διαλύτη διμεθυλοφορμαμίδιου.



Εικόνα 8.5. Θειικό παράγωγο της β-κυκλοδεξτρίνης

### 8.2.5 Εφαρμογές των Κυκλοδεξτρινών

Οι κυκλοδεξτρίνες έχουν βρει εφαρμογή σε μία σειρά ερευνητικών και βιομηχανικών τομέων. Οι λόγοι για τη χρησιμότητα τους, αλλά και την εφαρμογή τους πηγάζει από δομή τους, δηλαδή τη δυνατότητα τους να ενθυλακώνουν ενώσεις. Παρακάτω θα συζητηθούν μερικές από αυτές τις εφαρμογές.

Οι κυκλοδεξτρίνες χρησιμοποιούνται στην κοσμητική με διάφορους τρόπους. Οι συνήθεις λόγοι πραγματεύονται τον έλεγχο και τη σταθεροποίηση διαφόρων ενώσεων. Στα αρώματα χρησιμοποιούνται για τη μείωση της πτητικότητας των ελαίων, με συνέπεια τη μεγαλύτερη διάρκεια αυτών [23]. Παράλληλα, μπορεί να λειτουργήσει σαν σφουγγάρι για ενώσεις που εκκρίνονται από το ανθρώπινο σώμα, σε προϊόντα όπως πάνες και πετσέτες [24]. Επίσης, εφαρμόζεται για την ενίσχυση της υδατοδιαλυτότητας πολλών καλλυντικών. Επιπλέον, εφαρμόζεται σε σαμπουάν, κρέμες και άλλα προϊόντα καθώς λειτουργεί σαν φίλτρο *UV*, μπλοκάροντας τμήμα της αλληλεπίδρασης της ακτινοβολίας με το δέρμα [25]. Πρακτικά, χρησιμοποιείται στην κοσμητική, όπου υπάρχει ανάγκη για ελεγχόμενη απελευθέρωση ουσιών, τη σταθεροποίηση τους, την αύξηση της διαλυτότητα τους, αλλά και για προστασία από την ηλιακή ακτινοβολία

Οι κυκλοδεξτρίνες χρησιμοποιούνται και στη βιομηχανία τροφίμων βρίσκοντας εφαρμογή σε διάφορες διεργασίες. Χαρακτηριστικά παραδείγματα αυτών είναι: Η απομάκρυνση της χοληστερόλης από τα αυγά και διάφορα τυροκομικά προϊόντα [11], [26]. Επίσης, όπως και στην περίπτωση της κοσμητικής βιομηχανίας, χρησιμοποιούνται για τη βελτίωση της σταθερότητας ουσιών και την ελεγχόμενη

απελευθέρωση τους. Ειδικά στην περίπτωση των γλυκαντικών ουσιών, έχουν δείξει ότι σταθεροποιούν και επιμηκύνουν τη γλυκιά επίγευση [27]. Βέβαια και οι κυκλοδεξτρίνες από μόνες τους έχουν προταθεί ως γλυκαντικές ουσίες ιδιαίτερα σε αλκοολούχα προϊόντα, όπως είναι ο ζύθος κ.α. Τέλος, μέσω της χρήσης κυκλοδεξτρινών επιτρέπεται η επιμήκυνση του χρόνου ζωής πολλών προϊόντων, όπως είναι χυμοί και φρούτα [27].

Η χρήση της κυκλοδεξτρίνης στη φαρμακοβιομηχανία αφορά κυρίως στη μεταφορά φαρμάκων. Πολλές φαρμακευτικές ενώσεις δεν εμφανίζουν υψηλή διαλυτότητα στο νερό, κάτι που απαιτείται βέβαια για να υπάρξει μεγάλη συγκέντρωση εξωτερικά του κυττάρου. Ταυτόχρονα όμως, η φαρμακευτική ένωση θα πρέπει να είναι υδρόφοβη, ώστε να μπορεί να διαπεράσει το κυτταρικό τοίχωμα.

Η μοναδική ιδιότητα της κυκλοδεξτρίνης να εμφανίζει μία εξωτερική υδρόφιλη επιφάνεια, ενώ ταυτόχρονα διαθέτει μία υδρόφοβη κοιλότητα, επιτρέπει τη μεταφορά υδρόφοβων φαρμάκων. Να σημειωθεί, ότι η κυκλοδεξτρίνη δεν μπορεί να διαπεράσει εύκολα το κυτταρικό τοίχωμα [28, 29]. Ο τρόπος με τον οποίον εκτελεί τη μεταφορά ενός φαρμάκου, δεν έχει να κάνει με την ικανότητα της ίδιας να περνά στο εσωτερικό του κυττάρου. Η δράση της έχει ως εξής: Η υδρόφοβη ουσία ενθυλακώνεται στην κυκλοδεξτρίνη, η οποία συσσωρεύεται σε μεγάλες συγκεντρώσεις κοντά στο κυτταρικό τοίχωμα, σε εκείνο το σημείο και με τη βοήθεια κάποιων υδρόφοβων διαλυτών η ουσία φέρεται στην επιφάνεια της μεμβράνης. Η κυκλοδεξτρίνη παραμένει διαλυτή στην υδάτινη περιοχή του σώματος. Πρακτικά οι κυκλοδεξτρίνες αυξάνουν τη συγκέντρωση του φαρμάκου στην επιφάνεια του βιολογικού φράγματος, με τις διαδικασίες της διάλυσης και της διάχυσης να επιτρέπουν στις φαρμακευτικές ενώσεις να διαπερνούν το φράγμα. Παραδείγματα αυτής της ικανότητας είναι πολλά φαρμακευτικά σκευάσματα, όπως φυσικοί οροί, στοματικά διαλύματα και εισπνεόμενα [30, 31].

Υπάρχουν πολλές εφαρμογές των κυκλοδεξτρινών στη φαρμακευτική χημεία. Η αύξηση της διαλυτότητας των φαρμάκων οδηγεί πολλές φορές και σε αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας του φαρμάκου, που συνεπάγεται και αύξηση της ενεργότητας του. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της δοσολογίας αποφεύγοντας πολλές παρενέργειες που μπορεί να συνοδεύονται με υψηλές συγκεντρώσεις του φαρμάκου.

Ομοίως με πολλές από τις εφαρμογές που αναφέρθηκαν παραπάνω, οι κυκλοδεξτρίνες μπορούν να λειτουργήσουν και ως σταθεροποιητές φαρμάκων, λειτουργώντας ως προστατευτικές ενώσεις εναντίων διαφόρων φυσικών και χημικών διεργασιών. Μπορούν να προστατέψουν από αντιδράσεις με άλλες ενώσεις, αλληλεπιδράσεις με το φως, τον αέρα και τη θερμοκρασία. Επίσης, λόγω της ανικανότητας διάλυσης της κυκλοδεξτρίνης από το σάλιο, αλλά και από το δέρμα, μπορεί να προστατέψει από ερεθισμούς φαρμακευτικών ενώσεων, όταν είναι αναγκαία αυτού του τύπου η χορήγηση. Το ίδιο το μόριο της κυκλοδεξτρίνης διασπάται μόνο από τη μικροχλωρίδα του εντέρου, σε γλυκόζη και μόνο το 2-4% απορροφάται από το λεπτό έντερο, γεγονός που συμβάλει στη διατήρηση της χαμηλής της τοξικότητας [32].

Η χρήση των κυκλοδεξτρινών έχει διεισδύσει και σε άλλες βιομηχανίες όπως είναι αυτή της αγροδιατροφής. Έχει ερευνηθεί η χρήση της σε βλαστούς σίτου, όπου χρησιμοποιείται για την καθυστέρηση της άνθησης των βλαστών. Τα συγκεκριμένα φυτά εμφάνισαν επίσης μεγαλύτερη σοδειά κατά 20 με 45% [5, 11].

Επίσης, εφαρμογή έχουν βρει και στην περιβαλλοντική χημεία, καθώς μπορούν να ενθυλακώνουν και να απομακρύνουν βλαβερές ουσίες, όπως είναι οργανικά λύματα και βαριά μέταλλα από την ατμόσφαιρα [33]. Σε υδάτινα λύματα έχει χρησιμοποιηθεί για την απομάκρυνση ενώσεων όπως είναι *p*-χλωροφαινόλη και το βενζόλιο. Σε αντίθεση με την απομάκρυνση ρύπων, οι κυκλοδεξτρίνες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αύξηση της συγκέντρωσης διαφόρων παρασιτοκτόνων μειώνοντας έτσι την άσκοπη χρήση τους.

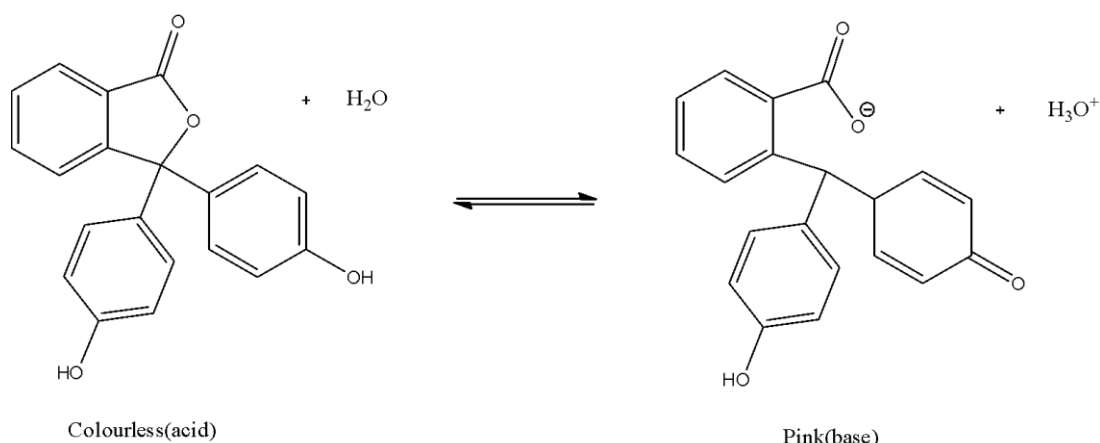
Οι κυκλοδεξτρίνες εμφανίζουν μία τεράστια γκάμα εφαρμογών. Στο παρόν κεφάλαιο πραγματοποιήθηκε μία προσπάθεια παράθεσης των πιο σημαντικών. Όπως γίνεται εμφανές, οι κυκλοδεξτρίνες με την πάροδο των χρόνων θα βρίσκουν όλο και περισσότερες εφαρμογές, καθώς η ανάγκη για εκλεκτικότητα στη χημεία μεγαλώνει.

## 8.3 Φαινολοφθαλεΐνη

### 8.3.1 Ιδιότητες

Το μόριο της φαινολοφθαλεΐνης εμφανίζει κάποιες ενδιαφέροντες ιδιότητες τις οποίες εκμεταλλεύονται πολλές εφαρμογές της. Αρχικά, η φαινολοφθαλεΐνη αποτελεί

ένα ασθενές οξύ, δηλαδή όταν βρεθεί σε επαφή με μία ισχυρή βάση θα δώσει το πρωτόνιο της σχηματίζοντας το αντίστοιχο ανιόν. Συγκεκριμένα, η τιμή του  $pK_a$  είναι ίση με 9.1, πράγμα που σημαίνει ότι όταν βρίσκεται διαλυμένη σε νερό ακόμα και σε μικρή συγκέντρωση βάσης, δίνει με μεγάλη ευκολία το πρωτόνιό της. Να σημειωθεί, ότι κατά τη διαδικασία αυτή, υφίσταται μεταβολή στη δομή της που οδηγεί στη δημιουργία ενός εκτεταμένου συζυγιακού συστήματος και την εμφάνιση χρώματος (ροζ) [34]. Η διατήρηση του χρώματος δεν διατηρείται μέχρι πολύ υψηλά  $pH$  καθώς αλλάζει ξανά η δομή της και καταστρέφεται εκ νέου το συζυγιακό σύστημα.



**Εικόνα 8.6.** Αντίδραση της φαινολοφθαλεΐνης με ισχυρή βάση. Κατά την αντίδραση παρατηρείται μεταβολή του χρώματος από διαφανές σε ροζ.

Μία ακόμα ιδιότητα της φαινολοφθαλεΐνης είναι ότι εμφανίζει σημαντική διαλυτότητα, τόσο σε οργανικούς διαλύτες, αλλά και στο νερό. Η διαλυτότητα της στο νερό είναι σχετικά μικρή (400 mg/l), αλλά μεγαλύτερη από άλλες αντίστοιχες οργανικές ενώσεις. Η διαλυτότητα της δεν εξαρτάται ιδιαίτερα από τη θερμοκρασία της, γεγονός που δεν συμβαίνει στην πλειονότητα των ενώσεων. Τέλος, η διαλυτότητα της επηρεάζεται έντονα από τις διάφορες δομές που μπορεί να λάβει ανάλογα το  $pH$  του διαλύματος.

### 8.3.2 Εφαρμογές

Η χρήση της φαινολοφθαλεΐνης σχετίζεται με την ικανότητα της να αλλάζει χρώμα όταν βρεθεί σε βασικό περιβάλλον. Η πιο κοινή της εφαρμογή απαντάται στην τιτλοδότηση διαλυμάτων σε εργαστήρια αναλυτικής χημείας, λόγω της άμεσης αλλαγής του χρώματος των διαλυμάτων, όταν αυτά μεταβαίνουν από όξινο σε βασικό

*pH*. Η ιδιότητα αυτή μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε πολλά συστήματα με σκοπό τη μελέτη της κινητικής ή την τιτλοδότησή τους [34].

Επίσης, λόγω αυτής της ευαισθησίας της κατά την αλλαγή του *pH*, χρησιμοποιείται στη μελέτη της ανθρακοποίησης του σκυροδέματος. Ως συνέπεια των υλικών από τα οποία αποτελείται το σκυρόδεμα, συγκεκριμένα του υδροξειδίου του ασβεστίου, θα πρέπει να εμφανίζει βασικό *pH*, δηλαδή η φαινολοφθαλεΐνη θα πρέπει να χρωματίζεται ροζ. Στην περίπτωση που δεν υπάρξει αυτή η απόχρωση, τότε το σκυρόδεμα έχει υποστεί ανθρακοποίηση και είναι πιο εύκολο η όπλιση του να έρθει σε επαφή με το νερό [35].

Επιπλέον, η φαινολοφθαλεΐνη χρησιμοποιούνταν στην ανίχνευση αίματος. Η ανηγμένη μορφή της φαινολοφθαλεΐνης (*phenolphthalin*) είναι άχρωμη, ενώ η οξειδωμένη της μορφή είναι ροζ σε βασικό περιβάλλον. Η μέθοδος ανίχνευσης είναι γνωστή ως *Kastle-Meyer* τεστ. Σε αυτή τη μέθοδο, φέρεται στο δείγμα ένα χαρτί εμποτισμένο σε αλκοόλη, κάποιες σταγόνες φαινολοφθαλεΐνης και υπεροξειδίου του υδρογόνου. Αν το δείγμα περιέχει αιμογλοβίνη, τότε το χρώμα του θα αλλάξει σε ροζ. Η αλλαγή οφείλεται στην αντίδραση της αιμογλοβίνης με το υπεροξείδιο του υδρογόνου, όπου η φαινολοφθαλεΐνη παρέχει τα επιπλέον ηλεκτρόνια που χρειάζονται όταν εξαντληθεί το υπεροξείδιο. Με αυτόν τον τρόπο, η φαινολοφθαλεΐνη επιστρέφει στην οξειδωμένη μορφή της.

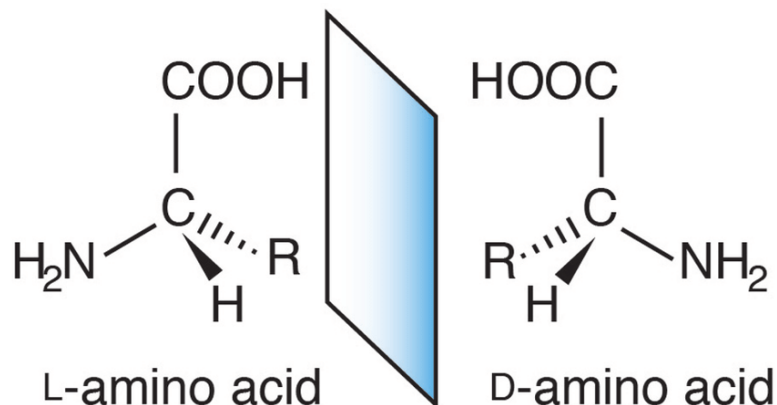
Τέλος, η φαινολοφθαλεΐνη χρησιμοποιούνταν ως καθαρτικό για περίπου μισό αιώνα μέχρι που βρέθηκε ύποπτη για καρκινογένεση [36]. Πλέον, έχει αντικατασταθεί σε όλα τα φαρμακευτικά σκευάσματα.

## 8.4 Αμινοξέα

### 8.4.1 Ιδιότητες των Αμινοξέων

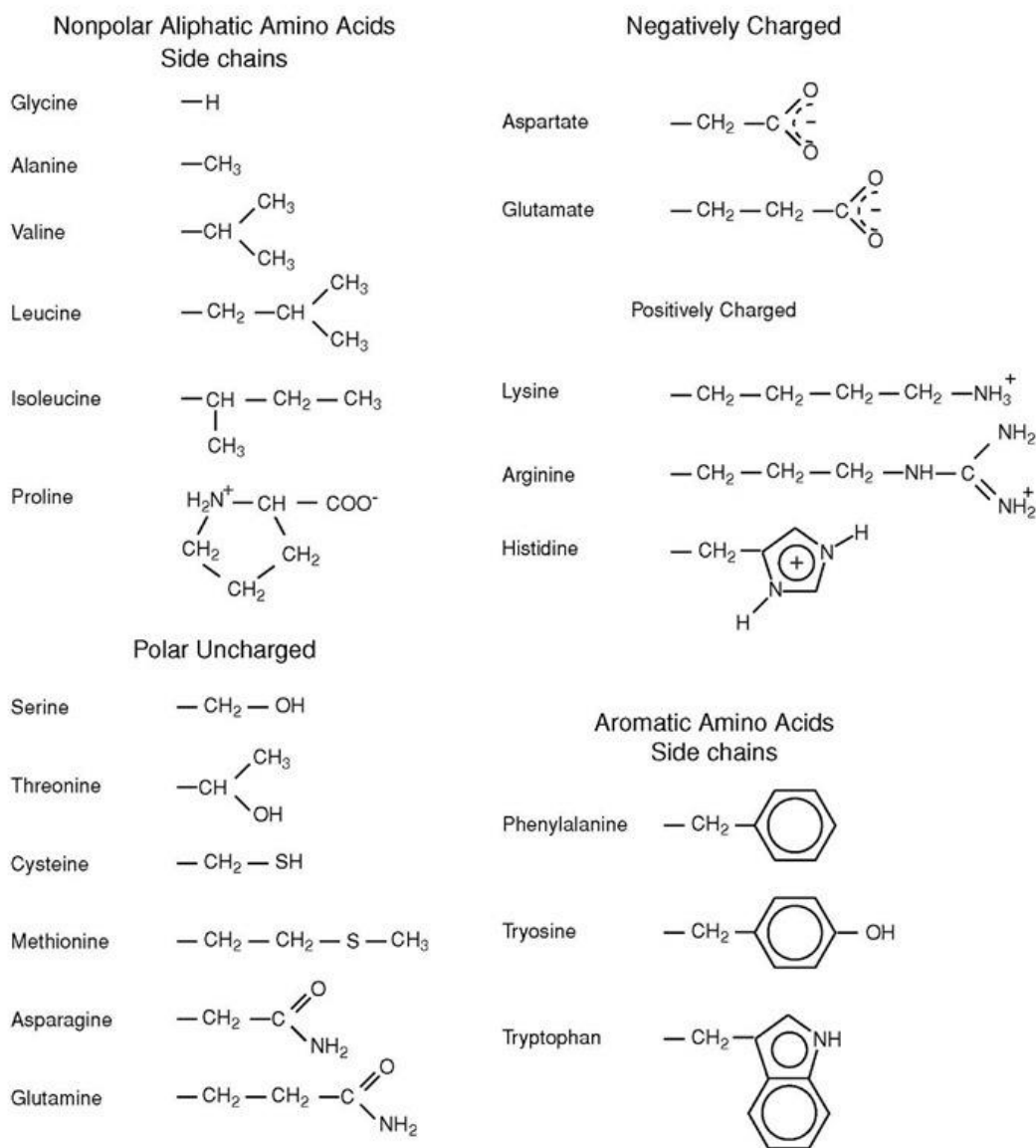
Τα αμινοξέα αποτελούν οργανικά μόρια που φέρουν ταυτόχρονα μία αμινομάδα και μία καρβοξυλομάδα. Έχουν βρεθεί τουλάχιστον πεντακόσια αμινοξέα στη φύση με τα 20 από αυτά να είναι τα πιο σημαντικά, καθώς συμμετέχουν στην οικοδόμηση των πρωτεϊνών. Κάθε αμινοξύ έχει δύο χειρόμορφα μόρια, ένα D και ένα L, με το δεύτερο είδος παρουσιάζει βιολογική σημασία. Τα τελευταία χρόνια, με τη χρήση εκλεκτικών

τεχνικών πολλές φορές μπορούν να χρησιμοποιηθούν και τα D αμινοξέα σε φαρμακευτικά σκευάσματα [37].



**Εικόνα 8.7.** Τα δύο χειρόμορφα διαμορφωμερή των αμινοξέων.

Τα μόρια των αμινοξέων αποτελούνται από έναν κεντρικό κορμό, ο οποίος είναι ίδιος για όλα τα αμινοξέα, και μία πλευρική αλυσίδα η οποία διαφέρει μεταξύ των αμινοξέων. Η πλευρική τους αλυσίδα είναι ιδιαίτερα σημαντική για τις φυσικοχημικές ιδιότητες τους και για τη βιολογική δράση τους. Η σημασία της αποτυπώνεται στο ότι αποτελεί κριτήριο ομαδοποίησης των αμινοξέων, όπως επίσης ότι προσδίδει ιδιότητες σε πρωτεΐνες. Αυτές οι ιδιότητες σχετίζονται, τόσο με τη γεωμετρία, όσο και με την υδροφοβικότητα ή υδροφυλικότητα αυτών [38].



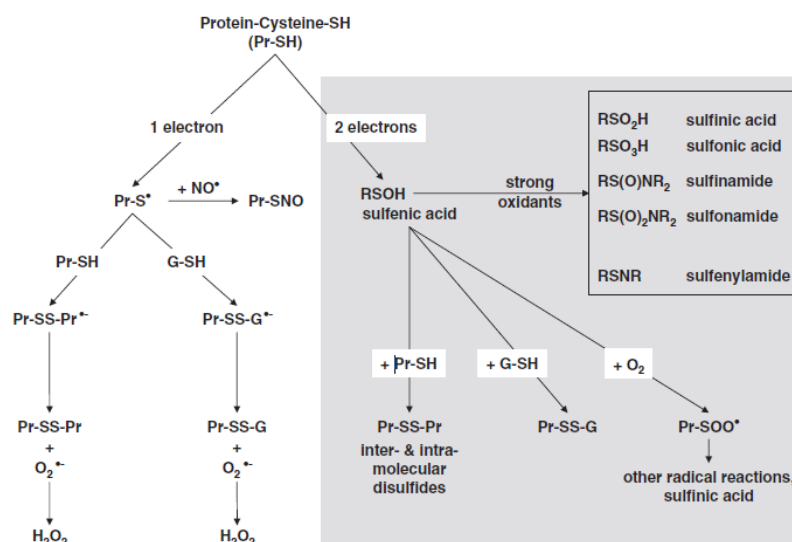
**Εικόνα 8.8.** Οι πλευρικές ομάδες των είκοσι αμινοξέων. Όπως φαίνεται οι ομάδες έχουν ταξινομηθεί ανάλογα το φυσικοχημικό τους χαρακτήρα σε τέσσερις κύριες κατηγορίες.

Λόγω των διαφορετικών πλευρικών αλυσίδων, τα αμινοξέα συμμετέχουν και σε διαφορετικές αντιδράσεις. Βέβαια, όλα τα αμινοξέα συμμετέχουν στην αντίδραση σχηματισμού αμιδικών δεσμών για το σχηματισμό πεπτιδίων και πρωτεϊνών. Στην περίπτωση των πλευρικών ομάδων, ο αριθμός των αντιδράσεων είναι τεράστιος, επομένως θα παρουσιαστεί ένα μικρό και σημαντικό μέρος αυτών [39].

Η κυστεΐνη φέρει στην πλευρική της ομάδα ένα άτομο θείου το οποίο μπορεί να συμμετέχει σε διάφορες αντιδράσεις. Συνήθως, το μόριο της κυστεΐνης συμμετέχει στη δημιουργία δισουλφιδικών δεσμών σταθεροποιώντας μεγαλομόρια, όπως είναι τα πεπτίδια. Επίσης, εμφανίζεται σε πολλές αντιδράσεις αναγωγής, καθώς η θειική ομάδα

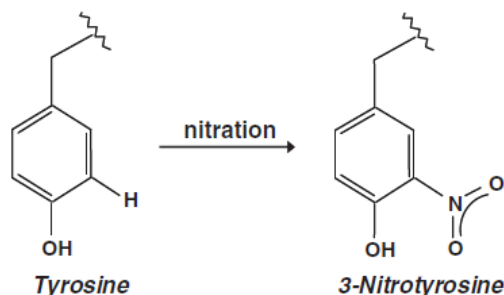


αντιδρά με όλα σχεδόν τα οξειδωτικά μέσα [40]. Η αντίδραση της κυστεΐνης με το μονοξείδιο του αζώτου, επίσης παρουσιάζει τεράστιο ενδιαφέρον, καθώς οι κυστεΐνες μπορούν να αλληλεπιδράσουν μεταξύ τους και να ανταλλάξουν το μονοξείδιο του αζώτου, δίνοντας έτσι μία γνώση για ποιες πρωτεΐνες έρχονται σε επαφή μεταξύ τους ή για τη μορφή του μεταβολικού μονοπατιού. Παρακάτω, φαίνεται ένα διάγραμμα με τις αντιδράσεις της κυστεΐνης.



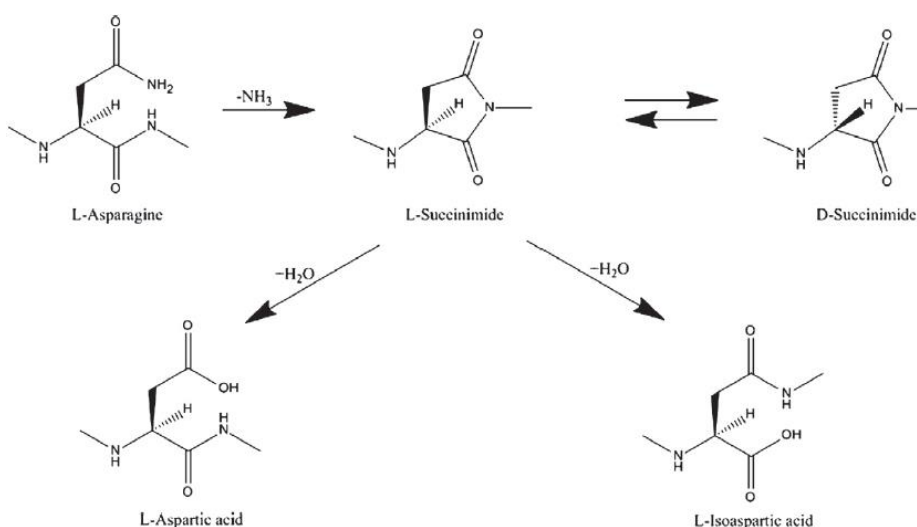
**Εικόνα 8.9.** Το σύνολο των αντιδράσεων στις οποίες μπορεί να συμμετάσχει η κυστεΐνη.

Η τυροσίνη επίσης συμμετέχει σε μία πολύ σημαντική αντίδραση, αυτή της νιτριλίωσης της. Η συγκεκριμένη αντίδραση γίνεται ως συνέπεια του δακτυλίου που φέρει το συγκεκριμένο αμινοξύ. Η νιτριλίωση του αμινοξέος επιτρέπει τη διαμόρφωση περιβάλλοντος για περαιτέρω αντιδράσεις, ώστε να αναπτυχθούν ιδιότητες σε οποιαδήποτε κατεύθυνση είναι επιθυμητή [41]. Επίσης, λόγω της χαρακτηριστικότητας της ομάδας είναι εύκολο να υπάρξει ταυτοποίηση μέσω της φασματοσκοπίας μάζας [42].



**Εικόνα 8.10.** Η θέση νιτριλίωσης του αμινοξέος της τυροσίνης.

Τα αμινοξέα γλουταμίνη και ασπαραγίνη τείνουν να χάνουν την αμινική τους ομάδα (της πλευρικής αλυσίδας), όταν ακολουθούνται από μικρά αμινοξέα, όπως είναι η γλυκίνη και η σερίνη [43]. Η απουσία αυτής της ομάδας δημιουργεί προβλήματα στη δομή της πρωτεΐνης, καθώς η ασπαραγίνη συνήθως βρίσκεται σε σημεία αλλαγής του τύπου έλικας στις πρωτεΐνες μαζί με το ασπαρτικό οξύ. Η συγκεκριμένη αντίδραση, έχει φανεί ότι ευθύνεται εν μέρει στη γήρανση του ματιού. Ευρύτερα, έχει φανεί ότι η αντίδραση αυτή ευθύνεται για τη γήρανση των πρωτεϊνών, επομένως ο έλεγχος της είναι σημαντικός.

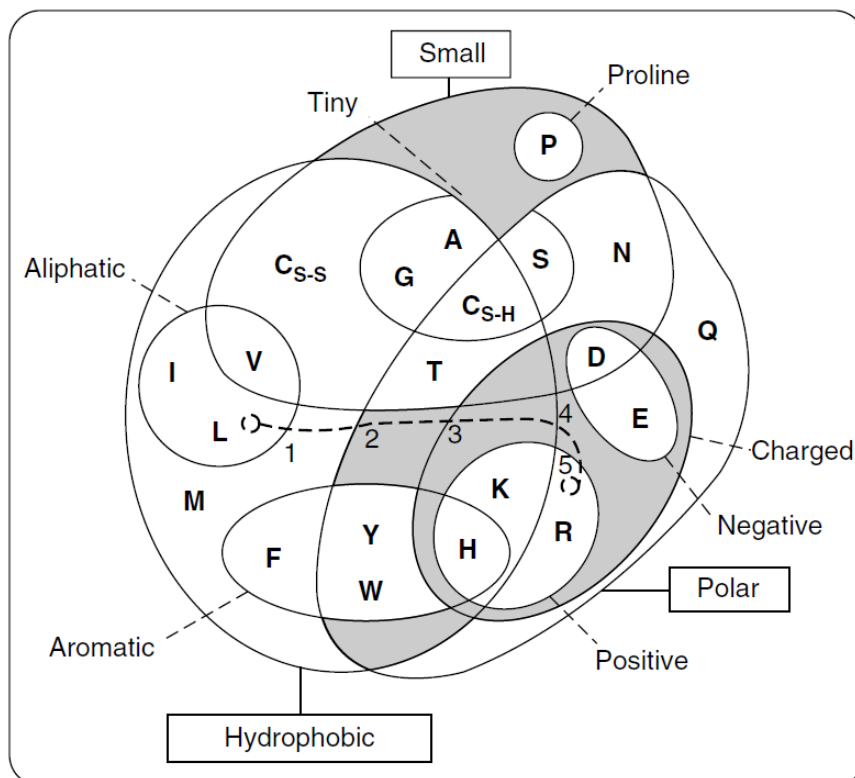


**Εικόνα 8.11.** Η απομιδοποίηση της L-ασπαραγίνης και τα παράγωγα στα οποία καταλήγει, τα οποία οδηγούν σε δραστικές αλλαγές της δομής των πρωτεϊνών.

Τα αμινοξέα ανάλογα το pH του περιβάλλοντος παρουσιάζουν διαφορετικούς βαθμούς πρωτονίωσης και αποπρωτονίωσης των ομάδων τους, είτε αυτές είναι στον κορμό του μορίου, είτε στην πλευρική αλυσίδα του. Τα μόρια των αμινοξέων εμφανίζουν αμφοτερική συμπεριφορά, ως αποτέλεσμα των κύριων λειτουργικών τους ομάδων. Υπάρχει βέβαια για κάθε αμινοξύ μία συγκεκριμένη τιμή *pH*, στην οποία οι λειτουργικές του ομάδες είναι αντίθετα φορτισμένες. Το συγκεκριμένο σημείο ονομάζεται ισοηλεκτρικό (*IP: Isoelectric Point*) και είναι διαφορετικό για κάθε αμινοξύ. Σύμφωνα με αυτό καθορίζεται αν ένα αμινοξύ είναι ουδέτερο, βασικό ή όξινο. Μέσω αυτής της ιδιότητας έχουν αναπτυχθεί τεχνικές ανίχνευσης και διαχωρισμού τους, όπως είναι η ηλεκτροφόρηση.

### 8.4.2 Κατάταξη των Αμινοξέων

Η κατάταξη των αμινοξέων είναι μία περίπλοκη διαδικασία λόγω του ότι μεταξύ των ιδιοτήτων των αμινοξέων υπάρχουν πολλές αλληλοεπικαλύψεις. Επομένως, η κατηγοριοποίηση των αμινοξέων γίνεται με τρία κύρια χαρακτηριστικά: Τα φυσικά, τα χημικά και τα γεωμετρικά-δομικά χαρακτηριστικά. Η παρακάτω εικόνα απεικονίζει το συνολικό διαχωρισμό σύμφωνα με τα χαρακτηριστικά των αμινοξέων (*Venn diagram*). Να σημειωθεί ότι πολλά αμινοξέα μπορεί να εμπίπτουν σε δύο ή/και περισσότερες κατηγορίες.



**Εικόνα 8.12.** Το διάγραμμα Venn, το οποίο αποτελεί μία μέθοδο κατηγοριοποίησης των αμινοξέων βάσει των ιδιοτήτων και των χαρακτηριστικών τους.

Ένας καλός τρόπος διαχωρισμού των αμινοξέων αποτελεί η ικανότητα διάλυσης τους σε νερό ή σε οργανικούς διαλύτες. Συνήθως, τα αμινοξέα που διαλύονται στο νερό έχουν πλευρικές αλυσίδες που αποτελούνται από κάποια αμινομάδα ή υδροξυλομάδα ή καρβοξυλομάδα ή θειική ομάδα. Σε αντίθεση, τα αμινοξέα που παρουσιάζουν μικρή διαλυτότητα στο νερό, συνήθως η πλευρική τους αλυσίδα είναι αλειφατική ή αρωματική [44].

Μία δεύτερη κατηγοριοποίηση έγκειται στην πολικότητα που εμφανίζουν τα αμινοξέα. Σε αυτή την κατηγορία τα αμινοξέα διαχωρίζονται ανάλογα με το αν είναι πολικά ή μη πολικά, καθώς αυτή η ιδιότητα οδηγεί στην εμφάνιση άλλου είδους αλληλεπιδράσεων. Όπως φαίνεται και από την παραπάνω εικόνα δύο αμινοξέα που εμφανίζουν διαφορετικό βαθμό διάλυσης στο νερό μπορεί να έχουν παρόμοια πολικότητα [44].

Τα αμινοξέα κατηγοριοποιούνται επίσης και με βάση το μέγεθος τους. Στην πραγματικότητα, κυρίως υπάρχει ενδιαφέρον για την κατάταξη των μικρών αμινοξέων. Η αλλαγή ενός μικρού αμινοξέος με ένα μεγαλύτερο σε μια πρωτεΐνη σχεδόν πάντα οδηγεί στην καταστροφή της πρωτεΐνης [44].

Τέλος, υπάρχει και η κατηγοριοποίηση βάση της εμφάνισης φορτίου αλλά και το είδος του φορτίου. Συγκεκριμένα, αυτή η κατηγοριοποίηση διαχωρίζει τα αμινοξέα σε ουδέτερα και φορτισμένα. Στη συνέχεια τα φορτισμένα αμινοξέα διαχωρίζονται σε αυτά που εμφανίζουν θετικό και σε αυτά που εμφανίζουν αρνητικό φορτίο.

### 8.4.3 Βιολογική Σημασία των Αμινοξέων

Η βιολογική σημασία των αμινοξέων είναι τεράστια και σε μεγάλο βαθμό απροσδιόριστη, αφού αποτελούν τους δομικούς λίθους για την οικοδόμηση όλων των πρωτεϊνών και πεπτιδίων. Πρακτικά, χωρίς τα αμινοξέα, η ζωή στη γη όπως τη γνωρίζουμε θα ήταν αδύνατη. Τα αμινοξέα συμμετέχουν σε όλες τις βιολογικές διαδικασίες μέσω των πρωτεϊνών, αλλά και ως ανεξάρτητες δομές. Η αλληλουχία των αμινοξέων σε μία πρωτεΐνη είναι αυτή που καθορίζει τη γεωμετρία της δομής και εν τέλει τη λειτουργία της [45].

Στην περίπτωση των θηλαστικών υπάρχουν δύο είδη αμινοξέων, τα απαραίτητα και τα μη απαραίτητα. Τα πρώτα προσλαμβάνονται μέσω της τροφής και είναι αδύνατον να παραχθούν από τον άνθρωπο. Τα δεύτερα παράγονται από τον άνθρωπο, όποτε δεν είναι αναγκαία η πρόσληψη μέσω της τροφής, που βέβαια πρόσληψη αυτών θα πρέπει να γίνεται στα πλαίσια μιας ισορροπημένης διατροφής.

Στην περίπτωση που δεν προσλαμβάνονται οι απαιτούμενες ποσότητες των συγκεκριμένων αμινοξέων ή δεν παράγονται από τον οργανισμό για οποιοδήποτε λόγο

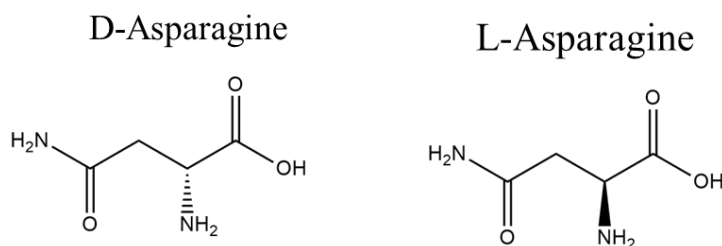
τότε υπάρχουν σοβαρές επιπλοκές στον οργανισμό που μπορεί να οδηγήσουν στο θάνατο. Οποιαδήποτε διαφορετική συγκέντρωση-ποσότητα από το κανονικό οποιουδήποτε αμινοξέος, συνδέεται με κάποια ασθένεια. Για αυτό το λόγο, υπάρχουν πολλά συμπληρώματα διατροφής τα οποία περιέχουν αμινοξέα, ώστε να καταπολεμηθούν τυχόν ελλείψεις [46].

#### 8.4.4 Η Ασπαραγίνη ως Αμινοξύ

Η L-ασπαραγίνη αποτελεί ένα μη απαραίτητο αμινοξύ, καθώς μπορεί να συντεθεί από τον άνθρωπο μέσω του ενζύμου της συνθετάσης της ασπαραγίνης και της ασπαρτάτης. Αποτελεί ένα από τους δομικούς λίθους των πρωτεϊνών και συμμετέχει σε διάφορες μεταβολικές αντιδράσεις στους έμβιους οργανισμούς (διάσπαση αμμωνίας).

Η υψηλή συγκέντρωση σε L-ασπαραγίνη έχει συνδεθεί με την εμφάνιση καρκινικών όγκων. Γενικότερα, υψηλές συγκεντρώσεις αμινοξέων σε κύτταρα σχετίζεται με καρκίνο. Μία θεραπεία που έχει προταθεί, αλλά και εφαρμοστεί, είναι η χρήση της L-ασπαραγινάσης για τον καταβολισμό της ασπαραγίνης σε ασπαρτάτη (ασπαρτικό). Αυτή η θεραπεία βρίσκει μεγάλη επιτυχία στην περίπτωση της λευχαιμίας, εξαιτίας της μεγάλης συγκέντρωσης L-ασπαραγίνης λόγω της ασθένειας. Τα τελευταία χρόνια, βέβαια, η στοχοποίηση του συγκεκριμένου αμινοξέος έχει συνεχίσει να προτείνεται εξαιτίας της σύνδεσης που εμφανίζει με την ανάπτυξη όγκων [45].

Τέλος, η χαμηλή συγκέντρωση του αμινοξέος στο νευρολογικό δίκτυο του εγκεφάλου σχετίζεται με νευρολογικές ασθένειες. Να σημειωθεί, ότι λόγω της φύσης του αμινοξέος είναι αδύνατο να προσπεράσει το κυτταρικό τοίχωμα των νευρικών κυττάρων, με αποτέλεσμα τα κύτταρα να στηρίζονται στη σύνθεση του αμινοξέος [47].

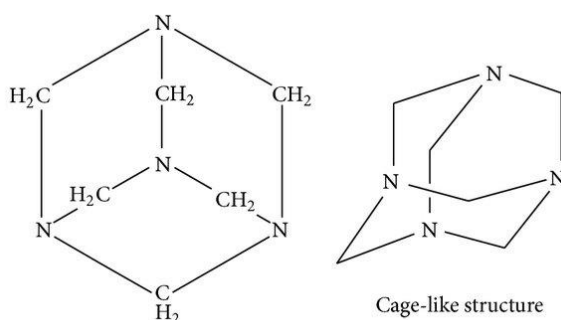


Εικόνα 8.13. Τα δύο χειρόμορφα-διαμορφομερή του αμινοξέος της ασπαραγίνης.

## 8.5 Εξαμεθυλοτετραμίνη

### 8.5.1 Ιδιότητες

Η εξαμεθυλοτετραμίνη αποτελεί μία ετεροκυκλική οργανική ένωση παρόμοια με την αδαμαντίνη. Στις τέσσερις κορυφές αυτού του μορίου βρίσκονται ισόποσα άτομα αζώτου, όπως φαίνεται και στην παρακάτω εικόνα. Τα τέσσερα αυτά άτομα αζώτου παρεμβάλλονται από μεθυλενικές ομάδες σχηματίζοντας ένα κλωβό. Ο συγκεκριμένος κλωβός είναι αρκετά μικρός με συνέπεια να μην μπορεί να φιλοξενήσει άλλα μικρότερα άτομα.



**Εικόνα 8.14.** Το μόριο της εξαμεθυλοτετραμίνης και ο κλωβός τον οποίο σχηματίζει.

Είναι ιδιαίτερα διαλυτή στο νερό και σε πολικούς διαλύτες. Όταν διαλύεται λειτουργεί ως αμινική βάση, δηλαδή πρωτονιώνεται σε υδατικά διαλύματα. Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι σχηματίζει δίκτυα με μόρια νερού αλλά και με τον εαυτό της (έτερο- και αυτό-συσσωμάτωση) [48]. Τέλος, λόγω της δομής της, δεν εμφανίζει διαμορφομερή.

### 8.5.2 Εφαρμογές

Οι εφαρμογές της εξαμεθυλοτετραμίνης (*HMTA*) ποικίλουν σε σκοπό, καθώς χρησιμοποιείται από αντισηπτικό μέχρι και ως στερεό καύσιμο. Στο παρόν κεφάλαιο θα γίνει μία σύντομη αναφορά αυτών των εφαρμογών, ώστε να γίνει κατανοητή η σημασία της.

Στην ιατρική χρησιμοποιείται σαν φάρμακο-αντισηπτικό στην περίπτωση ουρολοιμώξεων. Οι αντισηπτικές της ιδιότητες εμφανίζονται λόγω της μετατροπής της

σε φορμαλδεΰδη όταν βρεθεί σε όξινο περιβάλλον. Επίσης, συνιστάται σε μικρές καθημερινές δόσεις για την αποφυγή ουρολοιμώξεων σε ανθρώπους που είναι επιρρεπής στην εμφάνιση αυτών [48]. Ως φάρμακο, επειδή δεν στηρίζεται σε αντιβιοτική δράση αλλά σε αντισηπτική, δεν υπάρχει και ο κίνδυνος εμφάνισης αντοχής των βακτηρίων. Λόγω της συγκεκριμένης δράσης του μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σε αποσμητικά.

Μία ακόμα χρήση του και αρκετά διαφορετική από την προηγούμενη, αφορά στην καύση της συγκεκριμένης ένωσης. Χρησιμοποιείται ως καύσιμη ύλη, λόγω της μεγάλης θερμικής αξίας της και ότι δεν παράγει καπνό κατά την καύση (άκαπνη καύση). Βέβαια, να σημειωθεί ότι οι αναθυμιάσεις της είναι τοξικές. Επίσης, χρησιμοποιείται ως βασικό συστατικό στην παρασκευή πολλών εκρηκτικών υλών αλλά και πυροτεχνημάτων εσωτερικού χώρου. Το *HMTA* είναι ένα ευέλικτο αντιδραστήριο στην οργανική σύνθεση, ενώ η κυρίαρχη χρήση του είναι στην παραγωγή σκευασμάτων σε μορφή σκόνης ή υγρών φαινολικών ρητινών, όπου προστίθεται ως σκληρυντικό συστατικό [48]. Τέλος, η εξαμεθυλενοτετραμίνη χρησιμοποιείται, επίσης, ως πρόσθετο τροφίμων και συγκεκριμένα ως συντηρητικό (αριθμός *INS 239*). Είναι εγκεκριμένο για χρήση για το σκοπό αυτό στην ΕΕ [49].

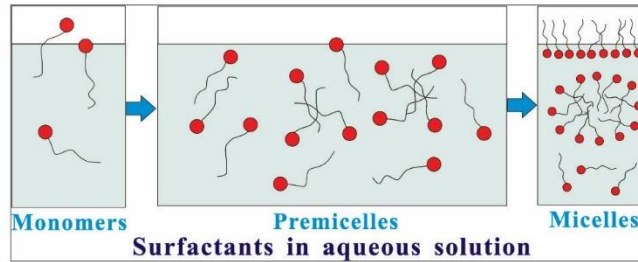
## 8.6 Μικκύλια

### 8.6.1 Σχηματισμός Μικκυλίων

Τα μικκύλια είναι δομές που σχηματίζονται από αμφοτερικά μόρια, δηλαδή μόρια που έχουν υδρόφοβο και υδρόφιλο μέρος. Ουσιαστικά, η δομή αυτών των μορίων εμφανίζει μία μικρή υδρόφιλη κεφαλή και μία μεγάλη υδρόφοβη ουρά. Ο σχηματισμός των μικκυλίων γίνεται φυσικά στο διάλυμα, όταν η συγκέντρωση των επιφανειοδραστικών μορίων ξεπεράσουν μία συγκεκριμένη τιμή (*cmc*, *critical micelle concentration*) [50]. Η τιμή αυτή είναι διαφορετική για κάθε επιφανειοδραστικό μόριο, όπως και ο αριθμός συσσωμάτωσης (*aggregation number*).

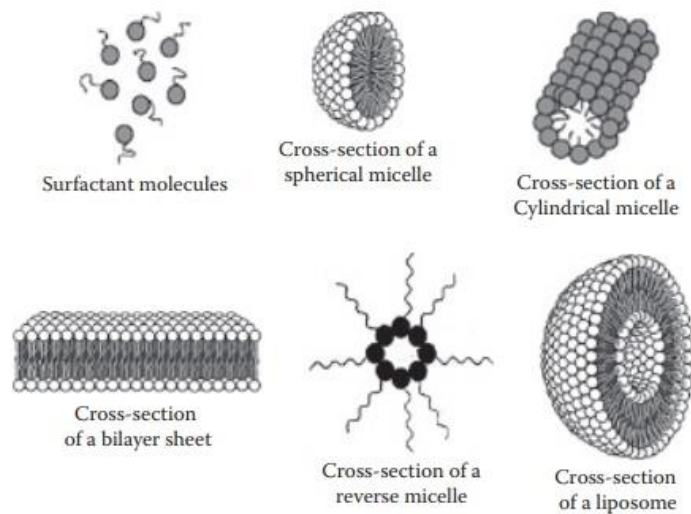
Όταν η συγκέντρωση του επιφανειοδραστικού μορίου είναι μικρότερη από την *cmc*, τότε στο διάλυμα τα συγκεκριμένα μόρια εμφανίζονται σαν μονομερή ή σε μικρές ομάδες ολιγομερών. Ο σχηματισμός αυτών των δομών δημιουργείται μέσω των υδρόφοβων, αλλά και άλλων αλληλεπιδράσεων που εμφανίζονται ελευθερώνοντας

ενέργεια στο σύστημα. Όσο αυξάνεται η συγκέντρωση αυτών, τα ολιγομερή αρχίζουν να αυξάνονται σε αριθμό και να συνενώνονται σε μεγαλύτερες δομικές μονάδες, μέχρι που η συγκέντρωση βρεθεί σε αυτή την οριακή τιμή (*cmc*), όπου ξεκινάει και ο σχηματισμός των μικκυλίων [51].



**Εικόνα 8.15.** Τα στάδια της μικκυλίωσης επιφανειοδραστικών ουσιών.

Τα μικκύλια μπορούν να λάβουν διάφορες γεωμετρίες. Μπορεί να είναι σφαιρικά, ραβδοειδή και ανάποδα (υδρόφοβη εξωτερική επιφάνεια υδρόφιλο εσωτερικό). Βέβαια, υπάρχει και ο σχηματισμός στοιβάδων, που δεν θα εξετάσουμε στην παρούσα μελέτη. Η δομή τους εμφανίζει μία υδρόφιλη εξωτερική επιφάνεια και έναν υδρόφοβο εσωτερικό χώρο. Μέσα σε αυτόν το χώρο μπορούν να φιλοξενηθούν και άλλα μόρια, συνήθως υδρόφοβα. Στην περίπτωση που υπάρχει μόριο εγκλωβισμένο από κάποια επιφανειοδραστικά μόρια, τότε η δομή ορίζεται σαν μικτό μικκύλιο.



**Εικόνα 8.16.** Σχηματική αναπαράσταση των διάφορων δομών μικκυλίων που μπορούν να σχηματιστούν μέσω των αλληλεπιδράσεων που δημιουργούνται μεταξύ των επιφανειοδραστικών.



Εκτός των φυσικών μορίων που δρουν ως επιφανειδραστικά, έχουν συντεθεί και πολλά άλλα, με τα πολυμερικά επιφανειοδραστικά να κερδίζουν συνεχώς έδαφος λόγω της ικανότητας να παρασκευαστούν ανάλογα με τον τρόπο εφαρμογής τους [52].

### 8.6.2 Ιδιότητες Μικκυλίων

Τα μικκύλια είναι ουσιαστικά αμφίφυλες κολλοειδής δομές με διάμετρο που κυμαίνεται από 5 μέχρι 100 nm [53]. Όπως ειπώθηκε και παραπάνω, αποτελούνται από δύο μέρη, με διαφορετική συγγένεια ως προς το νερό. Τα μικκύλια σχηματίζονται όταν η συγκέντρωση του επιφανειοδραστικού ξεπεράσει μία συγκεκριμένη τιμή (*cmc*). Από εκείνη τη στιγμή, οι ιδιότητες της δομής είναι πολύ διαφορετικές σε σχέση με τα μόρια που την αποτελούν [53]. Η δομή επιτρέπει την ενθυλάκωση άλλων ουσιών με σκοπό τη μεταφορά τους, αλλά και τη διάλυση ουσιών σε μη φυσικούς διαλύτες ως προς αυτές.

Οι αλλαγές που υφίσταται ένα διάλυμα στις ιδιότητες του εξαιτίας του σχηματισμού μικκυλιακών δομών είναι μεγάλες και αποτυπώνονται σε όλες τις φυσικοχημικές του ιδιότητες. Γι' αυτό το λόγο, χρησιμοποιούνται και πολλές φυσικοχημικές μεθόδους για την εξακρίβωση της κρίσιμης μικκυλιακής συγκέντρωσης [54].

Τα μικκύλια είναι ιδιαίτερα σταθερές δομές λόγω των πολλαπλών αλληλεπιδράσεων που αναπτύσσονται μεταξύ των μορίων. Αν και παρουσιάζουν εξάρτηση από τη θερμοκρασία, αυτή δεν οδηγεί στη διάλυση του μικκυλίου. Επίσης, εξάρτηση παρουσιάζουν σε μία σειρά από παράγοντες όπως είναι το *pH* του διαλύματος, η φύση του διαλύτη, η παρουσία άλλων μορίων (οργανικών και ανόργανων) και το φως [53].

### 8.6.3 Εφαρμογές Μικκυλίων

Τα μικκύλια εμφανίζουν παρόμοιες εφαρμογές με τις κυκλοδεξτρίνες καθώς, στη βάση, η λειτουργία τους σχετίζεται με τον εγκλεισμό κάποιας ένωσης στο εσωτερικό τους. Επομένως, βρίσκουν εφαρμογές στη φαρμακοβιομηχανία, στη βιομηχανία τροφίμων, στην κοσμητική, στην αγροχημεία και στη χημεία, γενικότερα. Η ικανότητα τους να εγκολπώνουν ενώσεις στο εσωτερικό τους και να εμφανίζουν

ποικιλομορφία σε πολλά και διαφορετικά επίπεδα, έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη πολλών διαφορετικών μικκυλίων και δομών [55]. Στο παρόν κεφάλαιο θα εξεταστούν επιγραμματικά κάποιες από τις εφαρμογές καθώς έχουν συζητηθεί ενδελεχώς στο κεφάλαιο των κυκλοδεξτρινών.

Στην ιατρική και τη φαρμακοβιομηχανία, χρησιμοποιούνται για τη μεταφορά φαρμάκων πολλών φαρμακευτικών σκευασμάτων. Οι μικρές τους διαστάσεις, αλλά και η ευκολία στη σύνθεση τους, τα καθιστούν ιδανικά για αυτή την εφαρμογή. Ταυτόχρονα, εμφανίζουν δομές οι οποίες είναι ιδιαίτερα καλά καθορισμένες. Επίσης, μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως προστασία του ενεργού φαρμάκου από διάφορες αλληλεπιδράσεις (με το φως, την υγρασία) κατά τη διάρκεια αποθήκευσης τους. Επιπλέον, μπορούν να εμφανίσουν εξαιρετικές ιδιότητες σε σχέση με την απορρόφηση τους από τον οργανισμό. Παρέχουν, παρόμοια με τις κυκλοδεξτρίνες, ένα μέσο με το οποίο μπορεί να υπάρξει στοχευμένη και ελεγχόμενη χορήγηση φαρμάκου, μειώνοντας έτσι οποιεσδήποτε αντενδείξεις μπορεί να εμφανίζει η συγκεκριμένη δραστική ουσία [55].

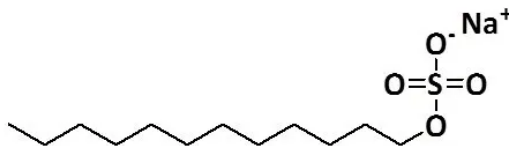
Με τον ίδιο τρόπο που μπορούν να ενθυλακώσουν μία φαρμακευτική ένωση στο εσωτερικό τους, μπορούν να ενθυλακώσουν και κάποιο ρύπο. Επομένως απαντώνται σε πολλά προϊόντα καθαρισμού, ενώ χρησιμοποιούνται και σαν σταθεροποιητές, τόσο των ουσιών, αλλά όσο και ολόκληρων των φυσικοχημικών ιδιοτήτων πολλών διαλυμάτων [55].

Στη βιομηχανία τροφίμων και στην αγροχημεία εμφανίζουν παρόμοιες εφαρμογές με τις κυκλοδεξτρίνες με μία επιπλέον χρήση, ότι η εφαρμογή τους στην καθαριότητα δεν σταματάει μόνο σε προϊόντα που προσδιορίζονται για ανθρώπινη χρήση καθώς χρησιμοποιούνται και για καθαρισμό ακόμα και βιομηχανικών μονάδων, εφαρμογή που δεν μπορούν να εκτελέσουν οι κυκλοδεξτρίνες.

#### 8.6.4 Λαυρυλοθειικό Νάτριο

Το μόριο του λαυρυλοθειικού νατρίου (*sodium dodecyl sulfate* ή *sodium lauryl sulfate*), αποτελεί ένα οργανικό μόριο και συγκεκριμένα ένα ανιονικό επιφανειοδραστικό μόριο που χρησιμοποιείται στην υγιεινή, τον καθαρισμό, την κοσμητική, σε φαρμακευτικά προϊόντα και στη βιομηχανία τροφίμων [56]. Από την

παρακάτω εικόνα γίνεται εμφανές ότι το μόριο περιέχει μία πολική κεφαλή υδρόφιλη «κεφαλή» και μία υδρόφοβη «ουρά».



**Εικόνα 8.17.** Η δισδιάστατη δομή του λαυρυλοθειικού νατρίου (*SDS* ή *SLS*).

Η παραγωγή του μορίου είναι φθηνή και πραγματοποιείται εύκολα με τη μετατροπή του λαυρυλοθειικής αλκοόλης σε λαυρυλοθειικό νάτριο μέσω της χρήσης θειικού τριοξειδίου. Υπάρχουν βέβαια και άλλες μέθοδοι παραγωγής [57]. Οι συγκεκριμένες αλκοόλες μπορούν να χρησιμοποιηθούν, είτε καθαρές, είτε σε δείγμα πολλών διαφορετικών αλκοολών (λιπαρών αλκοολών), που θα έχει σαν συνέπεια βέβαια και την ελάττωση της καθαρότητας του δείγματος.

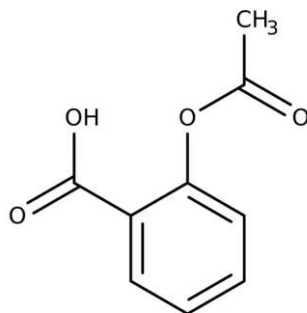
Το δωδεκυλοθειικό νάτριο (*SDS*), που εμφανίζεται ως το συνώνυμο του λαυρυλοθειικού νατρίου (*SLS*), θεωρείται γενικά ασφαλές συστατικό για χρήση σε τρόφιμα σύμφωνα. Χρησιμοποιείται ως γαλακτωματοποιητικός παράγοντας. Επιπλέον, το *SLS* αναφέρεται ότι μειώνει προσωρινά την αντίληψη της γλυκύτητας [58].

Το *SDS* χρησιμοποιείται ευρέως στη φαρμακοβιομηχανία, ως ιοντικός διαλυτοποιητής και γαλακτωματοποιητής και είναι κατάλληλο για εφαρμογές που αφορούν τη δημιουργία γαλακτωμάτων και μικρογαλακτωμάτων, δισκίων, αφρών, όπως κρέμες, λοσιόν και τζελ [59]. Το συγκεκριμένο επιφανειοδραστικό εμφανίζει και διάφορες άλλες εφαρμογές, όπως είναι εργαστηριακές εφαρμογές, αλλά και αντιμικροβιακές εφαρμογές και συγκεκριμένα για την καταπολέμηση μίας σειράς ιών [60].

### 8.6.5 Ακετυλοσαλικυλικό Οξύ

Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ (*ASA*), γνωστό κυρίως ως ασπιρίνη, είναι ένα μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του πόνου, του πυρετού και/ή της φλεγμονής, αλλά χρησιμοποιείται και ως αντιθρομβωτικό. Η ασπιρίνη χρησιμοποιείται επίσης μακροπρόθεσμα στην πρόληψη

περαιτέρω καρδιακών προσβολών, ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων και θρομβώσεων στο αίμα σε άτομα υψηλού κινδύνου [61]. Η ασπιρίνη λειτουργεί παρόμοια με άλλα αντιφλεγμονώδη, αλλά επίσης καταστέλλει τη φυσιολογική λειτουργία των αιμοπεταλίων [61].



**Εικόνα 8.18.** Η δομή του ακετυλοσαλικυλικού οξέος.

Μια κοινή ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η στομαχική διαταραχή [9]. Οι πιο σημαντικές παρενέργειες περιλαμβάνουν έλκη στομάχου, αιμορραγία στομάχου και επιδείνωση του άσθματος. Ο κίνδυνος αιμορραγίας είναι μεγαλύτερος μεταξύ εκείνων που είναι μεγαλύτερης ηλικίας, πίνουν αλκοόλ και λαμβάνουν άλλα αντιφλεγμονώδη. Η ασπιρίνη δεν συνιστάται στο τελευταίο μέρος της εγκυμοσύνης. Δεν συνιστάται γενικά σε παιδιά με λοιμώξεις λόγω του κινδύνου του συνδρόμου *Reye* [61].

Η σύνθεση της ασπιρίνης ταξινομείται ως αντίδραση εστεροποίησης. Το σαλικυλικό οξύ υποβάλλεται σε επεξεργασία με οξικό ανυδρίτη, προκαλώντας μια μετατροπή της υδροξυλικής ομάδας του σαλικυλικού οξέος σε εστερική ομάδα ( $R-OH \rightarrow R-OCOCH_3$ ). Αυτή η διαδικασία αποδίδει ασπιρίνη και οξικό οξύ, με το τελευταίο να θεωρείται υποπροϊόν αυτής της αντίδρασης. Μικρές ποσότητες θειικού οξέος (και περιστασιακά φωσφορικού οξέος) χρησιμοποιούνται σχεδόν πάντα ως καταλύτες.

Η ασπιρίνη αποσυντίθεται ταχέως σε διαλύματα οξικού αμμωνίου ή οξικών, ανθρακικών, κιτρικών ή υδροξειδίων των μετάλλων αλκαλίων. Είναι σταθερό στον ξηρό αέρα, αλλά σταδιακά υδρολύεται σε επαφή με την υγρασία σε οξικό και σαλικυλικό οξύ. Σε διάλυμα με αλκάλια, η υδρόλυση προχωρά γρήγορα και τα διαυγή διαλύματα που σχηματίζονται, μπορεί να αποτελούνται εξ ολοκλήρου από οξικό και σαλικυλικό [62]. Επίσης, αποτελεί ασθενές οξύ με την  $pK_a$  να εμφανίζει τιμή ίση με 3.5 και είναι ελαφρά διαλυτή στο νερό.

## Βιβλιογραφία Κεφαλαίου 8

- [1] Q. Wang, 'Industrial Applications of Cyclodextrins', in *Handbook of Macrocyclic Supramolecular Assembly*, Y. Liu, Y. Chen, and H.-Y. Zhang, Eds., Singapore: Springer Singapore, 2020, pp. 1665–1697. doi: 10.1007/978-981-15-2686-2\_69.
- [2] G. Tiwari, R. Tiwari, and A. Rai, 'Cyclodextrins in delivery systems: Applications', *J. Pharm. Bioallied Sci.*, vol. 2, no. 2, p. 72, 2010, doi: 10.4103/0975-7406.67003.
- [3] R. Wang *et al.*, 'A Tunable Porous  $\beta$ -Cyclodextrin Polymer Platform to Understand and Improve Anionic PFAS Removal', *ACS Cent. Sci.*, vol. 8, no. 5, pp. 663–669, May 2022, doi: 10.1021/acscentsci.2c00478.
- [4] C. R. Dass and W. Jessup, 'Apolipoprotein A-I, Cyclodextrins and Liposomes as Potential Drugs for the Reversal of Atherosclerosis. A Review', *J. Pharm. Pharmacol.*, vol. 52, no. 7, pp. 731–761, Feb. 2010, doi: 10.1211/0022357001774606.
- [5] T. Higuchi and A. Connors, 'Phase-solubility techniques', 1965.
- [6] M. A. Hussain, R. C. Diluccio, and M. B. Maurin, 'Complexation of moricizine with nicotinamide and evaluation of the complexation constants by various methods', *J. Pharm. Sci.*, vol. 82, no. 1, pp. 77–79, Jan. 1993, doi: 10.1002/jps.2600820117.
- [7] K. A. Connors, 'Population Characteristics of Cyclodextrin Complex Stabilities in Aqueous Solution', *J. Pharm. Sci.*, vol. 84, no. 7, pp. 843–848, Jul. 1995, doi: 10.1002/jps.2600840712.
- [8] J. Pitha and T. Hoshino, 'Effects of ethanol on formation of inclusion complexes of hydroxypropylcyclodextrins with testosterone or with methyl orange', *Int. J. Pharm.*, vol. 80, no. 1–3, pp. 243–251, Feb. 1992, doi: 10.1016/0378-5173(92)90281-6.
- [9] T. Loftsson, Ó. Stefánsdóttir, H. Friðriksdóttir, and Ö. Guðmundsson, 'Interactions between preservatives and 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin', *Drug Dev. Ind. Pharm.*, vol. 18, no. 13, pp. 1477–1484, Jan. 1992, doi: 10.3109/03639049209040853.

- [10] A. Villiers, 'Discovery of cyclodextrins', *Compt Rendu*, vol. 112, p. 536, 1891.
- [11] J. Szejtli, 'Introduction and General Overview of Cyclodextrin Chemistry', *Chem. Rev.*, vol. 98, no. 5, pp. 1743–1754, Jul. 1998, doi: 10.1021/cr970022c.
- [12] K. Uekama, H. Adachi, T. Irie, T. Yano, M. Saita, and K. Noda, 'Improved transdermal delivery of prostaglandin E1 through hairless mouse skin: combined use of carboxymethyl-ethyl- $\beta$ -cyclodextrin and penetration enhancers', *J. Pharm. Pharmacol.*, vol. 44, no. 2, pp. 119–121, Apr. 2011, doi: 10.1111/j.2042-7158.1992.tb03574.x.
- [13] R. Bhardwaj, R. T. Dorr, and J. Blanchard, 'Approaches to reducing toxicity of parenteral anticancer drug formulations using cyclodextrins', *PDA J. Pharm. Sci. Technol.*, vol. 54, no. 3, pp. 233–239, 2000.
- [14] T. J. Ward and K. D. Ward, 'Chiral Separations: A Review of Current Topics and Trends', *Anal. Chem.*, vol. 84, no. 2, pp. 626–635, Jan. 2012, doi: 10.1021/ac202892w.
- [15] G. K. E. Scriba, 'Chiral recognition in separation sciences. Part I: Polysaccharide and cyclodextrin selectors', *TrAC Trends Anal. Chem.*, vol. 120, p. 115639, Nov. 2019, doi: 10.1016/j.trac.2019.115639.
- [16] J. Pitha, 'Cyclodextrin Derivatives with Enhanced Solubilizing Power and Lower Toxicity', in *Proceedings of the Ninth International Symposium on Cyclodextrins*, J. J. T. Labandeira and J. L. Vila-Jato, Eds., Dordrecht: Springer Netherlands, 1999, pp. 37–40. doi: 10.1007/978-94-011-4681-4\_9.
- [17] K. Takeo and T. Kuge, 'Synthesis of Heptakis (2-O-methyl)- $\beta$ -cyclodextrin', *Starch - Stärke*, vol. 28, no. 7, pp. 226–227, Jan. 1976, doi: 10.1002/star.19760280704.
- [18] C. Trinadha Rao and J. Pitha, 'Reactivities at the O-2, O-3, and O-6 positions of cycloamyloses in Hakomori methylation', *Carbohydr. Res.*, vol. 220, pp. 209–213, Nov. 1991, doi: 10.1016/0008-6215(91)80018-I.
- [19] M. AMANN, H. Reuscher, T. Wimmer, and R. Hirsenkorn, 'RATIONAL DESIGN OF CYCLODEXTRIN DERIVATIVES-BENEFITS THAT PAY OFF IN APPLICATIONS', in *ABSTRACTS OF PAPERS OF THE AMERICAN CHEMICAL*

SOCIETY, AMER CHEMICAL SOC PO BOX 57136, WASHINGTON, DC 20037-0136, 1995, pp. 83-CELL.

- [20] J. Szejtli, 'Utilization of cyclodextrins in industrial products and processes', *J. Mater. Chem.*, vol. 7, no. 4, pp. 575–587, 1997, doi: 10.1039/a605235e.
- [21] L. Szente, 'Highly soluble cyclodextrin derivatives: chemistry, properties, and trends in development', *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 36, no. 1, pp. 17–28, Mar. 1999, doi: 10.1016/S0169-409X(98)00092-1.
- [22] J. Folkman, P. B. Weisz, M. M. Joullié, W. W. Li, and W. R. Ewing, 'Control of Angiogenesis with Synthetic Heparin Substitutes', *Science*, vol. 243, no. 4897, pp. 1490–1493, Mar. 1989, doi: 10.1126/science.2467380.
- [23] M. Fukuda, Y. Kubota, A. Ikuta, K. Hasegawa, and K. Koizimi, 'Microanalyses of  $\beta$ -Cyclodextrin and Glucosyl- $\beta$ -cyclodextrin in Biological Matrices by High-Performance Liquid Chromatography with Pulsed Amperometric Detection', *Anal. Biochem.*, vol. 212, no. 1, pp. 289–291, Jul. 1993, doi: 10.1006/abio.1993.1327.
- [24] J. Szejtli and L. Szente, *Proceedings of the Eighth International Symposium on Cyclodextrins: Budapest, Hungary, March 31–April 2, 1996*. Springer Science & Business Media, 2012.
- [25] S. Scalia, S. Villani, and A. Casolari, 'Inclusion Complexation of the Sunscreen Agent 2-Ethylhexyl- *p* -dimethylaminobenzoate with Hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin: Effect on Photostability', *J. Pharm. Pharmacol.*, vol. 51, no. 12, pp. 1367–1374, Feb. 2010, doi: 10.1211/0022357991777182.
- [26] A. R. Hedges, 'Industrial applications of cyclodextrins', *Chem. Rev.*, vol. 98, no. 5, pp. 2035–2044, 1998.
- [27] M. M. Sojo, E. Nuñez-Delicado, F. García-Carmona, and A. Sánchez-Ferrer, 'Cyclodextrins as Activator and Inhibitor of Latent Banana Pulp Polyphenol Oxidase', *J. Agric. Food Chem.*, vol. 47, no. 2, pp. 518–523, Feb. 1999, doi: 10.1021/jf9808978.
- [28] K. FROMMING, 'SZEJTLIJ: Cyclodextrins in pharmacy'. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1994.

- [29] R. A. Rajewski and V. J. Stella, 'Pharmaceutical Applications of Cyclodextrins. 2. In Vivo Drug Delivery', *J. Pharm. Sci.*, vol. 85, no. 11, pp. 1142–1169, Nov. 1996, doi: 10.1021/js960075u.
- [30] T. Kristmundsdóttir, T. Loftsson, and W. P. Holbrook, 'Formulation and clinical evaluation of a hydrocortisone solution for the treatment of oral disease', *Int. J. Pharm.*, vol. 139, no. 1–2, pp. 63–68, Aug. 1996, doi: 10.1016/0378-5173(96)04565-6.
- [31] T. Loftsson and E. Stefánsson, 'Effect of Cyclodextrins on Topical Drug Delivery to the Eye', *Drug Dev. Ind. Pharm.*, vol. 23, no. 5, pp. 473–481, Jan. 1997, doi: 10.3109/03639049709148496.
- [32] J. Szejtli, 'Downstream processing using cyclodextrins', *Trends Biotechnol.*, vol. 7, no. 7, pp. 170–174, Jul. 1989, doi: 10.1016/0167-7799(89)90094-2.
- [33] S. Gao and L. Wang, 'Application of cyclodextrin in environmental science', *Huanjing Kexue Jinzhan*, vol. 6, pp. 80–86, 1998.
- [34] G. Wittke, 'Reactions of phenolphthalein at various pH values', *J. Chem. Educ.*, vol. 60, no. 3, p. 239, Mar. 1983, doi: 10.1021/ed060p239.
- [35] R. D. Kurp, 'Ready to use spackle/repair product containing dryness indicator'. Google Patents, Mar. 11, 2003.
- [36] J. K. Dunnick and J. R. Hailey, 'Phenolphthalein exposure causes multiple carcinogenic effects in experimental model systems', *Cancer Res.*, vol. 56, no. 21, pp. 4922–4926, Nov. 1996.
- [37] M. R. Barnes, Ed., *Bioinformatics for geneticists*, Repr. Chichester: Wiley, 2003.
- [38] Md. Aftabuddin and S. Kundu, 'Hydrophobic, Hydrophilic, and Charged Amino Acid Networks within Protein', *Biophys. J.*, vol. 93, no. 1, pp. 225–231, Jul. 2007, doi: 10.1529/biophysj.106.098004.
- [39] G. Barrett, *Chemistry and biochemistry of the amino acids*. Springer Science & Business Media, 2012.



- [40] C. C. Winterbourn and M. B. Hampton, ‘Thiol chemistry and specificity in redox signaling’, *Free Radic. Biol. Med.*, vol. 45, no. 5, pp. 549–561, Sep. 2008, doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2008.05.004.
- [41] N. Abello, H. A. M. Kerstjens, D. S. Postma, and R. Bischoff, ‘Protein Tyrosine Nitration: Selectivity, Physicochemical and Biological Consequences, Denitration, and Proteomics Methods for the Identification of Tyrosine-Nitrated Proteins’, *J. Proteome Res.*, vol. 8, no. 7, pp. 3222–3238, Jul. 2009, doi: 10.1021/pr900039c.
- [42] A. Amoresano, G. Chiappetta, P. Pucci, M. D’Ischia, and G. Marino, ‘Bidimensional Tandem Mass Spectrometry for Selective Identification of Nitration Sites in Proteins’, *Anal. Chem.*, vol. 79, no. 5, pp. 2109–2117, Mar. 2007, doi: 10.1021/ac0620361.
- [43] D. Seth and J. S. Stamler, ‘The SNO-proteome: causation and classifications’, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, vol. 15, no. 1, pp. 129–136, Feb. 2011, doi: 10.1016/j.cbpa.2010.10.012.
- [44] R. Bischoff and H. Schlüter, ‘Amino acids: Chemistry, functionality and selected non-enzymatic post-translational modifications’, *J. Proteomics*, vol. 75, no. 8, pp. 2275–2296, Apr. 2012, doi: 10.1016/j.jprot.2012.01.041.
- [45] J. Jiang, S. Batra, and J. Zhang, ‘Asparagine: A Metabolite to Be Targeted in Cancers’, *Metabolites*, vol. 11, no. 6, p. 402, Jun. 2021, doi: 10.3390/metabo11060402.
- [46] G. R. Jansen, ‘AMINO-ACID SUPPLEMENTATION AND THE WORLD FOOD PROBLEM’, in *Evaluation of Novel Protein Products*, Elsevier, 1970, pp. 105–114. doi: 10.1016/B978-0-08-006635-6.50016-0.
- [47] R. F. Butterworth, F. Landreville, E. Hamel, A. Merkel, F. Giguere, and A. Barbeau, ‘Effect of Asparagine, Glutamine and Insulin on Cerebral Amino Acid Neurotransmitters’, *Can. J. Neurol. Sci. J. Can. Sci. Neurol.*, vol. 7, no. 4, pp. 447–450, Nov. 1980, doi: 10.1017/S0317167100023040.
- [48] S. Tsigoiias, M. G. Papanikolaou, T. A. Kabanos, and A. G. Kalampounias, ‘Identification of Aggregation Processes in Hexamethylenetetramine Aqueous

Solutions: A Comprehensive Raman and Acoustic Spectroscopic Study Combined with Density Functional Theory Calculations’, *Molecules*, vol. 28, no. 23, p. 7838, Nov. 2023, doi: 10.3390/molecules28237838.

[49] E. Current, ‘approved additives and their E Numbers’, *Food Stand. Agency*, vol. 26, 2010.

[50] M. Joseph, H. M. Trinh, and A. K. Mitra, ‘Peptide and Protein-Based Therapeutic Agents\*’, in *Emerging Nanotechnologies for Diagnostics, Drug Delivery and Medical Devices*, Elsevier, 2017, pp. 145–167. doi: 10.1016/B978-0-323-42978-8.00007-3.

[51] V. P. Torchilin, ‘Structure and design of polymeric surfactant-based drug delivery systems’, *J. Controlled Release*, vol. 73, no. 2–3, pp. 137–172, Jun. 2001, doi: 10.1016/S0168-3659(01)00299-1.

[52] S. Kotta, H. M. Aldawsari, S. M. Badr-Eldin, A. B. Nair, and K. Yt, ‘Progress in Polymeric Micelles for Drug Delivery Applications’, *Pharmaceutics*, vol. 14, no. 8, p. 1636, Aug. 2022, doi: 10.3390/pharmaceutics14081636.

[53] A. Bose, D. Roy Burman, B. Sikdar, and P. Patra, ‘Nanomicelles: Types, properties and applications in drug delivery’, *IET Nanobiotechnol.*, vol. 15, no. 1, pp. 19–27, Feb. 2021, doi: 10.1049/nbt2.12018.

[54] C. Kouderis, P. Siafarika, A. Tryfon, C. N. Banti, S. K. Hadjikakou, and A. G. Kalampounias, ‘Kinetic studies of surfactant-aspirin micellization by means of ultrasonic relaxation spectroscopy’, *Chem. Phys.*, vol. 579, p. 112186, Mar. 2024, doi: 10.1016/j.chemphys.2024.112186.

[55] J.-L. Salager, ‘Surfactants types and uses’, *FIRP Bookl.*, vol. 300, 2002.

[56] K. Holmberg, ‘Surfactants’, in *Ullmann’s Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2019, pp. 1–56. doi: 10.1002/14356007.a25\_747.pub2.

[57] B. B. Stogin, L. Gockowski, H. Feldstein, H. Claire, J. Wang, and T.-S. Wong, ‘Free-standing liquid membranes as unusual particle separators’, *Sci. Adv.*, vol. 4, no. 8, p. eaat3276, Aug. 2018, doi: 10.1126/sciadv.aat3276.

- [58] D. D. Bills and C. J. Mussinan, Eds., *Characterization and Measurement of Flavor Compounds*, vol. 289. in ACS Symposium Series, vol. 289. Washington, D.C.: American Chemical Society, 1985. doi: 10.1021/bk-1985-0289.
- [59] A. J. Ninfa and D. P. Ballou, *Fundamental laboratory approaches for biochemistry and biotechnology*. Bethesda, Md.: Fitzgerald Science Press, 1998.
- [60] H. Shen, ‘See-through brains clarify connections’, *Nature*, vol. 496, no. 7444, pp. 151–151, Apr. 2013, doi: 10.1038/496151a.
- [61] A. HARMOUSH, ‘EVALUATION OF POTENTIAL DRUG-DRUG INTERACTION IN THE INTENSIVE CARE UNIT AT AL METHNAB GENERAL HOSPITAL IN AL-QASSIM REGION, SAUDI ARABIA’. DOI, 2021.
- [62] W. H. Martindale, J. E. F. Reynolds, A. B. Prasad, and W. Martindale, Eds., *The extra pharmacopoeia*, 28. ed. London: The Pharmaceutical Pr, 1982.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9: ΜΕΛΕΤΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΕΓΚΛΕΙΣΜΟΥ ΚΑΙ ΜΙΚΚΥΛΙΩΝ

### 9.1 Εισαγωγή

Η μελέτη των συστημάτων εγκλεισμού και σχηματισμού μικκυλίων πραγματοποιήθηκε με μία πληθώρα πειραματικών, αλλά και υπολογιστικών μεθοδολογιών. Στις πειραματικές τεχνικές συναντώνται ένας μεγάλος αριθμός φασματοσκοπιών και βοηθητικών μετρήσεων, ενώ στο υπολογιστικό μέρος απαντώνται η μοριακή πρόσδεση και οι κβαντομηχανικοί υπολογισμοί. Μέσω όλων αυτών των τεχνικών κατέστη δυνατή η μελέτη των παρακάτω συστημάτων διεξοδικά.

Τα αποτελέσματα προσανατολίστηκαν σε τρεις βασικούς άξονες. Το χαρακτηρισμό των συμπλόκων εγκλεισμού αλλά και σχηματισμού μικκυλίων κινητικά, θερμοδυναμικά και βάση σταθερότητας. Εκτός, αυτών των τριών αξόνων βέβαια, υπήρξαν και δευτερεύουσες προσπάθειες για τη μελέτη των αλληλεπιδράσεων που αναπτύσσονται μεταξύ των μορίων των συστημάτων και τη δομή αυτών. Η συνολική αποτίμηση των αποτελεσμάτων επιτρέπει μία ευρεία κατανόηση των συστημάτων που μελετήθηκαν.

Κάθε σύστημα μελετήθηκε με ένα διαφορετικό σετ φασματοσκοπιών με σκοπό την καλύτερη εξαγωγή δεδομένων. Για παράδειγμα, το σύστημα κυκλοδεξτρίνης/φαινολοφθαλεΐνης μελετήθηκε με τη φασματοσκοπία *UV-Vis*, καθώς σε βασικό *pH* τα διαλύματα φαινολοφθαλεΐνης εμφανίζουν ένα ροζ χρώμα, το οποίο χάνεται κατά τον εγκλεισμό της στην κυκλοδεξτρίνη. Ένα ακόμα παράδειγμα αυτών των επιλογών είναι η μελέτη του μηχανισμού σχηματισμού μικκυλίων με την ακουστικά επαγόμενη διπλοθλαστικότητα και τη βοηθητική μέτρηση της επιφανειακής τάσης. Ουσιαστικά, προσαρμόστηκε η εφαρμογή των φασματοσκοπικών τεχνικών ανάλογα με τις ιδιαιτερότητες του κάθε συστήματος.

Συνολικά μελετήθηκαν τέσσερα συστήματα, τρία σύμπλοκα εγκλεισμού και ένα σχηματισμού μικκυλίου. Η επιλογή αυτών των συστημάτων δεν ήταν τυχαία όπως έχουμε αναφέρει και σε άλλο κεφάλαιο (*Κεφάλαιο 8*). Κάθε ένα από αυτά, εμφανίζει σημαντικές ιδιότητες και εφαρμογές, οι οποίες χρήζουν μελέτης. Εκτός της εξαγωγής αποτελεσμάτων πραγματοποιήθηκε και μία προσπάθεια κατανόηση των ορίων των τεχνικών που εφαρμόστηκαν για την καλύτερη εφαρμογή τους μεταγενέστερα.

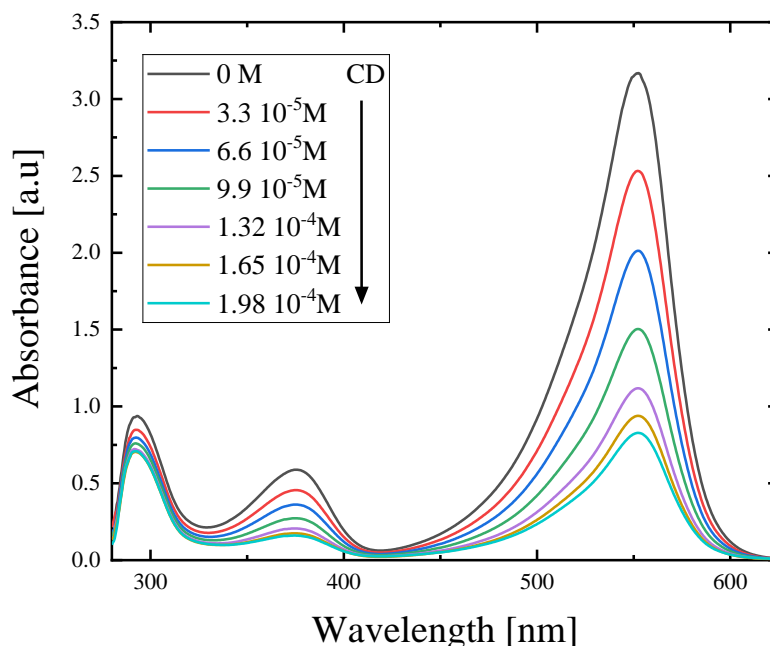
Οι θεωρητικοί υπολογισμοί υπήρξαν ιδιαίτερα βοηθητικοί για τη βαθύτερη κατανόηση των πειραματικών αποτελεσμάτων και την περαιτέρω θεμελίωση των ισχυρισμών που πηγάζουν μέσα από την ανάλυση των αποτελεσμάτων.

## 9.2 Μελέτη Του Συστήματος $\beta$ -Κυκλοδεξτρίνης/ Φαινολοφθαλεΐνης Παρουσία Αλάτων

### 9.2.1 Αποτελέσματα Φασματοσκοπίας Υπεριώδους-Ορατού

Η φασματοσκοπία UV-Vis αποτελεί ένα σημαντικό εργαλείο για τη μελέτη εγκλεισμού της φαινολοφθαλεΐνης στη  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνη. Επιτρέπει τον ποσοτικό προσδιορισμό της ελεύθερης και της ενθυλακωμένης φαινολοφθαλεΐνης. Χρησιμοποιήθηκε ως κύρια φασματοσκοπία για την εξαγωγή θερμοδυναμικών παραμέτρων, αλλά και ως μέσο αποτίμησης της σταθερότητας του συμπλόκου. Η χρήση της κατέστη δυνατή εξαιτίας της δομικής αλλαγής που υφίστανται η ελεύθερη φαινολοφθαλεΐνη κατά τη δέσμευση της που αποτυπώνεται στη μείωση της απορρόφησης της στο ορατό. Παρακάτω, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της φασματοσκοπίας UV-Vis συναρτήσει της συγκέντρωσης, της θερμοκρασίας αλλά και παρουσία αλκαλικών αλάτων.

Το Γράφημα 9.1 απεικονίζει την απορρόφηση του συμπλόκου  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης-φαινολοφθαλεΐνης στην περιοχή του υπεριώδους και ορατού. Σε αυτό παρουσιάζονται τρεις κορυφές. Μία στην ορατή περιοχή και δύο στην υπεριώδη. Όσο αυξανόταν η ποσότητα της κυκλοδεξτρίνης στο διάλυμα, τόσο το μέγιστο των κορυφών μειωνόταν, αλλά και το διάλυμα εμφάνιζε αποχρωματισμό. Μέσω αυτής της μείωσης των κορυφών είναι δυνατό να εξαχθούν σημαντικά στοιχεία για τις θερμοδυναμικές ιδιότητες και τη σταθερότητα της συμπλοκοποίησης [1]. Όπως φαίνεται και στο γράφημα, η μείωση της έντασης των κορυφών της φαινολοφθαλεΐνης κατά την προσθήκη της  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης αποδεικνύει και την αλλαγή της δομής του μορίου, καθώς οι ηλεκτρονιακές μεταβάσεις συνδέονται άμεσα με δομικές μεταβολές.



**Γράφημα 9.1.** Φάσμα απορρόφησης του συμπλόκου β-κυκλοδεξτρίνης φαινολοφθαλείνης στην υπεριώδη και ορατή περιοχή. Από το γράφημα φαίνονται οι τρεις χαρακτηριστικές κορυφές απορρόφησης.

Για τη μελέτη του συμπλόκου χρησιμοποιήθηκε η εντονότερη κορυφή, δηλαδή αυτή στα 552.1 nm. Για να υπολογιστεί τη σταθερά συμπλοκοποίησης εφαρμόστηκε η παρακάτω μεθοδολογία, γνωρίζοντας ότι η απορρόφηση δίνεται σύμφωνα με το νόμο *Lambert-Beer* [2].

$$A_0 = \varepsilon_{552} b [PP]_0 \quad (9.1)$$

Όπου  $b$  είναι το μήκος της οπτικής διαδρομής,  $\varepsilon_{552}$  είναι ο μοριακός συντελεστής εξασθένησης ή η απορροφητικότητα του είδους εξασθένησης στο μήκος κύματος 552 nm και  $[PP]_0$  είναι η συγκέντρωση της καθαρής  $PP$ .

Η απορρόφηση της  $PP$  μετά την προσθήκη  $CD$  δίνεται από:

$$A = \varepsilon_{552} b [PP] \quad (9.2)$$

Διαιρώντας τις εξισώσεις (9.1) και (9.2), η αναλογία  $R_1 = A_0/A$  υπολογίζεται ως εξής

$$R_1 = A_0/A = [PP]_0/[PP] \quad (9.3)$$

Από τη διατήρηση της μάζας λαμβάνουμε:

$$[PP]_0 = [PP] + [CD - PP] \quad (9.4)$$

$$[CD]_0 = [CD] + [CD - PP] \quad (9.5)$$

Η σταθερά σύμπλεξης δίνεται:

$$K_C = \frac{[CD - PP]}{[CD][PP]} \quad (9.6)$$

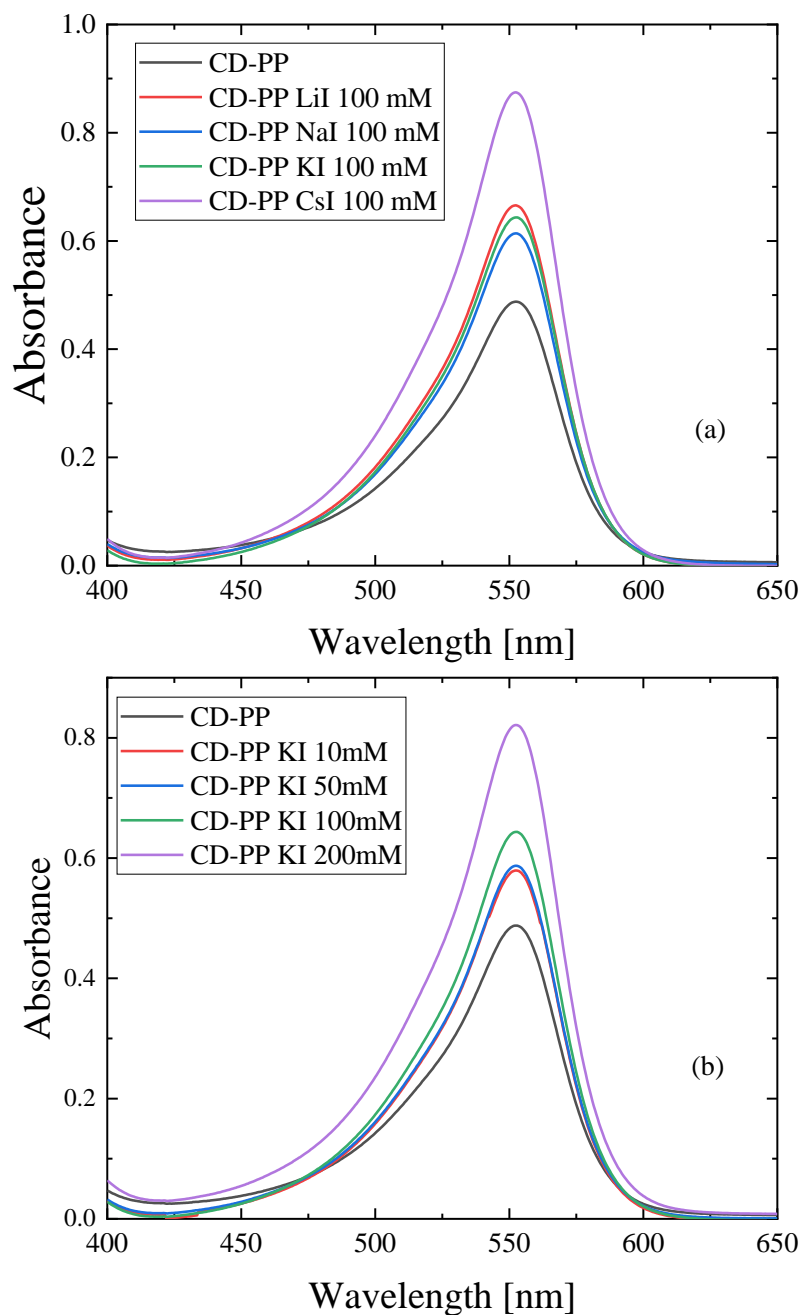
Με τον συνδυασμό των παραπάνω εξισώσεων, καταλήγουμε στην εξίσωση που μας επιτρέπει τον υπολογισμό της  $K_C$ .

$$K_C = \frac{-(1 - R_1)}{R_1[CD]_0 + [PP]_0(1 - R_1)} \quad (9.7)$$

Όπου:

$$R_1 = \frac{1}{2(1 + ([CD]_0 - [PP]_0)K_C)} + \sqrt{[CD]_0^2 K_C^2 - 2[CD]_0 K_C(-1 + K_C[PP]_0) + (1 + K_C[PP]_0)^2} \quad (9.8)$$

Όπου  $A_0$  είναι η απορρόφηση της φαινολοφθαλεΐνης απουσία κυκλοδεξτρίνης και  $A$  είναι η απορρόφηση της φαινολοφθαλεΐνης παρουσία κυκλοδεξτρίνης.  $[C]_{CD}$  είναι η συγκέντρωση της κυκλοδεξτρίνης και τέλος, η  $K_C$  είναι η σταθερά συμπλοκοποίησης και ο άγνωστος παράγοντας στη συγκεκριμένη εξίσωση.

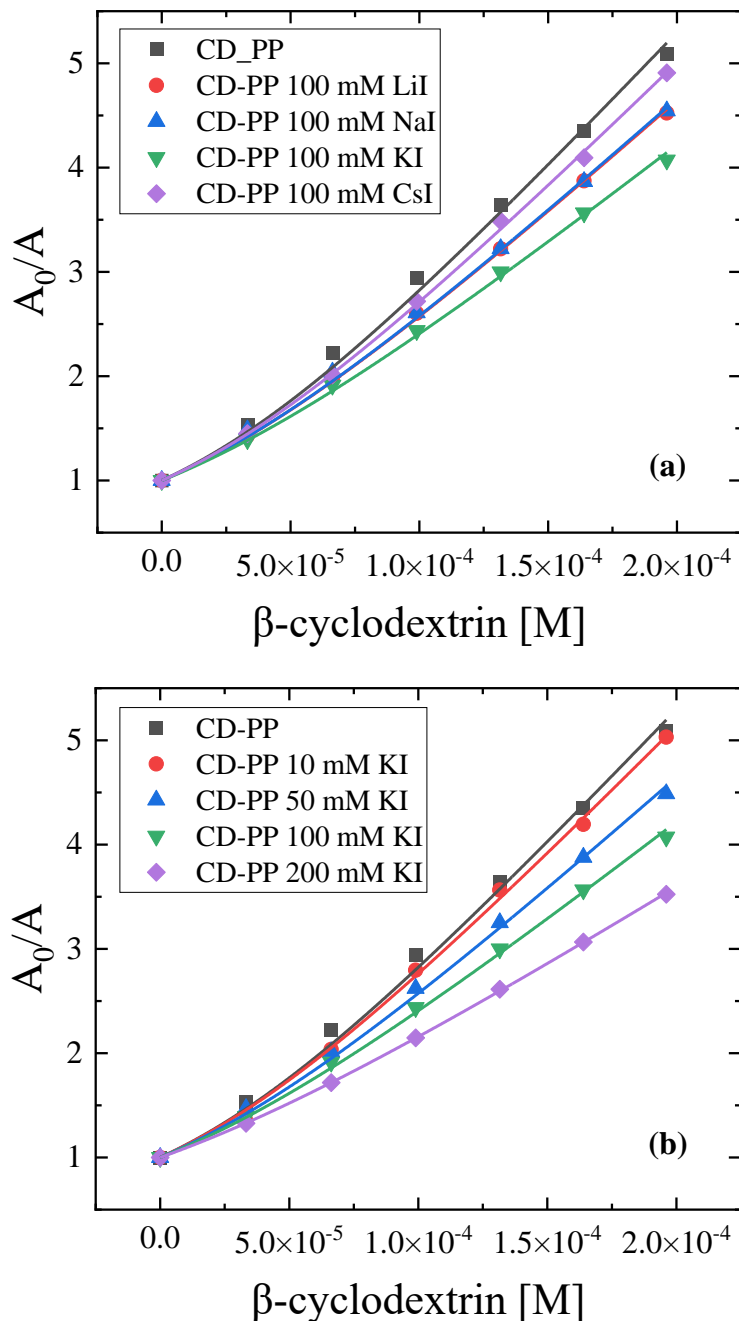


**Γράφημα 9.2.** Η επίδραση του τύπου του αλκαλικού άλατος (a) και η επίδραση της συγκέντρωσης του άλατος (b) όπως αποτυπώνονται στα φάσματα UV-Vis. Η συγκέντρωση επιλέχθηκε ως η ενδιάμεση των δύο ακραίων συγκεντρώσεων του άλατος.

Το Γράφημα 9.2a απεικονίζει την απορρόφηση του διαλύματος *CD-PP* παρουσία διαφορετικών αλάτων ιωδιούχου αλκαλίου που αντιστοιχούν στην ίδια συγκέντρωση άλατος 100 mM. Παρατηρείται μια διακύμανση στην απορρόφηση με την αλλαγή του τύπου αλκαλίου. Καθώς το μέγεθος κατιόντων αυξάνεται, αυξάνεται



και η απορρόφηση. Εξαιρέση αποτελεί το *Li* που έχει τη μικρότερη ιοντική ακτίνα και εμφανίζει υψηλότερη απορρόφηση από το ιόν του καλίου και του νατρίου. Στο Γράφημα 9.2b φαίνεται η απορρόφηση των διαλυμάτων ως συνάρτηση του μήκους κύματος για μία σειρά συγκεντρώσεων *KI*. Φαίνεται ότι η μέγιστη απορρόφηση αυξάνεται σταδιακά με τη συγκέντρωση άλατος για ένα συγκεκριμένο αλκαλικό τύπο.



**Γράφημα 9.3.** Η επίδραση του τύπου του αλκαλικού άλατος (α) και της συγκέντρωσης του (β) στην αναλογία αναλογίας  $A_0/A$ .

Στο Γράφημα 9.3a φανερώνεται η επίδραση που έχει η διαλυτοποίηση διάφορων αλκαλικών αλάτων στη συμπλοκοποίηση. Είναι εμφανές ότι όταν άλας προστίθεται, η σταθερά συμπλοκοποίησης αρχίζει να μειώνεται.

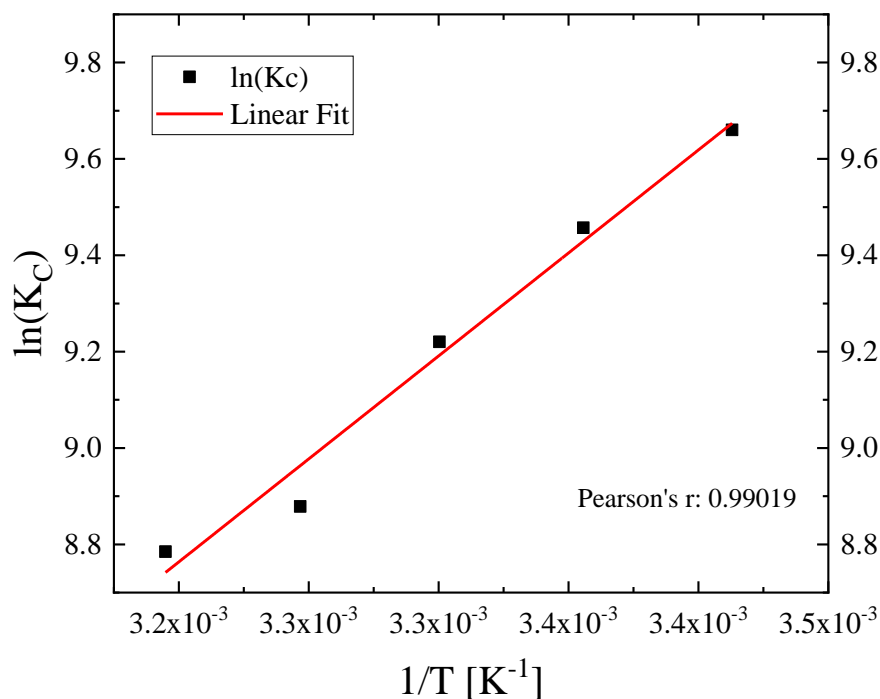
Ένα άλας μπορεί να επηρεάσει τη συμπλοκοποίηση με τρεις διαφορετικούς τρόπους. Ο πρώτος είναι να επηρεάσει την ενεργότητα της ελεύθερης ή/και της δεσμευμένης φαινολοφθαλεΐνης. Ο δεύτερος είναι να επηρεάσει την ενεργότητα της κυκλοδεξτρίνης, βέβαια η επίδρασή της είναι πολύ μικρότερη στην περίπτωση της κυκλοδεξτρίνης, καθώς είναι ένα ουδέτερο μόριο. Και ο τρίτος αφορά στην πιθανότητα να ανταγωνιστεί τη φαινολοφθαλεΐνη για τη θέση πρόσδεσης [3-5]. Για να εξεταστούν και οι τρεις λόγοι, η διαδικασία της συμπλοκοποίησης μελετήθηκε με διαφορετικά κατιόντα και σε διαφορετικές συγκεντρώσεις. Με την αλλαγή του μεγέθους του κατιόντος παρατηρήθηκε μία πτώση στην τιμή της σταθεράς συμπλοκοποίησης. Η πτώση δεν ήταν μονότονη καθώς η σταθερά παρέμεινε σχεδόν ίδια για την περίπτωση των κατιόντων *Na*, *Li* και *Cs*. Η αλλαγή στην τιμή της σταθεράς συμπλοκοποίησης για την περίπτωση του *K* ωστόσο ήταν μεγαλύτερη.

Στο Γράφημα 9.3b παρουσιάζεται η επίδραση της αύξησης της συγκέντρωσης του άλατος στη σταθερά συμπλοκοποίησης. Όπως φαίνεται και από το γράφημα, καθώς αυξάνεται η συγκέντρωση του άλατος παρατηρείται μία πτώση της τιμής της  $K_C$ , το οποίο είναι αναμενόμενο, καθώς το ανιόν στη συγκεκριμένη περίπτωση δρα ανταγωνιστικά για τη θέση πρόσδεσης σε σχέση με τη φαινολοφθαλεΐνη [5].

Οι μετρήσεις απορρόφησης για το σύμπλοκο  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης-φαινολοφθαλεΐνης πραγματοποιήθηκαν και ως προς τη θερμοκρασία σε θερμοκρασιακό εύρος 15-35 °C. Όπως φαίνεται και στο Γράφημα 9.4, η εξίσωση *Van't Hoff* χρησιμοποιήθηκε με σκοπό τον υπολογισμό των θερμοδυναμικών παραμέτρων  $\Delta H$ ,  $\Delta S$  και  $\Delta G$ .

$$\ln K_C = -\frac{\Delta H}{RT} + \frac{\Delta S}{R} \quad (9.9)$$

Όπου η  $K_C$  είναι η σταθερά συμπλοκοποίησης σε μία θερμοκρασία  $T$  και  $R$  είναι η σταθερά αερίων. Όπως είναι εμφανές, από το γράφημα  $\ln K_C$  Vs  $1/T$  λαμβάνουμε μία ευθεία μέσω της οποίας, σύμφωνα με την εξίσωση *Van't Hoff*, μπορεί να υπολογιστεί η  $\Delta H$  από την κλίση της, και η  $\Delta S$  από την τεταγμένη επί της αρχής.



**Γράφημα 9.4.** Θερμοδυναμική μελέτη του συμπλόκου κυκλοδεξτρίνης-φαινολοφθαλεΐνης σε ένα εύρος θερμοκρασίας 15 με 35 °C.

Μέσω του γραφήματος έγινε ο υπολογισμός των  $\Delta H$  και  $\Delta S$  (Πίνακας 9.1) και υπολογίστηκε και η ελεύθερη ενέργεια *Gibbs*, σύμφωνα με την παρακάτω εξίσωση:

$$\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ \quad (9.10)$$

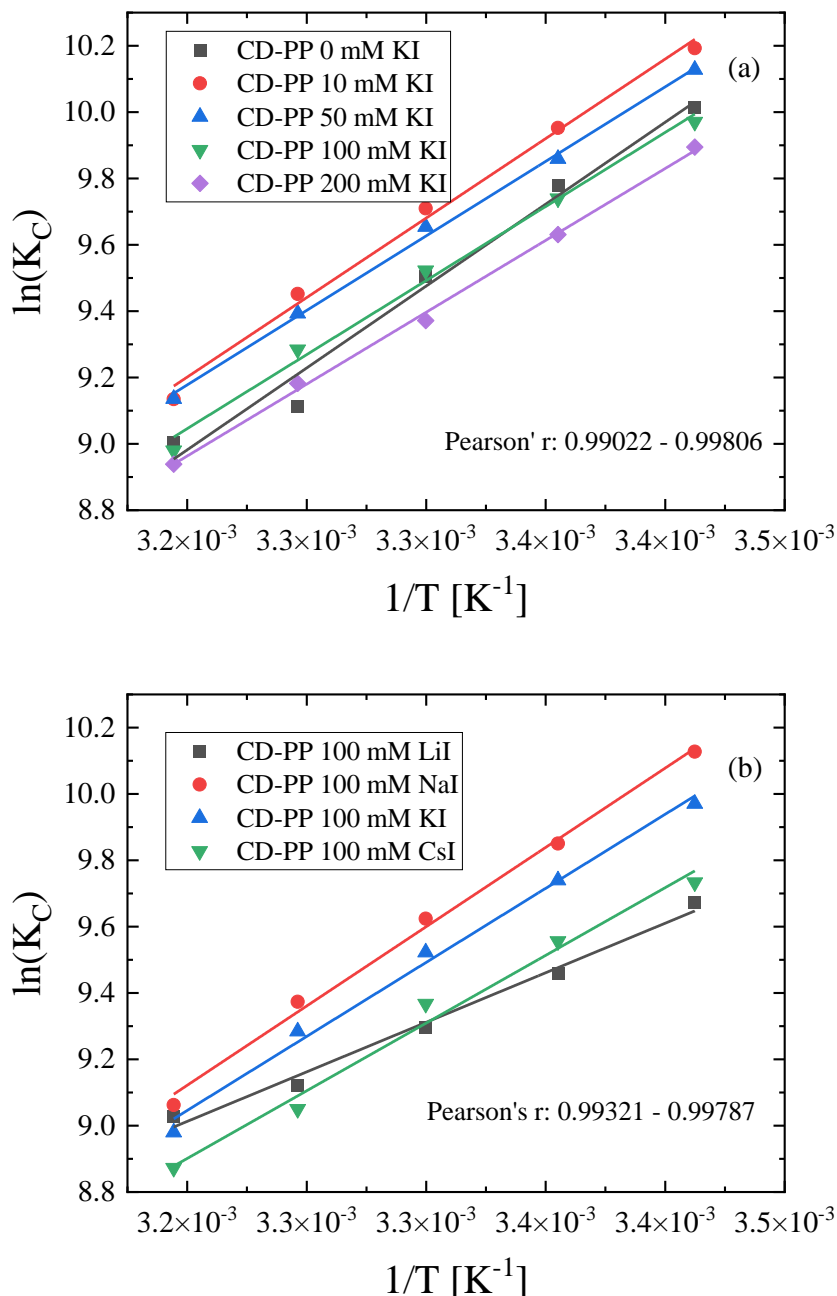
Τα αποτελέσματα της θερμοδυναμικής ανάλυσης αποτυπώνονται στον παρακάτω πίνακα.

**Πίνακας 9.1.** Τιμές της ελεύθερης ενέργειας *Gibbs* ( $\Delta G$ ).

T (K)	K <sub>c</sub> (×10 <sup>4</sup> M <sup>-1</sup> )	ΔH (kcal/mol)	ΔG (kcal/mol)	ΔS (cal/molK)
293	2.23 ± 0.08	-9.82 ± 0.80	-5.83 ± 0.02	-13.56 ± 2.68
298	1.76 ± 0.07		-5.79 ± 0.02	
303	1.34 ± 0.06		-5.72 ± 0.03	
308	0.90 ± 0.06		-5.57 ± 0.04	
313	0.81 ± 0.05		-5.60 ± 0.04	

Όταν ένα μόριο, όπως η φαινολοφθαλεΐνη, αρχίζει να προσδένεται στη β-κυκλοδεξτρίνη, υπάρχουν τέσσερα είδη αλληλεπιδράσεων που μπορούν να σχηματιστούν: δεσμοί υδρογόνου, αλληλεπιδράσεις *van der Waals*, υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις και ηλεκτροστατικές δυνάμεις [6]. Οι θερμοδυναμικές παράμετροι μπορούν να δώσουν μία ποιοτική ανάλυση για το ποια ή ποιες αλληλεπιδράσεις διαδραματίζουν κύριο ρόλο και ποιες όχι, κατά τη διαδικασία της συμπλοκοποίησης. Αν το  $\Delta H$  είναι θετικό και το  $\Delta S$  αρνητικό, τότε η κύρια αλληλεπίδραση είναι υδρόφοβου τύπου. Αν η διαφορά ενθαλπίας είναι αρνητική και η διαφορά εντροπίας είναι επίσης αρνητική, τότε ο σχηματισμός δεσμών υδρογόνου και οι αλληλεπιδράσεις *van der Waals* διαδραματίζουν κύριο λόγο. Για να υπερτερούν οι ηλεκτροστατικές δυνάμεις, θα πρέπει η διαφορά ενθαλπίας να είναι αρνητική και η διαφορά εντροπίας να είναι θετική [7]. Σύμφωνα με τον Πίνακα 9.1, οι θερμοδυναμικές παράμετροι του συμπλόκου είναι όλες αρνητικές, πράγμα που σημαίνει ότι εμφανίζεται μια εξώθερμη διαδικασία και κύριο ρόλο διαδραματίζουν οι δεσμοί υδρογόνου και οι αλληλεπιδράσεις *van der Waals* [7]. Επίσης, παρατηρήθηκε ότι καθώς η θερμοκρασία αυξανόταν, η απόλυτη τιμή της ελεύθερης ενέργειας *Gibbs* μειωνόταν, δηλώνοντας ότι όσο αυξάνεται η θερμοκρασία η διαδικασία γίνεται λιγότερο αυθόρμητη [8].

Όπως επισημάνθηκε και παραπάνω, η διάλυση άλατος σε διάλυμα β-κυκλοδεξτρίνης-φαινολοφθαλεΐνης μπορεί να επηρεάσει τη συμπλοκοποίηση με διάφορους τρόπους. Η επίδραση των αλάτων γίνεται επίσης ιδιαίτερα εμφανής και στις θερμοδυναμικές παραμέτρους. Όπως παρουσιάζεται στο Γράφημα 9.5a, όταν ένα άλας εισάγεται στο διάλυμα, η απόλυτη τιμή της ενθαλπίας μειώνεται. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι καθώς αυξάνεται η συγκέντρωση του άλατος που διαλύεται, τόσο αυξάνεται η συγκέντρωση ανιόντων που μπορούν να προσδεθούν στην κυκλοδεξτρίνη, τα οποία δρουν ανταγωνιστικά με τη φαινολοφθαλεΐνη [5, 9].



**Γράφημα 9.5.** Θερμοκρασιακό γράφημα του συμπλόκου κυκλοδεξτρίνης-φαινολοφθαλείνης υπό την παρουσία διαφορετικών συγκεντρώσεων KI (a) και διαφορετικού αλκαλικού άλατος (b).

Στο παραπάνω γράφημα φαίνονται τα αποτελέσματα της επίδρασης που έχει το κατιόν στη διαδικασία της συμπλοκοποίησης. Μελετήθηκαν τα αλκαλικά κατιόντα *Li*, *Na*, *K* και *Cs* και εξετάστηκε η αλλαγή στη  $\Delta H$ . Τα αποτελέσματα παρουσιάζουν αρκετό ενδιαφέρον καθώς η αλλαγή της ενθαλπίας για την περίπτωση του *LiI* ήταν πολύ μεγάλη, ενώ για τα *NaI*, *KI* και *CsI* ήταν μικρότερη και ακολουθούσε μία τάση. Όσο μεγαλύτερη ήταν λοιπόν η ακτίνα του κατιόντος, τόσο μικρότερη γινόταν η απόλυτη τιμή της ενθαλπίας.

Για να μπορέσουν να κατανοηθούν τα αποτελέσματα, θα πρέπει να εξεταστεί ο ρόλος του κατιόντος στη συμπλοκοποίηση. Το κατιόν μπορεί να αλληλεπιδράσει, τόσο με την κυκλοδεξτρίνη, όσο και με τη φαινολοφθαλεΐνη. Στη συγκεκριμένη περίπτωση όμως, το φιλοξενούμενο μόριο έχει μία καρβοξυλομάδα και δύο αρνητικά φορτισμένα οξυγόνα σε ένα εκτεταμένο συζυγιακό σύστημα, πράγμα που σημαίνει ότι τα κατιόντα μπορούν να αλληλεπιδράσουν ισχυρά με τη φαινολοφθαλεΐνη αλλάζοντας την ενεργότητά της [10]. Επιπλέον, το ιόν του  $Li$  είναι ιδιαίτερα μικρό σε σχέση με τα υπόλοιπα κατιόντα και φυσικά θετικά φορτισμένο, δημιουργώντας έτσι μια εντονότερη αλληλεπίδραση σε σχέση με τα υπόλοιπα. Αυτή η διαφορά φαίνεται περισσότερο στις τιμές της εντροπίας, όπου τα όλα τα κατιόντα παρουσιάζουν αρνητικές τιμές, ενώ το  $Li$  σχεδόν μηδενικές. Αυτό σημαίνει πως στην περίπτωση του, οι ηλεκτροστατικές δυνάμεις παίζουν σημαντικό ρόλο και μπορούν να επηρεάσουν την ικανότητα σχηματισμού δεσμού υδρογόνου μεταξύ της  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης και της φαινολοφθαλεΐνης [8, 10]. Παρόμοια επίδραση μπορεί να υπάρχει και στο μόριο της κυκλοδεξτρίνης, αλλά όχι σε τέτοιο μέγεθος, λόγω της ουδετερότητας του μορίου [11].

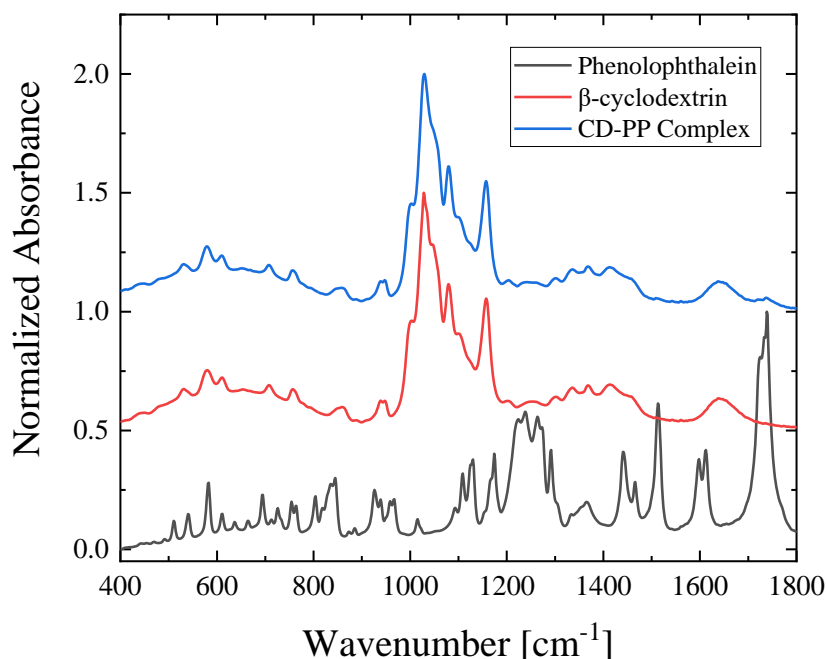
Ένας ακόμα τρόπος που το κατιόν μπορεί να επιδράσει πάνω στην αντίδραση της συμπλοκοποίησης είναι μέσω της διαδικασίας ενυδάτωσής του. Σε μία αντίδραση εγκλεισμού συμμετέχουν πολλά μόρια νερού, τα οποία βρίσκονται σε μία συγκεκριμένη θέση μαζί με την κυκλοδεξτρίνη. Για να γίνει η αντίδραση, θα πρέπει αρχικά αυτή η δομή να σπάσει και στη συνέχεια, μόλις δημιουργηθεί το σύμπλοκο, τα νερά να ξανά τοποθετηθούν γύρω από αυτό. Όταν προστίθεται ένα άλας, όλη αυτή η διαδικασία διαταράσσεται λόγω της διαδικασίας ενυδάτωσής του [12]. Αυτό το φαινόμενο γίνεται εντονότερο, όσο μεγαλώνει η ακτίνα του κατιόντος. Τέλος, η  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνη μπορεί να σχηματίσει σύμπλοκα με κατιόντα, τα οποία όμως είναι ιδιαίτερα ασταθή. Στον επόμενο πίνακα, φαίνονται τα αποτελέσματα στην αλλαγή της ενθαλπίας αλλά και της εντροπίας για κάθε κατιόν.

**Πίνακας 9.2.** Τιμές της σταθεράς  $K_C$  και των θερμοδυναμικών παραμέτρων  $\Delta H$  και  $\Delta S$ 

	$K_C$ ( $\times 10^4 \text{ M}^{-1}$ )	$\Delta G$ (kcal/mol)	$\Delta H$ (kcal/mol)	$\Delta S$ (kcal/molK)
KI 10 mM	$2.59 \pm 0.02$	$-5.920 \pm 0.005$	$-9.53 \pm 0.42$	$-12.20 \pm 1.40$
KI 50 mM	$2.27 \pm 0.02$	$-5.840 \pm 0.005$	$-9.01 \pm 0.43$	$-10.59 \pm 1.41$
KI 100 mM	$1.99 \pm 0.02$	$-5.760 \pm 0.006$	$-8.87 \pm 0.43$	$-10.41 \pm 1.43$
KI 200 mM	$1.58 \pm 0.02$	$-5.630 \pm 0.007$	$-8.61 \pm 0.43$	$-9.75 \pm 0.72$
LiI 100 mM	$2.27 \pm 0.01$	$-5.840 \pm 0.003$	$-5.94 \pm 0.37$	$-0.32 \pm 1.21$
NaI 100mM	$2.28 \pm 0.01$	$-5.840 \pm 0.003$	$-9.50 \pm 0.36$	$-12.28 \pm 1.21$
CsI 100 mM	$2.50 \pm 0.02$	$-5.900 \pm 0.005$	$-8.02 \pm 0.93$	$-7.95 \pm 1.56$

### 9.2.2 Αποτελέσματα Φασματοσκοπίας Υπερύθρου

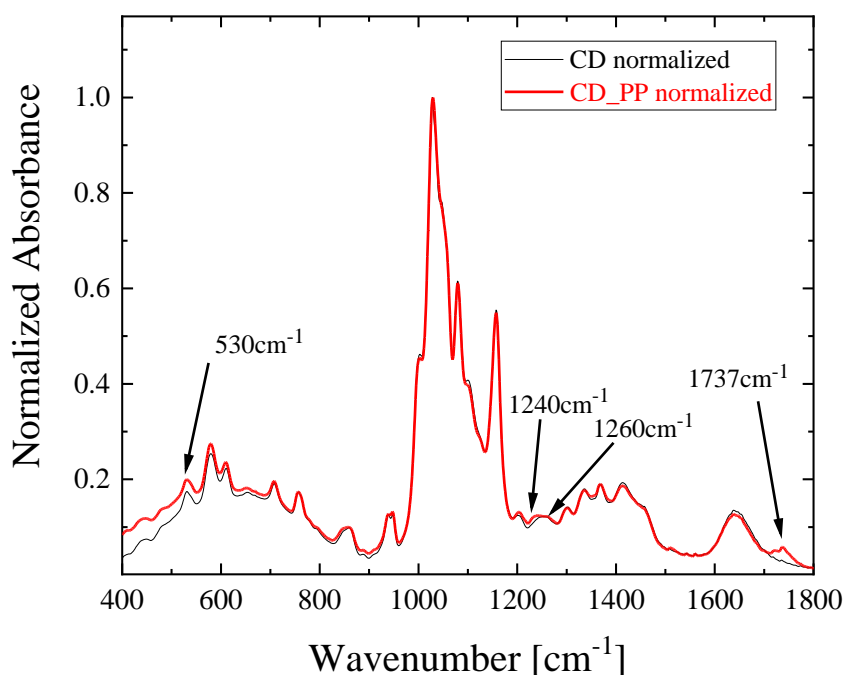
Τα φάσματα της φαινολοφθαλεΐνης και της  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης πάρθηκαν στην κρυσταλλική τους μορφή με τη βοήθεια πελέτας  $KBr$ . Ο κρύσταλλος του συμπλόκου παρασκευάστηκε με τη βοήθεια της τεχνικής *Layering*. Στη συνέχεια, οι κρύσταλλοι αφέθηκαν να στεγνώσουν. Τα φάσματα και των τριών ενώσεων μετρήθηκαν και συγκρίθηκαν. Η ανάλυση των φασμάτων *IR* πραγματοποιήθηκε σε ένα εύρος  $500\text{-}1600 \text{ cm}^{-1}$ , με σκοπό τη μελέτη των διαφορών μεταξύ των φασμάτων των ενώσεων πριν και μετά τη συμπλοκοποίηση. Στο επόμενο γράφημα απεικονίζονται τα φάσματα των τριών ενώσεων (*CD*, *PP*, *CD-PP*). Να σημειωθεί ότι το φάσμα του συμπλόκου μοιάζει πολύ περισσότερο με αυτό της καθαρής κυκλοδεξτρίνης παρά με αυτό της φαινολοφθαλεΐνης.



**Γράφημα 9.6.** Τα φάσματα υπερύθρου της  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης, της φαινολοφθαλεΐνης και του συμπλόκου τους.

Στο παρακάτω γράφημα φαίνονται τα φάσματα της  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης και του συμπλόκου  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης-φαινολοφθαλεΐνης. Όπως αναφέρθηκε και νωρίτερα, τα δύο φάσματα είναι παρόμοια, γεγονός αναμενόμενο, αλλά επίσης υπάρχουν και κάποιες διαφορές [13]. Αυτές είναι αποτέλεσμα του εγκλεισμού της φαινολοφθαλεΐνης στη  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνη. Η πρώτη διαφοροποίηση που μπορεί να παρατηρηθεί είναι η κορυφή στα  $1240\text{ cm}^{-1}$ , η οποία οφείλεται στη χαρακτηριστική δόνηση του δεσμού  $\nu(C-O-H)$  της φαινολοφθαλεΐνης. Αυτή η δόνηση, στην καθαρή φαινολοφθαλεΐνη, βρίσκεται στους  $1238\text{ cm}^{-1}$ . Η επόμενη κορυφή, στους  $1260\text{ cm}^{-1}$ , είναι αποτέλεσμα της δόνησης του βενζολικού δακτυλίου που συνδέεται απευθείας με τον πενταγωνικό δακτύλιο που περιέχει την εστερική ομάδα. Η συγκεκριμένη κορυφή στην καθαρή φαινολοφθαλεΐνη βρίσκεται στους  $1253\text{ cm}^{-1}$ . Η τελευταία αλλαγή που παρατηρείται είναι στους  $1737\text{ cm}^{-1}$ , η οποία οφείλεται στη δόνηση του δεσμού  $\nu(C=O)$  της καρβονυλομάδας της εστερικής ομάδας της φαινολοφθαλεΐνης. Αυτές οι αλλαγές ενισχύουν την υπόθεση ότι η συμπλοκοποίηση έχει επιτευχθεί.





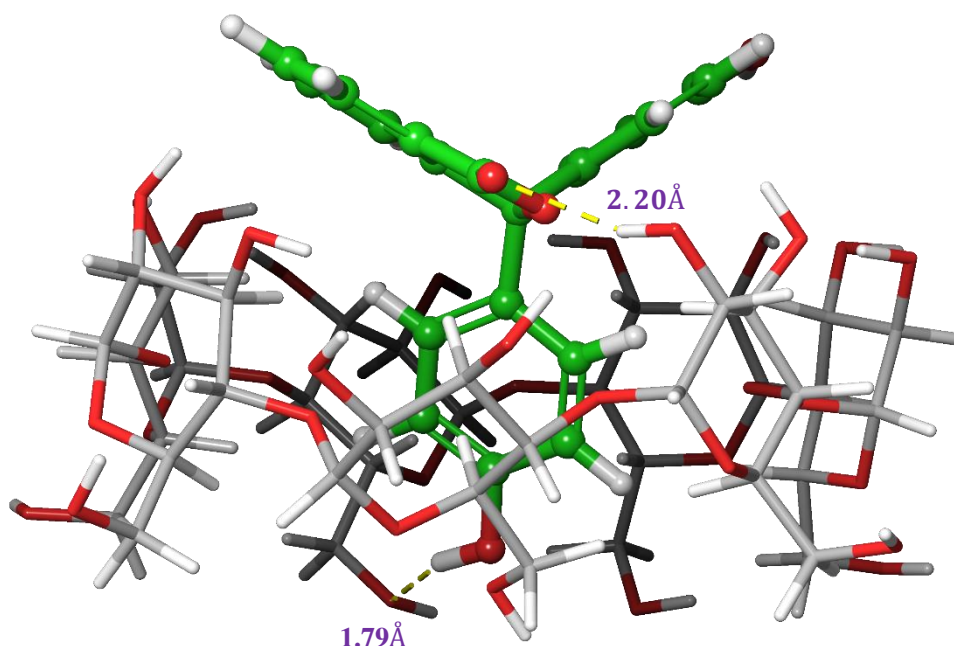
**Γράφημα 9.7.** Τα κανονικοποιημένα ως προς την απορρόφηση φάσματα υπερύθρου της καθαρής β-κυκλοδεξτρίνης και του συμπλόκου της με τη φαινολοφθαλεΐνη.

### 9.2.3 Αποτελέσματα Μοριακής Πρόσδεσης και Κβαντομηχανικών Υπολογισμών

Για τη μελέτη του σχηματισμού της ενώσεως εγκλεισμού χρησιμοποιήθηκαν δύο πακέτα προγραμμάτων. Το ένα ήταν το *AutoDock 4.2* που εξυπηρέτησε στη μοριακή πρόσδεση της φαινολοφθαλεΐνης στη β-κυκλοδεξτρίνη, και το δεύτερο ήταν το *Gaussian 09 W Revision D.01 package of programs*, με το οποίο υπολογίστηκαν το  $\Delta H$  και τα θεωρητικά φάσματα απορρόφησης υπερύθρου.

Τα αποτελέσματα έδωσαν μία καλή εικόνα για τις θέσεις πρόσδεσης της φαινολοφθαλεΐνης στη β-κυκλοδεξτρίνη. Σύμφωνα με τους υπολογισμούς, η *PP* εγκλείεται στη β-κυκλοδεξτρίνη μέσω της δημιουργίας δεσμών υδρογόνου, αλλά και εξαιτίας *Van der Waals* αλληλεπιδράσεων. Η ελεύθερη ενέργεια πρόσδεσης βρέθηκε ίση με  $-7.20$  kcal/mol, δείχνοντας έτσι την ισχυρή αλληλεπίδραση των δύο μορίων. Η θέσεις πρόσδεσης και δημιουργίας δεσμών υδρογόνου βρέθηκαν να είναι δύο. Η μία

ήταν του οξυγόνου της εστερικής ομάδας της φαινολοφθαλεΐνης και η άλλη της υδροξυλομάδας του φαινολικού δακτυλίου της.

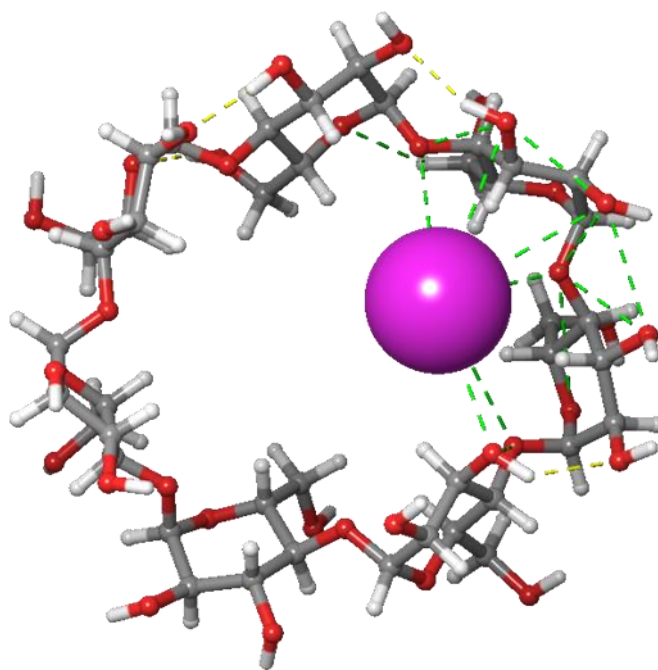


**Εικόνα 9.1.** Η δομή του συμπλόκου εγκλεισμού που βρέθηκε μέσω του *AutoDock 4.2*.

Τα κατιόντα και το ανιόν των αλάτων εισήχθησαν επίσης για πρόσδεση στο *AutoDock 4.2*, υπό την απουσία της φαινολοφθαλεΐνης, ώστε να μελετηθεί η αλληλεπίδραση τους με το μόριο της κυκλοδεξτρίνης. Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ του *Li* και *Na* δεν ήταν ισχυρές και αυτό φάνηκε από τη θετική ελεύθερη ενέργεια πρόσδεσης. Στην περίπτωση του *K* και *Cs*, η ελεύθερη ενέργεια πρόσδεσης βρέθηκε ελάχιστα αρνητική, που ερμηνεύεται στη δημιουργία κάποιου συμπλόκου, το οποίο όμως είναι πολύ ασταθές [11]. Η ελεύθερη ενέργεια πρόσδεσης εμφάνισε μία πτωτική τάση από το *Li* στο *Cs*. Από την άλλη πλευρά, το ανιόν ιωδίου έδειξε ένα σχετικά σταθερό σύμπλοκο εγκλεισμού δίνοντας μία ενέργεια πρόσδεσης ίση με -1.12 kcal/mol.

Μετά τη μοριακή πρόσδεση, πραγματοποιήθηκαν υπολογισμοί με το υπολογιστικό πρόγραμμα *Gaussian*, ώστε να βρεθεί η διαφορά ενθαλπίας. Συγκεκριμένα, χρησιμοποιήθηκαν ημι-εμπειρικές μέθοδοι, όπως αυτή της *AMI* και *PM3*. Η *AMI* έδωσε το  $\Delta H = -6.123$  kcal/mol, ενώ η *PM3*  $\Delta H = -13.285$  kcal/mol, τιμές πολύ κοντινές σε αυτές των πειραματικών αποτελεσμάτων.

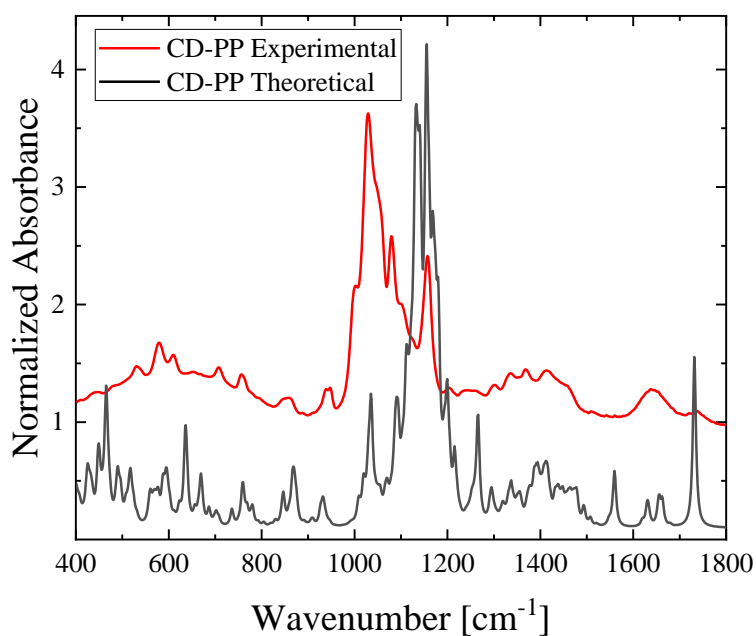
Τα κατιόντα και το ανιόν των αλάτων εισήχθησαν επίσης για πρόσδεση στο *AutoDock 4.2*, υπό την απουσία της φαινολοφθαλεΐνης, ώστε να μελετηθεί η αλληλεπίδραση τους με το μόριο της κυκλοδεξτρίνης. Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ του *Li* και *Na* δεν ήταν ισχυρές και αυτό φάνηκε από τη θετική ελεύθερη ενέργεια πρόσδεσης. Στην περίπτωση του *K* και *Cs*, η ελεύθερη ενέργεια πρόσδεσης βρέθηκε ελάχιστα αρνητική, που ερμηνεύεται με βάση τη δημιουργία κάποιου συμπλόκου, το οποίο όμως είναι πολύ ασταθές. Η ελεύθερη ενέργεια πρόσδεσης εμφάνισε μία πτωτική τάση από το *Li* στο *Cs*. Από την άλλη πλευρά, το ανιόν ιωδίου έδειξε ένα σχετικά σταθερό σύμπλοκο εγκλεισμού δίνοντας μία ενέργεια πρόσδεσης ίση με  $-1.12$  *kcal/mol*.



**Εικόνα 9.2.** Η δομή του συμπλόκου ιωδίου-κυκλοδεξτρίνης όπως υπολογίστηκε από το *AutoDock 4.2*.

### 9.2.4 Σύγκριση Πειραματικών και Θεωρητικών Αποτελεσμάτων

Για τον υπολογισμό των θεωρητικών φασμάτων *IR*, πραγματοποιήθηκαν *DFT* υπολογισμοί και ειδικότερα χρησιμοποιήθηκε η βάση *B3LYP/6-311G* για υψηλότερη ακρίβεια. Τα θεωρητικά φάσματα μετρήθηκαν και συγκρίθηκαν με αυτά των πειραματικών. Όπως μπορεί να φανεί και από το παρακάτω γράφημα, τα δύο φάσματα συμφωνούν απόλυτα. Επίσης, υπολογίστηκε και η θεωρητική τιμή της διαφοράς ενθαλπίας μέσω ημι-εμπειρικών βάσεων (*AMI* και *PM3*). Οι τιμές βρέθηκαν ίσες με -13.29 kcal/mol για την *PM3* και -6.12 kcal/mol για την *AMI*. Οι τιμές βρίσκονται σχετικά κοντά στη πειραματικά υπολογισμένη τιμή των -9.82 kcal/mol.



**Γράφημα 9.8.** Σύγκριση του θεωρητικού και πειραματικού φάσματος του συμπλόκου της β-κυκλοδεξτρίνης-φαινολοφθαλείνης.

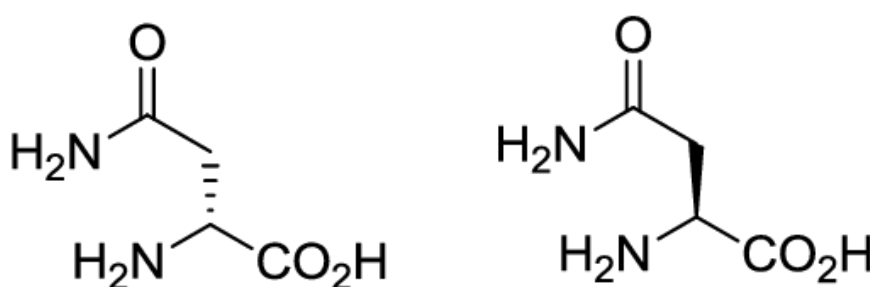
## 9.3 Μελέτη του Συστήματος $\beta$ -Κυκλοδεξτρίνης/Ασπαραγίνης

### 9.3.1 Αποτελέσματα Φασματοσκοπίας Αποκατάστασης Υπερήχων

Είναι γνωστό πως η δομή και φυσικοχημική σταθερότητα των συμπλόκων εγκλεισμού εξαρτάται από τα μόρια που τα αποτελούν [14]. Επίσης, ο σχηματισμός των συμπλόκων είναι αποτέλεσμα αλληλεπιδράσεων που σχηματίζονται μεταξύ των μορίων. Οι αλληλεπιδράσεις αυτές είναι υδροφοβικές, *van der Waals*, ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις και δεσμοί υδρογόνου. Επομένως, η συμπλοκοποίηση εξαρτάται από μία σειρά ιδιοτήτων που εμφανίζουν τα δύο μόρια, όσον αφορά στο μέγεθός τους και στις λειτουργικές ομάδες που διαθέτουν [15]. Μικρές αλλαγές στο μόριο μπορεί να επιφέρουν μεγάλες αλλαγές στη σταθερότητα της συμπλοκοποίησης.

Ένας τρόπος εξέτασης αυτών των αλλαγών αποτελεί η θερμοδυναμική και κινητική μελέτη αυτών των συστημάτων [16-18]. Ιδιαίτερα στην περίπτωση της κινητικής εξέτασης συστημάτων που εμφανίζουν πληθώρα λειτουργικών ομάδων, όπως είναι τα αμινοξέα, δεν έχουν γίνει πολλές έρευνες.

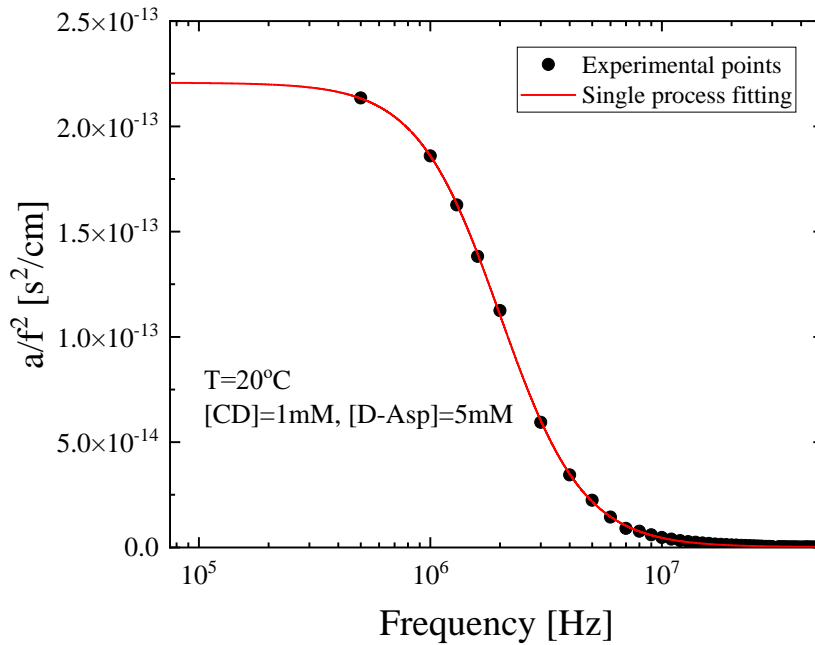
Στην παρούσα μελέτη, χρησιμοποιήθηκε η φασματοσκοπία υπερήχων με σκοπό την κατανόηση της επίδρασης μικρών αλλαγών, σε σχετικά μικρά μόρια, που μπορεί να προκύπτει κατά την συμπλοκοποίηση. Τα μόρια της D,L-ασπαραγίνης εμφανίζουν μία μικρή διαφορά μεταξύ τους που αφορά στη διεύθυνση της πλευρικής τους ομάδας, όπως φαίνεται και στην παρακάτω εικόνα.



**Εικόνα 9.3.** Η δομή της D-ασπαραγίνης (αριστερά) και της L-ασπαραγίνης δεξιά.

Χρησιμοποιήθηκε η τεχνική της παλμοηχούς με δύο πιεζοηλεκτρικά, μία ιδιαίτερα ικανή τεχνική για τη μελέτη τέτοιων συστημάτων [19]. Τα αποτελέσματα αυτών παρουσιάζονται στο παρόν κεφάλαιο. Στο ακουστικό φάσμα παρουσιάζεται μία

και μοναδική διαδικασία χαλάρωσης, η οποία προσαρμόστηκε με τη χρήση της εξίσωσης *Debye* για μία διαδικασία χαλάρωσης.

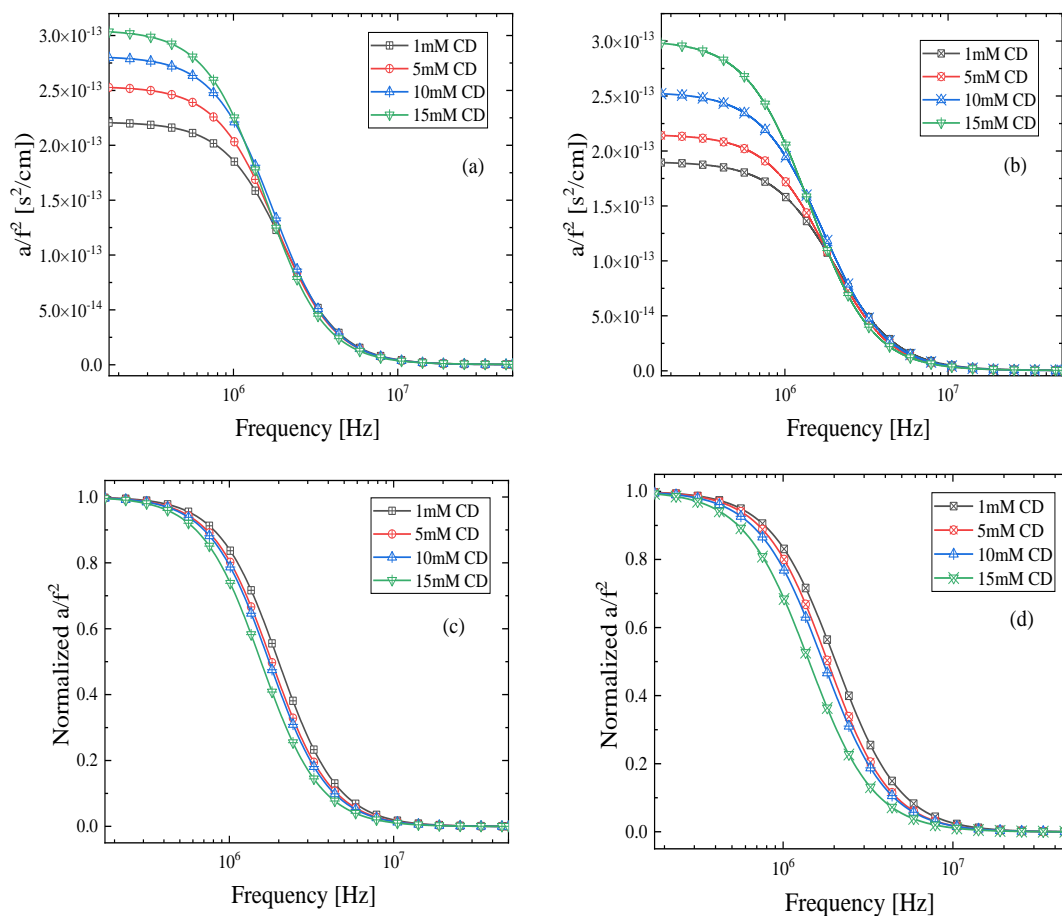


**Γράφημα 9.9.** Προσαρμογή των πειραματικών αποτελεσμάτων με τη, χρήση της εξίσωσης *Debye*. Όπως φαίνεται και από το γράφημα, η εξίσωση προσαρμόζεται ικανοποιητικά πάνω στα πειραματικά σημεία.

Στο Γράφημα 9.9. παρουσιάζεται μία τυπική διαδικασία χαλάρωσης προσαρμοσμένη με την εξίσωση *Debye*. Όπως μπορεί να γίνει εμφανές, η εξίσωση προσαρμόζεται ικανοποιητικά στα πειραματικά δεδομένα [20]. Μέσω της συγκεκριμένης εξίσωσης, επιτρέπεται ο υπολογισμός σημαντικών μεγεθών για την περαιτέρω μελέτη των συμπλόκων, Η εξίσωση *Debye* φαίνεται παρακάτω:

$$\frac{\alpha}{f^2} = \frac{A}{1 + \left(\frac{f}{f_r}\right)^2} + B \quad (9.11)$$

Όπου  $f_r$  είναι η συχνότητα χαλάρωσης,  $A$  είναι το πλάτος χαλάρωσης και  $B$  είναι η απορρόφηση υποβάθρου. Η απορρόφηση υποβάθρου οφείλεται σε διάφορους παράγοντες, όπως το ιζώδες. Η συγκεκριμένη εξίσωση έχει αναλυθεί σε προηγούμενο κεφάλαιο (Κεφάλαιο 2).

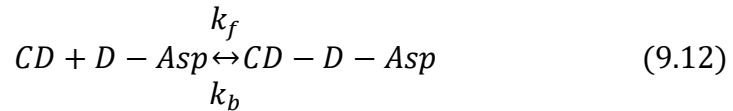


**Γράφημα 9.10.** Τα αποτελέσματα του  $a/f^2$  σε συνάρτηση με τη συγκέντρωση για τη D-ασπαραγίνη (αριστερά) και τη L-ασπαραγίνη (δεξιά). Επίσης, διακρίνονται και οι αντίστοιχες κανονικοποιημένες τιμές  $a/f^2$  για την ευκολότερη κατανόηση της αλλαγής του  $f_r$  σε σχέση με τη συγκέντρωση της  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης (κάτω).

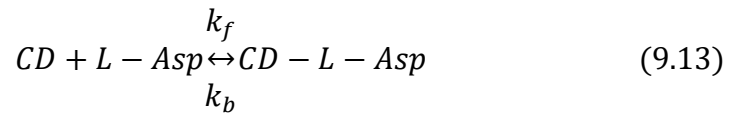
Στο παραπάνω γράφημα, αποτυπώνονται οι προσαρμοσμένες καμπύλες των δύο χειρόμορφων μορφών της ασπαραγίνης. Όπως διακρίνεται και στις δύο περιπτώσεις με την προσθήκη  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης παρατηρείται μία αύξηση του πλάτους χαλάρωσης που συνοδεύεται με μία ταυτόχρονη μεταβολή της συχνότητας χαλάρωσης προς μικρότερες συχνότητες. Η συγκεκριμένη συμπεριφορά αποτελεί τυπική συμπεριφορά συστημάτων εγκλεισμού, δηλαδή με την αύξηση της  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης ενισχύεται το φαινόμενο του εγκλεισμού [21]. Μεταξύ των δύο αμινοξέων παρατηρούνται μικρές διαφορές, τόσο στο πλάτος χαλάρωσης, όσο και στη συχνότητα χαλάρωσης.

Σύμφωνα με έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί σε συστήματα κυκλοδεξτρινών και αμινοξέων, η συμπλοκοποίηση τους πραγματοποιείται συνήθως με στοιχειομετρία 1:1. Η εξίσωση που περιγράφει την παραπάνω αντίδραση αναγράφεται ως εξής:

Στην περίπτωση της D-ασπαραγίνης:



Στην περίπτωση της L-ασπαραγίνης:



Όπου  $CD$  είναι η  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνη,  $D-Asp$  είναι η D-ασπαραγίνη και  $L-Asp$  είναι η L-ασπαραγίνη στην ισορροπία. Με  $k_f$  και  $k_b$  συμβολίζονται οι σταθερές ταχύτητας των αντιδράσεων με κατεύθυνση προς τα δεξιά και αριστερά, αντίστοιχα. Οι σταθερές ταχύτητας συμβολίζονται με τον ίδιο τρόπο και για τις δύο αντιδράσεις.

Για την κινητική μελέτη της συγκεκριμένης αντίδρασης εφαρμόστηκε η παρακάτω εξίσωση που περιγράφει την αντίδραση εγκλεισμού [22].

Στην περίπτωση της D-ασπαραγίνης:

$$2\pi f_r = k_f([CD]_{eq} + [D - Asp]_{eq}) + k_b \quad (9.14)$$

Στην περίπτωση της L-ασπαραγίνης:

$$2\pi f_r = k_f([CD]_{eq} + [L - Asp]_{eq}) + k_b \quad (9.15)$$

Όπου το  $[CD]$  εκφράζει τη συγκέντρωση της  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης και  $[D-Asp]$ ,  $[L-Asp]$  εκφράζει τη συγκέντρωση της D-ασπαραγίνης και L-ασπαραγίνης, αντίστοιχα. Οι ενεργότητες των μορίων θεωρούνται ίσες με τη μονάδα λόγω της χαμηλής τους συγκέντρωσης.

Οι παραπάνω σχέσεις μπορούν να μετατραπούν, επιτρέποντας τον υπολογισμό των όρων της σταθεράς της αντίδρασης  $K$  και της σταθεράς της ταχύτητας για την αντίδραση με κατεύθυνση προς τα αριστερά  $k_b$ . Η σχέση που προκύπτει, λειτουργεί στην περίπτωση που οι συγκέντρωση του προσδέτη είναι υψηλότερη ή ίση με αυτή του

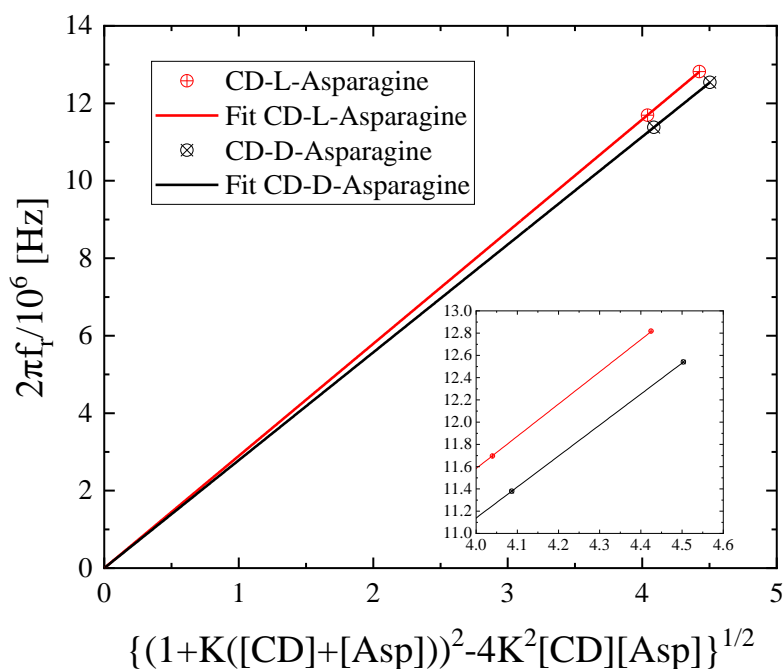


υποδοχέα [23]. Από τη μετακίνηση της συχνότητας χαλάρωσης προς μικρότερες συχνότητες, καθώς αυξανόταν η συγκέντρωση της β-κυκλοδεξτρίνης και μέσω της παρακάτω εξίσωσης, υπολογίστηκε η σταθερά ισορροπίας  $K$  αλλά και οι σταθερές ταχύτητας  $k_b$  και  $k_f$  [23].

$$2\pi f_r = k_b \{ (K[CD] + K[Asp] + 1)^2 - 4K^2[CD][Asp] \}^{\frac{1}{2}} \quad (9.16)$$

όπου  $K$  είναι ίσο με  $k_f/k_b$ .

Η εξίσωση εφαρμόστηκε με σκοπό να προσαρμόζει όσον το δυνατόν καλύτερα με τα πειραματικά δεδομένα χρησιμοποιώντας τη μέθοδο ελαχίστων τετραγώνων.



**Γράφημα 9.11.** Η εξάρτηση της συχνότητας χαλάρωσης σε σχέση με την αρχική συγκέντρωση των αντιδρώντων. Μέσω της κλίσης της ευθείας υπολογίζεται η σταθερά ταχύτητας  $k_b$ .

Για τον υπολογισμό της σταθεράς  $K$  αλλά και της  $k_b$ , προσαρμόζεται η τιμή της  $K$  μέχρι την εύρεση του ελάχιστου σφάλματος και στη συνέχεια υπολογίζεται η κλίση για τη συγκεκριμένη τιμή. Στον παρακάτω πίνακα φαίνονται τα αποτελέσματα για τα σύμπλοκα εγκλεισμού της β-κυκλοδεξτρίνης και των δύο χειρόμορφων μορφών της ασπαργίνης

**Πίνακας 9.3.** Τα αποτελέσματα της σταθεράς συμπλοκοποίησης και των σταθερών ταχύτητας για την αντίδραση συμπλοκοποίησης της β-κυκλοδεξτρίνης με την D και L μορφή του αμινοξέος της ασπαραγίνης.

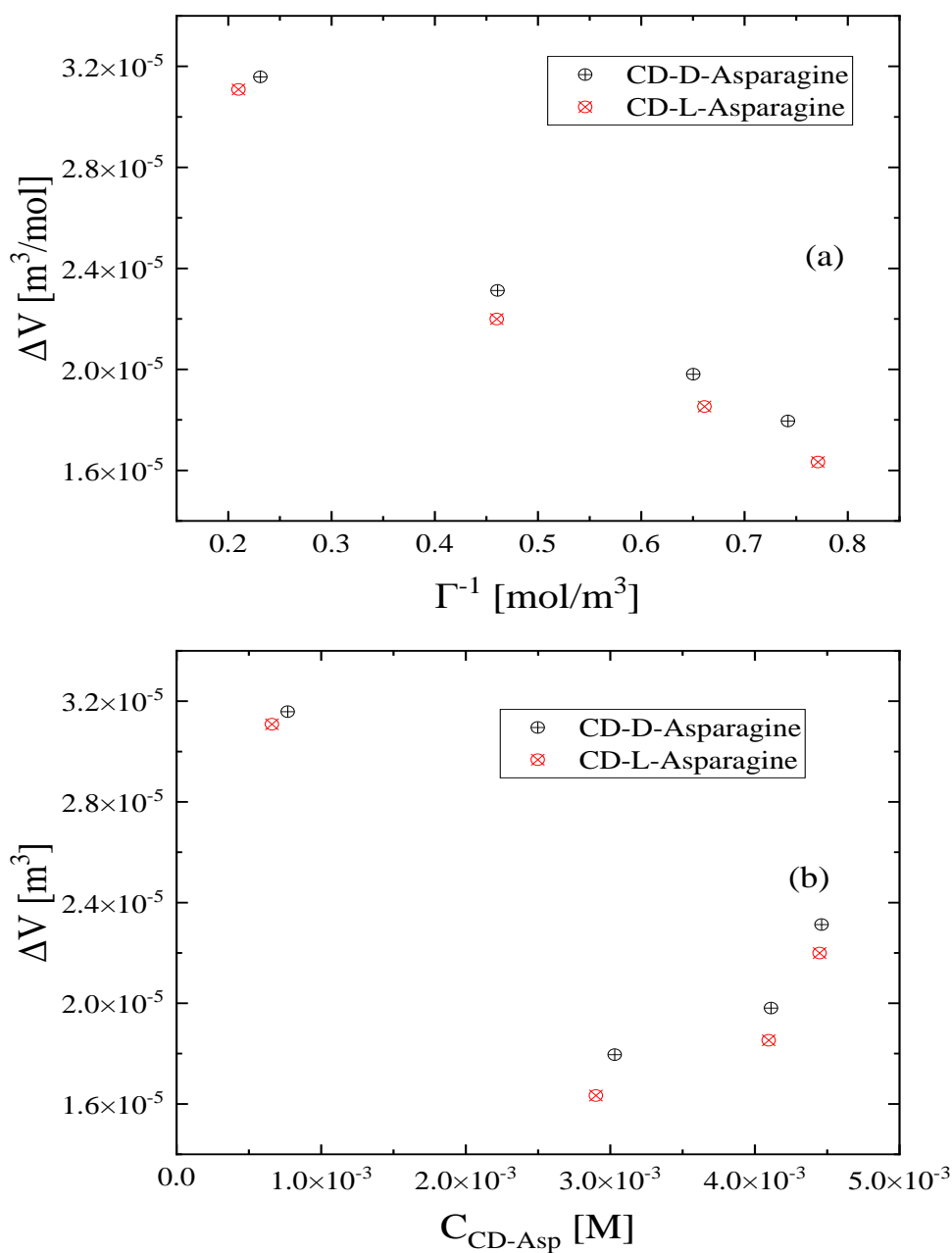
	K [M <sup>-1</sup> ]	k <sub>f</sub> [mol <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> ]	k <sub>b</sub> [s <sup>-1</sup> ]
<b>CD – D – Asparagine</b>	785	2.19·10 <sup>10</sup>	2.78·10 <sup>7</sup>
<b>CD – L – Asparagine</b>	766	2.21·10 <sup>10</sup>	2.89·10 <sup>7</sup>

Όπως αποτυπώνεται και στα αποτελέσματα, υπάρχει μία μικρή διαφορά μεταξύ των δύο συμπλόκων εγκλεισμού που μελετώνται. Το σύμπλοκο της CD-D-Asp είναι πιο σταθερό σε σχέση με το αντίστοιχο της L-ασπαραγίνης, ενώ το τελευταίο εμφανίζει μεγαλύτερες σταθερές ταχύτητας. Όπως φαίνεται βέβαια και από τα αποτελέσματα, οι σταθερές ταχύτητας είναι πολύ μεγάλες, που υποδηλώνει μεγάλη ευκολία κατά την πρόσδεση, αλλά και την αποδέσμευση των αμινοξέων από την κοιλότητα της β-κυκλοδεξτρίνης. Τόσο υψηλές σταθερές ταχύτητας είναι αναμενόμενες για μόρια τέτοιου μεγέθους, καθώς εμφανίζουν υψηλή κινητικότητα και δεν περιορίζονται ιδιαίτερα στην κοιλότητα της β-κυκλοδεξτρίνης [23].

Επίσης, υπολογίστηκε η μεταβολή του όγκου κατά την αντίδραση. Ο υπολογισμός της γίνεται μέσω της εύρεσης της μέγιστης απορρόφησης ανά μήκος κύματος ( $\mu_{max}$ ) και με τη χρήση της παρακάτω σχέσης:

$$\mu_{max} = 0.5A f_r u = \frac{\pi r u^2}{2RT} \left( \frac{1}{[Asp]_{eq}} + \frac{1}{[CD]_{eq}} + \frac{1}{[CD - Asp]_{eq}} \right)^{-1} (\Delta V)^2 \quad (9.17)$$

Όπου  $f_r$  είναι η συχνότητα χαλάρωσης,  $R$  η σταθερά αερίων,  $T$  η θερμοκρασία σε βαθμούς Kelvin, τα  $[Asp]_{eq}$ ,  $[CD]_{eq}$  και  $[CD-Asp]_{eq}$  είναι οι συγκεντρώσεις της ασπαραγίνης, της β-κυκλοδεξτρίνης και του συμπλόκου τους στην ισορροπία. Τέλος, το  $\Delta V$  είναι η μεταβολή του όγκου της αντίδρασης. Τα υπόλοιπα σύμβολα έχουν τη συνήθη σημασία τους.

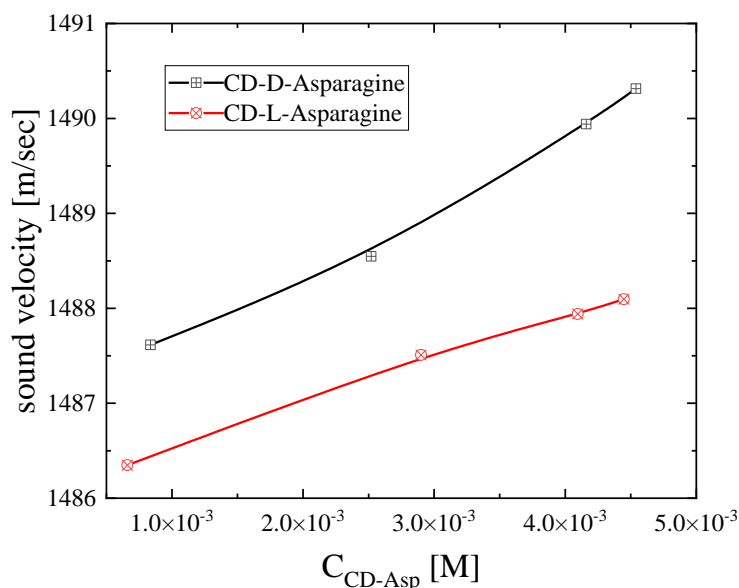


Γράφημα 9.12. Αποτελέσματα της μεταβολής του όγκου της αντίδρασης σε συνάρτηση με το  $\Gamma^{-1}$  (πάνω) και σε συνάρτηση με τη συγκέντρωση του σχηματιζόμενου συμπλόκου (κάτω).

Όπως φαίνεται από τα παραπάνω διαγράμματα, η μεταβολή του όγκου παρουσιάζει μείωση σε σχέση με το  $\Gamma^{-1}$ , κάτι το οποίο είναι αναμενόμενο για αυτού του είδους τις αντιδράσεις [24]. Μεγαλύτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει βέβαια η σχέση της μεταβολής του όγκου της αντίδρασης σε σχέση με τη συγκέντρωση του συμπλόκου. Παρατηρείται μία μικρή μεταβολή του όγκου της αντίδρασης όταν η συγκέντρωση της  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης υπερβεί τη συγκέντρωση του αμινοξέος. Η μεταβολή αυτή οφείλεται

στη στοιχειομετρία της αντίδρασης, η οποία είναι 1:1. Βέβαια, μπορεί να οφείλεται σε κάποια μικρή διαμορφωτική αλλαγή που συμβαίνει στο μόριο της  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης [25]. Να σημειωθεί ότι μεταξύ των δύο συμπλόκων, το σύμπλοκο που περιέχει την D-ασπαραγίνη παρουσιάζει μεγαλύτερη μεταβολή όγκου σε όλες τις συγκεντρώσεις. Αυτό είναι αποτέλεσμα της καλύτερης ενθυλάκωσης του συγκεκριμένου διαμορφομερούς σε σχέση με το άλλο.

Η μεταβολή του όγκου κατά την αντίδραση, είναι σχετικά μικρή, αν αναλογιστούμε ότι ένα μόριο ενθυλακώνεται σε ένα άλλο. Αυτό όμως είναι το μισό στάδιο της αντίδρασης καθώς κατά την ενθυλάκωση ενός μορίου απομακρύνονται από το εσωτερικό της κοιλότητας της κυκλοδεξτρίνης έξι με επτά μόρια νερού. Αυτά τα μόρια νερού επιστρέφουν στο διάλυμα με συνέπεια να αντισταθμίζουν μερικώς τη μεταβολή του όγκου κατά την αντίδραση [26]. Επίσης, ένας παράγοντας που μπορεί να επηρεάζει την τιμή της μεταβολής του όγκου είναι η φύση των αμινοξέων, η οποία δεν επιτρέπει τη βαθιά ενθυλάκωση (διείσδυση) του αμινοξέος στη  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνη.



**Γράφημα 9.13.** Η ταχύτητα του ήχου σε συνάρτηση με τη συγκέντρωση του σχηματιζόμενου συμπλόκου.

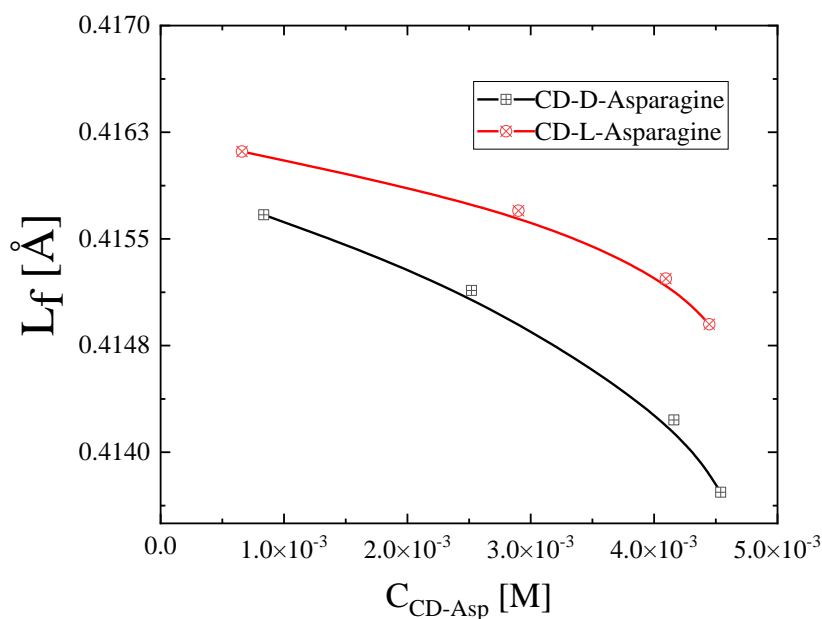
Όπως φαίνεται και στο παραπάνω γράφημα, με την προσθήκη της  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης και τη δημιουργία μεγαλύτερης ποσότητας του συμπλόκου εγκλεισμού παρουσιάζεται αύξηση της ταχύτητας και στις δύο περιπτώσεις. Αυτή η συμπεριφορά είναι αναμενόμενη με το σκεπτικό ότι οι δομές που δημιουργούνται κατά

τη συμπλοκοποίηση είναι πιο άκαμπτες, με συνέπεια να επιτρέπεται η ταχύτερη διάδοση του ήχου στο μέσο. Σε αυτό το σημείο πάλι παρατηρείται μία μεγαλύτερη ταχύτητα της D μορφής του συμπλόκου έναντι της L μορφής. Ο λόγος είναι η καλύτερη ενθυλάκωση της D-ασπαραγίνης που δημιουργεί πιο άκαμπτες δομές [27]. Να σημειωθεί ότι η αλλαγή της ταχύτητας δεν είναι ιδιαίτερα μεγάλη και στα δύο σύμπλοκα, ενώ και πάλι εμφανίζεται μια μικρή διαφορά ανάμεσα στην περιοχή όπου η συγκέντρωση της  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης είναι μικρότερη ή ίση σε σχέση με την περιοχή όπου η συγκέντρωση του αμινοξέος είναι μεγαλύτερη από αυτή της  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης.

Ένα ακόμα αποτέλεσμα που μπορεί να εξαχθεί μέσω της φασματοσκοπίας υπερήχων είναι η ελεύθερη διαμοριακή απόσταση, η οποία συμβολίζεται με  $L_f$ .

$$L_f = K\sqrt{\kappa_s} \quad (9.18)$$

Όπου  $K$  είναι η παράμετρος *Jacobson* και  $\kappa_s$  είναι η αδιαβατική συμπίεστικότητα [27].

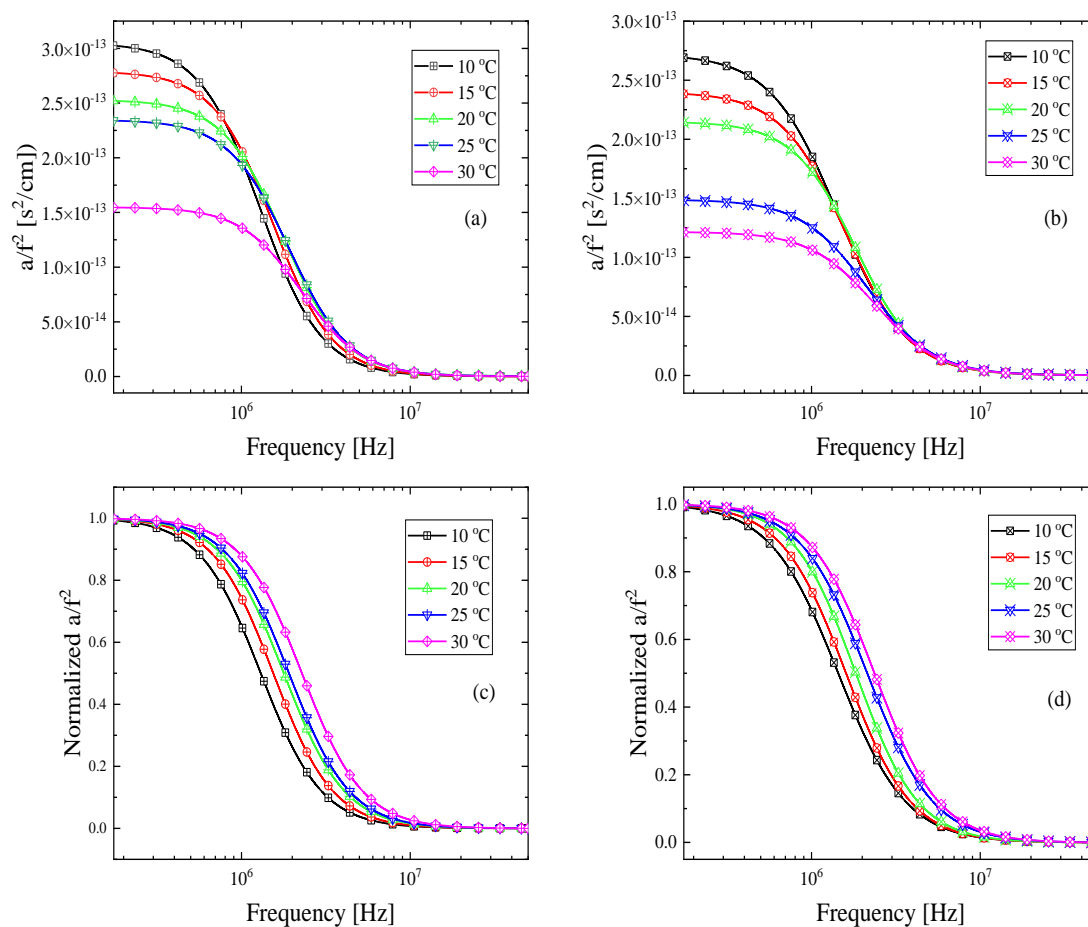


**Γράφημα 9.14.** Η ελεύθερη διαμοριακή απόσταση συναρτήσει της συγκέντρωσης των σχηματιζόμενων συμπλόκων. Παρατηρείται ότι με αύξηση της συγκέντρωσης, οι διαμοριακές αποστάσεις μειώνονται.

Όπως φαίνεται από το παραπάνω γράφημα, οι διαμοριακές αποστάσεις μεταξύ των μορίων παρουσιάζουν πτωτική τάση, η οποία αυξάνει με τον περαιτέρω σχηματισμό του συμπλόκου. Το αποτέλεσμα αυτό είναι αναμενόμενο εφόσον

περισσότερα μόρια εγκλείονται στην κοιλότητα της β-κυκλοδεξτρίνης, ενώ έρχονται κοντύτερα.

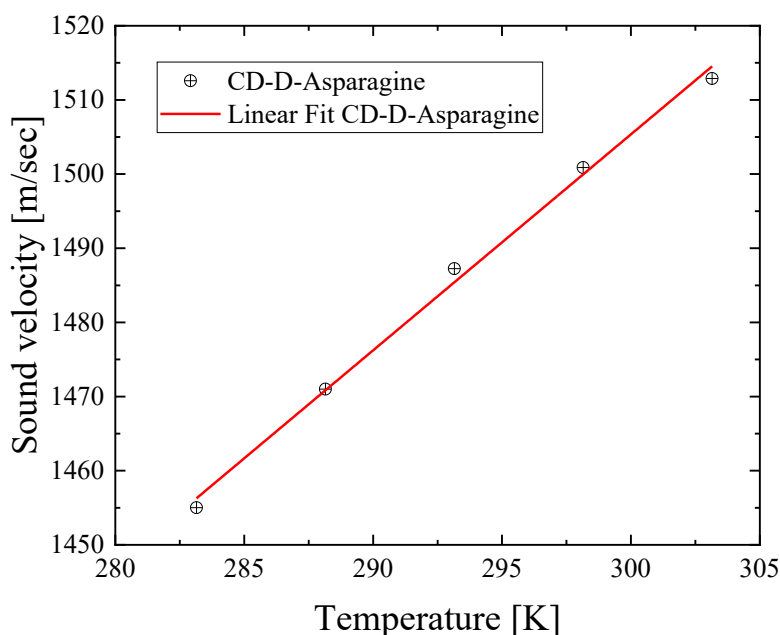
Εκτός της μελέτης των συμπλόκων σε συνάρτηση με τη συγκέντρωση, πραγματοποιήθηκε και μελέτη με τη θερμοκρασία. Συγκεκριμένα, μελετήθηκε το σύστημα της β-κυκλοδεξτρίνης με την D και L ασπαραγίνη σε ένα εύρος θερμοκρασιών από 10 έως 30 °C. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται παρακάτω.



**Γράφημα 9.15.** Η μεταβολή του  $A$  και του  $f_r$  σε συνάρτηση με τη θερμοκρασία για την περίπτωση του συμπλόκου εγκλεισμού της D-ασπαραγίνης (αριστερά) και της L-ασπαραγίνης (δεξιά). Και στις δύο περιπτώσεις εμφανίζεται μία μεταβολή της συχνότητας χαλάρωσης προς μεγαλύτερες συχνότητες, με ταυτόχρονη μείωση του πλάτους χαλάρωσης.

Όπως παρατηρείται στο παραπάνω γράφημα, η εξάρτηση της συμπλοκοποίησης από τη θερμοκρασία είναι εμφανής. Στην περίπτωση και των δύο συμπλόκων παρατηρείται μία μείωση του πλάτους χαλάρωσης. Αυτό δείχνει μία αποδυνάμωση του μηχανισμού χαλάρωσης με την αύξηση της θερμοκρασίας, δηλαδή

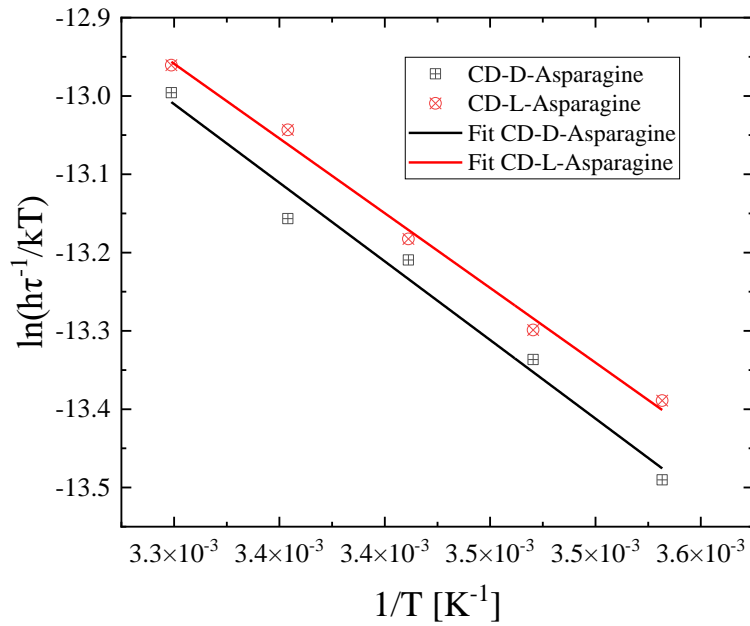
όλο και λιγότερα μόρια του αμινοξέος εγκλείονται στην εσωτερική κοιλότητα της  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης. Αυτή η συμπεριφορά μας επιτρέπει να μιλήσουμε για εξώθερμη διαδικασία, που επηρεάζεται αρνητικά από την αύξηση της θερμοκρασίας. Τα αίτια για αυτή τη μεταβολή μπορεί να οφείλονται και σε άλλους παράγοντες. Ταυτόχρονα, παρατηρείται μία αύξηση της συχνότητας χαλάρωσης που αποτελεί μία τυπική συμπεριφορά στην περίπτωση μελέτης τέτοιων συστημάτων με υπερήχους [21].



**Γράφημα 9.16.** Η εξάρτηση της ταχύτητας του ήχου σε συνάρτηση με τη θερμοκρασία. Παρουσιάζεται μόνο η ταχύτητα για την περίπτωση της D-ασπαραγίνης καθώς οι τιμές της ταχύτητας και για τις δύο δομές είναι ίσες στο πρώτο δεκαδικό ψηφίο.

Η ταχύτητα τού ήχου παρουσιάζει μία γραμμική εξάρτηση σε συνάρτηση με τη θερμοκρασία στο εύρος που μελετήθηκε. Η εξάρτηση αυτή είναι συνήθης για υδατικά διαλύματα μικρής συγκέντρωσης [28]. Η εξαγωγή της ταχύτητας του ήχου αποτελεί ένα σημαντικό δεδομένο για τον υπολογισμό στη συνέχεια πολλών άλλων θερμοδυναμικών παραγόντων.

Να σημειωθεί ότι έχουν γίνει ελάχιστες θερμοκρασιακές μελέτες εγκλεισμού με ακουστικές τεχνικές, αν και τέτοιου είδους μελέτες εξάγουν ενδιαφέρουσες πληροφορίες και σταθερές που επιτρέπουν τη βαθύτερη κατανόηση τέτοιων συστημάτων.



**Γράφημα 9.17.** Το γράφημα  $\ln\left(\frac{2\pi h f_{r,i}}{k_B T}\right)$  vs  $1/T$  για τα σύμπλοκα εγκλεισμού της CD-D-Asp (μαύρο) και της CD-L-Asp (κόκκινο).

Στο Γράφημα 9.17 παρουσιάζονται οι εξαρτήσεις  $\ln\left(\frac{2\pi h f_{r,i}}{k_B T}\right)$  vs  $1/T$  για τα δύο σύμπλοκα όπου φαίνεται ότι ακολουθούν γραμμική εξάρτηση. Από τα παραπάνω με βάση της εξίσωσης του Eyring μπορεί εύκολα να υπολογιστεί η ενθαλπία ενεργοποίησης και η εντροπία ενεργοποίησης και για τα δύο σύμπλοκα [29].

$$\ln\left(\frac{f_r}{T}\right) = -\frac{\Delta H^*}{1000R}\left(\frac{1000}{T}\right) + \left[\frac{\Delta S^*}{R} + \ln\left(\frac{k_B}{2\pi h}\right)\right] \quad (9.19)$$

Όπου  $\Delta H^*$  είναι η ενθαλπία ενεργοποίησης,  $\Delta S^*$  είναι η εντροπία ενεργοποίησης,  $k_B$  είναι η σταθερά Boltzmann και  $h$  είναι η σταθερά του Planck. Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται τα θερμοκρασιακά αποτελέσματα και των δύο συμπλόκων.

**Πίνακας 9.4.** Οι θερμοδυναμικοί παράμετροι, όπως υπολογίστηκαν από τη φασματοσκοπία αποκατάστασης υπερήχων και την εξίσωση του Eyring.

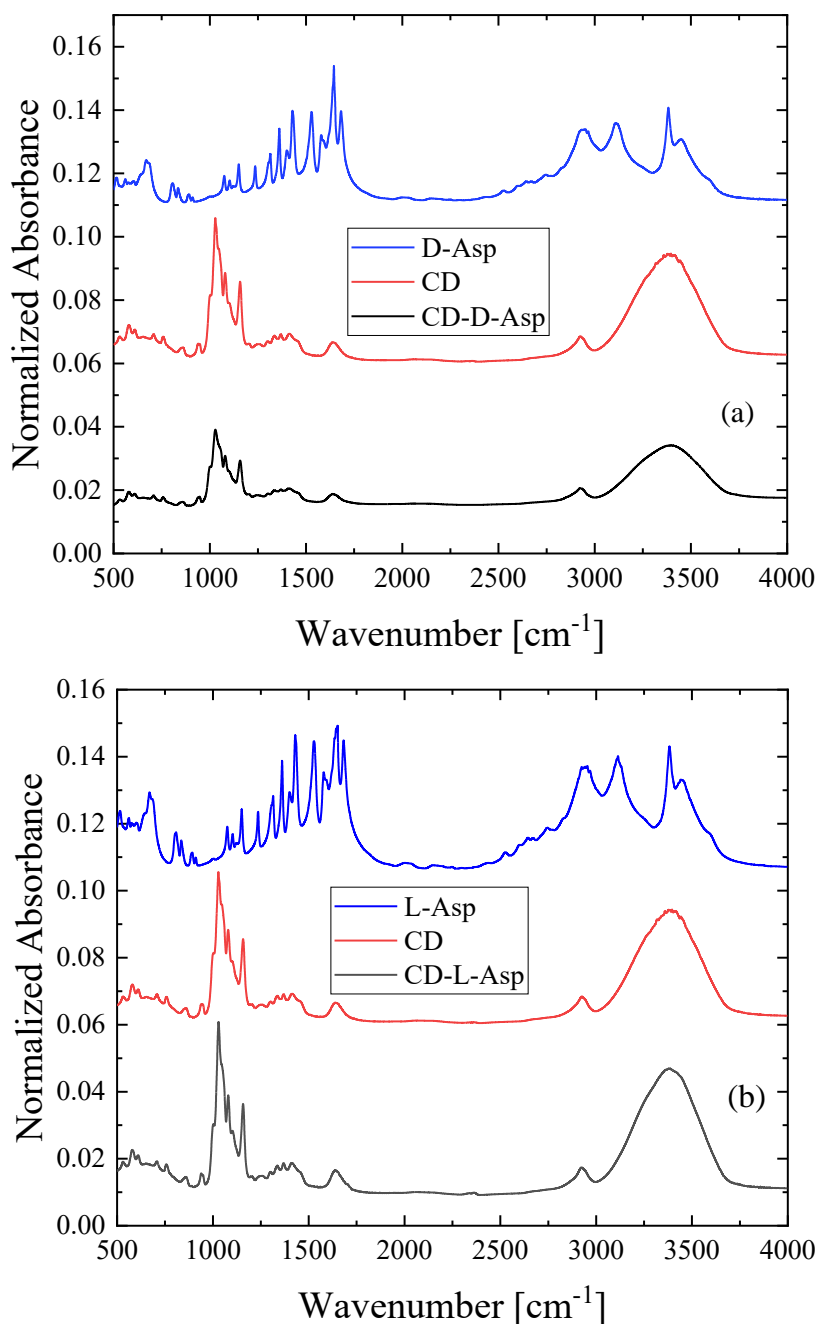
	CD-D-Asp	CD-L-Asp
$\Delta H^*$ (kcal/mol)	$3.99 \pm 0.31$	$3.79 \pm 0.18$
$\Delta S^*$ (cal/mol · K)	$-12.69 \pm 1.09$	$-13.24 \pm 2.62$



Όπως φαίνεται και από τον πίνακα, τα δύο σύμπλοκα παρουσιάζουν μικρές διαφορές ως προς την ενθαλπία και εντροπία ενεργοποίησης, με το σύμπλοκο της D-ασπαραγίνης να εμφανίζει υψηλότερη τιμή στην ενθαλπία ενεργοποίησης και μικρότερη στην εντροπία ενεργοποίησης. Σε μεγαλύτερα μόρια ή στην περίπτωση εγκλεισμού στην  $\alpha$ -κυκλοδεξτρίνη, η διαφορά μεταξύ των ενθαλπιών των δύο διαμορφομερών θα ήταν μεγαλύτερη [24]. Με βάση τα θερμοδυναμικά δεδομένα που παρουσιάζονται στην παρούσα εργασία, γίνεται κατανοητό ότι σχετικά μικρές διαμορφώσεις σε μικρά μόρια δεν επηρεάζουν τόσο έντονα τη διαδικασία της συμπλοκοποίησης.

### 9.3.2 Αποτελέσματα Φασματοσκοπίας Υπερύθρου

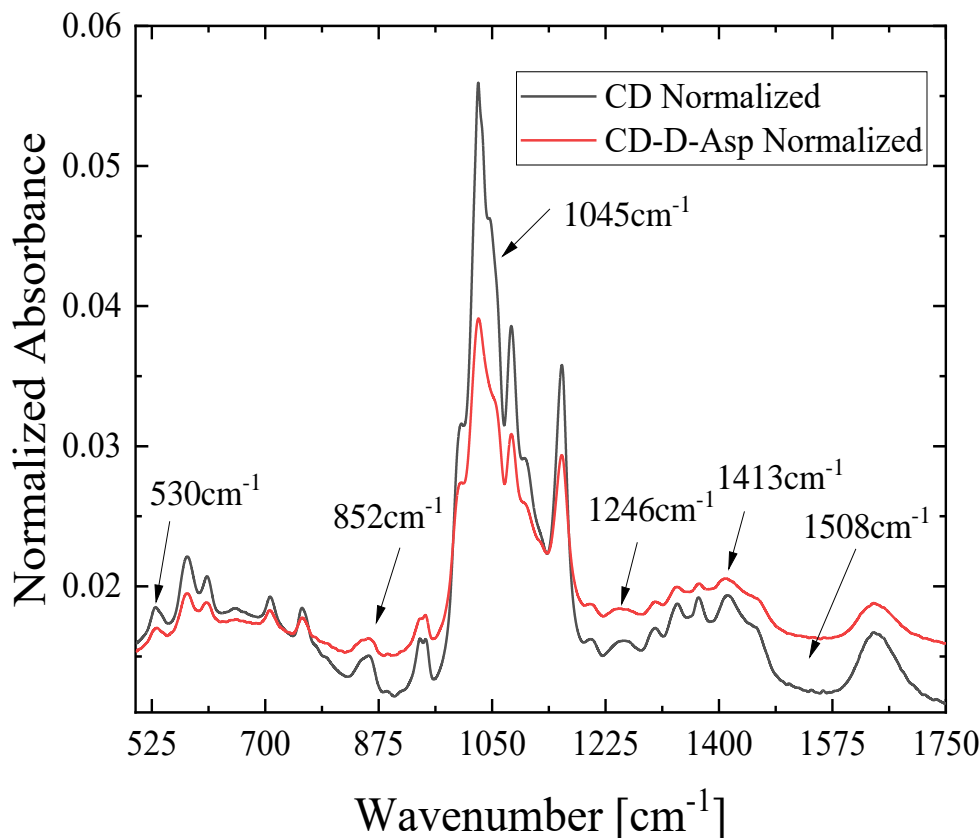
Παράλληλα με τις ακουστικές μελέτες μετρήθηκαν και τα φάσματα απορρόφησης υπερύθρου. Λήφθηκαν, τα φάσματα της  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης, D-ασπαραγίνης και L-ασπαραγίνης με τη βοήθεια πελέτας *KBr*. Επίσης, παρασκευάστηκαν τα σύμπλοκα της *CD-D-Asp* και *CD-L-Asp* μέσω της τεχνικής *Layering* και πάρθηκαν τα φάσματα τους με τον ίδιο τρόπο [30]. Τα φάσματα συγκρίθηκαν και αναλύθηκαν στην περιοχή του δακτυλικού αποτυπώματος, δηλαδή την περιοχή ανάμεσα από τους  $500-1700\text{ cm}^{-1}$  [31]. Στο επόμενο γράφημα απεικονίζονται τα φάσματα των καθαρών ενώσεων και των αντίστοιχων συμπλόκων τους. Να σημειωθεί, ότι και στις δύο περιπτώσεις το φάσμα του συμπλόκου εμφανίζει μεγαλύτερη ομοιότητα με το φάσμα της καθαρής  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης, όπως είναι αναμενόμενο.



**Γράφημα 9.18.** Τα φάσματα IR για τις καθαρές ενώσεις και τα σύμπλοκα τους. Συγκεκριμένα, διακρίνονται τα φάσματα της D-ασπαραγίνης, β-κυκλοδεξτρίνης και του συμπλόκου τους (πάνω). Τα φάσματα της L-ασπαραγίνης, β-κυκλοδεξτρίνης και του συμπλόκου τους (κάτω).

Στο παρακάτω γράφημα εμφανίζονται τα αποτελέσματα της β-κυκλοδεξτρίνης και του συμπλόκου της με την D-ασπαραγίνη. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, το φάσμα του συμπλόκου εμφανίζει μεγάλες ομοιότητες με το φάσμα της καθαρής β-

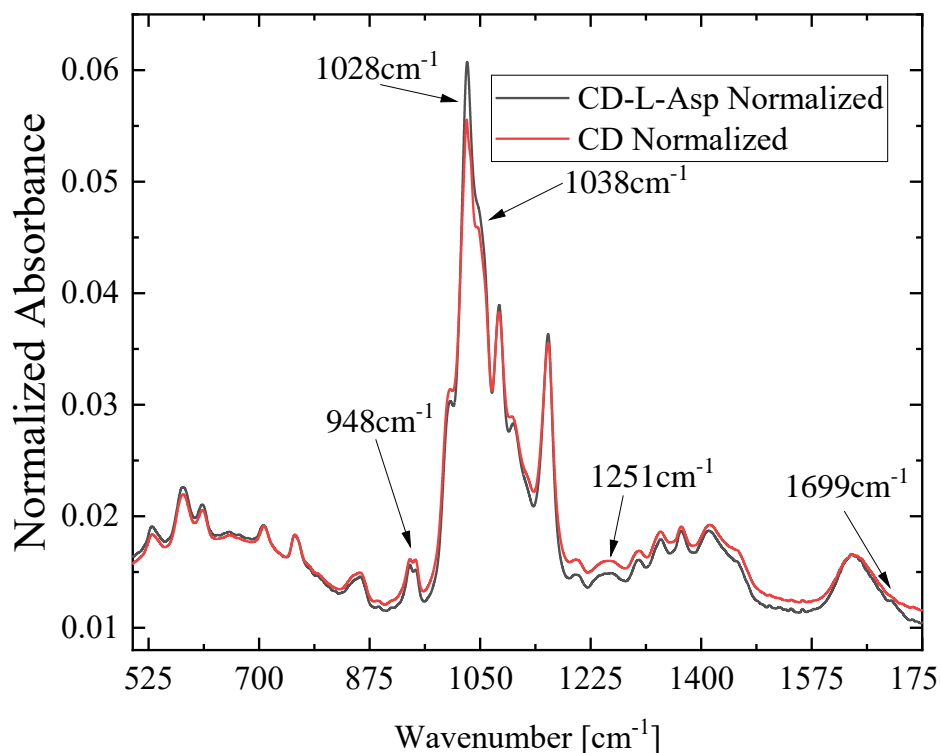
κυκλοδεξτρίνης [13]. Βέβαια, υπάρχουν και διαφορές, οι οποίες είναι αποτέλεσμα της ενθυλάκωσης του αμινοξέος στην  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνη. Αυτές οι διαφορές εντοπίζονται σε έναν μεγάλο αριθμό κορυφών, μερικές από αυτές αναγράφονται στο *Γράφημα 9.19*. Η κορυφή στα  $530\text{ cm}^{-1}$  αφορά συλλογική δόνηση της κυκλοδεξτρίνης η οποία στο σύμπλοκο CD-D-Asp βρίσκεται μετατοπισμένη στους  $532\text{ cm}^{-1}$ . Επίσης, μετατόπιση περί τους δύο με τρεις κυματαριθμούς παρουσιάζουν και οι κορυφές στους  $1410\text{ cm}^{-1}$  και  $1200\text{ cm}^{-1}$ . Η πρώτη αφορά δόνηση ατόμων της κυκλοδεξτρίνης, ενώ η δεύτερη αφορά δόνηση ατόμων του αμινοξέος. Συνολικά, αυτού του είδους οι μεταβολές των δονήσεων αποτυπώνουν μία εικόνα στην οποία οι δονήσεις της  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης, μέσα στο σύμπλοκο, αποσβαίνουν λόγω της ύπαρξης ενός μορίου που υπάρχει στο εσωτερικό της κοιλότητας της και απαιτούν μεγαλύτερη ενέργεια. Επιπλέον, χάνονται κορυφές, όπως αυτές στους  $1045\text{ cm}^{-1}$ , ενώ στην περιοχή των  $1500$  με  $1520\text{ cm}^{-1}$  παρατηρείται μία μεταβολή στο φάσμα με την κορυφή στους  $1508\text{ cm}^{-1}$  να είναι η πιο εμφανής. Τέλος, μία ακόμη μεγάλη μεταβολή είναι αυτή που εμφανίζεται στους  $1253\text{ cm}^{-1}$ , η οποία διαχωρίζεται σε δύο κορυφές, με συχνότητες  $1247\text{ cm}^{-1}$  και  $1257\text{ cm}^{-1}$ . Η πρώτη αποτελεί μεταβολή της δόνησης της D-ασπαραγίνης από τους  $1237\text{ cm}^{-1}$  στους  $1247\text{ cm}^{-1}$ , ενώ η δεύτερη αποτελεί μεταβολή της δόνησης της  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης από τους  $1253\text{ cm}^{-1}$  στους  $1257\text{ cm}^{-1}$  [cd-pp]. Η μεταβολή της δόνησης της D-ασπαραγίνης αντιστοιχεί σε δόνηση του άνθρακα που βρίσκεται στο αμινικό άκρο του αμινοξέος [32].



**Γράφημα 9.19.** Σύγκριση του φάσματος της  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης με το αντίστοιχο φάσμα του συμπλόκου της CD με την D-ασπαραγίνη. Τα φάσματα παρουσιάζουν αρκετή ομοιότητα μεταξύ τους, όπως είναι αναμενόμενο, αλλά υπάρχουν και αρκετές μικρές διαφορές που οφείλονται στις αλληλεπιδράσεις που εμφανίζονται μεταξύ των δύο μορίων. Κατά τη δημιουργία του συμπλόκου.

Παρόμοια μελέτη εκτελέστηκε και στην περίπτωση του συμπλόκου εγκλεισμού της L-ασπαραγίνης με τη  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνη. Όπως φαίνεται στο παρακάτω γράφημα, τα φάσματα της  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης και της L-ασπαραγίνης παρουσιάζουν μεγάλη ομοιότητα, αλλά και σε αυτά όπως, και στην περίπτωση της D μορφής, εμφανίζονται και διαφορές ως αποτέλεσμα της ενθλάκωσης της L-ασπαραγίνης στην κοιλότητα της  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης. Παρόμοια με την περίπτωση της D-ασπαραγίνης, εμφανίστηκαν μεταβολές σε κορυφές μεταξύ των δύο φασμάτων. Συγκεκριμένα, οι κορυφές στους  $1028\text{cm}^{-1}$ , στους  $1038\text{cm}^{-1}$  παρουσιάζουν δύο με τρεις κυματαριθμούς μετατόπιση. Οι κορυφές αυτές αποδίδονται σε συλλογικές δονήσεις του μορίου της  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης. Η μεταβολή είναι αποτέλεσμα της παρεμπόδισης του μορίου προσδέτη στη δόνηση της  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης. Επίσης, παρουσιάζεται μία αλλαγή ως προς την ένταση των κορυφών στους  $948\text{cm}^{-1}$ . Μία ακόμα παρατηρήσιμη μεταβολή φαίνεται στην κορυφή στα  $1251\text{cm}^{-1}$ , η οποία μετακινείται σε υψηλότερους κυματαριθμούς ( $1257\text{cm}^{-1}$ ), ενώ

στην ίδια περιοχή εμφανίζεται και μία δεύτερη μικρής έντασης κορυφή στους  $1248\text{cm}^{-1}$ . Η τελευταία είναι αποτέλεσμα της μετακίνησης της κορυφής της καρβοξυλομάδας της L-ασπαραγίνης σε υψηλότερους κυματαριθμούς λόγω του εγκλεισμού. Τέλος, η εμφάνιση μία νέας κορυφής στους  $1699\text{cm}^{-1}$  είναι αποτέλεσμα της δόνησης κάμψης της αμινικής ομάδας της πλευρικής αλυσίδας της L-ασπαραγίνης, η οποία εμφανίζεται στους  $1681\text{cm}^{-1}$  στην καθαρή ασπαραγίνη [32].



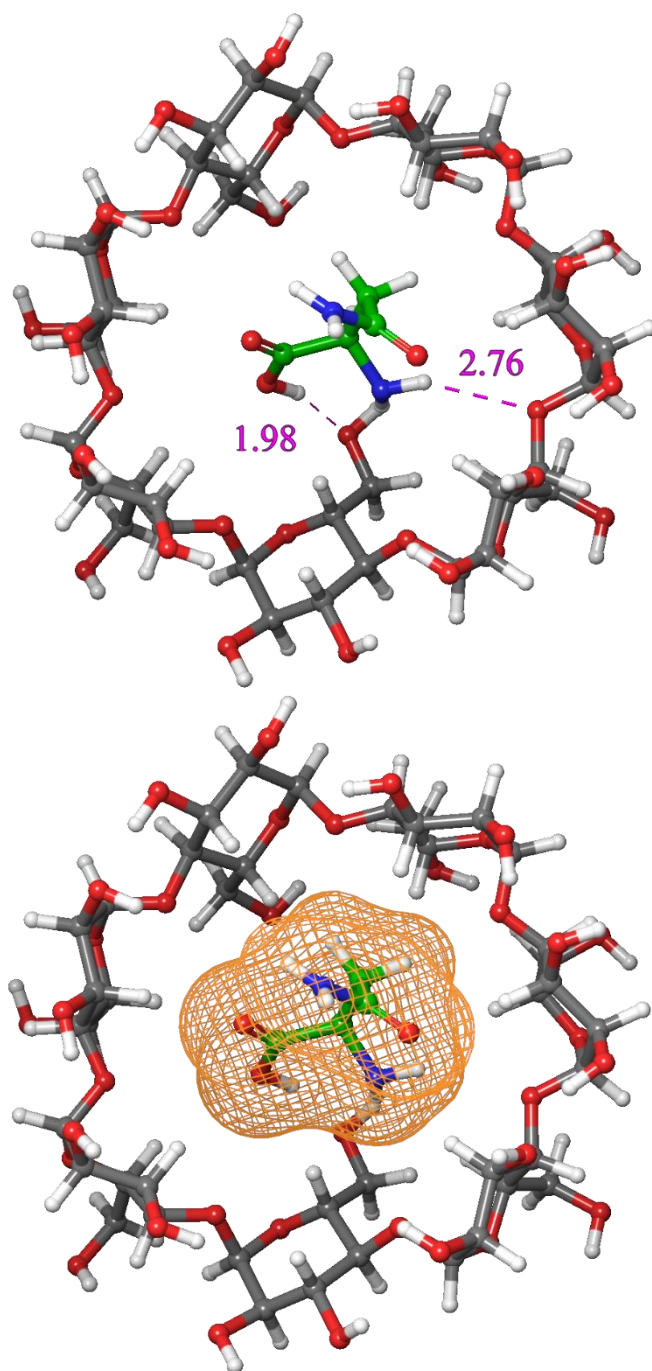
**Γράφημα 9.20.** Σύγκριση του φάσματος της  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης με το αντίστοιχο φάσμα του συμπλόκου της CD με την L-ασπαραγίνη. Τα φάσματα παρουσιάζουν παρόμοια συμπεριφορά με την περίπτωση της D-ασπαραγίνης.

### 9.3.3 Αποτελέσματα Μοριακής Πρόσδεσης και Κβαντομηχανικών Υπολογισμών

Ταυτόχρονα με την πειραματική μελέτη των συμπλόκων, πραγματοποιήθηκαν και δύο τύποι υπολογισμών. Ο πρώτος υπολογισμός ήταν η μοριακή πρόσδεση και ο δεύτερος οι κβαντομηχανικοί υπολογισμοί. Για τον πρώτο υπολογισμό χρησιμοποιήθηκε το *AutoDock 4.2*, ενώ για το δεύτερο υπολογισμό το *Gaussian 09 W Revision D.01 package of programs*. Μέσω αυτών των υπολογισμών βρέθηκε η θεωρητική δομή των δύο συμπλόκων εγκλεισμού, ενώ υπολογίστηκε και το θεωρητικό φάσμα IR.

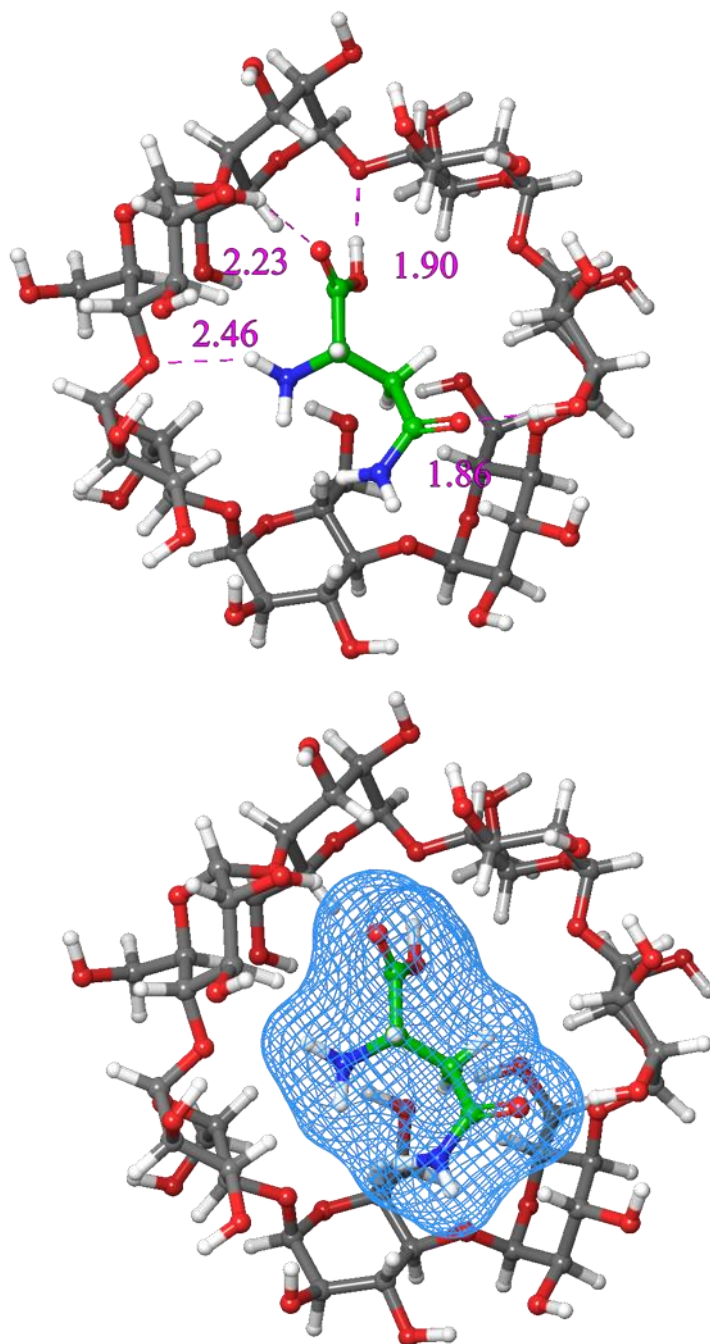
Με τη χρήση της μοριακής πρόσδεσης υπολογίστηκε η ελεύθερη ενέργεια πρόσδεσης και για τα δύο σύμπλοκα. Η τιμή της στην περίπτωση του συμπλόκου της D-ασπαραγίνης βρέθηκε ίση με  $-3.86$  kcal/mol και για το σύμπλοκο της L-ασπαραγίνης βρέθηκε ίση με  $-3.81$  kcal/mol. Τα θεωρητικά αποτελέσματα της μοριακής πρόσδεσης δείχνουν και αυτά ότι το σύμπλοκο της D-ασπαραγίνης εμφανίζει μεγαλύτερη σταθερότητα, όπως είχε αποτυπωθεί και από τα πειραματικά αποτελέσματα. Οι αλληλεπιδράσεις που αναπτύχθηκαν και στα δύο σύμπλοκα αφορούν κυρίως δεσμούς υδρογόνου. Να σημειώσουμε ότι το σύμπλοκο της L-ασπαραγίνης εμφανίζει περισσότερους δεσμούς υδρογόνου από το αντίστοιχο της D-ασπαραγίνης, πράγμα που όπως φαίνεται δεν εξασφαλίζει μεγαλύτερη ενέργεια πρόσδεσης. Αυτή η συμπεριφορά μπορεί να οφείλεται στα στερικά φαινόμενα που εμφανίζονται κατά την πρόσδεση. Από τη μία οι δεσμοί υδρογόνου μειώνουν την ενέργεια πρόσδεσης (αρνητικότερες ενέργειες), ενώ από την άλλη τα στερικά φαινόμενα αυξάνουν την ενέργεια πρόσδεσης (θετικές ενέργειες) [33]. Το αποτέλεσμα όπως αποτυπώνεται είναι ότι το *CD-L-Asp* σύμπλοκο εμφανίζει κατά απόλυτη τιμή μικρότερη ενέργεια πρόσδεσης.

Στις παρακάτω εικόνες εμφανίζονται οι δομές και των δύο συμπλόκων. Με μωβ χρώμα σημειώνονται οι αποστάσεις των δεσμών υδρογόνου, αλλά και οι θέσεις που εμφανίζονται. Επίσης, υπολογίστηκε η επιφάνεια των μορίων και των δύο συμπλόκων, με σκοπό την καλύτερη κατανόηση της θέσης του προσδέτη στο εσωτερικό της β-κυκλοδεξτρίνης.



**Εικόνα 9.4.** Η δομή του συμπλόκου CD-D-Asp που βρέθηκε μέσω του AutoDock 4.2. Παρουσιάζονται οι αποστάσεις των δεσμών υδρογόνου που εμφανίζονται (σε Å) μεταξύ των δύο μορίων.

Παρακάτω, εμφανίζονται τα αντίστοιχα αποτελέσματα για την περίπτωση του L-συμπλόκου, όπου εμφανίζονται περισσότεροι δεσμοί υδρογόνου με παρόμοιες αποστάσεις, αλλά σε διαφορετικές περιοχές της  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης.

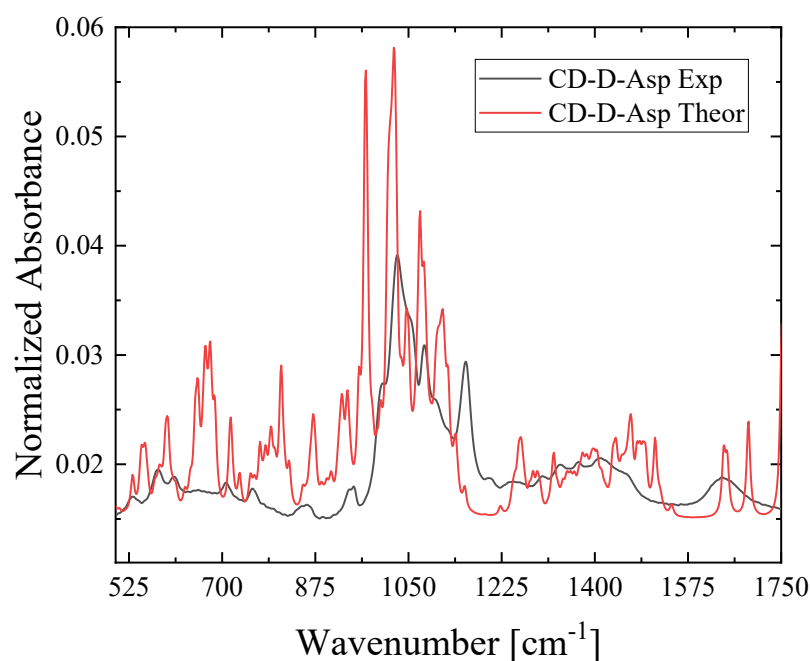


**Εικόνα 9.5.** Η δομή του συμπλόκου CD-L-Asp που βρέθηκε μέσω του AutoDock. Παρουσιάζονται οι αποστάσεις των δεσμών υδρογόνου που εμφανίζονται (σε Å) μεταξύ των δύο μορίων.



### 9.3.4 Σύγκριση Πειραματικών και Θεωρητικών Αποτελεσμάτων

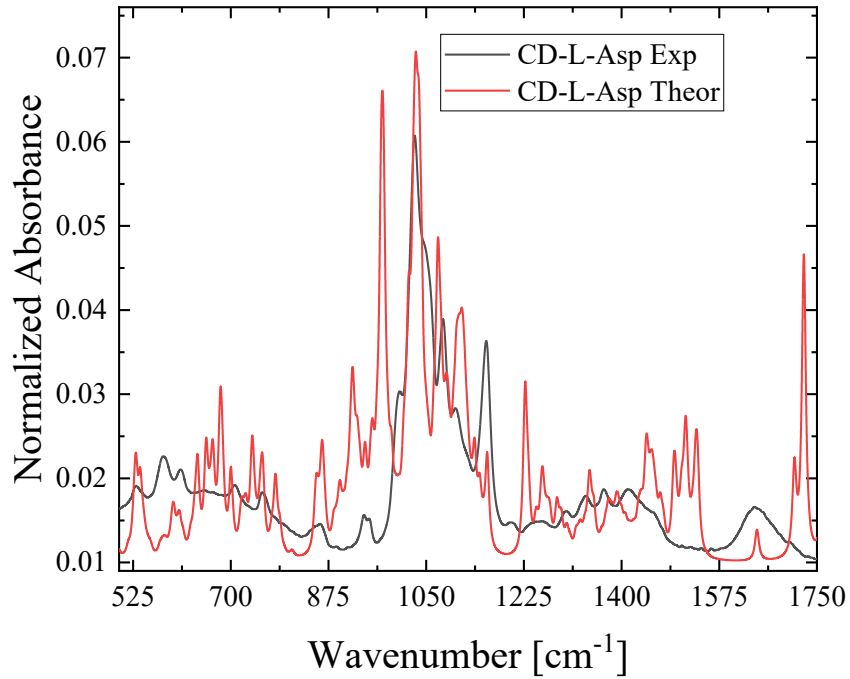
Με σκοπό τη σύγκριση και την εκτίμηση των θεωρητικών υπολογισμών και των πειραμάτων, πραγματοποιήθηκαν *DFT* υπολογισμοί. Ειδικότερα, χρησιμοποιήθηκε η βάση *B3LYP/6-311G* για τον υπολογισμό των θεωρητικών φασμάτων *IR* και των δύο συμπλόκων. Παρακάτω, εμφανίζονται τα αποτελέσματα και για τα δύο σύμπλοκα. Όπως φαίνεται και στις δύο περιπτώσεις, τα θεωρητικά φάσματα εμφανίζουν μεγάλη ομοιότητα με τα πειραματικά. Μαζί με τους υπολογισμούς μοριακής πρόσδεσης, που υπολόγισαν μεγαλύτερη σταθερότητα για το σύμπλοκο της *D*-ασπαραγίνης, όπως φάνηκε και πειραματικά, προέκυψε το συμπέρασμα ότι υπήρξε επιτυχής εγκλεισμός των δύο μορφών της ασπαραγίνης στη  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνη με τη *D* μορφή να είναι η σταθερότερη.



**Γράφημα 9.21.** Σύγκριση του θεωρητικού και πειραματικού φάσματος του συμπλόκου της  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης-*D*-ασπαραγίνης.

Να τονιστεί ότι υπάρχουν κάποιες διαφορές μεταξύ των πειραματικών φασμάτων και των θεωρητικών, όπως είναι αναμενόμενο, καθώς τα θεωρητικά φάσματα υπολογίστηκαν στο κενό. Επίσης, υπάρχουν και διαφορές μεταξύ των σετ των δύο μετρήσεων, δηλαδή του θεωρητικού-πειραματικού φάσματος *IR* της  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης-*D*-ασπαραγίνης και του αντίστοιχου της  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης-*L*-

ασπαραγίνης. Λόγω αυτών των αποτελεσμάτων γίνονται και αντιληπτές οι διαφορές τους κατά την ενθυλάκωση τους στη  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνη.



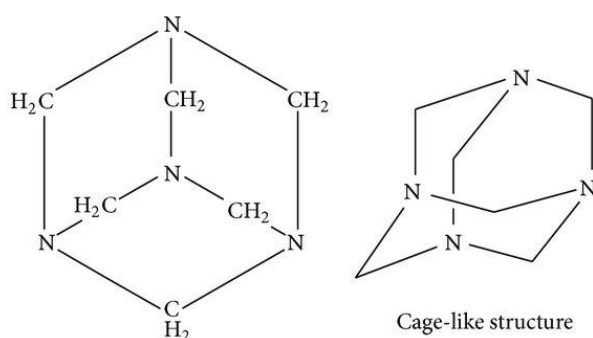
**Γράφημα 9.22.** Σύγκριση του θεωρητικού και πειραματικού φάσματος του συμπλόκου της  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης-*L*-ασπαραγίνης.

## 9.4 Μελέτη του Συστήματος $\beta$ -Κυκλοδεξτρίνης/Εξαμεθυλοτετραμίνης Παρουσία Αλάτων

### 9.4.1 Αποτελέσματα Φασματοσκοπίας Αποκατάστασης Υπερήχων

Στο παρόν κεφάλαιο παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της ακουστικής μελέτης του συστήματος  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης/εξαμεθυλοτετραμίνης. Το σύστημα μελετήθηκε επίσης παρουσία μίας σειράς αλάτων με διαφορετικό σθένος, αλλά και διαφορετικής περιοδικής ομάδας, με σκοπό την εξακρίβωση της επίδρασής τους στο σύμπλοκο της εξαμεθυλοτετραμίνης (*HMTA*) και της  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης (*CD*).

Όπως έχει αναφερθεί παραπάνω, η συμπλοκοποίηση ενώσεων στην κοιλότητα της  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης είναι αποτέλεσμα μίας σειράς διαμοριακών αλληλεπιδράσεων, που εμφανίζονται μεταξύ των δύο μορίων. Επίσης, είναι αποτέλεσμα και του μεγέθους των μορίων. Στη συγκεκριμένη περίπτωση το μόριο της *HMTA* είναι αρκετά άκαμπτο μόριο [34], με σχετικά μικρό μέγεθος, επιτρέποντας την εύκολη συμπλοκοποίηση της στο εσωτερικό της  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης [35].

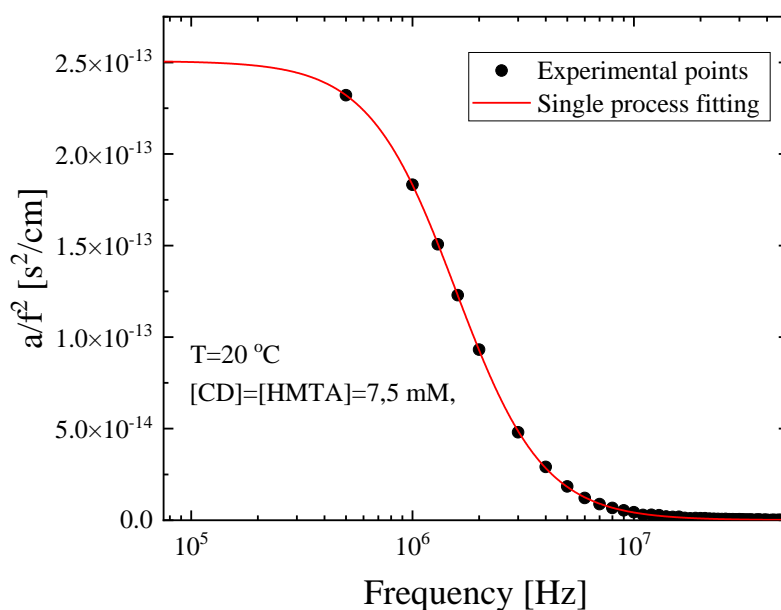


**Εικόνα 9.6.** Η δομή της Εξαμεθυλοτετραμίνης. Από την εικόνα γίνεται εμφανής ο λόγος της ακαμψίας της.

Στη παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκαν κινητικές και θερμοδυναμικές μετρήσεις, με τη βοήθεια της ακουστικής φασματοσκοπίας. Το σύστημα μελετήθηκε σε μία σειρά συγκεντρώσεων και θερμοκρασιών με σκοπό την εξαγωγή των θερμοδυναμικών και κινητικών χαρακτηριστικών του συμπλόκου. Επίσης, μελετήθηκε η προσθήκη διαφόρων αλάτων της ίδιας περιόδου, ίδιου αλλά και διαφορετικού σθένους.

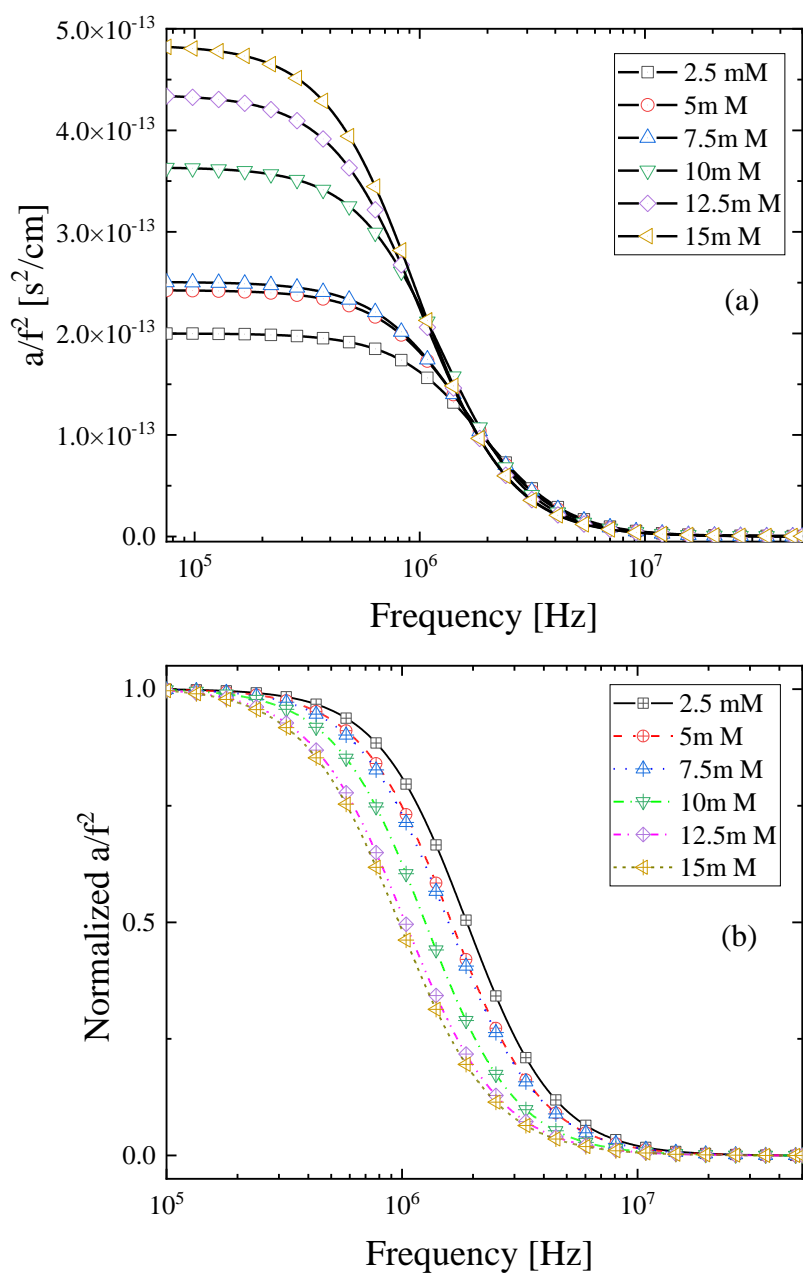
Η συμπλοκοποίηση της *HMTA* στην εσωτερική κοιλότητα της  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης μελετήθηκε σε ένα εύρος συγκεντρώσεων από 2.5 mM μέχρι 15 mM.

Στην παρούσα συμπλοκοποίηση, η μεταβολή της συγκέντρωσης αφορούσε στο μόριο της  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης, ενώ η συγκέντρωση της *HMTA* παρέμενε σταθερή. Ο σκοπός ήταν καλύτερη και ευκολότερη διερεύνηση του μηχανισμού που λαμβάνει χώρα στο διάλυμα. Ο λόγος είναι σημαντικός, καθώς η *HMTA* εμφανίζει δομές συσσωμάτωσης με τα μόρια του νερού, αν και αυτό συμβαίνει σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις από αυτές που μελετήθηκαν στην παρούσα εργασία [34]. Να σημειωθεί ότι η  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνη δεν εμφανίζει κανέναν μηχανισμό χαλάρωσης σε καμία από τις συγκεντρώσεις που μελετήθηκαν στο συγκεκριμένο εύρος συχνοτήτων [25].



**Γράφημα 9.23.** Προσαρμογή των πειραματικών αποτελεσμάτων με τη χρήση της εξίσωσης Debye. Όπως φαίνεται και από το γράφημα, η εξίσωση προσαρμόζεται ικανοποιητικά πάνω στα πειραματικά σημεία.

Όπως και στην περίπτωση των αμινοξέων, τα πειραματικά δεδομένα προσαρμόστηκαν με τη χρήση της εξίσωσης Debye (Εξίσωση 9.11) [20]. Η προσαρμογή των πειραματικών σημείων, όπως φαίνεται και στο παραπάνω γράφημα, έγινε σε ικανοποιητικό βαθμό, υποδεικνύοντας έναν μοναδικό μηχανισμό χαλάρωσης που αποδόθηκε στη συμπλοκοποίηση της *HMTA* στην εσωτερική κοιλότητα της  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης.



**Γράφημα 9.24.** Τα αποτελέσματα του  $a/f^2$  σε συνάρτηση με τη συγκέντρωση για την εξαμεθυλοτετραμίνη (HMTA). Επίσης, διακρίνονται και οι αντίστοιχες κανονικοποιημένες τιμές  $a/f^2$  για την ευκολότερη κατανόηση της αλλαγής του  $fr$  σε συνάρτηση με τη συγκέντρωση της  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης.

Στο παραπάνω γράφημα, αποτυπώνεται η εξάρτηση του πλάτους χαλάρωσης και της συχνότητας χαλάρωσής από την προσθήκη  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης. Όπως γίνεται αντιληπτό, η προσθήκη της  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης οδηγεί σε αύξηση του πλάτους χαλάρωσης και μείωση της συχνότητας χαλάρωσης (παρόμοια με την περίπτωση των

αμινοξέων). Όπως αναφέρθηκε και νωρίτερα, αυτή η συμπεριφορά είναι τυπική για μηχανισμό σχηματισμού συμπλόκου εγκλεισμού. Η μεταβολή αυτών των δύο χαρακτηριστικών μεγεθών, δείχνουν ότι ο μελετώμενος μηχανισμός είναι ο κυρίαρχος μηχανισμός και ο μόνος υπαίτιος για την εμφάνιση χαλάρωσης στο σύστημα αυτό. Επίσης, τα αποτελέσματα προϋποθέτουν το σχηματισμό συμπλόκου εγκλεισμού με στοιχειομετρία 1:1 μεταξύ των αντιδρώντων, κάτι βέβαια που έχει βρεθεί και βιβλιογραφικά για τέτοιου είδους ενώσεις [35].

Η εξίσωση που περιγράφει την αντίδραση που λαμβάνει χώρα περιγράφεται παρακάτω.



Με  $k_f$  και  $k_b$  συμβολίζονται οι σταθερές ταχύτητας των αντιδράσεων με κατεύθυνση προς τα δεξιά και αριστερά, αντίστοιχα. Με σκοπό την κινητική μελέτη της συγκεκριμένης αντίδρασης, εφαρμόστηκε η παρακάτω εξίσωση που περιγράφει την αντίδραση εγκλεισμού [21].

$$2\pi f_r = k_f([CD]_{eq} + [HMTA]_{eq}) + k_b \quad (9.21)$$

Όπου το  $[CD]_{eq}$  εκφράζει τη συγκέντρωση της  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης και  $[HMTA]_{eq}$  τη συγκέντρωση της εξαμεθυλοτετραμίνης στην ισορροπία. Και σε αυτή την περίπτωση, οι ενεργότητες των μορίων θεωρούνται ίσες με τη μονάδα, λόγω της χαμηλής τους συγκέντρωσης.

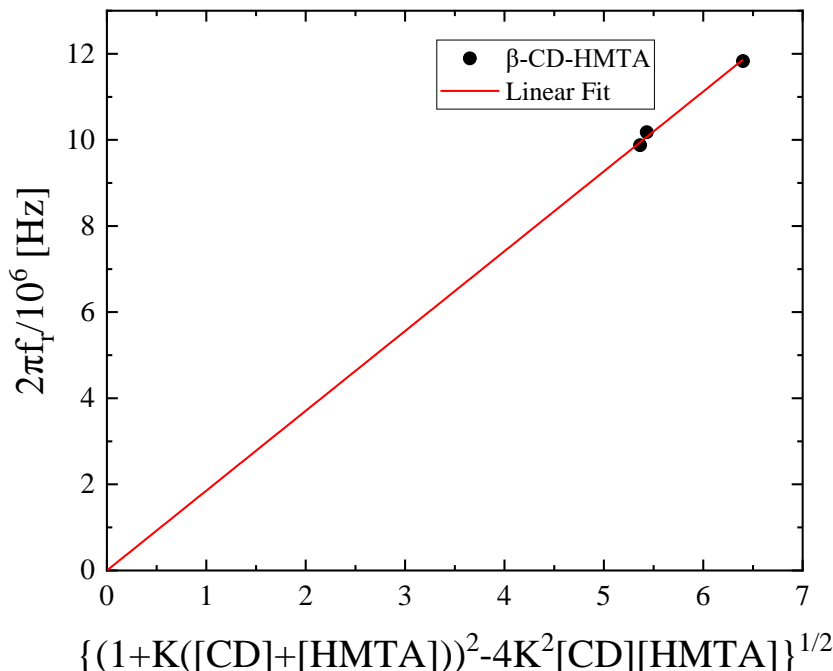
Όπως και στην περίπτωση των αμινοξέων, η παραπάνω σχέση μπορεί εύκολα να μετατραπεί, επιτρέποντας τον απευθείας υπολογισμό της σταθεράς ταχύτητας  $K$  και της σταθεράς ταχύτητας  $k_b$ . Υπενθυμίζεται ότι η συγκεκριμένη σχέση λειτουργεί στην περίπτωση που η συγκέντρωση του προσδέτη είναι μεγαλύτερη ή ίση από αυτήν του υποδοχέα [23]. Επίσης, η σχέση είναι αναγκαίο να διέρχεται από την αρχή των αξόνων δίνοντας ένα ακόμα σημείο για την καλύτερη προσαρμογή των πειραματικών σημείων.

$$2\pi f_r = k_b \{ (K[CD] + K[HMTA] + 1)^2 - 4K^2[CD][HMTA] \}^{\frac{1}{2}} \quad (9.22)$$

Όπου  $K$  είναι ίσο με  $k_f/k_b$ .

Η εφαρμογή της εξίσωσης επιτυγχάνεται με τη χρήση της μεθόδου των ελάχιστων τετραγώνων. Η τιμή της  $K$  προσαρμόζεται με σκοπό την ελαχιστοποίηση

των αποκλίσεων και στη συνέχεια μέσω της κλίσης της ευθείας υπολογίζεται η τιμή της  $k_b$ .



**Γράφημα 9.25.** Ο υπολογισμός της σταθεράς της αντίδρασης και της σταθεράς της ταχύτητας  $k_b$  μέσω της μεθόδου των ελαχίστων τετραγώνων.

Μέσω του παραπάνω γραφήματος, υπολογίστηκαν οι τιμές των δύο σταθερών ταχύτητας και της σταθεράς της αντίδρασης, για την αντίδραση συμπλοκοποίησης της  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης και της  $HMTA$ . Τα αποτελέσματα αναγράφονται στον παρακάτω πίνακα

**Πίνακας 9.5.** Οι τιμές της σταθεράς αντίδρασης και των σταθερών ταχύτητας.

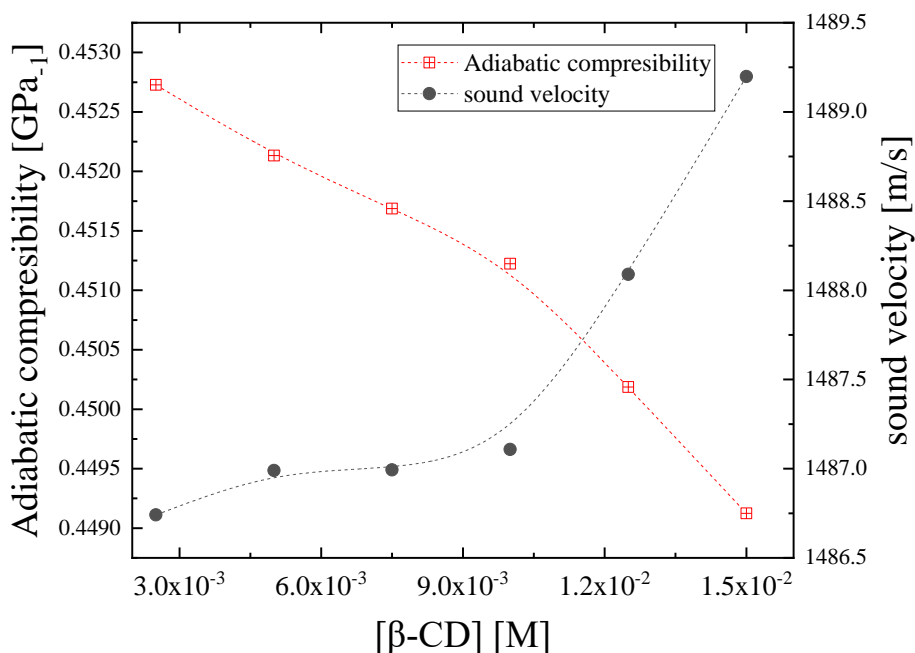
	$K [M^{-1}]$	$k_f [mol^{-1}s^{-1}]$	$k_b [s^{-1}]$
CD-HMTA	926	$1.72 \cdot 10^{10}$	$1.85 \cdot 10^7$

Η διαδικασία ενθυλάκωσης εμφανίζει αρκετά μεγάλες τιμές στις σταθερές ταχύτητάς της, όπως αναμένεται από το μέγεθος του μορίου. Το μόριο της  $HMTA$  είναι αρκετά μικρό, επομένως μπορεί αρκετά εύκολα να εισέρχεται και να εξέρχεται από την κοιλότητα της  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης. Ταυτόχρονα, όμως, το σύμπλοκο της  $HMTA$  με τη  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνη παρουσιάζει μεγάλη τιμή όσον αφορά στη σταθερά συμπλοκοποίησης (σταθερά αντίδρασης), που υποδηλώνει την ύπαρξη ισχυρών

αλληλεπιδράσεων μεταξύ του μορίου προσδέτη και του υποδοχέα. Οι αλληλεπιδράσεις που εμφανίζονται σε αυτό το είδος αντιδράσεων έχει αναλυθεί παραπάνω.

Μέσω της ακουστικής φασματοσκοπίας χαλάρωσης υπερήχων, εκτός των παραμέτρων που αφορούν στη χαλάρωση, υπολογίστηκαν και άλλα μεγέθη, όπως είναι η ταχύτητα του ήχου, η αδιαβατική συμπίεστικότητα και η ελεύθερη διαμοριακή απόσταση συναρτήσει της συγκέντρωσης. Στα παρακάτω γραφήματα εμφανίζονται τα συγκεκριμένα μεγέθη. Ο υπολογισμός της αδιαβατικής συμπίεστικότητας επιτυγχάνεται μέσω του τύπου [36]:

$$\kappa_s = \frac{1}{\rho u^2} \quad (9.23)$$

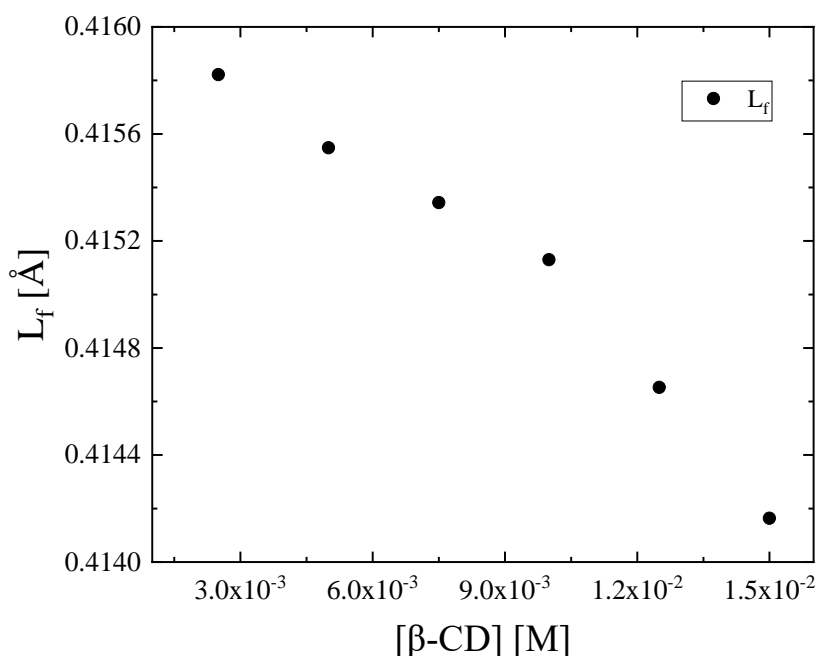


**Γράφημα 9.26.** Τα αποτελέσματα της ταχύτητας του ήχου και της αδιαβατικής συμπίεστικότητας σε συνάρτηση της προστιθέμενης συγκέντρωσης της β-κυκλοδεξτρίνης.

Από το παραπάνω γράφημα, γίνεται εμφανές ότι υπάρχει κάποια αλλαγή στη συμπεριφορά της συμπλοκοποίησης στην περιοχή, όπου η συγκέντρωση της β-κυκλοδεξτρίνης γίνεται ίση και στη συνέχεια μεγαλύτερη από αυτή της *HMTA*. Οι λόγοι αυτής της αλλαγής είναι δύο: Ο πρώτος έχει να κάνει με κάποια μικροαλλαγή της διαμόρφωσης της β-κυκλοδεξτρίνης καθώς αυξάνεται η συγκέντρωσή της, όπως έγινε και στην περίπτωση του αμινοξέος [25]. Ο δεύτερος έχει ως αφετηρία τη

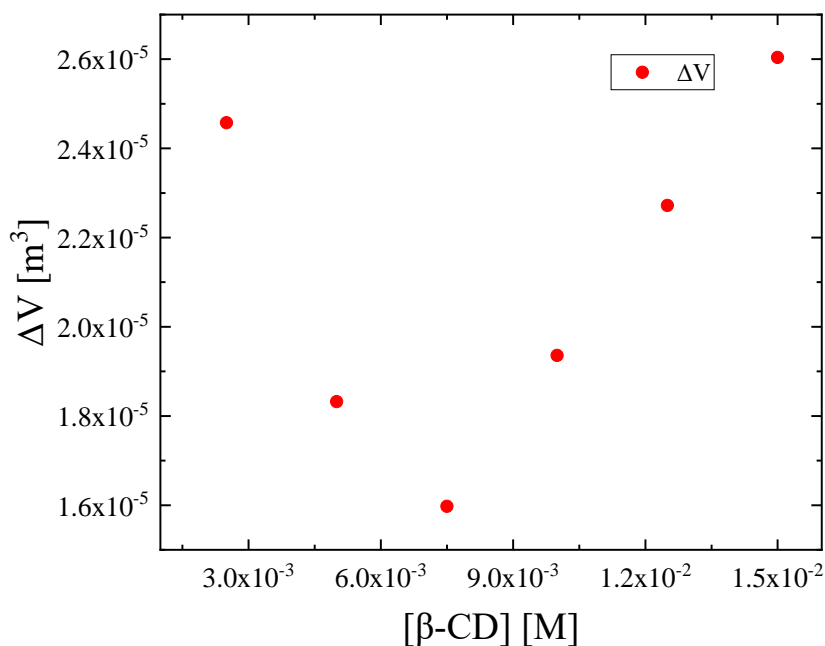


στοιχειομετρία της αντίδρασης. Αναλυτικότερα, στην περίπτωση που η συγκέντρωση της  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης είναι μικρότερη, τότε στο διάλυμα υπάρχει περίσσεια της  $HMTA$ . Όσο η συγκέντρωση των δύο αντιδρώντων πλησιάζει σε παρόμοιες τιμές, τότε στο διάλυμα επικρατεί το σύμπλοκο των δύο ενώσεων. Τέλος, όταν η συγκέντρωση της  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης υπερβεί τη συγκέντρωση της  $HMTA$ , πλέον στο διάλυμα απαντώνται πολλά μόρια της  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης που δεν έχουν εγκολπώσει κάποιο μόριο στο εσωτερικό τους. Αυτό αλλάζει εκ νέου την ταχύτητα του ήχου και την αδιαβατική συμπίεστικότητα [37]. Παρόμοια μεταβολή εμφανίζεται και στα αποτελέσματα της ελεύθερης διαμοριακής απόστασης.



**Γράφημα 9.27.** Ελεύθερη διαμοριακή απόσταση συναρτήσει της συγκέντρωσης της  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης.

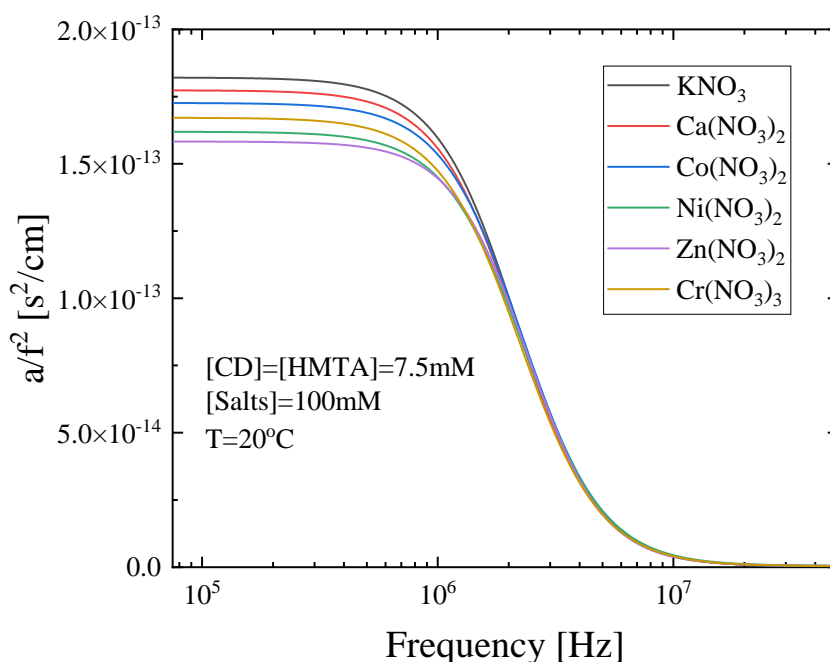
Στα αποτελέσματα της ελεύθερης διαμοριακής απόστασης αποτυπώνεται επίσης αυτή η συμπεριφορά. Συγκεκριμένα, η ελεύθερη διαμοριακή απόσταση φαίνεται να μειώνεται εντονότερα στην περιοχή των υψηλών συγκεντρώσεων της  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης. Αυτή η συμπεριφορά υποδεικνύει ότι τα μόρια έρχονται κοντύτερα, όσο αυξάνεται η συγκέντρωση της  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης, αλλά με διαφορετικό ρυθμό στις χαμηλές και μεσαίες συγκεντρώσεις από ότι στις υψηλές. Αυτή η συμπεριφορά ταιριάζει περισσότερο στη δεύτερη υπόθεση, δηλαδή ότι η στοιχειομετρία της αντίδρασης είναι ο κινητήριο μοχλός αυτής της συμπεριφοράς [38].



**Γράφημα 9.28.** Η μεταβολή του όγκου της αντίδρασης σε συνάρτηση με τη συγκέντρωση της β-κυκλοδεξτρίνης. Παρατηρείται μία οξεία μεταβολή των τιμών κατά την προσθήκη β-κυκλοδεξτρίνης.

Παρόμοια και με τα υπόλοιπα φυσικοχημικά μεγέθη, η μεταβολή του όγκου παρουσιάζει και αυτή τη συγκεκριμένη συμπεριφορά. Αρχικά, με την προσθήκη της β-κυκλοδεξτρίνης, η μεταβολή του όγκου μειώνεται, καθώς περισσότερα μόρια της *HMTA* ενθυλακώνονται στην εσωτερική κοιλότητα και απελευθερώνουν το εγκλωβισμένο νερό. Επομένως, ο όγκος διαταράσσεται εξαιτίας αυτού του είδους του μηχανισμού. Η προσθήκη περίσσειας β-κυκλοδεξτρίνης οδηγεί στη δέσμευση περισσότερων μορίων *HMTA*, αλλά και μορίων νερού, οδηγώντας στην αύξηση της μεταβολής του όγκου, η οποία φαίνεται να αυξάνεται γραμμικά για τις υψηλές συγκεντρώσεις της β-κυκλοδεξτρίνης. Πρακτικά, η μεταβολή του όγκου υποδεικνύει την επίδραση της συμπλοκοποίησης στη δομή του διαλύματος.

Εκτός της επίδρασης της συγκέντρωσης της β-κυκλοδεξτρίνης στη συμπλοκοποίηση, πραγματοποιήθηκε και μία ακόμα μελέτη, που αφορά στην επίδραση διαφόρων αλάτων διαφορετικών περιοδικών ομάδων, σθένους και συγκέντρωσης. Δοκιμάστηκαν μονοσθενή, δισθενή και τρισθενή νιτρικά άλατα για να εξακριβωθεί αν επηρεάζουν με οποιονδήποτε τρόπο τη συμπλοκοποίηση.



**Γράφημα 9.29.** Η επίδραση των νιτρικών αλάτων στην αντίδραση συμπλοκοποίησης της *HMTA* στη  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνη. Όλα τα διαλύματα πάρθηκαν στους 20 °C και συγκεντρώσεις των αντιδρώντων  $[CD]$  και  $[HMTA]$  ίσες με 7.5mM. η συγκέντρωση των αλάτων είναι ίδια για όλα και ίση με 100mM.

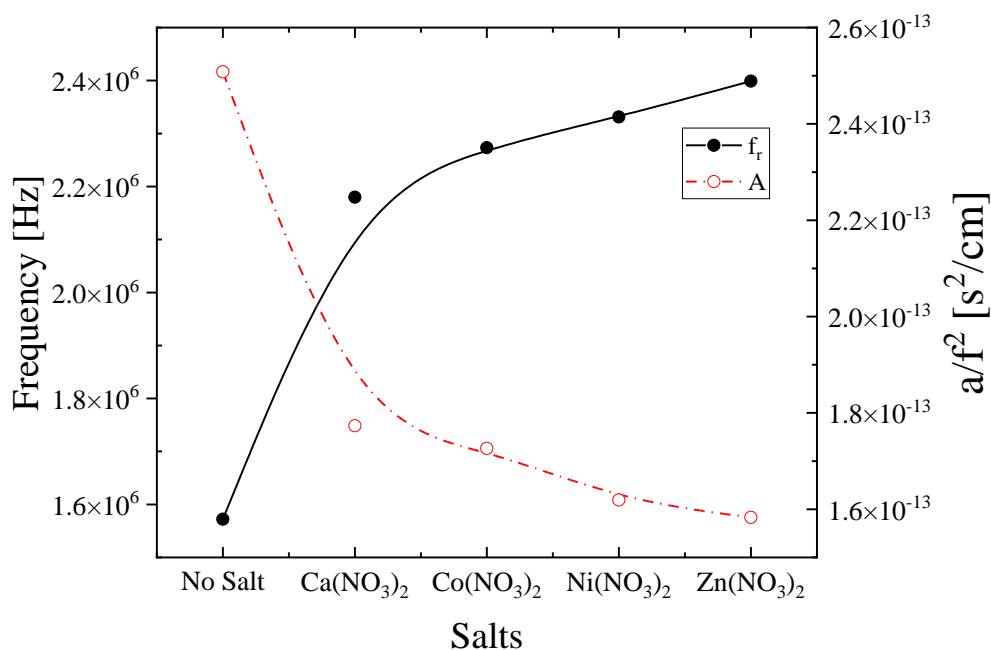
Από το παρόν γράφημα, φαίνεται ως έναν βαθμό, η επίδραση κάθε άλατος στη συμπλοκοποίηση. Παρατηρείται ότι τη μεγαλύτερη μεταβολή στο πλάτος της αντίδρασης εμφανίζει το άλας του ψευδαργύρου, ενώ τη μικρότερη εμφανίζει το άλας του καλίου. Να σημειωθεί ότι το πλάτος χαλάρωσης στις ίδιες συνθήκες, αλλά με την απουσία αλάτων, βρέθηκε ίσο με  $2.5 \cdot 10^{-13} \text{ s}^2/\text{cm}$ , που αποδεικνύει ότι σε όλες τις περιπτώσεις ο μηχανισμός διαταράχθηκε αρνητικά, δηλαδή τα άλατα εμποδίζουν το σχηματισμό του συμπλόκου εγκλεισμού ανάμεσα στην *HMTA* και τη  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνη.

Η επίδραση των αλάτων έχει αναλυθεί και στην περίπτωση της φαινολοφθαλεΐνης. Παρόμοια δεδομένα με εκείνη την περίπτωση ισχύουν και εδώ. Βέβαια, εμφανίζονται και κάποιες διαφοροποιήσεις στην επίδραση των αλάτων στο μελετώμενο σύστημα, οι οποίες οφείλονται στη διαφορετική φύση του προσδέτη αλλά και των ίδιων των μετάλλων που χρησιμοποιήθηκαν. Οπότε, μπορεί η επίδραση τους στη  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνη να παραμένει σχετικά όμοια, δηλαδή το ανιόν συμπλοκοποιείται στην κοιλότητα της  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης και το κατιόν βρίσκεται στα τοιχώματα αυτής [39]. Η επίδραση όμως στον προσδέτη είναι λίγο πιο περίπλοκη. Φυσικά, ισχύουν όλα

όσα ειπώθηκαν και στην περίπτωση της φαινολοφθαλεΐνης, απλά εμφανίζονται και επιπλέον αλληλεπιδράσεις μεταξύ των μορίων.

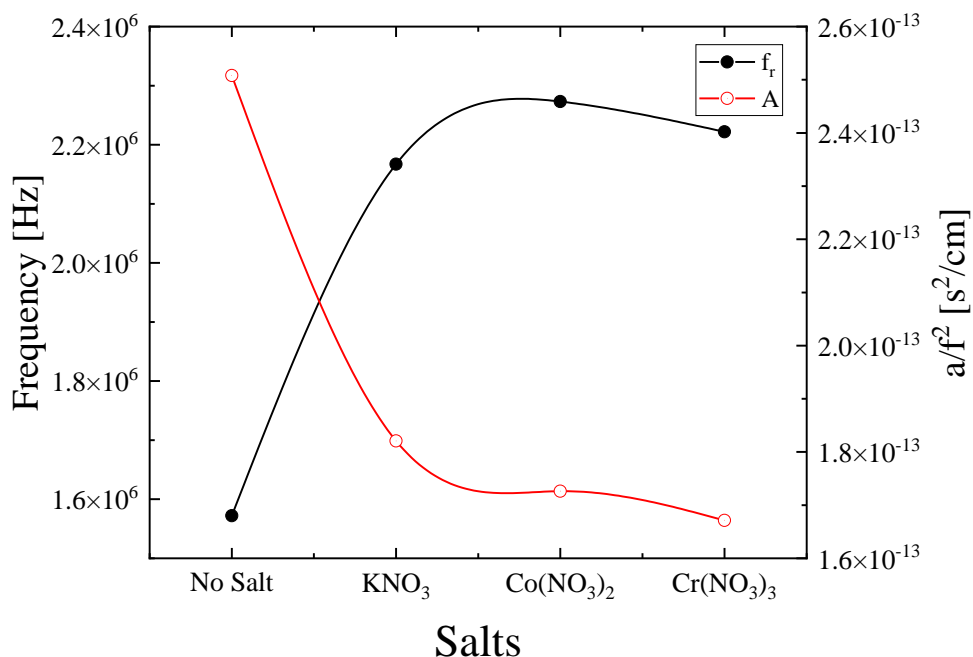
Στο σύνολο των αλάτων παρατηρείται μία τάση σχεδόν ανεξάρτητη του σθένους του μετάλλου, ενώ εμφανίζεται μία εξάρτηση με την ατομική τους ακτίνα: Όσο μεγαλύτερη ακτίνα έχει το μεταλλικό ιόν, τόσο μικρότερη είναι η αλλαγή που επιφέρει στο πλάτος χαλάρωσης και στη συχνότητα χαλάρωσης, μοναδική εξαίρεση αποτελεί το ιόν του χρωμίου. Συγκεκριμένα, η ακτίνα από το μεγαλύτερο προς το μικρότερο μεταλλικό ιόν ακολουθεί την εξής σειρά  $K > Ca > Cr > Co > Ni > Zn$ , ενώ η μεταβολή του πλάτους χαλάρωσης από τη μικρότερη στη μεγαλύτερη ακολουθεί την εξής σειρά  $K < Ca < Co < Cr < Ni < Zn$ , όπως φαίνεται και στο παραπάνω σχήμα. Να σημειωθεί ότι η  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνη αλληλεπιδρά σχετικά έντονα με πολλά από αυτά τα κατιόντα και πιο ισχυρά με το κατιόν του χρωμίου και του κοβαλτίου. Η εξαίρεση στη συμπεριφορά του κατιόντος  $Cr^{3+}$  δικαιολογείται λόγω του σχηματισμού σταθερών συμπλόκων με την  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνη, σχεδόν παρόμοιας σταθερότητας σύμπλοκα σχηματίζονται και από το  $Co$  [40].

Εκτός του μεγέθους των κατιόντων, μία ακόμα παράμετρος, η οποία πρέπει να εξεταστεί είναι αυτή της αλληλεπίδρασης των κατιόντων με το μόριο της  $HMTA$ . Καθώς τα νιτρικά άλατα διαλύονται στο νερό, τα κατιόντα τους σχηματίζουν ένυδρα σύμπλοκα [41]. Αυτά τα σύμπλοκα, στη συνέχεια, σχηματίζουν δεσμούς υδρογόνου με το μόριο της  $HMTA$  μέσω των υποκαταστατών τους. Στις περιπτώσεις των περισσότερων μετάλλων, η  $HMTA$  συνδέεται τερματικά με τα μόρια νερού του συμπλόκου. Εξαίρεση αποτελεί και πάλι το κοβάλτιο, το οποίο σχηματίζει πολυμερικές δομές [41]. Η ικανότητα να δημιουργούνται μεγάλα δίκτυα, τα οποία μπορούν να φιλοξενούν έστω και τερματικά μόρια  $HMTA$  αυξάνεται με την αύξηση του ατομικού αριθμού των μετάλλων, αλλά και του σθένους τους [42].



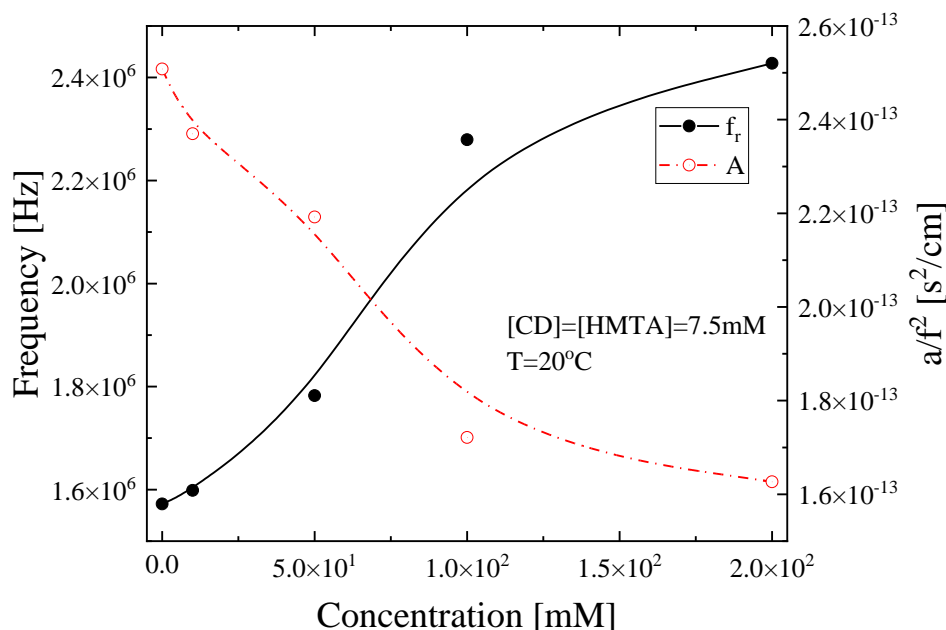
**Γράφημα 9.30.** Αποτελέσματα της επίδρασης των αλάτων σε συνάρτηση με το μέγεθος τους και τη θέση τους στον περιοδικό πίνακα.

Στο παραπάνω γράφημα αποτυπώνεται η επίδραση των κατιόντων κατά αυξάνοντα ατομικό αριθμό και με ίδιο φορτίο ( $M^{+2}$ ). Όπως φαίνεται, κατά την παρουσία των αλάτων στο διάλυμα, η επίδραση τους αυξάνεται με την αύξηση του ατομικού τους αριθμού και τη μείωση της ατομικής τους ακτίνας. Δηλαδή, είναι ανάλογο κυρίως της ικανότητας τους να σχηματίζουν υδατικά σύμπλοκα με την *HMTA* μέσω δεσμών υδρογόνου [43, 44]. Η δημιουργία αυτών των συμπλόκων δυσκολεύει τον εγκλεισμό της στην κοιλότητα της  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης, καθώς τα σχηματιζόμενα μόρια είναι πολύ μεγάλα και θα πρέπει να διασπαστούν για να μπορέσει να ενθυλακωθεί η *HMTA*. Βέβαια, δεν θεωρείται απίθανο και ο εγκλεισμός ενός τέτοιου μεταλλικού συμπλόκου με την *HMTA* στο εσωτερικό της  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης.



**Γράφημα 9.31.** Τα αποτελέσματα του σθένους του κατιόντος στη συμπλοκοποίηση της *HMTA* στη  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνη.

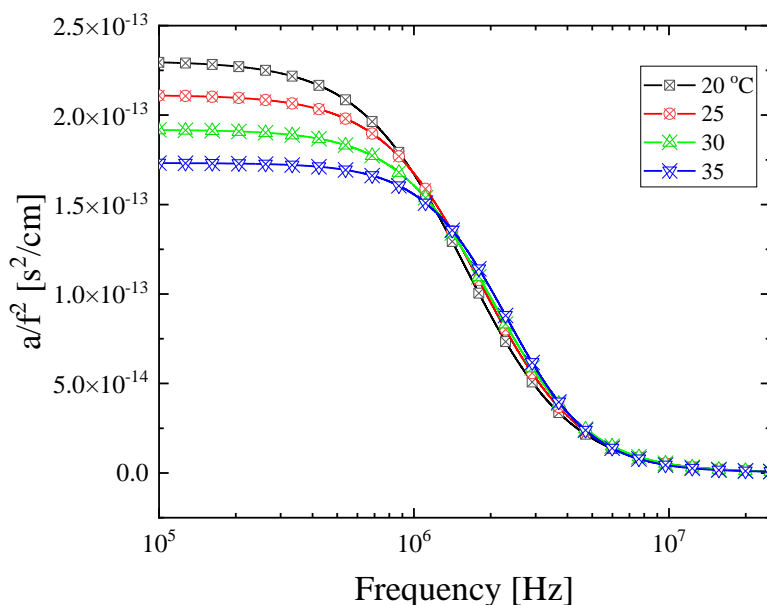
Το φορτίο του κατιόντος επίσης μελετήθηκε, ώστε να φανεί η επίδραση του στη συμπλοκοποίηση. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι δεν υπάρχει και ιδιαίτερη μεταβολή ανάλογα το σθένος, δηλαδή, η συμπλοκοποίηση είναι σχεδόν ανεξάρτητη αυτού. Από τον παραπάνω σχολιασμό για την επίδραση των κατιόντων στο διάλυμα, αλλά και τη γενικότερη εξήγηση που έχει δοθεί για την επίδραση που έχουν τα άλατα σε ένα διάλυμα, το αποτέλεσμα αυτό δικαιολογείται, αφού δεν έχει τόση σημασία το φορτίο του ανιόντος, αλλά όσο η ατομική του ακτίνα και η ικανότητα τους να σχηματίζουν ένυδρα σύμπλοκα, που συγκρατούν την *HMTA* μέσω των δεσμών υδρογόνου που αναπτύσσονται μεταξύ αυτής και των υποκαταστατών τους. Θα περίμενε βέβαια κάποιος ότι η απελευθέρωση περισσότερων νιτρικών ιόντων εξαιτίας της στοιχειομετρίας των νιτρικών αλάτων θα διαδραμάτιζε κάποιο ισχυρότερο ρόλο. Στην πραγματικότητα διαδραματίζει ρόλο, αλλά πολλά μέταλλα μετάπτωσης συγκρατούν τις νιτρικές ομάδες στα σύμπλοκα. Αυτό το φαινόμενο παρεμποδίζει την αποχώρηση όλων αυτών των ομάδων από τα σύμπλοκα [44].



**Γράφημα 9.32.** Τα αποτελέσματα της επίδρασης της συγκέντρωσης του στη συμπλοκοποίηση. Χρησιμοποιήθηκε το άλας του νιτρικού κοβαλτίου σε συγκεντρώσεις των 10, 50, 100 και 200 mM.

Όπως γίνεται εμφανές και από το παραπάνω γράφημα, πραγματοποιήθηκε μελέτη της συμπλοκοποίησης συναρτήσει της συγκεντρώσεως του άλατος του νιτρικού κοβαλτίου. Τα αποτελέσματα έδειξαν μία εξάρτηση σε σχέση με τη συγκέντρωση, η οποία φαίνεται πως αρχίζει να κοραίνεται σε υψηλές συγκεντρώσεις. Η επίδραση της συγκέντρωσης του άλατος έχει αναλυθεί παραπάνω, επομένως είναι λογικό ότι όσο περισσότερο άλας διαλύεται στο διάλυμα, τόσο πιο έντονη θα είναι αυτή η επίδραση. Αυτή η συμπεριφορά φυσικά θα εμφανίζει και έναν κορεσμό καθώς πλέον η επίδραση της προσθήκης άλατος δεν θα αλλάζει δραματικά το περιβάλλον του διαλύματος [9].

Εκτός των μελετών σε σχέση με τη συγκέντρωση, πραγματοποιήθηκαν και μελέτες σε σχέση με τη θερμοκρασία σε ένα εύρος θερμοκρασιών από 20 έως 35 °C. Η ενθυλάκωση φάνηκε να επηρεάζεται από τη θερμοκρασία, όπως φαίνεται και στο παρακάτω γράφημα.

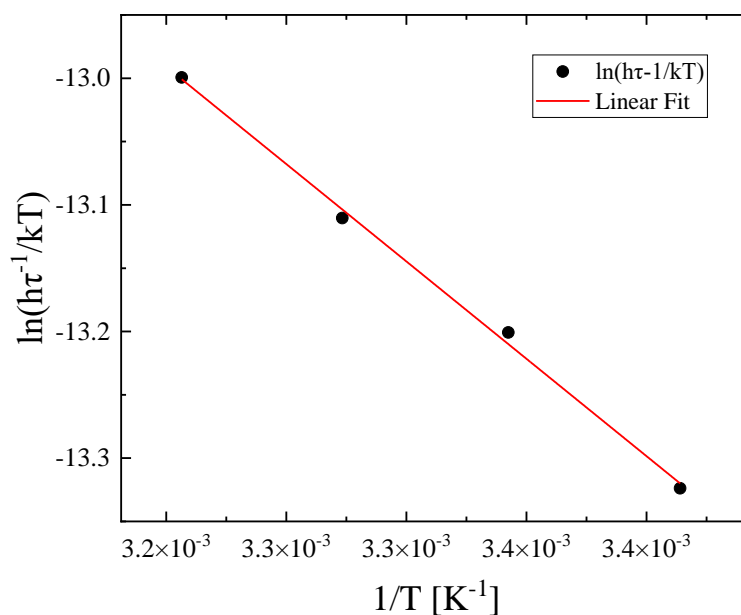


**Γράφημα 9.33.** Η μεταβολή του  $A$  και του  $f_r$  σε συνάρτηση με τη θερμοκρασία για την περίπτωση του συμπλόκου εγκλεισμού της HMTA.

Η επίδραση της θερμοκρασίας στο σύμπλοκο οδηγεί σε αύξηση της συχνότητας χαλάρωσης και μείωση του πλάτους χαλάρωσης. Στη συγκεκριμένη περίπτωση, η μείωση δεν είναι ιδιαίτερα μεγάλη και φαίνεται ότι είναι συστηματική. Η συγκεκριμένη συμπεριφορά αποτυπώθηκε και στην περίπτωση του αμινοξέος με τη διαφορά ότι οι μεταβολές δεν ήταν τόσο συστηματικές.

Σύμφωνα με τη θεωρία του *Eyring* (εξίσωση 9.19) και τα παραπάνω πειραματικά δεδομένα, υπολογίστηκε η ενθαλπία και εντροπία ενεργοποίησης. Συγκεκριμένα, παρουσιάζοντας την τιμή  $\ln\left(\frac{2\pi h f_{r,i}}{k_B T}\right)$  προς το  $1/T$ , σχηματίζεται μία ευθεία. Μέσω της κλίση της ευθείας, μπορεί εύκολα να υπολογιστεί η ενθαλπία ενεργοποίησης, ενώ από την τεταγμένη επί την αρχή υπολογίζεται η εντροπία ενεργοποίησης.





**Γράφημα 9.34.** Το γράφημα  $\ln\left(\frac{2\pi h f_{r,i}}{k_B T}\right)$  vs  $1/T$  για το σύμπλοκο εγκλεισμού της CD-HMTA.

Η τιμή της ενθαλπίας ενεργοποίησης που υπολογίστηκε μέσω του γραφήματος βρέθηκε ίση με  $\Delta H^* = 3.99 \pm 0.13$  kcal/mol, ενώ η εντροπία βρέθηκε ίση με  $\Delta S^* = -13.44 \pm 0.45$  cal/mol·K. Οι τιμές αυτές είναι σχετικά παρόμοιες με αυτές των αμινοξέων. Το αποτέλεσμα αυτό είναι λογικό, αν ληφθεί υπόψη ότι το HMTA είναι ένα μικρό μόριο όπως τα αμινοξέα.

Για το συγκεκριμένο σύμπλοκο γνωρίζουμε ότι η μεταβολή του όγκου ως προς τη μεταβολή της ενθαλπίας είναι πολύ μικρή. Επομένως, ισχύει η παρακάτω εξίσωση:

$$\frac{\Delta V}{V} \cdot \frac{C_P}{\theta} \ll \Delta H^0 \Rightarrow \frac{\Delta V}{V} \cdot \frac{C_P}{\theta \Delta H^0} \ll 1 \quad (9.24)$$

Επίσης, ο όρος  $\Delta V/V$  είναι ιδιαίτερα μικρός σε τέτοιου είδους αντιδράσεις. Έχοντας αυτό υπόψιν η παρακάτω σχέση:

$$\frac{\mu_{max} 2J}{T u^2 \pi \rho V} \cdot \left(\frac{C_P}{\theta}\right)^2 = R \left(\frac{\Delta H^0}{P T}\right)^2 \left(1 - \frac{\Delta V}{V} \frac{C_P}{\Delta H^0 \theta}\right)^2 \cdot \frac{K}{(K+1)^2} \quad (9.25)$$

μετασχηματίζεται στην εξής:

$$\frac{T \mu_{max}}{u^2} = \frac{\pi \rho V \theta^2 K}{2 R J C_P^2 (1+K)^2} \cdot (\Delta H^0)^2 \quad (9.26)$$

Γνωρίζοντας την τιμή της σταθεράς της αντίδρασης  $K$ , το άθροισμα  $(K+I)^2$  θα ισούται με  $K^2$ . Επιπλέον γνωρίζουμε ότι το  $K$  σχετίζεται με το  $\Delta G$  σύμφωνα με την παρακάτω σχέση:

$$\Delta G = -RT \ln K \quad (9.27)$$

Επίσης ισχύει:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad (9.28)$$

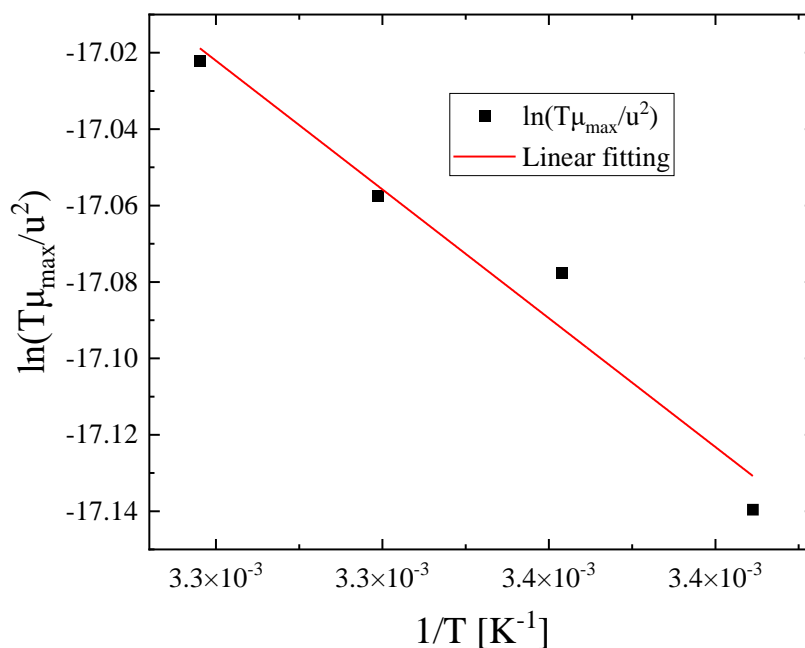
Συνδυάζοντας τις τρεις τελευταίες σχέσεις καταλήγουμε στην εξής σχέση:

$$\frac{T\mu_{max}}{u^2} = \frac{\pi\rho V\theta^2}{2RJc_p^2} \cdot (\Delta H^0)^2 \cdot \exp\left(-\frac{\Delta S^0}{R}\right) \exp\left(\frac{\Delta H^0}{RT}\right) \quad (9.29)$$

Οι παράγοντες  $\Delta H^0$  και  $\Delta S^0$  είναι ανεξάρτητοι της θερμοκρασίας στο συγκεκριμένο εύρος. Συνέπεια αυτών είναι η εξίσωση (9.29) να μετασχηματίζεται στην παρακάτω σχέση.

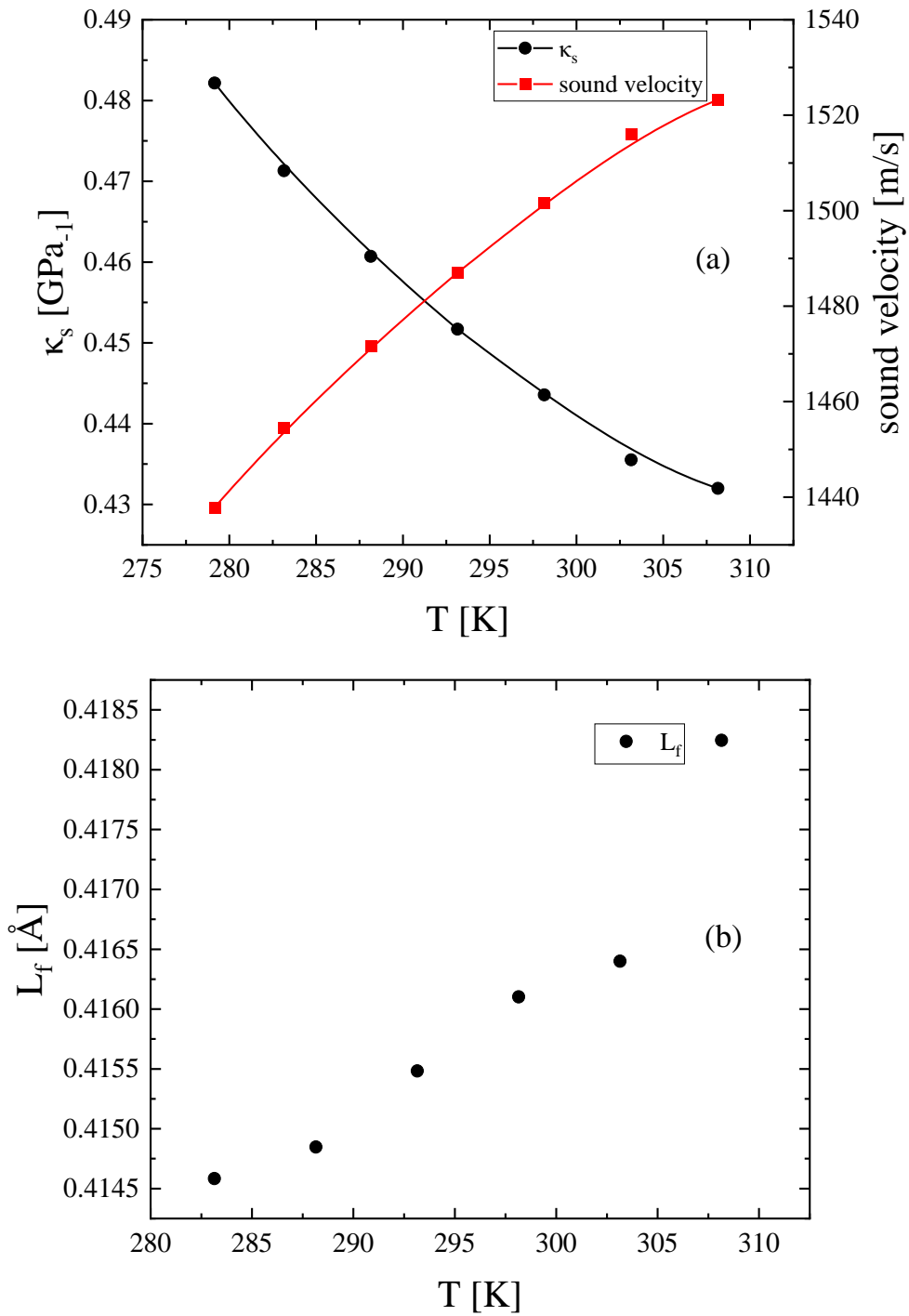
$$\frac{T\mu_{max}}{u^2} = (constant) \cdot \exp\left(\frac{\Delta H^0}{RT}\right) \quad (9.30)$$

Όπου το  $\mu_{max}$  είναι η απορρόφηση του ήχου ανά μήκος κύματος,  $T$  η θερμοκρασία σε *Kelvin*,  $u$  η ταχύτητα του ήχου,  $R$  η σταθερά αερίων και  $\Delta H^0$  η μεταβολή της ενθαλπίας της αντίδρασης. Η οποία υπολογίζεται από την κλίση της ευθείας του διαγράμματος  $T\mu_{max}/u^2$  προς το  $1/T$ . Για το συγκεκριμένο σύμπλοκο, η ενθαλπία της αντίδρασης βρέθηκε ίση με  $\Delta H^0 = -5.60 \pm 0.83$  kcal/mol.



**Γράφημα 9.35.** Το γράφημα  $\ln(T\mu_{\max}/u^2)$  vs  $1/T$  για το σύμπλοκο εγκλεισμού της CD-HMTA.

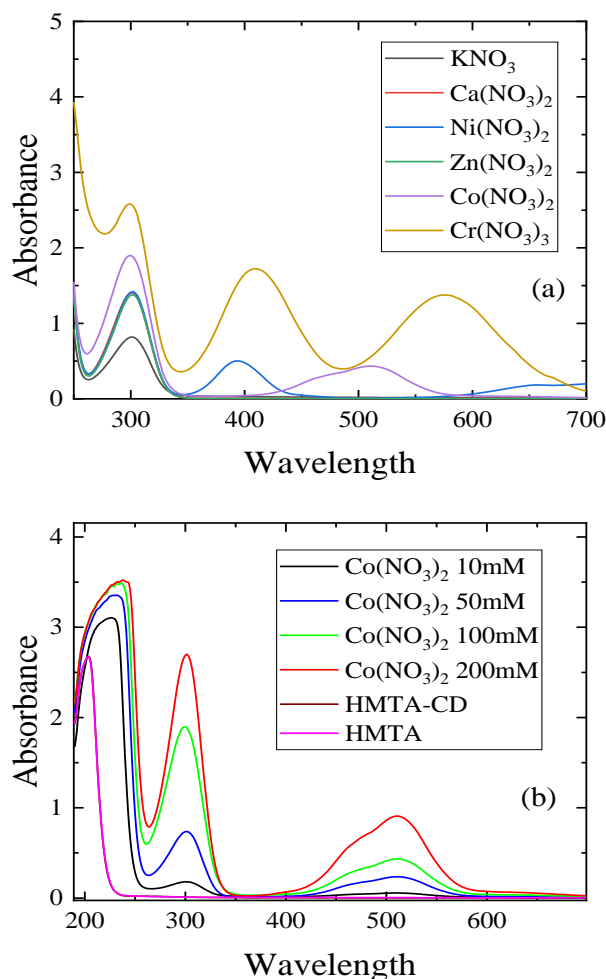
Επίσης, η θερμοκρασιακή εξάρτηση και άλλων μεγεθών υπολογίστηκαν με τη χρήση της ακουστικής φασματοσκοπίας. Συγκεκριμένα, υπολογίστηκαν τα μεγέθη της ταχύτητας του ήχου, αλλά και της αδιαβατικής συμπίεστικότητας για ένα μεγάλο εύρος θερμοκρασιών. Τα δεδομένα ακολουθούν τυπική συμπεριφορά, δηλαδή καθώς με την αύξηση της θερμοκρασίας παρατηρήθηκε και αύξηση της ταχύτητας, ενώ ταυτόχρονα μειώνεται η αδιαβατική συμπίεστικότητα [36]. Με παρόμοιο τρόπο μεταβάλλεται και η ελεύθερη διαμοριακή απόσταση. Παρατηρείται μία αύξηση αυτής, κατά την αύξηση της θερμοκρασίας, φαινόμενο απολύτως φυσιολογικό.



**Γράφημα 9.36.** Η εξάρτηση της ταχύτητας του ήχου, της αδιαβατικής συμπίεσότητας (a) και της ελεύθερης διαμοριακής απόστασης (b) σε συνάρτηση με τη θερμοκρασία.

### 9.4.2 Αποτελέσματα Φασματοσκοπίας UV-Vis

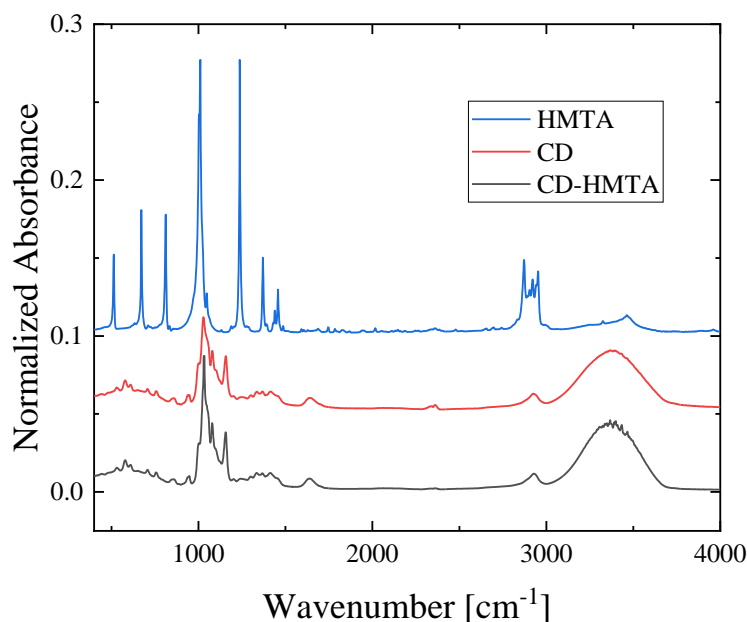
Μέσω των αποτελεσμάτων της φασματοσκοπίας *UV-Vis*, κατέστη εφικτή η αναγνώριση των διαφόρων αλάτων που σχηματίζονται στο διάλυμα της *HMTA* με τη  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνη. Στα φάσματα εμφανίζονται έντονα οι κορυφές που αποτελούν χαρακτηριστικές για τις περιπτώσεις ένυδρων φασμάτων των συμπλόκων. Αυτά τα ένυδρα σύμπλοκα μπορούν να περιέχουν από καμία μέχρι και όλες τις νιτρικές ομάδες τους, όπως επίσης να σχηματίζουν, μέσω των μορίων νερών τους, δίκτυα με την *HMTA* όπως, αναφέρθηκε παραπάνω [44]. Η κορυφή που είναι ιδιαιτέρως χρήσιμη για την καταγραφή αυτών των συμπλόκων είναι η κορυφή στα 300 nm, η οποία εμφανίζεται σε όλα τα μεταλλικά ιόντα. Τα διαλύματα χωρίς κάποιο άλας εμφανίζουν μόνο μία απορρόφηση στα 200nm.



**Γράφημα 9.37.** Τα αποτελέσματα της φασματοσκοπίας *UV-Vis* συναρτήσεως διαφόρων νιτρικών αλάτων (a) και της συγκέντρωσης τού νιτρικού άλατος του κοβαλτίου (b). Επίσης, εμφανίζονται τα φάσματα της *HMTA* και του συμπλόκου της με τη  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνη ως αναφορά.

### 9.4.3 Αποτελέσματα Φασματοσκοπίας Υπερύθρου και Raman

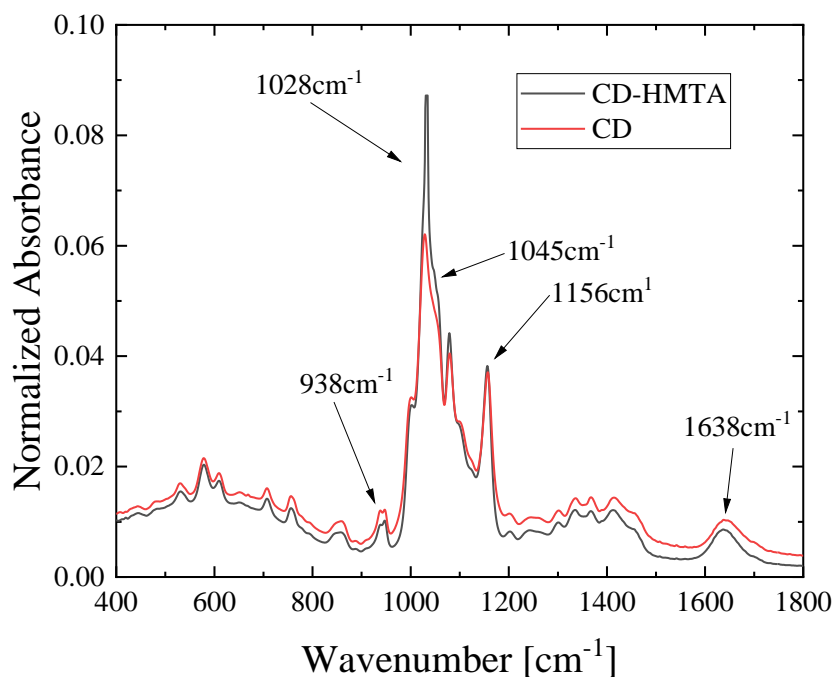
Στο παρόν κεφάλαιο, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα των δονητικών φασματοσκοπιών, τα οποία λήφθηκαν με σκοπό την εξακρίβωση της αντίδρασης της συμπλοκοποίησης. Για το λόγο αυτό, λήφθηκαν τα φάσματα *FT-IR* και *Raman* των καθαρών ενώσεων της  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης, της *HMTA* και του συμπλόκου τους. Τα σύμπλοκο παρασκευάστηκε με τη μέθοδο *Layering* [30]. Τα φάσματα των καθαρών ουσιών συγκρίθηκαν με αυτό του συμπλόκου τους, ώστε να εντοπιστούν τυχόν διαφορές που οφείλονται στη συμπλοκοποίηση. Παρακάτω, φαίνονται τα φάσματα των τριών ενώσεων.



**Γράφημα 9.38.** Τα φάσματα υπερύθρου για τις καθарές ενώσεις της  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης, της *HMTA* και του συμπλόκου τους.

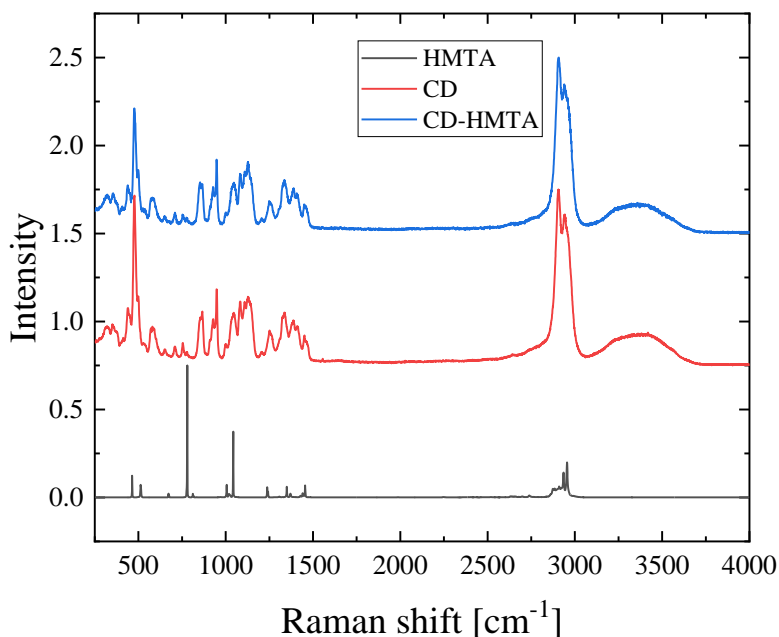
Στο παρακάτω γράφημα, συγκρίνονται τα φάσματα της  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης και του συμπλόκου της με την *HMTA*. Οι παρατηρήσιμες μεταβολές μεταξύ των δύο φασμάτων είναι μικρές λόγω της φύσης των αλληλεπιδράσεων που εμφανίζονται μεταξύ των δύο μορίων [35]. Επιλέχθηκαν για σύγκριση τα συγκεκριμένα φάσματα, επειδή το φάσμα του συμπλόκου μοιάζει περισσότερο σε αυτό της  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης. Οι διαφορές που εντοπίστηκαν είναι αποτέλεσμα μεταβολών σε δονήσεις της  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης, ως συνέπεια της συμπλοκοποίησης της με την *HMTA*. Όλες σχεδόν οι μετατοπίσεις των κορυφών αφορούσαν 2-3  $\text{cm}^{-1}$  και αποδίδονται σε συλλογικές

δονήσεις της  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης. Μοναδική εξαίρεση σε αυτό αποτελεί η κορυφή στους  $1638\text{ cm}^{-1}$ , η οποία παρουσίασε μετατόπιση τεσσάρων κυματαριθμών (στους  $1642\text{ cm}^{-1}$ ) και είναι αποτέλεσμα μετατόπισης της δόνησης κάμψης του δεσμού οξυγόνου-άνθρακα μίας υδροξυλομάδας της  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης που συνδέεται με δεσμό υδρογόνου με την *HMTA*.



**Γράφημα 9.39.** Σύγκριση των φασμάτων IR της καθαρής  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης και του συμπλόκου της με την *HMTA*. Στο γράφημα εμφανίζονται διαφορές, η περιοχή των οποίων έχει σημειωθεί με σκοπό την ευκολότερη παρατήρησή τους.

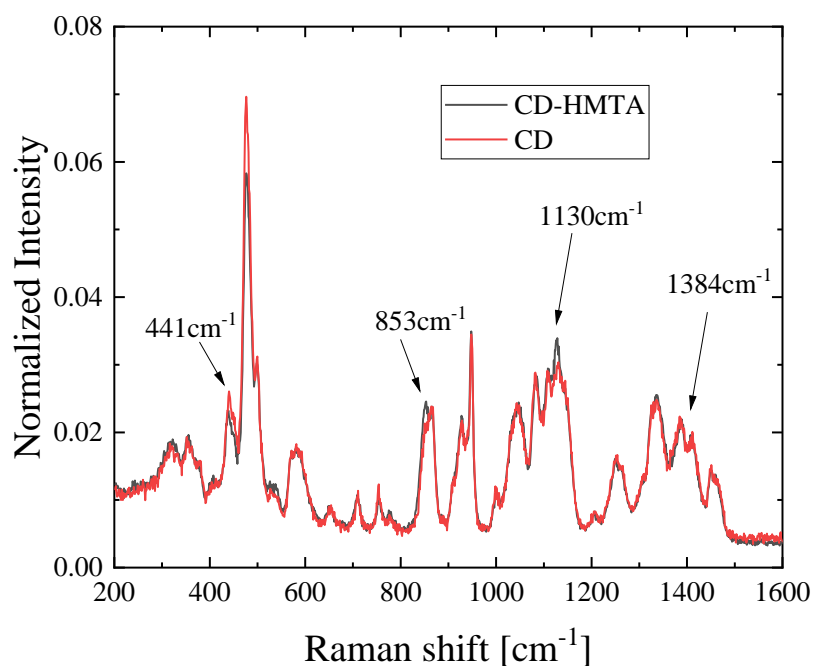
Με παρόμοιο τρόπο, πραγματοποιήθηκε και η ανάλυση των δεδομένων για τα φάσματα *Raman*. Λήφθηκαν τρία φάσματα, δύο των καθαρών ενώσεων ( $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης, *HMTA*) και του συμπλόκου τους (*CD-HMTA*). Επίσης, παρατηρήθηκαν μικρές μεταβολές μεταξύ των φασμάτων της  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης και του συμπλόκου της, τα οποία φαίνονται στο παρακάτω γράφημα. Παρατίθενται τα φάσματα των τριών ενώσεων, με σκοπό την κατανόηση των διαφορών μεταξύ των φασμάτων, αλλά κυρίως της διαφοράς μεταξύ του φάσματος της καθαρής *HMTA* και του συμπλόκου της με τη  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνη.



**Γράφημα 9.40.** Τα φάσματα Raman για τις καθαρές ενώσεις της  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης, της *HMTA* και του συμπλόκου τους.

Οι μεταβολές που παρατηρούνται στη συγκεκριμένη περίπτωση αφορούν συλλογικές δονήσεις του μορίου της  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης που παρεμποδίζονται από την ενθυλάκωση της *HMTA*. Οι διαφορές αυτές είναι 2-3  $\text{cm}^{-1}$  στην πλειοψηφία τους. Βέβαια, υπάρχουν και μετατοπίσεις, οι οποίες είναι πιο έντονες, όπως αυτή στους 853  $\text{cm}^{-1}$ , η οποία είναι αποτέλεσμα δόνησης της υδροξυλομάδας της  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης που σχηματίζει δεσμό υδρογόνου με την *HMTA*. Συγκεκριμένα, αυτή η δόνηση δεν υπήρχε στο φάσμα της καθαρής  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης, αλλά εμφανιζόταν σαν ώμος της κορυφής των 867  $\text{cm}^{-1}$ . Οι μετατοπίσεις είναι λιγότερες σε σχέση με αυτές που εμφανίζονταν στα αποτελέσματα των αμινοξέων και της φαινολοφθαλείνης. Η συμπεριφορά αυτή είναι αποτέλεσμα του συνόλου των αλληλεπιδράσεων που εμφανίζονται μεταξύ των δύο μορίων και του μεγέθους του προσδέτη. Η εμφάνιση μετατοπίσεων όμως είναι υπαρκτή, και η εμφάνιση κορυφής δεν μπορεί να έχει διαφορετική αιτία εκτός της αλληλεπίδρασης των δύο μορίων, δηλαδή τον εγκλεισμό της *HMTA* στη  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνη.





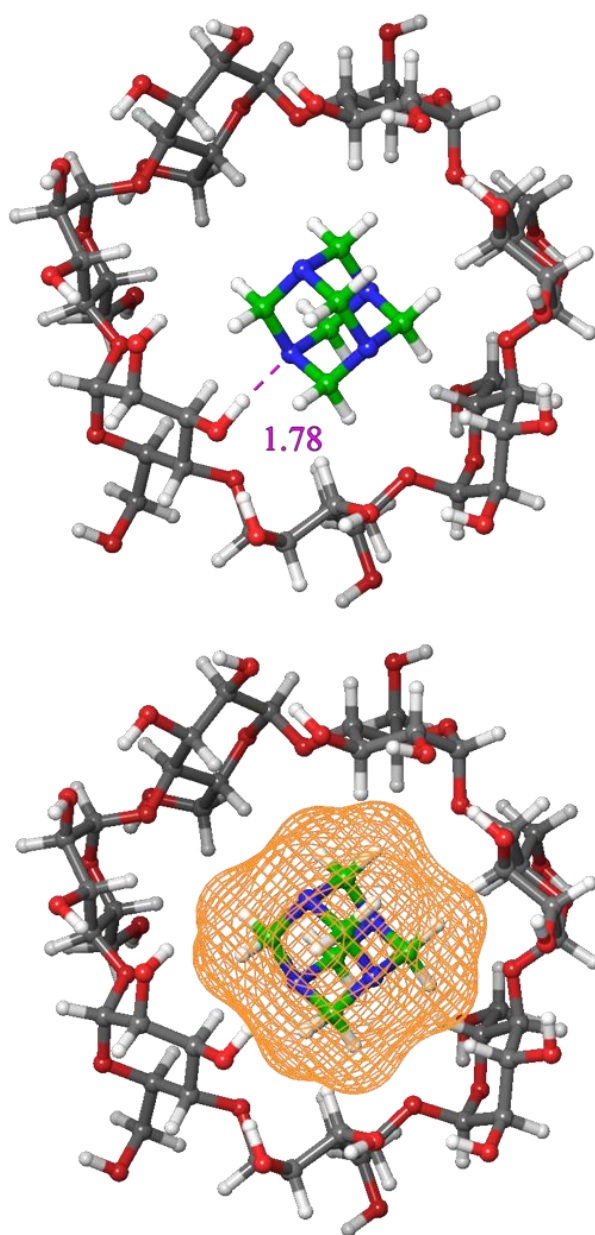
**Γράφημα 9.41.** Σύγκριση των φασμάτων IR της καθαρής β-κυκλοδεξτρίνης και του συμπλόκου της με την HMTA.

#### 9.4.4 Αποτελέσματα Μοριακής Πρόσδεσης και Κβαντομηχανικών Υπολογισμών

Ταυτόχρονα με την πειραματική μελέτη των συμπλόκων, πραγματοποιήθηκαν και δύο τύποι υπολογισμών. Ο πρώτος υπολογισμός, ήταν η μοριακή πρόσδεση και ο δεύτερος, οι κβαντομηχανικοί υπολογισμοί. Για τον πρώτο υπολογισμό χρησιμοποιήθηκε το *AutoDock 4.2*, ενώ για το δεύτερο υπολογισμό το *Gaussian 09 W Revision D.01 package of programs*. Μέσω αυτών των προγραμμάτων, βρέθηκε η θεωρητική δομή του συμπλόκου εγκλεισμού, ενώ υπολογίστηκαν τα θεωρητικά φάσματα IR και Raman. Τέλος, υπολογίστηκε και ο θεωρητικό όγκος όλων των μορίων με σκοπό την εύρεση της μεταβολής του όγκου κατά την αντίδραση της συμπλοκοποίησης και τη σύγκρισης της με την αντιστοιχεί πειραματική τιμή. Η τιμή του βρέθηκε ίση με  $9.11 \cdot 10^{-5} \text{ m}^3$ , τιμή αρκετά κοντά στα πειραματικά δεδομένα αν αναλογιστεί κανείς ότι ο υπολογισμός των εγκλωβισμένων νερών δεν λήφθηκε υπόψη.

Μέσω της χρήσης του *AutoDock 4.2*, υπολογίστηκε η ελεύθερη ενέργεια πρόσδεσης του συμπλόκου της β-κυκλοδεξτρίνης με την HMTA, η τιμή αυτής είναι ίση

με  $-4.54$  kcal/mol. Η μοριακή πρόσδεση έδειξε ότι σχηματίζεται σύμπλοκο εγκλεισμού με σχετικά υψηλή τιμή ελεύθερης ενέργειας πρόσδεσης, Επίσης, έδειξε και το σχηματισμό ενός δεσμού υδρογόνου μεταξύ των δύο μορίων. Η δομή του συμπλόκου στη συνέχεια βελτιστοποιήθηκε μέσω κβαντομηχανικών υπολογισμών και υπολογίστηκαν τα θεωρητικά φάσματα *IR* και *Raman*. Παρακάτω, εμφανίζεται η δομή του συμπλόκου, όπου με μωβ χρώμα σημειώνεται η απόσταση του δεσμού υδρογόνου. Επίσης, υπολογίστηκε και η επιφάνεια του συμπλόκου με σκοπό την καλύτερη κατανόηση της θέσης πρόσδεσης της *HMTA* στη  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνη.

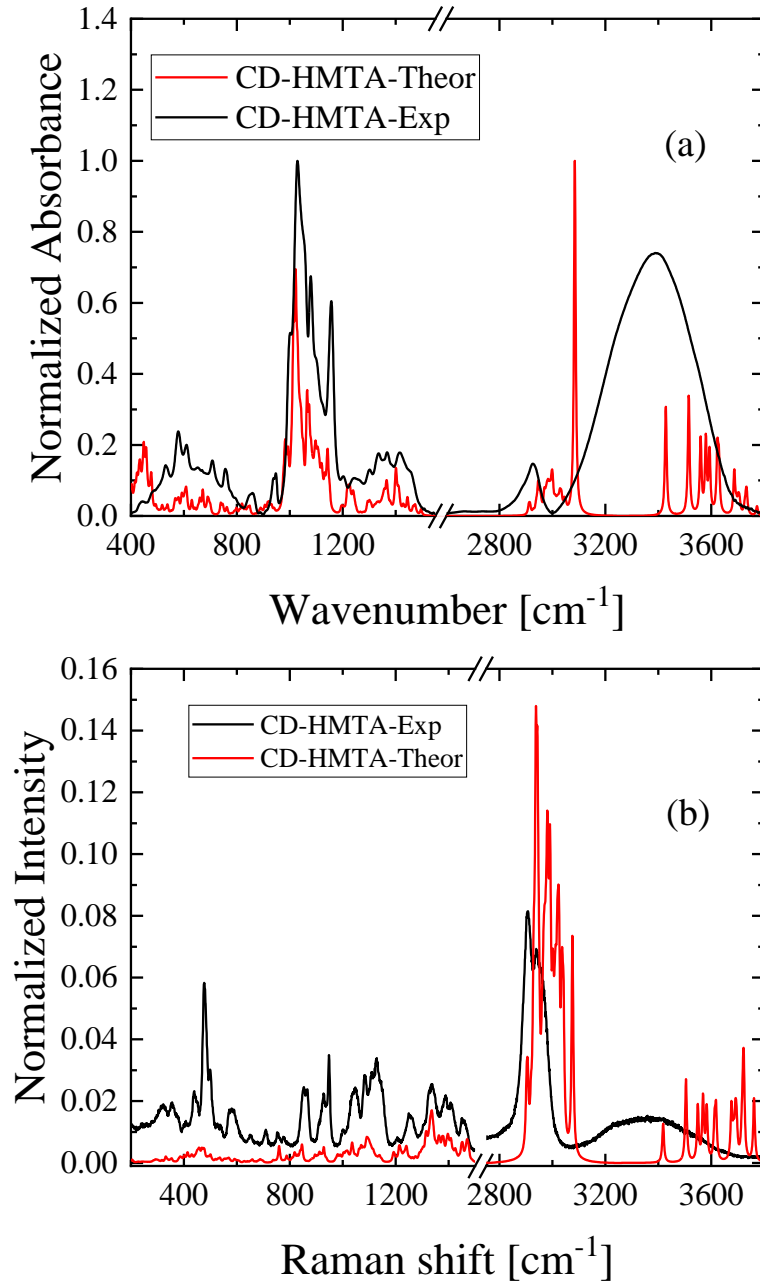


**Εικόνα 9.7.** Η δομή του συμπλόκου *CD-HMTA* που βρέθηκε μέσω του *AutoDock*. Η απόσταση του δεσμού υδρογόνου ( $\text{\AA}$ ) που σχηματίζεται μεταξύ των δύο μορίων εμφανίζεται με μωβ χρώμα.

#### 9.4.5 Σύγκριση Πειραματικών και Θεωρητικών Αποτελεσμάτων

Τα θεωρητικά αποτελέσματα συγκρίθηκαν με τα πειραματικά με σκοπό τη βαθύτερη μελέτη του συστήματος. Πραγματοποιήθηκαν *DFT* υπολογισμοί και βρέθηκαν τα φάσματα *IR* και *Raman* του συμπλόκου, τα οποία συγκρίθηκαν με τα αντίστοιχα πειραματικά. Η βάση που χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό είναι η *B3LYP/6-311G*.

Τα θεωρητικά φάσματα εμφανίζουν μεγάλη ομοιότητα με τα αντίστοιχα πειραματικά. Βέβαια, υπάρχουν και διαφορές, το οποίο είναι λογικό, καθώς ο υπολογισμός έγινε στο κενό. Αυτό σημαίνει ότι τα φάσματα μοιάζουν περισσότερο με τα πειραματικά φάσματα σε αέρια φάση και όχι σε διαλύτη νερό. Η ανάλυση και η σύγκριση των φασμάτων επιβεβαίωσε τα πειραματικά δεδομένα, καθώς οι μεταβολές των κορυφών εμφανίζονται και στα θεωρητικά φάσματα. Αναλυτικότερα, ο δεσμός υδρογόνου που σχηματίζεται μεταξύ της *CD* και *HMTA* και φαίνεται ότι επηρεάζει τη δόνηση μίας εκ των πολλών υδροξυλομάδων που έχει η  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνη, εμφανίζεται στα θεωρητικά φάσματα *IR* και *Raman*. Γενικά, μέσω αυτών των υπολογισμών κατέστη δυνατή και η ευκολότερη ταυτοποίηση των κορυφών που εμφανίζουν μεγάλη σημασία στα πειραματικά δεδομένα. Εκτός των φασματικών υπολογισμών, η μοριακή πρόσδεση έδειξε ότι η συμπλοκοποίηση είναι πιθανή, γεγονός που ήταν γνωστό από τη βιβλιογραφία, αλλά επιβεβαιώθηκε και θεωρητικά [35]. Η σχετικά μεγάλη τιμή της ελεύθερης ενέργειας πρόσδεσης δείχνει επίσης, ότι το σχηματιζόμενο σύμπλοκο είναι ιδιαίτερα σταθερό σε σχέση με άλλα σύμπλοκα που μπορούν να σχηματιστούν, ιδιαίτερα αυτά των αλάτων.



**Γράφημα 9.42.** Σύγκριση θεωρητικών και πειραματικών φασμάτων IR (a) και Raman (b) του συμπλόκου CD-HMTA.

## 9.5 Μελέτη του Συστήματος Λαυρυλοθειικού Νατρίου/Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος

### 9.5.1 Αποτελέσματα Φασματοσκοπίας Αποκατάστασης Υπερήχων

Η αυτο-συσσωμάτωση διαφόρων τύπων επιφανειοδραστικών μορίων που οδηγεί στο σχηματισμό μικκυλίων αποτελεί ένα γνωστό φαινόμενο εδώ και δεκαετίες [45]. Μια ποικιλία των ιδιοτήτων του διαλύματος, συμπεριλαμβανόμενης της επιφανειακής τάσης, της ωσμωτικής πίεσης και της ηλεκτρικής αγωγιμότητας, εμφανίζουν μια απότομη αλλαγή σε μια συγκεκριμένη συγκέντρωση, γνωστή ως κρίσιμη μικκυλιακή συγκέντρωση (cmc). Ξεπερνώντας αυτή τη συγκέντρωση, αρχίζει να εμφανίζεται συσσωμάτωση του επιφανειοδραστικού [46, 47]. Σε ένα διάλυμα, τα μόρια του επιφανειοδραστικού διαχέονται ως μονομερή σε υδατική φάση, σχηματίζοντας μικκύλια/συσσωματώματα. Οι μονομερείς μονάδες και τα σχηματισμένα μικκύλια συμμετέχουν σε μια δυναμική ισορροπία και οι συγκεντρώσεις τους αλλάζουν με τη θερμοκρασία, την πίεση και τη συγκέντρωση του επιφανειοδραστικού. Η προσθήκη άλλων ενώσεων, όπως αλάτων και/ή συν-επιφανειοδραστικών, μπορεί επίσης να επηρεάσει σημαντικά την ισορροπία μονομερούς-μικκυλίου [48]. Η μικκυλίωση (*micellization*) είναι κυρίως μια εντροπικά καθοδηγούμενη διαδικασία [49, 50].

Με την αποδιαλυτοποίηση (*dissolution*) του επιφανειοδραστικού σε ένα υδατικό περιβάλλον, η δομή του νερού, κυριαρχημένη από δεσμούς υδρογόνου, αναταράσσεται λόγω της παρουσίας υδρόφοβων ομάδων, οδηγώντας έτσι σε αύξηση της ελεύθερης ενέργειας πρόσδεσης. Τα επιφανειοδραστικά μόρια τείνουν να συγκεντρώνονται στην επιφάνεια για να αντισταθμίσουν την αύξηση αυτή, οδηγώντας τις υδρόφοβες ομάδες τους μακριά από το νερό. Η ελαχιστοποίηση της ελεύθερης ενέργειας πρόσδεσης του συστήματος ακολουθείται από τη μείωση της παραμόρφωσης της δομής του νερού, και οδηγεί στην ομαδοποίηση των επιφανειοδραστικών μορίων, τα γνωστά μικκύλια. Κατά τη συσσωμάτωση, οι υδρόφοβες ομάδες καθοδηγούνται προς το εσωτερικό του συμπλέγματος, ενώ οι υδρόφιλες ομάδες κινούνται σε αντίθετη κατεύθυνση, δηλαδή την πλευρά του νερού. Η δυναμική αυτή διαδικασία προάγει τον εγκλεισμό των επιφανειοδραστικών μορίων σε μικκύλια χαμηλώνοντας τους βαθμούς ελευθερίας τους. Τα μόρια αυτά υπόκεινται, επίσης, σε ηλεκτροστατικές απωστικές δυνάμεις, οι οποίες προκύπτουν από την παρουσία παρομοίως φορτισμένων

επιφανειοδραστικών μορίων και αντιτίθενται στο μηχανισμό μικκυλίωσης αυξάνοντας την ελεύθερη ενέργεια πρόσδεσης του συστήματος. Από την άλλη, οι υδρόφοβες και *van der Waals* αλληλεπιδράσεις ευνοούν τη συσσωμάτωση. Έτσι, ο επιτυχής σχηματισμός των μικκυλίων ελέγχεται από την ισορροπία ανάμεσα σε ευνοϊκούς και αντιτιθέμενους παράγοντες. Η σύζευξη του επιφανειοδραστικού μέσω υδρόφοβων δεσμών επιτυγχάνεται από την κυριαρχία των υδρόφοβων και *van der Waals* αλληλεπιδράσεων επί της κινητικής ενέργειας των μορίων και των ηλεκτροστατικών απωστικών δυνάμεων [49, 50]. Οι αλληλεπιδράσεις ανάμεσα σε ένα επιφανειοδραστικό και ένα πολυμερές ή φάρμακο αποτελούν ένα σύγχρονο πεδίο έρευνας λόγω των πολλαπλών εφαρμογών στην τεχνολογία και φαρμακευτική. Διάφορες πειραματικές μελέτες έχουν διεξαχθεί με σκοπό την εξέλιξη των θερμοδυναμικών και φασματοσκοπικών ιδιοτήτων της διαδικασίας της μικκυλίωσης [51-56].

Στη μελέτη αυτή διεξήχθησαν μετρήσεις ακουστικής απορρόφησης, σε ένα πλατύ εύρος συχνοτήτων, στο σύστημα *acetylsalicylic acid (aspirin) – sodium dodecyl sulfate (SDS) – water*. Το συγκεκριμένο μικκύλιο επιλέχθηκε προς μελέτη, καθώς το προαναφερθέν σύστημα αποτελεί ένα πολλά υποσχόμενο υλικό για την παρασκευή αναλγητικής γέλης. Η δομή του *sodium lauryl sulfate (SDS)* μιμείται υπολείμματα φωσφολιπιδίων που εντοπίζονται στις μεμβράνες, διευκολύνοντας την εισχώρηση του στο κυτταρόπλασμα [57]. Ως αποτέλεσμα, τα μικκύλια του μπορούν να διασπαστούν εντός της κυτταρικής μεμβράνης, απελευθερώνοντας τα στοιχεία τους [58]. Όσον αφορά στις τοξικολογικές επιδράσεις της *SDS*, έχει κριθεί πως αποικοδομείται εύκολα και δεν αποτελεί ρίσκο για την ανθρώπινη υγεία σύμφωνα με το *United Nations Environment Program (UNEP)* [58]. Βρίσκει εκτενής χρήση ως επιφανειοδραστικό σε καθαριστικά αντικείμενα, καλλυντικά, και προϊόντα προσωπικής φροντίδας, τυπικά σε συγκεντρώσεις που κυμαίνονται από 0.01% έως 50% [59]. Τα ακουστικά δεδομένα ερμηνεύτηκαν στο πλαίσιο ενός φαινομενολογικού μοντέλου που δικαιολογεί την παρούσα διαδικασία μικκυλίωσης εξετάζοντας μία μοναδική διαδικασία χαλάρωσης και την εξάρτηση διαφόρων κινητικών παραμέτρων από τη συγκέντρωση του επιφανειοδραστικού. Παρέχονται πληροφορίες που αφορούν στην κινητική της μικκυλίωσης, τα ισοζύγια μονομερών-μικκυλίου, και το ενδο-μικκυλιακό ελεύθερο μήκος.

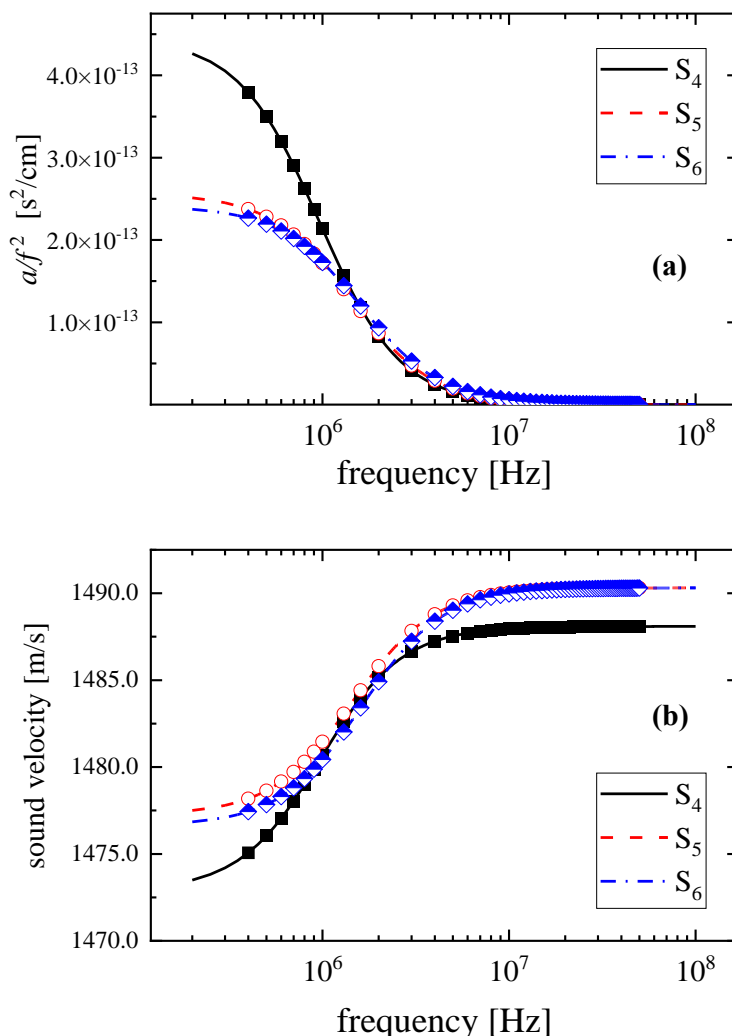
Οι αλκοόλες χρησιμοποιούνται ευρέως ως πρόσθετα σε μικκυλιακά διαλύματα με σκοπό το σχηματισμό διαφόρων διαλυτοποιημένων συστημάτων, σε ένα μεγάλο εύρος τεχνολογικών εφαρμογών [60]. Η προσθήκη αλκοολών σε διαλύματα SDS προκαλεί μείωση στην  $cmc$ , ενώ φαίνεται πως η μεθανόλη και η αιθανόλη δρουν με παρόμοιο τρόπο [61, 62]. Συνεπώς, δεν επαναλήφθηκαν μετρήσεις της SDS διαλυμένης σε μικτό διαλύτη νερού-μεθανόλης. Θερμοδυναμικά, φαίνεται πως το μικκύλιο σταθεροποιείται σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις αλκοόλης, ενώ αποσταθεροποιείται σε υψηλότερες, όπως υποδεικνύεται από την αλλαγή στην  $cmc$ . Επιπροσθέτως, φαίνεται πως η εισχώρηση των αλκοολών στα μικκύλια μπορεί να αυξήσει τη διάσπαση των αντίθετων ιόντων τους.

Για το σχηματισμό μικκυλίου, σύμφωνα με τη θεωρία, αναμένεται η παρατήρηση τριών διαδικασιών χαλάρωσης, και συγκεκριμένα μίας βραδείας και δύο ταχέων [63]. Η βραδεία χαλάρωση, με χρόνο χαλάρωσης  $t_0$  στην περιοχή των *millisecond*, σχετίζεται με την αποδιαλυτοποίηση της διαμόρφωσης του μικκυλίου (μικκυλιακή κατάρρευση). Στην κατάσταση ισορροπίας, ο ρυθμός με τον οποίο σχηματίζεται το μικκύλιο είναι ίσος με αυτόν της διάσπασης του στα μονομερή του επιφανειοδραστικού. Η πρώτη ταχεία χαλάρωση, με χαρακτηριστικό χρόνο  $t_1$  στην περιοχή των *microsecond*, σχετίζεται με την ανταλλαγή μονομερών ανάμεσα στα μικκύλια και το περιβάλλον διάλυμα (μαζική φάση). Η δεύτερη ταχεία διαδικασία χαλάρωσης, με χαρακτηριστικό χρόνο χαλάρωσης  $t_2$  στην περιοχή των *nanosecond*, αποδίδεται στην πρόσδεση του αντίθετου ιόντος στην επιφάνεια του μικκυλίου [63]. Ως προς τη συχνότητα, η βραδεία και οι δύο ταχείες διαδικασίες χαλάρωσης αναμένονται στις *kHz*, *MHz* και *GHz* περιοχές, αντίστοιχα.

Το φάσμα ακουστικής απορρόφησης του συστήματος ASA-SDS-νερού παρουσιάζεται στο *Γράφημα 9.43(a)*. Τα παρατηρούμενα ακουστικά φάσματα αντιστοιχούν σε διαλύματα με συγκέντρωση υψηλότερη της  $cmc$ , με σκοπό την εξέταση του σχηματισμού του μεικτού μικκυλίου. Μια προσεκτική εξέταση των αποτελεσμάτων που φαίνονται στο γράφημα φανερώνει ότι τα φάσματα επηρεάζονται από τη μεταβολή της συγκέντρωσης του επιφανειοδραστικού, όπως αναμένεται. Για τον ποσοτικό προσδιορισμό των αλλαγών στα ακουστικά φάσματα, επαγόμενων από το σχηματισμό του μικκυλίου, αναλύθηκε η σταθερά απορρόφησης του ήχου  $\alpha$ , στη μορφή  $\alpha/f^2$ , σύμφωνα με την εξίσωση τύπου *Debye* [64, 65] και εξήχθησαν η συχνότητα

χαλάρωσης  $f_r$  και το πλάτος της  $A$ . Για όλες τις συγκεντρώσεις, η αναλογία  $a/f^2$  βρέθηκε

εξαρτώμενη της συχνότητας και ισχύει  $\frac{d(\frac{a}{f^2})}{df} < 0$ .



**Γράφημα 9.43.** (a) Ακουστικά φάσματα του συστήματος ASA-SDS-νερού στη μορφή ως  $a/f^2$  vs  $\log f$  στους 20 °C, κάτω από ισοβαρείς συνθήκες, για διαλύματα με συγκέντρωση μεγαλύτερη της *cmc*. (b) Καμπύλες διασποράς της ταχύτητας του υπερήχου για τα ίδια διαλύματα και τις ίδιες συνθήκες. Οι διακεκομμένες γραμμές αντιστοιχούν στις καμπύλες προσαρμογής.

Από το Γράφημα 9.43(b), φαίνεται πως η ταχύτητα υπερήχου που μετρήθηκε για τα ίδια διαλύματα παρουσιάζει επίσης μεταβολή με τη συχνότητα. Η εξάρτηση της ταχύτητας του ήχου από τη συχνότητα μπορεί να εκτιμηθεί μέσω των δεδομένων της υπερηχητικής απορρόφησης σύμφωνα με την εξίσωση [66]:



$$u^2 = u_0^2 - \frac{u_\infty^2 - u_0^2}{1 + \left(\frac{f}{f''}\right)^2} \quad (9.31)$$

Η χαρακτηριστική συχνότητα  $f''$  της διασποράς της ταχύτητας του υπερήχου σχετίζεται με τη συχνότητα χαλάρωσης  $f_r$  μέσω της εξίσωσης [66]:

$$f'' = \left(\frac{u_\infty}{u_0}\right)^2 f_r \quad (9.32)$$

Αναλύοντας τη σταθερά απορρόφησης υπερήχου και τις καμπύλες διάχυσης της ταχύτητας, είναι προφανές ότι μια μοναδική διαδικασία χαλάρωσης παρατηρείται. Αυτή αποδίδεται στην ανταλλαγή μονομερών ανάμεσα στα μικκύλια και το διάλυμα, που αναμένεται να εμφανιστεί στην περιοχή των *microsecond* ή σε συχνότητες χαμηλών *MHz*.

Ο σχηματισμός μικκυλίου αποτελεί μια διαδικασία διμοριακής συσχέτισης, πολλαπλών ισορροπιών-σταδίων, και μπορεί να καθοριστεί σύμφωνα με την ακόλουθη αλληλουχία:



....



με το  $A_1$  να αντιπροσωπεύει το μονομερές του επιφανειοδραστικού, ενώ τα είδη  $A_n$  υποδεικνύουν τα μικκυλιακά συσσωματώματα, το καθένα να αντιστοιχεί σε αριθμό συσσωμάτωσης  $n$ . Είναι μια διαδικασία πολλαπλών ισορροπιών, που σημαίνει ότι κάθε συσσωμάτωμα βρίσκεται σε δυναμική ισορροπία με μονομερές του επιφανειοδραστικού, ενώ μόνο τα μονομερή του επιφανειοδραστικού και τα «κατάλληλα» μικκύλια είναι παρόντα στο διάλυμα σε σημαντικές ποσότητες.

Στην παραπάνω μικκυλιακή συσχέτιση με τη σταδιακή ενσωμάτωση του μονομερούς, έγιναν δύο βασικές υποθέσεις. Η πρώτη υπόθεση είναι πως το ελεύθερο μονομερές θεωρείται πλήρως διαχωρισμένο, και τα μικκύλια που σχηματίστηκαν ακολουθούν κατανομή *Gauss* γύρω από το μέσο αριθμό συσσωμάτωσης. Η δεύτερη υπόθεση είναι πως η διαδικασία σύνδεσης-αποσύνδεσης είναι σταδιακή και μόνο ένα επιφανειοδραστικό μονομερές εισέρχεται ή αποχωρεί από το μικκύλιο κάθε φορά. Αυτό σημαίνει πως η ισορροπία (9.33) έως (9.36n) μπορούν να γραφούν μιάμεση ισορροπία με τη μορφή:

$$A_1 + A_n \Leftrightarrow A_{n+1} \quad (9.37)$$

όπου  $n = 2, 3, 4, \dots$ . Τα μικκυλιακά συσσωματώματα  $A_n$  και  $A_{n+1}$  δεν μπορούν να διακριθούν μεταξύ τους παρά το γεγονός ότι διαφέρουν κατά ένα μονομερές. Στο Γράφημα 9.43 παρατηρείται πως η συχνότητα χαλάρωσης μετατοπίζεται προς το μπλε (υψηλότερες συχνότητες) με την αύξηση της συγκέντρωσης του επιφανειοδραστικού, το οποίο είναι σύμφωνο με τη μικκυλιακή διαδικασία που παρουσιάζεται στην εξίσωση (9.36).

Επιπλέον, η ταχεία χαλάρωση μπορεί εύκολα να θεωρηθεί ως η συνολική χημική ισορροπία ανάμεσα στα μονομερή του επιφανειοδραστικού και τα μικκυλιακά συσσωματώματα. Από την άλλη, η βραδεία χαλάρωση είναι πιο σύνθετη. Πιθανώς προκύπτει από το σημείο που μικρότερα ενδιάμεσα μικκυλιακά συσσωματώματα, όπως ολιγομερή και άλλα προ-μικκυλιακά συσσωματώματα, είναι ασταθή θερμοδυναμικά και η συγκέντρωσή τους είναι σημαντικά χαμηλή. Συνεπώς, ο βραδύς χρόνος χαλάρωσης μπορεί να θεωρηθεί ως ένα μέτρο της ευκολίας με την οποία ένα μικκύλιο μπορεί να σχηματιστεί και του πληθυσμού [67]. Η φασματοσκοπία ακουστικής απορρόφησης δεν είναι ικανή να εξάγει πληροφορίες για το μέγεθος των παραγόμενων μικκυλίων. Άλλες ακουστικές τεχνικές χρονικής απόκρισης, όπως η Ακουστικά Επαγόμενη Διπλοθλαστικότητα, μπορούν να εξάγουν τέτοιου είδους πληροφορίες [55].

Ωστόσο, η κινητική της μικκυλίωσης μπορεί να δώσει πληροφορία για το μέγεθος τους, και πιο συγκεκριμένα για την πολύ-διασπορά τους. Ο ταχύς χρόνος χαλάρωσης  $\tau_l$  σχετίζεται με τη συγκέντρωση επιφανειοδραστικού σύμφωνα με την παρακάτω εξίσωση [63]:

$$\frac{1}{\tau_1} = 2\pi f_r = \frac{k_-}{\sigma^2} + \frac{k_-}{n} \left( \frac{C}{cmc} - 1 \right) \quad (9.38)$$

όπου  $k_-$  η σταθερά της ταχύτητας της αντίδρασης προς τα αριστερά,  $\sigma^2$  ο παράγοντας που δηλώνει την κατανομή του μικκυλίου ή την πολύ-διασπορά του. Ο παράγοντας αυτός είναι μια μη-στοιχειομετρική παράμετρος. Η αντίστοιχη σταθερά ταχύτητας της αντίδρασης προς τα δεξιά είναι η  $k_+$  και σχεδόν ελέγχεται από τη διάχυση με αμελητέα εξάρτηση από τη θερμοκρασία [68]. Επιπροσθέτως, η αναλογία ανάμεσα στις δύο σταθερές της ταχύτητας σχετίζεται με την κρίσιμη μικκυλιακή συγκέντρωση σύμφωνα με τη σχέση [68]:

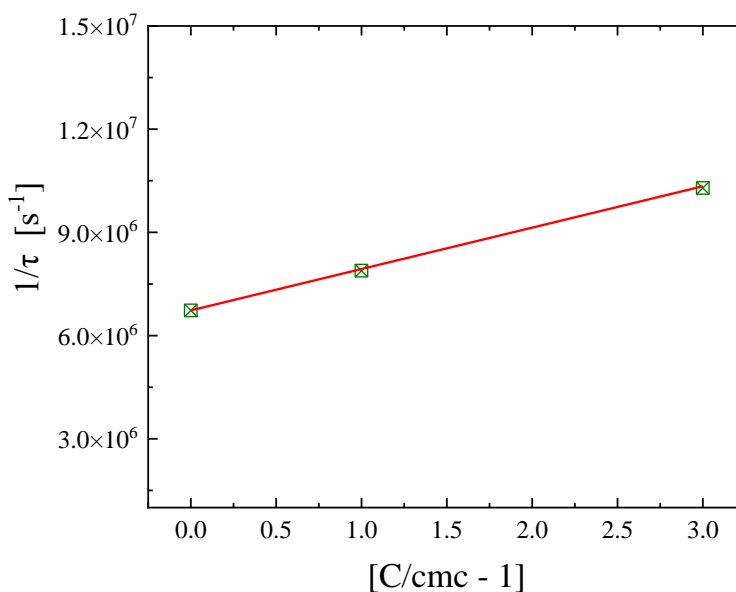
$$\frac{k_-}{k_+} \approx cmc \quad (9.39)$$

Η εξίσωση (9.38) προβλέπει μια γραμμική εξάρτηση του αντίστροφου χρόνου χαλάρωσης  $1/\tau_1$  από την ανηγμένη κρίσιμη συγκέντρωση, που εκφράζεται ως  $\left( \frac{C}{cmc} - 1 \right)$ . Ο αριθμός συσσωμάτωσης, η σταθερά της ταχύτητας προς τα αριστερά και η μικκυλιακή κατανομή συνδέονται με την κλίση και το σημείο τομής του γραφήματος, και μπορούν να καθοριστούν ανάλογα από τα πειραματικά δεδομένα μέσω των εξισώσεων:

$$slope = \frac{k_-}{n} \quad (9.40)$$

$$intercept = \frac{k_-}{\sigma^2} \quad (9.41)$$

Το Γράφημα 9.44 απεικονίζει την εξάρτηση του ανάστροφου χρόνου χαλάρωσης από την ανηγμένη συγκέντρωση στην περιοχή συγκεντρώσεων όπου η μικκυλίωση λαμβάνει χώρα. Είναι φανερό πως υπάρχει μια καθαρά γραμμική εξάρτηση ανάμεσα στα δύο μεγέθη. Για  $cmc = 0.0016 \text{ M}$  και  $n = 16$ , οι προς τα αριστερά και δεξιά σταθερές της ταχύτητας βρέθηκαν ίσες με  $k_- = 1.92 \times 10^7 \text{ s}^{-1}$  και  $k_+ = 1.2 \times 10^{10} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ , αντίστοιχα. Η μικκυλιακή πολύ-διασπορά, η οποία είναι το ημι-εύρος της καμπύλης κατανομής *Gauss* του μικκυλιακού πληθυσμού, υπολογίστηκε ίση με  $\sigma = 1.69$ .



**Γράφημα 9.44.** Ανάστροφος ταχύς χρόνος χαλάρωσης συναρτήσει της ανηγμένης συγκέντρωσης στους 20 °C, σε ισοβαρείς συνθήκες. Για έναν συγκεκριμένο αριθμό συσσωμάτωσης, η σταθερά ταχύτητας της αντίδρασης προς τα αριστερά και η κατανομή του μικκυλίου μπορούν να υπολογιστούν από την κλίση και το σημείο τομής του διαγράμματος.

Είναι ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι ο ταχύς χρόνος χαλάρωσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να παράξει πληροφορίες σχετικά με το χρόνο παραμονής ενός επιφανειοδραστικού μορίου σε ένα μικκύλιο, το οποίο είναι μια σημαντική παράμετρος του διαλύματος μικκυλίου [69-71].

$$residence\ time = \frac{n}{k_-} \quad (9.42)$$

Η τιμή που λήφθηκε για το χρόνο παραμονής του μορίου επιφανειοδραστικής ουσίας στο μεικτό μικκύλιο SDS@ακετυλοσαλικυλικού οξέος βρέθηκε ίση με 0.8 μs. Υπάρχουν δύο διαδικασίες χαλάρωσης που εμπλέκονται στα μικκυλιακά διαλύματα. Η πρώτη, η οποία είναι η ταχύτερη, παρατηρείται στην τάξη των *microseconds* και σχετίζεται με τη γρήγορη ανταλλαγή μονομερών μεταξύ των μικκυλίων και της περιβάλλουσας υδατικής φάσης. Θεωρείται ως αποτέλεσμα των συγκρούσεων μεταξύ μονομερών του επιφανειοδραστικού και των μικκυλίων. Η δεύτερη χαλάρωση, η οποία είναι πιο αργή από την πρώτη, εμφανίζεται στην τάξη των *milliseconds* και αποδίδεται στη διαδικασία σχηματισμού και διάλυσης των μικκυλίων, παρέχοντας έτσι τη διάρκεια ζωής του μικκυλίου. Και οι δύο μηχανισμοί για ένα διάλυμα

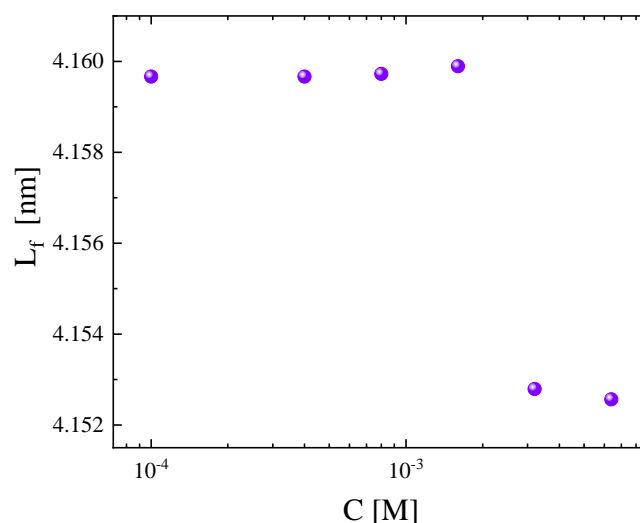
επιφανειοδραστικής ουσίας πάνω από τη *cmc* είναι δυναμικές ισορροπίες, το οποίο δεν σημαίνει ότι μετά από αυτόν το χρόνο ( $0.8 \mu s$ ) το μικκύλιο σπάει και το διάλυμα κυριαρχείται μόνο από μονομερή.

Όσον αφορά στη σταθερότητα των μικκυλίων, αλκοόλες βραχείας αλυσίδας με ένα έως τέσσερα άτομα άνθρακα σταθεροποιούν τα μικκύλια. Η σταθεροποιητική δύναμη της προστιθέμενης αλκοόλης ενισχύεται με την αύξηση του μήκους της αλκοολικής αλυσίδας από ένα έως τρία άτομα άνθρακα, ενώ πιάνει πλατώ για ένα μήκος αλυσίδας με τέσσερα άτομα άνθρακα. Επιπλέον, η σταθεροποιητική δύναμη της αλκοόλης ποικίλλει ανάλογα με τη συγκέντρωση του *SDS* στο διάλυμα και η επίδραση της αλκοόλης στα μικκύλια είναι πιο έντονη σε υψηλότερες συγκεντρώσεις *SDS*.

Με την αύξηση της συγκέντρωσης της επιφανειοδραστικής ουσίας, ο αριθμός των σχηματισμένων μικκυλίων αυξάνεται και αναμένεται η δια-μικκυλιακή απόσταση αναμένεται να μειωθεί. Η διαμοριακή, ή δια-μικκυλιακή στην περίπτωση μας, ελεύθερη απόσταση  $L_f$  σχετίζεται άμεσα με την ισεντροπική συμπίεστικότητα μέσω της εμπειρικής εξίσωσης [27]:

$$L_f = K\sqrt{\beta_s} \quad (9.43)$$

Η παράμετρος  $K$  είναι η λεγόμενη σταθερά του Jacobson και είναι μια σταθερά εξαρτώμενη από τη θερμοκρασία και την πίεση [41,42]. Η εκτιμώμενη δια-μικκυλιακή ελεύθερη απόσταση  $L_f$  συναρτήσε της συγκέντρωσης επιφανειοδραστικού, στους  $20^\circ C$  και πίεση περιβάλλοντος, φαίνεται στο *Γράφημα 9.45*. Η δια-μικκυλιακή ελεύθερη απόσταση αποτελεί μέτρο του διαστήματος μεταξύ των επιφανειών των μικκυλίων και επομένως, αντανακλά τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των μικκυλιακών συσσωματώσεων στο διάλυμα. Με βάση την εξίσωση (9.43), είναι σαφές ότι φυσικές ιδιότητες, όπως η ταχύτητα του υπερήχου και πυκνότητα του διαλύματος, παρέχουν σημαντικές πληροφορίες σχετικά με τη μικκυλιακή συσσωμάτωση.



**Γράφημα 9.45.** Δια-μικκυλιακή ελεύθερη απόσταση  $L_f$  συναρτήσει της συγκέντρωσης της επιφανειοδραστικής ουσίας στους  $20^\circ\text{C}$  και πίεση περιβάλλοντος.

Με αυξανόμενη συγκέντρωση επιφανειοδραστικού υπό ισοβαρείς και ισόθερμες συνθήκες, το ελεύθερο μήκος μεταξύ των μικκυλίων παρουσιάζει μια μάλλον ενδιαφέρουσα συμπεριφορά. Εμφανίζεται στο *Γράφημα 9.45* ως σχεδόν σταθερό για τις συγκεντρώσεις κάτω από την *cmc*, ενώ πάνω από αυτή τη συγκέντρωση μειώνεται ξαφνικά. Αυτή η συμπεριφορά είναι λογική καθώς κάτω από την *cmc* τα μόρια της επιφανειοδραστικής ουσίας έχουν τη μορφή μονομερών και οι αλληλεπιδράσεις είναι ασθενείς. Έτσι, η διαμοριακή απόσταση των μονομερών είναι σχεδόν η ίδια. Πάνω από την *cmc*, τα μικκύλια αρχίζουν να σχηματίζονται και γίνονται σταδιακά πιο άκαμπτα και σταθερά, όσο αυξάνεται η συγκέντρωση του επιφανειοδραστικού, λόγω της απόθησης *Coulomb* μεταξύ τους. Αυτές οι αλληλεπιδράσεις αυξάνουν ταυτόχρονα την πρόσδεση ιόντων νατρίου στην επιφάνεια των μικκυλίων.

Η απόσταση μεταξύ γειτονικών μονομερών επιφανειοδραστικής ουσίας κάτω της *cmc* και μεταξύ γειτονικών μικκυλίων μεταβάλλεται ανάλογα με τη συγκέντρωση, επηρεάζοντας τη διάδοση των κυμάτων υπερήχων και κατά συνέπεια την ταχύτητα του ήχου και την ισεντροπική συμπίεστικότητα (βλ. *Γραφ. 9.43*). Σε συγκεντρώσεις υψηλότερες της *cmc*, οι δια-μικκυλιακές αλληλεπιδράσεις είναι ισχυρότερες και η συνολική δομή γίνεται πιο άκαμπτη. Αυτό εξηγεί την παρόμοια εξάρτηση της

ισεντροπικής συμπιεστότητας και της ελεύθερης δια-μικκυλιακής απόστασης από τη συγκέντρωση της επιφανειοδραστικής ουσίας.

Στα πλαίσια του *Inter-micellar Coulombic Repulsion Model (ICRM)* [43], ο σχηματισμός σταθερών μικκυλίων περιγράφεται λαμβάνοντας υπόψη τις δυνάμεις κουλομβικής απόθησης μεταξύ των μικκυλίων. Η απόσταση μεταξύ των μικκυλίων στο διάλυμα επιφανειοδραστικής ουσίας μειώνεται καθώς αυξάνεται η συγκέντρωση του SDS λόγω του αυξημένου αριθμού των σχηματισμένων μικκυλίων. Η μέση απόσταση μεταξύ των μικκυλίων υπολογίστηκε ως εξής [72]:

$$L_{ICRM} = \left( \frac{V}{N_m} \right)^{1/3} \quad (9.44)$$

όπου  $V$  είναι ο όγκος του επιφανειοδραστικού διαλύματος και  $N_m$  ο αριθμός των σχηματισμένων μικκυλίων, ο οποίος δίνεται ως:

$$N_m = \frac{N_{Av}(C - cmc)}{n} \quad (9.45)$$

που ισχύει όταν  $C > cmc$ . Σε αυτή την εξίσωση, το  $N_{Av}$  υποδηλώνει τον αριθμό Avogadro. Η απόσταση μεταξύ των μικκυλίων που υπολογίστηκε ακολουθώντας αυτή τη διαδικασία, για συγκέντρωση επιφανειοδραστικής ουσίας ίση με  $C = 0.0064$  M, βρέθηκε να είναι 5.5 nm, η οποία είναι πολύ κοντά στην τιμή που παρουσιάζεται στο Γράφημα 9.45 για την ίδια συγκέντρωση.

Είναι λογικό ότι η πρόσδεση μεταξύ ιόντων νατρίου με την επιφάνεια των μικκυλίων αυξάνεται για να μειώσει τις ηλεκτροστατικές δυνάμεις απόθησης μεταξύ των μικκυλίων καθώς πλησιάζουν, με αποτέλεσμα την αύξηση της σταθερότητας των μικκυλίων. Το εσωτερικό των άκαμπτων μικκυλίων, που είναι σφιχτά στοιβαγμένα, παρουσιάζει πιο υδρόφοβη φύση σε σύγκριση με το εσωτερικό των χαλαρά στοιβαγμένων μικκυλίων. Συνδυάζοντας τις εξισώσεις (9.44) και (9.45), φαίνεται ότι η αύξηση της συγκέντρωσης της επιφανειοδραστικής ουσίας οδηγεί σε μείωση της απόστασης μεταξύ των μικκυλίων, γεγονός που έρχεται σε συμφωνία με τη συμπεριφορά που παρουσιάζεται στο Γράφημα 9.45, υψηλότερα της  $cmc$ .

Πρόσφατα δημοσιεύσαμε μια εργασία, όπου αναφέρουμε τα μορφολογικά χαρακτηριστικά του μεικτού μικκυλίου χρησιμοποιώντας μια ισχυρή πειραματική τεχνική, τη λεγόμενη τεχνική της Ακουστικά επαγόμενης διπλοθλαστικότητας [73]. Η

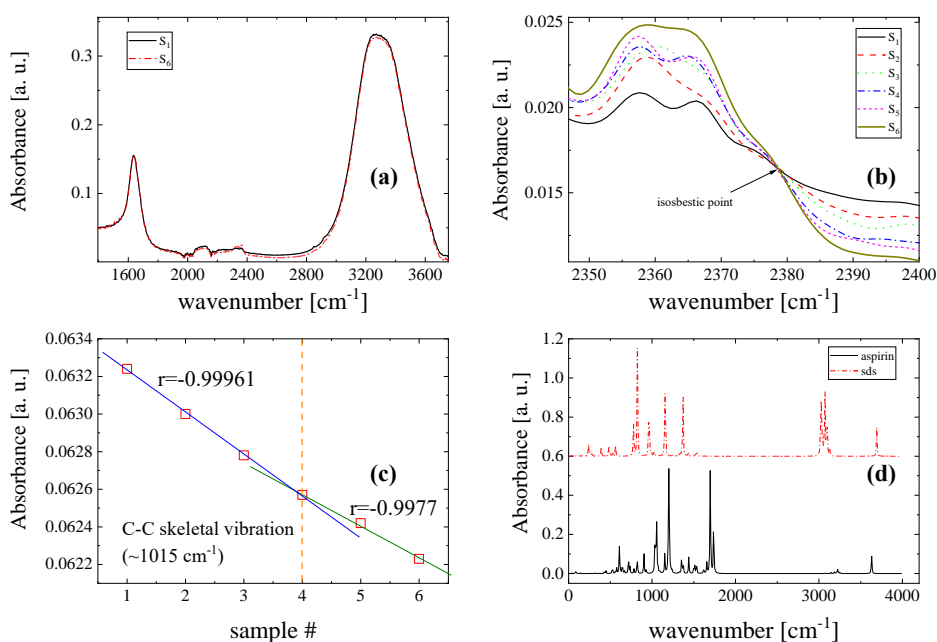
παρούσα εργασία επικεντρώνεται στην κινητική της μικκυλίωσης SDS-ακετυλοσαλικυλικού οξέος, μέσω φασματοσκοπίας χαλάρωσης υπερήχων. Εν συντομία, για το μικκύλιο SDS, υπολογίστηκε ο αντίστοιχος όγκος θεωρώντας το μικκύλιο ως σφαιρικό, με ακτίνα ίση με το μέγεθος της βελτιστοποιημένης μονοδιάστατης δομής του SDS. Ο όγκος του μικκυλίου SDS@ακετυλοσαλικυλικού οξέος υπολογίστηκε θεωρώντας το σύνθετο μικκύλιο ως ένα πεπλατυσμένο σφαιροειδές. Η κύρια και η δευτερεύουσα διάμετρος του ακετυλοσαλικυλικού οξέος, το οποίο επίσης θεωρήθηκε σφαιροειδές, υπολογίστηκαν σύμφωνα με τυπικές διαδικασίες βελτιστοποίησης της δομής σε κατάσταση κενού χωρίς αλληλεπιδράσεις με το περιβάλλον. Έτσι, η κύρια διάμετρος του μικκυλίου που λήφθηκε θεωρήθηκε ως το άθροισμα του διπλάσιου μεγέθους του SDS συν τον κύριο άξονα του ASA, ενώ η δευτερεύουσα διάμετρος υπολογίστηκε ως το άθροισμα δύο φορές του μεγέθους του SDS συν τον δευτερεύοντα άξονα της ASA. Οι θεωρητικά προβλεπόμενες και οι πειραματικές αλλαγές στον όγκο κατά τη δημιουργία του σύνθετου μικκυλίου βρέθηκαν σε συμφωνία. Παρατηρήθηκε μια σαφής αυξητική τάση ως συνάρτηση της συγκέντρωσης του SDS, αποκαλύπτοντας μια σαφή αλλαγή όγκου που σχετίζεται με την ενσωμάτωση του ακετυλοσαλικυλικού οξέος στο μικκύλιο SDS, επιβεβαιώνοντας τον προτεινόμενο μηχανισμό μικκυλίωσης.

### 9.5.2 Αποτελέσματα Φασματοσκοπίας Υπερύθρου

Για την επαλήθευση του σχηματισμού μεικτού μικκυλίου SDS@ακετυλοσαλικυλικού οξέος, μετρήθηκαν τα φάσματα απορρόφησης ATR όλων των διαλυμάτων. Στο Γράφημα 9.46 παρουσιάζονται κάποια αντιπροσωπευτικά φάσματα για την υψηλότερη και χαμηλότερη συγκέντρωση επιφανειοδραστικού που μελετήθηκαν. Με μια πρώτη ματιά, τα αποτελέσματα παρουσιάζουν ότι οι ισχυρές κορυφές απορρόφησης του διαλύτη (νερό) κοντά στους  $\sim 1699$  και  $\sim 2800\text{--}3700\text{ cm}^{-1}$  κυριαρχούν στο φάσμα. Οι επιπλέον κορυφές, που αποδίδονται στη μεθανόλη, το επιφανειοδραστικό και το ακετυλοσαλικυλικό οξύ, είναι αρκετά ασθενείς σε σύγκριση με τις ισχυρές του νερού. Ωστόσο, εξετάζοντας πιο προσεκτικά τα φάσματα απορρόφησης στην περιοχή συχνοτήτων  $2350\text{--}2400\text{ cm}^{-1}$ , παρατηρείται μια βαθμιαία αύξηση απορρόφησης, όσο αυξάνεται και η συγκέντρωση του επιφανειοδραστικού. Επιπλέον, μπορεί να παρατηρηθεί ξεκάθαρα ένα ισοσβεστικό σημείο, υπονοώντας την



παρουσία μίας δυναμικής ισορροπίας. Παρατηρούνται τουλάχιστον άλλες δύο κορυφές, στους  $\sim 2358$  και  $\sim 2366$   $\text{cm}^{-1}$ , οι οποίες δεν είναι παρούσες στα πειραματικά φάσματα του SDS και του ακετυλοσαλικυλικού οξέος που έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία [33,34]. Οι θεωρητικά προβλεπόμενες κορυφές υπερέθρου για τα μόρια SDS και του ακετυλοσαλικυλικού οξέος καταγράφονται στον Πίνακα 9.6 και τα φάσματα που αντιστοιχούν παρουσιάζονται στο Γράφημα 9.46(d). Μια σχηματική εκπροσώπηση της μοριακής δομής απεικονίζεται στην Εικόνα 9.7(a) και (b) αντίστοιχα, καθώς και οι πειραματικές κορυφές υπερέθρου που αναλογούν (Γράφημα 9.46). Έτσι, οι δύο κορυφές που παρατηρούνται στους  $\sim 2358$  και  $\sim 2366$   $\text{cm}^{-1}$  και αποδίδονται στο σχηματισμένο μικκύλιο, πιθανώς να αντιστοιχούν στη δόνηση τάσης του C=O των λειτουργικών ομάδων του ακετυλοσαλικυλικού οξέος, οι οποίες είναι μετατοπισμένες προς το μπλε, λόγω του ισχυρού περιορισμού του μορίου στον πυρήνα του μεικτού μικκυλίου, το οποίο απεικονίζεται στην Εικόνα 9.7(c). Η παρουσία του ισοσβεστικού σημείου είναι ενδεικτική της ισορροπίας μονομερών-μικκυλίου.



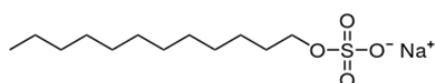
**Γράφημα 9.46.** (a) Φάσματα απορρόφησης ATR των διαλυμάτων που αντιστοιχούν στην υψηλότερη και χαμηλότερη συγκέντρωση επιφανειοδραστικού που μελετήθηκαν. Τα φάσματα κυριαρχούν οι δυνατές κορυφές που αποδίδονται στο διαλύτη. (b) Μεγέθυνση στο εύρος συχνοτήτων 2350–2400  $\text{cm}^{-1}$  των φασμάτων απορρόφησης ATR για όλες τις συγκεντρώσεις. Η παρουσία ενός ισοσβεστικού σημείου είναι ξεκάθαρη. (c) Απορρόφηση της C-C σκελετικής δόνησης για όλες τις συγκεντρώσεις. Οι γραμμές αντιστοιχούν σε γραμμική προσαρμογή με

Pearson's  $r$  ίσο με  $-0.99961$  και  $-0.9977$  αντίστοιχα. (d) Θεωρητικά φάσματα υπερόθρου του ακετυλοσαλικυλικού οξέος και του SDS.

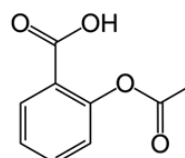
**Πίνακας 9.6.** Θεωρητικές και πειραματικές κορυφές απορρόφησης υπερόθρου σε  $cm^{-1}$  για τα μόρια SDS και ακετυλοσαλικυλικού οξέος. Οι πειραματικές συχνότητες εξάχθηκαν από τη βιβλ. [33] για το SDS και τη βιβλ. [34] για το ακετυλοσαλικυλικό οξύ.

SDS (solid/KBr)	SDS (2% aq. solution)	aspirin (solid/KBr)	SDS (vacuum)	aspirin (vacuum)
experimental			theoretical	
827	600	542	562	576
990	661	563	778	608
1080	970	704	823	640
1216	1060	754	967	672
1247	1205	799	1156	720
1467	1634	839	1372	736
2849	2854	884	1543	784
2916	2924	918	3028	824
2955	3235-3380	970	3073	904
3468		1011	3100	1032
		1038	3127	1056
		1092	3694	1152
		1186		1200
		1219		1352
		1256		1376
		1306		1440
		1369		1512
		1418		1536
		1483		1616

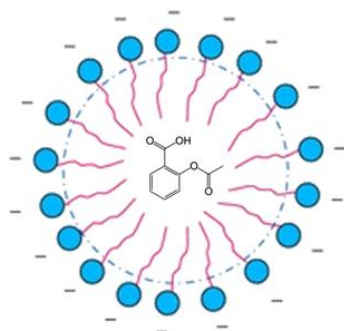
		1518		1656
		1576		1696
		1605		1736
		1690		3072
		1757		3144
		2546		3184
		2599		3224
		2587		3632
		2696		
		2833		
		2999		
		3080		



(a)



(b)



(c)

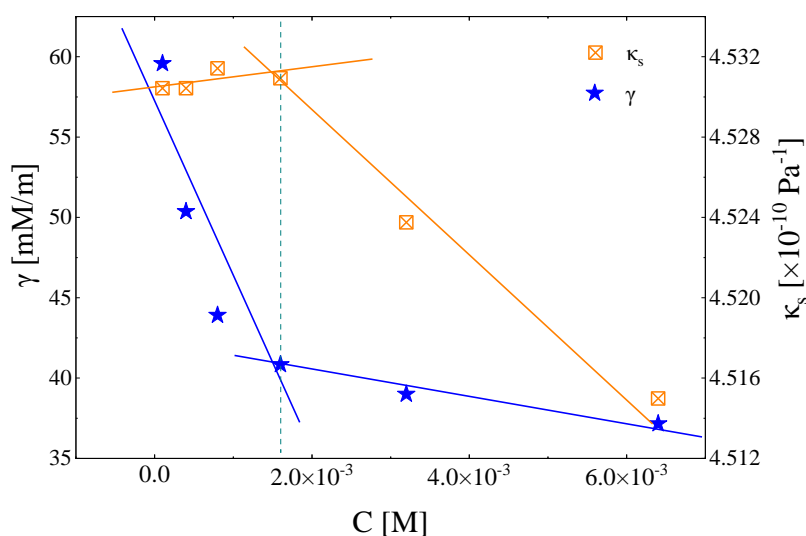
**Εικόνα 9.8.** Μοριακή δομή του SDS (a) και του ακετυλοσαλικυλικού οξέος (b). Σχηματική αναπαράσταση του μεικτού μικκυλίου SDS@ακετυλοσαλικυλικού οξέος (c).

### 9.5.3 Αποτελέσματα Επιφανειακής Τάσης

Στο Γράφημα 9.47 παρουσιάζονται η επιφανειακή τάση και ισεντροπική συμπίεστικότητα, ως συνάρτηση της συγκέντρωσης του επιφανειοδραστικού, για όλα τα διαλύματα που μελετήθηκαν. Η αδιαβατική συμπίεστικότητα υπολογίστηκε μέσω της εξίσωσης:

$$\kappa_s = (\rho u_s^2)^{-1} \quad (9.46)$$

όπου  $\rho$  η πυκνότητα μάζας του διαλύματος και  $u_s$  η ταχύτητα του ήχου. Όπως προαναφέρθηκε, κοντά στην κρίσιμη συγκέντρωση του μικκυλίου, πολλές από τις φυσικές ιδιότητες του εμφανίζουν μια έντονη μεταβολή, και πάνω από αυτή τη συγκέντρωση εμφανίζεται συσσωμάτωση του επιφανειοδραστικού. Από το γράφημα φαίνεται πως και οι δύο ιδιότητες εμφανίζουν ένα σημείο καμπής όταν μια συγκεκριμένη συγκέντρωση επιτευχθεί. Αυτή η καλώς καθορισμένη συγκέντρωση συσχετίζεται με τη διαδικασία μικκυλίωσης και ορίζει την κρίσιμη μικκυλιακή συγκέντρωση (*cmc*), η οποία αντιστοιχεί σε  $[SDS]/[aspirin] = 16/1$ .



**Γράφημα 9.47.** Η επιφανειακή τάση (αριστερός άξονας) και η ισεντροπική συμπίεστικότητα (δεξιός άξονας) συναρτήσει της συγκέντρωσης του επιφανειοδραστικού, στους 20 °C υπό ατμοσφαιρική πίεση. Η διακεκομμένη γραμμή επισημαίνει την κρίσιμη συγκέντρωση μικκυλίου.

Οι αλκοόλες χρησιμοποιούνται ευρέως ως πρόσθετα σε μικκυλιακά διαλύματα με σκοπό το σχηματισμό διαφόρων διαλυτοποιημένων συστημάτων, για ένα μεγάλο εύρος τεχνολογικών εφαρμογών. Η προσθήκη αλκοολών σε διαλύματα SDS προκαλεί

μείωση στην *cmc*, και φαίνεται πως η μεθανόλη και η αιθανόλη δρουν με παρόμοιο τρόπο [61, 62]. Συνεπώς, δεν επαναλήφθηκαν μετρήσεις της *SDS* διαλυμένης σε μικτό διαλύτη νερού-μεθανόλης. Θερμοδυναμικά, φαίνεται πως το μικκύλιο σταθεροποιείται σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις αλκοόλης, ενώ αποσταθεροποιείται σε υψηλότερες, όπως υποδεικνύεται από την αλλαγή στην *cmc*. Επιπροσθέτως, φαίνεται πως η εισχώρηση των αλκοολών στα μικκύλια μπορεί να αυξήσει τη διάσπαση των αντίθετων ιόντων τους.

#### 9.5.4 Αποτελέσματα Ακουστικά Επαγόμενης Διπλοθλαστικότητας

Στο παρακάτω γράφημα παρουσιάζεται ο τετραγωνικός παλμός υπερήχου που χρησιμοποιήθηκε στο σύστημα και το αντίστοιχο σήμα διπλοθλαστικότητας. Το δείγμα που παρουσιάζεται, είναι το  $S_4$  σε θερμοκρασία 20°C και σε συχνότητα ίση με 752 kHz. Με την εφαρμογή του ακουστικού πεδίου στο δείγμα, παρατηρείται η εμφάνιση διπλοθλαστικότητας. Ο μηχανισμός αυτός ονομάζεται διαδικασία εξαναγκασμένου προσανατολισμού (*Orientation process*) λόγω της πίεσης που ασκεί ο υπέρηχος στα μόρια, εξαναγκάζοντας τα να περιστραφούν προς μία κατεύθυνση, την κατεύθυνση διάδοσης του υπερήχου. Με τη διακοπή του πεδίου του υπερήχου, τα μόρια αφήνονται να περιστραφούν και να διαχυθούν ελεύθερα. Αυτή η διαδικασία ονομάζεται διαδικασία ελεύθερης περιστροφικής διάχυσης (*Disorientation–Randomization process*) [74]. Μεταξύ των δύο διαδικασιών, υπάρχει και μία σταθερή περιοχή στην οποία η διπλοθλαστικότητα παραμένει σταθερή, σε αυτή τη περιοχή εμφανίζεται και η μέγιστη τιμή της. Οι διαδικασίες εξαναγκασμένης περιστροφής και ελεύθερης διάχυσης δεν είναι ίδιες και εμφανίζουν διαφορετικούς χρόνους στους οποίους εκτελούνται. Οι παρακάτω εξισώσεις περιγράφουν αυτές τις διαδικασίες.

Στην περίπτωση του εξαναγκασμένου προσανατολισμού [55, 75, 76]:

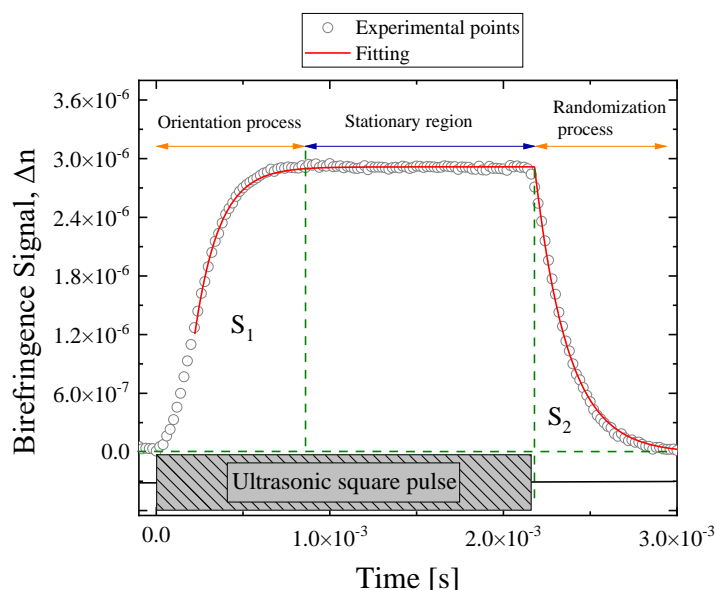
$$\Delta n(t) = \Delta n_{max} \left(1 - e^{-(t/\tau)^\beta}\right) \quad (9.47)$$

Στην περίπτωση της ελεύθερης περιστροφικής διάχυσης:

$$\Delta n(t) = \Delta n_{max} e^{-(t/\tau)^\beta} \quad (9.48)$$

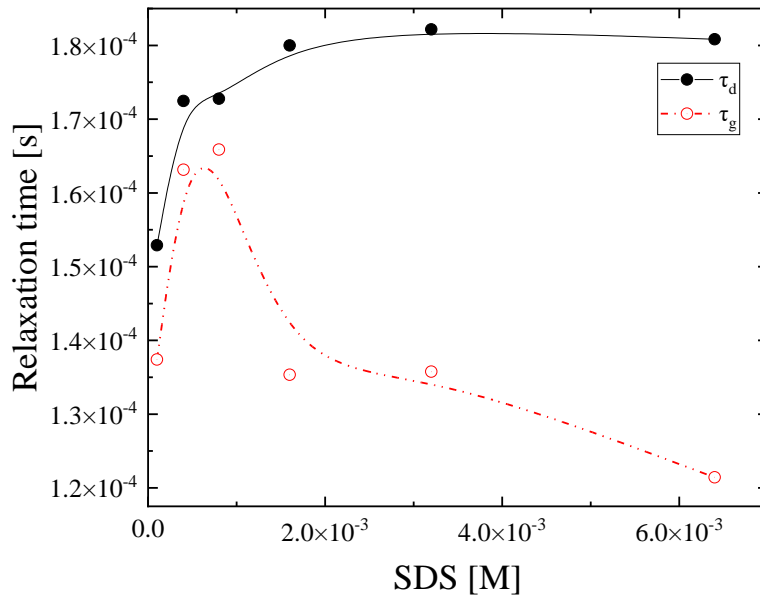
Στις παραπάνω εξισώσεις το  $\Delta n_{max}$  είναι η μέγιστη τιμή της διπλοθλαστικότητας,  $\tau$  είναι ο χρόνος χαλάρωσης για την εξαναγκασμένη περιστροφή και την ελεύθερη διάχυση,

αντίστοιχα. Η παράμετρος  $\beta$  εκφράζει την πολυδιασπορά του συστήματος. Όταν η τιμή της είναι ίση με ένα, τότε οι εξισώσεις γίνονται απλές εκθετικές, που συνεπάγεται ότι το σχηματιζόμενο μικκύλιο δεν εμφανίζει διασπορά στο μέγεθός του.



**Γράφημα 9.48.** Στο παρόν γράφημα φαίνεται ο τετραγωνικός παλμός υπερήχου και το αντίστοιχο σήμα της διπλοθλαστικότητας σε θερμοκρασία  $20^\circ\text{C}$  και σε συχνότητα  $752\text{kHz}$ . Με κύκλους φαίνονται τα πειραματικά σημεία, ενώ με κόκκινη γραμμή παριστάνεται η προσαρμογή του σήματος.

Ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα αποτελέσματα του χρόνου χαλάρωσης τόσο της διαδικασίας της εξαναγκασμένης περιστροφής και της ελεύθερης διάχυσης. Συγκεκριμένα, εμφανίζονται δύο διαφορετικές περιοχές κατά την αύξηση της συγκέντρωσης του επιφανειοδραστικού. Η αλλαγή της συμπεριφοράς πραγματοποιείται στο σημείο που εμφανίζεται το  $cmc$ . Το αποτέλεσμα είναι λογικό, καθώς η μικκυλίωση μεταβάλλει έντονα τις δομές που υπάρχουν στο εσωτερικό του δείγματος. Αναλυτικότερα, ο χρόνος ελεύθερης διάχυσης παρουσιάζει μία αύξηση μέχρι την  $cmc$  και στη συνέχεια παραμένει σταθερή. Αυτό το αποτέλεσμα μπορεί να αποδοθεί στο σχηματισμό μικρών δομών στα αραιά διάλυμα, οι οποίες μεγαλώνουν όσο προστίθεται ποσότητα επιφανειοδραστικού, μέσω των αλληλεπιδράσεων που αναπτύσσονται μεταξύ τους μέχρι την  $cmc$ . Οι δομές ύστερα από το σχηματισμό μικκυλίων παραμένουν σχετικά αμετάβλητες. Με παρόμοια λογική εξηγείται και η μεταβολή του χρόνου εξαναγκασμένης περιστροφής.



**Γράφημα 9.49.** Οι χρόνοι εξαναγκασμένης περιστροφής και ελεύθερης περιστροφικής διάχυσης σε συνάρτηση με τη συγκέντρωση του SDS (λαυρυλοθειικό Νάτριο) .

Η χαρακτηριστικός χρόνος χαλάρωσης για την ελεύθερη περιστροφική διάχυση συνδέεται με τη σταθερά περιστροφικής διάχυσης  $D_r$  μέσω της παρακάτω σχέσης [77, 78]:

$$D_r = \frac{1}{6\tau_d} \quad (9.49)$$

Η συγκεκριμένη σταθερά συνδέεται απευθείας με το μέγεθος και τις διαστάσεις των σωματιδίων που περιστρέφονται. Συγκεκριμένα, συνδέεται με την υδροδυναμική ακτίνα της περιστρεφόμενης μονάδας μέσω της εξίσωσης Stokes-Einstein:

$$D_r = \frac{k_B T}{8\pi\eta_s r^3} \quad (9.50)$$

Όπου  $k_B$  είναι η σταθερά Boltzmann,  $T$  η απόλυτη θερμοκρασία σε Kelvin και  $\eta_s$  είναι το δυναμικό ιξώδες του διαλύματος. Ο υδροδυναμικός όγκος  $V_h$  των περιστρεφόμενων μονάδων συνδέονται με το χρόνο ελεύθερης διάχυσης μέσω της παρακάτω εξίσωσης:

$$V_h = \frac{k_B T}{\eta_s} \tau \quad (9.51)$$

Μέσω του σήματος της διπλοθλαστικότητας, μπορούν να υπολογιστούν παράμετροι που σχετίζονται με το σχήμα και το μέγεθος της περιστρεφόμενης μονάδας. Εκτός αυτών, μπορεί επίσης να υπολογιστεί και η παρουσία μόνιμων προς

επαγόμενων δίπολων. Η παράμετρος αυτή υπολογίζεται μέσω της μέτρησης της επιφάνειας που βρίσκεται κάτω του σήματος της διπλοθλαστικότητας για τη διαδικασία της εξαναγκασμένης περιστροφής και συμβολίζεται με  $S_1$  και της ελεύθερης διάχυσης που συμβολίζεται με  $S_2$ .

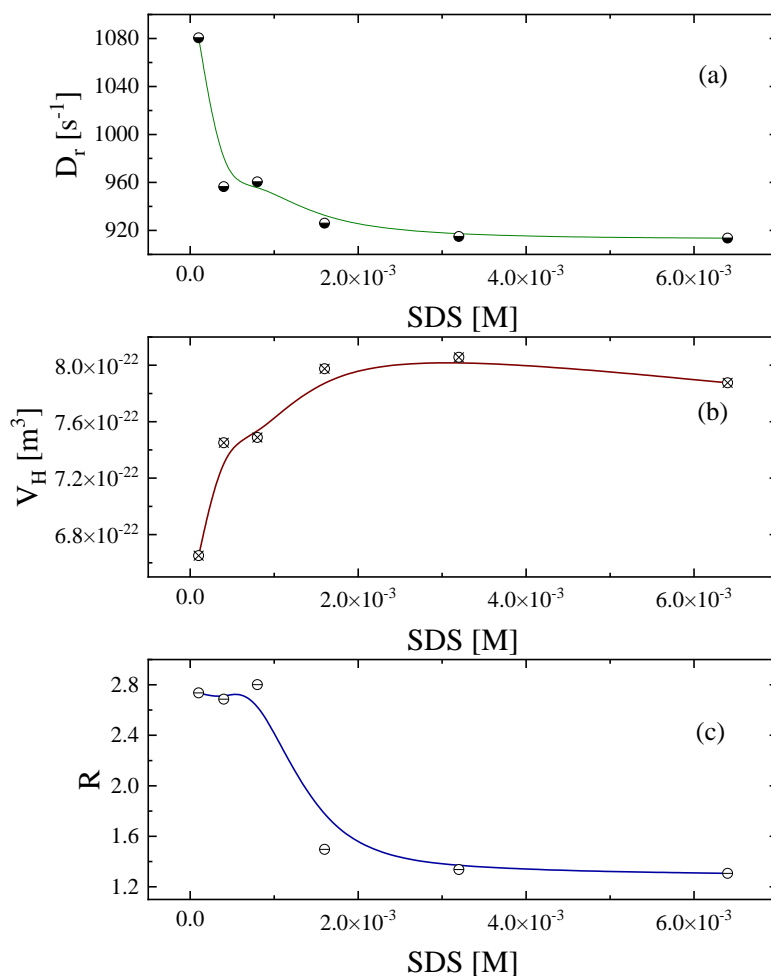
$$\frac{S_1}{S_2} = \frac{8R + 1}{2R + 1} \quad (9.52)$$

Στην οριακή περίπτωση όπου  $S_1/S_2 = 1$ , ο λόγος μόνιμης προς επαγόμενη διπολική ροπή ισούται μηδέν ( $R = 0$ ). Αυτό σημαίνει ότι τα μόρια που μελετήθηκαν δεν έχουν μόνιμες διπολικές ροπές, ή αυτές είναι αμελητέες σε σύγκριση με τις επαγόμενες διπολικές ροπές. Η δεύτερη περιοριστική περίπτωση είναι  $S_1/S_2 = 4$ . Στην περίπτωση αυτή, το  $R$  γίνεται άπειρο, που σημαίνει ότι τα μόνιμα δίπολα κυριαρχούν στο μηχανισμό προσανατολισμού.

Όπως μπορεί να φανεί στο παρακάτω γράφημα, υπολογίστηκαν το  $D_r$ ,  $V_h$  και το  $R$ . Και οι τρεις αυτοί συντελεστές έδειξαν παρόμοια συμπεριφορά, εμφανίστηκε ότι υπήρχε μία μεγάλη διαφορά μεταξύ της περιοχής πριν και μετά της *cmc*. Αναλυτικότερα, η σταθερά περιστροφικής διάχυσης μειωνόταν με την προσθήκη του επιφανειοδραστικού στο διάλυμα μέχρι που εμφάνισε ένα πλατό σε συγκεντρώσεις μεγαλύτερες του *cmc*. Αποτέλεσμα που συμβαδίζει με την εξήγηση που δόθηκε παραπάνω, σχετικά με τη μεταβολή των δομών του διαλύματος. Με παρόμοια, αλλά αντίθετη κατεύθυνση, κινήθηκε και ο υδροδυναμικός όγκος παρουσιάζοντας αύξηση και στη συνέχεια σταθεροποιήθηκε σε μία τιμή. Η τιμή του περιστρεφόμενου όγκου είναι πολλές τάξεις μεγαλύτερος από τον όγκο του σχηματιζόμενου μικκυλίου, δηλαδή αποτελεί έναν πολύ μεγαλύτερο δίκτυο που περιστρέφεται. Αν διαιρέσουμε τον υδροδυναμικό όγκο που υπολογίστηκε από τα πειραματικά δεδομένα προς τον όγκο μικκυλίων αποτελούμενα με *SDS*, προερχόμενα από τη βιβλιογραφία (3-5 nm), προκύπτει ότι μέσα στην περιστρεφόμενη μονάδα βρίσκονται 15000 μικκύλια. Ο αριθμός αυτός βέβαια δεν υπολογίζει τα μόρια νερού ή τις διαμοριακές αποστάσεις. Ενδιαφέρον παρουσίασαν επίσης τα αποτελέσματα του  $R$ , τα οποία έδειξαν δύο περιοχές χωρίς κάποια μεταβατική περιοχή, όπως εμφανίστηκε στις δύο παραπάνω παραμέτρους. Το αποτέλεσμα συμβαδίζει βέβαια και αυτό με το σχηματισμό μικκυλίων καθώς αποδεικνύει την ύπαρξη μόνιμων διπολικών ροπών πριν το *cmc* και την εξαφάνισή τους μετά από αυτό. Πριν το *cmc* παρατηρείται μία μικρή αύξηση, Αυτή η αύξηση μπορεί να είναι αποτέλεσμα της συσσωμάτωσης μικρού αριθμού *SDS*,



μεταξύ τους πριν αυτά μπορέσουν να δημιουργήσουν μικκύλια και ουσιαστικά χαθεί η διπολική φύση των περιστρεφόμενων μονάδων εξαιτίας της μεταξύ τους ακύρωσης.



**Γράφημα 9.50.** Τα αποτελέσματα της σταθεράς περιστροφικής διάχυσης (a), του υδροδυναμικού όγκου (b) και του κλάσματος των μόνιμων προς επαγόμενων διπολικών (c) συναρτήσει της συγκέντρωσης του επιφανειοδραστικού. Όλα τα δεδομένα πάρθηκαν σε θερμοκρασία  $20^\circ\text{C}$  και σε συχνότητα 752 kHz.

## Βιβλιογραφία Κεφαλαίου 9

- [1] T. Kuwabara *et al.*, ‘Phenolphthalein-Modified  $\beta$ -Cyclodextrin as a Molecule-Responsive Colorless-to-Color Change Indicator’, *J. Org. Chem.*, vol. 63, no. 24, pp. 8729–8735, Nov. 1998, doi: 10.1021/jo980613i.
- [2] W. Mäntele and E. Deniz, ‘UV–VIS absorption spectroscopy: Lambert-Beer reloaded’, *Spectrochim. Acta. A. Mol. Biomol. Spectrosc.*, vol. 173, pp. 965–968, Feb. 2017, doi: 10.1016/j.saa.2016.09.037.
- [3] A. Buvári and L. Barcza, ‘ $\beta$ -Cyclodextrin complexes of different type with inorganic compounds’, *Inorganica Chim. Acta*, vol. 33, pp. L179–L180, 1979.
- [4] J. K. Aronson, *Meyler’s Side Effects of Drugs 15E: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions*. Newnes, 2014.
- [5] D. Diaz, I. Vargas-Baca, and J. Gracia-Mora, ‘beta-Cyclodextrin Inclusion Complexes with Iodine: An Advanced and Inexpensive Undergraduate Chemistry Experiment’, *J. Chem. Educ.*, vol. 71, no. 8, p. 708, Aug. 1994, doi: 10.1021/ed071p708.
- [6] I. V. Terekhova, ‘Comparative thermodynamic study on complex formation of native and hydroxypropylated cyclodextrins with benzoic acid’, *Thermochim. Acta*, vol. 526, no. 1–2, pp. 118–121, Nov. 2011, doi: 10.1016/j.tca.2011.09.003.
- [7] K. Kano, Y. Tamiya, and S. Hashimoto, ‘Binding forces in complexation of *p*-alkylphenols with  $\beta$ -cyclodextrin and methylated  $\beta$ -cyclodextrins’, *J. Incl. Phenom. Mol. Recognit. Chem.*, vol. 13, no. 3, pp. 287–293, Jul. 1992, doi: 10.1007/BF01042787.
- [8] P. D. Ross and M. V. Rekharsky, ‘Thermodynamics of hydrogen bond and hydrophobic interactions in cyclodextrin complexes’, *Biophys. J.*, vol. 71, no. 4, pp. 2144–2154, Oct. 1996, doi: 10.1016/S0006-3495(96)79415-8.
- [9] R. Holm, C. Schönbeck, P. Somprasirt, P. Westh, and H. Mu, ‘A study of salt effects on the complexation between  $\beta$ -cyclodextrins and bile salts based on the Hofmeister series’, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, vol. 80, no. 3–4, pp. 243–251, Dec. 2014, doi: 10.1007/s10847-014-0383-9.
- [10] I. V. Terekhova, A. O. Romanova, R. S. Kumeev, and M. V. Fedorov, ‘Selective  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  Effects on the Formation of  $\alpha$ -Cyclodextrin Complexes with Aromatic

Carboxylic Acids: Competition for the Guest’, *J. Phys. Chem. B*, vol. 114, no. 39, pp. 12607–12613, Oct. 2010, doi: 10.1021/jp1063512.

[11] Y. Fu, L. Liu, and Q.-X. Guo, ‘[No title found]’, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, vol. 43, no. 3/4, pp. 223–229, 2002, doi: 10.1023/A:1021242310024.

[12] K. Mochida, A. Kagita, Y. Matsui, and Y. Date, ‘Effects of Inorganic Salts on the Dissociation of a Complex of  $\beta$ -Cyclodextrin with an Azo Dye in an Aqueous Solution’, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, vol. 46, no. 12, pp. 3703–3707, Dec. 1973, doi: 10.1246/bcsj.46.3703.

[13] F. B. De Sousa, M. F. Oliveira, I. S. Lula, M. T. C. Sansiviero, M. E. Cortés, and R. D. Sinisterra, ‘Study of inclusion compound in solution involving tetracycline and  $\beta$ -cyclodextrin by FTIR-ATR’, *Vib. Spectrosc.*, vol. 46, no. 1, pp. 57–62, Jan. 2008, doi: 10.1016/j.vibspec.2007.10.002.

[14] M. L. Bender and M. Komiyama, *Cyclodextrin Chemistry*, vol. 6. in Reactivity and Structure Concepts in Organic Chemistry, vol. 6. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1978. doi: 10.1007/978-3-642-66842-5.

[15] F. Cramer, W. Saenger, and H.-Ch. Spatz, ‘Inclusion Compounds. XIX. <sup>1a</sup> The Formation of Inclusion Compounds of  $\alpha$ -Cyclodextrin in Aqueous Solutions. Thermodynamics and Kinetics’, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 89, no. 1, pp. 14–20, Jan. 1967, doi: 10.1021/ja00977a003.

[16] Y. Matsui and K. Mochida, ‘Binding Forces Contributing to the Association of Cyclodextrin with Alcohol in an Aqueous Solution’, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, vol. 52, no. 10, pp. 2808–2814, Oct. 1979, doi: 10.1246/bcsj.52.2808.

[17] M. V. Rekharsky, F. P. Schwarz, Y. B. Tewari, and R. N. Goldberg, ‘A Thermodynamic Study of the Reactions of Cyclodextrins with Primary and Secondary Aliphatic Alcohols, with D- and L-Phenylalanine, and with L-Phenylalanine Amide’, *J. Phys. Chem.*, vol. 98, no. 40, pp. 10282–10288, Oct. 1994, doi: 10.1021/j100091a051.

[18] H. Fujiwara, H. Arakawa, S. Murata, and Y. Sasaki, ‘Entropy Changes in the Inclusion Complex Formation of  $\alpha$ -Cyclodextrin with Alcohols as Studied by the

Titration Calorimetry’, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, vol. 60, no. 11, pp. 3891–3894, Nov. 1987, doi: 10.1246/bcsj.60.3891.

[19] C. Kouderis, A. Tryfon, T. A. Kabanos, and A. G. Kalampounias, ‘The Identification of Structural Changes in the Lithium Hexamethyldisilazide–Toluene System via Ultrasonic Relaxation Spectroscopy and Theoretical Calculations’, *Molecules*, vol. 29, no. 4, p. 813, Feb. 2024, doi: 10.3390/molecules29040813.

[20] S. Nishikawa, K. Yamaguchi, and T. Fukahori, ‘Ultrasonic Relaxation Due to Complexation Reaction between  $\beta$ -Cyclodextrin and Alkylammonium Ions’, *J. Phys. Chem. A*, vol. 107, no. 33, pp. 6415–6418, Aug. 2003, doi: 10.1021/jp022589p.

[21] S. Nishikawa and M. Kondo, ‘Kinetic Study for the Inclusion Complex of Carboxylic Acids with Cyclodextrin by the Ultrasonic Relaxation Method’, *J. Phys. Chem. B*, vol. 110, no. 51, pp. 26143–26147, Dec. 2006, doi: 10.1021/jp068081u.

[22] S. Nishikawa and T. Ugawa, ‘Dynamic Interaction between Cyclodextrin and Nonelectrolytes in Aqueous Solutions by Ultrasonic Relaxation Method’, *J. Phys. Chem. A*, vol. 104, no. 13, pp. 2914–2918, Apr. 2000, doi: 10.1021/jp993677l.

[23] S. Nishikawa, N. Yokoo, and N. Kuramoto, ‘Kinetic Study for Complexation between  $\alpha$ -Cyclodextrin and Alcohols in Water by the Ultrasonic Relaxation Method’, *J. Phys. Chem. B*, vol. 102, no. 24, pp. 4830–4834, Jun. 1998, doi: 10.1021/jp980599d.

[24] T. Fukahori, T. Ugawa, and S. Nishikawa, ‘Molecular Recognition Kinetics of Leucine and Glycyl-Leucine by  $\beta$ -Cyclodextrin in Aqueous Solution in Terms of Ultrasonic Relaxation’, *J. Phys. Chem. A*, vol. 106, no. 41, pp. 9442–9445, Oct. 2002, doi: 10.1021/jp021344+.

[25] S. Kato, H. Nomura, and Y. Miyahara, ‘Ultrasonic relaxation study of aqueous solutions of cyclodextrins’, *J. Phys. Chem.*, vol. 89, no. 25, pp. 5417–5421, Dec. 1985, doi: 10.1021/j100271a021.

[26] T. Fukahori, S. Nishikawa, and K. Yamaguchi, ‘Ultrasonic relaxation due to inclusion complex of amino acid by  $\beta$ -cyclodextrin in aqueous solution’, *J. Acoust. Soc. Am.*, vol. 115, no. 5, pp. 2325–2330, May 2004, doi: 10.1121/1.1695432.

[27] B. Jacobson, ‘Ultrasonic Velocity in Liquids and Liquid Mixtures’, *J. Chem. Phys.*, vol. 20, no. 5, pp. 927–928, May 1952, doi: 10.1063/1.1700615.

- [28] C. Kouderis, P. Siafarika, and A. G. Kalampounias, ‘Disentangling proton-transfer and segmental motion relaxations in poly-vinyl-alcohol aqueous solutions by means of ultrasonic relaxation spectroscopy’, *Polymer*, vol. 217, p. 123479, Mar. 2021, doi: 10.1016/j.polymer.2021.123479.
- [29] G. Stogiannidis, S. Tsigoiias, and A. G. Kalampounias, ‘Conformational energy barriers in methyl acetate – Ethanol solutions: A temperature-dependent ultrasonic relaxation study and molecular orbital calculations’, *J. Mol. Liq.*, vol. 302, p. 112519, Mar. 2020, doi: 10.1016/j.molliq.2020.112519.
- [30] D. B. Mitzi, ‘A Layered Solution Crystal Growth Technique and the Crystal Structure of  $(C_6H_5C_2H_4NH_3)_2PbCl_4$ ’, *J. Solid State Chem.*, vol. 145, no. 2, pp. 694–704, Jul. 1999, doi: 10.1006/jssc.1999.8281.
- [31] A. Ramírez-Hernández, C. Aguilar-Flores, and A. Aparicio-Saguilán, ‘Fingerprint analysis of FTIR spectra of polymers containing vinyl acetate’, *DYNA*, vol. 86, no. 209, pp. 198–205, Apr. 2019, doi: 10.15446/dyna.v86n209.77513.
- [32] S. Sylvestre *et al.*, ‘Vibrational spectra (FT-IR and FT-Raman), molecular structure, natural bond orbital, and TD-DFT analysis of l-Asparagine Monohydrate by Density Functional Theory approach’, *Spectrochim. Acta. A. Mol. Biomol. Spectrosc.*, vol. 133, pp. 190–200, Dec. 2014, doi: 10.1016/j.saa.2014.05.040.
- [33] T. Li, R. Guo, Q. Zong, and G. Ling, ‘Application of molecular docking in elaborating molecular mechanisms and interactions of supramolecular cyclodextrin’, *Carbohydr. Polym.*, vol. 276, p. 118644, Jan. 2022, doi: 10.1016/j.carbpol.2021.118644.
- [34] S. Tsigoiias, M. G. Papanikolaou, T. A. Kabanos, and A. G. Kalampounias, ‘Identification of Aggregation Processes in Hexamethylenetetramine Aqueous Solutions: A Comprehensive Raman and Acoustic Spectroscopic Study Combined with Density Functional Theory Calculations’, *Molecules*, vol. 28, no. 23, p. 7838, Nov. 2023, doi: 10.3390/molecules28237838.
- [35] K. Harata, ‘Crystallographic analysis of the thermal motion of the inclusion complex of cyclomaltoheptaose ( $\beta$ -cyclodextrin) with hexamethylenetetramine’, *Carbohydr. Res.*, vol. 338, no. 4, pp. 353–359, Feb. 2003, doi: 10.1016/S0008-6215(02)00444-5.

- [36] R. J. Fort and W. R. Moore, ‘Adiabatic compressibilities of binary liquid mixtures’, *Trans. Faraday Soc.*, vol. 61, p. 2102, 1965, doi: 10.1039/tf9656102102.
- [37] J. Haller and U. Kaatze, ‘Octylglucopyranoside and Cyclodextrin in Water. Self-Aggregation and Complex Formation’, *J. Phys. Chem. B*, vol. 113, no. 7, pp. 1940–1947, Feb. 2009, doi: 10.1021/jp808733p.
- [38] P. Miecznik and M. Kaczmarek, ‘Ultrasonic investigations of inclusion complexation of  $\alpha$ -cyclodextrin by iodide ions in pseudo-binary aqueous system’, *J. Mol. Liq.*, vol. 133, no. 1–3, pp. 120–124, Mar. 2007, doi: 10.1016/j.molliq.2006.07.010.
- [39] S. E. Angelova, V. K. Nikolova, and T. M. Dudev, ‘Determinants of the host–guest interactions between  $\alpha$ -,  $\beta$ - and  $\gamma$ -cyclodextrins and group IA, IIA and IIIA metal cations: a DFT/PCM study’, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, vol. 19, no. 23, pp. 15129–15136, 2017, doi: 10.1039/C7CP01253E.
- [40] A. C. V. Trindade *et al.*, ‘Transport Properties of Carbohydrates: Towards the Minimization Toxicological Risks of Cobalt and Chromium Ions’, *Processes*, vol. 11, no. 6, p. 1701, Jun. 2023, doi: 10.3390/pr11061701.
- [41] J. Kaihua and B. Shuhong, ‘Coordination Compounds of Hexamethylenetetramine with Metal Salts: A Review: Properties and applications of a versatile model ligand’, *Johns. Matthey Technol. Rev.*, vol. 62, no. 1, pp. 89–106, Jan. 2018, doi: 10.1595/205651317X696621.
- [42] S. Hazra, B. Sarkar, S. Naiya, M. G. B. Drew, and A. Ghosh, ‘Structural variations in self-assembled coordination complexes of Zn(II) with hexamethylenetetramine and isomeric 2-, 3- and 4-nitrobenzoates’, *Polyhedron*, vol. 46, no. 1, pp. 8–15, Oct. 2012, doi: 10.1016/j.poly.2012.07.068.
- [43] L. I. Rossi, C. O. Kinen, and R. H. De Rossi, ‘Important role of native  $\beta$ -cyclodextrin in the stabilization of transition metal salts’, *Comptes Rendus Chim.*, vol. 20, no. 11–12, pp. 1053–1061, Nov. 2017, doi: 10.1016/j.crci.2017.09.007.
- [44] P. Dey, S. Islam, and S. K. Seth, ‘Quantitative analysis of the interplay of hydrogen bonds in M(II)-hexaaqua complexes with HMTA [M(II) = Co(II), Mg(II);

HMTA = hexamethylenetetramine]’, *J. Mol. Struct.*, vol. 1284, p. 135448, Jul. 2023, doi: 10.1016/j.molstruc.2023.135448.

[45] J. W. McBain, H. J. Willavoys, and H. Heighington, ‘CCCLVII.—The effect of electrolytes upon the viscosity of solutions of sodium palmitate’, *J Chem Soc*, vol. 0, no. 0, pp. 2689–2699, 1927, doi: 10.1039/JR9270002689.

[46] K. Shinoda, T. Nakagawa, and B.-I. Tamamushi, *Colloidal surfactants: some physicochemical properties*, vol. 12. Elsevier, 2013.

[47] P. Mukerjee and K. Mysels, ‘Critical micelle concentrations of aqueous surfactant systems’, National Bureau of Standards, Gaithersburg, MD, NBS NSRDS 36, 1971. doi: 10.6028/NBS.NSRDS.36.

[48] T. Matsuoka, T. Shibata, S. Koda, and H. Nomura, ‘Effect of addition of surfactant on the micelle-monomer exchange process’, *J. Mol. Liq.*, vol. 65–66, pp. 337–340, Nov. 1995, doi: 10.1016/0167-7322(95)00893-2.

[49] R. Rajagopalan and P. C. Hiemenz, ‘Principles of colloid and surface chemistry’, *Marcel Dekker New-York*, vol. 8247, p. 8, 1997.

[50] R. J. Hunter, ‘Foundations of colloid science’, 2001.

[51] M. Imran, M. R. Shah, and Shafiullah, ‘Amphiphilic block copolymers–based micelles for drug delivery’, in *Design and Development of New Nanocarriers*, Elsevier, 2018, pp. 365–400. doi: 10.1016/B978-0-12-813627-0.00010-7.

[52] A. D’Aprano, C. La Mesa, and L. Persi, ‘Polymer–Surfactant Interactions: An Ultrasonic Relaxation Study’, *Langmuir*, vol. 13, no. 22, pp. 5876–5880, Oct. 1997, doi: 10.1021/la9620317.

[53] D. M. Bloor, J. F. Holzwarth, and E. Wyn-Jones, ‘Polymer/Surfactant Interactions. The Use of Isothermal Titration Calorimetry and emf Measurements in the Sodium Dodecyl Sulfate/Poly(N-vinylpyrrolidone) System’, *Langmuir*, vol. 11, no. 6, pp. 2312–2313, Jun. 1995, doi: 10.1021/la00006a074.

[54] D. F. Evans, D. J. Mitchell, and B. W. Ninham, ‘Ion binding and dressed micelles’, *J. Phys. Chem.*, vol. 88, no. 25, pp. 6344–6348, Dec. 1984, doi: 10.1021/j150669a057.

- [55] A. Meretoudi, C. N. Banti, P. Siafarika, A. G. Kalampounias, and S. K. Hadjikakou, ‘Tetracycline Water Soluble Formulations with Enhanced Antimicrobial Activity’, *Antibiotics*, vol. 9, no. 12, p. 845, Nov. 2020, doi: 10.3390/antibiotics9120845.
- [56] B. Lindman, A. Khan, E. Marques, M. G. Da Miguel, L. Piculell, and K. Thalberg, ‘Phase behavior of polymer-surfactant systems in relation to polymer-polymer and surfactant-surfactant mixtures’, *Pure Appl. Chem.*, vol. 65, no. 5, pp. 953–958, Jan. 1993, doi: 10.1351/pac199365050953.
- [57] N. Maurya, K. A. Alzahrani, and R. Patel, ‘Probing the Intercalation of Noscipine from Sodium Dodecyl Sulfate Micelles to Calf Thymus Deoxyribose Nucleic Acid: A Mechanistic Approach’, *ACS Omega*, vol. 4, no. 14, pp. 15829–15841, Oct. 2019, doi: 10.1021/acsomega.9b01543.
- [58] A. L. M. De Sousa *et al.*, ‘Sodium dodecyl sulfate as a viral inactivator and future perspectives in the control of small ruminant lentiviruses’, *Arq. Inst. Biológico*, vol. 86, p. e0752018, 2019, doi: 10.1590/1808-1657000752018.
- [59] S. Leoty-Okombi *et al.*, ‘Effect of Sodium Lauryl Sulfate (SLS) Applied as a Patch on Human Skin Physiology and Its Microbiota’, *Cosmetics*, vol. 8, no. 1, p. 6, Jan. 2021, doi: 10.3390/cosmetics8010006.
- [60] H. N. Singh and S. Swarup, ‘Effect of Monohydroxy Alcohols and Urea on the CMC of Surfactants’, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, vol. 51, no. 5, pp. 1534–1538, May 1978, doi: 10.1246/bcsj.51.1534.
- [61] R. Leung and D. O. Shah, ‘Dynamic properties of micellar solutions’, *J. Colloid Interface Sci.*, vol. 113, no. 2, pp. 484–499, Oct. 1986, doi: 10.1016/0021-9797(86)90183-9.
- [62] K. Miliou, L. N. Gergidis, and C. Vlahos, ‘Polyelectrolyte micelles in salt-free solutions: Micelle size and electrostatic potential’, *J. Polym. Sci. Part B Polym. Phys.*, vol. 56, no. 12, pp. 924–934, Jun. 2018, doi: 10.1002/polb.24608.
- [63] E. A. G. Aniansson and S. N. Wall, ‘Kinetics of step-wise micelle association’, *J. Phys. Chem.*, vol. 78, no. 10, pp. 1024–1030, May 1974, doi: 10.1021/j100603a016.



- [64] R. Zana, ‘Brief Review of the Chemical Relaxation Studies of Micellar Equilibria’, in *Chemical and Biological Applications of Relaxation Spectrometry*, E. Wyn-Jones, Ed., Dordrecht: Springer Netherlands, 1975, pp. 133–138. doi: 10.1007/978-94-010-1855-5\_14.
- [65] L. J. Slutsky, ‘4. Ultrasonic Chemical Relaxation Spectroscopy’, in *Methods in Experimental Physics*, vol. 19, Elsevier, 1981, pp. 179–235. doi: 10.1016/S0076-695X(08)60335-X.
- [66] W. P. Mason, *Properties of Gases, Liquids, and Solutions*. Academic Press, 1965.
- [67] E. Ruckenstein and R. Nagarajan, ‘Critical micelle concentration and the transition point for micellar size distribution’, *J. Phys. Chem.*, vol. 85, no. 20, pp. 3010–3014, Oct. 1981, doi: 10.1021/j150620a033.
- [68] M. Thomason, D. Bloor, and E. Wyn-Jones, ‘Ultrasonic relaxation and micelle formation in solutions of cetylpyridinium chloride in formamide’, *Langmuir*, vol. 8, no. 9, pp. 2107–2109, 1992.
- [69] H. Ratajczak and W. J. Orville-Thomas, ‘Molecular interactions’, *No Title*, 1980.
- [70] D. Attwood, *Surfactant systems: their chemistry, pharmacy and biology*. Springer Science & Business Media, 2012.
- [71] A. Patist, J. R. Kanicky, P. K. Shukla, and D. O. Shah, ‘Importance of micellar kinetics in relation to technological processes’, *J. Colloid Interface Sci.*, vol. 245, no. 1, pp. 1–15, 2002.
- [72] S. G. Oh and D. O. Shah, ‘MICELLAR LIFETIME: ITS RELEVANCE TO VARIOUS TECHNOLOGICAL PROCESSES’, *J. Dispers. Sci. Technol.*, vol. 15, no. 3, pp. 297–316, Jan. 1994, doi: 10.1080/01932699408943559.
- [73] C. N. Banti, A. G. Kalampounias, and S. K. Hadjikakou, ‘Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs Loaded to Micelles for the Modulation of Their Water Solubility’, *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 24, no. 20, p. 15152, Oct. 2023, doi: 10.3390/ijms242015152.
- [74] C. Kouderis and A. G. Kalampounias, ‘Combined Use of Ultrasonic and Electromagnetic Fields for the Study of Bonding Mechanisms between Dexamethasone

Disodium Phosphate Molecules’, *Quantum Beam Sci.*, vol. 7, no. 2, p. 19, Jun. 2023, doi: 10.3390/qubs7020019.

[75] C. Kouderis, S. Tsigoiias, P. Siafarika, and A. G. Kalampounias, ‘Acoustically induced birefringence in polymer aqueous solutions: The case of polyvinyl alcohol’, *Phys. B Condens. Matter*, vol. 643, p. 414189, Oct. 2022, doi: 10.1016/j.physb.2022.414189.

[76] P. Arenas-Guerrero, G. R. Iglesias, Á. V. Delgado, and M. L. Jiménez, ‘Electric birefringence spectroscopy of montmorillonite particles’, *Soft Matter*, vol. 12, no. 22, pp. 4923–4931, 2016, doi: 10.1039/C6SM00512H.

[77] H. A. Ritacco, M. Fernández-Leyes, C. Domínguez, and D. Langevin, ‘Electric Birefringence of Aqueous Solutions of a Rigid Polyelectrolyte. Polarization Mechanisms and Anomalous Birefringence Signals’, *Macromolecules*, vol. 49, no. 15, pp. 5618–5629, Aug. 2016, doi: 10.1021/acs.macromol.6b01240.

[78] H. A. Ritacco, ‘Electro-optic Kerr effect in the study of mixtures of oppositely charged colloids. The case of polymer-surfactant mixtures in aqueous solutions’, *Adv. Colloid Interface Sci.*, vol. 247, pp. 234–257, Sep. 2017, doi: 10.1016/j.cis.2017.05.015.



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

### 10.1 Συμπεράσματα της Μελέτης του Συστήματος $\beta$ -Κυκλοδεξτρίνης/ Φαινολοφθαλεΐνης Παρουσία Αλάτων

Για τη μελέτη του συμπλόκου εγκλεισμού που σχηματίζει η φαινολοφθαλεΐνη με τη  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνη, και τον υπολογισμό των θερμοδυναμικών παραμέτρων του, χρησιμοποιήθηκε η φασματοσκοπία *UV-Vis* και *FT-IR*. Επιπλέον, μελετήθηκε η επίδραση των αλκαλικών αλάτων στη διαδικασία της αντίδρασης. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η διαφορά ενθαλπίας για τη συμπλοκοποίηση υπολογίστηκε αρνητική και κατά την απουσία, αλλά και κατά την παρουσία των αλάτων. Επίσης, ενδιαφέρον παρουσιάζει το φαινόμενο ότι η διαφορά της εντροπίας βρέθηκε επίσης αρνητική σε όλα τα πειράματά, εκτός από την περίπτωση του *LiI*, που υπολογίστηκε ίση περίπου με το μηδέν. Οι αρνητικές τιμές ενθαλπίας και εντροπίας υποδηλώνουν ότι πρωταρχικό ρόλο στη συμπλοκοποίηση διαδραματίζει ο σχηματισμός δεσμών υδρογόνου αλλά και οι αλληλεπιδράσεις τύπου *Van der Waals*. Στην περίπτωση του *Li*, επίσης κύριο ρόλο διαδραματίζουν και οι ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις. Όσο αυξάνεται η ακτίνα του κατιόντος, βρέθηκε ότι η ενυδάτωση του γινόταν ενεργοβόρα, και η ικανότητα του να σχηματίζει σύμπλοκα ισχυρότερη. Αυτά τα σύμπλοκα μπορεί να είναι ασταθή, αλλά επηρεάζουν τη συμπλοκοποίηση της *PP*. Από την άλλη πλευρά, το ανιόν του ιωδίου σχηματίζει σταθερό σύμπλοκο με τη  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνη δρώντας ανταγωνιστικά ως προς τη φαινολοφθαλεΐνη. Η διαφορά ενθαλπίας βρέθηκε μεγαλύτερη σε απόλυτη τιμή κατά την απουσία των αλάτων, και μικρότερη υπό την παρουσία του *LiI*, συγκεκριμένα η σειρά από τη μικρότερη προς τη μεγαλύτερη τιμή της  $\Delta H$  είναι η εξής:  $Li < Cs < K < Na$ . Η ενθαλπία επίσης μειωνόταν μονότονα σε απόλυτη τιμή με αύξηση της συγκέντρωσης του άλατος.

Τα αποτελέσματα της φασματοσκοπίας υπερύθρου απέδειξαν το σχηματισμό του συμπλόκου εγκλεισμού, μέσω των μεταβολών που παρατηρήθηκαν σε διάφορες απορροφήσεις ως προς τη συχνότητα τους. Τα πειραματικά δεδομένα ήταν σε συμφωνία με τα θεωρητικά ως προς τον υπολογισμό της ενθαλπίας και τις θέσεις πρόσδεσης της φαινολοφθαλεΐνης στη  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνη.

## 10.2 Συμπεράσματα της Μελέτης του Συστήματος β-Κυκλοδεξτρίνης/ Ασπαραγίνης

Για τη μελέτη εγκλεισμού των δύο εναντιομερών της ασπαραγίνης με τη β-κυκλοδεξτρίνη και τον υπολογισμό των κινητικών και των θερμοδυναμικών παραμέτρων, έγινε χρήση της φασματοσκοπίας αποκατάστασης υπερήχων. Για την περαιτέρω ταυτοποίηση του σχηματισμού των συμπλόκων εγκλεισμού χρησιμοποιήθηκε η φασματοσκοπία *FT-IR*. Τα πειραματικά δεδομένα συγκρίθηκαν με αντίστοιχες θεωρητικές μετρήσεις, που πραγματοποιήθηκαν με τη μορφή μοριακής πρόσδεσης και *DFT* υπολογισμών. Μέσω της ακουστικής φασματοσκοπίας, βρέθηκε ότι το σύμπλοκο της D-ασπαραγίνης με τη β-κυκλοδεξτρίνη παρουσιάζει μικρές διαφορές με το αντίστοιχο σύμπλοκο της L-ασπαραγίνης. Αυτές οι διαφορές όμως είναι υπαρκτές και αντικατοπτρίζονται όχι μόνο στα πειραματικά δεδομένα, αλλά και στα θεωρητικά. Η μεγαλύτερη σταθερά ισορροπίας της D-ασπαραγίνης φαίνεται και στην ελαφρά μεγαλύτερη ενέργεια σύνδεσης που βρέθηκε από τους υπολογισμούς της μοριακής πρόσδεσης. Οι σταθερές ταχύτητας και των δύο αντιδράσεων συμπλοκοποίησης ήταν αρκετά υψηλές, εξαιτίας του μικρό όγκου του αμινοξέος, που του προσδίδει ευκολία στην κίνηση του.

Η αύξηση της θερμοκρασίας συνοδεύτηκε από τη μείωση του πλάτους χαλάρωσης, που υποδηλώνει ότι η δημιουργία των συμπλόκων εγκλεισμού με την κυκλοδεξτρίνη είναι μία εξώθερμη διαδικασία. Η ενθαλπία ενεργοποίησης υπολογίστηκε μέσω της θερμοκρασιακής εξάρτησης που παρουσίασε η συχνότητα χαλάρωσης και των δύο συμπλόκων. Για την περίπτωση της D-ασπαραγίνης ήταν ελαφρά μεγαλύτερη από αυτή της συμπλοκοποίησης της L-ασπαραγίνης. Τα αποτελέσματα της φασματοσκοπίας *FT-IR* απέδειξαν το σχηματισμό του συμπλόκου εγκλεισμού μέσω των μεταβολών που παρατηρήθηκαν σε διάφορες απορροφήσεις ως προς τη θέση τους. Τα πειραματικά δεδομένα ήρθαν σε συμφωνία με τα θεωρητικά ως προς τις απορροφήσεις του συμπλόκου εγκλεισμού στην υπέρυθη περιοχή του φάσματος. Τέλος, αν και τα δύο διαμορφομερή είναι αρκετά μικρά με συνέπεια οι διαφορές τους σε όλα τα μεγέθη να είναι μικρά, ως προς τη συμπλοκοποίηση, η τεχνική αποκατάστασης υπερήχων κατάφερε να τις εντοπίσει.

### 10.3 Συμπεράσματα της Μελέτης του Συστήματος $\beta$ -Κυκλοδεξτρίνης/ Εξαμέθυλοτετραμίνης Παρουσία Αλάτων

Στην περίπτωση του σχηματισμού συμπλόκου εγκλεισμού της  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης με τη *HMTA* πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις με στόχο τη μελέτη της κινητικής και της θερμοδυναμικής της συγκεκριμένης αντίδρασης. Συγκεκριμένα, χρησιμοποιήθηκαν η φασματοσκοπία αποκατάστασης υπερήχων, δονητικές φασματοσκοπίες, *UV-Vis* φασματοσκοπία και διάφοροι θεωρητικοί υπολογισμοί. Επίσης, μελετήθηκε η επίδραση μίας σειράς νιτρικών αλάτων στο μηχανισμό. Το σχηματιζόμενο σύμπλοκο μελετήθηκε σε συνάρτηση με τη συγκέντρωση της  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης με σκοπό τον προσδιορισμό των σταθερών ταχύτητας και αντίδρασης της συμπλοκοποίησης. Οι τιμές τους έδειξαν ότι πρόκειται για μία ταχεία διαδικασία που οδηγεί στο σχηματισμό ενός σταθερού συμπλόκου.

Οι μελέτες που διεξήχθησαν για την επίδραση των αλάτων στη συμπλοκοποίηση, έδειξαν ότι στην περίπτωση όλων των αλάτων υπήρξε μείωση στην ένταση του μηχανισμού της συμπλοκοποίησης, που είναι αποτέλεσμα της δυσκολίας σχηματισμού του συμπλόκου. Πρακτικά, όλα τα άλατα έδρασαν ανταγωνιστικά στη συμπλοκοποίηση. Στην περίπτωση του ανιόντος, τα αποτελέσματα οφείλονται στην ανταγωνιστική συμπεριφορά του νιτρικού ανιόντος προς την *HMTA*, για τη θέση πρόσδεσης την  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνης. Στην περίπτωση του κατιόντος, τα αποτελέσματα ήταν πολυπαραγοντικά. Αρχικά, λόγω της ικανότητας τους να σχηματίζουν ένυδρα σύμπλοκα με την *HMTA* μέσω δεσμών υδρογόνου, δυσχεραίνουν κατά αυτόν τον τρόπο τη συμπλοκοποίηση της με τη  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνη. Επίσης, δύο από τα μεταλλικά ιόντα ( $Co^{2+}$ ,  $Cr^{3+}$ ) παρουσίαζαν και αυτά σχετικά σταθερά σύμπλοκα εγκλεισμού με τη  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνη, δρώντας δηλαδή ανταγωνιστικά. Η ικανότητα τους να επιδράσουν στη συμπλοκοποίηση, ήταν παράλληλη με την τιμή της ατομικής τους ακτίνας. Τέλος, μελετήθηκε και η επίδραση της συγκέντρωσης των αλάτων στη συμπλοκοποίηση, όπου η αύξηση της συγκέντρωσής τους οδήγησε σε μείωση της έντασης του μηχανισμού χαλάρωσης.

Μέσω της εξάρτησης της συχνότητας χαλάρωσης και του πλάτους χαλάρωσης του μηχανισμού της συμπλοκοποίησης από τη θερμοκρασία, υπολογίστηκε η ενθαλπία και εντροπία ενεργοποίησης καθώς και η διαφορά ενθαλπίας της αντίδρασης. Η τιμή της τελευταίας βρέθηκε αρνητική, γεγονός που αποδεικνύει την εξώθερμη φύση της αντίδρασης.

Τα ληφθέντα φάσματα IR και Raman συγκρίθηκαν με τα αντίστοιχα θεωρητικά και απέδειξαν το σχηματισμό του συμπλόκου, αλλά και τις αλληλεπιδράσεις που αναπτύχθηκαν μεταξύ των δύο μορίων. Επιπλέον, τα αποτελέσματα της μοριακής πρόσδεσης έδειξαν ότι σχηματίζεται σταθερό σύμπλοκο εγκλεισμού μεταξύ των δύο μορίων.

#### 10.4 Συμπεράσματα της Μελέτης του Συστήματος λαυρυλοθειικού νατρίου/Ακετυλοσαλικυλικού Οξέος

Σε αυτή την εργασία, μελετήθηκε ο σχηματισμός του μικκυλίου *SDS@ASA* συνδυάζοντας φασματοσκοπίες δόνησης και χαλάρωσης υπερήχων με υπολογισμούς ηλεκτρονιακής δομής τύπου *DFT*. Η συστηματική εξέταση του συντελεστή απορρόφησης υπερήχων και των καμπυλών διασποράς της ταχύτητας αποκάλυψε την παρουσία μιας μοναδικής διαδικασίας χαλάρωσης στο εύρος συχνοτήτων *MHz*, η οποία σχετίζεται με την ανταλλαγή μονομερών μεταξύ των μικκυλίων και της περιβάλλουσας υδατικής φάσης. Τα ακουστικά δεδομένα βρέθηκαν εξαρτώμενα από τη συχνότητα και έχουν αναλυθεί μέσω μιας κατανομής τύπου *Debye*. Ο σχηματισμός του μεικτού μικκυλίου *SDS@ASA* διαπιστώθηκε με βάση τα συνδυασμένα στοιχεία της απορρόφησης IR και τα αποτελέσματα των θεωρητικών υπολογισμών *DFT*. Τέλος, και μέσω της επαγόμενης διπλοθλαστικότητας επιβεβαιώθηκε ο σχηματισμός του μικκυλίου και υπολογίστηκε ο όγκος των περιστρεφόμενων μονάδων.

Η μικκυλίωση προκαλεί σημαντικές δομικές αλλοιώσεις κυρίως σε λεπτά στρώματα νερού που περιβάλλουν τα αμφίφιλα, κάτι που αντανακλάται στα φάσματα δόνησης ως μια μετατόπιση στη συχνότητα των σκελετικών δονήσεων του C–C δεσμού. Παρατηρούνται δύο νέες κορυφές στα  $\sim 2358$  και  $\sim 2366 \text{ cm}^{-1}$  στα φάσματα IR που αποδίδονται στο σχηματιζόμενο μικκύλιο. Αυτές οι κορυφές αποδίδονται στον τρόπο δόνησης C=O των λειτουργικών ομάδων του ακετυλοσαλικυλικού οξέος, που μετατοπίζεται προς το μπλε λόγω του ισχυρού περιορισμού του μορίου στον πυρήνα του μεικτού μικκυλίου. Η παρουσία του ισοσβεστικού σημείου στα φάσματα απορρόφησης IR είναι ενδεικτική της ισορροπίας μονομερούς-μικκυλίου. Η διαδικασία σχηματισμού του μικκυλίου είναι μια δυναμική ισορροπία με σταθερές της ταχύτητας της αντίδρασης προς αριστερά και δεξιά ίσες με  $k_{-}=1.92 \times 10^7 \text{ s}^{-1}$  και  $k_{+}=1.2 \times 10^{10} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ , αντίστοιχα. Το ημι-εύρος της καμπύλης της κατανομής *Gauss* του μικκυλιακού πληθυσμού υπολογίστηκε ίσο με  $\sigma = 1.69$ . Ο χρόνος παραμονής του

μορίου επιφανειοδραστικής ουσίας στο μεικτό μικκύλιο *SDS@ASA* υπολογίστηκε 0.8 μs. Η απόσταση μεταξύ των μικκυλίων στο διάλυμα επιφανειοδραστικής ουσίας μειώνεται καθώς η συγκέντρωση του *SDS* αυξάνεται λόγω του αυξημένου αριθμού των σχηματισμένων μικκυλίων. Ο συνδυασμός χαλάρωσης υπερήχων και φασματοσκοπίας δόνησης με θεωρητικούς υπολογισμούς επιτρέπει την αποσαφήνιση πολλών φαινομένων που σχετίζονται με τους έμφυτους μηχανισμούς του σχηματισμού μικκυλίων.



## 10.5 Προτάσεις για μελλοντική μελέτη

Μέσω των τεχνικών της ακουστικής φασματοσκοπίας, της ακουστικά επαγόμενης διπλοθλαστικότητας, των δονητικών φασματοσκοπιών (*FT-IR* και *Raman*) πραγματοποιήθηκε μία επαρκής μελέτη για την κατανόηση των μηχανισμών σχηματισμού συμπλόκων εγκλεισμού και μικκυλίων. Χρησιμοποιώντας αυτή την γνώση, θα μπορούσαν να μελετηθούν κι άλλες περιπτώσεις σχηματισμού μικκυλίων, ώστε να βρεθούν οι πιθανές δομές και ιδιότητες των σχηματιζόμενων μικκυλίων σε όλο το εύρος των συγκεντρώσεων. Επιπλέον, η μελέτη επίδρασης και άλλων παραγόντων στο σχηματισμό μικκυλίων, όπως η μεταβολή του *pH*, η προσθήκη αλάτων και μικτοί διαλύτες, θα ήταν ένα ενδιαφέρον αντικείμενο μελέτης καθώς επηρεάζουν ιδιαίτερα το σχηματισμό αυτών των δομών.

Στην περίπτωση του σχηματισμού συμπλόκων εγκλεισμού, μελετήθηκε μόνο μία ένωση που μπορεί να δημιουργήσει τέτοια σύμπλοκα, η  $\beta$ -κυκλοδεξτρίνη. Θα είχε εξαιρετικό ενδιαφέρον η μελέτη των σχετικά νέων ενώσεων που ονομάζονται πιλλαραρίνες (*pillararenes*) και εμφανίζουν παρόμοιες ιδιότητες με τις κυκλοδεξτρίνες. Η μεγάλη τους διαφορά είναι η ευκολία που παρουσιάζουν στην τροποποίηση τους, αλλά και στο βαθμό που αυτή επιτρέπεται. Η συγκεκριμένη ιδιότητα είναι αποτέλεσμα της ίδιας της δομής των πιλλαρινών, καθώς τα μονομερή που δημιουργούν το δακτύλιο, μπορούν να είναι οποιοδήποτε μόρια που παρουσιάζουν έναν τουλάχιστον δακτύλιο στη δομή τους.

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ: Α

### A.1 Πρωτόκολλο Μετρήσεων με τη τεχνική του *Transmission*

Η πειραματική διάταξη της τεχνικής της διέλευσης ή *transmission* αποτελείται από τη γεννήτρια παλμών, δύο πιεζοηλεκτρικά στοιχεία, με το ένα να λειτουργεί ως πομπός και το άλλο ως δέκτης, την κυψελίδα στην οποία εμπεριέχεται το δείγμα, τον ενισχυτή και τέλος τον παλμογράφο. Γίνεται κατάλληλη επιλογή πιεζοηλεκτρικού στοιχείου σύμφωνα με το εύρος συχνοτήτων που μελετάται.

#### Σύνδεση της διάταξης

Η πορεία που ακολουθεί το ρεύμα κατά την τεχνική του *transmission* είναι η ακόλουθη: γεννήτρια παλμών → πιεζοηλεκτρικό στοιχείο → κυψελίδα + δείγμα → πιεζοηλεκτρικό στοιχείο → ενισχυτής → παλμογράφος. Η διάταξη αυτή επιτυγχάνεται ως εξής: αρχικά, συνδέεται ένας διακλαδωτής τύπου T στη γεννήτρια παλμών. Από εκεί, με ένα καλώδιο συνδέεται το πρώτο πιεζοηλεκτρικό στοιχείο (πομπός), και με ένα δεύτερο καλώδιο συνδέεται η γεννήτρια με τον παλμογράφο. Στο κανάλι σύνδεσης με τον παλμογράφο τοποθετείται μια αντίσταση 50Ω. Στη συνέχεια, το δεύτερο πιεζοηλεκτρικό στοιχείο (δέκτης) θα συνδεθεί με ένα καλώδιο στον ενισχυτή. Τέλος, ένα τέταρτο καλώδιο θα συνδέσει τον ενισχυτή με τον παλμογράφο.

Τα πιεζοηλεκτρικά στοιχεία έρχονται σε επαφή με κυλινδρική θερμοστατούμενη κυψελίδα πάχους  $d=1\text{cm}$ . Στο σημείο επαφής τους είναι απαραίτητη η χρήση ενός μέσου μετάδοσης του ηχητικού κύματος. Συνήθως, χρησιμοποιείται ένα κοινό ιατρικό τζελ υπερήχων, το οποίο απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή καθώς στεγνώνει μετά από αρκετή ώρα εφαρμογής ή και με την αύξηση της θερμοκρασίας. Στην περίπτωση αυτή παρεμποδίζεται η σωστή μετάδοση του ηχητικού κύματος, οπότε πρέπει να ελέγχεται τακτικά το τζελ καθ' όλη τη διάρκεια του πειράματος. Τέλος, τα πιεζοηλεκτρικά στοιχεία και η κυψελίδα κρατούνται σε επαφή με τη χρήση κάποιου είδους σφιγκτήρα.

#### Η κυψελίδα

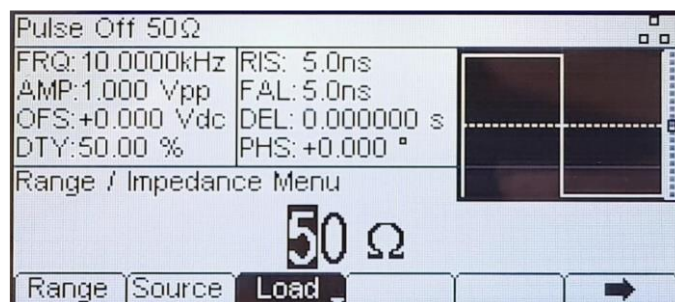
Η πλήρωση της κυψελίδας πραγματοποιείται με πιπέτα. Είναι ιδιαίτερα σημαντική η αποτροπή φυσαλίδων αέρα στο εσωτερικό της κυψελίδας, καθώς αυτές σκεδάζουν τα υπερηχητικά κύματα. Η θερμοστάτηση της κυψελίδας ολοκληρώνεται

αφού έχει προστεθεί το υγρό δείγμα και έχει ολοκληρωθεί η σύνδεση της διάταξης. Εμπειρικά, έχει υπολογιστεί πως το δείγμα χρειάζεται περίπου 15min ώστε να φθάσει σε θερμική ισορροπία με τη θερμοκρασία του λουτρού θερμοστάτησης.

### Ρυθμίσεις της γεννήτριας

Όσον αναφορά τη γεννήτρια παλμών, οι ρυθμίσεις δεν είναι συγκεκριμένες και αλλάζουν ανάλογα με το πιεζοηλεκτρικό στοιχείο και το δείγμα που μελετάται. Τα βήματα που ακολουθήθηκαν ωστόσο για τη συγκεκριμένη εργασία παρουσιάζονται παρακάτω.

Αρχικά, διασφαλίζεται ότι η αντίσταση της γεννήτριας είναι στα 50Ω από τη διαδρομή (Πλήκτρο Output → Load → επιλογή των 50 Ω), όπως παρουσιάζεται στην Εικόνα A1.1.



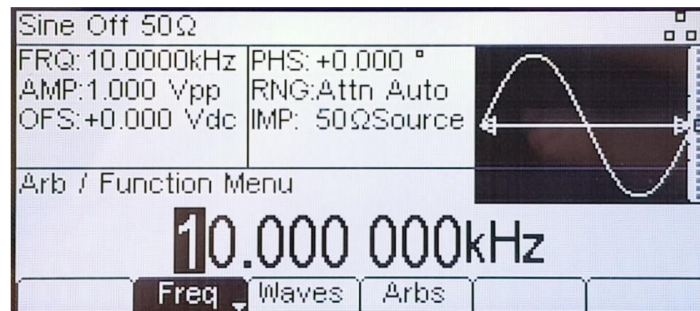
Εικόνα A1.1 Ρύθμιση αντίστασης εξόδου της γεννήτριας στα 50Ω.

Στη συνέχεια, η μέγιστη δυνατή τάση ρυθμίζεται στα 11Volt (peak-peak). Η ρύθμιση αυτή γίνεται από τις επιλογές του σήματος εξόδου (Πλήκτρο Output → Ampl) και παρουσιάζεται στην Εικόνα A1.2.



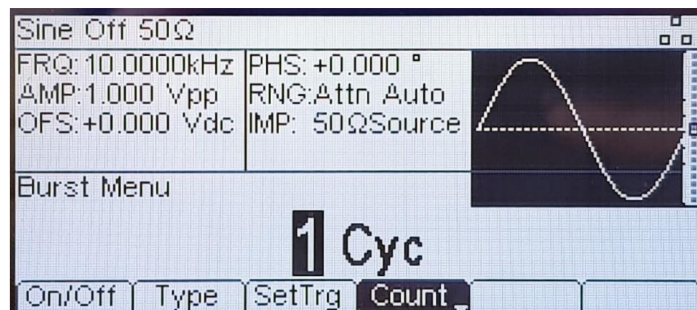
Εικόνα A1.2. Ρύθμιση της τάσης εξόδου της γεννήτριας.

Στο επόμενο βήμα ρυθμίζονται οι παράμετροι του κύματος από το πλήκτρο *Arb/Function* → *Wave* → *Sine* → *Done*, για την ημιτονοειδή μορφή, και αντίστοιχα στο ίδιο μενού, επιλέγοντας *Freq* και πληκτρολογώντας την τιμή, ρυθμίζεται η συχνότητα. (Εικόνα A1.3)



Εικόνα A1.3 Ρυθμίσεις των παραμέτρων του κύματος.

Επόμενες ρυθμίζονται οι παράμετροι του παλμού, μέσω του πλήκτρου *Burst* → *On*, όπου, εφόσον το πλήκτρο φαίνεται φωτισμένο, σημαίνει πως έχει ολοκληρωθεί η διαμόρφωση του κύματος σε παλμό. Επίσης, ρυθμίζεται και το πλήθος των επαναλήψεων μέσω της επιλογής *Count*. (Εικόνα A1.4)



Εικόνα A1.4 Ρύθμιση του αριθμού επαναλήψεων του πακέτου παλμών.

Τέλος, μέσω της επιλογής *Type* → *Period* ρυθμίζεται και η επιθυμητή περίοδος. Ο χρόνος αυτός δεν σχετίζεται με τη συχνότητα του κύματος που αναφέρεται παραπάνω (*Frequency*). Αποτελεί την περίοδο επανάληψης του παλμού. (Εικόνα A1.5)

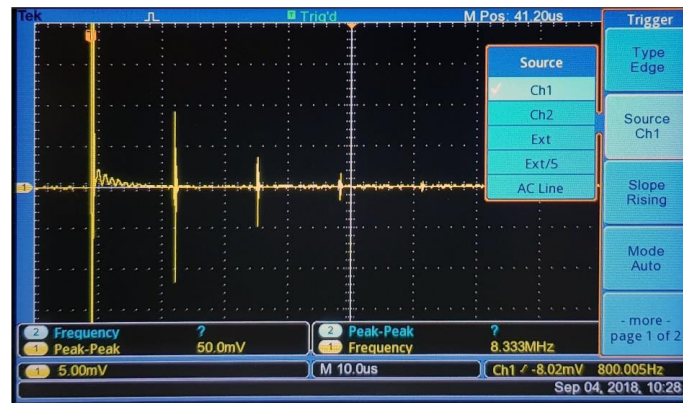


Εικόνα Α1.5 Ρύθμιση των ιδιοτήτων του πακέτου παλμού, όπως η περίοδος επανάληψης.

### Ρυθμίσεις του παλμογράφου

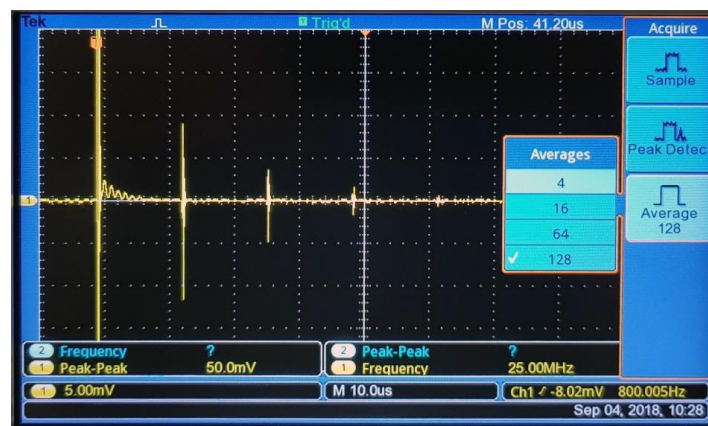
Οι ρυθμίσεις στον παλμογράφο μπορούν να καθορίσουν το κατάλληλο σήμα, σε σωστή κλίμακα, χρόνο και τάση, καθώς και το *triggering* (σκανδαλισμό) του σήματος. Εξαιτίας της απόσβεσης που υφίσταται το κύμα εντός του υλικού, το εξερχόμενο σήμα, που λαμβάνεται μετά τις ανακλάσεις είναι αρκετά εξασθενημένο σε σχέση με το αρχικό σήμα που παράγει η γεννήτρια. Η κλίμακα της τάσης ρυθμίζεται στα μερικά mV/div, ώστε να απεικονίζονται επαρκώς τα σήματα που προέρχονται από τις ανακλάσεις στο δείγμα. Τη χρονική στιγμή  $t=0$  απεικονίζεται το σήμα της πηγής. Στην περίπτωση που αυτό είναι δύσκολο να εντοπισθεί, μπορεί να επιτευχθεί με τη λειτουργία *Autoset*. Έπειτα, είναι εύκολο σχετικά να ταυτοποιηθούν τα σήματα των ανακλάσεων.

Εάν το σήμα που λαμβάνεται από τον παλμογράφο δεν είναι ικανοποιητικό, δηλαδή δεν είναι σταθερό ή ισχυρό, ή παρατηρούνται οι ανακλάσεις σε λάθος χρόνο, θα πρέπει να ρυθμιστεί καταλλήλως το *trigger* του σήματος. Πηγή σκανδαλισμού ορίζεται το κανάλι που λαμβάνει το σήμα ή εναλλακτικά η εξωτερική σύνδεση σκανδαλισμού (*Ext*). Αυτό επιτυγχάνεται συνδέοντας με ένα καλώδιο την έξοδο *trigger* της γεννήτρια και την είσοδο *external trigger* του παλμογράφου. Εφόσον ολοκληρωθεί η σύνδεση, επιλέγεται αυτή ως πηγή του *triggering* μέσω του πλήκτρου *Menu* → *Trigger* → *Source* → *Ext*. (Εικόνα Α1.6) Από την οθόνη του παλμογράφου ρυθμίζεται το επιθυμητό *trigger level* ώστε να βρεθεί το σήμα που αναμένεται, μέσω του περιστροφικού διακόπτη *Level*.



Εικόνα Α1.6 Διαθέσιμες επιλογές σκανδαλισμού του σήματος

Επιπλέον, επιλέγεται ο μέγιστος αριθμός δειγματοληψίας (128) με αποτέλεσμα να αποθηκευτεί ως σήμα ο μέσος όρος των καταγραφών, να μειωθεί ο θόρυβος και το σήμα να παραμένει σταθερό. Η ρύθμιση του γίνεται μέσω του πλήκτρου Acquire ενότητας Horizontal → Average → 128. (Εικόνα Α1.7)



Εικόνα Α1.7 Επιλογή του αριθμού δειγματοληψίας

Τέλος, πατώντας το κουμπί αποθήκευσης, σε ένα *USB Flash Drive* αποθηκεύονται η καταγραφή της οθόνης, αλλά και ένα αρχείο για κάθε κανάλι που έχουμε ορίσει ως ενεργό.

### Καθαρισμός

Μετά το πέρας της πειραματικής διαδικασίας και της λήψης των επιθυμητών αποτελεσμάτων, αδειάζεται η κυψελίδα και καθαρίζεται εσωτερικά χρησιμοποιώντας νερό τριπλής απόσταξης και ακετόνη. Το εξωτερικό της μέρος, όπως και τα πιεζοηλεκτρικά στοιχεία, καθαρίζονται με ένα καθαρό και υγρό πανί, ώστε να μην στεγνώσει επάνω τους το ιατρικό τζελ.

## A.2 Πρωτόκολλο Μετρήσεων με τη Φασματοσκοπία Υπερύθρου

Ανοίγουμε το όργανο από τον πίσω διακόπτη και αφήνω για 5 λεπτά να ζεσταθεί -> Να είναι αναμμένο μόνο το *Resume* στο όργανο. Στην συνέχεια ανοίγουμε το πάνω *Power* και ανοίγουν τα λαμπάκια *Laser* και *Bot*. Στον υπολογιστή ανοίγουμε το *Spectra Manager* και αφήνουμε το πρόγραμμα να τρέξει κάποια διαγνωστικά τεστ.

Εφόσον ανοίξει το πρόγραμμα οδηγούμαστε στο *Parameters Advanced* και επιλέγουμε τις παραμέτρους που επιθυμούμε.

- Number of scans: 16
- Resolution:
- Range 7800 – 0
- Horizontal View Range:
- Vertical: Auto
- Sample: %T
- Background: Single

Στη συνέχεια λαμβάνουμε μία μέτρηση του background ως φάσμα αναφοράς για το όργανο (*BKG*). Αν όλα λειτουργούν σωστά θα φανεί η ένδειξη *ready* κάτω χαμηλά. Εφόσον ολοκληρωθούν οι συγκεκριμένες διαδικασίες, το φασματοφωτόμετρο είναι έτοιμο για χρήση. Η αποθήκευση των αρχείων πραγματοποιείται σε μία μεγάλη ποικιλία *output* αρχείων ανάλογα με την επιθυμία του χρήστη. Τέλος, επιτρέπεται η μερική ανάλυση των φασμάτων μέσω του λογισμικού του προγράμματος.

## A.3 Πρωτόκολλο Μετρήσεων με τη Φασματοσκοπία Micro-Raman

Η λειτουργία του *micro-Raman* προϋποθέτει την αρχική ρύθμιση του οργάνου, ώστε να ληφθούν ορθά τα πειραματικά φάσματα.

### Auto-Calibration Procedure

- Τοποθετούμε το υλικό αναφοράς (*Silicon, Si*) στο *stage* τραβώντας αριστερά το πλαστικό με το ελατήριο και προσέχουμε να κλειδώσει καλά σε όλες τις γωνίες του *stage*.
- Γυρίζουμε τους φακούς, έτσι ώστε πάνω από το δείγμα να είναι ο φακός 5x

- Στο πρόγραμμα στον υπολογιστή πατάμε το εικονίδιο για το “*Video Start*” που βρίσκεται στο πάνω μέρος
- Βεβαιωνόμαστε ότι δεξιά στις ρυθμίσεις και συγκεκριμένα στο *Acquisition->Video->Light Mode* να είναι επιλεγμένη η ρύθμιση “*Episcopic*”
- Κεντράρουμε το φως ώστε να είναι πάνω από το δείγμα χρησιμοποιώντας το ποντίκι και “σέρνοντας” με το ποντίκι το stage ώστε το δείγμα να είναι κάτω από το φως.
- Γυρνάμε τη ροδέλα των φακών βάζοντας πάνω από το δείγμα τον 50x φακό και με την ίδια διαδικασία όπως και πριν προσπαθούμε να κάνουμε focus στο δείγμα.
- Τέλος, γυρνάμε τη ροδέλα των φακών βάζοντας πάνω από το δείγμα τον 100x φακό και επαναλαμβάνουμε για άλλη μια φορά την ίδια διαδικασία με πριν.
- Κλείνουμε τη συρόμενη πόρτα του οργάνου και βεβαιωνόμαστε ότι έχει ανάψει η ένδειξη πράσινης κλειδαριάς κάτω δεξιά της εικόνας. Αν δεν έχει κλείσει η πόρτα, τότε θα είναι κόκκινη η κλειδαριά.
- Γυρίζουμε στις ρυθμίσεις και συγκεκριμένα στο *Acquisition->Video->Light Mode* και αλλάζουμε την επιλογή στη ρύθμιση “*Episcopic Dark Field*”
- Βεβαιωνόμαστε ότι το επιθυμητό laser line είναι ανοιχτό και επιλεγμένο
- Κεντράρουμε τη δέση του laser έτσι ώστε να είναι στο κέντρο της εικόνας.
- Κάνουμε όσο το δυνατό καλύτερο focus στο laser (να πετύχουμε το μικρότερο δυνατό κύκλο στο κέντρο της εικόνας)
- Πατάμε στο εικονίδιο “*Stop All*” πάνω δεξιά της εικόνας
- Ορίζουμε τις παραμέτρους στις ρυθμίσεις στο *Acquisition -> Acquisition Parameters*  
*Spectro: 520.75 cm<sup>-1</sup>* (Η κορυφή που περιμένουμε στο reference δείγμα της κρυσταλλικού πυριτίου, Si)
- Πατάμε το εικονίδιο “*Start*”  
 Κάθε δευτερόλεπτο θα μας δίνει το φάσμα του πυριτίου στην κορυφή που του θέσαμε
- Προσπαθούμε να βελτιστοποιήσουμε την ένταση της κορυφής στα 520.75 cm<sup>-1</sup> χρησιμοποιώντας το joystick. Όσο ψηλότερη ένταση, τόσο το καλύτερο.
- Βεβαιωνόμαστε ότι είναι ανοιχτά και τα δύο laser lines



- Πατάμε το εικονίδιο “AC” κάτω δεξιά της εικόνας
- Στο παραθυράκι που θα μας βγάλει πατάμε το “*Custom lasers/gratings*”
- Στο επόμενο παράθυρο επιλέγουμε και τα δύο *lasers*
- Περιμένουμε να τελειώσει το *Calibration* (περίπου 2 λεπτά)

### Ανάλυση δείγματος με *micro Raman*

- Τοποθετούμε το δείγμα πάνω στο δειγματοφορέα και μετά στο *stage*.
- Γυρίζουμε τους φακούς, έτσι ώστε πάνω από το δείγμα να είναι ο φακός 5x.
- Πατώ το εικονίδιο *Video Start* και προσπαθούμε να φέρουμε το *stage* σε σημείο τέτοιο, ώστε ο φακός να είναι πάνω στο δείγμα.
- Βεβαιωνόμαστε ότι δεξιά στις ρυθμίσεις και συγκεκριμένα στο *Acquisition->Video->Light Mode* να είναι επιλεγμένη η ρύθμιση “*Episcopic*”.
- Κεντράρουμε το φως ώστε να είναι πάνω από το δείγμα χρησιμοποιώντας το ποντίκι και “σέρνοντας” με το ποντίκι το *stage* ώστε το δείγμα να είναι κάτω από το φως.
- Γυρίζουμε το φακό στο 50x.
- Εστιάζουμε στο δείγμα χρησιμοποιώντας τη ροδέλα από το ποντίκι.
- Κλείνουμε τη συρόμενη πόρτα του οργάνου και βεβαιωνόμαστε ότι έχει ανάψει η ένδειξη πράσινης κλειδαριάς κάτω δεξιά της εικόνας. Αν δεν έχει κλείσει η πόρτα τότε θα είναι κόκκινη η κλειδαριά.
- Ρυθμίζουμε τις παραμέτρους από την καρτέλα δεξιά. *Acquisition* → *Spectro* (*2000 cm-1*) → *RTD 1 sec* → *Range (200-4000 cm-1)*
- *Spectrum* → *Acq.time 1 sec* → *Accumulation 1*
- *Instrument set up* → *Grating* → *ND filter* → *Laser 532 nm* → *Hole 100 μm*
- Κάτω στη γραμμή εργασιών πατώ το *ND Filter* και επιλέγω 0.01% → *Play* πάνω στη γραμμή εργασιών και *Laser On* στην κάτω γραμμή εργασιών.
- Σιγά σιγά αυξάνουμε το *ND Filter* στο 0.1%, 1%, 10%, 20% και κάνω *optimize* το σήμα μου χρησιμοποιώντας το *joystick*.

ΠΡΟΣΟΧΗ: Γυρίζω ελαφρά το *joystick* δεξιά αριστερά και περιμένω μέχρι να σταθεροποιηθεί το σήμα. Εάν το σήμα αρχίζει και πέφτει πολύ επιστρέφω στο βήμα 11 και ξανακάνω *focus*.

- Αφού βελτιστοποιήσουμε το σήμα πατάμε το εικονίδιο O (*Start Acquisition*) στην πάνω γραμμή εργασιών.
- Τέλος, πατώντας τη δισκέτα πάνω αριστερά αποθηκεύουμε το φάσμα σε μορφή txt. και σε Labspec6, ενώ πατώντας *Report* και *Print* αποθηκεύω το φάσμα μου και σε μορφή pdf.

## **A.4 Πρωτόκολλο Μετρήσεων με τη Φασματοσκοπία Υπεριώδους-Ορατού**

Όπως αναφέρθηκε στο Κεφάλαιο 4, για τις μετρήσεις της φασματοσκοπίας Υπεριώδους-Ορατού είναι απαραίτητη η ύπαρξη ενός φασματοφωτομέτρου UV – Vis και ενός υπολογιστή για την καταγραφή του φάσματος.

### **Πριν τη Μέτρηση**

Αρχικά, πριν ξεκινήσει η λήψη των φασμάτων, θα πρέπει να μπει σε λειτουργία το φασματοφωτόμετρο και να πραγματοποιηθεί ένας αυτόματος έλεγχος. Μόλις ολοκληρωθεί αυτή η διαδικασία, το όργανο θα πρέπει να αφεθεί για περίπου 20 min, έτσι ώστε να θερμανθούν οι λάμπες στο εσωτερικό του, για τη λήψη μετρήσεων μεγαλύτερης ακρίβειας. Μετά το πέρας των 20 min εμφανίζεται η αρχική οθόνη του οργάνου. Στο σημείο αυτό, ανοίγει και το πρόγραμμα στον υπολογιστή και πλέον δεν εμφανίζεται τίποτα στην οθόνη του φασματοφωτομέτρου.

### **Προετοιμασία δείγματος**

Για να είναι εφικτή η λήψη των φασμάτων, το δείγμα τοποθετείται σε μία κυψελίδα και έπειτα στην ειδική υποδοχή του φασματοφωτομέτρου. Στη συγκεκριμένη πειραματική διάταξη, χρησιμοποιήθηκε κυψελίδα Quartz 10 mm.

### **Λήψη Φασμάτων**

Για τη μέτρηση της απορρόφησης συναρτήσει του μήκους κύματος και την εξαγωγή του φάσματος, θα πρέπει αρχικά να προετοιμαστεί το κατάλληλο πρόγραμμα στον Η/Υ, ως εξής: Άνοιγμα του Προγράμματος → *File* → *New* → *Spectrum Scan*. Θα πρέπει επίσης να οριστεί από το Settings και το κατάλληλο μήκος κύματος, από το μεγαλύτερο προς το μικρότερο. Για το συγκεκριμένο φασματοφωτόμετρο, επιλέχθηκε το εύρος από 700 – 190 nm. Επιπλέον, ως Internal, το οποίο δείχνει κάθε πόσα μήκη

κύματος λ λαμβάνεται σήμα, επιλέχθηκε το 0.5, για τη λήψη του καλύτερου δυνατού φάσματος. Αφού ολοκληρωθούν οι παραπάνω ρυθμίσεις, μπορεί να ξεκινήσει η λήψη του ζητούμενου φάσματος.

### **Αποθήκευση Φάσματος**

Τέλος, μετά την ολοκλήρωση των επιθυμητών μετρήσεων, τα λαμβανόμενα φάσματα εξάγονται σε ένα USB Flash Drive ως εξής: File → Save → \*.ssf, ή προτιμότερα: File → Export το αρχείο excel → Αποθήκευση ως \*.csv.

### **Καθαρισμός**

Μετά το τέλος των μετρήσεων, η κυψελίδα καθαρίζεται εσωτερικά με μεγάλη προσοχή με απεσταγμένο νερό και ακετόνη. Εξωτερικά σκουπίζονται απαλά με ένα πανί οι δύο πλευρές της, οι οποίες δεν είναι διαπερατές.

## **A.5 Πρωτόκολλο Μετρήσεων Ακουστικά Επαγόμενης Διπλοθλαστικότητας**

Η πειραματική διάταξη της τεχνικής της ακουστικά επαγόμενης διπλοθλαστικότητας περιλαμβάνει ένα *laser He-Ne*, μια θερμοστατούμενη κυψελίδα, ένα πιεζοηλεκτρικό στοιχείο, μια γεννήτρια παλμών, έναν παλμογράφο, κάποια ενδιάμεσα στοιχεία (φακοί, καθυστερητές, πολωτές, ίριδες) και έναν φωτοανιχνευτή.

### **Συνδέσεις στη διάταξη**

Η γεωμετρία της διάταξης είναι ιδιαίτερα σημαντική στη μέτρηση της διπλοθλαστικότητας. Η δέσμη *laser*, που δρα ως το μέσο ανίχνευσης, πρέπει να είναι ευθυγραμμισμένη με το φωτοανιχνευτή και να μην εκτρέπεται από τα ενδιάμεσα στοιχεία της διάταξης. Πρέπει επίσης να είναι τοποθετημένη παράλληλα με την επιφάνεια εργασίας. Ένας τρόπος να ελεγχθεί η παραλληλότητα είναι μέσω της μέτρησης της απόστασης της οπής του *laser* και της απόστασης ενός σημείου που προσπίπτει η δέσμη από την επιφάνεια εργασίας. Οι αποστάσεις αυτές θα πρέπει να είναι ίσες μεταξύ τους (ίσα ύψη).

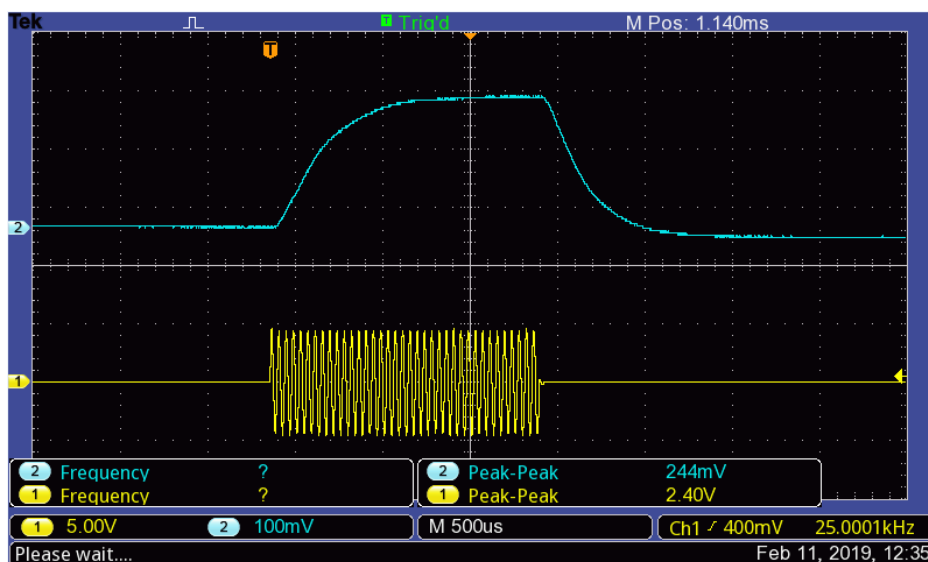
Στη συνέχεια, τοποθετείται ο φωτοανιχνευτής κατάλληλα, ώστε να συλλέγει κάθετα το φως της δέσμης, και έπειτα, τα επιμέρους ενδιάμεσα στοιχεία με τρόπο που να μην οδηγούν σε εκτροπή της. Τοποθετούνται κάθετα σε αυτή, όπως και το

πιεζοηλεκτρικό στοιχείο. Στη διάταξη συνδέεται και η κυλινδρική θερμοστατούμενη κυψελίδα.

Η κυψελίδα έρχεται σε επαφή με το πιεζοηλεκτρικό στοιχείο μέσω της επίπεδης επιφάνειάς της. Στο σημείο επαφής τους προστίθεται κατάλληλη ποσότητα ιατρικής γέλης, ώστε να εξασφαλίζεται η ομαλή διάδοση του ηχητικού κύματος. Η θέση της κυψελίδας προσαρμόζεται ώστε η δέσμη *laser* να περνά από το κέντρο του κυλίνδρου. Τελευταία τοποθετείται η ίριδα, η οποία θα πρέπει να δέχεται στο κέντρο της το πιο έντονο μέρος της δέσμης. Οι οποιοσδήποτε παρεμβολές αφαιρούνται μέσω μείωσης της διαμέτρου της οπής της (εμπειρικά) και λαμβάνεται έτσι το μέγιστο δυνατό σήμα.

### **Ρυθμίσεις γεννήτριας παλμών, παλμογράφου και ανιχνευτή**

Η γεννήτρια και ο παλμογράφος ρυθμίζονται με παρόμοιο τρόπο με αυτόν της τεχνικής του Transmission. Μία διαφορά στις ρυθμίσεις εντοπίζεται στον αριθμό των επαναλήψεων. Όσο μεγαλύτερα και εκτεταμένα είναι τα μόρια, απαιτείται μεγαλύτερος αριθμός (1500 *cycles*). Η περίοδος ανάμεσα από δύο διαδοχικές επαναλήψεις ορίζεται στα 60 ms. Η επιλογή του αριθμού των επαναλήψεων γίνεται με τέτοιο τρόπο, ώστε να εξασφαλίζεται ομοιομορφία στο δείγμα παρουσία υπερήχου, με στόχο την παρατήρηση της διαδικασίας αποκατάστασης. Οι ρυθμίσεις του παλμογράφου είναι όμοιες με αυτές που αναφέρθηκαν στο Α1. Θα πρέπει να γίνονται οι απαραίτητες ρυθμίσεις, ώστε το σήμα να εμφανίζεται στο κέντρο της οθόνης με την κλίμακα της τάσης να ρυθμίζεται στα mV/ div. Τέλος, ρυθμίζεται η ισχύς στον ανιχνευτή στα 100 mW (Εικόνα Α2.1)



*Εικόνα Α5.1* Σήμα μέτρησης της ακουσικά επαγόμενης διπλοθλαστικότητας. Με κίτρινο παρουσιάζεται το σήμα της πηγής, ενώ με μπλε το σήμα του δείγματος, όπου εμφανίζεται η αύξηση της διπλοθλαστικότητας λόγω του εξαναγκασμένου προσανατολισμού και η μείωση λόγω της αυθόρμητης διαδικασίας αποκατάστασης.

## **A.6 Πρωτόκολλο Μετρήσεων Κινητικού/Δυναμικού Ιξώδους**

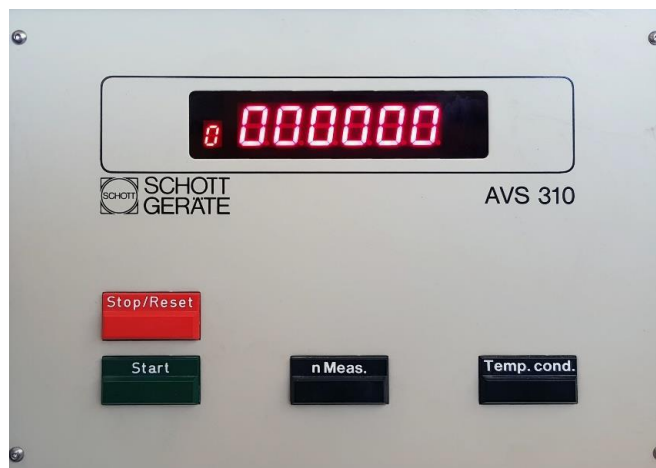
Για τη μέτρηση του ιξώδους χρησιμοποιήθηκε το αυτόματο ιξωδόμετρο της Schott Geräte (AVS 310). Το συγκεκριμένο όργανο τοποθετείται σε υδατόλουτρο θερμοστάτησης που έχει τη δυνατότητα σύνδεσης με σύστημα ψύξης με στόχο την εξασφάλιση σταθερής θερμοκρασίας (Εικόνα Α6.1).



*Εικόνα Α6.1 Το σύστημα μέτρησης ιξώδους. Τα κομμάτια που το απαρτίζουν είναι το υδατόλουτρο, ο θερμοστάτης που συνδέεται με εξωτερικό σύστημα ψύξης, η βάση του οργάνου που συνδέεται από το πίσω μέρος της με τερματικό, και ο σωλήνας μέτρησης.*

### **Προετοιμασία του ιξωδομέτρου**

Πρώτα εκτελείται η ρύθμιση της επιθυμητής θερμοκρασίας στο υδατόλουτρο θερμοστάτησης και η ενεργοποίηση του συστήματος ψύξης για τη σταθεροποίησή της έως την έναρξη της λήψης των μετρήσεων. Στο υδατόλουτρο βυθίζεται θερμομόμετρο με σκοπό την καταγραφή και τον έλεγχο της θερμοκρασίας. Η βάση του οργάνου με τον επιλεγμένο σωλήνα τοποθετείται στο εσωτερικό του υδατόλουτρου. Στη βάση περιέχονται δύο αισθητήρες, οι οποίοι συμβάλουν στην καταγραφή του χρόνου. Η ένδειξη του καταγραφόμενου χρόνου παρουσιάζεται σε ένα τερματικό (Εικόνα Α6.2), συνδεδεμένο με τη βάση μέσω καλωδίων μεταφοράς δεδομένων. Το κουμπί ενεργοποίησης εντοπίζεται στο πίσω μέρος.



*Εικόνα Α6.2 Το τερματικό του οργάνου μέτρησης ιζώδους. Στην οθόνη αναγράφεται ο καταγραφόμενος χρόνος. Διαθέτει τέσσερα κουμπιά (Start, Stop, Temp. Cond., n Meas).*

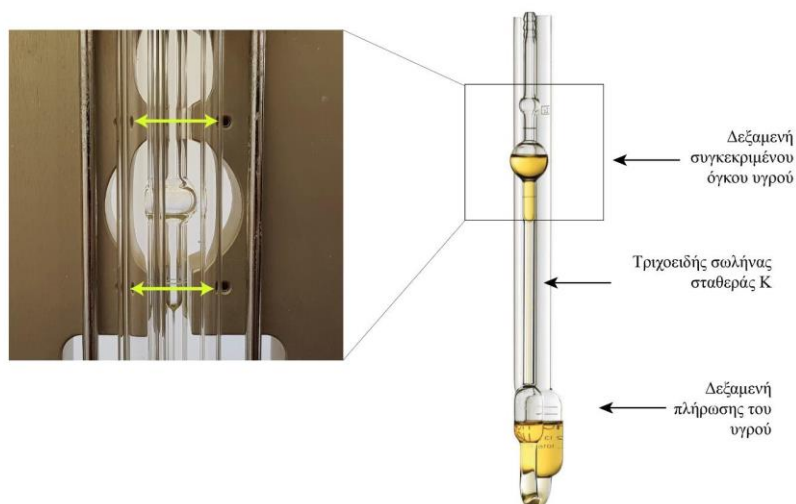
### **Επιλογή του σωλήνα**

Η επιλογή του κατάλληλου σωλήνα είναι υψίστης σημασίας για τον ακριβή προσδιορισμό του ιζώδους, αλλά και την αποφυγή υπερχειλίσης του υγρού. Κάθε σωλήνας χαρακτηρίζεται από μία σταθερά  $k$  και διαθέτει συγκεκριμένη διάμετρο. Όσο μεγαλύτερη είναι η  $k$ , τόσο μεγαλύτερη είναι και η διάμετρος. Η ιδανική διάμετρος σχετίζεται με το είδος του μελετώμενου υγρού. Πιο παχύρρευστα υγρά απαιτούν σωλήνες μεγαλύτερης διαμέτρου, άρα και μεγαλύτερης τιμής  $k$ . Ο έλεγχος της καταλληλότητας του σωλήνα μπορεί να πραγματοποιηθεί μέσω της παρατήρησης του χρόνου ροής. Όσο μεγαλύτερη είναι η διάμετρος, τόσο ευκολότερη η ροή, άρα τόσο χαμηλότεροι χρόνοι θα παρατηρηθούν. Συμπερασματικά, ένας κατάλληλος σωλήνας δίνει τιμές χρόνου στην περιοχή 120-180 sec. Αλλαγή του σωλήνα με αντίστοιχο μικρότερης σταθεράς είναι απαραίτητη στην περίπτωση που ο καταγραφόμενος χρόνος δεν ξεπερνά τα 20sec.

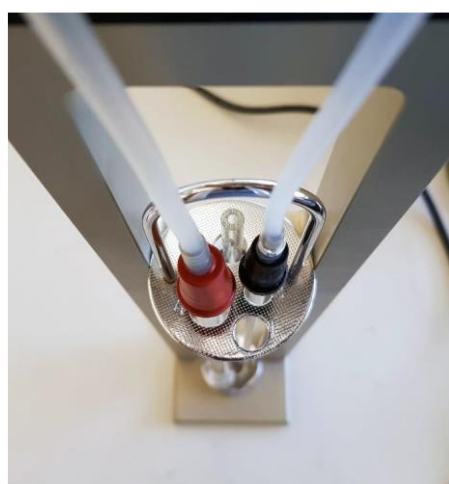
### **Εισαγωγή του δείγματος**

Ένας τυπικός σωλήνας μέτρησης ιζώδους παρουσιάζεται στην Εικόνα Α6.3. Με τη βοήθεια πιπέτας εισέρχεται το προς μέτρηση δείγμα στη δεξαμενή πλήρωσης. Η ποσότητα που απαιτείται από το δείγμα εξαρτάται από τον τύπο του σωλήνα. Σε κάθε σωλήνα υπάρχει σχετική ένδειξη πλήρωσης (άσπρη γραμμή). Αφού ο σωλήνας γεμίσει με το υγρό, τοποθετούνται κατάλληλα τα σωληνάκια μεταφοράς πίεσης, όπως φαίνεται στην Εικόνα Α6.4. Πριν την έναρξη των μετρήσεων αφήνουμε το δείγμα για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα, ώστε να φτάσει στην επιθυμητή θερμοκρασία.

Απαιτείται συνήθως χρονικό διάστημα 15 min για υγρό συνολικού όγκου 15 ml και 5 min για υγρό χωρητικότητας 3 ml. Ο χρόνος αυτός μπορεί να μετρηθεί μέσω εξωτερικού χρονομέτρου ή να ορισθεί στο τερματικό με την επιλογή του “Temp. cond”.



**Εικόνα Α6.3** Απεικόνιση σωλήνα μέτρησης ιξώδους χωρητικότητας σε υγρό 15 ml. Αποτελείται από τη δεξαμενή πλήρωσης του υγρού, τον τριχοειδή σωλήνα συγκεκριμένης σταθεράς  $k$  και τη δεξαμενή συγκεκριμένου όγκου υγρού. Το υγρό φτάνει στη δεξαμενή ύστερα από άσκηση πίεσης. Η δεξαμενή αυτή βρίσκεται ανάμεσα από δύο φωτοανιχνευτές (κίτρινα βέλη) που συμβάλλουν στην καταγραφή του χρόνου ροής.



**Εικόνα Α6.4** Απεικόνιση σύνδεσης του σωλήνα Ubbelohde με τα σωληνάκια που ασκούν πίεση στο υγρό. Το κόκκινο σωληνάκι συνδέεται με το άκρο του σωλήνα που καταλήγει στη δεξαμενή



πλήρωσης, ενώ το μαύρο με το άκρο που δεν οδηγεί στη δεξαμενή μέτρησης του συγκεκριμένου όγκου υγρού.

### **Έναρξη μετρήσεων και καταγραφή του χρόνου ροής**

Οι μετρήσεις λαμβάνονται αμέσως μετά τη σταθεροποίηση της θερμοκρασίας στο υγρό. Αρχικά, με το πλήκτρο “Start” ξεκινάει η εφαρμογή πίεσης ώστε να ολοκληρωθεί η πλήρωση της δεξαμενής συγκεκριμένου όγκου. Το υγρό φθάνει λίγο πριν το ένα άκρο του σωλήνα και η πίεση διακόπτεται αυτόματα. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται σε αυτό το στάδιο της διαδικασίας ώστε να μην υπερχειλίσει το υγρό στο υδατόλουτρο. Εφόσον παρατηρηθεί άνοδος σχεδόν μέχρι το άκρο θα πρέπει να πατηθεί το πλήκτρο “Stop/Reset”. Αφού φτάσει στο μέγιστο ύψος, γίνεται διακοπή της πίεσης και το υγρό ξεκινά να ρέει μη εξαναγκασμένα προς τη δεξαμενή πλήρωσης. Κατά τη ροή περνά μέσω των δύο φωτοανιχνευτών που βρίσκονται στη βάση και καταγράφεται ο χρόνος ροής που απαιτείται για να διασχίσει την απόσταση μεταξύ αυτών. Μέσω ρύθμισης από το κουμπί “n Meas” μπορεί να πραγματοποιηθεί συγκεκριμένος αριθμός μετρήσεων. Από το χρόνο ροής μέσω μαθηματικών σχέσεων υπολογίζεται το κινηματικό ιξώδες.

Πέραν της πιθανής υπερχειλίσης του υγρού σε περίπτωση που δεν έχει επιλεγεί ο κατάλληλος σωλήνας ή ασκηθεί περισσότερη πίεση, ένα ακόμη πρόβλημα είναι η άσκηση μικρότερης πίεσης. Όταν δεν εφαρμοσθεί αρκετή πίεση το υγρό δε μπορεί να ανέβει προς το τη δεξαμενή που πραγματοποιείται η καταγραφή του χρόνου ή φαίνεται να είναι στάσιμο σε κάποιο σημείο της διαδρομής. Με το πλήκτρο “Stop/Reset”, το υγρό επιστρέφει στη δεξαμενή πλήρωσης, ελέγχονται όλες οι συνδέσεις και η μέτρηση ξεκινά από την αρχή.

### **Μαθηματικές σχέσεις**

Έστω  $t$  ο χρόνος ροής που καταγράφεται από το αυτόματο όργανο μέτρησης του ιξώδους. Το κινηματικό ιξώδες  $\nu$  σε  $\text{cm}^2/\text{s}$  προκύπτει από τη σχέση:

$$\nu = k(t - \theta) \cdot 10^{-2} \quad (1)$$

όπου  $k$  η σταθερά του ιξωδομετρικού σωλήνα και  $\theta$  μια διόρθωση που εξαρτάται από τον σωλήνα και τον καταγραφόμενο χρόνο. Η τιμή της διόρθωσης  $\theta$  προσδιορίζεται από συγκεκριμένο φυλλάδιο που αναγράφονται οι τύποι σωλήνα. Έχοντας επιτυχώς

προσδιορίσει το κινηματικό ιξώδες, προχωράμε στον προσδιορισμό του δυναμικού ιξώδους  $\eta$  σε *poise* μέσω του τύπου:

$$\eta = \rho \cdot \nu \quad (2)$$

με  $\rho$  να εκφράζεται η πυκνότητα του διαλύματος σε g/cm.

## A.7 Πρωτόκολλο Μετρήσεων της Επιφανειακής Τάσης

Η μέθοδος του δακτυλίου. Εάν στην επιφάνεια ενός υγρού τοποθετηθεί σύρμα μήκους  $d$ , θα ασκείται επάνω του από το υγρό μια δύναμη  $K$  με κατεύθυνση προς το εσωτερικό του υγρού και μέτρο που δίνεται από τη σχέση:

$$K = \gamma \cdot d \quad (3)$$

Όπου  $\gamma$  είναι η επιφανειακή τάση του υγρού. Εάν λοιπόν είναι γνωστή η τιμή των  $K$  και  $d$ , Τότε είναι δυνατός ο προσδιορισμός του  $\gamma$ . Σε αυτή τη σχέση βασίζεται η μέθοδος του δακτυλίου.

Ένας δακτύλιος από λευκόχρυσο συνδέεται με έναν ζυγό ικανό να μετρήσει τη δύναμη που ασκείται πάνω του και στη συνέχεια βυθίζεται μέσα στο υγρό του οποίου πρόκειται να μετρηθεί η επιφανειακή τάση. Ο ζυγός μηδενίζεται αφού στο εσωτερικό του υγρού η συνισταμένη δύναμη πάνω στο δακτύλιο είναι μηδέν. Στη συνέχεια ο δακτύλιος έλκεται αργά προς την επιφάνεια. Όσο πλησιάζει προς την επιφάνεια η ελκτική δύναμη που ασκεί το υγρό πάνω του γίνεται μεγαλύτερη. Η δύναμη αυτή αντισταθμίζεται από μια ελαφρά μεγαλύτερη αντίθετη δύναμη που ασκείται στο δακτύλιο από το ζυγό. Σε κάποια στιγμή ο δακτύλιος αποκολλάται από την επιφάνεια του υγρού. Η προς τα πάνω δύναμη  $K$  που απαιτήθηκε για αυτό ισούται με την προς τα κάτω δύναμη που ασκούσε το υγρό πάνω στο δακτύλιο και σύμφωνα με την παραπάνω σχέση συνδέεται με την επιφανειακή τάση μέσω της:

$$\gamma = \frac{K}{[2(2\pi r)]} \quad (4)$$

Όπου  $2\pi r$  είναι το μήκος της περιφέρειας του δακτυλίου. Η ακτίνα  $r$  αντιστοιχεί στη μέση τιμή της εσωτερικής και εξωτερικής ακτίνας. Ο παράγοντας 2 στον παρονομαστή εμφανίζεται διότι το υγρό ασκεί μια δύναμη στο δακτύλιο, τόσο από την εσωτερική,

όσο και από την εξωτερική του πλευρά συνεπώς το ενεργό μήκος του δακτυλίου είναι διπλάσιο της περιφέρειας του.

Όπως είναι εμφανές από τα παραπάνω, η συγκεκριμένη γεωμετρία του συστήματος είναι δυνατόν να επηρεάσει τη μετρούμενη τιμή του  $\gamma$ , για αυτό το λόγο η τιμή αυτή πολλαπλασιάζεται με έναν διορθωτικό παράγοντα  $F$  του οποίου η τιμή εξαρτάται από το συγκεκριμένο όργανο. Ο χρησιμοποιούμενος ζυγός ονομάζεται ζυγός *du Noury*, είναι βαθμονομημένος με τέτοιο τρόπο, ώστε να διαβάζεται κατευθείαν η διορθωμένη τιμή του  $\gamma$  σε μονάδες mN/m.

## A.8 Πρωτόκολλο Μέτρησης Πυκνότητας

Η συσκευή που χρησιμοποιείται για τη μέτρηση της πυκνότητας είναι το πυκνόμετρο *Mettler/Paar DMA 40* (Εικόνα A8.1). Απαιτείται πολύ μικρός όγκος του δείγματος, τάξης μερικών ml. Το πυκνόμετρο προσφέρει και τη δυνατότητα σύνδεσης με σύστημα θερμοστάτησης.



**Εικόνα A8.1** Το όργανο μέτρησης της πυκνότητας. Διακρίνεται ο φωτιζόμενος σωλήνας, η ένδειξη του βάρους, καθώς και οι τρεις διακόπτες για το άνοιγμα του οργάνου (*Power*), της λυχνία (*Light*) και της αντλίας αέρα (*Pump*).

### Εισαγωγή δείγματος

Η εισαγωγή και εξαγωγή του υγρού δείγματος γίνεται από τη δεξιά πλευρά του οργάνου. Το όργανο διαθέτει δύο οπές τη μία κάτω από την άλλη. Οι οπές αποτελούν άκρες ενός εσωτερικού σωλήνα τύπου U (Εικόνα A8.2). Η πλήρωση του σωλήνα γίνεται με χρήση πιπέτας από την πάνω οπή, κλείνοντας την κάτω με τη χρήση

πώματος. Όταν σωλήνας U να είναι γεμάτος και να δεν εμφανίζονται στο εσωτερικό του φυσαλίδες, μπορεί να ξεκινήσει η μέτρηση. Κατά την πλήρωση του σωλήνα κρίνεται απαραίτητο το άνοιγμα της λυχνίας της συσκευής (διακόπτης *Light*), ώστε να υπάρχει δυνατότητα ελέγχου της διαδικασίας. Η λυχνία θα πρέπει να κλείσει αμέσως μετά την πλήρωση για να αποφευχθούν σφάλματα λόγω θέρμανσης του δείγματος.



**Εικόνα Α8.2** Πλάγια όψη του οργάνου μέτρησης της πυκνότητας. Η πάνω οπή αποσκοπεί στην πλήρωση του σωλήνα με το δείγμα, ενώ η κάτω στην απομάκρυνση του δείγματος. Η κάτω οπή διαθέτει κλειστό άσπρο καπάκι. Δεξιά της άνω οπής φαίνεται η έξοδος της αντλίας αέρα.

### **Καταγραφή της ένδειξης του οργάνου**

Εφόσον το δείγμα έχει παραμείνει για μερικά λεπτά στο σωλήνα και έχει αποκτήσει την επιθυμητή θερμοκρασία, καταγράφεται η ένδειξη του οργάνου. Είναι σημαντικό να γίνει ξεκάθαρο πως η ένδειξη αυτή δεν αποτελεί την πυκνότητα. Το όργανο μετρά το «βάρος»  $W_1$  του διαλύματος, το οποίο μπορεί να μετασχηματιστεί σε πυκνότητα μέσω μαθηματικών σχέσεων που παρατίθενται παρακάτω.

### **Καθαρισμός οργάνου**

Με το πέρας των μετρήσεων, το όργανο καθαρίζεται σχολαστικά. Αρχικά, αφαιρείται το δείγμα που περιέχεται στο σωλήνα. Απομακρύνονται τα πώματα των οπών και ύστερα, συνδέεται η πάνω οπή με την αντλία αέρα. Η αντλία αέρα ξεκινά να λειτουργεί με το άνοιγμα του διακόπτη «*Pump*» του οργάνου και όλο το δείγμα

αφαιρείται. Ο σωλήνας εκπλένεται με νερό και ακετόνη μέσω διαδικασίας αντίστοιχης με αυτή που αναφέρθηκε για την εισαγωγή του δείγματος.

### Μαθηματικές σχέσεις

Το βάρος που καταγράφηκε μπορεί να μας δώσει την πυκνότητα μέσω της παρακάτω σχέσης:

$$\rho_l = \frac{W_l^2 - W_a^2}{W_w^2 - W_a^2} (\rho_w - \rho_a) + \rho_a \quad (5)$$

όπου  $W_l$  το βάρος του υγρού δείγματος,  $W_w$  το βάρος του νερού,  $W_a$  το βάρος του αέρα. Τα βάρη του νερού και του αέρα μπορούν, είτε να εξαχθούν πειραματικά ή να υπολογιστούν μαθηματικά. Ισχύουν οι μαθηματικές σχέσεις για  $T$  η θερμοκρασία:

$$W_w = -4.65068 \cdot 10^{-2} \cdot T^2 - 2.69663 \cdot T + 4.30630 \cdot 10^4 \quad (6)$$

$$W_a = -1.94283 \cdot T + 3.26449 \cdot 10^4 \quad (7)$$

Απαραίτητες είναι και οι πυκνότητες του νερού και του αέρα, οι οποίες υπολογίζονται θεωρητικά σε  $\text{gr/ml}$  για δεδομένη θερμοκρασία σε  $^{\circ}\text{C}$  με τις παρακάτω σχέσεις:

$$\rho_w = 1.30753 \cdot 10^{-8} \cdot T^3 - 5.44149 \cdot 10^{-6} \cdot T^2 - 6.00025 \cdot 10^{-6} \cdot T + 1.00039 \quad (8)$$

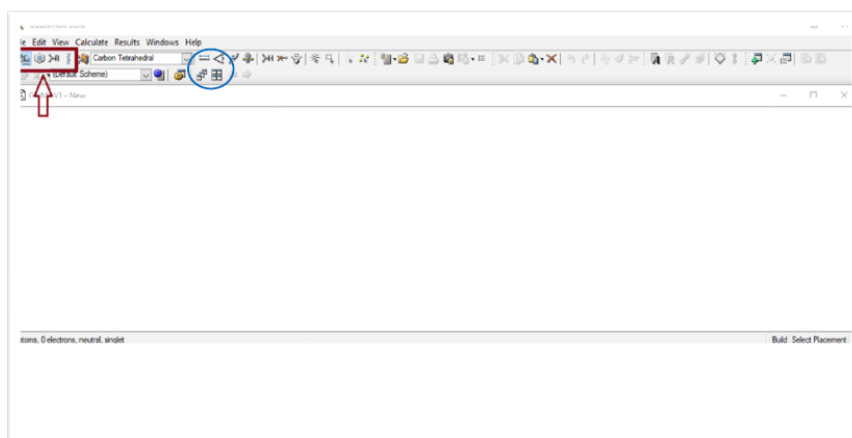
$$\rho_a = 0.001293 / (1 + 0.00367 \cdot T) \quad (9)$$

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ: Β

### Β.1 Πρωτόκολλο Κβαντομηχανικών Υπολογισμών

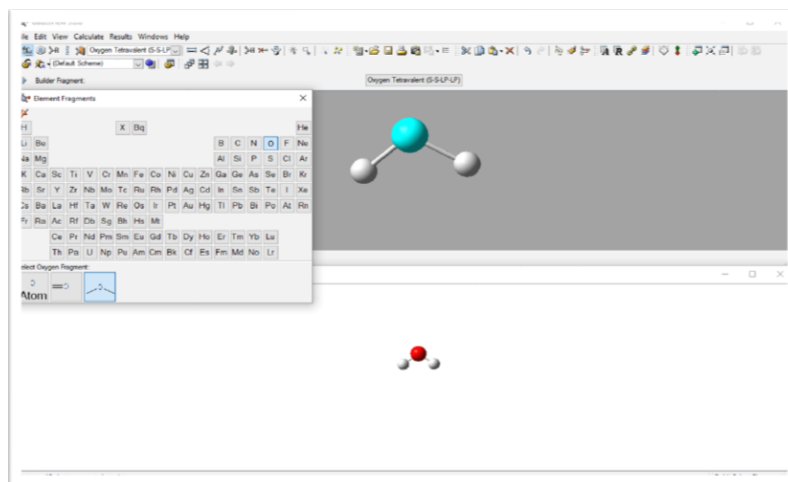
Παρακάτω παρουσιάζεται η αναλυτική περιγραφή της εκτέλεσης των κβαντομηχανικών υπολογισμών με τη χρήση του προγράμματος *Gaussian*, για το μόριο του νερού.

#### Σχεδιασμός του μορίου στο πρόγραμμα GaussView



*Εικόνα Β1.1* Το περιβάλλον του προγράμματος *GaussView*. Με κόκκινο πλαίσιο επισημαίνονται οι εντολές που χρησιμοποιούνται για την κατασκευή της δομής του μορίου και με μπλε κύκλο εμφανίζονται τα εικονίδια για την αλλαγή του μήκους ενός δεσμού ή για τη μεταβολή μιας γωνίας.

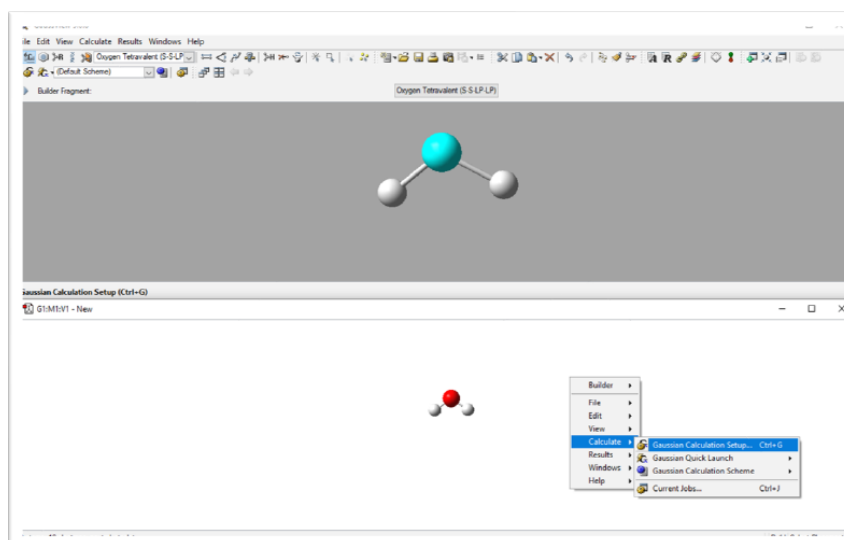
Στην περίπτωση του νερού, αρχικά επιλέγεται το πρώτο εικονίδιο, στη συνέχεια το άτομο του Ο από τα άτομα του περιοδικού πίνακα που εμφανίζεται και στη συνέχεια, η περίπτωση του οξυγόνου με τους δύο απλούς δεσμούς. Μέσω των επιλογών που δίνονται στο μπλε κύκλο, υπάρχει η δυνατότητα αλλαγής του μήκους του δεσμού (ο δεσμός πρέπει να επιλεγεί, αφού πατηθεί το εικονίδιο) ή της γωνίας.



**Εικόνα B1.2** Διαδικασία δημιουργίας του μορίου του νερού. Τα εικονίδια που επιλέγονται εμφανίζονται με γαλάζιο φόντο.

### Ορισμός των χαρακτηριστικών του υπολογισμού

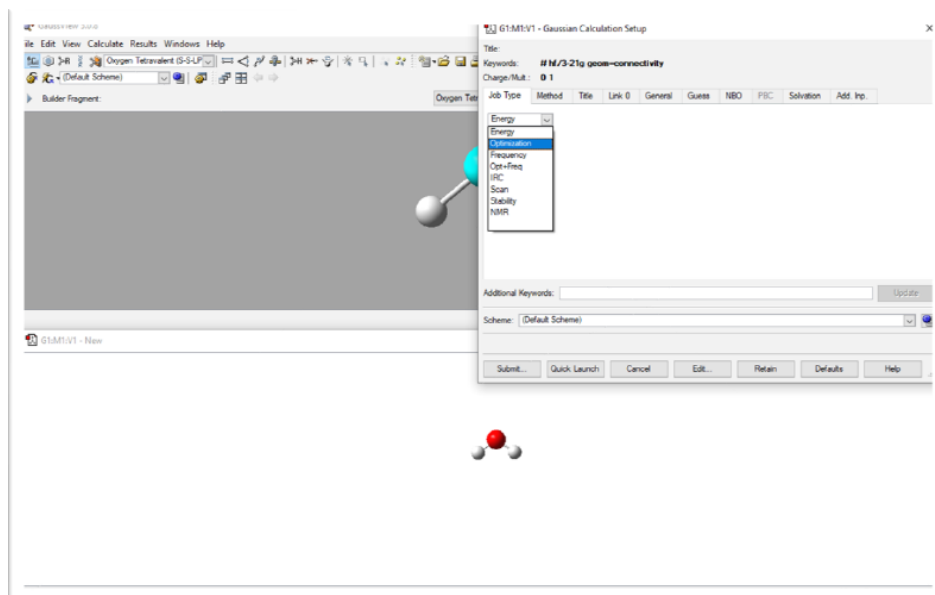
Η δημιουργία του αρχείου εισόδου ακολουθεί την εξής πορεία: Δεξί κλικ στο περιβάλλον του προγράμματος που έχει δημιουργηθεί το μόριο → *Calculate* → *Gaussian Calculation Setup* (Εικόνα B1.3). Στο σημείο αυτό ανοίγει ένα νέο παράθυρο με διάφορα φύλλα.



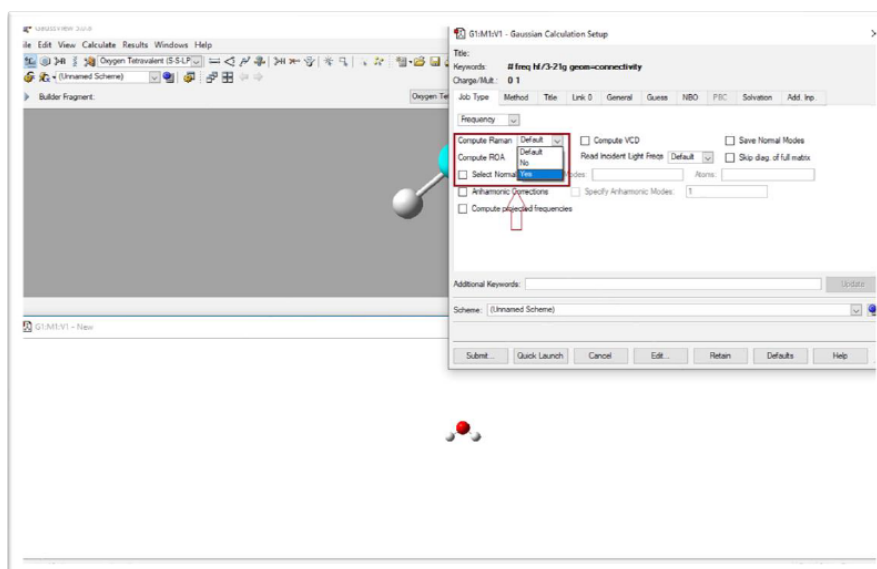
**Εικόνα B1.3** Βήματα για το άνοιγμα του παραθύρου που θα επιτρέψει τη ρύθμιση των απαραίτητων πληροφοριών για τον υπολογισμό.

Στο πρώτο φύλλο “*Job type*” ορίζεται ο τύπος του υπολογισμού, όπως φαίνεται στην Εικόνα B1.4. Διατίθενται επιλογές, όπως για παράδειγμα για βελτιστοποίηση της γεωμετρίας του μορίου επιλέγεται το *Optimization* και για φάσματα υπερύθρου ή *Raman* επιλέγεται το *Frequency*. Εάν επιλεγεί το *Frequency*

γίνεται μόνο ο υπολογισμός των συχνοτήτων του φάσματος υπερύθρου, ενώ κατά την επιλογή του *Frequency* εμφανίζεται ένα αντίστοιχο πεδίο για το φάσμα Raman (Εικόνα B1.5). Στο πεδίο “*Additional Keywords*” προστίθενται λέξεις-κλειδιά για άλλου τύπου υπολογισμούς. Παραδείγματα λέξεων-κλειδιών βρίσκονται στο θεωρητικό μέρος της παρούσας εργασίας, αλλά και στην επίσημη ιστοσελίδα του προγράμματος *Gaussian*.



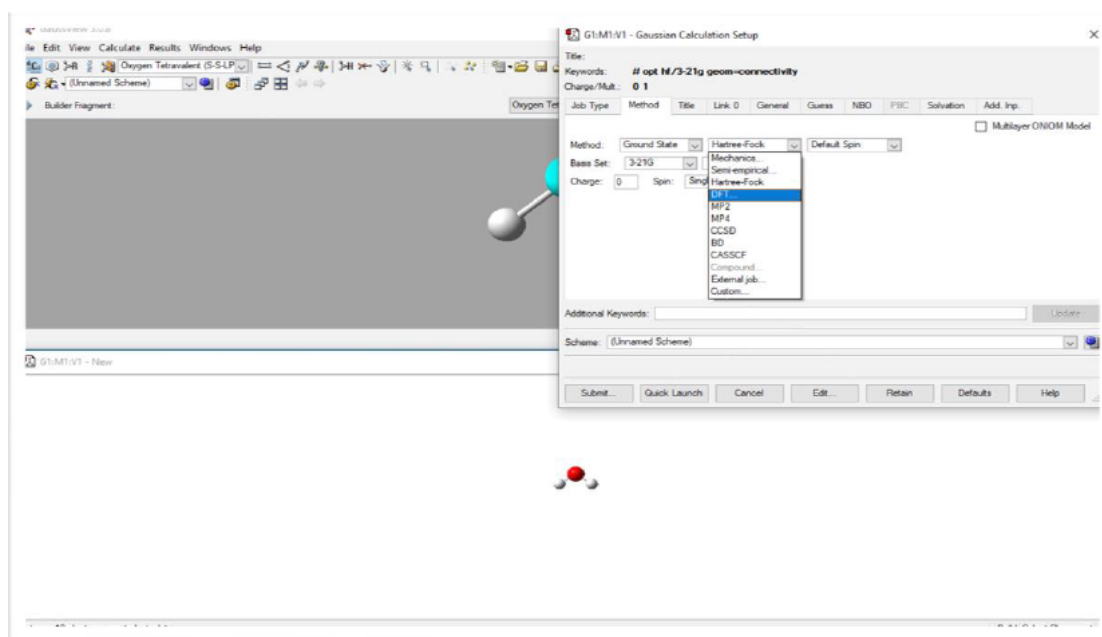
**Εικόνα B1.4.** Επιλογή του τύπου του υπολογισμού. Το “*Optimization*” οδηγεί στη βελτιστοποίηση της γεωμετρίας του μορίου. Στο πεδίο “*Additional Keywords*” γράφονται λέξεις-κλειδιά ανάλογα με τον επιθυμητό υπολογισμό.



**Εικόνα B1.5** Επιλογή εξαγωγής φάσματος Raman. Μετά από την επιλογή της λέξης-κλειδί “*Frequency*” εμφανίζεται το πεδίο “*Compute Raman*”. Επιλέγοντας το “*Yes*” υπολογίζονται και οι συχνότητες του φάσματος Raman μαζί με του υπερύθρου.

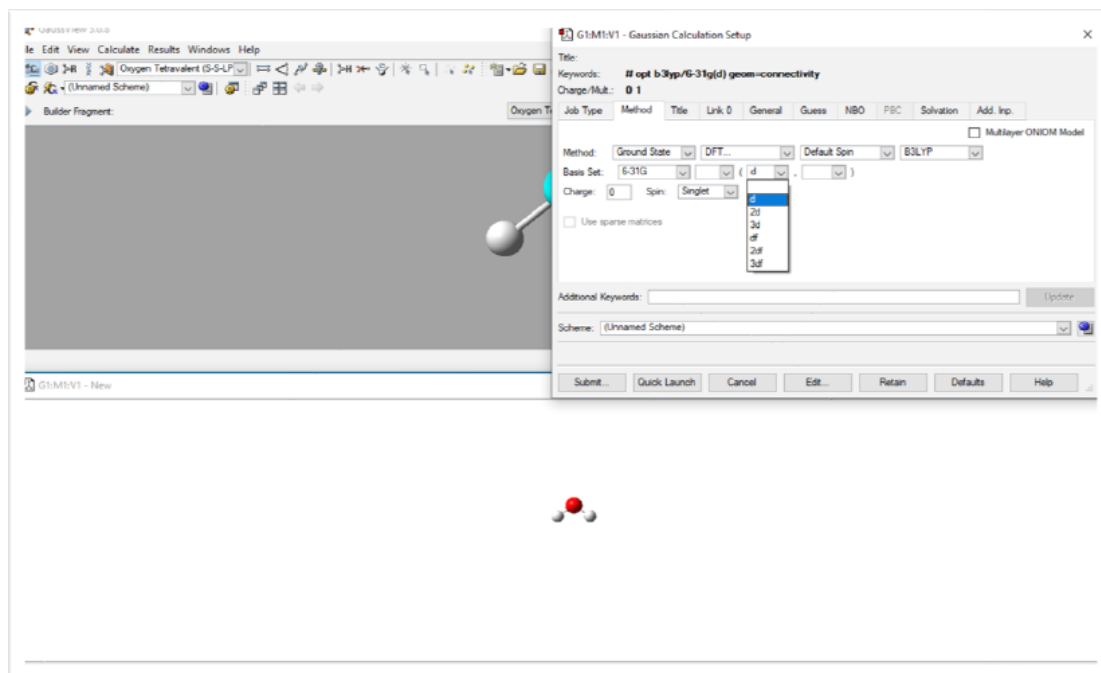


Στο διπλανό φύλλο “Method” επιλέγεται η μέθοδος και το σύνολο βάσης του υπολογισμού, ανάλογα με το μόριο που πρόκειται να προσομοιωθεί. Στην περίπτωση του νερού θα χρησιμοποιηθεί η ευρέως γνωστή μέθοδος *B3LYP* και το σύνολο βάσης 6-31G(d). Η διαδικασία φαίνεται λεπτομερώς στις παρακάτω εικόνες. Με την ένδειξη + δηλώνονται οι συναρτήσεις διάχυσης που μπορούν να προστεθούν στο σύνολο βάσης, παρόλο που στο συγκεκριμένο παράδειγμα δεν προστίθενται (Εικόνα Β1.8). Οι συναρτήσεις πόλωσης τύπου *d* επιλέγονται δίπλα από το πεδίο που αφορά τις συναρτήσεις διάχυσης (Εικόνα Β1.9).



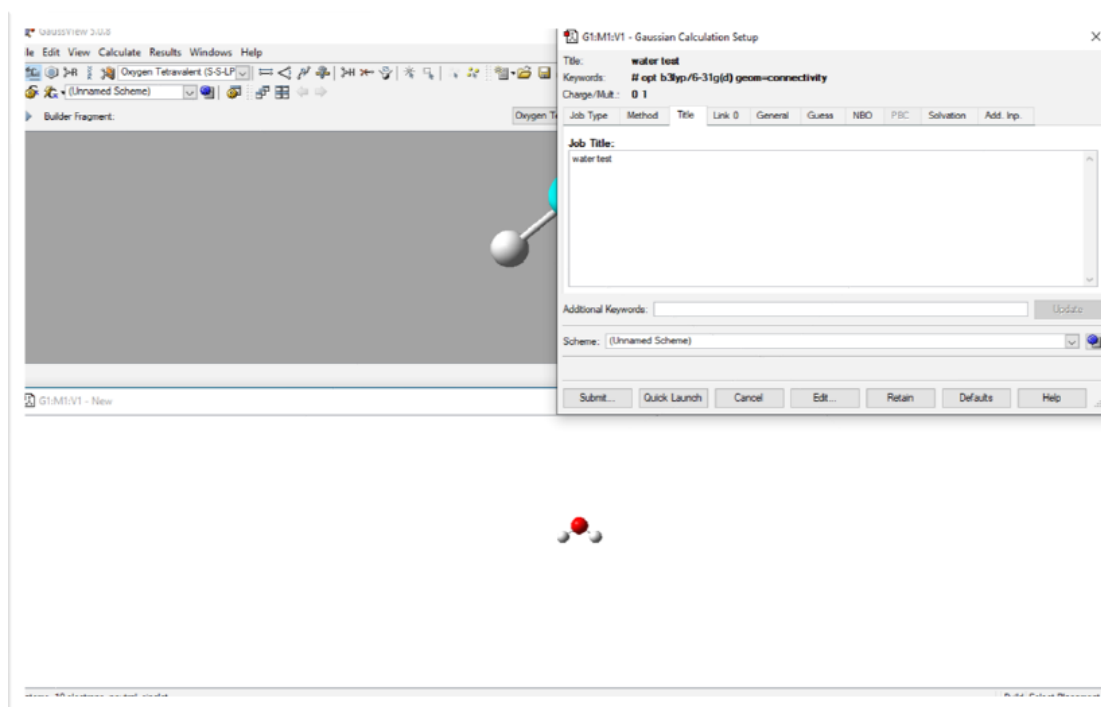
**Εικόνα Β1.6.** Επιλογή της μεθόδου. Με την επιλογή της μεθόδου “DFT” εμφανίζεται το αντίστοιχο πεδίο για την επιλογή της “B3LYP”.





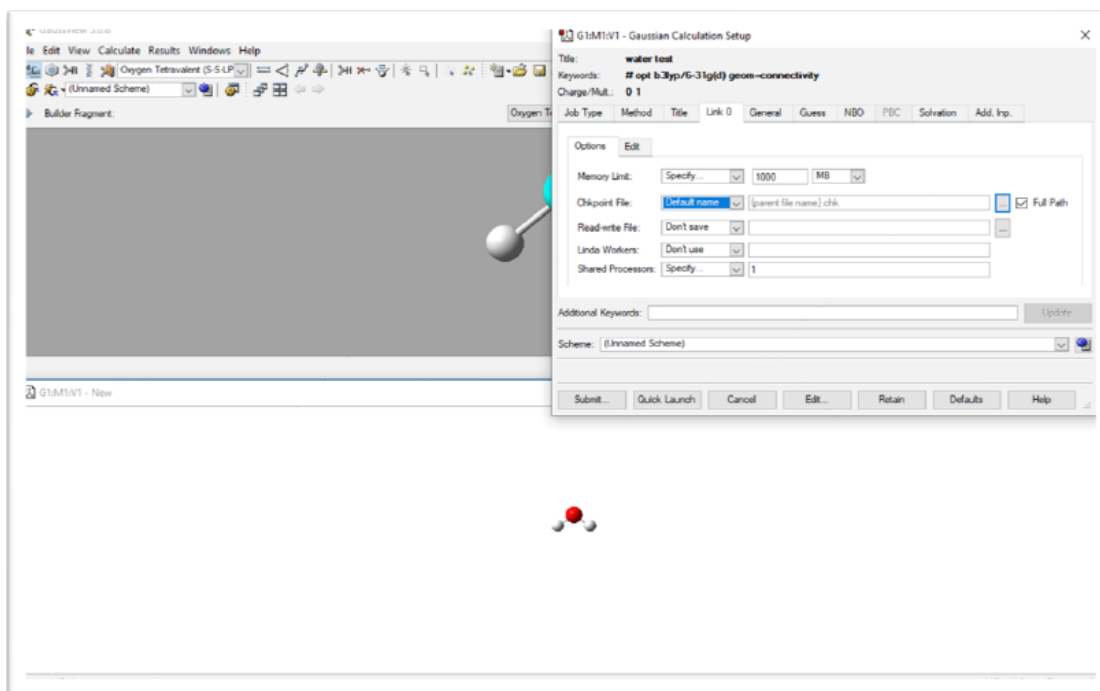
Εικόνα B1.9. Εισαγωγή των επιθυμητών συναρτήσεων πόλωσης.

Στο αμέσως επόμενο φύλλο “Title” καθορίζεται ο τίτλος του εκάστοτε υπολογισμού, όπως φαίνεται στην Εικόνα B1.10, ενώ στο φύλλο “Link 0” επιλέγεται η μνήμη που θα δεσμευτεί κατά τη διάρκεια του υπολογισμού καθώς και οι διαθέσιμοι πυρήνες (Εικόνα B1.11).

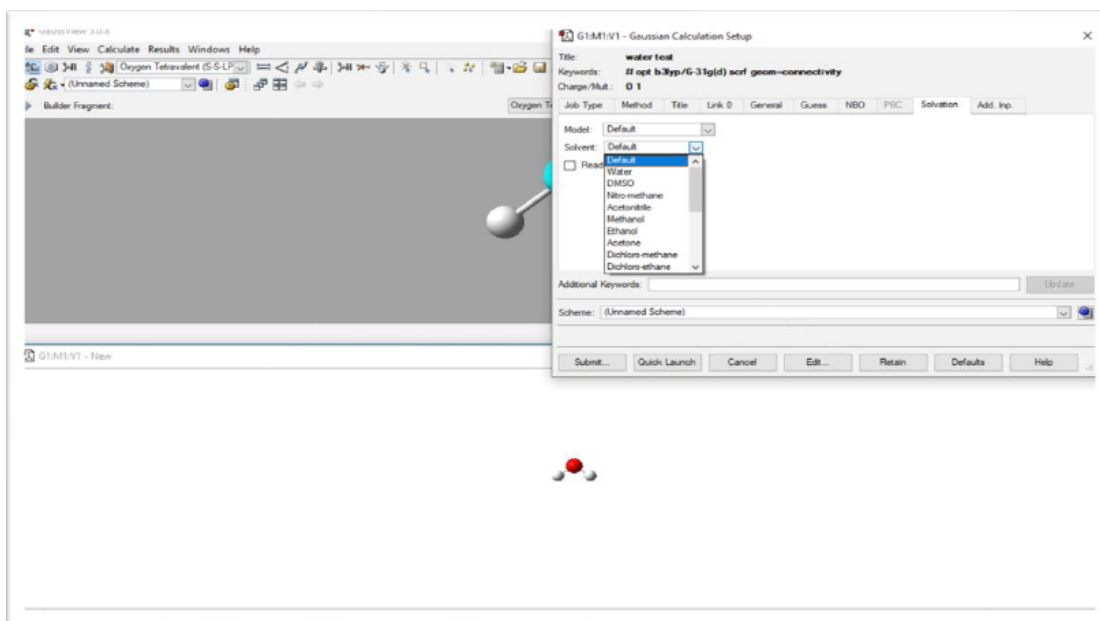


Εικόνα B1.10. Καθορισμός του τίτλου του υπολογισμού.

Τέλος, από το φύλλο “Solvation” επιλέγεται το μοντέλο διάλυσης και το αρχείο αποθηκεύεται ως .com για υπολογισμούς σε υπολογιστή με λειτουργικό Linux ή .gif για εκτέλεση σε υπολογιστή με λειτουργικό Windows (Εικόνα Β1.12).

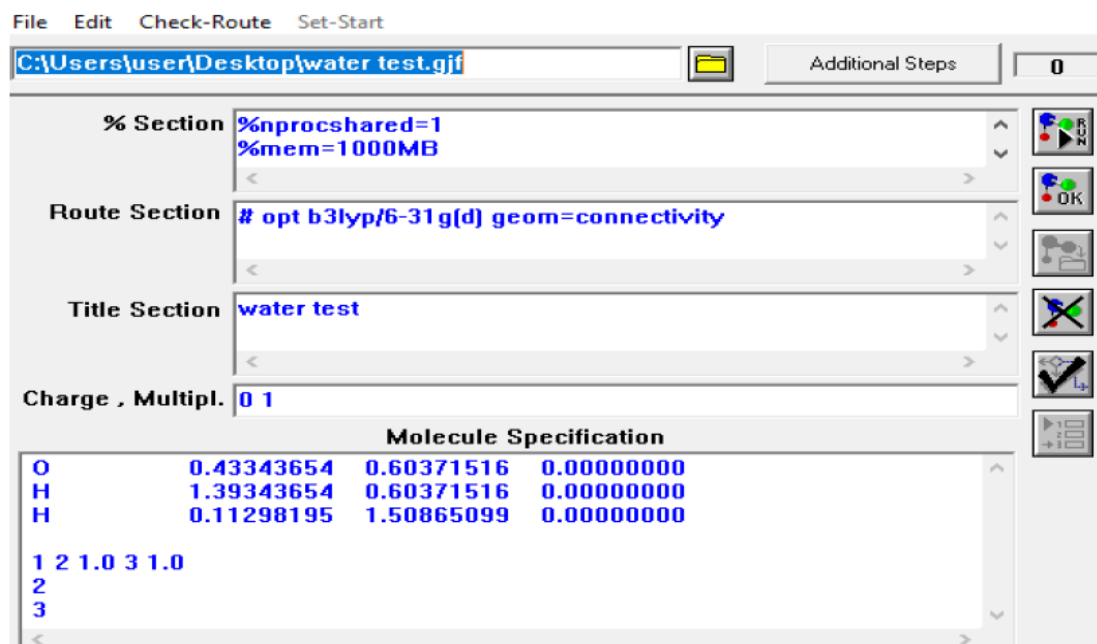


**Εικόνα Β1.11.** Ορισμός της δεσμευόμενης μνήμης στο πεδίο “Memory Limit” μέσω της επιλογής “Specify” και του αριθμού των πυρήνων για τον υπολογισμό στο πεδίο “Shared Processors”. Αυτές οι επιλογές καθορίζουν και την ταχύτητα του υπολογισμού.



**Εικόνα Β1.12** Επιλογή του διαλύτη. Διατίθεται ένα σύνολο με τους πιο κοινούς διαλύτες.

**Εκτέλεση υπολογισμού στο πρόγραμμα Gaussian και λογισμικό Windows**



Εικόνα B1.13 Το περιβάλλον του προγράμματος Gaussian μετά το άνοιγμα του επιθυμητού αρχείου εισόδου.

Ο υπολογισμός ξεκινά με την επιλογή “Run” και αποθήκευση του αρχείου με επέκταση .out. Το αρχείο εξόδου μπορεί να ανοιχθεί με πρόγραμμα επεξεργασίας κειμένου, όπως Word, Text, Editor και άλλα ή με το πρόγραμμα GaussView, ώστε να ληφθούν πληροφορίες μετά το πέρας του υπολογισμού.

### Εκτέλεση υπολογισμού στο πρόγραμμα Gaussian και λογισμικό Linux

Το αρχείο που αποθηκεύτηκε και προορίζεται για εκτέλεση σε υπολογιστή με λειτουργικό Linux, μπορεί να ανοιχθεί με πρόγραμμα επεξεργασίας κειμένου και θα έχει την ακόλουθη μορφή:

*% mem= (μνήμη RAM)*

*% chk= όνομα.chk*

*% nproc= (αριθμός πυρήνων υπολογιστή)*

*# πληροφορίες υπολογισμού (# opt b3lyp/6-31g(d) geom=connectivity)*

*Τίτλος*

*Φορτίο, Πολλαπλότητα*

*Συντεταγμένες μορίου*

*Λοιπές πληροφορίες*

```

%mem=1000MB
%chk=watertest.chk
%nprocshared=1
# opt b3lyp/6-31g(d) geom=connectivity

water test

0 1
O          0.92879258    0.26315789    0.00000000
H          1.88879258    0.26315789    0.00000000
H          0.60833800    1.16809372    0.00000000

1 2 1.0 3 1.0
2
3

```

**Εικόνα Β1.14.** Το αρχείο εισόδου (*input file*) που δημιουργείται για την εκτέλεση υπολογισμών σε λειτουργικό σύστημα Linux.

Οι εντολές που πληκτρολογούνται στο τερματικό για την εύρεση του αρχείου και την εκκίνηση του υπολογισμού, καθώς και η επέκταση διαφέρουν για κάθε υπολογιστή. Συνήθως το τελικό αρχείο εξόδου αποθηκεύεται, είτε με επέκταση *.log.linux* ή *.out*, ενώ ανοίγει με προγράμματα επεξεργασίας κειμένου ή με άλλα βοηθητικά προγράμματα, όπως το *GaussView*.

### Η δομή του αρχείου εξόδου (*output file*)

Εφόσον δημιουργηθεί το αρχείο εξόδου μπορεί να διαβασθεί με ένα πρόγραμμα επεξεργασίας κειμένου. Στην αρχή εμφανίζονται λεπτομέρειες σχετικά με το πρόγραμμα, όπως οι δημιουργοί του, η έκδοση, η αναθεώρηση που μπορεί να έχει γίνει και η ημερομηνία εκτέλεσης του υπολογισμού. Στη συνέχεια, παρατίθενται οι λεπτομέρειες έτσι όπως έχουν ορισθεί στο αρχείο εισόδου, όπως η μέθοδος, το σύνολο βάσης και ο τύπος του υπολογισμού. Παρακάτω εμφανίζεται η γεωμετρία του μορίου με τη μορφή *Z-matrix* και ξεκινάει η βελτιστοποίηση της. Με τίτλο “*Optimized Parameters*” παρουσιάζονται οι βελτιστοποιημένες παράμετροι. Όσο προχωράει το αρχείο, εμφανίζονται και τα υπόλοιπα αποτελέσματα σύμφωνα με τον τύπο του υπολογισμού που έχει ορισθεί.

Επειδή το αρχείο εξόδου είναι αρκετά μεγάλο ειδικά όσο αυξάνεται ο αριθμός των ατόμων της ένωσης και προστίθενται λέξεις-κλειδιά στον τύπο του υπολογισμού, ένας εύκολος τρόπος για να βρεθεί η επιθυμητή πληροφορία είναι μέσω της αναζήτησης με τη βοήθεια κατάλληλων λέξεων. Για την εύρεση των υπολογιζόμενων ενεργειών αναζητείται στο αρχείο η λέξη “*energies*”. Το πεδίο της αναζήτησης εμφανίζεται με τον συνδυασμό των πλήκτρων *Ctrl + F*. Τέλος, στο κάτω μέρος του

αρχείου υπάρχει ένα ενημερωτικό μήνυμα σχετικά με το αν ολοκληρώθηκε ο υπολογισμός σωστά (“*Normal termination of Gaussian 09*”) και πληροφορίες για τη διάρκεια του.

## **B.2 Πρωτόκολλο Μοριακής Πρόσδεσης**

Προετοιμασία των μορίων (Receptor, Ligand)

Επιλογή δυναμικού πεδίου (παραγωγή διαμορφομερών)

- Ορισμός περιστρεφόμενων δεσμών
- Ορισμός ακτίνας van der Waals
- Ορισμός της ενεργειακής διαφοράς των παραγόμενων διαμορφομερών
- Ορισμός περιορισμών (χωρικοί, εμφάνιση αλληλεπιδράσεων-δεσμών)
- Ορισμός εξαιρουμένων χώρων

Επιλογή παραμέτρων του LGA

- Αριθμός αρχικού πληθυσμού
- Αριθμός γενεών
- Αριθμός επανάληψης

Επιλογή συνάρτησης βαθμολόγησης

- Ορισμός της βαρύτητας κάθε αλληλεπίδρασης
- Ορισμός εφαρμογής ποινών

Επιλογή τελικών αποτελεσμάτων

- Ενεργειακή αποτίμηση
- Γεωμετρική αποτίμηση
- βελτιστοποίηση της δομής (post docking minimization)





*Τίτλος Διπλωματικής: Μελέτη των Μηχανισμών Υπερηχητικής Αποκατάστασης και Επαγόμενης Διπλοθλαστικότητας σε Υδατικά Διαλύματα Πολυβινυλικής Αλκοόλης (PVA)*

## PhD

2020 – Σήμερα Υποψήφιος Διδάκτωρ, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Σχολή Θετικών Επιστημών, Τμήμα Χημείας  
*Τίτλος Διπλωματικής: Κινητική μελέτη της σύνθεσης μικκυλίων και συμπλόκων εγκλεισμού για ελεγχόμενη μεταφορά φαρμάκων μέσω της τεχνικής της ακουστικά επαγόμενης διπλοθλαστικότητας, δονητικής φασματοσκοπίας και φασματοσκοπίας χαλάρωσης υπερήχων*

---

## Δημοσιεύσεις:

- 1. Proton-transfer in 1,1,3,3 tetramethyl guanidine by means of ultrasonic relaxation and Raman spectroscopies and molecular orbital calculations.** S.Tsigoias, C.Kouderis, A.Mylona-Kosmas, S.Boghosian, A.G.Kalampounias, *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, Τόμος A, 229, 2020, DOI : 10.1016/j.saa.2019.117958 (Με Κριτές)
  - 2. Non-Debye segmental relaxation of poly-N-vinyl-carbazole in dilute solution,** P. Siafarika, C. Kouderis and A. G. Kalampounias, *Molecular Physics*, 2020, DOI: 10.1080/00268976.2020.1802075 (Με Κριτές)
  - 3. Disentangling proton-transfer and segmental motion relaxations in poly-vinyl-alcohol aqueous solutions by means of ultrasonic relaxation spectroscopy.** C. Kouderis , P. Siafarika , and A. G. Kalampounias, *Polymer*, Volume 217, March 2021,123479, DOI: 10.1016/j.polymer.2021.123479 (Με Κριτές)
  - 4. Molecular relaxation dynamics and self-association of dexamethasone sodium phosphate solutions.** C. Kouderis, P. Siafarika, A. G. Kalampounias.
-

---

Chemical Papers, Volume 75, Pages 6115 – 6125, DOI: 10.1007/s11696-021-01787-5 (Με Κριτές)

5. **Acoustically induced birefringence in polymer aqueous solutions: The case of polyvinyl alcohol**, C. Kouderis , P. Siafarika , and A. G. Kalampounias. *Physica B: Condensed Matter* 643, p. 414189. DOI 10.1016/j.physb.2022.414189. (Με Κριτές)
  6. **Synthesis, characterization, interactions with the DNA duplex dodecamer d(5'-CGCGAATTCGCG-3')<sub>2</sub> and cytotoxicity of binuclear η<sup>6</sup>-arene-Ru(II) complexes**. Christina Georgakopoulou, Dimitrios Thomos, Theodoros Tsolis, Konstantinos Ypsilantis, John C. Plakatouras, Dimitris Kordias, Angeliki Magklara, Constantine Kouderis, Angelos G. Kalampounias, Achilleas Garoufis (2022). *Dalton Transactions* 51 (36), pp. 13808-13825, Royal Society of Chemistry. DOI: 10.1039/d2dt02304k (Με Κριτές)
  7. **Evidence of Self-Association and Conformational Change in Nisin Antimicrobial Polypeptide Solutions: A Combined Raman and Ultrasonic Relaxation Spectroscopic and Theoretical Study**. Tryfon A, Siafarika P, Kouderis C, Kaziannis S, Boghosian S, Kalampounias AG. *Antibiotics*. 2023; 12(2):221. DOI: 10.3390/antibiotics12020221 d2dt02304k (Με Κριτές)
  8. **The effect of alkali iodide salts in the inclusion process of phenolphthalein in β-cyclodextrin. A spectroscopic and theoretical study**. Constantine Kouderis, Stefanos Tsigoiias, Panagiota Siafarika, Angelos .G. Kalampounias. *Molecules* 2023, 28, 1147. DOI:10.3390/molecules28031147 (Με κριτές)
  9. **Combined use of ultrasonic and electromagnetic fields for the study of bonding mechanisms between dexamethasone disodium phosphate molecules**. C. Kouderis, A. G. Kalampounias. *Quantum Beam Science* 7(2):19 DOI: 10.3390/qubs7020019. (Με κριτές)
  10. **Self-assembling of Glutathione in Aqueous Environment: A combined experimental and theoretical study**. A. Tryfon, P. Siafarika, C. Kouderis, A.
-

G . Kalampounias. Journal of Molecular Liquids 390:122957 DOI: 10.1016/j.molliq.2023.122957. (Με κριτές)

- 11. Insight into the Structural and Dynamical Processes of Peptides by Means of Vibrational and Ultrasonic Relaxation Spectroscopies, Molecular Docking, and Density Functional Theory Calculations.** *ChemEngineering*. A. Tryfon, P. Siafarika, C. Kouderis, A.G. Kalampounias, 2024, 8, 21. 10.3390/chemengineering8010021. (Με κριτές)
- 12. Intermolecular Hydrogen Bonding in Associated Fluids: The Case of Isopentyl Alcohol Dissolved in Carbon Tetrachloride.** S. Tsigoiias, C. Kouderis, A. Mylona-Kosmas, A. G. Kalampounias. *Molecules* 28(17):6285 DOI: 10.3390/molecules28176285. (Με κριτές)
- 13. Evidence of Chlorotellurate(IV) – Hydroxochlorotellurate(IV) species equilibrium upon dissolution of tellurite glasses in aqueous hydrochloric acid: A Raman spectroscopic study.** N. Nasikas, P. Siafarika, S. Tsigoiias, C. Kouderis S. Boghosian, A. G. Kalampounias. *Physica B: Condensed Matter* 668. DOI: 10.1016/j.physb.2023.415225. (Με κριτές)
- 14. Kinetic Studies of Surfactant-Aspirin Micellization by Means of Ultrasonic Relaxation Spectroscopy.** C. Kouderis, P. Siafarika, A. Tryfon, C.N. Banti, S. Hadjikakou, A. G. Kalampounias. *Chemical Physics* 579:112186. DOI: 10.1016/j.chemphys.2024.112186. (Με κριτές)
- 15. The Identification of Structural Changes in the Lithium Hexamethyldisilazide–Toluene System via Ultrasonic Relaxation Spectroscopy and Theoretical Calculations.** C. Kouderis, A Tryfon, T.A Kabanos, A.G Kalampounias,. *Molecules* 2024, 29, 813. 10.3390/molecules29040813. (Με κριτές)

---

### Παρουσίαση σε Συνέδρια:

- 1. Intermolecular hydrogen bonding in isopentyl-alcohol dissolved in CCl<sub>4</sub> : A concentration and temperature dependent spectroscopic study.** *P. Mpourazanis, S.*
-

- 
- Tsigoias, C.Kouderis, A. G. Kalampounias, 11ο Συνέδριο Πανελλήνιο Επιστημονικό Συνέδριο Χημικής Μηχανικής, 05/2017, Θεσσαλονίκη (Με Κριτές), Ομιλία*
- 2. Intermolecular hydrogen bonding in isopentyl-alcohol dissolved in CCl<sub>4</sub> : A concentration and temperature dependent spectroscopic study.** *P. Mpourazanis, S. Tsigoias, C.Kouderis, A. G. Kalampounias, 5ο Συνέδριο Τμήματος Χημείας, 09/2017, Ιωάννινα (Χωρίς Κριτές), Poster*
  - 3. Ultrasonically induced birefringence in polymer solutions: the case of poly-vinyl alcohol – water solutions.** *C. Kouderis, G. Stogiannidis, S. Tsigoias, A. G. Kalampounias, 12ο Πανελλήνιο Συνέδριο Πολυμερών με Διεθνή Συμμετοχή, 09/2019, Ιωάννινα (Χωρίς Κριτές), Poster*
  - 4. Ultrasonically-induced birefringence of dexamethazone disodium phosphate glucocorticoid solutions,** *C.Kouderis, P. Siafarika, A. G. Kalampounias. 12ο Συνέδριο Πανελλήνιο Επιστημονικό Συνέδριο Χημικής Μηχανικής, 05/2019, Αθήνα (Χωρίς Κριτές), Poster*
  - 5. Proton-transfer in 1,1,3,3 tetramethyl guanidine by means of ultrasonic relaxation spectroscopy and molecular orbital calculations,** *S.Tsigoias, C.Kouderis, A.Mylonakosmas, S.Boghosian, A.G.Kalampounias. 12ο Συνέδριο Πανελλήνιο Επιστημονικό Συνέδριο Χημικής Μηχανικής, 05/2019, Αθήνα (Χωρίς Κριτές), Poster*
  - 6. Proton-Transfer And Rotational-Isomeric Equilibria In Poly-Vinyl-Alcohol Aqueous Solutions By Means Of Ultrasonic Relaxation Spectroscopy.** *C. Kouderis, P. Siafarika and A. G. Kalampounias. 13ο Πανελλήνιο Συνέδριο Πολυμερών με Διεθνή Συμμετοχή, Αθήνα, 12/2021 (Χωρίς Κριτές), Poster*
  - 7. Non-Debye segmental relaxation of poly-N-vinyl-carbazole in dilute solution.** *P. Siafarika, C. Kouderis and A. G. Kalampounias. 13ο Πανελλήνιο Συνέδριο Πολυμερών με Διεθνή Συμμετοχή, Αθήνα, 12/2021 (Χωρίς Κριτές), Poster*
  - 8. Φασματοσκοπική και θεωρητική μελέτη του συμπλόκου εγκλεισμού της φαινολοφθαλεΐνης με την β-κυκλοδεξτρίνη: Η επίδραση των αλκαλικών αλάτων ιωδίου στην διαδικασία εγκλεισμού.** *Κ. Κουδέρης, Σ. Τσιγκόγιας, Π. Σιαφαρίκα, Σ. Καζιάννης, Α. Γ. Καλαμπούνιας. . 13ο Συνέδριο Πανελλήνιο Επιστημονικό Συνέδριο Χημικής Μηχανικής, 06/2022, Πάτρα, (Χωρίς Κριτές), Oral presentation*
-

## Παρακολούθηση Συνεδρίων:

1. 11<sup>ο</sup> Συνέδριο Πανελλήνιο Επιστημονικό Συνέδριο Χημικής Μηχανικής, 05/2017, Θεσσαλονίκη
  2. 5<sup>ο</sup> Συνέδριο Τμήματος Χημείας, 09/2017, Ιωάννινα
  3. 12<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Πολυμερών με Διεθνή Συμμετοχή, 09/2019, Ιωάννινα
  4. 12<sup>ο</sup> Συνέδριο Πανελλήνιο Επιστημονικό Συνέδριο Χημικής Μηχανικής, 05/2019, Αθήνα
  5. Athens Conference on Advances in Chemistry 03/2021
  6. 13ο Πανελλήνιο Συνέδριο Πολυμερών με Διεθνή Συμμετοχή, 12/2021
  7. 13ο Συνέδριο Πανελλήνιο Επιστημονικό Συνέδριο Χημικής Μηχανικής, 06/2022, Πάτρα,
- 

## Δεξιότητες:

- Δονητική Φασματοσκοπία Raman, Χειρισμός Διάταξης
  - Δονητική Φασματοσκοπία Υπερύθρου, Χειρισμός Διάταξης
  - Τεχνική Pulse-Echo Ακουστικής Φασματοσκοπίας, Χειρισμός και Συναρμολόγηση Διάταξης
  - Τεχνική Transmission Ακουστικής Φασματοσκοπίας, Χειρισμός και Συναρμολόγηση Διάταξης
  - Τεχνική Υπερηχητικά Επαγόμενης Διπλοθλαστικότητας, Χειρισμός και Συναρμολόγηση Διάταξης
  - Χειρισμός οργάνων για την λήψη φυσικοχημικών παραμέτρων (αγωγιμότητα, πυκνότητα, ιξώδες κ.τ.λ)
  - Κβαντομηχανικοί Υπολογισμοί με τη σειρά προγραμμάτων Gaussian 09, Gaussian 16
  - Κβαντομηχανικοί Υπολογισμοί και προσομοιώσεις μοριακών συστημάτων με την σειρά προγραμμάτων Schrodinger και Material Studio
-

- Προσομοιώσεις Διατάξεων Ακουστικών Φασματοσκοπιών με τη χρήση του SimNDT
  - Χρήση του Προγράμματος Origin για Ανάλυση και Διαχείριση Δεδομένων
  - Εμπειρία στην ανάπτυξη λογισμικού στη γλώσσα προγραμματισμού MATLAB για την ανάλυση δεδομένων και εξομοιώσεων που αφορούν στην επιστημονική περιοχή της Δονητικής και Ακουστικής συμπεριφοράς υλικών
  - Άριστη χρήση της σειράς προγραμμάτων Microsoft Office και Chem Office
  - Χρήση Λειτουργικών Συστημάτων: Windows, Linux
- 

#### Εργασιακή εμπειρία:

1. Από **01/07/2021** έως **30/06/2022** «Ανάπτυξη πρωτοκόλλων λήψης και στατιστικής επεξεργασίας φασμάτων Raman μικροπλαστικών σε περιβαλλοντικά συστήματα ιχθυοκαλλιεργειών. Ανάπτυξη βάσεων δεδομένων φασμάτων Raman δειγμάτων αναφοράς»
2. Από **28/07/2022** έως **30/09/2023** «Ανάπτυξη πρωτοκόλλων λήψης και στατιστικής επεξεργασίας φασμάτων Raman μικροπλαστικών σε περιβαλλοντικά συστήματα ιχθυοκαλλιεργειών. Ανάπτυξη βάσεων δεδομένων φασμάτων Raman δειγμάτων αναφοράς»

#### Επικουρικό διδακτικό έργο

Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Τομέας φυσικοχημείας

1. **05/2022 – 09/2022** Εργαστήριο φυσικοχημείας 2
2. **03/2023 – 06/2022** Εργαστήριο φυσικοχημείας 2

#### Ξένες Γλώσσες:

**Αγγλικά:** Άριστη γνώση (επίπεδο C2)

**Certificate of Proficiency in English, The University of Michigan**