



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**  
**ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ**  
**ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ**

**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΟΡΓΑΝΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ**  
**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: Χ. ΚΟΚΟΤΟΣ**

**ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΠΡΑΣΙΝΟΥ ΦΩΤΟΧΗΜΙΚΟΥ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ**  
**ΥΔΡΟΑΚΥΛΙΩΣΗΣ ΣΕ ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΗΡΑ ΣΥΝΕΧΟΥΣ ΡΟΗΣ ΚΑΙ**  
**ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΟΥ ΣΤΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

**ΖΑΜΠΟΥΝΙΔΗ ΝΑΤΑΛΙΑ (1111-2022-00024)**  
**ΦΑΡΑΚΛΑ ΕΛΙΣΑΒΕΤ (1111-2021-00099)**

**ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**  
**ΑΘΗΝΑ 2026**



## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>ΓΕΝΙΚΑ.....</b>	<b>5</b>
<b>ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....</b>	<b>6</b>
<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....</b>	<b>7</b>
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΦΩΤΟΧΗΜΕΙΑ.....</b>	<b>9</b>
1.1. Εισαγωγή στην Φωτοχημεία.....	9
1.2. Ηλεκτρονιακή Διέγερση.....	10
1.3. Φωτοχημικά και Φωτοφυσικά Φαινόμενα.....	12
1.4. Φωτοκατάλυση και Φωτοκαταλύτες.....	15
1.5. Χημεία Ροής (Flow Chemistry).....	18
1.6. Πράσινη Χημεία.....	21
1.7. Ιστορική Αναδρομή.....	22
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΑΛΔΕΥΔΩΝ ΜΕ ΔΙΑΛΚΥΛΟ ΑΖΩΔΙΚΑΡΒΟΞΥΛΙΚΟΥΣ ΕΣΤΕΡΕΣ.....</b>	<b>24</b>
2.1. Κατάλυση με μέταλλα.....	25
2.1.1. Ρόδιο.....	26
2.1.2. Χαλκός.....	27
2.1.3. Νανοσωματίδια CuO.....	30
2.1.4. Ψευδάργυρος.....	34
2.1.5. Βολφράμιο.....	36
2.1.6. Οξέα Lewis και Bronsted.....	38
2.1.7. Μαγνητίτης εμποτισμένος με κοβάλτιο.....	41
2.2. Κατάλυση χωρίς μέταλλα.....	44
2.2.1. Ιοντικά διαλύματα.....	44
2.2.2. Πυριδίνη.....	46
2.2.3. Φωτοοργανοκατάλυση.....	50
2.2.4. Νιφάδες γραφίτη.....	53
2.2.5. Πραγματοποίηση της αντίδρασης χωρίς καταλύτη σε νερό.....	56

2.2.6. Πραγματοποίηση της αντίδρασης «on water».....	58
2.2.7. Πραγματοποίηση της φωτοκαταλύομενης αντίδρασης «on water».....	61
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ.....</b>	<b>65</b>
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....</b>	<b>66</b>
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΠΟΡΕΙΕΣ ΚΑΙ ΔΕΔΟΜΕΝΑ.....</b>	<b>73</b>
5.1. Γενικό πειραματικό μέρος.....	73
5.2. Γενική μέθοδος σύνθεσης.....	74
5.3. Χαρακτηρισμοί των προϊόντων των αντιδράσεων.....	79
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ.....</b>	<b>98</b>

## **ΓΕΝΙΚΑ**

Η παρούσα εργασία πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του Τμήματος Χημείας του ΕΚΠΑ, υπό την επίβλεψη του Καθηγητή Χριστόφορου Κόκοτου στο χρονικό διάστημα μεταξύ Οκτωβρίου 2025 και Φεβρουαρίου 2026.

Όλες οι συνθετικές πορείες που χρησιμοποιήθηκαν είναι είτε βιβλιογραφικές, είτε έχουν αναπτυχθεί από την ομάδα του Καθηγητή Χριστόφορου Κόκοτου.

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Αρχικά, θα θέλαμε να εκφράσουμε τις θερμές μας ευχαριστίες στον Καθηγητή Χριστόφορο Κόκοτο για την ανάθεση του θέματος, τη διαρκή επίβλεψη, εμπιστοσύνη και βοήθεια για την ολοκλήρωση της πτυχιακής μας εργασίας.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ στην υποψήφια διδάκτορα Νάγια Στίνη για την επίβλεψή της και την ουσιαστική καθοδήγησή της. Επίσης, ευχαριστούμε τη μεταδιδάκτορα Βαρβάρα Δεμερτζίδου και τον μεταπτυχιακό φοιτητή Μάνο Λαντζανάκη, για τις συμβουλές τους, το ευχάριστο κλίμα και την άψογη συνεργασία σε όλη τη διάρκεια της πτυχιακής μας εργασίας.

Φυσικά, δεν παραλείπουμε να ευχαριστήσουμε και τα υπόλοιπα μέλη του εργαστήριου, της ερευνητικής ομάδας του Καθηγητή Χριστοφόρου Κόκοτου, οι οποίοι επίσης συνέβαλαν στο ευχάριστο κλίμα στον εργαστηριακό χώρο, δίνοντάς μας με τη σειρά τους και τις δικές τους συμβουλές.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στο πρώτο κεφάλαιο, γίνεται μια εισαγωγή για τη Φωτοχημεία, την Πράσινη Χημεία, και κάποιες έννοιές τους και επισημαίνεται η σημασία τους στην Οργανική Χημεία.

Στο δεύτερο κεφάλαιο αναλύεται η αντίδραση αλδεϋδών με αζωδικαρθοξυλικούς εστέρες προς την παραγωγή υδραζιδίων, που μελετήθηκαν από πολλές επιστημονικές ομάδες με τη χρήση ποικίλων μεθόδων κατάλυσης, κυρίως εστέρων μετάλλων. Επίσης, σχεδιάζονται και μέθοδοι πιο φιλικές προς το περιβάλλον. Τέλος, προτείνονται και πιθανοί μηχανισμοί για τη διεξαγωγή της αντίδρασης.

Στο τρίτο κεφάλαιο, αναφέρεται ο σκοπός της παρούσας πτυχιακής εργασίας, δηλαδή η προσπάθεια εύρεσης των βέλτιστων υποστρωμάτων για τη φωτοχημική αντίδραση σε αντιδραστήρα συνεχούς ροής, αλδεϋδών και αζωδικαρθοξυλικών εστέρων προς παραγωγή υδραζιδίων, τηρώντας τις αρχές της Πράσινης Χημείας.

Στο τέταρτο κεφάλαιο, περιγράφονται οι μέθοδοι σύνθεσης, καθώς και τα πειραματικά αποτελέσματα της πτυχιακής εργασίας. Οι αντιδράσεις που πραγματοποιήθηκαν αποσκοπούσαν στην εύρεση των υποστρωμάτων που παρουσιάζουν τις καλύτερες αποδόσεις.

Τέλος, στο πέμπτο κεφάλαιο παρουσιάζονται οι πειραματικές πορείες και τα φασματοσκοπικά δεδομένα των προϊόντων των αντιδράσεων.

## ABSTRACT

Chapter 1 provides an introduction to Photochemistry and Green Chemistry, exploring their core concepts and highlighting their significance within the field of Organic Chemistry.

Chapter 2 analyzes the reaction between aldehydes and azodicarboxylates for the production of hydrazides. This specific reaction has been studied by numerous research groups using a variety of catalytic methods, primarily involving metal catalysts. Furthermore, more environmentally friendly methodologies are discussed, and potential reaction mechanisms are proposed.

Chapter 3 outlines the scope of the present undergraduate thesis: the aim to identify the optimal substrates for the photochemical reaction of aldehydes and azodicarboxylates in a continuous flow reactor, while strictly adhering to the principles of Green Chemistry.

Chapter 4 describes the synthetic methods and the experimental results of the thesis. The reactions conducted aimed to determine which substrates demonstrate the highest chemical yields.

Finally, Chapter 5 presents the experimental procedures and the spectroscopic data (characterization) of the synthesized reaction products.

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

## ΦΩΤΟΧΗΜΕΙΑ

### 1.1. Εισαγωγή στην Φωτοχημεία

Η Φωτοχημεία έχει γίνει αναπόσπαστο κομμάτι όλων των κλάδων της επιστήμης, όπως της Χημείας, της Βιοχημείας, της Ιατρικής, της Βιοφυσικής, της επιστήμης των υλικών και ούτως καθεξής. Καθημερινά, περιβαλλόμαστε από προϊόντα που παράγονται με τη βοήθεια της Φωτοχημείας ή που αξιοποιούν τη Φωτοχημεία για να επιτελέσουν τη λειτουργία τους.

Παραδείγματα περιλαμβάνουν:

- Τη Νανοτεχνολογία,
- Τις Βιώσιμες Τεχνολογίες, όπως την αποθήκευση ηλιακής ενέργειας και τον καθαρισμό λυμάτων,
- Τα Καλλυντικά: Προστασία δέρματος, βαφή μαλλιών κ.λπ.,
- Τον Φωτισμό: Τεχνολογία LED<sup>1</sup>

Πιο ειδικά, η Φωτοχημεία ασχολείται με τις χημικές αντιδράσεις και άλλα φυσικοχημικά φαινόμενα που προκαλούνται από την απορρόφηση του φωτός. Αυτός ο ορισμός πηγάζει από τον πρώτο νόμο της Φωτοχημείας που διατυπώθηκε αρχικά από τον Theodor Grotthuss το 1817, και ύστερα εκφράστηκε ανεξάρτητα από τον Draper το 1842. Σύμφωνα με τον νόμο των Grotthuss-Draper, μόνο το απορροφούμενο φως είναι αποτελεσματικό ως πηγή ενέργειας σε ένα φωτοχημικό μετασχηματισμό. Το πόσο απορροφάται η ακτινοβολία εξαρτάται από τις πειραματικές συνθήκες, όπως ο χρόνος ακτινοβολίας, η ένταση της ακτινοβολίας ή και η συγκέντρωση της ένωσης που απορροφά.<sup>2</sup>

Το 1905, για την εξήγηση του φωτοηλεκτρικού φαινομένου, προτάθηκε από τον Einstein η σωματιδιακή φύση του φωτός. Σύμφωνα με την παρατήρησή του, η απορρόφηση του φωτός είναι μια κβαντική διεργασία. Συνήθως, ένα φωτόνιο απορροφάται από ένα μόνο μόριο. Η κινητική ενέργεια αυτών των ηλεκτρονίων είναι ανεξάρτητη από την ένταση του φωτός. Αυτό το αποτέλεσμα δεν είχε κατανοηθεί, μέχρι που ο Einstein πρότεινε ότι η ενέργεια του φωτός είναι κβαντισμένη σε μικρά «πακέτα» που ονομάζονται φωτόνια.<sup>1</sup>

Το φωτόνιο είναι το κβάντο της ηλεκτρομαγνητικής ενέργειας, η μικρότερη δυνατή ποσότητα φωτός σε μια δεδομένη συχνότητα  $\nu$ . Η ενέργεια ενός φωτονίου  $E_p$  δίνεται από την εξίσωση του Einstein:

$$E_p = h\nu$$

Όπου  $h = 6.626 \times 10^{-34} \text{ J} \times \text{s}$  είναι η σταθερά του Planck<sup>1</sup>

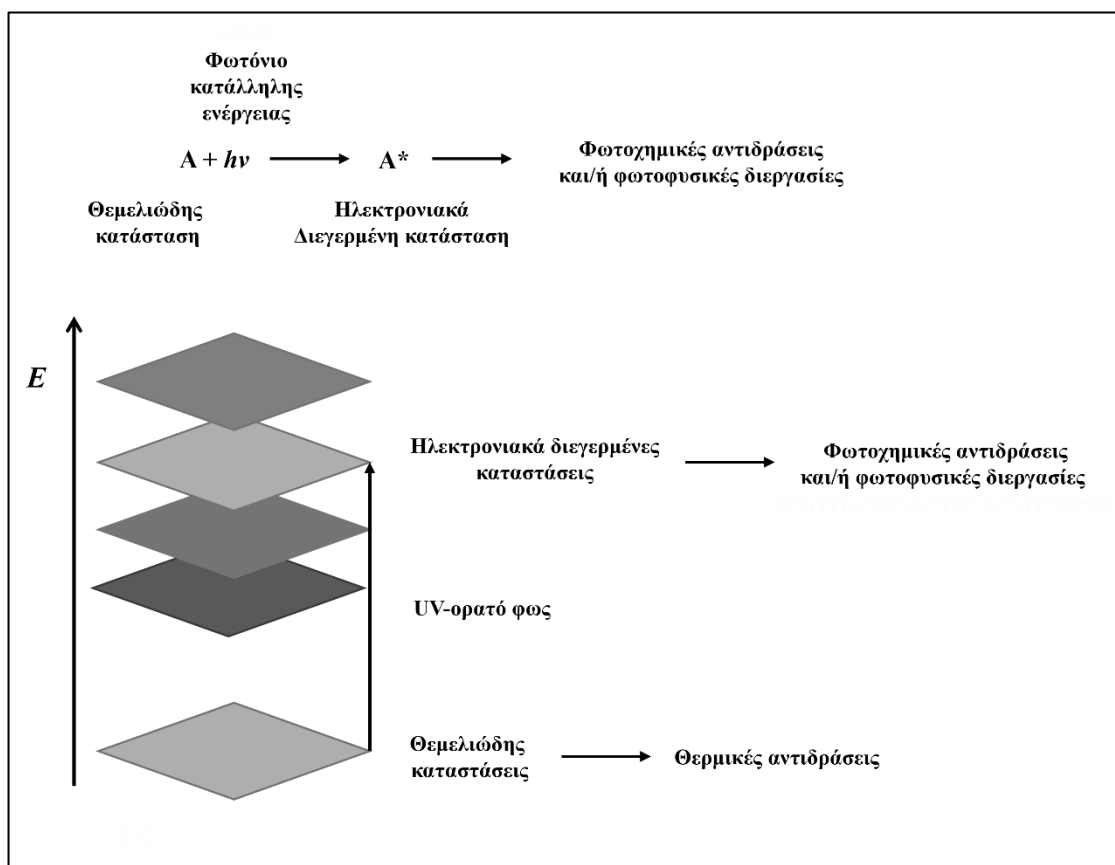
Οι εξελίξεις αυτές έθεσαν τα θεμέλια για μια νέα θεώρηση της σχέσης μεταξύ της απορρόφησης φωτός και των χημικών αντιδράσεων. Βασιζόμενοι στο φωτοηλεκτρικό φαινόμενο, οι Stark και Einstein διατύπωσαν τον δεύτερο νόμο της Φωτοχημείας. Σύμφωνα με τον νόμο Stark-Einstein, κάθε μόριο που συμμετέχει σε μία φωτοχημική αντίδραση απορροφά ένα κβάντο ακτινοβολίας, δηλαδή ένα φωτόνιο, προκαλώντας την πραγματοποίηση της αντίδρασης. Ωστόσο, τα πειράματα έδειξαν ότι συνήθως αυτή η αναλογία 1:1 δεν παρατηρείται, υποδεικνύοντας ότι ο νόμος Stark-Einstein δεν επαρκεί για τον χαρακτηρισμό μιας φωτοχημικής διεργασίας και ότι η απορρόφηση ενός φωτονίου μπορεί να ακολουθηθεί από άλλες διεργασίες.<sup>1,3</sup>

Έτσι, εισήχθη μια διάκριση μεταξύ της αντίδρασης που πυροδοτείται από το φως (πρωτογενής φωτοχημική διεργασία) και τυχόν επακόλουθων χημικών αντιδράσεων (δευτερογενείς φωτοχημικές διεργασίες). Σε ορισμένες περιπτώσεις, αυτές οι δευτερογενείς αντιδράσεις μπορούν να εξελιχθούν μέσω ενός μηχανισμού αλυσίδας, γεγονός που εξηγεί γιατί ένα μόνο φωτόνιο μπορεί να ενεργοποιήσει μεγάλο αριθμό μορίων. Ωστόσο, σε συνήθεις συνθήκες με ηλιακό φως ή εργαστηριακούς λαμπτήρες, ο νόμος Stark Einstein παραμένει σε ισχύ.<sup>3,4</sup>

## 1.2. Ηλεκτρονιακή Διέγερση

Η διέγερση ενός μορίου από ένα φωτόνιο κατάλληλης ενέργειας οδηγεί στη μετάβαση του από τη θεμελιώδη κατάσταση σε μια μεγαλύτερης ενέργειας κατάσταση, την ηλεκτρονικά διεγερμένη ή απλά διεγερμένη, η οποία συμβολίζεται με έναν αστερίσκο π.χ.  $A^*$ . Με άλλα λόγια, η απορρόφηση του φωτός οδηγεί ένα ηλεκτρόνιο να μεταπηδήσει από ένα τροχιακό χαμηλότερης ενέργειας σε ένα μεγαλύτερης ενέργειας. Ο μέσος χρόνος παραμονής ενός μορίου σε μια από τις διεγερμένες καταστάσεις στις οποίες μεταβαίνει συνήθως μέσω της απορρόφησης φωτός είναι  $10^{-9} \text{ s}$ .<sup>5</sup>

Η διέγερση με φως προκαλεί μεταβολές στην ηλεκτρονιακή δομή ενός μορίου, με αποτέλεσμα κάθε τύπος διεγερμένης κατάστασης να έχει τη δική του ηλεκτρονιακή δομή, διαφορετική από εκείνη της θεμελιώδους κατάστασης. Επειδή οι χημικές και φυσικές ιδιότητες ενός μορίου εξαρτώνται από την ηλεκτρονιακή του δομή, κάθε διεγερμένη κατάσταση έχει τις δικές της χημικές και φυσικές ιδιότητες ( Εικόνα 1).<sup>3</sup>



Εικόνα 1: Διέγερση με φως: ένα φωτόνιο κατάλληλης ενέργειας προάγει ένα μόριο από τη θεμελιώδη του κατάσταση σε μια ηλεκτρονικά διεγερμένη κατάσταση, ένα νέο χημικό είδος με τις δικές του χημικές και φυσικές ιδιότητες.

Ένα μόριο που βρίσκεται στη θεμελιώδη κατάσταση έχει συγκεκριμένες ιδιότητες, όπως μήκος δεσμού, κατανομή φορτιού, δυναμικό ιονισμού κ.α., που εξαρτώνται από την ηλεκτρονιακή δομή, δηλαδή από την κατανομή των ηλεκτρονίων στα μοριακά τροχιακά. Η διέγερση των μορίων με φωτόνια μεταβάλλει την ηλεκτρονιακή κυματοσυνάρτηση. Αυτό σημαίνει ότι ορισμένοι δεσμοί εξασθενούν, άλλοι μπορεί να ενισχυθούν, και ότι μεταβάλλονται τόσο η γεωμετρία του μορίου και η κατανομή φορτίου, όσο και οι αλληλεπιδράσεις με τα περιβάλλοντα μόρια. Όλες αυτές οι μεταβολές συμβάλλουν στη διαφοροποίηση της χημείας μεταξύ θεμελιώδους και διεγερμένης κατάστασης. Η θεμελιώδης κατάσταση ενός μορίου εμπλέκεται

στις συμβατικές χημικές αντιδράσεις και είναι επίσης υπεύθυνη για το φάσμα απορρόφησης, δηλαδή για το χρώμα. Αντίθετα, οι διεγερμένες καταστάσεις είναι υπεύθυνες για διεργασίες αποδιέγερσης, είτε ακτινοβολούσες, είτε μη ακτινοβολούσες. Ως εκ τούτου, ένα διεγερμένο μόριο διαφέρει από το αντίστοιχο μόριο της θεμελιώδους κατάστασης και θεωρείται πλέον ως ένα διαφορετικό χημικό είδος.<sup>3,5</sup>

Για παράδειγμα, μπορούμε να κάνουμε τις εξής συγκρίσεις όσο αφορά το μόριο του υδροκυανίου (Πίνακας 1).<sup>4</sup>

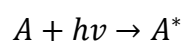
Πίνακας 1: Σύγκριση μεταξύ ορισμένων ιδιοτήτων της θεμελιώδους και της διεγερμένης κατάστασης για το μόριο του υδροκυανίου.

	<b>Θεμελιώδης Κατάσταση</b>	<b>Διεγερμένη Κατάσταση</b>
Απόσταση δεσμού H-C	106 Å	114 Å
Απόσταση δεσμού C-N	116 Å	130 Å
Γωνία δεσμού	180 °	125 °

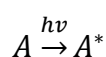
### 1.3. Φωτοχημικά και Φωτοφυσικά Φαινόμενα

Σε αυτήν την ενότητα θα ασχοληθούμε με τα κύρια φωτοχημικά και φωτοφυσικά φαινόμενα που μπορούν να λάβουν χώρα μετά τη φωτοδιέγερση. Όλες οι φωτοχημικές και φωτοφυσικές διεργασίες πυροδοτούνται από την απορρόφηση ενός φωτονίου ορατής ή υπεριώδους ακτινοβολίας, οδηγώντας στον σχηματισμό μιας ηλεκτρονικά διεγερμένης κατάστασης.<sup>4</sup>

Ο πιο συνηθισμένος τρόπος συμβολισμού ενός διεγερμένου μορίου είναι:



ή



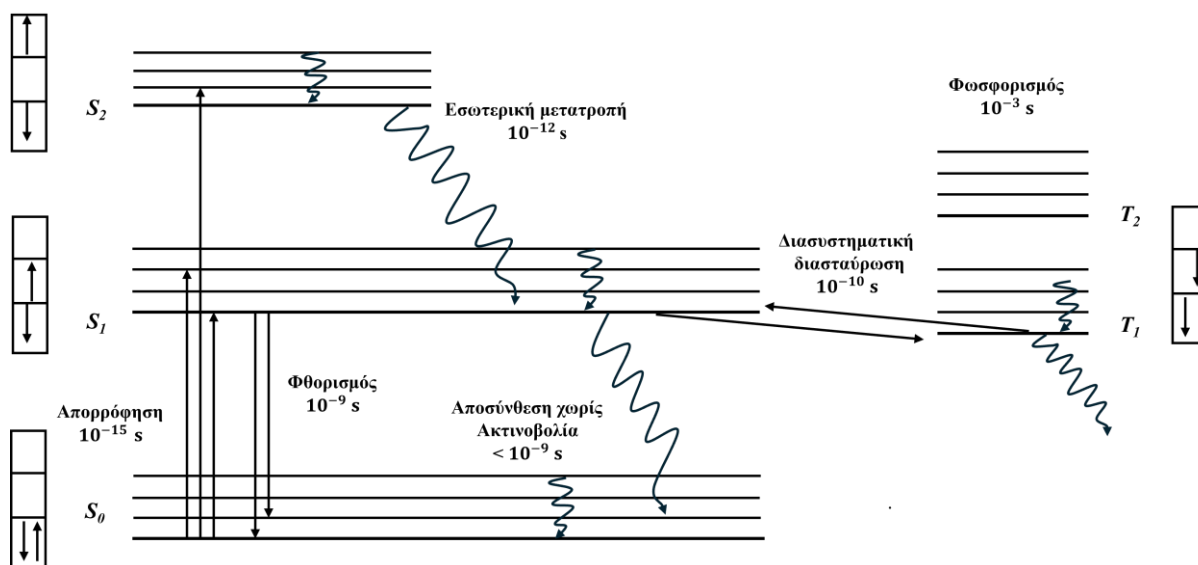
Ο αστερίσκος (\*) ως εκθέτης υποδηλώνει ένα ηλεκτρονικά διεγερμένο χημικό είδος.<sup>5</sup>

Στη συνέχεια, καθώς το μόριο βρίσκεται στη νέα ηλεκτρονική κατάσταση, οι πυρήνες του υφίστανται διαφορετικές δυνάμεις και αρχίζουν να κινούνται. Αυτή η κίνηση μπορεί να

οδηγήσει είτε σε μια μικρή αναδιάταξη της μοριακής γεωμετρίας είτε σε πιο δραστικές αλλαγές, συμπεριλαμβανομένων των χημικών αντιδράσεων. Οι διεργασίες που υφίσταται άμεσα το διεγερμένο είδος  $A^*$  χαρακτηρίζονται ως «πρωτογενείς». Ο ανταγωνισμός μεταξύ όλων των πιθανών πρωτογενών διεργασιών καθορίζεται, κατά βάση, από τις σχετικές ταχύτητες με τις οποίες συμβαίνουν. Τα προϊόντα που προκύπτουν από αυτές τις διαδικασίες μπορεί να οδηγήσουν περαιτέρω σε «δευτερογενείς» αντιδράσεις ή φωτοφυσικά συμβάντα.<sup>5</sup>

### Διαγράμματα Καταστάσεων

Τα διαγράμματα Jablonski συχνά χρησιμοποιούνται για να δείξουν την ενεργειακή σχέση των καταστάσεων με τις φωτοφυσικές διεργασίες. Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί ότι η γαλλική επιστημονική κοινότητα προτιμά να ονομάζει τα διαγράμματα αυτά προς τιμήν του J. Perrin (Διάγραμμα Perrin) (Εικόνα 2).<sup>6</sup>



Εικόνα 2: Διάγραμμα Jablonski, το οποίο απεικονίζει τις διάφορες διαδικασίες που σχετίζονται με την απορρόφηση του φωτός και τη χρονική τους κλίμακα.

Οι φωτοφυσικές διεργασίες μπορεί να είναι ακτινοβολούσες ή μη ακτινοβολούσες μεταπτώσεις, μέσω των οποίων τα μόρια προάγονται από μία ηλεκτρονική κατάσταση σε μία άλλη. Οι ακτινοβολούσες μεταπτώσεις συνδέονται με την απορρόφηση ή την εκπομπή ενός φωτονίου και αναπαρίστανται ως ευθύγραμμα βέλη, ενώ οι μη ακτινοβολούσες μεταπτώσεις δεν συνδέονται με την απορρόφηση ή την εκπομπή και απεικονίζονται ως κυματιστά βέλη.<sup>1,6</sup>

Σχετικά με το διάγραμμα Jablonski:

Η χρονική κλίμακα της ηλεκτρονικής **Απορρόφησης (Absorption)** είναι ο χρόνος κατά τον οποίο ένα μόριο αλληλεπιδρά ισχυρά με ένα φωτόνιο, διεγείροντάς το σε ένα τροχιακό μεγαλύτερης ενέργειας. Η απορρόφηση ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας στην περιοχή UV–VIS οδηγεί πάντα στη κατάληψη μιας ηλεκτρονικά διεγερμένης κατάστασης, παρά την υψηλή πυκνότητα των δονητικά διεγερμένων καταστάσεων σε αυτή την περιοχή.<sup>1</sup>

Η **Εσωτερική Μετατροπή (Internal Conversion - IC)** περιγράφει ενδομοριακούς μηχανισμούς με τους οποίους ένα μόριο καταλήγει σε ενεργειακά χαμηλότερη ηλεκτρονιακή κατάσταση χωρίς εκπομπή ακτινοβολίας. Η εσωτερική μετατροπή είναι ιδιαίτερα αποδοτική όταν δύο ηλεκτρονιακά επίπεδα βρίσκονται αρκετά κοντά, ώστε να επικαλυφθούν μέσω των δονητικών επιπέδων.<sup>1</sup>

Η **Διασυστηματική Διασταύρωση (Intersystem Crossing - ISC)** είναι ο μηχανισμός κατά τον οποίο το spin ενός διεγερμένου ηλεκτρονίου αναστρέφεται, με αποτέλεσμα να αλλάζει η πολλαπλότητα του μορίου. Η πιθανότητα αυτής της μετάπτωσης αυξάνει όταν τα δονητικά επίπεδα των δύο καταστάσεων επικαλύπτονται.<sup>1</sup>

Η IC και η ISC είναι διαδικασίες ανακατανομής ενέργειας εντός του διεγερμένου μορίου, μέσω των οποίων η ηλεκτρονική ενέργεια κατανέμεται σε πολλούς δονητικούς τρόπους. Παράλληλα, οι IC και η ISC είναι ουσιαστικά μη αντιστρεπτές διαδικασίες, επειδή συνδέονται με αύξηση της εντροπίας και επειδή η διαδικασία που ακολουθεί είναι πολύ γρήγορη μέσα σε διάλυμα.<sup>1,6</sup>

Ο **Φθορισμός (Fluorescence)** περιλαμβάνει την εκπομπή φωτός, όταν το ηλεκτρόνιο επιστρέφει από μια διεγερμένη κατάσταση σε μία κατάσταση χαμηλότερης ενέργειας, εκλύοντας ένα φωτόνιο.<sup>1</sup>

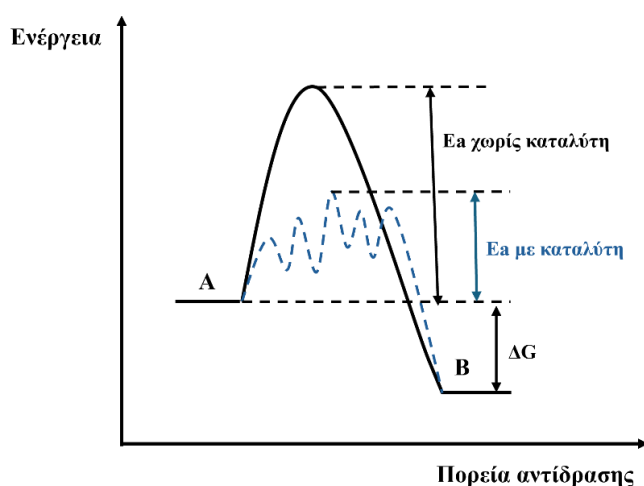
Ο **Φωσφορισμός (Phosphorescence)** είναι η αυθόρμητη εκπομπή ακτινοβολίας από ένα διεγερμένο μόριο, τυπικά στην πρώτη διεγερμένη κατάσταση triplet  $T_1$ , η οποία συνεπάγεται αλλαγή στην πολλαπλότητα του spin.<sup>1</sup>

Η **Αποσύνθεση χωρίς ακτινοβολία (Radiationless decay)** είναι η μετάπτωση ενός ατόμου από μια διεγερμένη κατάσταση σε μια κατάσταση χαμηλότερης ενέργειας, χωρίς την εκπομπή ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας.<sup>5</sup>

Οι φωτοχημικές διαδικασίες βρίσκονται πάντα σε ανταγωνισμό με τις φωτοφυσικές διαδικασίες, οι οποίες τελικά επαναφέρουν το αντιδρών στη θεμελιώδη κατάσταση. Οι φωτοαντιδράσεις που οδηγούν σε νέα προϊόντα μπορούν να είναι αποδοτικές μόνο εάν είναι ταχύτερες από τις ανταγωνιστικές φωτοφυσικές διαδικασίες.<sup>1</sup>

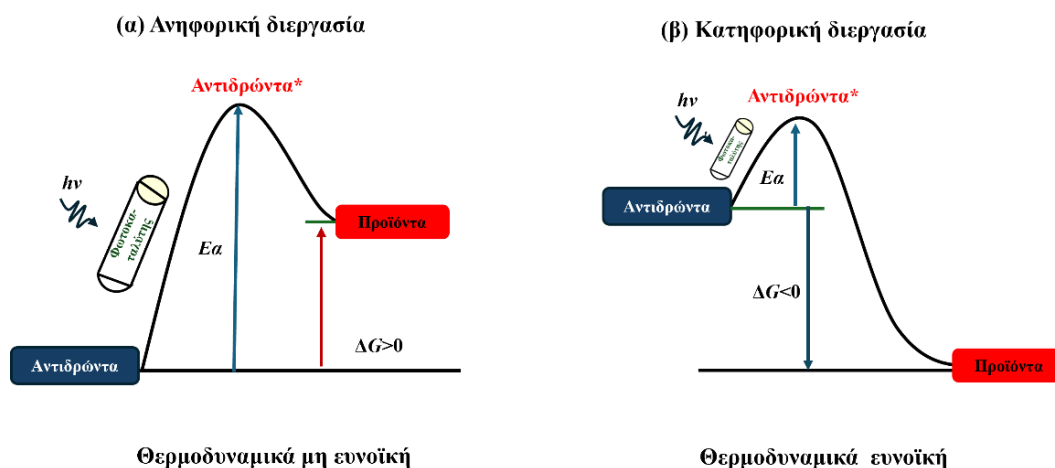
#### 1.4. Φωτοκατάλυση και Φωτοκαταλύτες

Η Φωτοκατάλυση είναι μια καταλυτική διαδικασία που οδηγείται από το φως. Με άλλα λόγια, ο όρος χρησιμοποιείται για να περιγράψει τη μεταβολή της ταχύτητας μιας χημικής αντίδρασης παρουσία φωτοκαταλυτών υπό ακτινοβολία φωτός. Παρόμοια με την παραδοσιακή κατάλυση, η Φωτοκατάλυση περιλαμβάνει την αύξηση του ρυθμού των χημικών αντιδράσεων υπό την επίδραση του φωτός (Εικόνα 3).<sup>1</sup>



Εικόνα 3: Ενεργειακό διάγραμμα μιας αντίδρασης παρουσία και απουσία καταλύτη,  $E_a$ : ενέργεια ενεργοποίησης,  $\Delta G$ : ελεύθερη ενέργεια της αντίδρασης.

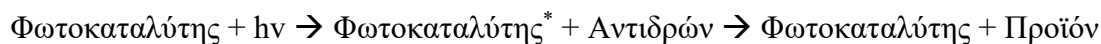
Διαφορετικά από τον συμβατικό ορισμό της «κατάλυσης», όπου η αντίδραση είναι αυθόρμητη από θερμοδυναμική άποψη, η Φωτοκατάλυση μπορεί όχι μόνο να ενεργοποιήσει θερμοδυναμικά αυθόρμητες αντιδράσεις με υψηλή ενέργεια ενεργοποίησης αλλάζοντας τις πορείες της αντίδρασης, αλλά και να τροφοδοτήσει ενεργειακά θερμοδυναμικά μη αυθόρμητες αντιδράσεις.<sup>6</sup>



Εικόνα 4: Ενεργειακά διαγράμματα φωτοκαταλυτικών διεργασιών: (α) Ανηφορική διεργασία, η οποία είναι θερμοδυναμικά μη ευνοϊκή ( $\Delta G > 0$ ), (β) Κατηφορική διεργασία, η οποία είναι θερμοδυναμικά ευνοϊκή ( $\Delta G < 0$ ).

Ένα τέτοιο υλικό μπορεί να χρησιμοποιήσει το φως για να διευκολύνει θερμοδυναμικά αυθόρμητες αντιδράσεις ( $\Delta G < 0$ ). Δεδομένου ότι το υλικό δεν μεταβάλλει τη θερμοδυναμική της αντίδρασης, αλλά αλλάζει μόνο την κινητική, καθιερώνοντας νέες πορείες αντίδρασης μέσω της απορρόφησης οπτικής ενέργειας, το υλικό αυτό εμπίπτει στον αυστηρό ορισμό του φωτοκαταλύτη (Εικόνα 4).<sup>7</sup>

Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας της Φωτοκατάλυσης, η πηγή φωτός αλληλεπιδρά με τους φωτοκαταλύτες και αυτοί συμμετέχουν στις αντιδράσεις. Η Φωτοκατάλυση μπορεί να κατηγοριοποιηθεί σε ομογενή και ετερογενή. Πρέπει να επισημανθεί ότι η ετερογενής φωτοκατάλυση διαφέρει από την ετερογενή κατάλυση. Στην πρώτη περίπτωση, ο φωτοκαταλύτης βρίσκεται σε ηλεκτρονικά ενεργή κατάσταση, ενώ στη δεύτερη, ο καταλύτης βρίσκεται στην ηλεκτρονικά θεμελιώδη κατάσταση. Η διαδικασία μπορεί να εκφραστεί απλά με την ακόλουθη μορφή, όπου το σύμβολο \* υποδηλώνει τη διεγερμένη κατάσταση.<sup>1,6</sup>



### Απαιτήσεις ενός ιδανικού φωτοκαταλύτη

Για να θεωρηθεί ένας φωτοκαταλύτης ιδανικός, θα πρέπει να διαθέτει τα παρακάτω χαρακτηριστικά (Εικόνα 5):

1. **Επαρκής απορρόφηση φωτός:** Να είναι φωτοενεργός στο ηλιακό φως, στο ορατό ή στο υπέρυθρο, ανάλογα με την πηγή ακτινοβολίας.
2. **Καλή σταθερότητα:** Πρέπει να είναι χημικά σταθερός, καθώς και ανθεκτικός στη φωτοδιάβρωση.
3. **Κατάλληλο δυναμικό οξειδοαναγωγής:** Να είναι ικανός να τροφοδοτήσει (οδηγήσει) τις στοχευμένες αντιδράσεις.
4. **Υψηλός βαθμός Κρυσταλλικότητας:** Να έχει περιορισμένες ατέλειες, οι οποίες λειτουργούν ως κέντρα επανασύνδεσης για τα φωτοπαραγόμενα ηλεκτρόνια.
5. **Κατάλληλη μορφολογία και συνθήκες επιφάνειας:**
  - ο (i) Πρέπει να έχει μικρό μήκος διάχυσης,
  - ο (ii) Να είναι ικανός να προσροφά τα αντιδρώντα και να εκροφά τα προϊόντα,
  - ο (iii) Πρέπει να διαθέτει υψηλή κινητικότητα του φωτοδιεγερμένου φορτίου,
  - ο (iv) Να έχει πολλές ενεργές θέσεις στην επιφάνειά του.
6. **Χαμηλό κόστος και φιλικότητα προς το περιβάλλον:** Να είναι βιοχημικά αδρανής προς τους ζωντανούς οργανισμούς και να έχει χαμηλή τιμή.
7. **Ανακυκλωσιμότητα:** Να μπορεί να επαναχρησιμοποιηθεί.<sup>6</sup>

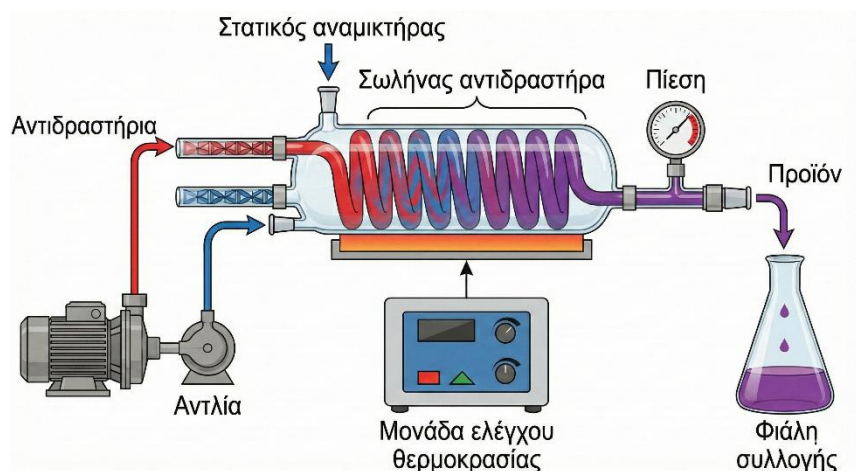


Εικόνα 5: Χαρακτηριστικά ενός ιδανικού φωτοκαταλύτη.

## 1.5. Χημεία Ροής (Flow Chemistry)

Στη χημεία ροής, οι αντιδράσεις πραγματοποιούνται μέσω σωληνώσεων-καναλιών σε συνεχή ροή, αποσκοπώντας με τον τρόπο αυτό στη βελτίωση ή τη διευκόλυνση της ικανότητας επιτέλεσης μιας εργασίας. Ο μικρορευστομηχανικός εξοπλισμός ροής επιτρέπει τον έλεγχο των παραμέτρων της αντίδρασης, χάρη στις μικρές διαστάσεις των αντιδραστήρων επίσης, ενισχύεται η δραστηκότητα, και επιπλέον, δίνεται η δυνατότητα να πραγματοποιηθούν ορισμένες νέες αντιδράσεις, πράγμα που θα ήταν δυσχερέστερο με τη χρήση άλλης τεχνολογίας. Είναι γεγονός ότι αυτή η σύγχρονη μεθοδολογία χημικής σύνθεσης εφαρμόζεται σε μερικά εργαστήρια συνθετικής χημείας, αυτό όμως δεν μειώνει τη σημασία της εκτέλεσης της αντίδρασης σε ροή. Η βελτίωση ή η διευκόλυνση της δυνατότητας να ολοκληρωθεί μια εργασία παραμένει πάντοτε ζητούμενο, και η τεχνολογία αυτή ανταποκρίνεται σε αυτήν την ανάγκη των χημικών (Εικόνα 6).<sup>8</sup>

Με τη χρήση μικρορευστομηχανικού εξοπλισμού, οι χημικοί αποκτούν τη δυνατότητα βελτίωσης της ερευνητικής τους ικανότητας στην εκτέλεση αντιδράσεων, τόσο λόγω των μικρών διαστάσεων, όπως προαναφέραμε, των αντιδραστήρων όσο και χάρη στην εξασφάλιση μεγάλου βαθμού ελέγχου των βασικών παραμέτρων των αντιδράσεων.<sup>8</sup>



Εικόνα 6: Σχηματική αναπαράσταση ενός συστήματος αντιδραστήρα συνεχούς ροής (Flow Reactor).

### Πολυφασικά συστήματα

Οι χημικοί μετασχηματισμοί περιλαμβάνουν φάσεις πολλαπλής φύσεως, όπως αέριο-υγρό, στερεό-υγρό, υγρό-υγρό ή στερεό-υγρό-αέριο. Η αποτελεσματική ανάμιξη φάσεων είναι βασική

προϋπόθεση για την ύπαρξη δραστικότητας. Για παράδειγμα, στις αντιδράσεις υγρού-υγρού, η εφαρμογή της κατάλυσης μεταφοράς φάσης, με την οποία επιτυγχάνεται η μεταφορά των αντιδρώντων από τη μία στην άλλη φάση, είναι μια μέθοδος που αποτρέπει την κακή ανάμιξη διεπιφανειών. Η εν λόγω μέθοδος έχει ωστόσο και μειονεκτήματα, που λειτουργούν ανασταλτικά στην καθολική εφαρμογή της, γεγονός που, σε αντιδιαστολή, αναδεικνύει τον καθοριστικό ρόλο που παίζει ο σχεδιασμός του αντιδραστήρα.<sup>8</sup>

Σε γενικές γραμμές, το μικρό μέγεθος του αντιδραστήρα είναι παράγοντας που στα μικρορευστομηχανικά συστήματα συντελεί στην αύξηση της αναλογίας της επιφάνειας σε σχέση με τον όγκο. Στα πολυφασικά συστήματα, η συμβολή της διεπαφής είναι κρίσιμης σημασίας στη διαδικασία της μεταφοράς φάσης, καθώς υπάρχει το ενδεχόμενο να επιφέρει περιορισμό της ταχύτητας. Λόγω αυτής της παραμέτρου χρησιμοποιούνται περισσότερο τα μικρορευστομηχανικά συστήματα, σε σχέση με τα ανάλογα συστήματα παρτίδας. Τα πολυφασικά συστήματα εξετάζονται κατά περίπτωση, γιατί το καθένα αντιστοιχεί σε διαφορετικό καθεστώς πολυφασικής ροής.<sup>8</sup>

Οι συνθήκες συνεχούς ροής επιδρούν θετικά στις αντιδράσεις, στις οποίες η ανάμιξη δεν επιδρά σε μεγάλο βαθμό. Επισημαίνεται, ενδεικτικά, ότι, σε αντιδράσεις υψηλής εξώθερμης ενέργειας στις οποίες είναι απαραίτητη η ψύξη, σε πολλές περιπτώσεις οι συνθήκες ροής υπερέχουν σε σχέση με τους αντιδραστήρες κατά παρτίδες. Αντίθετα, σε μετασχηματισμούς που ο ρυθμός τους είναι κατά τάξεις μεγέθους μικρότερος σε σχέση με τις «αντιδράσεις φλας», η θέρμανση είναι απαραίτητη. Με αυτόν τον τρόπο, η εντατικοποιημένη διαδικασία υψηλής θερμοκρασίας με υψηλή πίεση μειώνει δραματικά τον χρόνο αντίδρασης. Η ενίσχυση της ροής θερμαινόμενων και ψυχόμενων αντιδράσεων επέρχεται όταν η υφιστάμενη αντιστοιχία μεταξύ προϊόντος και παραπροϊόντος ορίζεται με ακρίβεια από την ύπαρξη μικρής διαφοράς αναφορικά με τις ενέργειες που απαιτούνται κατά τη μεταβατική κατάσταση.<sup>8</sup>

Επειδή οι διαλύτες είναι δυνατόν να υπερθερμανθούν ξεπερνώντας το σημείο βρασμού τους, χρησιμοποιούνται σφραγισμένα δοχεία, τα οποία επιτρέπουν να εφαρμόζονται διαλύτες για αντιδράσεις με χαμηλότερο σημείο βρασμού. Αν η χρήση σφραγισμένων δοχείων συνδυαστεί με την εφαρμογή της ακτινοβολίας μικροκυμάτων, επιτυγχάνεται παράλληλα η παραγωγή υψηλών θερμοκρασιών και θεαματική μείωση του χρόνου αντίδρασης.<sup>8</sup>

## **Batch vs Flow**

Η βασική διαφορά ανάμεσα στις μεθόδους Flow (συνεχούς ροής) και Batch (σε παρτίδες) έγκειται στον τρόπο λειτουργίας τους. Η Flow λειτουργία εξασφαλίζει καλύτερη ανάμιξη, αποτελεσματικότερη μεταφορά θερμότητας και εύκολη κλιμάκωση, χωρίς υψηλές απαιτήσεις, σε ότι αφορά τον χώρο και τον χρόνο. Όταν χρησιμοποιούνται μικροαντιδραστήρες σε ελεγχόμενες συνθήκες, είναι δυνατόν να εξαχθούν καλύτερα αποτελέσματα, απ' ό,τι με τη χρήση αντιδραστήρων διαδοχικής λειτουργίας, όμως αυτό είναι συνάρτηση του πώς έχει σχεδιαστεί ο αντιδραστήρας και ποιος είναι εν γένει ο στόχος της διαδικασίας. Σε αυτοματοποιημένα συστήματα ροής εξασφαλίζονται ταχύτερα κινητικές πληροφορίες, καθώς έχουμε ελαχιστοποίηση του χρόνου ανάπτυξης κατά την εκτέλεση αντιδράσεων. Στην αντίδραση ροής εντείνεται η μεταφορά θερμότητας, χωρίς απώλειες, χάρη στη συσκευή που χρησιμοποιείται. Επιπρόσθετα πλεονεκτήματα των αντιδράσεων ροής είναι η ελαχιστοποίηση των επιβλαβών για τον άνθρωπο ή το περιβάλλον υλικών ή ουσιών, η μεγαλύτερη ασφάλεια ως προς τον κίνδυνο που υπάρχει στη σύνθεση χημικών ουσιών ή μειγμάτων, καθώς και οι ενέργειες με τις οποίες απομονώνονται ενώσεις μη ανθεκτικές στον αέρα και στην υγρασία.<sup>9</sup>

Η Batch λειτουργία (σε παρτίδες), μέθοδος χρήσιμη για τη γρήγορη ανακάλυψη αντιδράσεων, συντελείται σε έναν κύκλο, όπου γίνεται ανάμιξη συγκεκριμένης ποσότητας υλικών και αντίδρασής τους σε ένα δοχείο. Ένας αντιδραστήρας κατά παρτίδες, μπορεί, χαρακτηριστικά, να αποτελείται από πλάκες 96 θέσεων.<sup>8</sup>

## **Λεπτομερείς εξέταση παρτίδας έναντι ροής**

Παρά τα καταφανή της πλεονεκτήματα για συγκεκριμένους μετασχηματισμούς, η διαδικασία ροής είναι δυνατόν να απαιτεί πολύ χρόνο για να ολοκληρωθεί. Έτσι, είναι χρήσιμη η συγκριτική ανάλυση των δύο μεθόδων, και η συνεξέταση της σχέσης κόστους-οφέλους, ώστε η ευκολία εφαρμογής να μην αποβαίνει επιζήμια για την επίτευξη του συνολικού στόχου.<sup>8</sup>

## 1.6.Πράσινη Χημεία

Η Πράσινη Χημεία, γνωστή και ως βιώσιμη χημεία, είναι η προσπάθεια μείωσης ή εξάλειψης της χρήσης ή παραγωγής επικίνδυνων ουσιών κατά τον σχεδιασμό, την παραγωγή και την εφαρμογή χημικών προϊόντων. Η γέννησή της συνδέεται συχνά με την αρκετά πρόσφατη συνειδητοποίηση της ζημιάς που προκαλείται στο περιβάλλον από τη διασπορά ρυπογόνων υλικών και διεργασιών. Στην πραγματικότητα, η προέλευση της βιώσιμης χημείας χρονολογείται στις αρχές του περασμένου αιώνα, όταν ο Ciamician επεσήμανε ότι ενώ «η χρήση επιθετικών αντιδραστηρίων και υψηλών θερμοκρασιών είναι σχεδόν πάντα αναπόφευκτη κατά την εκτέλεση μιας οργανικής σύνθεσης στο εργαστήριο, τα φυτά δίνουν το θαυμάσιο παράδειγμα σπουδαίων αποτελεσμάτων που επιτυγχάνονται με τη χρήση ελάχιστων μέσων». Η κατάλυση και η Φωτοχημεία, συχνά συνδυασμένες στη Φωτοκατάλυση, είναι οι δύο σημαντικότεροι παράγοντες στον τομέα της Πράσινης Χημείας.<sup>10</sup>

Για αρκετά χρόνια, ο Ciamician διεξήγαγε μελέτες βασισμένες στη συστηματική έκθεση όλων των χημικών ουσιών που μπορούσε να βρει στο ηλιακό φως ανακαλύπτοντας μια μεγάλη ποικιλία ενδιαφερουσών φωτοχημικών αντιδράσεων. Τα πειράματα του Ciamician μπορούν πράγματι να θεωρηθούν η πρώτη προσπάθεια δημιουργίας «πράσινων» διαδικασιών για τη χημική σύνθεση. Δυστυχώς, για πολλές δεκαετίες κανείς δεν ενδιαφέρθηκε να αξιοποιήσει περαιτέρω τις μελέτες του Ciamician.

Χρειάστηκε μια σειρά τραγικών γεγονότων στη Χημική Βιομηχανία κατά το δεύτερο μισό του 20<sup>ου</sup> αιώνα, ώστε να αλλάξει η στάση της κοινής γνώμης απέναντι στη χημεία και τις επιστήμες γενικότερα.

### Πράσινες Αντιδράσεις

Για να θεωρηθεί «πράσινη» μια αντίδραση πρέπει να πληροί τέσσερις βασικές προϋποθέσεις:

- Αποδοτική χρήση των πηγών ενέργειας,
- Ελαχιστοποίηση των κινδύνων που σχετίζονται με τη χρήση χημικών ουσιών και τις συνθήκες της αντίδρασης,
- Ελαχιστοποίηση των αποβλήτων και
- Χρήση ανανεώσιμων πόρων.<sup>10</sup>

Μέχρι τώρα, οι περισσότερες συνθετικές διεργασίες που χρησιμοποιούν φως δεν έχουν σχεδιαστεί έχοντας κατά νου τις αρχές της Πράσινης Χημείας. Ωστόσο, υπάρχει ένα μεγάλο πλεονέκτημα στη χρήση ενός αντιδραστήριου, όπως το φωτόνιο, το οποίο είναι αποτελεσματικό σε ήπιες συνθήκες και δεν αφήνει πίσω του κατάλοιπα.<sup>10</sup>

Συγκριτικά με τις παραδοσιακές αντιδράσεις, για πολλές φωτοχημικές συνθέσεις, μπορούν να σχεδιαστούν κατάλληλες τροποποιήσεις (π.χ. αλλαγή διαλυτών, όπως το χλωροφόρμιο σε μια λιγότερο επιβλαβή ένωση), οι οποίες θα ήταν πιο δύσκολες για θερμικές διεργασίες. Έτσι, φαίνεται λογικό να σκεφτούμε ότι οι φωτοχημικές αντιδράσεις θα έχουν σημαντικό ρόλο στην παροχή νέων, εξαιρετικά εκλεκτικών διαδικασιών, αποκτώντας έτσι έναν αυξανόμενο ρόλο στην Πράσινη Χημεία.<sup>10</sup>

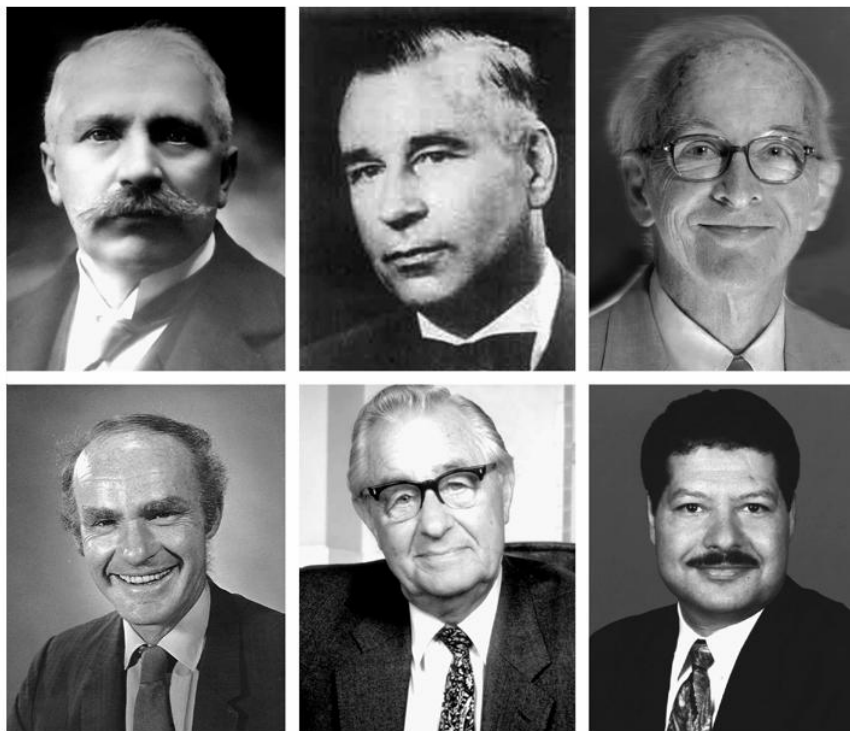
Αν και η ελάχιστη χρήση της Φωτοχημείας στην Πράσινη Χημεία οφείλεται κυρίως στην έλλειψη φωτοχημικής κουλτούρας μεταξύ των επιστημόνων που ασχολούνται με τη χημική σύνθεση, οι περιορισμοί των φωτοχημικών διαδικασιών δεν πρέπει να παραβλέπονται. Οι φωτοχημικές αντιδράσεις απαιτούν τη χρήση αραιών συνθηκών, ώστε να επιτραπεί στο φως να διεισδύσει στο διάλυμα σε σημαντικό βάθος. Στα αρνητικά της Φωτοχημείας, η χρήση τεχνητών πηγών φωτός και η απαιτούμενη ηλεκτρική ενέργεια αυτών έχει ένα αρνητικό αντίκτυπο όσο αφορά το περιβαλλοντικό και οικονομικό κόστος.<sup>10</sup>

## 1.7. Ιστορική Αναδρομή

Μέχρι και τη δεύτερη δεκαετία του 20<sup>ου</sup> αιώνα, η εξέλιξη της Φωτοχημείας εμποδιζόταν σημαντικά από την απουσία κατάλληλων πηγών φωτός και τεχνικών ανάλυσης. Πρωτοπόροι ερευνητές, όπως ο Lemoine και ο Ciamician, αναγκάζονταν να βασίζονται αποκλειστικά στο ηλιακό φως (Εικόνα 7). Η κατάσταση άλλαξε μετά τον Α' Παγκόσμιο Πόλεμο, όταν το πεδίο πέρασε στα χέρια των φυσικοχημικών, οι οποίοι εστίασαν στη φωτόλυση μικρών μορίων και στη μελέτη του ανταγωνισμού μεταξύ φωτοχημικών και φωτοφυσικών διεργασιών.

Η περίοδος 1930-1950 υπήρξε καθοριστική, καθώς η θεωρία των μοριακών τροχιακών επέτρεψε την ερμηνεία των φασμάτων απορρόφησης, αρχικά στα οργανικά μόρια και μετέπειτα στα σύμπλοκα μετάλλων. Από το 1960 και έπειτα, η επιστημονική κοινότητα κατανόησε βαθύτερα τη δραστηριότητα των ηλεκτρονιακά διεγερμένων καταστάσεων, συνδέοντας τη δομή με τη

φωτοχημική συμπεριφορά. Τότε έγινε σαφές ότι η Φωτοχημεία αποτελεί έναν ξεχωριστό κλάδο, καθώς μελετά νέα είδη: τις διεγερμένες καταστάσεις και όχι τη θεμελιώδη κατάσταση των μορίων.

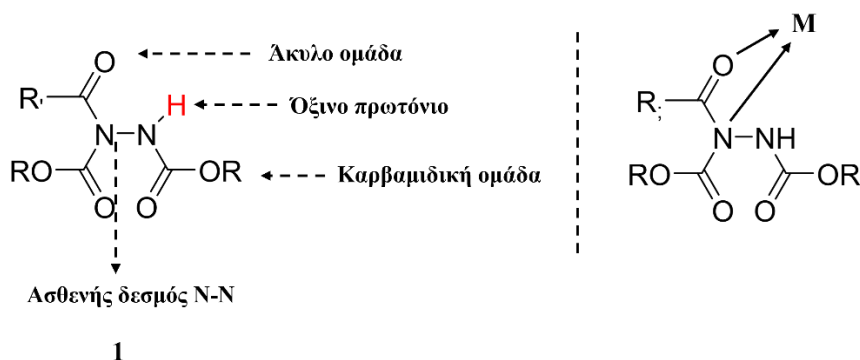


Εικόνα 7: Μερικές από τις εμβληματικές μορφές της φωτοχημείας: πάνω (από αριστερά προς τα δεξιά): Giacomo Ciamician (1857–1922), Theodor Förster (1910–1974), Michael Kasha (1920–2013), κάτω: George Hammond (1921–2005), George Porter (1920–2002), Ahmed Zewail (1946–2016).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

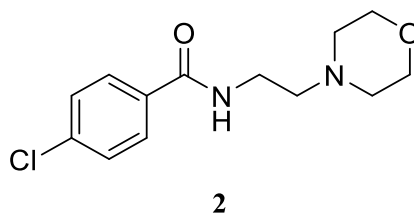
### ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΑΛΔΕΥΔΩΝ ΜΕ ΔΙΑΛΚΥΛΟ ΑΖΩΔΙΚΑΡΒΟΞΥΛΙΚΟΥΣ ΕΣΤΕΡΕΣ

Τα **ακυλοϋδραζίδια** αντιπροσωπεύουν μια κατηγορία των πιο σημαντικών οργανικών ενώσεων, οι οποίες έχουν μια σειρά ενδιαφερουσών χημικών ιδιοτήτων, όπως για παράδειγμα, σχετικά ασθενείς δεσμούς N-N ( $167 \text{ kJ/mol}$ ), ακυλο-ομάδες, όξινα πρωτόνια και καρβαμδικές χαρακτηριστικές ομάδες (Εικόνα 8). Παράλληλα, τα ακυλοϋδραζίδια είναι γνωστά και ως διδοντικοί υποκαταστάτες. Αυτές οι ιδιότητες τα καθιστούν ισχυρά ενδιάμεσα για τη σύνθεση διαφόρων μορίων, όπως αμίδια, εστέρες, κετόνες, θειοεστέρες και ετεροκυκλικούς δακτυλίους.<sup>11</sup>



Εικόνα 8: Δομή και χημικά χαρακτηριστικά των ακυλοϋδραζιδίων.

Επιπλέον, τα ακυλοϋδραζίδια έχουν δείξει ευρύ φάσμα βιολογικών και φυσιολογικών δράσεων, συμπεριλαμβανομένων αντισπασμωδικών, αντικαταθλιπτικών, αντικαρκινικών, αντιφλεγμονωδών, αντιβακτηριακών και αντικών δράσεων, με αποτέλεσμα περισσότερα από 50 φαρμακευτικά και αγροχημικά προϊόντα να ενσωματώνουν τη βασική δομική μονάδα του ακυλοϋδραζιδίου. Επίσης, μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως πρώτες ύλες για τη σύνθεση φαρμάκων ή ενώσεων με φαρμακολογικό ενδιαφέρον. Ένα παράδειγμα ενός τέτοιου αντικαταθλιπτικού φαρμάκου είναι και το Moclobemide (Εικόνα 9).<sup>11</sup>



Εικόνα 9: Χημική δομή του Moclobemide.

Καθίσταται επομένως λογικό ότι έχει αναφερθεί μια ποικιλία συνθετικών προσεγγίσεων για τη σύνθεση ακυλοϋδραζιδίων, ξεκινώντας από εμπορικά διαθέσιμες ενώσεις, όπως αλκοόλες, αλδεΐδες, κετο-οξέα, καρβοξυλικά οξέα, καρβοξαμίδια καθώς και από εστέρες.

Κατά κανόνα, οι αζω-ενώσεις χαρακτηρίζονται από έντονη ηλεκτρονιοφιλία, γεγονός που τις καθιστά εξαιρετικούς δέκτες Michael. Βάσει της θεωρίας των μοριακών τροχιακών του Hückel, οι αζωδικαρβοξυλικοί εστέρες διαθέτουν ένα κενό μοριακό τροχιακό. Αυτός ο ηλεκτρονιόφιλος χαρακτήρας των διακυκλο-αζωδικαρβοξυλικών εστέρων έχει αξιοποιηθεί ευρέως στην έρευνα για την επίτευξη σημαντικών μετασχηματισμών, όπως η αντίδραση Mitsunobu και διάφορες παραλλαγές της αντίδρασης Baylis-Hillman.<sup>12</sup>

Από την άλλη πλευρά, αν και οι αλδεΐδες είναι τυπικά ηλεκτρονιόφιλες (με τη συμπεριφορά τους να διαφοροποιείται ανάλογα με την υποκατάσταση στον  $\alpha$ -άνθρακα), στις αντιδράσεις που εξετάζονται στη συνέχεια ο ρόλος τους αντιστρέφεται. Συγκεκριμένα, έχει προταθεί ότι μέσω ενός μηχανισμού ελευθέρων ριζών που επιτυγχάνεται είτε καταλυτικά, είτε μέσω μεταφοράς ατόμου υδρογόνου (HAT) σχηματίζονται ακυλο-ρίζες. Αυτό επιτρέπει στις αλδεΐδες να δρουν ως η πηγή του πυρηνόφιλου είδους.<sup>12</sup>

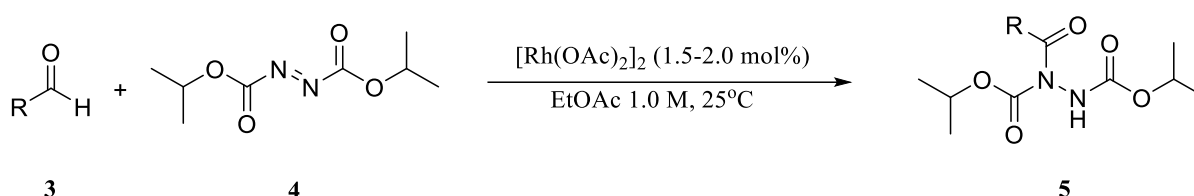
Η αντίδραση η οποία μελετήθηκε σε αυτήν την εργασία, έχει μελετηθεί στο παρελθόν αρκετά, με διαφορετικά υποστρώματα, διαφορετικούς διαλύτες αλλά και διαφορετικούς τρόπους κατάλυσης με ενδιαφέροντα αποτελέσματα.

## 2.1. Κατάλυση με μέταλλα

Υπάρχει μια μεγάλη ποικιλία παραδειγμάτων που αποδεικνύουν την ευρεία εφαρμογή των μετάλλων ως καταλυτών για τη σύνθεση ακυλοϋδραζιδίων. Μερικά από αυτά θα αναλυθούν παρακάτω.

### 2.1.1. Ρόδιο

Για πρώτη φορά το 2004, οι Lee και Otte δημοσίευσαν σχετικά με την αντίδραση αλδεΐδης και αζωδικαρβοξυλικού εστέρα (Σχήμα 1). Στα αρχικά τους πειράματα χρησιμοποίησαν εξανάλη σε διαλύτη THF χωρίς κάποιο καταλύτη. Δυστυχώς, η χρήση του THF ύστερα από 3 μέρες οδήγησε σε ένα μίγμα προϊόντος και παραπροϊόντος σε αναλογία 1:1. Αυτό οφειλόταν στην αντίδραση του αζωδικαρβοξυλικού εστέρα με τον διαλύτη. Όταν η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σε συνθήκες χωρίς διαλύτη παρείχε αποκλειστικά το επιθυμητό προϊόν, αλλά απαιτούσε 14 μέρες για να ολοκληρωθεί. Ύστερα, αποφάσισαν να δοκιμάσουν και άλλους καταλύτες, εκ των οποίων μόνο ο  $[\text{Rh}(\text{OAc})_2]_2$  σε THF επιτάχυνε την αντίδραση στα 15 λεπτά, διατηρώντας όμως τη μη επιθυμητή αναλογία προϊόντος και παραπροϊόντος. Από τα σύμπλοκα ρουθηνίου, δραστηριότητα επέδειξε μόνο το  $[\text{RuCl}_2(\text{benzene})]_2$ . Για διαλύτη επιλέχθηκε ο οξικός αιθυλεστέρας, ο οποίος προσέφερε ταυτόχρονα υψηλή ταχύτητα και χημειοεκλεκτικότητα. Η μεθοδολογία απέδωσε ικανοποιητικά για αλειφατικές αλδεΐδες, οδηγώντας στον σχηματισμό ακυλοϋδραζιδίων, ενώ οι αρωματικές αλδεΐδες υστερούσαν σε απόδοση. Παρατηρήθηκε ότι αλδεΐδες με μακρύτερη ανθρακική αλυσίδα, καθώς και  $\alpha,\beta$ -ακόρεστα ή αρωματικά υποστρώματα (εκτός της κροτοναλδεΐδης), αντιδρούσαν πιο αργά. Ειδικότερα για τις αρωματικές αλδεΐδες, οι ηλεκτρονιοδοτικοί υποκαταστάτες επιβράδυναν την αντίδραση, σε αντίθεση με τους ηλεκτρονιο-ελκτικούς που την ευνοούσαν. Τέλος, σχετικά με τον μηχανισμό της αντίδρασης προσθήκης αλδεΐδών σε αζωδικαρβοξυλικούς εστέρες, οι Lee και Otte τον χαρακτήρισαν ως μια διεργασία ελευθέρων ριζών. Συνεπώς, πιθανολόγησαν ότι η παρουσία του καταλύτη ροδίου δε μεταβάλλει τη φύση του μηχανισμού, αν και η ακριβής συμβολή του δεν ήταν ακόμη ξεκάθαρη. Θεώρησαν ότι ο καταλύτης διευκόλυνε τη δημιουργία της ακυλο-ρίζας ή την προσθήκη της στον εστέρα, ωστόσο το ενδεχόμενο να λειτουργεί μέσω διαφορετικού μηχανισμού δεν είχε αποκλειστεί.<sup>13</sup>

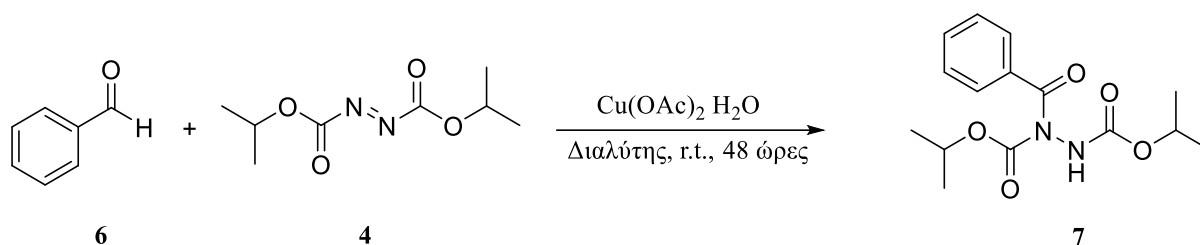


Σχήμα 1: Αντίδραση αλδεΐδης με DIAD σε αναλογία 1:1, καταλύτη  $[\text{Rh}(\text{OAc})_2]_2$  (1.5-2.0 mol%), EtOAc, 25 °C.

## 2.1.2. Χαλκός

Ο χαλκός ξεχωρίζει ως μια βολική εναλλακτική λύση στα δαπανηρά πολύτιμα μέταλλα, επειδή τα άλατα χαλκού είναι συχνά φθηνά και φιλικά προς το περιβάλλον. Οι Yuancheng Qin, Qiang Peng, Jinsheng Song και Dan Zhou για την προσπάθεια αξιοποίησης του χαλκού στην ίδια αντίδραση, επέλεξαν να δοκιμάσουν την αντίδραση μεταξύ της βενζαλδεΐδης και διαλκυλοαζωδικαρβοξυλικού διισοπροπυλεστέρα (DIAD) (Πίνακας 2). Θέλοντας να βρουν τις βέλτιστες συνθήκες, εξέτασαν αρχικά την επίδραση διαφόρων καταλυτών στην αντίδραση της υδροακυλίωσης.<sup>14</sup>

Πίνακας 2: Συνθήκες αντίδρασης βενζαλδεΐδης με DIAD σε αναλογία 2:1, καταλύτη Cu(OAc)<sub>2</sub>, διαλύτη (5 mL), r.t., 48 ώρες.



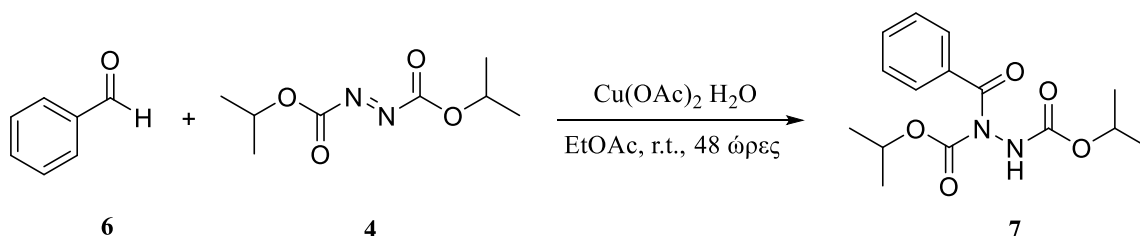
A/A	Διαλύτης	Cu (mol%)	Απόδοση (%)
1	EtOAc	20	98
2	MeCN	20	90
3	MeOH	20	72
4	THF	20	60
5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20	52
6	EtOAc	0	<5
7	EtOAc	10	84
8	EtOAc	15	87
9	EtOAc	30	98

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα του Πίνακα 2, ο καλύτερος διαλύτης για αυτήν την αντίδραση ήταν ο οξικός αιθυλεστέρας που οδήγησε σε απόδοση 98% (Πίνακας 2, καταχώρηση 1). Επίσης, άριστη απόδοση λήφθηκε με τη χρήση του ακετονιτριλίου (Πίνακας 2, καταχώρηση 2). Ακόμα, τόσο η μεθανόλη (Πίνακας 2, καταχώρηση 3), όπως και το THF (Πίνακας 2, καταχώρηση 4) οδήγησαν επίσης σε σχετικά καλές αποδόσεις των προϊόντων, ενώ αντίθετα, χαμηλές αποδόσεις

παρατηρήθηκαν όταν χρησιμοποιήθηκε διχλωρομεθάνιο ως διαλύτης (Πίνακας 2, καταχώρηση 5). Παρατήρησαν όμως επίσης, ότι μεγάλη επιρροή στην τελική απόδοση είχε και η ποσότητα του καταλύτη που χρησιμοποιήθηκε κατά τη διάρκεια της αντίδρασης (Πίνακας 2, καταχωρήσεις 6-9). Όταν η αντίδραση πραγματοποιήθηκε υπό μη-καταλυόμενες συνθήκες, λήφθηκε μια πολύ μικρή απόδοση (<5%), ενώ ελήφθη απόδοση 98%, όταν εφαρμόστηκε 20 mol% Cu(OAc)<sub>2</sub> (Πίνακας 2, καταχώρηση 9) και η απόδοση δεν βελτιώθηκε πολύ παραπάνω όταν το φορτίο του καταλύτη ήταν μεγαλύτερη από 30 mol%.<sup>14</sup>

Για την περαιτέρω βελτιστοποίηση των συνθηκών εξετάστηκε επίσης και η αναλογία των ποσοτήτων βενζαλδεΐδης προς DIAD (Πίνακας 3).<sup>14</sup>

Πίνακας 3: Συνθήκες αντίδρασης βενζαλδεΐδης και DIAD σε διάφορες αναλογίες, με καταλύτη, διαλύτη EtOAc (5 mL), r.t..

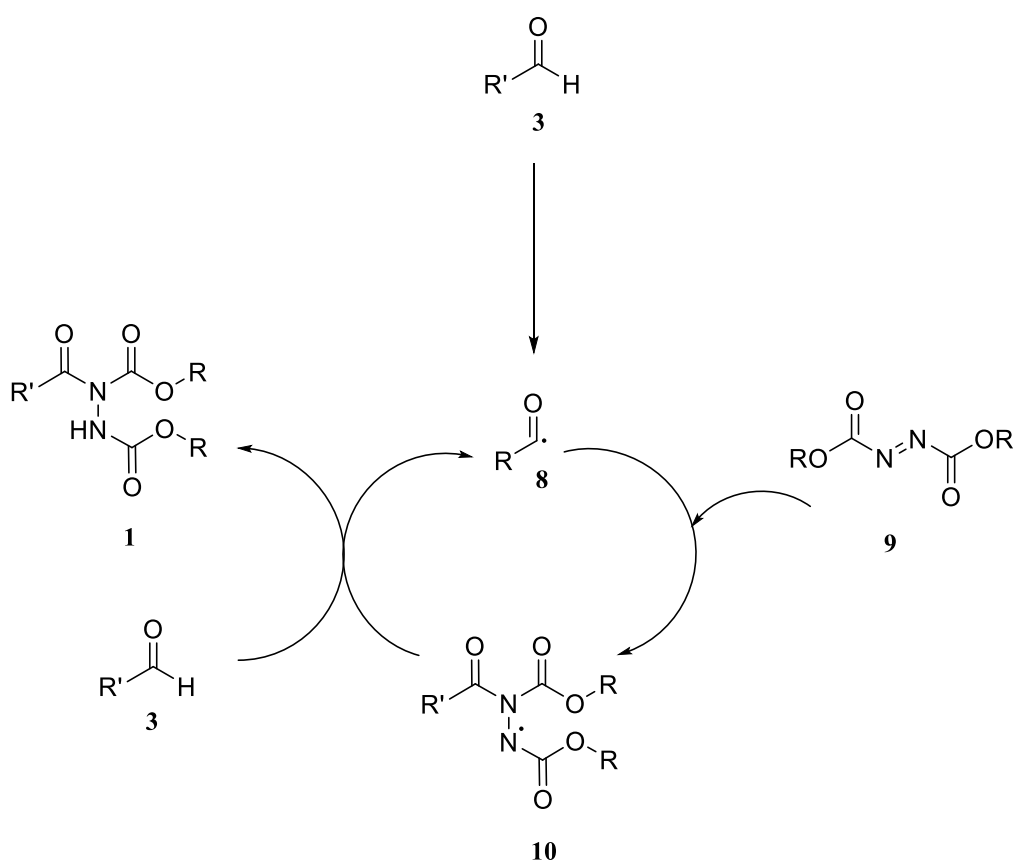


A/A	Βενζαλδεΐδη:DIAD	Cu (mol%)	Απόδοση (%)	Χρόνος Αντίδρασης (h)
1	2:1	0	<5	48
2	2:1	10	84	48
3	2:1	15	87	48
4	2:1	20	98	48
5	2:1	30	98	36
6	1.5:1	20	90	48
7	1.2:1	20	82	48

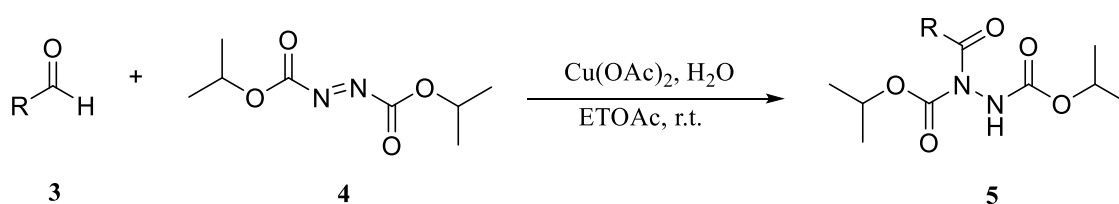
Από τα πειράματα αυτά διαπιστώθηκε ότι η μείωση της αναλογίας της βενζαλδεΐδης προς DIAD επηρέασε αρνητικά την απόδοση. Επίσης, η αύξηση του καταλύτη στο 30% mol δεν προσέφερε υψηλότερες αποδόσεις, αλλά συνέβαλε μόνο στην ταχύτερη ολοκλήρωση της αντίδρασης (Πίνακας 3, καταχώρηση 5). Υπό τις βέλτιστες συνθήκες της αντίδρασης, μελέτησαν στη συνέχεια μια ποικιλία αλειφατικών, αρωματικών, ετεροκυκλικών και υποκατεστημένων

αλδεϋδών. Οι περισσότερες από τις αντιδράσεις υδροακυλίωσης οδήγησαν στα προϊόντα υδροακυλίωσης σε αρκετά υψηλές αποδόσεις. Συγκεκριμένα, ξεχώρισαν οι αρωματικές αλδεϋδες, οι οποίες ήταν καλά υποστρώματα για αυτήν την αντίδραση και έδωσαν καλές έως άριστες αποδόσεις.

Για την περιγραφή του μηχανισμού θεωρήθηκε ότι ο μηχανισμός προχωρεί μέσω ενός μηχανισμού ελεύθερων ριζών, όπου ο χαλκός εκκινεί τη διαδικασία της αλυσιδωτής αντίδρασης ελεύθερων ριζών (Σχήμα 2).<sup>14</sup>



Σχήμα 2: Μηχανισμός υδροακυλίωσης.

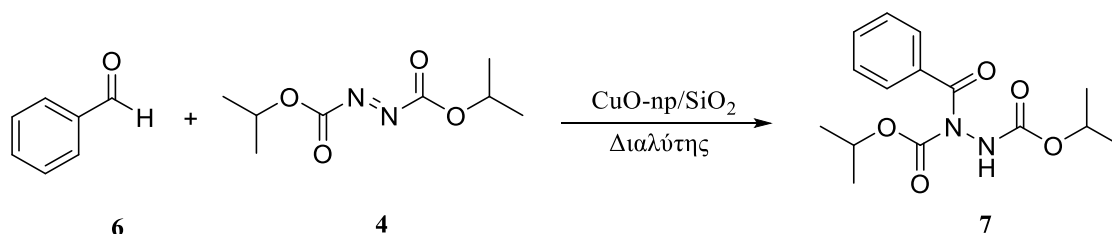


Σχήμα 3: Αντίδραση αλδεϋδης με DIAD σε αναλογία 2:1, με καταλύτη  $Cu(Ac)_2$  (5 mol%),  $EtOAc$  (5 mL), r.t..

### 2.1.3. Νανοσωματίδια CuO

Το 2012, ο Mandal και η ομάδα του περιέγραψαν μια πράσινη και αποτελεσματική μέθοδο για την υδροακυλίωση αλδευδών με αζωδικαρθοξυλικό διισοπροπυλεστέρα, χρησιμοποιώντας νανοσωματίδια CuO υποστηριζόμενα σε πυριτία (CuO-np/SiO<sub>2</sub>) ως καταλύτη (Πίνακας 4). Ο καταλύτης αυτός βρέθηκε ότι μπορεί να επιταχύνει την αντίδραση, ενώ μπορεί να επαναχρησιμοποιηθεί με επιτυχία. Στα πρώτα στάδια της μελέτης, δοκιμάστηκε η βενζαλδεύδη με DIAD χρησιμοποιώντας νανοσωματίδια CuO υποστηριζόμενα σε πυριτία ως καταλύτη, σε θερμοκρασία 60 °C. Για τη βελτιστοποίηση των συνθηκών, δοκιμάστηκε μια πληθώρα οργανικών διαλυτών.<sup>15</sup>

Πίνακας 4: Συνθήκες αντίδρασης βενζαλδεύδης με DIAD σε αναλογία 1.2:1, με καταλύτη, όγκο διαλύτη (5 mL), 60 °C, 24 ώρες.

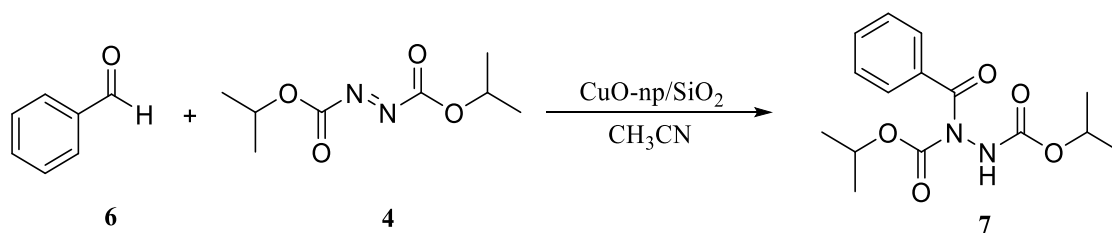


A/A	Διαλύτης	Απόδοση (%)
1	CH <sub>3</sub> CN	88
2	THF	62
3	Τολουόλιο	56
4	Διοξάνη	69
5	Μεθανόλη	73

Βέλτιστος διαλύτης για αυτήν την αντίδραση βρέθηκε να είναι το ακετονιτρίλιο οδηγώντας σε απόδοση 88% (Πίνακας 4, καταχώρηση 1). Σε θερμοκρασία δωματίου, ο ίδιος διαλύτης οδήγησε σε απόδοση 57%. Σε αντίθεση, η μεθανόλη, το THF, το τολουόλιο, και το διοξάνιο έδωσαν πιο αργές αντιδράσεις με μέτριες αποδόσεις (Πίνακας 4, καταχωρήσεις 2-5).

Ύστερα, έγινε μελέτη διάφορων καταλυτών για την αντίδραση της βενζαλδεύδης με DIAD, στους 60 °C (Πίνακας 5).

Πίνακας 5: Συνθήκες αντίδρασης βενζαλδεΐδης με DIAD σε αναλογία 1.2:1, με καταλύτη, όγκο CH<sub>3</sub>CN (5 mL), 60 °C, 24 ώρες.

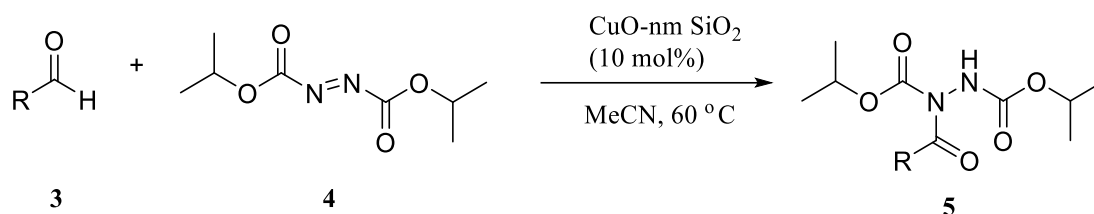


A/A	Καταλύτης	mol %	Απόδοση (%)
1	RuCl <sub>3</sub>	10	47
2	RhCl <sub>3</sub>	10	39
3	Cu(OAc) <sub>2</sub>	10	58
4	CuO	10	26
5	CuO-np	10	57
6	-	-	-
7	Cuo-np/SiO <sub>2</sub>	2	48
8	Cuo-np/SiO <sub>2</sub>	5	62
9	Cuo-np/SiO <sub>2</sub>	10	88

Από τον Πίνακα 5 φαίνεται φανερά ότι από τους καταλύτες που δοκιμάστηκαν, μόνο ο CuO-np/SiO<sub>2</sub> οδήγησε σε καλές αποδόσεις (Πίνακας 5, καταχωρήσεις 7-9). Απουσία καταλύτη, η αντίδραση δεν πραγματοποιείται (Πίνακας 5, καταχώρηση 6), ενώ τα νανοσωματίδια CuO χωρίς υποστήριξη, οδήγησαν σε πολύ μικρή απόδοση (Πίνακας 5, καταχώρηση 4). Επίσης, στον ίδιο πίνακα φαίνονται οι διαφορές σχετικά με την επίδραση των διαφορετικών φορτίων CuO-np στην υποστήριξη πυριτίας για την αντίδραση υδροακυλίωσης. Ο πίνακας δείχνει ότι το φορτίο νανοσωματιδίων οξειδίου του χαλκού(II) 10 mol% στην πυριτία οδηγεί σε εξαιρετικά αποτελέσματα (Πίνακας 5, καταχώρηση 9), σε σύγκριση με τα φορτία χαλκού 2 και 5 mol% στην πυριτία, αντίστοιχα (Πίνακας 5, καταχωρήσεις 8-9), υποδεικνύοντας τον ρόλο του καταλύτη στην αντίδραση.

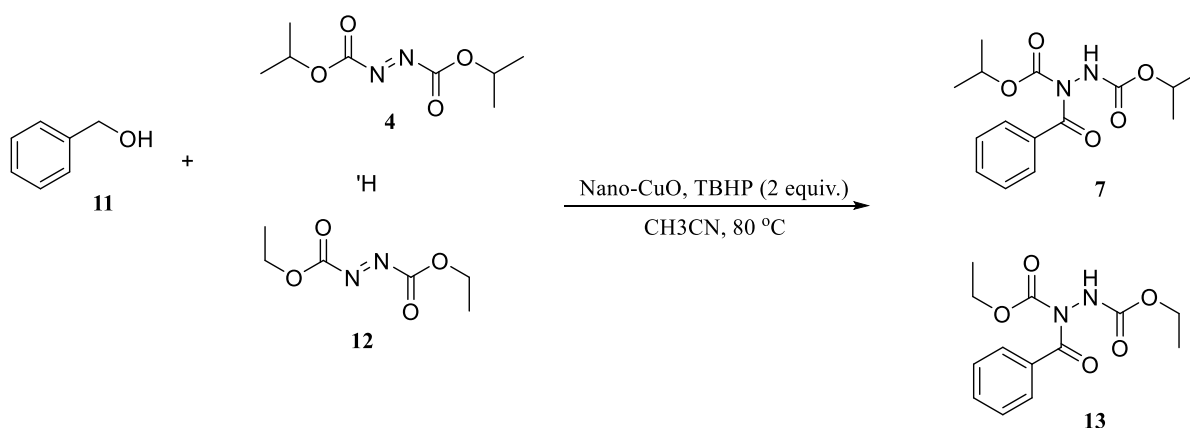
Ο Mandal και η ομάδα του επίσης ασχολήθηκαν με τον ρόλο των ηλεκτρονιακών παραγόντων στην αντίδραση. Για να κατανοήσουν τους ηλεκτρονικούς παράγοντες, η μελέτη τους επεκτάθηκε σε αλδεΐδες με διαφορετικούς υποκαταστάτες. Οι αρωματικές αλδεΐδες που έφεραν ηλεκτρονιοδοτικές ομάδες οδήγησαν σε πολύ καλές αποδόσεις σε γρήγορους χρόνους αντίδρασης. Αντίθετα, οι αρωματικές αλδεΐδες που έφεραν ηλεκτρονιοελκτικές ομάδες

οδήγησαν σε μέτριες αποδόσεις. Τέλος, μελέτησαν και αλειφατικές αλδεΐδες, οι οποίες παρείχαν εξαιρετικές αποδόσεις, μεγαλύτερες από ότι οι αρωματικές, γεγονός που μπορεί να αποδοθεί στην επίδραση των ηλεκτρονικών ιδιοτήτων των υποστρωμάτων (Σχήμα 4).<sup>15</sup>



Σχήμα 4: Αντίδραση αλδεΐδης με DIAD σε αναλογία 1.2:1, με καταλύτη CuO-np/SiO<sub>2</sub> (10 mol%), MeCN (5 mL), 60 °C, 24 ώρες.

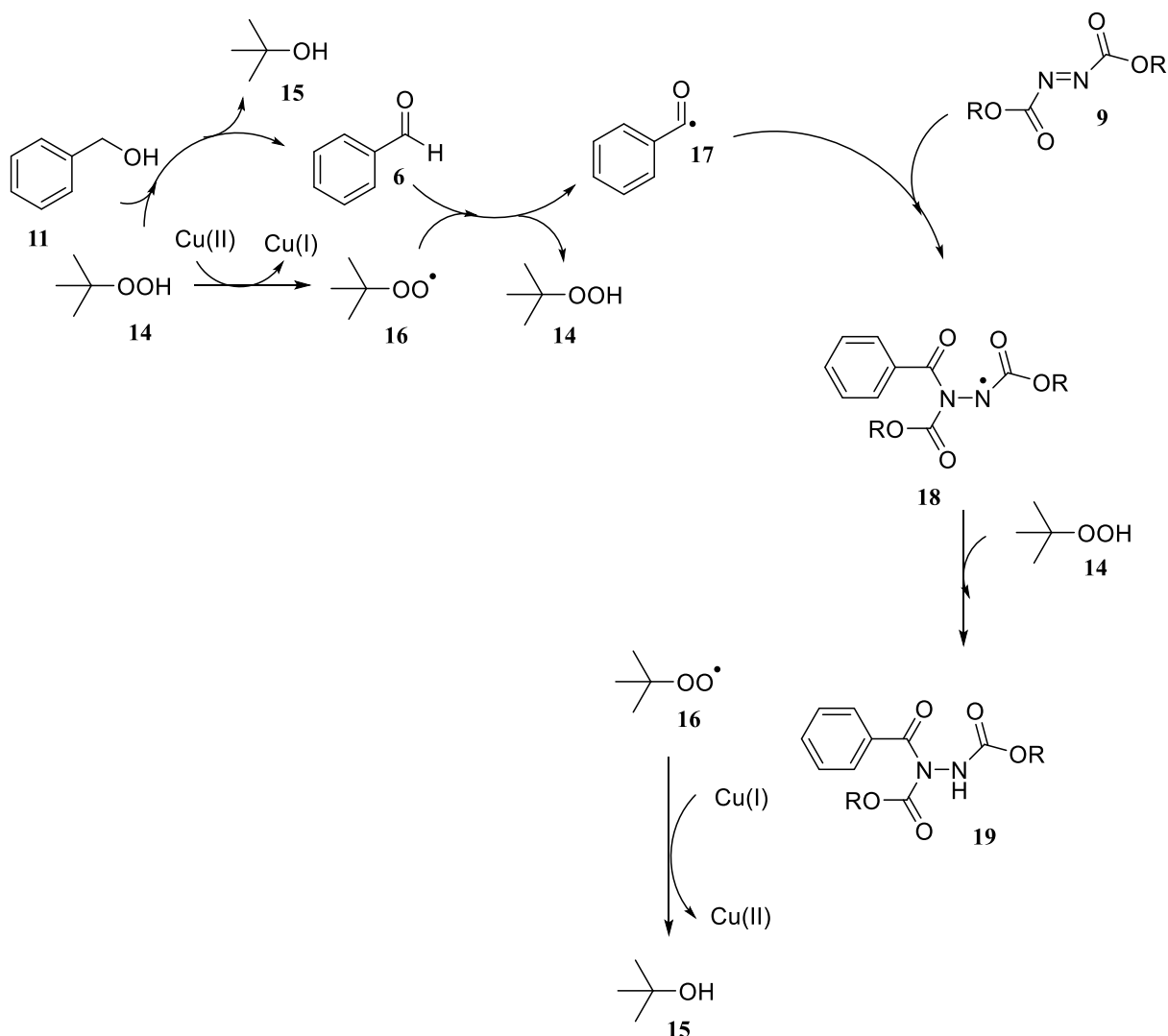
Λίγα χρόνια μετά, το 2017, οι Azizi και Heydari βρήκαν μια νέα μέθοδο για την παρασκευή ακυλοϋδραζιδίων, μέσω οξείδωσης/ σύζευξης βενζυλικών αλκοολών με αζωδικαρβοξυλικούς εστέρες (Σχήμα 5). Στο αρχικό τους πείραμα, η βενζυλική αλκοόλη αντέδρασε με αζωδικαρβοξυλικό διισοπροπυλεστέρα παρουσία νανοσωματιδίων CuO και t-BuOOH και οδήγησε στο επιθυμητό προϊόν σε απόδοση 50% ύστερα από 12 ώρες. Για να βελτιστοποιήσουν την αντίδραση, μελέτησαν μια σειρά παραγόντων, όπως η θερμοκρασία, ο διαλύτης, το οξειδωτικό, ο καταλύτης και η ποσότητα αυτού. Οι μελέτες αυτές έδειξαν ότι το βέλτιστο αποτέλεσμα δίνεται υπό τις παρακάτω συνθήκες:<sup>16</sup>



Σχήμα 5: Αντίδραση αλδεΐδης με DIAD ή DEAD σε αναλογία 1:2 και TBHP ως οξειδωτικό στους 80 °C σε διαλύτη ακετονιτρίλιο (4 mL), 6 ώρες.

Ως οξειδωτικό χρησιμοποιήθηκε το TBHP, υπό αδρανή ατμόσφαιρα για 6 ώρες, οδηγώντας στο τελικό προϊόν σε απόδοση 85%.

Σε αυτές τις συνθήκες μελετήθηκαν διάφορα υποστρώματα βενζυλικών αλκοολών με ηλεκτρονιοελκτικές και ηλεκτρονιοδοτικές ομάδες. Οι ισχυρά ηλεκτρονιοδοτικοί υποκαταστάτες δεν ευνοούσαν την αντίδραση, ενώ στην περίπτωση των αλειφατικών αλκοολών η αντίδραση δεν πραγματοποιούταν. Όσο αφορά τις βενζυλικές αλκοόλες με υποκαταστάτες στην *ορθο*-θέση, αυτές παρατηρήθηκε ότι οδήγησαν σε χαμηλότερες αποδόσεις. Τέλος, η αντίδραση με χρήση αζωδικαρβοξυλικού διαιθυλεστέρα οδήγησε τα ίδια αποτελέσματα με αυτά του δισοπροπυλεστέρα. Για να αποσαφηνιστεί ο μηχανισμός της αντίδρασης έγιναν πειράματα με TEMPO. Αυτά έδειξαν ότι το TBHP παίζει σημαντικό ρόλο στη δημιουργία των ενδιάμεσων ριζών και η ικανότητα του αζωδικαρβοξυλικού εστέρα να αντιδρά με ρίζες είναι αυτή που ωθεί την αντίδραση. Στο τέλος της αντίδρασης, ο Cu(II) αναγεννάτε και μπορεί να επαναχρησιμοποιηθεί και στον επόμενο καταλυτικό κύκλο (Σχήμα 6).<sup>16</sup>

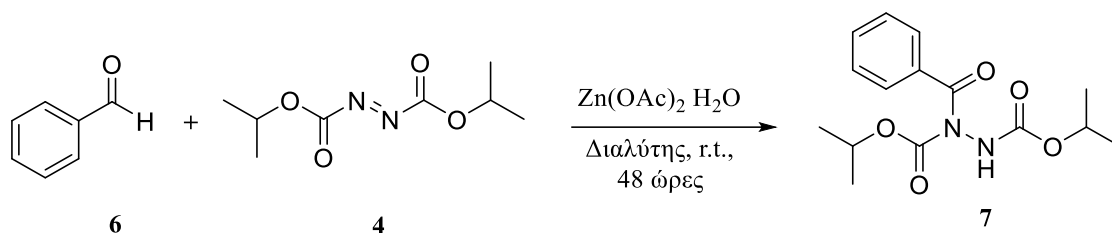


Σχήμα 6: Μηχανισμός όπως προτάθηκε από τους Azizi και Heydari για τον σχηματισμό βενζυδραζιδίων από βενζυλική αλκοόλη και αζωδικαρβοξυλικούς εστέρες, με τη χρήση χαλκού και TBHP.

#### 2.1.4. Ψευδάργυρος

Η ανάγκη για ύπαρξη μεθόδων πιο φιλικές προς το περιβάλλον και που δεν απαιτούν ακριβά μέταλλα, οδήγησε ο 2012, τους Qin, Zhou, Li να μελετήσουν τη χρήση του  $Zn(OAc)_2 \cdot H_2O$  ως καταλύτη στην αντίδραση υδροακυλίωσης των αζωδικαρβοξυλικών εστέρων με αλδεύδες. Στα πρώτα στάδια της μελέτης επέλεξαν ως πρότυπη αντίδραση, την αντίδραση μεταξύ βενζαλδεύδης και αζωδικαρβοξυλικού δισοπροπυλεστέρα και εξέτασαν την αποτελεσματικότητα διαφόρων διαλυτών (Πίνακας 6).<sup>17</sup>

Πίνακας 6: Συνθήκες αντίδρασης βενζαλδεΐδης με DIAD σε αναλογία 2:1, με καταλύτη, σε όγκο διαλύτη (3 mL), r.t., 48 ώρες.

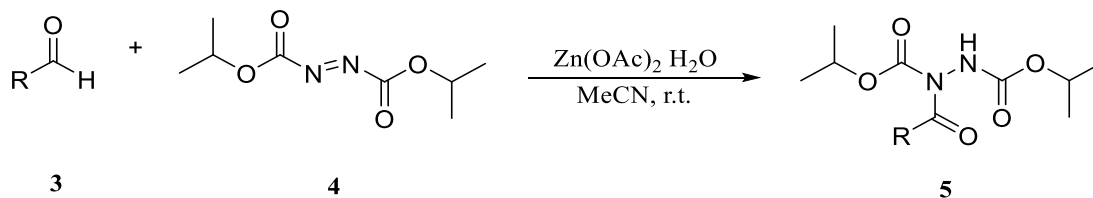


A/A	Διαλύτης	Zn (% mol)	Απόδοση (%)
1	MeCN	20	80
2	EtOAc	20	54
3	MeOH	20	51
4	EtOH	20	38
5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20	52
6	DMF	20	56
7	1,4 Διοξάνιο	20	61
8	THF	20	42
9	MeCN	0	<5
10	MeCN	10	47
11	MeCN	15	50
12	MeCN	25	80

Από τον Πίνακα 6, είναι φανερό ότι μόνο το ακετονιτρίλιο έδωσε καλές αποδόσεις (Πίνακας 6, καταχώρηση 1), ενώ όλοι οι άλλοι διαλύτες οδήγησαν σε κακές έως μέτριες αποδόσεις (Πίνακας 6, καταχωρήσεις 2-8). Επίσης, όταν η αντίδραση πραγματοποιήθηκε απουσία καταλύτη, το επιθυμητό προϊόν λήφθηκε σε πάρα πολύ μικρή απόδοση. Στη συνέχεια, έχοντας καταλήξει ότι ο βέλτιστος διαλύτης για αυτήν την αντίδραση είναι το ακετονιτρίλιο, δοκίμασαν να αλλάξουν τις αναλογίες του καταλύτη. Αναλογίες μικρότερες από 15% mol είχαν ως αποτέλεσμα μέτριες αποδόσεις (Πίνακας 6, καταχώρηση 10), και πειράματα με αναλογίες μεγαλύτερες των 20% mol Zn φαίνεται να μην είχαν κάποια αλλαγή, όσο αφορά τη βελτίωση της απόδοσης της υδροακυλίωσης (Πίνακας 6, καταχώρηση 12). Τέλος, διερευνήθηκε η επίδραση της αναλογίας βενζαλδεΐδης προς αζωδικαρβοξυλικό δισοπροπυλεστέρα. Χαμηλότερη αναλογία βενζαλδεΐδης προς αζωδικαρβοξυλικό δισοπροπυλεστέρα οδήγησε σε μείωση της απόδοσης

της αντίδρασης. Η αναλογία στην οποία κατέληξαν για τη γενίκευση της μεθόδου ήταν βενζαλδεϋδη προς DIAD είναι 2:1.<sup>17</sup>

Έχοντας βρει τις καλύτερες συνθήκες για την αντίδραση αυτή, επέλεξαν να δοκιμάσουν διάφορα υποστρώματα αλδεϋδών (Σχήμα 7). Οι μεγαλύτερες αποδόσεις βρέθηκαν όταν χρησιμοποιήθηκαν αλειφατικές κορεσμένες αλδεϋδες είτε με γραμμικούς, είτε με διακλαδισμένους υποκαταστάτες. Οι αρωματικές αλδεϋδες παρείχαν επίσης καλές αποδόσεις, ανεξάρτητα από το εάν έφεραν στο μόριο τους ηλεκτρονιοελκτικούς ή ηλεκτρονιοδοτικούς υποκαταστάτες. Παράλληλα, για τη διεύρυνση της μελέτης χρησιμοποιήθηκαν και ετεροκυκλικές αλδεϋδες, οι οποίες οδήγησαν στα επιθυμητά προϊόντα σε σχετικά καλές αποδόσεις ( 50-64%).<sup>17</sup>



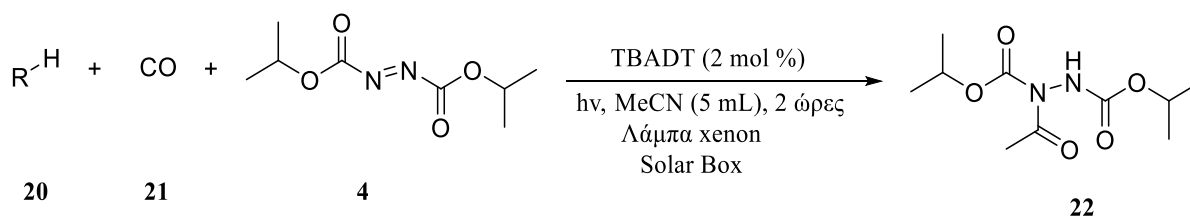
Σχήμα 7: Αντίδραση αλδεϋδης με DIAD σε αναλογία 2:1, με καταλύτη Zn(OAc)<sub>2</sub> · H<sub>2</sub>O (20 mol%), MeCN (3 mL), r.t., 48 ώρες.

### 2.1.5. Βολφράμιο

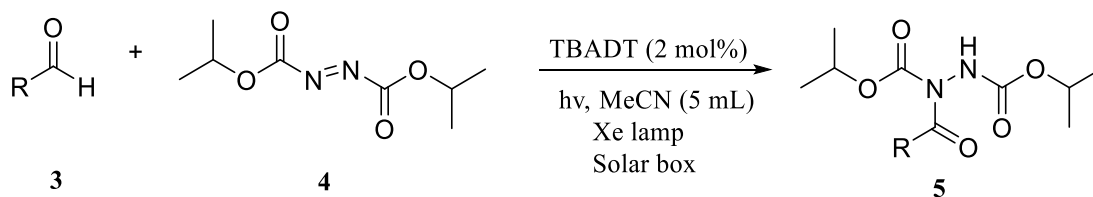
Το 2013, οι Ryn και Fagnoni πρότειναν τη φωτοκαταλυόμενη αντίδραση ακυλίωσης του διαλκυλο-αζωδικαρβοξυλικού δισοπροπυλεστέρα (DIAD) με τη χρήση του τετραβουτυλοαμμωνίου βολφραμίου (TBADT) ως φωτοκαταλύτη. Αρχικά, έγιναν πειράματα που αφορούσαν την ακτινοβόληση κυκλικών υδρογονανθράκων και DIAD σε ακετονιτρίλιο χρησιμοποιώντας λάμπα Xenon (500 W). Οι αποδόσεις χωρίς τη χρήση καταλύτη ήταν πολύ μικρές. Πειράματα χρησιμοποιώντας ως καταλύτη το TBADT έδειξαν ότι επιτάχυνε αποτελεσματικά τη φωτοεπαγόμενη προσθήκη διαφορετικών τύπων δεσμών C–H στον διαλκυλο-αζωδικαρβοξυλικό δισοπροπυλεστέρα (DIAD) για τον σχηματισμό δεσμών C–N. Στη συνέχεια, μελέτησαν και υποστρώματα αλδεϋδών στις ίδιες συνθήκες με επιτυχία. Παράλληλα, διαπιστώθηκε ότι η χρήση διαλυτών με αιθερικές ομάδες ή ακόρεστες αλδεϋδες πρέπει να αποφεύγεται, καθώς αντιδρούν ανταγωνιστικά με τον εστέρα παράγοντας παραπροϊόντα.<sup>18</sup>

Πιο συγκεκριμένα, αρχικά μελέτησαν την αντίδραση κυκλοεξανίου και DIAD σε ακετονιτρίλιο για 2 ώρες, χρησιμοποιώντας λάμπα Xenon (500 W) μέσα σε δοκιμαστικό σωλήνα από γυαλί Pyrex. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η επιθυμητή ένωση σχηματίστηκε μόνο σε ίχνη. Η ίδια αντίδραση ύστερα από 20 ώρες έδωσε το επιθυμητό προϊόν, αλλά σε μικρή απόδοση (20%). Είναι ενδιαφέρον ότι η προσθήκη μόλις 2 mol% TBADT στο μείγμα της αντίδρασης επιτάχυνε δραστικά την αντίδραση, η οποία έδωσε το επιθυμητό προϊόν σε απόδοση 69% ύστερα από 2 ώρες. Μελετώντας την αντίδραση του THF και DIAD στον ίδιο διαλύτη απομόνωσαν το τελικό προϊόν σε απόδοση 20%, απουσία TBADT, και σε απόδοση 73%, παρουσία του. Με TBADT έγινε δοκιμή της αντίδρασης και σε Solar box, με απόδοση 79%. Έπειτα, η αντίδραση της επτανάλης με DIAD απουσία καταλύτη είχε απόδοση 4%, ενώ παρουσία TBADT έδωσε το αντίστοιχο αμίδιο σε απόδοση 64%, ύστερα από 2 ώρες, και απόδοση 69% ύστερα από 20 ώρες. Στο Solar box η αντίδραση ολοκληρώθηκε με απόδοση 76%.<sup>18</sup>

Έχοντας επιβεβαιώσει αυτή την επιτάχυνση από το TBADT, ξεκινήσαν στη συνέχεια μια μελέτη για να εξετάσουν τη γενικότητα της μετατροπής C–H σε C–N, για την οποία χρησιμοποιήθηκε ακτινοβολία με λάμπα Xenon. Εξετάστηκε η περίπτωση αντίδρασης κυκλοαλκανίων και μονοξειδίου του άνθρακα, η οποία οδήγησε σε ικανοποιητικές αποδόσεις (Σχήμα 8). Στη συνέχεια, δοκιμάστηκαν αλδεΐδες πρωτοταγείς, δευτεροταγείς και τριτοταγείς, και όλες μετατράπηκαν σε αμίδια με καλές αποδόσεις. Επίσης, μελετήθηκαν αρωματικές αλδεΐδες, οι οποίες οδήγησαν στα επιθυμητά προϊόντα, αν και με ελαφρώς μικρότερες αποδόσεις (Σχήμα 9). Η αντίδραση της φαινυλακεταλδεΐδης έδωσε το αντίστοιχο μίδιο σε απόδοση 21% μαζί με 45% του προϊόντος αποκαρβονυλίωσης. Σημαντικό είναι πως με τη χρήση αυτού του καταλύτη, μπόρεσαν να αντιδράσουν οι αλδεΐδες σε καλές αποδόσεις με τη χρήση είτε στοιχειομετρικών αναλογιών, είτε με το DIAD σε περίσσεια, γεγονός που δεν παρατηρήθηκε σε πολλούς προτεινόμενους τρόπους κατάλυση.<sup>18</sup>



Σχήμα 8: Αντίδραση κυκλοεξανίων με CO (80 atm) και DIAD σε αναλογία κυκλοαλκανίου:DIAD 5:1, καταλύτη TBADT (2 mol%), MeCN (5 mL). Οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν και με λάμπα Xe και σε Solar Box.

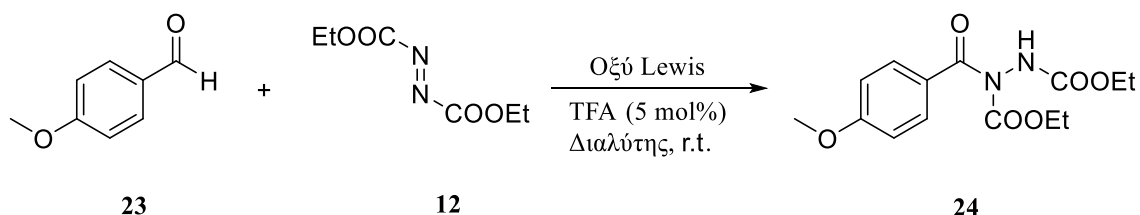


Σχήμα 9: Αντίδραση αλδευδών με DIAD, με καταλύτη TBADT (2 mol%), MeCN (5 mL), α) με χρήση λάμπας Xe αναλογία αλδεύδης:DIAD είναι 1:1.2, β) Σε Solar Box η αναλογία αλδεύδης: DIAD είναι 1:1.

## 2.1.6. Οξέα Lewis και Bronsted

Το 2014, οι Hong-Bo Zhang, Yao Wang, Yun Gu and Peng-Fei Xu επικεντρώθηκαν στην αντίδραση σύζευξης ριζών αλδεύδης με αζωδικαρθοξυλικές ενώσεις, χρησιμοποιώντας τη στρατηγική συνδυασμού κατάλυσης οξέων Lewis και Bronsted (Πίνακας 7). Αποφάσισαν πως το κοβάλτιο, το οποίο είναι απαραίτητο για την υγεία και έχει μεγάλη βιολογική σημασία, θα μπορούσε να μεσολαβήσει στις ριζικές αντιδράσεις, ώστε να πραγματοποιηθεί κάποια κυκλοποίηση ή πολυμερισμός. Έχοντας ως βασικό άξονα αυτό, επέλεξαν να μελετήσουν τη συμπεριφορά ενός συστήματος καταλύτη κοβαλτίου (οξύ Lewis) – TFA (οξύς Bronsted), ώστε να πραγματοποιήσουν συζεύξεις αλδευδών με αζωδικαρθοξυλικές ενώσεις. Στα αρχικά στάδια των πειραμάτων επέλεξαν ως υπόστρωμα τη 4-μεθοξυβενζαλδεύδη, λόγω της χαμηλής δραστηριότητάς της και πραγματοποίησαν την αντίδραση με διάφορους καταλύτες.<sup>19</sup>

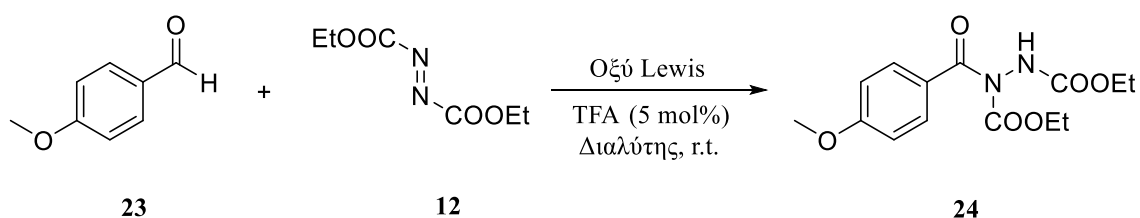
Πίνακας 7: Συνθήκες αντίδρασης 4-μεθοξυβενζαλδεύδης με DEAD σε αναλογία 1.2:1, καταλύτης (20 mol%), TFA (5 mol%) στο διαλύτη, 12 ώρες.



A/A	Διαλύτης	Οξύ Lewis	Απόδοση (%)
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	CoCO <sub>3</sub>	91
2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Co(OAc) <sub>2</sub>	74
3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	CoCl <sub>2</sub>	56
4	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Co(acac) <sub>2</sub>	26

Εξαιρετικά υψηλή απόδοση (91%) λήφθηκε όταν η αντίδραση πραγματοποιήθηκε με καταλύτη  $\text{CoCO}_3$  (20% mol) και THF (5% mol) (Πίνακας 7, καταχώρηση 1). Στον αντίποδα, απουσία είτε  $\text{CoCO}_3$  είτε THF, παρατηρήθηκε μόνο μικρή μετατροπή του αρχικού προϊόντος. Αυτό πιθανώς να υποδεικνύει τη συνεργατική φύση των δύο. Μελετήθηκαν και άλλοι καταλύτες κοβαλτίου με κακά έως μέτρια αποτελέσματα όμως (Πίνακας 7, καταχωρήσεις 2-4). Στη συνέχεια, διερεύνησαν την επίδραση του διαλύτη (Πίνακας 8).

Πίνακας 8: Συνθήκες αντίδρασης 4-μεθοξυβενζαλδεΐδης με DEAD σε αναλογία 1.2:1, καταλύτης (20 mol%), TFA (5 mol%) στον κάθε διαλύτη, 12 ώρες.

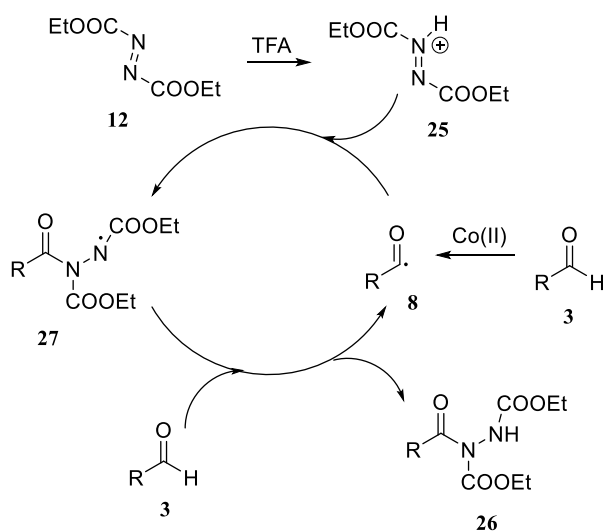


A/A	Διαλύτης	Οξύ Lewis	Απόδοση (%)
1	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	$\text{CoCO}_3$	91
2	Τολουόλιο	$\text{CoCO}_3$	85
3	$\text{CH}_3\text{CN}$	$\text{CoCO}_3$	88
4	$\text{Et}_2\text{O}$	$\text{CoCO}_3$	Περίπλοκη
5	THF	$\text{CoCO}_3$	Περίπλοκη
6	MeOH	$\text{CoCO}_3$	<5

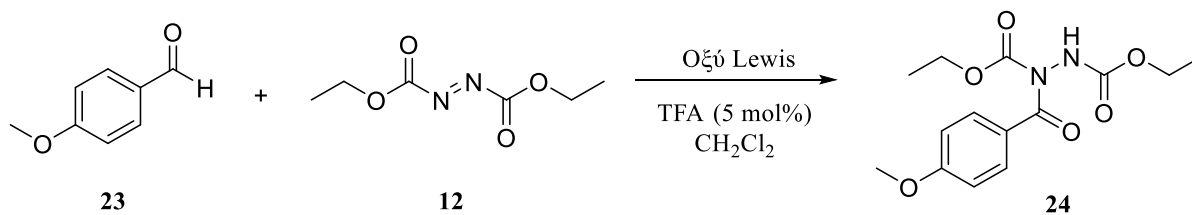
Εξαιρετικές αποδόσεις έδωσαν εκτός του διχλωρομεθανίου και οι διαλύτες τολουόλιο και ακετονιτρίλιο (Πίνακας 8, καταχωρήσεις 1-3). Σε διαιθυλοαιθέρα και THF παραλήφθηκε ένα περίπλοκο μείγμα (Πίνακας 8, καταχωρήσεις 4 και 5), ενώ σε διαλύτη μεθανόλη, η αντίδραση πρακτικά δεν προχώρησε (Πίνακας 8, καταχώρηση 6). Στη συνέχεια, οι ερευνητές βελτιστοποίησαν την ποσότητα του καταλύτη. Χρησιμοποιώντας είτε 20 mol % καταλύτη, είτε 10 mol% καταλύτη, η απόδοση της αντίδρασης παρέμεινε η ίδια. Ωστόσο, περαιτέρω μείωση της ποσότητας του καταλύτη μείωνε δραστικά την απόδοση. Με επιπλέον πειράματα βελτιστοποίησης βρήκαν ότι ο καλύτερος διαλύτης για αυτήν την αντίδραση είναι το  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  με

καταλύτη  $\text{CoCO}_3$  και TFA. Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σε μόλις 12 ώρες, έναντι των 96 ωρών, που είχαν αναφερθεί σε προηγούμενες μελέτες της αντίδρασης.<sup>19</sup>

Έχοντας βρει τις βέλτιστες συνθήκες για την αντίδραση, εξέτασαν μια σειρά υποστρωμάτων αλδεϋδών. Οι αλειφατικές αλδεϋδες, ανεξάρτητα από τη στεreoχημική παρεμπόδιση είτε αλειφατικές, είτε διακλαδισμένες έδωσαν τα επιθυμητά προϊόντα σε εξαιρετικές αποδόσεις. Όσο αφορά τις αρωματικές αλδεϋδες που φέρουν ηλεκτρονιοελκτικές ή ηλεκτρονιοδοτικές ομάδες στις θέσεις *παρα-*, *μέτα-* ή και *όρθο-*, και αυτές με τη σειρά τους έδιναν αρκετά καλές αποδόσεις. Μελετήθηκαν και ετεροαρωματικές αλδεϋδες, οι οποίες μετατρέπονταν σε εξαιρετικό βαθμό στα αντίστοιχα αμίδια. Στο τέλος, προσπάθησαν να αυξήσουν την κλίμακα της αντίδρασης, η οποία πραγματοποιήθηκε με επιτυχία και σε αυτήν την περίπτωση και προτάθηκε ο παρακάτω μηχανισμός, ο οποίος βασίζεται σε ριζικά ενδιάμεσα (Σχήμα 10). Για την επιβεβαίωση αυτού, χρησιμοποιήθηκε TEMPO ως παγίδα ριζών και ανίχνευση της δημιουργίας των ελευθέρων ριζών με EPR. Απουσία THF και  $\text{CaCO}_3$  δεν παρατηρήθηκε κάτι (Σχήμα 11).<sup>19</sup>



Σχήμα 10: Μηχανισμός που προτάθηκε για την αντίδραση αλδεϋδης (3) με DEAD (12) προς παραγωγή του ακυλοϋδραζιδίου (8), με χρήση καταλύτη  $\text{Co(III)}$  μέσω ριζικού ενδιαμέσου.

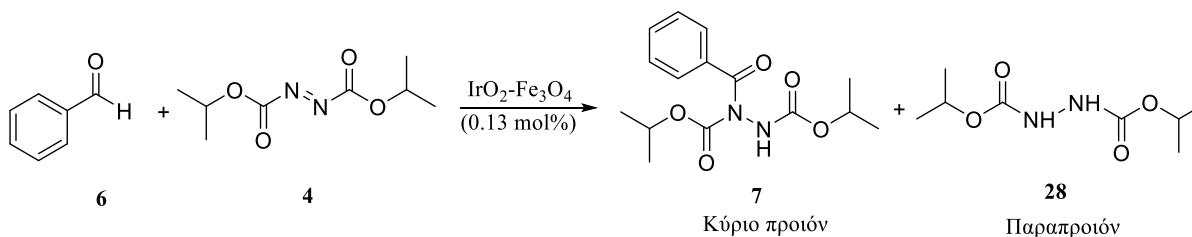


Σχήμα 11: Αντίδραση 4-μεθοξυβενζαλδεύδης με DEAD σε αναλογία 1.2 :1, καταλύτη CaCO<sub>3</sub> (20 mol%), TFA (5 mol%) σε διαλύτη CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 12 ώρες.

### 2.1.7. Μαγνητίτης εμποτισμένος με κοβάλτιο

Το 2014, οι Ramon και Perez μελέτησαν την αντίδραση της υδροακυλίωσης υδροκαρβοξυλικών εστέρων με αλδεύδες χρησιμοποιώντας ως καταλυτικό σύστημα μαγνητίτες εμποτισμένους σε κοβάλτιο. Για άλλη μια φορά για την πρότυπη αντίδραση υδροακυλίωσης επιλέχθηκε να χρησιμοποιηθεί η βενζαλδεύδη με DIAD (Πίνακας 9). Ως καταλύτης αρχικά δοκιμάστηκε το ιρίδιο εμποτισμένο σε μαγνητίτη. Στα πρώτα στάδια, οι ερευνητές επέλεξαν να πειραματιστούν πραγματοποιώντας την αντίδραση σε διαλύτη ακετονιτρίλιο σε διαφορετικές θερμοκρασίες για 72 ώρες.<sup>20</sup>

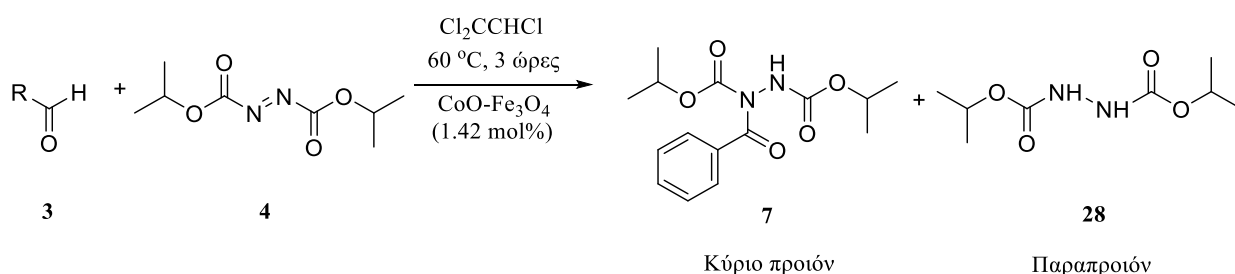
Πίνακας 9: Συνθήκες αντίδρασης βενζαλδεύδης με DIAD σε αναλογία 1.2:1, με καταλύτη IrO<sub>2</sub>-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (0.13 mol%), MeCN (1 mL), 72 ώρες.



A/A	Θερμοκρασία (°C)	Απόδοση 7 (%)	Απόδοση 28 (%)
1	25	2	0
2	40	18	0
3	50	32	0
4	60	65	5
5	70	15	0
6	100	9	0



δοκιμάστηκε μόνος του ο μαγνητίτης, τα αποτελέσματα ήταν τα ίδια. Έχοντας ελέγξει την αδράνεια του μαγνητίτη, αξιολογήθηκαν ως καταλύτες διάφορα οξειδία μετάλλων εμποτισμένα σε μαγνητίτη, όπως του σιδήρου, του κοβαλτίου, του νικελίου του χαλκού και άλλα. Την καλύτερη απόδοση (90%) σε μόλις 3 ώρες έδωσε το οξείδιο του κοβαλτίου. Επίσης, καλή απόδοση έδωσε και το οξείδιο του νικελίου. Αποφάσισαν επίσης να δοκιμάσουν ως καταλύτη τον συνδυασμό μεταλλικών οξειδίων, ωστόσο με χειρότερα αποτελέσματα. Έπειτα, οι Ramon και Perez διεξήγαγαν αντιδράσεις με διαφορετικές ποσότητες καταλύτη. Έτσι, έφτασαν στο συμπέρασμα ότι μεγάλη αύξηση της ποσότητας του μετάλλου αύξανε την παραγωγή του παραπροϊόντος, ενώ από την άλλη η μείωση του καταλύτη μείωνε την απόδοση του κύριου προϊόντος. Τέλος, για να καταλήξουν στον καλύτερο καταλύτη μεταξύ κοβαλτίου και νικελίου έλεγξαν την ανακυκλωσιμότητά τους. Τόσο το κοβάλτιο, όσο και το νικέλιο, μπόρεσαν να ανακυκλωθούν έως και 10 φορές με τη διαφορά όμως ότι η δραστηκότητα του νικελίου μειώθηκε κατά 53%, ενώ στο κοβάλτιο παρατηρήθηκε μόνο μια μικρή πτώση στη δραστηκότητα. Για την αντίδραση της υδροακυλίωσης εξετάστηκε ένα μεγάλο εύρος αλδευδών (Σχήμα 12). Αρωματικές αλδεύδες με υποκαταστάτες ομάδες δέκτες ηλεκτρονίων παρείχαν εξαιρετικές αποδόσεις. Στον αντίποδα, η παρουσία ομάδων δωτών ηλεκτρονίων στο αρωματικό κομμάτι των αλδευδών οδήγησε σε μειωμένες αποδόσεις. Παράλληλα, εξετάστηκαν αρωματικές ετεροκυκλικές αλδεύδες, αλλά και  $\alpha,\beta$ -ακόρεστες αλδεύδες με εξαιρετικά αποτελέσματα. Όσο αφορά τις αλειφατικές αλδεύδες, αυτές έδωσαν άριστες αποδόσεις, ανεξάρτητα από την υποκατάσταση του  $\alpha$ -άνθρακα ή την ύπαρξη μεμονωμένων δεσμών C=C. Ως αζωδικαρθοξυλικούς εστέρες μελετήθηκαν το DIAD και DEAD με παρόμοια αποτελέσματα, αν και με την αύξηση της στερεοχημικής παρεμπόδισης από την υποκατάσταση των αζωδικαρθοξυλικών εστέρων, η απόδοση του επιθυμητού προϊόντος μειωνόταν.<sup>20</sup>



Σχήμα 12 : Βελτιστοποιημένη αντίδραση αλδεύδης με DIAD σε αναλογία 1.2:1, με καταλύτη CoO-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (1.42 mol%), ClC=CHCl<sub>2</sub> (1 mL), 60 °C, 3 ώρες.

## 2.2. Κατάλυση χωρίς μέταλλα

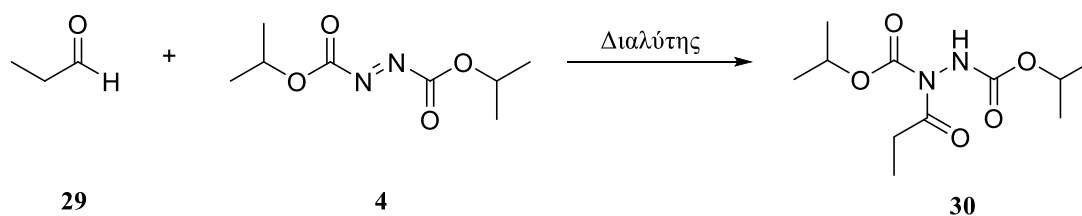
Αν και οι παραδοσιακές μέθοδοι σύνθεσης ακυλοϋδραζιδίων συχνά βασίζονται στην κατάλυση με μέταλλα, τα τελευταία χρόνια, η σύγχρονη οργανική σύνθεση στρέφεται προς πιο καθαρές, χωρίς μέταλλα προσεγγίσεις, ευθυγραμμισμένη με τις αρχές της Πράσινης Χημείας. Αρκετές από αυτές αναλύονται παρακάτω.

### 2.2.1. Ιοντικά Διαλύματα

Στο ιοντικό υγρό, [BMIM] [NTf<sub>2</sub>], οι Bukuo Ni, Qianying Zhang, Satish Garre και Allan D. Headley υλοποίησαν μια αντίδραση υδροακυλίωσης αλδεϋδών με αζωδικαρβοξυλικά άλατα. Η αντίδραση οδήγησε σε καλές κατά κύριο λόγο αποδόσεις και, μάλιστα, σε υψηλές όταν χρησιμοποιήθηκαν αλειφατικές κορεσμένες αλδεϋδες. Οι αντιδράσεις υδροακυλίωσης ολοκληρώθηκαν χωρίς τη χρήση καταλύτη, τόσο σε κανονικές, όσο και σε ήπιες συνθήκες. Οι ερευνητές επέλεξαν τη χρήση του προαναφερθέντος ιοντικού υγρού [BMIM] [NTf<sub>2</sub>] και γενικά τη χρήση ιοντικών υγρών σε θερμοκρασία δωματίου (RTIL) για νέες αντιδράσεις, χωρίς μεταλλικούς καταλύτες διότι συγκριτικά με τους οργανικούς διαλύτες, τα ιοντικά διαλύματα παρουσιάζουν και άλλα προτερήματα (Πίνακας 11). Μερικά από αυτά είναι η χημική και θερμική σταθερότητα, η μη αναφλεξιμότητα καθώς και η υψηλή ιοντική αγωγιμότητα. Συγχρόνως, έχουν τη δυνατότητα να δρουν και ως διαλύτες, διαλύοντας σε μεγάλο βαθμό πολλές οργανικές και ανόργανες ενώσεις. Τέλος, είναι ενώσεις που ανακυκλώνονται εύκολα, προσδιορίζοντας έτσι μερικά πιθανά περιβαλλοντικά οφέλη της αντίδρασης. Ως πρότυπη αλδεϋδη για την υλοποίηση της αντίδρασης, επιλέχθηκε η προπιοναλδεϋδη και διαπιστώθηκε πειραματικά πως η θερμοκρασία του διαλύματος, η ποσότητα του RTIL και η αναλογία αλδεϋδης:DIAD διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην τελική απόδοση της αντίδρασης. Στους 40 °C, έπειτα από 3 ώρες, καταγράφηκε η υψηλότερη απόδοση (95%), η οποία δόθηκε από τη χρήση προπιοναλδεϋδης:DIAD σε αναλογία 2:1 (Πίνακας 11, καταχώρηση 1).<sup>21</sup>

Πίνακας 11: Συνθήκες αντίδρασης προπιοναλδεΐδη με DIAD σε αναλογία 2:1 σε κλίμακα 0.5 mmol σε 0.5 mL ιοντικού υγρού.

[BMIM]=βουτυλομεθυλιμιδαζολίου & [BDMIM] = 1-βουτυλο-2,3-διμεθυλιμιδαζόλιο.



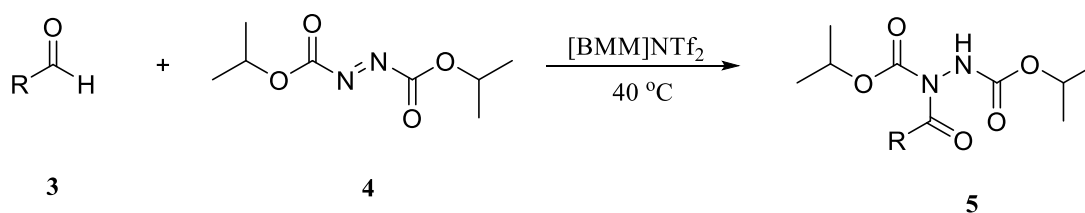
A/A	Αλδεΐδη:DIAD	Διαλύτης (0.5 mL)	T (°C)	Χρόνος Αντίδρασης (h)	Απόδοση (%)
1	2:1	[BMIM][NTf <sub>2</sub> ]	40	3	95
2	2:1	[BMIM][NTf <sub>2</sub> ]	r.t.	23	90
3	1.5:1	[BMIM][NTf <sub>2</sub> ]	r.t.	32	92
4	1:1	[BMIM][NTf <sub>2</sub> ]	r.t.	96	70
5	2:1	[BMIM][BF <sub>4</sub> ]	r.t.	124	40
6	2:1	[BMIM][PF <sub>6</sub> ]	r.t.	124	<10
7	2:1	[BMIM][(C <sub>2</sub> F <sub>5</sub> SO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N]	r.t.	18	92
8	2:1	[BDMIM][NTf <sub>2</sub> ]	r.t.	22	91
9	2:1	MeCN	r.t.	124	<10
10	2:1	MeOH	r.t.	124	<10
11	2:1	EtOAc	r.t.	124	<10

Όπως φαίνεται από τα αποτελέσματα που συνοψίζονται στον Πίνακα 11, η αποτελεσματικότητα της αντίδρασης επηρεάστηκε σημαντικά από τη μικρορύθμιση του ανιοντικού τμήματος των ιοντικών υγρών, την αναλογία αλδεΐδης:αζωδικαρβοξυλικού και τη θερμοκρασία.

Μεταξύ των RTILs που εξετάστηκαν ως διαλύτες, το ιοντικό υγρό [BMIM][NTf<sub>2</sub>] παρουσίασε την υψηλότερη αποτελεσματικότητα αντίδρασης (Πίνακας 11, καταχωρήσεις 1-4), σε σύγκριση με τα ιοντικά υγρά που είχαν ως ανιόντα τα [BF<sub>4</sub>]<sup>-</sup> και [PF<sub>6</sub>]<sup>-</sup> (Πίνακας 11, καταχωρήσεις 5 και 6). Το [BMIM][NTf<sub>2</sub>] οδήγησε στο αντίστοιχο προϊόν προσθήκης σε απόδοση 90% σε θερμοκρασία δωματίου μετά από 23 ώρες (Πίνακας 11, καταχώρηση 2), σε σύγκριση με τις χαμηλότερες αποδόσεις και τους μεγαλύτερους χρόνους αντίδρασης για τα άλλα ιοντικά υγρά. Τα δεδομένα αυτά υποδεικνύουν ότι η φύση του ανιόντος παίζει σημαντικό ρόλο στην αποτελεσματικότητα της αντίδρασης. Στο [BMIM][NTf<sub>2</sub>], το μεγαλύτερο ανιόν [NTf<sub>2</sub>]<sup>-</sup>, οδηγεί σε μεγαλύτερο διαχωρισμό κατιόντος-ανιόντος, συγκριτικά με τα υπόλοιπα ιοντικά υγρά με

«σκληρότερα» ανιόντα, όπως τα  $[\text{BF}_4]^-$  και  $[\text{PF}_6]^-$ . Αυτές οι διαφορές, οδηγούν σε μια αποτελεσματικότερη αλληλεπίδραση μεταξύ του αρνητικού φορτίου του καρβονυλικού οξυγόνου και του κατιονικού τμήματος του ιοντικού υγρού. Συγχρόνως, μια τέτοια αλληλεπίδραση βοηθά στην ενεργοποίηση του δεσμού C-H της αλδεύδης και σε μια αποτελεσματικότερη ενεργοποίηση του καρβονυλικού οξυγόνου από τον διαλύτη. Έτσι, κατέληξαν στο  $[\text{BMIM}][\text{NTf}_2]$  ως IL στη βέλτιστη αντίδραση, το οποίο μπορούσε να ανακτηθεί και να επαναχρησιμοποιηθεί.<sup>21</sup>

Σε ό,τι αφορά τα διαφορετικά υποστρώματα, πολύ καλά αποτελέσματα παρείχαν τόσο οι γραμμικές, όσο και οι αλειφατικές αλδεύδες, ενώ η απόδοση των ακόρεστων αλδευδών υπήρξε καλή έως χαμηλή, σε συνάρτηση με τη θέση των δεσμών τους. Σε ό,τι αφορά τις αρωματικές αλδεύδες, καλύτερη απόδοση είχαν εκείνες που οι υποκαταστάτες τους στον βενζοϊκό δακτύλιο είναι χλώριο ή υδρογόνα, ενώ η απόδοση εκείνων που είχαν ως υποκαταστάτες δέκτες, όπως οι νιτροομάδες, και δότες, όπως οι μεθοξυ-ομάδες, ήταν μικρότερη, και η ολοκλήρωση της αντίδρασης απαιτούσε περισσότερο χρόνο (Σχήμα 13). Ο προτεινόμενος μηχανισμός συμπεριλαμβάνει ριζικά ενδιάμεσα, τα οποία σταθεροποιούνται από τα ιοντικά υγρά στο διάλυμα και διευκολύνουν την προσθήκη ακυλο-ρίζας στον αζωδικαρβοξυλικό εστέρα, σχηματίζοντας το προϊόν.<sup>21</sup>



Σχήμα 13: Αντίδραση αλδεύδης με DIAD σε αναλογία 2:1 με  $[\text{BMIM}][\text{NTf}_2]$  (0.5 mL) σε 40 °C για 3 ώρες.

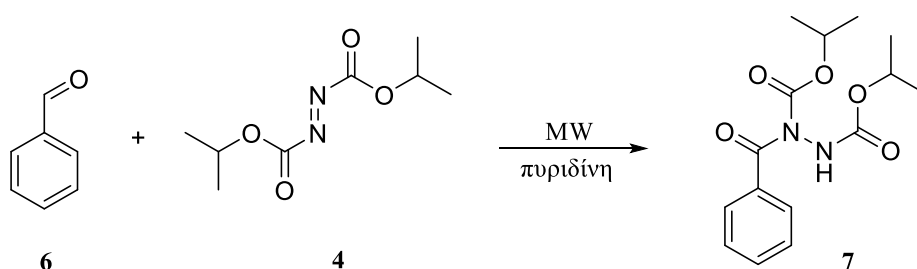
### 2.2.2. Πυριδίνη

Οι Arumugam Mariappana, Kandasamy Rajagurua, Shanmugam Muthusubramanian και Nattamai Bhuvanesh χρησιμοποίησαν ως καταλύτη της αντίδρασης υδροακυλίωσης αρωματικών αλδευδών με αζωδικαρβοξυλικό άλας, δίχως μέταλλα, την πυριδίνη. Σύμφωνα με τον μηχανισμό της αντίδρασης, η πυριδίνη διευκολύνει τη μετάβαση σε προϊόντα υδροακυλίωσης σε ικανοποιητικές αποδόσεις. Οι αζωτούχες ενώσεις προσλαμβάνουν ιδιαίτερη

αξία εξαιτίας της ποικιλίας των βιολογικών τους ιδιοτήτων. Η αντίδραση υδροακυλίωσης αλδευδών με αζωδικαρθοξυλικό άλας έχει μελετηθεί από διάφορες επιστημονικές ομάδες, όμως ήταν αναγκαία η βελτίωση του χρόνου της αντίδρασης. Η πυριδίνη χρησιμοποιείται ως πυρηνόφιλος καταλύτης στην ακυλίωση αλκοολών και αμινών, για αυτό δοκίμασαν να τη χρησιμοποιήσουν ως καταλύτη της υδροακυλίωσης αρωματικών αλδευδών με αζωδικαρθοξυλικό άλας.<sup>22</sup>

Στα αρχικά στάδια του πειράματος, χρησιμοποίησαν τη βενζαλδεΐδη και το DIAD ως πρότυπα υποστρώματα για την εύρεση των βέλτιστων συνθηκών και δοκίμασαν αρκετούς διαλύτες για τον ίδιο λόγο (Πίνακας 12). Με αυτόν τον τρόπο, κατέληξαν ότι με τη χρήση της πυριδίνης ως καταλύτη, η αντίδραση ολοκληρώθηκε σε χρόνο 5 ωρών, με διαλύτη το DMF υπό αναρροή. Ωστόσο η μετατροπή του αντιδρώντος σε προϊόν ήταν μόλις 45% και κρίθηκε ανεπαρκής. Για τον λόγο αυτό, δοκίμασαν την αντίδραση σε μικροκύματα. Πράγματι, η αντίδραση πραγματοποιήθηκε πολύ πιο γρήγορα, μόνο σε 5 λεπτά, σε θερμοκρασία 140 °C.<sup>22</sup>

Πίνακας 12: Συνθήκες αντίδρασης βενζαλδεΐδης με DIAD σε αναλογία 1.2:1, με καταλύτη πυριδίνη (0.1 mmol), διαλύτης (1 mL), σε μικροκύματα στους 140 °C για 10 λεπτά.

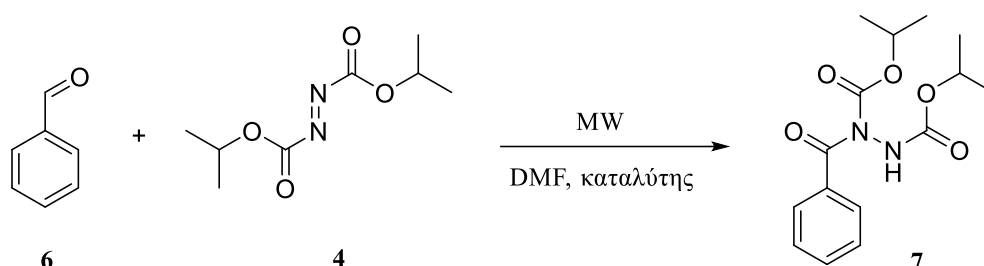


A/A	Διαλύτης	Καταλύτης	Απόδοση (%)
1	DCE	Πυριδίνη	Ίχνη
2	THF	Πυριδίνη	20
3	Διοξάνιο	Πυριδίνη	23
4	Τολουόλιο	Πυριδίνη	27
5	MeOH	Πυριδίνη	53
6	H <sub>2</sub> O	Πυριδίνη	60
7	DMF	Πυριδίνη	85

Από τον Πίνακα 12, φαίνεται ότι μόνο ο διαλύτης DMF ξεχώρισε για αυτήν την αντίδραση, οδηγώντας σε άριστη απόδοση (Πίνακας 12, καταχώρηση 7). Όλοι οι υπόλοιποι διαλύτες που

δοκιμάστηκαν οδήγησαν σε κακές έως μέτριες αποδόσεις (Πίνακας 12, καταχωρήσεις 1-6). Στη συνέχεια, έχοντας βρει τον βέλτιστο διαλύτη για την αντίδραση, δοκιμάστηκε και μια σειρά καταλυτών (Πίνακας 13).<sup>22</sup>

Πίνακας 13: Συνθήκες αντίδρασης βενζαλδεΐδης με DIAD σε αναλογία 1:2:1, με καταλύτη (0.1 mmol), διαλύτης DMF (1 mL), σε μικροκύματα στους 140 °C για 10 λεπτά.



A/A	Διαλύτης	Καταλύτης	Απόδοση (%)
1	DMF	DABCO	Ίχνη
2	DMF	Διαιθυλαμίνη	Ίχνη
3	DMF	Πιπεριδίνη	Ίχνη
4	DMF	-	25
5	DMF	Τριαιθυλαμίνη	25
6	DMF	Κινολίνη	63
7	DMF	Ισοκινολίνη	71
8	DMF	πυριδίνη	85

Όπως προκύπτει και από τον Πίνακα 13, η πυριδίνη ήταν η μόνη που οδήγησε σε εξαιρετική απόδοση (Πίνακας 13, καταχώρηση 8). Από τους υπόλοιπους καταλύτες, μόνο η ισοκινολίνη και η κινολίνη οδήγησαν σε σχετικά καλές αποδόσεις (Πίνακας 13, καταχωρήσεις 6-7), ενώ οι υπόλοιποι καταλύτες οδήγησαν σε πολύ φτωχές αποδόσεις (Πίνακας 13, καταχωρήσεις 1-5).

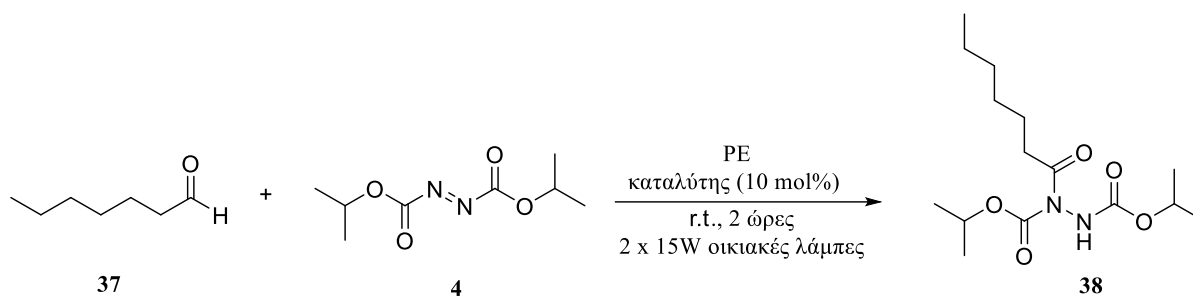
Σχετικά με τα υποστρώματα των αλδεϋδών, οι αρωματικές αλδεϋδες με υποκαταστάτες δότες και δέκτες ηλεκτρονίων, δεν αντιδρούσαν επιτυχώς (Σχήμα 14). Συμπερασματικά, η σύνθεση αυτή πρόκειται για μια αποτελεσματική και γρήγορη μέθοδο υδροακυλίωσης αλδεϋδών με αζωδικαρθοξυλικά άλατα, καταλυόμενη από πυριδίνη υπό ακτινοβολία μικροκυμάτων.<sup>22</sup>



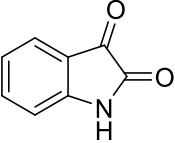
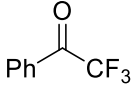
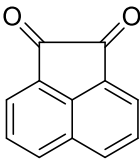
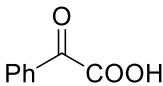
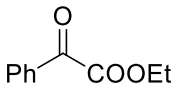
### 2.2.3. Φωτοοργανοκατάλυση

Οι Χ. Κόκοτος, Γ. Ν. Παπαδόπουλος και ο Δ. Λημνιός δοκίμασαν και πραγματοποίησαν με επιτυχία την αντίδραση υδροακυλίωση διάλυτο αζωδικαρθοξυλικών αλάτων χωρίς μέταλλα σε ορατό φως. Χρησιμοποιήθηκαν ως φωτοοργανικοί καταλύτες διάφορες κετόνες, όμως ιδανικός κρίθηκε το φαινολογλυοξυλικό οξύ (Πίνακας 14). Έπειτα, εξέτασαν μια ποικιλία αλειφατικών και αρωματικών αλδευδών, οι οποίες οδήγησαν στα αντίστοιχα προϊόντα σε καλές αποδόσεις. Πιο συγκεκριμένα, εφάρμοσαν την αντίδραση με την επτανάλη και το DIAD με χαμηλού κόστους οικιακές λάμπες με αποτέλεσμα τον αποχρωματισμό του μίγματος της αντίδρασης. Δοκιμάστηκαν επίσης, ενώσεις οι οποίες στο παρελθόν είχαν αποδεδειγμένη καταλυτική ικανότητα, όπως η 2,2,2-τριφθορομεθυλακετοφαινόνη, η ακετοφαινόνη και η βενζοφαινόνη.<sup>23</sup>

Πίνακας 14: Συνθήκες αντίδρασης επτανάλης με DIAD σε αναλογία 1.5:1, καταλύτη (10 mol%), PE (0.5 mL), 2 x 15W οικιακές λάμπες σε θερμοκρασία δωματίου για 2 ώρες.



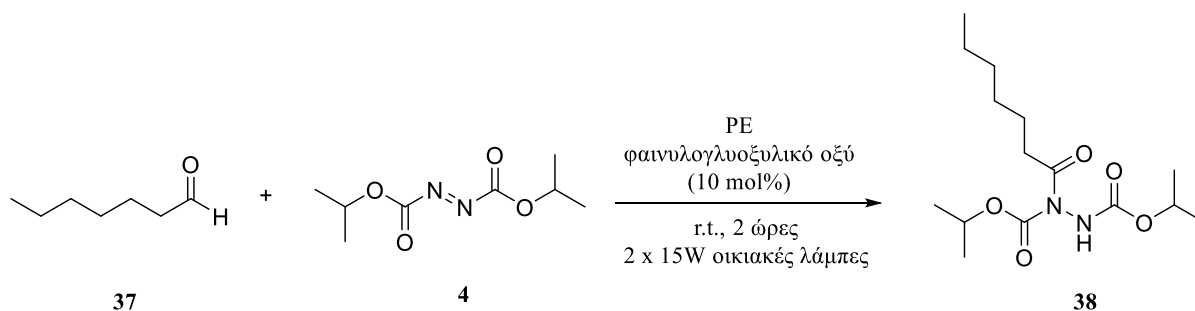
A/A	Καταλύτης	Απόδοση (%)
1	-	23
2	 39	25
3	 40	26
4	 41	28

5	 42	41
6	 43	52
7	 44	53
8	 45	100
9	 46	100

Σύμφωνα με τον Πίνακα 14, στην υψηλότερη απόδοση οδήγησε η αντίδραση με καταλύτη το φαινυλογλυοξυλικό οξύ σε 2 ώρες (Πίνακας 14, καταχώρηση 9). Παράλληλα, παρατηρήθηκε ότι η χρήση καταλύτη ήταν σημαντική, αφού χωρίς αυτόν η απόδοση της αντίδρασης ήταν αρκετά χαμηλή (Πίνακας 14, καταχώρηση 1).

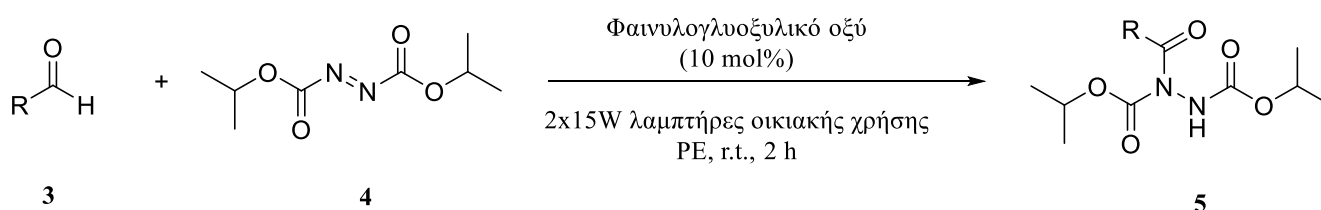
Στη συνέχεια, για να καταλήξουν στις βέλτιστες συνθήκες, επέλεξαν να εξετάσουν και διάφορους διαλύτες (Πίνακας 15).<sup>23</sup>

Πίνακας 15: Συνθήκες αντίδρασης επτανάλης με DIAD σε αναλογία 1.5:1, φαινυλογλυοξυλικό οξύ (10 mol%), διαλύτης (0.5 mL), 2 x CFL σε θερμοκρασία δωματίου για 2 ώρες.



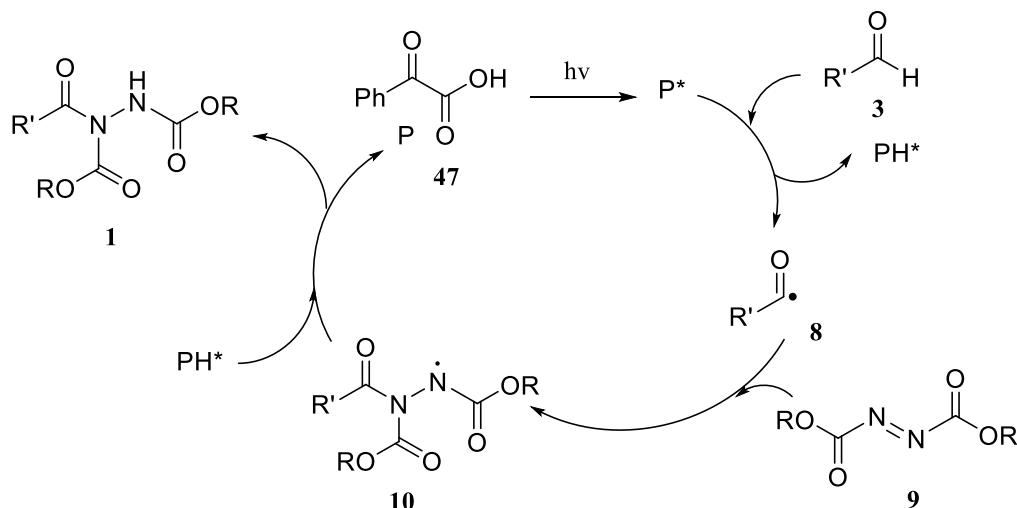
A/A	Διαλύτης	Απόδοση (%)
1	MeCN	76
2	Εξάνιο	78
3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	82
4	H <sub>2</sub> O	92
5	PE	100 (99)

Διαπιστώθηκε πως όταν χρησιμοποιήθηκε ως διαλύτης ο πετρελαϊκός αιθέρας η απόδοση ήταν 99-100% (Πίνακας 15, καταχώρηση 5). Στα καλύτερα αποτελέσματα οδήγησαν οι γραμμικές και οι διακλαδισμένες αλειφατικές και οι αρωματικές αλδεΐδες. Ωστόσο, και οι κορεσμένες παρουσίαζαν ικανοποιητικές αποδόσεις, αν και απαιτούσαν μεγαλύτερη χρονική διάρκεια για να ολοκληρωθεί η αντίδραση. Υπήρχαν, όμως, περιπτώσεις όπου το διχλωρομεθάνιο κρίθηκε καλύτερος διαλύτης από τον πετρελαϊκό αιθέρα λόγω καλύτερης διαλυτότητας (Σχήμα 16).<sup>23</sup>



Σχήμα 16: Αντίδραση αλδεΐδης με DIAD σε αναλογία 1.5:1, με καταλύτη φαινυλογλυοξυλικό οξύ (10 mol%), PE (0.5 mL), 2 x CFL, σε θερμοκρασία δωματίου για 2 ώρες.

Τέλος, ο μηχανισμός που προτάθηκε από την ερευνητική ομάδα περιλάμβανε εκ νέου ριζικά ενδιάμεσα, τα οποία επαληθεύτηκαν μέσω της χρήσης TEMPO και BHT, αφού η προσθήκη των τελευταίων προκάλεσε αναστολή της αντίδρασης (Σχήμα 17). Ο καταλύτης έπειτα από φωτοδιέγερση, αλληλεπιδρά με την αλδεΐδη για τον σχηματισμό της ακυλο-ρίζας, η οποία ενσωματώνεται στον αζωδικαρθοξυλικό εστέρα και δημιουργείται ένα ενδιάμεσο που επιτρέπει την αναγέννηση του καταλύτη και την παραγωγή του προϊόντος.<sup>23</sup>

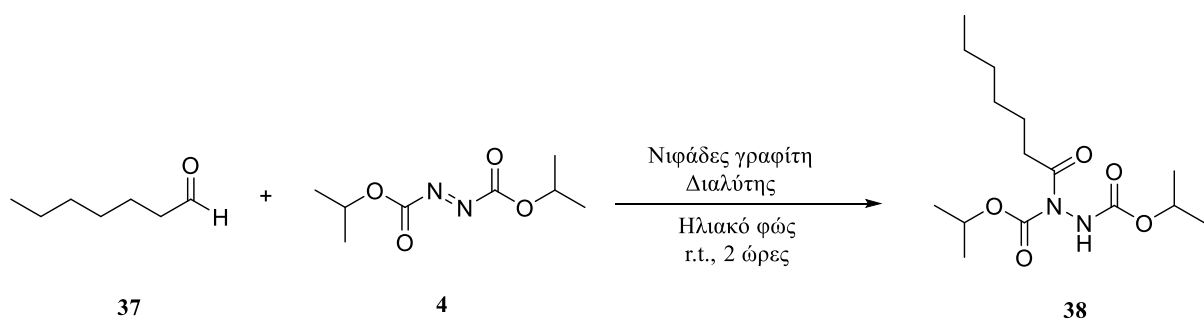


Σχήμα 17: Σχηματική αναπαράσταση του μηχανισμού για την αντίδραση αλδεΰδης με διαλκυλο αζωδικαρθοξυλικό εστέρα, με τη συμβολή καταλύτη.

## 2.2.4. Νιφάδες γραφίτη

Ο Καθηγητής Χ. Κόκοτος, ο Γ. Σ. Κουτουλογένης, η Μ. Κόκοτου, Ε. Βουτυρίτσα και Δ. Λημιός μελέτησαν την κατάλυση χωρίς μέταλλα της υδροακυλίωση διάλκυλο αζωδικαρθοξυλικών εστέρων και απέδειξαν πως οι νιφάδες γραφίτη ήταν ο βέλτιστος καταλύτης για την ολοκλήρωση της αντίδρασης συγκριτικά με άλλα υλικά άνθρακα, όπως το οξείδιο του γραφενίου, τα ενισχυμένα φύλλα γραφενίου, οι νανοσωλήνες άνθρακα και το φουλερένιο. Ως πρότυπη αλδεΰδη για την εύρεση των βέλτιστων συνθηκών της αντίδρασης, επιλέχθηκε η επτανάλη, και ως καταλύτης οι νιφάδες γραφίτη. Για τη βελτιστοποίηση των συνθηκών της αντίδρασης, εξετάστηκε πλήθος διαλυτών (Πίνακας 16).<sup>24</sup>

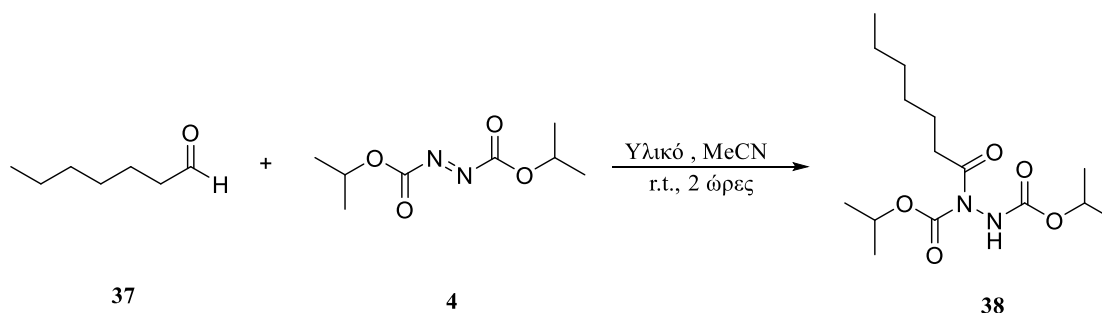
Πίνακας 16: Συνθήκες αντίδρασης επτανάλης με DIAD σε αναλογία 3:1, με υλικό άνθρακα τις νιφάδες γραφίτη (10 mg), διαλύτης (3 mL) σε φως της ημέρας στους 25 °C, για 2 ώρες.



A/A	Διαλύτης	Χρόνος (h)	Απόδοση (%)
1	CHCl <sub>3</sub>	9	66
2	MeOH	16	78
3	MeCN	2	100
4	EtOAc	2.5	100
5	Τολουόλιο	4	100
6	H <sub>2</sub> O	16	100

Όπως φαίνεται και από τον Πίνακα 16, οι νιφάδες γραφίτη παρουσία των διαλυτών ακετονιτρίλιο, οξικό αιθυλεστέρα, τολουόλιο και νερό, οδήγησε στην πλήρη μετατροπή του αρχικού αντιδρώντος σε προϊόν, σε απόδοση 100% (Πίνακας 16, καταχωρήσεις 3-6). Ωστόσο, ταχύτερη αντίδραση προέκυψε όταν χρησιμοποιήθηκε ως διαλύτης το ακετονιτρίλιο (Πίνακας 16, καταχώρηση 3). Σε χαμηλότερη απόδοση οδήγησαν οι διαλύτες τριχλωρομεθάνιο και μεθανόλη (Πίνακας 16, καταχωρήσεις 1 και 2).

Πίνακας 17: Αντίδραση επτανάλης με DIAD σε αναλογία 3:1, προϊόν άνθρακα (10 mg), MeCN (3 mL), για 2 ώρες στους 25 °C.

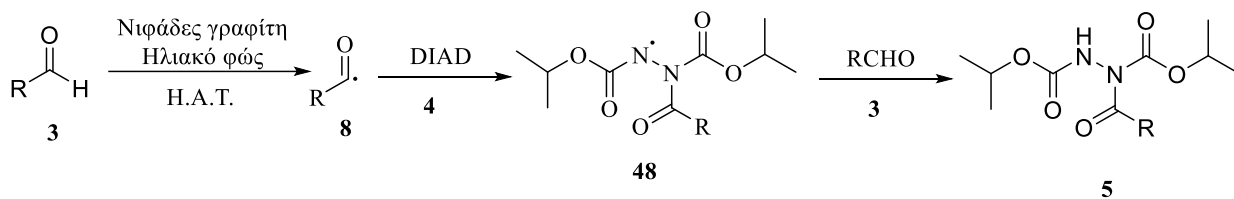


A/A	Υλικό άνθρακα - Συνθήκες	Απόδοση (%)
1	Φουλερένιο	4
2	Χωρίς Υλικό άνθρακα- Χωρίς Φως	5
3	Χωρίς Υλικό άνθρακα-Φως της ημέρας	6
4	Οξείδιο γραφενίου	6
5	Νιφάδες γραφίτη- Χωρίς Φως	29
6	Νανοςωλήνες άνθρακα (μονοστρωματικό)	81
7	Νανοςωλήνες άνθρακα (πολυστρωματικό)	86

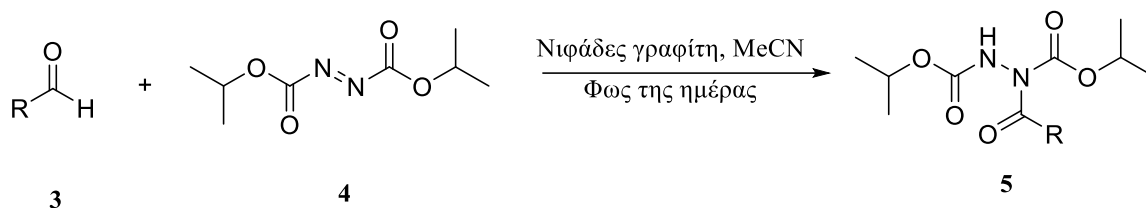
8	Νιφάδες γραφίτη-Φως της ημέρας	100
---	--------------------------------	-----

Ενώ, στον Πίνακα 17 παρατηρούμε ότι χωρίς υλικό άνθρακα, με φουλερένιο με οξειδίο γραφενίου, αλλά και με νιφάδες γραφίτη χωρίς φως τα ποσοστά μετατροπής του αντιδρώντος σε προϊόν είναι χαμηλά (Πίνακας 17, καταχωρήσεις 1-5). Τα υψηλά ποσοστά μετατροπής βρέθηκαν στους νανοσωλήνες άνθρακα και στις νιφάδες γραφίτη στο φως της ημέρας με καλύτερο ποσοστό στο τελευταίο (Πίνακας 17, καταχωρήσεις 6-8). Είναι επίσης αρκετά σημαντικό, να σημειωθεί ότι οι νιφάδες γραφίτη αποτελούν έναν ανακυκλώσιμο καταλύτη, όμως κάθε φορά που χρησιμοποιούταν ο ανακυκλωμένος καταλύτης είχε μειωμένη απόδοση.

Μετά τη διασφάλιση των κατάλληλων συνθηκών, άρχισε η διερεύνηση της συμπεριφοράς διαφορετικών αλδευδών στις συνθήκες αυτές. Στις αλειφατικές αλδεύδες, τόσο στις γραμμικές όσο και στις διακλαδισμένες, τα αποτελέσματα ήταν καλά έως και εξαιρετικά, ωστόσο με χρονική διαβάθμιση της διεξαγωγής της αντίδρασης. Στις ακόρεστες αλδεύδες και στις αρωματικές αλδεύδες, η αντίδραση απαιτήσε περισσότερες ώρες, με μέτρια απόδοση. Η πρόταση του μηχανισμού, που περιλαμβάνει ριζικά ενδιάμεσα, επιβεβαιώθηκε με τη χρησιμοποίηση TEMPO και BHT ως παγίδων ριζών, και στο πλαίσιο αυτό δεν διαπιστώθηκε η ύπαρξη προϊόντος (Σχήμα 18). Η παρουσία της ακυλο-ρίζας διαπιστώθηκε μέσω Φασματοσκοπίας Μάζας Υψηλής Διακριτικής Ικανότητας (HRMS). Αναλυτικότερα, διαπιστώθηκε ότι το φυσικό φως ή η ακτινοβολία ενός συμπαγούς λαμπτήρα φθορισμού (CFL) ενεργοποιεί τις νιφάδες γραφίτη, οι οποίες προωθούν τη μεταφορά του υδρογόνου (HAT) από την αλδεύδη στις νιφάδες γραφίτη, ώστε να σχηματιστεί η πρώτη ακυλο ρίζα. Ακολουθεί η αντίδραση αυτής, μόλις έρθει σε επαφή με τον αζωδικαρθοξυλικό δισοπροπυλεστέρα (DIAD), και δημιουργείται το τελικό προϊόν. Το συμπέρασμα που προέκυψε ως αποτέλεσμα του μηχανισμού ήταν ότι προκειμένου να γίνει η μεταφορά υδρογόνου (HAT) για τη διεκπεραίωση της αντίδρασης, απαιτείται η αναγωγή πολλών δεσμών C=C του καταλύτη σε δεσμούς C-C. Οπότε μειώνεται όλο και περισσότερο η αποτελεσματικότητα του κατά την ανακύκλωση (Σχήμα 19).<sup>24</sup>



Σχήμα 18: Προτεινόμενος μηχανισμός αντίδρασης αλδεύδης με DIAD με χρήση νιφάδων γραφίτη σε φυσικό φως ή CFL.



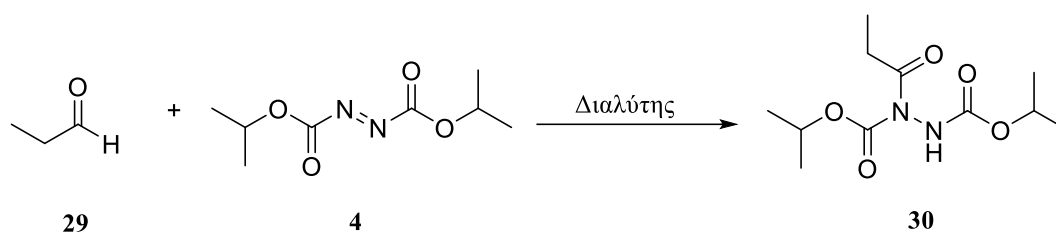
Σχήμα 19: Αντίδραση αλδεύδης με DIAD σε αναλογία 3:1, με καταλύτη νιφάδες γραφίτη (10 mg), MeCN (3 mL) σε φως της ημέρας σε θερμοκρασία δωματίου.

## 2.2.5. Πραγματοποίηση της αντίδρασης χωρίς καταλύτες σε νερό

Σε αντίθεση με τους συνήθεις οργανικούς διαλύτες, οι οποίοι είναι στην πλειονότητα τοξικοί και πτητικοί, το νερό δεν είναι βλαβερό προς το περιβάλλον. Παράλληλα, το νερό έχει πολύ χαμηλό κόστος και σε αντιδράσεις που πραγματοποιούνται σε υδατικό μέσο γίνεται διευκόλυνση της απομόνωσης των αδιάλυτων στο νερό προϊόντων με απλό διαχωρισμό.

Έτσι, οι Q. Zhang, E. Parker, A. D. Headley και B. Ni εκτέλεσαν με μεγάλες αποδόσεις την αντίδραση υδροακυλίωσης των αζωδικαρθοξυλικών ενώσεων έχοντας κάθε φορά διαφορετική αλδεύδη, αλλά σε ίδια θερμοκρασία, του δωματίου, και αντί για καταλύτη χρησιμοποίησαν νερό (Πίνακας 18). Στα αρχικά στάδια του πειράματος, επιλέχθηκαν ως πρότυπα υποστρώματα η προπιοναλδεύδη και το DIAD. Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σε θερμοκρασία δωματίου με ποικιλία διαλυτών.<sup>25</sup>

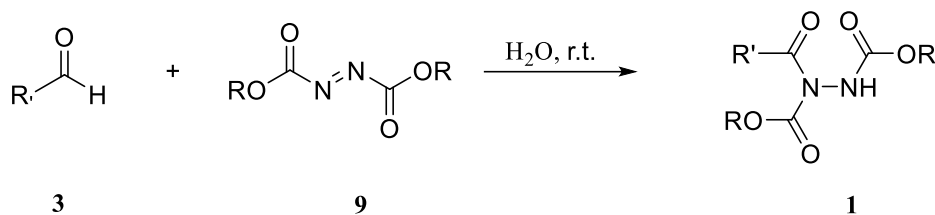
Πίνακας 18: Συνθήκες αντίδρασης προπιοναλδεΐδης με DIAD σε αναλογία 2:1 και διαλύτη (0.5 mL).



A/A	Διαλύτης	Απόδοση (%)
1	EtOAc	<5
2	MeCN	<5
3	MeOH	<5
4	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20
5	THF	35
6	H <sub>2</sub> O	97

Παρατήρησαν ότι με το νερό μετά από διάστημα 10 ωρών, το προϊόν που παραλήφθηκε είχε εξαιρετική απόδοση, 97% (Πίνακας 18, καταχώρηση 6), ενώ όταν χρησιμοποιήθηκαν οι υπόλοιποι διαλύτες, όπως η MeOH, το ακετονιτρίλιο, το THF, το CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> και ο AcOEt, οι αποδόσεις δεν ήταν ικανοποιητικές (Πίνακας 18, καταχωρήσεις 1-5). Οι αλειφατικές, γραμμικές και διακλαδισμένες, αλδεΐδες έδωσαν καλές αποδόσεις, αλλά οι ακόρεστες αλειφατικές αλδεΐδες με τον διπλό δεσμό C=C που ήταν είτε κοντά στον α-υποκαταστάτη του καρβονυλίου, είτε σε τελικό άνθρακα έδωσαν μέτριες αποδόσεις. Στις αρωματικές αλδεΐδες με υποκαταστάτες είτε ηλεκτρονιοδέκτες, είτε ηλεκτρονιοδότες, οι αποδόσεις δεν ήταν ικανοποιητικές, με εξαίρεση τη βενζαλδεΐδη, η οποία οδήγησε σε απόδοση 80% σε 78 ώρες.<sup>25</sup>

Έπειτα, από την εφαρμογή της αντίδρασης αυτής στις βέλτιστες συνθήκες με υποστρώματα διάφορες αλειφατικές και αρωματικές αλδεΐδες και τη λήψη θετικών αποτελεσμάτων, θεωρείται πως ο μηχανισμός της αντίδρασης οφείλεται σε παρουσία ριζών και το νερό συμβάλλει στην εδραίωση του ενδιάμεσου ριζικού (Σχήμα 20). Πιο αναλυτικά, τα υδρογόνα του νερού, σταθεροποιούν μέσω δεσμών υδρογόνου τη ριζική μεταβατική κατάσταση και βοηθούν την ένταξη της ακυλο-ρίζας-ενδιαμέσου στον αζωδικαρθοξυλικό εστέρα για να παραχθεί το προϊόν.<sup>25</sup>



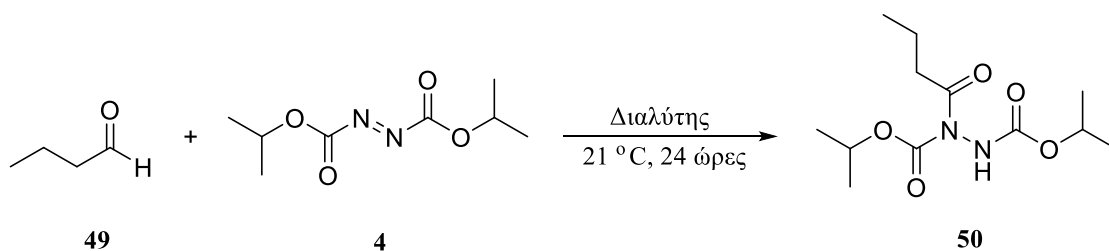
Σχήμα 20: Αντίδραση αλδεΐδης με διάλυτο αζωδικαρθοξυλικό εστέρα σε αναλογία 2:1, H<sub>2</sub>O (0.5 mL) σε θερμοκρασία δωματίου.

## 2.2.6. Πραγματοποίηση της αντίδρασης “on-water”

Η ομάδα με επικεφαλή τον V. Chudasama πραγματοποίησε με επιτυχία την αντίδραση υδροακυλίωσης διάλυτο αζωδικαρθοξυλικών αλάτων με φιλικό προς το περιβάλλον τρόπο, χωρίς μέταλλα σε νερό. Σύμφωνα με προηγούμενα ερευνητικά δεδομένα, στα οποία είχαν μελετήσει την αερόβια αυτοοξειδωση των αλδεϋδών, διαπίστωσαν ότι στο νερό αυτή η αντίδραση γίνεται ταχύτερα και έδινε καλύτερα αποτελέσματα με τον πενταφθοροφαινυλοβινυλο σουλφονικό εστέρα.<sup>26,27</sup>

Χρησιμοποιήθηκαν ποικίλες αλδεΐδες εκ των οποίων κάποιες ήταν χειρόμορφες μη ρακεμικές, οι οποίες είχαν α-στερεογονικά κέντρα. Η αποτελεσματικότητα της μεθόδου στις τελευταίες αναδεικνύει την ιδανική συμβατότητά της με τον αναπτυσσόμενο τομέα της οργανοκατάλυσης. Ο προτεινόμενος μηχανισμός για την αντίδραση της αυτοοξειδωσης των αλδεϋδών είναι ανάλογος με αυτόν της υδροακυλίωσης των διακυλαζωδικαρθοξυλικών εστέρων, συνεπώς ακολούθησαν την ίδια μεθοδολογία και στην υδροακυλίωση. Χρησιμοποίησαν την αλδεΐδη η-βουτανάλη:DIAD σε αναλογία 2:1 με διαλύτη το νερό και σε αναλογία 5:1 με διαλύτη το 1,4-διοξάνιο (Πίνακας 19).<sup>26</sup>

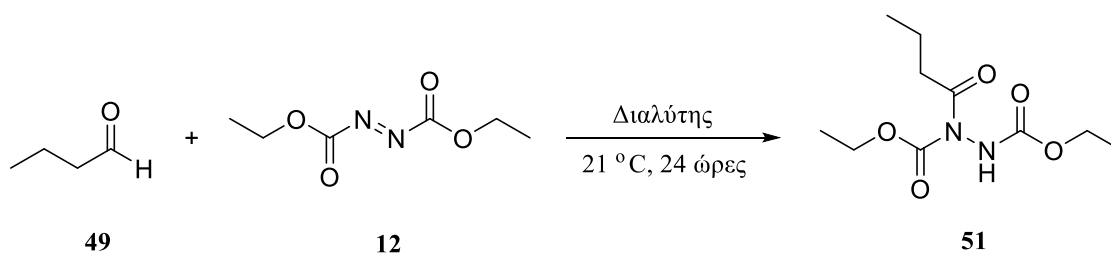
Πίνακας 19: Συνθήκες αντίδρασης βουτανάλης με DIAD, διαλύτης, στους 21 °C, για 24 ώρες.



A/A	Διαλύτης	DIAD (equiv.)	n-βουτανάλη (equiv.)	Απόδοση (%)
1	1,4-Διοξάνιο	1,0	1,0	64
2	1,4-Διοξάνιο	1,2	1,0	65
3	1,4-Διοξάνιο	2,0	1,0	67
4	1,4-Διοξάνιο	1,0	1,5	72
5	1,4-Διοξάνιο	1,0	2,0	80
6	1,4-Διοξάνιο	1,0	5,0	94
7	H <sub>2</sub> O	1,0	1,0	70
8	H <sub>2</sub> O	1,0	1,5	90
9	H <sub>2</sub> O	1,2	1,0	90
10	H <sub>2</sub> O	2,0	1,0	91
11	H <sub>2</sub> O	1,0	2,0	92

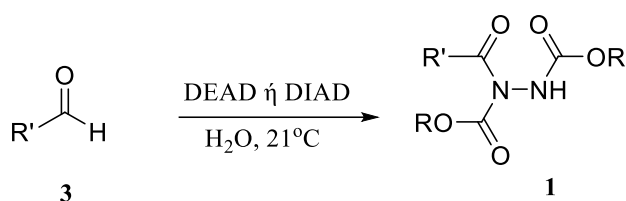
Παρατηρήθηκε ότι με την ελάττωση της στοιχειομετρίας στην πρώτη περίπτωση σε αναλογία 1.5:1 η διαφορά της απόδοσης δεν ήταν ουσιώδης, ενώ στη δεύτερη περίπτωση υπήρχε αισθητή μείωση της απόδοσης με τη μείωση της στοιχειομετρίας (Πίνακας 19). Ακόμα, και όταν η αλδεΐδη ήταν το αντιδρών σε έλλειψη παρουσία διαλύτη, το νερό, οι αποδόσεις ήταν ικανοποιητικές. Επανήλθαν με νέα έρευνα μελετώντας την ενεργοποίηση της αλδεΐδης σε αερόβια κατάσταση χρησιμοποιώντας το αντιδρών, αλδεΐδη, σε έλλειμμα και σε περίσσεια το DEAD στη θέση του DIAD (Πίνακας 20).<sup>27</sup>

Πίνακας 20: Συνθήκες αντίδρασης βουτανάλης με DEAD, H<sub>2</sub>O (0.5 mL), στους 21 °C.



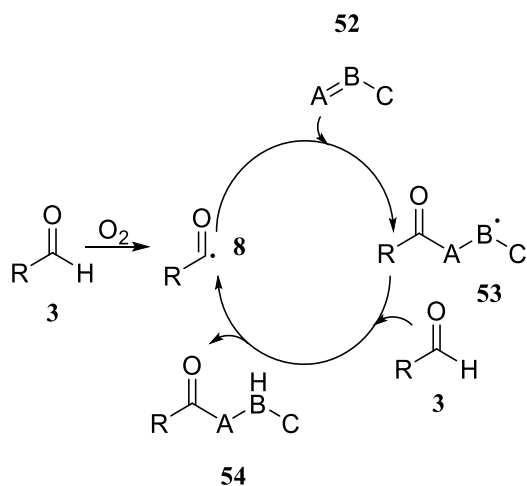
A/A	DEAD (equiv.)	Βουτανάλη (equiv.)	Χρόνος (h)	Απόδοση (%)
1	1,0	1,0	16	70
2	1,2	1,0	16	90
3	1,0	1,5	12	90
4	1,0	2,0	6	92

Σημειώθηκε ότι σε αναλογία 1:1, η αποδοτικότητα σε προϊόν ήταν μέτρια (70%), (Πίνακας 20, καταχώρηση 1), ενώ έχοντας το αντιδρών DEAD σε περίσσεια σε αναλογία 1:1.2, η απόδοση ήταν ικανοποιητική (90%) (Πίνακας 20, καταχώρηση 2). Ακόμα, παρατηρήθηκε πως με τη χρήση αλειφατικών γραμμικών αλδευδών τα αποτελέσματα ήταν εξαιρετικά, ενώ οι διακλαδισμένες και οι αρωματικές αλδεύδες είχαν καλή αποδοτικότητα (Σχήμα 21). Οι αλδεύδες με  $\alpha$ -στερεογονικά κέντρα μεταφέρουν αναλλοίωτα τη στεreoχημική διαμόρφωση στο προϊόν και επαληθεύτηκε με HPLC.<sup>27</sup>



Σχήμα 21: Αντίδραση αλδεύδης με DIAD ή DEAD σε αναλογία 1:1.2, H<sub>2</sub>O (0.5 mL) στους 21°C για 24-96 ώρες.

Ο προτεινόμενος μηχανισμός για την εκτέλεση της αντίδρασης, όπως περιγράφει το Σχήμα 22, ήταν να σχηματιστεί η ακυλο-ρίζα μέσω οξείδωσης από τον αέρα της αλδεύδης, και να προστεθεί η ακυλο-ρίζα στον αζωδικαρβοξυλικό εστέρα προς παραγωγή του επιθυμητού υδραζιδίου.<sup>27</sup>



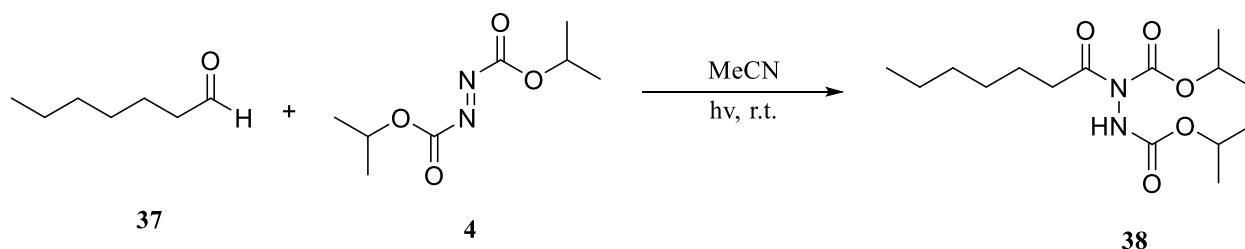
Σχήμα 22: Μηχανισμός υδροακυλίωσης αλδεύδης που εκκινείται από O<sub>2</sub>.

## 2.2.7. Πραγματοποίηση της φωτοκαταλυόμενης αντίδρασης “on-water”

Λίγα χρόνια αργότερα, το 2023, ο Καθηγητής Χ. Κόκοτος, η Ν. Α. Στίνη, Ε. Τ. Πουρσαιτίδης, Ν. Φ. Νικήτας, Μ. Καρτσίνης, Ν. Σπηλιοπούλου και η Φ. Α. Δασενάκη, μελέτησαν μια οικονομική και σύμφωνη με τις αρχές της Πράσινης Χημείας μέθοδο, για την φωτοχημική αντίδραση αλδεϋδών με διακυκλο-αζωδικαρθοξυλικούς εστέρες, με διαλύτη το νερό.

Αρχικά, ο Καθηγητής Κ. Κόκοτος και η ομάδα του, εστίασαν στην εύρεση του κατάλληλου μήκους κύματος, κάνοντας δοκιμές στην πρότυπη αντίδραση μεταξύ επτανάλης και DIAD με διαλύτη το ακετονιτρίλιο.<sup>28</sup>

Πίνακας 21: Συνθήκες αντίδρασης επτανάλης με DIAD σε αναλογία 2:1, με διαλύτη ακετονιτρίλιο, σε διαφορετικά μήκη κύματος.

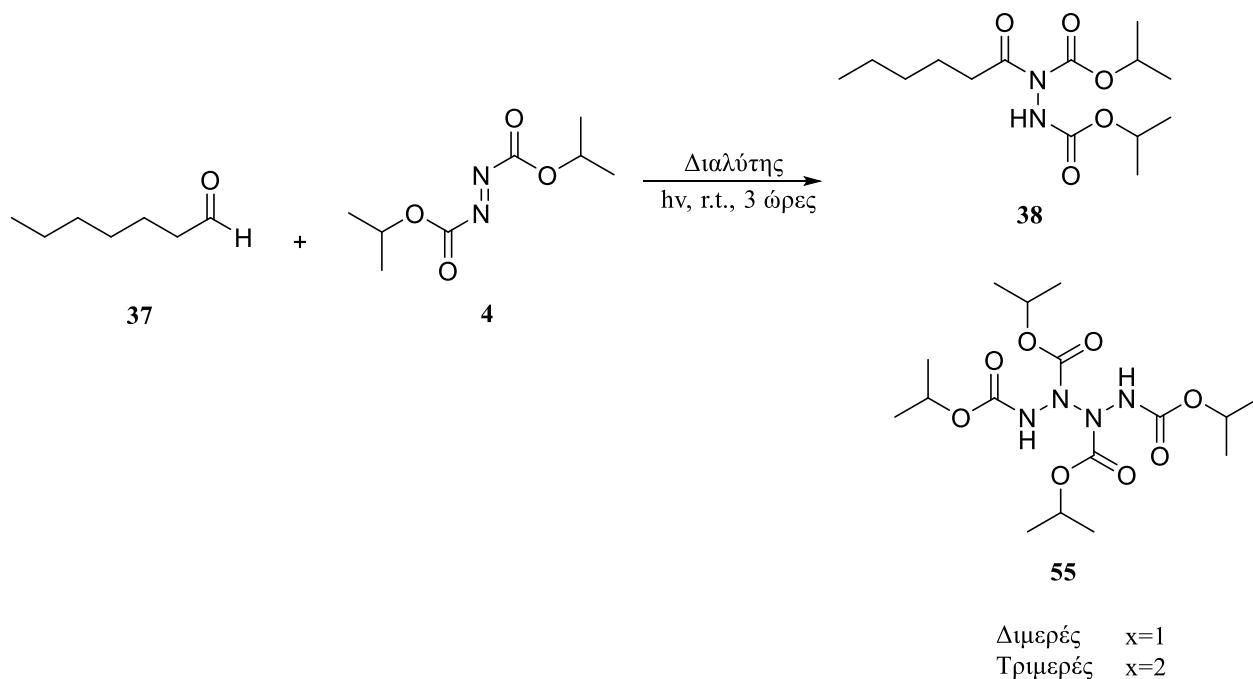


A/A	Μήκος κύματος	Χρόνος αντίδρασης (h)	Απόδοση (%)
1	370	21	100
2	390	3	100
3	427	5	100
4	440	3	100
5	456	3.5	100
6	525	24	100
7	Λάμπες CFL	4	100

Σύμφωνα με τον Πίνακα 21, όλα τα μήκη κύματος οδήγησαν στην πλήρη μετατροπή της αρχικής αλδεϋδης σε απόδοση 100%, ωστόσο σε κάθε μήκος κύματος ο χρόνος που απαιτήθηκε για την ολοκλήρωση της αντίδρασης ήταν διαφορετικός. Πιο συγκεκριμένα, πιο γρήγορες αντιδράσεις παρατηρήθηκαν με την εκπομπή του φωτός στα 390 και 440 nm (Πίνακας 21, καταχωρήσεις 2 και 4). Με οικιακούς λαμπτήρες φθορισμού, η αντίδραση ολοκληρώθηκε ύστερα από 4 ώρες (Πίνακας 21, καταχώρηση 7). Στη συνέχεια, σε περαιτέρω πειράματα, και για να αποδείξουν ότι

αυτή η επιτάχυνση της αντίδρασης όντως οφειλόταν από την ακτινοβολία, πραγματοποίησαν την ίδια αντίδραση και στο σκοτάδι. Πράγματι, ύστερα από 3 ώρες, καταναλώθηκε μόνο το 5% των αρχικών αντιδρώντων. Έπειτα, έχοντας επιλέξει ως το βέλτιστο μήκος κύματος τα 440 nm, πραγματοποίησαν πειράματα που αφορούσαν τη βελτιστοποίηση του διαλύτη (Πίνακας 22).<sup>28</sup>

Πίνακας 22: Συνθήκες αντίδρασης επανάλης με DIAD σε αναλογία 2:1, με διαλύτη, σε μήκος κύματος 440 nm.



A/A	Μήκος κύματος (nm)	Διαλύτης	Απόδοση (%)	Διμερές (%)	Τριμερές (%)
1	440	MeCN	100	-	-
2	440	Et <sub>2</sub> O	53	23	24
3	440	EtOAc	47	46	7
4	440	Τολουόλιο	46	54	-
5	440	THF	0	-	-
6	440	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	75	10	15
7	440	Πετρελαϊκός αιθέρας	23	55	2
8	440	CCl <sub>4</sub>	46	54	-
9	440	MeOH	9	64	27
10	440	CHCl <sub>3</sub>	46	48	6
11	440	H <sub>2</sub> O	100	-	-

12	390	H <sub>2</sub> O	100	-	-
----	-----	------------------	-----	---	---

Όταν η αντίδραση πραγματοποιήθηκε με διαλύτη το ακετονιτρίλιο, λήφθηκε αποκλειστικά το επιθυμητό προϊόν σε απόδοση 100% (Πίνακας 22, καταχώρηση 1). Ακόμα, το διχλωρομεθάνιο οδήγησε σε σχετικά καλή απόδοση 75%, αν και παρατηρήθηκε ότι σχηματίστηκε τόσο το διμερές, όσο και το τριμερές του DIAD, σε σχετικά μικρό όμως ποσοστό (Πίνακας 22, καταχώρηση 6). Η δοκιμή άλλων κοινών οργανικών διαλυτών οδήγησε σε κακές έως μέτριες αποδόσεις με μεγαλύτερα ποσοστά μετατροπής στο διμερές και τριμερές προϊόν (Πίνακας 22, καταχωρήσεις 2-4 και 7-10). Επίσης, με την χρήση του THF ως διαλύτη, το προϊόν που λήφθηκε δεν ήταν η ακυλο-υδραζίνη, αλλά το προϊόν της αντίδρασης μεταξύ του THF και του DIAD. Στη συνέχεια, και με βάση τη βιβλιογραφία, η οποία αναφέρει τη θετική επίδραση που διαδραματίζει το νερό ως διαλύτης σε αντίστοιχες αντιδράσεις, η ομάδα του καθηγητή Χ. Κόκοτου, επέλεξε να πραγματοποιήσει την ίδια αντίδραση με διαλύτη το νερό. Πράγματι, η χρήση του νερού οδήγησε στη μετατροπή της επτανάλης προς την αντίστοιχη ακυλο-υδραζίνη, σε απόδοση 100%, σε μόλις 50 λεπτά και χωρίς τον ολιγομερισμό του DIAD (Πίνακας 22, καταχώρηση 11). Η ίδια αντίδραση όταν πραγματοποιήθηκε στα 390 nm έδωσε ακόμα καλύτερα αποτελέσματα, αφού οδήγησε στην ίδια απόδοση και προϊόντα, αλλά χρειάστηκε μόλις 40 λεπτά για να πραγματοποιηθεί (Πίνακας 22, καταχώρηση 12).

Έχοντας βρει τις βέλτιστες συνθήκες για αυτήν την αντίδραση, κα θέλοντας να μειώσουν την αναλογία επτανάλης:DIAD, μελέτησαν την πρότυπη αντίδραση αυτή τη φορά σε αναλογίες 1.5:1 και 1.1:1. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι μείωση της αναλογίας σε 1.5:1 οδηγούσε στην πλήρη μετατροπή των αντιδρώντων και απαιτούσε μόνο 10 λεπτά παραπάνω, δηλαδή συνολικά 50 λεπτά, σε μήκος κύματος 390 nm. Περαιτέρω μείωση αυτής της αναλογίας είχε αρνητική επίδραση στον χρόνο πραγματοποίησης της αντίδρασης. Ως εκ τούτου, καθορίστηκε ότι η βέλτιστη αναλογία για αυτήν την αντίδραση είναι αλδεϋδη:DIAD, 1.5:1. Είναι σημαντικό να σημειωθεί, ότι όταν η ίδια αντίδραση πραγματοποιήθηκε στο σκοτάδι υπό τις βέλτιστες συνθήκες, ύστερα από χρόνο 50 λεπτά λήφθηκε απόδοση 17%.<sup>28</sup>

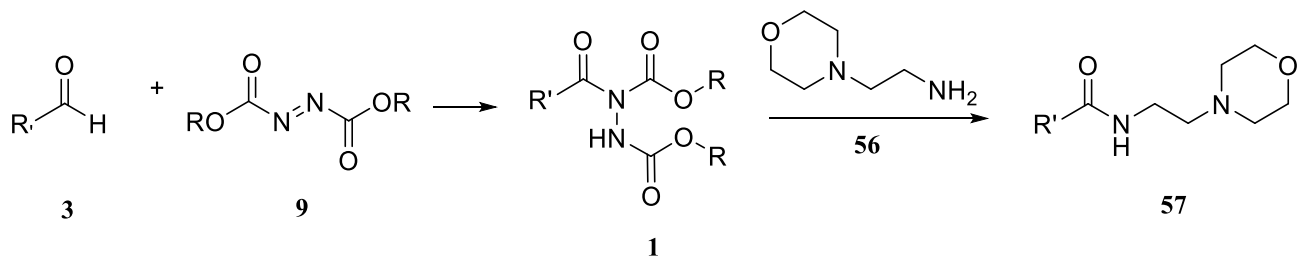
Το πρωτόκολλο αυτό επεκτάθηκε σε διάφορους αζωδικαρθοξυλικούς εστέρες και αλδεϋδες. Οι αλειφατικές αλδεϋδες που έφεραν γραμμικές αλειφατικές αλυσίδες ή άκυκλο αλυσίδες με διάφορα διακλαδισμένα τμήματα απέδωσαν τα επιθυμητά προϊόντα σε υψηλές έως εξαιρετικές αποδόσεις, ειδικά όταν χρησιμοποιήθηκαν 2 ισοδύναμα της αλδεϋδης, και σε πολύ σύντομους χρόνους αντίδρασης. Η παρουσία εύκολα οξειδώσιμων λειτουργικών ομάδων, όπως διπλοί ή τριπλοί δεσμοί δεν μετέβαλε το αποτέλεσμα της αντίδρασης, οδηγώντας σε προϊόντα με

εξαιρετικές αποδόσεις σε πολύ σύντομους χρόνους αντίδρασης. Στην περίπτωση των *α,α*-διυποκατεστημένων αλδεϋδών, ο σχηματισμός των ακυλο-ριζών μπορεί να συνοδεύεται από έναν αριθμό παραπροϊόντων. Τέλος, χρησιμοποιήθηκε μια τριτοταγής υποκατεστημένη αλδεϋδη, η πιβαλαλδεϋδη, οδηγώντας στο επιθυμητό προϊόν με απόδοση 73%, μετά από χρόνο αντίδρασης 80 λεπτών. Οι αρωματικές αλδεϋδες που έφεραν είτε ηλεκτρονιοδοτικές, είτε ηλεκτρονιοελκτικές ομάδες απαίτησαν μεγαλύτερους χρόνους αντίδρασης με καλές έως μέτριες αποδόσεις. Αρωματικές αλδεϋδες με υποκαταστάτες στην *ορθο*-θέση έδωσαν εξαιρετικές αποδόσεις, ενώ όταν δοκίμασαν μια ετεροαρωματική αλδεϋδη, απαιτήθηκε μεγαλύτερος χρόνος οδηγώντας σε μέτρια απόδοση. Τέλος, οι *α,β*-ακόρεστες αλδεϋδες απέδωσαν τα αντίστοιχα προϊόντα σε σχετικά υψηλές αποδόσεις, αλλά οι χρόνοι αντίδρασης ήταν μεγαλύτεροι.<sup>28</sup>

### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

#### ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Ο σκοπός της συγκεκριμένης πτυχιακής εργασίας είναι η μελέτη της προαναφερθείσας αντίδρασης με Χημεία Ροής. Ειδικότερα, αντικείμενο της μελέτης αποτελεί ο προσδιορισμός της βέλτιστης ταχύτητας στον αντιδραστήρα συνεχούς ροής (flow reactor), καθώς και των κατάλληλων υποστρωμάτων, για να ολοκληρωθεί η αντίδραση ταχύτατα και επιτυχώς, ακολουθώντας τις αρχές της Φωτοχημείας και της Πράσινης Χημείας. Ακόμα, επιδιώκεται η γενίκευση της αντίδρασης μέσω της εξέτασης ποικίλων υποστρωμάτων, όπως αλειφατικές, αρωματικές, ετεροαρωματικές και  $\alpha,\beta$ -ακόρεστες αλειφατικές αλδεύδες, ανάλυση και αξιολόγηση της χημικής τους συμπεριφοράς. Η έρευνα αυτής της αντίδρασης θα γίνει, επειδή τα αζω-υδραζίδια που προκύπτουν, μπορούν μετά από επεξεργασία να δώσουν ενώσεις με φαρμακολογική δράση, όπως το Moclobemide. Στο παρακάτω σχήμα παρουσιάζεται προσεγγιστικά η σύνθεση του αντικαταθλιπτικού φαρμάκου Moclobemide της εργασίας μας.



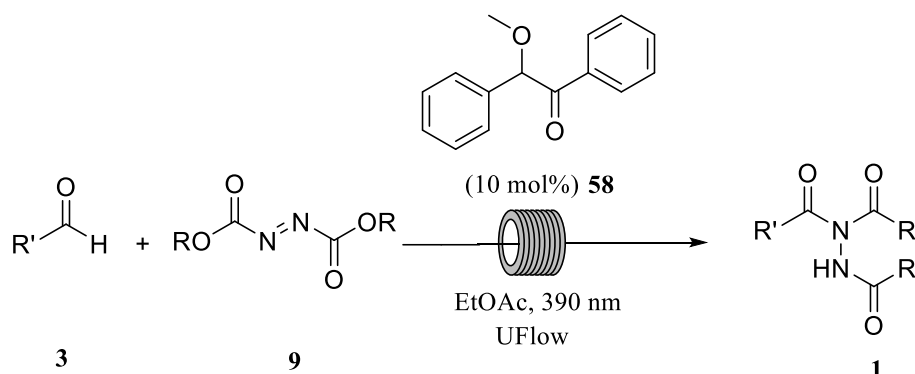
Σχήμα 23: Προσεγγιστικό σχήμα σύνθεσης του αντικαταθλιπτικού φαρμάκου Moclobemide.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Αναγνωρίζοντας τη σπουδαιότητα της ανάπτυξης ταχέων και περιβαλλοντικά φιλικών προς το περιβάλλον μεθόδων για τη δημιουργία δεσμών C-N, εστίασαμε την έρευνά μας στην αξιοποίηση της Χημείας Ροής και εξετάσαμε διαφορετικά υποστρώματα αλδευδών και αζωδικαρβοξυλικών εστέρων.

Για τη βελτιστοποίηση των συνθηκών της αντίδρασης, είχαν προηγηθεί πειράματα από την υποψήφια διδάκτορα Νάγια Στίνη. Έτσι, το μήκος κύματος της εκπεμπόμενης ακτινοβολίας παρέμεινε σε όλα τα πειράματα σταθερό, στα 390 nm. Επίσης, ως διαλύτης χρησιμοποιήθηκε ο EtOAc (1.5 mL) και ως καταλύτης η μεθοξυβενζοΐνη (10 mol%).

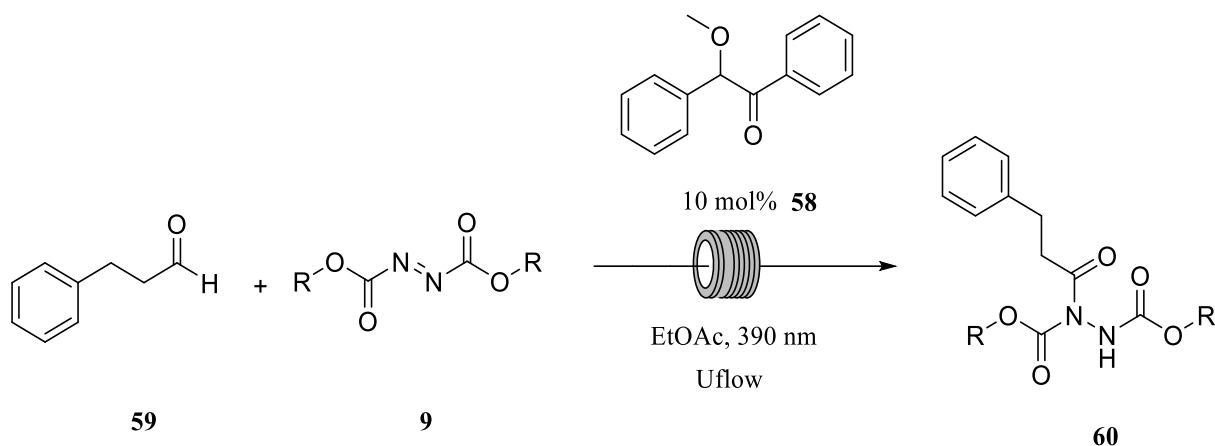


Σχήμα 24: Συνθήκες αντίδρασης αλδεύδης με αζωδικαρβοξυλικό εστέρα, σε αναλογία 1.5:1, με καταλύτη μεθοξυβενζοΐνη (10 mol%), διαλύτη οξικό αιθυλεστέρα (1.5 mL), σε αντιδραστήρα συνεχούς ροής, με λάμπα μήκους κύματος 390 nm.

#### Εύρεση υποστρωμάτων

Στα αρχικά στάδια του πειράματός μας, θέλοντας να βρούμε τον αζωδικαρβοξυλικό εστέρα που θα οδηγούσε σε καλύτερες αποδόσεις, επιλέξαμε να χρησιμοποιήσουμε τη 3-φαινυλοπροπανάλη ως πρότυπη αλδεύδη και πραγματοποιήσαμε μια σειρά πειραμάτων (Πίνακας 23).

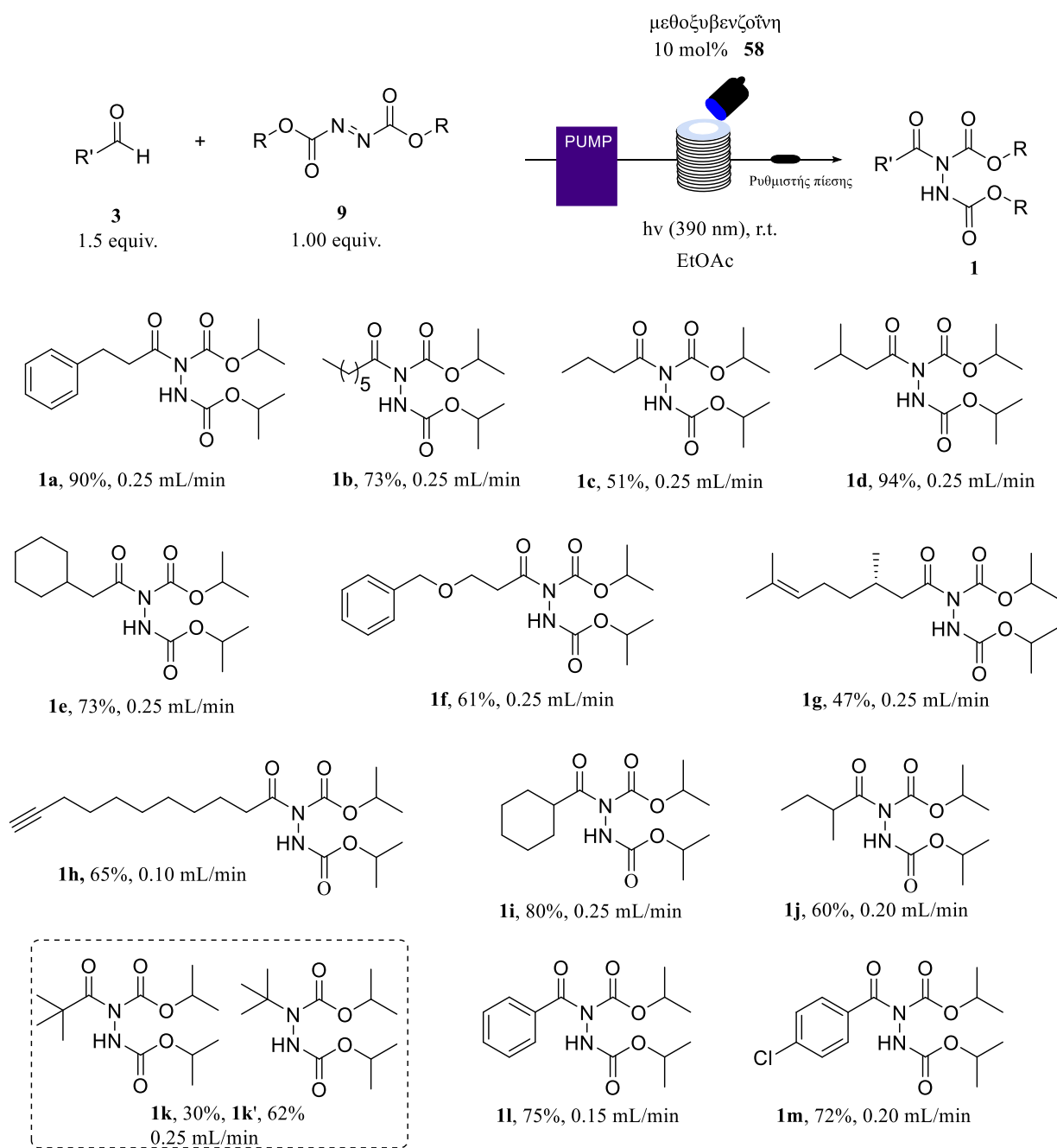
Πίνακας 23: Συνθήκες αντίδρασης: 3-φαινυλο προπανάλης με αζωδικαρβοξυλικό εστέρα, σε αναλογία 1.5:1, με καταλύτη μεθοξυβενζοΐνη (10 mol%) και διαλύτη EtOAc (1.5 mL).

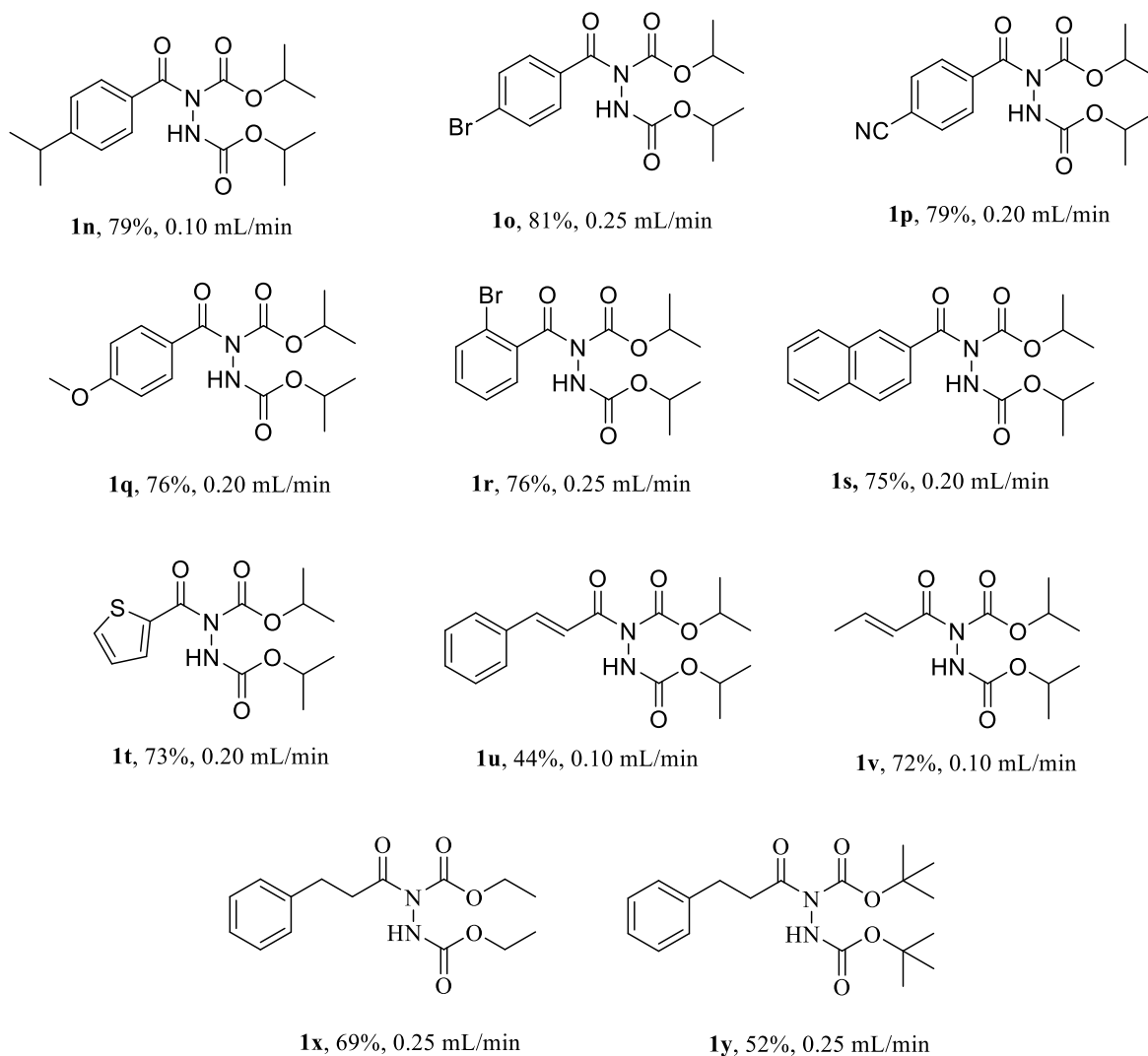


A/A	Αζωδικαρβοξυλικός εστέρας	Απόδοση (%)	Χρόνος Αντίδρασης (min)
1	DIAD	90	40
2	DEAD	69	40
3	D-Tbad	52	40

Για το πείραμα μας, δοκιμάσαμε 3 διαφορετικούς αζωδικαρβοξυλικούς εστέρες, πάντα με υπόστρωμα τη 3-φαινυλο προπανάλη. Σε άριστη απόδοση (90%) του επιθυμητού προϊόντος οδήγησε μόνο το DIAD (Πίνακας 23, καταχώρηση 1). Η χρήση του DEAD οδήγησε σε μία μέτρια απόδοση (Πίνακας 23, καταχώρηση 2), ενώ αντιθέτως, όταν δοκιμάσαμε ως αζωδικαρβοξυλικό εστέρα το D-Tbad, η απόδοση της αντίδρασης δεν ήταν καλή (Πίνακας 23, καταχώρηση 3). Αυτή η εμφανής διαφορά στις αποδόσεις των αντιδράσεων μπορεί να αποδοθεί στο αυξημένο ποσοστό διμερισμού των αζωδικαρβοξυλικών εστέρων DEAD και D-Tbad. Πράγματι, αυτό επιβεβαιώθηκε και από τα φάσματα  $^1\text{H-NMR}$  στα ακατέργαστα μείγματα των αντιδράσεων. Αξίζει επίσης να σημειωθεί, ότι το DEAD θεωρείται εξαιρετικά θερμικά ασταθές και επικίνδυνο, οδηγώντας σε βίαιες εκρήξεις, όταν θερμανθεί πάνω από τους  $100\text{ }^\circ\text{C}$ , στην καθαρή μορφή του.

Υπό τις βέλτιστες αυτές συνθήκες, δοκιμάσαμε μια ποικιλία υποστρωμάτων όπως αλειφατικές, αρωματικές, είτε υποκατεστημένες είτε όχι, ετεροαρωματικές και  $\alpha,\beta$ -ακόρεστες αλδεΐδες (Σχήμα 25).



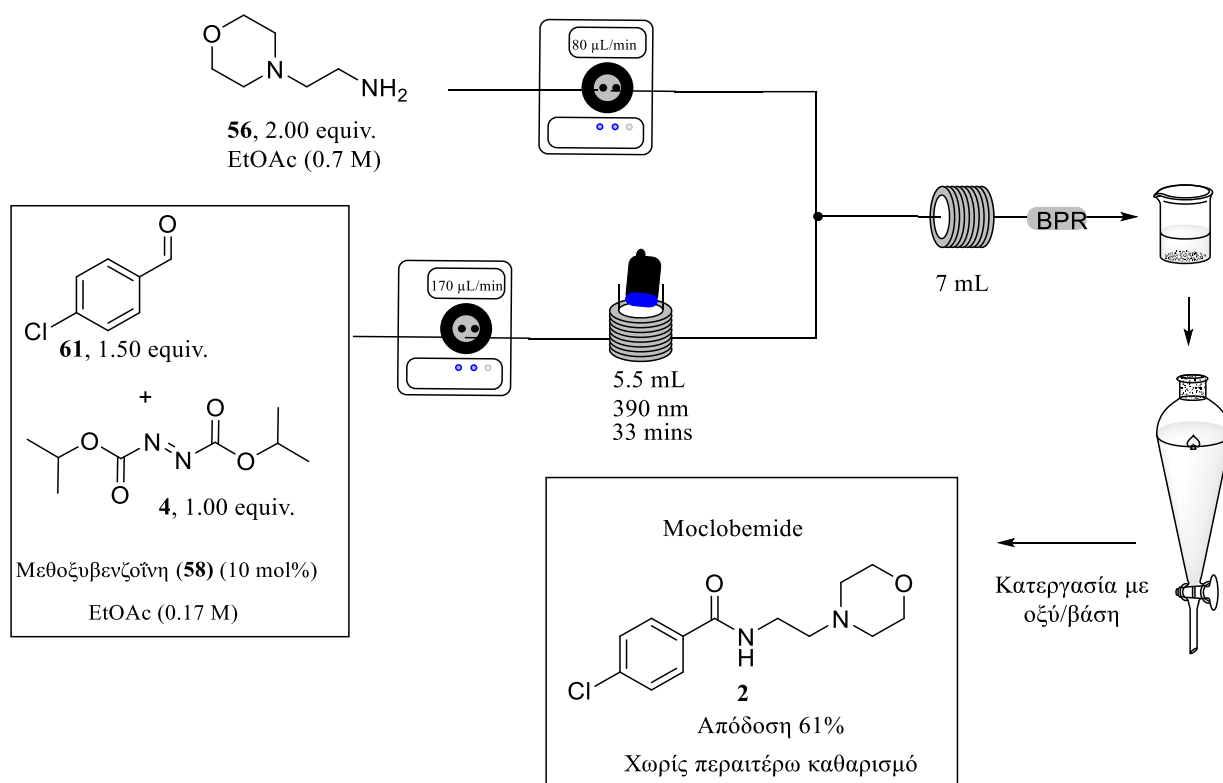


Σχήμα 25: Συνθήκες αντίδρασης αλδεΐδης με αζωδικαρβοξυλικό εστέρα, σε αναλογία 1.5:1, με καταλύτη μεθοξυβενζοΐνη (10 mol%), διαλύτη οξικό αιθυλεστέρα (1.5 mL), σε αντιδραστήρα συνεχούς ροής, με λάμπα μήκους κύματος 390 nm.

Αρχικά, δοκιμάσαμε αρκετά υποστρώματα αλειφατικών αλδεϋδών, οι οποίες έδωσαν πολύ γρήγορες αντιδράσεις, σε καλές έως άριστες αποδόσεις (**1a-1e**). Από αυτές, σε μεγαλύτερη απόδοση (94%) οδήγησε η ισοβαλεριναλδεϋδη (**1d**), ενώ εξαιρετική απόδοση (90%) λάβαμε και όταν δοκιμάσαμε τη 3-φαινόλο προπανάλη (**1a**). Σε σχετικά καλές αποδόσεις, οδήγησαν αλειφατικές αλδεϋδες που έφεραν ποικίλες δραστικές ομάδες (αιθέρες, βενζυλικά τμήματα, διπλούς ή τριπλούς δεσμούς) (**1f-1h**). Στη συνέχεια, δοκιμάσαμε  $\alpha,\alpha$ -διυποκατεστημένες αλδεϋδες, οι οποίες οδήγησαν στο επιθυμητό προϊόν σε αρκετά καλές αποδόσεις (**1i** και **1j**).

Ωστόσο, όταν δοκιμάσαμε μια α,α,α-τριυποκατεστημένη αλδεΐδη, λάβαμε ένα μείγμα του καρβονυλιομένου (30%), καθώς και του αποκαρβονυλιομένου προϊόντος (62%) (**1k** και **1k'**). Θέλαμε ακόμα να εξετάσουμε και τη συμπεριφορά των αρωματικών αλδεϋδών, οι οποίες ανάλογα και με την υποκατάσταση του δακτυλίου έδιναν σχετικά γρήγορες, σε χαμηλότερους όμως ρυθμούς ροής, αντιδράσεις με καλές αποδόσεις (**3l-3r**). Πιο ειδικά, ηλεκτρονιοελκτικοί υποκαταστάτες φαίνεται να βοηθούσαν την αντίδραση να πραγματοποιηθεί σχετικά γρήγορα, όπως στην περίπτωση της παρα-βρωμο-βενζαλδεϋδης (**1o**). Σε αντίθεση, ηλεκτρονιοδοτικοί υποκαταστάτες, αύξαναν τον χρόνο της αντίδρασης, αλλά οδηγούσαν σε παρόμοιες αποδόσεις (**1n**). Ακόμα, ηλεκτρονιοελκτικοί υποκαταστάτες σε θέση *όρθο*- φαίνεται να έδωσαν ταχύτερες αντιδράσεις, σε σχέση με τους αντίστοιχους παρα-υποκαταστάτες, πάλι όμως με παρόμοιες αποδόσεις. Για παράδειγμα, μπορούμε να συγκρίνουμε τις ενώσεις **1o** και **1r**. Οι αποδόσεις τους είναι αρκετά παρόμοιες, 81% και 76%, αντίστοιχα. Όμως εάν συγκρίνουμε τον χρόνο που χρειάστηκε η αντίδραση, στην πρώτη περίπτωση χρειάστηκαν 41 min, ενώ στη δεύτερη 33 min. Αξίζει επίσης να σημειωθεί, ότι αλδεΐδες που συχνά παρουσιάζουν δυσκολίες σε αντιδράσεις υδροακυλίωσης, όπως η 2-ναφθαλδεΐδη (**1s**), αντέδρασαν πολύ αποτελεσματικά, οδηγώντας σε απόδοση 75% με ρυθμό ταχύτητας 0.20 mL/min. Το γεγονός ότι οι αλειφατικές αλδεΐδες οδήγησαν σε υψηλότερες αποδόσεις από τι οι αρωματικές αλδεΐδες, μπορεί να αποδοθεί στην επίδραση των ηλεκτρονικών ιδιοτήτων των υποστροφμάτων. Ακόμα, μελετήσαμε και ετεροαρωματικές αλδεΐδες, με τη θειοφαινο-καρβοξαλδεΐδη (**1t**), να αποδίδει την αντίστοιχη ακυλο-υδραζίνη σε απόδοση 73%. Τέλος, δοκιμάστηκαν και ορισμένες α,β-ακόρεστες αλδεΐδες, οι οποίες παρουσιάζουν συχνά φωτοχημική αδράνεια σε πλήθος φωτοχημικών αντιδράσεων. Στην περίπτωσή μας, ωστόσο, αντέδρασαν σχετικά καλά. Για παράδειγμα, η κροτοναλδεΐδη (**1v**) οδήγησε στο προϊόν σε απόδοση 72%, ενώ η κινναμωνική αλδεΐδη (**1u**) σε απόδοση 44%. Στα μειονεκτήματα των α,β-ακόρεστων αλδεϋδών, είναι ο αυξημένος χρόνος που απαιτήθηκε για να πραγματοποιηθεί η αντίδραση (82 min), καθώς για την ολοκλήρωση της αντίδρασης η ταχύτητα ροής ρυθμίστηκε στο 0,1 mL/min.

Τέλος, ως τελική μελέτη στην εργασία μας, καταφέραμε και συνθέσαμε το φάρμακο moclobemide σε δύο βήματα, χρησιμοποιώντας τον αντιδραστήρα συνεχούς ροής, σε απόδοση 61% (Σχήμα 26).

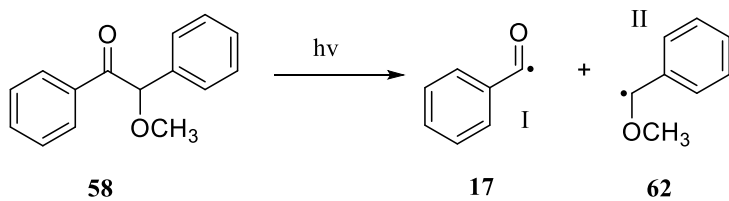


Σχήμα 26: Προτεινόμενη πορεία σύνθεσης του moclobemide, σε αντιδραστήρα συνεχούς ροής.

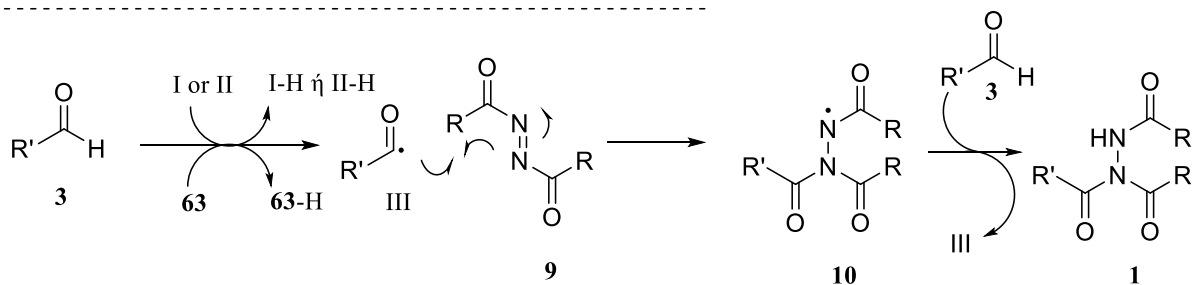
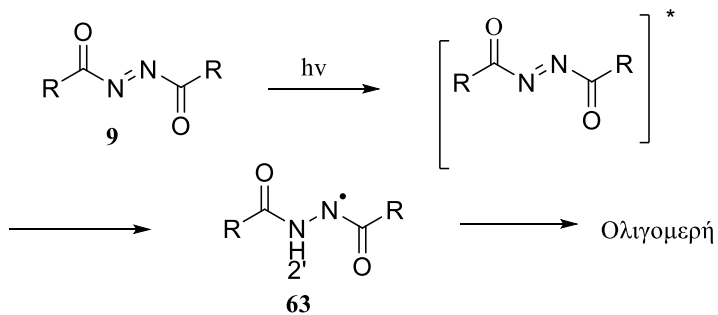
Συνοπτικά, καταφέραμε να εξετάσουμε μια φιλική προς το περιβάλλον σύνθεση του φαρμάκου moclobemide, σε αντιδραστήρα συνεχούς ροής, σε μόλις δύο στάδια. Η σύνθεση αυτή πλεονεκτεί έναντι της αντίστοιχης σύνθεσης σε παρτίδες, λόγω του ότι απαιτεί σημαντικά λιγότερο χρονικό διάστημα ώστε να ολοκληρωθεί η αντίδραση.

Τέλος, ο προτεινόμενος μηχανισμός για αυτήν την αντίδραση φωτοχημικής υδροακυλίωσης εξελίσσεται μέσω της προσθήκης ακυλο-ρίζας σε αζωδικαρβοξυλικούς εστέρες (Σχήμα 27). Για τον σχηματισμό της ακυλο-ρίζας υπάρχουν δύο κύριοι οδοί. Η οδός **I** απαιτεί τη χρήση φωτοεκκινητή. Η μεθοξυβενζοΐνη μπορεί να υποστεί α-σχάση υπό ακτινοβολή στα 390 nm, σχηματίζοντας την αντίστοιχη βενζοϋλο-ρίζα (**17**) και τη μεθοξυβενζυλο-ρίζα (**62**). Και οι 2 ρίζες μπορούν να δράσουν ως παράγοντες απόσπασης ατόμου υδρογόνου (HAT) και, ως εκ τούτου, να βοηθήσουν στον σχηματισμό της κύριας ακυλο-ρίζας (**63**) (Σχήμα 27). Στην οδό **II**, δεν απαιτείται η εμπλοκή του φωτοεκκινητή. Η ένωση (**9**), υπό ακτινοβολή, μπορεί να υποστεί αυτοδιέγερση, σχηματίζοντας το (**63**), το οποίο είτε αυτο-ολιγομερίζεται είτε μπορεί να δράσει ως παράγοντας HAT προς την ένωση (**3**) για την παραγωγή της ένωσης (**63**).

Οδός I για τον σχηματισμό της ρίζας ακυλίου



Οδός II για τον σχηματισμό της ρίζας ακυλίου



Σχήμα 27: Προτεινόμενος μηχανισμός της φωτοχημικής υδροακυλίωσης.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

### ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΠΟΡΕΙΕΣ ΚΑΙ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

#### 5.1. Γενικό πειραματικό μέρος

##### 1. Αντιδραστήρια και διαλύτες

Οι διαλύτες και τα αντιδραστήρια που χρησιμοποιήθηκαν για την παρασκευή των ενώσεων που περιγράφονται είναι εμπορικά διαθέσιμα από τις εταιρίες Sigma-Aldrich και Alfa Aesar. Μερικά αντιδραστήρια χρησιμοποιήθηκαν ύστερα από απόσταξη. Οι συμπυκνώσεις των διαλυτών έγιναν υπό ελαττωμένη πίεση σε εύρος θερμοκρασιών 40-60 °C (ανάλογα με τον εκάστοτε διαλύτη).

##### 2. Όργανα και διατάξεις

Για τη διεξαγωγή των αντιδράσεων χρησιμοποιήθηκε ένα σύστημα συνεχούς ροής, με την ονομασία UFlow, ο οποίος σχεδιάστηκε και εκτυπώθηκε από την ερευνητική ομάδα Noel του Πανεπιστημίου του Άμστερνταμ. Για όλα τα πειράματα ροής χρησιμοποιήθηκε μια αντλία Varourtec SF-10, η οποία συνδέθηκε με τον αντιδραστήρα UFlow μέσω σωλήνωσης PTFE (BOLA PTFE tubing: εσωτερική διάμετρος 0.8 mm, εξωτερική διάμετρος 1.58 mm). Ο όγκος του σπειράματος στο εσωτερικό του UFlow ήταν 5.5 mL, ενώ ο συνολικός όγκος της σωλήνωσης ανερχόταν στα 8.15 mL. Τέλος, ως πηγή ακτινοβολίας χρησιμοποιήθηκε λάμπα Kessil PR160L.



Εικόνα 10: Σύστημα συνεχούς ροής που χρησιμοποιήθηκε για τη διεκπεραίωση των αντιδράσεων, UFlow, συνολικού όγκου 8.15 mL, εσωτερικού όγκου 5.5 ml, συνδεδεμένο μέσω σωλήνωσης PTFE, εσωτερικής διαμέτρου 0.8 mm και εξωτερικής διαμέτρου 1.58 mm.

Η ταυτοποίηση των ενώσεων έγινε με φασματοσκοπία μαγνητικού πυρηνικού συντονισμού (NMR). Τα φάσματα πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού ελήφθησαν σε όργανο Varian τύπου Bruker 400 MHz, σε διαλύτη CDCl<sub>3</sub>. Η συχνότητα συντονισμού για το <sup>1</sup>H-NMR είναι τα 200 MHz ή τα 400 MHz, ενώ για το <sup>13</sup>C-NMR είναι τα 50 MHz ή τα 100 MHz. Οι χημικές μετατοπίσεις εκφράζονται σε ppm και οι σταθερές σύζευξης *J* σε Hz, ενώ τα δεδομένα των χημικών μετατοπίσεων στα φάσματα <sup>1</sup>H-NMR παρουσιάζονται ως εξής: αριθμός πρωτονίων, πολλαπλότητα, σταθερές σύζευξης *J*, και ταυτοποίηση κορυφών.

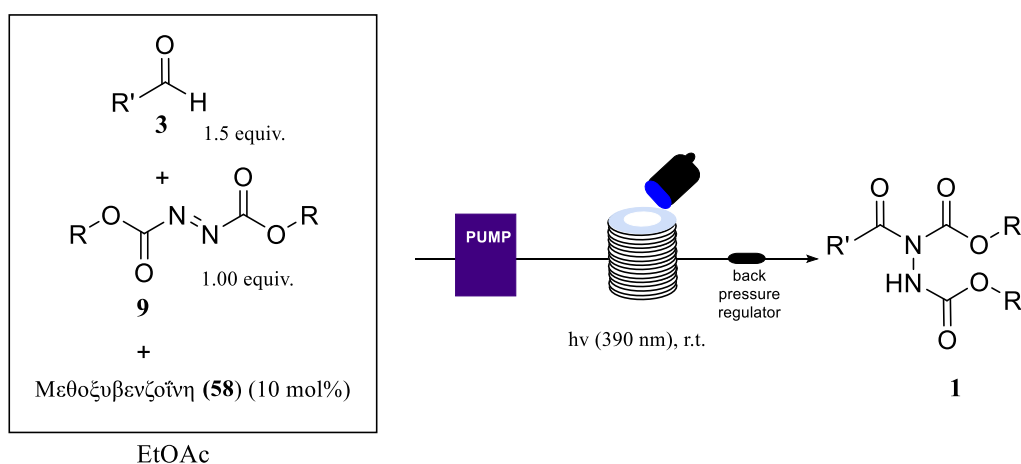
### 3. Χρωματογραφία λεπτής στιβάδας (TLC)

Για τον έλεγχο της καθαριότητας των προϊόντων χρησιμοποιήθηκε η τεχνική της χρωματογραφίας λεπτής στιβάδας με τη χρήση φύλλων αλουμινίου πάχους 0.2 mm επιστρωμένα με silica gel και φθορίζον υλικό που απορροφά στα 254 nm της εταιρίας Merck. Για τον χρωματογραφικό προσδιορισμό των ενώσεων μετρούνται οι συντελεστές ανάσχεσης R<sub>f</sub> σε διαφορετικά συστήματα ανάπτυξης.

### 4. Χρωματογραφία στήλης

Ο καθαρισμός των παραγόμενων προϊόντων έγινε με χρωματογραφία στήλης. Χρησιμοποιήθηκε gravity silica. Τα συστήματα διαλυτών που χρησιμοποιήθηκαν για τις εκλούσεις είναι πετρελαϊκός αιθέρας (PE) και οξικός αιθυλεστέρας (EtOAc), σε διαφορετική αναλογία που εξαρτώταν από το προϊόν.

## 5.2. Γενική μέθοδος σύνθεσης



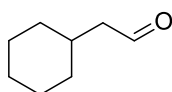
Η αλδεΰδη (0.375 mmol, 1.5 equiv.), ο αζωδικαρβοξυλικός εστέρας (0.25 mmol, 1.0 equiv.) και η μεθοξυβενζοΐνη (0.025 mmol, 0.1 equiv.) διαλύθηκαν σε EtOAc (1.5 mL). Ο σπειροειδής αντιδραστήρας (reactor coil) σταθεροποιήθηκε πλήρως με EtOAc (0.25 mL/min). Χρησιμοποιήθηκε ένας ρυθμιστής πίεσης (1.5-3 bar) για τη διατήρηση της πίεσης. Το ακατέργαστο μείγμα της αντίδρασης εισήχθη στη φωτοχημική κυψέλη του αντιδραστήρα (5.5 mL, σωλήνωση PTFE). Ανάλογα με το υπόστρωμα, οι ρυθμοί ροής κυμάνθηκαν από 0.25 mL/min έως 0.10 mL/min. Το ακατέργαστο προϊόν συλλέχθηκε σε σφαιρική φιάλη σε επαφή με τον αέρα και συμπυκνώθηκε υπό κενό. Το ακατέργαστο μείγμα της αντίδρασης καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης.

### **Μέθοδος σύνθεσης της Μοκλοβεμίδης:**

Η 4-χλωροβενζαλδεΰδη (**1m**) (53 mg, 0.375 mmol, 1.5 equiv.), το DIAD (**4**) (53 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv.) και η μεθοξυβενζοΐνη (ένωση **58**) (4 mg, 0.025 mmol, 0.1 equiv.) διαλύθηκαν σε EtOAc (1.5 mL). Ο σπειροειδής αντιδραστήρας σταθεροποιήθηκε πλήρως με EtOAc (0.25 mL/min). Χρησιμοποιήθηκε ένας ρυθμιστής πίεσης (1.5-3.0 bar) για τη διατήρηση της πίεσης. Το ακατέργαστο μείγμα της αντίδρασης εισήχθη στη φωτοχημική κυψέλη του αντιδραστήρα (5.5 mL, σωλήνωση PTFE). Στο μεταξύ, η 4-(2-αμινοαιθυλο)μορφολίνη (65 mg, 0.50 mmol, 2.00 equiv.) εισήχθη και αυτή στη διάταξη ροής. Τα μείγματα συμπυκνώθηκαν σε ποτήρι ζέσεως. Στη συνέχεια, το μείγμα της αντίδρασης οξινίστηκε με HCl (1 M) μέχρι το pH να φτάσει στο 1-2. Η υδατική στιβάδα στη συνέχεια κατέστη βασική (pH 8-9) και εκχυλίστηκε με EtOAc (3 x 10 mL). Η οργανική στιβάδα ξηράνθηκε πάνω από Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και εξατμίστηκε υπό κενό. Η **Μοκλοβεμίδα** λήφθηκε ως λευκό στερεό χωρίς περαιτέρω καθαρισμό, με απόδοση 61%.

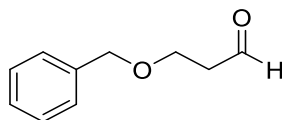
### **Σύνθεση πρώτων υλών:**

#### **3-Κυκλοεξυλο-προπανάλη (**64**)<sup>28</sup>**



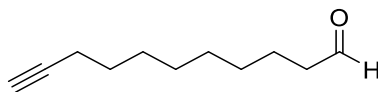
Σε μια σφαιρική φιάλη προστέθηκε PCC (862 mg, 4.00 mmol, 2.0 equiv.) σε άνυδρο CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL). Μετά από ανάδευση για 10 λεπτά, προστέθηκε 2-κυκλοεξυλο-αιθανόλη (256 mg, 2.00 mmol, 1.0 equiv.) σε άνυδρο CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) στους 0 °C. Μετά την προσθήκη της αλκοόλης, το μείγμα της αντίδρασης παρέμεινε στην ίδια θερμοκρασία υπό ανάδευση για 1 ώρα. Μετά την πλήρη μετατροπή, προστέθηκε silica gel (1.0 g) και ακολούθησε διήθηση μέσω σελίτη/σίλικας υπό κενό (Πετρελαϊκός αιθέρας/EtOAc 9.5:0.5, 200 mL). Το προϊόν (235 mg, 1.87 mmol) λήφθηκε μετά από εξάτμιση του διαλύτη ως άχρωμο έλαιο και χρησιμοποιήθηκε χωρίς περαιτέρω καθαρισμό. Άχρωμο έλαιο· απόδοση 93%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.72 (1H, s, CHO), 2.26 (2H, d, J = 6.9 Hz, COCH<sub>2</sub>), 1.94-1.81 (1H, m, CH), 1.74-1.61 (5H, m, 5 x CHH), 1.31-1.08 (3H, m, 3 x CHH), 1.02-0.93 (2H, m, 2 x CHH), <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 203.2, 51.3, 33.0, 32.7, 26.0, 25.9.

### 3-Βενζυλο-προπανάλη (65)<sup>28</sup>



Σε μια σφαιρική φιάλη που περιείχε 3-βενζυλοξυπροπανόλη (332 mg, 2.00 mmol, 1.00 equiv.) σε CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL), προστέθηκε TEMPO (6.3 mg, 0.04 mmol, 0.02 equiv.) και ακολούθησε η προσθήκη διακετοξυ-ιωδοβενζολίου (708 mg, 2.20 mmol, 1.10 equiv.). Το διάλυμα αναδεύτηκε σε θερμοκρασία δωματίου μέχρι η χρωματογραφία λεπτής στιβάδας (TLC) να δείξει την πλήρη κατανάλωση της αλκοόλης (3 ώρες). Στη συνέχεια, το μείγμα της αντίδρασης αραιώθηκε με CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) και προστέθηκε κορεσμένο υδατικό διάλυμα Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (10 mL). Οι δύο στιβάδες διαχωρίστηκαν και η οργανική στιβάδα πλύθηκε με άλμη (10 mL), ξηράνθηκε πάνω από Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> και συμπυκνώθηκε υπό κενό. Το προκύπτον υπόλειμμα καθαρίστηκε με χρωματογραφία στήλης. Κίτρινο έλαιο· απόδοση 72%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.80 (1H, s, CHO), 7.37-7.29 (5H, m, ArH), 4.54 (2H, s, OCH<sub>2</sub>Ph), 3.82 (2H, t, J = 6.1 Hz, OCH<sub>2</sub>), 2.70 (2H, t, J = 6.1 Hz, COCH<sub>2</sub>) <sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 201.1, 137.9, 128.2, 127.9, 127.7, 73.4, 63.7, 43.7.

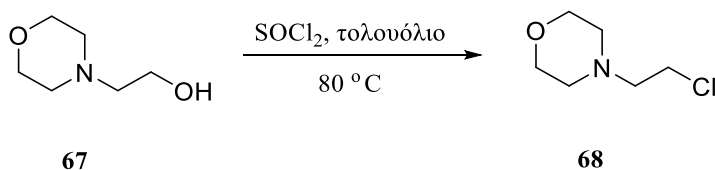
## 10-Ενδεκυνάλη (66)<sup>28</sup>



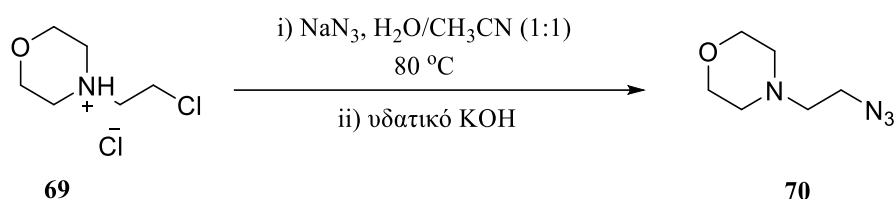
Σε μια σφαιρική φιάλη προστέθηκε PCC (862 mg, 4.00 mmol, 2.0 equiv.) σε άνυδρο CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL). Μετά από ανάδευση για 10 λεπτά, προστέθηκε 1-ενδεκυνόλη (336 mg, 2.00 mmol, 1.0 equiv.) σε άνυδρο CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) στους 0 °C. Μετά την προσθήκη της αλκοόλης, το μείγμα της αντίδρασης παρέμεινε στην ίδια θερμοκρασία υπό ανάδευση για 1 ώρα. Μετά την πλήρη μετατροπή, προστέθηκε silica gel (1.5 g) και ακολούθησε διήθηση μέσω σελίτη/σίλικας υπό κενό (Πετρελαϊκός αιθέρας/EtOAc 9.5:0.5, 200 mL). Το προϊόν (319 mg, 1.87 mmol) λήφθηκε μετά από εξάτμιση του διαλύτη ως άχρωμο έλαιο και χρησιμοποιήθηκε χωρίς περαιτέρω καθαρισμό. Άχρωμο έλαιο· απόδοση 96%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.72 (1H, s, CHO), 2.38 (2H, t, J = 7.5 Hz, COCH<sub>2</sub>), 2.13 (2H, t, J = 6.9 Hz, CH<sub>2</sub>), 1.90 (1H, s, CH), 1.65-1.55 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.51-1.44 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1.35-1.21 (8H, m, 4 x CH<sub>2</sub>), <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 202.6, 84.6, 68.0, 43.8, 29.4, 28.9, 28.8, 28.6, 28.5, 22.0, 18.1.

### Μέθοδος σύνθεσης της 2- αμινοαιθυλοπυρρολιδίνης

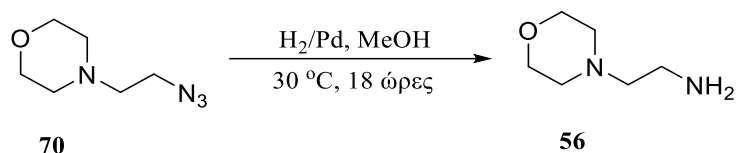
**Βήμα 1:** Σε σφαιρική φιάλη προστίθεται SOCl<sub>2</sub> (2.38 g, 20.00 mmol) και τολουόλιο (5 mL). Η σφαιρική τίθεται υπό ανάδευση για 15 λεπτά σε λουτρό πάγου. Στη συνέχεια, η αλκοόλη (1.15 g, 8.80 mmol), διαλυμένη σε τολουόλιο (2.5 mL), προστίθεται αργά, κατά σταγόνες, στην σφαιρική φιάλη. Μετά από αντίδραση στους 0 °C για 2 ώρες, το σύστημα αναδεύεται σε αναρροή στους 80 °C, για ακόμα 8 ώρες. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, το μείγμα ψύχεται σε κρύα άλμη (25 mL). Στην συνέχεια, ρυθμίζεται το pH του διαλύματος στο 10, γίνεται εκχύλιση με οξικό αιθυλεστέρα (2 x 15 mL) και ακολουθεί καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης.<sup>29</sup>



**Βήμα 2:** Αρχικά, παράγεται το άλας **69**, με την προσθήκη πυκνού HCl (1.63 g, 8.80 mmol), και το προϊόν διαλύεται σε H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN (1mL:1mL). Έπειτα, προστίθεται NaN<sub>3</sub> (1.43 g, 22.00 mmol) και το μείγμα της αντίδρασης αναδεύεται υπό αναρροή για μια νύχτα, στους 80 °C. Στη συνέχεια, το μείγμα αφήνεται να κρυώσει σε θερμοκρασία δωματίου και αλκαλοποιείται με διάλυμα KOH (2 M), ακολουθούμενο από εκχύλιση με διαιθυλαιθέρα (2 x 15 mL). Η οργανική στοιβάδα συλλέγεται και ξηραίνεται πάνω σε άνυδρο Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Ο διαλύτης εξατμίζεται μέχρι ξηρού και παραλαμβάνεται το κίτρινο υγρό.<sup>30</sup>

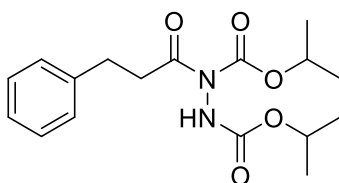


**Βήμα 3:** Σε σφαιρική φιάλη 2 λαιμών, λαμβάνεται η **70** υπό N<sub>2</sub> ατμόσφαιρα, σε άνυδρη μεθανόλη (10 mL). Ύστερα, Pd/C (2 mg) προστίθεται στο αντιδρών μείγμα, υπό N<sub>2</sub> ατμόσφαιρα, και ακολουθεί η εισαγωγή ενός μπαλονιού H<sub>2</sub>. Το αντιδρών μείγμα αφήνεται υπό ανάδευση για 18 ώρες, στους 30 °C. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, το μπαλόνι H<sub>2</sub> αφαιρείται και το μείγμα της αντίδρασης διηθείται μέσω σελίτη με MeOH (20 mL). Το διήθημα συμπυκνώνεται σε περιστροφικό εξατμιστήρα και η μάζα που προκύπτει διαλύεται εκ νέου σε οξικό αιθυλεστέρα (20 mL), ακολουθούμενη από διήθηση με σελίτη, προκειμένου να ληφθεί το χωρίς άνθρακα κίτρινο έλαιο.<sup>30</sup>



### 5.3. Χαρακτηρισμοί των προϊόντων των αντιδράσεων

Διϋσοπρόπυλο 1-(3-φαινυλοπροπανοϋλ)υδραζινη-1,2-δικαρβοξυλικός εστέρας (1a)<sup>28</sup>



**Μοριακός Τύπος:** C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

**Mr:** 336.39 g/mol.

**Ταχύτητα ροής στον αντιδραστήρα συνεχούς ροής:** 0.25 mL/min.

**Απόδοση:** 90%.

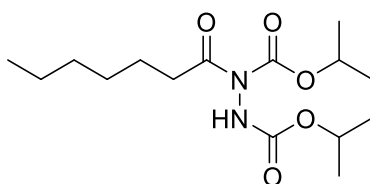
**Φυσική Κατάσταση:** Άχρωμο ελαιώδες υγρό.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 7.32–7.21 (m, 5H, ArH), 6.60 (s, 1H, NH) 5.09–5.02 (m, 1H, OCH), 5.02–4.95 (m, 1H, OCH), 3.31-3.14 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.02 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.33 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>), 1.28-1.23 (m, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 173.0, 155.1, 152.6, 140.6, 128.4, 128.4, 126.1, 72.1, 70.3, 38.6, 30.6, 21.8, 21.6.

**MS (ESI) m/z:** 337 [M+H]<sup>+</sup>.

Διϋσοπρόπυλο 1-επτανοϋλυδραζινη-1,2-δικαρβοξυλικός εστέρας (1b)<sup>28</sup>



**Μοριακός Τύπος:** C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

**Mr:** 316.40 g/mol.

**Ταχύτητα ροής στον αντιδραστήρα συνεχούς ροής:** 0.25 mL/min.

**Απόδοση:** 73%.

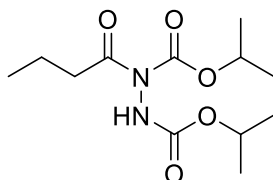
**Φυσική Κατάσταση:** Άχρωμο ελαιώδες υγρό.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 6.62 (s, 1H, NH), 5.09–5.03 (m, 1H, OCH) 5.01–4.96 (m, 1H, OCH), 2.99-2.76 (m, 2H, COCH<sub>2</sub>), 1.72-1.63 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.36-1.22 (m, 18H, 3 x CH<sub>2</sub> and 4 x CH<sub>3</sub>), 0.87 (t, 3H, J = 6.7 Hz, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 173.8, 155.1, 152.6, 71.8, 70.0, 36.8, 31.4, 28.6, 24.4, 22.3, 21.7, 21.5, 13.8.

**MS (ESI) m/z:** 317 [M+H]<sup>+</sup>.

**Διϊσοπρόπυλο 1-βουτυρυλδραζινη-1,2-δικαρβοξυλικός εστέρας (1c)<sup>28</sup>**



**Μοριακός Τύπος:** C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

**Mr:** 274.32 g/mol.

**Ταχύτητα ροής στον αντιδραστήρα συνεχούς ροής:** 0.25 mL/min.

**Απόδοση:** 51%

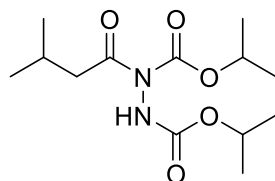
**Φυσική Κατάσταση:** Άχρωμο ελαιώδες υγρό.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 6.86 (s, 1H, NH), 5.00-4.94 (m, 1H, OCH), 4.93-4.87 (m, 1H, OCH), 2.90-2.63 (m, 2H, COCH<sub>2</sub>), 1.67-1.58 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.25 (d, J = 6.3 Hz, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>), 1.22-1.10 (m, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>), 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 173.7, 155.1, 152.7, 72.0, 70.2, 38.8, 21.8, 21.6, 18.0, 13.5.

MS (ESI)  $m/z$  275  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Διϊσοπρότυλο 1-(3-μεθυλβουτανουϊλ)υδραζινη-1,2-δικαρβοξυλικός εστέρας (1d)**<sup>28</sup>



**Μοριακός Τύπος:**  $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$ .

**Mr:** 288.34 g/mol.

**Ταχύτητα ροής στον αντιδραστήρα συνεχούς ροής:** 0.25 mL/min.

**Απόδοση:** 94%.

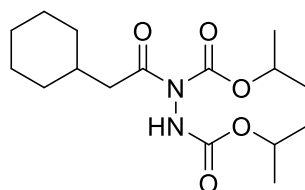
**Φυσική Κατάσταση:** Άχρωμο ελαιώδες υγρό.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 6.65 (s, 1H, NH), 5.07-4.99 (m, 1H, OCH), 5.01-4.94 (m, 1H, OCH), 2.90-2.73 (m, 2H,  $\text{COCH}_2$ ), 2.27-2.14 (m, 1H, CH), 1.38-1.22 (m, 12H, 2 x  $\text{CH}_3$ ), 1.00-0.97 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 6H, 2 x  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 173.1, 155.2, 152.7, 72.1, 70.3, 45.6, 25.3, 22.5, 21.9, 21.7.

MS (ESI)  $m/z$  287  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

**Διϊσοπρότυλο 1-(2-κυκλοεξυλοακετυλο)υδραζινη-1,2-δικαρβοξυλικός εστέρας (1e)**<sup>28</sup>



**Μοριακός Τύπος:** C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

**Mr:** 328.41 g/mol.

**Ταχύτητα ροής στον αντιδραστήρα συνεχούς ροής:** 0.25 mL/min.

**Απόδοση:** 73%.

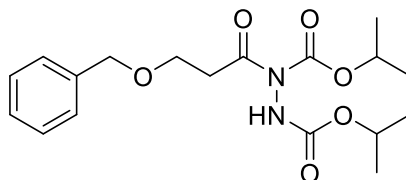
**Φυσική Κατάσταση:** Άχρωμο ελαιώδες υγρό.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 6.77 (s, 1H, NH), 5.08–4.99 (m, 1H, OCH), 4.99–4.90 (m, 1H, OCH), 2.91-2.81 (m, 2H, COCH<sub>2</sub>), 1.91-1.81 (m, 1H, CH), 1.79–1.62 (m, 5H, 5 x CHH), 1.35-1.12 (m, 15H, 4 x CH<sub>3</sub> και 3 x CHH), 1.00-0.91 (m, 2H, 2 x CHH).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 173.0, 155.1, 152.7, 72.0, 70.2, 44.2, 34.4, 33.0, 26.2, 26.0, 21.8, 21.6.

**HRMS (ESI):** η ακριβής μάζα που υπολογίστηκε για [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>16</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup>) απαιτεί *m/z* 329.2071, βρέθηκε *m/z* 329.2073.

**Δίισοπρότυλο 1-(2-(βενζυλοξυ)ακετυλο)υδραζινη-1,2- δикаρβοξυλικός εστέρας (1f)<sup>28</sup>**



**Μοριακός Τύπος:** C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>.

**Mr:** 366.41 g/mol.

**Ταχύτητα ροής στον αντιδραστήρα συνεχούς ροής:** 0.25 mL/min.

**Απόδοση:** 61%.

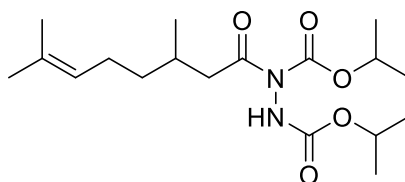
**Φυσική Κατάσταση:** Άχρωμο ελαιώδες υγρό.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 7.35-7.24 (5H, m, ArH), 5.07-4.99 (1H, m, OCH), 4.99-4.91 (1H, m, OCH), 4.55 (2H, s, OCH<sub>2</sub>Ph), 3.81 (2H, t, *J* = 6.4 Hz, OCH<sub>2</sub>), 3.27-3.09 (2H, m, COCH<sub>2</sub>), 1.20 (6H, d, *J* = 6.3 Hz, 2 x CH<sub>3</sub>), 1.28-1.19 (6H, m, 2 x CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 171.6, 155.1, 152.5, 138.2, 128.4, 127.7, 127.6, 73.2, 72.3, 70.4, 65.4, 37.5, 21.9, 21.7.

**MS (ESI) m/z** 389 [M+Na]<sup>+</sup>.

**Διϊσοπρότυπο 1-(3,7-διμεθυλοκτ-6-ενυλο)υδραζινη-1,2-δικαρβοξυλικός εστέρας (1g)**<sup>28</sup>



**Μοριακός Τύπος:** C<sub>18</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

**Mr:** 356.46 g/mol.

**Ταχύτητα ροής στον αντιδραστήρα συνεχούς ροής:** 0.25 mL/min.

**Απόδοση:** 47%.

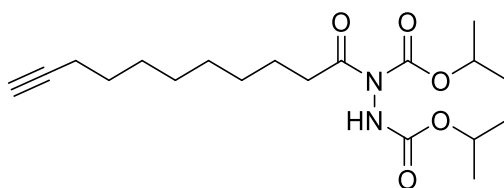
**Φυσική Κατάσταση:** Άχρωμο ελαιώδες υγρό.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 6.47 (s, 1H, NH), 5.10-5.09 (m, 1H, =CH), 5.07–5.01 (m, 1H, OCH), 4.95-4.94 (m, 1H, OCH), 3.04-2.84 (m, 1H, CHH), 2.72 (d, *J* = 80.5 Hz, 1H, CHH), 2.12 (s, 3H, CH<sub>2</sub> και CH), 1.68 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.60 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.43 (s, 14H, CH<sub>2</sub> και 4 x CH<sub>3</sub>), 0.97 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= δ 173.2, 155.1, 152.7, 131.4, 124.4, 72.0, 70.3, 44.1, 36.9, 29.5, 25.7, 25.4, 21.9, 21.7, 19.5, 17.6.

**MS (ESI) m/z** 357 [M+H]<sup>+</sup>.

Διϋσοπρόπυλο 1-(ουνδεκ-10-υνουλ)υδραζινη-1,2-δικαρβοξυλικός εστέρας (1h)<sup>28</sup>



**Μοριακός Τύπος:** C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

**Mr:** 368.47 g/mol.

**Ταχύτητα ροής στον αντιδραστήρα συνεχούς ροής:** 0.1 mL/min.

**Απόδοση:** 65%.

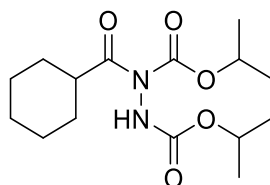
**Φυσική Κατάσταση:** Άχρωμο ελαιώδες υγρό.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 6.61 (s, 1H, NH), 5.08-5.00 (m, 1H, OCH), 5.01–4.95 (m, 1H, OCH), 2.91 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, COCH<sub>2</sub>), 2.19 (td, *J* = 7.1, 2.7 Hz, 2H, ≡CCH<sub>2</sub>), 1.95 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, ≡CH), 1.69-1.61 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.60-1.48 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.41-1.20 (m, 20H, 4 x CH<sub>2</sub> και 4 x CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 173.8, 155.1, 152.6, 84.7, 72.0, 70.3, 68.0, 36.9, 29.1, 29.0, 28.8, 28.6, 28.4, 24.5, 21.8, 21.6, 18.3.

**HRMS** η ακριβής μάζα που υπολογίστηκε για [M+Na]<sup>+</sup> (C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>5</sub><sup>+</sup>) απαιτεί *m/z* 391.2203, βρέθηκε *m/z* 391.2203.

Διϋσοπρόπυλο 1-(κυκλοεξανοκαρβονυλ)υδραζινη-1,2-δικαρβοξυλικός εστέρας (1i)<sup>28</sup>



**Μοριακός Τύπος:** C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

**Mr:** 314.38 g/mol.

**Ταχύτητα ροής στον αντιδραστήρα συνεχούς ροής:** 0.25 mL/min.

**Απόδοση:** 80%.

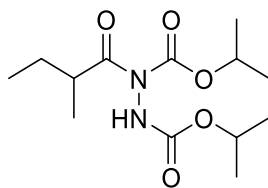
**Φυσική Κατάσταση:** Άχρωμο ελαιώδες υγρό.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 6.78–6.67 (m, 1H, NH), 5.09–5.00 (m, 1H, COCH), 5.00–4.91 (m, 1H, COCH), 3.41–3.32 (m, 1H, COCH), 1.93 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H, 2 x CHH), 1.83–1.75 (m, 2H, 2 x CHH), 1.72–1.64 (m, 1H, CHH), 1.52–1.39 (m, 2H, 2 x CHH), 1.35–1.20 (m, 15H, 3 x CHH and 4 x CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= δ: 177.1, 155.2, 152.7, 72.0, 70.2, 44.0, 29.4, 25.8, 25.6, 21.9, 21.7.

**MS (ESI) m/z** 315 [M+H]<sup>+</sup>.

**Διϊσοπρότυλο 1-(2-μεθυλοβουτανοϋλ)υδραζινη-1,2-δικαρβοξυλικός εστέρας (1j)**<sup>28</sup>



**Μοριακός Τύπος:** C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

**Mr:** 288.34 g/mol.

**Ταχύτητα ροής στον αντιδραστήρα συνεχούς ροής:** 0.2 mL/min.

**Απόδοση:** 60%.

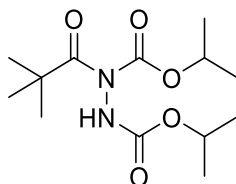
**Φυσική Κατάσταση:** Άχρωμο ελαιώδες υγρό.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 6.72 (s, 1H, NH), 5.09-5.01 (m, 1H, OCH), 5.01-4.93 (m, 1H, OCH), 3.55-3.45 (m, 1H, OCH), 1.85-1.76 (m, 1H, CHH), 1.52-1.41 (m, 1H, CHH), 1.35-1.31 (m, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>), 1.31–1.21 (m, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>), 1.19 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 177.7, 155.0, 152.5, 71.8, 70.0, 40.6, 26.8, 21.7, 21.5, 16.6, 11.4.

**MS (ESI) m/z 289 [M+H]<sup>+</sup>.**

**Διϊσοπρότυλο 1-πιβαλοϋλϋδραζινη-1,2-δικαρβοξυλικός εστέρας (1k)<sup>28</sup>**



**Μοριακός Τύπος:** C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

**Mr:** 288.34 g/mol.

**Ταχύτητα ροής στον αντιδραστήρα συνεχούς ροής:** 0.25 mL/min.

**Απόδοση:** 30%.

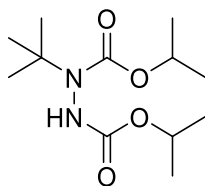
**Φυσική Κατάσταση:** Άχρωμο ελαιώδες υγρό.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 7.17-6.86 (br m, 1H, NH), 5.03-4.85 (m, 2H, 2 x OCH), 1.31-1.13 (m, 21H, 7 x CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 179.6, 155.6, 153.2, 72.0, 70.4, 41.9, 27.3, 21.8, 21.6.

**MS (ESI) m/z 289 [M+H]<sup>+</sup>.**

**Διϊσοπρότυλο 1-(tert-βουτυλο)υδραζινη-1,2-δικαρβοξυλικός εστέρας (1k')<sup>28</sup>**



**Μοριακός Τύπος:** C<sub>12</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>.

**Mr:** 260.33 g/mol.

**Ταχύτητα ροής στον αντιδραστήρα συνεχούς ροής:** 0.25 mL/min.

**Απόδοση:** 62%.

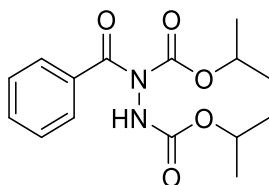
**Φυσική Κατάσταση:** Άχρωμο ελαιώδες υγρό.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 6.36-6.00 (br m, 1H, NH), 5.00-4.83 (m, 2H, 2 x OCH), 1.40-1.35 (m, 9H, 3 x CH<sub>3</sub>), 1.31-1.21 (m, 12H, 4 x CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 156.8, 155.2, 69.5, 69.3, 59.8, 28.4, 22.2, 22.1, 22.0, 21.9.

**HRMS** η ακριβής μάζα που υπολογίστηκε για [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>) απαιτεί *m/z* 261.1809, βρέθηκε *m/z* 261.1812.

### Διϊσοπρόπυλο 1-βενζοϋλδραζινη-1,2-δικαρβοξυλικός εστέρας (11)<sup>28</sup>



**Μοριακός Τύπος:** C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

**Mr:** 308.33 g/mol.

**Ταχύτητα ροής στον αντιδραστήρα συνεχούς ροής:** 0.15 mL/min.

**Απόδοση:** 75%.

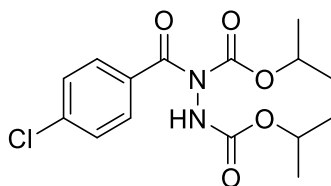
**Φυσική Κατάσταση:** Άχρωμο ελαιώδες υγρό.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 7.71 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, ArH), 7.58–7.26 (m, 3H, ArH), 6.99 (s, 1H, NH), 5.08–4.98 (m, 1H, OCH), 4.98–4.86 (m, 1H, OCH), 1.35–1.28 (m, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>), 1.09 (d, *J* = 4.9 Hz, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 171.3, 155.4, 152.9, 135.3, 131.8, 128.1, 128.1, 77.5, 77.2, 76.8, 72.4, 70.6, 21.9, 21.3.

**MS (ESI) m/z:** 309 [M+H]<sup>+</sup>.

**Διύσοπρότυπο 1-(4-χλωροβενζοΐλ)υδραζινη-1,2-δικαρβοξυλικός εστέρας (1m)**<sup>28</sup>



**Μοριακός Τύπος:** C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

**Mr:** 342.78g/mol.

**Ταχύτητα ροής στον αντιδραστήρα συνεχούς ροής:** 0.2 mL/min.

**Απόδοση:** 72%.

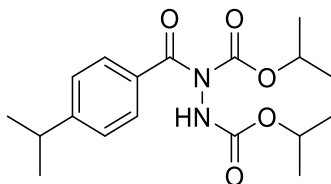
**Φυσική Κατάσταση:** Άχρωμο ελαιώδες υγρό.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 7.76-7.52 (m, 2H, ArH), 7.45–7.39 (m, 2H, ArH) 6.94 (s, 1H, NH), 5.07-4.98 (m, 1H, OCH), 4.93 (hept, *J* = 5.8 Hz, 1H, OCH), 1.31 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>), 1.15 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 170.2, 155.3, 152.7, 138.1, 133.5, 129.6, 128.4, 72.6, 70.6, 21.8, 21.3.

**MS (ESI) m/z:** 365 [M+Na]<sup>+</sup>.

Διϊσοπρότυλο 1-(4-ισοπροπυλοβενζοΐλ)υδραζινη-1,2- δикаρβοξυλικός εστέρας (1n)<sup>28</sup>



**Μοριακός Τύπος:** C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

**Mr:** 350.42 g/mol.

**Ταχύτητα ροής στον αντιδραστήρα συνεχούς ροής:** 0.1 mL/min.

**Απόδοση:** 79%.

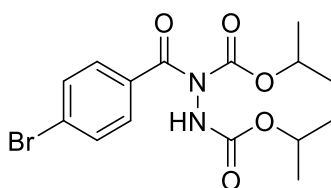
**Φυσική Κατάσταση:** Άχρωμο ελαιώδες υγρό.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 7.72–7.59 (m, 2H, ArH), 7.32-7.22 (m, 2H, ArH), 6.89 (s, 1H, NH) 5.06-5.00 (m, 1H, OCH), 4.94-4.88 (m, 1H, OCH), 3.01-2.94 (m, 1H, PhCH), 2.95 (1H, sept, J = 7.0 Hz, CH), 1.31 (d, J = 6.2 Hz, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>), 1.09 (d, J = 6.3 Hz, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 171.2, 155.3, 153.5, 153.1, 132.6, 128.6, 126.2, 72.3, 70.6, 34.2, 23.7, 21.9, 21.3.

**MS (ESI) m/z:** 351 [M+H]<sup>+</sup>.

Διϊσοπρότυλο 1-(4-βρωμοβενζοΐλ)υδραζινη-1,2-δικαρβοξυλικός εστέρας (1o)<sup>28</sup>



**Μοριακός Τύπος:** C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

**Mr:** 387.23g/mol.

**Ταχύτητα ροής στον αντιδραστήρα συνεχούς ροής:** 0.2 mL/min.

**Απόδοση:** 81%.

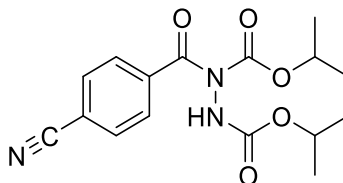
**Φυσική Κατάσταση:** Άχρωμο ελαιώδες υγρό.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 7.67–7.39 (m, 4H, ArH), 6.89 (s, 1H, NH), 5.07–4.98 (m, 1H, OCH), 4.97-4.89 (m, 2H, 2 x OCH), 1.30 (d, *J* = 19.6 Hz, 12H, 4 x CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 170.3, 155.2, 152.6, 133.9, 131.3, 129.6, 126.5, 72.5, 70.5, 21.8, 21.2.

**MS (ESI) m/z:** 387 [M+H]<sup>+</sup>

**Διύσποπυλο 1-(4-κυανοβενζοΐλ)υδραζινη-1,2-δικαρβοξυλικός εστέρας (1p)**<sup>28</sup>



**Μοριακός Τύπος:** C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>.

**Mr:** 334.34 g/mol.

**Ταχύτητα ροής στον αντιδραστήρα συνεχούς ροής:** 0.2 mL/min.

**Απόδοση:** 79%.

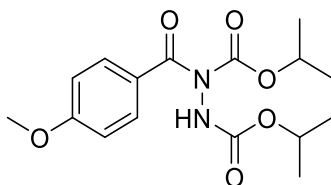
**Φυσική Κατάσταση:** Άχρωμο ελαιώδες υγρό.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 7.81-7.55 (m, 4H, ArH), 6.91 (s, 1H, NH), 5.08–4.99 (m, 1H, OCH), 4.99-4.90 (m, 1H, OCH), 1.34–1.14 (m, 12H, 4 x CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 169.5, 155.1, 152.3, 139.4, 131.9, 128.2, 117.9, 114.9, 73.0, 70.9, 21.8, 21.3.

**MS (ESI) m/z:** 334 [M+H]<sup>+</sup>.

**Διϋσοπρότυλο 1-(4-μεθοξυβενζοϋλ)υδραζινη-1,2-δικαρβοξυλικός εστέρας (1q)<sup>28</sup>**



**Μοριακός Τύπος:** C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>.

**Mr:** 338.36 g/mol.

**Ταχύτητα ροής στον αντιδραστήρα συνεχούς ροής:** 0.2 mL/min.

**Απόδοση:** 76%.

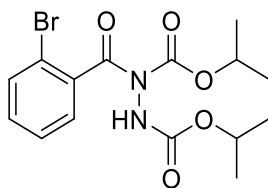
**Φυσική Κατάσταση:** Άχρωμο ελαιώδες υγρό.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 7.74 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, ArH), 6.93 (d, *J* = 8.5 Hz, 3H, ArH και NH), 5.05-4.98 (m, 1H, OCH), 4.97-4.90 (m, 1H, OCH), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) 1.34–1.27 (m, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>), 1.15 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 170.6, 162.9, 155.4, 153.2, 131.0, 126.9, 113.4, 72.2, 70.4, 55.4, 21.9, 21.4.

**MS (ESI) m/z:** 337 [M-H]<sup>-</sup>.

**Διϋσοπρότυλο 1-(2-βρωμοβενζοϋλ)υδραζινη-1,2-δικαρβοξυλικός εστέρας (1r)<sup>28</sup>**



**Μοριακός Τύπος:** C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

**Mr:** 387.23g/mol.

**Ταχύτητα ροής στον αντιδραστήρα συνεχούς ροής:** 0.25 mL/min.

**Απόδοση:** 76%.

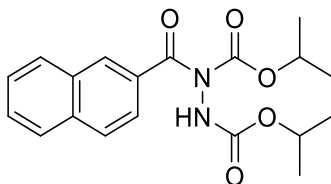
**Φυσική Κατάσταση:** Άχρωμο ελαιώδες υγρό.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 7.59 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, ArH), 7.38 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, ArH), 7.32 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, ArH), 7.29 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, ArH), 6.95–6.81 (m, 1H, NH), 5.07-4.98 (m, 1H, OCH), 4.98-4.88 (m, 1H, OCH), 1.32 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>), 1.09 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 168.1, 154.9, 151.5, 138.3, 132.4, 130.8, 127.8, 127.1, 118.6, 72.6, 70.6, 21.8, 21.1.

**HRMS** η ακριβής μάζα που υπολογίστηκε για [M+Na]<sup>+</sup> (C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>2</sub>NaO<sub>5</sub><sup>+</sup>) απαιτεί *m/z* 409.0370/411.0350, βρέθηκε *m/z* 409.0370/411.0350.

### Διύσπρωπυλο 1-(2-ναφθοϋλ)υδραζινη-1,2-δικαρβοξυλικός εστέρας (1s)<sup>28</sup>



**Μοριακός Τύπος:** C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

**Mr:** 358.39 g/mol.

**Ταχύτητα ροής στον αντιδραστήρα συνεχούς ροής:** 0.2 mL/min.

**Απόδοση:** 75%.

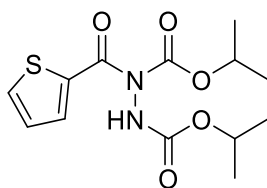
**Φυσική Κατάσταση:** Άχρωμο ελαιώδες υγρό.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 8.27 (s, 1H, ArH), 7.94-7.82 (m, 3H, ArH), 7.76 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, ArH), 7.62–7.50 (m, 2H, ArH), 7.03 (s, 1H, NH), 5.09-5.03 (m, 1H, OCH), 4.98–4.85 (m, 1H, OCH), 1.33 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>), 1.03 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 171.3, 155.4, 153.0, 134.8, 132.2, 129.1, 129.0, 127.9, 127.8, 127.7, 126.7, 124.4, 72.4, 70.6, 21.9, 21.2.

**MS (ESI) m/z:** 359 [M+H]<sup>+</sup>.

**Διύστροπυλο 1-(θειοφαίν-2-καρβονυλ)υδραζίνη-1,2-δικαρβοξυλικός εστέρας (1t)**<sup>28</sup>



**Μοριακός Τύπος:** C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S.

**Mr:** 314.36 g/mol.

**Ταχύτητα ροής στον αντιδραστήρα συνεχούς ροής:** 0.1 mL/min.

**Απόδοση:** 73%.

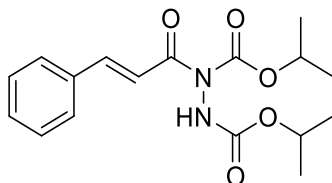
**Φυσική Κατάσταση:** Άχρωμο ελαιώδες υγρό.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 7.90 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, =CH), 7.62-7.61 (m, 1H, =CH), 7.08-7.05 (m, 1H, =CH), 7.05-6.35 (br m, 1H, NH), 5.22-4.87 (m, 2H, 2 x OCH), 1.39-1.17 (m, 12H, 4 x CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 162.5, 155.4, 152.7, 135.6, 134.8, 133.6, 127.2, 72.7, 70.9, 21.9, 21.6.

**MS (ESI) m/z:** 315 [M+H]<sup>+</sup>.

**Διϊσοπρόπυλο 1-κινναμοϋλδραζινη-1,2-δικαρβοξυλικός εστέρας (1u)**<sup>28</sup>



**Μοριακός Τύπος:** C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

**Mr:** 334.37 g/mol.

**Ταχύτητα ροής στον αντιδραστήρα συνεχούς ροής:** 0.1 mL/min.

**Απόδοση:** 44%.

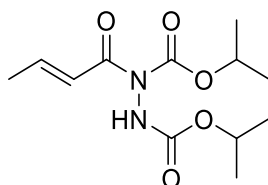
**Φυσική Κατάσταση:** Άχρωμο ελαιώδες υγρό.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 7.83 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, ArH), 7.64-7.55 (m, 3.7 Hz, 2H, ArH) 7.43–7.32 (m, 4H, ArH και =CH), 5.14-5.07 (m, 1H, OCH), 5.07–4.98 (m, 1H, OCH), 1.37 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>), 1.32 (t, *J* = 5.1 Hz, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 166.6, 155.2, 152.9, 145.9, 134.8, 130.5, 128.9, 128.4, 118.9, 72.4, 70.5, 21.9, 21.8.

**MS (ESI) m/z** 357 [M+Na]<sup>+</sup>.

**(E)-Διϊσοπρόπυλο 1-(βουτ-2-ενοϋλ)υδραζινη-1,2-δικαρβοξυλικός εστέρας (1v)**<sup>28</sup>



**Μοριακός Τύπος:** C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

**Mr:** 272.30 g/mol.

**Ταχύτητα ροής στον αντιδραστήρα συνεχούς ροής:** 0.1 mL/min.

**Απόδοση:** 72%.

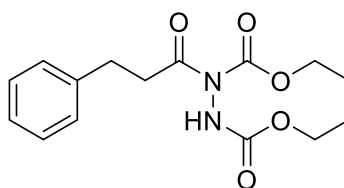
**Φυσική Κατάσταση:** Άχρωμο ελαιώδες υγρό.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 7.17–7.07 (m, 1H, =CH), 6.97-6.88 (m, 1H, =CH), 6.67 (s, 1H, NH), 5.11-5.03 (m, 1H, OCH), 5.03-4.93 (m, 1H, OCH), 1.98-1.93 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.36-1.32 (m, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>), 1.32–1.26 (m, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 166.2, 155.1, 152.8, 146.2, 123.4, 72.2, 70.4, 21.9, 21.7, 18.5.

**MS (ESI) m/z** 273 [M+H]<sup>+</sup>.

**Διαιθυλο-1-(3-φαινυλο-πρόπυλο)υδραζινη-1,2-δικαρβοξυλικός εστέρας (1x)**<sup>28</sup>



**Μοριακός Τύπος:** C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

**Mr:** 308.33 g/mol.

**Ταχύτητα ροής στον αντιδραστήρα συνεχούς ροής:** 0.25 mL/min.

**Απόδοση:** 69%.

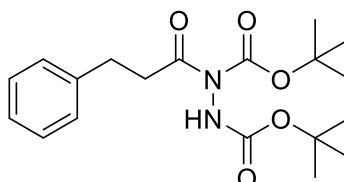
**Φυσική Κατάσταση:** Άχρωμο ελαιώδες υγρό.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 7.33-7.11 (m, 5H, ArH), 6.82-6.27 (br m, 1H, NH), 4.29 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.22 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.24 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H, COCH<sub>2</sub>), 2.99 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.34-1.30 (m, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 172.9, 155.5, 153.1, 140.5, 128.4, 128.4, 126.2, 63.9, 62.6, 38.7, 30.5, 14.3, 14.1.

**HRMS** η ακριβής μάζα που υπολογίστηκε για  $[M+Na]^+$  ( $C_{15}H_{20}N_2O_5^+$ ) απαιτεί  $m/z$  331.1264, βρέθηκε  $m/z$  331.1267.

**Δι-tert-βουτυλο-1-(3-φαινυλο-πρόπυλο)υδραζινη-1,2-δικαρβοξυλικός εστέρας (1y)**<sup>28</sup>



**Μοριακός Τύπος:**  $C_{19}H_{28}N_2O_5$ .

**Mr:** 364.44 g/mol.

**Ταχύτητα ροής στον αντιδραστήρα συνεχούς ροής:** 0.25 mL/min.

**Απόδοση:** 52%.

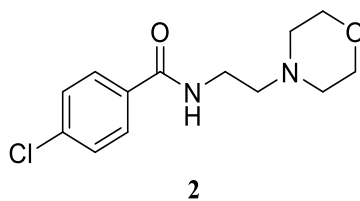
**Φυσική Κατάσταση:** Άχρωμο ελαιώδες υγρό.

**$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$ = 7.30-7.20 (m, 5H, ArH), 6.58-6.04 (br m, 1H, NH), 3.19 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 2H,  $COCH_2$ ), 2.98 (t,  $J$  = 7.9 Hz,  $CH_2$ ), 1.57-1.42 (m, 18H, 6 x  $CH_3$ ).

**$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$ = 173.2, 154.4, 151.6, 140.8, 128.5, 128.4, 126.1, 84.3, 82.0, 38.9, 30.7, 28.2, 28.1, 27.9, 27.9, 27.4.

**HRMS** η ακριβής μάζα που υπολογίστηκε για  $[M+Na]^+$  ( $C_{19}H_{28}N_2O_5^+$ ) απαιτεί  $m/z$  387.1890, βρέθηκε  $m/z$  387.1893.

**Moclobemide ή 4-Χλωρο-N-(2-μορφολινο-4-υλαιθυλο)βενζαμίδιο (2)**<sup>28</sup>



**Μοριακός Τύπος:** C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

**Mr:** 268.74 g/mol.

**Απόδοση:** 61%.

**Φυσική κατάσταση:** Λευκό στερεό.

**Σημείο τήξης:** 138 °C.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 7.73 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, ArH), 7.41 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, ArH), 6.96 (s, 1H, NH), 3.76 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H, 2 x OCH<sub>2</sub>), 3.59 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>NH), 2.66 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.57 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H, 2 x NCH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ= 166.3, 137.5, 132.9, 128.7, 128.3, 66.8, 56.8, 53.2, 36.0.

**MS (ESI) m/z** 267 [M-H]<sup>-</sup>.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. P. Klán & J. Wirz, *Photochemistry of Organic Compounds: From Concepts to Practice*, John Wiley & Sons, **2009**.
2. M. Persico & G. Granucci, *Photochemistry*, Springer International Publishing, **2018**.
3. V. Balzani, P. Ceroni & A. Juris, *Photochemistry and Photophysics*, John Wiley & Sons, **2024**.
4. B. Wardle, *Principles and Applications of Photochemistry*, John Wiley & Sons, **2010**.
5. A. S. Abd-El-Aziz, C. E. Carraher, P. D. Harvey, C. U. Pittman & M. Zeldin, *Macromolecules Containing Metal and-Like Elements, Volume 10*, John Wiley & Sons, **2010**.
6. J. Yu, L. Zhang, & P. Kuang, *Graphene Oxide-Metal Oxide and other Graphene Oxide-Based Composites in Photocatalysis and Electrocatalysis*, Elsevier, **2022**.
7. X. Yang & D. Wang, *Photocatalysis: From Fundamental Principles to Materials and Applications*, ACS Applied Energy Materials, **2018**, Volume 12, Issue 12, Pages 6657–6693.
8. M. B. Plutschack, B. Pieber, K. Gilmore, P. H. Seeberger *The Hitchhiker's Guide to Flow Chemistry*, **2017**, Volume 117, Issue 18, Pages 11796-11893.
9. R. L. Hartman, J. P. McMullen & K.F. Jensen, Deciding Whether to Go With the Flow: Evaluating the Merits of Flow Reactors for Synthesis, *Angewandte Chemie International Edition*, **2011**, Volume 50, Issue 33, Pages 7502-7519.
10. S. C. Ameta & R. Ameta, *Advanced Oxidation Processes for Wastewater Treatment: Emerging Green Chemical Technology*, Academic Press, **2018**.
11. H. X. Zhang, R. L. Guo, X. L. Zhang, M. Y. Wang, B. Y. Zhao, Y. R. Gao, Q. Jia & Y. Q. Wang, Synthesis of Acyl Hydrazides via a Radical Chemistry of Azocarboxylic *tert*-Butyl Esters, *The Journal of Organic Chemistry*, **2022**, Volume 87, Issue 10, Pages 6573–6587.
12. M. Lux & M. Klussmann, Additions of Aldehyde-Derived Radicals and Nucleophilic *N*-Alkylindoles to Styrenes by Photoredox Catalysis, *Organic Letters*, **2020**, Volume 22, Issue 9, Pages 3697-3701.
13. D. Lee & R. D. Otte, Transition-Metal-catalyzed Aldehydic C–H Activation by Azodicarboxylates, *The Journal of Organic Chemistry*, **2004**, Volume 69, Issue 10, Pages 3569–3571.

14. Y. Qin, Q. Peng, J. Song & D. Zhou, Highly Efficient Copper-catalyzed Hydroacylation Reaction of Aldehydes with Azodicarboxylates, *Tetrahedron Letters*, **2011**, Volume 52, Issue 44, Pages 5880–5883.
15. S. M. Inamdar, V. K. More & S. K. Mandal, CuO Nanoparticles Supported on Silica: A Simple, Efficient, and Recyclable Catalyst for Hydroacylation Reactions of Aldehydes with Azodicarboxylate, *Chemistry Letters*, **2012**, Volume 41, Issue 11, Pages 1484–1486.
16. K. Azizi & A. Heydari, Efficient Method to Synthesize Benzhydrazides by In Situ Oxidation/Coupling of Benzylic Alcohols with Azodicarboxylates, *Synlett*, **2017**, Volume 29, Issue 02, Pages 189–192.
17. Y. Qin, D. Zhou & M. Li, Zinc Acetate as a Catalyst for the Hydroacylation Reaction of Azodicarboxylates with Aldehydes, *Letters in Organic Chemistry*, **2012**, Volume 9, Issue 4, Pages 267–272.
18. I. Ryu, A. Tani, T. Fukuyama, D. Ravelli, S. Montanaro & M. Fagnoni, Efficient C–H/C–N and C–H/C–CO–N Conversion via Decatungstate-Photoinduced Alkylation of Diisopropyl Azodicarboxylate, *Organic Letters*, **2013**, Volume 15, Issue 10, Pages 2554–2557.
19. H. B. Zhang, Y. Wang, Y. Gu & P. F. Xu, Lewis- and Brønsted-Acid Cooperative Catalytic Radical Coupling of Aldehydes and Azodicarboxylate, *RSC Advances*, **2014**, Volume 4, Issue 53, Page 27796-27799.
20. J. M. Pérez, M. Juana, & D. J. Ramón, Cobalt-Impregnated Magnetite as General Heterogeneous Catalyst for the Hydroacylation Reaction of Azodicarboxylates, *Advanced Synthesis & Catalysis*, **2014**, Volume 356, Issue 14-15, Pages 3039–3047.
21. B. Ni, Q. Zhang, S. Garre & A. D. Headley, Ionic Liquid (IL) as an Effective Medium for the Highly Efficient Hydroacylation Reaction of Aldehydes with Azodicarboxylates, *Advanced Synthesis & Catalysis*, **2009**, 351, Pages 875-880.
22. A. Mariappan, K. Rajaguru, S. Muthusubramanian & N. Bhuvanesh, A New Facile Pyridine-catalyzed Hydroacylation of Aldehydes with Azodicarboxylates Under Microwave Irradiation, *Tetrahedron Letters*, **2015**, Volume 56, Issue 2, Pages 338-341.
23. G. N. Papadopoulos, D. Limnios & C. G. Kokotos, Photoorganocatalytic Hydroacylation of Dialkyl Azodicarboxylates by Utilising Activated Ketones as Photocatalysts, *Chemistry-A European Journal*, **2014**, Volume 20, Issue 43, Pages 13811-13814.
24. G. S. Koutouligenis, M. G. Kokotou, E. Voutyritsa, D. Limnios & C. G. Kokotos, Visible-Light-mediated Catalytic Hydroacylation of Dialkyl Azodicarboxylates by Graphite Flakes, *Organic Letters*, **2017**, Volume 19, Issue 7, Pages 1760-1763.

25. Q. Zhang, E. Parker, A. D. Headley & B. Ni, A Practical and Highly Efficient Hydroacylation Reaction of Azodicarboxylates with Aldehydes in Water, *Synlett*, **2010**, Volume 2010, Issue 16, Pages 2453-2456.
26. V. Chudasama, A. R. Akhbar, K. A. Bahou, R. J. Fitzmaurice & S. Caddick, Metal free Hydroacylation of C=C and N=N Bonds via Aerobic C-H Activation of Aldehydes, and Reaction of the Product thereof, *Organic & Biomolecular Chemistry*, **2013**, Volume 11, Issue 42, Pages 7301-7317.
27. V. Chudasama, J. M. Ahern, D. V. Dhokia, R. J. Fitzmaurice & S. Caddick, Functionalisation of Aldehydes via Aerobic Hydroacylation Azodicarboxylates 'On' Water, *Chemical Communications*, **2011**, Volume 47, Issue 11, Pages 3269-3271.
28. N. A. Stini, E. T. Poursaitidis, N. F. Nikitas, M. Kartsinis, N. Spiliopoulou, P. Ananida-Dasenaki & C. G. Kokotos, Light-accelerated "On-Water" Hydroacylation of Dialkyl Azodicarboxylates, *Organic & Biomolecular Chemistry*, **2023**, Volume 21, Issue 6, Pages 1284-1293.
29. Y. Jiao, L. Zhang, X. Gao, W. Si & C. Duan, A Cofactor-substrate-based Supramolecular Fluorescent Probe for the Ultrafast Detection of Nitroreductase Under Hypoxic Conditions. *Angewandte Chemie International Edition*, **2020**, Volume 59, Issue 15, Pages 6021-6026.
30. R. Mengji, C. Acharya, V. Vangala & A. Jana, A Lysosome-specific Near-infrared Fluorescent Probe for in Vitro Cancer Cell Detection and Non-invasive in Vivo Imaging, *Chemical Communications*, **2019**, Volume 55, Issue 94, Pages 14182-14185.