

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ**

**ΓΕΩΠΟΝΙΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ**

**ΔΙΔΡΥΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
"ΟΡΓΑΝΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΤΗ ΧΗΜΙΚΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ"**

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ

**ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΠΡΑΣΙΝΩΝ ΦΩΤΟΧΗΜΙΚΩΝ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΩΝ
ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΥΔΡΟΞΑΜΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ, ΕΣΤΕΡΩΝ ΚΑΙ
ΒΕΝΖΙΜΙΔΑΖΟΛΙΩΝ**

**ΑΠΟΣΤΟΛΟΠΟΥΛΟΥ ΜΑΡΙΑ
ΧΗΜΙΚΟΣ**

ΑΘΗΝΑ

ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2020

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ

Ανάπτυξη Πράσινων Φωτοχημικών Μεθοδολογιών για τη Σύνθεση Υδροξαμικών
Οξέων, Εστέρων και Βενζιμιδαζολίων

ΑΠΟΣΤΟΛΟΠΟΥΛΟΥ ΜΑΡΙΑ

A.M.: 181502

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ:

Κόκοτος Χριστόφορος, Αναπληρωτής Καθηγητής ΕΚΠΑ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Κόκοτος Χριστόφορος, Αναπληρωτής Καθηγητής ΕΚΠΑ

Βουγιουκαλάκης Γεώργιος, Αναπληρωτής Καθηγητής ΕΚΠΑ

Μαγκριώτη Βικτώρια, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια ΕΚΠΑ

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΞΕΤΑΣΗΣ /10/2020

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η Φωτοοργανοκατάλυση αποτελεί έναν καινούριο και ταχέως αναπτυσσόμενο τομέα κατάλυσης. Τα τελευταία χρόνια, όλο και περισσότερες προσπάθειες γίνονται στον επιστημονικό κλάδο για χρήση ήπιων, οικονομικότερων και οικολογικότερων αντιδραστηρίων και συνθηκών, με σκοπό την ανάδειξη της Πράσινης Χημείας. Το Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του Πανεπιστημίου Αθηνών έχει αναπτύξει αρκετές φωτοχημικές μεθόδους για τη σύνθεση μεγάλης ποικιλίας οργανικών ενώσεων, αξιοποιώντας την ενέργεια του φωτός ως πηγή ακτινοβολίας και οργανικά μόρια ως καταλύτες.

Στην παρούσα διατριβή, στο πρώτο κεφάλαιο γίνεται μια εισαγωγή στη Φωτοχημεία, ενώ αναφέρονται και επιλεγμένα παραδείγματα οργανικών φωτοκαταλυτών και εφαρμογών τους στη βιβλιογραφία. Στο δεύτερο κεφάλαιο, γίνεται μια ανασκόπηση σε ορισμένα εισαγωγικά στοιχεία για την ενεργοποίηση αλδεϋδών, τη σημασία των υδροξαμικών οξέων και των εστέρων ως ενώσεις, ενώ αναφέρονται και επιλεγμένοι τρόποι σύνθεσής τους, τόσο κλασσικοί, όσο και πιο καινούριοι. Στο τρίτο κεφάλαιο, γίνεται μια εισαγωγή στα βενζιμιδαζόλια και τη σημασία τους ως ενώσεις, ενώ αναφέρονται και επιλεγμένοι τρόποι σύνθεσής τους, τόσο κλασσικοί όσο και πιο καινούριοι.

Σκοπός της παρούσας διατριβής, όπως αναλύεται στο τέταρτο κεφάλαιο, ήταν:

- η μελέτη της αντίδρασης φωτοχημικής ενεργοποίησης αλδεϋδών, καθώς και η εφαρμογή της στη σύνθεση υδροξαμικών οξέων, εστέρων και του φαρμάκου Moclobemide, η οποία παρουσιάζεται στο πέμπτο κεφάλαιο.
- η μελέτη της φωτοχημικής σύνθεσης βενζιμιδαζολίων, καθώς και η εφαρμογή της σε ένα ευρύ φάσμα υποστρωμάτων, η οποία παρουσιάζεται στο έκτο κεφάλαιο.

Τέλος, στο έβδομο κεφάλαιο, παρατίθενται οι πειραματικές πορείες και τα φασματοσκοπικά δεδομένα των προϊόντων που συντέθηκαν.

ΘΕΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ: Φωτοοργανοκατάλυση

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Φωτοοργανοκατάλυση, Φωτοχημεία, Πράσινη Χημεία, αλδεϋδες, υδροξαμικά οξέα, εστέρες, διαμίνες, βενζιμιδαζόλια

ABSTRACT

Photoorganocatalysis constitutes a new, fast moving and rapidly developing field of catalysis. In recent years, the scientific community has turned its focus on the development of milder, less expensive and more eco-friendly reagents and reaction conditions, in order to emphasize the turn towards Green Chemistry. The Laboratory of Organic Chemistry of the University of Athens has already developed many photochemical protocols for the synthesis of a wide variety of organic compounds, by utilizing light as the source of irradiation and organic molecules as catalysts.

In the current thesis, the first chapter consists of an introduction to Photochemistry, as well as to some key contributions to the field. In the second chapter, the activation of aldehydes and the importance of hydroxamic acids and esters as compounds are being reviewed, and selective methods for their synthesis, both traditional and newer ones, are mentioned. In the third chapter, the importance of benzimidazoles as compounds is being reviewed, and selective methods for their synthesis, both traditional and newer ones, are mentioned.

In this thesis, as discussed in chapter four, we intended to:

- study the photochemical reaction for the activation of aldehydes and its application in the synthesis of hydroxamic acids, esters and the drug Moclobemide, as presented in the fifth chapter.
- study the photochemical synthesis of benzimidazoles and its application in a variety of different substrates, as presented in the sixth chapter

Finally, in the seventh chapter the experimental procedures and the spectroscopic data of the synthesized compounds are described.

SUBJECT AREA: Photoorganocatalysis

KEYWORDS: Photoorganocatalysis, Photochemistry, Green Chemistry, aldehydes, hydroxamic acids, esters, diamines, benzimidazoles

Στην οικογένειά μου.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Χριστόφορο Κόκοτο για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε, για την ανάθεση του θέματος, την καθοδήγηση και τις καθοριστικές υποδείξεις του, τόσο κατά την διάρκεια του πειραματικού μέρους, όσο και κατά τη συγγραφή της διατριβής.

Ευχαριστώ τα μέλη της τριμελούς επιτροπής, τον αναπληρωτή καθηγητή κ. Γεώργιο Βουγιουκαλάκη και την αναπληρώτρια καθηγήτρια κ. Βικτώρια Μαγκριώτη, για τις υποδείξεις και παρατηρήσεις τους, που συνέβαλαν στην ολοκλήρωση της παρούσας εργασίας.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω επίσης τον υποψήφιο διδάκτορα Νικήτα Νικόλαο και τη μεταπτυχιακή φοιτήτρια Σκόλια Ελπίδα για τη συνεργασία, τη μεταδιδάκτορα ερευνήτρια Κόκοτου Μαρούλα, για τη λήψη των φασμάτων HRMS, καθώς και τη μεταδιδάκτορα ερευνήτρια Τριανταφυλλίδη Ιερασία, τη διδάκτορα Έρρικα Βουτουρίτσα, τους υποψήφιους διδάκτορες Σπηλιοπούλου Νικολέτα και Κωνσταντίνου Κωνσταντίνο, τους μεταπτυχιακούς Τζάρα Δημήτρη-Ιωάννη, Σιδέρη Ιωάννα, Σχίζα Ανδριάννα, Αχμετλί Αρντιόλ και τις μεταπτυχιακές φοιτήτριες Τσουκάκη Άννα και Γαλαθρή Ειρήνη. Ένα ιδιαίτερο ευχαριστώ στη μεταπτυχιακή φοιτήτρια Τρίγκα Φωτεινή για τη βοήθεια και τη στήριξή της καθ' όλη τη διάρκεια της παρούσας εργασίας. Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλα τα μέλη του Εργαστηρίου Οργανικής Χημείας για τη συνεργασία τους.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου, που με βοηθά και με στηρίζει όλα αυτά τα χρόνια.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	1
1. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΦΩΤΟΡΓΑΝΟΚΑΤΑΛΥΣΗ.....	3
1.1 Οργανοκατάλυση.....	3
1.2 Εισαγωγή στη Φωτοκατάλυση.....	3
1.3 Μηχανισμοί δράσης στη Φωτοχημεία	6
1.4 Τρόποι ενεργοποίησης στη Φωτοχημεία	7
1.5 Φωτοκατάλυση με μεταλλικά σύμπλοκα.....	9
1.6 Φωτοοργανοκατάλυση	11
1.6.1 Φωτοοργανοκαταλύτες: Άλατα ακριδινίου.....	12
1.6.2 Φωτοοργανοκαταλύτες: Παράγωγα βενζοφαινόνης.....	13
1.6.3 Φωτοοργανοκαταλύτες: Θειοξανθενόνη.....	14
1.6.4 Φωτοοργανοκαταλύτες: Φαινυλογλυοξυλικό οξύ	17
1.6.5 Φωτοοργανοκαταλύτες: 2,2-διμεθοξυ-2-φαινυλοακετοφαινόνη.....	19
2. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΑΛΔΕΪΔΩΝ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΥΔΡΟΞΑΜΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ ΚΑΙ ΕΣΤΕΡΩΝ.....	23
2.1 Εισαγωγή.....	23
2.2 Τρόποι σύνθεσης υδροξαμικών οξέων	24
2.3 Τρόποι σύνθεσης εστέρων	29
3. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΣΥΝΘΕΣΗ ΒΕΝΖΙΜΙΔΑΖΟΛΙΩΝ ΑΠΟ ΔΙΑΜΙΝΕΣ ΚΑΙ ΑΛΔΕΪΔΕΣ ΜΕΣΩ ΚΥΚΛΟΠΟΙΗΣΗΣ.....	37
3.1 Εισαγωγή.....	37
3.2 Τρόποι σύνθεσης βενζιμιδαζολίων	38
4. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ	47
5. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΜΕΛΕΤΗ ΦΩΤΟΧΗΜΙΚΗΣ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗΣ ΑΛΔΕΪΔΩΝ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΥΔΡΟΞΑΜΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ ΚΑΙ ΕΣΤΕΡΩΝ.....	49
5.1 Εισαγωγή.....	49

5.2	Βελτιστοποίηση των συνθηκών της φωτοχημικής αντίδρασης	49
5.3	Βελτιστοποίηση των συνθηκών της αντίδρασης για τη σύνθεση υδροξαμικών οξέων	50
5.4	Σύνθεση υδροξαμικών οξέων με χρήση της αντίδρασης φωτοχημικής ενεργοποίησης αλδεϋδών	54
5.5	Βελτιστοποίηση των συνθηκών της αντίδρασης για τη σύνθεση εστέρων	55
5.6	Σύνθεση εστέρων με χρήση της αντίδρασης φωτοχημικής ενεργοποίησης αλδεϋδών	58
5.7	Σύνθεση του φαρμάκου Moclobemide με χρήση της αντίδρασης φωτοχημικής ενεργοποίησης αλδεϋδών	61
5.8	Μηχανιστικές μελέτες για τη φωτοχημική ενεργοποίηση αλδεϋδών	63
5.9	Επιλεγμένα φασματοσκοπικά δεδομένα	77
5.10	Συμπεράσματα	84
6.	ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΜΕΛΕΤΗ ΦΩΤΟΧΗΜΙΚΗΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ BENZΙΜΙΔΑΖΟΛΙΩΝ ΑΠΟ ΔΙΑΜΙΝΕΣ ΚΑΙ ΒΕΝΖΑΛΔΕΨΔΗ	87
6.1	Εισαγωγή	87
6.2	Βελτιστοποίηση των συνθηκών της φωτοχημικής αντίδρασης	87
6.3	Φωτοχημική σύνθεση βενζιμιδαζολίων από διαμίνη και αλδεΐδες	93
6.4	Μηχανιστικές μελέτες για τη φωτοχημική ενεργοποίηση αλδεϋδών	96
6.5	Επιλεγμένα φασματοσκοπικά δεδομένα	112
6.6	Συμπεράσματα	114
7.	ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΠΟΡΕΙΕΣ ΚΑΙ ΔΕΔΟΜΕΝΑ	117
7.1	Γενικό πειραματικό μέρος	117
7.2	Πειραματικές πορείες και χαρακτηρισμοί ενώσεων	119
8.	ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ – ΑΡΚΤΙΚΟΛΕΞΑ – ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ	139
9.	ΑΝΑΦΟΡΕΣ	141

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 1.1: Τρόπος δράσης του φωτοκαταλύτη.....	5
Σχήμα 1.2: Πιθανοί μηχανισμοί δράσης στην φωτοχημεία.....	7
Σχήμα 1.3: Ενεργοποίηση μέσω μεταφοράς ατόμου	8
Σχήμα 1.4: Ενεργοποίηση μέσω μεταφοράς ηλεκτρονίου	8
Σχήμα 1.5: Ενεργοποίηση μέσω μεταφοράς ενέργειας.....	9
Σχήμα 1.6: Ru(bpy) ₃ ²⁺ : το πιο διαδεδομένο σύμπλοκο στη φωτοκατάλυση.....	9
Σχήμα 1.7: Μοριακά τροχιακά: Μηχανισμός ενεργοποίησης του Ru(bpy) ₃ ²⁺	11
Σχήμα 1.8: Κατιόν ακριδινίου	12
Σχήμα 1.9: Φωτοοργανοκαταλυτική σύνθεση τετραϋδροφουρανίων.	12
Σχήμα 1.10: Φωτοοργανοκαταλυτική anti-Markovnikov ενδομοριακή υδροαμίνωση αλκενίων	13
Σχήμα 1.11: Μηχανισμός δράσης της βενζοφαινόνης	14
Σχήμα 1.12: Μηχανισμός δράσης της θειοξανθενόνης	14
Σχήμα 1.13: Εναντιοεκλεκτική ενδομοριακή [2+2] φωτοχημική κυκλοπροσθήκη	15
Σχήμα 1.14: Ατροποεκλεκτική [2+2] φωτοκυκλοπροσθήκη	15
Σχήμα 1.15: Φωτοχημική ενεργοποίηση αλδεϋδών για τη σύνθεση ακεταλών.....	16
Σχήμα 1.16: Φωτοχημική οξειδωση αλκοολών.	17
Σχήμα 1.17: Μηχανισμός δράσης του φαινυλογλυοξυλικού οξέος.....	18
Σχήμα 1.18: Φωτοοργανοκαταλυτική σύνθεση λακτονών.....	18
Σχήμα 1.19: Φωτοοργανοκαταλυτική υδροακυλίωση ολεφινών σε νερό.	19
Σχήμα 1.20: Μηχανισμός δράσης της 2,2-διμεθοξυ-2-φαινυλοακετοφαινόνης	20
Σχήμα 1.21: Φωτοοργανοκαταλυτική σύνθεση οργανοφωσφορικών ενώσεων	20
Σχήμα 1.22: Φωτοοργανοκαταλυτική σύνθεση θειοαιθέρων.....	21
Σχήμα 1.23: Φωτοκαταλυτική υδροξυλίωση βορονικών οξέων	21
Σχήμα 2.1: Μέθοδοι ενεργοποίησης καρβονυλικών παραγώγων	24

Σχήμα 2.2: Μέθοδοι σύνθεσης υδροξαμικών οξέων	25
Σχήμα 2.3: Σύνθεση υδροξαμικών οξέων από νιτροαρένια με καταλύτη Mn.	26
Σχήμα 2.4: Σύνθεση υδροξαμικών οξέων από νιτροσοαρένια με καταλύτη NHC.	26
Σχήμα 2.5: Σύνθεση υδροξαμικών οξέων από αλδεΐδες και NHS.....	27
Σχήμα 2.6: Σύνθεση υδροξαμικών οξέων με καταλύτη Ag.....	28
Σχήμα 2.7: Φωτοοργανοκαταλυτική σύνθεση υδροξαμικών οξέων από αλδεΐδες.	28
Σχήμα 2.8: Μέθοδοι σύνθεσης εστέρων	29
Σχήμα 2.9: Σύνθεση εστέρων με χρήση ιωδίου ως οξειδωτικού	30
Σχήμα 2.10: Σύνθεση εστέρων με χρήση οξώνης ως οξειδωτικού.....	30
Σχήμα 2.11: Σύνθεση εστέρων με χρήση ιωδίου και $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ ως οξειδωτικού	30
Σχήμα 2.12: Σύνθεση εστέρων με χρήση υπεροξειδίου του υδρογόνου ως οξειδωτικού	31
Σχήμα 2.13: Σύνθεση μεθυλεστέρων με χρήση βαναδίου	31
Σχήμα 2.14: Σύνθεση αιθυλεστέρων με χρήση βαναδίου	31
Σχήμα 2.15: Σύνθεση εστέρων με χρήση παλλαδίου.....	32
Σχήμα 2.16: Σύνθεση εστέρων με χρήση χαλκού	32
Σχήμα 2.17: Σύνθεση εστέρων με χρήση παλλαδίου και NHC	33
Σχήμα 2.18: Φωτοχημική σύνθεση εστέρων με χρήση ιριδίου.....	33
Σχήμα 2.19: Φωτοχημική σύνθεση εστέρων με χρήση RFT	34
Σχήμα 2.20: Φωτοχημική σύνθεση εστέρων με χρήση TCCA	34
Σχήμα 3.1: Βενζιμιδαζόλια φαρμακευτικού ενδιαφέροντος	38
Σχήμα 3.2: Κλασσικές μέθοδοι σύνθεσης βενζιμιδαζολίων.....	39
Σχήμα 3.3: Σύνθεση βενζιμιδαζολίων με χρήση οξόνης ως οξειδωτικό	39
Σχήμα 3.4: Σύνθεση βενζιμιδαζολίων με χρήση υπεροξειδίου του υδρογόνου και HCl ως οξειδωτικά. Μηχανισμός της αντίδρασης	40
Σχήμα 3.5: Σύνθεση βενζιμιδαζολίων με χρήση υπεροξειδίου του υδρογόνου και CAN ως οξειδωτικά.	41
Σχήμα 3.6: Σύνθεση βενζιμιδαζολίων με χρήση σιλανίου.	41

Σχήμα 3.7: Σύνθεση βενζιμιδαζολίων με χρήση ατμοσφαιρικού αέρα.	41
Σχήμα 3.8: Σύνθεση βενζιμιδαζολίων με χρήση προλινης.	42
Σχήμα 3.9: Ηλεκτροχημική σύνθεση βενζιμιδαζολίων με χρήση κοβαλτίου.	43
Σχήμα 3.10: Σύνθεση βενζιμιδαζολίων με χρήση κινόνης.	44
Σχήμα 3.11: Σύνθεση βενζιμιδαζολίων με χρήση χαλκού.	44
Σχήμα 3.12: Φωτοκαταλυτική σύνθεση βενζιμιδαζολίων με χρήση πολυμερούς ανιλίνης παρουσία Au και Cu NP's.	45
Σχήμα 3.13: Σύνθεση του πολυμερικού φωτοκαταλύτη.	45
Σχήμα 3.14: Φωτοκαταλυτική σύνθεση βενζιμιδαζολίων με χρήση φλουορεσκεΐνης. Μηχανισμός της αντίδρασης.	46
Σχήμα 4.1: Φωτοοργανοκαταλυτική σύνθεση υδροξαμικών οξέων και εστέρων από ενεργοποιημένες αλδεΐδες.	48
Σχήμα 4.2: Φωτοοργανοκαταλυτική σύνθεση βενζιμιδαζολίων από διαμίνες και αλδεΐδες.	48
Σχήμα 5.1: Φωτοχημική ενεργοποίηση αλδεϋδών παρουσία θειοξανθεν-9-όνης.	50
Σχήμα 5.2: Σύνθεση υδροξαμικών οξέων από φωτοχημικά ενεργοποιημένα αλδεΐδη και παράγωγα υδροξυλαμίνης.	54
Σχήμα 5.3: Σύνθεση εστέρων από φωτοχημικά ενεργοποιημένα αλδεΐδη και βενζυλική αλκοόλη.	59
Σχήμα 5.4: Σύνθεση εστέρων από φωτοχημικά ενεργοποιημένα βενζαλδεΐδη και αλκοόλες.	60
Σχήμα 5.5: Ρετροσυνθετική πορεία για τη σύνθεση του φαρμάκου Moclobemide.	61
Σχήμα 5.6: Σύνθεση του φαρμάκου Moclobemide από φωτοχημικά ενεργοποιημένα αλδεΐδη.	62
Σχήμα 5.7: Υπολογισμός της κβαντικής απόδοσης.	66
Σχήμα 5.8: Προτεινόμενος μηχανισμός I για τη φωτοχημική ενεργοποίηση βενζαλδεΐδης.	75
Σχήμα 5.9: Προτεινόμενος μηχανισμός II για τη φωτοχημική ενεργοποίηση βενζαλδεΐδης.	76
Σχήμα 6.1: Εύρεση καταλληλότερου καταλύτη για τη σύνθεση βενζιμιδαζολίων.	88

Σχήμα 6.2: Φωτοχημική σύνθεση βενζιμιδαζολίων	92
Σχήμα 6.3: Φωτοχημική σύνθεση βενζιμιδαζολίων από ο-φαιτυλενοδιαμίνη και αρωματικές αλδεΐδες	94
Σχήμα 6.4: Φωτοχημική σύνθεση βενζιμιδαζολίων από ο-φαιτυλενοδιαμίνη και αλειφατικές αλδεΐδες	95
Σχήμα 6.5: Φωτοχημική σύνθεση βενζιμιδαζολίων από ο-διαμίνες και βενζαλδεΐδη	96
Σχήμα 6.6: Υπολογισμός της κβαντικής απόδοσης	101
Σχήμα 6.7: Προτεινόμενος μηχανισμός για τη φωτοχημική σύνθεση βενζιμιδαζολίων	112

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 5.1: Διάταξη του φωτοχημικού συστήματος για τη φωτοχημική ενεργοποίηση αλδεϋδών παρουσία θειοξανθεν-9-όνης από απλούς οικιακούς λαμπτήρες.....	50
Εικόνα 5.2: Ανίχνευση βενζόυλο ρίζας: Α. Ανίχνευση προϊόντος μεταξύ βενζόυλο ρίζας και TEMPO μέσω GC-MS Β. Ανίχνευση προϊόντος μεταξύ βενζόυλο ρίζας και BHT μέσω GC-MS.....	65
Εικόνα 5.3: Φάσματα UV-Vis για την μελέτη του μηχανισμού: UV-Vis απορρόφηση των αντιδραστηρίων και του μίγματος της αντίδρασης	67
Εικόνα 5.4: Φάσματα UV-Vis για την μελέτη του μηχανισμού: Α: UV-Vis απορρόφηση θειοξανθεν-9-όνης Β: UV-Vis απορρόφηση βενζαλδεϋδης. Γ: UV-Vis απορρόφηση <i>N</i> -χλωροσουκινιμιδίου	68
Εικόνα 5.5: Φάσματα UV-Vis για την μελέτη του μηχανισμού: UV-Vis απορρόφηση του μίγματος της αντίδρασης.	68
Εικόνα 5.6: Φάσματα φθορισμού και διαγράμματα Stern-Volmer: Φάσμα φθορισμού θειοξανθεν-9-όνης με προσθήκη βενζαλδεϋδης σε ακετονιτρίλιο	70
Εικόνα 5.7: Φάσματα φθορισμού και διαγράμματα Stern-Volmer: Φάσμα φθορισμού θειοξανθεν-9-όνης με προσθήκη <i>N</i> -χλωροσουκινιμιδίου σε ακετονιτρίλιο	70
Εικόνα 5.8: Φάσματα φθορισμού και διαγράμματα Stern-Volmer: Α. Φάσμα φθορισμού θειοξανθεν-9-όνης με προσθήκη βενζαλδεϋδης σε διχλωρομεθάνιο Β. Φάσμα φθορισμού θειοξανθεν-9-όνης με προσθήκη <i>N</i> -χλωροσουκινιμιδίου σε διχλωρομεθάνιο	71
Εικόνα 5.9: Φάσματα φθορισμού και διαγράμματα Stern-Volmer: Α. Φάσμα φθορισμού θειοξανθεν-9-όνης με προσθήκη βενζαλδεϋδης σε τολουόλιο Β. Φάσμα φθορισμού θειοξανθεν-9-όνης με προσθήκη <i>N</i> -χλωροσουκινιμιδίου σε τολουόλιο	72
Εικόνα 5.10: Διάγραμμα απόδοσης της αντίδρασης παρουσία και απουσίας ακτινοβόλησης.....	74
Εικόνα 5.11: Φάσμα ¹ H-NMR του Βενζοϋδροξαμικού οξέος.....	77
Εικόνα 5.12: Φάσμα ¹³ C-NMR του Βενζοϋδροξαμικού οξέος	78
Εικόνα 5.13: Φάσμα ¹ H-NMR του Βενζοϊκού βενζυλεστέρα	79
Εικόνα 5.14: Φάσμα ¹³ C-NMR του Βενζοϊκού βενζυλεστέρα	80

Εικόνα 5.15: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ του 4-χλωρο-N-(2-υδροξυαιθυλο)βενζαμιδίου	81
Εικόνα 5.16: Φάσμα $^{13}\text{C-NMR}$ του 4-χλωρο-N-(2-υδροξυαιθυλο)βενζαμιδίου	82
Εικόνα 5.17: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ του Moclobemide.....	83
Εικόνα 5.18: Φάσμα $^{13}\text{C-NMR}$ του Moclobemide	84
Εικόνα 6.1: Διάταξη του φωτοχημικού συστήματος για τη φωτοχημική σύνθεση βενζιμιδαζολίων παρουσία 2,2-διμεθοξυ-2-φαινυλοακετοφαινόνης, υπό ακτινοβολήση από απλούς οικιακούς λαμπτήρες	93
Εικόνα 6.2: Ανίχνευση βενζόυλο και α,α-διμεθοξυβένζυλο ρίζας: Α. Ανίχνευση προϊόντος μεταξύ βενζόυλο ρίζας και TEMPO μέσω GC-MS Β. Ανίχνευση προϊόντος μεταξύ α,α-διμεθοξυβένζυλο ρίζας και TEMPO μέσω GC-MS.....	99
Εικόνα 6.3: Ανίχνευση βενζόυλο και α,α-διμεθοξυβένζυλο ρίζας: Ανίχνευση προϊόντος μεταξύ βενζόυλο ρίζας και α,α-διμεθοξυβένζυλο ρίζας και BHT μέσω GC-MS.....	99
Εικόνα 6.4: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ σε CDCl_3 του μίγματος της αντίδρασης με BHT μετά από 16 ώρες ακτινοβολήσης.....	100
Εικόνα 6.5: Φάσματα UV-Vis για την μελέτη του μηχανισμού: UV-Vis απορρόφηση των αντιδραστηρίων και του μίγματος της αντίδρασης	101
Εικόνα 6.6: Φάσματα UV-Vis για την μελέτη του μηχανισμού: Α: UV-Vis απορρόφηση 2,2-διμεθόξυ-2-φαινυλοακετοφαινόνης Β: UV-Vis απορρόφηση βενζαλδεΐδης. Γ: UV-Vis απορρόφηση ο-φαινυλενοδιαμίνης	102
Εικόνα 6.7: Φάσματα UV-Vis για την μελέτη του μηχανισμού: UV-Vis απορρόφηση του μίγματος της αντίδρασης.	103
Εικόνα 6.8: Φάσματα $^1\text{H-NMR}$ σε CD_3CN του μίγματος της αντίδρασης μετά από: Α. 1 ώρα ακτινοβολήσης Β. 2 ώρες ακτινοβολήσης.	105
Εικόνα 6.9: Φάσματα $^1\text{H-NMR}$ σε CD_3CN του μίγματος της αντίδρασης μετά από: Γ. 3 ώρες ακτινοβολήσης Δ. 4 ώρες ακτινοβολήσης.....	106
Εικόνα 6.10: Φάσματα $^1\text{H-NMR}$ σε CD_3CN του μίγματος της αντίδρασης μετά από: Ε. 6 ώρες ακτινοβολήσης Στ. 9 ώρες ακτινοβολήσης.....	107
Εικόνα 6.11: Φάσματα $^1\text{H-NMR}$ σε CD_3CN του μίγματος της αντίδρασης μετά από: Ζ. 12 ώρες ακτινοβολήσης Η. 14 ώρες ακτινοβολήσης.....	108
Εικόνα 6.12: Διάγραμμα απόδοσης της αντίδρασης παρουσία και απουσίας ακτινοβολήσης.....	110

Εικόνα 6.13: Φάσμα ^1H -NMR του 2-φαινυλοβενζιμιδαζολίου	113
Εικόνα 6.14: Φάσμα ^{13}C -NMR του 2-φαινυλοβενζιμιδαζολίου	114

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 5.1: Μελέτη ισοδυνάμων υδροξυλαμίνης, ισοδυνάμων βάσης και προτιμώμενης βάσης για το σχηματισμό υδροξαμικών οξέων	51
Πίνακας 5.2: Μελέτη της επίδρασης του διαλύτη στην αντίδραση σχηματισμού υδροξαμικών οξέων	53
Πίνακας 5.3: Μελέτη της επίδρασης της βάσης στην αντίδραση σχηματισμού εστέρων	56
Πίνακας 5.4: Μελέτη της επίδρασης του διαλύτη στην αντίδραση σχηματισμού εστέρων	57
Πίνακας 5.5: Μελέτη της επίδρασης των ισοδυνάμων της αλκοόλης και της βάσης στην αντίδραση σχηματισμού εστέρων	58
Πίνακας 5.6: Μηχανιστικά πειράματα για τη φωτοχημική αντίδραση	64
Πίνακας 5.7: Μηχανιστικά πειράματα on-off	73
Πίνακας 6.1: Μελέτη της επίδρασης του διαλύτη στην αντίδραση σύνθεσης βενζιμιδαζολίων	89
Πίνακας 6.2: Μελέτη της επίδρασης του καταλυτικού φορτίου στην αντίδραση σύνθεσης βενζιμιδαζολίων	90
Πίνακας 6.3: Μελέτη της επίδρασης των ποσοτήτων 11 , 1a και διαλύτη στην αντίδραση σύνθεσης βενζιμιδαζολίων	91
Πίνακας 6.4: Μελέτη της επίδρασης του χρόνου στην αντίδραση σύνθεσης βενζιμιδαζολίων	91
Πίνακας 6.5: Μηχανιστικά πειράματα για τη φωτοχημική σύνθεση βενζιμιδαζολίων ..	97
Πίνακας 6.6: Μηχανιστικά πειράματα ¹ H-NMR	104
Πίνακας 6.7: Μηχανιστικά πειράματα on-off	109

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διατριβή πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών από τον Οκτώβρη του 2018 έως το Σεπτέμβρη του 2020 και εντάσσεται στις ερευνητικές δραστηριότητες του Αναπληρωτή Καθηγητή Χριστόφορου Κόκοτου, στον τομέα της Φωτοχημείας. Η παρούσα εργασία αξιοποίησε πορείες που βρέθηκαν στη βιβλιογραφία, ή έχουν αναπτυχθεί από την ερευνητική ομάδα του Χ. Κόκοτου.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΦΩΤΟΡΓΑΝΟΚΑΤΑΛΥΣΗ

1.1 Οργανοκατάλυση

Η Οργανοκατάλυση αποτελεί έναν από τους τρεις πυλώνες της κατάλυσης, μαζί με τη βιοκατάλυση και την κατάλυση με μέταλλα.^[1] Ως Οργανοκατάλυση ορίζεται ο κλάδος της κατάλυσης, όπου η αύξηση της ταχύτητας και της εκλεκτικότητας μιας αντίδρασης επιτυγχάνονται με τη χρήση μικρών οργανικών μορίων ως καταλύτες. Τα μόρια αυτά ονομάζονται οργανοκαταλύτες και περιέχουν στη δομή τους κυρίως C, H, O, N, S, P, F. Τέλος, υπάρχουν περιπτώσεις που κάποιο μέταλλο εμπεριέχεται στη δομή του οργανοκαταλύτη, αλλά το μέταλλο δε συμμετέχει ενεργά στον μηχανισμό της αντίδρασης. Ένα τέτοιο παράδειγμα αποτελούν οι καταλύτες που βασίζονται στο φερροκένιο όπου, μέσω μίας δομής sandwich, ο σίδηρος επάγει ασυμμετρία στον καταλύτη.

1.2 Εισαγωγή στη Φωτοκατάλυση

Η Φωτοκατάλυση, δηλαδή η χρήση φωτός, όπως η ηλιακή ακτινοβολία, για την προώθηση χημικών μετατροπών σε οργανικές αντιδράσεις, αποτελεί έναν ταχέως εξελισσόμενο τομέα κατάλυσης. Τα τελευταία χρόνια έχει αυξηθεί εκθετικά ο αριθμός των δημοσιεύσεων που αναφέρονται σε φωτοκαταλυτικές μεθόδους, λόγω των πλεονεκτημάτων που παρουσιάζουν.

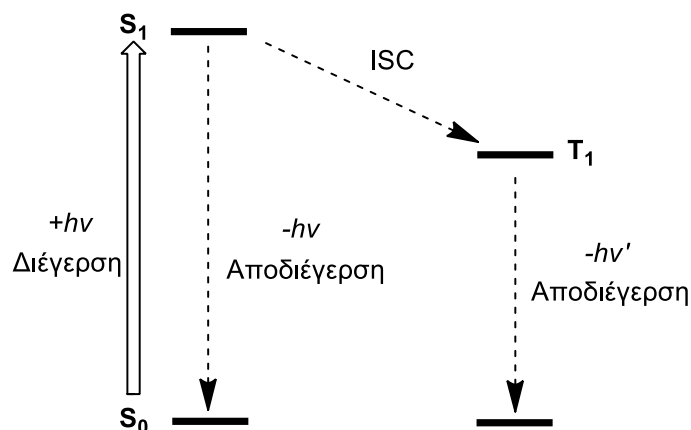
Στις αρχές του 20^{ου} αιώνα, ο Giacomo Ciamician, διέκρινε τη διαφορά ανάμεσα στις έντονες συνθήκες κάτω από τις οποίες παρασκευάζονταν χημικές ενώσεις στο εργαστήριο, όπως οι πολύ υψηλές θερμοκρασίες και το έντονο όξινο ή βασικό περιβάλλον και τις ήπιες συνθήκες κάτω από τις οποίες οι ίδιες ενώσεις παρασκευάζονταν από πράσινα φυτά, χωρίς καμία ένδειξη βίαιων συνθηκών στην αντίδραση. Αυτό που έκανε τη διαφορά ήταν το ηλιακό φως.^[2] Έναν αιώνα αργότερα, μια ποικιλία φωτοχημικών και φωτοκαταλυτικών μεθόδων, που περιλαμβάνουν τόσο ηλιακό, όσο και ορατό φως, είναι διαθέσιμες σε ερευνητές της Οργανικής Σύνθεσης.

Το φως είναι μη τοξικό, φιλικό προς το περιβάλλον και δε δημιουργεί απόβλητα, για αυτό και μπορεί να θεωρηθεί ως ένα ιδανικό αντιδραστήριο για

φιλική προς το περιβάλλον, «πράσινη» χημική σύνθεση. Σε σύγκριση με τις θερμικές διεργασίες, οι φωτοχημικές αντιδράσεις χαρακτηρίζονται από την χρήση ηλεκτρονιακής διέγερσης. Η ηλεκτρονιακή διέγερση μεταβάλλει σημαντικά την χημική δραστηριότητα των ενώσεων, επιτρέποντας την επίτευξη μετασχηματισμών που δεν μπορούν να πραγματοποιηθούν με τις παραδοσιακές μεθόδους της Οργανικής Σύνθεσης. Οι φωτοχημικές αντιδράσεις πραγματοποιούνται υπό ήπιες συνθήκες και σε πολλές περιπτώσεις τα προϊόντα λαμβάνονται σε υψηλές αποδόσεις και με υψηλή εκλεκτικότητα. Η UV ακτινοβολία ή το ορατό φως είναι ένας εύκολος τρόπος παραγωγής ηλεκτρονικά διεγερμένων καταστάσεων και εκμετάλλευσης της υψηλής τους ενέργειας, καθώς και της διαφορετικής ηλεκτρονιακής κατανομής, για την επίτευξη χρήσιμων χημικών αντιδράσεων.^[3,4]

Ως φωτοκαταλύτες μπορούν να δράσουν τα μόρια που στη θεμελιώδη κατάσταση αλληλεπιδρούν με την ακτινοβολία και διεγείρονται. Κατά την αποδιέγερση του καταλύτη, λαμβάνει χώρα μεταφορά ηλεκτρονίων, ατόμων ή ενέργειας από αυτόν προς το υπόστρωμα της αντίδρασης. Με αυτό τον τρόπο ο καταλύτης επιστρέφει στην αρχική του κατάσταση και το υπόστρωμα ενεργοποιείται, οδηγώντας στο σχηματισμό των προϊόντων.^[5]

Πιο συγκεκριμένα, όταν ένα μόριο καταλύτη που βρίσκεται στη θεμελιώδη κατάσταση (S_0 , HOMO) ακτινοβοληθεί, διεγείρεται στην απλή διεγερμένη κατάσταση (S_1 , LUMO). Το διεγερμένο ηλεκτρόνιο αυτό μπορεί να επιστρέψει στη θεμελιώδη κατάσταση, είτε μέσω εκπομπής φωτός ($-h\nu$), είτε μέσω έκλυσης θερμότητας. Πολλές φορές λαμβάνει χώρα μια διαδικασία ενδοσυστημικής μετατροπής (InterSystem Crossing, ISC), κατά την οποία το ηλεκτρόνιο μεταφέρεται από την απλή στην τριπλή διεγερμένη κατάσταση (T_1), η οποία αποτελεί τη μακράς διάρκειας, σταθερή διεγερμένη μορφή του καταλύτη και είναι ταυτόχρονα και καλύτερο οξειδωτικό και καλύτερο αναγωγικό από τη δομή στη θεμελιώδη κατάσταση. Η απλή και η τριπλή διεγερμένη κατάσταση (S_1 και T_1) αποτελούν τις διεγερμένες καταστάσεις που συμμετέχουν συνήθως σε διαμοριακές αντιδράσεις (Σχήμα 1.1).^[5]



Σχήμα 1.1: Τρόπος δράσης του φωτοκαταλύτη

Ένα βασικό μειονέκτημα της φωτοκατάλυσης αποτελεί η αδυναμία απορρόφησης ορατού φωτός από πολλά οργανικά μόρια. Συνήθως, οι φωτοκαταλυτικές αντιδράσεις απαιτούν απορρόφηση στο φάσμα του υπεριώδους και κατά συνέπεια για την πραγματοποίησή τους χρειάζονται ειδικές συνθήκες φωτοχημικών συστημάτων που εκπέμπουν με ασφάλεια UV ακτινοβολία υψηλής ενέργειας. Τέτοια φωτοχημικά συστήματα όμως, εμφανίζουν συνήθως περιορισμούς στο μέγεθος και υψηλό κόστος, κάτι που δυσκολεύει τη χρήση τους σε βιομηχανική κλίμακα.

Προς επίλυση του προβλήματος αυτού, πληθώρα καταλυτικών δομών, οι οποίες βασίζονται κυρίως σε μέταλλα, αλλά και σε αμιγώς οργανικά μόρια, έχουν αναπτυχθεί τα τελευταία χρόνια. Τα μόρια αυτά μπορούν να αξιοποιήσουν την ηλιακή ακτινοβολία ή και την ακτινοβολία απλών οικιακών λαμπτήρων φθορισμού, ώστε να επιτευχθεί η αύξηση της δραστηριότητας των οργανικών μορίων και η διεξαγωγή των απαιτούμενων φωτοχημικών αντιδράσεων. Οι καταλύτες αυτοί είναι σε θέση να προσφέρουν υψηλά επίπεδα ελέγχου της στερεοεκλεκτικότητας και της τοποεκλεκτικότητας πολύπλοκων αντιδράσεων. Το σημαντικότερο όμως χαρακτηριστικό τους είναι ότι καθιστούν εφικτό τον σχηματισμό νέων δεσμών, οι οποίοι μπορούν να δημιουργηθούν μόνο με τη χρήση της φωτοκατάλυσης.^[6]

1.3 Μηχανισμοί δράσης στη Φωτοχημεία

Ο μηχανισμός δράσης του φωτός μπορεί να χωριστεί σε τέσσερις κατηγορίες, ανάλογα με το ενδιάμεσο που σχηματίζεται από την αλληλεπίδραση φωτοκαταλύτη και οργανικού μορίου.^[7]

Η πρώτη κατηγορία τέτοιων αντιδράσεων είναι οι φωτοχημικές αντιδράσεις, στις οποίες η ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία απορροφάται κατευθείαν από το αντιδρών (R), το οποίο διεγείρεται. Η διεγερμένη μορφή του είναι αυτή που συμμετέχει στο σχηματισμό των προϊόντων (Σχήμα 1.2.A). Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελούν οι φωτοχημικές περικυκλικές αντιδράσεις.

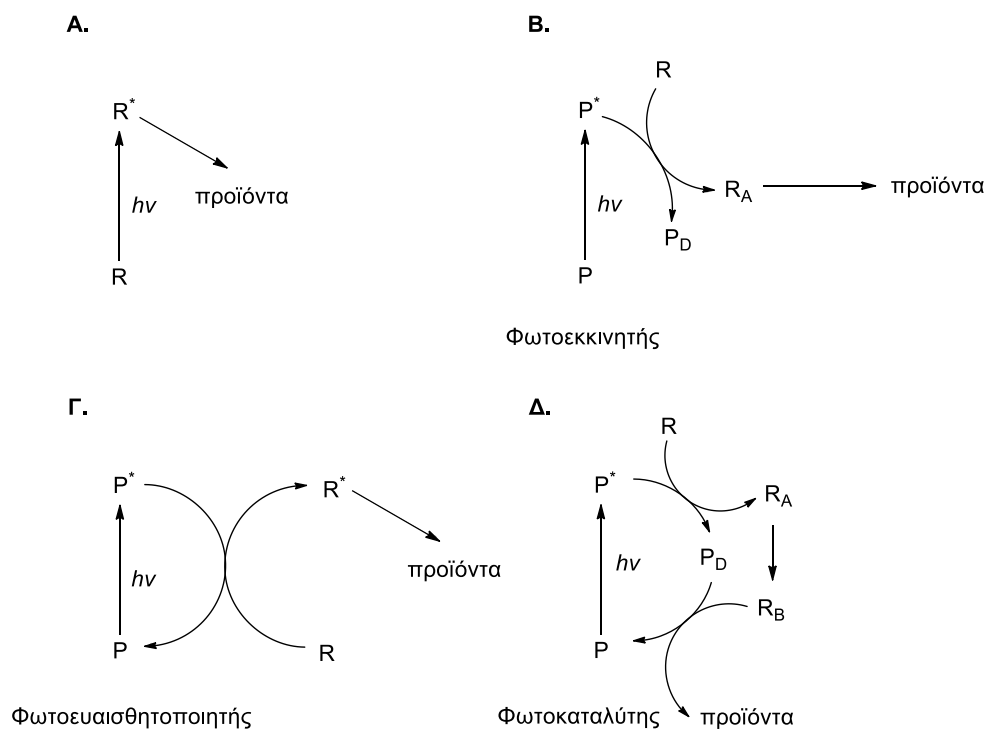
Στις άλλες τρεις κατηγορίες χρησιμοποιείται ένα μόριο (P), το οποίο απορροφά ακτινοβολία, διεγείρεται και η διεγερμένη κατάσταση αυτού είναι υπεύθυνη για την ενεργοποίηση του αντιδρώντος. Οι κατηγορίες αυτές διακρίνονται ανάλογα με τον τρόπο με τον οποίο το μόριο αυτό αλληλεπιδρά με το αντιδρών και με την ποσότητα αυτού που είναι απαραίτητα για την επιτυχή ολοκλήρωση της αντίδρασης.

Πιο συγκεκριμένα, στην δεύτερη κατηγορία, το μόριο P χρησιμοποιείται σε στοιχειομετρική αναλογία και ονομάζεται φωτεκκινητής (photomediator) (Σχήμα 1.2.B). Μετά την ενεργοποίηση του αντιδρώντος, το διεγερμένο μόριο δεν επιστρέφει στην θεμελιώδη κατάσταση, αλλά μετατρέπεται σε μια ανενεργή μορφή (P_D), επομένως δεν έχουμε αναγέννηση του φωτοεκκινητή και για αυτό απαιτείται στοιχειομετρική ποσότητά του στην αντίδραση.

Στη τρίτη κατηγορία, το μόριο P χρησιμοποιείται σε καταλυτική ποσότητα και ονομάζεται φωτοευαισθητοποιητής (photosensitizer) (Σχήμα 1.2.Γ). Η διεγερμένη μορφή του ενεργοποιεί το αντιδρών με παράλληλη επαναφορά του ιδίου στην θεμελιώδη κατάσταση, από όπου, με απορρόφηση ενέργειας, επανεκκινείται η φωτοχημική διαδικασία.

Στην τέταρτη κατηγορία, το μόριο P χρησιμοποιείται σε καταλυτική ποσότητα και ονομάζεται φωτοκαταλύτης (photocatalyst) (Σχήμα 1.2.Δ). Μετά την ενεργοποίηση του αντιδρώντος, το μόριο μετατρέπεται σε μια ανενεργή μορφή, η οποία επανέρχεται στη θεμελιώδη κατάσταση μέσω της αλληλεπίδρασης με ένα ενδιάμεσο της αντίδρασης (R_B). Η αλληλεπίδραση

αυτή είναι απαραίτητη, όχι μόνο για την αναγέννηση του καταλύτη αλλά και για τον σχηματισμό προϊόντος.



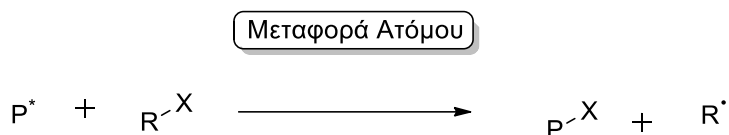
Σχήμα 1.2: Πιθανοί μηχανισμοί δράσης στην φωτοχημεία

1.4 Τρόποι ενεργοποίησης στη Φωτοχημεία

Οι τρόποι ενεργοποίησης στη φωτοχημεία διακρίνονται σε τρεις κατηγορίες, ανάλογα με τον τρόπο αλληλεπίδρασης του καταλύτη με το υπόστρωμα, κατά την αποδιέγερση του πρώτου.^[5,7]

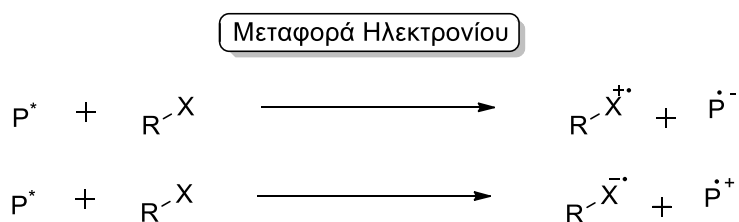
Στην πρώτη κατηγορία ενεργοποίησης, κατά την αποδιέγερση του φωτοκαταλύτη γίνεται μεταφορά ενός ατόμου (Atom Transfer, AT). Πιο συγκεκριμένα, ένα άτομο ή μια ομάδα μεταφέρεται από το αντιδρών RX στον διεγερμένο φωτοκαταλύτη P^* και παράγεται μια ελεύθερη ρίζα $R\cdot$. Το ενδιάμεσο αυτό λαμβάνει μέρος σε κάποια αντίδραση (π.χ. σύζευξη, προσθήκη), η οποία οδηγεί στα επιθυμητά προϊόντα. Σε αυτή τη διαδικασία ο φωτοκαταλύτης είτε αναγεννάται μέσω μεταφοράς ατόμου ή ομάδας από ένα ενδιάμεσο της αντίδρασης (κλειστός καταλυτικός κύκλος), ή το αντιδραστήριο RX μεταφέρει ένα άτομο ή μια ομάδα σε ένα ενδιάμεσο της αντίδρασης δημιουργώντας εκ νέου την ελεύθερη ρίζα $R\cdot$ (ανοικτή ριζική διάδοση). Ένα

από τα πιο συχνά μεταφερόμενα άτομα είναι αυτό του υδρογόνου. Η διαδικασία τότε ονομάζεται Μεταφορά Ατόμου Υδρογόνου (Hydrogen Atom Transfer, HAT). Στις περιπτώσεις αυτές ο διεγερμένος καταλύτης έχει ηλεκτρονιόφιλο χαρακτήρα και αποσπά ένα υδρογόνο από πληθώρα ειδών υποστρωμάτων. Παρόμοιος είναι και ο μηχανισμός μεταφοράς αλογόνου (Σχήμα 1.3).



Σχήμα 1.3: Ενεργοποίηση μέσω μεταφοράς ατόμου

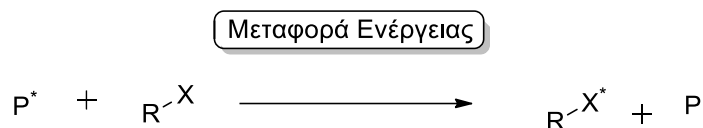
Στη δεύτερη κατηγορία ενεργοποίησης, κατά την αποδιέγερση του φωτοκαταλύτη γίνεται μεταφορά ενός ηλεκτρονίου (Single Electron Transfer, SET). Πιο συγκεκριμένα, η διεγερμένη μορφή του φωτοκαταλύτη είναι υπεύθυνη για τη μεταφορά ενός ηλεκτρονίου, οδηγώντας στο σχηματισμό ενός ριζικού κατιόντος ή ριζικού ανιόντος του υποστρώματος, προκαλώντας δηλαδή είτε οξείδωση, είτε αναγωγή του υποστρώματος. Οι οργανικές ιοντικές ρίζες που προκύπτουν μπορούν άμεσα να αντιδράσουν μέσω πολλών διαφορετικών αντιδράσεων, σχηματίζοντας νέους δεσμούς. Και σε αυτή την κατηγορία περιλαμβάνεται σε κάποιο στάδιο του μηχανισμού της αντίδρασης η αναγέννηση του φωτοκαταλύτη, μέσω μιας οπισθομεταφοράς ηλεκτρονίου (back electron transfer) (Σχήμα 1.4).



Σχήμα 1.4: Ενεργοποίηση μέσω μεταφοράς ηλεκτρονίου

Στην τρίτη κατηγορία ενεργοποίησης, κατά την αποδιέγερση του φωτοκαταλύτη γίνεται μεταφορά ενέργειας (Energy Transfer) στο υπόστρωμα (Σχήμα 1.5). Αυτός ο τρόπος ενεργοποίησης είναι αρκετά συχνός στη σύνθεση, ωστόσο η διάρκεια ζωής των ηλεκτρονικά διεγερμένων

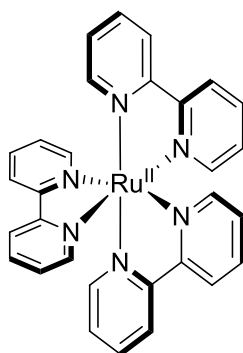
υποστρωμάτων που προκύπτουν είναι συνήθως αρκετά μικρή. Συνεπώς, είναι αναγκαία η ανάπτυξη μεθόδων για τον έλεγχο της δραστηρότητάς τους.



Σχήμα 1.5: Ενεργοποίηση μέσω μεταφοράς ενέργειας

1.5 Φωτοκατάλυση με μεταλλικά σύμπλοκα

Οι φωτοκαταλύτες που αξιοποιούνται κυρίως σε αντιδράσεις στις οποίες ως πηγή ακτινοβολίας χρησιμοποιείται το ορατό φως, είναι μέταλλα μετάπτωσης και συγκεκριμένα σύμπλοκα Fe, Cu, Ni, Pd, Ir και Ru. Οι ενώσεις αυτές εμφανίζουν υψηλή δραστηρότητα, έχουν όμως, συνήθως, αυξημένο κόστος και υψηλή τοξικότητα. Τα πιο διαδεδομένα μεταλλικά σύμπλοκα που έχουν μελετηθεί σε πληθώρα εφαρμογών σε φωτοκαταλυτικές αντιδράσεις είναι τα πολυπυριδιλικά σύμπλοκα του ρουθηνίου και του ιριδίου, με πιο χαρακτηριστικό το σύμπλοκο τρις(2,2'-διπυριδινο)ρουθηνίου(II), ή $Ru(bpy)_3^{2+}$ (Σχήμα 1.6).

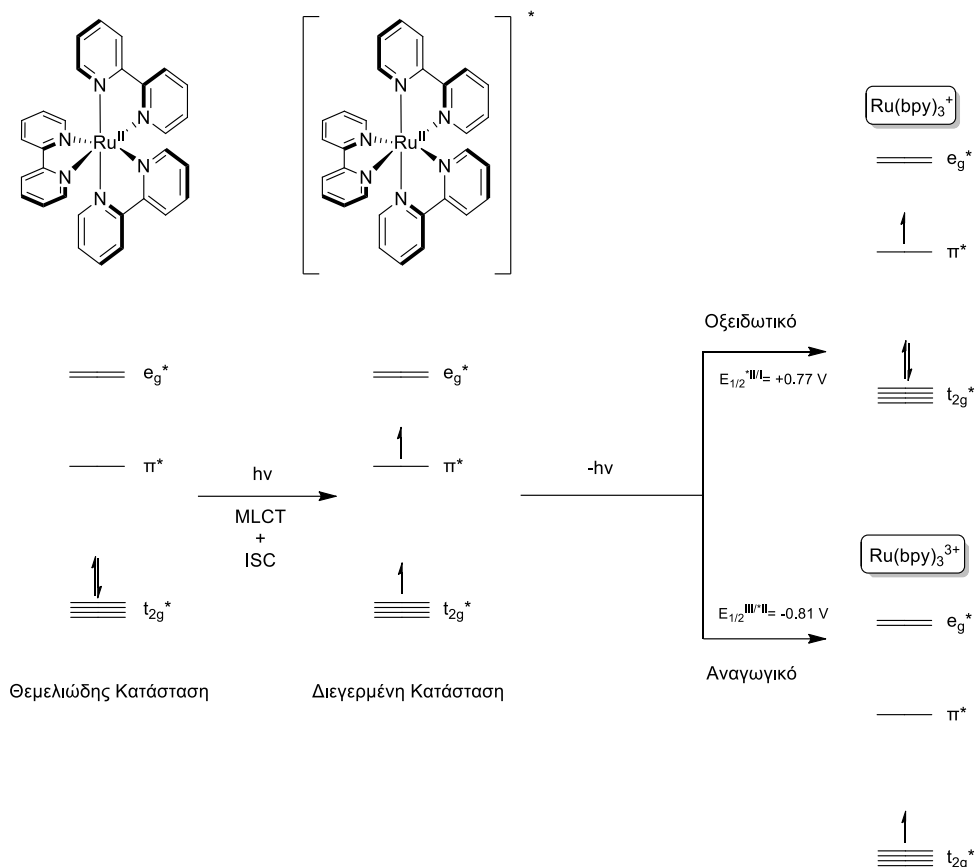


Σχήμα 1.6: $Ru(bpy)_3^{2+}$: το πιο διαδεδομένο σύμπλοκο στη φωτοκατάλυση

Αυτά τα σύμπλοκα απορροφούν στην ορατή περιοχή του ηλεκτρομαγνητικού φάσματος, δίνοντας σταθερές φωτοδιεγερμένες καταστάσεις με επαρκώς μεγάλη διάρκεια ζωής. Αυτό τους επιτρέπει να αλληλεπιδρούν με οργανικά υποστρώματα μέσω διαμοριακών αντιδράσεων

μεταφοράς ηλεκτρονίου. Αν και αυτά τα είδη δεν είναι συνήθως καλά οξειδωτικά και αναγωγικά στη θεμελιώδη κατάσταση, σε διεγερμένες καταστάσεις είναι ισχυρά αντιδραστήρια μεταφοράς ηλεκτρονίου, εμφανίζοντας ισχυρή οξειδωτική και αναγωγική δράση. Επιπλέον, η διέγερση των μορίων αυτών μπορεί να επιτευχθεί και μετά από ακτινοβολήση με απλούς οικιακούς λαμπτήρες φθορισμού. Αυτή τους η δυνατότητα είναι πολύ σημαντική, καθώς μειώνει το κόστος και τη δυσκολία των αντιδράσεων και αποτελεί μια εξαιρετικά χημειοεκλεκτική ενεργοποίηση για μοναδικές καταλυτικές διεργασίες.^[8]

Ο μηχανισμός δράσης του $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ ξεκινά με την απορρόφηση ενός φωτονίου στο φάσμα του ορατού. Τότε, ένα ηλεκτρόνιο από τα t_{2g} τροχιακά του διεγείρεται σε π^* τροχιακό του υποκαταστάτη (Metal to Ligand charge transfer, MLCT). Κατά συνέπεια, το μέταλλο οξειδώνεται και ο υποκαταστάτης ανάγεται κατά ένα ηλεκτρόνιο. Η πρώτη αυτή διεγερμένη κατάσταση (singlet) του φωτοκαταλύτη υφίσταται ταχύτατη ενδοσυστημική μετάθεση και δίνει τη χαμηλότερης ενέργειας τριπλή διεγερμένη κατάσταση (triplet), η οποία αποτελεί τη μακράς διάρκειας, σταθερή διεγερμένη κατάσταση του καταλύτη. Η τριπλή διεγερμένη κατάσταση εμφανίζει ταυτόχρονα καλύτερη οξειδωτική και καλύτερη αναγωγική δράση από τη θεμελιώδη κατάσταση του καταλύτη (Σχήμα 1.7). Συνεπώς, κατά την αποδιέγερση ο φωτοκαταλύτης μπορεί να αλληλεπιδράσει με το κατάλληλο υπόστρωμα τόσο ως δότης, όσο και ως δέκτης ηλεκτρονίου (SET). Με αυτό τον τρόπο ολοκληρώνεται ο καταλυτικός κύκλος και επάγεται ο σχηματισμός των επιθυμητών προϊόντων.^[8]

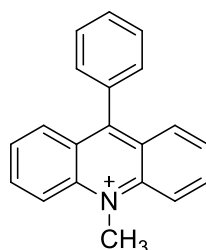


Σχήμα 1.7: Μοριακά τροχιακά: Μηχανισμός ενεργοποίησης του Ru(bpy)_3^{2+}

1.6 Φωτοοργανοκατάλυση

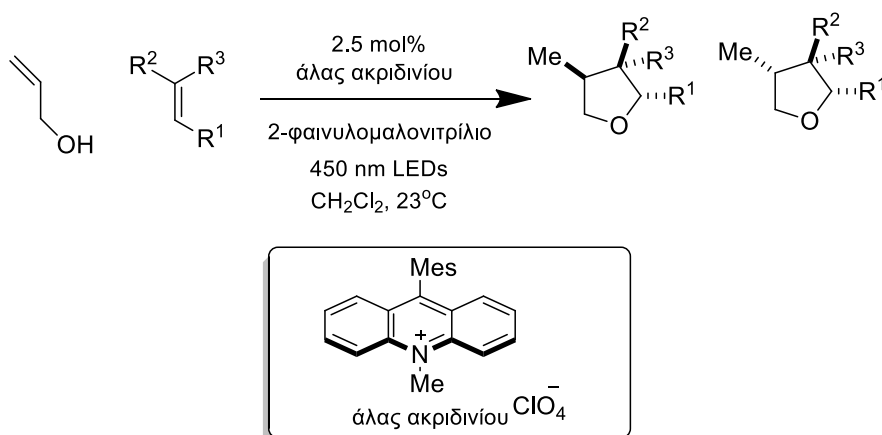
Τα τελευταία χρόνια ο τομέας της Φωτοκατάλυσης έχει λάβει αρκετή προσοχή ως ένα χρήσιμο εργαλείο στην Οργανική Σύνθεση. Παρόλα αυτά, όπως αναφέρθηκε, υπάρχουν ορισμένα μειονεκτήματα όσον αφορά τα μεταλλικά σύμπλοκα που χρησιμοποιούνται, με κυριότερα το υψηλό κόστος και την τοξικότητά τους. Για αυτό, κρίνεται απαραίτητη η αντικατάστασή τους από έναν νέο, πιο φιλικό προς το περιβάλλον τρόπο σύνθεσης. Έτσι, το συνθετικό ενδιαφέρον στρέφεται στην Φωτοοργανοκατάλυση, δηλαδή την αντικατάσταση των μεταλλικών συμπλόκων από μικρά οργανικά μόρια που έχουν επίσης τη δυνατότητα να απορροφούν το ορατό φως και να καταλύουν οργανικές αντιδράσεις.^[9]

1.6.1 Φωτοοργανοκαταλύτες: Άλατα ακριδινίου



Σχήμα 1.8: Κατιόν ακριδινίου

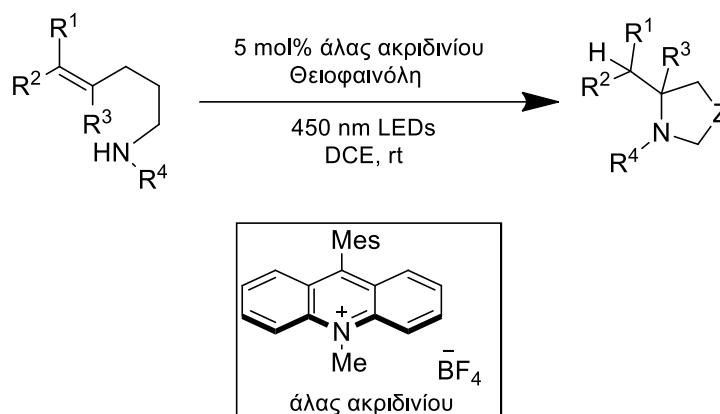
Μία από τις πρώτες συνθέσεις που πραγματοποιήθηκε από τον Nicewicz, κατά την αναβίωση του τομέα της Φωτοοργανοκατάλυσης, ήταν η εναντιοεκλεκτική σύνθεση τετραϋδροφουρανίων από ολεφίνες και ακόρεστες αλκοόλες, με χρήση διπλού καταλυτικού συστήματος ακριδινίου/φαινυλομαλονιτριλίου (Σχήμα 1.9).^[10]



Σχήμα 1.9: Φωτοοργανοκαταλυτική σύνθεση τετραϋδροφουρανίων.

Εκτός από παραδείγματα σχηματισμού δεσμού C-C μέσω φωτοκαταλυτικών αντιδράσεων στις οποίες χρησιμοποιείται άλας ακριδινίου ως φωτοκαταλύτης, έχουν αναφερθεί και περιπτώσεις όπου ο καταλύτης αυτός μπορεί να αξιοποιηθεί για το σχηματισμό δεσμού C-N και C-O.

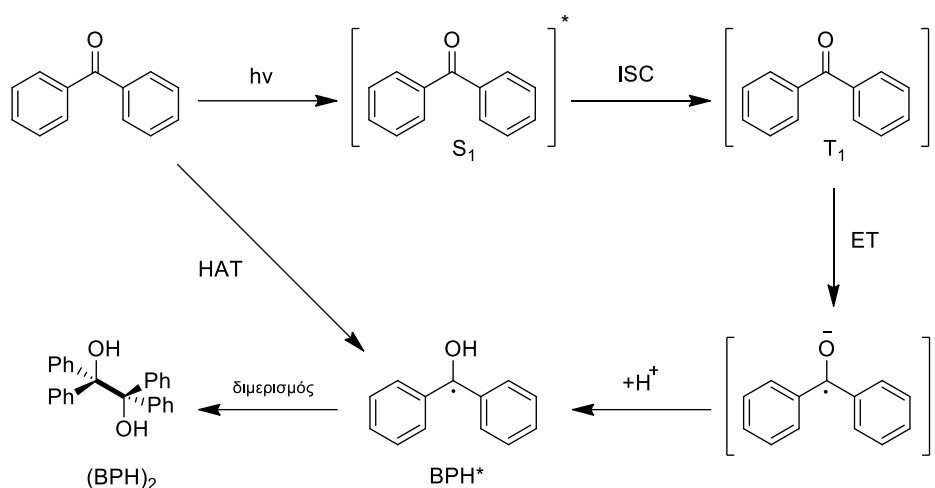
Μια από τις πρώτες εφαρμογές χρήσης καταλύτη ακριδινίου στον σχηματισμό δεσμού C-N, ήταν η *anti*-Markovnikov ενδομοριακή υδροαμίνωση αλκενίων, καταλυόμενη από ακριδίνιο και θειοφαινόλη, από τον Nicewicz το 2013 (Σχήμα 1.10).^[11] Η μέθοδος αυτή επεκτείνεται και σε διαμοριακές αντιδράσεις με την προσθήκη 2,6-λουτιδίνης.



Σχήμα 1.10: Φωτοοργανοκαταλυτική *anti*-Markovnikov ενδομοριακή υδροαμίνωση αλκενίων

1.6.2 Φωτοοργανοκαταλύτες: Παράγωγα βενζοφαινόνης

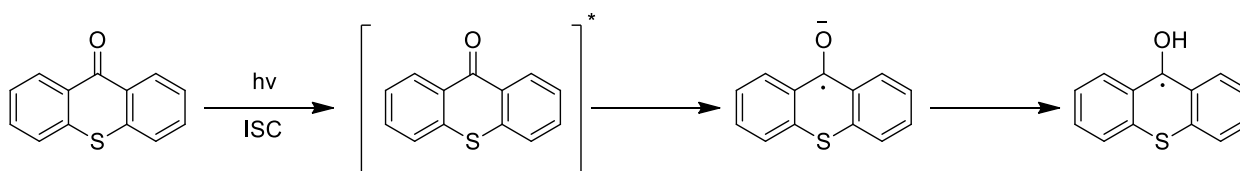
Τα παράγωγα βενζοφαινόνης αποτελούν ευρέως διαδεδομένους φωτοκαταλύτες, καθώς η τριπλή διεγερμένη κατάσταση των μορίων αυτών είναι μακράς διάρκειας, ενώ απορροφούν στην περιοχή UV-A.^[12] Συνήθως, η βενζοφαινόνη δρα μέσω μεταφοράς ατόμου υδρογόνου (HAT), όπου και δημιουργείται ρίζα τύπου BPH^{*}, η οποία εμφανίζει την καταλυτική δράση. Όμως αυτή η διαδικασία πραγματοποιείται αργά και οδηγεί στο διμερισμό της ρίζας προς βενζοπινακόλη (BPH)₂ (Σχήμα 1.11).^[9]



Σχήμα 1.11: Μηχανισμός δράσης της βενζοφαινόνης

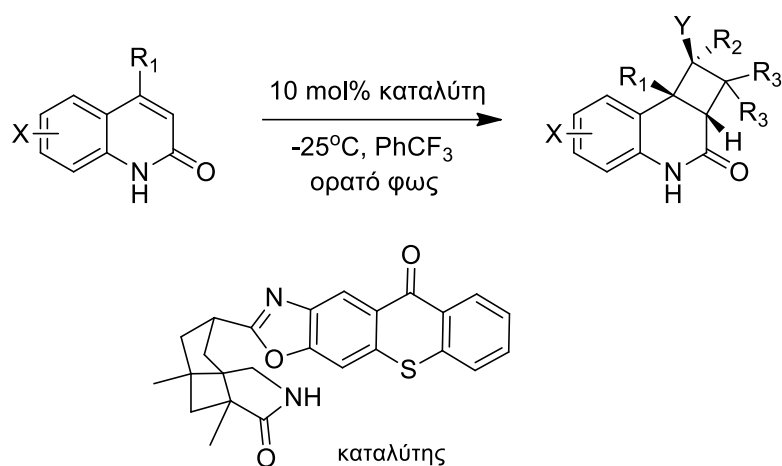
1.6.3 Φωτοοργανοκαταλύτες: Θειοξανθενόνη

Τα μέλη της οικογένειας των θειοξανθονών αποτελούν σημαντική κατηγορία φωτοεκκινητών, καθώς εμφανίζουν υψηλή δραστικότητα όταν ακτινοβοληθούν στο UV (Σχήμα 1.12).^[9]



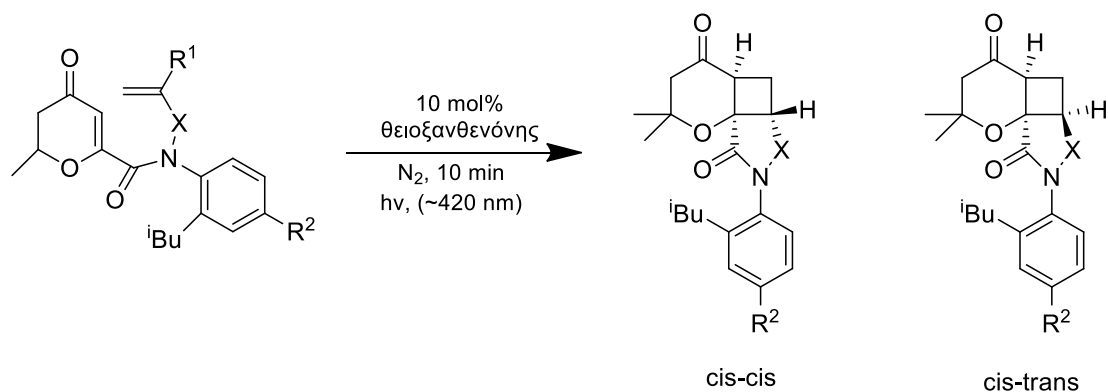
Σχήμα 1.12: Μηχανισμός δράσης της θειοξανθενόνης

Ένα χειρόμορφο παράγωγο θειοξανθενόνης, που συντέθηκε από τον Bach, αναδείχθηκε σε έναν από τους πρώτους χειρόμορφους φωτοοργανοκαταλύτες με ικανότητα να αξιοποιήσουν το ορατό φως για μια εναντιοεκλεκτική ενδομοριακή [2+2] φωτοχημική κυκλοπροσθήκη (Σχήμα 1.13).^[13]



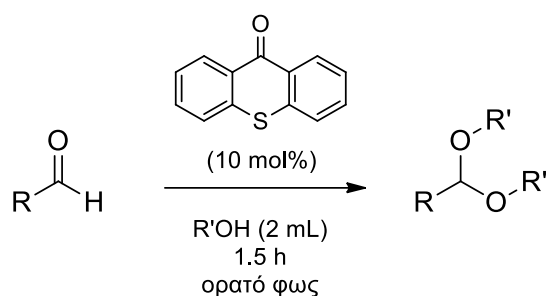
Σχήμα 1.13: Εναντιοεκλεκτική ενδομοριακή [2+2] φωτοχημική κυκλοπροσθήκη

Επιπλέον, η θειοξανθενόνη έχει χρησιμοποιηθεί σε μια ποικιλία αντιδράσεων κυκλοποίησης (Σχήμα 1.14).^[14,15]



Σχήμα 1.14: Ατροποεκλεκτική [2+2] φωτοκυκλοπροσθήκη

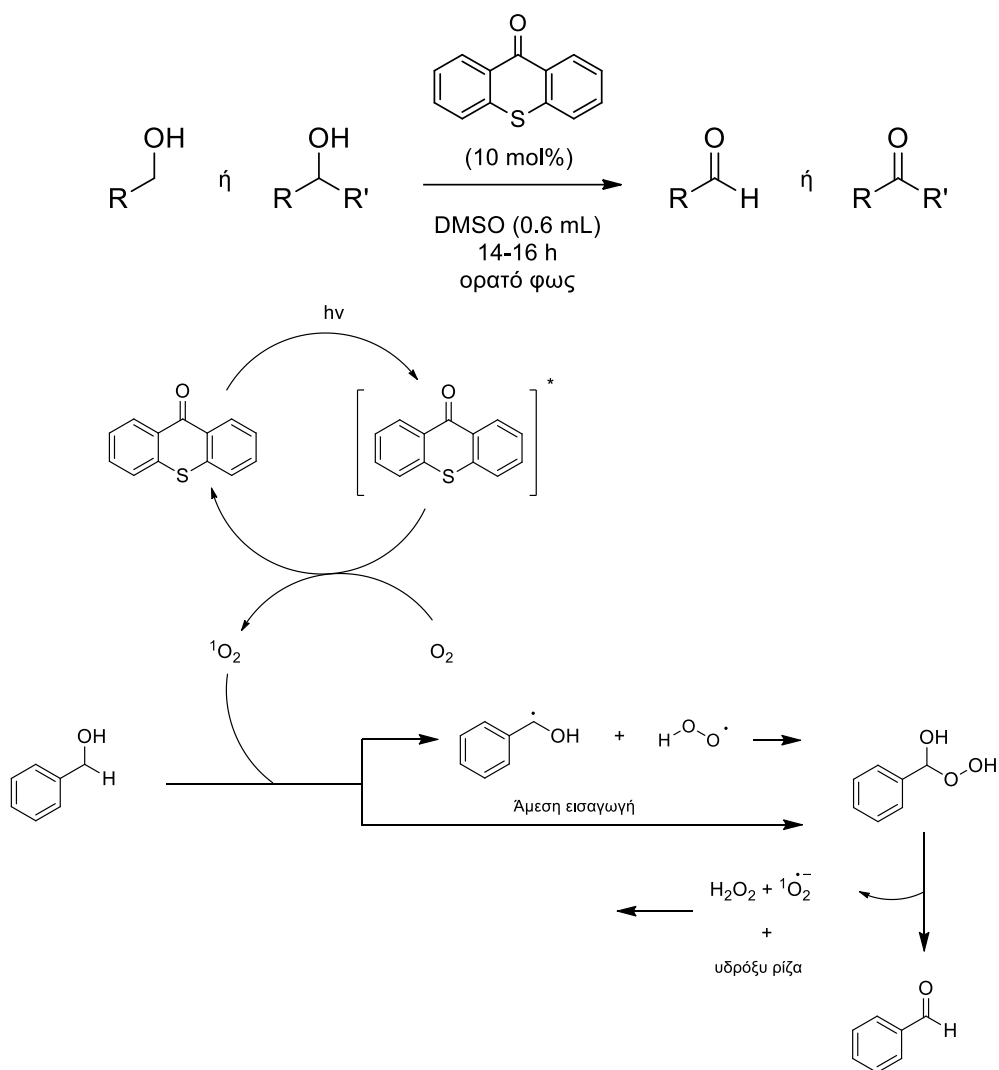
Η θειοξανθέν-9-όνη χρησιμοποιήθηκε ως φωτοεκκινητής από την ερευνητική ομάδα του X. Κόκοτου για τη φωτοχημική ενεργοποίηση αλδευδών, ώστε να αντιδράσουν με μεγάλη ποικιλία αλκοολών, προς το σχηματισμό ακεταλών (Σχήμα 1.15).^[16]



Σχήμα 1.15: Φωτοχημική ενεργοποίηση αλδευδών για τη σύνθεση ακεταλών

Με χρήση θειοξανθεν-9-όνης και ατμοσφαιρικού αέρα ως οξειδωτικό πραγματοποιήθηκε και φωτοχημική οξείδωση αλκοολών, από το εργαστήριο του Χ. Κόκοτου. Ένα ευρύ φάσμα υποκατεστημένων βενζυλικών και δευτεροταγών αλκοολών μετατράπηκαν με επιτυχία στα επιθυμητά καρβονυλικά παράγωγα (Σχήμα 1.16).^[17]

Η διεγερμένη θειοξανθεν-9-όνη αλληλεπιδρά με το μοριακό οξυγόνο, διεγείροντας το στην απλή διεγερμένη κατάσταση, ενώ ο καταλύτης αναγεννάται. Το ενεργοποιημένο οξυγόνο αλληλεπιδρά με τη σειρά του με τη βενζυλική αλκοόλη είτε σε δύο βήματα, πρώτα με απόσπαση ατόμου υδρογόνου προς σχηματισμό βενζυλικής ρίζας και επακόλουθου ανασυνδυασμού, που οδηγεί στην υπερόξυ ακετάλη, είτε σε ένα βήμα, μέσω άμεσης εισαγωγής στο δεσμό C–H, οδηγώντας στο σχηματισμό της υπερόξυ ακετάλης επίσης. Η αποσύνθεση της ενεργοποιημένης ακετάλης παράγει τη βενζαλδεύδη και υδρόξυ ρίζες, που συμμετέχουν στη διάδοση της αντίδρασης ή αποσυντίθενται προς υπεροξειδίο του υδρογόνου.

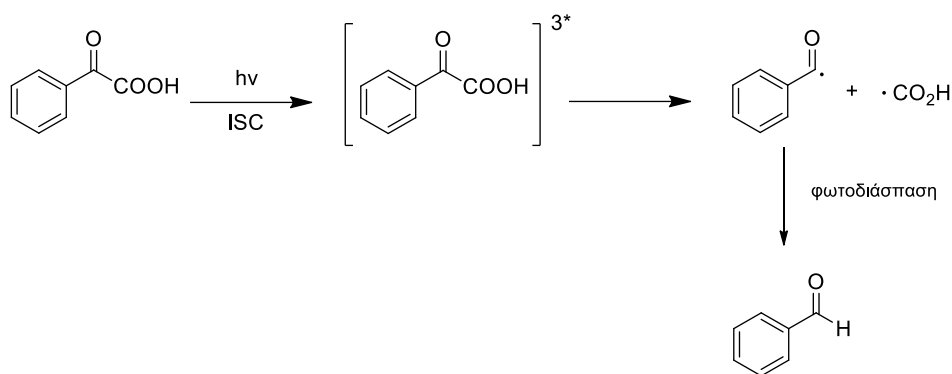


Σχήμα 1.16: Φωτοχημική οξειδωση αλκοολών.

Μηχανισμός της αντίδρασης

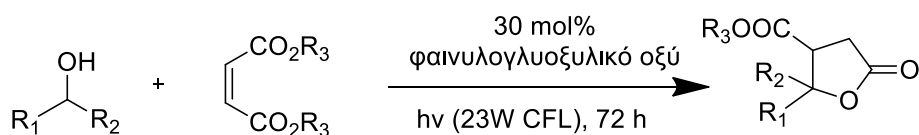
1.6.4 Φωτοοργανοκαταλύτες: Φαινυλογλυοξυλικό οξύ

Το φαινυλογλυοξυλικό οξύ είναι μια ενεργοποιημένη κετόνη που έχει επιδείξει σημαντική φωτοκαταλυτική δραστηριότητα για πληθώρα χημικών μετασχηματισμών (Σχήμα 1.17).^[18]



Σχήμα 1.17: Μηχανισμός δράσης του φαινυλογλυοξυλικού οξέος

Το φαινυλογλυοξυλικό οξύ χρησιμοποιήθηκε από τον Χ. Κόκοτο και την ομάδα του, ως καταλύτης σε μια απλή και φθηνή μέθοδο σύνθεσης γ-λακτονών, με πρώτες ύλες διεστέρες του μαλεϊκού οξέος και διάφορες πρωτοταγείς και δευτεροταγείς αλκοόλες (Σχήμα 1.18).^[19]

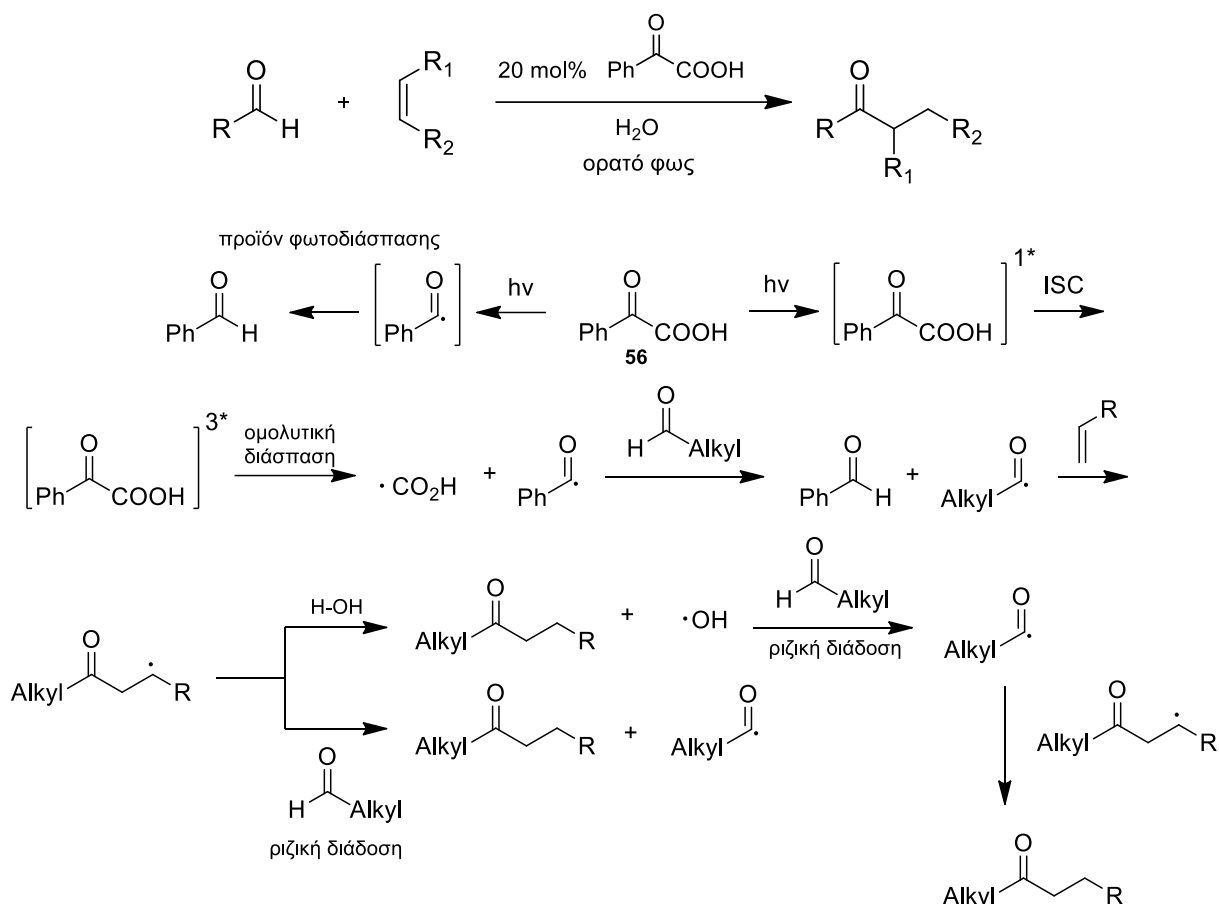


Σχήμα 1.18: Φωτοοργανοκαταλυτική σύνθεση λακτονών

Πρόσφατα η ερευνητική ομάδα του Χ. Κόκοτου δημοσίευσε ένα νέο πρωτόκολλο για την υδροακυλίωση ολεφινών σε νερό, χρησιμοποιώντας φαινυλογλυοξυλικό οξύ ως καταλύτη και ορατό φως ως πηγή ακτινοβολίας, χωρίς χρήση προσθέτων ή μεταλλικών καταλυτών.^[18] Η μέθοδος αυτή έχει μεγάλο εύρος εφαρμογής, αφού επιτρέπει τη σύνθεση τελικών προϊόντων από πληθώρα αρωματικών και αλειφατικών αλδεϋδών, τελικά και μη τελικά αλκένια καθώς και μόρια φαρμακευτικού ενδιαφέροντος (Σχήμα 1.19).

Το διεγερμένο φαινυλογλυοξυλικό οξύ, διασπάται ομολυτικά σε μια βενζόυλο ρίζα, η οποία αλληλεπιδρά με την αλδεϋδη και παράγει άκυλο ρίζα και βενζαλδεϋδη. Η άκυλο ρίζα αντιδρά με την ολεφίνη και δίνει ένα νέο ριζικό ενδιάμεσο, το οποίο με τη σειρά του αλληλεπιδρά, σε μεγαλύτερο ποσοστό,

με την αλδεΐδη και δίνει το τελικό προϊόν και την άκυλο ρίζα που προκαλεί ριζική διάδοση. Σε μικρότερο ποσοστό, το ριζικό ενδιάμεσο αλληλεπιδρά και με το νερό, οδηγώντας στο σχηματισμό του τελικού προϊόντος και ρίζας υδροξυλίου, που με τη σειρά της αντιδρά με την αλδεΐδη και δίνει την άκυλο ρίζα που συμμετέχει στη ριζική διάδοση.



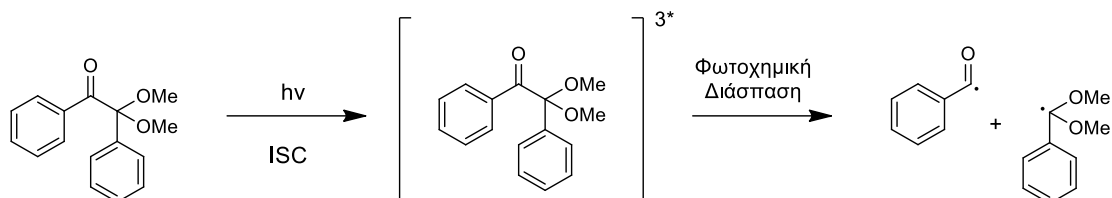
Σχήμα 1.19: Φωτοοργανοκαταλυτική υδροακυλίωση ολεφινών σε νερό.

Μηχανισμός της αντίδρασης

1.6.5 Φωτοοργανοκαταλύτες: 2,2-διμεθοξυ-2-φαινυλοακετοφαινόνη

Τα παράγωγα της βενζοΐνης απορροφούν στο UV και έχουν επίσης μελετηθεί για τη φωτοχημική τους δράση, με τη 2,2-διμεθοξυ-2-φαινυλοακετοφαινόνη (DPAP) να αποτελεί έναν από τους πιο αποτελεσματικούς φωτοεκκινητές της οικογένειας αυτής. Τα παράγωγα βενζοΐνης μετά από ακτινοβόληση υφίστανται α-διάσπαση προς σχηματισμό

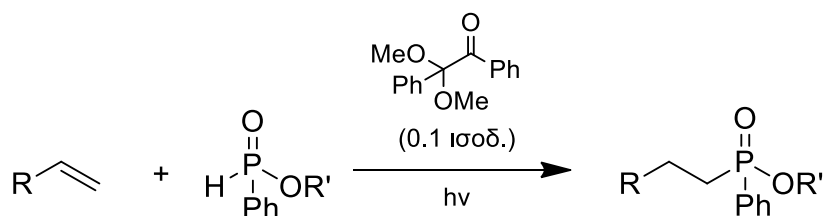
βενζόυλο και α-υποκατεστημένης βένζυλο ρίζας.^[20] Οι δύο ρίζες αυτές συμμετέχουν στη διάδοση της ριζικής αντίδρασης, με τη βενζόυλο ρίζα να είναι η πιο δραστική εκ των δύο (Σχήμα 1.20).^[21]



Σχήμα 1.20: Μηχανισμός δράσης της 2,2-διμεθοξυ-2-φαινυλοακετοφαινόνης

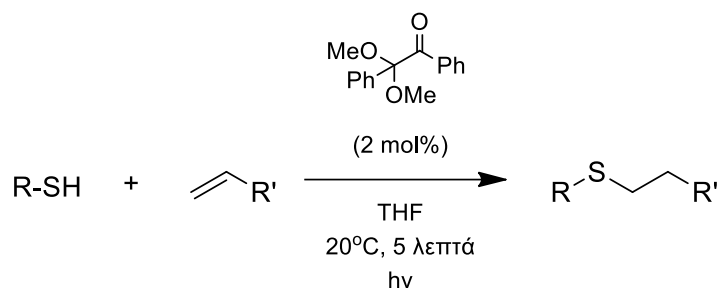
Ο συγκεκριμένος φωτοεκκινητής έχει μελετηθεί κυρίως ως προς τη φωτοχημική του δράση κυρίως σε φωτοχημικές αντιδράσεις πολυμερισμού, όπως η φωτοχημική αντίδραση πολυμερισμού μεταφοράς ατόμου του μεθακρυλικού μεθυλίου.^[22] Τα τελευταία χρόνια, έχει αναφερθεί η χρήση 2,2-διμεθοξυ-2-φαινυλοακετοφαινόνης και σε φωτοχημικές αντιδράσεις οργανικής σύνθεσης, ακόμα όμως η χρήση της είναι περιορισμένη και ο μηχανισμός δράσης της υπό διερεύνηση.

Με χρήση 2,2-διμεθοξυ-2-φαινυλοακετοφαινόνης έλαβε χώρα η φωτοχημική σύνθεση οργανοφωσφορικών ενώσεων από αλκένια ή αλκίνια και *H*-φωσφονικά αντιδραστήρια και άλλα $P(O)H$ παράγωγα. Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σε διαφορετικούς διαλύτες, ανάλογα με το υπόστρωμα, ενώ ήταν δυνατή και η αύξηση της κλίμακας της αντίδρασης, διατηρώντας καλές αποδόσεις (Σχήμα 1.21).^[23]



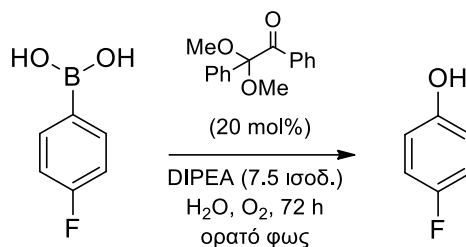
Σχήμα 1.21: Φωτοοργανοκαταλυτική σύνθεση οργανοφωσφορικών ενώσεων

Το 2018, ο Hunaere και οι συνεργάτες του χρησιμοποίησαν DPAP για τη φωτοχημική αντίδραση θειολών με αλκένια, προς σχηματισμό θειοαιθέρων σε καλές αποδόσεις και μικρούς χρόνους αντίδρασης (Σχήμα 1.22).^[24]



Σχήμα 1.22: Φωτοοργανοκαταλυτική σύνθεση θειοαιθέρων

Η 2,2-διμεθοξυ-2-φαινυλοακετοφαινόνη αξιοποιήθηκε από την ερευνητική ομάδα του Χ. Κόκοτου ως φωτοεκκινήτης σε μια νέα, πράσινη μέθοδο σύνθεσης υποκατεστημένων φαινολών από αρωματικά βορονικά οξέα. (Σχήμα 1.23).^[25]



Σχήμα 1.23: Φωτοκαταλυτική υδροξυλίωση βορονικών οξέων

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.

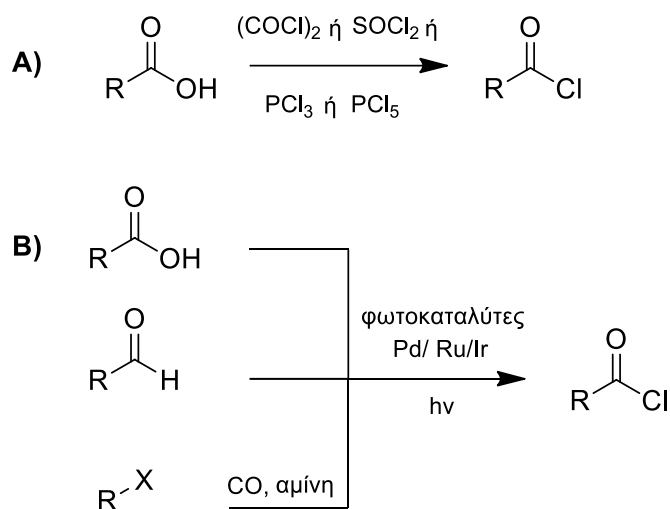
ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΑΛΔΕΥΔΩΝ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΥΔΡΟΞΑΜΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ ΚΑΙ ΕΣΤΕΡΩΝ

2.1 Εισαγωγή

Η σύγχρονη Οργανική Χημεία έχει ένα συνεχές ενδιαφέρον για την ανακάλυψη νέων, φιλικών προς το περιβάλλον μεθόδων για τη σύνθεση σημαντικών οργανικών ενδιάμεσων ή τελικών προϊόντων. Τα ακυλοχλωρίδια, χάρη στην ευελιξία που εμφανίζουν ως συνθετικά ενδιάμεσα, αποτελούν χρήσιμα υποστρώματα στην οργανική σύνθεση.

Παραδοσιακά, τα ακυλοχλωρίδια συντίθενται από τα αντίστοιχα καρβοξυλικά οξέα.^[26] Τα αντιδραστήρια που χρησιμοποιούνται κατά κύριο λόγο για αυτές τις μετατροπές είναι το οξάλυλο χλωρίδιο,^[27] το θειόνυλο χλωρίδιο,^[28] ο τριχλωριούχος φωσφόρος^[29] και ο πενταχλωριούχος φωσφόρος (Σχήμα 2.1.A).^[30] Τα αντιδραστήρια αυτά μπορούν να χρησιμοποιηθούν είτε ως έχουν, είτε σε συνδυασμό με βάση. Παρόλο που αυτά τα αντιδραστήρια χρησιμοποιούνται ευρέως σε τέτοιους μετασχηματισμούς, είναι επικίνδυνα και τοξικά, εξαιτίας των διαβρωτικών αερίων που απελευθερώνουν στις αντιδράσεις που συμμετέχουν. Επιπρόσθετα, αυτές οι αντιδράσεις είναι πολύ αργές και συχνά απαιτούν θερμοκρασία βρασμού υπό αναρροή για να προχωρήσουν. Κατά συνέπεια, δεν ευνοείται η εφαρμογή τους σε συνθέσεις βιομηχανικής κλίμακας.

Πιο πρόσφατες έρευνες επικεντρώνονται στη χρήση φωτός και μεταλλικού καταλύτη για την επίτευξη του σχηματισμού ακυλοχλωριδίων από καρβοξυλικά οξέα, αλδεΐδες και άρυλο ή αλκυλοαλογονίδια. Καρβονυλιώσεις καταλυόμενες από παλλάδιο,^[31] ιρίδιο,^[31,32] και ρουθίνιο^[33] μπορούν να οδηγήσουν στη σύνθεση σημαντικών καρβονυλικών παραγώγων (Σχήμα 2.1.B).



Σχήμα 24: Μέθοδοι ενεργοποίησης καρβονυλικών παραγώγων

Οι μέθοδοι αυτές όμως εμφανίζουν περιορισμούς, καθώς απαιτούν την παρουσία μεταλλικών καταλυτών, οι οποίοι είναι ακριβοί, τοξικοί και επιβλαβείς για το περιβάλλον.^[34,35] Συνεπώς, υπάρχει η ανάγκη για νέες, πιο πράσινες μεθόδους για την ενεργοποίηση καρβονυλικών παραγώγων.

Τα ακυλοχλωρίδια αποτελούν σημαντικά ενδιάμεσα για τη σύνθεση πολλών χρησιμων οργανικών μορίων, όπως τα υδροξαμικά οξέα και οι εστέρες.

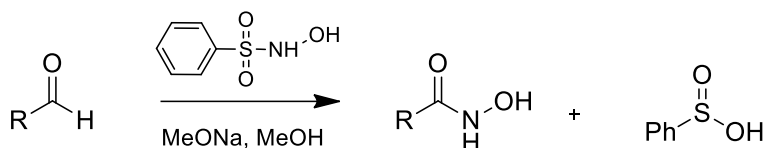
2.2 Τρόποι σύνθεσης υδροξαμικών οξέων

Τα υδροξαμικά οξέα είναι ισχυροί χηλιωτές μετάλλων και διαθέτουν μεγάλο εύρος βιολογικής δράσης, καθώς εμφανίζουν αντιβακτηριδιακή, αντιμυκητιακή και αντιφλεγμονώδη δράση, έχουν αντιασθματικές ιδιότητες και έχουν δείξει θεραπευτική δράση ως πιθανοί αναστολείς ενζύμων που εμπλέκονται με ποικιλία ασθενειών, όπως ο καρκίνος, η αρθρίτιδα και η σκλήρυνση κατά πλάκας. Η δραστηότητά τους συνδέεται με την ισχυρή δεσμική συγγένεια που εμφανίζουν με τα μέταλλα.^[36] Η υδροξαμική ομάδα συναντάται σε πολλά φυσικά προϊόντα και έχει αναγνωρισθεί πολλές φορές ως το δραστικό κομμάτι του μορίου.^[37]

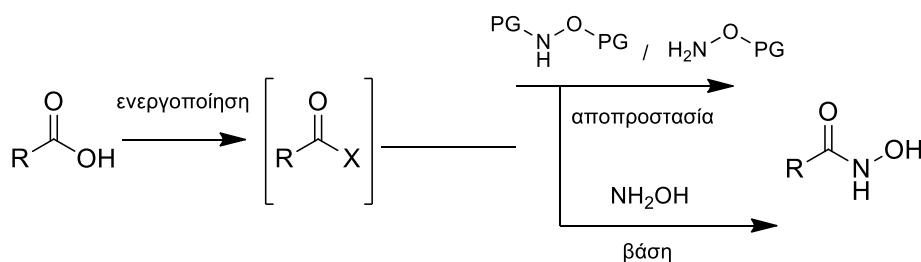
Η πρώτη πετυχημένη σύνθεση υδροξαμικών οξέων από αλδεΐδες πραγματοποιήθηκε πάνω από 120 χρόνια πριν και πια αναγνωρίζεται ως η αντίδραση Angeli–Rimini. Η αντίδραση απαιτεί τη χρήση *N*-υδροξυβενζυλο σουλφοναμιδίου, παρουσία ισχυρής βάσης (Σχήμα 2.2.A).^[38] Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιείται σπάνια, λόγω της δυσκολίας που προκύπτει στην απομάκρυνση του βενζυλοσουλφινικού οξέος που παράγεται ως παραπροϊόν, καθώς και των χαμηλών αποδόσεων της αντίδρασης.

Η αντίδραση ενεργοποιημένων καρβοξυλικών οξέων ή παραγώγων τους με O-, N,O-^[39-42] ή μη προστατευμένη υδροξυλαμίνη αποτελεί την πιο κοινή μέθοδο για τη σύνθεση υδροξαμικών οξέων (Σχήμα 2.2.B).^[43] Όμως, η μέθοδος αυτή εμφανίζει μεγάλη εξάρτηση από το υπόστρωμα, καθώς και δυσκολίες στην απομόνωση των τελικών προϊόντων.

A Κλασική μέθοδος σύνθεσης μέσω της αντίδρασης Angeli-Rimini



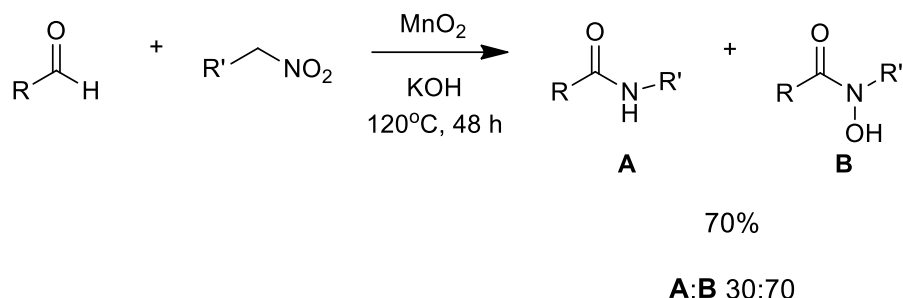
B Η πιο κοινή μέθοδος σύνθεσης μέσω σύζευξης ενεργοποιημένων καρβοξυλικών παραγώγων με υδροξυλαμίνη



Σχήμα 25: Μέθοδοι σύνθεσης υδροξαμικών οξέων

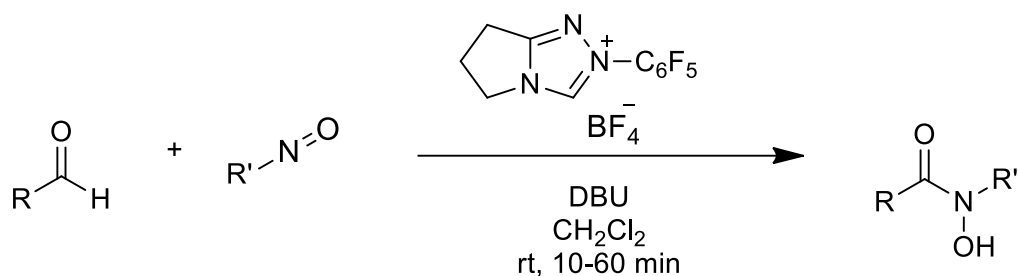
Μέχρι σήμερα, έχουν αναπτυχθεί πολλές νέες μέθοδοι για τη σύνθεση υδροξαμικών οξέων από αλδεΐδες. Το 2014 δημοσιεύθηκε η σύνθεση αμιδίων και υδροξαμικών οξέων από νιτροαρένια και αλδεΐδες παρουσία

καταλύτη του Mn (Σχήμα 2.3). Οι συνθήκες της αντίδρασης μελετήθηκαν σε βάθος, ώστε να προσδιοριστούν οι βέλτιστες για τη σύνθεση τόσο των αμιδίων, όσο και των υδροξαμικών οξέων.^[44]



Σχήμα 26: Σύνθεση υδροξαμικών οξέων από νιτροαρένια με καταλύτη Mn.

Ένα ακόμα παράδειγμα άμεσης σύνθεσης υδροξαμικών οξέων είναι μέσω της αντίδρασης νιτροσοαρενίων με αλδεΐδες, παρουσία καταλύτη NHC's (Σχήμα 2.4).^[45]

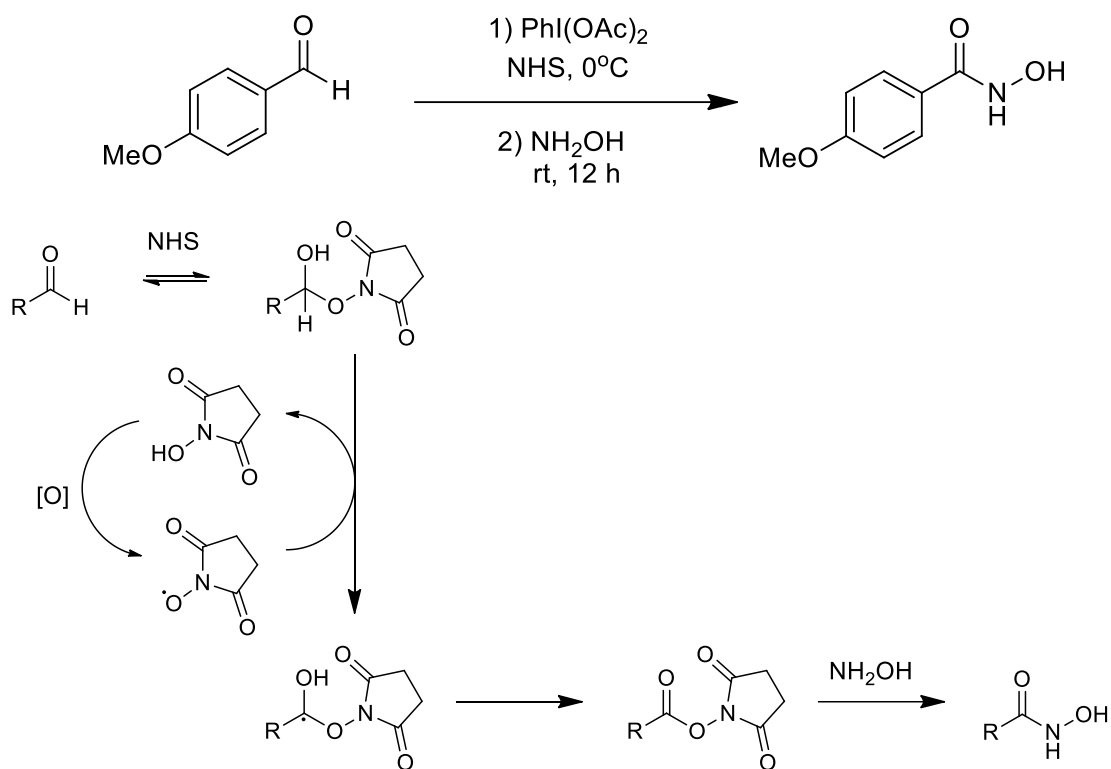


Σχήμα 27 Σύνθεση υδροξαμικών οξέων από νιτροσοαρένια με καταλύτη NHC.

Η De Lucca και οι συνεργάτες της παρουσίασαν την άμεση μετατροπή αλδεϋδών σε υδροξαμικά οξέα, παρουσία υδατικού διαλύματος υδροξυλαμίνης, παρουσία *N*-υδροξυσουκινιμιδίου. Η αντίδραση χρησιμοποιεί $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ ως οξειδωτικό, δε χρειάζεται καταλύτη και προχωρά μέσω του σχηματισμού *N*-υδροξυσουκινιμιδικού εστέρα (Σχήμα 2.5).^[46]

Η αλδεΐδη αντιδρά με το *N*-υδροξυσουκινιμίδιο, δίνοντας ημιαμινάλη. Το NHS οξειδώνεται και η οξειδωμένη μορφή του αποσπά άτομο υδρογόνου από την ημιαμινάλη, οδηγώντας στο σχηματισμό της αντίστοιχης ρίζας. Παρουσία

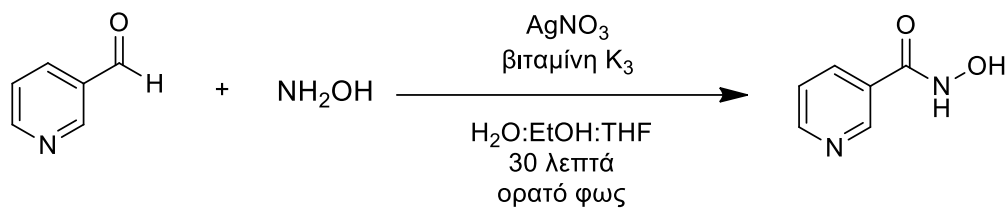
οξειδωτικού, σχηματίζεται ο αντίστοιχος εστέρας ο οποίος μπορεί στη συνέχεια να αντιδράσει με υδροξυλαμίνη, προς σχηματισμό του επιθυμητού υδροξαμικού οξέος.



Σχήμα 28 Σύνθεση υδροξαμικών οξέων από αλδεΐδες και NHS.

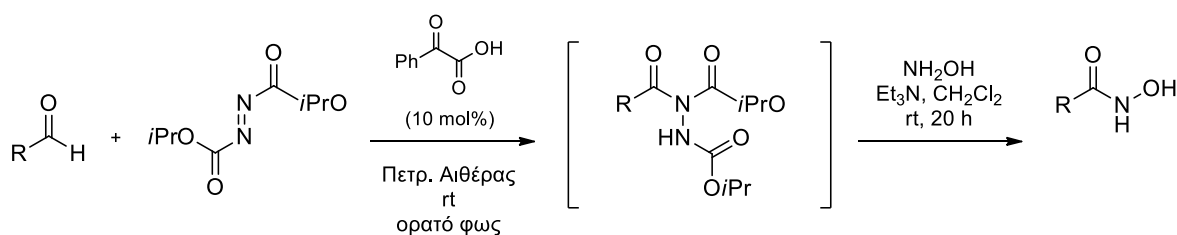
Μηχανισμός της αντίδρασης

Το 2018, οι Mohamed, Attia και Johansson μελέτησαν τη χρήση νανοσωματίδιων Ag (Ag NPs) που σχηματίζονται *in situ* μετά από ακτινοβολήση στο φάσμα του ορατού, για τη μετατροπή αλδεϋδών σε υδροξαμικά οξέα. Η βιταμίνη K₃ χρησιμοποιήθηκε ως φωτοοξειδωτικό για τον *in situ* σχηματισμό της ενεργής μορφής του καταλύτη, καθώς, χάρη στη δραστηριότητα των κινόνων όταν ακτινοβολούνται, μπορεί να μετατρέψει τα ιόντα Ag⁺ σε νανοσωματίδια Ag (Σχήμα 2.6).^[47]



Σχήμα 29 Σύνθεση υδροξαμικών οξέων με καταλύτη Ag.

Η ερευνητική ομάδα του Χ. Κόκοτου μελέτησε την υδροακυλίωση αλδεϋδών από διάλυτο εστέρες αζωδικαρθοξυλικών οξέων, υπό ακτινοβολία από ορατό φως και παρουσία φαινυλογλυοξυλικού οξέος ως καταλύτη.^[48] Το συγκεκριμένο πρωτόκολλο οδηγεί στο σχηματισμό των επιθυμητών προϊόντων χωρίς την παρουσία μετάλλων ή οξειδωτικών, ενώ αξιοποιήθηκε και για τη σύνθεση του Vorinostat, μιας ένωσης που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου (Σχήμα 2.7).



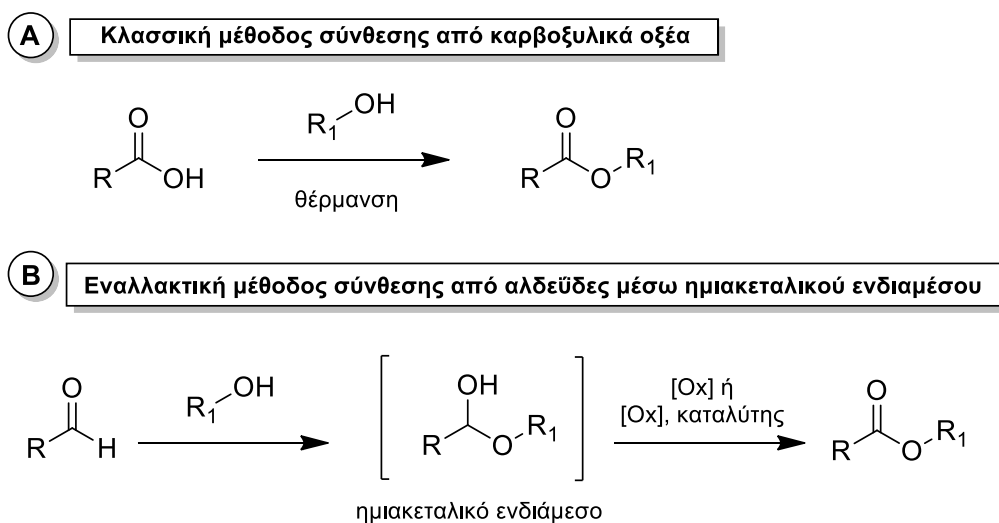
Σχήμα 30 Φωτοοργανοκαταλυτική σύνθεση υδροξαμικών οξέων από αλδεϋδες.

Η πλειοψηφία των διαθέσιμων μεθόδων για τη σύνθεση υδροξαμικών οξέων απαιτούν δραστικές συνθήκες, μεγάλο χρόνο αντίδρασης και χρήση ακριβών αντιδραστηρίων. Πολλές από αυτές εμφανίζουν περιορισμούς στο υποστρώματα στα οποία μπορούν να εφαρμοστούν και δυσκολίες στον καθαρισμό και την απομόνωσή τους.

2.3 Τρόποι σύνθεσης εστέρων

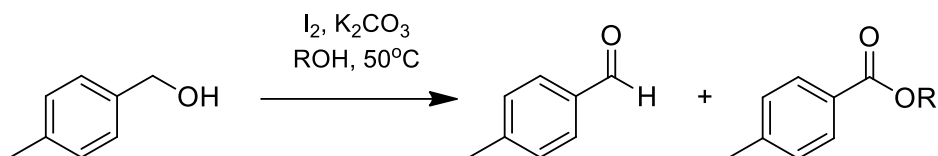
Οι εστέρες αποτελούν μία από τις πιο σημαντικές λειτουργικές ομάδες στην Οργανική Σύνθεση. Ιδιαίτερα οι αρωματικοί εστέρες αποτελούν σημαντικά μόρια για τη χημική βιομηχανία, καθώς συναντώνται σε πλήθος φαρμακευτικών προϊόντων, φαρμάκων, αρωμάτων, πλαστικοποιητών, προσθέτων γεύσης, διαλυτών και σημαντικών ενδιάμεσων.^[49-50]

Οι κλασσικές μέθοδοι για τη σύνθεση εστέρων βασίζονται στην πυρηνόφιλη υποκατάσταση καρβοξυλικών παραγώγων με αλκοόλες (Σχήμα 2.8.A).^[51] Μια εναλλακτική μέθοδο για τη σύνθεση εστέρων, αποτελεί η οξειδωτική εστεροποίηση αλδεϋδών με αλκοόλες.^[52] Οι αλκοόλες ενεργοποιούνται συνήθως μέσω του σχηματισμού ημιακεταλικού ενδιάμεσου, το οποίο στη συνέχεια οξειδώνεται, προς σχηματισμό του εστέρα (Σχήμα 2.8.B).



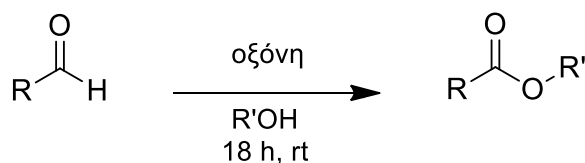
Σχήμα 31 Μέθοδοι σύνθεσης εστέρων

Τις τελευταίες δεκαετίες, έχουν γίνει αναφορές για άμεση εστεροποίηση αλδεϋδών μέσω οξείδωσης ημιακεταλικών ενδιάμεσων, τόσο με χρήση οργανικών, όσο και ανόργανων οξειδωτικών. Το 2005, ο Togo χρησιμοποίησε ιώδιο και ανθρακικό κάλιο για τη σύνθεση εστέρων και κετονών από αλκοόλες (Σχήμα 2.9).^[53]



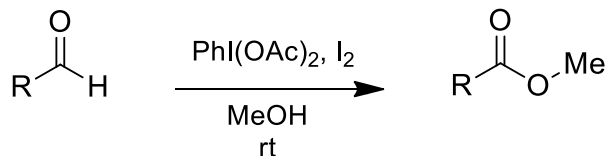
Σχήμα 32 Σύνθεση εστέρων με χρήση ιωδίου ως οξειδωτικού

Ο Bohran παρουσίασε τη σύνθεση εστέρων από αλδεΐδες χρησιμοποιώντας οξόνη ως οξειδωτικό (Σχήμα 2.10).^[54] Η συγκεκριμένη μέθοδος έδωσε αποτελέσματα μόνο για περιορισμένο αριθμό αλκοολών. Πιο συγκεκριμένα, με επιτυχία αντέδρασαν η μεθανόλη, η αιθανόλη, η *n*-προπανόλη και η *n*-βουτανόλη. Οι αντίστοιχοι *tert*-βουτυλεστέρες δεν συντέθηκαν, πιθανότατα λόγω στεreoχημικής παρεμπόδισης.



Σχήμα 33 Σύνθεση εστέρων με χρήση οξώνης ως οξειδωτικού

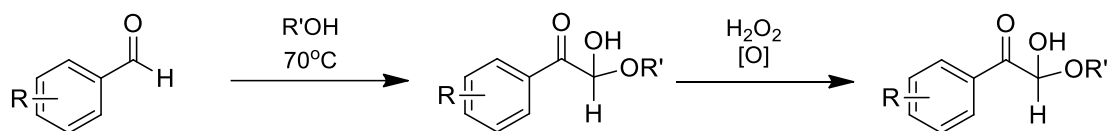
Ο Karade χρησιμοποίησε διπλό οξειδωτικό σύστημα ιωδίου και PhI(OAc)₂ για τη σύνθεση μεθυλεστέρων από αλδεΐδες (Σχήμα 2.11).^[55]



Σχήμα 34 Σύνθεση εστέρων με χρήση ιωδίου και PhI(OAc)₂ ως οξειδωτικού

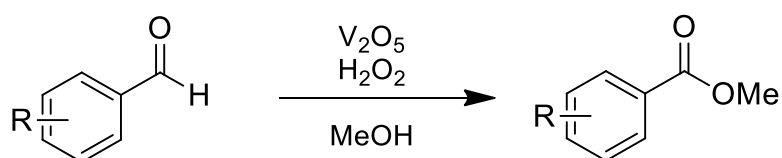
Το 2011, δημοσιεύθηκε μια νέα, πράσινη μέθοδος εστεροποίησης αλδεϋδών που χρησιμοποιεί υπεροξείδιο του υδρογόνου ως οξειδωτικό (Σχήμα 2.12).^[56] Πρωτοταγείς αλκοόλες και αρωματικές αλδεΐδες αντέδρασαν

με επιτυχία, δίνοντας τα αντίστοιχα προϊόντα σε ικανοποιητικές αποδόσεις. Και σε αυτή την περίπτωση όμως, τα υποστρώματα αλκοολών στα οποία μπορεί να εφαρμοστεί η μέθοδος είναι περιορισμένα.

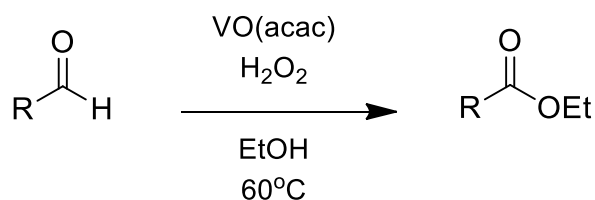


Σχήμα 35 Σύνθεση εστέρων με χρήση υπεροξειδίου του υδρογόνου ως οξειδωτικού

Επιπλέον, έχει μελετηθεί και η οξειδωτική εστεροποίηση αλδευδών καταλυόμενη από μέταλλα μετάπτωσης, όπως το βανάδιο. Παρουσία υπεροξειδίου του υδρογόνου ως οξειδωτικό, το βανάδιο έχει χρησιμοποιηθεί τόσο για τη μετατροπή αρωματικών αλδευδών στους αντίστοιχους μεθυλεστέρες, παρουσία μεθανόλης (Σχήμα 2.13),^[57] όσο και για το σχηματισμό αιθυλεστέρων από αλδεύδες και αιθανόλη (Σχήμα 2.14).^[58]



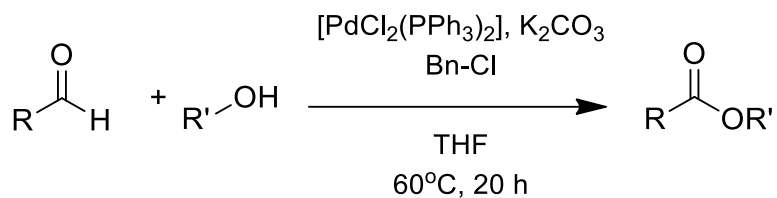
Σχήμα 36 Σύνθεση μεθυλεστέρων με χρήση βαναδίου



Σχήμα 37 Σύνθεση αιθυλεστέρων με χρήση βαναδίου

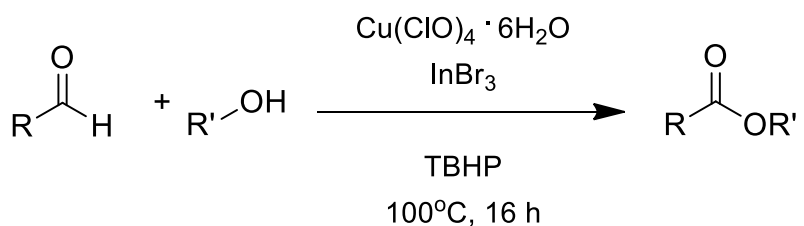
Εκτός από βανάδιο, και το παλλάδιο έχει αξιοποιηθεί σε αντιδράσεις εστεροποίησης. Το 2012, η ερευνητική ομάδα του Lei ανέφερε τη σύνθεση

εστέρων από στοιχειομετρική ποσότητα αλδεϋδών και αλκοολών, με χρήση συμπλόκου παλλαδίου και βενζυλοχλωριδίου ως οξειδωτικού (Σχήμα 2.15).^[59]



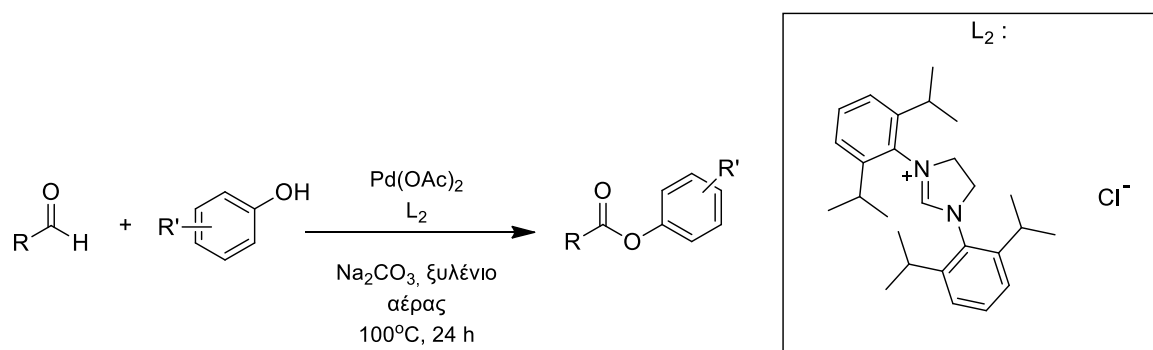
Σχήμα 38 Σύνθεση εστέρων με χρήση παλλαδίου

Ο Li και οι συνεργάτες του μελέτησαν τη χρήση διπλού καταλυτικού συστήματος συμπλόκων Cu και In, παρουσία TBHP ως οξειδωτικού για τη σύνθεση εστέρων από αλδεϋδες (Σχήμα 2.16).^[60]



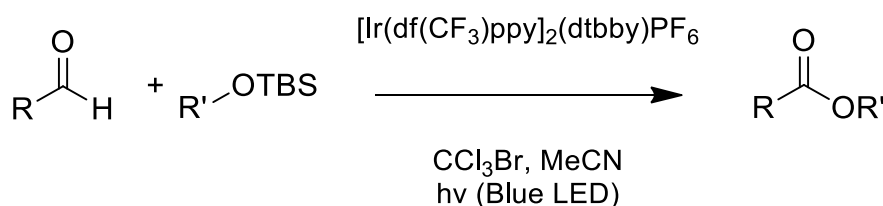
Σχήμα 39 Σύνθεση εστέρων με χρήση χαλκού

Ενδιαφέρον παρουσιάζει και η εστεροποίηση αλδεϋδών από *N*-ετεροκυκλικά καρβένια (NHC's), τόσο συνδυαστικά με μέταλλο (Σχήμα 2.17),^[61] όσο και μόνα τους.^[62]



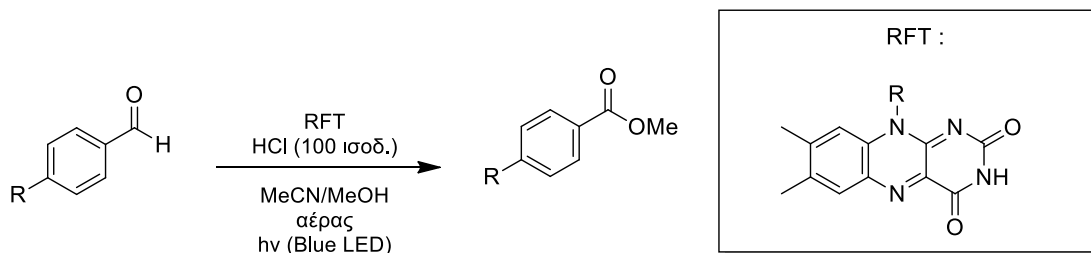
Σχήμα 40 Σύνθεση εστέρων με χρήση παλλαδίου και NHC

Πιο πρόσφατα, αναπτύχθηκαν πρωτόκολλα αντιδράσεων εστεροποίησης που προχωρούν μέσω ακτινοβόλησης στο φάσμα του ορατού. Ο Pandey και οι συνεργάτες του ανέφεραν τη φωτοκαταλυτική διασταυρούμενη σύζευξη αλδευδών με R-OTBS εστέρες, παρουσία καταλύτη ιριδίου και ακτινοβόλησης από Blue LED (Σχήμα 2.18).^[63]



Σχήμα 41 Φωτοχημική σύνθεση εστέρων με χρήση ιριδίου

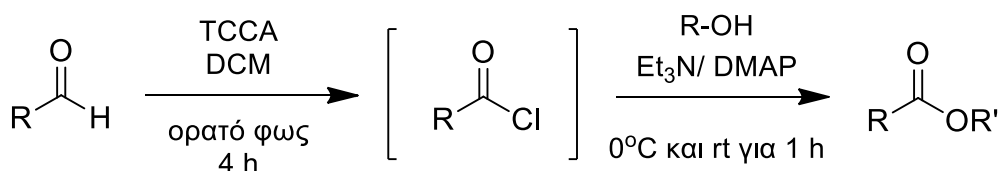
Το 2017, η ερευνητική ομάδα του Wolf μελέτησε τη φωτοοξειδωση αρωματικών αλδευδών και μεθανόλης προς μεθυλεστέρες, με χρήση άλατος ριβοφλαβίνης (RFT) ως καταλύτη και ακτινοβόληση από Blue LED (Σχήμα 2.19).^[64]



Σχήμα 42 Φωτοχημική σύνθεση εστέρων με χρήση RFT

Παραδείγματα φωτοοξειδωτικής σύνθεσης μεθυλο- και αιθυλοεστέρων από αρωματικές αλδεΐδες και μεθανόλη ή αιθανόλη ως διαλύτη, αντίστοιχα, παρουσία μεταλλικών καταλυτών, υπάρχουν επίσης στη βιβλιογραφία.^[65-66]

Το 2019, η De Luca και οι συνεργάτες της ανέφεραν τη σύνθεση εστέρων μέσω φωτοχημικής ενεργοποίησης αλδεϋδών. Το πρωτόκολλο αυτό δεν απαιτεί την ύπαρξη καταλύτη και χρησιμοποιεί TCCA τόσο ως οξειδωτικό, όσο και ως πηγή χλωρίου και ορατό φως ως πηγή ακτινοβολίας (Σχήμα 2.20).^[67]



Σχήμα 43 Φωτοχημική σύνθεση εστέρων με χρήση TCCA

Οι μέθοδοι αυτές εμφανίζουν ορισμένους περιορισμούς όσον αφορά στο εύρος των υποστρωμάτων, τη χρήση στοιχειομετρικών ποσοτήτων αντιδραστηρίων και τις έντονες συνθήκες αντίδρασης που απαιτούνται για το σχηματισμό των προϊόντων. Επιπλέον, οι καταλύτες και τα πρόσθετα που χρησιμοποιούνται είναι συνήθως ακριβά και τοξικά αντιδραστήρια και συνεπώς δεν ευνοείται η χρήση αυτών των μεθοδολογιών για σύνθεση μεγάλης κλίμακας.

Τα υδροξαμικά οξέα και οι εστέρες είναι σημαντικά μόρια που παράγονται συνήθως από ένα απλό πρόδρομο μόριο, όπως τα ακυλοχλωρίδια. Οι περισσότερες μεθοδολογίες που είναι διαθέσιμες αυτή τη στιγμή εμφανίζουν δυσκολίες και περιορισμούς. Κατά συνέπεια, υπάρχει ανάγκη για εύρεση νέων πρωτοκόλλων, πιο εύχρηστων, πιο αποτελεσματικών και πιο φιλικών προς το περιβάλλον, για τη σύνθεση των μορίων αυτών.

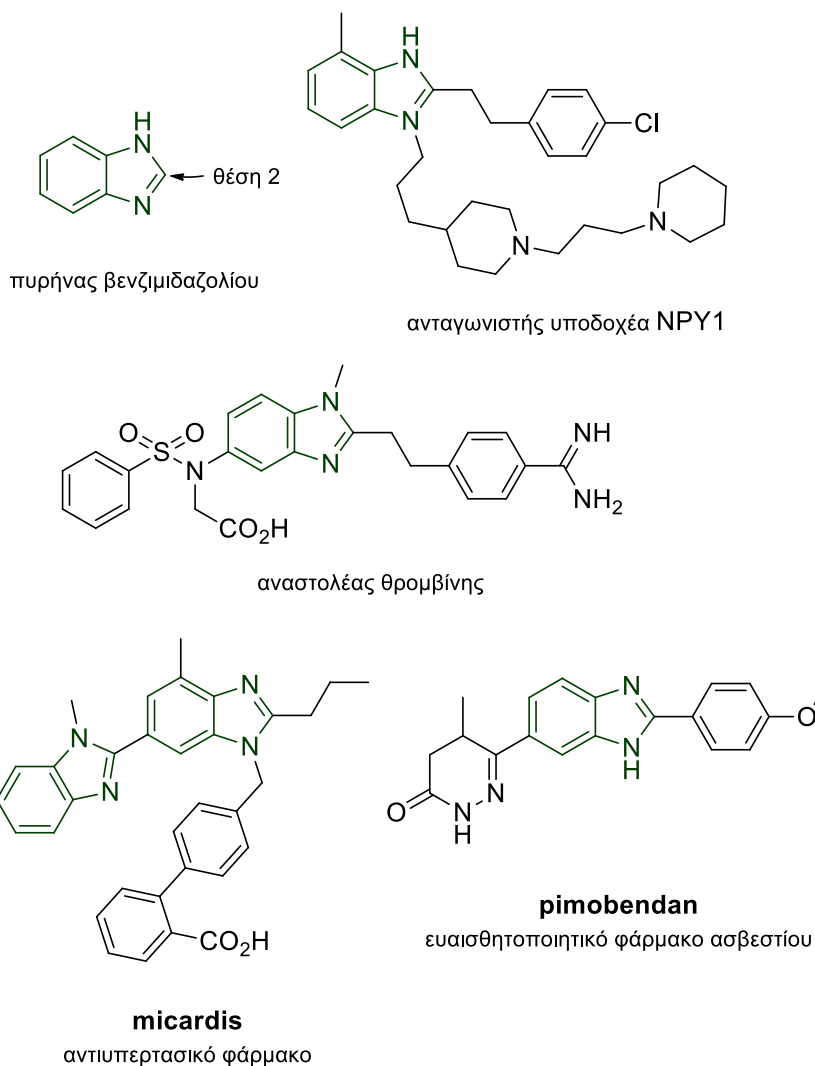
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3.

ΣΥΝΘΕΣΗ ΒΕΝΖΙΜΙΔΑΖΟΛΙΩΝ ΑΠΟ ΔΙΑΜΙΝΕΣ ΚΑΙ ΑΛΔΕΥΔΕΣ ΜΕΣΩ ΚΥΚΛΟΠΟΙΗΣΗΣ

3.1 Εισαγωγή

Τα ετεροκυκλικά μόρια χρησιμοποιούνται ευρέως στη φαρμακευτική χημεία, χάρη στον ενεργό ρόλο τους στα βιολογικά συστήματα. Το βενζιμιδαζόλιο αποτελεί ένα από τα πιο γνωστά ετεροκυκλικά μόρια αζώτου, γνωστά εδώ και πολλές δεκαετίες. Συντέθηκε πρώτη φορά από τους Ladenberg και Wundt, τη δεκαετία του 1870.^[68] Το φαρμακευτικό ενδιαφέρον για τον βενζιμιδαζολικό δακτύλιο ξεκινά το 1944, όταν ο Woolley θεώρησε πως ίσως τα βενζιμιδαζόλια να εμφανίζουν παρόμοιες βιολογικές ιδιότητες με τις πουρίνες.^[69] Λίγα χρόνια αργότερα, ο Brink ταυτοποίησε το 5,6-διμεθυλοβενζιμιδαζόλιο ως προϊόν αποδόμησης της βιταμίνης B₁₂ και στη συνέχεια βρήκε πως κάποια παράγωγα βενζιμιδαζολίου εμφανίζουν πράγματι δραστηριότητα παρόμοια με της βιταμίνης B₁₂.^[70,71] Έπειτα από αυτές τις αρχικές αναφορές, η επιστημονική έρευνα επικεντρώθηκε στη μελέτη της βιοδραστηριότητας του βενζιμιδαζολικού πυρήνα. Παρότι και οι επτά θέσεις του μορίου μπορούν να υποκατασταθούν, πολλά παράγωγα βενζιμιδαζολίου που εμφανίζουν βιολογική δράση φέρουν υποκατάσταση στη θέση 2.^[72]

Πλέον, το βενζιμιδαζόλιο και τα παράγωγά του κατέχουν ιδιαίτερη θέση ως σημαντικά ετεροκυκλικά συστήματα, καθώς εντοπίζονται σε πληθώρα βιοδραστικών μορίων, όπως αντιπαρασιτικά, αντιεπιληπτικά, αναλγητικά, αντιισταμινικά, αντιυπερτασικά, αντιικά, αντικαρκινικά, αντιμυκητιακά, αντιφλεγμονώδη και αντιπηκτικά (Σχήμα 3.1).^[72] Μπορούν επίσης να δράσουν ως υποκαταστάτες μετάλλων μετάπτωσης^[73] και αποτελούν σημαντικά ενδιάμεσα οργανικών αντιδράσεων.^[74] Κατά συνέπεια, η σύνθεση του βενζιμιδαζολίου και των παραγώγων του με απλό, φθηνό και πράσινο τρόπο, απασχολεί ενεργά την επιστημονική κοινότητα.

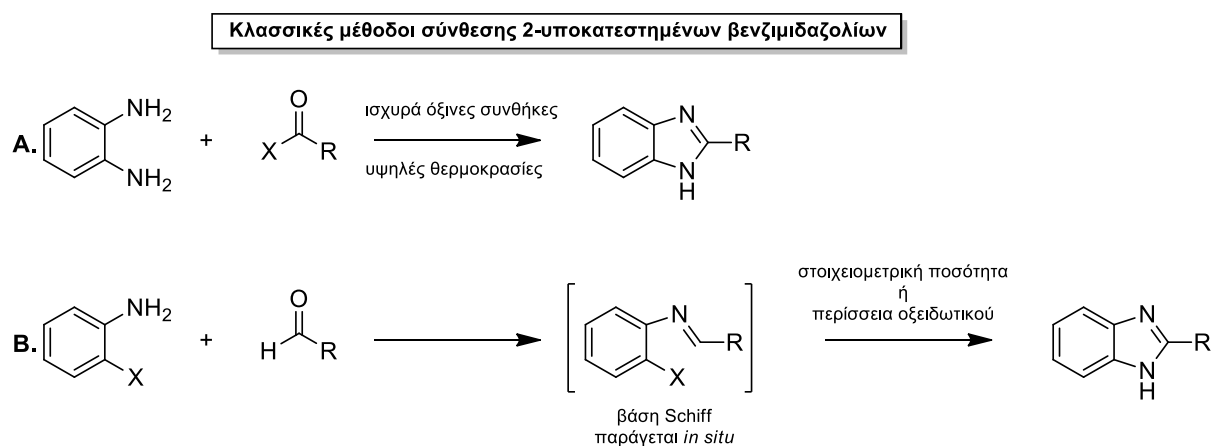


Σχήμα 44 Βενζιμιδαζόλια φαρμακευτικού ενδιαφέροντος

3.2 Τρόποι σύνθεσης βενζιμιδαζολίων

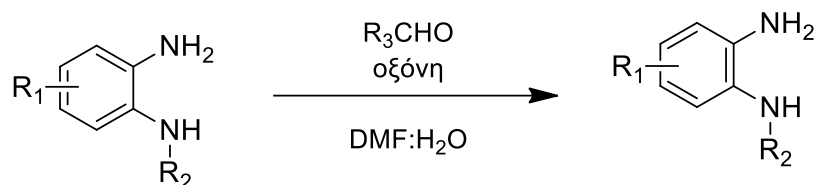
Υπάρχουν δύο βασικοί τρόποι για τη σύνθεση 2-υποκατεστημένων βενζιμιδαζολίων. Ο πρώτος επιτυγχάνεται μέσω σύζευξης 1,2-διαμινοβενζολίων και καρβοξυλικών οξέων^[75] ή παραγώγων τους, όπως νιτρίλια, ορθοεστέρες, ανυδρίτες και λακτόνες,^[76] υπό έντονες συνθήκες αφυδάτωσης, υψηλές θερμοκρασίες και παρουσία ισχυρών οξέων, όπως υδροχλωρικό οξύ, πολυφωσφορικό οξύ, βορικό οξύ, ή p-τολουολο σουλφονικό οξύ (Σχήμα 3.2.A). Η χρήση πιο ήπιων αντιδραστηρίων, όπως μεταλλικά οξέα και οξέα κατά Lewis, έχουν βελτιώσει σε ένα βαθμό τις συνθήκες την αντίδρασης αυτής.^[76,77]

Ο δεύτερος βασικός τρόπος σύνθεσης βενζιμιδαζολίων λαμβάνει χώρα μέσω συμπύκνωσης 1,2-διαμινοβενζολίων με αλδεΐδες. Η αντίδραση προχωρά σε δύο βήματα, μέσω μιας βάσης Schiff που παράγεται *in situ* και απαιτεί την παρουσία οξειδωτικού αντιδραστήριου (Σχήμα 3.2.B).^[78] Καθώς οι αλδεΐδες αποτελούν αντιδραστήρια που είναι εύκολα διαθέσιμα, η δεύτερη μέθοδος είναι η πλέον διαδεδομένη.



Σχήμα 45: Κλασσικές μέθοδοι σύνθεσης βενζιμιδαζολίων

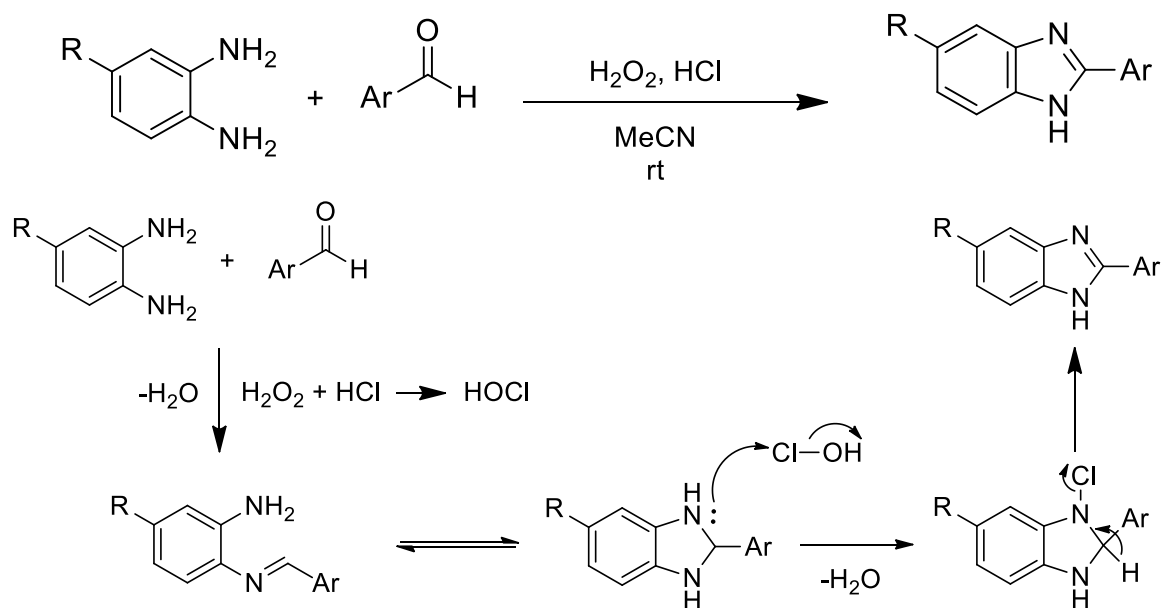
Μεγάλη ποικιλία οξειδωτικών έχουν χρησιμοποιηθεί για αυτό τον σκοπό, όπως νιτροβενζόλιο,^[79] βενζοκινόνη,^[80] μέταλλα και οξείδια μετάλλων, όπως MnO_2 και $\text{Pb}(\text{OAc})_2$,^[81-83] καθώς και οξόνη (Σχήμα 3.3).^[84]



Σχήμα 46 Σύνθεση βενζιμιδαζολίων με χρήση οξόνης ως οξειδωτικό

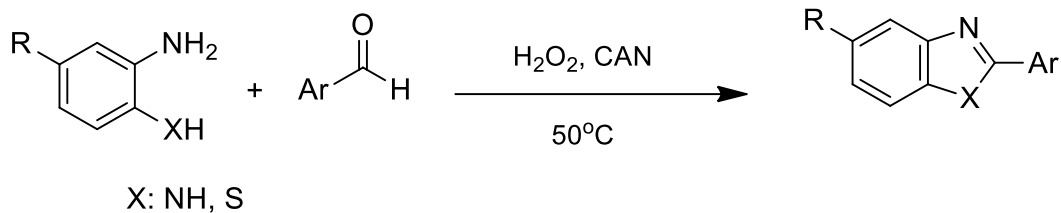
Ο Bahrami και οι συνεργάτες του ανέφεραν τη σύνθεση βενζιμιδαζολίων από διαμίνες και υποκατεστημένες βενζαλδεΐδες, παρουσία H_2O_2 και HCl ,

ως οξειδωτικών.^[85] Το υποχλωρικό οξύ που σχηματίζεται, αντιδρά με το κυκλοποιημένο προϊόν που προκύπτει από τη συμπύκνωση της διαμίνης με τη βενζαλδεΐδη, προς σχηματισμό του χλωριωμένου ενδιαμέσου. Αυτό με απόσπαση υδρογόνου μετατρέπεται στο επιθυμητό προϊόν (Σχήμα 3.4).



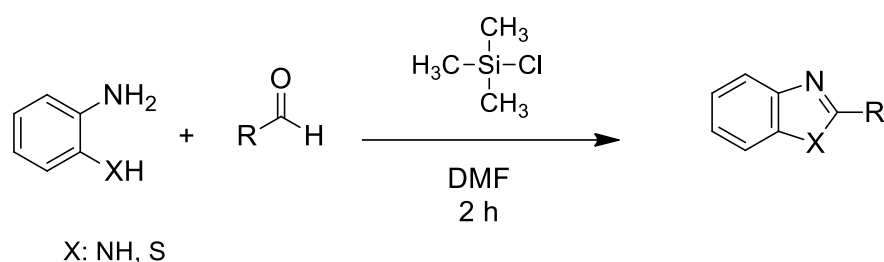
Σχήμα 47 Σύνθεση βενζιμιδαζολίων με χρήση υπεροξειδίου του υδρογόνου και HCl ως οξειδωτικά. Μηχανισμός της αντίδρασης

Ένα χρόνο αργότερα, η ίδια ερευνητική ομάδα έδειξε μια μέθοδο σύνθεσης βενζιμιδαζολίων από διαμίνες και υποκατεστημένες βενζαλδεΐδες, παρουσία H₂O₂ και CAN, ως οξειδωτικών (Σχήμα 3.5).^[86] Η μέθοδος αυτή λαμβάνει χώρα χωρίς διαλύτη, ενώ μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για τη σύνθεση βενζοθειαζολίων, από τις αντίστοιχες αμινοθειοφαινόλες.



Σχήμα 48 Σύνθεση βενζιμιδαζολίων με χρήση υπεροξειδίου του υδρογόνου και CAN ως οξειδωτικά.

Ο Volochnyuk ανέπτυξε μια μέθοδο σύνθεσης βενζιμιδαζολίων, κάνοντας χρήση σιλανίου. Ένα ευρύ φάσμα βενζιμιδαζολίων και βενζοθειαζολίων συντέθηκαν από αλδεΐδες και ο-διαμίνες ή ο-αμινοθειοφαινόλη, αντίστοιχα, χρησιμοποιώντας τριμεθυλοσιλοχλωρίδιο (TMSCl) (Σχήμα 3.6).^[87]



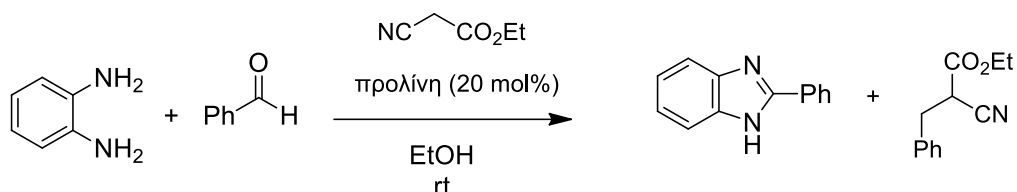
Σχήμα 49 Σύνθεση βενζιμιδαζολίων με χρήση σιλανίου.

Ο Lin ανέφερε τη σύνθεση βενζιμιδαζολίων από ο-φαινουλενοδιαμίνη και αρωματικές αλδεΐδες, παρουσία ατμοσφαιρικού αέρα ως οξειδωτικό και διοξάνης ως διαλύτη (Σχήμα 3.7).^[88]



Σχήμα 50: Σύνθεση βενζιμιδαζολίων με χρήση ατμοσφαιρικού αέρα.

Ο Ramachary και οι συνεργάτες του μελέτησαν τη βιομιμητική σύνθεση βενζιμιδαζολίων από *ο*-φαινυλενοδιαμίνη και αλδεΐδες, καταλυόμενη από προλίνη (Σχήμα 3.8).^[89]

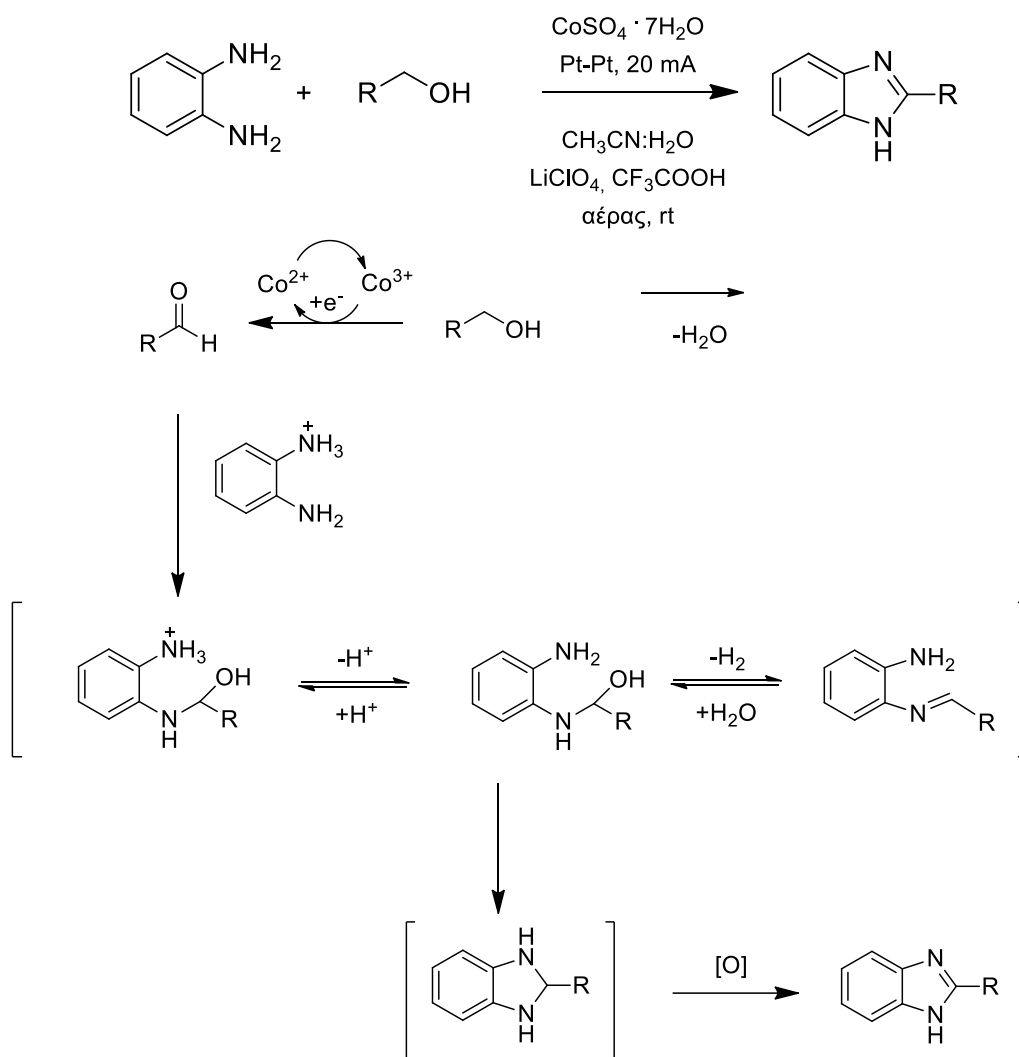


Σχήμα 51: Σύνθεση βενζιμιδαζολίων με χρήση προλίνης.

Οι διαδικασίες αυτές συνήθως απαιτούν στοιχειομετρική ποσότητα ή και περίσσεια οξειδωτικών, παράγουν τοξικά παραπροϊόντα, απαιτούν έντονες συνθήκες αντίδρασης για τη διεξαγωγή τους, είναι αποτελεσματικές για περιορισμένο αριθμό υποστρωμάτων και δίνουν σχετικά χαμηλές αποδόσεις.

Μερικές πιο πρόσφατες μελέτες για τη σύνθεση βενζιμιδαζολίων προσπαθούν να επιλύσουν τα προβλήματα αυτά. Το 2015 η ομάδα του Huang χρησιμοποίησε μια ηλεκτροχημική μέθοδο για τη σύνθεση βενζιμιδαζολίων από αλκοόλες και ορθο-υποκατεστημένες ανιλίνες, κάνοντας χρήση καταλυτικής ποσότητας άλατος Co^{II} (Σχήμα 3.9).^[90]

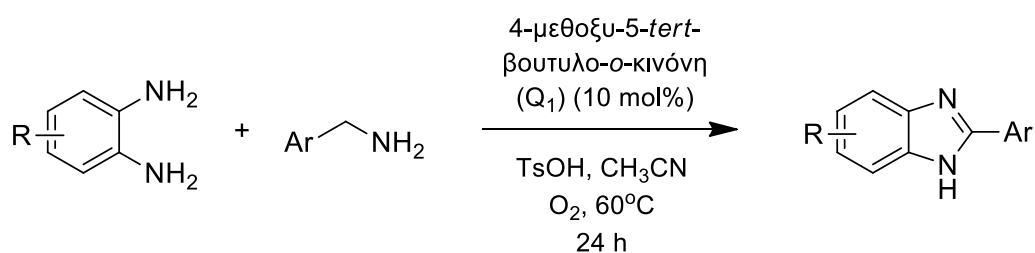
Η αλκοόλη οξειδώνεται προς την αντίστοιχη αλδεΐδη, από το Co^{III} που σχηματίζεται στην άνοδο του ηλεκτροδίου. Η αλδεΐδη συμπυκνώνεται με την πρωτονιωμένη διαμίνη και ακολουθεί κυκλοποίησή τους, προς σχηματισμό του μη οξειδωμένου ενδιάμεσου, το οποίο οξειδώνεται γρήγορα, είτε από το Co^{III} είτε από το O₂, οδηγώντας στο επιθυμητό προϊόν.



Σχήμα 52 Ηλεκτροχημική σύνθεση βενζιμιδαζολίων με χρήση κοβαλτίου.

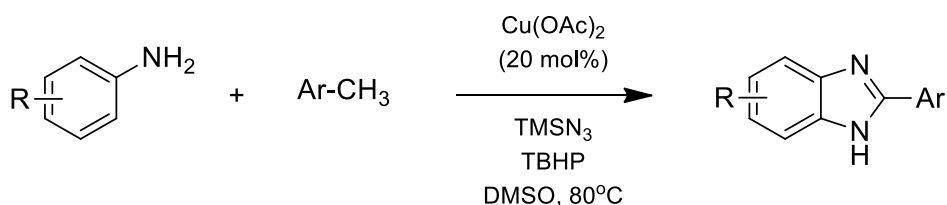
Μηχανισμός της αντίδρασης

Το 2017, η ερευνητική ομάδα του Luo συνέθεσε βενζιμιδαζόλια από πρωτοταγείς αμίνες, απουσία μεταλλικού καταλύτη και αξιοποιώντας το οξυγόνο ως οξειδωτικό και μια κινόνη ως καταλύτη (Σχήμα 3.10).^[91]



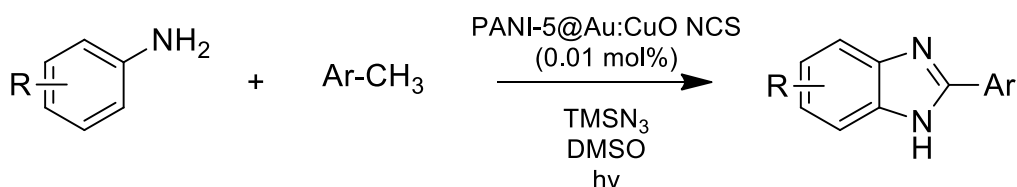
Σχήμα 53: Σύνθεση βενζιμιδαζολίων με χρήση κινόνης.

Υποκατεστημένα βενζιμιδαζόλια μπορούν να συντεθούν με επιτυχία μέσω αμιδίωσης υπό θέρμανση μεθυλοαρενίων από ανιλίνη, παρουσία TMSN₃ και άλατος χαλκού (Σχήμα 3.11).^[92]

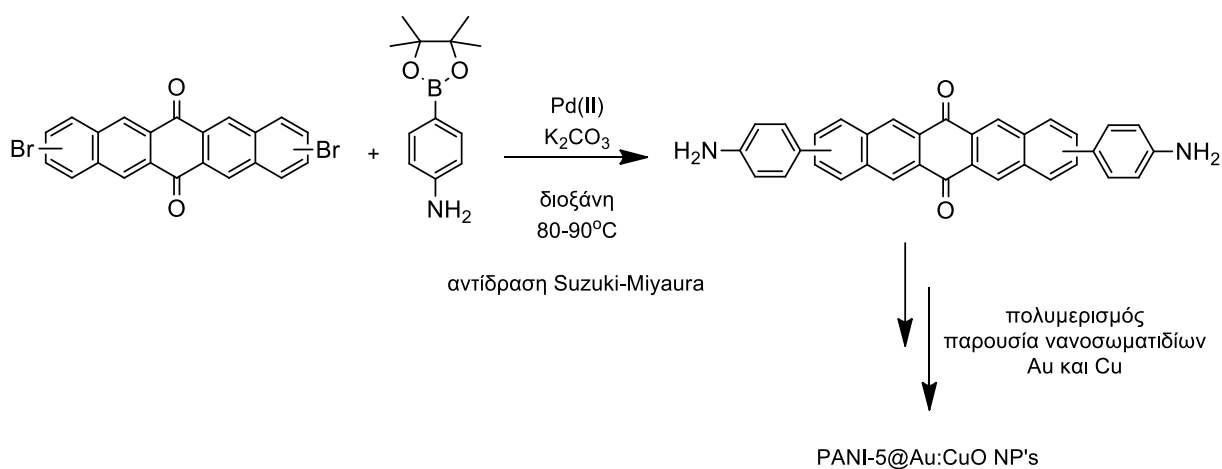


Σχήμα 54: Σύνθεση βενζιμιδαζολίων με χρήση χαλκού.

Παρομοίως, είναι δυνατή και η φωτοχημική σύνθεση βενζιμιδαζολίων. Ένα τέτοιο παράδειγμα αποτελεί η χρήση ενός πολυμερούς ανιλίνης συμπλεγμένου με νανοσωματίδια Au και Cu ως ανακυκλούμενου φωτοκαταλύτη για τη σύνθεση βενζιμιδαζολίων από ανιλίνη και μεθυλοαρένια, μετά από ακτινοβόληση (Σχήμα 3.12).^[93] Ο φωτοκαταλύτης συντίθεται *in situ* μετά από πολυμερισμό παρουσία ιόντων Au³⁺ Cu²⁺ της ανιλίνης, που προκύπτει από την διοξάνη αντίδραση Suzuki-Miyaura μεταξύ της διβρωμοπεντακενοκινόνης και του βορονικού εστέρα της ανιλίνης (Σχήμα 3.13).



Σχήμα 55: Φωτοκαταλυτική σύνθεση βενζιμιδαζολίων με χρήση πολυμερούς ανιλίνης παρουσία Au και Cu NP's.

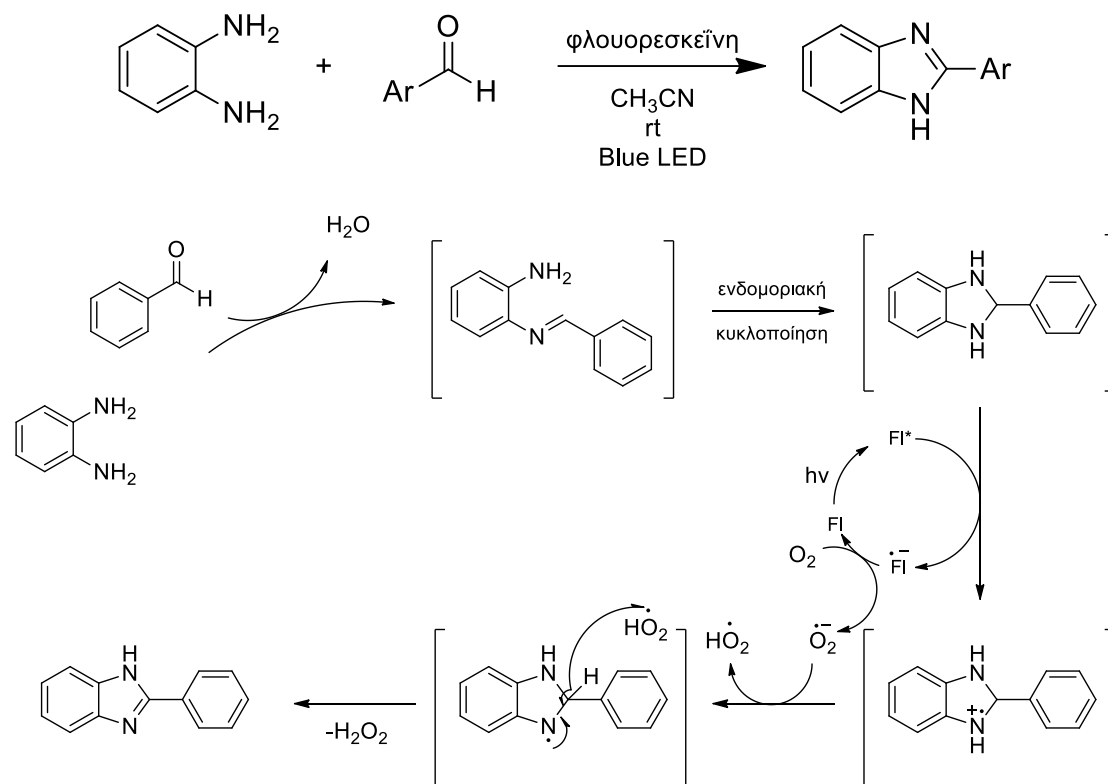


Σχήμα 56: Σύνθεση του πολυμερικού φωτοκαταλύτη

Τέλος, το 2019 ο Li και οι συνεργάτες του ανέπτυξαν μια πράσινη φωτοχημική μέθοδο για τη σύνθεση 2-υποκατεστημένων βενζιμιδαζολίων. Χρησιμοποιώντας μια οργανική βαφή, τη φλουορεσκεΐνη, ως φωτοκαταλύτη και Blue LED ως πηγή ακτινοβολίας, η σύνθεση βενζιμιδαζολίων έλαβε χώρα με επιτυχία (Σχήμα 3.14).^[94] Το συγκεκριμένο πρωτόκολλο έχει εφαρμογή μόνο σε αρωματικά υποστρώματα.

Η ο-φαινυλενοδιαμίνη και η βενζαλδεΐδη συμπυκνώνονται προς ιμίνη, η οποία μέσω ενδομοριακής κυκλοποίησης δίνει το μη οξειδωμένο κυκλικό ενδιάμεσο. Η φλουορεσκεΐνη μετά από ακτινοβολία διεγείρεται και οξειδώνει το ενδιάμεσο αυτό, προς το αντίστοιχο ριζικό κατιόν. Παρουσία ατμοσφαιρικού αέρα, ο καταλύτης οξειδώνεται και επιστρέφει στη θεμελιώδη

κατάσταση. Το ριζικό κατιόν υφίσταται διαδοχική αποπρωτονίωση και απόσπαση υδρογόνου, που οδηγεί στη σύνθεση του τελικού προϊόντος.



Σχήμα 57: Φωτοκαταλυτική σύνθεση βενζιμιδαζολίων με χρήση φλουορεσκεΐνης. Μηχανισμός της αντίδρασης

Παρά το γεγονός πως αυτές οι μέθοδοι έχουν καλές αποδόσεις, χρησιμοποιούν ακριβά πρόσθετα, μεταλλικούς καταλύτες και εμφανίζουν περιορισμούς στο εύρος υποστρωμάτων. Συμπερασματικά, υπάρχει ακόμα ανάγκη για την ανακάλυψη νέων μεθόδων σύνθεσης 2-υποκατεστημένων βενζιμιδαζολίων οι οποίες να είναι πιο φιλικές προς το περιβάλλον, να χρησιμοποιούν πιο οικονομικά αντιδραστήρια και να πραγματοποιούνται υπό ήπιες συνθήκες.

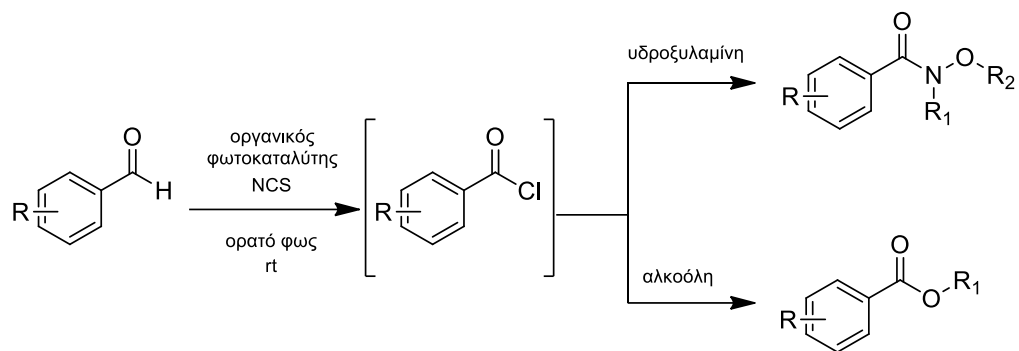
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4.

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Η Φωτοοργανοκατάλυση, δηλαδή η χρήση μικρών οργανικών μορίων για την κατάλυση φωτοχημικών μετασχηματισμών, αποτελεί έναν από τους πιο ταχέως εξελισσόμενους κλάδους της Οργανικής Χημείας. Στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του ΕΚΠΑ έχουν αναπτυχθεί αρκετές φωτοκαταλυτικές μέθοδοι, οι οποίες είναι φιλικές προς το περιβάλλον και δεν απαιτούν δαπανηρά αντιδραστήρια, για τη σύνθεση πληθώρας διαφορετικών ενώσεων, μέσω ποικιλίας διαφορετικών φωτοκαταλυτών. Στα πλαίσια αυτά, σκοπό της παρούσας εργασίας αποτέλεσε η ανάπτυξη νέων φωτοχημικών μεθόδων για τον σχηματισμό σημαντικών τελικών προϊόντων, αλλά και ενδιάμεσων, χρήσιμων στην Οργανική Σύνθεση.

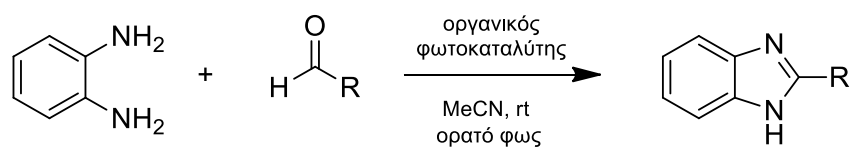
Πιο συγκεκριμένα, μελετήθηκε η ανάπτυξη νέων φωτοχημικών πρωτοκόλλων που χρησιμοποιούν οργανικά μόρια ως καταλύτες και απλούς λαμπτήρες φθορισμού ως πηγή ακτινοβολίας, παρουσία ηπίων συνθηκών και φθηνών και φιλικών προς το περιβάλλον αντιδραστηρίων, για:

- Τη σύνθεση άκυλο χλωριδίων από αλδεΐδες. Οι ενεργοποιημένες αλδεΐδες στη συνέχεια παρουσία υδροξυλαμίνης ή αλκοόλης, μετατρέπονται εύκολα σε υδροξαμικά οξέα και εστέρες αντίστοιχα, μέσω σύνθεσης σε ένα δοχείο, χωρίς ενδιάμεσο καθαρισμό (one-pot synthesis), με σκοπό το σχηματισμό δεσμού άνθρακα-αζώτου και άνθρακα-οξυγόνου.



Σχήμα 58: Φωτοοργανοκαταλυτική σύνθεση υδροξαμικών οξέων και εστέρων από ενεργοποιημένες αλδεΐδες

- Τη σύνθεση βενζιμιδαζολίων από διαμίνες και αλδεΐδες, με σκοπό το σχηματισμό δεσμού άνθρακα-αζώτου.



Σχήμα 59: Φωτοοργανοκαταλυτική σύνθεση βενζιμιδαζολίων από διαμίνες και αλδεΐδες

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5.

ΜΕΛΕΤΗ ΦΩΤΟΧΗΜΙΚΗΣ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗΣ ΑΛΔΕΥΔΩΝ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΥΔΡΟΞΑΜΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ ΚΑΙ ΕΣΤΕΡΩΝ

5.1 Εισαγωγή

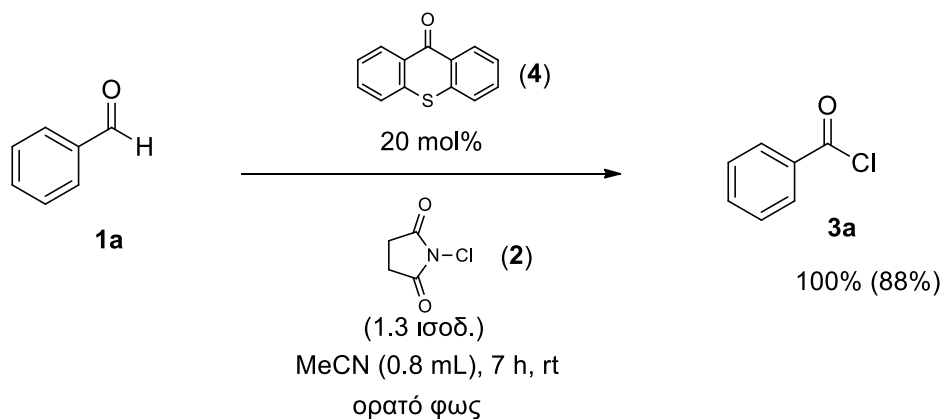
Όπως αναφέρθηκε νωρίτερα, τα υδροξαμικά οξέα και οι εστέρες αποτελούν ιδιαίτερα χρήσιμα αντιδραστήρια. Η σύνθεση τους επιτυγχάνεται συνήθως από ένα απλό πρόδρομο μόριο, όπως τα άκυλο χλωρίδια. Παρόλα αυτά οι περισσότερες διαθέσιμες μέθοδοι για τη σύνθεση τους εμφανίζουν δυσκολίες και περιορισμούς.

Στόχος της ερευνητικής μας ομάδας ήταν η μελέτη ενός εναλλακτικού, άμεσου φωτοχημικού πρωτοκόλλου για τη σύνθεση ακυλοχλωριδίων από αλδεΐδες παρουσία οργανικού φωτοκαταλύτη και ήπιου χλωριωτικού παράγοντα, ώστε να αναπτύξουμε μία νέα φωτοχημική μέθοδο, η οποία θα είναι ασφαλής, φιλική προς το περιβάλλον, χαμηλού κόστους και θα απαιτεί ήπιες συνθήκες αντίδρασης. Το ενεργοποιημένο ενδιάμεσο αυτό μπορεί στη συνέχεια να αντιδράσει με διαφορετικές υδροξυλαμίνες και αλκοόλες, προς παραγωγή υδροξαμικών οξέων και εστέρων, αντίστοιχα.

5.2 Βελτιστοποίηση των συνθηκών της φωτοχημικής αντίδρασης

Η βελτιστοποίηση των συνθηκών της φωτοχημικής αντίδρασης μεταξύ της βενζαλδεΐδης (**1a**), ως υπόστρωμα και του *N*-χλωροσουκινιμιδίου (NCS) (**2**), ως πηγή χλωρίου, πραγματοποιήθηκε σε συνεργασία με τον υποψήφιο διδάκτορα Νικόλαο Νικήτα και τις μεταπτυχιακές φοιτήτριες Ελπίδα Σκόλια και Άννα Τσουκάκη. Όταν χρησιμοποιηθούν βενζαλδεΐδη (**1a**) και 1.3 ισοδύναμο *N*-χλωροσουκινιμιδίου, (**2**) σε MeCN, παρουσία 20 mol% θειοξανθεν-9-όνης (**4**), υπό ακτινοβολήση από απλούς οικιακούς λαμπτήρες φθορισμού για 7 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου, όπως φαίνεται στην εικόνα 5.1, επιτυγχάνονται οι μέγιστες αποδόσεις για την αντίδραση, λαμβάνοντας το

βενζόυλο χλωρίδιο (**3a**) σε μετατροπή 100% και απόδοση καθαρού προϊόντος 88% (Σχήμα 5.1). Η απόδοση υπολογίστηκε μέσω $^1\text{H-NMR}$ και GC-MS.



Σχήμα 60: Φωτοχημική ενεργοποίηση αλδεϊδών παρουσία θειοξανθεν-9-όνης



Εικόνα 5.1: Διάταξη του φωτοχημικού συστήματος για τη φωτοχημική ενεργοποίηση αλδεϊδών παρουσία θειοξανθεν-9-όνης από απλούς οικιακούς λαμπτήρες

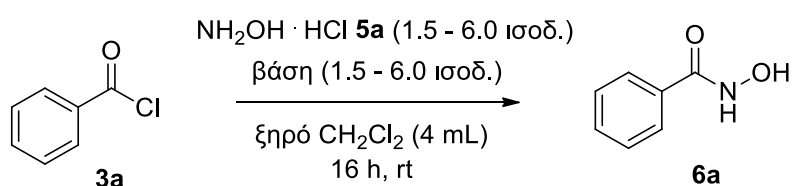
5.3 Βελτιστοποίηση των συνθηκών της αντίδρασης για τη σύνθεση υδροξαμικών οξέων

Έχοντας προσδιορίσει τις βέλτιστες συνθήκες για την ενεργοποίηση της αλδεΐδης, επιδιώξαμε την εφαρμογή της φωτοχημικής αντίδρασης για τη σύνθεση υδροξαμικών οξέων σε ένα δοχείο, χωρίς ενδιάμεσο καθαρισμό (one-pot synthesis). Αρχικά, μελετήσαμε τις βέλτιστες συνθήκες για το δεύτερο βήμα της αντίδρασης, κρατώντας το πρώτο βήμα ίδιο. Εξετάσαμε την

προτιμώμενη βάση, διαλύτη και ποσότητες για την επίτευξη της υψηλότερης απόδοσης.

Η αντίδραση μεταξύ βενζαλδεΐδης (**1a**) και 1.3 ισοδυνάμων *N*-χλωροσουκινιμιδίου, (**2**) σε ακετονιτριλίου, παρουσία 20 mol% θειοξανθεν-9-όνης (**4**), έλαβε χώρα σε γυάλινο δοκιμαστικό σωλήνα, υπό ακτινοβόληση από απλούς οικιακούς λαμπτήρες φθορισμού για 7 ώρες, σε θερμοκρασία δωματίου, όπως φαίνεται στην εικόνα 5.1. Μετά την απομάκρυνση του διαλύτη υπό κενό, το μίγμα προστέθηκε σε γυάλινη σφαιρική φιάλη που περιείχε 6 ισοδύναμα υδροχλωρική υδροξυλαμίνη (**5a**) και 6 ισοδύναμα K_2CO_3 , σε διχλωρομεθάνιο. Η αντίδραση αναδεύθηκε σε θερμοκρασία δωματίου για 16 ώρες.

Πίνακας 5.1: Μελέτη ισοδυνάμων υδροξυλαμίνης, ισοδυνάμων βάσης και προτιμώμενης βάσης για το σχηματισμό υδροξαμικών οξέων



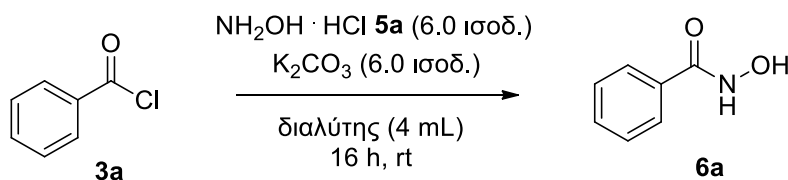
Καταχώρηση	NH ₂ OH·HCl (ισοδ.)	Βάση (ισοδ.)	Βάση	Απόδοση (%)
1	1.5	1.5	Et ₃ N	30
2	3	3	Et ₃ N	79
3	3	3	K ₂ CO ₃	50
4	6	6	K ₂ CO ₃	90
5	6	6	DBU	71
6	6	6	Na ₂ HPO ₄	69
7	6	6	CH ₃ COONa	50
8	6	6	DIPEA	58
9	6	6	KHCO ₃	57

Όπως φαίνεται και στον πίνακα, με χρήση 6 ισοδυνάμων υδροχλωρικής υδροξυλαμίνης (**5a**) και 6 ισοδυνάμων ανθρακικού καλίου ως βάση, επιτυγχάνεται η σύνθεση του επιθυμητού υδροξαμικού οξέος σε απόδοση 90% (Πίνακας 5.1, καταχώρηση 4). Μείωση των ισοδυνάμων υδροξυλαμίνης και βάσης, οδηγεί σε μείωση της απόδοσης της αντίδρασης (Πίνακας 5.1, καταχωρήσεις 1-3). Οι αποδόσεις υπολογίστηκαν μετά από απομόνωση του προϊόντος με χρήση χρωματογραφίας στήλης. Τα υδροξαμικά οξέα εμφανίζουν συνήθως δυσκολία κατά τον καθαρισμό τους με χρωματογραφία στήλης. Η χρήση ανόργανης βάσης, όπως το ανθρακικό κάλιο, διευκόλυνε την απομόνωση του τελικού προϊόντος σε σχέση με τις οργανικές βάσεις, όπως η τριαιθυλαμίνη. Έτσι, παρότι με χρήση τριαιθυλαμίνης οδηγούμασταν σε ελαφρώς υψηλότερες αποδόσεις, το K₂CO₃ προτιμήθηκε έναντι των δύο (Πίνακας 5.1, καταχωρήσεις 2-3). Δοκιμάζοντας επιπλέον βάσεις, το ανθρακικό κάλιο αποδείχθηκε η πιο αποτελεσματική βάση για την αντίδραση (Πίνακας 5.1, καταχωρήσεις 5-9).

Οι περισσότεροι διαλύτες ευνοούν την αντίδραση, οδηγώντας στο επιθυμητό προϊόν **6a** σε υψηλή απόδοση. Ο οξικός αιθυλεστέρας αποτελεί τη

μοναδική εξαίρεση καθώς το υδροξαμικό οξύ **6a** σχηματίζεται με απόδοση μόλις 20%, για αυτό και θεωρήθηκε ακατάλληλος διαλύτης (Πίνακας 5.2, καταχώρηση 5). Καλύτερες αποδόσεις επετεύχθησαν με χρήση ξηρού διχλωρομεθανίου ως διαλύτη (Πίνακας 5.2, καταχώρηση 1), ενώ σε πολύ καλές αποδόσεις οδηγεί και η 1,4-διοξάνη (Πίνακας 5.2, καταχώρηση 7). Η απόδοση υπολογίστηκε μετά από απομόνωση του προϊόντος με χρήση χρωματογραφίας στήλης.

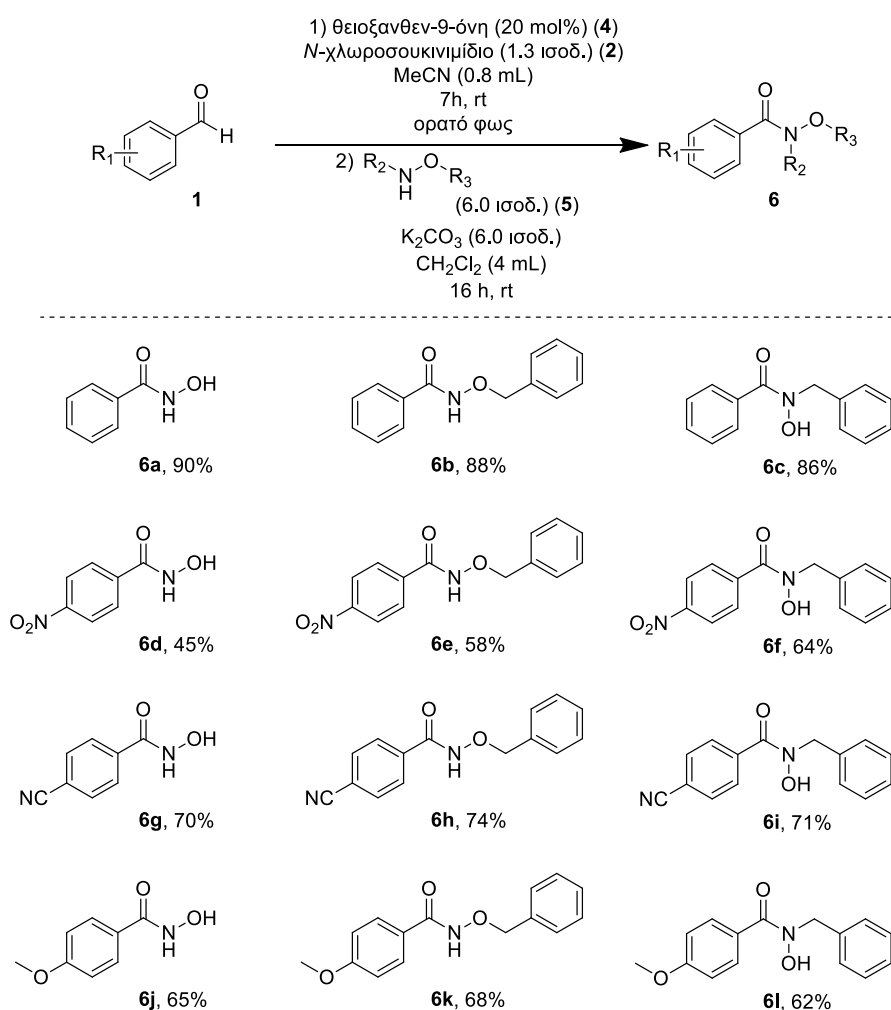
Πίνακας 5.2: Μελέτη της επίδρασης του διαλύτη στην αντίδραση σχηματισμού υδροξαμικών οξέων



Καταχώρηση	Διαλύτης	Απόδοση (%)
1	ξηρό διχλωρομεθάνιο	90
2	ξηρό τετραϋδροφουράνιο	86
3	ακετονιτρίλιο	82
4	διχλωρομεθάνιο	84
5	οξικός αιθυλεστέρας	20
6	μεθανόλη	82
7	1,4-διοξάνη	87

5.4 Σύνθεση υδροξαμικών οξέων με χρήση της αντίδρασης φωτοχημικής ενεργοποίησης αλδεϋδών

Έχοντας βρει τις βέλτιστες συνθήκες για την ενεργοποίηση της αλδεϋδης και για τη σύνθεση των υδροξαμικών οξέων, δοκιμάστηκε μια ποικιλία υποκατεστημένων αρωματικών αλδεϋδών, οι οποίες αντέδρασαν επιτυχώς με υδροχλωρική υδροξυλαμίνη, καθώς και με *O*- και *N*-βένζυλο υποκατεστημένα παράγωγα αυτής, σε καλές αποδόσεις.



Σχήμα 61: Σύνθεση υδροξαμικών οξέων από φωτοχημικά ενεργοποιημένη αλδεϋδη και παράγωγα υδροξυλαμίνης

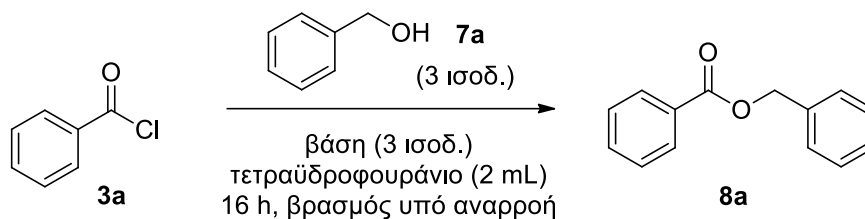
Η βενζαλδεΐδη αντιδρά με επιτυχία τόσο με την απλή υδροχλωρική υδροξυλαμίνη, όσο και με την *O*-βενζυλο και *N*-βενζυλο υδροχλωρική υδροξυλαμίνη, δίνοντας τα αντίστοιχα προϊόντα σε πολύ καλές αποδόσεις (Σχήμα 5.2, **6a-6c**). Τόσο ηλεκτρονιακά πλούσιες, όπως αυτές που φέρουν νίτρο (Σχήμα 5.2, **6d-6f**) και κύανο ομάδα (Σχήμα 5.2, **6g-6i**), όσο και ηλεκτρονιακά φτωχές υποκατεστημένες αρωματικές αλδεΐδες, όπως αυτές που φέρουν μεθόξυ ομάδα (Σχήμα 5.2, **6j-6l**), αποδείχθηκαν κατάλληλα υποστρώματα για την αντίδραση. Αντίθετα, οι αλειφατικές αλδεΐδες δεν μπόρεσαν να οδηγήσουν στο σχηματισμό των επιθυμητών προϊόντων, πιθανότατα λόγω της χαμηλότερης σταθερότητας των αλειφατικών άκυκλο ριζών.^[95] Οι αποδόσεις υπολογίστηκαν μετά από απομόνωση του προϊόντος με χρήση χρωματογραφίας στήλης.

5.5 Βελτιστοποίηση των συνθηκών της αντίδρασης για τη σύνθεση εστέρων

Στη συνέχεια, μελετήσαμε την εφαρμογή του πρωτοκόλλου αυτού για τη σύνθεση εστέρων σε ένα δοχείο, χωρίς ενδιάμεσο καθαρισμό (one-pot synthesis), από ενεργοποιημένες αλδεΐδες και αλκοόλες. Για την επίτευξη των μέγιστων δυνατών αποδόσεων, προσδιορίσαμε πρώτα τις βέλτιστες συνθήκες για το δεύτερο βήμα της αντίδρασης, κρατώντας το πρώτο βήμα ίδιο. Η βελτιστοποίηση έγινε σε συνεργασία με τον υποψήφιο διδάκτορα Νικόλαο Νικήτα. Εξετάσαμε την καταλληλότερη βάση, διαλύτη και ποσότητες για την επίτευξη της υψηλότερης απόδοσης.

Η αντίδραση μεταξύ βενζαλδεΐδης (**1a**) και 1.3 ισοδυνάμων *N*-χλωροσουκινιμιδίου, (**2**) σε ακετονιτρίλιο, παρουσία 20 mol% θειοξανθεν-9-όνης (**4**), έλαβε χώρα σε γυάλινο δοκιμαστικό σωλήνα, υπό ακτινοβόληση από απλούς οικιακούς λαμπτήρες φθορισμού για 7 ώρες, σε θερμοκρασία δωματίου, όπως φαίνεται στην εικόνα 5.1. Μετά την απομάκρυνση του διαλύτη υπό κενό, το μίγμα προστέθηκε σε γυάλινη σφαιρική φιάλη που περιείχε 3 ισοδύναμα DMAP και 3 ισοδύναμα βενζυλικής αλκοόλης (**7a**), σε τετραϋδροφουράνιο. Η αντίδραση αναδεύθηκε υπό αναρροή για 16 ώρες.

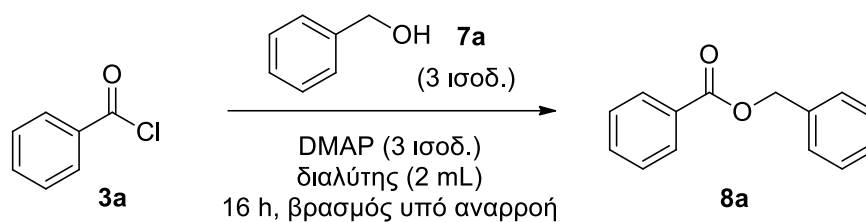
Πίνακας 5.3: Μελέτη της επίδρασης της βάσης στην αντίδραση σχηματισμού εστέρων



Καταχώρηση	Βάση	Απόδοση (%)
1	Et ₃ N	15
2	DBU	52
3	K ₂ CO ₃	56
4	DMAP:Et ₃ N (0.5:2.5 ισοδ.)	38
5	DMAP:Et ₃ N (1.5:1.5 ισοδ.)	51
6	DMAP	65

Όπως φαίνεται και στον πίνακα, η βέλτιστη απόδοση για την αντίδραση σχηματισμού βενζοϊκού βενζυλεστέρα επιτυγχάνεται με χρήση DMAP ως βάση (Πίνακας 5.3, καταχώρηση 6). Η ανόργανη βάση K₂CO₃ ευνοεί επίσης τον σχηματισμό του εστέρα **8a** σε καλές αποδόσεις (Πίνακας 5.3, καταχώρηση 3). Η αντίδραση προχωρά σε ικανοποιητικές αποδόσεις με ποικιλία οργανικών διαλυτών (Πίνακας 5.4, καταχωρήσεις 3-7). Εξαιρέση αποτέλεσε ο πετρελαϊκός αιθέρας, καθώς δεν επιτρέπει το σχηματισμό του επιθυμητού προϊόντος, πιθανότατα λόγω διαλυτότητας (Πίνακας 5.4, καταχώρηση 2). Ως βέλτιστος διαλύτης προσδιορίστηκε το τετραϋδροφουράνιο (Πίνακας 5.4, καταχώρηση 8), ενώ ξηρές συνθήκες δεν είναι απαραίτητες για την ολοκλήρωση της αντίδρασης (Πίνακας 5.4, καταχώρηση 1). Οι αποδόσεις υπολογίστηκαν μετά από απομόνωση του προϊόντος με χρήση χρωματογραφίας στήλης.

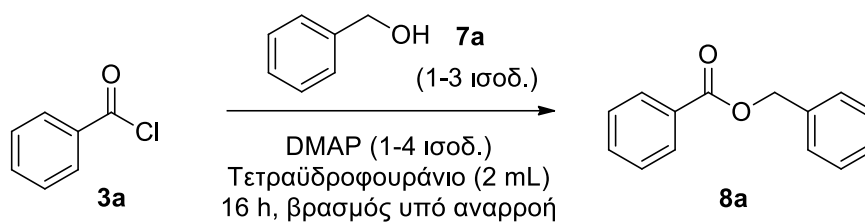
Πίνακας 5.4: Μελέτη της επίδρασης του διαλύτη στην αντίδραση σχηματισμού εστέρων



Καταχώρηση	Διαλύτης	Απόδοση (%)
1	ξηρό τετραϋδροφουράνιο	56
2	πετρελαϊκός αιθέρας	0
3	οξικός αιθυλεστέρας	45
4	1,4-διοξάνη	48
5	ακετονιτρίλιο	40
6	αιθέρας	53
7	ξηρό διχλωρομεθάνιο	40
8	τετραϋδροφουράνιο	65

Μειώνοντας την ποσότητα βενζυλικής αλκοόλης και της βάσης από 3.0 ισοδύναμα, η απόδοση της αντίδρασης μειώθηκε επίσης (Πίνακας 5.5, καταχωρήσεις 1-2 και 4-5), ενώ αύξηση των ισοδυνάμων της βάσης στα 4.0 ισοδύναμα οδήγησαν σε αύξηση της απόδοσης της αντίδρασης σε 88% (Πίνακας 5.5, καταχώρηση 6). Συνεπώς, ως βέλτιστες ποσότητες επιλέχθηκαν τα 3.0 ισοδύναμα αλκοόλης και 4.0 ισοδύναμα DMAP. Οι αποδόσεις υπολογίστηκαν μετά από απομόνωση του προϊόντος με χρήση χρωματογραφίας στήλης.

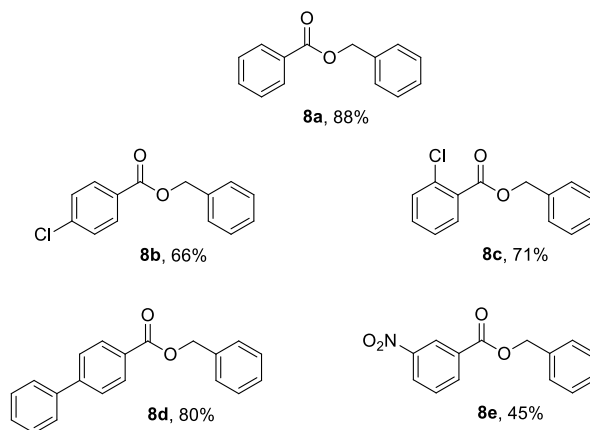
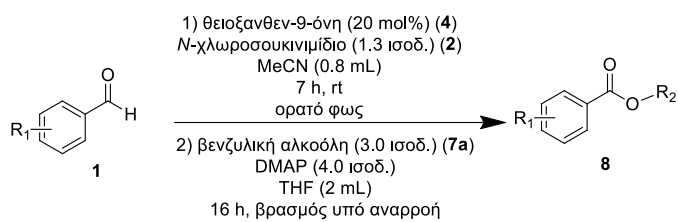
Πίνακας 5.5: Μελέτη της επίδρασης των ισοδυνάμων της αλκοόλης και της βάσης στην αντίδραση σχηματισμού εστέρων



Καταχώρηση	Βενζυλική αλκοόλη (ισοδ.)	Βάση (ισοδ.)	Απόδοση (%)
1	1	3	21
2	2	3	42
3	3	3	65
4	3	1	35
5	3	2	40
6	3	4	88

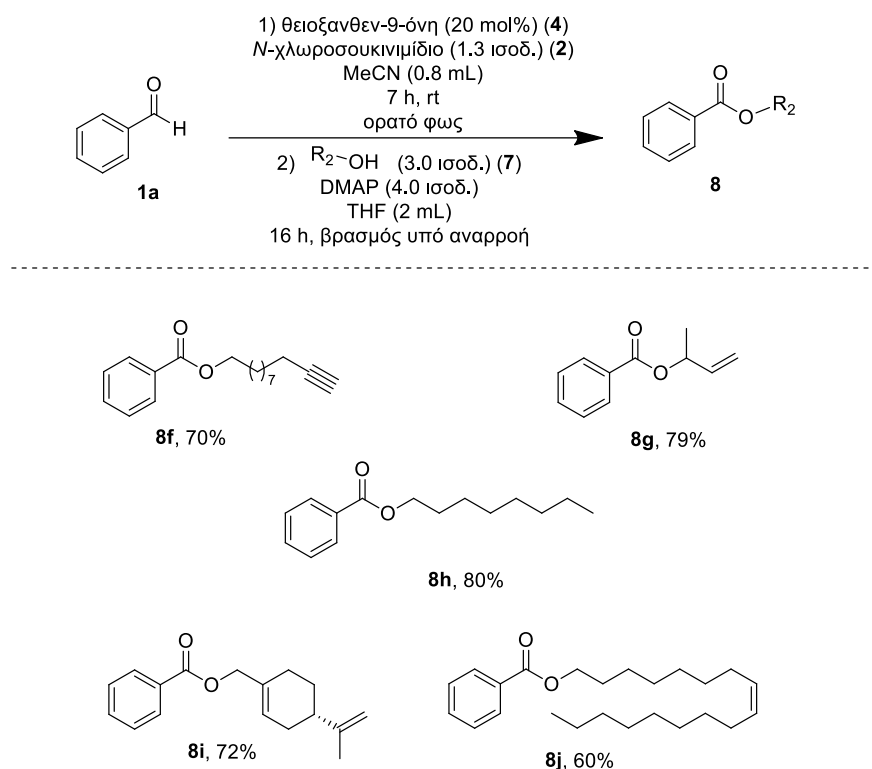
5.6 Σύνθεση εστέρων με χρήση της αντίδρασης φωτοχημικής ενεργοποίησης αλδεϋδών

Έχοντας βρει τις βέλτιστες συνθήκες για την ενεργοποίηση της αλδεϋδης και για τη σύνθεση των εστέρων, δοκιμάστηκε μια ποικιλία διαφορετικών αρωματικών αλδεϋδών και αλκοολών, που οδήγησαν στο σχηματισμό των τελικών προϊόντων σε καλές αποδόσεις.



Σχήμα 62: Σύνθεση εστέρων από φωτοχημικά ενεργοποιημένη αλδεΐδη και βενζυλική αλκοόλη

Η βενζαλδεΐδη αντιδρά πολύ αποτελεσματικά, δίνοντας τον εστέρα **8a** σε απόδοση 88% (Σχήμα 5.3, **8a**). Τόσο αρωματικές αλδεΐδες που έφεραν ομάδες-δέκτες, όσο και ομάδες-δότες ηλεκτρονίων αντιδρούν με επιτυχία. Η παρουσία αλογόνου ως υποκαταστάτη δεν εμποδίζει την ολοκλήρωση της αντίδρασης, ούτε σε *πάρ*α αλλά ούτε και σε *ορθο*-θέση (Σχήμα 5.3, **8b-8c** και **8j**). Πλούσια αρωματικά συστήματα ευνοούν την αντίδραση, αντιδρώντας πολύ αποτελεσματικά (Σχήμα 5.3, **8d**). Οι νιτρο-υποκατεστημένες βενζαλδεΐδες επίσης δίνουν τον επιθυμητό εστέρα σε ικανοποιητικές αποδόσεις (Σχήμα 5.3, **8e**).

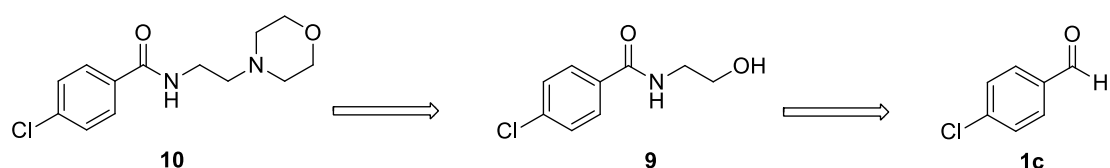


Σχήμα 63: Σύνθεση εστέρων από φωτοχημικά ενεργοποιημένη βενζαλδεΐδη και αλκοόλες

Διαφορετικές αλκοόλες, πέραν της βενζυλικής, επίσης αντέδρασαν επιτυχώς. Η αντίδραση προχωρά με μονοϋποκατεστημένες και διυποκατεστημένες αλκοόλες (Σχήμα 5.4, **8f-8g**), καθώς και με αλκοόλες που φέρουν διπλούς (Σχήμα 5.4, **8g**) και τριπλούς δεσμούς (Σχήμα 5.4, **8f**). Αλειφατικές αλκοόλες μακράς αλυσίδας δίνουν το επιθυμητό προϊόν σε πολύ καλές αποδόσεις (Σχήμα 5.4, **8h**). Οι επιτυχείς αντιδράσεις με την περιλλυλ-αλκοόλη (Σχήμα 5.4, **8i**) και την αλκοόλη από το ελαϊκό οξύ (Σχήμα 5.4, **8j**), κινούν το ενδιαφέρον για την εφαρμογή της αντίδρασης στη χημεία φυσικών προϊόντων. Οι αποδόσεις υπολογίστηκαν μετά από απομόνωση του προϊόντος με χρήση χρωματογραφίας στήλης.

5.7 Σύνθεση του φαρμάκου Moclobemide με χρήση της αντίδρασης φωτοχημικής ενεργοποίησης αλδευδών

Βλέποντας πως το συγκεκριμένο πρωτόκολλο αποτελεί μια εύκολη μέθοδο για το σχηματισμό αμιδικού δεσμού, δοκιμάσαμε να συνθέσουμε ένα μόριο που εμφανίζει φαρμακευτικό ενδιαφέρον. Το Moclobemide (**10**) είναι ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης και του άγχους.^[96]



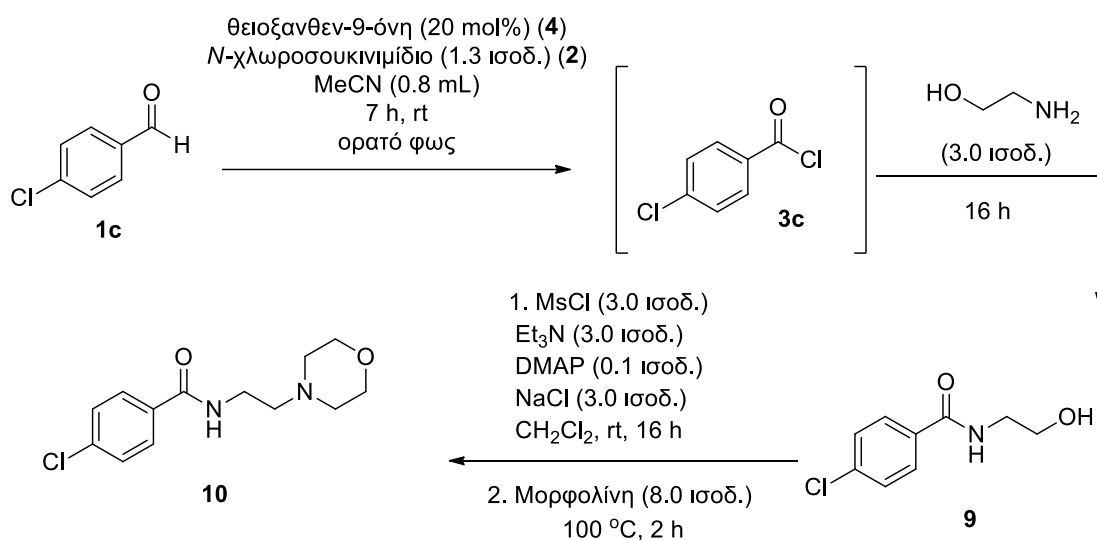
Σχήμα 64: Ρετροσυνθετική πορεία για τη σύνθεση του φαρμάκου Moclobemide

Θεωρήσαμε πως το Moclobemide (**10**) μπορεί να προκύψει από το 4-χλωρο-*N*-(2-υδροξαιθυλο)βενζαμίδιο (**9**), μετά από προστασία με μεζυλοχλωρίδιο, ώστε να γίνει καλή αποχωρούσα ομάδα, και αντίδρασης με μορφολίνη. Το βενζαμίδιο αυτό μπορεί να προέλθει από την 4-χλωροβενζαλδεΐδη, ακολουθώντας το πρωτόκολλο φωτοχημικής ενεργοποίησης αλδευδών που αναπτύξαμε και μετέπειτα κατεργασία αυτής με αιθανολαμίνη (Σχήμα 5.5).

Για τη σύνθεση του Moclobemide, η 4-χλωροβενζαλδεΐδη (**1c**) και 1.30 ισοδυνάμια *N*-χλωροσουκινιμιδίου, (**2**) σε ακετονιτρίλιο, παρουσία 20 mol% θειοξανθεν-9-όνης (**4**), αναμείχθηκαν σε γυάλινο δοκιμαστικό σωλήνα, και αντέδρασαν υπό ακτινοβολία από απλούς οικιακούς λαμπτήρες φθορισμού για 7 ώρες, σε θερμοκρασία δωματίου, όπως φαίνεται στην εικόνα 5.1. Έπειτα, προστέθηκε στο μίγμα της αντίδρασης αιθανολαμίνη και η αντίδραση αφέθηκε υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 16 ώρες, ακολουθώντας τη μεθοδολογία για τη σύνθεση αμιδίων που αναπτύχθηκε από τους Νικόλαο Νικήτα, Ελπίδα Σκόλια και Άννα Τσουκάκη. Το αμίδιο (**9**)

συντέθηκε επιτυχώς σε απόδοση 78% χρησιμοποιώντας το πρωτόκολλό μας. Ο καθαρισμός του πραγματοποιήθηκε με χρήση χρωματογραφίας στήλης.

Για το δεύτερο βήμα της αντίδρασης και το σχηματισμό του τελικού προϊόντος, χρησιμοποιήθηκε ένα πρωτόκολλο σύνθεσης σε ένα δοχείο που είχε μελετηθεί παλαιότερα στο εργαστήριο του αναπληρωτή καθηγητή Χριστόφορου Κόκοτου.^[97] Σύμφωνα με αυτό, το 4-χλωρο-*N*-(2-υδροξυαιθυλο)βενζαμίδιο (**9**) αντέδρασε με Et₃N, DMAP, NaCl και MsCl σε ξηρό διχλωρομεθάνιο. Το μίγμα αναδεύθηκε για 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Ακολούθησε έκπλυση του με 5% υδατικό διάλυμα NaHCO₃ (10 mL) και κορεσμένο υδατικό διάλυμα NaCl (10 mL). Η οργανική στιβάδα ξηράνθηκε και ο διαλύτης εξατμίστηκε υπό κενό. Έπειτα, προστέθηκε μορφολίνη και το μίγμα θερμάνθηκε στους 100°C υπό ανάδευση για 2 ώρες. Το τελικό προϊόν, το 4-χλωρο-*N*-(2-μορφολινοαιθυλο)βενζαμίδιο ή Moclobemide (**10**) παραλήφθηκε σε απόδοση 50%, μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (Σχήμα 5.6).



Σχήμα 65: Σύνθεση του φαρμάκου Moclobemide από φωτοχημικά ενεργοποιημένη αλδεΐδη

5.8 Μηχανιστικές μελέτες για τη φωτοχημική ενεργοποίηση αλδεϋδών

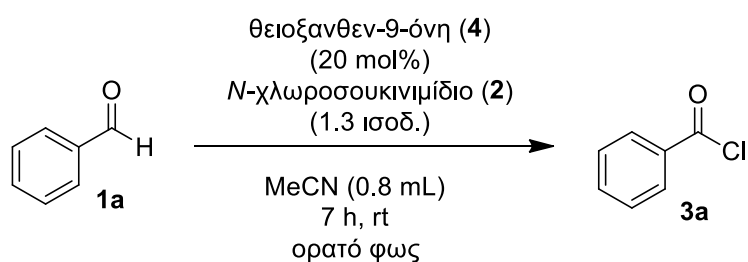
Ξεκινώντας τα πειράματα για τη μελέτη του μηχανισμού, πραγματοποιήσαμε την αντίδραση μεταξύ των ενώσεων **1a** και **2** στο σκοτάδι και παρατηρήσαμε ότι δεν σχηματίστηκε καθόλου προϊόν. Όταν η αντίδραση δοκιμάστηκε απουσία του καταλύτη, επίσης δεν σχηματίστηκε το προϊόν **3a**. Όταν η αντίδραση έλαβε χώρα σε αδρανείς συνθήκες, υπό ατμόσφαιρα αργού, πάλι δεν οδηγηθήκαμε σε σχηματισμό του επιθυμητού προϊόντος. Επομένως, η ακτινοβόληση, η παρουσία καταλύτη και οξυγόνου, είναι απαραίτητα στοιχεία για να πραγματοποιηθεί επιτυχώς η αντίδραση (Πίνακας 5.6, καταχωρήσεις 2-4). Οι αποδόσεις υπολογίστηκαν από ¹H-NMR.

Κατά τη μελέτη των βέλτιστων συνθηκών της αντίδρασης από τους Νικόλαο Νικήτα, Ελπίδα Σκόλια και Άννα Τσουκάκη, είχε παρατηρηθεί πως πέραν του ακετονιτριλίου, ο μόνος άλλος διαλύτης που οδηγεί σε καλές αποδόσεις είναι το μίγμα MeCN/MeOH (1:1) (78%), υποδηλώνοντας πως το ακετονιτρίλιο ίσως παίζει σημαντικό ρόλο για την ολοκλήρωση της αντίδρασης. Οι αποδόσεις υπολογίστηκαν από ¹H-NMR.

Μετά από βιβλιογραφική έρευνα που πραγματοποιήθηκε από τον υποψήφιο διδάκτορα Νικόλαο Νικήτα, το 2-μεθυλο-2-βουτένιο, ταυτοποιήθηκε ως ένωση που δρα ως παγιδευτής Cl₂.^[98] Παρουσία 2-μεθυλο-2-βουτενίου το προϊόν συντίθεται σε ποσοστό 16%, γεγονός που υποδεικνύει το σχηματισμό ατόμου χλωρίου, το οποίο συμμετέχει στη διαδικασία σύνθεσης του προϊόντος (Πίνακας 5.6, καταχώρηση 7). Η απόδοση υπολογίστηκε από ¹H-NMR.

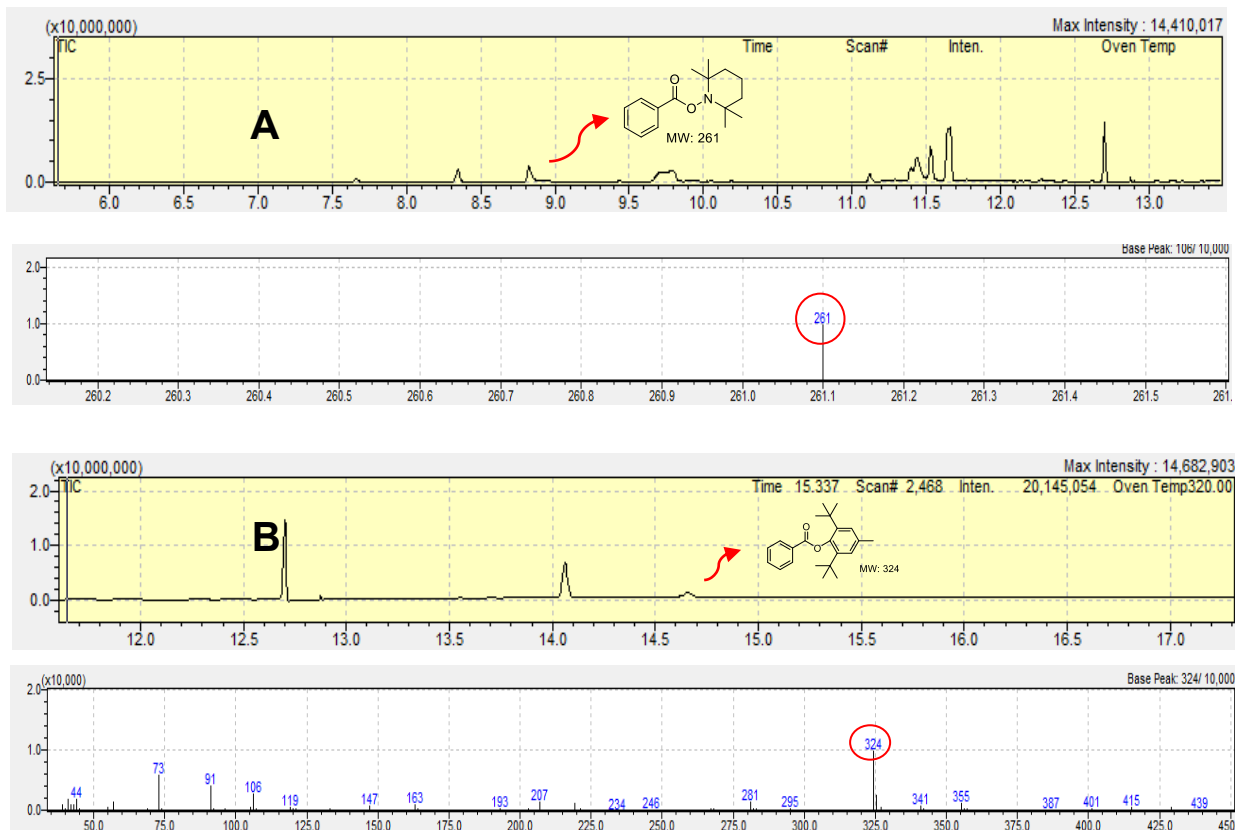
Τέλος, παρουσία 1.0 ισοδυνάμου ενώσεων που δρουν ως παγιδευτές ριζών και χρησιμοποιούνται στην ανίχνευση ριζών σε ένα διάλυμα, όπως το (2,2,6,6-τετρα-μεθυλο-πιπεριδιν-1-υλο)οξύλιο (TEMPO) και το 3,5-δι-*tert*-βουτυλο-4-υδροξυτολουόλιο (BHT), η αντίδραση δεν λαμβάνει χώρα (Πίνακας 5.6, καταχωρήσεις 5-6).

Πίνακας 5.6: Μηχανιστικά πειράματα για τη φωτοχημική αντίδραση



Καταχώρηση	Πρόσθετο	Απόδοση (%)
1	-	88
2	Απουσία καταλύτη	0
3	Απουσία φωτός	0
4	Υπό ατμόσφαιρα Ar	0
5	BHT	0
6	TEMPO	0
7	2-μέθυλο-2-βουτένιο	16

Πιο συγκεκριμένα, όταν στο μίγμα της αντίδρασης προστεθεί 1 ισοδύναμο TEMPO και ακτινοβοληθεί για 7 ώρες, δεν έχουμε σχηματισμό προϊόντος, αλλά αντ' αυτού παρατηρούμε στο GC-MS το σχηματισμό του προϊόντος της αντίδρασης μεταξύ της βενζόυλο ρίζας, που προκύπτει από τη βενζαλδεΐδη και του TEMPO (βενζοϊκό 2,2,6,6-τετραμεθυλοπτεριδιν-1-υλιο) (Εικόνα 5.2A). Αντίστοιχα, μετά την ακτινοβόληση του μίγματος της αντίδρασης παρουσία ενός ισοδυνάμου BHT για 7 ώρες, δεν είναι επιτυχής ο σχηματισμός του επιθυμητού προϊόντος, αντιθέτως παρατηρείται ο σχηματισμός του προϊόντος μεταξύ της βενζόυλο ρίζας, που προκύπτει από τη βενζαλδεΐδη και του BHT (βενζοϊκό 2,6-δι-*tert*-βουτυλ-4-μεθυλοφαινύλιο) (Εικόνα 5.2B). Συνεπώς, η αντίδραση προχωρά μέσω ριζικού μηχανισμού. Οι αποδόσεις υπολογίστηκαν από ¹H-NMR και μέσω GC-MS.



Εικόνα 5.2: Ανίχνευση βενζόυλο ρίζας: Α. Ανίχνευση προϊόντος μεταξύ βενζόυλο ρίζας και TEMPO μέσω GC-MS Β. Ανίχνευση προϊόντος μεταξύ βενζόυλο ρίζας και BHT μέσω GC-MS

Πρόσφατα ο Υοοη και οι συνεργάτες του εισήγαγαν τη μέτρηση της κβαντικής απόδοσης Φ , η οποία ορίζεται ως ο λόγος των mol του προϊόντος που σχηματίζονται ανά φωτόνιο που εκπέμπεται. Πρόκειται για μηχανιστική μελέτη που επιτρέπει τη διάκριση του εάν μια φωτοχημική αντίδραση πρόκειται για αντίδραση κλειστού καταλυτικού κύκλου ή για αντίδραση ανοικτής ριζικής διάδοσης, ανάλογα με την τιμή της κβαντικής απόδοσης Φ .^[99,100] Πιο συγκεκριμένα, μια αντίδραση κλειστού καταλυτικού κύκλου έχει μέγιστη τιμή κβαντικής απόδοσης $\Phi = 1$, δηλαδή κάθε φωτόνιο που απορροφάται από τον φωτοκαταλύτη παράγει ένα μόριο προϊόντος. Αντίθετα, όταν η κβαντική απόδοση μετράται $\Phi \gg 1$, η αντίδραση ακολουθεί μηχανισμό ριζικής διάδοσης, κατά τον οποίο από κάθε φωτόνιο που απορροφάται από τον φωτοκαταλύτη μπορούν να προκύψουν πολλαπλά ισοδύναμα προϊόντος.

Για τη μέτρηση της κβαντικής απόδοσης στην αντίδραση φωτοχημικής ενεργοποίησης αλδεϋδών, επαναλάβαμε την αντίδραση μεταξύ βενζαλδεϋδης

(1a) και *N*-χλωροσουκινιμιδίου, (2) σε ακετονιτρίλιο, παρουσία θειοξανθεν-9-όνης (4). Το μίγμα αναδεδύτηκε υπό ακτινοβόληση από απλούς οικιακούς λαμπτήρες φθορισμού για 3.5 ώρες (12600 δευτερόλεπτα), σε θερμοκρασία δωματίου, όπως φαίνεται στην εικόνα 5.1. Έπειτα, η απόδοση της αντίδρασης υπολογίστηκε μέσω ¹H-NMR (44%). Η κβαντική απόδοση της αντίδρασης υπολογίστηκε σύμφωνα με τον μαθηματικό τύπο που φαίνεται στο σχήμα 7.8 και βρέθηκε 26 >> 1. Κατά συνέπεια, δεν έχουμε κλειστό καταλυτικό κύκλο, αλλά μηχανισμό ριζικής διάδοσης και η θειοξανθεν-9-όνη δρα ως εκκινήτης και όχι ως καταλύτης (Σχήμα 5.7).

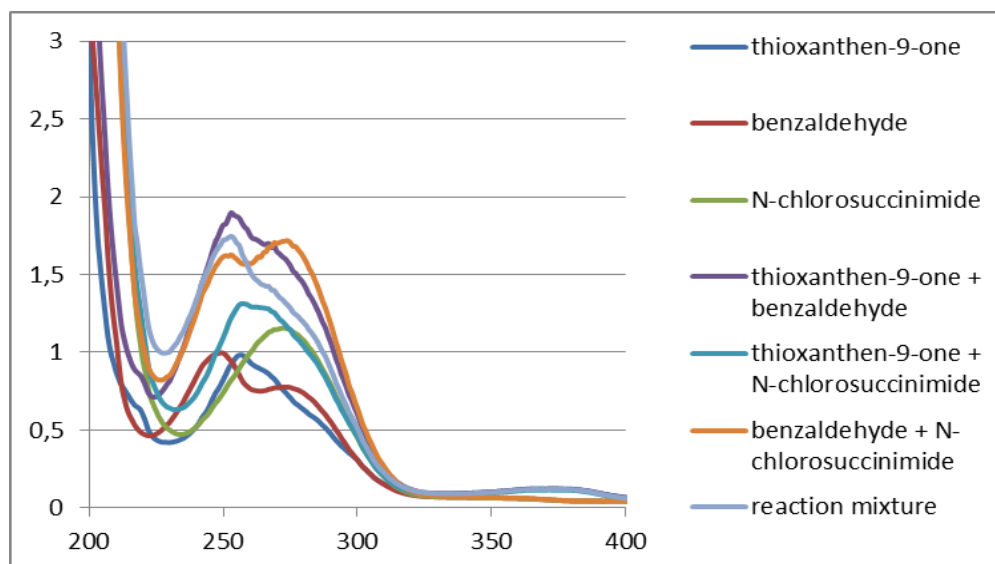
$$\Phi = \frac{\text{mol product}}{\text{flux} \times t \times f} = \frac{0.22 \times 10^{-3} \text{ mol}}{6.66 \times 10^{-10} \text{ einstein s}^{-1} \times 12600 \text{ s} \times 0.99999} = 26$$

Σχήμα 66: Υπολογισμός της κβαντικής απόδοσης

Στη συνέχεια, πραγματοποιήσαμε πειράματα UV-Vis για να προσδιορίσουμε εάν στο μηχανισμό της αντίδρασης περιλαμβάνεται σχηματισμός συμπλόκου EDA. Ένα σύμπλοκο δότη-δέκτη ηλεκτρονίων (σύμπλοκο EDA) σχηματίζεται *in situ* μεταξύ δύο δομικά μικρών μορίων, όπου το ένα δρα ως δότης (Electron Donor) και το άλλο ως δέκτης ηλεκτρονίων (Electron Acceptor). Μετά από ανάμιξη δύο αντιδραστηρίων, ένα σύμπλοκο EDA σχηματίζεται, οδηγώντας σε αύξηση της απορρόφησης UV του μίγματος. Τα σύμπλοκα EDA είναι γνωστά στη βιβλιογραφία, από τη δεκαετία του 1950,^[101-104] αλλά μόλις πρόσφατα ο Melchiorre και η ερευνητική του ομάδα τα ταυτοποίησαν ως ενεργά ενδιάμεσα σε φωτοχημικές αντιδράσεις.^[105]

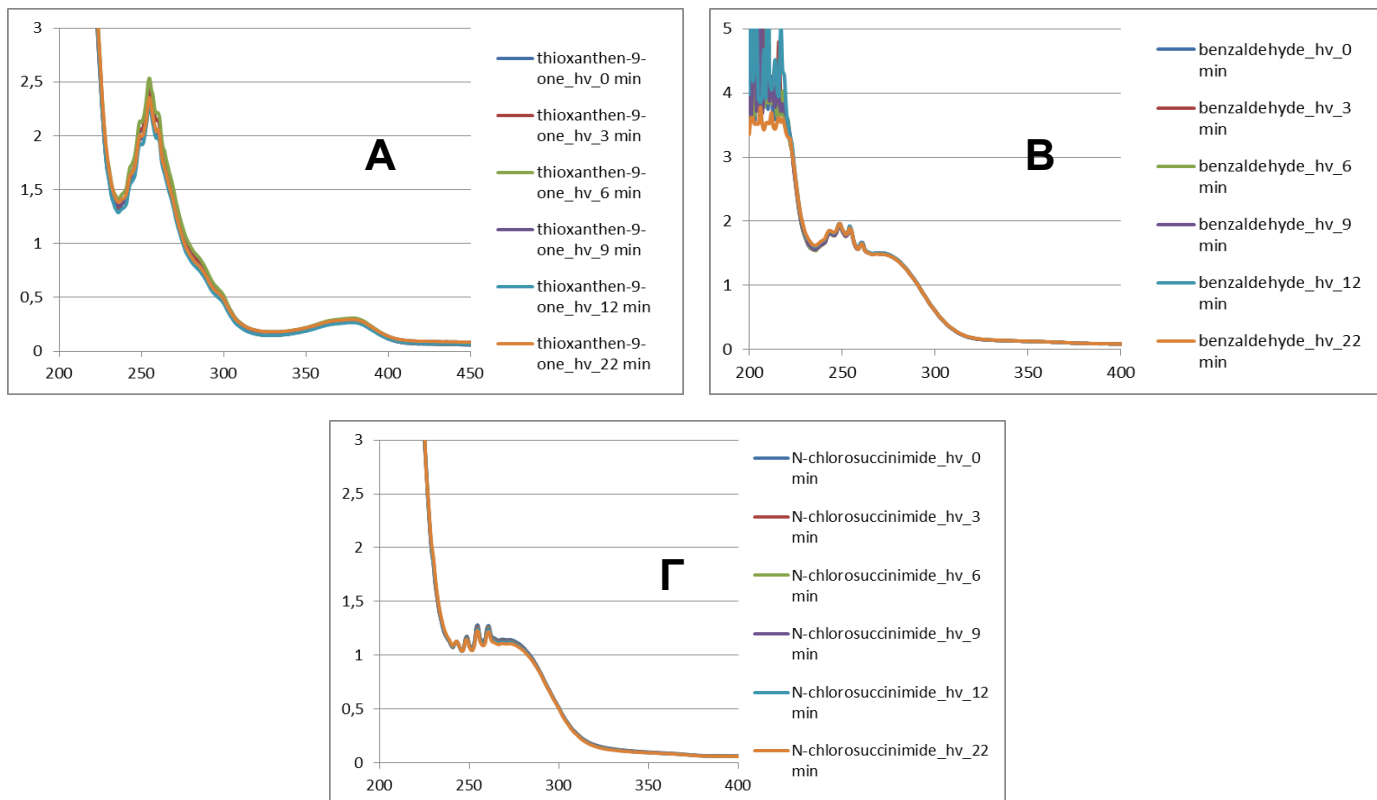
Κατά συνέπεια, ένα σύμπλοκο EDA αναγνωρίζεται, όταν κατά την προσθήκη των δύο συστατικών παρατηρείται αύξηση στην απορρόφηση UV του μίγματος. Για να προσδιορίσουμε εάν κατά το μηχανισμό της αντίδρασης έχουμε σχηματισμό συμπλόκου EDA, μελετήσαμε πρώτα την απορρόφηση UV του κάθε συστατικού ξεχωριστά, συνδυασμού των συστατικών ανά δύο,

καθώς και του μίγματος της αντίδρασης (Εικόνα 5.3). Χρησιμοποιήθηκαν 10^{-7} M θειοξανθεν-9-όνης (**4**), 10^{-6} M βενζαλδεΐδης (**1a**) και 10^{-6} M *N*-χλωροσουκινιμιδίου (**2**), σε CH_3CN .

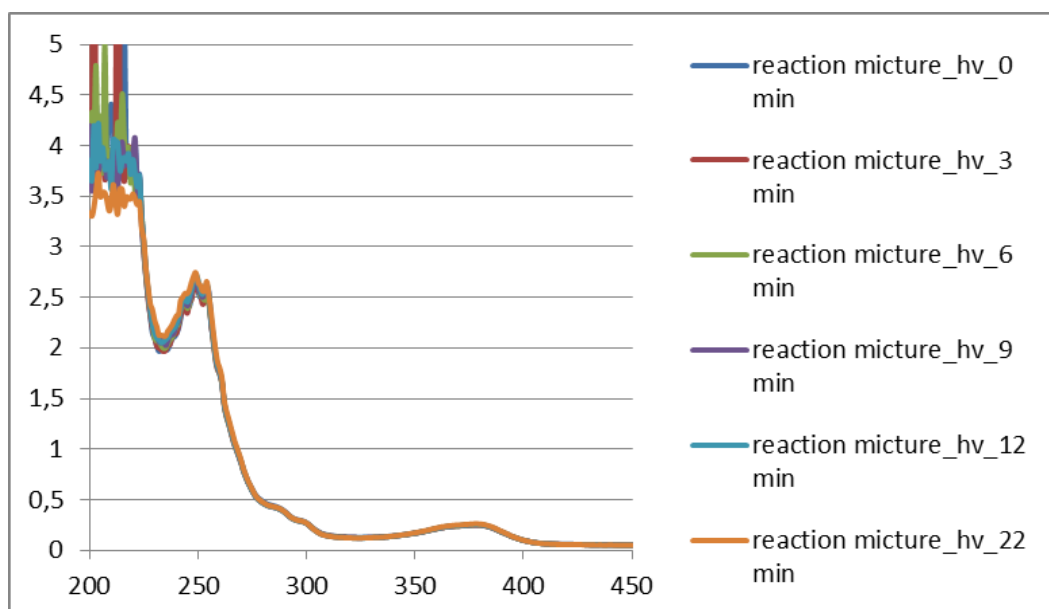


Εικόνα 5.3: Φάσματα UV-Vis για την μελέτη του μηχανισμού: UV-Vis απορρόφηση των αντιδραστηρίων και του μίγματος της αντίδρασης

Έπειτα, μετρήσαμε την απορρόφηση UV κάθε συστατικού ξεχωριστά και του μίγματος της αντίδρασης, πριν την ακτινοβόληση αλλά και μετά από 3, 6, 9, 12 και 22 λεπτά ακτινοβόλησης (Εικόνα 5.4 και Εικόνα 5.5). Χρησιμοποιήθηκαν 10^{-7} M θειοξανθεν-9-όνης (**4**), 10^{-6} M βενζαλδεΐδης (**1a**) και 10^{-6} M *N*-χλωροσουκινιμιδίου (**2**), σε CH_3CN .



Εικόνα 5.4: Φάσματα UV-Vis για την μελέτη του μηχανισμού: Α: UV-Vis απορρόφηση θειοξανθεν-9-όνης Β: UV-Vis απορρόφηση βενζαλδεΐδης. Γ: UV-Vis απορρόφηση Ν-χλώροσουκινιμιδίου

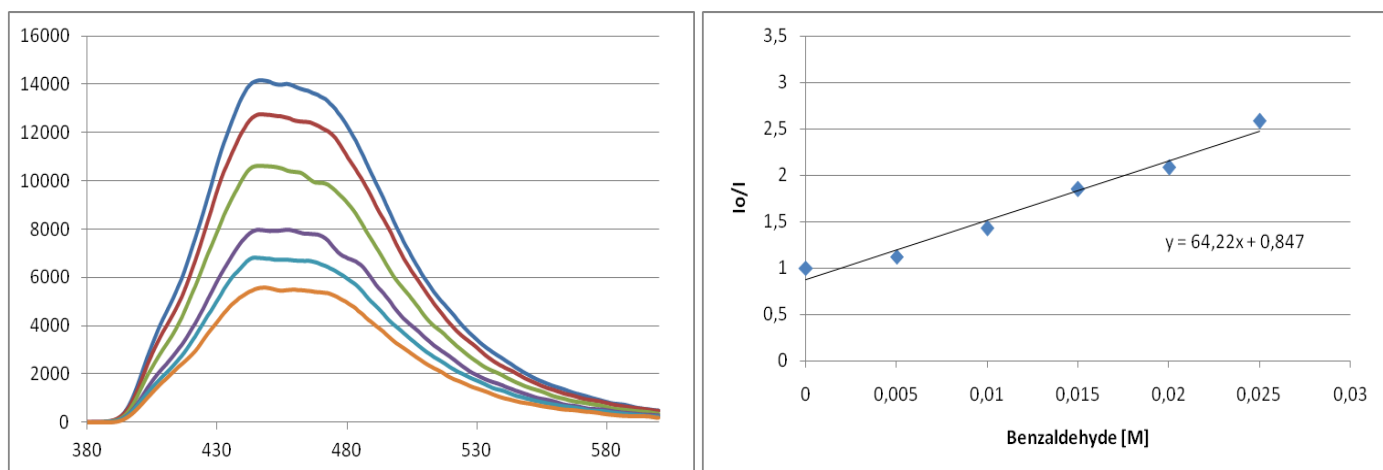


Εικόνα 5.5: Φάσματα UV-Vis για την μελέτη του μηχανισμού: UV-Vis απορρόφηση του μίγματος της αντίδρασης.

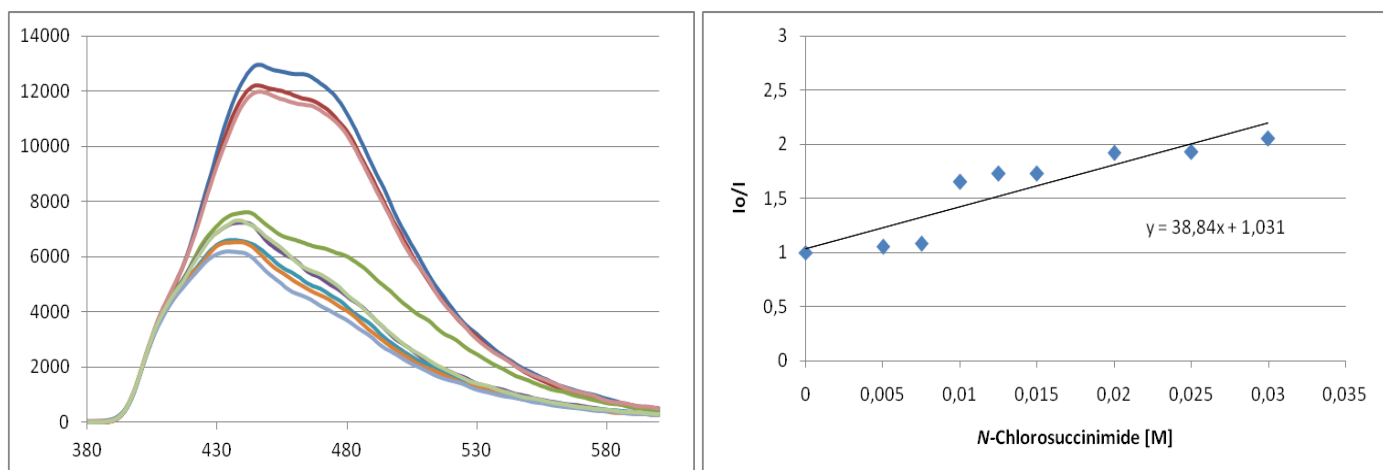
Με την ανάμιξη των αντιδραστηρίων, δεν παρατηρείται αύξηση στην απορρόφηση UV, σε σχέση με την απορρόφηση των αντιδραστηρίων (Εικόνα 5.3). Μελετώντας το κάθε αντιδραστήριο ξεχωριστά, δεν παρατηρήσαμε αύξηση της απορρόφησης UV, μετά από ακτινοβόληση (Εικόνα 5.4). Η ακτινοβόληση του μίγματος της αντίδρασης, επίσης δεν οδήγησε σε αύξηση της απορρόφησης (Εικόνα 5.5). Κατά συνέπεια, μπορούμε να αποκλείσουμε το σχηματισμό συμπλόκου EDA στο μηχανισμό της αντίδρασης.

Έπειτα, πραγματοποιήσαμε μηχανιστικά πειράματα φθορισμού, τα οποία έλαβαν χώρα στο Γεωπονικό Πανεπιστήμιο Αθηνών. Όταν μια ένωση ακτινοβολείται, διεγείρεται και ένα ηλεκτρόνιο της μεταβαίνει από τη θεμελιώδη κατάσταση σε στάθμη υψηλότερης ενέργειας. Όταν αυτό το διεγερμένο ηλεκτρόνιο μεταπίπτει πίσω στη θεμελιώδη κατάσταση, εκπέμπεται ακτινοβολία, δηλαδή η ένωση φθορίζει. Με τα πειράματα φθορισμού μπορούμε να διερευνήσουμε τυχόν αλληλεπιδράσεις μεταξύ δύο ενώσεων, όπου η μία είτε επιταχύνει την αποδιέγερση της διεγερμένης κατάστασης της άλλης, είτε συμπλέκεται μαζί της.^[106,107] Και στις δύο περιπτώσεις, το αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασής αυτής εκδηλώνεται μέσω μείωσης της έντασης του φθορισμού. Η ένωση που επιταχύνει την αποδιέγερση της άλλης ένωσης, χαρακτηρίζεται απενεργοποιητής. Η μελέτη της μείωσης του φθορισμού διευκολύνεται μέσω της χρήσης των διαγραμμάτων Stern-Volmer, τα οποία προκύπτουν από την ποσοτικοποίηση της απενεργοποίησης της διεγερμένης ένωσης.

Αρχικά, μετρήσαμε τον φθορισμό διαλύματος 1 mM θειοξανθεν-9όνης (**4**) σε ακετονιτρίλιο, στα 312 nm. Ο φθορισμός μετρήθηκε 441 nm. Στη συνέχεια, μετρήσαμε το φθορισμό του διαλύματος με σταδιακή αύξηση της συγκέντρωσης βενζαλδεΐδης στα 0.1, 0.2, 0.3, 0.4 και 0.5 M. Παρατηρήσαμε μικρή πτώση του φθορισμού (Εικόνα 5.6). Έπειτα, μετρήσαμε τον φθορισμό του διαλύματος 1 mM θειοξανθεν-9όνης (**4**) σε ακετονιτρίλιο, με σταδιακή αύξηση της συγκέντρωσης *N*-χλωροσουκινιμιδίου στα 0.1, 0.15, 0.2, 0.25, 0.3, 0.4, 0.5 και 0.6 M και παρατηρήσαμε μείωση του φθορισμού (Εικόνα 5.7).



Εικόνα 5.6: Φάσματα φθορισμού και διαγράμματα Stern-Volmer: Φάσμα φθορισμού θειοξανθεν-9-όνης με προσθήκη βενζαλδεΐδης σε ακετονιτρίλιο

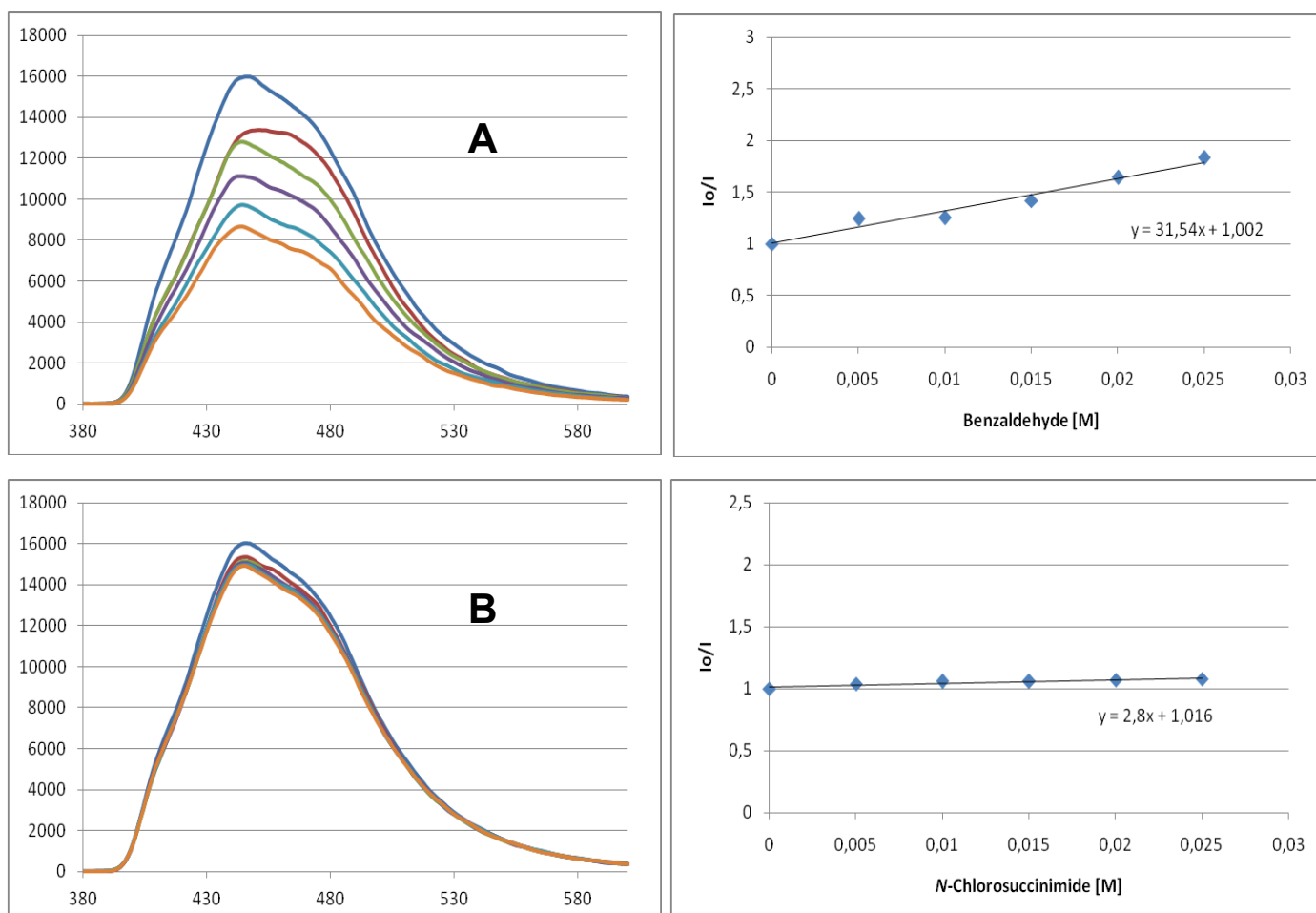


Εικόνα 5.7: Φάσματα φθορισμού και διαγράμματα Stern-Volmer: Φάσμα φθορισμού θειοξανθεν-9-όνης με προσθήκη N-χλωροσουκινιμιδίου σε ακετονιτρίλιο

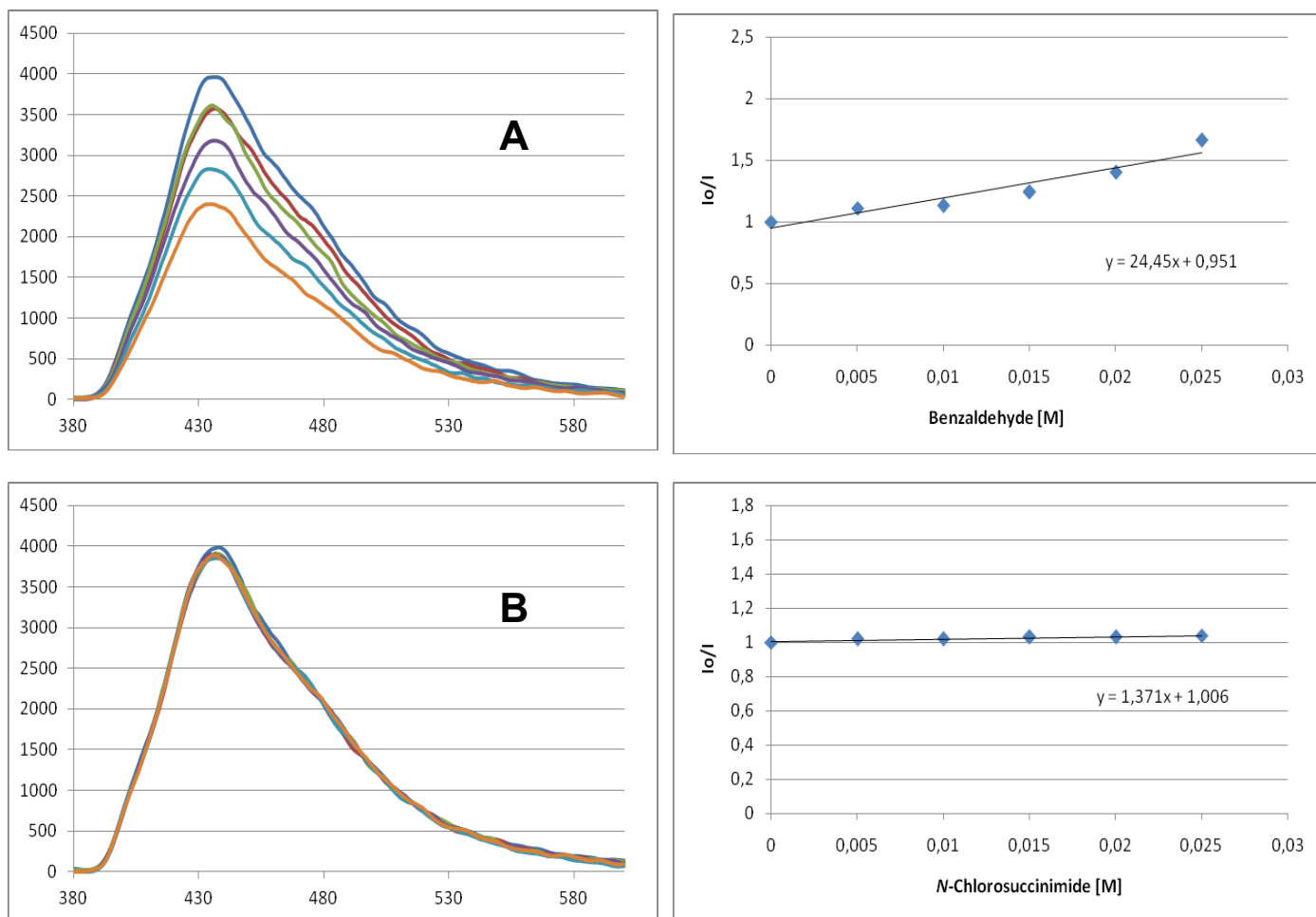
Η πτώση αυτή του φθορισμού της θειοξανθεν-9-όνης τόσο με την προσθήκη βενζαλδεΐδης, όσο και με την προσθήκη N-χλωροσουκινιμιδίου, δείχνει πως και τα δύο αντιδραστήρια αλληλεπιδρούν με τη διεγερμένη μορφή του φωτοεκκινητή, υποδηλώνοντας πως ο σχηματισμός του προϊόντος πιθανότατα γίνεται με συνδυασμό δύο μηχανιστικών μονοπατιών.

Επαναλάβαμε τα πειράματα φθορισμού σε διαφορετικούς οργανικούς διαλύτες και παρατηρήσαμε πως οι μετρήσεις διαφοροποιούνται. Πιο συγκεκριμένα, μετρήσαμε το φθορισμό διαλύματος 1 mM θειοξανθεν-9-όνης

(4) σε διχλωρομεθάνιο και τολουόλιο, στα 312 nm. Ο φθορισμός μετρήθηκε 441 nm. Στη συνέχεια, μετρήσαμε το φθορισμό του διαλύματος με σταδιακή αύξηση της συγκέντρωσης βενζαλδεΐδης στα 0.1, 0.2, 0.3, 0.4 και 0.5 M. Παρατηρήσαμε μικρή πτώση του φθορισμού, όπως συνέβη και στο ακετονιτρίλιο (Εικόνα 5.8A και Εικόνα 5.9A). Έπειτα, μετρήσαμε το φθορισμό του διαλύματος 1 mM θειοξανθεν-9-όνης (4) σε διχλωρομεθάνιο και τολουόλιο, με σταδιακή αύξηση της συγκέντρωσης *N*-χλωροσουκινιμιδίου στα 0.1, 0.2, 0.3, 0.4 και 0.5 M και δεν παρατηρήσαμε μείωση του φθορισμού (Εικόνα 5.8B και Εικόνα 5.9B).



Εικόνα 5.8: Φάσματα φθορισμού και διαγράμματα Stern-Volmer: Α. Φάσμα φθορισμού θειοξανθεν-9-όνης με προσθήκη βενζαλδεΐδης σε διχλωρομεθάνιο Β. Φάσμα φθορισμού θειοξανθεν-9-όνης με προσθήκη *N*-χλωροσουκινιμιδίου σε διχλωρομεθάνιο



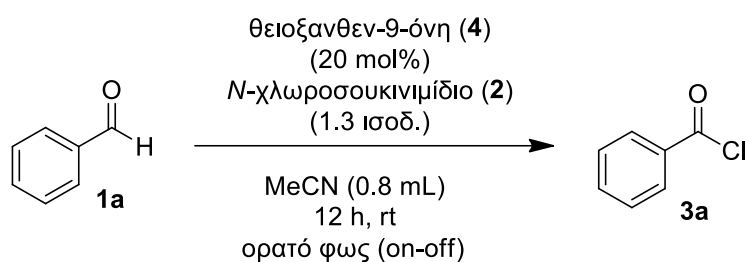
Εικόνα 5.9: Φάσματα φθορισμού και διαγράμματα Stern-Volmer: Α. Φάσμα φθορισμού θειοξανθεν-9-όνης με προσθήκη βενζαλδεΐδης σε τολουόλιο Β. Φάσμα φθορισμού θειοξανθεν-9-όνης με προσθήκη *N*-χλωροσουκινιμιδίου σε τολουόλιο

Συμπεραίνουμε πως η διεγερμένη μορφή της θειοξανθεν-9-όνης αλληλεπιδρά με τη βενζαλδεΐδη και δρα ως εκκινητής της αντίδρασης, ενώ σε διαλύτη ακετονιτρίλιο η διεγερμένη μορφή του φωτοεκκινητή αλληλεπιδρά και με το *N*-χλωροσουκινιμίδιο επίσης, κάτι που δε φαίνεται να συμβαίνει σε άλλους διαλύτες. Επιβεβαιώνεται λοιπόν πως το ακετονιτρίλιο κατέχει σημαντικό ρόλο στο μηχανισμό της αντίδρασης και πως, σε διαλύτη ακετονιτρίλιο, λαμβάνουν χώρα τουλάχιστον δύο μηχανισμοί συγχρόνως.

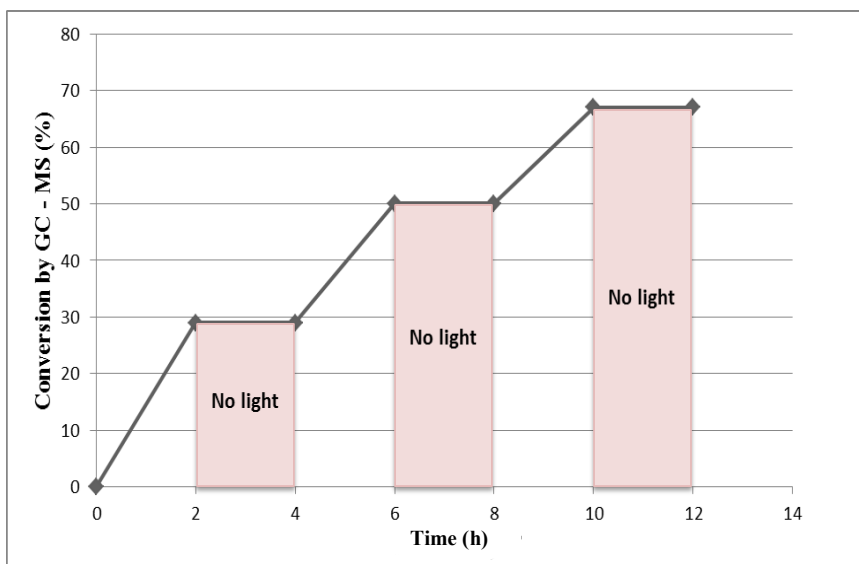
Τέλος, πραγματοποιήσαμε πειράματα on-off για να προσδιορίσουμε εάν η συνεχής ακτινοβολία της αντίδρασης είναι απαραίτητη για την ολοκλήρωσή της (Εικόνα 5.10). Αρχικά, το μίγμα της αντίδρασης αναδεύθηκε υπό

ακτινοβολήση για 2 ώρες και μέσω GC-MS, υπολογίστηκε η απόδοση της ένωσης **3a** (28%). Έπειτα, το μίγμα έμεινε στο σκοτάδι, υπό ανάδευση, για 2 ώρες και μέσω GC-MS βρέθηκε πως η απόδοση της ένωσης **3a** αυξήθηκε ελάχιστα (29%). Ακτινοβολώντας ξανά το μίγμα για 2 ώρες, η απόδοση του προϊόντος αυξήθηκε σε 49%. Στις επόμενες 2 ώρες, όπου το μίγμα της αντίδρασης αναδεύτηκε στο σκοτάδι, πάλι η αύξηση της απόδοσης ήταν ελάχιστη (50%). Η διαδικασία επαναλήφθηκε για συνολικά 12 ώρες. Συμπερασματικά, η συνεχής ακτινοβολήση του μίγματος είναι αναγκαία (Πίνακας 5.7).

Πίνακας 5.7: Μηχανιστικά πειράματα on-off

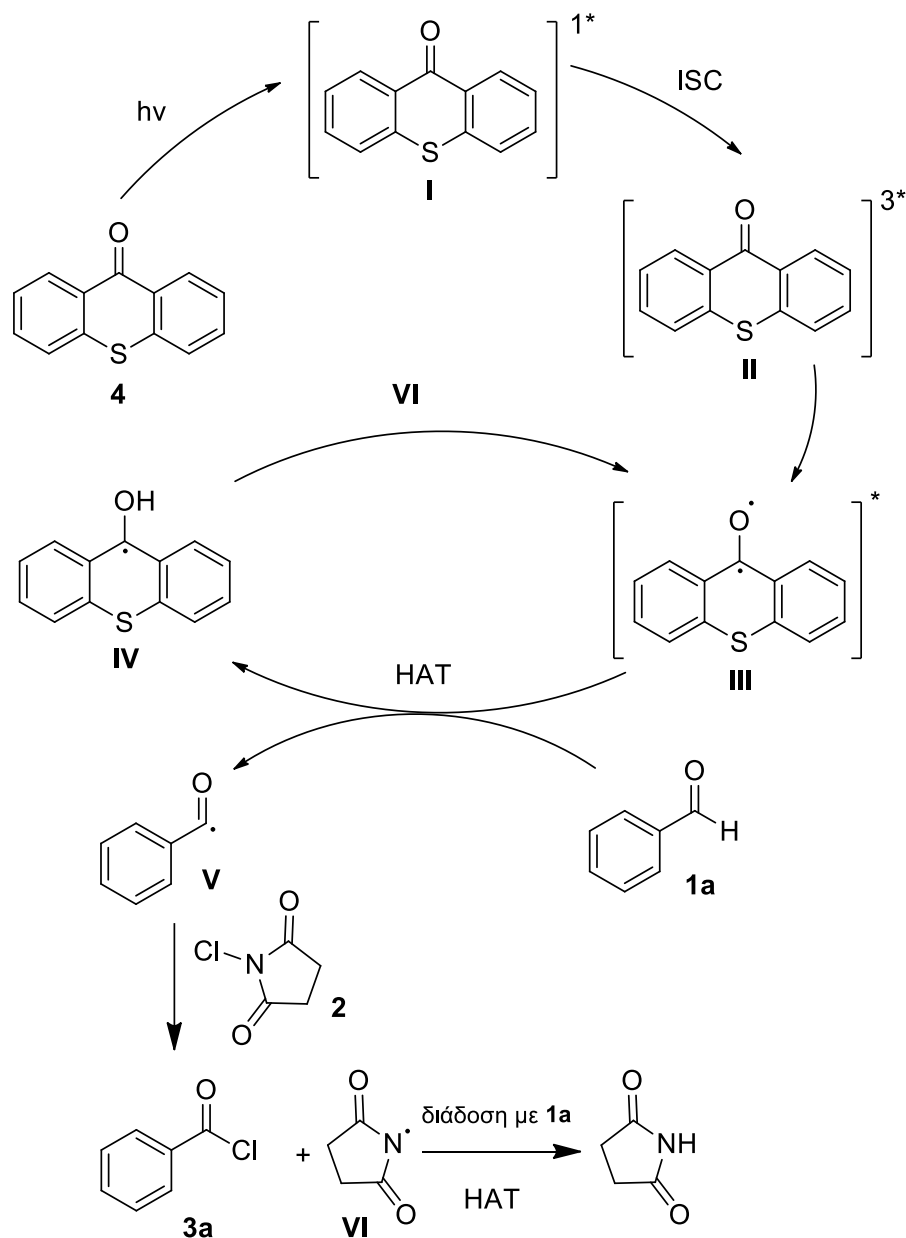


Καταχώρηση	Χρόνος (h)	Ακτινοβολήση	Απόδοση (%)
1	0	Off	0
2	2	On	28
3	4	Off	29
4	6	On	49
5	8	Off	50
6	10	On	66
7	12	Off	67



Εικόνα 5.10: Διάγραμμα απόδοσης της αντίδρασης παρουσία και απουσίας ακτινοβόλησης

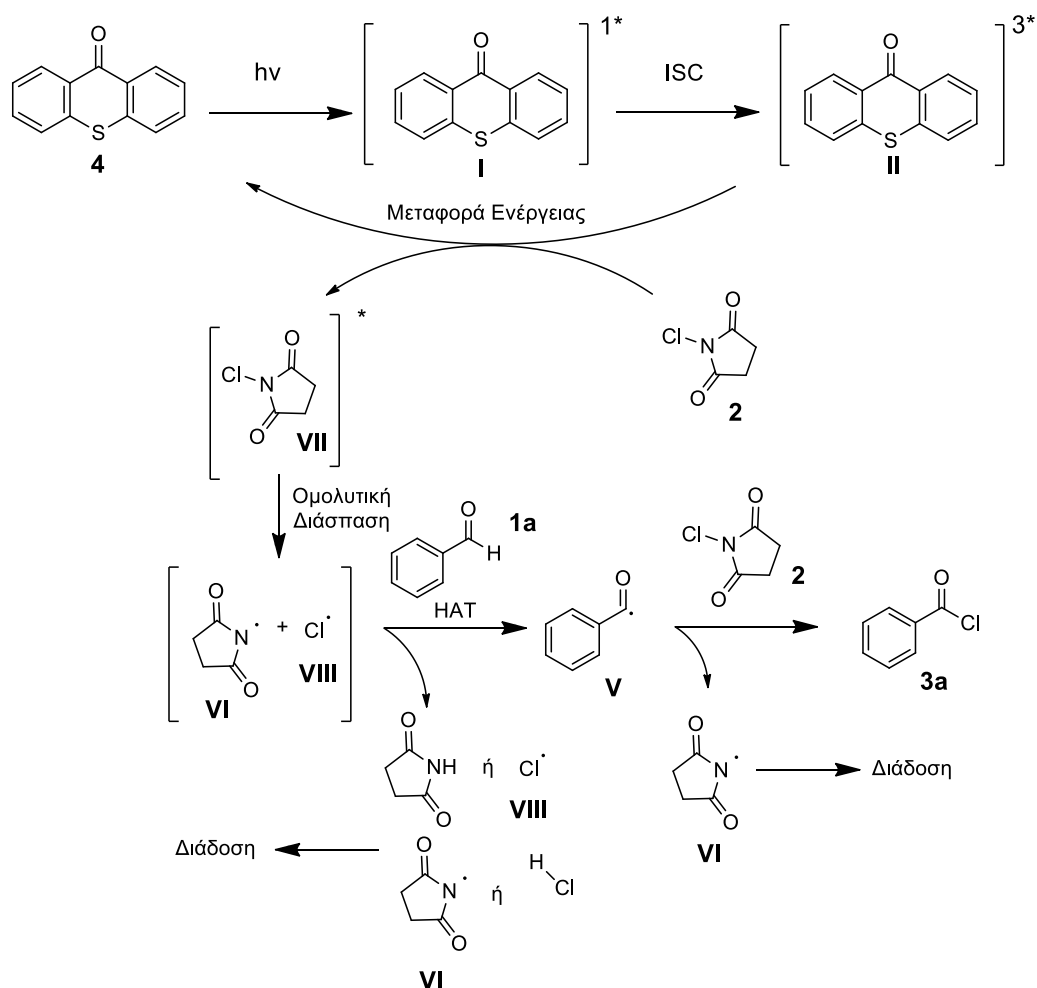
Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα παραπάνω πειραματικά δεδομένα, μπορούμε να προτείνουμε έναν μηχανισμό για την αντίδραση φωτοχημικής ενεργοποίησης της βενζαλδεΐδης (Σχήμα 5.8). Μετά από ακτινοβόληση από ορατό φως, η θειοξανθεν-9-όνη (**4**) διεγείρεται στην απλή διεγερμένη κατάσταση **I**. Ακολουθεί ενδοσυστημική μετάθεση (ISC) που δίνει την τριπλή διεγερμένη κατάσταση του καταλύτη **II**, η οποία μετατρέπεται στη δίριζα **III**. Η ρίζα **III** μπορεί να προκαλέσει απόσπαση ατόμου υδρογόνου (HAT) από έναν σχετικά ασθενή δεσμό C-H, όπως η φορμυλομάδα. Αυτό οδηγεί στον σχηματισμό μιας α-υδρόξυλο ρίζας **IV** του καταλύτη και της βενζόυλο ρίζας **V** από τη βενζαλδεΐδη, όπως φάνηκε και από το GC-MS. Η βενζόυλο ρίζα **V** μπορεί στη συνέχεια να αντιδράσει με το *N*-χλωροσουκινιμίδιο **2**, προς σχηματισμό του άκυλο χλωριδίου **3a** και της σουκινιμίδυλο ρίζας **VI**. Η ρίζα **VI** μπορεί είτε να προχωρήσει τη διάδοση της αντίδρασης μέσω απόσπασης ατόμου υδρογόνου (HAT) από τη βενζαλδεΐδη **1a** είτε να αναγεννήσει την ενεργή μορφή του καταλύτη, μετά από HAT με τη ρίζα **IV**, ώστε να ξεκινήσει νέος καταλυτικός κύκλος.



Σχήμα 67: Προτεινόμενος μηχανισμός I για τη φωτοχημική ενεργοποίηση βενζαλδεΐδης

Όταν ως διαλύτης χρησιμοποιείται ακετονιτρίλιο, η θειοξανθεν-9-όνη φαίνεται να αλληλεπιδρά και με το *N*-χλωροσουκινιμίδιο (2), υποδεικνύοντας πως πιθανότατα λαμβάνει χώρα και ένας δεύτερος μηχανισμός ταυτοχρόνως (Σχήμα 5.9). Μετά από ακτινοβόληση από ορατό φως, η θειοξανθεν-9-όνη (4) διεγείρεται στην απλή διεγερμένη κατάσταση I. Ακολουθεί ενδοσυστημική μετάθεση (ISC) που δίνει την τριπλή διεγερμένη κατάσταση του καταλύτη II. Η

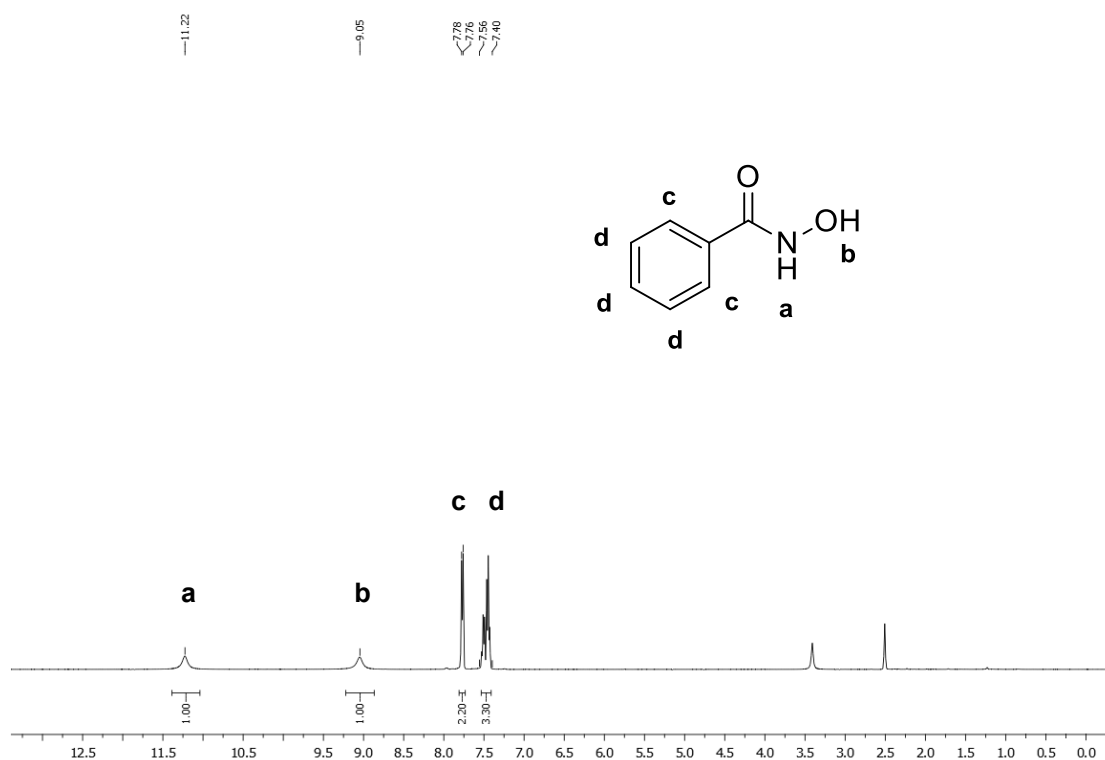
διεγερμένη θειοξανθεν-9-όνη **II** ενεργοποιεί το *N*-χλωροσουκινιμίδιο μέσω μεταφοράς ενέργειας, ενώ η ίδια επιστρέφει στη θεμελιώδη κατάσταση. Το διεγερμένο *N*-χλωροσουκινιμίδιο **VII** υφίσταται στη συνέχεια ομολυτική διάσπαση, οδηγώντας στο σχηματισμό ατόμου χλωρίου, κάτι που υποστηρίζεται από τα μηχανιστικά πειράματα με το 2-μεθυλο-2-βουτένιο, και της σουκινιμίδυλο ρίζας **VI**. Και οι δύο ρίζες αυτές αποτελούν πολύ ισχυρά μόρια που μπορούν να αποσπάσουν άτομο υδρογόνου,^[108,109] κατά συνέπεια μπορούν να αντιδράσουν με τη βενζαλδεΐδη **1a** προς σχηματισμό βενζόυλο ρίζας **V**. Η ρίζα **V** μπορεί στη συνέχεια να αντιδράσει με ένα άλλο μόριο *N*-χλωροσουκινιμιδίου, δίνοντας το επιθυμητό προϊόν **3a** και τη σουκινιμίδυλο ρίζα **VI**, η οποία μπορεί να συνεχίσει τη διάδοση της αντίδρασης.



Σχήμα 68: Προτεινόμενος μηχανισμός II για τη φωτοχημική ενεργοποίηση βενζαλδεΐδης

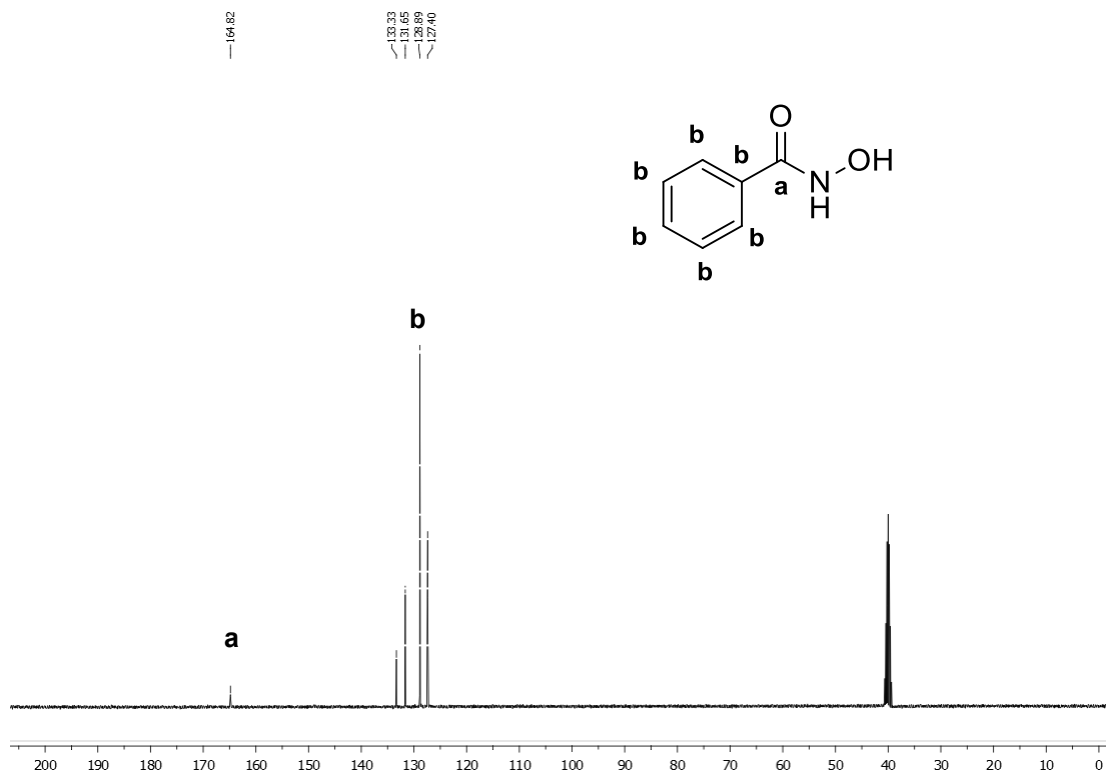
5.9 Επιλεγμένα φασματοσκοπικά δεδομένα

Στην εικόνα 5.11 παρουσιάζεται ένα τυπικό φάσμα $^1\text{H-NMR}$ προϊόντος της αντίδρασης σύνθεσης υδροξαμικών οξέων και συγκεκριμένα αυτό του βενζοϋδροξαμικού οξέος. Παρατηρούνται οι εξής μετατοπίσεις: στα 11.22 ppm συντονίζεται το πρωτόνιο της αμινομάδας της ένωσης, ως μια ευρεία απλή κορυφή, στα 9.05 ppm συντονίζεται το πρωτόνιο της υδροξυλομάδας, επίσης ως μια ευθεία απλή κορυφή και στα 7.78-7.76 και 7.56-7.40 ppm συντονίζονται τα 5 αρωματικά πρωτόνια της ένωσης, ως δύο πολλαπλές κορυφές.



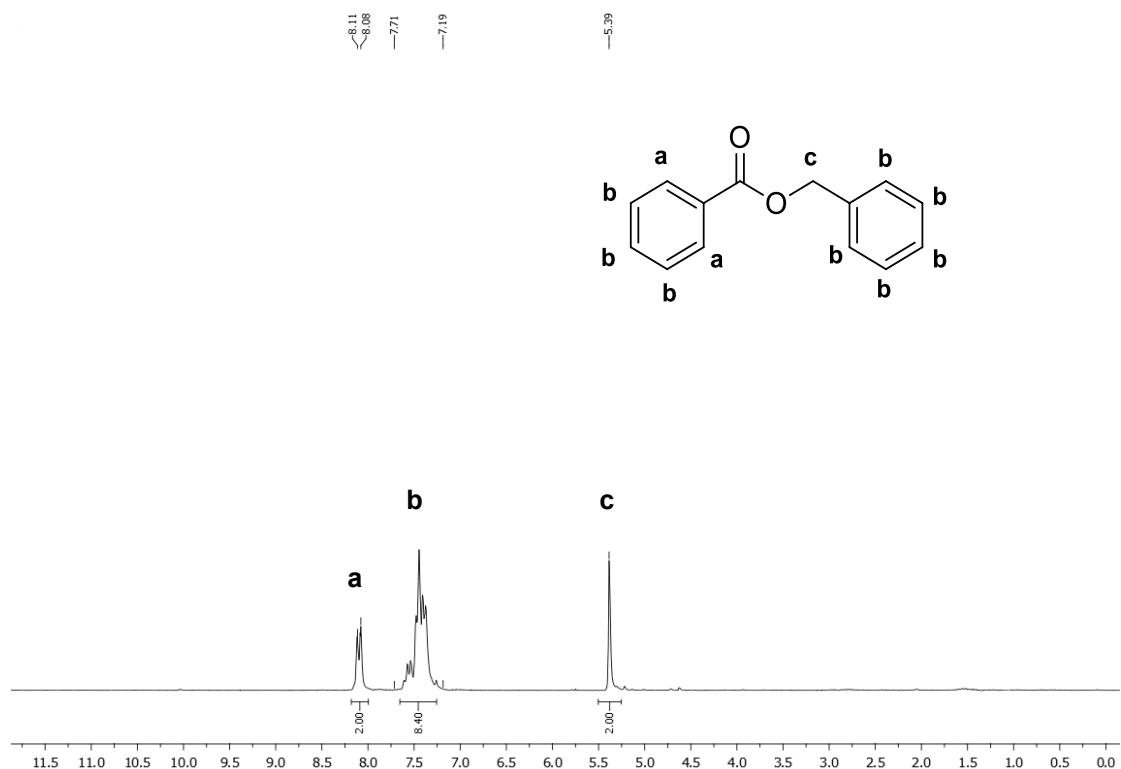
Εικόνα 5.11: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ του Βενζοϋδροξαμικού οξέος

Στη συνέχεια, παρουσιάζεται ένα τυπικό φάσμα $^{13}\text{C-NMR}$ προϊόντος της αντίδρασης σύνθεσης υδροξαμικών οξέων και συγκεκριμένα αυτό του βενζοϋδροξαμικού οξέος. Στην εικόνα παρατηρούνται οι εξής μετατοπίσεις: στα 164.8 ppm συντονίζεται ο καρβονυλικός άνθρακας, ενώ στα 133.3, 131.7, 128.9 και 127.4 ppm συντονίζονται οι 6 αρωματικοί άνθρακες της ένωσης (Εικόνα 5.12).



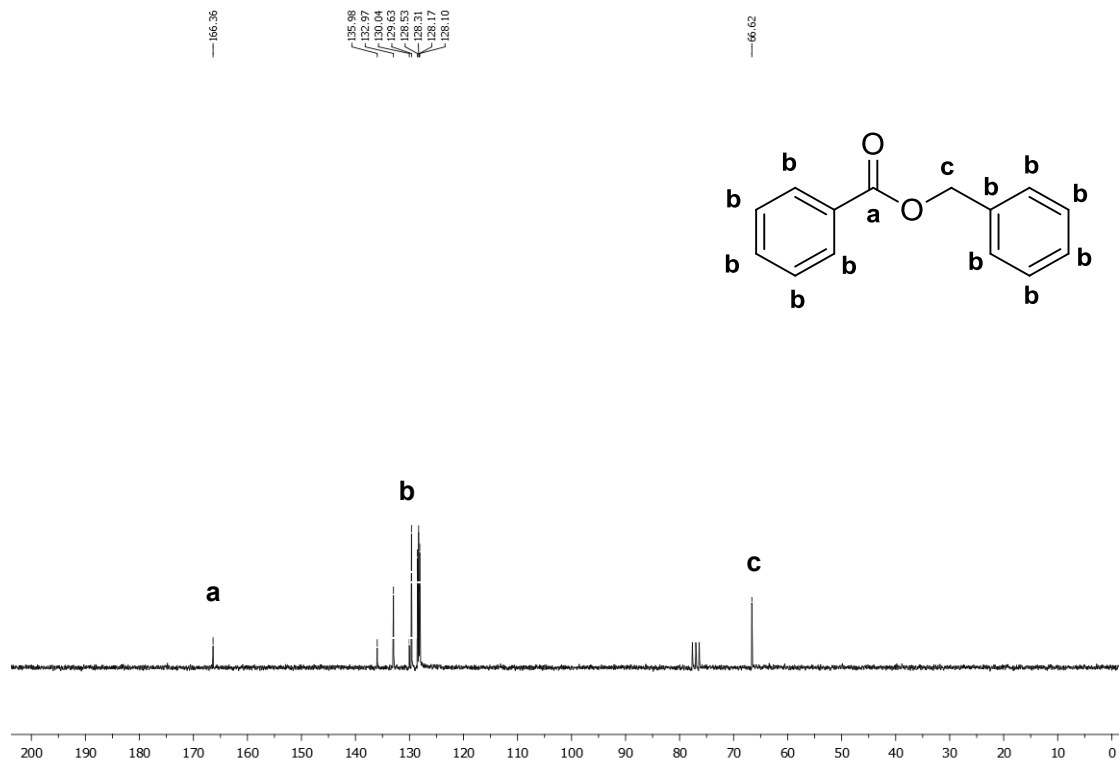
Εικόνα 5.12: Φάσμα $^{13}\text{C-NMR}$ του Βενζοϋδροξαμικού οξέος

Στην εικόνα 5.13 παρουσιάζεται ένα τυπικό φάσμα $^1\text{H-NMR}$ προϊόντος της αντίδρασης σύνθεσης εστέρων και συγκεκριμένα αυτό του βενζοϊκού βενζυλεστέρα. Παρατηρούνται οι εξής μετατοπίσεις: στα 8.11-8.08 και 7.71-7.19 ppm συντονίζονται τα 10 αρωματικά πρωτόνια της ένωσης, ως δύο πολλαπλές κορυφές και στα 5.39 ppm συντονίζονται τα 2 βενζυλικά πρωτόνια, ως μια απλή κορυφή.



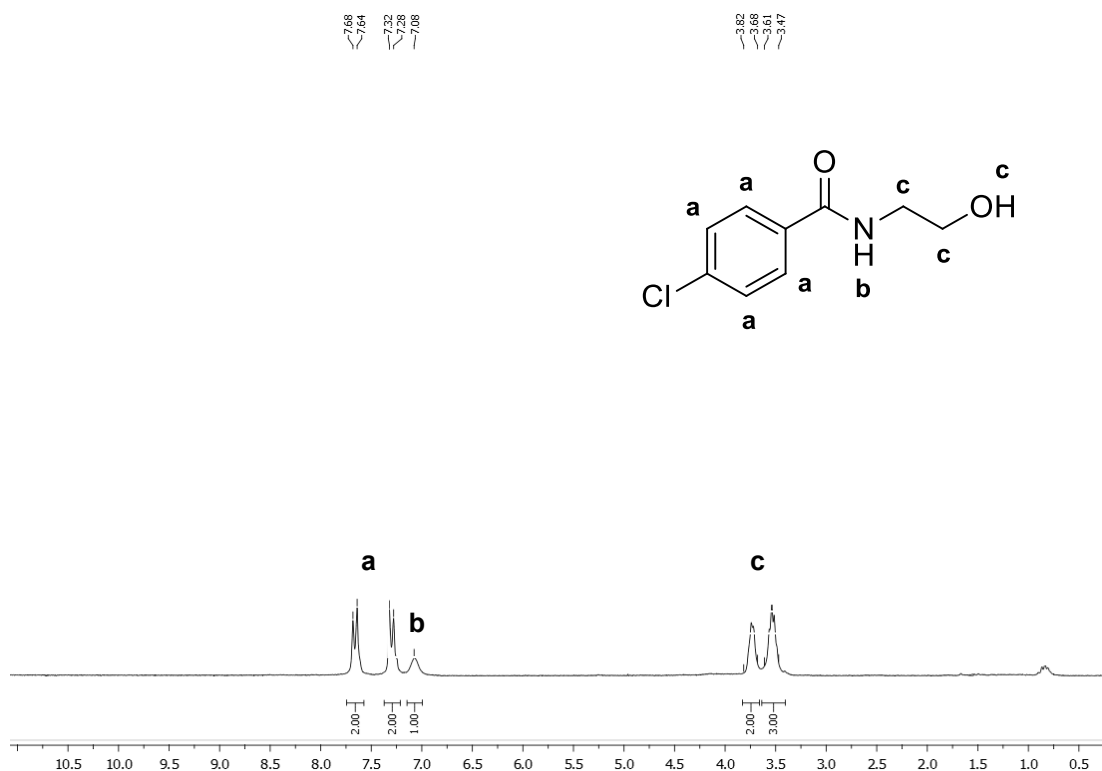
Εικόνα 5.13: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ του Βενζοϊκού βενζυλεστέρα

Στη συνέχεια, παρουσιάζεται ένα τυπικό φάσμα $^{13}\text{C-NMR}$ προϊόντος της αντίδρασης σύνθεσης εστέρων και συγκεκριμένα αυτό του βενζοϊκού βενζυλεστέρα. Στην εικόνα παρατηρούνται οι εξής μετατοπίσεις: στα 166.4 ppm συντονίζεται ο καρβονυλικός άνθρακας, στα 136.0, 133.0, 130.0, 129.6, 128.5, 128.3, 128.2 και 128.1 ppm συντονίζονται οι 11 αρωματικοί άνθρακες και στα 66.6 ppm συντονίζεται ο βενζυλικός άνθρακας της ένωσης (Εικόνα 5.14).



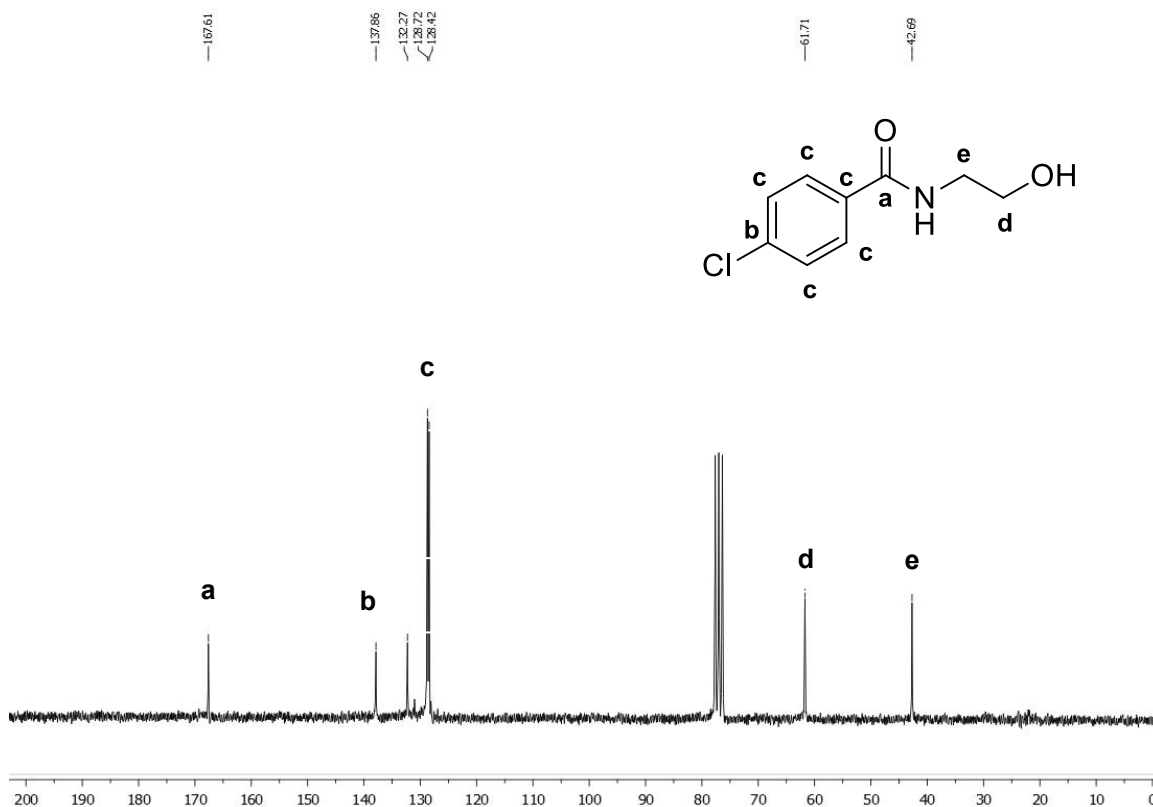
Εικόνα 5.14: Φάσμα $^{13}\text{C-NMR}$ του Βενζοϊκού βενζυλεστέρα

Στην εικόνα 5.15 παρουσιάζεται το φάσμα $^1\text{H-NMR}$ του 4-χλωρο-N-(2-υδροξυαιθυλο)βενζαμιδίου, της ένωσης από την οποία στη συνέχεια συντέθηκε το Moclobemide. Παρατηρούνται οι εξής μετατοπίσεις: στα 7.66 και 7.30 ppm συντονίζονται τα 4 αρωματικά πρωτόνια της ένωσης, ως δύο διπλές κορυφές, στα 7.08 ppm συντονίζεται το πρωτόνιο της αμινομάδας ως μια ευρεία απλή κορυφή και στα 3.82-3.68 και 3.61-3.47 ppm συντονίζονται τα 4 αλειφατικά πρωτόνια και το πρωτόνιο του υδροξυλίου, ως δύο πολλαπλές κορυφές.



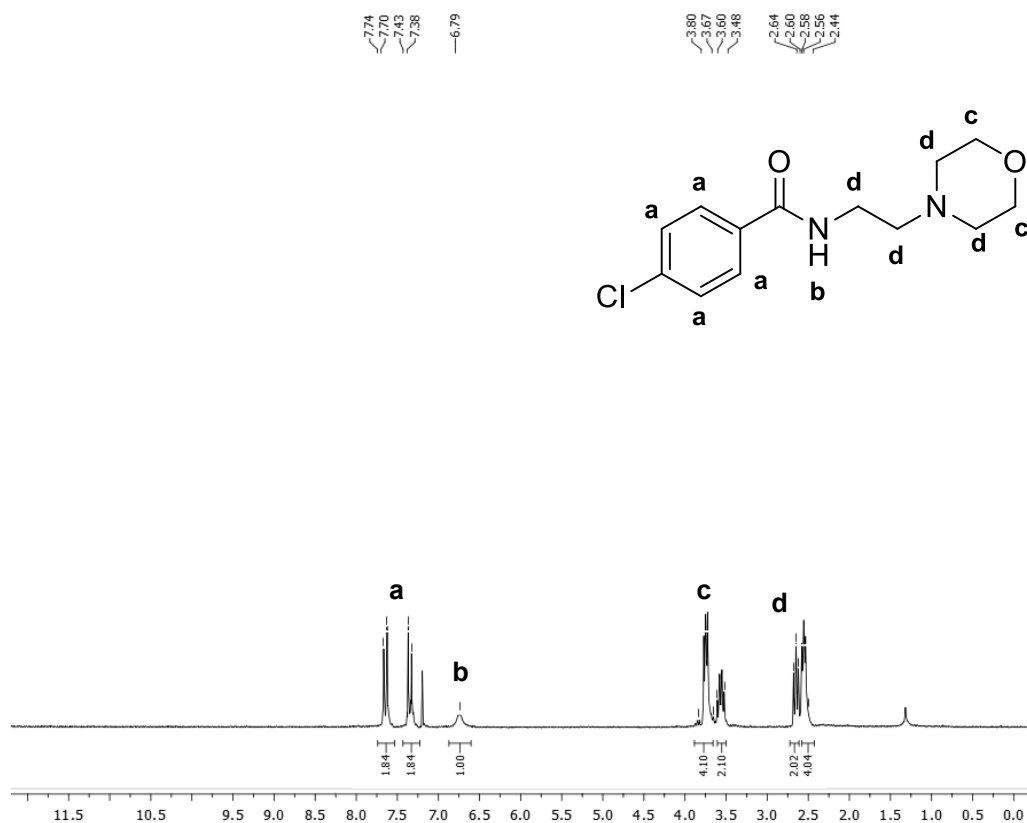
Εικόνα 5.15: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ του 4-χλωρο-*N*-(2-υδροξαιθυλο)βενζαμιδίου

Στη συνέχεια, παρουσιάζεται το φάσμα $^{13}\text{C-NMR}$ του 4-χλωρο-*N*-(2-υδροξαιθυλο)βενζαμιδίου, της ένωσης από την οποία στη συνέχεια συντέθηκε το Moclobemide. Στην εικόνα παρατηρούνται οι εξής μετατοπίσεις: στα 167.6 ppm συντονίζεται ο καρβονυλικός άνθρακας, στα 137.9 ppm συντονίζεται ο αρωματικός άνθρακας που φέρει το χλώριο, στα 132.3, 128.7 και 128.4 ppm συντονίζονται οι υπόλοιποι 5 αρωματικοί άνθρακες, στα 61.7 ppm παρατηρείται η κορυφή που αντιστοιχεί στον άνθρακα που φέρει το υδροξύλιο και στα 42.7 ppm συντονίζεται ο αλειφατικός άνθρακας της ένωσης που βρίσκεται δίπλα στην αμινομάδα (Εικόνα 5.16).



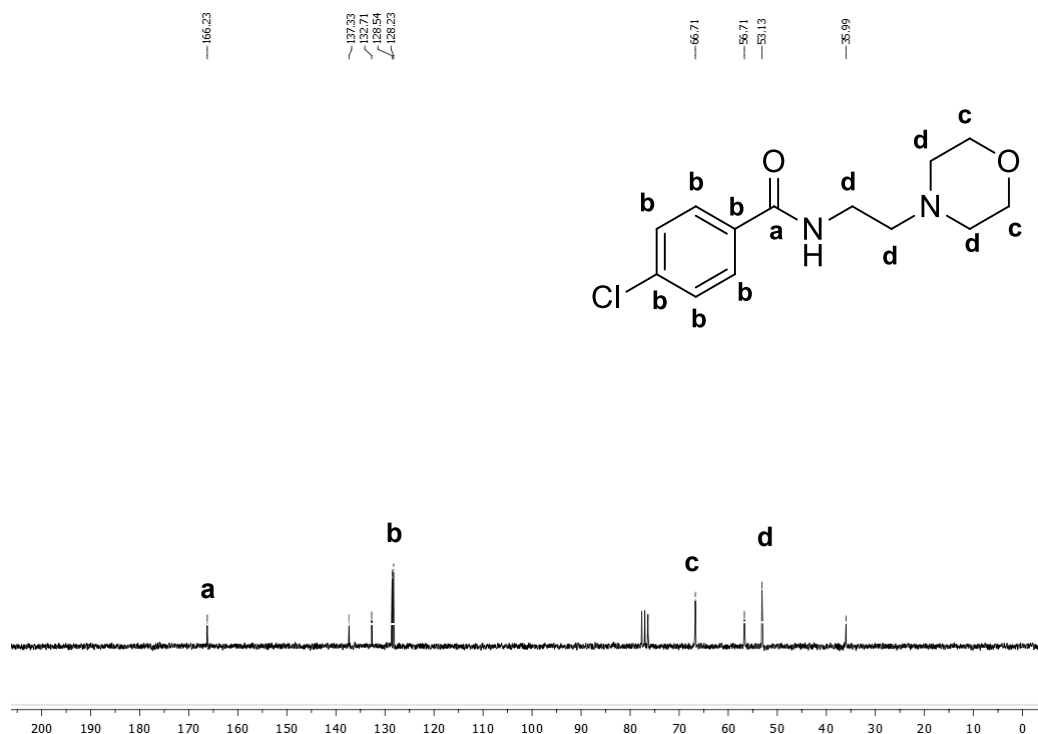
Εικόνα 5.16: Φάσμα ^{13}C -NMR του 4-χλωρο-N-(2-υδροξυαιθυλο)βενζαμιδίου

Στην εικόνα 5.17 παρουσιάζεται το φάσμα ^1H -NMR του Moclobemide. Παρατηρούνται οι εξής μετατοπίσεις: στα 7.72 και 7.41 ppm συντονίζονται τα 4 αρωματικά πρωτόνια της ένωσης, ως δύο διπλές κορυφές, στα 6.79 ppm συντονίζεται το πρωτόνιο της αμινομάδας ως μια ευρεία απλή κορυφή, στα 3.80-3.67 ppm παρατηρείται η πολλαπλή κορυφή που αντιστοιχεί στα 4 πρωτόνια των κυκλικών ανθράκων που βρίσκονται δίπλα στο οξυγόνο και στα 3.60-3.48 ppm, ως μια πολλαπλή κορυφή, στα 2.61 ppm, ως μια τριπλή κορυφή και στα 2.56-2.44 ppm, ως μια πολλαπλή κορυφή, συντονίζονται τα υπόλοιπα αλειφατικά πρωτόνια της ένωσης.



Εικόνα 5.17: Φάσμα ¹H-NMR του Moclobemide

Στη συνέχεια, παρουσιάζεται το φάσμα ¹³C-NMR του Moclobemide. Στην εικόνα παρατηρούνται οι εξής μετατοπίσεις: στα 166.2 ppm συντονίζεται ο καρβονυλικός άνθρακας, στα 137.3, 132.7, 128.5 και 128.2 ppm συντονίζονται οι 6 αρωματικοί άνθρακες, στα 66.7 ppm παρατηρείται η κορυφή που αντιστοιχεί στους 2 κυκλικούς άνθρακες δίπλα από το οξυγόνο και στα 56.71, 53.1 και 42.7 ppm συντονίζονται οι αλειφατικοί άνθρακες της ένωσης (Εικόνα 5.18).



Εικόνα 5.18: Φάσμα ^{13}C -NMR του Moclobemide

5.10 Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, αναπτύχθηκε μια πράσινη και οικονομική νέα φωτοχημική μέθοδος που δε χρησιμοποιεί μέταλλα, για τη σύνθεση σε ένα δοχείο, χωρίς ενδιάμεσο καθαρισμό, υδροξαμικών οξέων και εστέρων από ενεργοποιημένες αλδεΐδες, χρησιμοποιώντας άκυλο χλωρίδια ως ενδιάμεσα. Η αντίδραση λαμβάνει χώρα κάτω από ήπιες συνθήκες, ως φωτοεκκινητής χρησιμοποιείται ένα οργανικό μόριο, η θειοξανθεν-9-όνη και ως πηγή ακτινοβολίας λαμπτήρες φθορισμού οικιακής χρήσης για να επιτευχθεί ο σχηματισμός της άκυλο ρίζας.

Το πρωτόκολλο αυτό βρήκε εφαρμογή σε ευρύ φάσμα υποστρωμάτων, οδηγώντας στο σχηματισμό των επιθυμητών προϊόντων σε καλές έως υψηλές αποδόσεις. Η μέθοδος εφαρμόστηκε επίσης και για τη σύνθεση του Moclobemide, ενός φαρμάκου που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του άγχους.

Επιπλέον, πραγματοποιήθηκαν μηχανιστικά πειράματα ώστε να μελετήσουμε το μηχανισμό της δράσης της θειοξανθεν-9-όνης. Πειράματα με χρήση κατάλληλων προσθέτων έδειξαν πως η αντίδραση προχωρά μέσω ριζών, συγκεκριμένα μέσω σχηματισμού βενζόυλο ρίζας, ενώ παρατηρήθηκε και σχηματισμός ατόμου χλωρίου που συμμετέχει στη σύνθεση του προϊόντος. Από την κβαντική απόδοση της αντίδρασης, καταλήξαμε πως πρόκειται για μηχανισμό ριζικής διάδοσης. Από τα πειράματα UV-Vis συμπεράναμε πως ο φωτοεκκινητής δε σχηματίζει EDA σύμπλοκο με κάποιο από τα αντιδρώντα. Τα πειράματα φθορισμού υπέδειξαν πως πιθανότατα όταν ως διαλύτης χρησιμοποιείται ακετονιτρίλιο, λαμβάνουν χώρα ταυτόχρονα δύο μηχανισμοί, ένας εκ των οποίων προχωρά μέσω μηχανισμού μεταφοράς ενέργειας. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, προτείναμε τον πιθανό μηχανισμό για την αντίδραση φωτοχημικής ενεργοποίησης αλδευδών.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6.

ΜΕΛΕΤΗ ΦΩΤΟΧΗΜΙΚΗΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΒΕΝΖΙΜΙΔΑΖΟΛΙΩΝ ΑΠΟ ΔΙΑΜΙΝΕΣ ΚΑΙ ΒΕΝΖΑΛΔΕΪΔΗ

6.1 Εισαγωγή

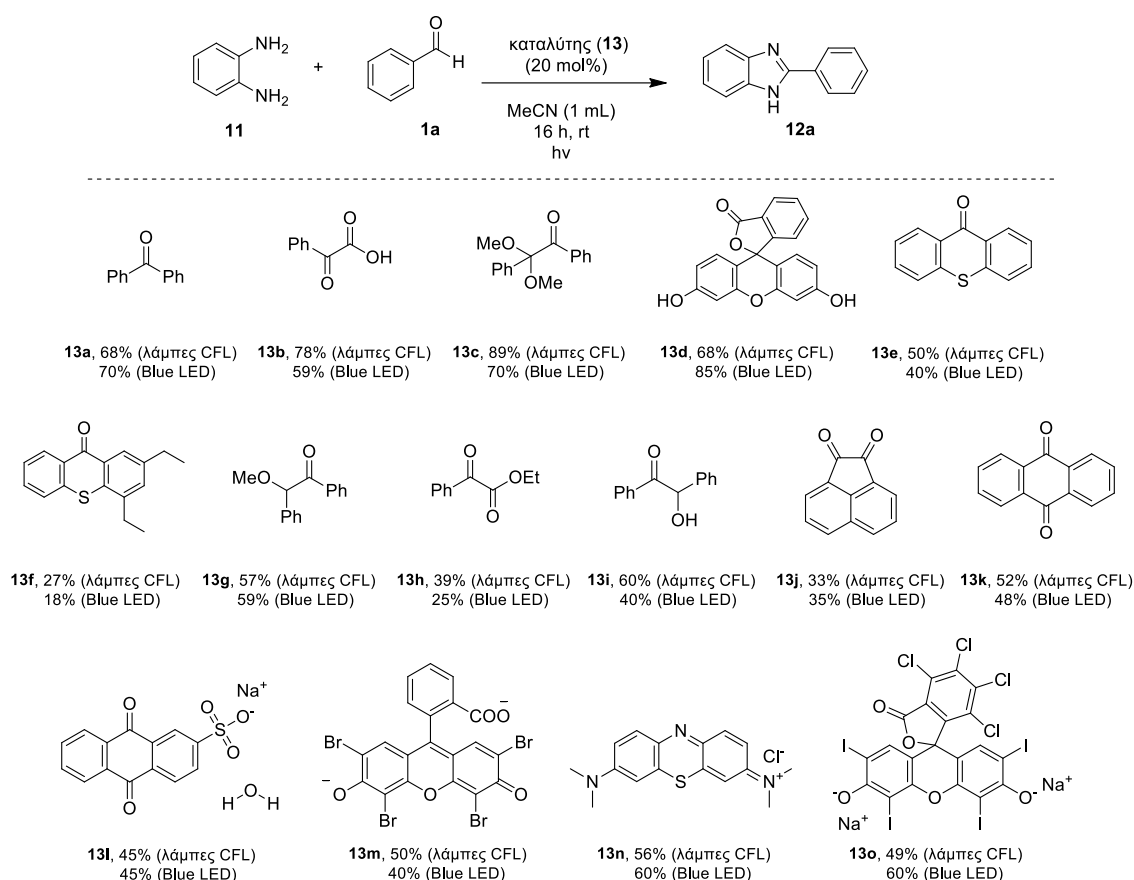
Όπως προαναφέρθηκε, τα βενζιμιδαζόλια αποτελούν μια από τις σημαντικότερες ομάδες ετεροκυκλικών ενώσεων, καθώς εμφανίζουν ευρύ φάσμα χρήσιμων φαρμακευτικών ιδιοτήτων και εφαρμογών στην οργανική σύνθεση. Η χρήση διαμινών και αλδεΐδων ως υποστρώματα αποτελεί την πιο συνηθισμένη μέθοδο σύνθεσης 2-υποκατεστημένων βενζιμιδαζολίων. Παρόλα αυτά, τα περισσότερα διαθέσιμα πρωτόκολλα για τη σύνθεση τους εμφανίζουν περιορισμούς.

Στόχο της ερευνητικής μας εργασίας αποτέλεσε η μελέτη ενός εναλλακτικού φωτοχημικού πρωτοκόλλου για τη σύνθεση βενζιμιδαζολίων από διαμίνες και αλδεΐδες, παρουσία οργανικού φωτοκαταλύτη, ώστε να αναπτύξουμε μία νέα φωτοχημική μέθοδο, η οποία θα είναι ασφαλής, φιλική προς το περιβάλλον, χαμηλού κόστους και θα απαιτεί ήπιες συνθήκες αντίδρασης.

6.2 Βελτιστοποίηση των συνθηκών της φωτοχημικής αντίδρασης

Κατά τη βελτιστοποίηση των συνθηκών της φωτοχημικής αντίδρασης, μελετήθηκε ποικιλία διαφορετικών φωτοοργανοκαταλυτών, διαλυτών και στοιχειομετριών. Αρχικά χρησιμοποιήσαμε ο-φαινυλενοδιαμίνη (**11**) και βενζαλδεΐδη (**1a**) (αναλογία 1:1) ως υποστρώματα, σε ακετονιτρίλιο. Ένα ευρύ φάσμα οργανοκαταλυτών και οργανικών βαφών δοκιμάστηκαν, με τη 2,2-διμεθοξυ-2-φαινυλοακετοφαινόνη (Σχήμα 6.1, **13c**) να δίνει τις υψηλότερες αποδόσεις σε απλές λάμπες φθορισμού (λάμπες CFL), οι οποίες αποτελούν μια πιο οικονομική και πιο εύχρηστη πηγή φωτός. Η βενζοφαινόνη (Σχήμα 6.1, **13a**) και το φαινυλογλυοξυλικό οξύ (Σχήμα 6.1, **13b**) έδωσαν επίσης καλά αποτελέσματα. Για συγκριτικούς λόγους, δοκιμάστηκε και η γνωστή στη

βιβλιογραφία φλουορεσκεΐνη σε Blue LED (Σχήμα 6.1, **13d**).^[94] Στις δοκιμές με τις οργανικές βαφές χρησιμοποιήθηκαν 5 mol% καταλύτη (Σχήμα 6.1, **13d**, **13m-13o**). Πέραν της φλουορεσκεΐνης, οι οργανικές βαφές δεν αποδείχθηκαν ικανοποιητικοί καταλύτες για την αντίδραση. Οι αποδόσεις προσδιορίστηκαν μέσω GC-MS και επιβεβαιώθηκαν μετά από απομόνωση του προϊόντος, με χρήση χρωματογραφίας στήλης.

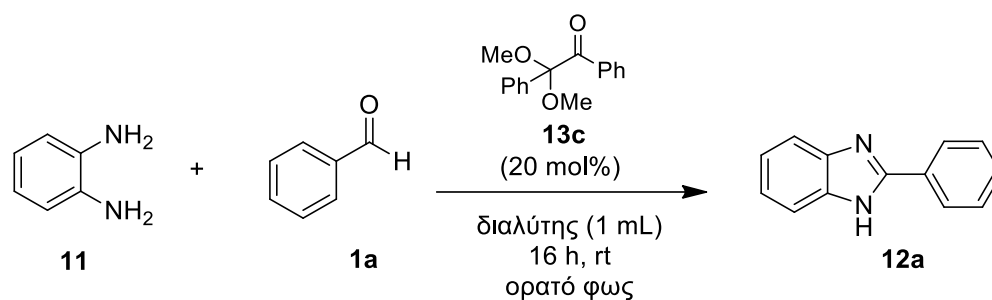


Σχήμα 69: Εύρεση καταλληλότερου καταλύτη για τη σύνθεση βενζιμιδαζολίων

Έχοντας καταλήξει στον βέλτιστο καταλύτη και στην καταλληλότερη πηγή ακτινοβολίας, μελετήσαμε την επίδραση του διαλύτη στην αντίδραση. Οι περισσότεροι διαλύτες δεν ευνοούν την αντίδραση, οδηγώντας στο επιθυμητό προϊόν **12a** σε χαμηλή απόδοση. Το ακετονιτρίλιο αποτελεί τη μοναδική εξαίρεση καθώς ευνοεί τον σχηματισμό του προϊόντος σε υψηλή απόδοση (89%) (Πίνακας 6.1, καταχώρηση 10). Η ένωση **12a** σχηματίζεται σε σχετικά

καλή απόδοση όταν ως διαλύτης χρησιμοποιηθεί διχλωρομεθάνιο ή χλωροφόρμιο (Πίνακας 6.1, καταχωρήσεις 6-7). Οι αποδόσεις υπολογίστηκαν από GC-MS.

Πίνακας 6.1: Μελέτη της επίδρασης του διαλύτη στην αντίδραση σύνθεσης βενζιμιδαζολίων

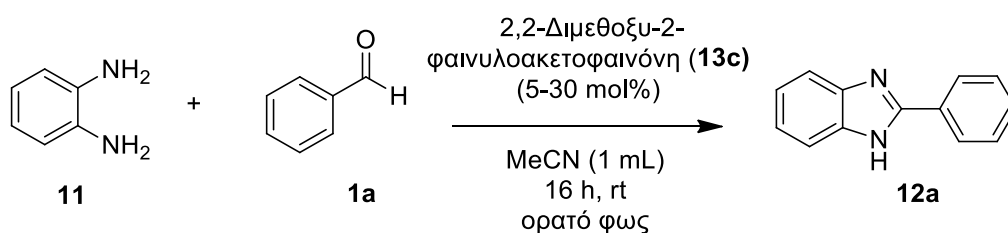


Καταχώρηση	Διαλύτης	Απόδοση (%)
1	Τολουόλιο	24
2	Πετρελαϊκός Αιθέρας	33
3	Οξικός Αιθυλεστέρας	42
4	Διμεθυλοφορμαμίδιο	10
5	Μεθανόλη	30
6	Διχλωρομεθάνιο	53
7	Χλωροφόρμιο	60
8	Τετραϋδροφουράνιο	35
9	Διμεθυλοσουλφοξείδιο	25
10	Ακετονιτρίλιο	89

Αυξάνοντας το καταλυτικό φορτίο στο 30 mol%, η απόδοση του προϊόντος δεν αυξήθηκε (Πίνακας 6.2, καταχώρηση 4), ενώ μείωση του κάτω από 20 mol%, οδήγησε σε μείωση της απόδοσης (Πίνακας 6.2, καταχωρήσεις 1-2). Αύξηση της αναλογίας της βενζαλδεΐδης προς την ο-φαινυλενοδιαμίνη σε 2:1, οδήγησε σε μείωση της απόδοσης του προϊόντος (Πίνακας 6.3, καταχώρηση 1). Αντίστοιχα, με χρήση περίσσειας ο-φαινυλενοδιαμίνης ως προς τη βενζαλδεΐδη σε 2:1, η απόδοση του προϊόντος μειώθηκε (Πίνακας 6.3, καταχώρηση 2), κάτι που πιθανότατα οφείλεται στο σχηματισμό παραπροϊόντων. Κατά συνέπεια, προτιμάται η στοιχειομετρική ποσότητα των δύο αντιδραστηρίων, κάτι που ενισχύει και τον πράσινο χαρακτήρα της αντίδρασης, καθώς με αυτό τον τρόπο επιτυγχάνεται οικονομία ατόμων.

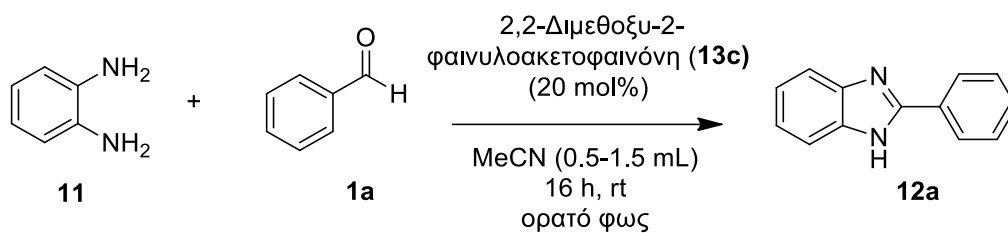
Μείωση του διαλύτη σε 0.5 mL, οδήγησε σε μείωση της απόδοσης του προϊόντος **12a** (Πίνακας 6.3, καταχώρηση 3), ενώ αύξηση του σε 1.5 mL, επίσης προκάλεσε μείωση της απόδοσης (Πίνακας 6.3, καταχώρηση 5). Οι αποδόσεις υπολογίσθηκαν μέσω GC-MS.

Πίνακας 6.2: Μελέτη της επίδρασης του καταλυτικού φορτίου στην αντίδραση σύνθεσης βενζιμιδαζολίων



Καταχώρηση	Καταλυτικό φορτίο (mol%)	Απόδοση (%)
1	5	32
2	10	46
3	20	89
4	30	83

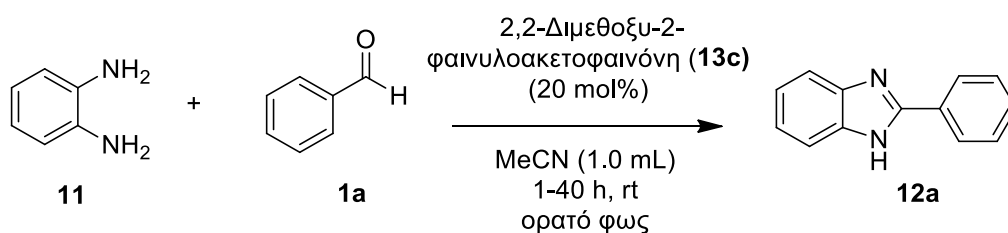
Πίνακας 6.3: Μελέτη της επίδρασης των ποσοτήτων 11, 1a και διαλύτη στην αντίδραση σύνθεσης βενζιμιδαζολίων



Καταχώρηση	ο-Φαινυλαινοδιαμίνη (ισοδ.)	Βενζαλδεΐδη (ισοδ.)	Διαλύτης (mL)	Απόδοση (%)
1	1	2	1	38
2	2	1	1	27
3	1	1	0.5	63
4	1	1	1	89
5	1	1	1.5	80

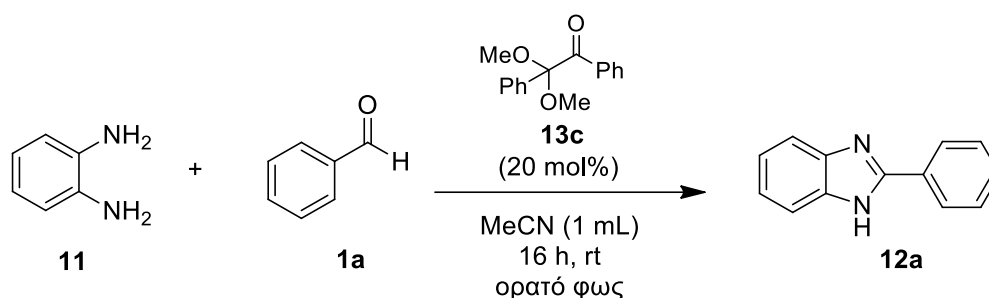
Τέλος, μελετήσαμε το βέλτιστο χρόνο αντίδρασης. Λιγότερες από 16 ώρες δεν είναι αρκετές για να επιτευχθεί η μέγιστη δυνατή απόδοση, ενώ περισσότερες δεν ευνοούν την αύξηση της απόδοσης της αντίδρασης, για το συγκεκριμένο υπόστρωμα (Πίνακας 6.4).

Πίνακας 6.4: Μελέτη της επίδρασης του χρόνου στην αντίδραση σύνθεσης βενζιμιδαζολίων

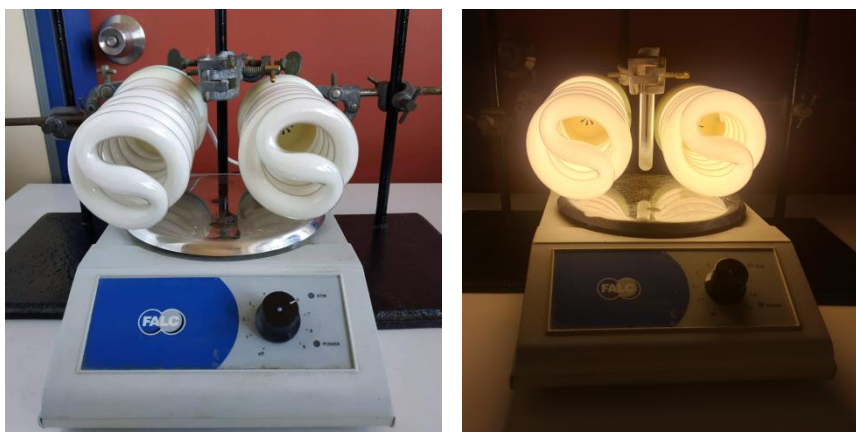


Καταχώρηση	Χρόνος αντίδρασης (h)	Απόδοση (%)
1	1	0
2	3	24
3	5	33
4	16	89
5	40	85

Έχοντας ταυτοποιήσει τις βέλτιστες συνθήκες, η αντίδραση μεταξύ ο-φαιτυλενοδιαμίνης (11) και βενζαλδεΐδης (1a) σε ακετονιτρίλιο, παρουσία 20 mol% 2,2-διμεθοξυ-2-φαιτυλοακετοφαινόνης (13c), έλαβε χώρα σε γυάλινο δοκιμαστικό σωλήνα, υπό ακτινοβολήση από απλούς λαμπτήρες φθορισμού για 16 ώρες, σε θερμοκρασία δωματίου, όπως φαίνεται στην εικόνα 6.1 (Σχήμα 6.2). Το τελικό προϊόν απομονώθηκε με χρωματογραφία στήλης.



Σχήμα 70: Φωτοχημική σύνθεση βενζιμιδαζολίων



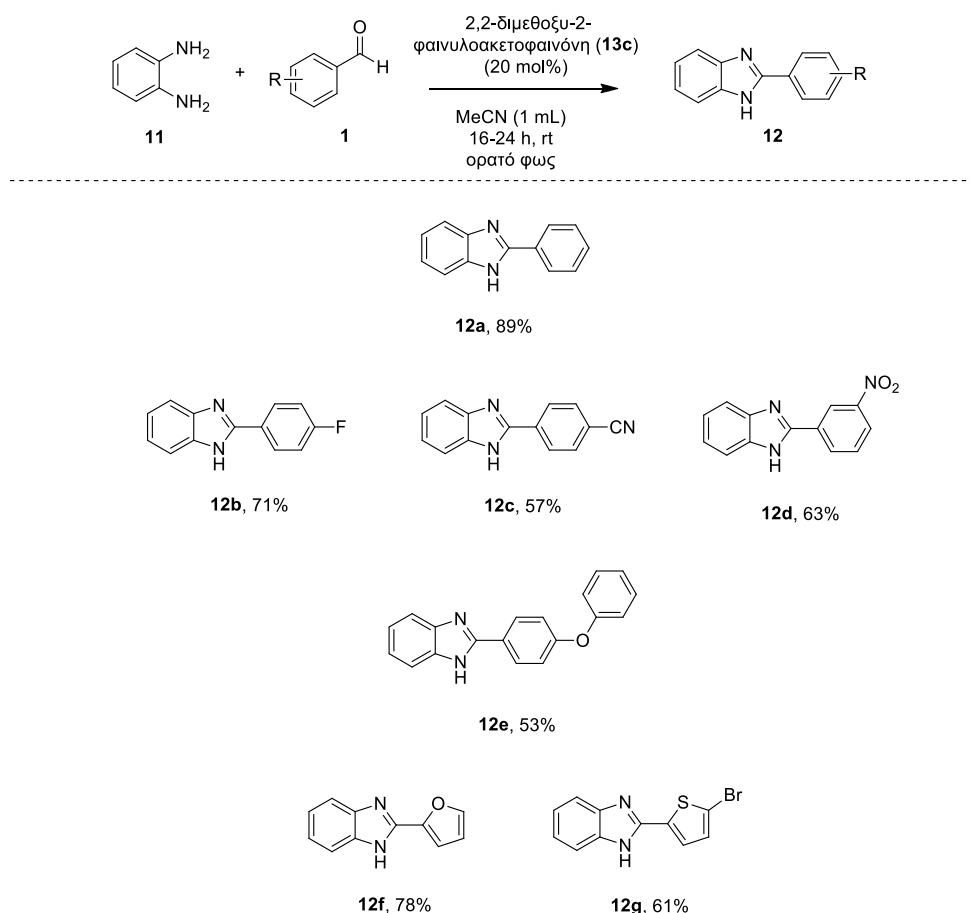
Εικόνα 6.1: Διάταξη του φωτοχημικού συστήματος για τη φωτοχημική σύνθεση βενζιμιδαζολίων παρουσία 2,2-διμεθοξυ-2-φαινυλοακετοφαινόνης, υπό ακτινοβολήση από απλούς οικιακούς λαμπτήρες

6.3 Φωτοχημική σύνθεση βενζιμιδαζολίων από διαμίνη και αλδεΐδες

Αφού προσδιορίσαμε τις βέλτιστες συνθήκες για τη φωτοχημική σύνθεση βενζιμιδαζολίων, ένα ευρύ φάσμα υποκατεστημένων αλδεϋδών δοκιμάστηκε στις συνθήκες της αντίδρασης, παρουσία ο-φαινυλενοδιαμίνης.

Οι αρωματικές αλδεΐδες αποδείχθηκαν πολύ καλά υποστρώματα για την αντίδραση, οδηγώντας στα επιθυμητά προϊόντα σε καλές έως πολύ καλές αποδόσεις. Η μη υποκατεστημένη βενζαλδεΐδη δίνει το 2-φαινυλοβενζιμιδαζόλιο σε πολύ καλές αποδόσεις που φτάνουν το 89% (Σχήμα 6.3, **12a**). Η αντίδραση προχωρά με επιτυχία τόσο με ηλεκτρονικά πλούσιες, όσο και με ηλεκτρονικά φτωχές αρωματικές αλδεΐδες. Βενζαλδεΐδες που φέρουν αλογόνο ως υποκαταστάτη σε *πάρα* θέση αντιδρούν με επιτυχία (Σχήμα 6.3, **12b**). Οι κυανο-υποκατεστημένες βενζαλδεΐδες δίνουν το επιθυμητό προϊόν σε καλές αποδόσεις σε *παρα*-θέση (Σχήμα 6.3, **12c**) ενώ και η *μετα*-νιτροβενζαλδεΐδη αντιδρά με επιτυχία (Σχήμα 6.3, **12d**). Πλούσια ηλεκτρονικά συστήματα όπως η *παρα*-φαινοξυβενζαλδεΐδη ευνοούν την αντίδραση, αντιδρώντας πολύ αποτελεσματικά (Σχήμα 6.3, **12g-12i** και **12k**). Οι *όρθο*-υποκατεστημένες βενζαλδεΐδες δεν οδήγησαν σε σχηματισμό προϊόντος, πιθανότατα λόγω στερεοχημικής παρεμπόδισης.

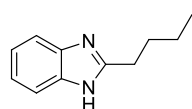
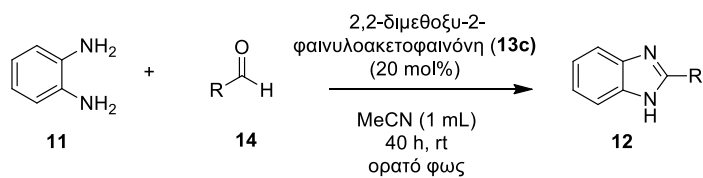
Τέλος, η μέθοδος εφαρμόστηκε με επιτυχία και σε ετεροκυκλικές αλδεΐδες, δίνοντας τα αντίστοιχα προϊόντα σε καλές αποδόσεις (Σχήμα 6.3, **12g-12h**). Στην περίπτωση αυτή, χρειάστηκε να αυξηθεί ο χρόνος αντίδρασης σε 24 ώρες. Οι αποδόσεις υπολογίστηκαν μετά από απομόνωση του προϊόντος με χρήση χρωματογραφίας στήλης.



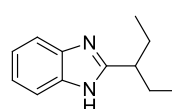
Σχήμα 71: Φωτοχημική σύνθεση βενζιμιδαζολίων από ο-φαινυλενοδιαμίνη και αρωματικές αλδεΐδες

Στη συνέχεια, δοκιμάστηκαν στις συνθήκες της αντίδρασης και αλειφατικές αλδεΐδες, οι οποίες αποτελούν πιο δύσκολα υποστρώματα καθώς είναι πιο δύσκολο να ενεργοποιηθούν λόγω της μειωμένης σταθερότητας της αλειφατικής άκυλο ρίζας.^[95] Κατά συνέπεια, δεν υπάρχουν στη βιβλιογραφία

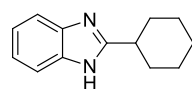
πολλά παραδείγματα αξιοποίησής τους για τη φωτοκαταλυτική σύνθεση βενζιμιδαζολίων.



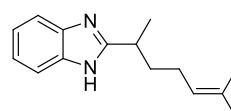
12h, 42%



12i, 57%



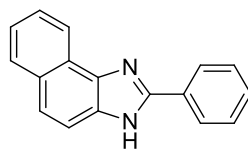
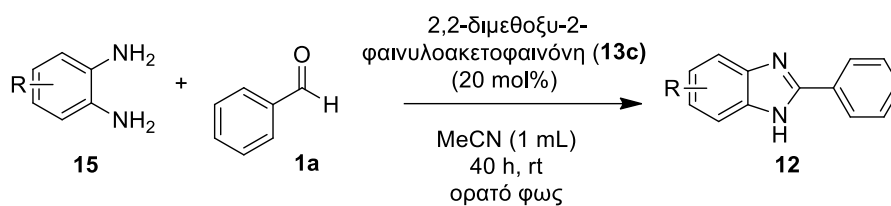
12j, 66%



12k, 69%

Σχήμα 72: Φωτοχημική σύνθεση βενζιμιδαζολίων από ο-φαινυλενοδιαμίνη και αλειφατικές αλδεΐδες

Αυξάνοντας τον χρόνο αντίδρασης σε 40 ώρες, οι αλειφατικές αλδεΐδες αποδείχθηκαν κατάλληλα υποστρώματα για τη μέθοδο μας, δίνοντας τα υποκατεστημένα βενζιμιδαζόλια σε μέτριες έως καλές αποδόσεις. Τόσο αλειφατικές αλδεΐδες γραμμικής αλυσίδας (Σχήμα 6.4, **12h**), όσο και αλειφατικές αλδεΐδες διακλαδωμένης αλυσίδας (Σχήμα 6.4, **12i,12k**) οδηγούν στο επιθυμητό προϊόν, σε ικανοποιητικές αποδόσεις. Η κυκλοεξυλοκαρβοξαλδεΐδη έδωσε το αντίστοιχο βενζιμιδαζόλιο σε καλή απόδοση, αποδεικνύοντας πως η μέθοδος αυτή μπορεί να εφαρμοστεί και σε κυκλικές αλειφατικές αλδεΐδες (Σχήμα 6.4, **12j**). Οι αποδόσεις υπολογίστηκαν μετά από απομόνωση του προϊόντος με χρήση χρωματογραφίας στήλης.



12I, 42%

Σχήμα 73: Φωτοχημική σύνθεση βενζιμιδαζολίων από ο-διαμίνες και βενζαλδεΐδη

Τέλος, δοκιμάσαμε την εφαρμογή του συγκεκριμένου πρωτόκολλου και σε διαφορετικές *όρθο*-διαμίνες, που επίσης αποτελούν δύσκολα υποστρώματα. Η ναφθυλοδιαμίνη μετασηματίστηκε με επιτυχία στο αντίστοιχο βενζιμιδαζόλιο, σε μέτριες αποδόσεις (Σχήμα 6.5, **12I**). Οι αποδόσεις υπολογίστηκαν μετά από απομόνωση του προϊόντος με χρήση χρωματογραφίας στήλης.

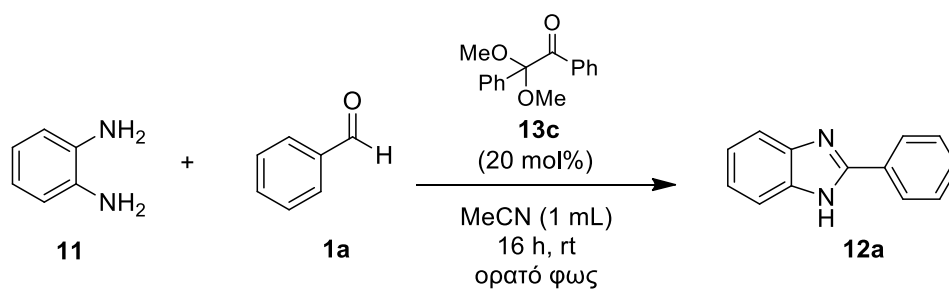
6.4 Μηχανιστικές μελέτες για τη φωτοχημική ενεργοποίηση αλδεϋδών

Στη συνέχεια, θελήσαμε να μελετήσουμε το μηχανισμό της αντίδρασης. Αρχικά, επαναλάβαμε την αντίδραση μεταξύ *ο*-φαινυλενοδιαμίνης (**11**) και βενζαλδεΐδης (**1a**) σε ακετονιτρίλιο, παρουσία 20 mol% 2,2-διμεθοξυ-2-φαινυλοακετοφαινόνης (**13c**), υπό ανάδευση στο σκοτάδι για 16 ώρες, σε θερμοκρασία δωματίου και παρατηρήσαμε ότι δεν σχηματίστηκε καθόλου προϊόν. Όταν η αντίδραση δοκιμάστηκε απουσία του καταλύτη, επίσης δεν σχηματίστηκε το προϊόν **12a**. Όταν η αντίδραση έλαβε χώρα σε αδρανείς συνθήκες, υπό ατμόσφαιρα αργού, πάλι δεν οδηγηθήκαμε σε σχηματισμό του επιθυμητού προϊόντος σε ικανοποιητική απόδοση. Επομένως, η ακτινοβολήση, η παρουσία καταλύτη και οξυγόνου, είναι απαραίτητα στοιχεία

για να ολοκληρωθεί επιτυχώς η αντίδραση (Πίνακας 6.5, καταχωρήσεις 2-4). Οι αποδόσεις υπολογίστηκαν από GC-MS.

Επιπλέον μηχανιστικά πειράματα απέδειξαν τη ριζική φύση της αντίδρασης. Παρουσία 1.0 ισοδυνάμου ενώσεων που δρουν ως παγιδευτές ριζών και χρησιμοποιούνται στην ανίχνευση ριζών σε ένα διάλυμα, όπως το (2,2,6,6-τετρα-μεθυλο-πιπεριδιν-1-υλο)οξύλιο (TEMPO) και το 3,5-δι-*tert*-βουτυλο-4-υδροξυτολουόλιο (BHT), το προϊόν δεν σχηματίζεται σε ικανοποιητικές αποδόσεις (Πίνακας 6.5, καταχωρήσεις 5-6).

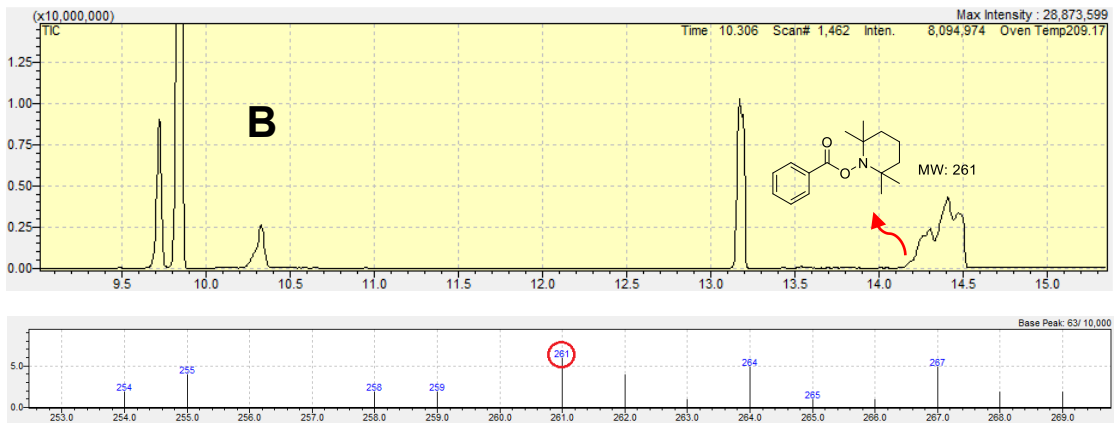
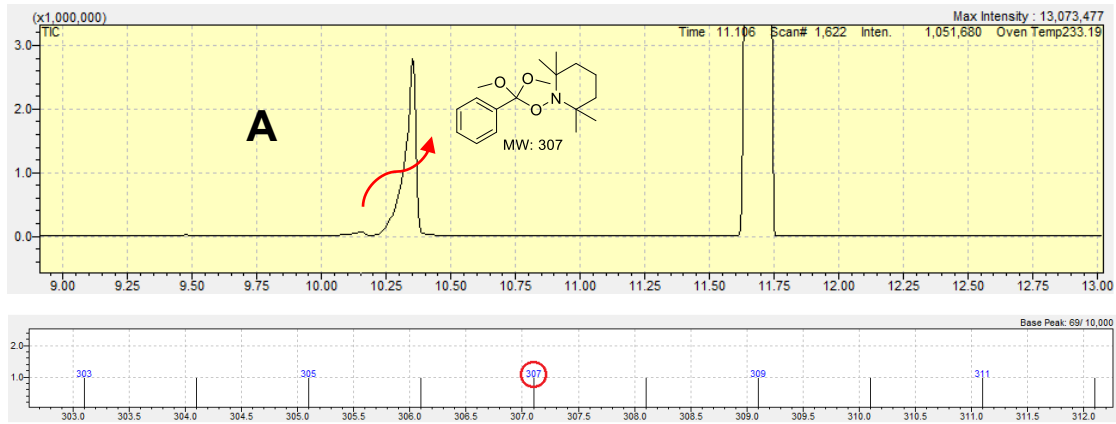
Πίνακας 6.5: Μηχανιστικά πειράματα για τη φωτοχημική σύνθεση βενζιμιδαζολίων



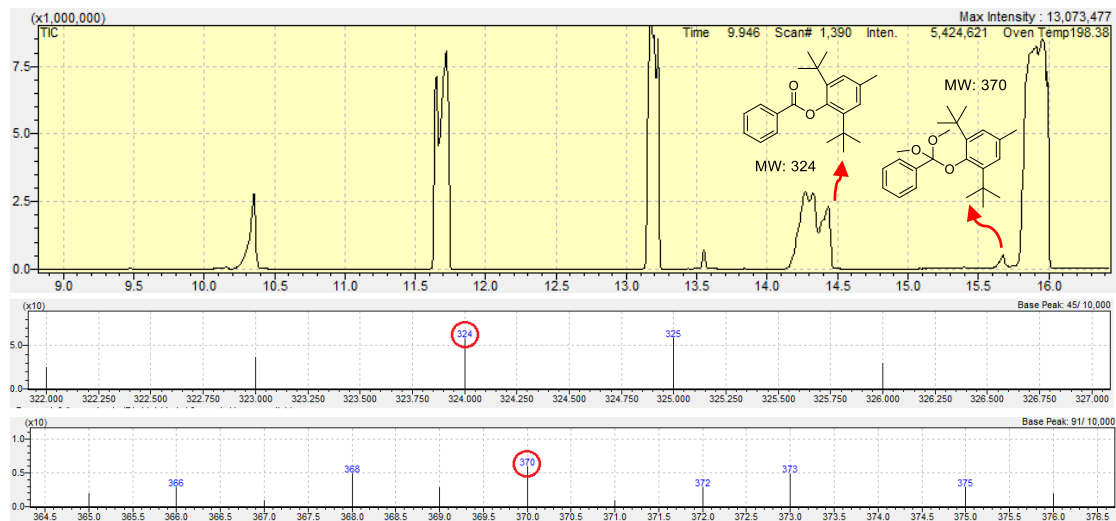
Καταχώρηση	Πρόσθετο	Απόδοση (%)
1	-	89
2	Απουσία καταλύτη	0
3	Απουσία φωτός	0
4	Υπό ατμόσφαιρα Ar	13
5	BHT	25
6	TEMPO	20

Πιο συγκεκριμένα, όταν στο μίγμα της αντίδρασης προστεθεί 1 ισοδύναμο TEMPO και ακτινοβοληθεί για 16 ώρες, το προϊόν σχηματίζεται σε πολύ μικρή απόδοση. Αντ' αυτού παρατηρούμε στο GC-MS τον σχηματισμό του προϊόντος της αντίδρασης μεταξύ της βενζόυλο ρίζας και του TEMPO (βενζοϊκό 2,2,6,6-τετραμεθυλοπιπεριδιν-1-υλιο) (Εικόνα 6.2A), καθώς και τον σχηματισμό του προϊόντος της αντίδρασης μεταξύ της α,α-διμεθοξυβένζυλο ρίζας και του TEMPO (1-(διμεθοξυ(φαινυλο)μεθοξυ)-2,2,6,6-τετραμεθυλοπιπεριδίνη) (Εικόνα 6.2B). Οι δύο ρίζες αυτές προκύπτουν κατά την αποσύνθεση του καταλύτη μετά από ακτινοβόληση.^[110-111]

Αντίστοιχα, μετά την ακτινοβόληση του μίγματος της αντίδρασης παρουσία ενός ισοδυνάμου BHT για 16 ώρες, αντί για το σχηματισμό του επιθυμητού προϊόντος παρατηρείται ο σχηματισμός του προϊόντος μεταξύ της βενζόυλο ρίζας και του BHT (βενζοϊκό 2,6-δι-*tert*-βουτυλο-4-μεθυλοφαινύλιο), καθώς και το σχηματισμό του προϊόντος της αντίδρασης μεταξύ της α,α-διμεθοξυβένζυλο ρίζας και του BHT (1,3-δι-*tert*-βουτυλο-2-διμεθοξυ(φαινυλο)μεθοξυ)-5-μεθυλοβενζόλιο) (Εικόνα 6.3). Οι δύο ρίζες αυτές προκύπτουν κατά την αποσύνθεση του καταλύτη μετά από ακτινοβόληση.^[110-111] Συνεπώς, η αντίδραση προχωρά μέσω ριζικού μηχανισμού. Οι αποδόσεις υπολογίστηκαν από ¹H-NMR και μέσω GC-MS.

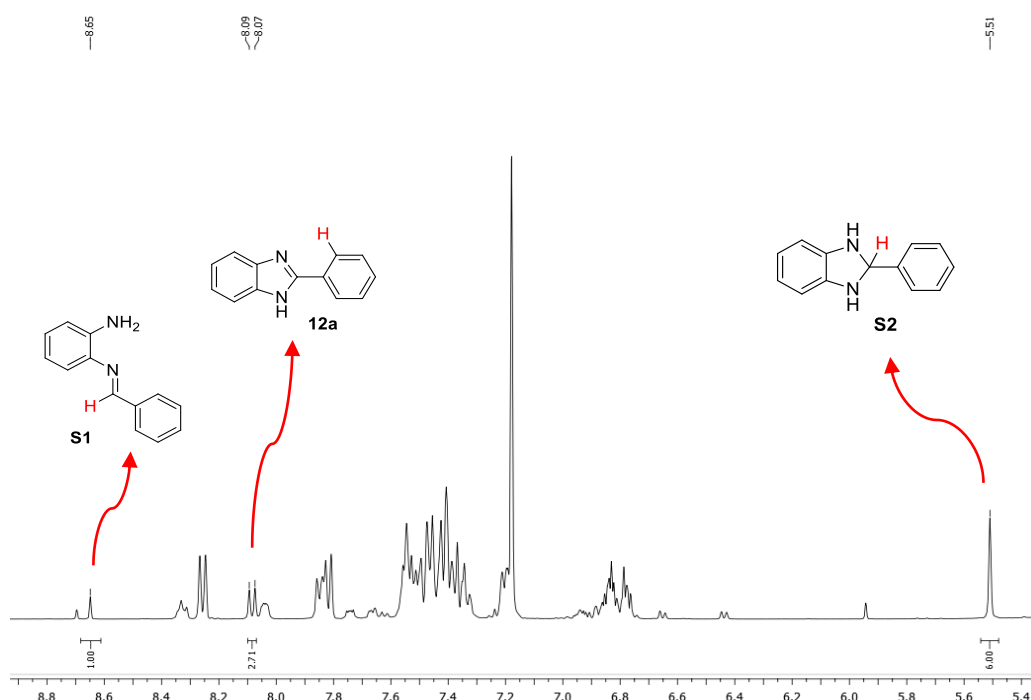


Εικόνα 6.2: Ανίχνευση βενζόυλο και α,α-διμεθοξυβένζυλο ρίζας: Α. Ανίχνευση προϊόντος μεταξύ βενζόυλο ρίζας και TEMPO μέσω GC-MS Β. Ανίχνευση προϊόντος μεταξύ α,α-διμεθοξυβένζυλο ρίζας και TEMPO μέσω GC-MS



Εικόνα 6.3: Ανίχνευση βενζόυλο και α,α-διμεθοξυβένζυλο ρίζας: Ανίχνευση προϊόντος μεταξύ βενζόυλο ρίζας και α,α-διμεθοξυβένζυλο ρίζας και BHT μέσω GC-MS

Το φάσμα $^1\text{H-NMR}$ του μίγματος της αντίδρασης με BHT σε CDCl_3 επιβεβαιώνει πως παρουσία του παγιδευτή ριζών, η αντίδραση εμποδίζεται. Μετά από 16 ώρες ακτινοβολήσης, στο φάσμα $^1\text{H-NMR}$ βλέπουμε κυρίως τις κορυφές που αντιστοιχούν στα ενδιάμεσα 2-βενζυλιδενεαμινοανιλίνη (**S1**) και 2-φαινυλοδιυδροβενζιμιδαζόλιο (**S2**), ενώ η κορυφή του προϊόντος **12a** αντιστοιχεί σε πολύ χαμηλή απόδοση (Εικόνα 6.4). Συμπερασματικά, το ριζικό κομμάτι του μηχανισμού που πραγματοποιείται φωτοκαταλυτικά αφορά στο μετασχηματισμό του ενδιάμεσου **S2** στο τελικό προϊόν **12a**, πρόκειται δηλαδή για μια φωτοκαταλυτική αντίδραση οξειδωσης.



Εικόνα 6.4: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ σε CDCl_3 του μίγματος της αντίδρασης με BHT μετά από 16 ώρες ακτινοβολήσης

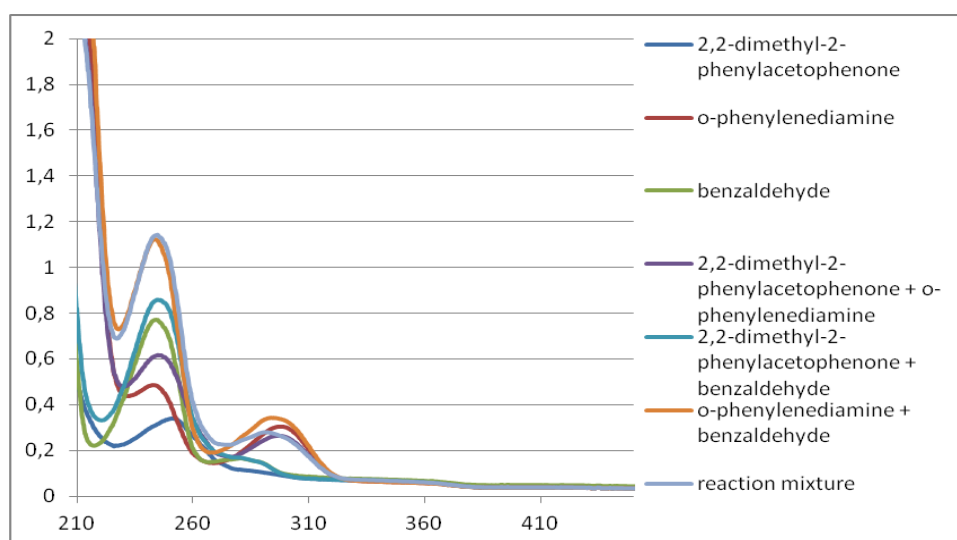
Στη συνέχεια, υπολογίσαμε την κβαντική απόδοση της αντίδρασης.^[99,100] Επαναλάβαμε την αντίδραση μεταξύ ο-φαινυλενοδιαμίνης (**11**) και βενζαλδεΰδης (**1a**) παρουσία 2,2-διμεθύξυ-2-φαινυλοακετοφαινόνης (**13c**) σε ακετονιτρίλιο και υπολογίσαμε τα mol της ένωσης **12a** που σχηματίστηκαν μετά από 3.5 ώρες ακτινοβολήσης (12600 δευτερόλεπτα), μέσω $^1\text{H-NMR}$ (20%). Η κβαντική απόδοση της αντίδρασης υπολογίστηκε σύμφωνα με τον μαθηματικό τύπο που φαίνεται στο σχήμα 6.6 και βρέθηκε $7 \gg 1$ (Σχήμα 6.6).

Αυτό υποδηλώνει πως δεν έχουμε κλειστό καταλυτικό κύκλο, αλλά μηχανισμό ριζικής διάδοσης και συνεπώς, η 2,2-διμεθόξυ-2-φαινυλοακετοφαινόνη δρα ως εκκινήτης και όχι ως καταλύτης.

$$\Phi = \frac{\text{Mol product}}{\text{flux} \times t \times f} = \frac{0.06 \times 10^{-3} \text{ mol}}{6.66 \times 10^{-10} \text{ einstein s}^{-1} \times 12600 \text{ s} \times 0.99999} = 7$$

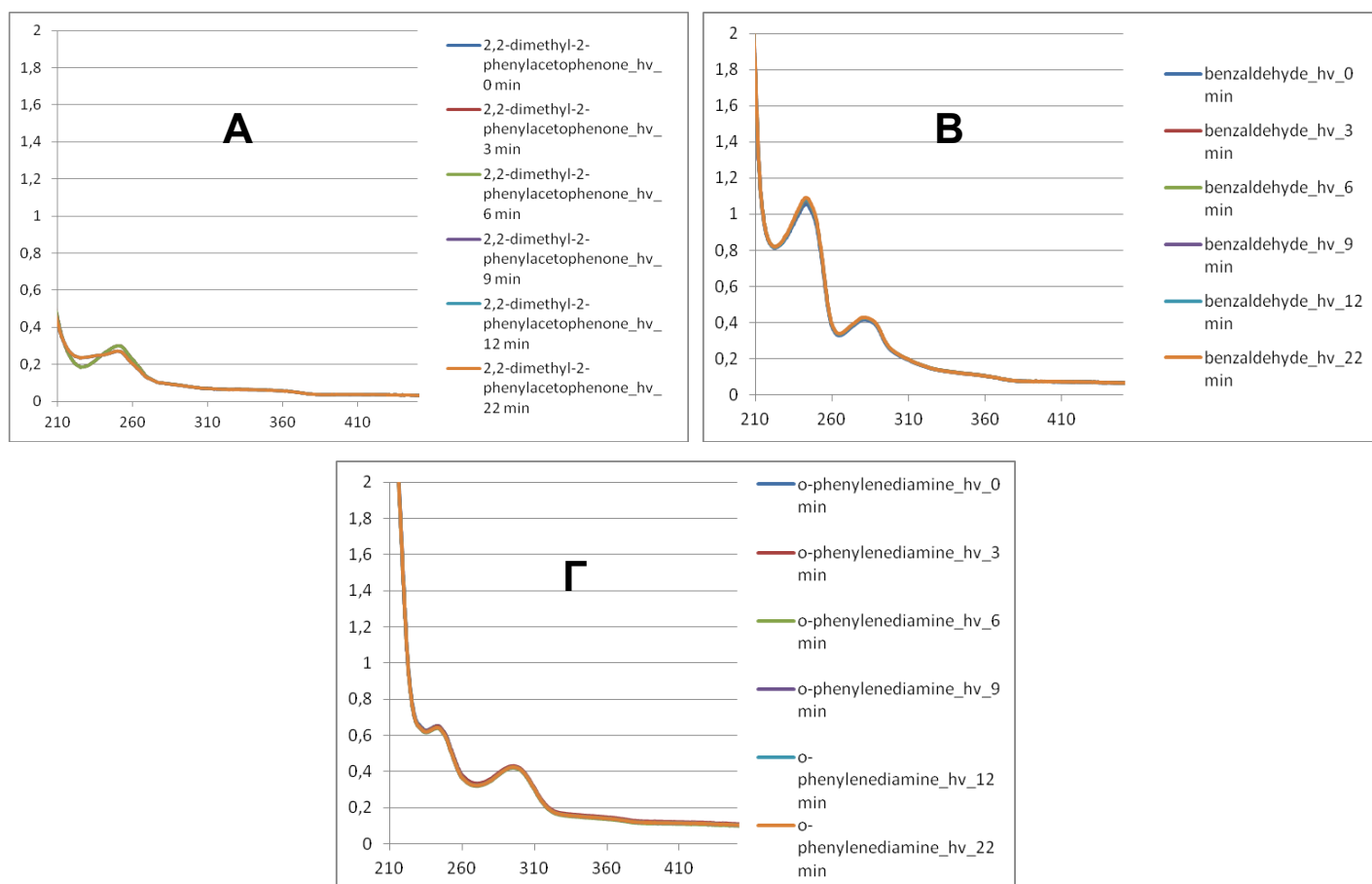
Σχήμα 74: Υπολογισμός της κβαντικής απόδοσης

Έπειτα, διεξήγαμε πειράματα UV-Vis για να προσδιορίσουμε εάν στο μηχανισμό της αντίδρασης περιλαμβάνεται σχηματισμός συμπλόκου EDA.^[101-104] Μετρήσαμε την απορρόφηση UV του κάθε συστατικού ξεχωριστά, συνδυασμού των συστατικών ανά δύο, καθώς και του μίγματος της αντίδρασης (Εικόνα 6.5). Χρησιμοποιήθηκαν 10^{-7} M 2,2-διμεθόξυ-2-φαινυλοακετοφαινόνης (**13c**), 10^{-6} M βενζαλδεΐδης (**1a**) και 10^{-6} M ο-φαινυλενοδιαμίνης (**11**), σε CH₃CN.

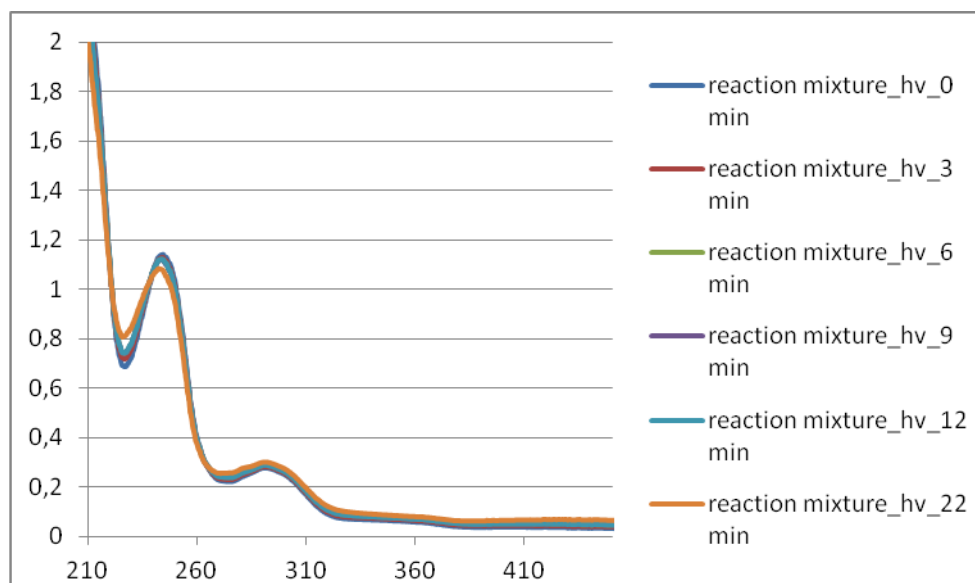


Εικόνα 6.5: Φάσματα UV-Vis για την μελέτη του μηχανισμού: UV-Vis απορρόφηση των αντιδραστηρίων και του μίγματος της αντίδρασης

Στη συνέχεια, μετρήσαμε την απορρόφηση UV κάθε συστατικού ξεχωριστά και του μίγματος της αντίδρασης, πριν την ακτινοβολήση αλλά και μετά από 3, 6, 9, 12 και 22 λεπτά ακτινοβολήσης (Εικόνα 6.6 και Εικόνα 6.7). Χρησιμοποιήθηκαν 10^{-7} M 2,2-διμεθύξυ-2-φαινυλοακετοφαινόνης (**13c**), 10^{-6} M βενζαλδεΐδης (**1a**) και 10^{-6} M ο-φαινυλενοδιαμίνης (**11**), σε CH₃CN.



Εικόνα 6.6: Φάσματα UV-Vis για την μελέτη του μηχανισμού: **A:** UV-Vis απορρόφηση 2,2-διμεθύξυ-2-φαινυλοακετοφαινόνης **B:** UV-Vis απορρόφηση βενζαλδεΐδης. **Γ:** UV-Vis απορρόφηση ο-φαινυλενοδιαμίνης



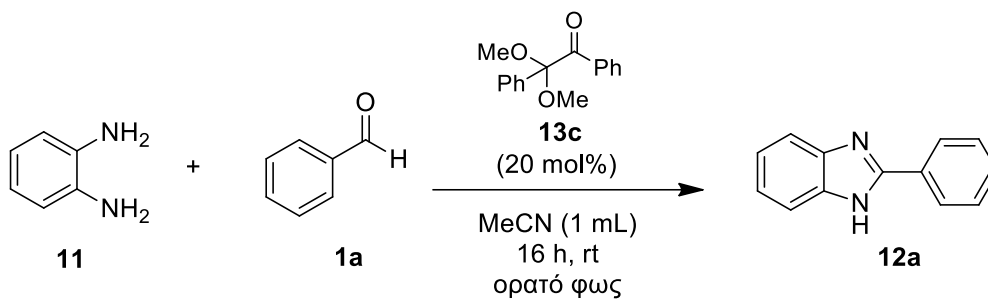
Εικόνα 6.7: Φάσματα UV-Vis για την μελέτη του μηχανισμού: UV-Vis απορρόφηση του μίγματος της αντίδρασης.

Όπως φαίνεται και στα παραπάνω σχήματα, με την ανάμιξη των αντιδραστηρίων σε ακετονιτρίλιο, δεν παρατηρείται κάποια αύξηση στην απορρόφηση UV, σε σχέση με την απορρόφηση των αντιδραστηρίων (Εικόνα 6.5). Μελετώντας το κάθε αντιδραστήριο ξεχωριστά, δεν παρατηρήσαμε αύξηση της απορρόφησης UV, μετά από ακτινοβόλησή τους (Εικόνα 6.6). Η ακτινοβόληση του μίγματος της αντίδρασης, επίσης δεν οδήγησε σε αύξηση της απορρόφησης (Εικόνα 6.7). Κατά συνέπεια, μπορούμε να αποκλείσουμε το σχηματισμό συμπλόκου EDA στο μηχανισμό της αντίδρασης.

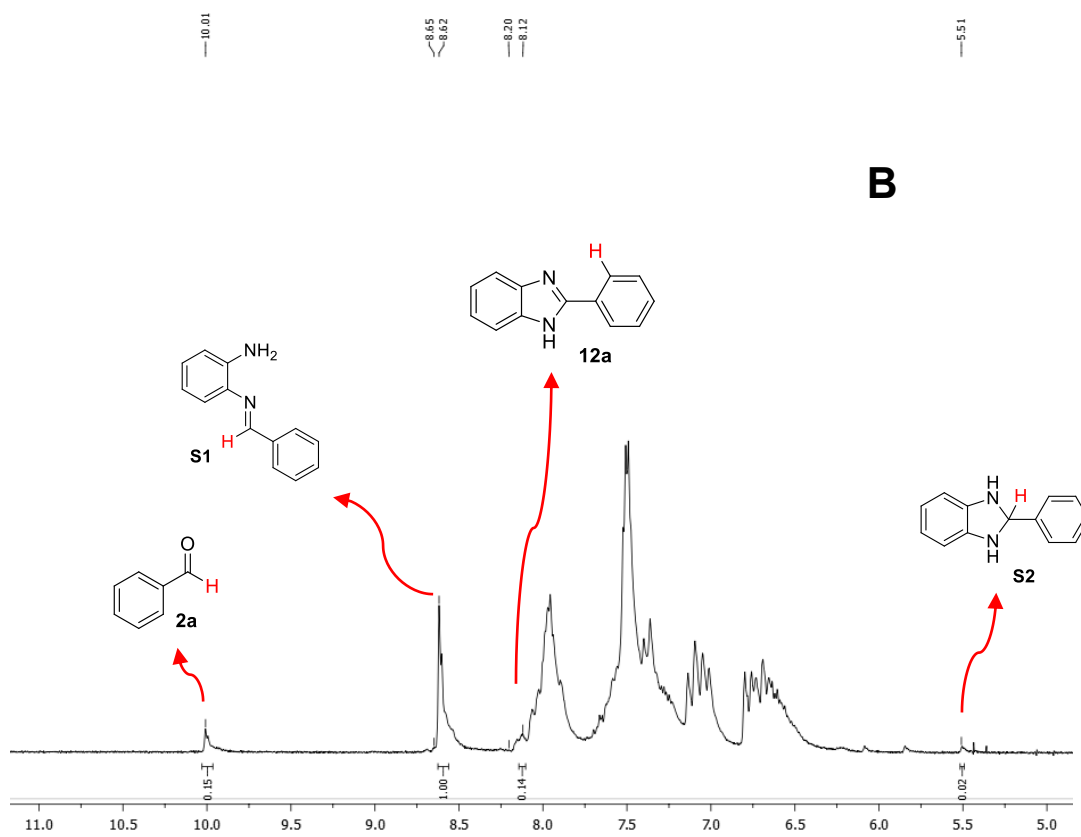
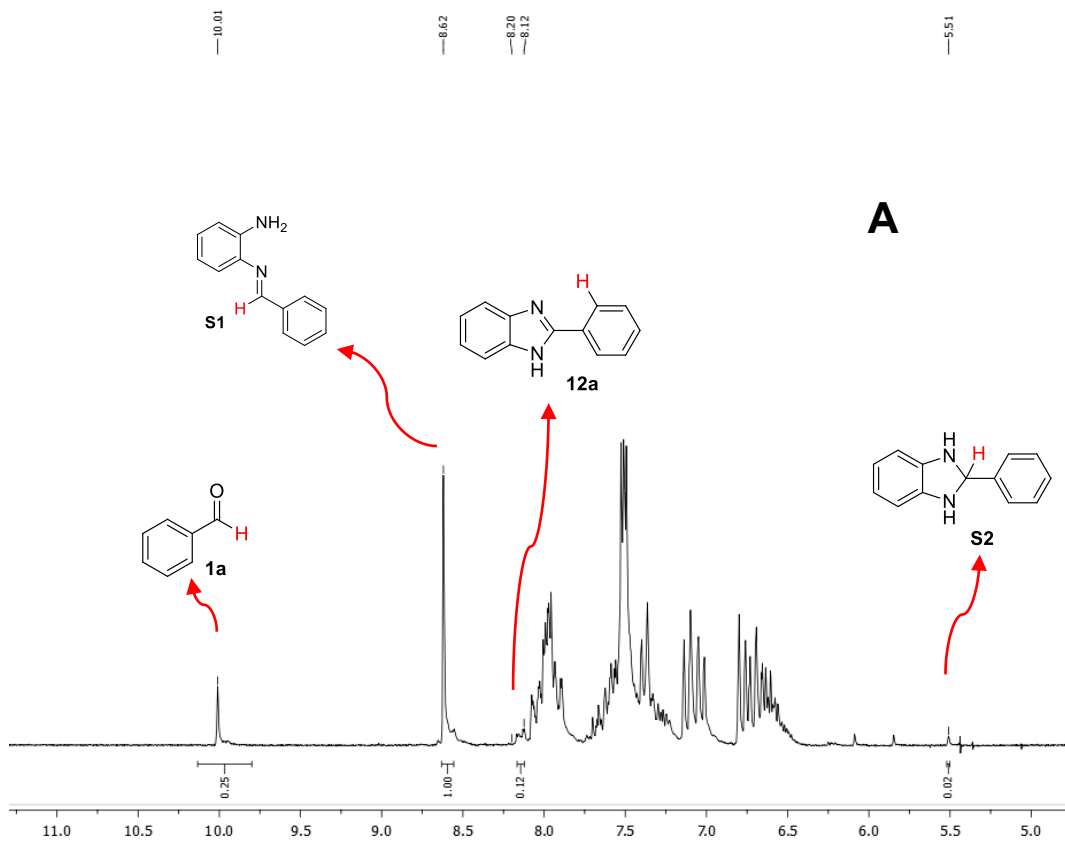
Τα μηχανιστικά πειράματα που ακολούθησαν, ήταν πειράματα $^1\text{H-NMR}$. Επαναλάβαμε την αντίδραση μεταξύ *o*-φαιλυλενοδιαμίνης (**11**) και βενζαλδεΐδης (**1a**) σε δευτεριωμένο ακετονιτρίλιο ($\text{MeCN-}d_3$), παρουσία 20 mol% 2,2-διμεθοξυ-2-φαιλυλοακετοφαινόνης (**13c**) υπό ακτινοβόληση από λαμπτήρες οικιακού φωτός, σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά από ακτινοβόληση, στο φάσμα $^1\text{H-NMR}$ σε CD_3CN του μίγματος παρατηρούνται κορυφές που αποδίδονται στη βενζαλδεΐδη, στα ενδιάμεσα 2-βενζυλιδενεαμινοανιλίνη (**S1**) και 2-φαιλυλοδιυδροβενζιμιδαζόλιο (**S2**), καθώς και στο προϊόν 2-φαιλυλοβενζιμιδαζόλιο (**12a**). Επαναλάβαμε τη λήψη φάσματος $^1\text{H-NMR}$ μετά από 1, 2, 3, 4, 6, 9, 12 και 14 ώρες ακτινοβόλησης

(Εικόνα 6.8-Εικόνα 6.11) και υπολογίσαμε την απόδοση των **1a**, **S1**, **S2** και **12a** (Πίνακας 6.6).

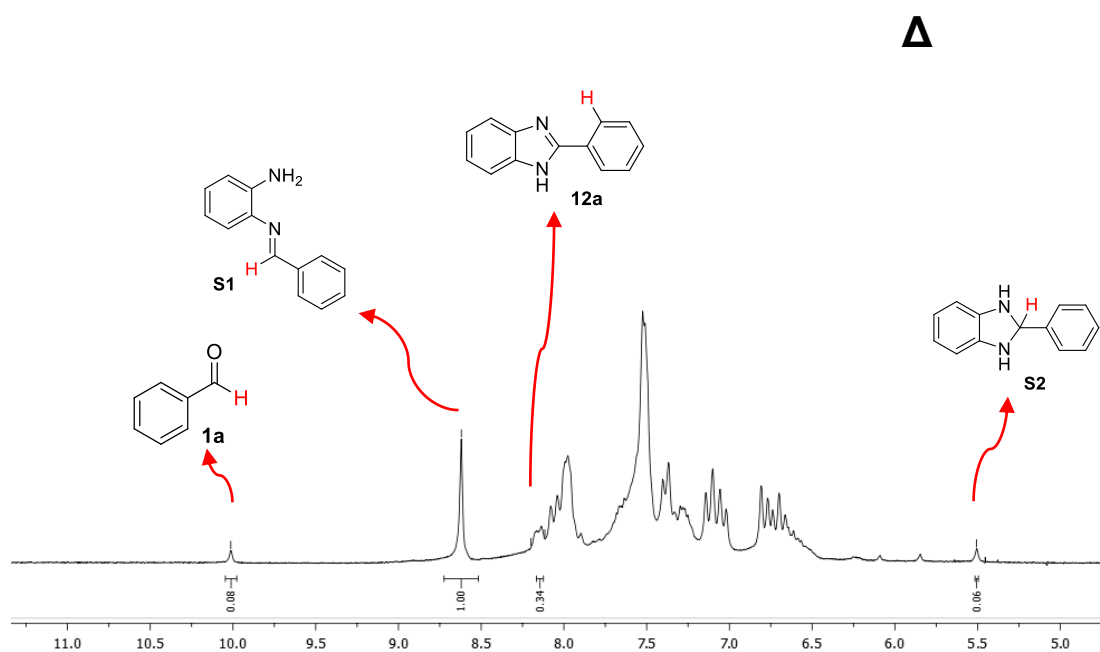
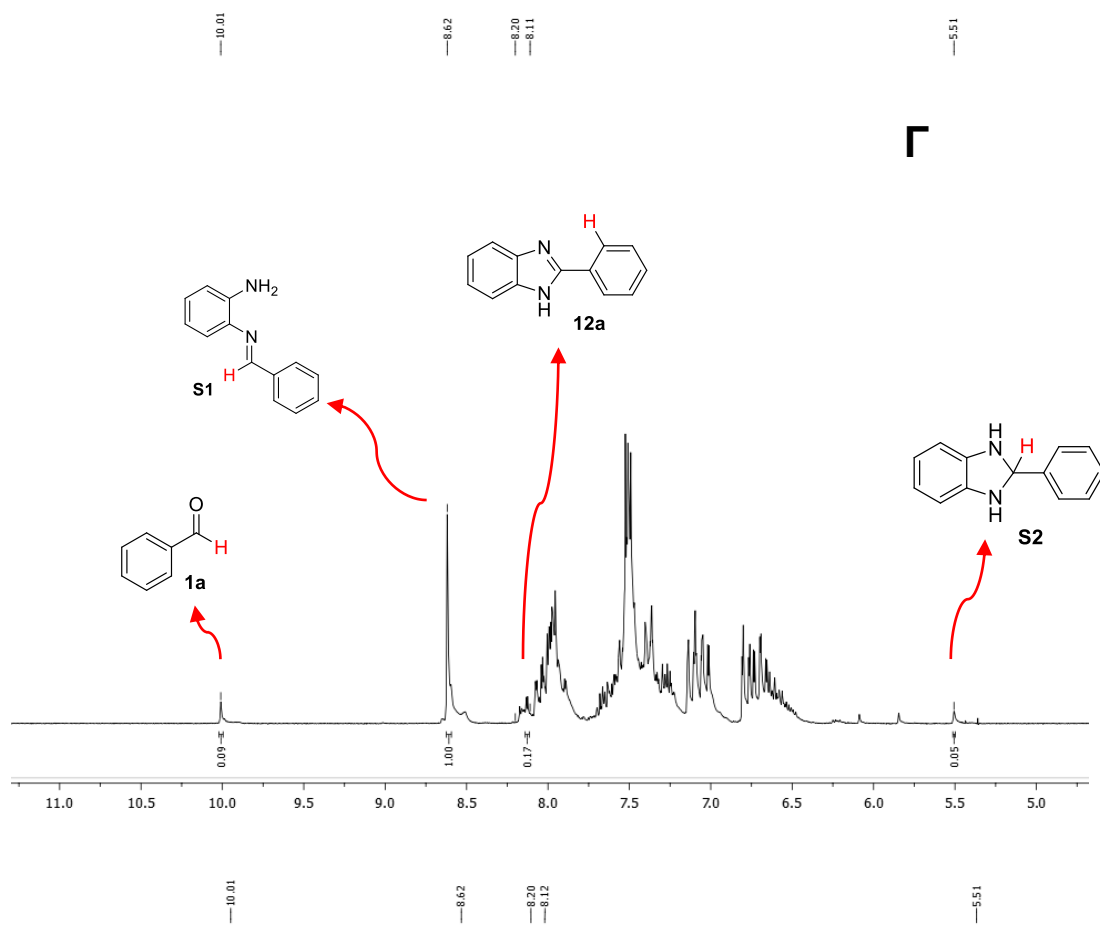
Πίνακας 6.6: Μηχανιστικά πειράματα ¹H-NMR



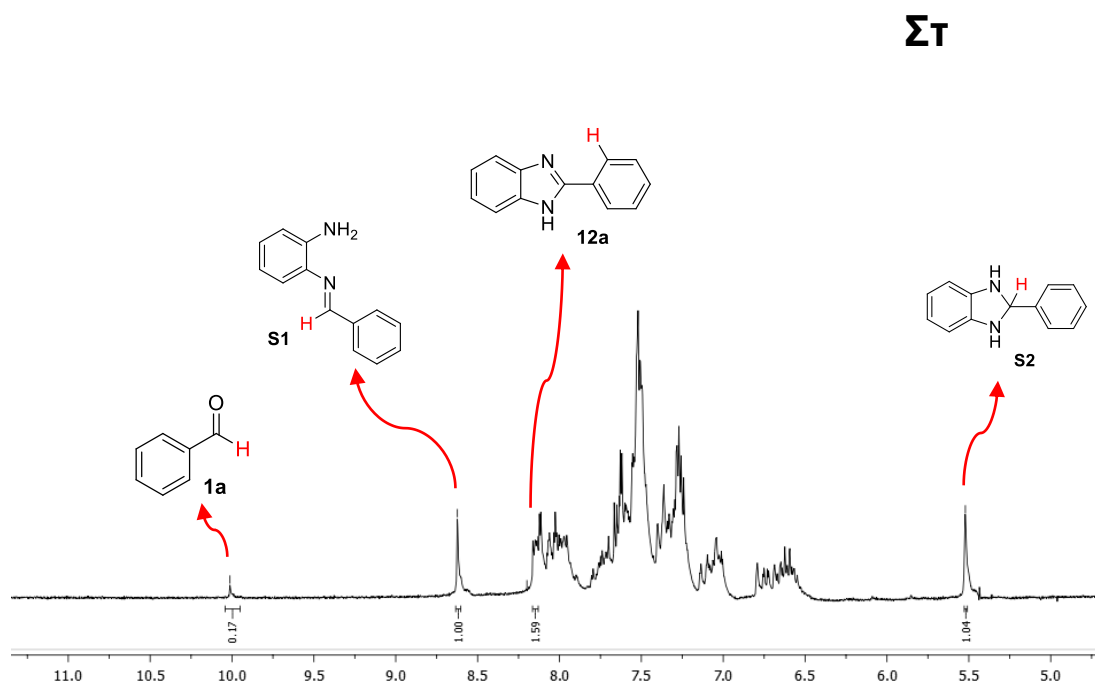
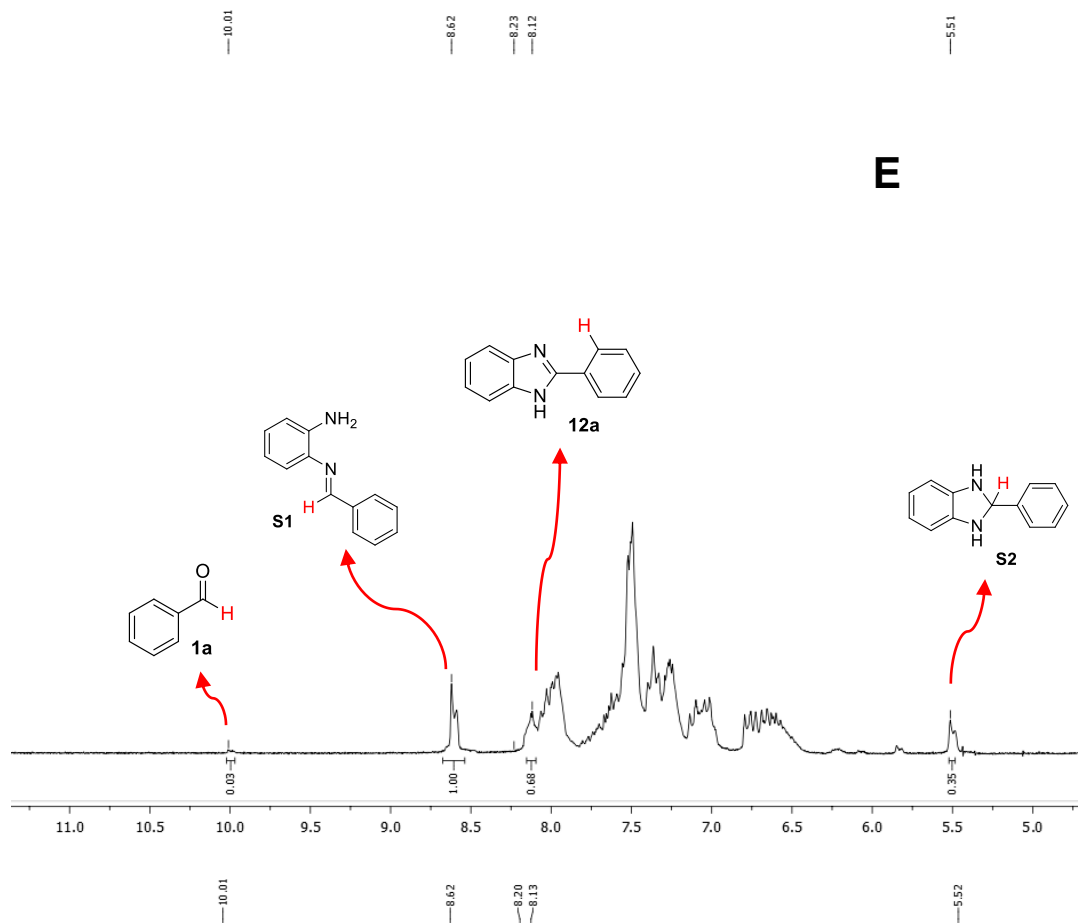
Καταχώρηση	Χρόνος (h)	Απόδοση 1a (%)	Απόδοση S1 (%)	Απόδοση S2 (%)	Απόδοση 12a (%)
1	0	100	0	0	0
2	1	18	72	1	9
3	2	11	76	2	11
4	3	7	76	4	13
5	4	5	68	4	23
6	6	1	49	17	33
7	9	5	26	27	42
8	12	4	20	27	49
9	14	0	0	40	60



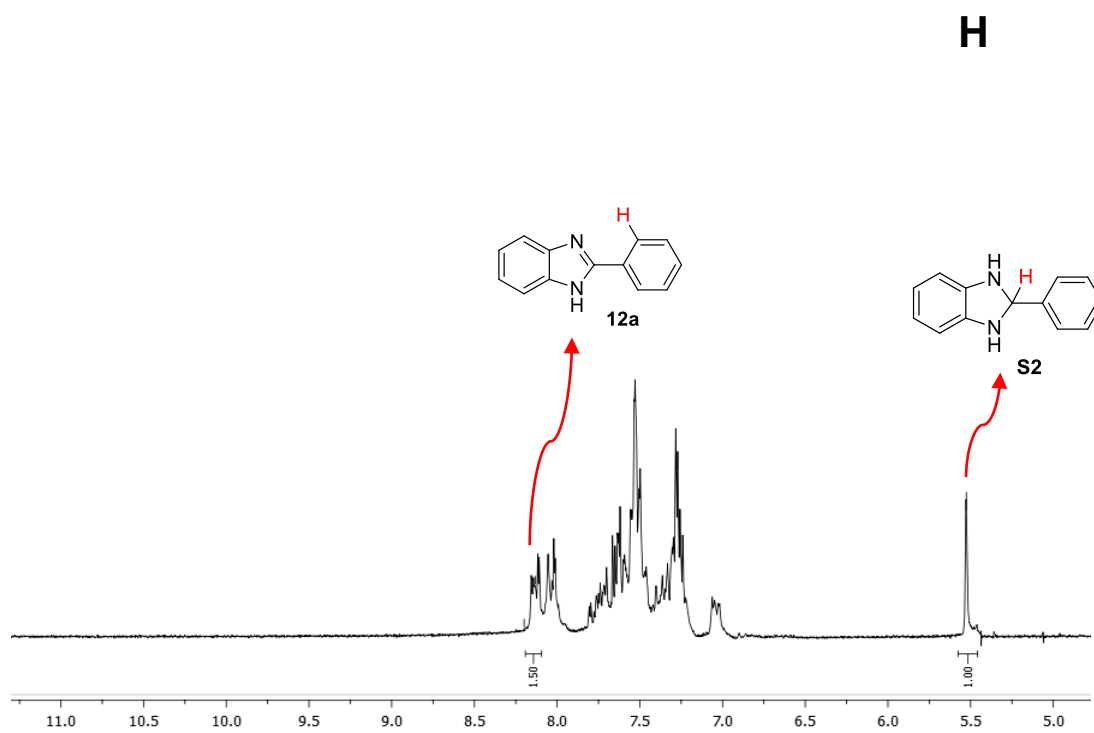
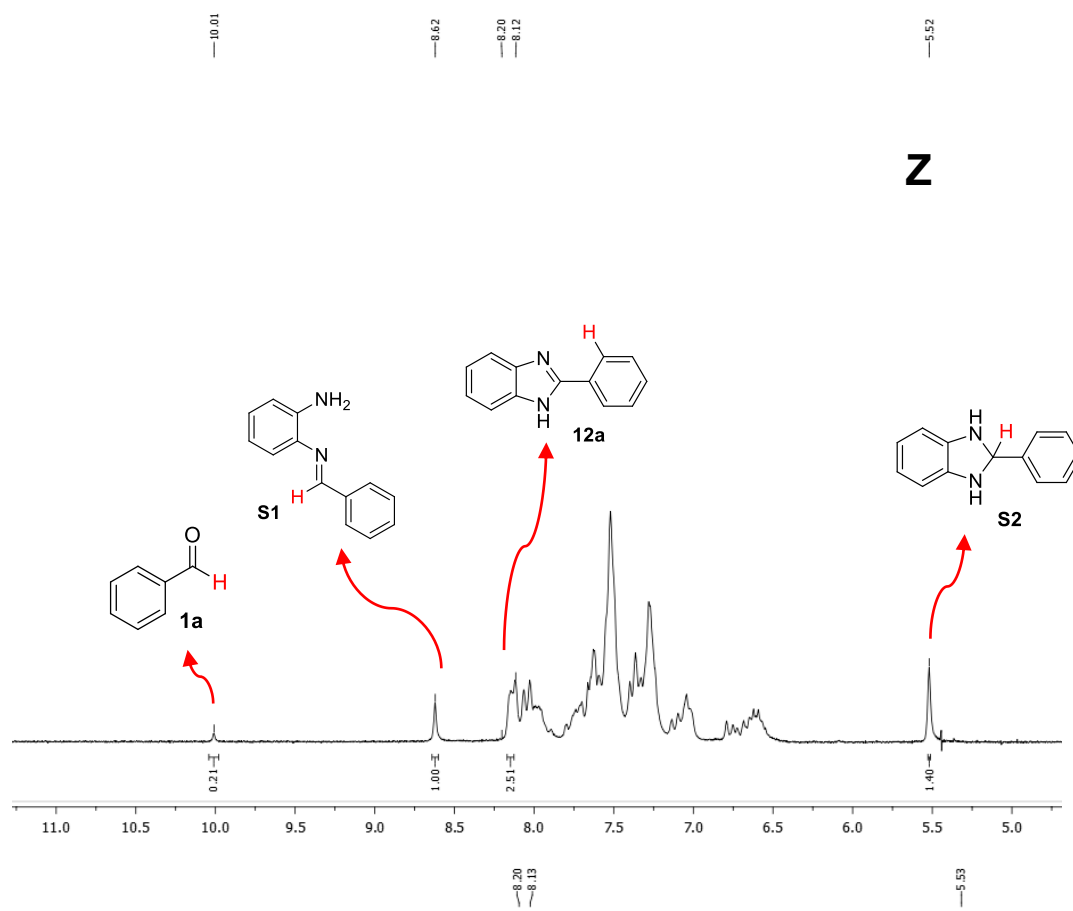
Εικόνα 6.8: Φάσματα $^1\text{H-NMR}$ σε CD_3CN του μίγματος της αντίδρασης μετά από: **A.** 1 ώρα ακτινοβόλησης **B.** 2 ώρες ακτινοβόλησης.



Εικόνα 6.9: Φάσματα $^1\text{H-NMR}$ σε CD_3CN του μίγματος της αντίδρασης μετά από: Γ. 3 ώρες ακτινοβολήσης Δ. 4 ώρες ακτινοβολήσης



Εικόνα 6.10: Φάσματα $^1\text{H-NMR}$ σε CD_3CN του μίγματος της αντίδρασης μετά από: **Ε. 6** ώρες ακτινοβολήσης **ΣΤ. 9** ώρες ακτινοβολήσης

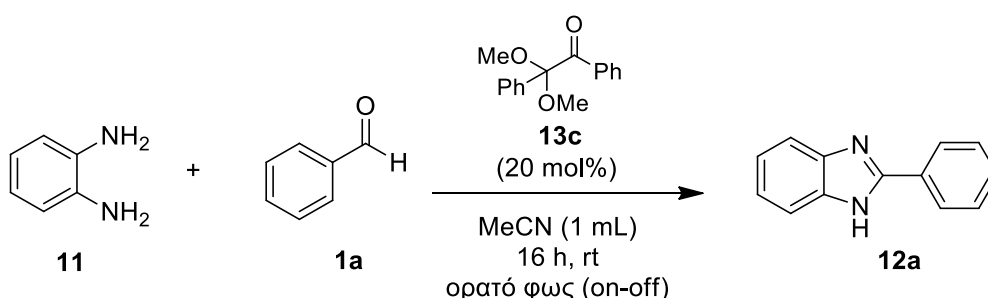


Εικόνα 6.11: Φάσματα $^1\text{H-NMR}$ σε CD_3CN του μίγματος της αντίδρασης μετά από: **Z**.
12 ώρες ακτινοβολήσης **H**. 14 ώρες ακτινοβολήσης

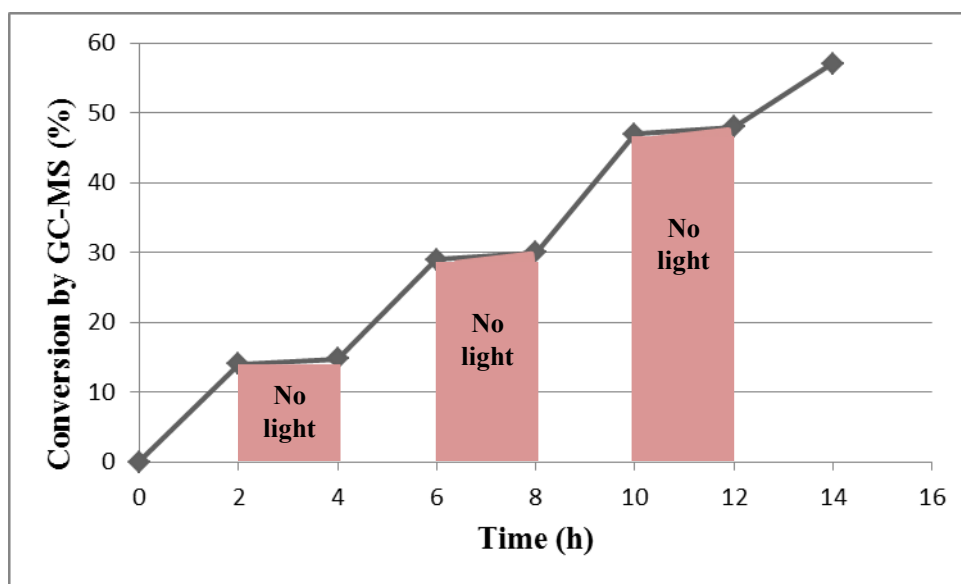
Μετά από 1 ώρα ακτινοβόλησης στο φάσμα $^1\text{H-NMR}$ σε CD_3CN του μίγματος παρατηρούνται κορυφές που αποδίδονται στη βενζαλδεΰδη (**1a**) με απόδοση 18%, στα ενδιάμεσα 2-βενζυλιδενεαμινοανιλίνη (**S1**) με απόδοση 72%, 2-φαινυλοδιυδροβενζιμιδαζόλιο (**S2**) με απόδοση 1%, καθώς και στο προϊόν 2-φαινυλοβενζιμιδαζόλιο (**12a**), με απόδοση 9%. Μετά από 14 ώρες ακτινοβόλησης στο φάσμα $^1\text{H-NMR}$ σε CD_3CN του μίγματος παρατηρούνται κορυφές που αποδίδονται στο ενδιάμεσο 2-φαινυλοδιυδροβενζιμιδαζόλιο (**S2**) με απόδοση 40% και στο προϊόν 2-φαινυλοβενζιμιδαζόλιο (**12a**), με απόδοση 60%. Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν πως η βενζαλδεΰδη (**1a**) καταναλώνεται ταχύτατα προς σχηματισμό του ενδιαμέσου **S1**, το οποίο κυκλοποιείται προς το **S2**. Στη συνέχεια η φωτοχημική οξειδωση λαμβάνει χώρα αμέσως, οδηγώντας στη σύνθεση του προϊόντος **12a**.

Τέλος, πραγματοποιήσαμε πειράματα on-off για να προσδιορίσουμε εάν η συνεχής ακτινοβόληση της αντίδρασης είναι απαραίτητη για την ολοκλήρωσή της (Εικόνα 6.12). Αρχικά, το μίγμα της αντίδρασης αναδεύθηκε υπό ακτινοβόληση για 2 ώρες και μέσω GC-MS, υπολογίστηκε η απόδοση της ένωσης **12a** (13%). Έπειτα, το μίγμα έμεινε στο σκοτάδι, υπό ανάδευση, για 2 ώρες και μέσω GC-MS βρέθηκε πως η απόδοση της ένωσης **3a** αυξήθηκε ελάχιστα (14%). Ακτινοβολώντας ξανά το μίγμα για 2 ώρες, η απόδοση του προϊόντος αυξήθηκε σε 28%. Στις επόμενες 2 ώρες, όπου το μίγμα της αντίδρασης αναδεύτηκε στο σκοτάδι, πάλι η αύξηση της απόδοσης ήταν ελάχιστη (30%). Η διαδικασία επαναλήφθηκε για συνολικά 14 ώρες. Κατά συνέπεια, η συνεχής ακτινοβόληση του μίγματος είναι αναγκαία (Πίνακας 6.7).

Πίνακας 6.7: Μηχανιστικά πειράματα on-off

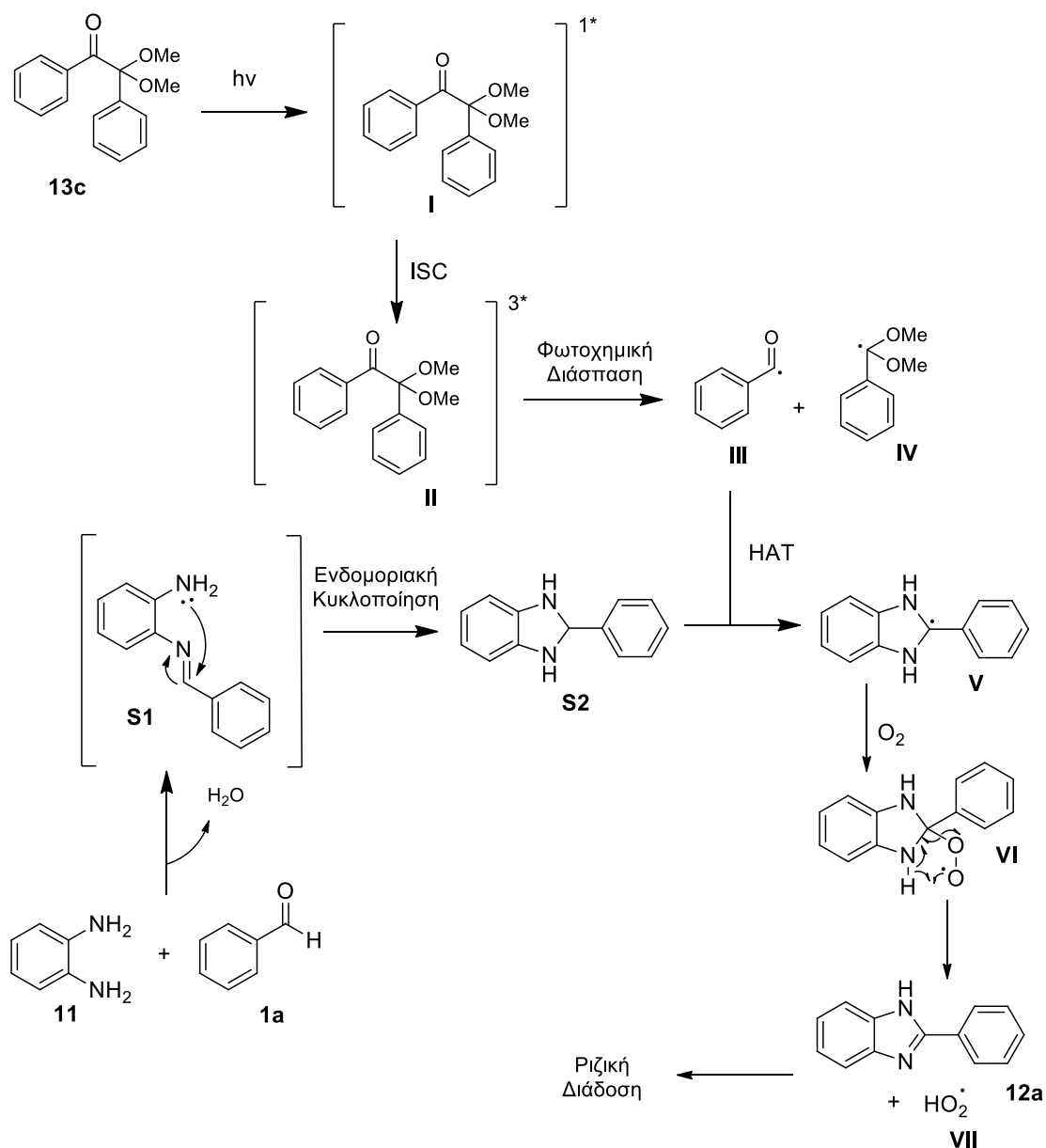


Καταχώρηση	Χρόνος (h)	Ακτινοβολήση	Απόδοση (%)
1	0	Off	0
2	2	On	13
3	4	Off	14
4	6	On	28
5	8	Off	30
6	10	On	47
7	12	Off	49
8	14	On	58



Εικόνα 6.12: Διάγραμμα απόδοσης της αντίδρασης παρουσία και απουσίας ακτινοβολήσης

Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα παραπάνω πειραματικά δεδομένα, μπορούμε να προτείνουμε έναν μηχανισμό για την αντίδραση φωτοχημικής σύνθεσης βενζιμιδαζολίων (Σχήμα 6.7). Αρχικά, η ο-φαινυλενοδιαμίνη (**11**) και η βενζαλδεΐδη (**1a**) αντιδρούν ταχύτατα προς σχηματισμό του ιμινιακού ενδιάμεσου **S1**. Μέσω ενδομοριακής κυκλοποίησης το **S1** μετασχηματίζεται στο κυκλικό ενδιάμεσο **S2**. Μετά από ακτινοβόληση από ορατό φως, η 2,2-διμεθόξυ-2-φαινυλοακετοφαινόνη **13c** διεγείρεται στην απλή διεγερμένη κατάσταση **I**. Ακολουθεί ενδοσυστημική μετάθεση (ISC) που δίνει την τριπλή διεγερμένη κατάσταση του καταλύτη **II**. Από την τριπλή διεγερμένη κατάσταση η 2,2-διμεθόξυ-2-φαινυλοακετοφαινόνη υφίσταται ομολυτική αδιάσπαση,^[21,110,111] προς σχηματισμό της βενζούλο ρίζας **III** και της α,α-διμεθοξυβένζυλο ρίζας **IV**, όπως υποστηρίζεται και από τα πειράματα με TEMPO και BHT. Εκ των δύο, πιο δραστική είναι η ρίζα **III**.^[21] Οι ρίζες αυτές, με πιο πιθανόν τη ρίζα **III**, μπορούν να αλληλεπιδράσουν με το **S2** και αποσπώντας ένα άτομο υδρογόνου (HAT), οδηγώντας στο ριζικό ενδιάμεσο **V**. Αντίδραση του **V** με το οξυγόνο δίνει το ενδιάμεσο **VI**,^[17] από το οποίο, μέσω μια ενδομοριακής μετατροπής, σχηματίζεται το τελικό προϊόν, 2-φαινυλοβενζιμιδαζόλιο (**12a**), και η ρίζα **VII** που συμμετέχει στη ριζική διάδοση της αντίδρασης.

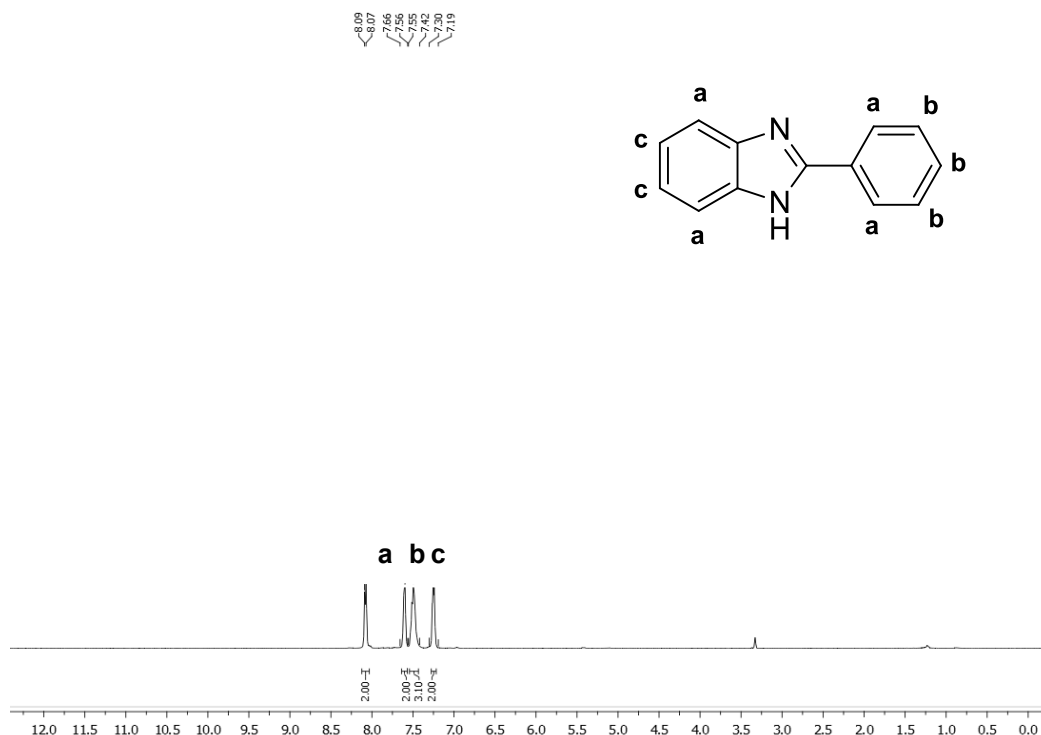


Σχήμα 75: Προτεινόμενος μηχανισμός για τη φωτοχημική σύνθεση βενζιμιδαζολίων

6.5 Επιλεγμένα φασματοσκοπικά δεδομένα

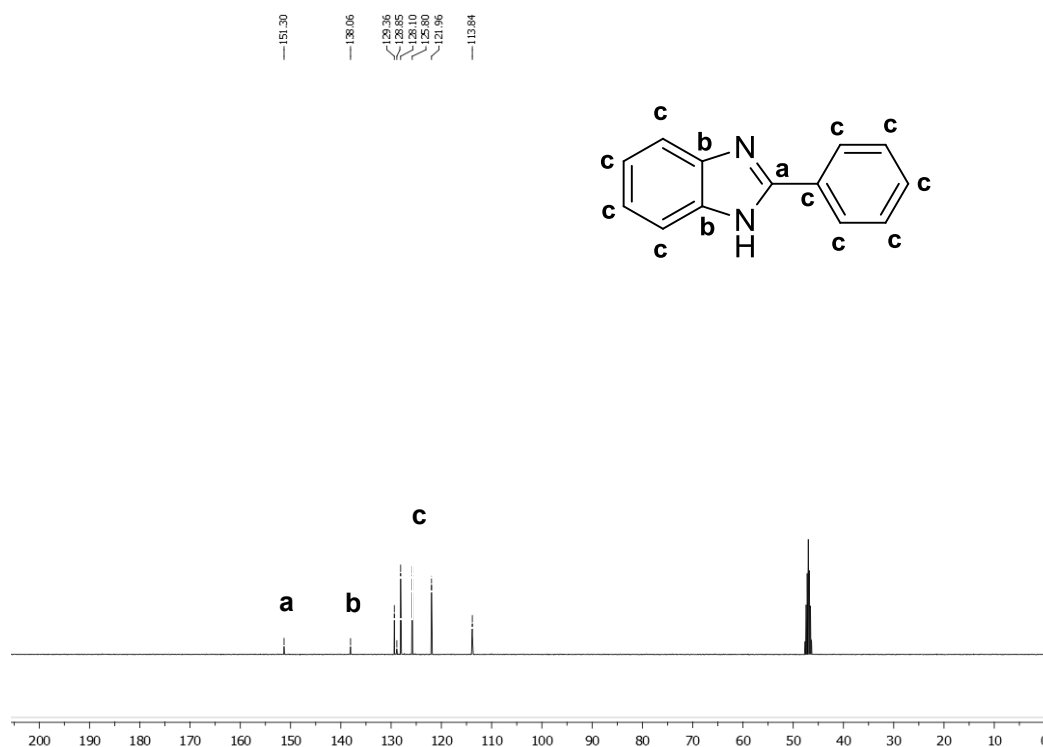
Στην εικόνα 6.13 παρουσιάζεται ένα τυπικό φάσμα 1H -NMR προϊόντος της αντίδρασης φωτοχημικής σύνθεσης βενζιμιδαζολίων και συγκεκριμένα αυτό του 2-φαινυλοβενζιμιδαζολίου. Παρατηρούνται οι εξής μετατοπίσεις: στα 8.08

ppm, ως μια διπλή κορυφή και στα 7.66-7.56 ppm, ως μια πολλαπλή κορυφή, συντονίζονται τα 4 αρωματικά πρωτόνια που βρίσκονται πιο κοντά στα άζωτα, η πολλαπλή κορυφή στα 7.55-7.42 ppm αντιστοιχεί στα 3 αρωματικά πρωτόνια του υποκαταστάτη φαινυλίου που βρίσκονται πιο μακριά από το βενζιμιδαζολικό δακτύλιο και στα 7.30-7.19 ppm συντονίζονται τα 2 αρωματικά πρωτόνια του φαινυλίου του βενζιμιδαζολικού δακτυλίου που βρίσκονται πιο μακριά από τα άζωτα, ως μια πολλαπλή κορυφή.



Εικόνα 6.13: Φάσμα ¹H-NMR του 2-φαινυλοβενζιμιδαζολίου

Στη συνέχεια, παρουσιάζεται ένα τυπικό φάσμα ¹³C-NMR προϊόντος της αντίδρασης φωτοχημικής σύνθεσης βενζιμιδαζολίων και συγκεκριμένα αυτό του 2-φαινυλοβενζιμιδαζολίου. Στην εικόνα παρατηρούνται οι εξής μετατοπίσεις: στα 151.3 ppm συντονίζεται ο τεταρτοταγής άνθρακας του βενζιμιδαζολικού δακτυλίου που βρίσκεται ανάμεσα στα άζωτα, στα 138.1 ppm συντονίζονται οι 2 τεταρτοταγείς άνθρακες του φαινυλίου του βενζιμιδαζολικού δακτυλίου που βρίσκονται πιο κοντά στα άζωτα και στα 129.4, 128.9, 128.1, 125.8, 122.0 και 113.8 ppm συντονίζονται οι υπόλοιποι 10 αρωματικοί άνθρακες της ένωσης (Εικόνα 6.14).



Εικόνα 6.14: Φάσμα $^{13}\text{C-NMR}$ του 2-φαινυλοβενζιμιδαζολίου

6.6 Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, αναπτύχθηκε μια αποτελεσματική νέα φωτοχημική μέθοδος που χρησιμοποιεί οικονομικά και φιλικά προς το περιβάλλον αντιδραστήρια, για τη σύνθεση βενζιμιδαζολίων από διαμίνες και αλδεΐδες. Η αντίδραση λαμβάνει χώρα κάτω από ήπιες συνθήκες, ως φωτοεκκινήτης χρησιμοποιείται ένα οργανικό μόριο, η 2,2-διμεθόξυ-2-φαινυλοακετοφαινόνη και ως πηγή ακτινοβολίας λαμπτήρες φθορισμού οικιακής χρήσης.

Το πρωτόκολλο αυτό βρήκε εφαρμογή σε ευρύ φάσμα αρωματικών και αλειφατικών αλδεϋδών αλλά και ο-διαμινών που φέρουν ποικιλία υποκαταστατών, οδηγώντας στο σχηματισμό των επιθυμητών προϊόντων σε καλές έως υψηλές αποδόσεις.

Επιπλέον, πραγματοποιήθηκαν μηχανιστικά πειράματα ώστε να μελετήσουμε τον μηχανισμό δράσης της 2,2-διμεθόξυ-2-φαινυλοακετοφαινόνης. Πειράματα με χρήση κατάλληλων προσθέτων έδειξαν πως η αντίδραση προχωρά μέσω ριζών, συγκεκριμένα μέσω σχηματισμού βενζόουλο ρίζας και α,α-διμεθοξυβένζυλο ρίζας. Από την κβαντική απόδοση της αντίδρασης, καταλήξαμε πως πρόκειται για μηχανισμό ριζικής διάδοσης. Από τα πειράματα UV-Vis συμπεράναμε πως ο φωτοεκκινητής δε σχηματίζει EDA σύμπλοκο με κάποιο από τα αντιδρώντα. Τα πειράματα $^1\text{H-NMR}$ υπέδειξαν τα ενδιάμεσα που σχηματίζονται καθώς και το χρόνο ζωής αυτών στο μίγμα της αντίδρασης. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, προτείναμε τον πιθανό μηχανισμό για την αντίδραση φωτοχημικής σύνθεσης βενζιμιδαζολίων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7.

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΠΟΡΕΙΕΣ ΚΑΙ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

7.1 Γενικό πειραματικό μέρος

Αντιδραστήρια και διαλύτες

Η προμήθεια των αντιδραστηρίων καθώς και των διαλυτών που χρησιμοποιήθηκαν έγινε από τις εταιρίες Sigma-Aldrich, Fluka, Merck και Alfa Aesar. Η καθαρότητα των αντιδραστηρίων ήταν μεγαλύτερη του 99% και δεν πραγματοποιήθηκε περαιτέρω καθαρισμός αυτών. Όπου κρίθηκε απαραίτητο, για τη ξήρανση διαλυτών, χρησιμοποιήθηκαν μοριακά κόσκινα διαμέτρου 4Å. Οι συμπυκνώσεις των διαλυτών έγιναν υπό ελαττωμένη πίεση.

Όργανα και διατάξεις

Η ταυτοποίηση των ενώσεων που συντέθηκαν πραγματοποιήθηκε με φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NMR) και με φασματομετρία μάζας (MS και HRMS). Τα φάσματα πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού ($^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ και $^{19}\text{F-NMR}$) ελήφθησαν σε όργανο Varian Mercury 200 MHz ή σε όργανο Bruker Avance Neo 400 MHz. Η συχνότητα συντονισμού για το $^1\text{H-NMR}$ ήταν 200 ή 400 MHz, ενώ για τον $^{13}\text{C-NMR}$ και το $^{19}\text{F-NMR}$ ήταν 50 ή 100 και 188 ή 376 MHz αντίστοιχα. Οι δευτεριωμένοι διαλύτες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν CDCl_3 , CD_3OD ή $\text{DMSO-}d_6$. Οι χημικές μετατοπίσεις των φασμάτων NMR εκφράζονται σε ppm, ενώ η σειρά παρουσίασης των δεδομένων των χημικών μετατοπίσεων στα φάσματα $^1\text{H-NMR}$ είναι η εξής: αριθμός πρωτονίων, πολλαπλότητα (s = απλή, d = διπλή, t = τριπλή, q = τετραπλή, sept = επταπλή, m = πολλαπλή, br s = ευρεία απλή), σταθερές σύζευξης J σε Hz, και τέλος ταυτοποίηση κορυφών.

Τα φάσματα μάζας ελήφθησαν σε φασματόμετρο ThermoFinnigan Surveyor MSQ Plus, όπου ο ιοντισμός των ενώσεων έγινε μέσω της τεχνικής ηλεκτροψεκασμού (ESI, Electron Spray Ionization). Οι διαλύτες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν MeCN, MeOH και H_2O καθαρότητας HPLC. Τα φάσματα HRMS ελήφθησαν σε φασματόμετρο QTOF Maxis Impact (Bruker), όπου ο ιοντισμός των ενώσεων έγινε μέσω της τεχνικής του

ηλεκτροψεκασμού (ESI, Electron Spray Ionization). Τα φάσματα GC-MS ελήφθησαν σε όργανο Shimadzu® GCMS-QP2010 Plus Gas Chromatograph Mass Spectrometer χρησιμοποιώντας στήλη MEGA® (MEGA-5, F.T.: 0.25 μm, I.D.: 0.25 mm, L: 30 m, Tmax: 350 Oc, Column ID# 11475). Τα φάσματα UV-Vis ελήφθησαν σε όργανο A Varian® Cary 50 UV-Vis. Τα φάσματα φθορισμού ελήφθησαν σε φθορισμόμετρο Scinco® FS-2. Τα σημεία τήξεως μετρήθηκαν σε συσκευή Buchi 530. Οι οπτικές στροφικές ικανότητες μετρήθηκαν σε ηλεκτρικό πολωσίμετρο Perkin-Elmer 343, σε κυψελίδα μήκους 10 cm και σε θερμοκρασία δωματίου.

Χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας

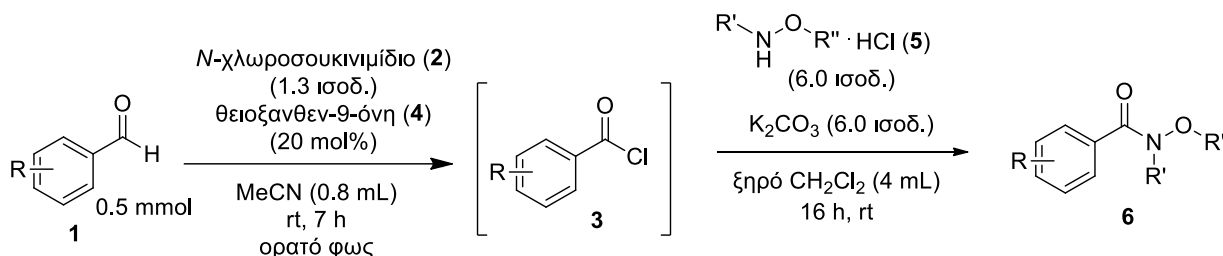
Οι πορείες των αντιδράσεων και η καθαρότητα των προϊόντων ελέγχθηκαν με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (Thin Layer Chromatography, TLC), για την οποία χρησιμοποιήθηκαν φύλλα αλουμινίου πάχους 0.2 mm επιστρωμένα με silica gel 60 και φθορίζοντα δείκτη που απορροφά στα 254 nm (F254). Η εμφάνιση των χρωματογραφημάτων έγινε είτε σε διάλυμα φωσφομολυβδαινικού οξέος 7.5% σε αιθανόλη, είτε σε διάλυμα νινυδρίνης 0.5% σε αιθανόλη, θέρμανση και λυχνία UV ($\lambda=254$ nm). Για την ανάπτυξη των χρωματογραφιών λεπτής στοιβάδας χρησιμοποιήθηκαν τα συστήματα διαλυτών που αναφέρονται είτε στην γενική πορεία σύνθεσης των προϊόντων, είτε σε κάθε προϊόν ξεχωριστά. Τα R_f (retention factors) των ουσιών που αναφέρονται προέκυψαν από τα αντίστοιχα TLC.

Χρωματογραφία στήλης

Ο καθαρισμός των προϊόντων που παρασκευάστηκαν, πραγματοποιήθηκε με χρωματογραφία στήλης (column chromatography). Η έκλουση έγινε είτε με εφαρμογή πίεσης αέρα (flash column chromatography), είτε μέσω της βαρύτητας (gravity column chromatography). Στις στήλες τύπου flash χρησιμοποιήθηκε silica gel 60 (230-400 mesh) της Merck, ενώ για τις βαρυτικές στήλες silica gel 60 (70-230 mesh) της Merck. Τα συστήματα διαλυτών έκλουσης που χρησιμοποιήθηκαν αναφέρονται είτε στη γενική πορεία σύνθεσης των προϊόντων, είτε ξεχωριστά για κάθε προϊόν.

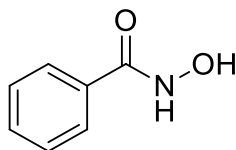
7.2 Πειραματικές πορείες και χαρακτηρισμοί ενώσεων

Γενική μέθοδος σύνθεσης υδροξαμικών οξέων



Σε γυάλινο σωληνάκι που περιέχει την αλδεΰδη (1) (0.50 mmol) σε ακετονιτρίλιο (0.8 mL), προστίθενται *N*-χλωροσουκινιμίδιο (2) (87 mg, 1.3 ισοδ., 0.65 mmol) και θειοξανθεν-9-όνη (4) (21 mg, 20 mol%, 0.10 mmol). Το μίγμα της αντίδρασης ακτινοβολείται από λαμπτήρες φθορισμού υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 7 ώρες. Μετά το πέρας των 7 ωρών το προϊόν 3 ταυτοποιείται μέσω GC-MS και το μίγμα της αντίδρασης χρησιμοποιείται ως έχει στο επόμενο βήμα της αντίδρασης, χωρίς περαιτέρω κατεργασία. Μετά από συμπύκνωση του διαλύτη *in vacuo*, το μίγμα της αντίδρασης διαλύεται σε ξηρό διχλωρομεθάνιο (4 mL) και προστίθεται σε σφαιρική φιάλη που περιέχει υδροχλωρική υδροξυλαμίνη (5) (6.0 ισοδ., 3.0 mmol) και K₂CO₃ (6.0 ισοδ., 3.0 mmol). Η αντίδραση αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 16 ώρες. Το επιθυμητό προϊόν 6 λαμβάνεται μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης, με σύστημα έκλουσης DCM:MeOH 70:30.

Βενζοϋδροξαμικό οξύ (6a)^[112]



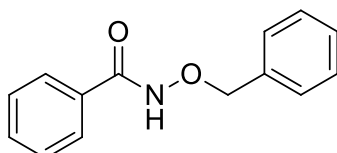
Λευκό στερεό. Απόδοση 90% (62 mg). Σημείο τήξης: 126-128 °C.
Μοριακός τύπος: C₇H₇NO₂. R_f = 0.4.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11.22 (1H, br s, NH), 9.05 (1H, br s, OH), 7.77 (2H, m, ArH), 7.56-7.40 (3H, m, ArH).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 164.8, 133.3, 131.7, 128.9, 127.4.

MS (ESI) m/z: 138 [M+H]⁺.

***N*-Βενζυλόξυ βενζαμίδιο (6b)**^[112]



Λευκό στερεό. Απόδοση 88% (100 mg). Σημείο τήξης: 102-105 °C.

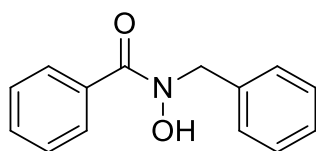
Μοριακός τύπος: C₁₄H₁₃NO₂. R_f = 0.4.

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ = 7.70 (2H, m, ArH), 7.53-7.22 (8H, m, ArH), 4.95 (2H, s, OCH₂).

¹³C-NMR (50 MHz, CD₃OD) δ = 168.0, 136.9, 133.3, 133.1, 130.5, 129.7, 129.5, 128.3, 79.2.

MS (ESI) m/z: 228 [M+H]⁺.

***N*-Βενζυλο-*N*-υδροξυβενζαμίδιο (6c)**^[113]



Λευκό στερεό. Απόδοση 86% (98 mg). Σημείο τήξης: 106-108 °C.

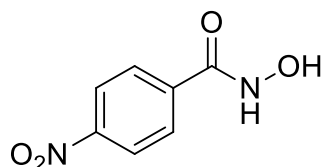
Μοριακός τύπος: C₁₄H₁₃NO₂. R_f = 0.4.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.03 (1H, s, OH), 7.66-7.54 (3H, m, ArH), 7.49-7.24 (7H, m, ArH), 4.79 (2H, s, NCH₂).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃-*d*₁) δ = 167.8, 135.2, 133.4, 131.1, 130.1, 128.7, 128.6, 127.9, 127.3, 54.6.

MS (ESI) m/z: 228 [M+H]⁺.

4-Νιτρο-βενζοϋδροξαμικό οξύ (6d)^[114]



Λευκό στερεό. Απόδοση 45% (41 mg). Σημείο τήξης: 186-188 °C.

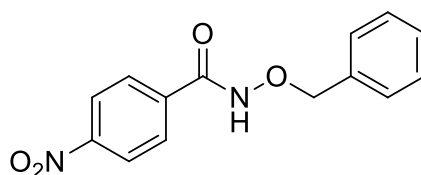
Μοριακός τύπος: C₇H₆N₂O₄. R_f = 0.4.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.20 (2H, d, *J* = 8.9 Hz, ArH), 8.05 (2H, d, *J* = 8.9 Hz, ArH).

¹³C-NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 166.4, 150.6, 137.0, 131.3, 124.3.

MS (ESI) *m/z*: 183 [M+H]⁺.

N-Βενζυλοξυ-4-νιτροβενζαμίδιο (6e)^[40]



Λευκό στερεό. Απόδοση 58% (79 mg). Σημείο τήξης: 164-166 °C.

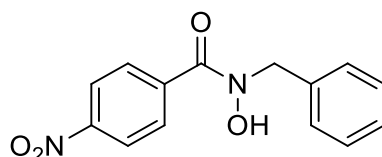
Μοριακός τύπος: C₁₄H₁₂N₂O₄. R_f = 0.4.

¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ = 8.30 (2H, d, *J* = 8.9 Hz, ArH), 7.91 (2H, d, *J* = 8.9 Hz, ArH), 7.52-7.24 (5H, m, ArH), 5.00 (2H, s, OCH₂).

¹³C-NMR (50 MHz, CD₃OD) δ = 164.6, 150.2, 138.8, 135.9, 129.5, 128.8, 128.5, 123.7, 78.2.

MS (ESI) *m/z*: 273 [M+H]⁺.

N-Βενζυλο-N-υδροξυ-4-νιτροβενζαμίδιο (6f)



Λευκό στερεό. Απόδοση 64% (87 mg). Σημείο τήξης: 136-139 °C.

Μοριακός τύπος: C₁₄H₁₂N₂O₄. R_f = 0.4.

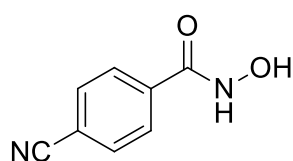
¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ = 8.29 (2H, d, J = 8.3 Hz, ArH), 7.87 (2H, d, J = 8.3 Hz, ArH), 7.48-7.26 (5H, m, ArH), 4.94 (2H, s, NCH₂).

¹³C-NMR (50 MHz, CD₃OD) δ = 169.7, 150.2, 142.1, 137.4, 130.6, 129.8, 129.6, 129.0, 124.2, 58.4.

MS (ESI) m/z: 273 [M+H]⁺.

HRMS (ESI) m/z: Θεωρητική μάζα για C₁₄H₁₂N₂NaO₄⁺ [M+Na]⁺ 295.0689. Βρέθηκε 295.0693.

4-Κυανο-βενζοϋδροξαμικό οξύ (6g)^[114]



Λευκό στερεό. Απόδοση 70% (57 mg). Σημείο τήξης: 174-176 °C.

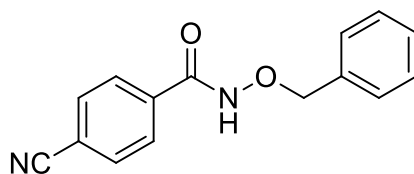
Μοριακός τύπος: C₈H₆N₂O₂. R_f = 0.4.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.29-7.80 (4H, m, ArH).

¹³C-NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 170.9, 137.4, 133.1, 128.3, 118.9, 114.1.

MS (ESI) m/z: 163 [M+H]⁺.

N-Βενζυλοξυ-4-κυανοβενζαμίδιο (6h)



Λευκό στερεό. Απόδοση 74% (93 mg). Σημείο τήξης: 152-155 °C.

Μοριακός τύπος: C₁₅H₁₂N₂O₂. R_f = 0.4.

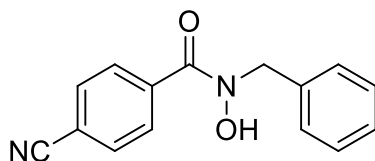
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.03-7.70 (4H, m, ArH), 7.56-7.15 (5H, m, ArH), 4.94 (2H, s, OCH₂).

¹³C-NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 163.2, 136.8, 136.3, 133.0, 129.6, 128.9, 128.5, 118.8, 114.5, 77.7.

MS (ESI) m/z: 253 [M+H]⁺.

HRMS (ESI) m/z: Θεωρητική μάζα για C₁₅H₁₂N₂NaO₂⁺ [M+Na]⁺ 275.0791. Βρέθηκε 275.0790.

***N*-Βενζυλο-*N*-υδροξυ-4-κυανοβενζαμίδιο (6i)**



Λευκό στερεό. Απόδοση 71% (90 mg). Σημείο τήξης: 128-130 °C.

Μοριακός τύπος: C₁₅H₁₂N₂O₂. R_f = 0.4.

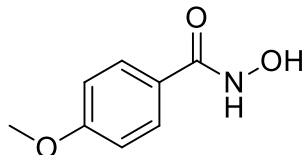
¹H-NMR (200 MHz, CD₃OD) δ = 7.83-7.61 (4H, m, ArH), 7.45-7.20 (5H, m, ArH), 4.90 (2H, s, NCH₂).

¹³C-NMR (50 MHz, CD₃OD) δ = 167.9, 139.9, 137.1, 132.6, 129.6, 129.1, 128.6, 128.1, 119.1, 113.1, 53.0.

MS (ESI) m/z: 253 [M+H]⁺.

HRMS (ESI) m/z: Θεωρητική μάζα για C₁₅H₁₂N₂NaO₂⁺ [M+Na]⁺ 275.0791. Βρέθηκε 275.0788.

4-Μεθοξυ-βενζοϋδροξαμικό οξύ (6j)^[48]



Λευκό στερεό. Απόδοση 65% (54 mg). Σημείο τήξης: 168-171 °C.

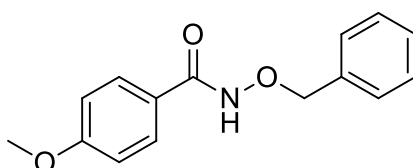
Μοριακός τύπος: C₈H₉NO₃. R_f = 0.4.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11.02 (1H, br s, NH), 8.85 (1H, br s, OH), 7.68 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, ArH), 6.93 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, ArH), 3.75 (3H, s, OCH₃).

¹³C-NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 164.7, 162.1, 129.3, 125.4, 114.2, 55.9.

MS (ESI) m/z: 168 [M+H]⁺.

***N*-Βενζυλοξυ-4-μεθοξυβενζαμίδιο (6k)^[40]**



Λευκό στερεό. Απόδοση 68% (87 mg). Σημείο τήξης: 110-113 °C.

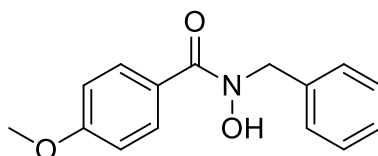
Μοριακός τύπος: C₁₅H₁₅NO₃. R_f = 0.4.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11.73 (1H, s, NH), 7.85 (2H, d, *J* = 8.1 Hz, ArH), 7.50 (2H, d, *J* = 8.1 Hz, ArH), 7.45-7.30 (3H, m, ArH), 7.01 (2H, m, ArH), 5.00 (2H, s, OCH₂), 3.79 (3H, s, OCH₃).

¹³C-NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 165.1, 162.6, 136.7, 129.7, 129.6, 128.9, 125.1, 114.3, 77.8, 55.9.

MS (ESI) m/z: 257 [M+H]⁺.

***N*-Βενζυλο-*N*-υδροξυ-4-μεθοξυβενζαμίδιο (6l)**



Λευκό στερεό. Απόδοση 62% (80 mg). Σημείο τήξης: 107-110 °C.

Μοριακός τύπος: C₁₅H₁₅NO₃. R_f = 0.4.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 7.55 (2H, d, *J* = 8.6 Hz, ArH), 7.42-7.21 (5H, m, ArH), 6.92 (2H, d, *J* = 8.6 Hz, ArH), 4.87 (2H, s, NCH₂), 3.84 (3H, s, OCH₃).

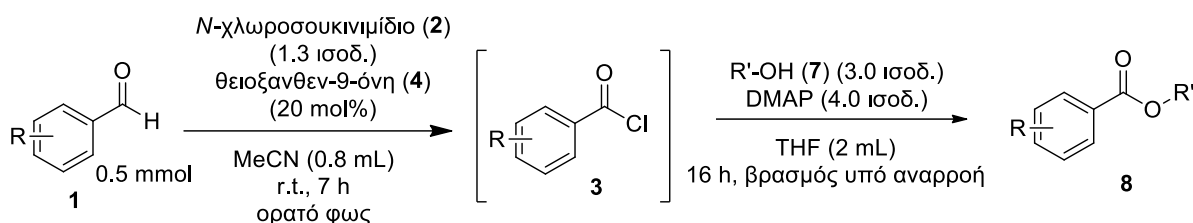
¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) δ = 164.2, 161.7, 135.5, 132.0, 130.2, 128.6, 127.8, 125.3, 119.0, 55.5, 53.4.

MS (ESI) m/z: 257 [M+H]⁺.

HRMS (ESI) m/z: Θεωρητική μάζα για C₁₅H₁₅NNaO₃⁺ [M+Na]⁺ 280.0944.

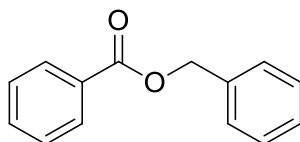
Βρέθηκε 280.0935.

Γενική μέθοδος σύνθεσης εστέρων



Σε γυάλινο σωληνάκι που περιέχει την αλδεΰδη (**1**) (0.50 mmol) σε ακετονιτρίλιο (0.8 mL), προστίθενται *N*-χλωροσουκινιμίδιο (**2**) (87 mg, 1.3 ισοδ., 0.65 mmol) και θειοξανθεν-9-όνη (**4**) (21 mg, 20 mol%, 0.10 mmol). Το μίγμα της αντίδρασης ακτινοβολείται από λαμπτήρες φθορισμού υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 7 ώρες. Μετά το πέρας των 7 ωρών το προϊόν **3** ταυτοποιείται μέσω GC-MS και το μίγμα της αντίδρασης χρησιμοποιείται ως έχει στο επόμενο βήμα της αντίδρασης, χωρίς περαιτέρω κατεργασία. Μετά από συμπύκνωση του διαλύτη *in vacuo*, το μίγμα της αντίδρασης διαλύεται σε τετραϋδροφουράνιο (2 mL) και προστίθεται σε σφαιρική φιάλη που περιέχει αλκοόλη (**5**) (3.0 ισοδ., 1.50 mmol) και DMAP (244 mg, 4.0 ισοδ., 2.0 mmol). Η αντίδραση αναδεύεται υπό αναρροή για 16 ώρες. Το επιθυμητό προϊόν **8** λαμβάνεται μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης, με σύστημα έκλουσης Πετρελαϊκός αιθέρας:Οξικός αιθυλεστέρας 80:20.

Βενζοϊκός βενζυλεστέρας (**8a**)^[115]



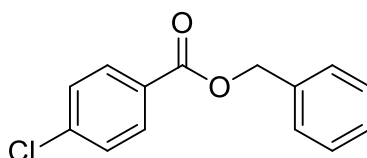
Κίτρινο λάδι. Απόδοση 88% (93 mg). Μοριακός τύπος: C₁₄H₁₂O₂. R_f = 0.6.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 8.11-8.08 (2H, m, ArH), 7.71-7.19 (8H, m, ArH), 5.39 (2H, s, OCH₂).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) δ = 166.4, 136.0, 133.0, 130.0, 129.6, 128.5, 128.3, 128.2, 128.1, 66.6.

MS (ESI) m/z: 213 [M+H]⁺.

4-Χλωρο-βενζοϊκός βενζυλεστέρας (8b)^[115]



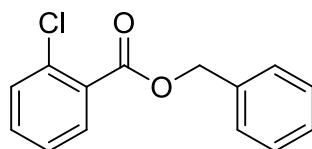
Κίτρινο λάδι. Απόδοση 66% (81 mg). Μοριακός τύπος: C₁₄H₁₁ClO₂. R_f = 0.6.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 8.00 (2H, d, J = 8.9 Hz, ArH), 7.46-7.33 (7H, m, ArH), 5.35 (2H, s, OCH₂).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) δ = 165.6, 139.5, 135.8, 131.1, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 128.2, 66.9.

MS (ESI) m/z: 247 [M+H]⁺.

2-Χλωρο-βενζοϊκός βενζυλεστέρας (8c)^[116]



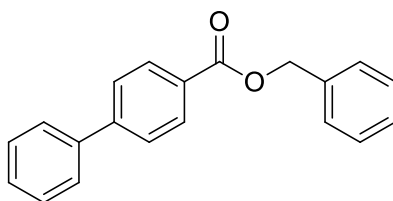
Κίτρινο λάδι. Απόδοση 71% (87 mg). Μοριακός τύπος: C₁₄H₁₁ClO₂. R_f = 0.6.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 7.86-7.82 (1H, m, ArH), 7.52-7.20 (8H, m, ArH), 5.37 (2H, s, OCH₂).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) δ = 165.5, 135.6, 133.9, 132.6, 131.5, 131.1, 130.0, 128.6, 128.4, 126.6, 67.3.

MS (ESI) m/z: 247 [M+H]⁺.

Βενζυλο(1,1'-διφαινυλο)-4-καρβοξυλεστέρας (8d)^[115]



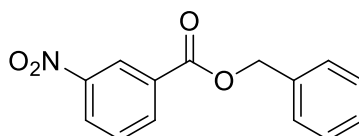
Κίτρινο λάδι. Απόδοση 80% (115 mg). Μοριακός τύπος: C₂₀H₁₆O₂. R_f = 0.6.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 8.19 (2H, d, J = 8.7 Hz, ArH), 7.77-7.59 (4H, m, ArH) 7.57-7.35 (8H, m, ArH), 5.43 (2H, s, OCH₂).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) δ = 166.1, 145.6, 139.8, 136.0, 130.1, 128.8, 128.7, 128.5, 128.1, 128.0, 127.1, 126.9, 66.6.

MS (ESI) m/z: 289 [M+H]⁺.

3-Νιτρο-βενζοϊκός βενζυλεστέρας (8e)^[116]



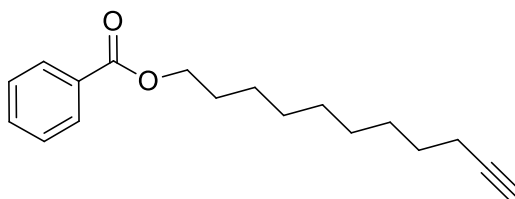
Κίτρινο λάδι. Απόδοση 45% (58 mg). Μοριακός τύπος: C₁₄H₁₁NO₄. R_f = 0.6.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 8.91-8.85 (1H, m, ArH), 8.47-8.34 (2H, m, ArH), 7.68-7.60 (1H, m, ArH) 7.51-7.31 (5H, m, ArH), 5.41 (2H, s, OCH₂).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) δ = 164.3, 153.1, 135.4, 131.9, 129.6, 128.7, 128.6, 128.5, 127.9, 127.5, 124.7, 67.6.

MS (ESI) m/z: (%) 258 [M+H]⁺.

Βενζοϊκός ενδεκ-10-υνυλεστέρας (8f)



Άχρωμο λάδι. Απόδοση 70% (95 mg). Μοριακός τύπος: C₁₈H₂₄O₂. R_f = 0.6.

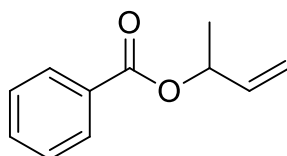
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 8.08-7.91 (2H, m, ArH), 7.59-7.28 (3H, m, ArH), 4.29 (2H, t, *J* = 6.6 Hz, OCH₂), 2.21-2.06 (2H, m, ≡C-CH₂), 1.92 (1H, m, ≡CH), 1.81-1.62 (2H, m, CH₂), 1.59-1.13 (12H, m, 12 x CHH).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) δ = 166.4, 132.6, 130.4, 129.4, 128.2, 84.5, 68.0, 64.9, 29.2, 29.1, 28.9, 28.6, 28.5, 28.3, 25.9, 18.2.

MS (ESI) m/z: 273 [M+H]⁺.

HRMS (ESI) m/z: Θεωρητική μάζα για C₁₈H₂₅O₂⁺ [M+H]⁺ 273.1849. Βρέθηκε 273.1844.

Βενζοϊκός 3-βουτεν-2-υλεστέρας (8g)^[117]



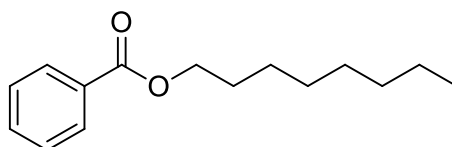
Άχρωμο λάδι. Απόδοση 79% (70 mg). Μοριακός τύπος: C₁₁H₁₂O₂. R_f = 0.6.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.08-8.04 (2H, m, ArH), 7.61-7.34 (3H, m, ArH), 6.08-5.84 (1H, m, =CH), 5.70-5.51 (1H, m, OCH), 5.44-5.06 (2H, m, =CH₂), 1.45 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, CH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 165.8, 137.8, 132.8, 129.6, 128.3, 115.8, 71.5, 20.1.

MS (ESI) m/z: 177 [M+H]⁺.

Βενζοϊκός οκτυλεστέρας (8h)^[118]



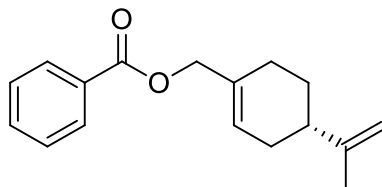
Άχρωμο λάδι. Απόδοση 80% (94 mg). Μοριακός τύπος: C₁₅H₂₂O₂. R_f = 0.6.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 8.05-8.01 (2H, m, ArH), 7.62-7.29 (3H, m, ArH), 4.30 (2H, t, *J* = 8.4 Hz, OCH₂), 1.87-1.62 (2H, m, CH₂), 1.54-1.10 (10H, m, 10 x CHH), 0.99-0.74 (3H, m, CH₃).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) δ = 166.6, 132.7, 130.5, 129.5, 128.2, 65.1, 31.7, 29.2, 29.1, 28.7, 26.0, 22.6, 14.0.

MS (ESI) m/z: 235 [M+H]⁺.

Βενζοϊκός (S)-περιλλυλεστέρας (8i)



Άχρωμο λάδι. Απόδοση 72% (92 mg). Μοριακός τύπος: C₁₇H₂₀O₂. R_f = 0.6.

[α]_D = - 0.03 (0.1 M, CHCl₃);

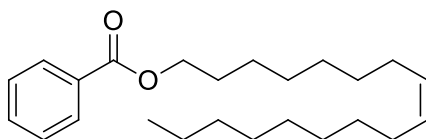
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 8.07-8.04 (2H, m, ArH), 7.62-7.36 (3H, m, ArH), 5.90-5.76 (1H, m, =CH), 4.72-4.69 (4H, m, OCH₂ and =CH₂), 2.26-2.10 (4H, m, 4 x CHH), 2.08-1.96 (1H, m, CH), 1.93-1.81 (1H, m, 1 x CHH), 1.74 (3H, s, CH₃), 1.60-1.44 (1H, m, 1 x CHH).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) δ = 166.5, 149.6, 132.9, 132.7, 130.5, 129.6, 128.3, 125.7, 108.8, 68.8, 40.9, 30.5, 27.4, 26.5, 20.7.

MS (ESI) m/z: 257 [M+H]⁺.

HRMS (ESI) m/z: Θεωρητική μάζα για C₁₇H₂₁O₂⁺ [M+H]⁺ 257.1536. Βρέθηκε 257.1529.

Βενζοϊκός ολευλεστέρας (8j)



Άχρωμο λάδι. Απόδοση 60% (107 mg). Μοριακός τύπος: C₂₄H₃₈O₂. R_f = 0.6.

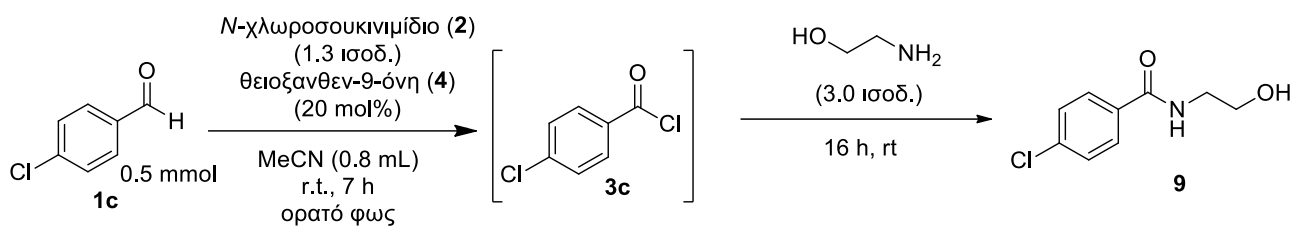
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 8.06-8.03 (2H, m, ArH), 7.66-7.33 (3H, m, ArH), 5.34-5.26 (2H, m, 2 x =CH), 4.31 (2H, t, J = 6.6 Hz, OCH₂), 2.19-1.84 (4H, m, 4 x CHH), 1.54-1.13 (22H, m, 22 x CHH), 0.87 (3H, t, J = 6.2 Hz, CH₃).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ = 166.7, 132.8, 130.4, 129.9, 129.8, 129.5, 128.3, 65.1, 31.9, 29.7, 29.5, 29.3, 29.2, 28.7, 27.2, 26.0, 22.7, 14.1.

MS (ESI) m/z: 359 [M+H]⁺.

HRMS (ESI) m/z: Θεωρητική μάζα για C₂₄H₃₈O₂⁺ [M+H]⁺ 359.2945. Βρέθηκε 359.2938.

Μέθοδος σύνθεσης 4-χλωρο-*N*-(2-υδροξαιθυλο)βενζαμιδίου^[97]



Σε γυάλινο σωληνάκι που περιέχει την 4-χλωροβενζαλδεΰδη (**1c**) (70 mg, 0.50 mmol) σε ακετονιτρίλιο (0.8 mL), προστίθενται *N*-χλωροσουκινιμίδιο (**2**) (87 mg, 1.3 ισοδ., 0.65 mmol) και θειοξανθεν-9-όνη (**4**) (21 mg, 20 mol%, 0.10 mmol). Το μίγμα της αντίδρασης ακτινοβολείται από λαμπτήρες φθορισμού υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 7 ώρες. Μετά το πέρας των 7 ωρών το προϊόν **3c** ταυτοποιείται μέσω GC-MS και το μίγμα της αντίδρασης χρησιμοποιείται ως έχει στο επόμενο βήμα της αντίδρασης, χωρίς περαιτέρω κατεργασία. Στο μίγμα της αντίδρασης προστίθεται αιθανολαμίνη (92 mg, 1.50 mmol) και η αντίδραση αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 16 ώρες. Το επιθυμητό προϊόν **9** λαμβάνεται μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης, με σύστημα έκλουσης Πετρελαϊκός αιθέρας:Οξικός αιθυλεστέρας 80:20.

Λευκό στερεό. Απόδοση 78% (78 mg). Σημείο τήξης: 68-70 °C.

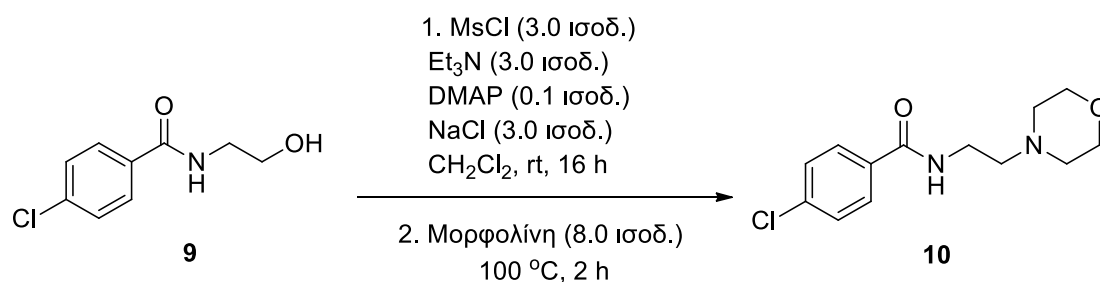
Μοριακός τύπος: C₉H₁₀ClNO₂. R_f = 0.4.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 7.66 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, ArH), 7.30 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, ArH), 7.08 (1H, br t, *J* = 5.2 Hz, NH), 3.82-3.62 (2H, m, OCH₂), 3.61-3.47 (3H, m, NCH₂ and OH).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 167.6, 137.9, 132.3, 128.7, 128.4, 61.7, 42.7.

MS (ESI) *m/z*: 200 [M+H]⁺.

Μέθοδος σύνθεσης 4-χλωρο-*N*-(2-μορφολινοαιθυλο)βενζαμιδίου^[97]



Σε υπό ανάδευση διάλυμα του **9** (199 mg, 1.0 mmol) σε ξηρό διχλωρομεθάνιο (10 mL), προστίθενται Et₃N (0.42 mL, 3.00 mmol), DMAP (12mg, 0.10 mmol), MsCl (0.23 mL, 3.00 mmol) και NaCl (175 mg, 3.00 mmol). Η αντίδραση αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 16 ώρες. Μετά το πέρας των 16 ωρών το μίγμα εκπλένεται με υδατικό διάλυμα NaHCO₃ 5% (10 mL) και με διάλυμα brine (10 mL). Η οργανική στιβάδα ξηραίνεται και ο διαλύτης συμπυκνώνεται *in vacuo*. Στη συνέχεια, στο μίγμα της αντίδρασης προστίθεται μορφολίνη (0.70 mL, 8.00 mmol) και η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση στους 100°C για 2 ώρες. Το επιθυμητό προϊόν Moclobemide (**10**) λαμβάνεται μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης, με σύστημα έκλουσης CH₂Cl₂:MeOH 95:5.

Λευκό στερεό. Απόδοση 50% (134 mg). Σημείο τήξης: 135-137 °C.

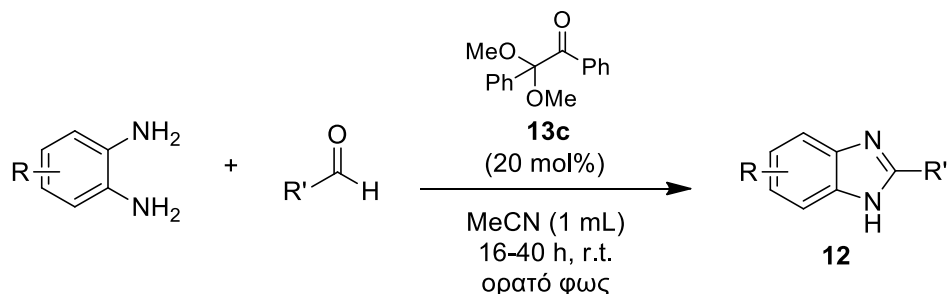
Μοριακός τύπος: C₁₃H₁₇ClN₂O₂. R_f = 0.7.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 7.72 (2H, d, *J* = 8.6 Hz, ArH), 7.41 (2H, d, *J* = 8.6 Hz, ArH), 6.79 (1H, br s, NH), 3.80-3.67 (4H, m, 2 x OCH₂), 3.60-3.48 (2H, m, CONCH₂), 2.61 (2H, t, *J* = 6.1 Hz, NCH₂), 2.56-2.44 (4H, m, 2 x NCH₂).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) δ = 166.2, 137.3, 132.7, 128.5, 128.2, 66.7, 58.7, 53.1, 36.0.

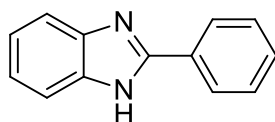
MS (ESI) m/z: 269 [M+H]⁺.

Γενική μέθοδος σύνθεσης βενζιμιδαζολίων



Σε γυάλινο σωληνάκι που περιέχει τη διαμίνη (0.30 mmol, 1.0 ισοδ.) σε ακετονιτρίλιο (1.0 mL), προστίθενται η αλδεϋδη (0.30 mmol, 1.0 ισοδ.) και 2,2-διμεθοξυ-2-φαινυλοακετοφαινόνη (**3c**) (15 mg, 20 mol%, 0.06 mmol). Το μίγμα της αντίδρασης ακτινοβολείται από λαμπτήρες φθορισμού υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 16-40 ώρες. Το επιθυμητό προϊόν **12** λαμβάνεται μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης, με σύστημα έκλουσης Πετρελαϊκός αιθέρας:Οξικός αιθυλεστέρας 70:30.

2-Φαινυλοβενζιμιδαζόλιο (12a)^[119]



Κίτρινο στερεό. Απόδοση 85% (50 mg). Σημείο τήξης: 294-296 °C.

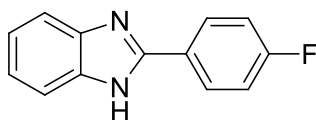
Μοριακός τύπος: $C_{13}H_{10}N_2$. $R_f = 0.4$. Το μίγμα αναδεύτηκε για 16 ώρες.

1H NMR (200 MHz, CD_3OD) $\delta = 8.08$ (2H, d, $J = 7.0$ Hz, ArH), 7.66-7.56 (2H, m, ArH), 7.55-7.42 (3H, m, ArH), 7.30-7.19 (2H, m, ArH).

^{13}C NMR (50 MHz, CD_3OD) $\delta = 151.3, 138.1, 129.4, 128.9, 128.1, 125.8, 122.0, 113.8$.

MS (ESI) m/z: 195 $[M+H]^+$.

2-(4-Φθοροφαινυλ)βενζιμιδαζόλιο (12b)^[119]



Λευκό στερεό. Απόδοση 71% (45 mg). Σημείο τήξης: 245-248 °C.

Μοριακός τύπος: C₁₃H₉FN₂. R_f = 0.4. Το μίγμα αναδεύτηκε για 16 ώρες.

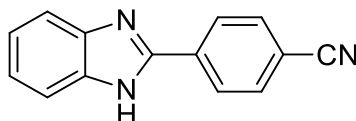
¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.36-8.14 (2H, m, ArH), 7.73-7.56 (2H, m, ArH), 7.42 (2H, t, *J* = 8.8 Hz, ArH), 7.22 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, ArH).

¹³C-NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 163.6 (d, *J*_{C-F} = 247.4 Hz), 150.9, 139.8 (d, *J*_{C-F} = 6.6 Hz), 129.3 (d, *J*_{C-F} = 8.6 Hz), 127.2, 122.7, 116.5 (d, *J*_{C-F} = 21.9 Hz), 115.6.

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃) δ = -64.29.

MS (ESI) m/z: 213 [M+H]⁺.

2-(4-Κυανοφαινυλο)βενζιμιδαζόλιο (12c)^[120]



Λευκό στερεό. Απόδοση 57% (37 mg). Σημείο τήξης: 261-264 °C.

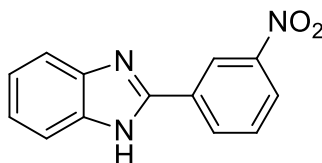
Μοριακός τύπος: C₁₃H₉N₃. R_f = 0.4. Το μίγμα αναδεύτηκε για 16 ώρες.

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.35 (2H, d, *J* = 8.0 Hz, ArH), 8.01 (2H, d, *J* = 8.0 Hz, ArH), 7.72-7.57 (2H, m, ArH), 7.34-7.16 (2H, m, ArH).

¹³C NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 149.8, 139.8, 134.7, 133.4, 127.5, 123.3, 119.1, 116.1, 112.4.

MS (ESI) m/z: 220 [M+H]⁺.

2-(3-Νιτροφαινυλο)βενζιμιδαζόλιο (12d)^[121]



Λευκό στερεό. Απόδοση 63% (45 mg). Σημείο τήξης: 223-226 °C.

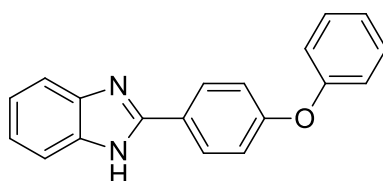
Μοριακός τύπος: C₁₃H₉N₃O₂. R_f = 0.4. Το μίγμα αναδεύτηκε για 16 ώρες.

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 13.27 (1H, br s, NH), 9.00 (1H, s, ArH), 8.60 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, ArH), 8.30 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, ArH), 7.82 (1H, t, *J* = 8.0 Hz, ArH), 7.65 (2H, s, ArH), 7.33-7.17 (2H, m, ArH).

¹³C NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 149.5, 148.8, 133.0, 132.2, 131.1, 124.6, 123.2, 121.3.

MS (ESI) m/z: 240 [M+H]⁺.

2-(4-Φαινοξυφαινυλο)βενζιμιδαζόλιο (12e)



Λευκό στερεό. Απόδοση 53% (46 mg). Σημείο τήξης: 240-243 °C.

Μοριακός τύπος: C₁₉H₁₄N₂O. R_f = 0.4. Το μίγμα αναδεύτηκε για 16 ώρες.

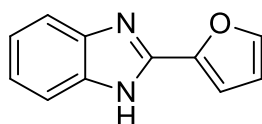
¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.21-8.07 (2H, m, ArH), 7.64-7.48 (2H, m, ArH), 7.47-7.32 (2H, m, ArH), 7.25-7.00 (7H, m, ArH).

¹³C NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 158.9, 156.3, 151.4, 130.8, 130.6, 128.9, 125.7, 124.7, 122.5, 120.0, 118.9, 114.8.

MS (ESI) m/z: 287 [M+H]⁺.

HRMS (ESI) m/z: Θεωρητική μάζα για C₁₉H₁₅N₂O⁺ [M+H]⁺ 287.1179. Βρέθηκε 287.1177.

2-(2-Φουρανυλο)βενζιμιδαζόλιο (12f)^[122]



Λευκό στερεό. Απόδοση 78% (43 mg). Σημείο τήξης: 297-299 °C.

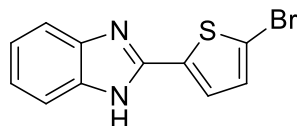
Μοριακός τύπος: C₁₁H₈N₂O. R_f = 0.4. Το μίγμα αναδεύτηκε για 24 ώρες.

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.95 (1H, s, ArH), 7.63-7.54 (2H, m, ArH), 7.28-7.16 (3H, m, ArH), 6.74 (1H, s, ArH).

¹³C NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 145.9, 145.2, 144.1, 139.4, 122.8, 115.5, 112.8, 111.1.

MS (ESI) m/z: 185 [M+H]⁺.

2-(5-Βρωμο-2-θειοφαινυλο)βενζιμιδαζόλιο (12g)



Λευκό στερεό. Απόδοση 61% (51 mg). Σημείο τήξης: 247-248 °C.

Μοριακός τύπος: C₁₁H₇BrN₂S. R_f = 0.4. Το μίγμα αναδεύτηκε για 24 ώρες.

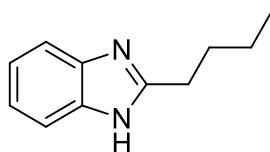
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 13.09 (1H, br s, NH), 7.66 (1H, d, *J* = 4.0 Hz, ArH), 7.62-7.52 (2H, m, ArH), 7.36 (1H, d, *J* = 4.0 Hz, ArH), 7.26-7.16 (2H, m, ArH).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 146.4, 136.0, 132.2, 129.5, 127.7, 127.0, 123.0, 114.7.

MS (ESI) m/z: 278 [M+H]⁺.

HRMS (ESI) m/z: Θεωρητική μάζα για C₁₁H₈BrN₂S⁺ [M+H]⁺ 278.9586. Βρέθηκε 278.9582.

2-(n-Βουτυλο)βενζιμιδαζόλιο (12h)^[123]



Λευκό στερεό. Απόδοση 42% (22 mg). Σημείο τήξης: 149-152 °C.

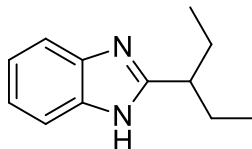
Μοριακός τύπος: C₁₁H₁₄N₂. R_f = 0.4. Το μίγμα αναδεύτηκε για 40 ώρες.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 7.55-7.50 (2H, m, ArH), 7.21-7.16 (2H, m, ArH), 2.87 (2H, t, *J* = 7.6 Hz, CCH₂), 1.81-1.73 (2H, m, CHH), 1.37-1.30 (2H, m, CHH), 0.86 (3H, t, *J* = 6.4 Hz, CH₃).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ = 155.6, 137.7, 122.1, 114.4, 30.2, 28.5, 22.3, 13.6.

MS (ESI) m/z: 175 [M+H]⁺.

2-(2-Αιθυλο-προπυλο)βενζιμιδαζόλιο (12i)



Λευκό στερεό. Απόδοση 57% (32 mg). Σημείο τήξης: 215-217 °C.

Μοριακός τύπος: C₁₂H₁₆N₂. R_f = 0.4. Το μίγμα αναδεύτηκε για 40 ώρες.

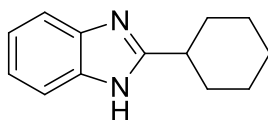
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.52-7.42 (2H, m, ArH), 7.15-7.06 (2H, m, ArH), 2.78-2.66 (1H, m, CH), 1.84-1.67 (4H, m, 2 x CH₂), 0.79 (6H, t, *J* = 7.4 Hz, 2 x CH₃).

¹³C NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 158.5, 139.0, 121.5, 114.9, 43.6, 27.3, 12.4.

MS (ESI) m/z: 189 [M+H]⁺.

HRMS (ESI) m/z: Θεωρητική μάζα για C₁₂H₁₇N₂⁺ [M+H]⁺ 189.1386. Βρέθηκε 189.1385.

2-(Κυκλοεξυλο)βενζιμιδαζόλιο (12j)^[124]



Λευκό στερεό. Απόδοση 66% (40 mg). Σημείο τήξης: 280-283 °C.

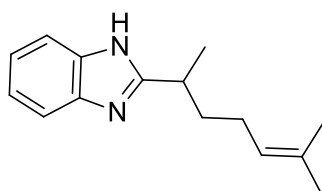
Μοριακός τύπος: C₁₃H₁₆N₂. R_f = 0.4. Το μίγμα αναδεύτηκε για 40 ώρες.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7.54-7.42 (2H, m, ArH), 7.21-7.04 (2H, m, ArH), 2.91-2.79 (1H, m, CH), 2.10-1.94 (2H, m, 2 x CHH), 1.87-1.76 (2H, m, 2 x CHH), 1.68-1.53 (2H, m, 2 x CHH), 1.49-1.34 (2H, m, 2 x CHH), 1.33-1.20 (2H, m, 2 x CHH).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 159.3, 121.6, 40.7, 40.5, 40.3, 40.0, 39.9, 38.1, 31.7, 26.0, 25.9.

MS (ESI) m/z: 201 [M+H]⁺.

2-(6-μεθυλοεπτ-5-εν-2-υλο)βενζιμιδαζόλιο (12k)^[123]



Λευκό στερεό. Απόδοση 69% (47 mg). Σημείο τήξης: 95-99 °C.

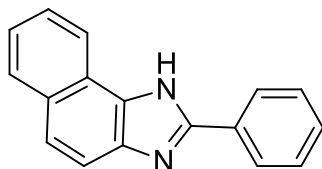
Μοριακός τύπος: C₁₅H₂₀N₂. R_f = 0.4. Το μίγμα αναδεύτηκε για 40 ώρες.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 9.97 (1H, s, NH), 7.67-7.46 (2H, m, ArH), 7.30-7.10 (2H, m, ArH), 5.01 (1H, s, =CH), 3.36-3.08 (1H, m, CH), 2.15-1.90 (3H, m, CH₃), 1.86-1.67 (1H, m, CHH), 1.64-1.53 (3H, m, 3 x CHH), 1.52-1.35 (6H, m, 2 x CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ = 161.0, 139.3, 133.1, 124.4, 122.9, 115.6, 37.4, 35.2, 26.9, 26.5, 20.8, 18.6.

MS (ESI) m/z: 229 [M+H]⁺.

2-Φαινυλο-ναφθυλο(1,2)ιμιδαζόλιο (12l)



Κίτρινο στερεό. Απόδοση 42% (31 mg). Σημείο τήξης: 216-219 °C.

Μοριακός τύπος: C₁₇H₁₂N₂. R_f = 0.4. Το μίγμα αναδεύτηκε για 40 ώρες.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 8.54 (1H, d, J = 7.0 Hz, ArH), 8.21-8.04 (2H, m, ArH), 8.01-7.88 (1H, m, ArH), 7.75-7.59 (2H, m, ArH), 7.52-7.39 (2H, m, ArH), 7.35-7.21 (3H, m, ArH).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ = 150.3, 135.1, 130.6, 130.0, 129.6, 129.0, 128.7, 126.5, 126.3, 124.5, 124.1, 121.5, 114.9.

MS (ESI) m/z: 245 [M+H]⁺;

HRMS (ESI) m/z: Θεωρητική μάζα για C₁₇H₁₃N₂⁺ [M+H]⁺ 245.1073. Βρέθηκε 245.1072.

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ – ΑΡΚΤΙΚΟΛΕΞΑ – ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ

ATRA	Ριζική Προσθήκη Μεταφοράς Ατόμου
BHT	3,5-δι- <i>tert</i> -βουτυλο-4-υδροξυτολουόλιο
Bn	Βένζυλο
BP	Βενζοφαινόνη
CAN	Νιτρικό Αμμωνιακό Δημήτριο
CFL	Συμπαγείς Λαμπτήρες Φθορισμού
DBU	1,8-Διαζαδικυκλο(5,4,0)ενδεκ-7-ένιο
DCM	Διχλωρομεθάνιο
DIPEA	<i>N,N</i> -Δισοπροπυλαιθυλαμίνη
DMAP	4-Διμεθυλαμινοπυριδίνη
DMF	Διμεθυλοφορμαμίδιο
DMSO	Διμεθυλοσουλφοξείδιο
DPAP	2,2-Διμεθοξυ-2-φαινυλοακετοφαινόνη
EDA	Σύμπλοκο Δότη-Δέκτη Ηλεκτρονίων
ee	Εναντιομερική Περίσσεια
ET	Μεταφορά Ενέργειας
EtOAc	Οξικός Αιθυλεστέρας
EtOH	Αιθανόλη
FI	Φλουορεσκεΐνη
GC	Υγρή Χρωματογραφία
HAT	Μεταφορά Ατόμου Υδρογόνου
HOMO	Υψηλότερης Ενέργειας Κατειλημμένο Μοριακό Τροχιακό
HRMS	Φασματοσκοπία Μάζας Υψηλής Διακριτικής Ικανότητας
ISC	Ενδοσυστημική Μετατροπή
LA	Οξύ κατά Lewis
LED	Δίοδος Εκπομπής Φωτός
LUMO	Χαμηλότερης Ενέργειας Μη Κατειλημμένο Μοριακό Τροχιακό
MeCN	Ακετονιτρίλιο
MeOH	Μεθανόλη
MLCT	Μεταφορά Φορτίου από το Μέταλλο στον Υποκαταστάτη

Ms	Μέζυλο
MS	Φασματομετρία Μάζας
NCS	<i>N</i> -χλωροσουκινιμίδιο
NHC	<i>N</i> -ετεροκυκλικό Καρβένιο
NHS	<i>N</i> -υδροξυσουκινιμίδιο
NMR	Πυρηνικός Μαγνητικός Συντονισμός
NPs	Νανοσωματίδια
OTBS	<i>tert</i> -Βουτυλοδιμεθυλοσιλυλαιθέρας
Pet. Ether	Πετρελαϊκός Αιθέρας
RFT	Ριβοφλαβίνη
SET	Μοριακό Τροχιακό Κατειλημμένο από Ένα Ηλεκτρόνιο
SOMO	Μεταφορά Ενός Ηλεκτρονίου
TBHP	<i>tert</i> -Βουτυλοϋπεροξειδίο
TCCA	Τριχλωροϊσοκυανουρικό Οξύ
TEMPO	(2,2,6,6-Τετραμεθυλο-πιπεριδιν-1-υλο)οξύλιο
THF	Τετραϋδροφουράνιο
TMSCI	Τριμεθυλοσιλοχλωρίδιο
TMSN ₃	Τριμεθυλοσιλοαζίδιο
Ts	Τόζυλο
UV	Υπεριώδεις
Vis	Ορατό

ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. List, Introduction: Organocatalysis, *Chem. Rev.*, vol. 107, no. 12, Dec. 2007, pp. 5413-5415.
2. G. Ciamician, The Photochemistry of the Future, *Science*, vol. 36, no. 926, Sep. 1912, pp. 385-394.
3. A. D. Tito, H.O. Abdulla, D. Ravelli, S. Protti, M. Fagnoni, Photocatalyzed Syntheses of Phenanthrenes and their Aza-analogues. A Review, *Beilstein J. Org. Chem.*, vol. 16, June 2020, pp. 1476-1488.
4. C. Michelin, N. Hoffmann, Photocatalysis Applied to Organic Synthesis – A Green Chemistry Approach, *Curr. Opin. Green Sustain. Chem.*, vol. 10, April 2018, pp. 40-45.
5. N. A. Romero, D. A. Nicewicz, Organic Photoredox Catalysis, *Chem. Rev.*, vol. 116, no. 17, Jun. 2016, pp. 10075-10166.
6. T. P. Yoon, M. A. Ischay, J. Du, Visible Light Photocatalysis as a Greener Approach to Photochemical Synthesis, *Nature Chem.*, vol. 2, no. 7, June 2010, pp 527-532.
7. M. Fagnoni, D. Dondi, D. Ravelli, A. Albini, Photocatalysis for the Formation of the C-C Bond, *Chem. Rev.*, vol. 107, no. 6, May 2007, pp. 2725-2756.
8. C. K. Prier, D. A. Rankic, D. W. C. MacMillan, Visible Light Photoredox Catalysis with Transition Metal Complexes: Applications in Organic Synthesis, *Chem. Rev.*, vol. 113, July 2013, pp. 5322-5363.
9. Sideri I. K., Voutyritsa E., Kokotos C. G., PhotoOrganocatalysis, Small Organic Molecules and Light in the Service of Organic Synthesis: The Awakening of a Sleeping Giant, *Org. Biomol. Chem.*, vol. 16, no. 25, May 2018, pp. 4596-4614.

10. J. M. M. Grandjean, D. A. Nicewicz, Synthesis of Highly Substituted Tetrahydrofurans by Catalytic Polar-Radical-Crossover Cycloadditions of Alkenes and Alkenols, *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 52, no. 14, Feb. 2013, pp. 3967-3971.
11. T. M. Nguyen, D. A. Nicewicz, Anti-Markovnikov Hydroamination of Alkenes Catalyzed by an Organic Photoredox System, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 135, no. 26, June 2013, pp. 9588-9591.
12. R. Brimiouille, D. Lenhart, M. M. Maturi, T. Bach, Enantioselective Catalysis of Photochemical Reactions, *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 54, no. 13, Mar. 2015, pp. 3872-3890.
13. R. Alonso, T. Bach, A Chiral Thioxanthone as an Organocatalyst for Enantioselective [2+2] Photocycloaddition Reactions Induced by Visible Light, *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 53, no. 17, Apr. 2014, pp. 4368-4371.
14. A. Clay, N. Vallavoju, R. Krishnan, A. Ugrinov, J. Sivaguru, Metal-Free Visible Light-Mediated Photocatalysis: Controlling Intramolecular [2+2] Photocycloaddition of Enones through Axial Chirality, *J. Org. Chem.*, vol. 81, no. 17, July 2016, pp. 7191-7200.
15. A. Iyer, S. Jockusch, J. Sivaguru, A Photo-auxiliary Approach - Enabling Excited State Classical Phototransformations with Metal-free Visible Light Irradiation, *Chem. Commun.*, vol. 53, no. 10, Jan. 2017, pp. 1692-1695.
16. N. Nikitas, I. Triandafillidi, C. G. Kokotos, Photoorganocatalytic Synthesis of Acetals from Aldehydes, *Green Chem.*, vol. 21, no. 3, Jan. 2019, pp. 669-674.
17. N. Nikitas, D. I. Tzaras, I. Triandafillidi, C. G. Kokotos, Photochemical Oxidation of Benzylic Primary and Secondary Alcohols utilizing Air as the Oxidant, *Green Chem.*, vol. 22, no. 2, Dec. 2019, pp. 471-477.

18. E. Voutyritsa, C. G. Kokotos, Green Metal-Free Photochemical Hydroacylation of Unactivated Olefins, *Angew. Chem., Int. Ed.*, vol. 59, no. 4, Jan. 2020, pp. 1735-1741.
19. N. Kaplaneris, A. Bisticha, G. N. Papadopoulos, D. Limnios, C. G. Kokotos, Photoorganocatalytic Synthesis of Lactones via a Selective C–H Activation–Alkylation of Alcohols, *Green Chem.*, vol. 19, no. 18, Aug. 2018, pp. 4451-4456.
20. J. P. Fouassier, A. Merlin, Laser Investigation of Norrish Type I Photocission in the Photoinitiator Irgacure (2,2-dimethoxy 2-phenylacetophenone), *J. Photochem.*, vol. 12, no. 1, Apr. 1980, pp. 17-23.
21. H. F. Gruber, Photoinitiators for Free Radical Polymerization, *Progr. Pol. Science*, vol. 17, no. 6, May 1992, pp. 953-1044.
22. S. H. Qin, D. Q. Qin, K. Y. Qiu, A Novel Photo Atom Transfer Radical Polymerization of Methyl Methacrylate, *New J. Chem.*, vol. 25, no. 7, June 2001, pp. 893-895.
23. P. Y. Geant, J. P. Uttaro, S. Peyrottes, C. Mathé, An Eco-Friendly and Efficient Photoinduced Coupling of Alkenes and Alkynes with H-Phosphinates and Other P(O)H Derivatives Under Free-Radical Conditions, *Eur. J. Org. Chem.*, vol. 2017, no. 26, July 2017, pp. 3850-3855.
24. K. Huvaere, P. Janssens, W. Debrouwer, K. Van Aken, Thiol-ene Coupling in Continuous Photo-flow Regime, *ChemPhotoChem*, vol. 2, no. 10, Oct. 2018, pp. 884-889.
25. C. G. Kokotos, I. Sideri, E. Voutyritsa, Green Photoorganocatalytic Synthesis of Phenols from Arylboronic Acids, *Synlett*, vol. 29, no. 10, Nov. 2017, pp. 1324-1328.

26. H. C. J. Ottenheijm, J. H. M. DE Man, Syntheses of Alpha-keto Acid Chlorides, *Synthesis*, vol. 3, Mar. 1975, pp. 163-164.
27. X. J. Du, Q. Bian, H. X. Wang, S. J. Yu, J. J. Kou, Z. P. Wang, Z. M. Lia, W. G. Zhao, Design, Synthesis, and Fungicidal Activity of Novel Carboxylic Acid Amides Represented by *N*-benzhydryl Valinamide Carbamates, *Org. Biomol. Chem.*, vol. 12, no. 29, May 2014, pp. 5427-5434.
28. G. W. Brown, The Chemistry of the Hydroxyl Group, Patai, S., Ed. Interscience London, 1971, Part 1, pp. 592-622.
29. G. R. Newkome, K. J. Theriot, V. K. Majestic, P. A. Spruell, G. R. Baker, Functionalization of 2-methyl- and 2,7-dimethyl-1,8-naphthyridine, *J. Org. Chem.*, vol. 55, no. 9, Apr. 1990, pp. 2838.
30. M. F. Ansell, The Chemistry of Acyl Halides, Patai, S., Ed. Interscience London, 1972, Chapter 2, pp. 35-68.
31. G. M. Torres, Y. Liu, B. A. Arndtsen, A Dual Light-driven Palladium Catalyst: Breaking the Barriers in Carbonylation Reactions, *Science*, vol. 368, no. 6488, Apr. 2020, pp. 318-323.
32. J. A. Forni, N. Micic, T. Connell, G. Weragoda, A. Polyzos, Tandem Photoredox Catalysis: Enabling Carbonylative Amidation of Aryl and Alkylhalides, *Angew. Chem., Int. Ed.*, Jul. 2020, doi: 10.1002/anie.202006720.
33. N. Iqbal, E. J. Cho, Visible-Light-Mediated Synthesis of Amides from Aldehydes and Amines via *in Situ* Acid Chloride Formation, *J. Org. Chem.*, vol. 81, no. 5, Feb. 2016, pp. 1905-1911.
34. D. Yujaroen, M. Goto, M. Sasaki, A. Shotipruk, Methyl Ester Production from Palm Fatty Acid Distillate (PFAD) Using Sulfonated Cow Dung-derived Carbon-based Solid Acid Catalyst, *Energy Conv. Managem.*, vol. 196, Sept. 2019, pp. 1306-1315.

35. E. Rafiee, F. Mirnezami, Temperature Regulated Brønsted Acidic Ionic Liquid-catalyze Esterification of Oleic Acid for Biodiesel Application, *J. Mol. Struct.*, vol. 1130, Feb. 2017, pp. 296-302.
36. K. J. Falkenberg, R. W. Johnstone, Histone Deacetylases and their Inhibitors in Cancer, Neurological Diseases and Immune Disorders, *Nat. Rev. Drug Discovery*, vol. 13, no. 9, Aug. 2014, pp. 673-691.
37. J. Zhu, S. Robin, C. Goasdoue, A. Loupy, H. Galons, *N*-Chloromethyl-*N*-benzyloxyamides: Preparation and Reactivity with Nucleophiles, *Synlett*, vol. 1995, no. 1, Jan. 1995, pp. 97-99.
38. H. L. Yale, The Hydroxamic Acids, *Chem. Rev.*, vol. 33, no. 3, Dec. 1943, pp. 209-256.
39. J. C. S. Woo, E. Fenster, G. R. Dake, A Convenient Method for the Conversion of Hindered Carboxylic Acids to *N*-Methoxy-*N*-methyl (Weinreb) Amides, *J. Org. Chem.*, vol. 69, no. 25, Nov. 2004, pp. 8984-8986.
40. A. Gissot, A. Volonterio, M. Zanda, One-step Synthesis of *O*-Benzyl Hydroxamates from Unactivated Aliphatic and Aromatic Esters, *J. Org. Chem.*, vol. 70, no. 17, July 2005, pp. 6925-6928.
41. J. R. Martinelli, D. M. M. Freckmann, S. L. Buchwald, Convenient Method for the Preparation of Weinreb Amides via Pd-catalyzed Aminocarbonylation of Aryl Bromides at Atmospheric Pressure, *Org. Lett.*, vol. 8, no. 21, Sept. 2006, pp. 4843-4846.
42. K. Thalluri, S. R. Manne, D. Dev, B. Mandal, Ethyl 2-Cyano-2-(4-nitrophenylsulfonyloxyimino)acetate-Mediated Lossen Rearrangement: Single-pot Racemization-free Synthesis of Hydroxamic Acids and Ureas from Carboxylic Acids, *J. Org. Chem.*, vol. 79, no. 9, Mar. 2014, pp. 3765-3775.

43. B. Vasantha, H. P. Hemantha, V. V. Sureshbabu, 1-Propanephosphonic Acid Cyclic Anhydride (T3P) as an Efficient Promoter for the Lossen Rearrangement: Application to the Synthesis of Urea and Carbamate Derivatives, *Synthesis*, vol. 17, Apr. 2010, pp. 2990-2996.
44. K. S. Jain, K. A. A. Kumar, S. B. Bharate, R. A. Vishwakarm, Facile Access to Amides and Hydroxamic Acids Directly from Nitroarenes, *Org. Biomol. Chem.*, vol. 12, no. 33, June 2014, pp. 6465-6469.
45. F. T. Wong, P. K. Patra, J. Seayad, Y. Zhang, J.Y. Ying, N-Heterocyclic Carbene (NHC)-Catalyzed Direct Amidation of Aldehydes with Nitroso Compounds, *Org. Lett.*, vol. 10, no. 12, May 2008, pp. 2333-2336.
46. G. Dettori, S. Gaspa, A. Porcheddu, L. De Luca, One-pot Synthesis of Hydroxamic Acids from Aldehydes and Hydroxylamine, *Adv. Synth. Catal.*, vol. 356, no. 11-12, June 2014, pp. 2709-2713.
47. Y. M. A. Mohamed, Y. A. Attia, E. Johansson, Photoinduced One-pot Synthesis of Hydroxamic Acids from Aldehydes Through *In-Situ* Generated Silver Nanoclusters, *Res. on Chem. Interm.*, vol. 44, Aug. 2018, pp. 7173-7186.
48. G. N. Papadopoulos, C. G. Kokotos, Photoorganocatalytic One-pot Synthesis of Hydroxamic Acids from Aldehydes, *Chem. Eur. J.*, vol. 22, no. 20, Apr. 2016, pp. 6964-6967.
49. X. Li, W. Eli, G. Li, Solvent-free Synthesis of Benzoic Esters and Benzyl Esters in Novel Brønsted Acidic Ionic Liquids Under Microwave Irradiation, *Cat. Comm.*, vol. 9, no. 13, Jul. 2008, pp. 2264-2268.
50. K. Ishihara, Dehydrative Condensation Catalyses, *Tetrahedron*, vol. 65, no. 6, Oct. 2009, pp. 1085-1109.

51. J. Otera, J. Nishikido, Esterification: Methods, Reactions and Applications, Wiley-VCH: Weinheim, 2nd ed, 2010.
52. K. Ekoue-Kovi, C. Wolf, One-pot Oxidative Esterification and Amidation of Aldehydes, *Chem. Eur. J.*, vol. 14, no. 21, July 2008, pp. 6302-6315.
53. N. Mori, H. Togo, Facile Oxidative Conversion of Alcohols to Esters Using Molecular Iodine, *Tetrahedron*, vol. 61, no. 24, June 2005, pp. 5915-5925.
54. B. R. Travis, M. Sivakumar, O. Hollist, B. Borhan, Facile Oxidation of Aldehydes to Acids and Esters with Oxone, *Org. Lett.*, vol. 5, no. 7, Mar. 2003, pp. 1031-1037.
55. N. N. Karade, V. H. Budhewar, A. N. Katkar, G. B. Tiwari, Oxidative methyl esterification of aldehydes promoted by molecular and hypervalent (III) iodine, *Arkivoc*, vol. 6, 2006, pp. 162-167.
56. R. Tank, U. Pathak, M. Vimal, S. Bhattacharyya, L. K. Pandey, Hydrogen Peroxide Mediated Efficient Amidation and Esterification of Aldehydes: Scope and Selectivity, *Green Chem.*, vol. 13, no. 12, Nov. 2011, pp. 3350-3354.
57. R. Gopinath, B. K. Patel, A Catalytic Oxidative Esterification of Aldehydes Using $V_2O_5-H_2O_2$, *Org. Lett.*, vol. 2, no. 5, Feb. 2000, pp. 577-579
58. D. Talukdar, K. Sharma, S. K. Bharadwaj, A. J. Thakur, $VO(acac)_2$: An Efficient Catalyst for the Oxidation of Aldehydes to the Corresponding Acids in the Presence of Aqueous H_2O_2 , *Synlett*, vol. 24, no. 8, Mar. 2013, pp. 963-966.
59. C. Liu, L. Zheng, D. Liu, H. Zhang, A. Lei, Covalently Bound Benzyl Ligand Promotes Selective Palladium-Catalyzed Oxidative

- Esterification of Aldehydes with Alcohols, *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 51, no. 23, June 2012, pp. 5662-5666.
60. W.-J. Yoo, C.-J. Li, Copper-catalyzed Oxidative Esterification of Alcohols with Aldehydes Activated by Lewis Acids, *Tetrahedron Lett.*, vol. 48, no. 6, Feb. 2007, pp. 1033-1035.
61. J. Zhao, C. Much-Lichtenfeld, A. Studer, Cooperative *N*-Heterocyclic Carbene (NHC) and Ruthenium Redox Catalysis: Oxidative Esterification of Aldehydes with Air as the Terminal Oxidant, *Adv. Synth. Catal.*, vol. 355, no. 6, Apr. 2013, pp. 1098-1106.
62. E. E. Finney, K. A. Ogawa, A. J. Boydston, Organocatalyzed Anodic Oxidation of Aldehydes, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 134, no. 30, July 2012, pp. 12374-12377.
63. G. Pandey, S. Koley, R. Talukdar, P. K. Sahani, Cross-Dehydrogenating Coupling of Aldehydes with Amines/*R*-OTBS Ethers by Visible-light Photoredox Catalysis: Synthesis of Amides, Esters, and Ureas, *Org. Lett.*, vol. 20, no. 18, Sept. 2018, pp. 5861-5865.
64. B. Muhldorf, R. Wolf, Visible-light-driven Aerobic Photooxidation of Aldehydes to Methyl Esters Catalyzed by Riboflavin Tetraacetate, *ChemCatChem*, vol. 9, no. 6, Mar. 2017, pp. 920-923.
65. A. Kumar, P. Kumar, A. K. Pathak, A. N. Chokkapu, S. L. Jain, Carbon Nitride Grafted Cobalt Complex (Co@npg-C₃N₄) for Visible Light-assisted Esterification of Aldehydes, *ChemistrySelect*, vol. 2, no. 12, Apr. 2017, 3 pp. 437-3443.
66. Y. Zhang, Q. Xiao, Y. Bao, Y. Zhang, S. Bottle, S. Sarina, B. Zhaorigetu, H. Zhu, Direct Photocatalytic Conversion of Aldehydes to Esters Using Supported Gold Nanoparticles under Visible Light Irradiation at Room Temperature, *J. Phys. Chem. C*, vol. 118, no. 33, Jul. 2014, pp. 19062-19069.

67. S. Gaspa, I. Raposo, L. Pereira, G. Mulas, P. C. Ricci, A., Porcheddu, L. De Luca, Visible Light-induced Transformation of Aldehydes to Esters, Carboxylic Anhydrides and Amides, *New J. Chem.*, vol. 43, June 2019, pp. 10711-10715.
68. R. S. Keri, A. Hiremathad, S. Budagumpi, B. M. Nagaraja, Comprehensive Review in Current Developments of Benzimidazole-Based Medicinal Chemistry, *Chem. Biol. Drug Des.*, vol. 86, no. 1, July 2014, pp. 19-65.
69. D. W. Woolley, Some Biological Effects Produced by Benzimidazole and Their Reversal by Purines, *J. Biol. Chem.*, vol. 152, Feb. 1944, pp. 225-232.
70. N. G. Brink, K. Flokers, Vitamin B₁₂. 5,6-dimethylbenzimidazole, a Degradation Product of Vitamin B₁₂, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 71, no. 8, Aug. 1949, pp. 2951-2952.
71. G. Emerson, N. G. Brink, F. W. Holly, F. Koniuszy, D. Heyl, K. Folker, Vitamin B₁₂. Vitamin B₁₂-Like Activity of 5,6-Dimethylbenzimidazole and Tests on Related Compounds, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 72, no. 7, July 1950, pp. 3084-3085.
72. Y. Bansal, O. Silakari, The therapeutic Journey of Benzimidazoles: A Review, *Bioorg. Med. Chem.*, vol. 20, no. 21, Nov. 2012, pp. 6208-6236.
73. M.B. Wallace, J. Feng, Z. Zhang, R.J. Skene, L. Shi, C.L. Caster, D.B. Kassel, R. Xu, S.L. Gwaltney, Structure-based Design and Synthesis of Benzimidazole Derivatives as Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitors, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, vol. 18, no. 7, Apr. 2008, pp. 2362-2367.
74. E. Hasegawa, A. Yoneoka, K. Suzuki, T. Kato, T. Kitazume, K. Yangi, Reductive Transformation of α,β -epoxy Ketones and Other

- Compounds Promoted Through Photoinduced Electron Transfer Processes with 1,3-dimethyl-2-phenylbenzimidazoline (DMPBI), *Tetr. Lett.*, vol. 55, no. 45, Nov. 1999, pp. 12957-12968.
75. R. W. Middleton, D. G. Wibberley, Synthesis of imidazo[4,5-*b*]- and [4,5-*c*]pyridines, *J. Heterocycl. Chem.*, vol. 17, no. 8, Dec. 1980, pp. 1757-1760.
76. S. S. Panda, R. Malik, S. C. Jain, Synthetic Approaches to 2-Arylbenzimidazoles: A Review, *Curr. Org. Chem.*, vol. 16, no. 16, Aug. 2012, pp. 1905-1919.
77. R. S. Keri, A. Hiremathad, S. Budagumpi, B. M. Nagaraja, Comprehensive Review in Current Developments of Benzimidazole-Based Medicinal Chemistry, *Chem. Biol. Drug Des.*, vol. 86, no. 1, July 2014, pp. 19-65.
78. D. B. Ramachary, G. B. Reddy, Towards Organo-click Reactions: Development of Pharmaceutical Ingredients by Using Direct Organocatalytic Bio-mimetic Reductions, *Org. Biomol. Chem.*, vol. 4, no. 24, Nov. 2006, pp. 4463-4468.
79. R. S. Harapanhalli, L. W. McLaughlin, R. W. Howell, D. V. Rao, S. J. Adelstein, A. I. Kassis, [¹²⁵I/¹²⁷I]IodoHoechst 33342: Synthesis, DNA Binding, and Biodistribution, *J. Med. Chem.*, vol. 39, no. 24, Nov. 1996, pp. 4804-4809.
80. E. Verner, B. A. Katz, J. R. Spencer, D. Allen, J. Hataye, W. Hruzewicz, H. C. Hui, A. Kolesnikov, Y. Li, C. Luong, A. Martelli, K. Radika, R. Rai, M. She, W. Shrader, P. A. Sprengeler, S. Trapp, J. Wang, W. B. Young, R. L. Mackman, Development of Serine Protease Inhibitors Displaying a Multicentered Short (<2.3 Å) Hydrogen Bond Binding Mode: Inhibitors of Urokinase-Type Plasminogen Activator and Factor Xa, *J. Med. Chem.*, vol. 44, no. 17, July 2001, pp. 2753-2771.

81. I. Bhatnagar, M. V. George, Oxidation with Metal Oxides-II : Oxidation of Chalcone Phenylhydrazones, Pyrazolines, *o*-aminobenzylidene Anils and *o*-hydroxy Benzylidene Anils with Manganese Dioxide, *Tetrahedron*, vol. 24, no. 3, July 1968, pp. 1293-1298.
82. F. F. Stephens, J. D. Bower, The Preparation of Benzimidazoles and Benzoxazoles from Schiff's Bases. Part I, *J. Chem. Soc.*, no. 626, Jan. 1949, pp. 2971-2972.
83. S. C. Austen, J. M. Kane, A Short Synthesis of the Parp Inhibitor 2-(4-trifluoro-methylphenyl) Benzimidazole-4-carboxamide (NU1077), *J. Heterocycl. Chem.*, vol. 38, no. 4, Jul. 2001, pp. 979-980.
84. P. L. Beaulieu, B. Hache, E. von Moos, A Practical Oxone-Mediated, High-Throughput, Solution-Phase Synthesis of Benzimidazoles from 1,2-Phenylenediamines and Aldehydes and its Application to Preparative Scale Synthesis, *Synthesis*, vol. 11, Mar. 2003, pp. 1683-1692.
85. K. Bahrami, M. M. Khodaei, I. Karianinia, A Simple and Efficient One-Pot Synthesis of 2-Substituted Benzimidazoles, *Synthesis*, vol. 4, Nov. 2007, pp. 547-550.
86. K. Bahrami, M. M. Khodaei, F. Naali, Mild and Highly Efficient Method for the Synthesis of 2-Arylbenzimidazoles and 2-Arylbenzothiazoles, *J. Org. Chem.*, vol. 73, no. 17, July 2008, pp. 6835-6837.
87. S. V. Ryabukhin, A. S. Plaskon, D. M. Volochnyuk, A. A. Tolmachev, Synthesis of Fused Imidazoles and Benzothiazoles from (Hetero)Aromatic *ortho*-Diamines or *ortho*-Aminothiophenol and Aldehydes Promoted by Chlorotrimethylsilane, *Synthesis*, vol. 21, June 2006, pp. 3715-3726.

88. S. Lin, L. Yang, A Simple and Efficient Procedure for the Synthesis of Benzimidazoles Using Air as the Oxidant, *Tetr. Lett.*, vol. 46, no. 25, June 2005, pp. 4315-4319.
89. D. B. Ramachary, G. B. Reddy, Towards Organo-click Reactions: Development of Pharmaceutical Ingredients by Using Direct Organocatalytic Bio-mimetic Reductions, *Org. Biomol. Chem.*, vol. 4, no. 24, Nov. 2006, pp. 4463-4468.
90. Y. L. Lai, J. S. Ye, J. M. Huang, Electrochemical Synthesis of Benzazoles from Alcohols and *o*-Substituted Anilines with a Catalytic Amount of Co^{II} Salt, *Chem. Eur. J.*, vol. 22, no. 15, Apr. 2016, pp. 5425-5429.
91. R. Zhang, Y. Qin, L. Zhang, S. Luo, Oxidative Synthesis of Benzimidazoles, Quinoxalines, and Benzoxazoles from Primary Amines by *ortho*-Quinone Catalysis, *Org. Lett.*, vol. 19, no. 20, Oct. 2017, pp. 5629-5632.
92. D. Mahesh, V. Satheesh, S. V. Kumar, T. Punniyamurthy, Copper(II)-Catalyzed Oxidative Coupling of Anilines, Methyl Arenes, and TMSN₃ via C(sp³/sp²)-H Functionalization and C-N Bond Formation, *Org. Lett.*, vol. 19, no. 24, Nov. 2017, pp. 6554-6557.
93. R. Chopra, M. Kumar, N. Neelam, V. Bhalla, Visible Light Promoted PANI@Au:CuO Catalyzed Sequential Amination, Azidation and Annulation for the Preparation of 2-arylbenzimidazoles, *Green Chem.*, vol. 21, no. 13, May 2019, pp. 3666-3674.
94. Z. Li, H. Song, R. Guo, C. Hou, S. Sun, X. He, Z. Sun, W. Chu, Visible-light-induced Condensation Cyclization to Synthesize Benzimidazoles Using Fluorescein as a Photocatalyst, *Green Chem.*, vol. 21, no. 13, May 2019, pp. 3602-3605.

95. C. Chatgililoglu, D. Crich, M. Komatsu, I. Ryu, Chemistry of Acyl Radicals, *Chem. Rev.*, vol. 99, no. 8, June 1999, pp. 1991-2070.
96. J. Angst, R. Amrein, M. J. Stabl, Moclobemide and Tricyclic Antidepressants in Severe Depression: Meta-analysis and Prospective Studies, *Clin. Psychopharmacol.*, vol. 15, no. 4, Aug. 1995, pp. 16-23.
97. G. N. Papadopoulos, C. G. Kokotos, One-pot Amide Bond Formation from Aldehydes and Amines via a Photoorganocatalytic Activation of Aldehydes, *J. Org. Chem.*, vol. 81, no. 16, May 2016, pp. 7023-7028.
98. G. A. Kraus, M. J. Taschner, Model Studies for the Synthesis of Quassinoids. 1. Construction of the BCE Ring System, *J. Org. Chem.*, vol. 45, no. 6, March 1980, pp. 1175-1176.
99. M. A. Cismesia, T. P. Yoon, Characterizing Chain Processes in Visible Light Photoredox Catalysis, *Chem. Sci.*, vol 6, no. 10, Jul. 2015, pp. 5426-5434.
100. C. G. Hatchard, C. A. Parker, A New Sensitive Chemical Actinometer - II. Potassium Ferrioxalate as a Standard Chemical Actinometer, *Proc. Roy. Soc. (London)* 1956, A235, pp. 518-536.
101. R. S. Mulliken, Molecular Compounds and their Spectra. III. The Interaction of Electron Donors and Acceptors, *J. Phys. Chem.*, vo. 56, no. 7, Jul. 1952, pp. 801-822.
102. I. R. Gould, S. Farid, Dynamics of Bimolecular Photoinduced Electron-Transfer Reactions, *Acc. Chem. Res.*, vol. 29, no. 11, Nov. 1996, pp. 1522-528.
103. S. Farid, J. P. Dinnocenzo, P. B. Merkel, R. H. Young, D. Shukla, G. Guirado, Reexamination of the Rehm-Weller Data Set Reveals Electron Transfer Quenching that Follows a Sandros-Boltzmann Dependence on Free Energy, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 133, no. 30, Jul. 2011, pp. 11580-11587.

104. M. Koch, G. Licari, E. Vauthey, Bimodal Exciplex Formation in Bimolecular Photoinduced Electron Transfer Revealed by Ultrafast Time-resolved Infrared Absorption, *J. Phys. Chem.*, vol. 119, no. 35, Aug. 2015, pp. 11846-11857.
105. E. Arceo, I. D. Jurberg, A. Alvarez-Fernández, P. Melchiorre, Photochemical Activity of a Key Donor-Acceptor Complex can Drive Stereoselective Catalytic α -Alkylation of Aldehydes, *Nature Chem.*, vol. 5, no. 9, Sep. 2013, pp. 750-756.
106. H. Boaz, G. K. Rollefson, The Quenching of Fluorescence. Deviations from the Stern-Volmer Law, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 72, no.8, Aug. 1950, pp. 3435-3443.
107. F. Strieth-Kalthoff, M. J. James, M. Teders, L. Pitzer, F. Glorius, Energy Transfer Catalysis Mediated by Visible Light: Principles, Applications, Directions, *Chem. Soc. Rev.*, vol. 47, no. 17, Aug. 2018, pp. 7190-7202.
108. S. Rohe, A. O. Morris, T. McCallum, L. Barriault, Hydrogen Atom Transfer Reactions via Photoredox Catalyzed Chlorine Atom Generation, *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 57, no. 48, Oct. 2018, pp. 15664-15669.
109. M. Zidan, A. O. Morris, T. McCallum, L. Barriault, The Alkylation and Reduction of Heteroarenes with Alcohols Using Photoredox Catalyzed Hydrogen Atom Transfer via Chlorine Atom Generation, *Eur. J. Org. Chem.*, vol. 2020, no. 10, March 2020, pp. 1453-1458.
110. M. R Sandner, C. L. Osborn, Photochemistry of 2,2-Dimethoy-2-phenylacetophenone - Triplet Detection via "Spin Memory", *Tetrahedron Lett.*, vol. 15, no. 5, Jan. 1974, pp. 415-418.

111. H. Fischer, R. Baer, R. Hany, I. Verhoolen, M. Walbiner, 2,2-Dimethoxy-2-phenylacetophenone: Photochemistry and Free Radical Photofragmentation, *J. Chem. Soc.*, vol. 5, Jan. 1990, pp. 787-798.
112. R. Mocci, L. De Luca, F. Delogu, A. Porcheddu, An Environmentally Sustainable Mechanochemical Route to Hydroxamic Acid Derivatives, *Adv. Synth. Catal.*, vol. 358, no. 19, Oct. 2016, pp. 3135-3144.
113. U. Tandon, B. R. Sahu, Preparation and Properties of Some Analogs of N-benzylbenzohydroxamic Acid, *J. Chem. Eng. Data*, vol. 28, no. 4, Oct. 1983, pp. 433-434.
114. G. Dettori, S. Gaspa, A. Porcheddu, L. De Luca, A Two-step Tandem Reaction to Prepare Hydroxamic Acids Directly from Alcohols, *Org. and Biomol. Chem.*, vol. 12, no. 26, May 2014, pp. 4582-4585.
115. S. K. Rout, S. Guin, K. K. Ghara, A. Banerjee, B. K. Patel, Copper Catalyzed Oxidative Esterification of Aldehydes with Alkylbenzenes via Cross Dehydrogenative Coupling, *Org. Lett.*, vol. 14, no. 15, Jul. 2012, pp. 3982-3985.
116. H. Liu, G. Shi, S. Pan, Y. Jiang, Y. Zhang, Palladium-Catalyzed Benzoylation of Carboxylic Acids with Toluene via Benzylic C-H Activation, *Org. Lett.*, vol. 15, no. 16, Jul. 2013, pp. 4098-4101.
117. K. Takizawa, T. Sekino, S. Sato, T. Yoshino, M. Kojima, S. Matsunaga, Cobalt-Catalyzed Allylic Alkylation Enabled by Organophotoredox Catalysis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 58, no. 27, May 2019, pp. 9199-9203.
118. M. Blumel, J. M. Noy, D. Enders, M. H. Stenzel, T. V. Nguyen, Development and Applications of Transesterification Reactions Catalyzed by N-Heterocyclic Olefins, *Org. Lett.*, vol. 18, no. 9, Apr. 2016, pp. 2208-2211.

119. O. Ravi, A. Shaikh, A. Upare, K. K. Singarapu, S. R. Bathula, Benzimidazoles from Aryl Alkyl Ketones and 2-Amino Anilines by an Iodine Catalyzed Oxidative C(CO)–C(alkyl) Bond Cleavage, *J. Org. Chem.*, vol. 82, no. 8, Apr. 2017, pp. 4422-4428.
120. M. Karthik, P. Suresh, Brønsted Acidic Reduced Graphene Oxide as a Sustainable Carbocatalyst: A Selective Method for the Synthesis of C-2-substituted Benzimidazole, *New J. Chem.*, vol. 42, no. 22, Sept. 2018, pp. 17931-17938.
121. Z. Wang, T. Song, Y. Yang, Additive- and Oxidant-Free Expedient Synthesis of Benzimidazoles Catalyzed by Cobalt Nanocomposites on N-Doped Carbon, *Synlett*, vol. 30, no. 3, Jan. 2019, pp. 319-324.
122. H. Sharghi, M. H. Beyzavi, M. M. Doroodmand, Reusable Porphyrinatoiron(III) Complex Supported on Activated Silica as an Efficient Heterogeneous Catalyst for a Facile, One-Pot, Selective Synthesis of 2-Arylbenzimidazole Derivatives in the Presence of Atmospheric Air as a “Green” Oxidant at Ambient Temperature, *Eur. J. Org. Chem.*, vol. 2008, no. 24, Jul. 2008, pp. 4126-4138.
123. C. Zhang, L. Zhang, N. Jiao, Catalyst Free Approach to Benzimidazoles Using Air as the Oxidant at Room Temperature, *Green Chem.*, vol. 14, no. 12, Oct. 2012, pp. 3273-3276.
124. A. Bera, M. Sk, K. Singh, D. Banerjee, Nickel-catalysed Dehydrogenative Coupling of Aromatic Diamines with Alcohols: Selective Synthesis of Substituted Benzimidazoles and Quinoxalines, *Chem. Commun.*, vol. 55, no. 42, Apr. 2019, pp. 5958-5961.