



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ

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

**Αειφόρος κατάλυση σε αντιδράσεις πολλών
συστατικών και διαδοχικές αντιδράσεις: Σύνθεση νέων
τετρα-υποκατεστημένων προπαργουλαμινών μέσω της
σύζευξης KA^2**

Τζουράς Νικόλαος

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ

ΑΘΗΝΑ

Οκτώβριος 2018

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ

Αειφόρος κατάλυση σε αντιδράσεις πολλών συστατικών και διαδοχικές αντιδράσεις: Σύνθεση νέων τετραϋποκατεστημένων προπαργουλαμινών μέσω της σύζευξης KA^2

Τζουράς Νικόλαος

A.M.: 161511

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: Γεώργιος Χ. Βουγιουκαλάκης, Επίκουρος Καθηγητής

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

Γεώργιος Χ. Βουγιουκαλάκης, Επίκουρος Καθηγητής

Χριστόφορος Γ. Κόκοτος, Επίκουρος Καθηγητής

Βικτωρία Μαγκριώτη, Επίκουρη Καθηγήτρια

Οκτώβριος 2018

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι προπαργουλαμίνες αποτελούν μία ενδιαφέρουσα οικογένεια ενώσεων, οι οποίες παρουσιάζουν σημαντική ευελιξία ως οργανικές συνθόνες, ενώ έχουν εγγενή αξία λόγω της βιοδραστικής φύσης ορισμένων μελών της ποικιλόμορφης οικογένειάς τους. Η σύνθεσή τους έχει υπάρξει αντικείμενο έντονης ερευνητικής προσπάθειας, η οποία έχει οδηγήσει την ανάπτυξη μεγάλου αριθμού καταλυτικών συστημάτων που βασίζονται στην ενεργοποίηση δεσμών C-H τελικών αλκυνίων και συχνά περιλαμβάνουν τη χρήση βιώσιμων μετάλλων. Η υποομάδα των τετρα-υποκατεστημένων προπαργουλαμινών μπορεί να προσεγγισθεί συνθετικά μέσω της σύζευξης πολλών συστατικών μεταξύ κετονών, αμινών και αλκυνίων (σύζευξη KA^2), η οποία παραμένει σχετικά ανεξερεύνητη, λόγω της μειωμένης δραστηριότητας των κετιμινών και των ιόντων κετιμινίου. Στην παρούσα εργασία, περιγράφεται η ανάπτυξη ενός νέου, αποδοτικού και εύχρηστου καταλυτικού συστήματος για την αντίδραση KA^2 , βασισμένου στον ευρέως διαθέσιμο και αειφόρο οξικό ψευδάργυρο. Το εν λόγω σύστημα σχεδιάστηκε γύρω από τον άξονα της πράσινης χημείας και χρησιμοποιήθηκε για τη σύνθεση νέων, τετρα-υποκατεστημένων προπαργουλαμινών από δομικά πολυπώικιλα, απαιτητικά και σε ορισμένες περιπτώσεις, βιοδραστικά υποστρώματα. Σημαντικά σημεία της εργασίας περιλαμβάνουν την επίδειξη της βελτίωσης της καταλυτικής δραστηριότητας υπό συνθήκες απουσίας διαλύτη, καθώς και την παραγωγή ποικιλίας παρεμποδισμένων, προχειρικών κυκλοεξανονών, μη κυκλικών κετονών, και ενδιαφέροντων μοριακών δομών, όπως αυτών της νορκαμφοράς και της νορνικοτίνης. Τέλος, συζητούνται οι συνέπειες των νέων αυτών ευρημάτων στη σύνθεση τρι-υποκατεστημένων αλλενίων.

ΘΕΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ: Βιώσιμη οργανομεταλλική κατάλυση - Αντιδράσεις πολλών συστατικών και διαδοχικές αντιδράσεις

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Κατάλυση μέσω βιώσιμων μετάλλων, αντιδράσεις πολλών συστατικών, ενεργοποίηση δεσμών C-H, ακετυλίδια ψευδαργύρου, τετραυποκατεστημένα κέντρα άνθρακα, προπαργουλαμίνες, αλλένια

ABSTRACT

Propargylamines are a unique class of compounds, serving as versatile synthons for a variety of organic transformations and possessing intrinsic value, due to the bioactive nature of certain members of their diverse family. Consequently, their synthesis has been a topic of intense research, which has given rise to a multitude of catalytic reaction systems proceeding through the C-H activation of terminal alkynes and frequently involving the use of sustainable metals. The subgroup of tetrasubstituted propargylamines can be accessed through the multicomponent coupling between ketones, amines and alkynes (KA² coupling), which remains relatively unexplored, due to the decreased reactivity of ketimine-derived electrophiles. Herein, the development of a novel, highly efficient and user-friendly catalytic system for the KA² coupling, based on the environmentally benign, inexpensive and readily available zinc acetate, is described. This system has been designed to adhere to the principles of green chemistry and is employed for the multicomponent assembly of unprecedented, tetrasubstituted propargylamines deriving from structurally diverse, challenging and even biorelevant substrates. Notable features of this work include the demonstration of the enhancing effect that neat conditions can have on catalytic activity, as well as the expedient functionalization of hindered, prochiral cyclohexanones, linear ketones, and interesting molecular scaffolds such as norcamphor and nornicotine. The integration of the KA² coupling into the zinc catalysis platform renders it a more widely available synthetic tool and opens new avenues for its exploration. Importantly, the implications of these findings with regards to the zinc-mediated synthesis of trisubstituted allenes are also addressed.

SUBJECT AREA: Sustainable organometallic catalysis - Multicomponent and domino reactions

KEYWORDS: sustainable metal catalysis, multicomponent reactions, C-H activation, zinc acetylides, tetrasubstituted carbon centers, propargylamines, allenes

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα εργασία εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του Πανεπιστημίου Αθηνών κατά την περίοδο Νοέμβριος 2016 - Σεπτέμβριος 2018, υπό την επίβλεψη του Επίκουρου Καθηγητή Γεώργιου Χ. Βουγιουκαλάκη.

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Επίκουρο Καθηγητή Γεώργιο Χ. Βουγιουκαλάκη για την εμπιστοσύνη του και την καθοδήγησή του κατά τη διάρκεια των δύο τελευταίων ετών. Επιπλέον, τον ευχαριστώ για την ανάθεση του θέματος της παρούσας εργασίας, αλλά και πολλών άλλων.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τα υπόλοιπα δύο μέλη της τριμελούς επιτροπής, τον Επίκουρο Καθηγητή Χριστόφορο Γ. Κόκοτο και την Επίκουρη Καθηγήτρια Βικτωρία Μαγκριώτη για το χρόνο τους.

Ευχαριστώ και τα μέλη της ομάδας του Επίκουρου Καθηγητή Γεώργιου Χ. Βουγιουκαλάκη για τη συνεργασία μας. Ιδιαίτερα οφείλω να ευχαριστήσω το μεταπτυχιακό φοιτητή Σταύρο Π. Νεοφώτιστο για την πρακτική βοήθειά του στο θέμα αυτής της εργασίας, αλλά και για τη συνεχιζόμενη συνεργασία μας σε άλλα. Επιπλέον, ευχαριστώ τον Υποψήφιο Διδάκτορα Αντώνιο Καμπανάκη για την έμπρακτη βοήθειά του αλλά και τους μεταδιδακτορικούς ερευνητές Ιωάννη Κ. Σταματόπουλο και Γεώργιο Ρώτα για τις σχετικές μας συζητήσεις. Για την ευγενική παροχή υποστρωμάτων, ευχαριστώ τον ερευνητή του Ε.Κ.Ε.Φ.Ε. Δημόκριτος Κυριάκο Ν. Παπαδόπουλο.

Για τις σχετικές συζητήσεις μας επί του θέματος της παρούσας εργασίας ευχαριστώ τον Καθηγητή του Ghent University Steven P. Nolan και τον μεταδιδακτορικό ερευνητή του Ghent University Fady Nahra.

Τέλος, ευχαριστώ τους δικούς μου ανθρώπους για την υπομονή τους.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΠΑΡΓΥΛΑΜΙΝΕΣ	18
1.1 Εισαγωγή	18
1.2 Σύνθεση και συνθετική χρησιμότητα	20
ΟΙ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ A^3 ΚΑΙ KA^2	26
2.1 Η αντίδραση A^3	26
2.2 Η αντίδραση KA^2	29
Η ΧΗΜΕΙΑ ΤΩΝ ΑΚΕΤΥΛΙΔΙΩΝ ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΥ	37
3.1 Εισαγωγή	37
3.2 Τα ακετυλίδια ψευδαργύρου στη σύνθεση προπαργουλαμινών	39
ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ	44
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΖΗΤΗΣΗ	46
5.1 Σχεδιασμός καταλυτικού συστήματος	46
5.2 Εύρος δραστηριότητας κετονών	49
5.3 Εύρος δραστηριότητας αλκυνίων	56
5.4 Εύρος δραστηριότητας αμινών	62
5.5 Επίδειξη συνθετικής αξίας και συζήτηση πιθανού καταλυτικού κύκλου	67
5.6 Συμπεράσματα	71
ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΠΟΡΕΙΕΣ ΚΑΙ ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ	73
6.1 Γενικό Πειραματικό Μέρος	73
6.2 Σύνθεση και χαρακτηρισμός νέων ενώσεων	76
6.3 Φάσματα NMR νέων ενώσεων και επιλεγμένα πειραματικά δεδομένα	89
7 ΑΝΑΦΟΡΕΣ	115

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 1.2.1. Οι πιο διαδεδομένες μέθοδοι σύνθεσης προπαργουλαμινών.....	21
Σχήμα 1.2.2. Ρετροσυνθετική ανάλυση της (+)-κονεσσίνης.....	24
Σχήμα 1.2.3. Ρετροσυνθετική ανάλυση της (+)-σαξιτοξίνης.....	25
Σχήμα 2.1.1. Το πρώτο καταλυτικό σύστημα για την αντίδραση A^3	26
Σχήμα 2.1.2. Το πρώτο καταλυτικό σύστημα για την ασύμμετρη αντίδραση A^3 ..	27
Σχήμα 2.1.3. Το δεύτερο καταλυτικό σύστημα για την ασύμμετρη αντίδραση A^3	28
Σχήμα 2.1.4. Σύζευξη τεσσάρων συστατικών για τη σύνθεση οξαζολιδινονών...	29
Σχήμα 2.1.5. Η πρώτη αντίδραση A^3 με αμίδια αντί αμινών.....	29
Σχήμα 2.2.1. Η διαδοχική αντίδραση υδροαμίνωσης/αλκυθυλίωσης τελικών αλκυνίων.....	30
Σχήμα 2.2.2. Αντικατάσταση των αλδεϋδών από κετόνες στην αντίδραση A^3 : Η αντίδραση KA^2	31
Σχήμα 2.2.3. Το πρώτο καταλυτικό σύστημα για την αντίδραση KA^2	31
Σχήμα 2.2.4. Το δεύτερο καταλυτικό σύστημα για την αντίδραση KA^2 με δευτεροταγείς αμίνες.....	32
Σχήμα 2.2.5. Τα καταλυτικά συστήματα για την αντίδραση KA^2 με βάση άλατα του $Cu(II)$	33
Σχήμα 2.2.6. Τα καταλυτικά συστήματα για την αντίδραση KA^2 με βάση άλατα του $Cu(I)$	35
Σχήμα 2.2.7. Γενικός καταλυτικός κύκλος για την αντίδραση KA^2	36

Σχήμα 3.1.1. Οι πρώτες καταλυτικές εφαρμογές των ακετυλιδίων ψευδαργύρου.....	38
Σχήμα 3.1.2. Ο μηχανισμός παραγωγής των ακετυλιδίων ψευδαργύρου.....	39
Σχήμα 3.2.1. Διασταυρούμενη σύζευξη προπαργουλαμινών και τελικών αλκυνίων, καταλυόμενη από ψευδάργυρο.....	40
Σχήμα 3.2.2. Αλκυνυλίωση ενεργοποιημένων ιμινών, καταλυόμενη από $ZnEt_2$	40
Σχήμα 3.2.3. Διαδοχική αντίδραση μετατροπής τελικών αλκυνίων και αλδεϋδών σε δι-υποκατεστημένα αλλένια.....	41
Σχήμα 3.2.4. Διαστερεοεκλεκτική σύνθεση χειρικών προπαργουλαμινών και μετατατροπή τους σε χειρικά αλλένια.....	42
Σχήμα 4.1. Γραφική αναπαράσταση των κύριων στόχων της εργασίας.....	45
Σχήμα 5.2.1. Η αντίδραση KA^2 καταλυόμενη από ψευδάργυρο: Εύρος δραστηριότητας κετονών.....	51
Σχήμα 5.3.1. Η αντίδραση KA^2 καταλυόμενη από ψευδάργυρο: Εύρος δραστηριότητας αλκυνίων.....	58
Σχήμα 5.3.2. Απομόνωση ενός συμπλόκου του ψευδαργύρου με υποκαταστάτη την <i>N</i> -φαινυλοπιπεραζίνη.....	60
Σχήμα 5.4.1. Η αντίδραση KA^2 καταλυόμενη από ψευδάργυρο: Εύρος δραστηριότητας αμινών.....	63
Σχήμα 5.4.2. Σύνθεση και απομόνωση μίας κρυσταλλικής προπαργουλαμίνης, προερχόμενης από τη νορνικοτίνη.....	65
Σχήμα 5.5.1. α) Σύνθεση της προπαργουλαμίνης 4v σε κλίμακα γραμμαρίου. β) Σύνθεση του τρι-υποκατεστημένου αλλενίου 6 χωρίς απομόνωση της ενδιάμεσης προπαργουλαμίνης, αποκλειστικά μέσω κατάλυσης ψευδαργύρου.....	69

Σχήμα 5.5.2. Η αντίδραση KA^2 καταλυόμενη από ψευδάργυρο: Προτεινόμενος καταλυτικός κύκλος.....	70
--	----

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1.1.1. Οι δομές των πιο γνωστών προπαργουλαμινών με βιολογική δράση: παργουλίνη (1), ρασαγουλίνη (2) και σελεγουλίνη (3).....	19
Εικόνα 5.2.1. Το φάσμα ^1H -NMR του μείγματος διαστερεομερών της ένωσης 4f	52
Εικόνα 5.2.2. Τα διαστερεομερή της ένωσης 4h με τυχαία αριθμημένα άτομα...	54
Εικόνα 5.2.3. Φάσμα ^1H , ^{13}C -HSQC της προπαργουλαμίνης 4h	55
Εικόνα 5.2.4. Φάσμα ^1H , ^1H -NOESY της προπαργουλαμίνης 4h	56
Εικόνα 5.3.1. Σύγκριση φασμάτων ^{13}C -NMR του απομονωμένου στερεού (1) και της οξικής <i>N</i> -φαινυλοπιπεραζίνης (2).....	61
Εικόνα 5.3.2. Σύγκριση φασμάτων ^1H -NMR του απομονωμένου στερεού (1) και της οξικής <i>N</i> -φαινυλοπιπεραζίνης (2).....	61
Εικόνα 5.4.1. Φάσμα ^{13}C -NMR σε διαλύτη CDCl_3 της χημικής ένωσης 4zf	66
Εικόνα 5.4.2. Φάσμα ^1H -NMR σε διαλύτη CDCl_3 της προπαργουλαμίνης 4zf	67
Εικόνα 6.3.1. Φάσμα ^1H -NMR της προπαργουλαμίνης 4zf σε διαλύτη CDCl_3	89
Εικόνα 6.3.2. Φάσμα ^{13}C -NMR της προπαργουλαμίνης 4zf σε διαλύτη CDCl_3	89
Εικόνα 6.3.3. Φάσμα ^1H -NMR της προπαργουλαμίνης 4v σε διαλύτη CDCl_3	90
Εικόνα 6.3.4. Φάσμα ^{13}C -NMR της προπαργουλαμίνης 4v σε διαλύτη CDCl_3	90
Εικόνα 6.3.5. Φάσμα ^1H -NMR της ένωσης 6 σε διαλύτη CDCl_3	91
Εικόνα 6.3.6. Φάσμα ^{13}C -NMR της ένωσης 6 σε διαλύτη CDCl_3	91
Εικόνα 6.3.7. Φάσμα ^1H -NMR της προπαργουλαμίνης 4g σε διαλύτη CDCl_3	92
Εικόνα 6.3.8. Φάσμα ^{13}C -NMR της προπαργουλαμίνης 4g σε διαλύτη CDCl_3	92

Εικόνα 6.3.9. Φάσμα ^1H -NMR της προπαργουλαμίνης 4h σε διαλύτη CDCl_3	93
Εικόνα 6.3.10. Φάσμα ^{13}C -NMR της προπαργουλαμίνης 4h σε διαλύτη CDCl_3 ...	93
Εικόνα 6.3.11. Φάσμα ^1H , ^1H -COSY της προπαργουλαμίνης 4h (CDCl_3).....	94
Εικόνα 6.3.12. Φάσμα 2D-HSQC της προπαργουλαμίνης 4h (CDCl_3).....	94
Εικόνα 6.3.13. Φάσμα 2D-NOESY της προπαργουλαμίνης 4h (CDCl_3).....	95
Εικόνα 6.3.14. Φάσμα ^1H -NMR της προπαργουλαμίνης 4k σε διαλύτη CDCl_3	95
Εικόνα 6.3.15. Φάσμα ^{13}C -NMR της προπαργουλαμίνης 4k σε διαλύτη CDCl_3 ...	96
Εικόνα 6.3.16. Φάσμα ^1H -NMR των προπαργουλαμινών 4f σε διαλύτη CDCl_3	96
Εικόνα 6.3.17. Φάσμα ^{13}C -NMR των προπαργουλαμινών 4f σε διαλύτη CDCl_3 ...	97
Εικόνα 6.3.18. Φάσμα ^1H -NMR των προπαργουλαμινών 4i σε διαλύτη CDCl_3	97
Εικόνα 6.3.19. Φάσμα ^{13}C -NMR των προπαργουλαμινών 4i σε διαλύτη CDCl_3 ...	98
Εικόνα 6.3.20. Φάσμα ^1H -NMR της προπαργουλαμίνης 4m σε διαλύτη CDCl_3	98
Εικόνα 6.3.21. Φάσμα ^{13}C -NMR της προπαργουλαμίνης 4m σε διαλύτη CDCl_3 ...	99
Εικόνα 6.3.22. Φάσμα ^1H -NMR της προπαργουλαμίνης 4j σε διαλύτη CDCl_3	99
Εικόνα 6.3.23. Φάσμα ^{13}C -NMR της προπαργουλαμίνης 4j σε διαλύτη CDCl_3 ...	100
Εικόνα 6.3.24. Φάσμα ^1H -NMR της προπαργουλαμίνης 4n σε διαλύτη CDCl_3 ...	100
Εικόνα 6.3.25. Φάσμα ^{13}C -NMR της προπαργουλαμίνης 4n σε διαλύτη CDCl_3	101
Εικόνα 6.3.26. Φάσμα ^1H -NMR της προπαργουλαμίνης 4r σε διαλύτη CDCl_3 ...	101
Εικόνα 6.3.27. Φάσμα ^{13}C -NMR της προπαργουλαμίνης 4r σε διαλύτη CDCl_3 ...	102
Εικόνα 6.3.28. Φάσμα ^1H -NMR της προπαργουλαμίνης 4s σε διαλύτη CDCl_3 ...	103

Εικόνα 6.3.29. Φάσμα ^{13}C -NMR της προπαργουλαμίνης 4s σε διαλύτη CDCl_3	103
Εικόνα 6.3.30. Φάσμα ^1H -NMR της προπαργουλαμίνης 4t σε διαλύτη CDCl_3	103
Εικόνα 6.3.31. Φάσμα ^{13}C -NMR της προπαργουλαμίνης 4t σε διαλύτη CDCl_3 ...	104
Εικόνα 6.3.32. Φάσμα ^{19}F -NMR της προπαργουλαμίνης 4t σε διαλύτη CDCl_3 ...	104
Εικόνα 6.3.33. Φάσμα ^1H -NMR της προπαργουλαμίνης 4u σε διαλύτη CDCl_3 ...	105
Εικόνα 6.3.34. Φάσμα ^{13}C -NMR της προπαργουλαμίνης 4u σε διαλύτη CDCl_3 ..	105
Εικόνα 6.3.35. Φάσμα ^1H -NMR της προπαργουλαμίνης 4w σε διαλύτη CDCl_3 ...	106
Εικόνα 6.3.36. Φάσμα ^{13}C -NMR της προπαργουλαμίνης 4w σε διαλύτη CDCl_3	106
Εικόνα 6.3.37. Φάσμα ^1H -NMR της προπαργουλαμίνης 4z σε διαλύτη CDCl_3 ...	107
Εικόνα 6.3.38. Φάσμα ^{13}C -NMR της προπαργουλαμίνης 4z σε διαλύτη CDCl_3 ..	107
Εικόνα 6.3.39. Φάσμα ^{19}F -NMR της προπαργουλαμίνης 4z σε διαλύτη CDCl_3 ...	108
Εικόνα 6.3.40. Φάσμα ^1H -NMR της προπαργουλαμίνης 4zc σε διαλύτη CDCl_3 ..	108
Εικόνα 6.3.41. Φάσμα ^{13}C -NMR της προπαργουλαμίνης 4zc (CDCl_3).....	109
Εικόνα 6.3.42. Φάσμα ^1H -NMR της προπαργουλαμίνης 4zb σε CDCl_3	109
Εικόνα 6.3.43. Φάσμα ^{13}C -NMR της προπαργουλαμίνης 4zb (CDCl_3).....	110
Εικόνα 6.3.44. Φάσμα ^1H -NMR της προπαργουλαμίνης 4y σε διαλύτη CDCl_3 ...	110
Εικόνα 6.3.45. Φάσμα ^{13}C -NMR της προπαργουλαμίνης 4y σε CDCl_3	111
Εικόνα 6.3.46. Φάσμα ^1H -NMR της προπαργουλαμίνης 4zg σε CDCl_3	111
Εικόνα 6.3.47. Φάσμα ^{13}C -NMR της προπαργουλαμίνης 4zg (CDCl_3).....	112

Εικόνα 6.3.48. Φάσμα ^1H -NMR της του στερεού με την προτεινόμενη δομή 5 σε διαλύτη CDCl_3	112
Εικόνα 6.3.49. Φάσμα ^{13}C -NMR του στερεού με την προτεινόμενη δομή 5 (CDCl_3).....	113
Εικόνα 6.3.50. Φάσμα IR του στερεού με την προτεινόμενη δομή 5 (KBr).....	113
Εικόνα 6.3.51. Ενδεικτικό φάσμα HRMS (ESI) της προπαργυλαμίνης 4u	114
Εικόνα 6.3.52. Φάσμα HRMS (ESI) του στερεού με προτεινόμενη δομή 5	114

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 5.1.1. Δοκιμές μεταλλικών πηγών και βελτιστοποίηση των συνθηκών της αντίδρασης.....	48-49
---	-------

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

MAO-B	Mono-amine oxidase-B
NMR	Nuclear magnetic resonance
HRMS	High resolution mass spectrometry
ESI	Electro-spray ionization
TLC	Thin layer chromatography
COSY	Correlation spectroscopy
HSQC	Heteronuclear single-quantum correlation spectroscopy
NOESY	Nuclear Overhauser effect spectroscopy
DOS	Diversity-oriented synthesis
MCR	Multicomponent reaction
A ³	Aldehyde-amine-alkyne
KA ²	Ketone-amine-alkyne
AHA	Amine-haloalkane-alkyne
ATA	Allenylation of terminal alkynes
MW	Microwaves
MS	Molecular sieves
dr	diastereomeric ratio
r.t.	room temperature
ee	enantiomeric excess
rds	rate-determining step

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

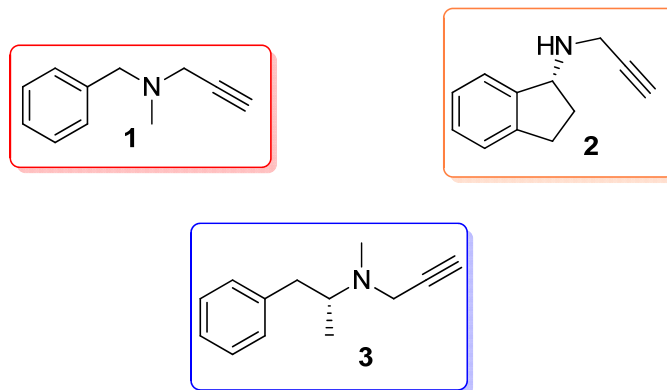
ΠΡΟΠΑΡΓΥΛΑΜΙΝΕΣ

1.1 Εισαγωγή

Οι προπαργουλαμίνες (προπαργουλικές αμίνες) αποτελούν μία ευρεία και ποικιλόμορφη οικογένεια οργανικών ενώσεων, η οποία έχει αποτελέσει αντικείμενο έντονης, πολυδιάστατης και συνεχώς αυξανόμενης ερευνητικής δραστηριότητας.^{1, 2} Οι μοναδικές ιδιότητες αυτών των ενώσεων οφείλονται στην ιδιαίτερη δομή τους, η οποία περιλαμβάνει μία ομάδα αμίνης σε β-θέση από μία ομάδα εσωτερικού ή τελικού αλκυνίου. Η ομάδα αμίνης μπορεί να δρά ως πυρηνόφιλο κέντρο και να συμμετέχει σε δεσμούς υδρογόνου, ενώ η ομάδα αλκυνίου μπορεί να δρά ως ηλεκτρονιόφιλο, αλλά και ως πηγή ηλεκτρονίων. Επομένως, ανάλογα με τα ακριβή δομικά τους χαρακτηριστικά αλλά και το περιβάλλον τους, οι προπαργουλαμίνες μπορούν να συμμετέχουν σε πληθώρα χημικών διεργασιών και να υφίστανται ποικιλία μετατροπών.¹

Το αυξημένο ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας για αυτά τα μόρια οφείλεται σε διάφορα χαρακτηριστικά της χημείας τους, τα οποία θα συζητηθούν στην παρούσα εργασία. Ωστόσο, ένα μεγάλο κομμάτι της εγγενούς αξίας των προπαργουλαμινών, οφείλεται στη βιολογική δράση που παρουσιάζουν ορισμένα μέλη αυτής της οικογένειας ενώσεων. Πιο συγκεκριμένα, αρκετές προπαργουλαμίνες παρουσιάζουν νευρο-προστατευτικές (neuroprotective) ιδιότητες και μελετώνται για τη δράση τους κατά νευρο-εκφυλιστικών (neurodegenerative) ασθενειών, όπως η ασθένεια του Parkinson και η ασθένεια του Alzheimer.³ Η φαρμακευτική τους δράση οφείλεται στην ικανότητά τους να δρουν ως εκλεκτικοί, μη αντιστρεπτοί αναστολείς (selective irreversible inhibitors ή suicide inhibitors) του ενζύμου που ονομάζεται οξειδάση της μονοαμίνης B (monoamine oxidase B, MAO-B). Οι προπαργουλαμίνες με κατάλληλα δομικά χαρακτηριστικά δρουν ως υποστρώματα του εν λόγω ενζύμου με αποτέλεσμα να οξειδώνονται από αυτό και στη συνέχεια να ακολουθεί αντίδραση μεταξύ μιας

πυρηνόφιλης ομάδας του ενεργού κέντρου του ενζύμου και της ηλεκτρονιόφιλης ομάδας αλκυνίου, οδηγώντας σε σχηματισμό ομοιοπολικού δεσμού μεταξύ του ενζύμου και της προπαργυλαμίνης.⁴ Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη μη αντιστρεπτή αναστολή του ενζύμου, καθώς αποτρέπει τα ενδογενή υποστρώματα να αλληλεπιδράσουν με το ενεργό κέντρο. Μία σημαντική σχετική ανακάλυψη κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1980 ήταν η θεραπευτική δράση της παργυλίνης (pargyline, **1**, Εικόνα 1.1.1) κατά της επαγόμενης εκδήλωσης παρκινσονισμού (parkinsonism) σε προτεύοντα θηλαστικά, η οποία δημοσιεύτηκε στο επιστημονικό περιοδικό Science.⁵ Μία προπαργυλαμίνη δεύτερης γενιάς όσο αφορά την αντιμετώπιση της ασθένειας του Parkinson ήταν η ρασαγυλίνη (rasagylne, **2**).⁶ Ίσως η πιο γνωστή προπαργυλαμίνη αυτής της οικογένειας, η οποία χρησιμοποιείται και για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης, είναι η σελεγυλίνη (selegiline, **3**) που είναι γνωστή και με την ονομασία L-deprenyl.³ Όπως αναμένεται, οι προπαργυλαμίνες και τα παράγωγα αυτών συνεχίζουν να μελετώνται ως προς τη βιολογική τους δράση και μάλιστα ως πιθανά φάρμακα πολλαπλών στόχων (multitarget-directed drugs).⁷⁻¹⁰



Εικόνα 1.1.1. Οι δομές των πιο γνωστών προπαργυλαμινών με βιολογική δράση: παργυλίνη (**1**), ρασαγυλίνη (**2**) και σελεγυλίνη (**3**).

Λόγω της ποικιλίας των δομικών χαρακτηριστικών τους, αλλά και του εύρους των μετασχηματισμών που μπορούν να υποστούν, οι προπαργυλαμίνες αποτελούν ιδιαίτερα χρήσιμα οργανικά συνθόνια. Έχουν χρησιμοποιηθεί ως πρόδρομα μόρια στη σύνθεση πολλών φυσικών προϊόντων και μορίων με πιθανές

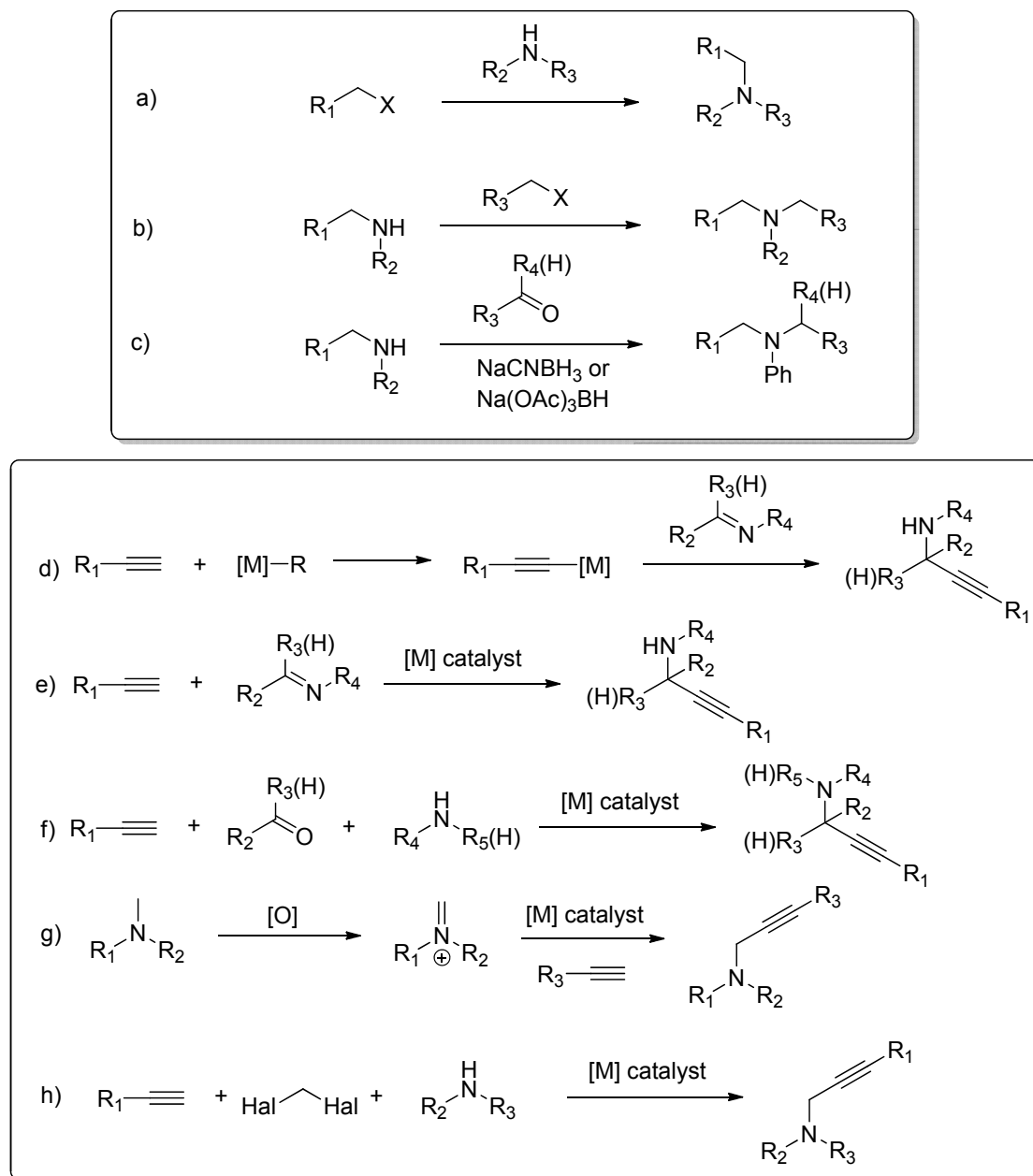
φαρμακευτικές εφαρμογές, ενώ συχνά απαντώνται ως πρώτη ύλη για τη σύνθεση περίπλοκων και απαιτητικών ετεροκυκλικών μορίων. Έτσι, με κατάλληλη παραγωγοποίηση (derivatization) προπαργουλαμινών μπορούν να ληφθούν οξαζόλια, ιμιδαζόλια, πυραζόλια, οξαζολιδινόνες, κινολίνες, και πολλά ακόμα μόρια.¹ Επομένως, η σύνθεση προπαργουλαμινών είναι συχνά ένα από τα πρώτα στάδια σε πολλές συνθετικές πορείες και άρα η εύρεση νέων μεθόδων για την συνθετική προσέγγιση αυτών των μορίων αποτελεί ένα εξαιρετικά δραστήριο πεδίο. Ο αριθμός και το εύρος των συνθετικών εφαρμογών των προπαργουλαμινών είναι εξαιρετικά μεγάλα, ενώ το ίδιο ισχύει και για τον αριθμό των μεθόδων σύνθεσής τους. Σχετική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας αποκλίνει από το σκοπό της παρούσας εργασίας και έχει πραγματοποιηθεί πρόσφατα.^{1, 2} Στην παρούσα εργασία αναφέρονται σημαντικά και χαρακτηριστικά παραδείγματα για τη χημεία αυτών των ενώσεων, ενώ σχετική έμφαση δίνεται στην υποκατηγορία των τετρα-υποκατεστημένων ή αλλιώς α-τριτοταγών προπαργουλαμινών, οι οποίες συνιστούν τη σπανιότερη και λιγότερο μελετημένη υποκατηγορία αυτών των ποικιλόμορφων ενώσεων. Τέλος, αναφέρονται κάποια σημαντικά στοιχεία της χημείας των ακετυλιδίων του ψευδαργύρου, ιδιαίτερα όσο αφορά τη σχέση της με τη χημεία των προπαργουλαμινών.

1.2 Σύνθεση και συνθετική χρησιμότητα

Οι πιο συνηθισμένες μέθοδοι σύνθεσης προπαργυλικών αμινών απεικονίζονται στο Σχήμα 1.2.1. Για δομικά απλές προπαργουλαμίνες, μπορούν να χρησιμοποιηθούν απλές αντιδράσεις αλκυλίωσης, όπως η αμίνωση προπαργυλικών αλογονιδίων ή φωσφορικών και τριφλικών εστέρων (εξίσωση α).¹¹⁻¹⁴ Διαφορετικά, οι εμπορικά διαθέσιμες προπαργουλαμίνες και τα *N*-υποκατεστημένα παραγωγά τους μπορούν να τροποποιηθούν μέσω αλκυλίωσης με διάφορα αλκυλο-αλογονίδια (εξίσωση β).^{15, 16} Τέλος, άλλη μία ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος είναι η αναγωγική αμίνωση εμπορικά διαθέσιμων προπαργουλαμινών (εξίσωση γ).¹⁷

Ωστόσο, οι πιο ενδιαφέρουσες μέθοδοι σύνθεσης προπαργουλαμινών είναι αυτές που περιλαμβάνουν τη χρήση τελικών αλκυνίων σε συνδυασμό με

οργανομεταλλικά αντιδραστήρια ή μεταλλικούς καταλύτες (εξισώσεις d-h, Σχήμα 1.2.1).



Σχήμα 1.2.1. Οι πιο διαδεδομένες μέθοδοι σύνθεσης προπαργυλαμινών.

Μία από τις πιο διάσημες μεθόδους αποτελεί η στοιχειομετρική προσθήκη μεταλλο-ακετυλιδίων (metal acetylides ή metal alkynilides) σε ιμίνες ή εναμίνες.¹⁸ Τα αλκυνυλομεταλλικά αντιδραστήρια παρασκευάζονται μέσω αντίδρασης

τελικών αλκυνίων με μέταλλα ή οργανομεταλλικά αντιδραστήρια (συνήθως Li, Mg ή Zn) και η χρήση τους απαιτεί ιδιαίτερα χαμηλές θερμοκρασίες αντίδρασης, ξηρούς και απαερωμένους διαλύτες και ατμόσφαιρα αδρανούς αερίου.¹ Παρά την αναμφισβήτητη χρησιμότητα και αποδοτικότητα τέτοιων μεθόδων, η χρήση τους μειώνεται όλο και περισσότερο λόγω της ανάπτυξης πιο εύχρηστων και βιώσιμων πρωτοκόλλων σύνθεσης, τα οποία βασίζονται στη χρήση μεταλλικών καταλυτών για την απευθείας προσθήκη τελικών αλκυνίων σε ιμίνες (εξίσωση e). Τα εν λόγω συστήματα αντιδράσεων βασίζονται στην ικανότητα ορισμένων μετάλλων να ενεργοποιούν το δεσμό C(sp)-H των τελικών αλκυνίων μέσω σχηματισμού π-συμπλόκων, καθιστώντας τον περισσότερο όξινο (C-H activation). Το αποτέλεσμα είναι η αποπρωτονίωση των τελικών αλκυνίων από μία ασθενή βάση, που μπορεί να είναι και η ίδια η ιμίνη, ακολουθούμενη από μεταλλείωση και άρα σχηματισμό ακετυλιδίων των μετάλλων τα οποία προστίθενται στην ηλεκτρονιόφιλη ιμίνη.¹ Ακόμα και αυτές οι μέθοδοι όμως έχουν ως μειονέκτημα την ανάγκη σύνθεσης των ιμινών, οι οποίες σε ορισμένες περιπτώσεις πρέπει είτε να είναι ήδη ενεργοποιημένες με κατάλληλη N-υποκατάσταση, ή να ενεργοποιούνται από κατάλληλα πρόσθετα αντιδραστήρια λόγω του ασθενούς ηλεκτρονιόφιλου χαρακτήρα τους.¹

Οι πιο σημαντικές αντιδράσεις σύνθεσης προπαργουλαμινών περιγράφονται από την εξίσωση f (Σχήμα 1.2.1) και αποτελούν τη σύζευξη A³ (aldehyde, amine, alkyne) και τη σύζευξη KA² (ketone, amine, alkyne).^{1, 2} Πρόκειται για αντιδράσεις πολλών συστατικών (multicomponent reactions, MCRs), οι οποίες λαμβάνουν χώρα συνήθως παρουσία καταλυτικής ποσότητας μεταλλικών συμπλόκων και περιλαμβάνουν την *in situ* παραγωγή ιμινών ή ιμινιακών ιόντων με αποβολή ενός μορίου νερού, την *in situ* παραγωγή ακετυλιδίων μετάλλων μέσω ενεργοποίησης του δεσμού C-H τελικών αλκυνίων και το σχηματισμό τρι-υποκατεστημένων ή τετρα-υποκατεστημένων προπαργουλαμινών σε διαδοχική φάση μέσω σύζευξης του πυρηνόφιλου ακετυλιδίου και της ηλεκτρονιόφιλης ιμίνης ή ιμινιακού ιόντος. Στην εξίσωση g παρουσιάζεται μία ακόμα μέθοδος σύνθεσης προπαργουλαμινών, η οποία περιλαμβάνει την οξειδωση μίας τριτοταγούς αμίνης σε ιμινιακό κατιόν, ακολουθούμενη από αλκυνυλίωση αυτού του ιόντος με χρήση τελικών αλκυνίων

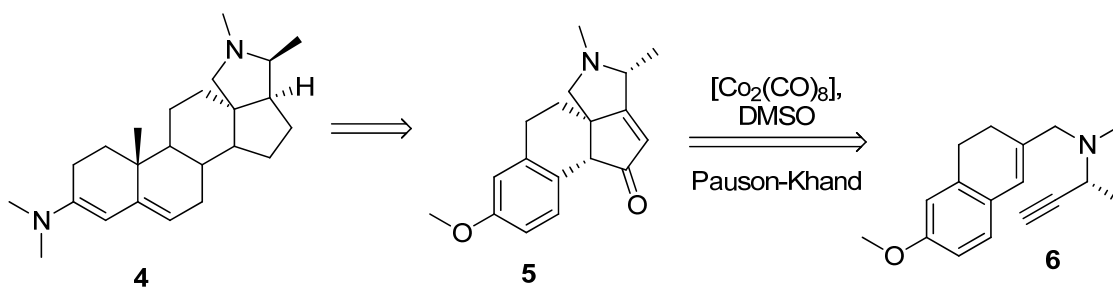
παρουσία μεταλλικού καταλύτη.¹ Τέλος, στην εξίσωση η παρουσιάζεται μία επιπλέον αντίδραση σύζευξης πολλών συστατικών που επίσης οδηγεί στο σχηματισμό προπαργουλαμινών με δύο άτομα υδρογόνου στην α-θέση. Πρόκειται για τη σύζευξη μεταξύ αμινών, αλκυλο-αλογονιδίων και τελικών αλκυνίων, γνωστή και ως σύζευξη AHA (amine, haloalkane, alkyne), η οποία λαμβάνει χώρα παρουσία μεταλλικών καταλυτών.^{1, 2}

Η αξία των προπαργουλαμινών ως οργανικά συνθόνια αυξάνεται ακόμα περισσότερο από το γεγονός ότι η σύνθεσή τους μπορεί να προσεγγιστεί και αντιδράσεις πολλών συστατικών που βασίζονται στην καταλυτική ενεργοποίηση του δεσμού C-H τελικών αλκυνίων και συχνά μπορούν να λάβουν χώρα απουσία διαλύτη ή σε νερό.^{1, 2, 19-22} Αυτό το γεγονός καθιστά τη σύνθεσή τους μία βιώσιμη διεργασία, αφού με αυτή τη συνθετική στρατηγική παρακάμπτεται η ανάγκη διεξαγωγής διακριτών συνθετικών βημάτων και η παραγωγή αποβλήτων που σχετίζεται με τη χρήση τοξικών διαλυτών και τη σύνθεση ιμινών και αλκυνυλομεταλλικών αντιδραστηρίων.²³⁻³¹ Επιπλέον, τα συστήματα αντιδράσεων σύνθεσης των προπαργουλαμινών συχνά βασίζονται σε καταλύτες βιώσιμων μετάλλων (sustainable metals), γεγονός που σε συνδυασμό με την οικονομία ατόμων και βημάτων (atom- and step-economy) που προκύπτει από τις συζεύξεις πολλών συστατικών και την ενεργοποίηση δεσμών C-H, αυξάνει περισσότερο το δυναμικό τους όσο αφορά την ανάπτυξη πράσινης χημικής μεθοδολογίας.^{32, 33} Τα μέταλλα που χαρακτηρίζονται ως βιώσιμα, είναι όσα είναι άφθονα στη φύση, ευρέως διαθέσιμα, φθηνά, εμφανίζουν γενικά μειωμένη τοξικότητα και επίσης είναι σχετικά με βιολογικά συστήματα (Mg, Ca, Fe, Mn, Cu, Zn).³² Η χρήση τους στην κατάλυση, και συγκεκριμένα σε αντιδράσεις που περιλαμβάνουν ενεργοποίηση δεσμών C-H αποτελεί ένα εξαιρετικά δραστήριο πεδίο της σύγχρονης χημείας με ιδιαίτερο ενδιαφέρον.³³

Η δυνατότητα σύνθεσης προπαργουλαμινών σε ένα βήμα από ποικίλως υποκατεστημένες ενώσεις, καθώς και η ιδιαίτερα δραστική δομή τους που μπορεί να οδηγήσει γρήγορα σε περίπλοκες μοριακές αρχιτεκτονικές, τις καθιστούν σχεδόν ιδανικές ενώσεις για χρήση στη σύνθεση φυσικών προϊόντων, αλλά και

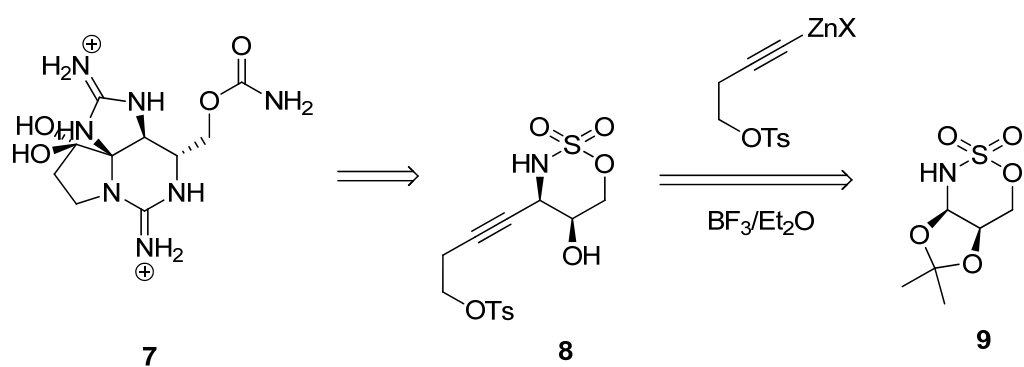
στη σύνθεση προσανατολισμένη στην ποικιλομορφία (diversity-oriented synthesis, DOS).^{1, 2, 34-36} Επιπλέον, αντιδράσεις σχηματισμού προπαργυλαμινών έχουν χρησιμοποιηθεί για την παραγωγή φυσικών προϊόντων και ενώσεων με βιολογική δράση.³⁷⁻³⁹

Ενδεικτικά αναφέρονται δύο εντυπωσιακά παραδείγματα ολικής σύνθεσης φυσικών προϊόντων που περιλαμβάνουν τη χρήση προπαργυλικών αμινών ως ενδιάμεσα-κλειδιά (key intermediates). Στο Σχήμα 1.2.2 παρουσιάζεται μέρος της ρετροσυνθετικής ανάλυσης του φυσικού αλκαλοειδούς (+)-κονεσσίνη (conessine, **4**), όπου φαίνεται η σύνθεση του πιο σημαντικού μέρους της δομής της. Η ένωση **5**, περιλαμβάνει ένα τεταρτοταγές στερεογονικό κέντρο που συνδέει τρεις δακτυλίους, το οποίο σχηματίστηκε σε ένα βήμα μέσω μίας αντίδρασης Pauson-Khand, ξεκινώντας από την προπαργυλαμίνη **6**.⁴⁰



Σχήμα 1.2.2. Ρετροσυνθετική ανάλυση της (+)-κονεσσίνης.

Το δεύτερο παράδειγμα αποτελεί η διάσημη ολική σύνθεση της (+)-σαξιτοξίνης (saxitoxin) από τους Fleming και Du Bois, μικρό μέρος της ρετροσυνθετικής ανάλυσης της οποίας φαίνεται στο Σχήμα 1.2.3. Η ένωση **8**, ήταν μία προπαργυλαμίνη που χρησιμοποιήθηκε ως συνθετικό ενδιάμεσο και συντέθηκε στα αρχικά στάδια της ολικής σύνθεσης από την ένωση **9** και ένα αλκυνολοψευδαργυρικό αντιδραστήριο. Η ενεργοποιημένη προπαργυλαμίνη **8** περιλάμβανε πλήθος δραστικών ομάδων που ήταν απαραίτητες για την κατασκευή της τοξίνης που σχετίζεται με τις κόκκινες παλίρροιες των ωκεανών.⁴¹



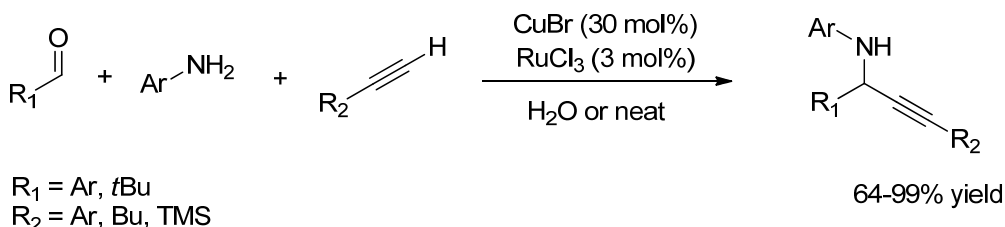
Σχήμα 1.2.3. Ρετροσυνθετική ανάλυση της (+)-σαξιτοξίνης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΟΙ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ A³ ΚΑΙ KA²

2.1 Η αντίδραση A³

Συχνά αποκαλούμενη ως αντίδραση Mannich ακετυλενίων (acetylene Mannich reaction), η αντίδραση A³ δεν θεωρείται εύρημα του ίδιου του Mannich παρά τις σχετικές του μελέτες τη δεκαετία του 1930.⁴² Επίσης, παρά τις αναφορές περί καταλυτικών συστημάτων βασισμένων σε χαλκό και ιρίδιο το 1998 και 2001 αντίστοιχα, η ανακάλυψη της καταλυτικής σύζευξης πολλών συστατικών μεταξύ αλδευδών, αμινών και αλκυνίων αποδίδεται στην ερευνητική ομάδα του Li.⁴²⁻⁴⁴ Η συγκεκριμένη ερευνητική ομάδα ανέπτυξε ένα σύστημα για τη σύζευξη αλδευδών, αρωματικών αμινών και τελικών αλκυνίων σε ένα βήμα, το οποίο βασιζόταν στη συνεργιστική δράση ενός καταλύτη χαλκού και ενός καταλύτη ρουθηνίου (Σχήμα 2.1.1).⁴⁴

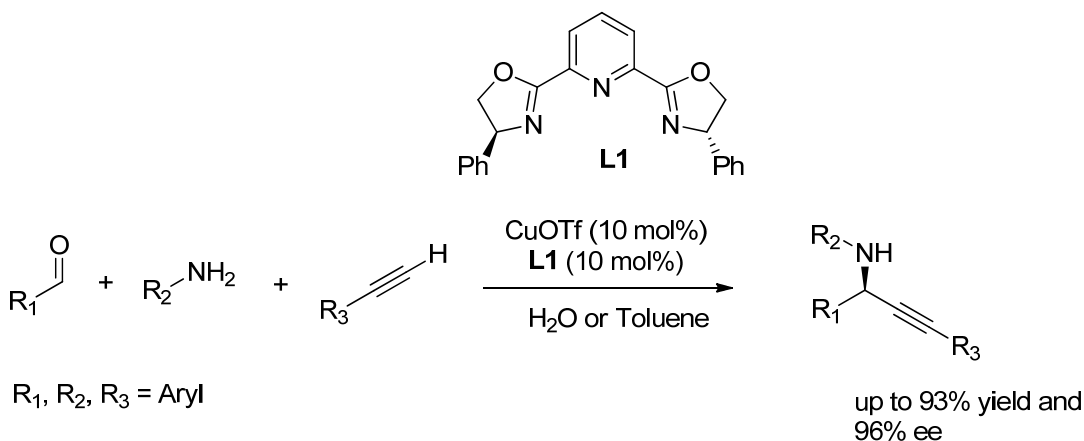


Σχήμα 2.1.1. Το πρώτο καταλυτικό σύστημα για την αντίδραση A³.

Πολλά άλατα χαλκού (Cu(I), Cu(II)) παρουσίαζαν καταλυτική δραστηριότητα σε αυτή την αντίδραση, ωστόσο η χρήση του RuCl₃ ως συν-καταλύτη (co-catalyst) οδηγούσε σε δραματική βελτίωση της απόδοσης. Ένα σημαντικό χαρακτηριστικό αυτού του συστήματος ήταν ότι η αντίδραση μπορούσε να λάβει χώρα σε νερό, αλλά και απουσία διαλύτη (neat). Παρά το σχετικά περιορισμένο εύρος δραστηριότητας υποστρωμάτων του εν λόγω συστήματος (αρωματικές αμίνες, αλδεύδες χωρίς α-υδρογόνα), η ανάπτυξή του έδειξε το υψηλό δυναμικό της αντίδρασης στη βιώσιμη συνθετική μεθοδολογία.^{45, 46} Η αξία της αντίδρασης

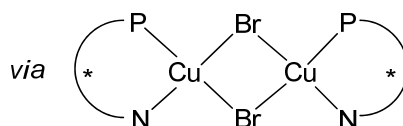
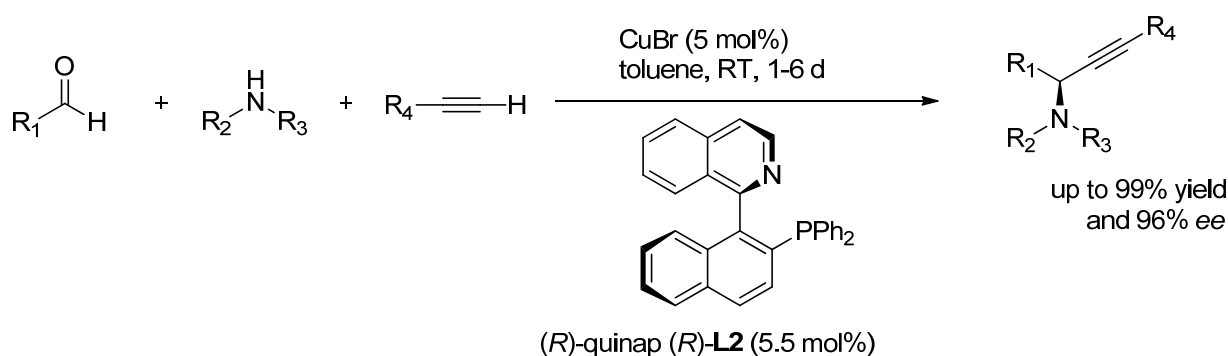
αναγνωρίστηκε ταχέως, με αποτέλεσμα να αναπτυχθούν βελτιωμένα καταλυτικά συστήματα, βασισμένα σε καταλύτες χαλκού, χρυσού και αργύρου μεταξύ άλλων.^{2, 47, 48} Όπως αναμένεται, έχουν αναπτυχθεί και αρκετά συστήματα που εστιάζουν περισσότερο στο βιώσιμο χαρακτήρα της αντίδρασης και περιλαμβάνουν τη χρήση λιγότερο τοξικών διαλυτών (ή την απουσία διαλύτη), και τη χρήση ανακυκλώσιμων καταλυτών, όπως τα νανοσωματίδια χρυσού μεταξύ άλλων.^{49, 50}

Η ανάπτυξη εναντιοεκλεκτικής εκδοχής της αντίδρασης, η οποία ονομάστηκε ασύμμετρη σύζευξη A^3 (asymmetric A^3 coupling, AA^3), δεν άργησε να πραγματοποιηθεί. Η ομάδα του Li, βασίστηκε στην υπόθεση ότι υποκαταστάτες-δότες ηλεκτρονίων (ligands) θα αύξαναν τη δραστικότητα του ενδιάμεσου ακετυλιδίου και η αντίδραση θα λάμβανε χώρα σε θερμοκρασία δωματίου. Έτσι, χρησιμοποίησε CuOTf σε συνδυασμό με έναν υποκαταστάτη τύπου Pybox (**L1**, Σχήμα 2.1.2) για να σχεδιάσει την πρώτη εναντιοεκλεκτική εκδοχή της αντίδρασης A^3 . Σημαντικό είναι το γεγονός ότι η αντίδραση μπορούσε να πραγματοποιηθεί σε νερό, οδηγώντας σε λίγο χαμηλότερες τιμές εναντιομερικής περίσσειας (enantiomeric excess, ee). Ωστόσο, παρά την τεράστια σημασία αυτού του συστήματος, το εύρος υποστρωμάτων που μπορούσαν να συμμετάσχουν ήταν περιορισμένο.⁵¹



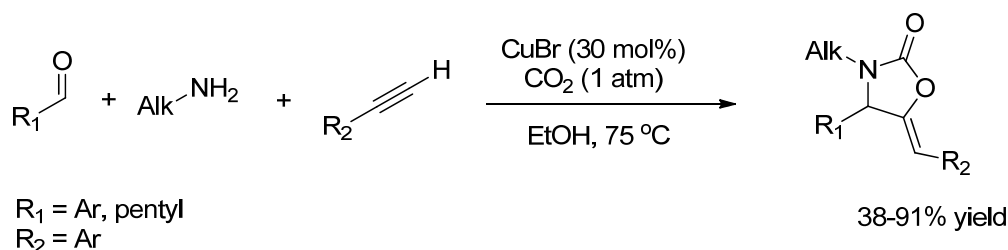
Σχήμα 2.1.2. Το πρώτο καταλυτικό σύστημα για την ασύμμετρη αντίδραση A^3 .

Ένα χρόνο μετά, η ερευνητική ομάδα του Knochel σχεδίασε ένα διαφορετικό σύστημα για την ασύμμετρη A³, βασισμένο σε κατάλυση χαλκού και χρήση ενός χειρικού υποκαταστάτη τύπου Quinap (**L2**, Σχήμα 2.1.3). Έτσι, περισσότεροι τύποι υποστρωμάτων μπορούσαν να παραγωγοποιηθούν μέσω αυτής της αντίδρασης. Επίσης, μηχανιστικές μελέτες έδειξαν ότι η καταλυτικά ενεργή οντότητα σε αυτή την περίπτωση ήταν ένα σύμπλοκο με δύο κέντρα χαλκού (Σχήμα 2.1.3).⁵²



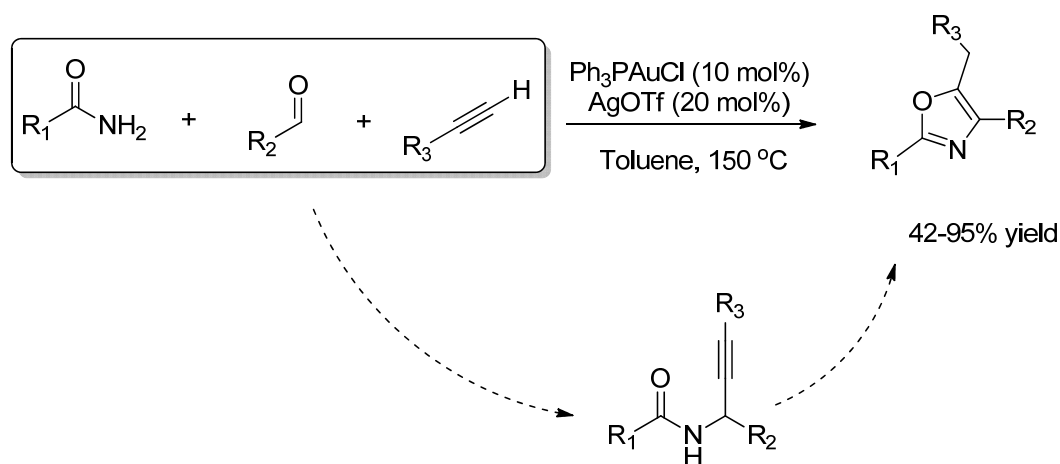
Σχήμα 2.1.3. Το δεύτερο καταλυτικό σύστημα για την ασύμμετρη αντίδραση A³.

Κατά τη διάρκεια της επόμενης δεκαετίας πραγματοποιήθηκε εκτενής διερεύνηση της αντίδρασης A³ από πολλές ερευνητικές ομάδες, ωστόσο κάποια ευρήματα έχουν ξεχωρίσει.^{1, 2} Η ομάδα του Li ανέπτυξε πρώτη ένα καταλυτικό σύστημα με βάση το χαλκό για τη σύζευξη τεσσάρων συστατικών που απεικονίζεται στο Σχήμα 2.1.4. Πρόκειται για το σχηματισμό προπαργυλαμινών μέσω της αντίδρασης A³, ακολουθούμενο από μία διαδοχική (tandem ή domino) κυκλοποίηση που περιλαμβάνει το διοξείδιο του άνθρακα ως συστατικό.⁵³ Η σύνδεση της χημείας των προπαργυλαμινών με τη χρήση διοξειδίου του άνθρακα ως συνθόνη έχει προκαλέσει μεγάλο ενδιαφέρον από τότε.^{1, 2, 54}



Σχήμα 2.1.4. Σύζευξη τεσσάρων συστατικών για τη σύνθεση οξαζολιδινονών.

Μία πιο πρόσφατη, σημαντική ανακάλυψη της ομάδας του Li, ήταν η δυνατότητα συμμετοχής αμιδίων στην αντίδραση A³, οδηγώντας σε πλήρως υποκατεστημένα οξαζόλια μέσω διαδοχικής κυκλοποίησης. Η αντίδραση λαμβάνει χώρα παρουσία καταλυτών χρυσού και αργύρου, όπως φαίνεται στο Σχήμα 2.1.5.⁵⁵



Σχήμα 2.1.5. Η πρώτη αντίδραση A³ με αμίδια αντί αμινών.

2.2 Η αντίδραση KA²

Οι κετιμίνες παρουσιάζουν πολύ χαμηλότερη δραστικότητα από τις αλδιμίνες λόγω των στερεοχημικών, αλλά και των ηλεκτρονιακών χαρακτηριστικών τους.⁵⁶ Επομένως, η προσθήκη πυρηνόφιλων σε κετιμίνες είναι συνήθως απαιτητική, με εξαίρεση την προσθήκη σε κετιμίνες προερχόμενες από την κυκλοεξανόνη, οι οποίες αντιδρούν με σχετικά υψηλότερη ταχύτητα λόγω της ευνοϊκής απελευθέρωσης τάσης στρέψης (torsional strain release).⁵⁸⁻⁶⁰ Ως αποτέλεσμα, η χρήση κετονών αντί αλδεϋδών στην αντίδραση A³ αποτελούσε μία σημαντική

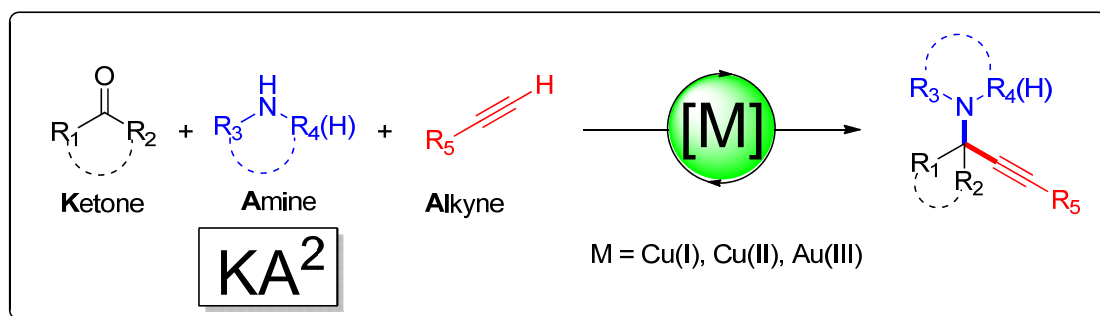
Markovnikov hydroamination

alkynylation

The reaction scheme illustrates the hydroamination-alkynylation of alkynes. It begins with a metal-alkyne complex, $[ML_n]-C\equiv C-R$, reacting with an amine, $R_1-NH-R_2(H)$. This step is labeled "Markovnikov hydroamination". The reaction proceeds via a vinylamine intermediate, $R_1-N(R_2(H))-CH=CH-R$, which is in equilibrium with its zwitterionic form, $R_1-N^+(R_2(H))=CH-CH_2-R$. This intermediate then reacts with a second alkyne, $R-C\equiv C-[ML_n]$, in a step labeled "alkynylation". The final product is a 1,5-dicarbonyl compound, $R_1-N(R_2(H))-C(=O)-CH_2-C(=O)-R$.

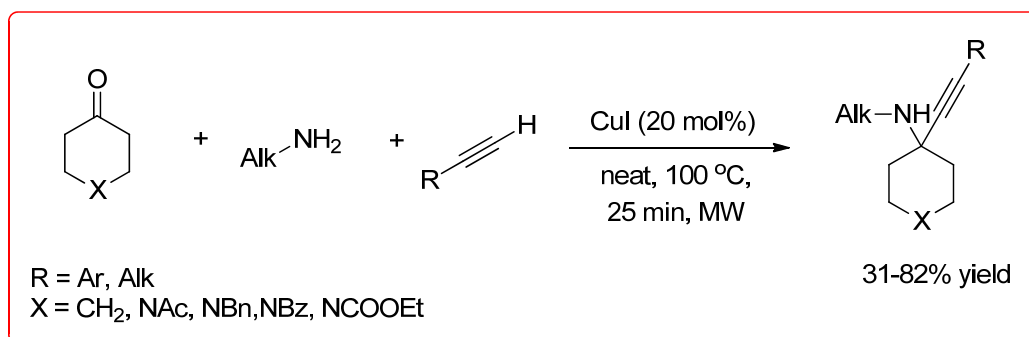
Η απαιτητική φύση των κετονών έγινε αντιληπτή για πρώτη φορά το 2010, όταν ο Ramón και οι συνεργάτες του χρησιμοποίησαν ένα καταλυτικό σύστημα σχεδιασμένο για την αντίδραση A^3 με σκοπό να διερευνήσουν τη δραστικότητα κάποιων κετονών. Η αντίδραση μεταξύ της πιπεριδίνης, της 3-πεντανόνης και του φαινυλο-ακετυλενίου οδήγησε σε μόλις 38% απόδοση μετά από επτά ημέρες, ενώ ο καταλύτης που χρησιμοποίησαν ήταν ένα εξαιρετικά δραστικό στην αντίδραση A^3 , ετερογενοποιημένο σύμπλοκο χαλκού ($Cu(OH)_x-Fe_3O_4$).⁶⁶ Επομένως, έγινε σαφές ότι ο σχεδιασμός καταλυτικών συστημάτων για την

παραγωγοποίηση κετονών (Σχήμα 2.2.2), έπρεπε να προσεγγιστεί με διαφορετικό τρόπο και όχι με τυχαίες δοκιμές καταλυτικών συστημάτων για την αντίδραση A³.



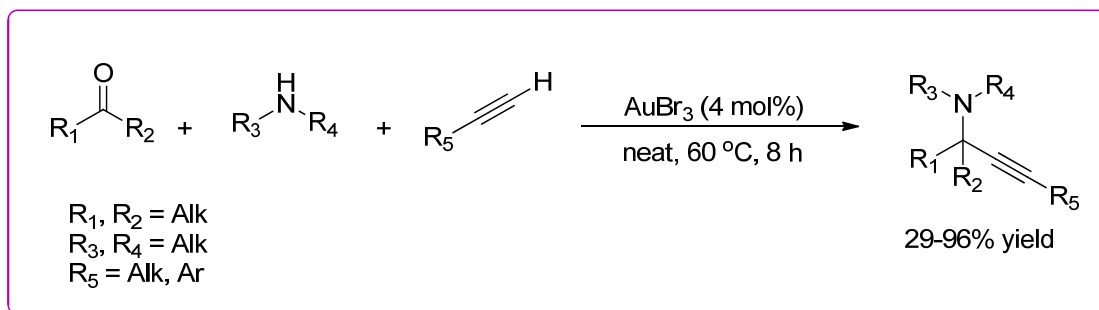
Σχήμα 2.2.2. Αντικατάσταση των αλδεϋδών από κετόνες στην αντίδραση A³: Η αντίδραση KA².

Η πρώτη σημαντική ανακάλυψη έγινε το 2011 από την ερευνητική ομάδα του Van der Eycken, οι οποίοι εκμεταλεύτηκαν την αυξημένη δραστικότητα των κυκλοεξανονών για να κατασκευάσουν προπαργουλαμίνες κυρίως από αρωματικά αλκύνια, βενζυλαμίνες και κυκλοεξανόνες.⁶⁷ Η αντίδραση έλαβαν χώρα παρουσία CuI (20 mol%), απουσία διαλύτη και σε αντιδραστήρα μικροκυμάτων (MW), οδηγώντας σε μέτριες έως καλές αποδόσεις (Σχήμα 2.2.3). Επίσης η συγκεκριμένη ερευνητική ομάδα επινόησε τον όρο “σύζευξη KA²” (KA² coupling) για αυτή τη νέα αντίδραση. Η ίδια ερευνητική ομάδα κατάφερε αργότερα να αντικαταστήσει τα τελικά αλκύνια με αζόλια (azoles), χρησιμοποιώντας ένα παρόμοιο καταλυτικό σύστημα.⁶⁸



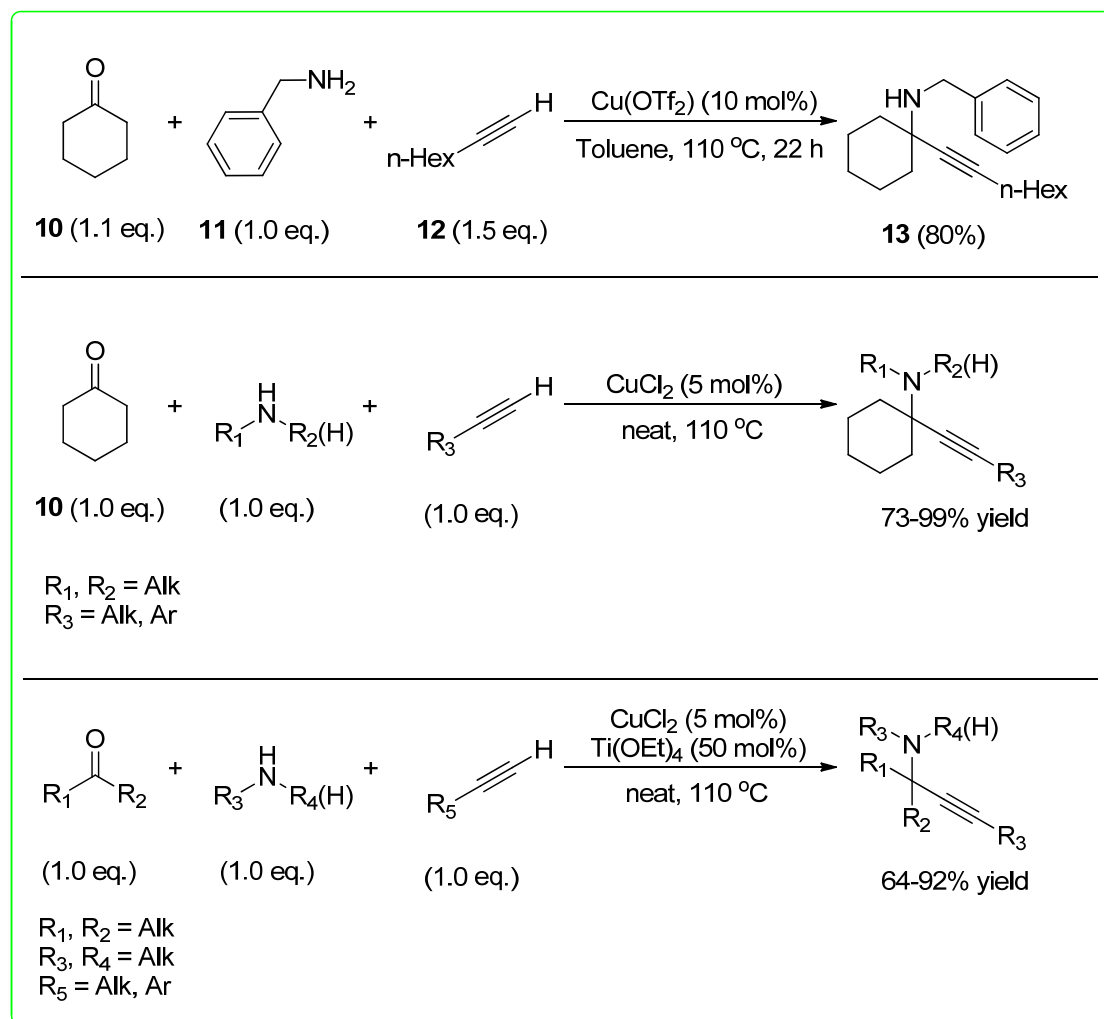
Σχήμα 2.2.3. Το πρώτο καταλυτικό σύστημα για την αντίδραση KA².

Στη συνέχεια, ο Ji και οι συνεργάτες του ανέπτυξαν ένα καταλυτικό σύστημα για την αντίδραση KA², το οποίο ήταν βασισμένο σε καταλύτη χρυσού και είχε ως στόχο την παραγωγή δευτεροταγών αμινών και γραμμικών κετονών (Σχήμα 2.2.4).⁶⁹ Το εν λόγω καταλυτικό σύστημα ήταν εξαιρετικά αποδοτικό στη σύζευξη κυκλικών αμινών, κυκλοεξανόνης και αρωματικών αλκυνίων, ενώ οδηγούσε σε ικανοποιητικές αποδόσεις και με άλλους τύπους υποστρωμάτων. Παρά την υψηλή τιμή του καταλύτη, η χαμηλή τιμή καταλυτικού φορτίου και η χαμηλή θερμοκρασία αντίδρασης καθιστούν αυτό το σύστημα αρκετά ελκυστικό για συνθετικές εφαρμογές.



Σχήμα 2.2.4. Το δεύτερο καταλυτικό σύστημα για την αντίδραση KA² με δευτεροταγείς αμίνες.

Η Larsen και οι συνεργάτες της, ενώ μελετούσαν τη συμμετοχή διάφορων πηγών αζώτου στην αντίδραση A³, ανακάλυψαν ότι το άλας Cu(OTf)₂ παρουσίασε σημαντική καταλυτική δραστηριότητα στη σύζευξη μεταξύ της κυκλοεξανόνης (**10**), της βενζυλαμίνης (**11**) και του 1-οκτινίου (**12**) (Σχήμα 2.2.5).⁷⁰ Αυτό το αποτέλεσμα αποτέλεσε την έμπνευση για το σχεδιασμό ενός εξαιρετικά βιώσιμου και αποδοτικού συστήματος για τη σύνθεση τετρα-υποκατεστημένων προπαργυλαμινών από την κυκλοεξανόνη. Με χρήση μόνο του άλατος CuCl₂ (5 mol%), κατέστη εφικτή η σύνθεση μεγάλου εύρους προπαργυλαμινών με υψηλές αποδόσεις.^{71, 72} Το σύστημα αυτό παρουσίασε υψηλή ανεκτικότητα σε διάφορες δραστικές ομάδες, ενώ μέσω αυτού μπορούν να παραγωγοποιηθούν τόσο πρωτοταγείς, όσο και δευτεροταγείς, κυκλικές ή μη κυκλικές αμίνες, αλλά και αλειφατικά και αρωματικά αλκύνια.



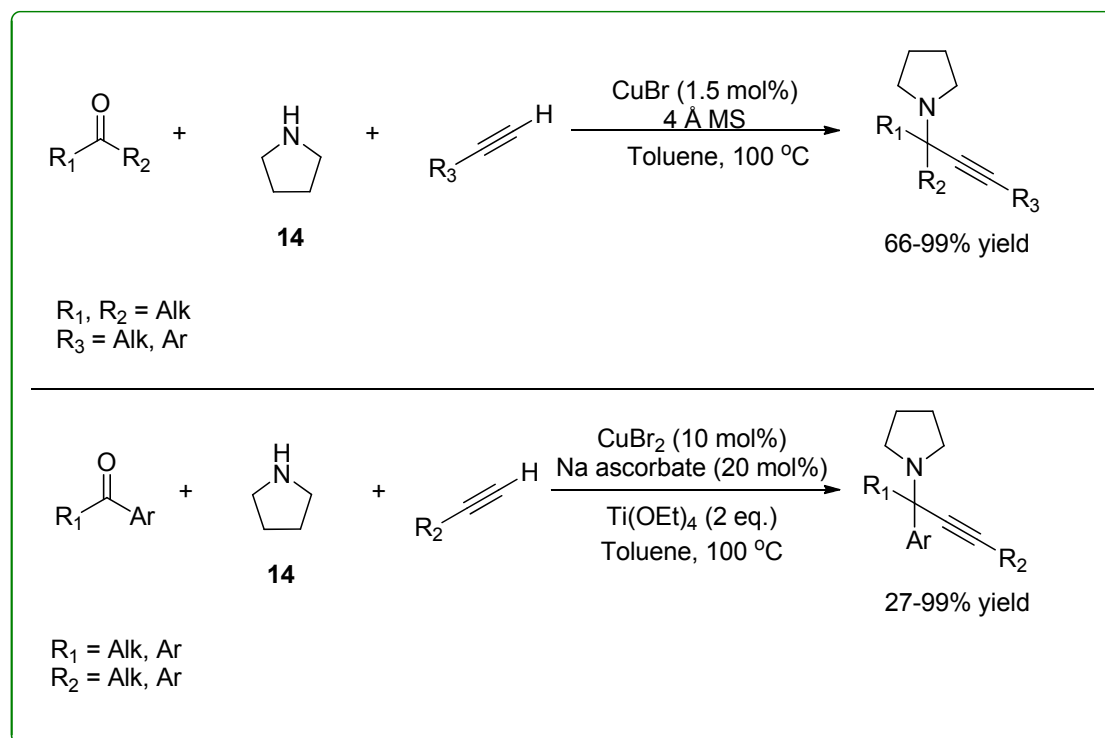
Σχήμα 2.2.5. Τα καταλυτικά συστήματα για την αντίδραση KA^2 με βάση άλατα του Cu(II) .

Σημαντικό είναι το γεγονός ότι τα τρία αρχικά υποστρώματα στο εν λόγω σύστημα βρίσκονται σε ισομοριακή αναλογία, μεγιστοποιώντας έτσι τον παράγοντα της οικονομίας ατόμων, αφού η αντίδραση λαμβάνει χώρα απουσία διαλύτη και το μοναδικό θεωρητικά απόβλητο είναι ένα ισοδύναμο νερού. Εξαιρετική σημασία έχει η παρατήρηση των συγκεκριμένων ερευνητών, ότι το άλας CuCl_2 ήταν σχεδόν αδρανές παρουσία τολουολίου ως διαλύτη.⁷² Ωστόσο, παρά τα αξιοσημείωτα χαρακτηριστικά του, το απλό αυτό σύστημα χρησιμοποιήθηκε για τη σύνθεση προπαργυλαμινών προερχόμενων μόνο από

την κυκλοεξανόνη. Το εύρος δραστηριότητας των κετονών επεκτάθηκε ώστε να συμπεριλαμβάνει και μη κυκλικές κετόνες όταν έγινε χρήση του οξέος Lewis $\text{Ti}(\text{OEt})_4$, το οποίο αντιδρά με το νερό που παράγεται από τη συμπύκνωση της αμίνης και της κετόνης και ενεργοποιεί την ενδιάμεση ιμίνη όταν αντιδρούν πρωτοταγείς αμίνες.⁷³

Ο Ma και οι συνεργάτες τους ανακάλυψαν ότι το άλας CuBr σε συνδυασμό με μοριακά κόσκινα (molecular sieves, MS) σε τολουόλιο ως διαλύτη ήταν ένα αποδοτικό σύστημα για την αντίδραση KA^2 μεταξύ κυκλικών ή γραμμικών κετονών, αλειφατικών ή αρωματικών αλκυνίων και της πυρρολιδίνης (**14**, Σχήμα 2.2.6).⁷⁴ Η χρήση άλλων κυκλικών αμινών όπως της πιπεριδίνης και της μορφολίνης ήταν επίσης εφικτή υπό αυτές τις συνθήκες, οδηγώντας όμως σε σημαντικά χαμηλότερες αποδόσεις. Το άλας CuBr σε μόνο 1.5 mol% καταλυτικό φορτίο παρουσίασε υψηλή καταλυτική δραστηριότητα για μεγάλο εύρος υποστρωμάτων. Επίσης, το σύστημα αυτό χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά σε αντίδραση κλίμακας 50 mmol με επιτυχία.⁷⁴

Η ίδια ερευνητική ομάδα έδωσε λύση στο πρόβλημα της αδυναμίας παραγωγοποίησης αρωματικών κετονών. Μία βελτιωμένη εκδοχή του συστήματος που αναφέρθηκε προηγουμένως, περιλάμβανε τη χρήση του οξέος $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ και ασκορβικού νατρίου σε συνδυασμό με το άλας CuBr_2 σε σχετικά υψηλό καταλυτικό φορτίο (Σχήμα 2.2.6). Με αυτό το σύστημα κατέστη εφικτή η συμμετοχή αρωματικών κετονών στην αντίδραση KA^2 όταν συμμετείχε κυρίως η πυρρολιδίνη ως δραστική αμίνη.⁷⁵ Μηχανιστικές μελέτες έδειξαν ότι το ασκορβικό νάτριο ανάγει τον προ-καταλύτη CuBr_2 σε CuBr , ένα σύστημα που είναι πιο αποτελεσματικό από την απλή χρήση CuBr . Μέχρι σήμερα, κανένα άλλο σύστημα δεν προσφέρει τη δυνατότητα παραγωγοποίησης αρωματικών κετονών μέσω αυτής της αντίδρασης. Μόνο χρησιμοποιώντας μία διαφορετική στρατηγική, ω-χλωρο-κετόνες με αρωματικές ομάδες, πρωτοταγείς αμίνες και τελικά αλκύλια μπορούν να οδηγήσουν σε 2-αλκυνο-ετεροκυκλικά μόρια παρουσία Cu_2O ως καταλύτη.⁷⁶

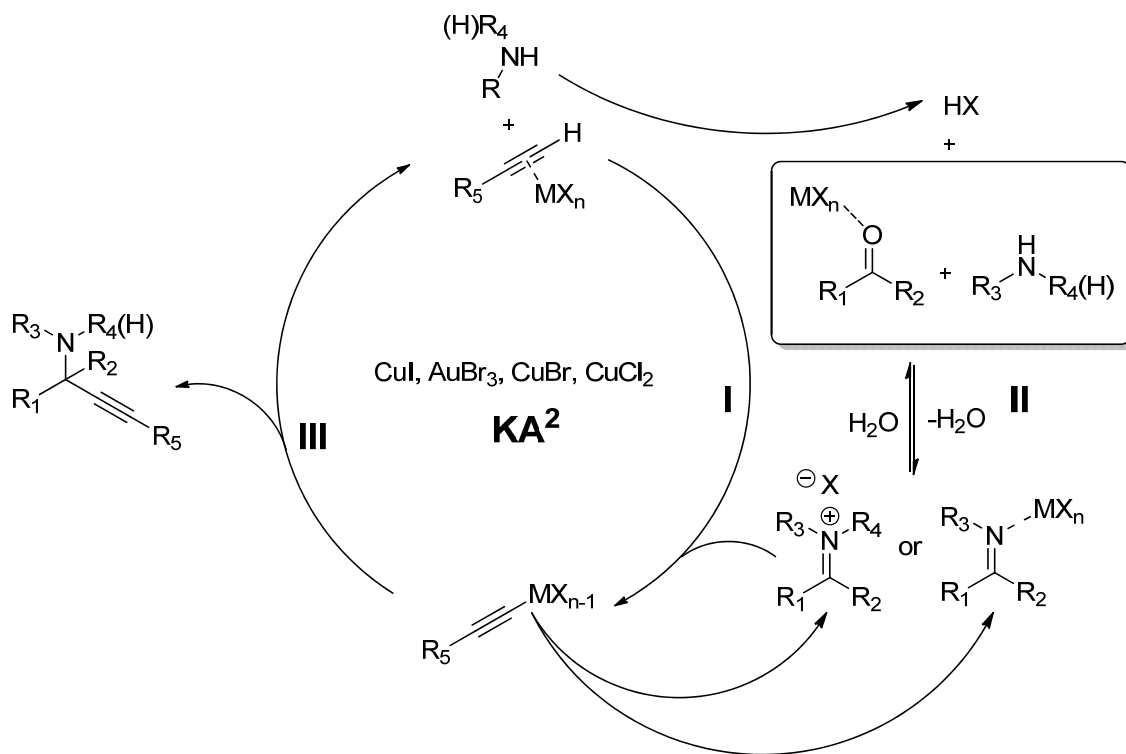


Σχήμα 2.2.6. Τα καταλυτικά συστήματα για την αντίδραση KA^2 με βάση άλατα του Cu(I).

Όπως αναμένεται, λόγω του υψηλού συνθετικού δυναμικού της αντίδρασης KA^2 και του αυξημένου ενδιαφέροντος της επιστημονικής κοινότητας για βιώσιμα καταλυτικά συστήματα, έχει αναφερθεί σημαντικός αριθμός ετερογενών καταλυτικών συστημάτων που βασίζονται συνήθως σε νανοσωματίδια ή σε ετερογενοποιημένα σύμπλοκα των Cu(I), Cu(II) και Au(III).⁷⁷⁻⁸⁸ Τα εν λόγω συστήματα δεν θα αναλυθούν περισσότερο στο παρόν κείμενο.

Αν και δεν έχουν πραγματοποιηθεί εκτενείς μηχανιστικές μελέτες για αυτή την αντίδραση, ένας γενικός καταλυτικός κύκλος μπορεί να αναφερθεί με βάση τις προτάσεις που υπάρχουν στη βιβλιογραφία.^{67, 72} Έτσι, στο Σχήμα 2.2.7 απεικονίζονται τα κύρια στάδια που αναμένεται να είναι κοινά για όλα τα καταλυτικά συστήματα. Το στάδιο I αποτελεί το σχηματισμό του πυρηνόφιλου ακετυλιδίου μέσω αποπρωτονίωσης του π-συμπλόκου μετάλλου-αλκυνίου από το υπόστρωμα αμίνης. Το στάδιο II αποτελεί τη αντιστρεπτή συμπίκνωση της

κετόνης και της αμίνης σε ιμίνη ή κετιμινιακό ιόν με αποβολή ενός μορίου νερού. Τέλος το στάδιο **III** περιλαμβάνει την προσθήκη του ακετυλιδίου στην ιμίνη ή στο ιόν κετιμινίου, οδηγώντας σε σχηματισμό του προϊόντος και απελευθέρωση του καταλύτη. Σημειώνεται ότι οι καταλυτικοί κύκλοι που έχουν προταθεί και για την αντίδραση A^3 , περιλαμβάνουν παρόμοια στάδια.^{1, 2}



Σχήμα 2.2.7. Γενικός καταλυτικός κύκλος για την αντίδραση KA^2 .

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

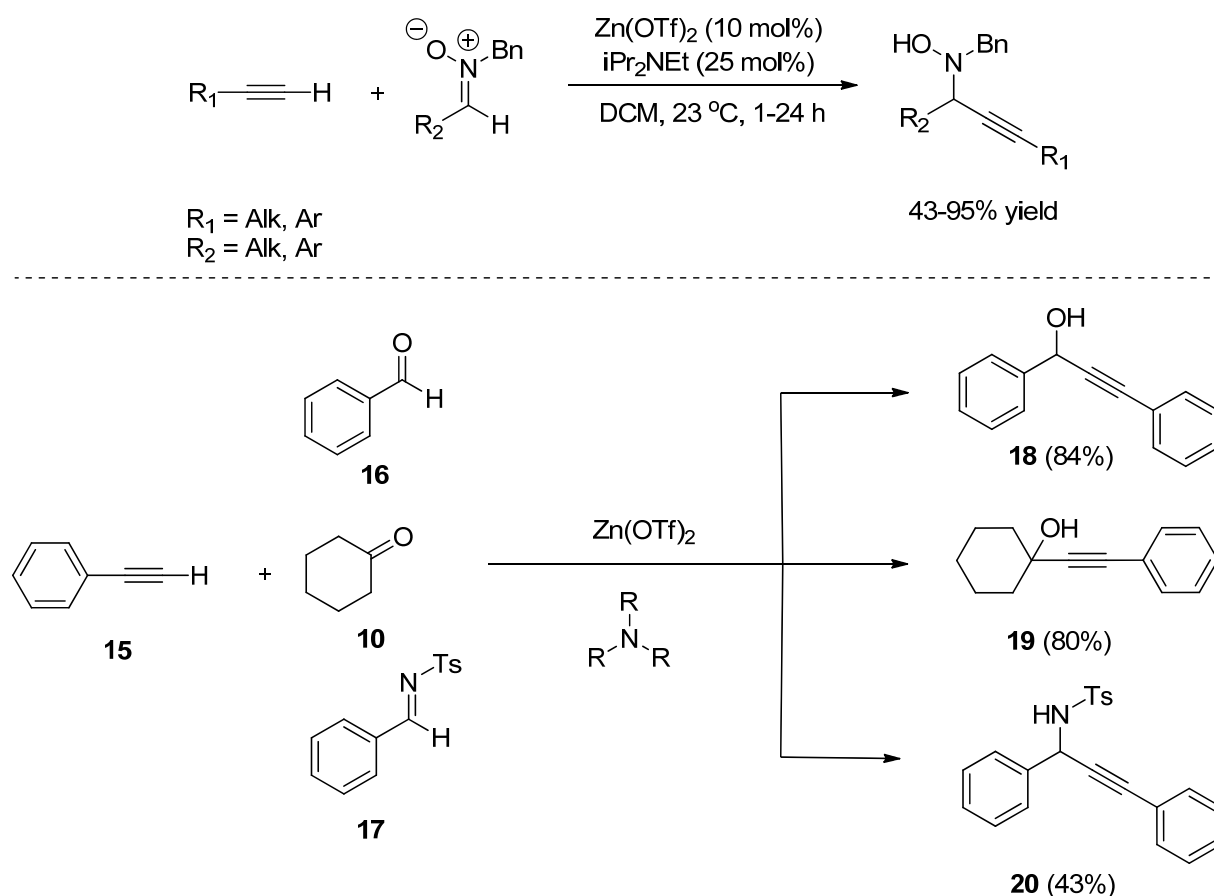
Η ΧΗΜΕΙΑ ΤΩΝ ΑΚΕΤΥΛΙΔΙΩΝ ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΥ

3.1 Εισαγωγή

Ενώσεις του ψευδαργύρου, χρησιμοποιούνται συχνά ως πρόσθετα αντιδραστήρια σε αντιδράσεις ενεργοποίησης δεσμών C-H που καταλύονται από άλλα μέταλλα. Επιπλέον, η ικανότητα των αλάτων του ψευδαργύρου να δρουν ως οξέα κατά Lewis δικαιολογεί τη χρήση τους στη συνεργιστική κατάλυση (cooperative catalysis) για την ενεργοποίηση ηλεκτρονιόφιλων.³³ Ωστόσο, τις τελευταίες δεκαετίες έχουν προκύψει πολλές αναφορές για τη χρήση ενώσεων του μετάλλου αυτού ως καταλυτών για διάφορες αντιδράσεις.⁸⁹ Το μεγάλο ενδιαφέρον για ανάπτυξη καταλυτικών συστημάτων με βάση τον ψευδάργυρο πηγάζει από τα βιώσιμα χαρακτηριστικά του, όπως είναι η αφθονία του, η στενή του σχέση με βιολογικά συστήματα και οι μοναδικές ιδιότητες των ενώσεών του. Σημαντικό είναι το γεγονός ότι μεγάλο μέρος των εφαρμογών του ψευδαργύρου στην κατάλυση είναι σχετικό με τους μετασχηματισμούς αλκυνίων.⁹⁰

Ένα ιδιαίτερο κεφάλαιο στην κατάλυση ψευδαργύρου είναι η χημεία των *in situ* παραγόμενων ακετυλιδίων ψευδαργύρου (*in situ* generated zinc-acetylides).³³ Το έναυσμα για την έναρξη αυτού του πεδίου δόθηκε το 1999 από την ερευνητική ομάδα του Carreira, όταν ανακάλυψαν την αξιοσημείωτη ικανότητα του $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ να οδηγεί στο σχηματισμό δραστικών ακετυλιδίων παρουσία τελικών αλκυνίων και ασθενώς βασικών τριτοταγών αμινών.⁹¹ Τα εν λόγω ακετυλίδια παρουσίασαν διαφορετική δραστηριότητα από αυτά των Cu(I), Ag(I) και Au(I) και η πρώτη τους εφαρμογή ήταν η αλκυνυλίωση νιτρονών υπό ήπιες συνθήκες για τη σύνθεση *N*-υδροξυ-προπαργυλαμινών (Σχήμα 3.1.1). Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι τόσο το άλας $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, όσο και η τριτοταγής αμίνη χρησιμοποιήθηκαν σε καταλυτικές ποσότητες, οδηγώντας σε υψηλές αποδόσεις. Στην ίδια δημοσίευση, οι διερευνήθηκαν και άλλες πιθανές συνθετικές εφαρμογές αυτής της νέας

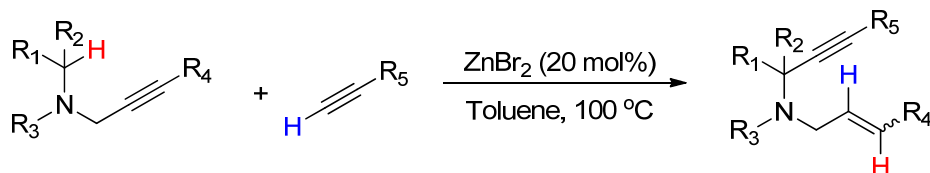
μεθοδολογίας, όπως η σύνθεση δευτεροταγών και τριτοταγών αλκοολών (**18**, **19** αντίστοιχα), καθώς και προπαργυλαμινών (**20**).



Σχήμα 3.1.1. Οι πρώτες καταλυτικές εφαρμογές των ακετυλιδίων ψευδαργύρου.

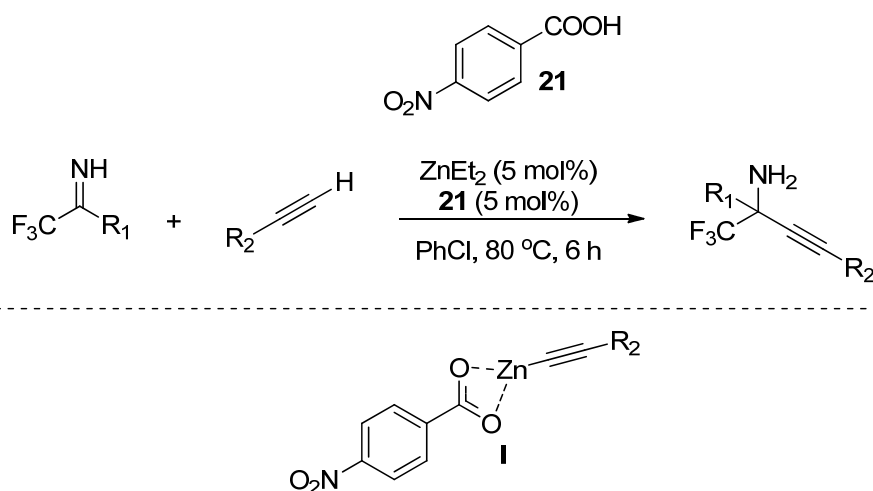
Η ίδια ερευνητική ομάδα, απέδειξε αργότερα το μηχανισμό παραγωγής των ακετυλιδίων ψευδαργύρου μέσω μελετών φασματοσκοπίας πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NMR) και φασματοσκοπίας υπερύθρου (IR).⁹² Όπως ήταν αναμενόμενο, η νέα αυτή μεθοδολογία χρησιμοποιήθηκε και εξελίχθηκε από πλήθος ερευνητικών ομάδων από το έτος 2000 και έπειτα, βρίσκοντας εφαρμογή τόσο στη σύνθεση ενώσεων υψηλής προστιθέμενης αξίας, όσο και στη σύνθεση φαρμακευτικά δραστικών ουσιών και φυσικών προϊόντων.^{1, 33, 90}

παρουσία των ιόντων του μετάλλου και αποσπούν τα πρωτόνια της α-θέσης ως προς το άζωτο.



Σχήμα 3.2.1. Διασταυρούμενη σύζευξη προπαργυλαμινών και τελικών αλκυνίων, καταλυόμενη από ψευδάργυρο.

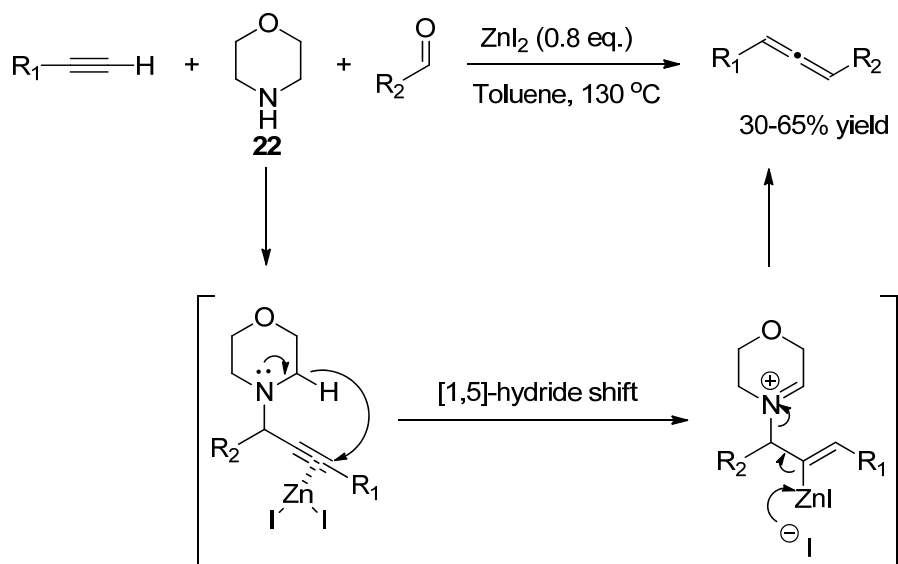
Μεγάλη σημασία για αυτό το πεδίο είχε η πολύ πρόσφατη ανακάλυψη ότι το οργανομεταλλικό αντιδραστήριο ZnEt_2 μπορεί να καταλύει την αλκυνυλίωση φθοριωμένων κετιμινών χωρίς υποκαταστάτες στο άζωτο, υπό συνθήκες μεταφοράς πρωτονίου (proton-transfer conditions). Για αυτό τον σκοπό, χρησιμοποιήθηκε το 4-νιτρο-βενζοϊκό οξύ (**21**, Σχήμα 3.2.2) σε καταλυτική ποσότητα, οδηγώντας σε α-τριτοταγείς προπαργυλαμίνες με μονο-υποκατεστημένη ομάδα αμίνης. Μηχανιστικές μελέτες έδειξαν ότι το καταλυτικά ενεργό ενδιάμεσο της αντίδρασης είναι το οργανομεταλλικό σύμπλοκο **I** και ότι η προσθήκη του ακετυλιδίου οδηγεί σε ένα αμιδο-ψευδαργυρικό ενδιάμεσο που πρωτο-απομεταλλειώνεται από το τελικό αλκύνιο.⁹⁹



Σχήμα 3.2.2. Αλκυνυλίωση ενεργοποιημένων ιμινών, καταλυόμενη από ZnEt_2 .

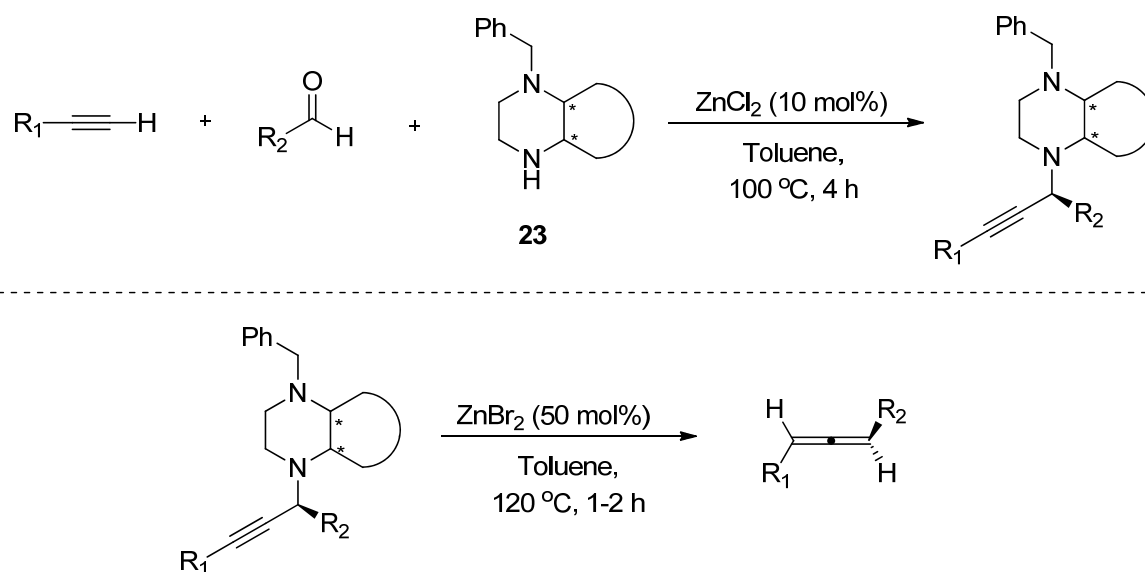
Διάφορα καταλυτικά συστήματα με βάση τον ψευδάργυρο έχουν αναπτυχθεί και για την αντίδραση A³. Ο ένυδρος οξικός ψευδάργυρος (Zn(OAc)₂·2H₂O) σε τολουόλιο, χρησιμοποιήθηκε για την κατασκευή μίας βιβλιοθήκης με περισσότερες από εκατό προπαργυλαμίνες, ενώ η δραστηριότητα του Zn(OTf)₂ απουσία διαλύτη ξεπεράστηκε πρόσφατα από το σύμπλοκο του ψευδαργύρου με την προλίνη (zinc proline) που χρησιμοποιήθηκε σε μόλις 1% καταλυτικό φορτίο.¹⁰⁰⁻¹⁰²

Σε αυτό το σημείο πρέπει να αναφερθεί ότι άλατα ψευδαργύρου δεν χρησιμεύουν μόνο στη σύνθεση προπαργυλαμινών, αλλά έχουν κεντρικό ρόλο σε ένα σημαντικό μετασχηματισμό αυτών των ενώσεων. Το 2010, ο Ma και οι συνεργάτες του ανακάλυψαν ότι παρουσία 0.8 ισοδυνάμων του άλατος ZnI₂ και στοιχειομετρικής ποσότητας μορφολίνης (**22**, Σχήμα 3.2.3), τελικά αλκύνια και αλδεΐδες μπορούσαν να μετατραπούν σε 1,3-δι-υποκατεστημένα αλλένια με συνθετικά χρήσιμες αποδόσεις.¹⁰³ Πρόκειται για μία διαδοχική αντίδραση πολλών συστατικών που περιλαμβάνει τα στάδια της αντίδρασης A³, ακολουθούμενα από ένα βήμα [1,5]-μετάθεσης υδριδίου (hydride transfer ή hydride shift) και ένα βήμα β-απόσπασης (β-elimination) όπως παρουσιάζεται στο Σχήμα 3.2.3.



Σχήμα 3.2.3. Διαδοχική αντίδραση μετατροπής τελικών αλκυνίων και αλδευδών σε δι-υποκατεστημένα αλλένια.

Αργότερα, η ερευνητική ομάδα του Periasamy ανέπτυξε μία διαστερεοεκλεκτική εκδοχή της αντίδρασης A³, χρησιμοποιώντας χειρόμορφες αμίνες και καταλύτη ψευδαργύρου.¹⁰⁴ Σχετική βελτιστοποίηση έδειξε ότι τα καλύτερα αποτελέσματα αποδόσεων και τιμών εναντιομερικής περίσσειας λαμβάνονταν όταν συμμετείχαν στην αντίδραση χειρόμορφες πιπεραζίνες (**23**, Σχήμα 3.2.4). Οι χειρικές προπαργυλαμίνες που συντέθηκαν, μετατράπηκαν στη συνέχεια σε χειρικά αλλένια, χρησιμοποιώντας πάλι ένα άλας του ψευδαργύρου ως καταλύτη.



Σχήμα 3.2.4. Διαστερεοεκλεκτική σύνθεση χειρικών προπαργυλαμινών και μετατροπή τους σε χειρικά αλλένια.

Ωστόσο, η συμμετοχή κετονών στην αντίδραση μετατροπής τελικών αλκυνίων σε αλλένια δεν έλαβε χώρα παρουσία καταλυτών ψευδαργύρου. Η αλλενυλίωση τελικών αλκυνίων με κετόνες (allenylation of terminal alkynes, ATA) πραγματοποιήθηκε για πρώτη φορά με χρήση του τοξικού CdI_2 σε συνδυασμό με την πυρρολιδίνη.¹⁰⁵ Αργότερα βρέθηκε ότι το άλας ZnI_2 μπορούσε να μετατρέψει τις τετρα-υποκατεστημένες προπαργυλαμίνες με ομάδα πυρρολιδίνης σε τρι-υποκατεστημένα αλλένια, αλλά η μετατροπή δεν πραγματοποιήθηκε σε ένα βήμα λόγω της αδυναμίας του άλατος να καταλύσει την απαιτητική αντίδραση KA^2 υπό τις συνθήκες αντίδρασης.¹⁰⁶ Ένα βελτιωμένο σύστημα για την αλλενυλίωση τελικών αλκυνίων με κετόνες αναπτύχθηκε πρόσφατα από τον Ma και τους συνεργάτες του, το οποίο αντικαθιστά το τοξικό άλας CdI_2 με έναν συνδυασμό

των καταλυτών CuI, ZnBr₂ και Ti(OEt)₄, έτσι ώστε να υπάρχει μία πιο βιώσιμη συνθετική μέθοδος για τα πολύτιμα, τρι-υποκατεστημένα αλλένια.^{107, 108}

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Είναι σαφές ότι η σύζευξη KA^2 έχει αναγνωριστεί από την επιστημονική κοινότητα ως μια αντίδραση με τεράστια δυναμική στην Οργανική Σύνθεση, ανάλογη εκείνης της αντίδρασης A^3 . Με χρήση αποδοτικών καταλυτικών συστημάτων βασισμένων σε μέταλλα μετάπτωσης, η σύζευξη ευρέως διαθέσιμων κετονών, αμινών και τελικών αλκυνίων μπορεί να οδηγήσει στην ταχεία δημιουργία ποικίλως υποκατεστημένων κέντρων άνθρακα, εν δυνάμει λύνοντας σημαντικά συνθετικά προβλήματα. Ωστόσο, η σχετικά πρόσφατη ανακάλυψή της, σε συνδυασμό με την απαιτητική της φύση έχουν συμβάλει στη σχετικά ανεπαρκή διερεύνησή της, με αποτέλεσμα να μην υπάρχει ακόμα ασύμμετρη ή διαστερεοεκλεκτική εκδοχή της και οι συνθετικές της εφαρμογές να είναι περιορισμένες. Επομένως η ανακάλυψη νέων μεταλλικών καταλυτών για αυτή τη σύζευξη πολλών συστατικών αποτελεί έναν απαιτητικό αλλά αξιόλογο στόχο, καθώς με αυτόν τον τρόπο αυξάνεται το εύρος επιλογών όσο αφορά τη μελέτη της και τη διεύρυνση της συνθετικής της αξίας. Σε αυτό το πλαίσιο, η ευέλικτη χημεία των ακετυλιδίων του ψευδαργύρου δεν έχει επεκταθεί με επιτυχία στην αντίδραση KA^2 , παρότι έχουν υπάρξει σχετικές προσπάθειες, οι οποίες απέτυχαν λόγω της επιλογής των συνθηκών διεξαγωγής της αντίδρασης. Στόχος της παρούσας ερευνητικής εργασίας ήταν η ανάπτυξη και διερεύνηση νέων, βιώσιμων, ομογενών καταλυτικών συστημάτων για την αντίδραση KA^2 , βασισμένων στον ψευδάργυρο αλλά πιθανώς και σε άλλα βιώσιμα μέταλλα όπως το μαγγάνιο και ο σίδηρος. Κατά το σχεδιασμό των καταλυτικών συστημάτων κρίθηκε απαραίτητο να ληφθεί υπόψιν το αυξημένο δυναμικό της σύζευξης KA^2 από την πλευρά της πράσινης χημικής μεθοδολογίας, κάτι που αποτέλεσε σημείο-κλειδί της παρούσας εργασίας. Επομένως, ως ιδανικός στόχος τέθηκε η ανάπτυξη ενός καταλυτικού συστήματος το οποίο να βασίζεται σε μία απλή, οικονομική, σχετικά φιλική προς το περιβάλλον και μη τοξική πηγή μετάλλου, η οποία να είναι καταλυτικά ενεργή απουσία διαλύτη και να μπορεί να καταλύει τη σύζευξη απαιτητικών και συνθετικά ενδιαφέροντων υποστρωμάτων.

[illegible]

45

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

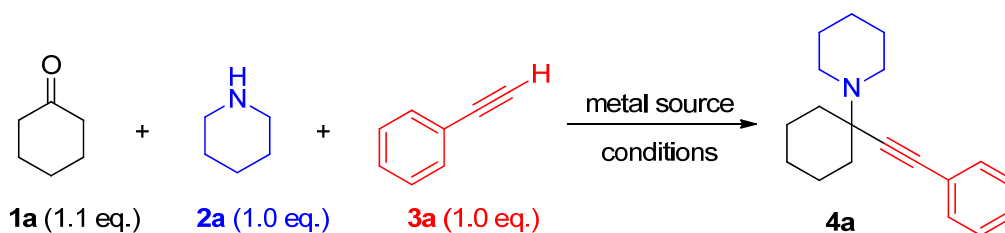
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΖΗΤΗΣΗ

5.1 Σχεδιασμός καταλυτικού συστήματος

Με στόχο να αποδειχθεί η ορθότητα της αρχικής ιδέας και να προσδιοριστούν οι κατάλληλες συνθήκες για την ανάπτυξη ενός καταλυτικού συστήματος βασισμένου στον ψευδάργυρο, επιλέχθηκε να διερευνηθεί η αντίδραση μεταξύ της κυκλοεξανόνης (**1a**, Πίνακας 5.1.1), της πιπεριδίνης (**2a**) και του φαινυλοακετυλενίου (**3a**). Χρησιμοποιήθηκε μικρή περίσσεια κυκλοεξανόνης στα περισσότερα πειράματα με σκοπό την αποφυγή απώλειας υποστρώματος λόγω αυτο-συμπύκνωσης (self-condensation), κάτι που δεν αποτέλεσε πρόβλημα όπως αποδείχθηκε σε μεταγενέστερη φάση.¹⁰⁹ Όπως φαίνεται στον πίνακα 5.1.1, όταν χρησιμοποιήθηκε η πηγή ZnCl_2 σε 20% καταλυτικό φορτίο και η αντίδραση έλαβε χώρα απουσία διαλύτη στους 98 °C για 20 ώρες, η προπαργυλαμίνη **4a** παρελήφθη με 38% απόδοση μετά από καθαρισμό με στήλη χρωματογραφίας. Παρότι αυτό ήταν ένα ενθαρυντικό αποτέλεσμα, σημαντικός αριθμός παραπροϊόντων παρατηρήθηκε όταν έγινε ανάλυση του μείγματος αντίδρασης με GC/MS. Συγκεκριμένα, εναμίνας προερχόμενες από την υδροαμίνωση τελικών αλκυνίων παρατηρούνταν συχνά κατά τη διάρκεια αυτής της εργασίας (ανιχνεύθηκαν στα χρωματογραφήματα GC/MS και ταυτοποιήθηκαν με βάση τις χαρακτηριστικές τους κορυφές στα φάσματα $^1\text{H-NMR}$ διαφόρων κλασμάτων από στήλες χρωματογραφίας).⁶²⁻⁶⁵ Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι σε κανένα πείραμα δεν παρατηρήθηκε σχηματισμός προπαργυλαμινών προερχόμενων από την αλκυνυλίωση των αντίστοιχων ταυτομερών ιόντων κετιμινίου. Επανάληψη της αντίδρασης σε τολουόλιο (1.0 M) στους 120 °C, οδήγησε στην αύξηση της απόδοσης στο επιθυμητό προϊόν και ταυτόχρονα σε μείωση των ποσοστών των παρατηρούμενων παραπροϊόντων. Πραγματοποιήθηκε προσπάθεια χρήσης υπερήχων αντί θέρμανσης, μια στρατηγική που είχε επιτυχία στην αντίδραση **A**³, αλλά έδωσε αρνητικό αποτέλεσμα σε αυτή την περίπτωση.¹¹⁰ Ασήμαντη βελτίωση της απόδοσης παρατηρήθηκε όταν η αντίδραση πραγματοποιήθηκε

απουσία διαλύτη στους 120 °C για 70 ώρες, ένα αποτέλεσμα το οποίο υπέδειξε ότι έπρεπε να δοκιμαστούν άλλα οξέα Lewis ως καταλύτες. Όταν χρησιμοποιήθηκε ο οξικός ψευδάργυρος ($\text{Zn}(\text{OAc})_2$) σε τολουόλιο, η προπαργυλαμίνη **4a** παρελήφθη με 75% απόδοση, ενώ ο σχηματισμός ανεπιθύμητων παραπροϊόντων μειώθηκε σημαντικά. Η χρήση των πηγών ZnCO_3 και ZnSO_4 οδήγησε σε ίχνη του επιθυμητού προϊόντος, ενώ παρόμοιο αποτέλεσμα είχε και η χρήση της πηγής FeCl_3 , που έχει χρησιμοποιηθεί επιτυχώς για την αντίδραση A^3 .^{111,112} Ίχνη του επιθυμητού προϊόντος παρατηρήθηκαν και απουσία καταλύτη, αποτέλεσμα που μάλλον οφείλεται στην ύπαρξη ιχνών μεταλλικών αλάτων στο σκεύος της αντίδρασης σε συνδυασμό με τη σχετικά υψηλή θερμοκρασία αντίδρασης. Σημαντική βελτίωση της απόδοσης παρατηρήθηκε όταν η αντίδραση έλαβε χώρα σε τολουόλιο παρουσία $\text{Zn}(\text{OTf})_2$. Ωστόσο, η απόδοση ξεπέρασε το ποσοστό του 90%, μόνο όταν η αντίδραση πραγματοποιήθηκε απουσία διαλύτη και με $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ ως πηγή ψευδαργύρου. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι όταν χρησιμοποιήθηκε ο καταλυτικά ενεργός στη σύζευξη A^3 , ένυδρος οξικός ψευδάργυρος ως καταλύτης για τη σύζευξη μεταξύ βενζαλδεϋδης, πιπεριδίνης και φαινυλοακετυλενίου απουσία διαλύτη στους 120 °C για 12 ώρες, η αντίστοιχη προπαργυλαμίνη δεν σχηματίστηκε, σύμφωνα με τη σχετική ερευνητική δημοσίευση.¹⁰⁰ Τα αλογονίδια του ψευδαργύρου, ZnBr_2 και ZnI_2 , επίσης οδήγησαν σε υψηλές αποδόσεις απουσία διαλύτη το τελευταίο να δίνει συγκρίσιμο αποτέλεσμα με τον οξικό ψευδάργυρο. Σε αυτό το στάδιο, το αλάτι ZnI_2 δεν διερευνήθηκε περισσότερο, καθώς είναι γνωστή η ικανότητά του να οδηγεί στο σχηματισμό τρι-υποκατεστημένων αλλενίων από προπαργυλαμίνες που περιέχουν δακτύλιο πυρρολιδίνης και θα μπορούσε να οδηγήσει σε επιπλοκές στα επόμενα μέρη της εργασίας.¹⁰⁶ Η δραστηριότητα των αλογονιδίων του ψευδαργύρου φαίνεται να συσχετίζεται με την Lewis οξύτητα τους, αλλά δεν μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα μόνο με βάση αυτή την παρατήρηση καθώς η σχέση μεταξύ των αντίστοιχων ακετυλιδίων και άλλων ενδιαμέσων του καταλυτικού κύκλου ενδέχεται να είναι αρκετά περίπλοκη, ιδιαίτερα απουσία διαλύτη.¹¹³ Αξίζει να σημειωθεί ότι ο τριφλικός (τριφθορο-μεθανοσουλφονικός) ψευδάργυρος

(Zn(OTf)₂) ήταν δραστικός απουσία διαλύτη, ωστόσο οδήγησε και σε ανεπιθύμητες, παράπλευρες αντιδράσεις με αποτέλεσμα τον μη αποδοτικό σχηματισμό της προπαργυλαμίνης **4a** (το αποτέλεσμα δεν παρουσιάζεται). Το άλας MnCl₂ επίσης έδωσε ενθαρυντικά αποτελέσματα απουσία διαλύτη, όμως δεν θα συζητηθεί επιπρόσθετη διερεύνηση στην παρούσα εργασία. Η ταυτοποίηση ενός ασθενούς οξέος Lewis, το οποίο εμφανίζει υψηλότερη δραστηριότητα στην αντίδραση KA² απουσία διαλύτη παρά σε διάλυμα, συμπίπτει με τα ευρήματα της ερευνητικής ομάδας της Larsen και αναδεικνύει τη σημασία της ανάπτυξης συνθετικής μεθοδολογίας με βάση της αρχές της πράσινης χημείας.⁷² Επιπλέον, ο οξικός ψευδάργυρος είναι λιγότερο υγροσκοπικός και πιο εύκολος στο χειρισμό από όλα τα αλογονίδια ψευδαργύρου, ενώ ταυτόχρονα είναι σημαντικά λιγότερο ακριβός και πιο διαθέσιμος από τον τριφλικό ψευδάργυρο. Με βάση αυτά τα δεδομένα, επιλέχθηκε να χρησιμοποιηθούν οι συνθήκες με αύξοντα αριθμό 12 για τα επόμενα στάδια της εργασίας, καθώς σκοπός ήταν να παραγωγοποιηθούν απαιτητικά υποστρώματα όπως παρεμποδισμένες, προχειρικές κετόνες και πρωτοταγείς αμίνες. Στη συνέχεια αποδεικνύεται ότι μπορούν να χρησιμοποιηθούν επιτυχώς και πιο ήπιες συνθήκες, ανάλογα με την τριάδα υποστρωμάτων που αντιδρούν.



A/A	Πηγή μετάλλου	mol%	Θερμ.(°C)	Διαλύτης (1.0 M)	Χρόνος (h)	% GC απόδοση ^a (απομονωμένη απόδοση) ^b
1	ZnCl ₂	20	98	-	20	43 (38)
2	ZnCl ₂	20	120	τολουόλιο	20	64 (61)
3	ZnCl ₂	20	r.t./υπέρηχοι	-	2	0
4	ZnCl ₂	20	120	-	70	45
5	Zn(OAc) ₂	20	120	τολουόλιο	20	79 (75)

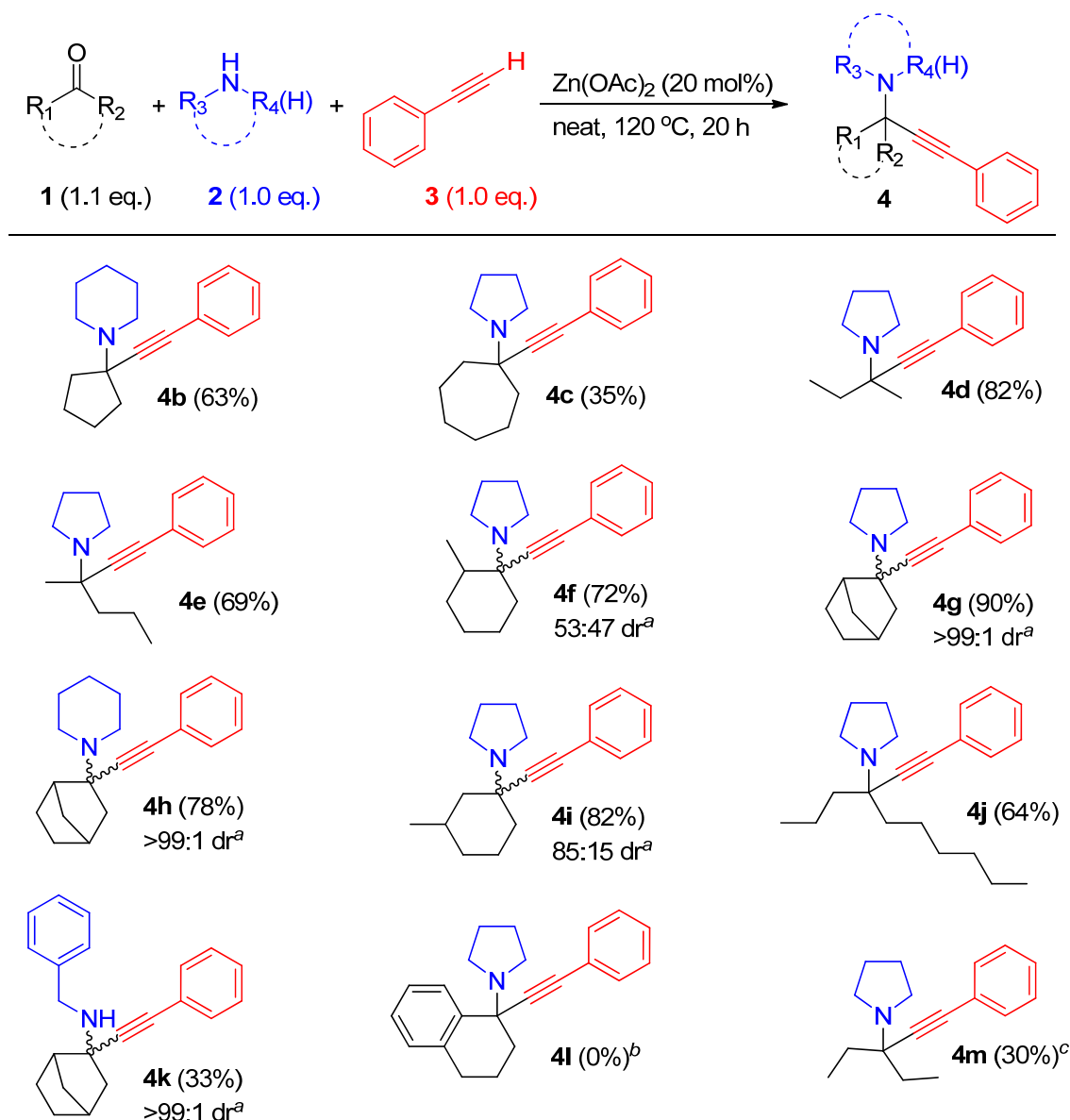
6	ZnCO ₃	20	120	τολουόλιο	20	ίχνη
7	ZnSO ₄	20	120	τολουόλιο	20	ίχνη
8	FeCl ₃	20	120	τολουόλιο	20	ίχνη
9	-	20	120	-	20	ίχνη
10	-	20	120	τολουόλιο	20	ίχνη
11	Zn(OTf) ₂	20	120	τολουόλιο	20	87 (84)
12	Zn(OAc) ₂	20	120	-	20	93 (91)
13	ZnBr ₂	20	120	-	20	85
14	ZnI ₂	20	120	-	20	92
15	MnCl ₂	20	120	τολουόλιο	20	18
16	MnCl ₂	20	120	-	20	57 (52)

Πίνακας 5.1.1. Δοκιμές μεταλλικών πηγών και βελτιστοποίηση των συνθηκών της αντίδρασης. Όλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν σε κλίμακα 2.00 mmol. ^[a] Οι αποδόσεις προσδιορίστηκαν με βάση την ανάλυση με όργανο GC/MS, χρησιμοποιώντας n-οκτάνιο ως εσωτερικό πρότυπο. ^[b] Μετά από χρωματογραφία στήλης.

5.2 Εύρος δραστηριότητας κετονών

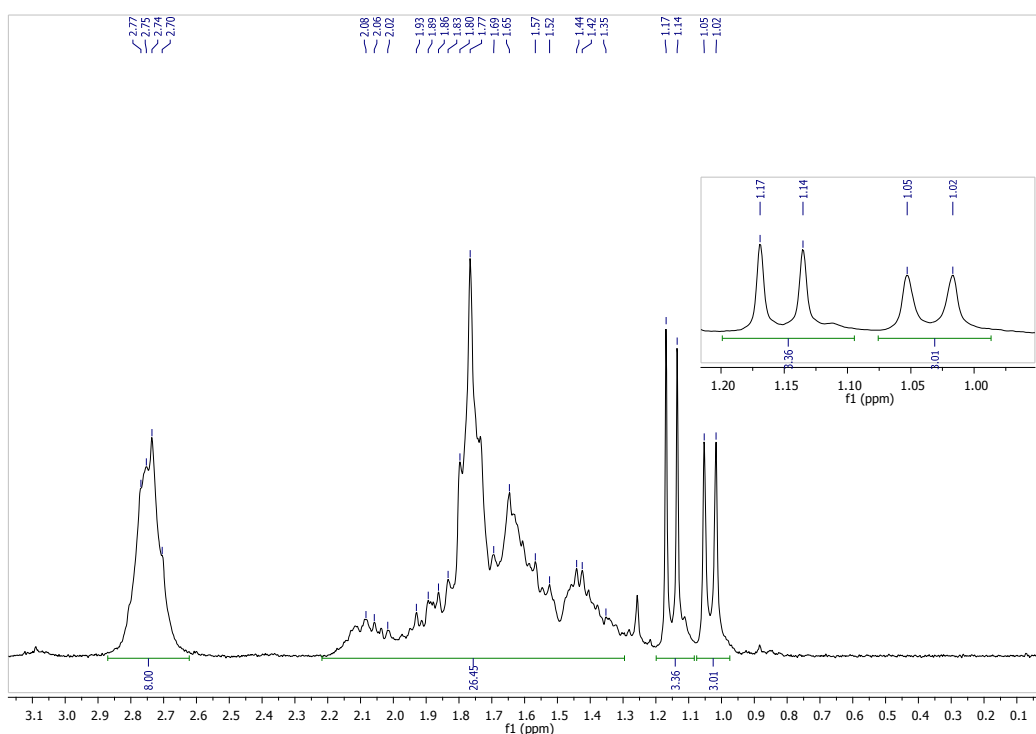
Με σκοπό να διερευνηθεί το εύρος δραστηριότητας (scope) των κετονών, χρησιμοποιήθηκε το φαινυλοακετυλένιο σε συνδυασμό με την πιπεριδίνη, την πυρρολιδίνη ή την βενζυλαμίνη ως συμπληρωματικά μέλη της τριάδας υποστρωμάτων (Σχήμα 5.2.1). Γρήγορα διαπιστώθηκε ότι η κυκλοεξανόνη δεν ήταν η μοναδική κετόνη που μπορεί να αντιδράσει, καθώς η προπαργυλαμίνη **4b** που προέρχεται από την κυκλοπεντανόνη συντέθηκε με απόδοση 63%. Παρατηρήθηκε δραματική μείωση της απόδοσης όταν χρησιμοποιήθηκε η κυκλοεπτανόνη (**4c**, Σχήμα 5.2.1), πιθανώς λόγω της αυξημένης στερεοχημικής παρεμπόδισης στη μεταβατική κατάσταση, η οποία μπορεί να οφείλεται στις διαμορφώσεις του *in situ* παραγώμενου ιόντος κετιμινίου. Γραμμικές κετόνες ήταν επίσης δραστικά υποστρώματα, με την προχειρόμορφη 2-βουτανόνη να οδηγεί στην προπαργυλαμίνη **4d** με 82% απόδοση. Αύξηση του μεγέθους των αλκυλικών αλυσίδων οδήγησε σε μικρή μείωση της απόδοσης στις περιπτώσεις των προπαργυλαμινών **4e** και **4j**. Η προπαργυλαμίνη **4m** απομονώθηκε με

απόδοση 30%, ωστόσο η χαμηλή αυτή απόδοση οφειλόταν εν μέρει σε μερική αποσύνθεση της ένωσης κατά τη διάρκεια καθαρισμού με χρωματογραφία στήλης, ένα φαινόμενο που έχει παρατηρηθεί ξανά για ενώσεις αυτής της οικογένειας.⁸⁵ Υποκατεστημένες κυκλοεξανόνες οδήγησαν στις αντίστοιχες προπαργυλαμίνες με υψηλές αποδόσεις (**4f**, **4i**). Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η 3-μεθυλο-κυκλοεξανόνη οδήγησε σε μεγαλύτερη διαστερομερική αναλογία από ότι η 2-μεθυλο-κυκλοεξανόνη, γεγονός που βρίσκεται σε αντίθεση με τα αποτελέσματα που έχουν αναφερθεί για την περίπτωση χρήσης μιας πρωτοταγούς αμίνης σε συνδυασμό με CuI ως καταλύτη και χρήση μικροκυμάτων αντί συμβατικής θέρμανσης.⁶⁷ Αυτά τα αποτελέσματα ενδέχεται να υποδεικνύουν μηχανιστικές πληροφορίες για την σχετική σημασία μεταξύ της τάσης στρέψης και της στερεοχημικής παρεμπόδισης στη μεταβατική κατάσταση που σχηματίζεται κατά την προσβολή του ακετυλιδίου στο *in situ* παραγώμενο ιόν κετιμινίου ή την αντίστοιχη κετιμίνη. Όταν χρησιμοποιούνται δευτεροταγείς αμίνες, ο παράγοντας της τάσης στρέψης πιθανώς καθίσταται πιο σημαντικός για την περίπτωση της 2-μεθυλο-κυκλοεξανόνης και η πλευρά προσβολής του ακετυλιδίου δεν ελέγχεται πρωτίστως από τη στερεοχημική παρεμπόδιση που προκαλεί το μεθύλιο. Για την περίπτωση της 3-μεθυλο-κυκλοεξανόνης, είναι πιθανό ότι η γωνία προσβολής του ακετυλιδίου αλλάζει όταν πρόκειται για προσθήκη σε κετιμίνες αντί κετιμινίων, λόγω συναρμογής της ιμίνης στο μεταλλικό κέντρο.⁷² Ως αποτέλεσμα, ο βαθμός στον οποίο το μεθύλιο ελέγχει στερεοχημικά την επιλογή πλευράς προσβολής του ακετυλιδίου αλλάζει αναλόγως, και επομένως υπάρχει διαφορά στις διαστερομερικές αναλογίες (dr). Παρόλο που αυτά τα αποτελέσματα έχουν εγγενή πληροφοριακή αξία, η ακριβής ταυτότητα των διαστερομερών δεν προσδιορίστηκε σε καμία από τις περιπτώσεις που συζητήθηκαν και άρα δεν μπορούν να εξαχθούν ακριβή συμπεράσματα σχετικά με τον στερεοχημικό έλεγχο (stereocontrol). Είναι σημαντικό να σημειωθεί, ότι τόσο η φύση του ακετυλιδίου, όσο και άλλοι παράγοντες που καθορίζουν την επιλογή π-πλευράς (π-face selection) καθιστούν τους λόγους για αυτές τις διαφορές αρκετά δύσκολους να εξηγηθούν.^{114, 115}



Σχήμα 5.2.1. Η αντίδραση KA² καταλυόμενη από ψευδάργυρο: Εύρος δραστηριότητας κετονών. Όλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν σε κλίμακα 2.00 mmol και οι αποδόσεις των απομονωμένων προϊόντων φαίνονται εντός παρενθέσεων. ^[a] Η διαστεreoμερική αναλογία προσδιορίστηκε με βάση το φάσμα ¹H-NMR. ^[b] Όπως προσδιορίστηκε μέσω ανάλυσης GC/MS. ^[c] Η πιθανότητα μερικής αποσύνθεσης κατά τη διάρκεια καθαρισμού με χρωματογραφία στήλης υποδείχθηκε με παρατηρήσιμες αλλαγές χρωμάτων.

Στην Εικόνα 5.2.1 απεικονίζεται το φάσμα ^1H -NMR του μείγματος διαστερομερών της ένωσης **4f** (έπειτα από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης) και σε μεγένθυση φαίνονται οι διπλές κορυφές που αντιστοιχούν στα πρωτόνια των μεθυλίων των διαστερομερών. Από την ολοκλήρωση των κορυφών προκύπτει η κανονικοποιημένη τιμή της διαστερομερικής αναλογίας (53:47). Με όμοιο τρόπο υπολογίστηκε η αντίστοιχη τιμή στην περίπτωση της ένωσης **4i**.

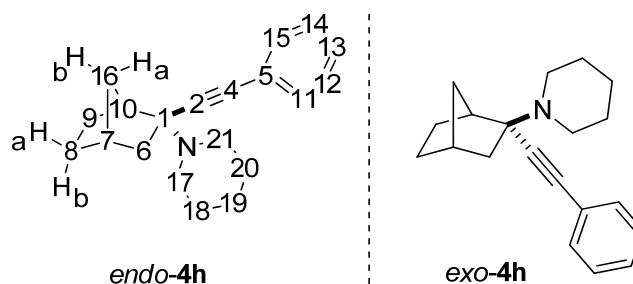


Εικόνα 5.2.1. Το φάσμα ^1H -NMR του μείγματος διαστερομερών της ένωσης **4f**.

Υψηλές αποδόσεις και εξαιρετικά υψηλές τιμές διαστερομερικής αναλογίας παρατηρήθηκαν όταν χρησιμοποιήθηκε η νορκαμφορά (2-νορβορνανόνη) σε συνδυασμό με πυρρολιδίνη και πιπεριδίνη, οδηγώντας πρακτικά σε ένα από τα δύο πιθανά διαστερομερή των ενώσεων **4g** και **4h**. Στην πρώτη περίπτωση (**4g**), το δεύτερο διαστερομερές ήταν δυνατό να απομονωθεί σε μόλις αρκετή ποσότητα ώστε να ταυτοποιηθεί με ^1H -NMR (4.7 mg), παρότι η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σε κλίμακα 2.00 mmol. Λόγω της ύπαρξης κορυφών που οφείλονται σε H-grease στο εν λόγω φάσμα, η καθαρότητα της ένωσης δεν θεωρήθηκε ικανοποιητική. Επομένως, η ποσότητά της δεν προσδιορίστηκε με

ικανοποιητική ακρίβεια, ωστόσο η κανονικοποιημένη αναλογία των διαστερομερών με βάση αυτά τα αποτελέσματα αναφέρεται ως μεγαλύτερη από 99:1. Στην περίπτωση της προπαργυλαμίνης **4h**, το δεύτερο διαστερομερές δεν ανιχνεύθηκε στο μείγμα αντίδρασης. Η βενζυλαμίνη σε συνδυασμό με τη νορκαμφορά και το φαινυλοακετυλένιο επίσης οδήγησαν στο επιθυμητό προϊόν (**4k**). Η χαμηλή απόδοση σε αυτή την περίπτωση οφειλόταν στην αυξημένη σταθερότητα της ενδιάμεσης κετιμίνης, η οποία ανιχνεύθηκε στο χρωματογράφημα GC/MS. Αύξηση της διάρκειας αντίδρασης σε 50 ώρες δεν οδήγησε σε αύξηση της απόδοσης ενώ η ενδιάμεση ιμίνη ήταν ακόμα παρούσα στο μείγμα αντίδρασης. Ο βαθμός της διαστεροεκλεκτικότητας ωστόσο διατηρήθηκε και σε αυτή την περίπτωση, ενώ το δεύτερο διαστερομερές δεν ανιχνεύθηκε.⁷³ Τέλος, η α-τετραλόνη δεν αντέδρασε υπό αυτές τις συνθήκες και επομένως η προπαργυλαμίνη **4l** δεν παρελήφθη. Πρέπει να σημειωθεί ότι έχει αναφερθεί μόνο ένα καταλυτικό σύστημα για την παραγωγή αρωματικών κετονών μέσω της σύζευξης KA^2 .⁷⁵

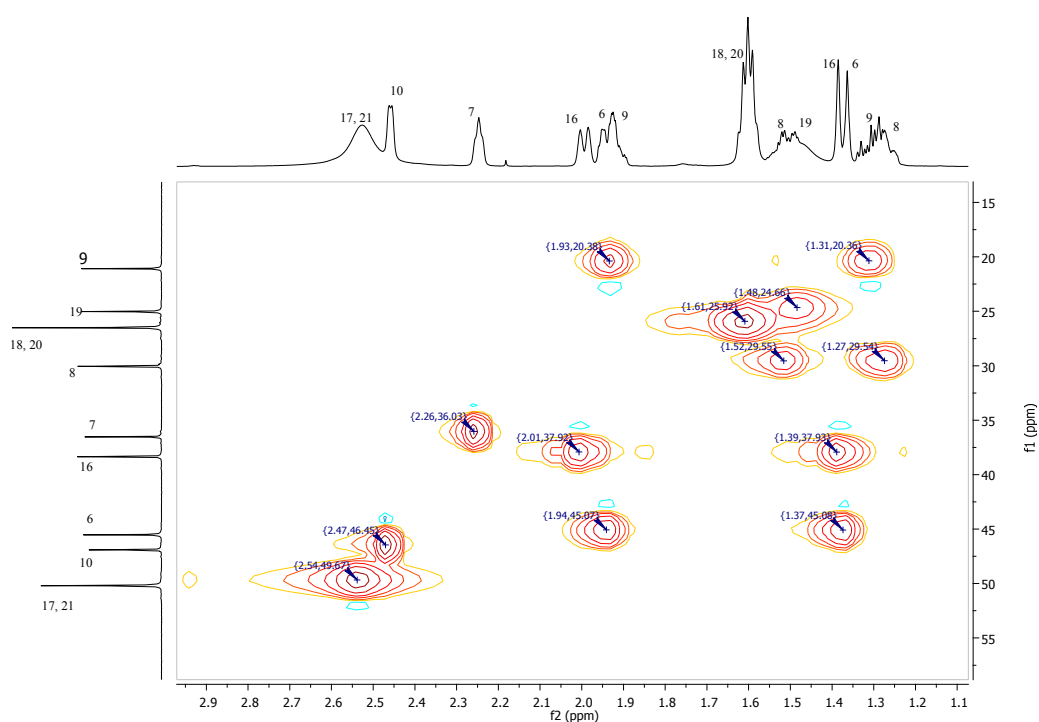
Λόγω του εξαιρετικά υψηλού επιπέδου διαστεροεκλεκτικότητας που παρατηρήθηκε για τα παράγωγα της νορκαμφοράς, κρίθηκε σκόπιμο να ληφθούν επιπρόσθετα φασματοσκοπικά δεδομένα για την ένωση **4h** (συνδυασμός ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, ^1H , ^1H -COSY, ^1H , ^{13}C -HSQC και ^1H , ^1H -NOESY), έτσι ώστε να προσδιορισθεί η ταυτότητα του κύριου διαστερομερούς. Όπως φαίνεται στην Εικόνα 5.2.2, τα δύο πιθανά διαστερομερή είναι το *endo-4h* και το *exo-4h*. Με βάση τη βιβλιογραφία, τα πυρηνόφιλα τείνουν να προστίθενται στην νορκαμφορά από την *exo* πλευρά με υψηλή διαστεροεκλεκτικότητα.^{58, 116} Το ίδιο ισχύει και για μεταλλο-αλκυνυλίδια.^{117, 118}



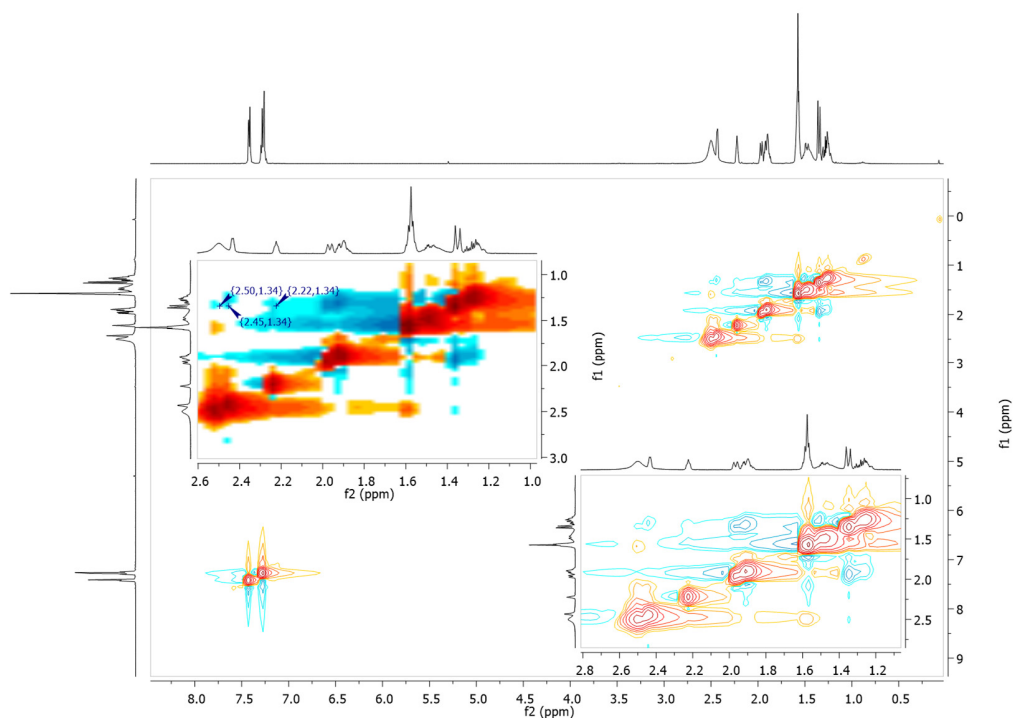
Εικόνα 5.2.2. Τα διαστερομερή της ένωσης **4h** με τυχαία αριθμημένα άτομα.

Εξέταση του φάσματος HSQC σε αυτήν την περίπτωση, επβεβαίωσε την αυξημένη δυσκολία ερμηνείας του φάσματος ^1H -NMR (Εικόνα 5.2.3). Ωστόσο, έδωσε και χρήσιμες πληροφορίες σχετικά με την ταυτοποίηση των ατόμων άνθρακα που φέρουν διαστερεοτοπικά πρωτόνια. Μέσω αυτού του φάσματος (HSQC), τα πρωτόνια που βρίσκονται στις κορυφές της γέφυρας (bridgehead protons) και ανήκουν στα άτομα άνθρακα 7 και 10 (όπως έχουν αριθμηθεί στην Εικόνα 5.2.2) μπορούν να ταυτοποιηθούν με ευκολία από τα σήματα συσχετισμού (2.25 ppm, 36.5 ppm) και (2.47 ppm, 46.6 ppm) αντίστοιχα. Τα σήματα που αντιστοιχούν σε διαστερεοτοπικά πρωτόνια της νορκαμφοράς εμφανίζουν σημαντική επικάλυψη στο φάσμα ^1H -NMR, κάτι που καθιστά την ταυτοποίησή τους δύσκολη, ωστόσο εφικτή με προσεκτική εξέταση των σχετικών θέσεων των σημάτων στα φάσματα. Γενικά, η απόδοση των σημάτων γίνεται με βάση τις τιμές των χημικών μετατοπίσεων στα φάσματα ^1H -NMR και ^{13}C -NMR σε συνδυασμό με το φάσμα HSQC, ωστόσο, σημειώνεται ότι, στη συγκεκριμένη περίπτωση δεν είναι εφικτό να αποδοθούν όλα τα σήματα με βεβαιότητα. Στο φάσμα COSY, οι κορυφές που αντιστοιχούν στα διαστερεοτοπικά πρωτόνια του ατόμου άνθρακα 8 (1.48 ppm και 1.27 ppm) αποδόθηκαν σε αυτά λόγω των συσχετισμών (2.25 ppm, 1.48 ppm) και (1.48 ppm, 1.95 ppm) με τους πυρήνες που ανήκουν στα άτομα άνθρακα 7 και 9 αντίστοιχα (βλ. Κεφάλαιο 6), σε συνδυασμό με το φάσμα HSQC. Αναμενόταν ότι στο φάσμα ^1H , ^1H -NOESY, τα α-πρωτόνια της ομάδας της πιπεριδίνης (17 και 21 στην Εικόνα 5.2.2), τα οποία δίνουν σήμα στα 2.50 ppm στο φάσμα ^1H -NMR, θα είχαν συσχετισμούς που θα ήταν ενδεικτικοί της μοριακής δομής της ένωσης. Πράγματι, αυτά τα πρωτόνια

έδωσαν ένα ασθενές σήμα στο φάσμα NOESY (Εικόνα 5.2.4). Το συγκεκριμένο σήμα μπορεί να οφείλεται στην αλληλεπίδραση μεταξύ των α-πρωτονίων της ομάδας πιπεριδίνης και ενός από τα διαστερεοτοπικά πρωτόνια του ατόμου άνθρακα 6 (1.34 ppm). Σήματα που υποδεικνύουν την αλληλεπίδραση του συγκεκριμένου πρωτονίου με τα πρωτόνια που ανήκουν στα άτομα άνθρακα 7 και 10 μπορούν επίσης να διακριθούν στο φάσμα NOESY (Εικόνα 5.2.4). Αυτός ο συνδυασμός σημάτων, υποδεικνύει ότι η ομάδα πιπεριδίνης και το συγκεκριμένο πρωτόνιο βρίσκονται στην *endo* πλευρά, και άρα θα έπρεπε να σημειωθεί ως 6b.



Εικόνα 5.2.3. Φάσμα ^1H , ^{13}C -HSQC της προπαργουλαμίνης **4h**.



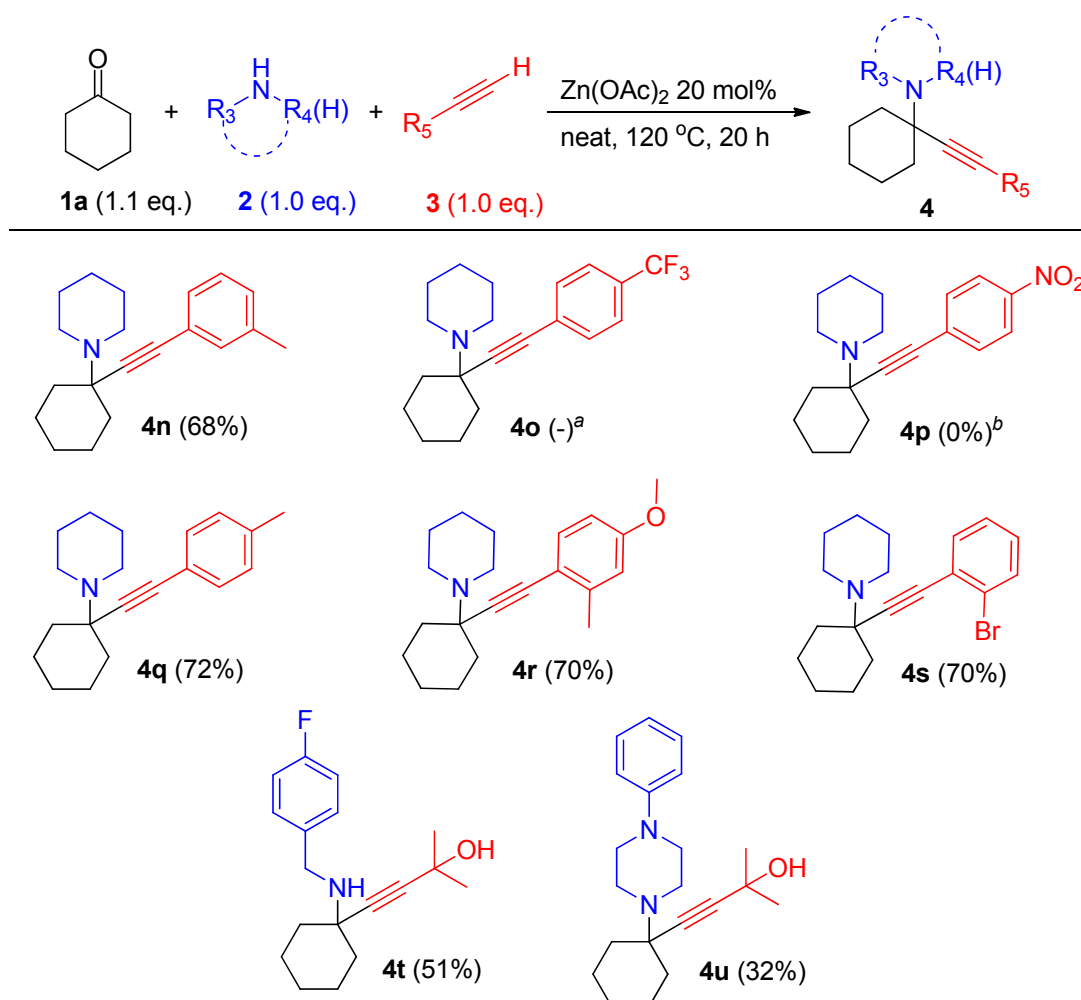
Εικόνα 5.2.4. Φάσμα ^1H , ^1H -NOESY της προπαργουλαμίνης **4h**.

Λόγω της περιπλοκότητας και της μη ιδανικής ποιότητας των ληφθέντων φασμάτων αυτού του νέου μορίου, η παραπάνω ερμηνεία δεν έχει απόλυτο χαρακτήρα και θα μπορούσε εναλλακτικά να υποτεθεί ότι το σήμα των απρωτονίων της ομάδας της πιπεριδίνης στο φάσμα NOESY οφείλεται στην αλληλεπίδραση αυτών με το πρωτόνιο 16a. Ωστόσο, η χημική μετατόπιση του τελευταίου δεν μπορεί να προσδιοριστεί χωρίς αμφιβολία με βάση τα ληφθέντα φασματοσκοπικά δεδομένα. Παρά τις σχετικές αμφιβολίες, τα δεδομένα συνάδουν με *exo*-αλκυνυλίωση, και άρα σχηματισμό του *endo-4h*, σε συνδυασμό με τη γνωστή από τη βιβλιογραφία τάση των πυρηνόφιλων να προσβάλουν την *exo* πλευρά της νορκαμφοράς.^{58, 116-118}

5.3 Εύρος δραστικότητας αλκυνίων

Συνεχίζοντας με τη διερεύνηση του εύρους δραστικότητας των αλκυνίων, κυρίως η πιπεριδίνη και η κυκλοεξανόνη αντέδρασαν με διάφορα αλκύνια, δίνοντας νέες προπαργουλαμίνες (Σχήμα 5.3.1). Οι ομάδες-δότες ηλεκτρονίων στον αρωματικό

δακτύλιο του αλκυνίου είχαν μικρή επίδραση στην αντίδραση και οι ενώσεις **4n**, **4q** και **4r** λήφθηκαν με ικανοποιητικές αποδόσεις. Αρνητική ήταν η επίδραση των ομάδων-δεκτών ηλεκτρονίων στον αρωματικό δακτύλιο του αλκυνίου. Η προπαργουλαμίνη **4o** ανιχνεύτηκε με ανάλυση GC/MS, αλλά η απομόνωσή της αποδείχθηκε δύσκολη. Η ένωση **4p** δεν σχηματίστηκε σύμφωνα με το σχετικό χρωματογράφημα GC/MS. Αυτά τα αποτελέσματα είναι αναμενόμενα με βάση το γεγονός ότι ηλεκτρονιακά πτωχά αλκύνια χρησιμοποιούνται σπάνια σε σχετικά συστήματα, οδηγώντας πάντα σε χαμηλές αποδόσεις που οφείλονται στον ασθενή πυρηνόφιλο χαρακτήρα των αντίστοιχων μεταλλο-ακετυλιδίων.⁷⁵ Στην παρούσα εργασία, η παράπλευρη αντίδραση υδροαμίνωσης των αλκυνίων αποτέλεσε το κύριο πρόβλημα. Ωστόσο, η προπαργουλαμίνη **4s** συντέθηκε επιτυχώς και απομονώθηκε με 70% απόδοση μετά από καθαρισμό με στήλη χρωματογραφίας. Ανάλυση σχετικών κλασμάτων με ¹H-NMR υπέδειξε την ύπαρξη του αντίστοιχου προϊόντος υδροαμίνωσης στο μείγμα αντίδρασης. Αυτή η νέα προπαργουλαμίνη κατέχει μία ιδιαίτερα χρήσιμη δραστική ομάδα, η οποία προσφέρεται για πλήθος συνθετικών μετατροπών. Με στόχο να εξεταστεί αν χρήσιμα αλειφατικά αλκύνια μπορούν να λάβουν μέρος στη σύζευξη KA² υπό κατάλυση ψευδαργύρου, χρησιμοποιήθηκε η 2-μεθυλο-3-βουτινόλη σε συνδυασμό με την κυκλοεξανόνη και την 4-φθορο-βενζουλαμίνη.¹¹⁹ Η επιθυμητή προπαργουλαμίνη, η οποία διαθέτει τέσσερις διαφορετικές δραστικές ομάδες, συντέθηκε επιτυχώς (**4t**).

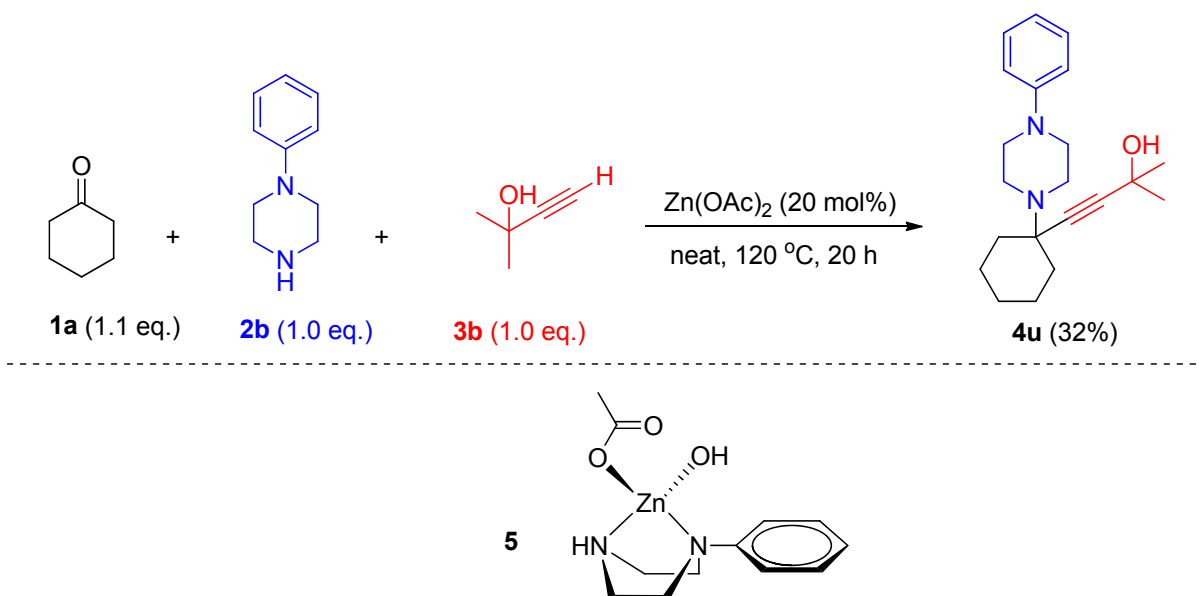


Σχήμα 5.3.1. Η αντίδραση KA^2 καταλυόμενη από ψευδάργυρο: Εύρος δραστηρότητας αλκυνίων. Όλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν σε κλίμακα 2.00 mmol και οι αποδόσεις των απομονομένων προϊόντων φαίνονται εντός παρενθέσεων. ^[a] Η ένωση ανιχνεύθηκε με ανάλυση GC/MS, όμως πιθανώς να αποσυντέθηκε κατά τη διάρκεια καθαρισμού με στήλη χρωματογραφίας. ^[b] Όπως διαπιστώθηκε μέσω ανάλυσης GC/MS.

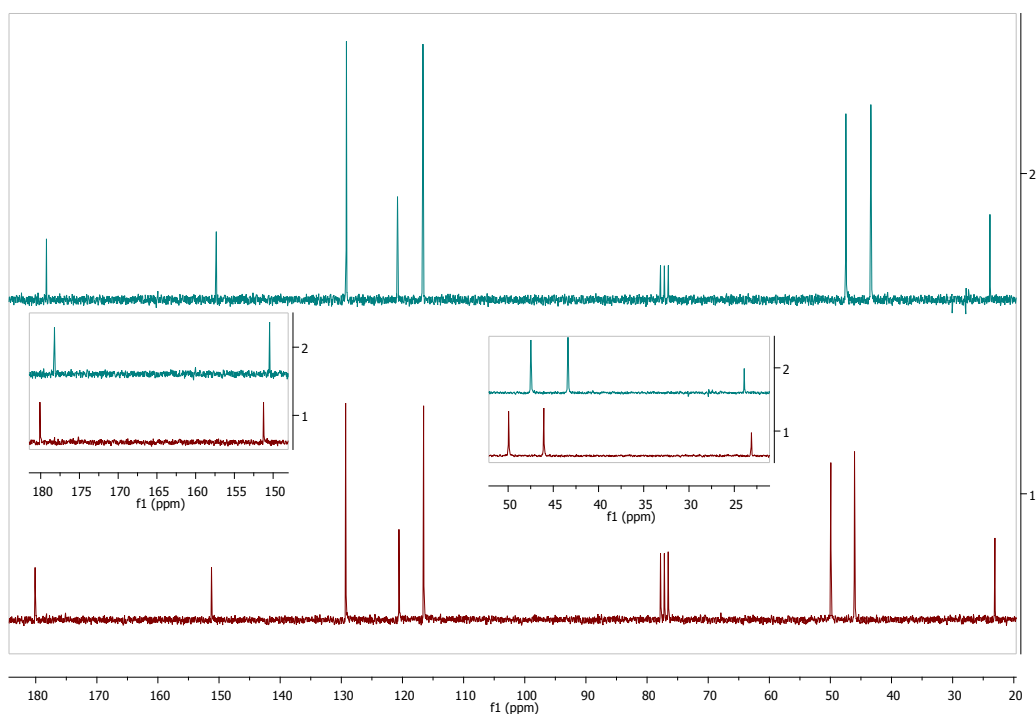
Ο σκελετός της *N*-φαινυλοπιπεραζίνης (**2b**, Σχήμα 5.3.2) απαντάται συχνά ως συστατικό κλειδί σε βιοδραστικές ενώσεις και έχει χαρακτηριστεί ως “προνομιούχα δομή” (“privileged structure”), με αποτέλεσμα να έχει χρησιμοποιηθεί συχνά στη συνδυαστική χημεία.¹²⁰ Με βάση αυτά τα δεδομένα, κρίθηκε πως η σύζευξη KA^2 μεταξύ της *N*-φαινυλοπιπεραζίνης, της 2-μεθυλο-3-βουτινόλης και της κυκλοεξανόνης θα οδηγούσε σε ενδιαφέροντα αποτελέσματα.

Πράγματι, η προπαργουλαμίνη **4u** συντέθηκε επιτυχώς και απομονώθηκε με 32% απόδοση μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (Σχήμα 5.3.2). Ωστόσο, κατά τη διάρκεια αυτής της αντίδρασης, παρατηρήθηκε η πρωτοφανής καταβύθιση σημαντικής ποσότητας ενός λευκού στερεού, το οποίο απομονώθηκε με διήθηση και έκπλυση με οξικό αιθυλεστέρα πριν την απομόνωση του επιθυμητού προϊόντος. Υπό την υπόθεση ότι επρόκειτο για το αλάτι οξική *N*-φαινυλοπιπεραζίνη (*N*-phenylpiperazinium acetate), το τελευταίο παρασκευάστηκε με απευθείας αντίδραση του οξικού οξέος και της *N*-φαινυλοπιπεραζίνης, ώστε να συγκριθούν τα φάσματα NMR των δύο στερεών.¹²¹ Στο φάσμα ¹H-NMR του στερεού που απομονώθηκε από την αντίδραση KA², τόσο η *N*-φαινυλοπιπεραζίνη, όσο και το οξικό ανιόν μπορούσαν να διακριθούν σε αναλογία 1:1. Σύγκριση των φασμάτων ¹³C-NMR των δύο ενώσεων, έδειξε ότι η εικόνα τους ήταν σχεδόν όμοια, με μικρή μετατόπιση των σημάτων του στερεού που απομονώθηκε από την αντίδραση KA² προς χαμηλότερα πεδία (Εικόνα 5.3.1). Η μη σύμπτωση των φασμάτων ¹H-NMR των δύο ενώσεων (Εικόνα 5.3.2), μπορεί να ερμηνευθεί με την υπόθεση ότι η άγνωστη ένωση δεν είναι η οξική *N*-φαινυλοπιπεραζίνη, αλλά πιθανώς ένα σύμπλοκο του ψευδαργύρου με *N*-φαινυλοπιπεραζίνη ως υποκαταστάτη (ligand). Ο σχηματισμός ενός τέτοιου συμπλόκου βρίσκεται σε συμφωνία με πρόσφατες αναφορές σχετικά με τη συναρμογή αμινών στον ψευδάργυρο σε σχετικές αντιδράσεις.¹²² Ανάλυση του στερεού με φασματομετρία μάζας υψηλής διακριτικής ικανότητας (High Resolution Mass Spectrometry, HRMS) επιβεβαίωσε την ύπαρξη της *N*-φαινυλοπιπεραζίνης, καθώς παρατηρείται η μάζα του αντίστοιχου ιόντος [M+H]⁺ (το σχετικό φάσμα βρίσκεται στο Κεφάλαιο 6), χωρίς όμως αυτό να οδηγεί σε επιπλέον πληροφορίες, καθώς τόσο μία σύμπλοκη ένωση, όσο και ένα άλας της αμίνης θα μπορούσαν να δίνουν αυτό το σήμα στο HRMS.¹¹³ Η ύπαρξη της *N*-φαινυλοπιπεραζίνης και του οξικού ανιόντος σε αναλογία 1:1, με βάση το φάσμα ¹H-NMR, κατέστησε απαραίτητη την ανάλυση του στερεού με επιπλέον τεχνικές, ώστε να προσδιοριστεί η ταυτότητα άλλων πιθανών ανιοντικών υποκαταστατών. Το φάσμα IR υπέδειξε την πιθανή ύπαρξη υδροξυλικών ομάδων στο στερεό (ευρεία κορυφή στους 3450 κυματαριθμούς, βλ. Κεφάλαιο 6), γεγονός που θα

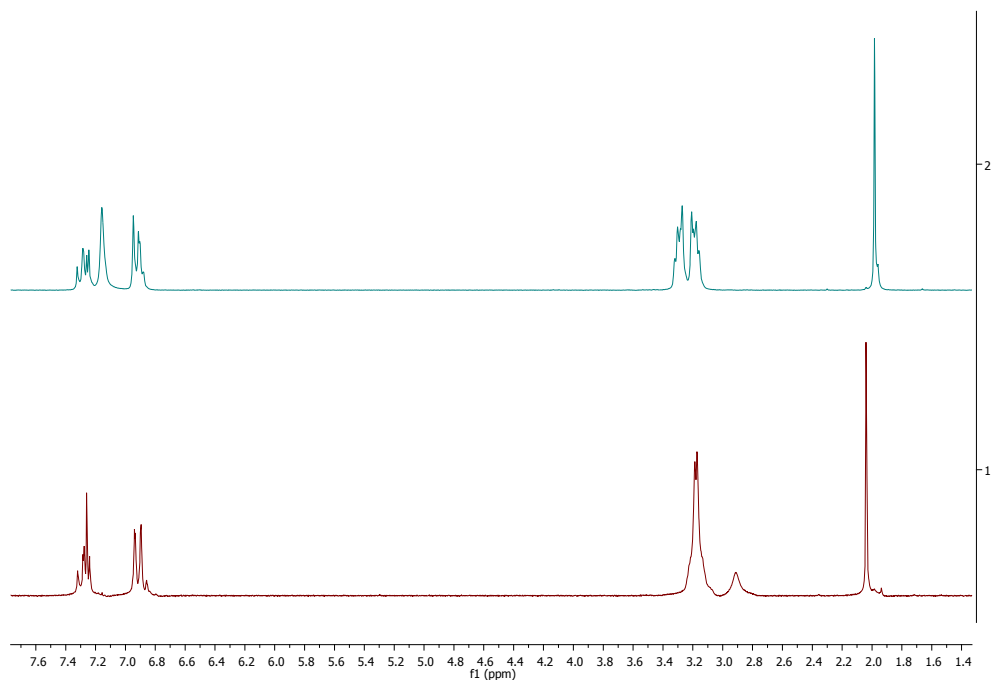
μπορούσε να εξηγηθεί από την παραγωγή ενός ισοδύναμου νερού κατά τη σύζευξη KA^2 .¹²³ Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, το εν λόγω στερεό θα μπορούσε να είναι ένα ανενεργό ενδιάμεσο του καταλυτικού κύκλου (off-cycle species), το οποίο πιθανώς να περιέχει ένα υδροξύλιο (προτεινόμενη δομή **5**, Σχήμα 5.3.2). Παρά τις επαναλαμβανόμενες προσπάθειες λήψης κρυστάλλων καλής ποιότητας, οι οποίοι θα έδιναν τη δυνατότητα διερεύνησης της δομής με κρυσταλλογραφία ακτίνων Χ (X-ray crystallography), αυτό δεν κατέστη εφικτό. Παρόλο που η σύσταση του απομονωμένου στερεού δεν προσδιορίστηκε πέραν κάθε αμφιβολίας, τα πειραματικά αποτελέσματα αποτελούν ένδειξη για το σχηματισμό συμπλόκων του ψευδαργύρου με συναρμοσμένες αμίνες κατά τη διάρκεια του καταλυτικού κύκλου. Επιπλέον, τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η χρήση διδοντικών (bidentate) αμινών μπορεί να οδηγήσει σε επιπλοκές όταν χρησιμοποιείται καταλύτης βασισμένος στον ψευδάργυρο για τη σύζευξη KA^2 . Σημειώνεται ότι η προτεινόμενη δομή δίνεται με επιφύλαξη, καθώς δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο να πρόκειται για σύμπλοκο της αμίνης με τον ψευδάργυρο με διαφορετική δομή.



Σχήμα 5.3.2. Απομόνωση ενός συμπλόκου του ψευδαργύρου με υποκαταστάτη την *N*-φαινυλοπιπεραζίνη.



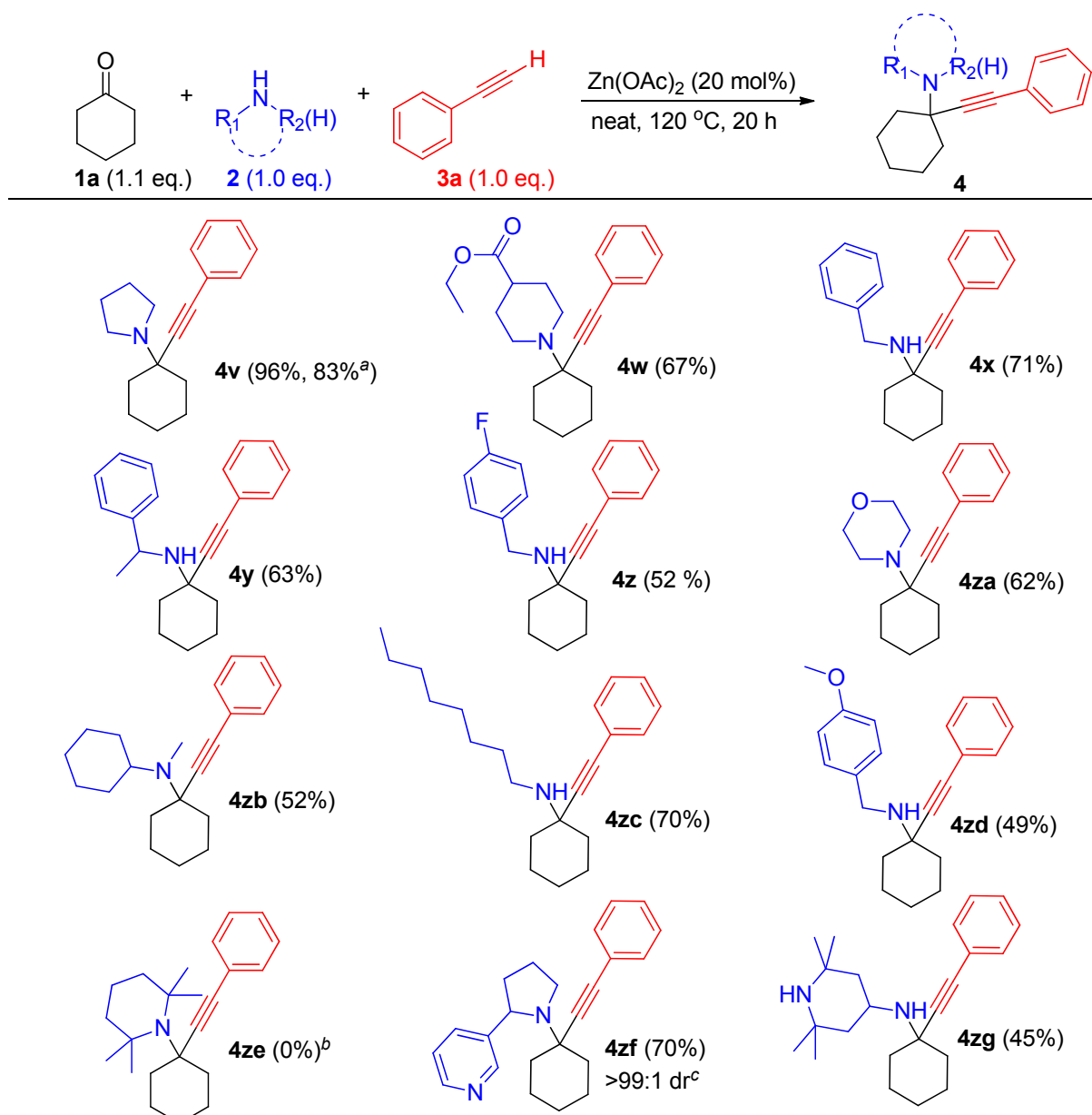
Εικόνα 5.3.1. Σύγκριση φασμάτων ^{13}C -NMR του απομονωμένου στερεού (1) και της οξικής *N*-φαινυλοπιπεραζίνης (2).



Εικόνα 5.3.2. Σύγκριση φασμάτων ^1H -NMR του απομονωμένου στερεού (1) και της οξικής *N*-φαινυλοπιπεραζίνης (2).

5.4 Εύρος δραστικότητας αμινών

Ξεκινώντας τη διερεύνηση του εύρους δραστικότητας αμινών, χρησιμοποιήθηκε η πυρρολιδίνη σε συνδυασμό με το φαινυλοακετυλένιο και την κυκλοεξανόνη, οδηγώντας στην προπαργυλαμίνη **4v** με 96% απόδοση μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης (Σχήμα 5.4.1). Η συγκεκριμένη ένωση απομονώθηκε με 83% απόδοση όταν το καταλυτικό φορτίο και η θερμοκρασία μειώθηκαν σε 5 mol% και 110 °C αντίστοιχα. Επίσης, υπό τις συνήθεις συνθήκες, το συγκεκριμένο προϊόν παρελήφθη με 83% απόδοση μετά από 4 ώρες, ενώ μετά από 8 ώρες παρελήφθη με 96% απόδοση. Η προπαργυλαμίνη **4w**, η οποία περιέχει μία συνθετικά χρήσιμη ομάδα αιθυλεστέρα, συντέθηκε με εφαρμογή των συνήθων συνθηκών σύζευξης με 67% απόδοση μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης. Χρήση της βενζυλαμίνης οδήγησε στην προπαργυλαμίνη **4x** με 71% απόδοση, ενώ το ίδιο προϊόν απομονώθηκε με 17% απόδοση όταν χρησιμοποιήθηκε $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ σε 20 mol% καταλυτικό φορτίο σε τολουόλιο (1.0 M) κατά τη διάρκεια προκαταρκτικών μελετών στα πλαίσια αυτής της εργασίας. Η προπαργυλαμίνη **4y** παρελήφθη με λίγο χαμηλότερη απόδοση, πιθανώς λόγω στερεοχημικής παρεμπόδισης, ενώ οι ενώσεις **4z** και **4zd** συντέθηκαν με μέτριες αποδόσεις.

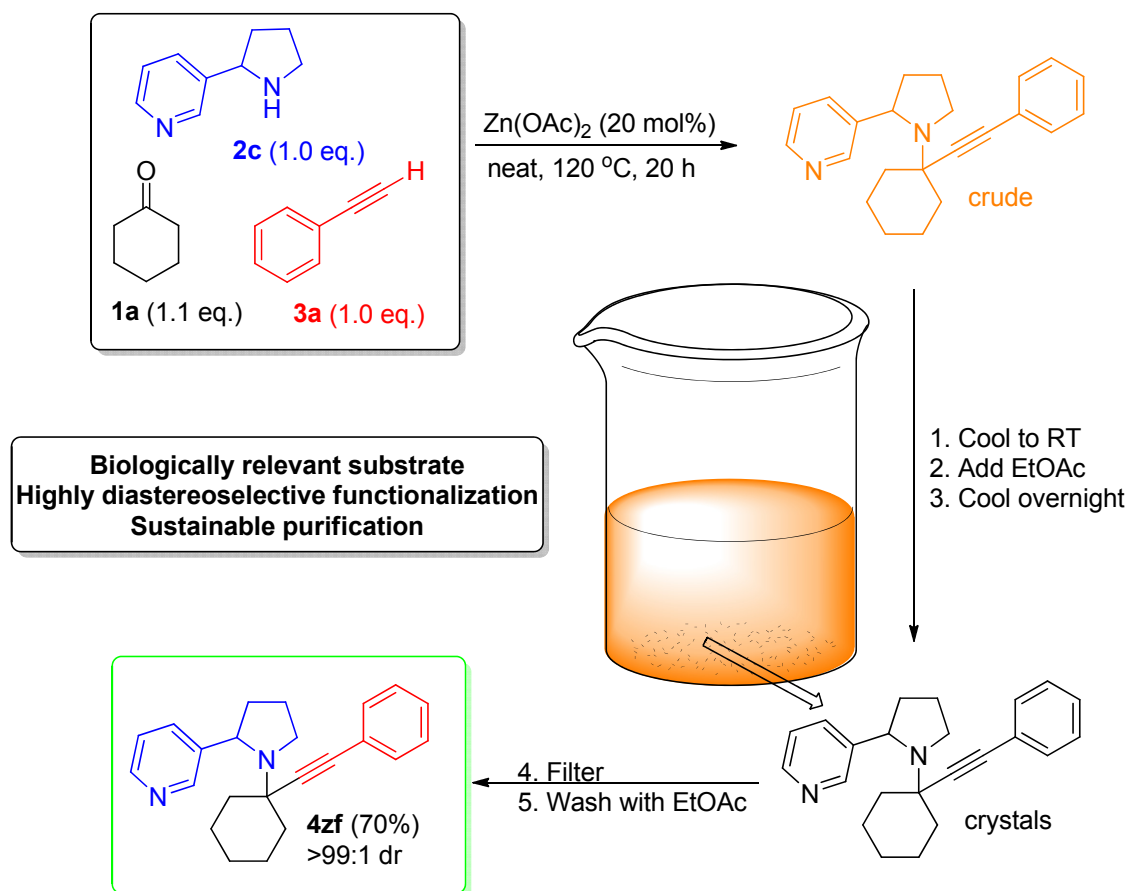


Σχήμα 5.4.1. Η αντίδραση KA^2 καταλυόμενη από ψευδάργυρο: Εύρος δραστηριότητας αμινών. Όλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν σε κλίμακα 2.00 mmol και οι αποδόσεις των απομονωμένων προϊόντων φαίνονται εντός παρενθέσεων. ^[a] 5.0 mol% $\text{Zn}(\text{OAc})_2$, 110 °C, ισομοριακές ποσότητες αρχικών υποστρωμάτων. ^[b] Όπως προσδιορίστηκε με ανάλυση GC/MS. ^[c] Με βάση το φάσμα $^1\text{H-NMR}$.

Η χρήση της μορφολίνης οδήγησε σε χαμηλότερη απόδοση από ότι αναμενόταν (**4za**), πιθανώς λόγω της ικανότητας αυτού του υποστρώματος να δρά ως

διδοντικός υποκαταστάτης. Η *N*-οκτυλαμίνη οδήγησε επιτυχώς στην επιθυμητή προπαργυλαμίνη με 70% απόδοση (**4zc**), ενώ μία παρεμποδισμένη, μη κυκλική δευτεροταγής αμίνη αντέδρασε επίσης υπό τις συνήθεις συνθήκες αντίδρασης (**4zb**). Αύξηση του στερεοχημικού όγκου της αμίνης έδωσε αρνητικό αποτέλεσμα (**4ze**), ενώ μία πρωτοταγής αμίνης με ένα παρεμποδισμένο αμινικό κέντρο οδήγησε στο επιθυμητό προϊόν με μέτρια απόδοση (**4zg**).

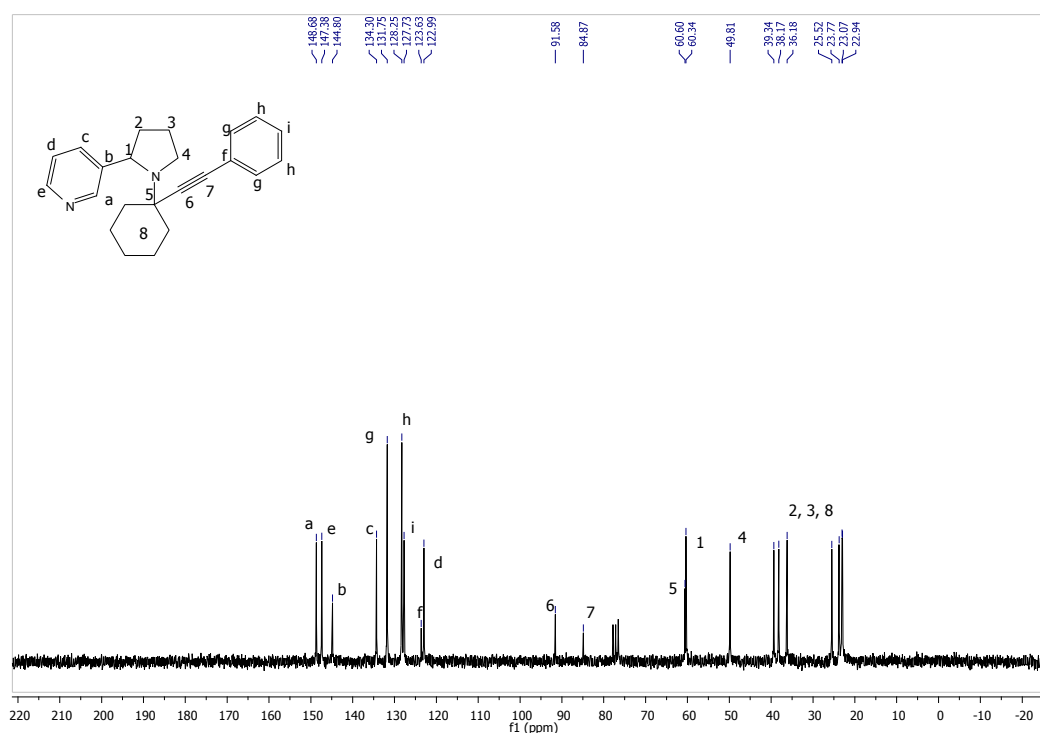
Η παραγωγοποίηση της νικοτίνης αποτελεί ένα θέμα συνεχούς έρευνας από την επιστημονική κοινότητα και επομένως κρίθηκε ενδιαφέρουσα η χρήση της βιοδραστικής νορνικοτίνης (**2c**, Σχήμα 5.4.2) ως υπόστρωμα στη σύζευξη ΚΑ².¹²⁴ Η αντίστοιχη προπαργυλαμίνη συντέθηκε επιτυχώς και παρελήφθη με 70% απόδοση (**4zf**, Σχήμα 5.4.1). Ωστόσο, η περίπτωση της προπαργυλαμίνης **4zf** ήταν ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα, καθώς η συγκεκριμένη ένωση καταβυθίστηκε σε κρυσταλλική μορφή μετά τη διήθηση του μείγματος της αντίδρασης από ηθμό με silica gel χρησιμοποιώντας οξικό αιθυλεστέρα ως διαλύτη προς αφαίρεση των ανόργανων συστατικών (Σχήμα 5.4.2). Ως αποτέλεσμα, η εν λόγω ένωση παρελήφθη σε καθαρή μορφή χωρίς να προηγηθεί καθαρισμός της με χρωματογραφία στήλης. Αξίζει να σημειωθεί, ότι οι προπαργυλαμίνες παραλαμβάνονται συνήθως ως ιξώδη έλαια μετά από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης χρησιμοποιώντας κατάλληλης σύστασης μείγματα πετρελαϊκού αιθέρα και οξικού αιθυλεστέρα ως διαλύτες έκλουσης. Αυτό το γεγονός συζητάται σπάνια, ενώ αναμφίβολα αντισταθμίζει την αξία των βιώσιμων χαρακτηριστικών των μεθόδων σύνθεσής τους, όπως της οικονομίας βημάτων και της δυνατότητας διεξαγωγής αντιδράσεων απουσία διαλύτη. Αν και είναι προφανές πως η εύρεση βιώσιμων μεθόδων καθαρισμού εξαρτάται από τη φύση μιας συγκεκριμένης ένωσης, βρέθηκε ότι η χρήση της νορνικοτίνης μπορεί να είναι χρήσιμη σε μελέτες σχετικά με τη χημεία των προπαργυλαμινών. Επιπλέον, η νορνικοτίνη είναι ένα βιοδραστικό, φυσικό προϊόν που έχει ως δομικό κομμάτι μία ογκώδη ομάδα πυριδίνης, η οποία μπορεί να καθορίζει την επιλογή πλευράς προσθήκης ακετυλιδίων. Τέλος, ο δακτύλιος της πυρρολιδίνης είναι ιδιαίτερα δραστικός και έχει αξιοσημείωτη συνθετική χρησιμότητα που σχετίζεται με τη χημεία των προπαργυλαμινών.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷



Σχήμα 5.4.2. Σύνθεση και απομόνωση μίας κρυσταλλικής προπαργylaμίνης, προερχόμενης από τη νορνικοτίνη.

Στη συνέχεια παρουσιάζονται ενδεικτικά τα φάσματα ^1H - και ^{13}C -NMR της προπαργylaμίνης **4zf** όπου φαίνονται οι κορυφές με διαγνωστική αξία για τη δομή της ένωσης, αλλά και κορυφές που είναι κοινές για την οικογένεια των τετρα-υποκατεστημένων προπαργylaμινών. Σημειώνεται ότι για όλες τις νέες ενώσεις, η ταυτοποίηση της δομής πραγματοποιήθηκε με ανάλυση συνδυασμού φασμάτων μάζας υψηλής διακριτικής ικανότητας και φασμάτων NMR, με τα τελευταία να παρουσιάζονται στο σύνολό τους στο πειραματικό μέρος. Στο φάσμα ^{13}C -NMR της προπαργylaμίνης **4zf** αμέσως διακρίνονται οι κορυφές που αντιστοιχούν στα άτομα άνθρακα της ομάδας εσωτερικού αλκυνίου με χημικές μετατοπίσεις στα 84.9 και 91.6 ppm (Εικόνα 5.4.1). Στα 60.6 ppm συντονίζεται ο

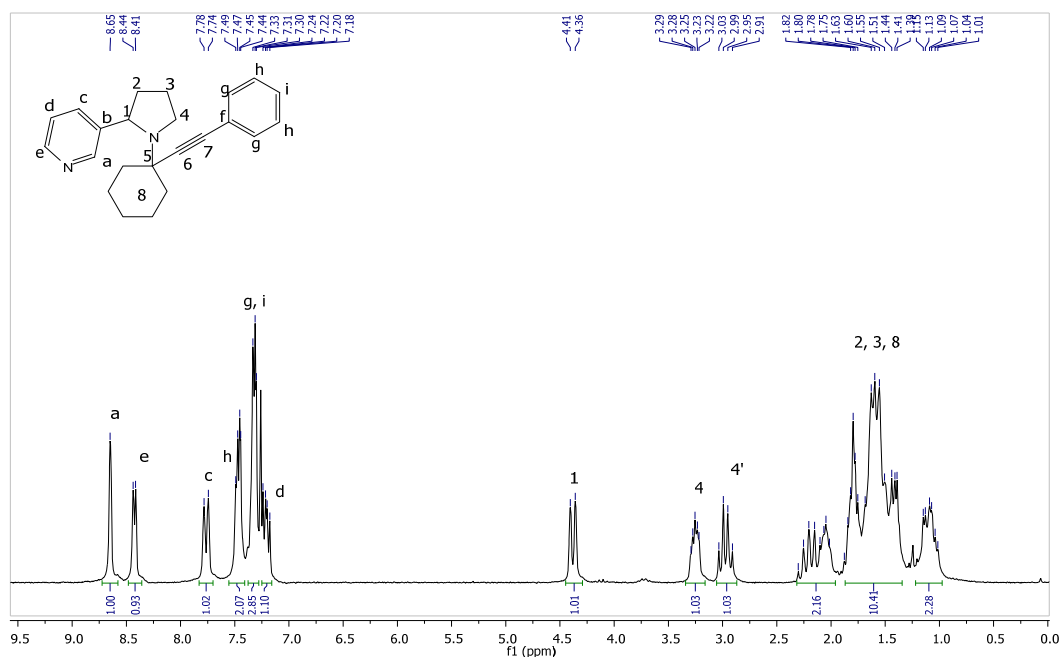
πυρήνας του πλήρως υποκατεστημένου άνθρακα 5, ενώ στα 60.3 και 49.8 ppm αντίστοιχα συντονίζονται οι άνθρακες 1 και 4 του δακτυλίου πυρρολιδίνης. Χαρακτηριστικές είναι και οι χημικές μετατοπίσεις των αρωματικών πυρήνων στα 123.0-148.7 ppm αλλά και των υπολοίπων αλειφατικών (2, 3, 8).



Εικόνα 5.4.1. Φάσμα ^{13}C -NMR σε διαλύτη CDCl_3 της χημικής ένωσης **4zf**.

Στην Εικόνα 5.4.2 παρουσιάζεται το φάσμα ^1H -NMR της προπαργυλαμίνης **4zf** όπου φαίνονται οι ολοκληρώσεις των κορυφών. Στο φάσμα αυτό παρατηρούνται σαφώς οι χημικές μετατοπίσεις του πρωτονίου του ατόμου 1 ως διπλή κορυφή στα 4.38 ppm και των διαστερεοτοπικών πρωτονίων του ατόμου 4 ως μία πολλαπλή κορυφή στα 3.33-3.16 ppm και μία διπλή διπλών στα 2.97 ppm. Οι κορυφές στην περιοχή των 1.01-1.82 ppm αντιστοιχούν στα υπόλοιπα πρωτόνια του αλειφατικού μέρους του μορίου (2, 3 και 8, όπως σημειώνονται στην Εικόνα 5.4.2). Χαρακτηριστικές είναι οι χημικές μετατοπίσεις των αρωματικών πρωτονίων, τόσο της ομάδας της πυριδίνης, όσο και του φαινυλίου. Συγκεκριμένα, παρατηρείται η χαρακτηριστική διπλή διπλών των πρωτονίων των ατόμων h στα 7.47 ppm και η διπλή διπλών του πρωτονίου του ατόμου d στα

7.21 ppm. Τέλος, παρατηρούνται οι διπλές κορυφές στα 8.43 και 7.76 ppm των πρωτονίων των ατόμων e και c αντίστοιχα, καθώς και η απλή κορυφή του πρωτονίου του ατόμου a στα 8.65 ppm.

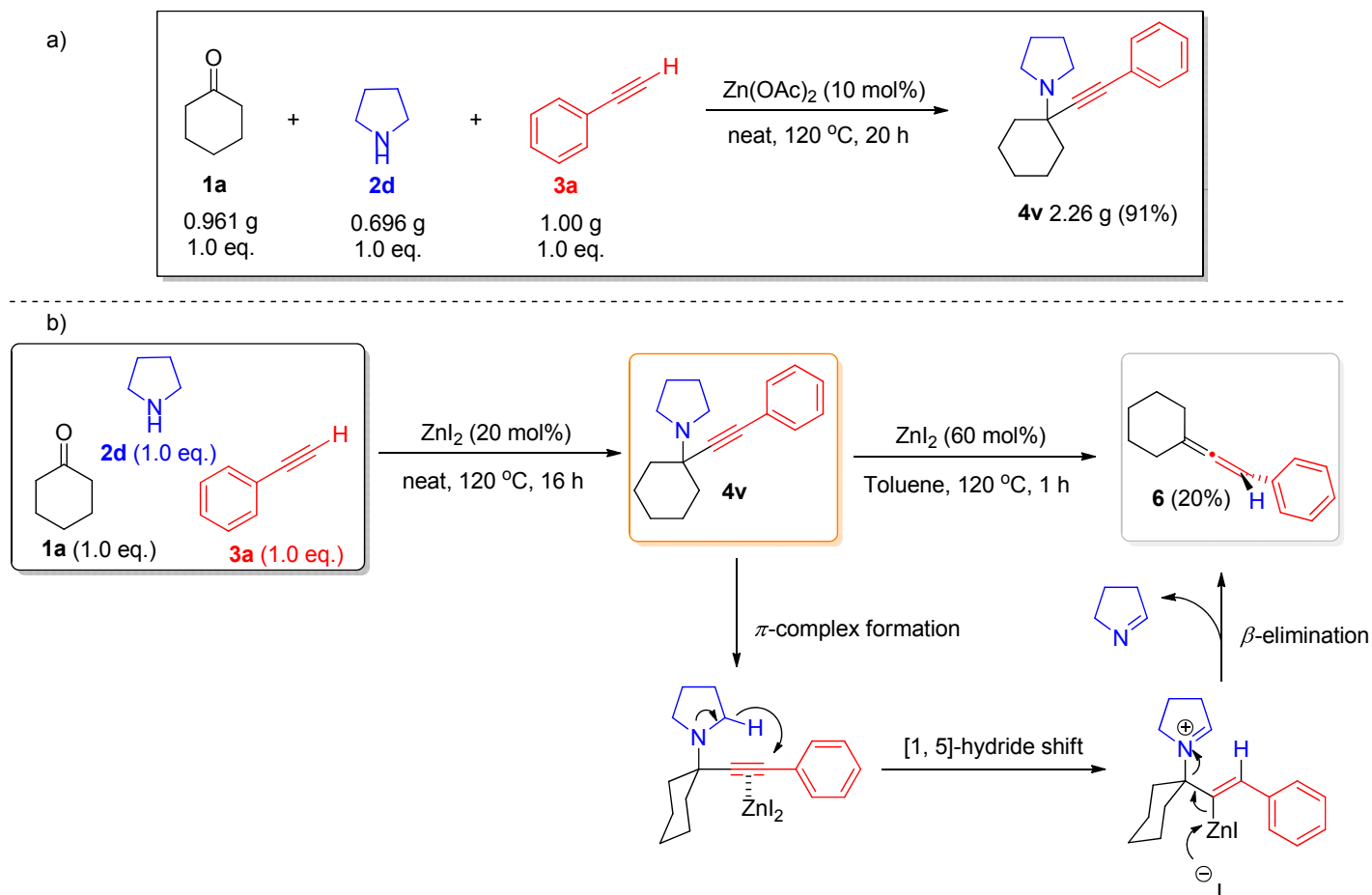


Εικόνα 5.4.2. Φάσμα ^1H -NMR σε διαλύτη CDCl_3 της προπαργουλαμίνης **4zf**.

5.5 Επίδειξη συνθετικής αξίας και συζήτηση πιθανού καταλυτικού κύκλου

Με σκοπό να διερευνηθεί η δυνατότητα διεξαγωγής της αντίδρασης σε μεγάλη κλίμακα, πραγματοποιήθηκε η σύνθεση της προπαργουλαμίνης **4v** σε κλίμακα γραμμαρίου, χρησιμοποιώντας ισομοριακές ποσότητες υποστρωμάτων και 10 mol% οξικό ψευδάργυρο (Σχήμα 5.5.1a). Το προϊόν παρελήφθη με 91% απόδοση σε ικανοποιητικά καθαρή μορφή μετά από διήθηση του μείγματος αντίδρασης από ηθμό με silica gel χρησιμοποιώντας οξικό αιθυλεστέρα και εξάτμιση του ανακυκλώσιμου αυτού διαλύτη. Το γεγονός αυτό είναι ενδεικτικό της εκλεκτικότητας του οξικού ψευδαργύρου, καθώς η ελαχιστοποίηση του σχηματισμού παραπροϊόντων επιτρέπει την απομόνωση του επιθυμητού προϊόντος με απλό τρόπο και με υψηλή απόδοση.

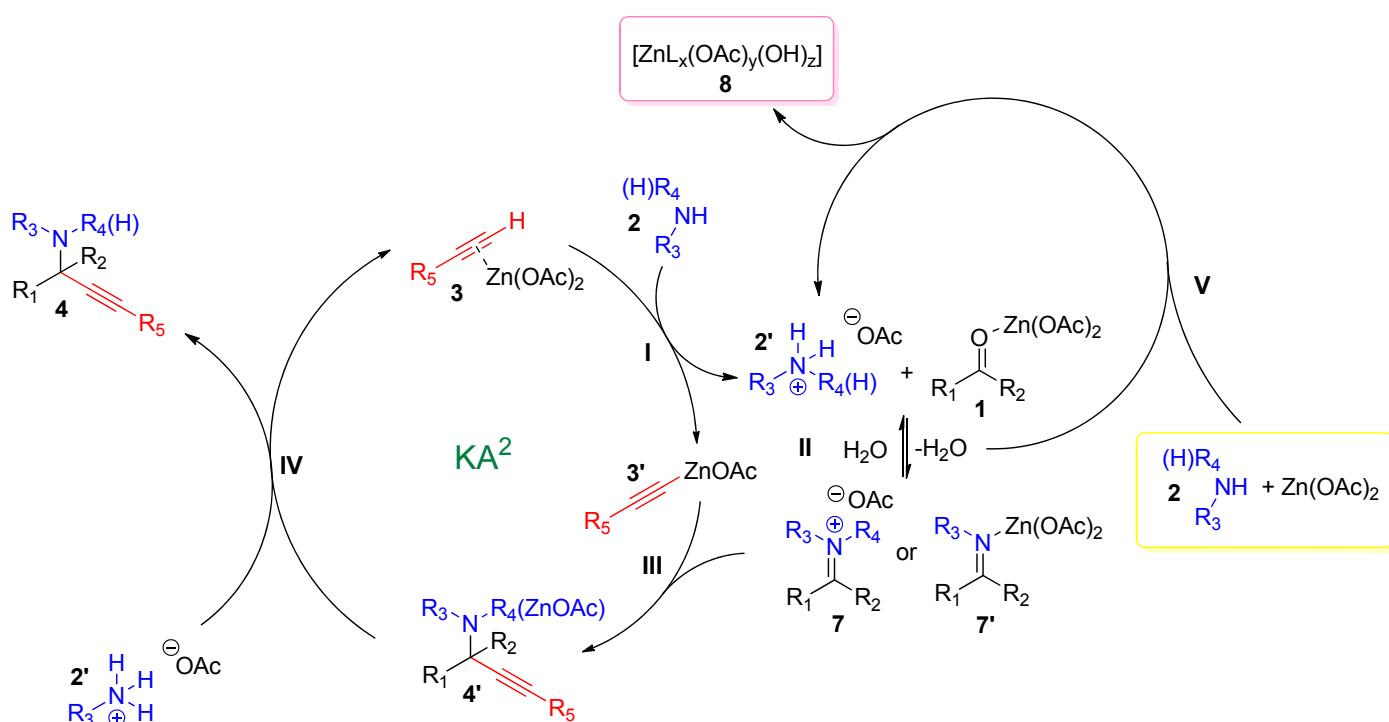
Εφόσον η χημεία του ψευδαργύρου σε σχέση με τη σύνθεση αλλενίων από προπαργυλικές αμίνες είναι θέμα υψηλού ενδιαφέροντος και βρέθηκε πως η αφαίρεση του διαλύτη αυξάνει σημαντικά την καταλυτική δραστηριότητα αλάτων ψευδαργύρου στο σχηματισμό τετρα-υποκατεστημένων προπαργυλαμινών, κρίθηκε απαραίτητη η διερεύνηση της πιθανότητας σύνθεσης τρι-υποκατεστημένων αλλενίων απευθείας από κετόνες και τελικά αλκύνια, χρησιμοποιώντας μόνο πυρρολιδίνη και ZnI_2 .¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ Πράγματι, το αλλένιο **6** απομονώθηκε με 20% απόδοση, χωρίς να προηγηθεί η απομόνωση της πρόδρομης προπαργυλαμίνης (Σχήμα 5.5.1b). Η προπαργυλαμίνη **4v** ήταν ακόμα παρούσα στο μείγμα αντίδρασης, πιθανώς λόγω της απενεργοποίησης του καταλύτη από το 1 ισοδύναμο νερού που παρήχθη από τη σύζευξη KA^2 . Όταν η αντίδραση πραγματοποιήθηκε απουσία διαλύτη με 0.8 ισοδύναμα ZnI_2 , η προπαργυλαμίνη **4v** καταναλώθηκε πλήρως, ωστόσο τελικά παρήχθησαν μόνο παραπροϊόντα από αντιδράσεις κυκλοπροσθήκης του αλλενίου.¹²⁵ Αυτά τα αποτελέσματα αποδεικνύουν ότι ο σχηματισμός τρι-υποκατεστημένων αλλενίων είναι εφικτός με χρήση του ZnI_2 ως τον μοναδικό καταλύτη και ενδέχεται να οδηγήσουν στο σχεδιασμό νέων μεθόδων για τη σύνθεση αυτών των πολύτιμων μορίων.¹⁰⁷



Σχήμα 5.5.1. a) Σύνθεση της προπαργυλαμίνης **4v** σε κλίμακα γραμμαρίου. b) Σύνθεση του τρι-υποκατεστημένου αλλενίου **6** χωρίς απομόνωση της ενδιάμεσης προπαργυλαμίνης, αποκλειστικά μέσω κατάλυσης ψευδαργύρου.

Με βάση τις παρατηρήσεις στα πλαίσια της παρούσας εργασίας, αλλά και προηγούμενες μελέτες πάνω στην αντίδραση KA^2 , προτείνεται ένας πιθανός καταλυτικός κύκλος με καταλύτη βασισμένο στον ψευδάργυρο (Σχήμα 5.5.2).⁷² Ο καταλυτικός κύκλος ξεκινά με το σχηματισμό ενός π-συμπλόκου μεταξύ του τελικού αλκυνίου **3** και του $\text{Zn}(\text{OAc})_2$, το οποίο μετατρέπεται στο ακετυλίδιο ψευδαργύρου **3'** μέσω της δράσης του υποστρώματος αμίνης **2**. Επομένως, τα ενδιάμεσα που συμμετέχουν στα επόμενα βήματα σχηματίζονται στο βήμα I. Το βήμα II αποτελεί τον αντιστρεπτό σχηματισμό ενός ιόντος κετιμινίου (**7**) ή μίας ιμίνης (**7'**), αναλόγως με το αν συμμετέχει δευτεροταγής ή πρωτοταγής αμίνη

αντίστοιχα. Στην περίπτωση των δευτεροταγών αμινών, η προσβολή του κετιμινιακού ιόντος από το ακετυλίδιο στο στάδιο **III** οδηγεί απευθείας στο σχηματισμό του προϊόντος **4** και την αναγέννηση του καταλύτη, ενώ όταν συμμετέχει δευτεροταγής αμίνη απαιτείται ένα επιπλέον στάδιο πρωτο-απομεταλλείωσης (proto-demetallation, **IV**) για την απελευθέρωση του προϊόντος. Σημειώνεται ότι το στάδιο προσβολής του ακετυλιδίου θεωρείται ως το καθοριστικό στάδιο για την ταχύτητα της αντίδρασης (rate-determining step, rds).⁷²



Σχήμα 5.5.2. Η αντίδραση KA² καταλυόμενη από ψευδάργυρο: Προτεινόμενος καταλυτικός κύκλος.

Το βήμα **V** αποτελεί μία πιθανή πορεία απενεργοποίησης του καταλύτη, με την αλληλεπίδραση μεταξύ της αμίνης, του ψευδαργύρου και του παραγόμενου νερού να οδηγεί σε σχηματισμό συμπλόκων συναρμογής τα οποία μπορεί να είναι ανενεργά ενδιάμεσα (off-cycle species) ή να συμμετέχουν σε επόμενο κύκλο, ανάλογα με την ακριβή τους δομή. Πρέπει να σημειωθεί ότι παρόλο που η

προσβολή ηλεκτρονιόφιλων από ακετυλίδια ψευδαργύρου συνήθως θεωρείται ότι περιλαμβάνει μονο-πυρηνικά πυρηνόφιλα με βάση τον ψευδάργυρο, πρόσφατες έρευνες σχετικά με την ταυτοποίηση δι-πυρηνικών καταλυτικών ενδιάμεσων σε τέτοιες διεργασίες θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν.¹²⁶

5.6 Συμπεράσματα

Η ταυτοποίηση του οξικού ψευδαργύρου ως εκλεκτικού, καταλυτικά δραστικού οξέος Lewis στη σύζευξη KA^2 , οδήγησε στην ανάπτυξη ενός αξιόπιστου, αποδοτικού και εύχρηστου καταλυτικού συστήματος για την ταχεία σύνθεση προπαργυλικών αμινών που κατέχουν τετρα-υποκατεστημένα κέντρα άνθρακα. Αυτή η εξέλιξη δίνει έμφαση στη σημασία των προσπαθειών σχεδιασμού βιώσιμων συνθετικών μεθόδων, αφού επιδεικνύει τη βελτίωση ή ακόμα και την ανάκυψη καταλυτικής δραστικότητας απουσία διαλύτη. Ο συνδυασμός της βιώσιμης κατάλυσης ψευδαργύρου, της απουσίας διαλύτη και της σύνθεσης προπαργυλαμινών από ισομοριακές ποσότητες των τριών συστατικών τους, καθιστά το εν λόγω σύστημα σχεδόν ιδανικό παράδειγμα από την πλευρά της οικονομίας ατόμων και βημάτων. Πέραν αυτού, η ενσωμάτωση της κατάλυσης ψευδαργύρου στην πλατφόρμα της σύζευξης KA^2 οδήγησε σε κάποιες ενδιαφέρουσες παρατηρήσεις. Η χρήση ψευδαργύρου ως του μοναδικού καταλύτη αρκεί για τη δημιουργία προπαργυλαμινών που προέρχονται από σχεδόν το σύνολο των τύπων υποστρωμάτων. Δηλαδή, ακόμα και αν η κυκλοεξανόνη οδήγησε στα βέλτιστα αποτελέσματα, η αποδοτική παραγωγοποίηση στερεοχημικά παρεμποδισμένων κυκλοεξανονών και δικυκλικών κετονών, όπως η νορβονανόνη, ήταν επίσης εφικτή. Επιπλέον, μη κυκλικές και προχειρικές κετόνες μπορούν επίσης να συμμετέχουν στην αντίδραση όταν τα ακετυλίδια ψευδαργύρου είναι τα ενεργά πυρηνόφιλα, παρέχοντας έτσι την πιθανή δυνατότητα ανάπτυξης εναντιοεκλεκτικής εκδοχής της αντίδρασης. Κάτω από τις ίδιες συνθήκες, πρωτοταγείς αμίνες οδήγησαν στις αντίστοιχες προπαργυλαμίνες με αποδόσεις απομονομένων προϊόντων στο εύρος 33% με 71%, ανάλογα με υπόλοιπα δύο συστατικά της τριάδας υποστρωμάτων. Τροποποιήσεις των συνθηκών αντίδρασης για κάθε τριάδα

υποστρωμάτων θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε υψηλότερες αποδόσεις και κάθε ξεχωριστή αντίδραση πρέπει να προσεγγίζεται αναλόγως για συνθετικούς σκοπούς. Μία σημαντική ανακάλυψη ήταν η βιώσιμη σύνθεση και απομόνωση μίας προπαργυλαμίνης προερχόμενης από τη νορνικοτίνη, η οποία θα μπορούσε να φανεί χρήσιμη σε μελέτες της συγκεκριμένης αντίδρασης και των προϊόντων της. Επιπροσθέτως, η πρωτοφανής ικανότητα του ZnI_2 να καταλύει τον απευθείας σχηματισμό τρι-υποκατεστημένων αλλενίων από κετόνες, πυρρολιδίνη και τελικά αλκύνια, έχει υψηλή σημασία καθώς μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη νέων συνθετικών μεθόδων για πρόσβαση σε αυτά τα μόρια μέσω κατάλληλης βελτιστοποίησης. Εν κατακλείδι, παρά τις σημαντικές εξελίξεις στο πεδίο, η αντίδραση KA^2 θεωρείται πως βρίσκεται ακόμα στα αρχικά στάδια της διερεύνησής της και όπως ισχύει με όλες τις αντιδράσεις καταλυόμενες από μέταλλα, βελτιωμένα συστήματα αναμένεται να ανακύψουν μετά από σταδιακή κατανόηση των μηχανιστικών της παραμέτρων. Ένα προαπαιτούμενο για το σχεδιασμό βελτιωμένων συστημάτων είναι η ανακάλυψη νέων μετάλλων που μπορού να δράσουν ως καταλύτες της αντίδρασης, με τον ψευδάργυρο να είναι το νεότερο αυτών και να παρέχει ένα μοναδικό εύρος επιλογών για νέες σχετικές ανακαλύψεις. Μελέτες για τη βελτίωση και την επέκταση του πράσινου συστήματος που παρουσιάστηκε σε αυτή την εργασία, όπως και για την ανάπτυξη νέων συστημάτων βρίσκονται ήδη σε εξέλιξη στο εργαστήριό μας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΠΟΡΕΙΕΣ ΚΑΙ ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

6.1 Γενικό Πειραματικό Μέρος

Γενικές πληροφορίες για αντιδραστήρια και διαλύτες

Η προμήθεια των αντιδραστηρίων και των διαλυτών που χρησιμοποιήθηκαν έγινε από τις εταιρίες Sigma-Aldrich, Fluka, Merck, Fluorochem και Alfa Aesar. Τα αντιδραστήρια χρησιμοποιήθηκαν χωρίς πρόσθετη κατεργασία, εκτός της κυκλοεξανόνης, η οποία απεστάχθη πριν τη χρήση της. Όλα τα άλατα μετάλλων που χρησιμοποιήθηκαν ήταν άνυδρα και η καθαρότητά τους ήταν ίση ή υψηλότερη του 98%. Η χρήση άνυδρου οξικού ψευδαργύρου καθαρότητας 99.99% έδωσε το ίδιο αποτέλεσμα με τη χρήση άνυδρου οξικού ψευδαργύρου καθαρότητας 98%. Ο διαλύτης τολουόλιο ξηράνθηκε μέσω απόσταξης υπό ατμόσφαιρα αργού από πεντοξείδιο του φωσφόρου και διατηρήθηκε σε φιάλη τύπου Schlenk με μοριακά κόσκινα διαμέτρου 4Å. Όλες οι αντιδράσεις στήθηκαν υπό κανονική ατμόσφαιρα και έλαβαν χώρα σε προξηραμένους (flame-dried), αυτόκλειστους σωλήνες με βιδωτό καπάκι Teflon (Teflon seal screw-cap pressure tubes) υπό ατμόσφαιρα αργού, χρησιμοποιώντας τεχνικές Schlenk. Οι συμπυκνώσεις των διαλυτών έγιναν υπό ελαττωμένη πίεση σε περιστροφικό συμπυκνωτήρα.

Γενικές πληροφορίες ανάλυσης και χαρακτηρισμού

Τα φάσματα πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (^1H , ^{13}C και ^{19}F NMR) ελήφθησαν σε όργανα Bruker Advance 500MHz και Varian Mercury 200MHz. Ο δευτεριωμένος διαλύτης που χρησιμοποιήθηκε ήταν αποκλειστικά CDCl_3 , ενώ η εναπομείνουσα κορυφή (residual peak) CHCl_3 του χρησιμοποιήθηκε ως αναφορά. Οι χημικές μετατοπίσεις των φασμάτων NMR εκφράζονται σε ppm, ενώ η σειρά παρουσίασης των δεδομένων των χημικών μετατοπίσεων στα φάσματα ^1H NMR είναι η εξής :χημική μετατόπιση, πολλαπλότητα (s, απλή, d,

διπλή, t, τριπλή, q, τετραπλή, m, πολλαπλή), σταθερά σύζευξης σε Hertz (Hz), και αριθμός πρωτονίων. Η ταυτοποίηση των κορυφών για τα φάσματα ^1H NMR έγινε βάσει βιβλιογραφικών δεδομένων, σύγκρισης με πρόδρομες ενώσεις, αλλά και υπολογισμών με τη χρήση προγραμμάτων πρόβλεψης φασμάτων NMR. Σημειώνεται ότι στα φάσματα ^1H NMR ταυτοποιούνται οι κορυφές που είναι δυνατό να ταυτοποιηθούν, και ότι οι υπόλοιπες δεν μπορούν να ταυτοποιηθούν επιστημονικώς ορθά χωρίς επιπλέον φασματοσκοπικά δεδομένα. Ως γενική παρατήρηση, χαρακτηριστικές κορυφές για όλες τις ενώσεις που αναφέρονται είναι εκείνες που βρίσκονται στην περιοχή 80-100 ppm στα φάσματα ^{13}C NMR, οι οποίες αντιστοιχούν στους άνθρακες των εσωτερικών αλκυνίων. Τα φάσματα μάζας υψηλής διακριτικής ικανότητας (HRMS) ελήφθησαν σε φασματόμετρο QTOF maxis Impact (Bruker), όπου ο ιονισμός των ενώσεων έγινε μέσω της τεχνικής ηλεκτροψεκασμού (ESI, Electron Spray Ionization). Τα φάσματα GC-MS ελήφθησαν σε όργανο Shimadzu^R GCMS-QP2010 Plus Gas Chromatograph Mass Spectrometer χρησιμοποιώντας στήλη MEGA^R (MEGA-5, F.T: 0,25μm, I.D.: 0,25mm, L:30m, Tmax: 350 °C, Column ID# 11475) χρησιμοποιώντας n-οκτάνιο ως εσωτερικό πρότυπο.

Χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας

Οι πορείες των αντιδράσεων και η σειρά έκλουσης των ουσιών κατά τη διενέργεια χρωματογραφίας στήλης ελέγχθηκαν με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (TLC, Thin Layer Chromatography), για την οποία χρησιμοποιήθηκαν φύλλα αλουμινίου 0.2 mm επιστρωμένα με silica gel 60 και φθορίζοντα δείκτη F₂₅₄ (Merck, Art. 5714). Χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας χρησιμοποιήθηκε επίσης για την επιβεβαίωση της καθαρότητας διαφόρων προϊόντων (σε συνδυασμό με ^1H και ^{13}C NMR καθώς και HRMS). Τα συστήματα διαλυτών που χρησιμοποιήθηκαν για την ανάπτυξη των χρωματογραφημάτων λεπτής στοιβάδας ήταν συνήθως οξικός αιθυλεστέρας/εξάνιο σε αναλογία 1/9 ή 2/8. Για την εμφάνιση των χρωματογραφημάτων χρησιμοποιήθηκαν: λυχνία UV ($\lambda=254$ nm και 365nm) ή/και διάλυμα φωσφομολυβδαινικού οξέος 7.5% σε αιθανόλη.

Χρωματογραφία στήλης

Ο καθαρισμός των προϊόντων που παρασκευάστηκαν πραγματοποιήθηκε με χρωματογραφία στήλης (column chromatography). Η έκλουση έγινε με εφαρμογή πίεσης αέρα (flash column chromatography). Στις στήλες χρησιμοποιήθηκε silica gel 60 (230-400 mesh) της Merck, ενώ ο διαχωρισμός των προϊόντων πραγματοποιήθηκε με βαθμιδωτή έκλουση (gradient column chromatography) ξεκινώντας με μίγμα οξικού αιθυλεστέρα (EtOAc)/εξανίου ή πετρελαϊκού αιθέρα (PE) σε αναλογία 1/9 ή 2/8 για τις περισσότερες περιπτώσεις. Χωριστά για κάθε προϊόν αναφέρεται και ο παράγοντας κατακράτησης (R_f).

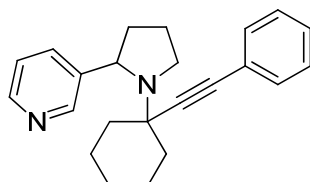
Γενική πειραματική πορεία

Εκτός αν σημειώνεται διαφορετικά, η ακόλουθη πορεία χρησιμοποιήθηκε για τη σύνθεση όλων των προπαργυλαμινών: Σε έναν αυτόκλειστο σωλήνα με μαγνητικό αναδευτήρα και λαστιχένιο septum προστέθηκε 20 mol% $Zn(OAc)_2$ (73.4 mg, 0.40 mmol). Υπό ροή αργού προστέθηκαν 2.00 mmol αμίνης και το μείγμα αναδεύτηκε προς μερική διαλυτοποίηση του στερεού. Ακολούθησε η προσθήκη 2.00 mmol αλκυνίου υπό ροή αργού και το μείγμα αναδεύτηκε σε θερμοκρασία δωματίου έως ότου επιτευχθεί η μερική ή πλήρης διαλυτοποίηση του στερεού. Τέλος, 2.20 mmol κετόνης προστέθηκαν στο μείγμα της αντίδρασης και το λαστιχένιο septum αντικαταστάθηκε ταχέως με βιδωτό καπάκι Teflon υπό συνεχή ροή αργού. Η αντίδραση αναδεύτηκε για 20 ώρες σε ελαιόλουτρο, προθερμασμένο στους 120 °C. Το μείγμα ψύχθηκε σε θερμοκρασία δωματίου και σε αυτό προστέθηκε οξικός αιθυλεστέρας (2x5 mL) και ακολούθησε έντονη ανάδευση ώστε να απομακρυνθούν τα ιξώδη προϊόντα από τα τοιχώματα του σκεύους της αντίδρασης. Στη συνέχεια, το μείγμα διηθήθηκε από ηθμό με silica gel 60 (230-400 mesh) ύψους 0.5 cm ώστε να αφαιρεθούν τα ανόργανα συστατικά του. Ο διαλύτης εξατμίστηκε υπό κενό και το ελαιώδες μείγμα φορτώθηκε σε στήλη χρωματογραφίας. Βαθμιδωτή έκλουση με κατάλληλα συστήματα διαλυτών οδήγησε στο επιθυμητό προϊόν σε καθαρή μορφή. Όλα τα προϊόντα χαρακτηρίστηκαν με 1H NMR, ^{13}C NMR, ^{19}F NMR και HRMS, και τα φασματοσκοπικά δεδομένα ήταν σε πλήρη συμφωνία με τις αποδιδόμενες δομές.

6.2 Σύνθεση και χαρακτηρισμός νέων ενώσεων

Τροποποιημένη πορεία για τη σύνθεση της 3-(1-(1-(φαινυλο-αιθυνυλο)-κυκλοεξυλο)-πυρρολιν-2-υλο)-πυριδίνης (**4zf**)

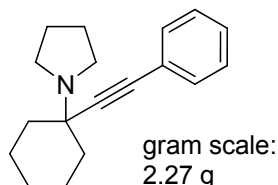
3-(1-(1-(Φαινυλο-αιθυνυλο)-κυκλοεξυλο)-πυρρολιν-2-υλο)-πυριδίνη (**4zf**)



Ακολουθήθηκε η γενική πειραματική πορεία. Κατά τη διάρκεια της ψύξης του μείγματος σε θερμοκρασία δωματίου, αυτό σχεδόν στερεοποιήθηκε. Προστέθηκε οξικός αιθυλεστέρας (2x5 mL) και ακολούθησε έντονη ανάδευση ώστε να απομακρυνθεί το ιξώδες μείγμα από τα τοιχώματα του σκεύους της αντίδρασης. Στη συνέχεια, το κίτρινο μείγμα διηθήθηκε από ηθμό με silica gel 60 (230-400 mesh) ύψους 0.5 cm ώστε να αφαιρεθούν τα ανόργανα συστατικά του. Το κίτρινο διήθημα αφέθηκε για 16 ώρες στην ψύξη (2-4 °C). Την επόμενη ημέρα, οι ογκώδεις, άχρωμοι κρύσταλλοι που είχαν καταβυθιστεί, απομονώθηκαν με διήθηση από υάλινο ηθμό, εκπλύθηκαν με οξικό αιθυλεστέρα και ξηράθηκαν υπό κενό. Το προϊόν παρελήφθη σε καθαρή μορφή χωρίς πρόσθετη κατεργασία (462 mg, 1.40 mmol, 70% απόδοση). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 8.65 (s, 1H, N=CH), 8.43 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, N=CH), 7.76 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH), 7.47 (dd, *J* = 6.5, 2.8 Hz, 2H, 2xCH), 7.37 – 7.27 (m, 3H, 3xCH), 7.21 (dd, *J* = 7.8, 4.8 Hz, 1H, CH), 4.38 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, NCH), 3.33 – 3.16 (m, 1H, NCH), 2.97 (dd, *J* = 16.6, 8.4 Hz, 1H, NCH'), 2.33 – 2.09 (m, 1H), 2.08 – 1.96 (m, 1H), 1.90 – 1.33 (m, 10H), 1.08 (td, *J* = 11.7, 4.5 Hz, 2H). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 148.6, 147.4, 144.8, 134.3, 131.8, 128.3, 127.7, 123.6, 123.0, 91.6, 84.9, 60.6, 60.3, 49.8, 39.3, 38.2, 36.2, 25.5, 23.8, 23.1, 22.9. HRMS (ESI) ο λόγος *m/z* υπολογίστηκε για το ιόν [M+H]⁺ ως 331.2169. Βρέθηκε *m/z*: 331.2167.

Τροποποιημένη πορεία για τη σύνθεση της 1-(1-(φαινυλο-αιθυνυλο)-κυκλοεξυλο)-πυρρολιδίνης (4v) σε κλίμακα γραμμαρίου

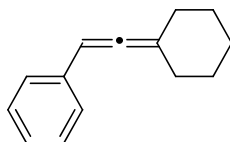
1-(1-(Φαινυλο-αιθυνυλο)-κυκλοεξυλο)-πυρρολιδίνη (4v)⁸⁵



Σε έναν αυτόκλειστο σωλήνα με μαγνητικό αναδευτήρα και λαστιχένιο septum προστέθηκε 10 mol% $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ (180 mg, 0.98 mmol). Υπό ροή αργού προστέθηκαν 9.79 mmol πυρρολιδίνης (0.696 g, 0.817 mL) και το μείγμα αναδεύτηκε προς μερική διαλυτοποίηση του στερεού. Ακολούθησε η προσθήκη φαινυλοακετυλενίου (1.00 g, 1.08 mL, 9.79 mmol) υπό ροή αργού και το μείγμα αναδεύτηκε σε θερμοκρασία δωματίου έως την επίτευξη της πλήρους διαλυτοποίησης του στερεού. Τέλος, προστέθηκε κυκλοεξανόνη (0.96 g, 1.01 mL, 9.79 mmol) στο μείγμα της αντίδρασης και το λαστιχένιο septum αντικαταστάθηκε ταχέως με βιδωτό καπάκι Teflon υπό συνεχή ροή αργού. Η αντίδραση αναδεύτηκε για 20 ώρες σε ελαιόλουτρο, προθερμασμένο στους 120 °C. Το μείγμα ψύχθηκε σε θερμοκρασία δωματίου και σε αυτό προστέθηκε οξικός αιθυλεστέρας (2x5 mL) και ακολούθησε έντονη ανάδευση ώστε να απομακρυνθούν τα ιξώδη προϊόντα από τα τοιχώματα του σκεύους της αντίδρασης. Στη συνέχεια, το μείγμα διηθήθηκε με 200 mL οξικού αιθυλεστέρα από ηθμό με silica gel 60 (230-400 mesh) ύψους 3.0 cm και διαμέτρου 3.0 cm ώστε να αφαιρεθούν τα ανόργανα συστατικά του. Ο διαλύτης εξατμίστηκε υπό κενό, δίνοντας το ικανοποιητικής καθαρότητας επιθυμητό προϊόν σε 91% απόδοση ως κίτρινο έλαιο (2.27 g, 8.94 mmol). ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (dd, J = 6.7, 3.1 Hz, 2H, 2xCH), 7.30 (m, 3H, 3xCH), 2.82 (t, J = 5.9 Hz, 4H, NCH_2), 2.13 – 1.94 (m, 2H, 2xcyclohexyl-CH), 1.91 – 1.41 (m, 11H, επικαλυπτόμενες κορυφές 7xcyclohexyl-CH, 2x CH_2), 1.22 (m, 1H, cyclohexyl-CH). ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 131.7, 128.1, 127.6, 123.6, 90.3, 86.1, 59.3, 47.0, 37.8, 25.7, 23.5, 23.0.

Τροποποιημένη πορεία για τη σύνθεση του 2-κυκλοεξυλιδεν-βινυλο βενζολίου (6)

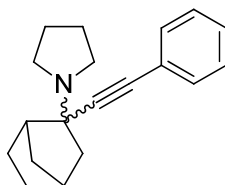
2-Κυκλοεξυλιδεν-βινυλο βενζόλιο (6)¹⁰⁶



Σε έναν αυτόκλειστο σωλήνα με μαγνητικό αναδευτήρα και λαστιχένιο septum προστέθηκε 20 mol% ZnI_2 (127.70 mg, 0.40 mmol). Υπό ροή αργού προστέθηκαν 2.00 mmol πυρρολιδίνης (0.14 g, 0.16 mL) και το μείγμα αναδεύτηκε προς μερική διαλυτοποίηση του στερεού. Ακολούθησε η προσθήκη φαινυλοακετυλενίου (0.21 g, 0.22 mL, 2.00 mmol) υπό ροή αργού και το μείγμα αναδεύτηκε σε θερμοκρασία δωματίου έως την επίτευξη της πλήρους διαλυτοποίησης του στερεού. Τέλος, προστέθηκε κυκλοεξανόνη (0.22 g, 0.23 mL, 2.00 mmol) στο μείγμα της αντίδρασης και το λαστιχένιο septum αντικαταστάθηκε ταχέως με βιδωτό καπάκι Teflon υπό συνεχή ροή αργού. Η αντίδραση αναδεύτηκε για 16 ώρες σε ελαιόλουτρο, προθερμασμένο στους 120 °C. Το μείγμα ψύχθηκε σε θερμοκρασία δωματίου και το βιδωτό καπάκι Teflon αντικαταστάθηκε με λαστιχένιο septum υπό συνεχή ροή αργού. Στη συνέχεια προστέθηκαν 60 mol% ZnI_2 (383 mg, 1.20 mmol) και τολουόλιο (3.0 mL). Η αντίδραση αναδεύτηκε για 1 ώρα σε ελαιόλουτρο, προθερμασμένο στους 120 °C. Το μείγμα ψύχθηκε σε θερμοκρασία δωματίου και σε αυτό προστέθηκε οξικός αιθυλεστέρας (2x5 mL) και ακολούθησε έντονη ανάδευση ώστε να απομακρυνθούν τα ιξώδη προϊόντα από τα τοιχώματα του σκεύους της αντίδρασης. Το κίτρινο μείγμα διηθήθηκε από ηθμό με silica gel 60 (230-400 mesh) ύψους 0.5 cm ώστε να αφαιρεθούν τα ανόργανα συστατικά του, ο διαλύτης εξατμίστηκε υπό κενό και το ελαιώδες μείγμα μεταφέρθηκε σε στήλη χρωματογραφίας. Έκλουση με n-εξάνιο οδήγησε στο επιθυμητό προϊόν, το οποίο απομονώθηκε με 20% απόδοση ως διαυγές, άχρωμο έλαιο (73.7 mg, 0.4 mmol). R_f (n-εξάνιο) = 0.6. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.31 – 7.22 (m, 4H, 4xCH), 7.22 – 7.10 (m, 1H, CH), 6.02 – 5.96 (m, 1H, =CH), 2.36 – 2.10 (m, 4H, 2xCH₂), 1.77

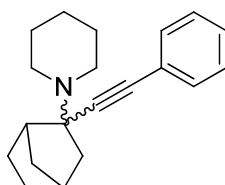
– 1.49 (m, 6H, 3xCH₂). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 199.8, 136.3, 128.6, 126.6, 126.4, 106.6, 92.5, 31.5, 27.9, 26.3.

1-(2-(Φαινυλο-αιθυνυλο)-δικυκλο[2.2.1]επτ-2-υλο)-πυρρολιδίνη (4g)



Συντέθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική πορεία και απομονώθηκε ως κίτρινο έλαιο με 90% απόδοση και > 99:1 d.r. (478 mg, 1.80 mmol). R_f (EtOAc/PE: 2/8) = 0.6. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7.45 – 7.38 (m, 2H, 2xCH), 7.33 – 7.24 (m, 3H, 3xCH), 2.69 (s, 4H, NCH₂), 2.35 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, bridgehead CH), 2.24 (s, 1H, bridgehead CH), 2.06 – 1.87 (m, 3H), 1.82 – 1.69 (m, 4H, 2xCH₂), 1.56 – 1.20 (m, 5H). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 131.7, 128.2, 127.5, 124.1, 93.2, 84.2, 64.8, 49.1, 48.1, 45.2, 38.3, 36.7, 29.9, 23.8, 21.6. HRMS (ESI) ο λόγος *m/z* υπολογίστηκε για το ιόν [M+H]⁺ ως 266.1903. Βρέθηκε *m/z*: 266.1928.

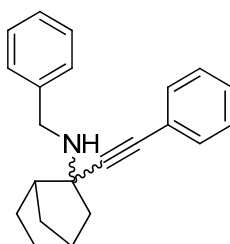
1-(2-(Φαινυλο-αιθυνυλο)-δικυκλο[2.2.1]επτ-2-υλο)-πιπεριδίνη (4h)



Συντέθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική πορεία και απομονώθηκε ως κίτρινο έλαιο με 78% απόδοση και > 99:1 d.r. (436 mg, 1.56 mmol). R_f (EtOAc/PE: 2/8) = 0.6. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 2H, 2xCH), 7.31 – 7.25 (m, 3H, 3xCH), 2.50 (s, 4H, NCH₂), 2.43 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, bridgehead CH, β θέση ως προς N), 2.22 (s, 1H, bridgehead CH, γ θέση ως προς N), 1.96 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, CH γέφυρας CH₂), 1.94 – 1.86 (m, 2H, επικαλυπτόμενες κορυφές), 1.58 (m, 4H, 2xCH₂, γ θέση ως προς N), 1.48 (ddd, *J* = 11.2, 7.0, 3.0 Hz, 1H, CH, γ θέση ως προς N), 1.44 (s, 2H, CH₂)

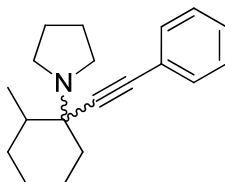
(επικαλυπτόμενες κορυφές), 1.36 (s, 1H, CH γέφυρας CH₂), 1.34 (s, 1H), 1.32 – 1.21 (m, 2H, επικαλυπτόμενες κορυφές). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 131.8, 128.3, 127.5, 124.3, 93.3, 84.3, 66.3, 50.2, 46.9, 45.5, 38.4, 36.5, 30.05, 26.5, 25.0, 21.1. HRMS (ESI) ο λόγος *m/z* υπολογίστηκε για το ιόν [M+H]⁺ ως 280.2060. Βρέθηκε *m/z*: 280.2076.

***N*-Βενζυλο-2-(φαινυλο-αιθυνοϋλο)-δικυκλο[2.2.1]επτουλ-2-αμίνη (4k)**



Συντέθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική πορεία και απομονώθηκε ως κίτρινο έλαιο με 33% απόδοση και > 99:1 d.r. (199 mg, 0.66 mmol). *R_f* (EtOAc/PE: 1/9) = 0.2. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7.51 – 7.21 (m, 10H, 10xCH), 4.01 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, NCH), 3.71 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, NCH'), 2.51 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, bridgehead CH), 2.28 (s, 1H, bridgehead CH), 2.23 – 2.11 (m, 1H), 2.02 (m, 2H), 1.61 – 1.21 (m, 6H). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 140.9, 131.7, 128.5, 128.5, 128.3, 127.7, 127.0, 123.9, 96.1, 82.8, 60.4, 50.2, 47.7, 46.9, 38.8, 36.7, 29.3, 21.7. HRMS (ESI) ο λόγος *m/z* υπολογίστηκε για το ιόν [M+H]⁺ ως 302.1903. Βρέθηκε *m/z*: 302.1911.

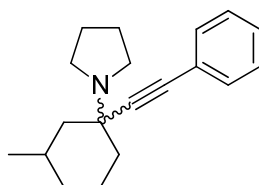
1-(2-Μεθυλο-1(φαινυλο-αιθυνοϋλο)-κυκλοεξυλο)-πυρρολιδίνη (4f, παρελήφθη ως μείγμα διαστερεομερών)



Συντέθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική πορεία και απομονώθηκε ως κίτρινο έλαιο με 72% απόδοση (385 mg, 1.44 mmol) και 53:47 d.r σύμφωνα με το φάσμα ¹H NMR. *R_f* (EtOAc/PE: 2/8) = 0.4. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7.47 –

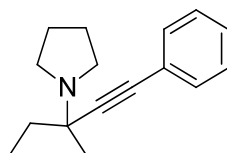
7.38 (m, 4H, 4xCH), 7.33 – 7.22 (m, 6H, 6xCH), 2.74 (m, 8H, NCH₂), 2.19 – 1.29 (m, 26H), 1.15 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH₃, κύριο διαστερεομερές), 1.03 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH₃, δευτερεύον διαστερεομερές). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 131.77, 131.7, 128.2, 128.2, 127.6, 124.0, 91.8, 91.7, 86.1, 85.3, 62.2, 61.5, 46.8, 46.1, 37.4, 36.7, 31.6, 30.0, 29.5, 29.2, 24.0, 23.6, 22.8, 22.3, 19.7, 16.8, 13.0. HRMS (ESI) ο λόγος m/z υπολογίστηκε για το ιόν [M+H]⁺ ως 268.2060. Βρέθηκε m/z : 268.2070.

**1-(3-Μεθυλο-1-(φαινυλο-αιθυνυλο)-κυκλοεξυλο)-πυρρολιδίνη (4i,
παρελήφθη ως μείγμα διαστερεομερών)**



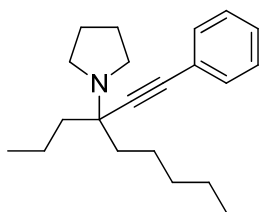
Συντέθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική πορεία και απομονώθηκε ως κίτρινο έλαιο με 82% απόδοση (439 mg, 1.64 mmol) και 87:13 d.r. σύμφωνα με το αντίστοιχο φάσμα ¹H NMR. R_f (EtOAc/PE: 2/8) = 0.4. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (dd, $J = 6.6, 3.1$ Hz, 2H, 2xCH), 7.32 – 7.22 (m, 3H, 3xCH), 2.70 (s, 4H, NCH₂), 2.12 – 1.97 (m, 2H), 1.87 – 1.07 (m), 1.02 (d, $J = 6.1$ Hz, CH₃, δευτερεύον διαστερεομερές), 0.87 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, CH₃, κύριο διαστερεομερές). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 131.8, 131.7, 128.2, 128.2, 127.6, 124.0, 91.8, 91.7, 86.1, 85.3, 62.2, 61.5, 46.8, 46.1, 37.4, 36.7, 31.6, 30.0, 29.5, 29.2, 24.0, 23.6, 22.8, 22.3, 19.7, 16.8, 13.0. HRMS (ESI) ο λόγος m/z υπολογίστηκε για το ιόν [M+H]⁺ ως 268.2060. Βρέθηκε m/z : 268.2080.

1-(3-Αιθυλο-1-φαινυλπεντ-1-υν-3-υλο)-πυρρολιδίνη (4m)



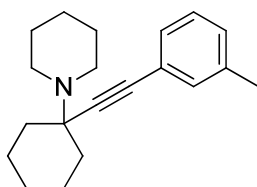
Συντέθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική πορεία και απομονώθηκε ως κίτρινο έλαιο με 30% yield (145 mg, 0.60 mmol). R_f (EtOAc/PE: 2/8) = 0.4. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (dd, J = 6.7, 3.1 Hz, 2H, 2xCH), 7.32 – 7.23 (m, 3H, 3xCH), 2.78 (s, 4H, NCH_2), 1.88 – 1.66 (m, 8H, 2x CH_2 , 2x CH_2 , επικαλυπτόμενες κορυφές), 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 6H, 2x CH_3). ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 131.9, 128.3, 127.7, 123.8, 91.5, 84.9, 62.2, 47.6, 29.0, 23.7, 8.3. HRMS (ESI) ο λόγος m/z υπολογίστηκε για το ιόν $[\text{M}+\text{H}]^+$ ως 242.1903. Βρέθηκε m/z : 242.1908.

1-(4-(Φαινυλο-αιθυνυλο)-δεκ-4-υλο)-πυρρολιδίνη (4j)



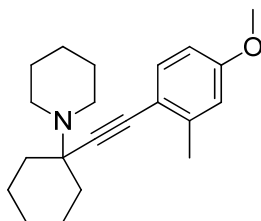
Συντέθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική πορεία και απομονώθηκε ως κίτρινο έλαιο με 64% απόδοση (399 mg, 1.28 mmol). R_f (EtOAc/PE: 2/8) = 0.4. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (dd, J = 6.6, 3.1 Hz, 2H, 2xCH), 7.32 – 7.24 (m, 3H, 3xCH), 2.76 (s, 4H, NCH_2), 1.88 – 1.58 (m, 8H, 4x CH_2 , επικαλυπτόμενες κορυφές), 1.51 – 1.18 (m, 10H, 5x CH_2), 1.00 – 0.77 (m, 6H, 2x CH_3 , επικαλυπτόμενες κορυφές). ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 131.7, 128.2, 127.6, 123.7, 91.6, 84.7, 61.3, 47.5, 39.4, 37.1, 31.9, 29.8, 23.6, 22.8, 17.2, 14.6, 14.2. HRMS (ESI) ο λόγος m/z υπολογίστηκε για το ιόν $[\text{M}+\text{H}]^+$ ως 312.2686. Βρέθηκε m/z : 312.2686.

1-(1-(*m*-Τολουολο-αιθυνυλο)-κυκλοεξυλο)-πιπεριδίνη (4n)



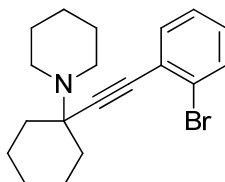
Συντέθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική πορεία και απομονώθηκε ως κίτρινο έλαιο με 68% απόδοση (383 mg, 1.36 mmol). R_f (EtOAc/PE: 2/8) = 0.2. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.30 – 7.05 (m, 4H, 4xCH), 2.69 (s, 4H, NCH_2), 2.33 (s, 3H, CH_3), 2.10 (d, J = 12.3 Hz, 2H, 2x cyclohexyl CH, β θέση ως προς N), 1.84 – 1.34 (m, 14H). ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 137.9, 132.3, 128.8, 128.6, 128.1, 123.6, 90.3, 86.4, 59.5, 47.2, 35.8, 26.6, 25.8, 24.8, 23.2, 21.3. HRMS (ESI) ο λόγος m/z υπολογίστηκε για το ιόν $[\text{M}+\text{H}]^+$ ως 282.2216. Βρέθηκε m/z : 282.2227.

1-(1-((4-Μεθοξυ-2-μεθυλο-φαινυλο)-αιθυνυλο)-κυκλοεξυλο)-πιπεριδίνη (4r)



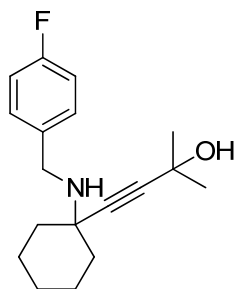
Συντέθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική πορεία και απομονώθηκε ως κίτρινο στερεό με 70% απόδοση (436 mg, 1.40 mmol). R_f (EtOAc/PE: 2/8) = 0.2. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H, CH, meta ως προς OMe), 6.73 (s, 1H, CH), 6.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H, CH, ortho ως προς OMe), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 2.73 – 2.63 (m, 4H, NCH_2), 2.42 (s, 3H, CH_3), 2.11 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 1.75 – 1.52 (m, 10H), 1.55 – 1.37 (m, 4H). ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 159.1, 141.5, 133.3, 116.0, 115.0, 111.1, 92.9, 84.8, 59.7, 55.3, 47.2, 36.0, 26.6, 25.8, 24.8, 23.3, 21.5. HRMS (ESI) ο λόγος m/z υπολογίστηκε για το ιόν $[\text{M}+\text{H}]^+$ ως 312.2322. Βρέθηκε m/z : 312.2327.

1-(1-((2-Βρωμο-φαινυλο)-αιθυνυλο)-κυκλοεξυλο)-πιπεριδίνη (4s)



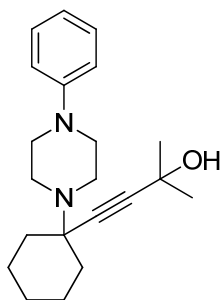
Συντέθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική πορεία και απομονώθηκε ως πορτοκαλί έλαιο με 70% απόδοση (485 mg, 1.40 mmol). R_f (EtOAc/PE: 1/9) = 0.2. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.57 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H, CH, ortho ως προς Br), 7.48 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H, CH), 7.24 (td, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H, CH, para ως προς Br), 7.17 – 7.08 (m, 1H, CH), 2.75 (s, 4H, NCH_2), 2.17 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 1.79 – 1.42 (m, 14H). ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 133.5, 132.3, 128.8, 126.9, 125.8, 125.5, 95.8, 84.8, 59.7, 47.1, 35.7, 26.6, 25.7, 24.8, 23.2. HRMS (ESI) ο λόγος m/z υπολογίστηκε για το ιόν $[\text{M}+\text{H}]^+$ ως 346.1165. Βρέθηκε m/z : 346.1176.

4-(1-((4-Φθορο-βενζυλο)-αμινο)-κυκλοεξυλο)-2-μεθυλο-βουτ-3-υν-2-όλη (4t)



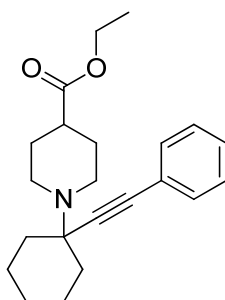
Συντέθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική πορεία και απομονώθηκε ως πορτοκαλί έλαιο με 51% απόδοση (295 mg, 1.02 mmol). R_f (EtOAc/PE: 1/9) = 0.1. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.36 – 7.27 (m, 2H, 2xCH), 7.05 – 6.94 (m, 2H, 2xCH, para ως προς F), 3.83 (s, 2H, NCH_2), 2.97 – 2.88 (m, 1H, NH), 1.89 – 1.77 (m, 3H), 1.69 – 1.58 (m, 4H), 1.56 (s, 6H, 2x CH_3), 1.48 – 1.32 (m, 4H). ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 161.9 (d, J = 244.6 Hz), 136.5 (d, J = 2.9 Hz), 130.1 (d, J = 8.0 Hz), 115.2 (d, J = 21.2 Hz), 89.9 (s), 85.4 (s), 65.3 (s), 54.8 (s), 47.2 (s), 38.0 (s), 32.0 (s), 25.9 (s), 23.0 (s). ^{19}F NMR (188 MHz, CDCl_3) δ -116.4 – -116.7 (m). HRMS (ESI) ο λόγος m/z υπολογίστηκε για το ιόν $[\text{M}+\text{H}]^+$ ως 290.1915. Βρέθηκε m/z : 290.1924.

2-Μεθυλο-4-(1-(4-φαινυλοπιπεραζιν-1-υλο)-κυκλοεξυλο)-βουτ-3-υν-2-όλη (4u)



Συντέθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική πορεία και απομονώθηκε ως πορτοκαλί στερεό με 32% απόδοση (209 mg, 0.64 mmol). R_f (EtOAc/PE: 2/8) = 0.2. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.26 (m, 2H, 2xCH, meta ως προς N), 6.93 (d, J = 8.6 Hz, 2H, 2xCH), 6.89 – 6.80 (m, 1H, CH), 3.31 – 3.15 (m, 4H, 2xCH₂, PhNCH₂), 2.88 – 2.73 (m, 4H, 2xCH₂), 2.04 – 1.38 (m, 16H, επικαλυπτόμενες κορυφές CH κυκλοεξανίου και 2xCH₃). ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 151.3, 129.1, 119.7, 115.9, 91.6, 81.8, 65.2, 58.1, 49.6, 46.0, 35.6, 32.1, 25.7, 22.8. HRMS (ESI) ο λόγος m/z υπολογίστηκε για το ιόν $[\text{M}+\text{H}]^+$ ως 327.2431. Βρέθηκε m/z : 327.2433.

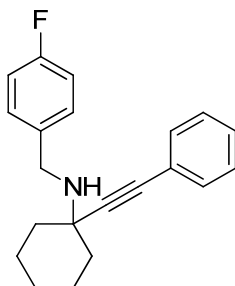
**1-(1-(φαινυλο-αιθυνοξυλο)-κυκλοεξανόλη)-πιπεριδινό-4-καρβοξυλικός
αιθυλεστέρας (4w)**



Συντέθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική πορεία και απομονώθηκε ως κίτρινο έλαιο με 67% απόδοση (455 mg, 1.34 mmol). R_f (EtOAc/PE: 2/8) = 0.3. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.42 (dd, J = 6.7, 3.0 Hz, 2H, 2xCH), 7.35 – 7.23 (m, 3H, 3xCH), 4.13 (q, J = 7.1 Hz, 2H, OCH₂), 3.15 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.42 – 2.18 (t, J = 11.0 Hz, 3H), 2.13 – 1.43 (m, 14H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃). ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 175.5, 131.9, 128.4, 127.9, 123.8, 90.5, 86.3, 60.4,

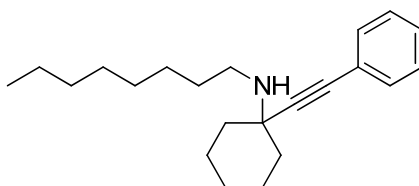
59.1, 45.9, 41.7, 36.1, 29.1, 25.9, 23.1, 14.5. HRMS (ESI) ο λόγος m/z υπολογίστηκε για το ιόν $[M+H]^+$ ως 340.2271. Βρέθηκε m/z : 340.2299.

***N*-(4-Φθοροβενζυλο)-1-(φαινυλο-αιθινυλο)-κυκλοεξυλαμίνη (4z)**



Συντέθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική πορεία και απομονώθηκε ως κίτρινο έλαιο με 52% απόδοση (319 mg, 1.04 mmol). R_f (EtOAc/PE: 1/9) = 0.2. 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 (dd, J = 6.5, 3.1 Hz, 2H, 2xCH), 7.41 – 7.28 (m, 5H, 5xCH, επικαλυπτόμενες κορυφές), 7.01 (t, J = 8.7 Hz, 2H, 2xCH, ortho ως προς F), 3.95 (s, 2H, NCH_2), 2.41 – 2.26 (m, 1H, NH), 2.07 – 1.40 (m, 10H). ^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ 161.98 (d, J = 244.5 Hz), 136.75 (d, J = 3.3 Hz), 131.75 (s), 130.14 (d, J = 8.0 Hz), 128.38 (s), 127.97 (s), 115.27 (d, J = 21.2 Hz), 93.4 (s), 84.9 (s), 55.5 (s), 47.4 (s), 38.3 (s), 26.0 (s), 23.1 (s). ^{19}F NMR (188 MHz, $CDCl_3$) δ -116.6 (s). HRMS (ESI) ο λόγος m/z υπολογίστηκε για το ιόν $[M+H]^+$ ως 308.1809. Βρέθηκε m/z : 308.1807.

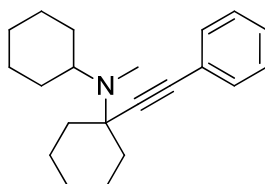
***N*-Οκτυλο-1-(φαινυλο-αιθινυλο)-κυκλοεξυλαμίνη (4zc)**



Συντέθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική πορεία και απομονώθηκε ως κίτρινο έλαιο με 70% απόδοση (436 mg, 1.40 mmol). R_f (EtOAc/PE: 2/8) = 0.3. 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 (dd, J = 6.7, 3.1 Hz, 2H, 2xCH), 7.33 – 7.23 (m, 3H, 3xCH), 2.79 (t, J = 7.1 Hz, 2H, NCH_2), 1.94 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.74 – 1.07 (m, 20H), 0.88 (t, J = 8.1 Hz, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ 131.6,

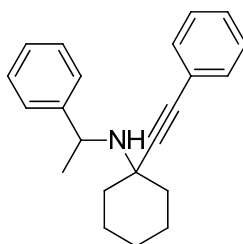
128.1, 127.7, 123.6, 93.3, 84.6, 55.2, 43.2, 38.1, 31.8, 30.5, 29.5, 29.3, 27.5, 25.9, 23.1, 22.7, 14.1. HRMS (ESI) ο λόγος m/z υπολογίστηκε για το ιόν $[M+H]^+$ ως 312.2686. Βρέθηκε m/z : 312.2686.

***N*-Κυκλοεξυλο-*N*-μεθυλο-1-(φαινυλο-αιθυνυλο)-κυκλοεξυλαμίνη (4zb)**



Συντέθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική πορεία και απομονώθηκε ως κίτρινο έλαιο με 52% απόδοση (307 mg, 1.04 mmol). R_f (EtOAc/PE: 1/9) = 0.1. 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 – 7.36 (m, 2H, 2xCH), 7.33 – 7.25 (m, 3H, 3xCH), 3.03 (td, J = 10.9, 3.3 Hz, 1H, NCH), 2.40 (s, 3H, NCH_3), 2.12 – 1.91 (m, 4H), 1.69 (m, 11H), 1.32 (m, 5H). ^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ 131.5, 128.3, 127.7, 124.0, 93.4, 85.8, 58.9, 57.0, 37.1, 30.9, 29.9, 26.7, 26.4, 25.8, 23.2. HRMS (ESI) ο λόγος m/z υπολογίστηκε για το ιόν $[M+H]^+$ ως 296.2373. Βρέθηκε m/z : 296.2374.

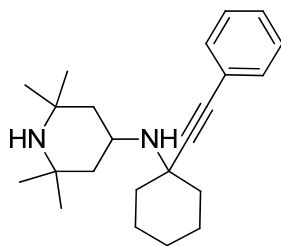
***N*-(1-Φαινυλο-αιθυλο)-1-(φαινυλο-αιθυνυλο)-κυκλοεξυλαμίνη (4y)**



Συντέθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική πορεία και απομονώθηκε ως κίτρινο έλαιο με 63% απόδοση (382 mg, 1.26 mmol). R_f (EtOAc/PE: 1/9) = 0.1. 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53 – 7.41 (m, 4H, 4xCH, επικαλυπτόμενες κορυφές), 7.38 – 7.18 (m, 6H, 6xCH επικαλυπτόμενες κορυφές), 4.39 (q, J = 6.7 Hz, 1H, NCH), 2.16 – 1.89 (m, 2H), 1.82 – 1.49 (m, 7H), 1.45 (d, J = 6.7 Hz, 3H, CH_3), 1.31 – 1.08 (m, 1H). ^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ 148.7, 131.9, 128.5, 128.0, 127.0, 126.7, 124.1, 123.9, 94.3, 84.9, 56.3, 54.0, 40.1, 38.9, 27.2, 26.0. HRMS

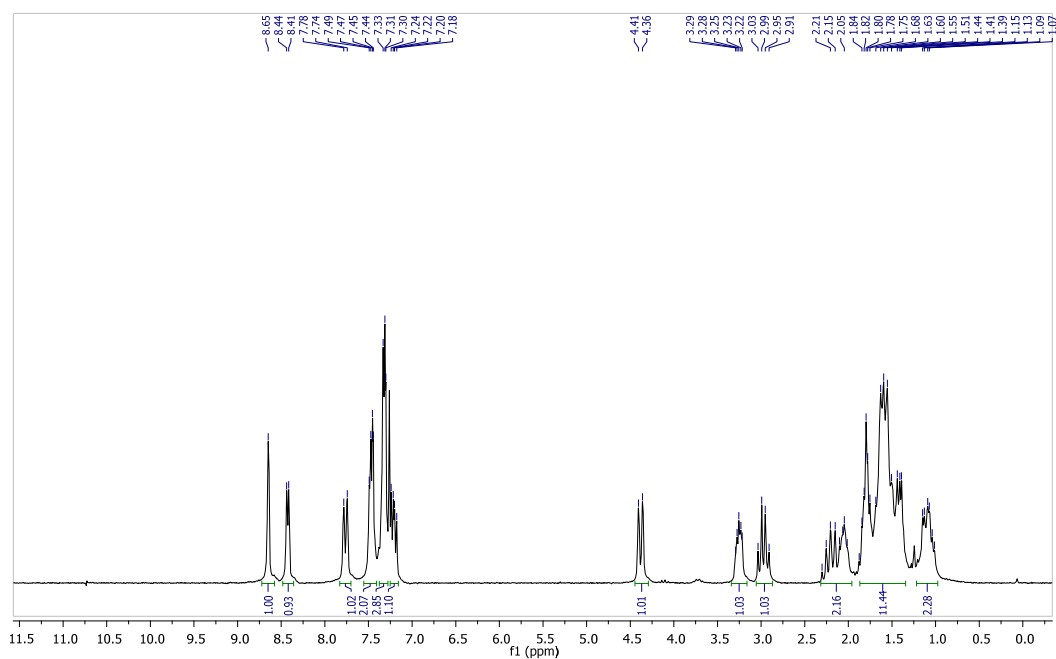
(ESI) ο λόγος m/z υπολογίστηκε για το ιόν $[M+H]^+$ ως 304.2060. Βρέθηκε m/z : 304.2059.

2,2,6,6-Τετραμεθυλο-*N*-(1-(φαινυλο-αιθυνοϋλο)-κυκλοεξυλο)-4-πιπεριδιναμίνη (4zg)

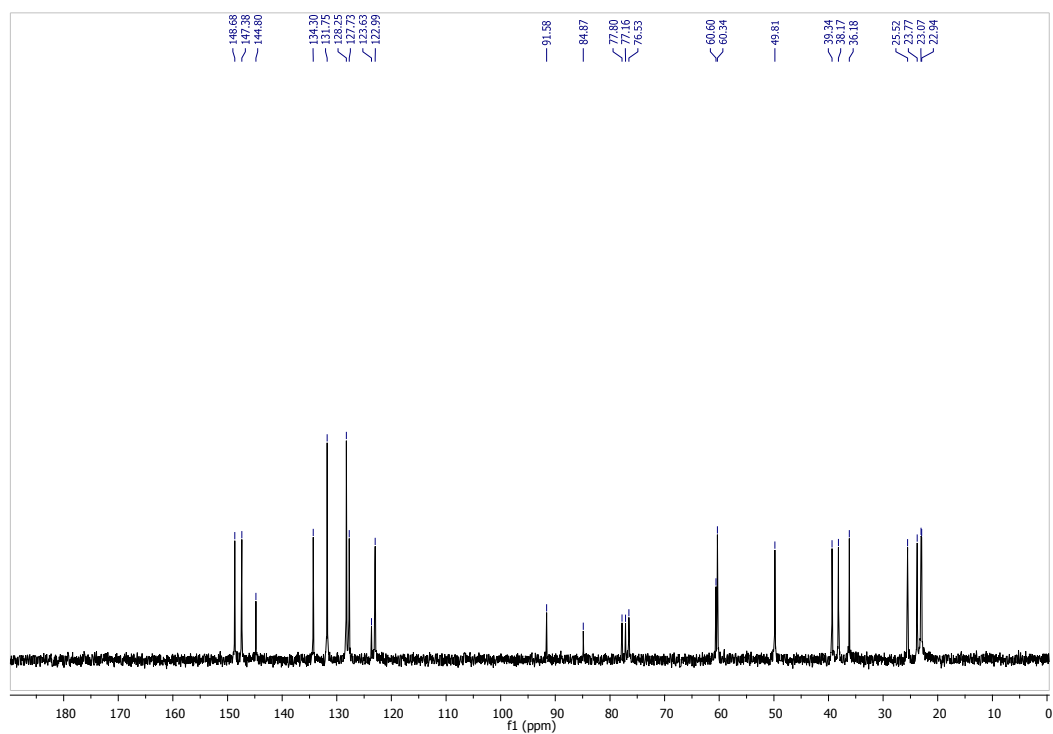


Συντέθηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική πορεία και απομονώθηκε ως κίτρινο έλαιο με 45% απόδοση (305 mg, 0.90 mmol). ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.48 – 7.27 (m, 2H, 2xCH), 7.31 – 7.06 (m, 3H, 3xCH), 3.36 (ddd, J = 11.9, 9.7, 3.4 Hz, 1H, NCH), 2.06 – 0.80 (m, 27H). ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 131.6, 128.5, 127.9, 123.9, 94.3, 84.3, 55.5, 52.1, 48.9, 45.6, 39.6, 34.9, 28.6, 23.3. HRMS (ESI) ο λόγος m/z υπολογίστηκε για το ιόν $[M+H]^+$ ως 339.2795. Βρέθηκε m/z : 339.2800.

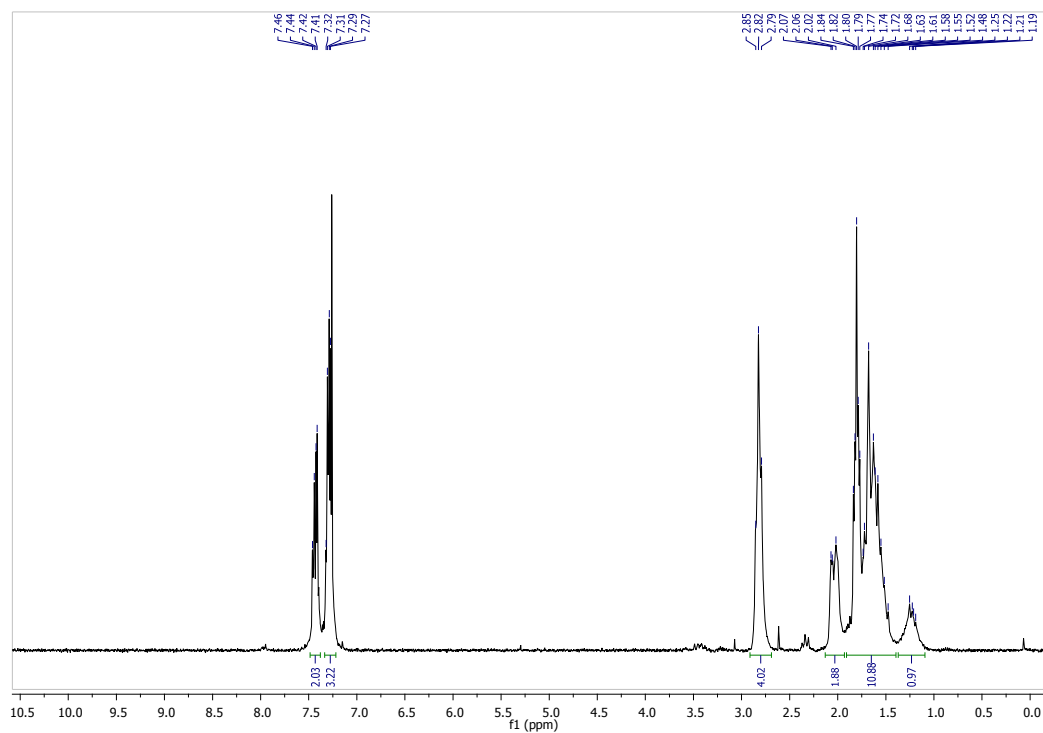
6.3 Φάσματα NMR νέων ενώσεων και επιλεγμένα πειραματικά δεδομένα



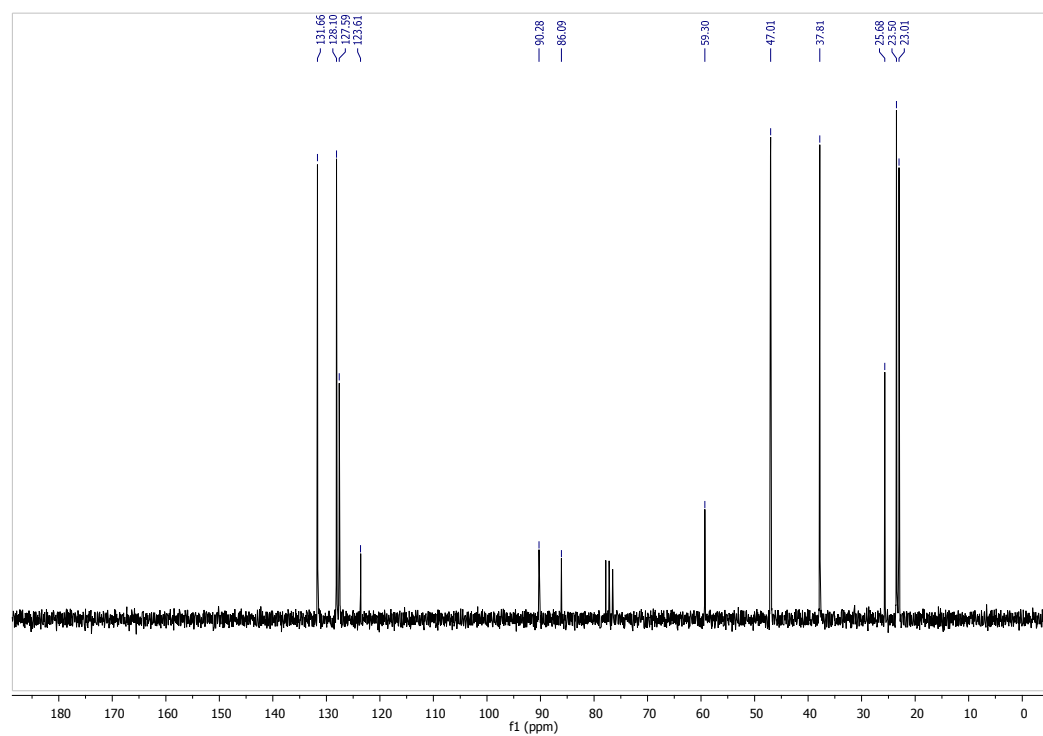
Εικόνα 6.3.1. Φάσμα ¹H-NMR της προπαργουλαμίνης 4zf σε διαλύτη CDCl₃



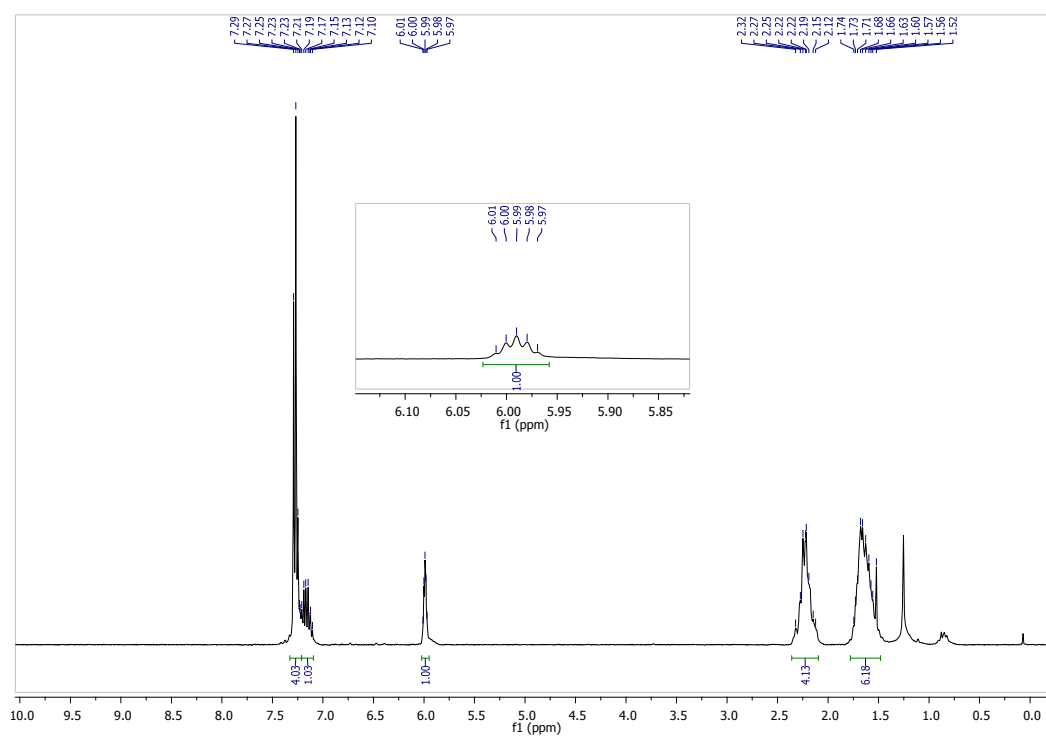
Εικόνα 6.3.2. Φάσμα ¹³C-NMR της προπαργουλαμίνης 4zf σε διαλύτη CDCl₃



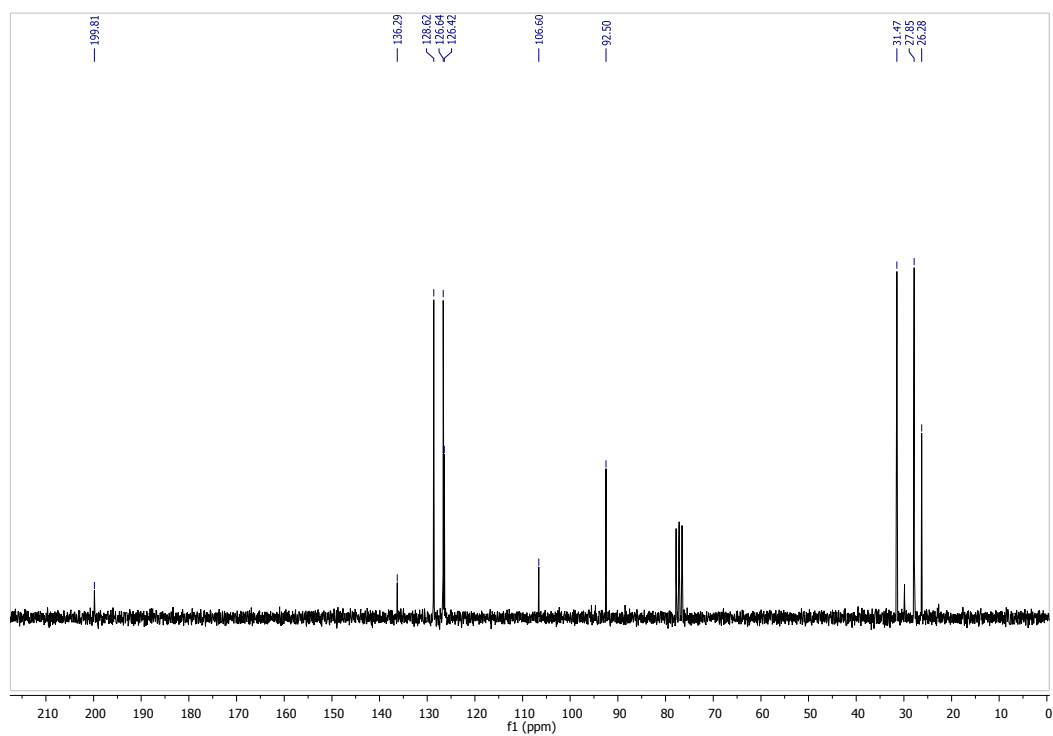
Εικόνα 6.3.3. Φάσμα ¹H-NMR της προπαργουλαμίνης 4n σε διαλύτη CDCl₃



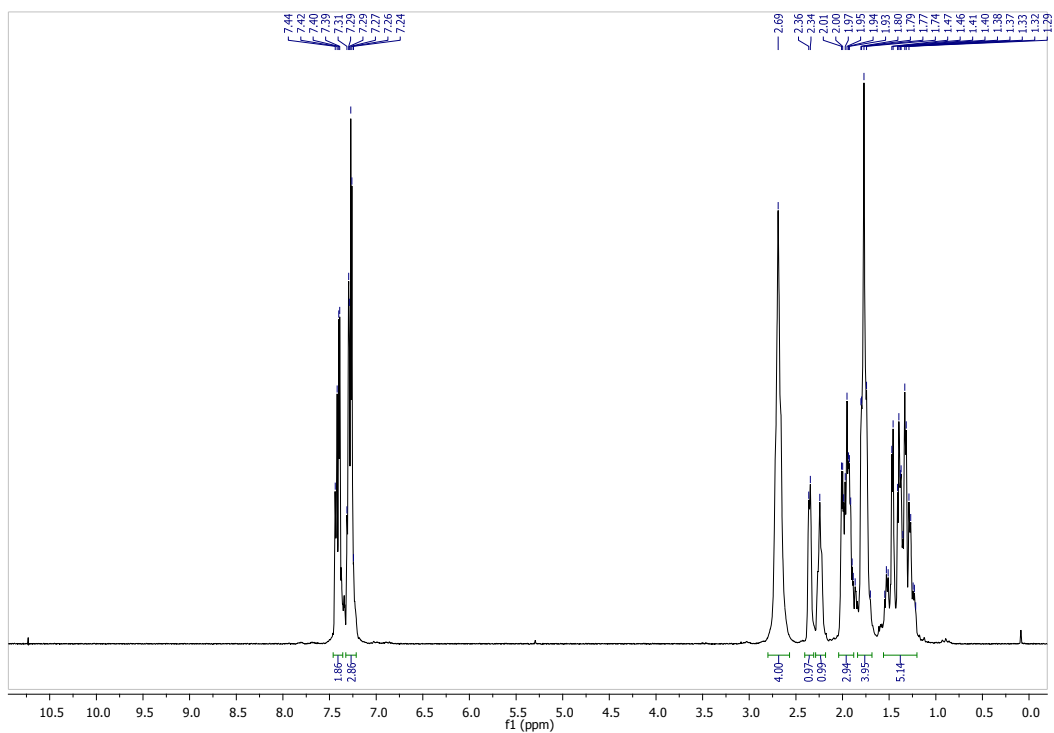
Εικόνα 6.3.4. Φάσμα ¹³C-NMR της προπαργουλαμίνης 4n σε διαλύτη CDCl₃



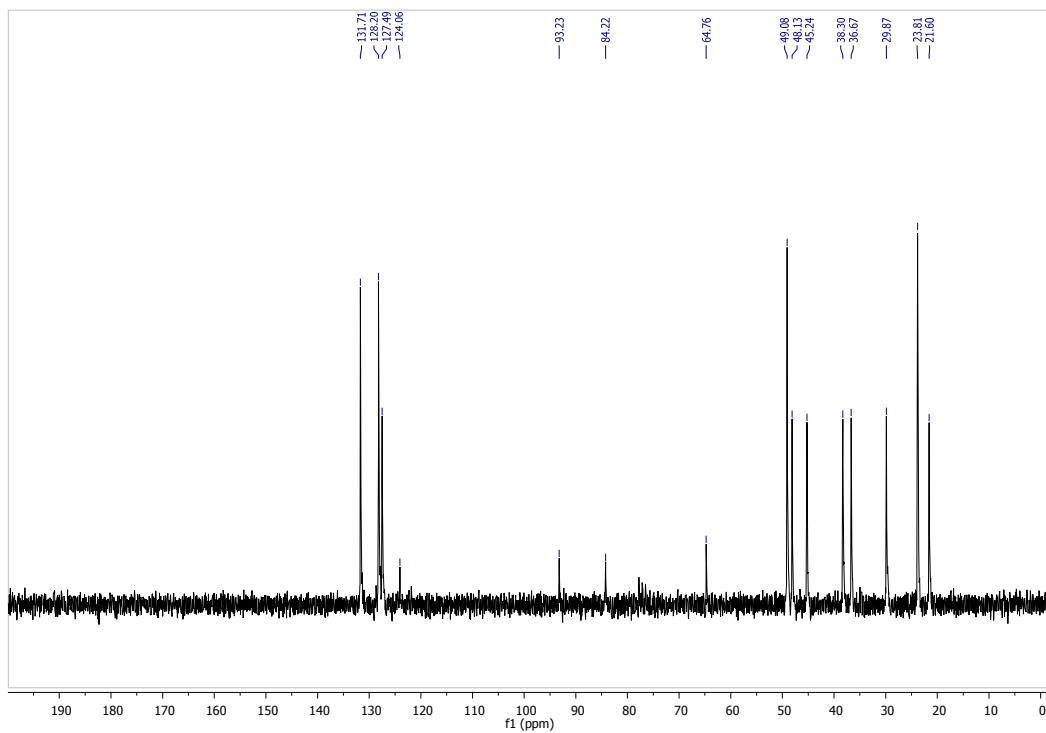
Εικόνα 6.3.5. Φάσμα ¹H-NMR της ένωσης 6 σε διαλύτη CDCl₃



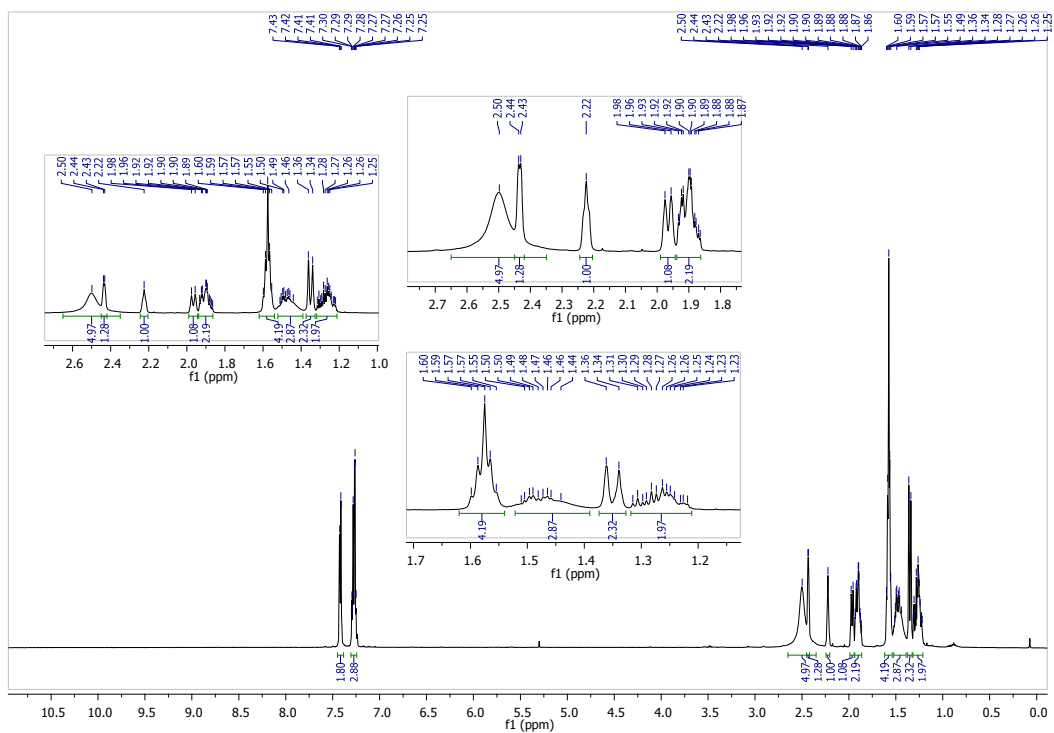
Εικόνα 6.3.6. Φάσμα ¹³C-NMR της ένωσης 6 σε διαλύτη CDCl₃



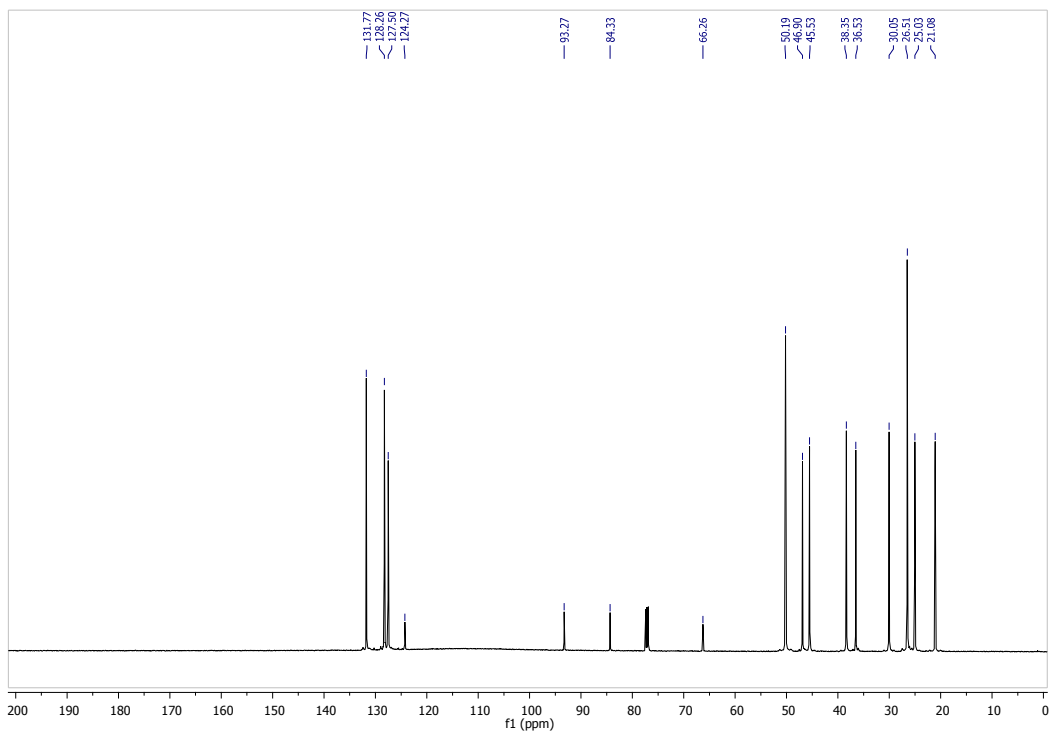
Εικόνα 6.3.7. Φάσμα ¹H-NMR της προπαργουλαμίνης 4g σε διαλύτη CDCl₃



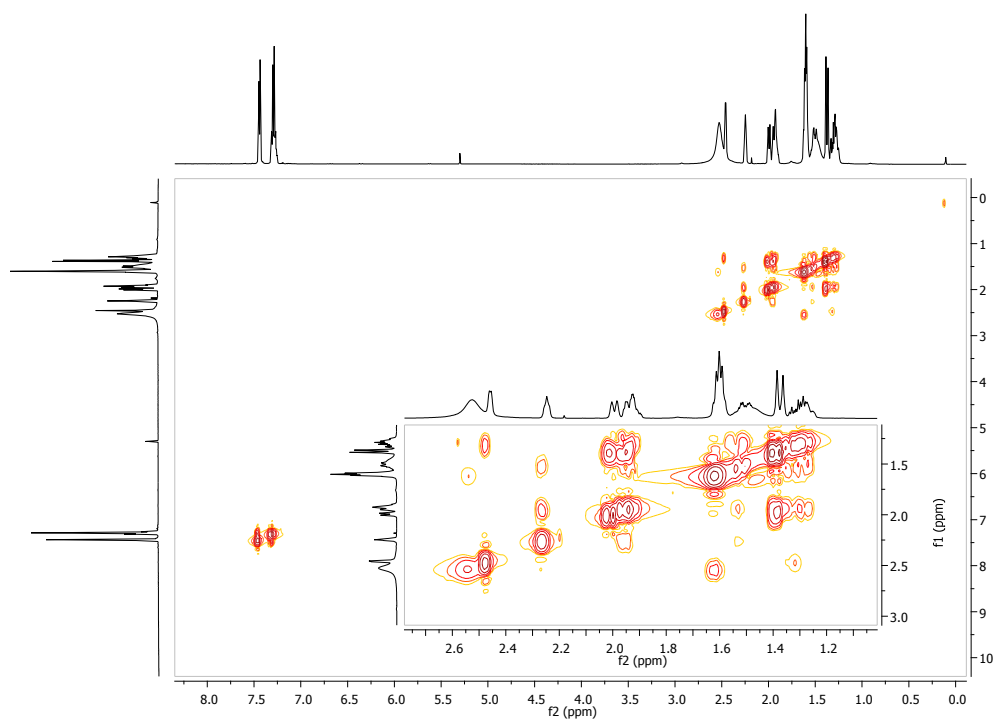
Εικόνα 6.3.8. Φάσμα ¹³C-NMR της προπαργουλαμίνης 4g σε διαλύτη CDCl₃



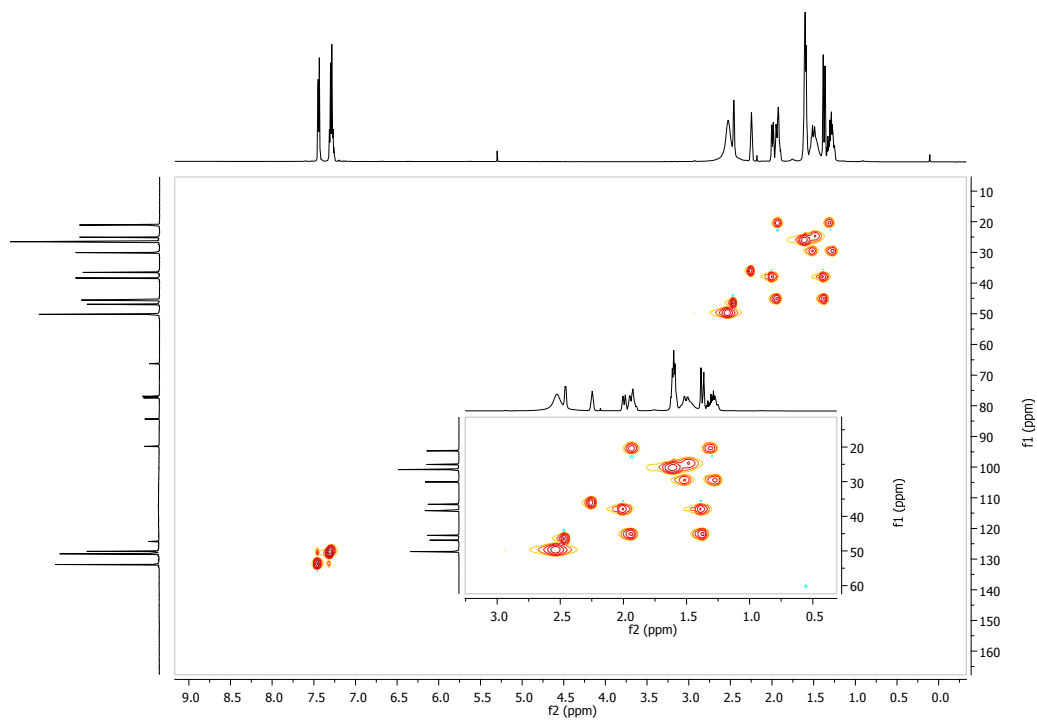
Εικόνα 6.3.9. Φάσμα ^1H -NMR της προπαργουλαμίνης 4h σε διαλύτη CDCl_3



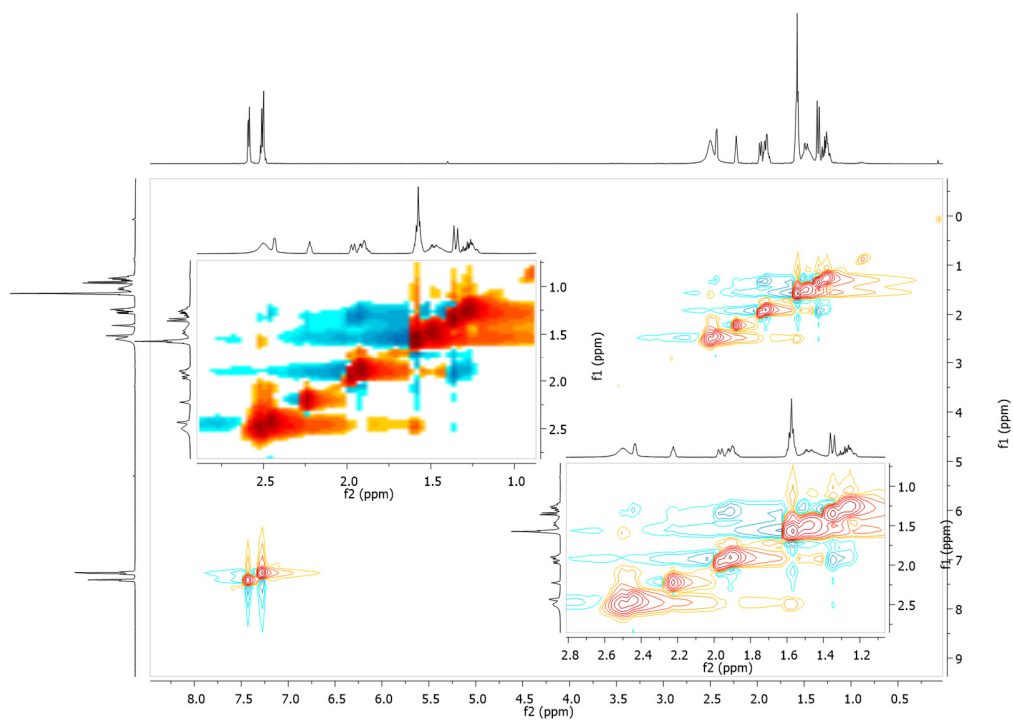
Εικόνα 6.3.10. Φάσμα ^{13}C -NMR της προπαργουλαμίνης 4h σε διαλύτη CDCl_3



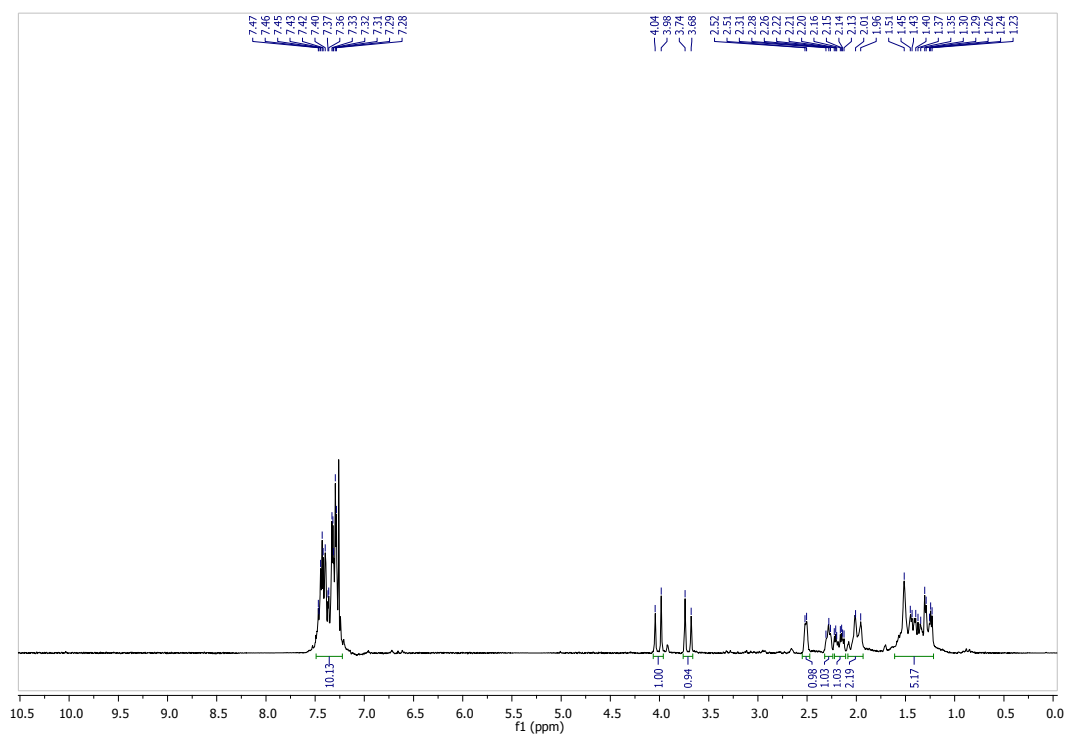
Εικόνα 6.3.11. Φάσμα ^1H , ^1H -COSY της προπαργουλαμίνης 4h (CDCl_3)



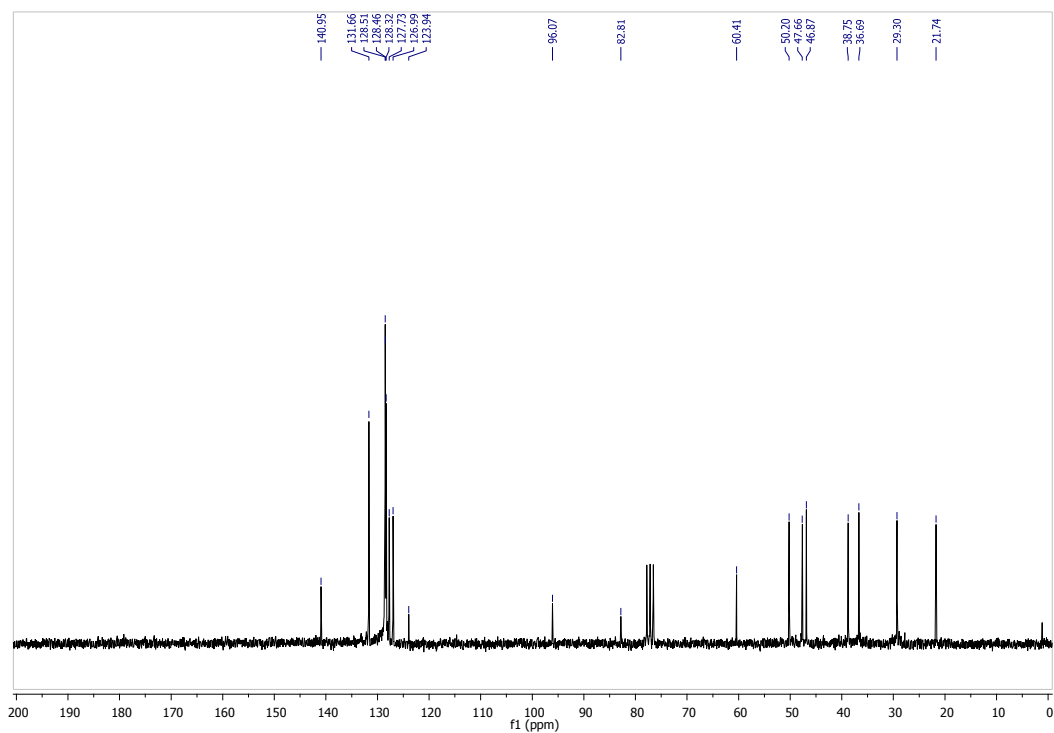
Εικόνα 6.3.12. Φάσμα 2D-HSQC της προπαργουλαμίνης 4h (CDCl_3)



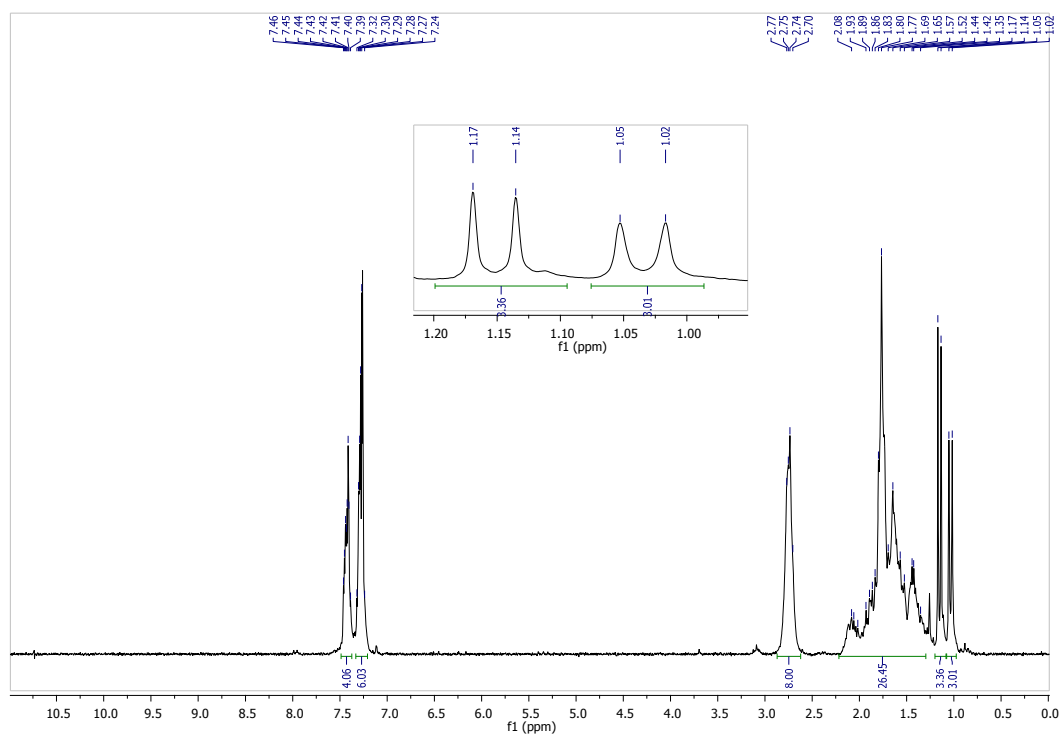
Εικόνα 6.3.13. Φάσμα 2D-NOESY της προπαργουαμίνης 4h (CDCl₃)



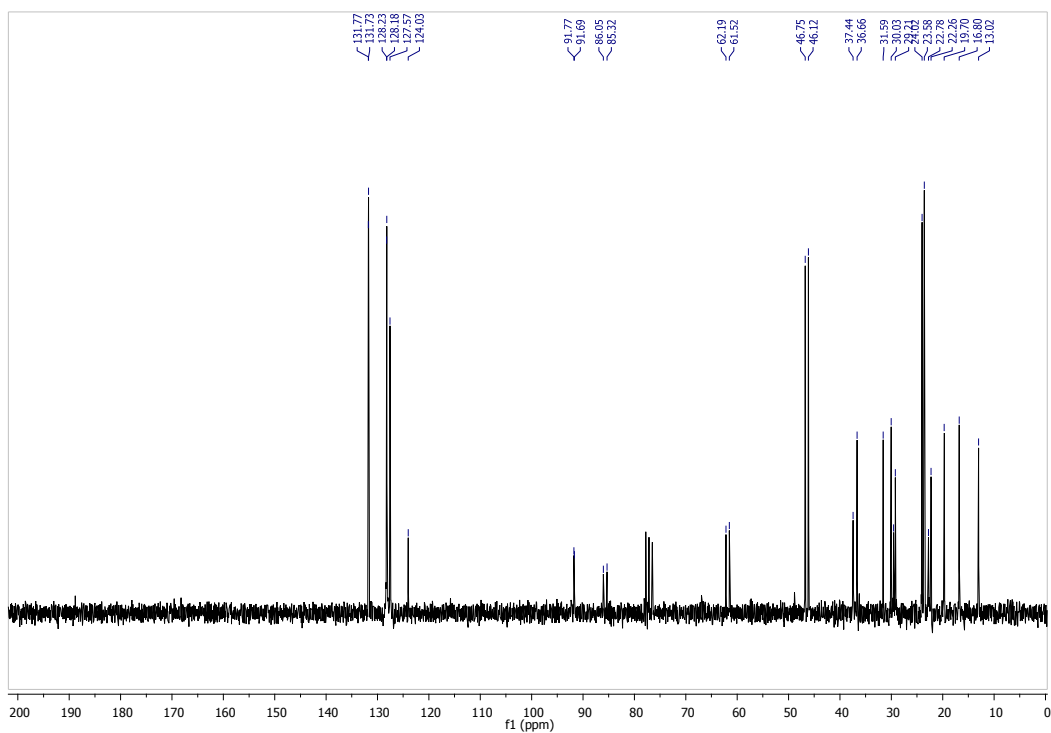
Εικόνα 6.3.14. Φάσμα ¹H-NMR της προπαργουαμίνης 4k σε διαλύτη CDCl₃



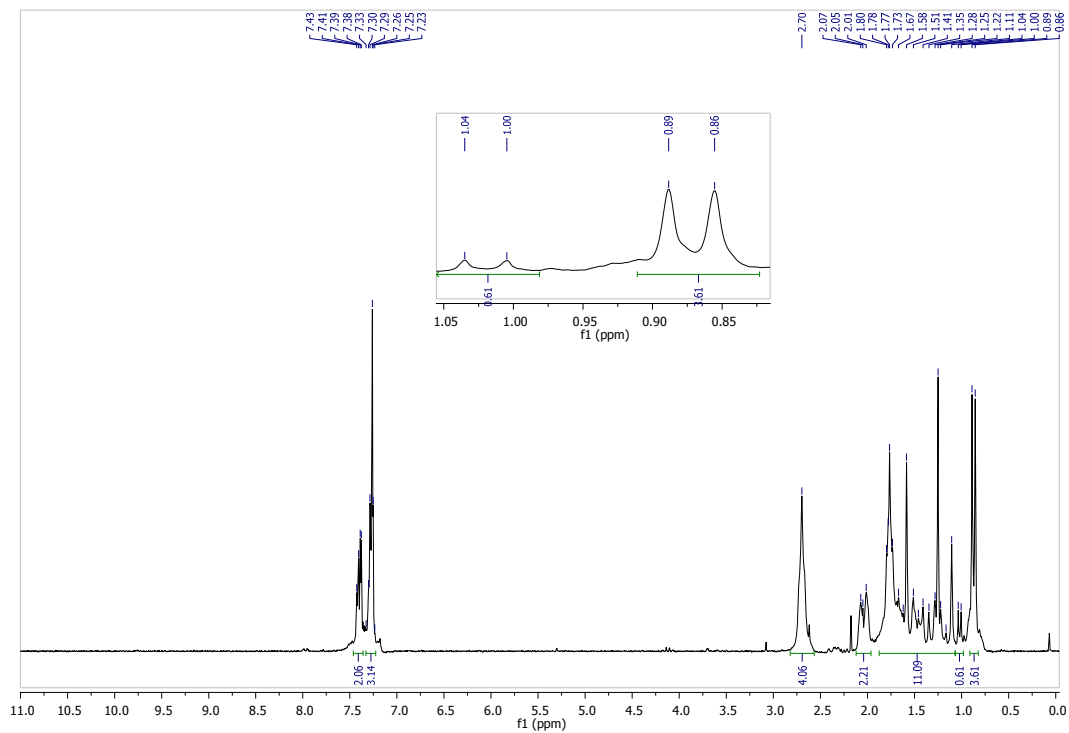
Εικόνα 6.3.15. Φάσμα ^{13}C -NMR της προπαργυλαμίνης 4k σε διαλύτη CDCl_3



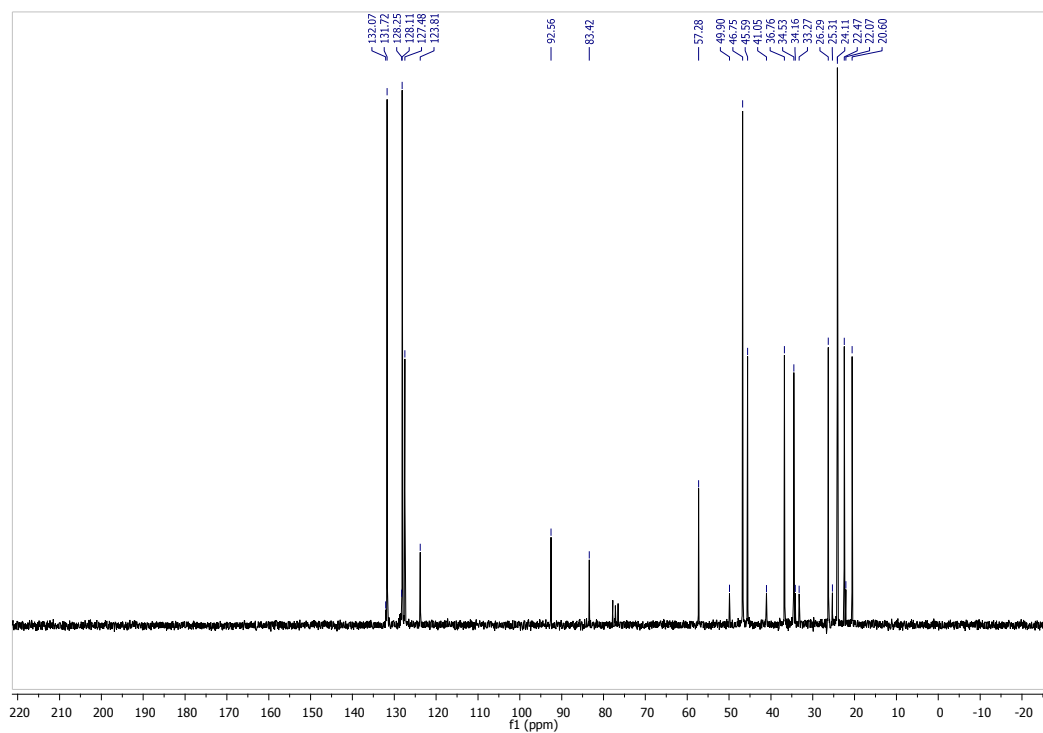
Εικόνα 6.3.16. Φάσμα ^1H -NMR των προπαργυλαμινών 4f σε διαλύτη CDCl_3



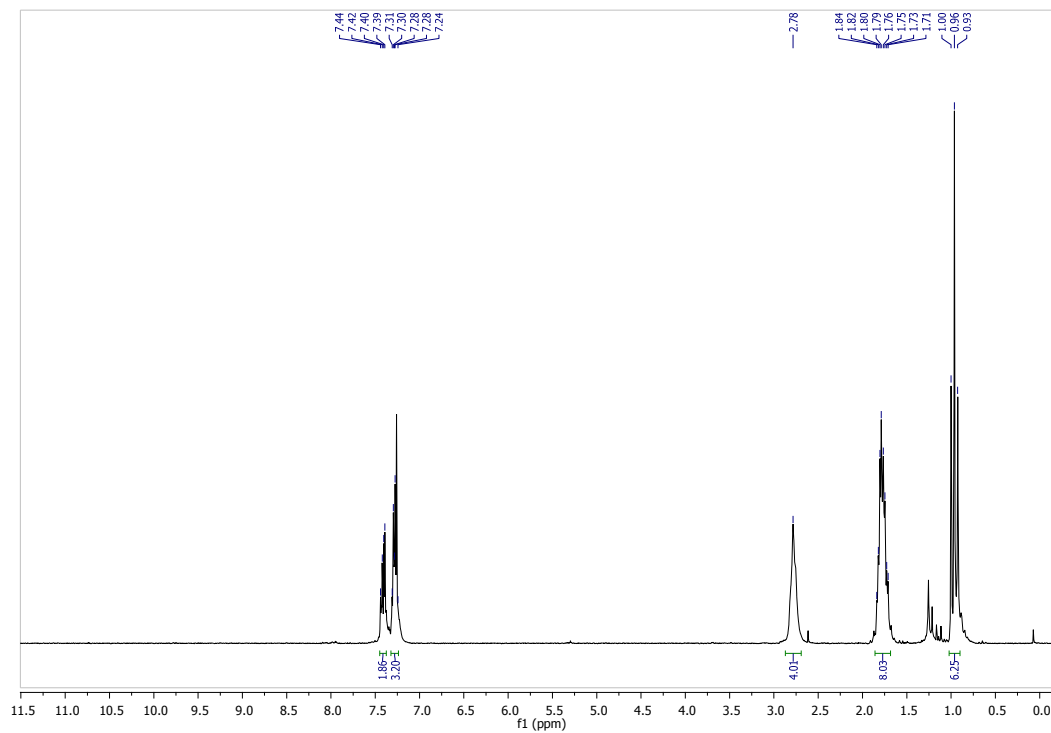
Εικόνα 6.3.17. Φάσμα ^{13}C -NMR των προπαργουλαμινών 4f σε διαλύτη CDCl_3



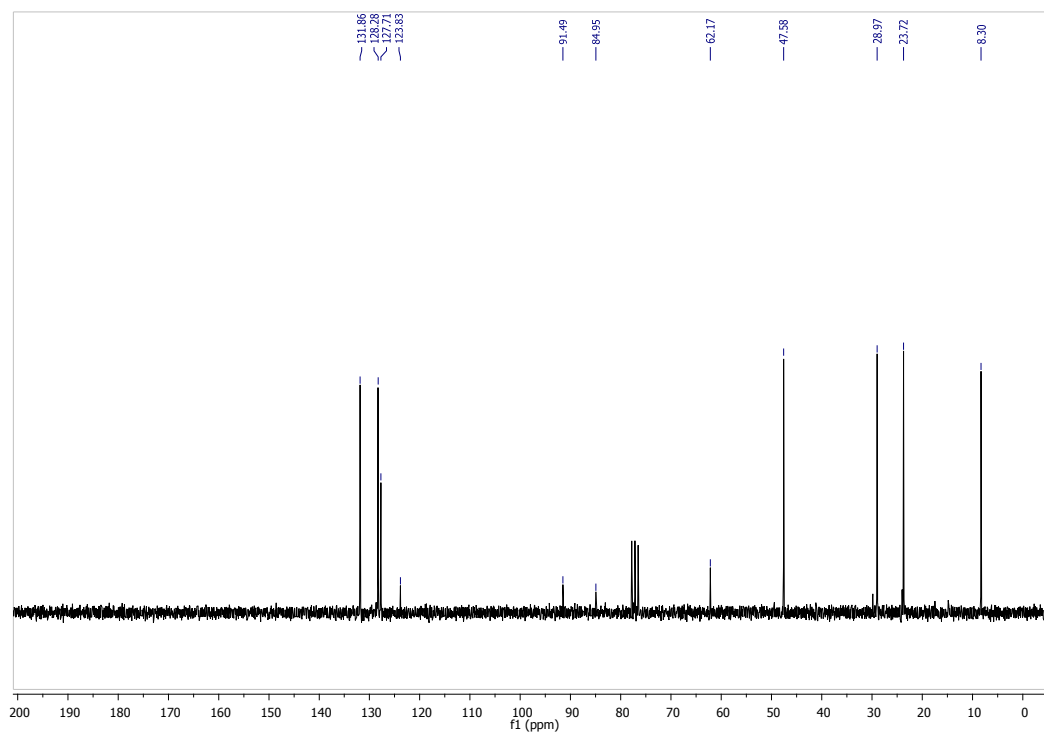
Εικόνα 6.3.18. Φάσμα ^1H -NMR των προπαργουλαμινών 4i σε διαλύτη CDCl_3



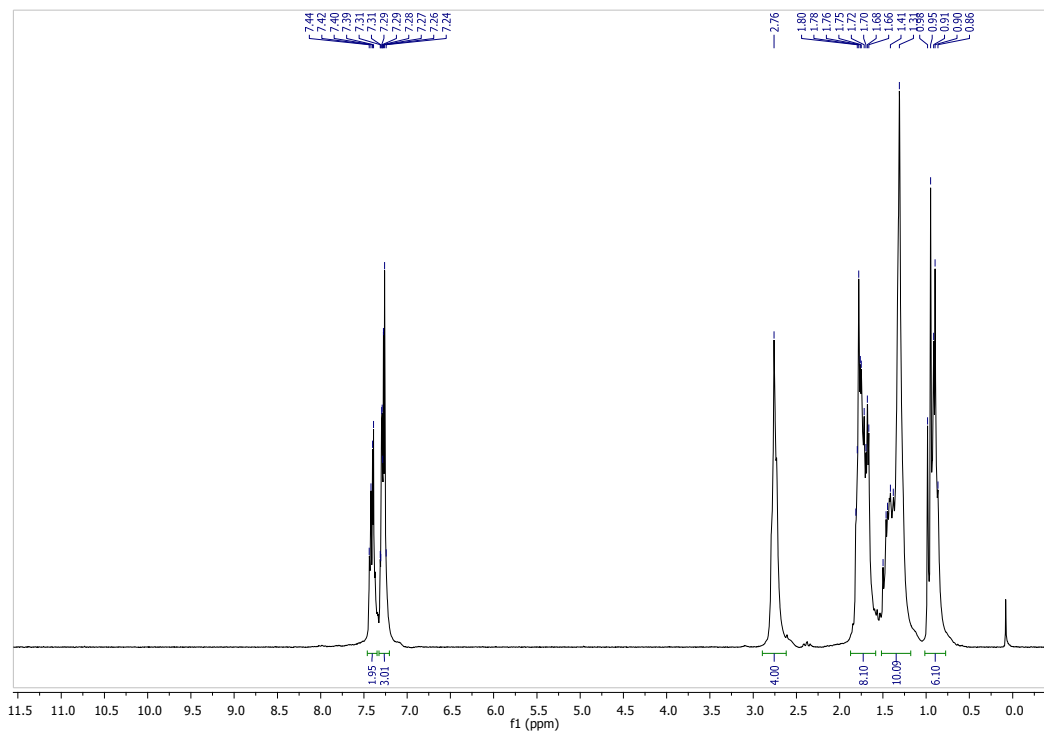
Εικόνα 6.3.19. Φάσμα ^{13}C -NMR των προπαργουλαμινών 4i σε διαλύτη CDCl_3



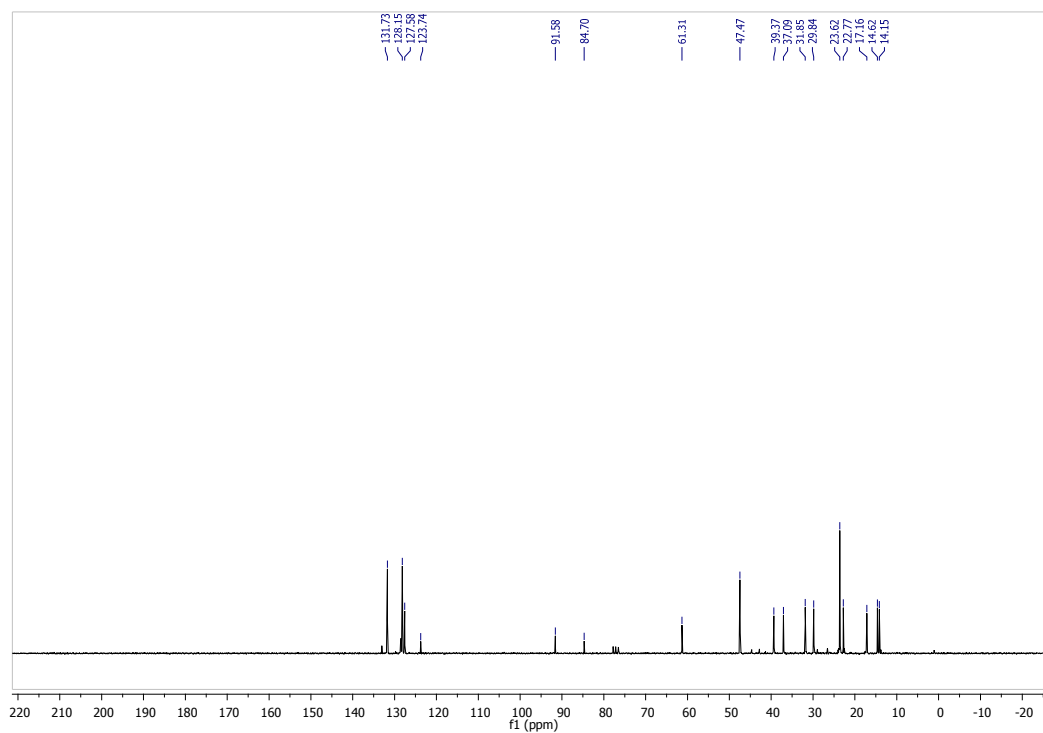
Εικόνα 6.3.20. Φάσμα ^1H -NMR της προπαργουλαμίνης 4m σε διαλύτη CDCl_3



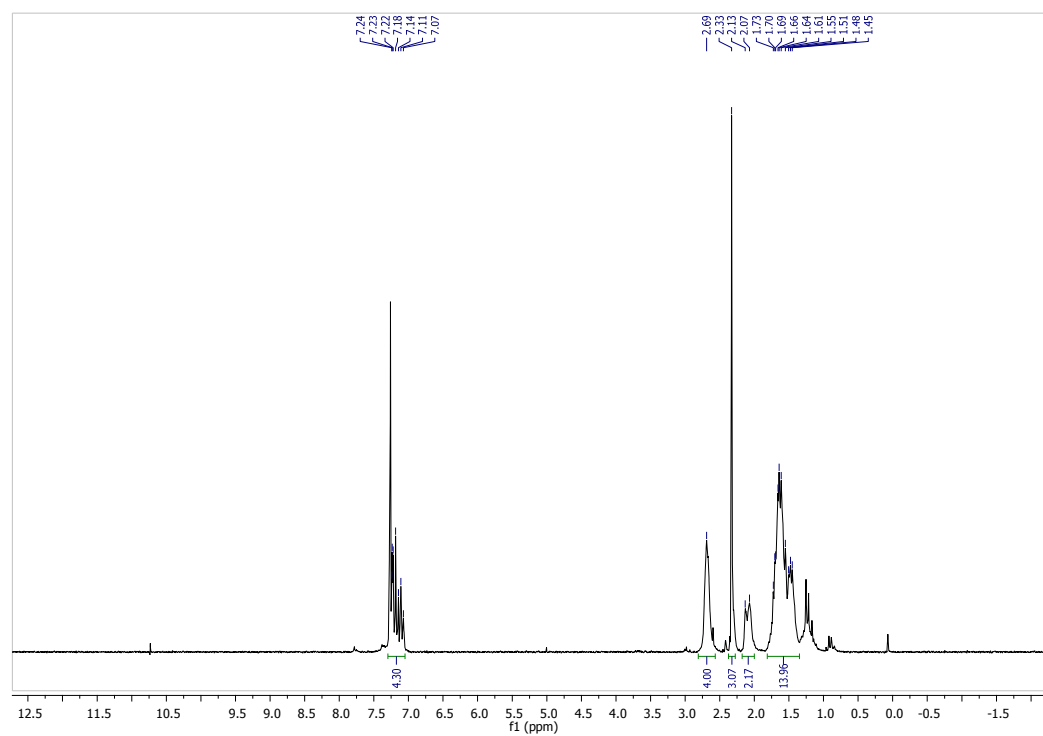
Εικόνα 6.3.21. Φάσμα ^{13}C -NMR της προπαργυλαμίνης 4m σε διαλύτη CDCl_3



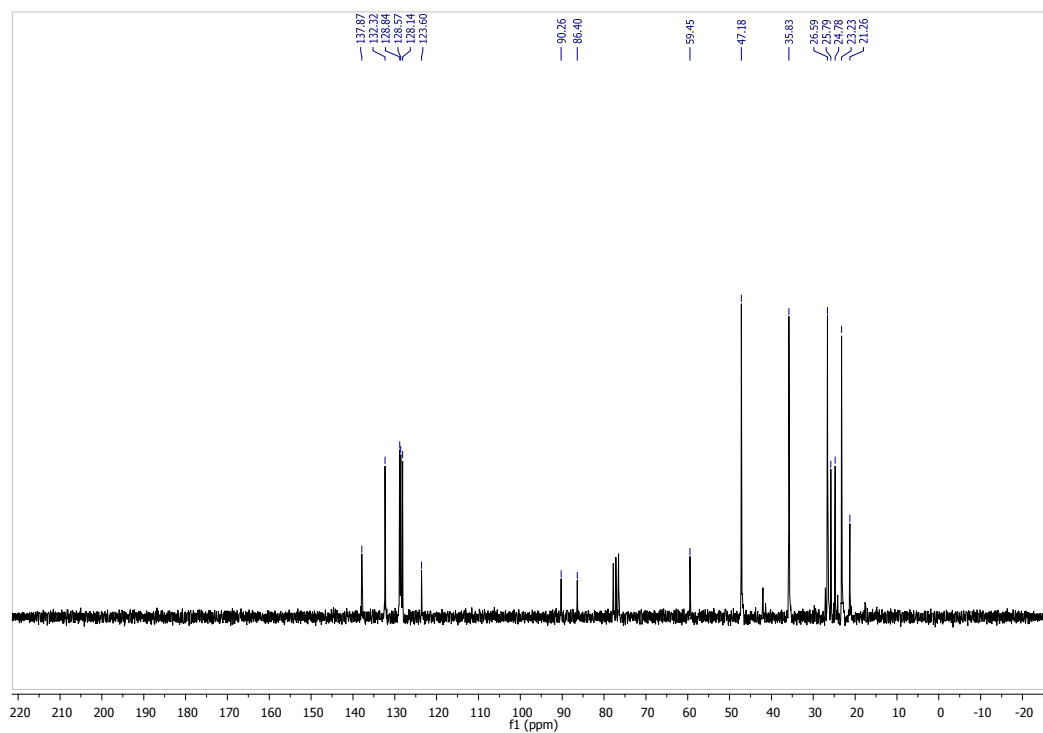
Εικόνα 6.3.22. Φάσμα ^1H -NMR της προπαργυλαμίνης 4j σε διαλύτη CDCl_3



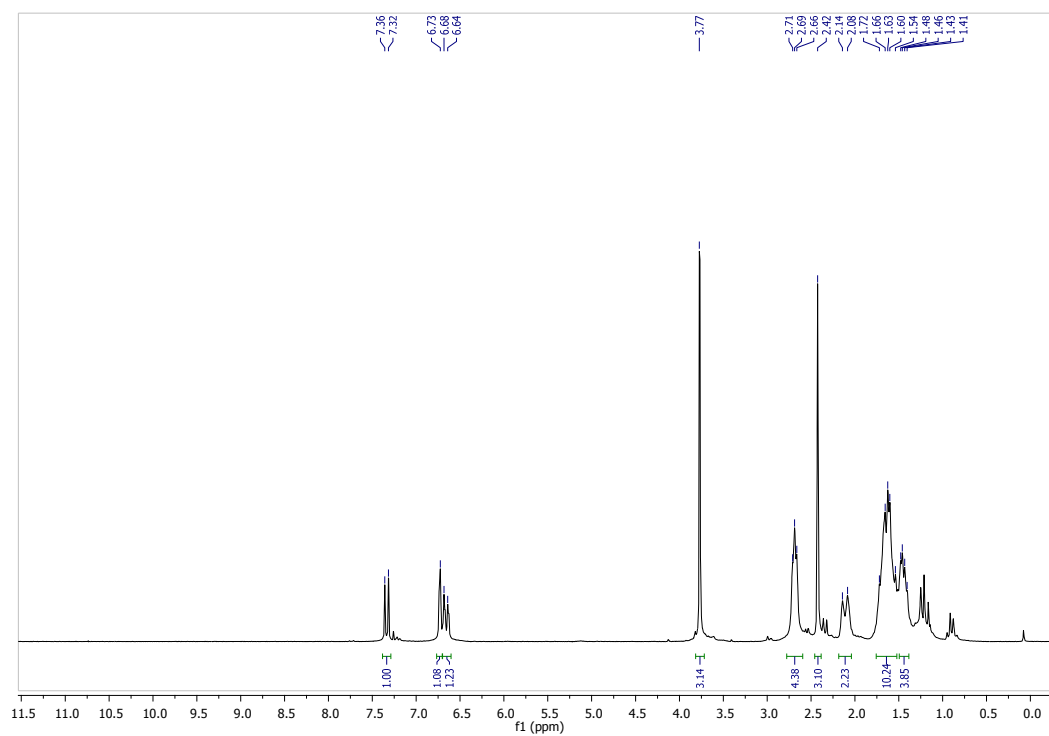
Εικόνα 6.3.23. Φάσμα ^{13}C -NMR της προπαργουαμίνης 4j σε διαλύτη CDCl_3



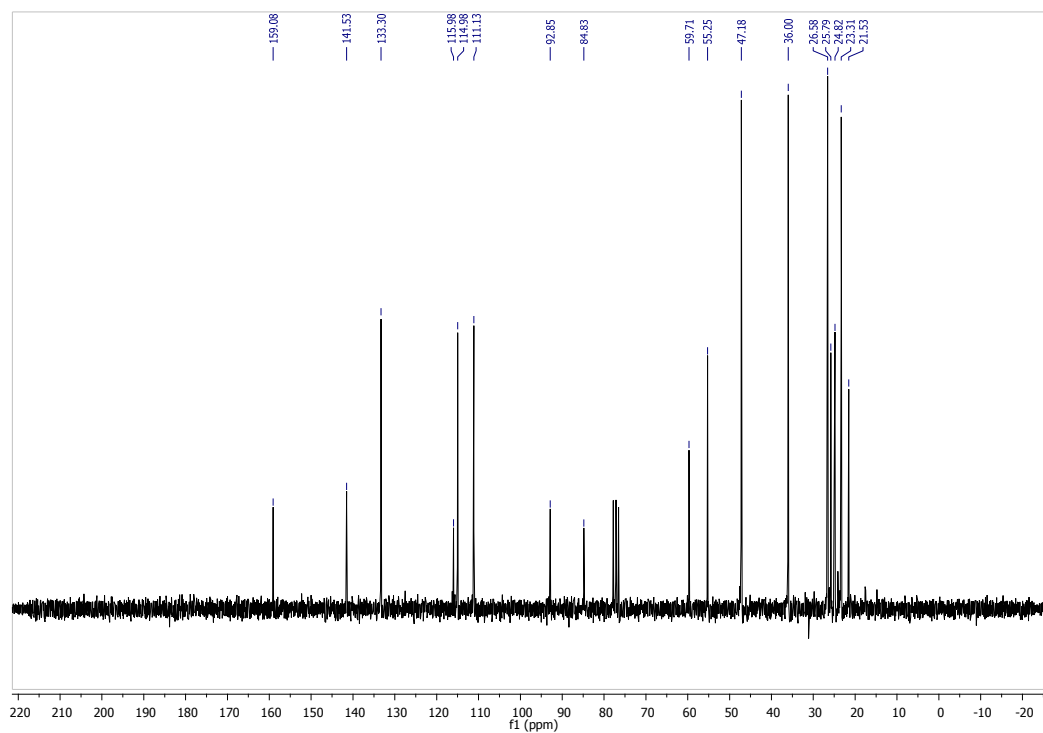
Εικόνα 6.3.24. Φάσμα ^1H -NMR της προπαργουαμίνης 4h σε διαλύτη CDCl_3



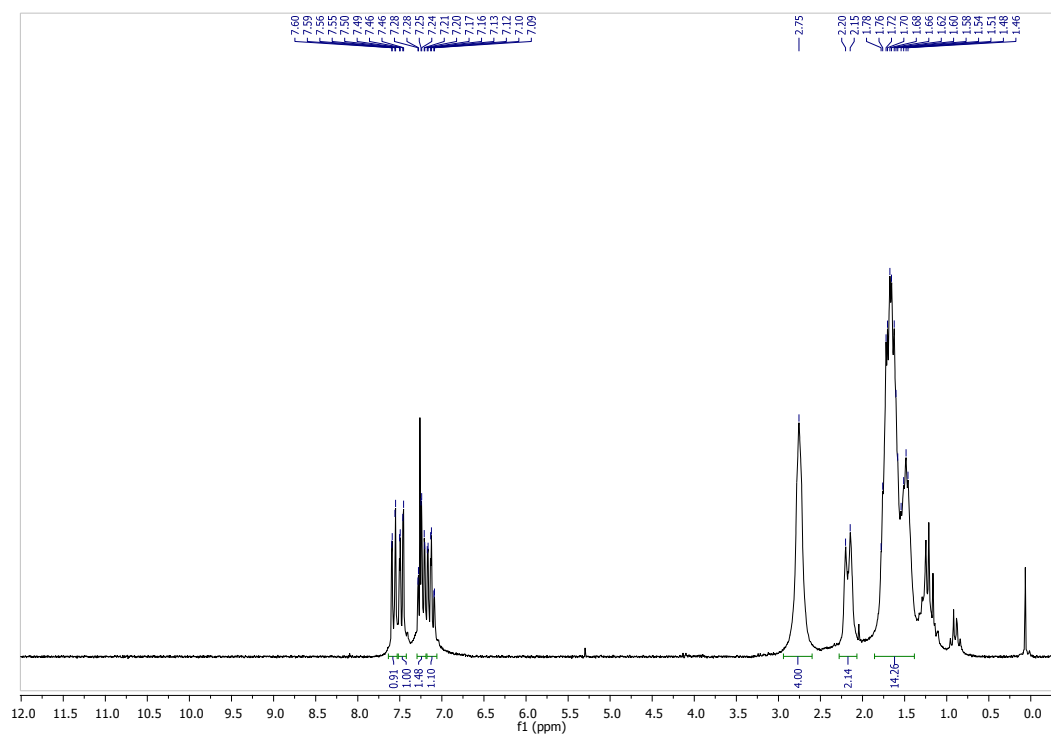
Εικόνα 6.3.25. Φάσμα ^{13}C -NMR της προπαργυλαμίνης 4n σε διαλύτη CDCl_3



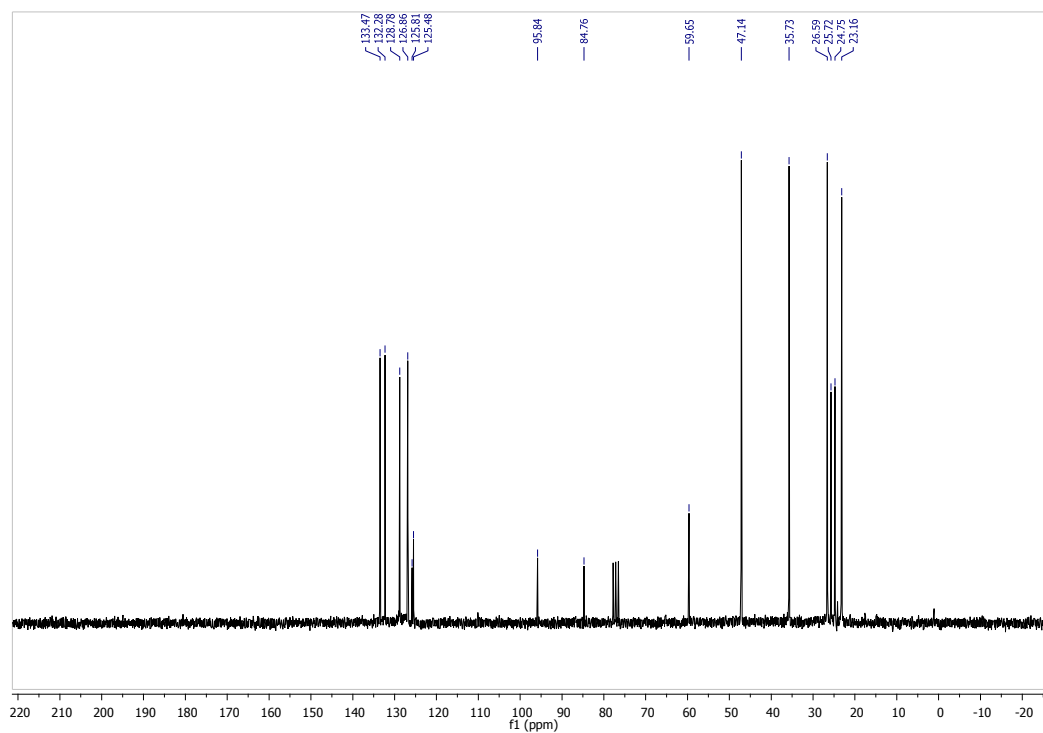
Εικόνα 6.3.26. Φάσμα ^1H -NMR της προπαργυλαμίνης 4r σε διαλύτη CDCl_3



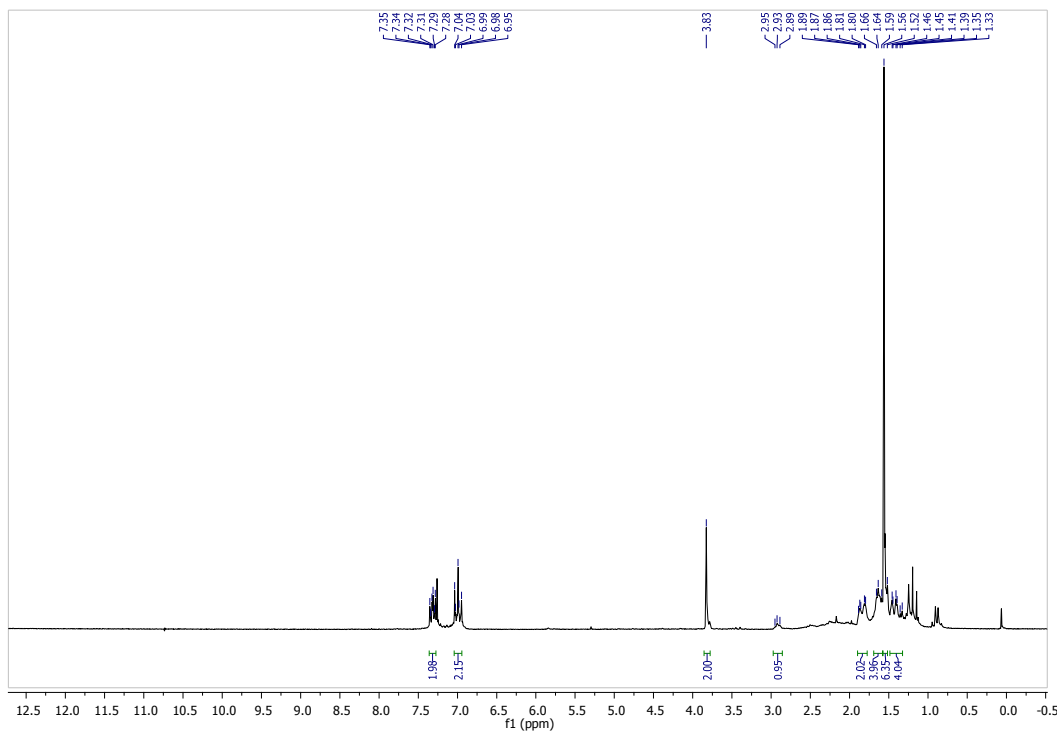
Εικόνα 6.3.27. Φάσμα ^{13}C -NMR της προπαργυλαμίνης 4r σε διαλύτη CDCl_3



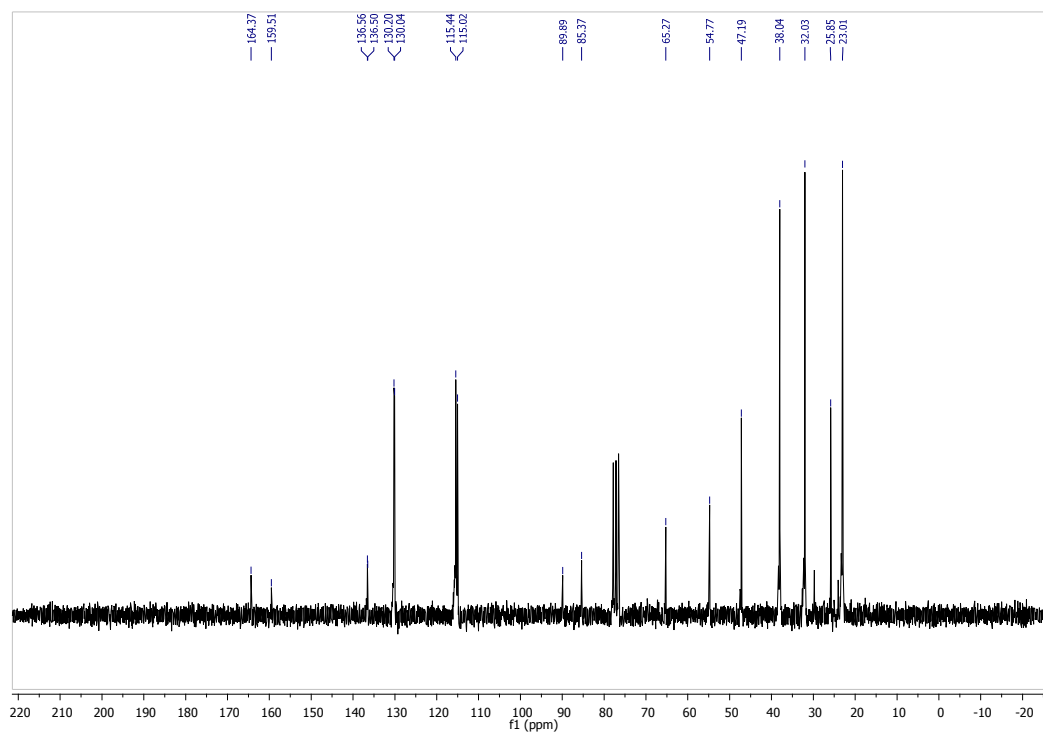
Εικόνα 6.3.28. Φάσμα ^1H -NMR της προπαργυλαμίνης 4s σε διαλύτη CDCl_3



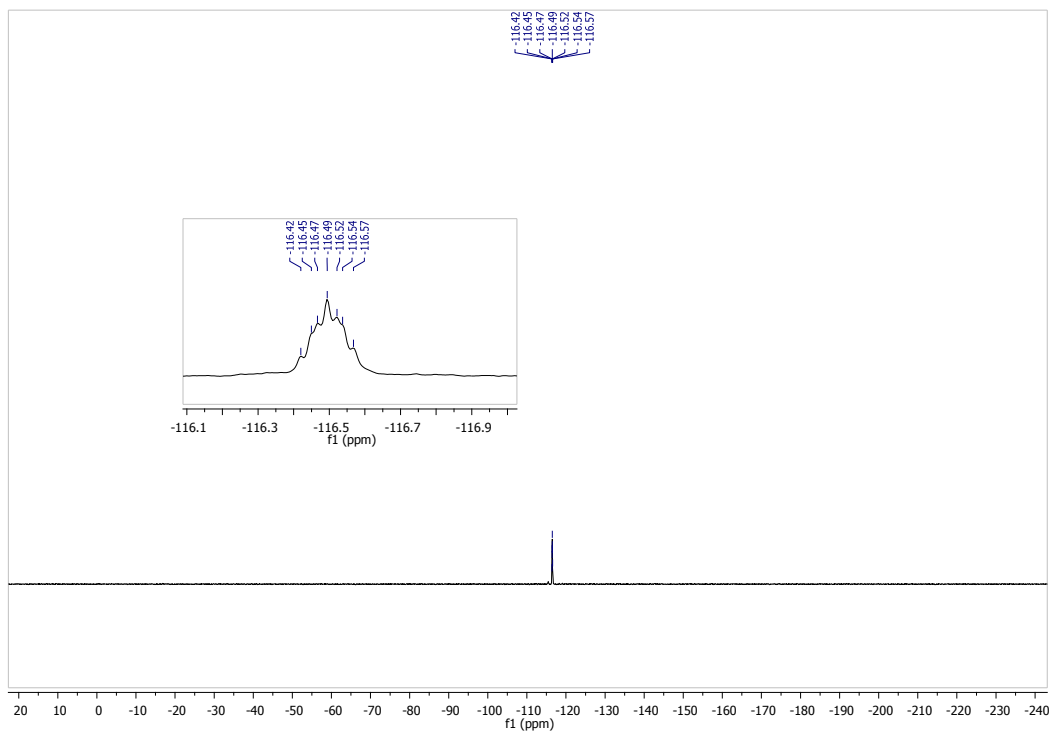
Εικόνα 6.3.29. Φάσμα ^{13}C -NMR της προπαργυλαμίνης 4s σε διαλύτη CDCl_3



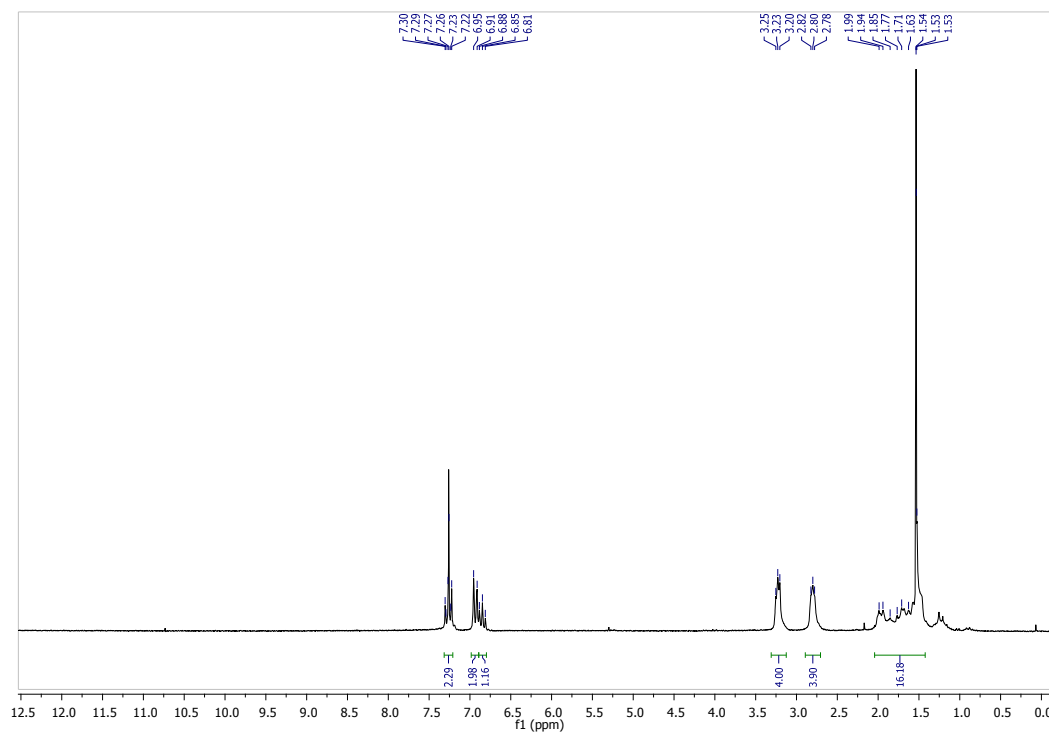
Εικόνα 6.3.30. Φάσμα ^1H -NMR της προπαργυλαμίνης 4t σε διαλύτη CDCl_3



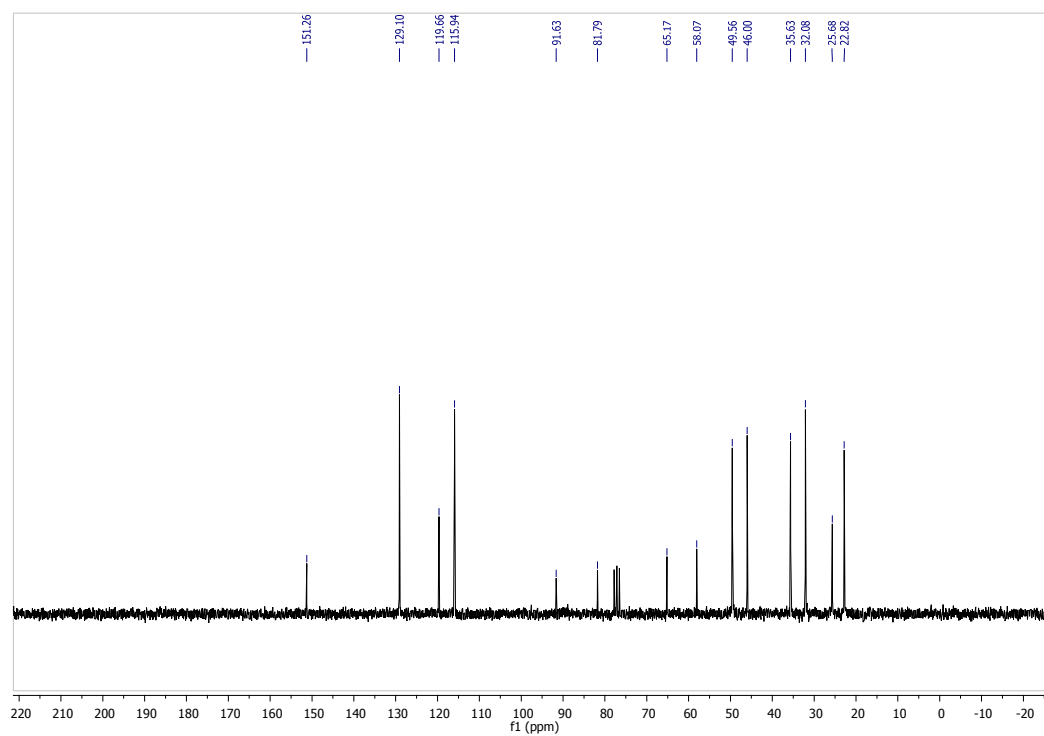
Εικόνα 6.3.31. Φάσμα ^{13}C -NMR της προπαργυλαμίνης 4t σε διαλύτη CDCl_3



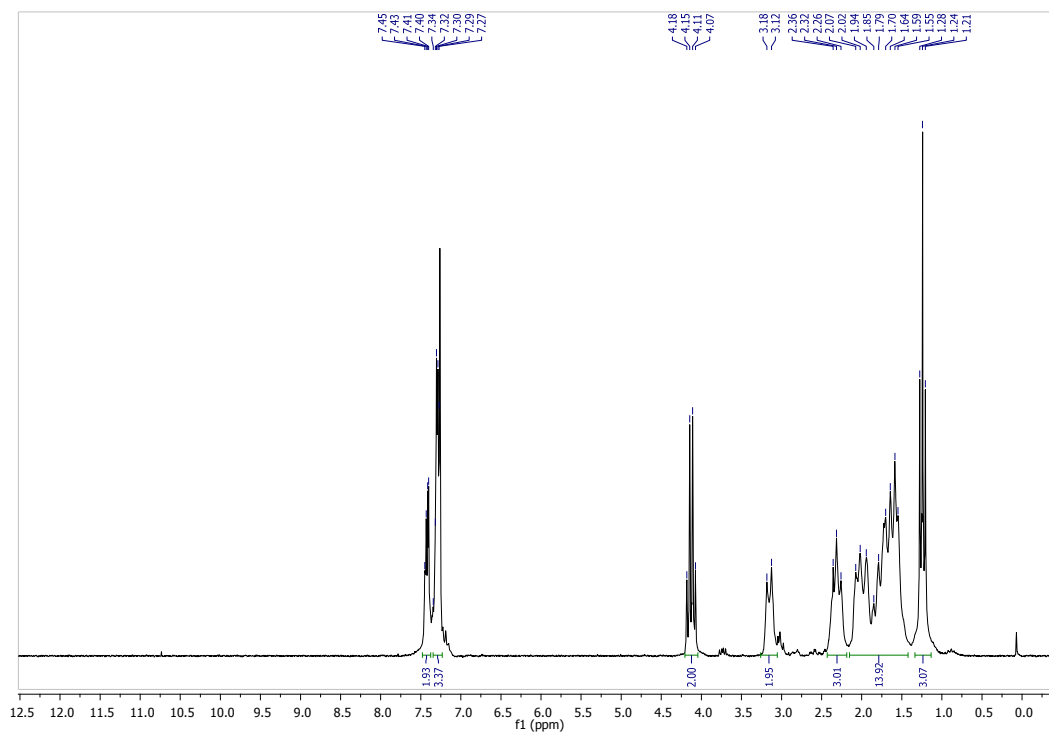
Εικόνα 6.3.32. Φάσμα ^{19}F -NMR της προπαργυλαμίνης 4t σε διαλύτη CDCl_3



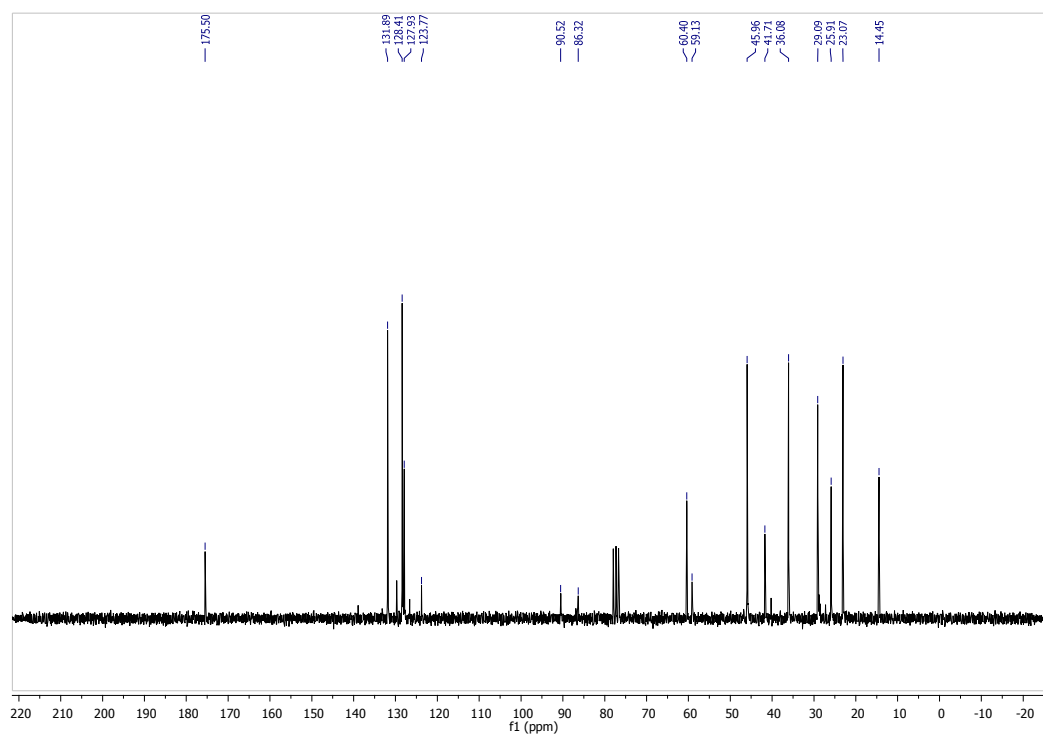
Εικόνα 6.3.33. Φάσμα ^1H -NMR της προπαργυλαμίνης 4u σε διαλύτη CDCl_3



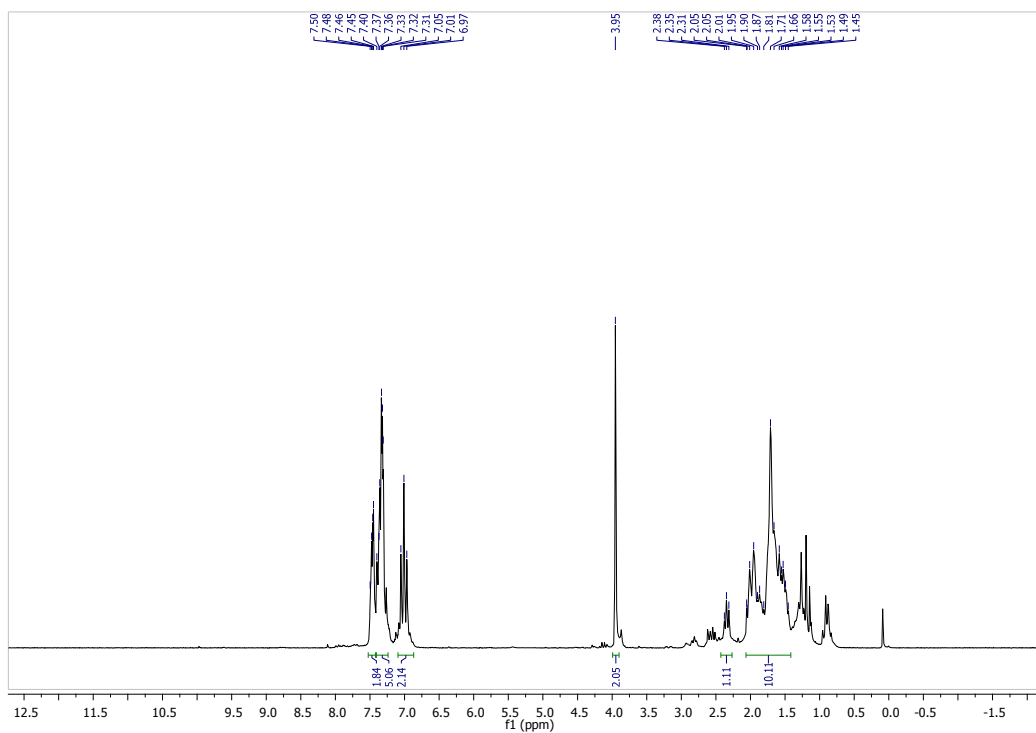
Εικόνα 6.3.34. Φάσμα ^{13}C -NMR της προπαργυλαμίνης 4u σε διαλύτη CDCl_3



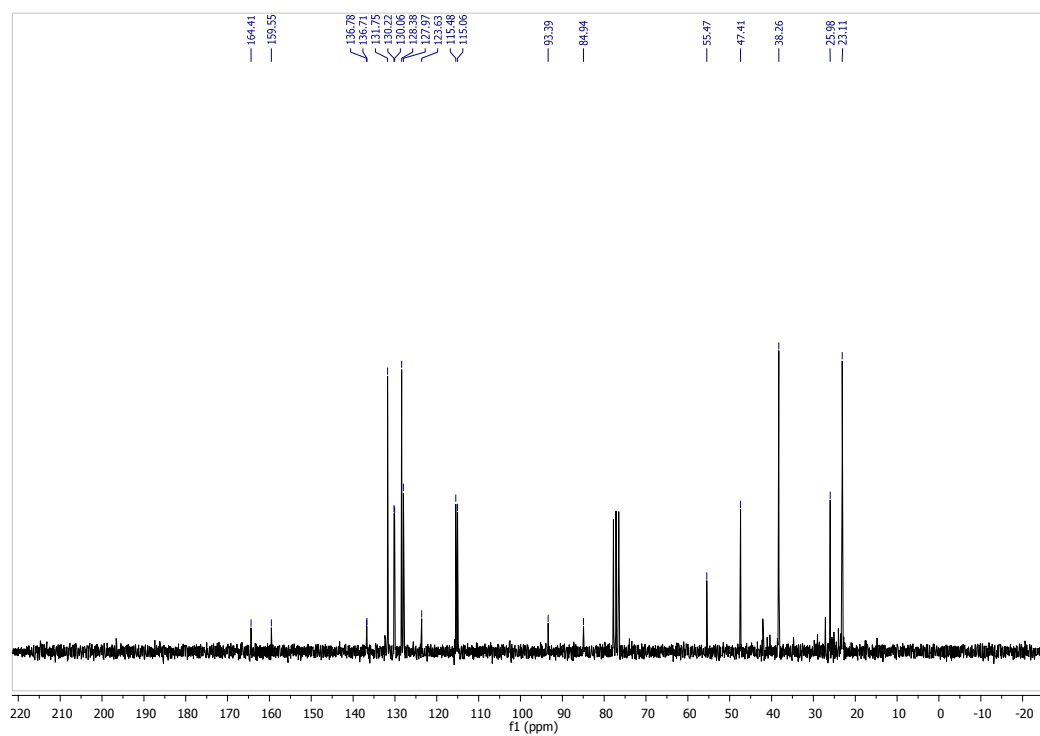
Εικόνα 6.3.35. Φάσμα ¹H-NMR της προπαργουλαμίνης 4w σε διαλύτη CDCl₃



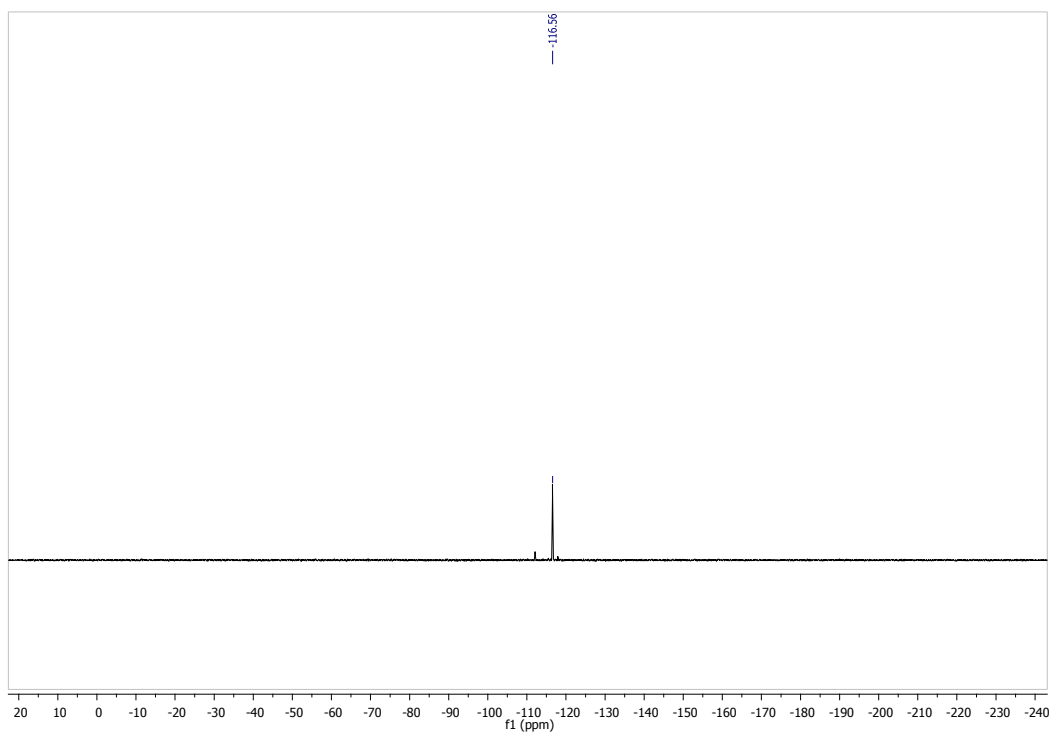
Εικόνα 6.3.36. Φάσμα ¹³C-NMR της προπαργουλαμίνης 4w σε διαλύτη CDCl₃



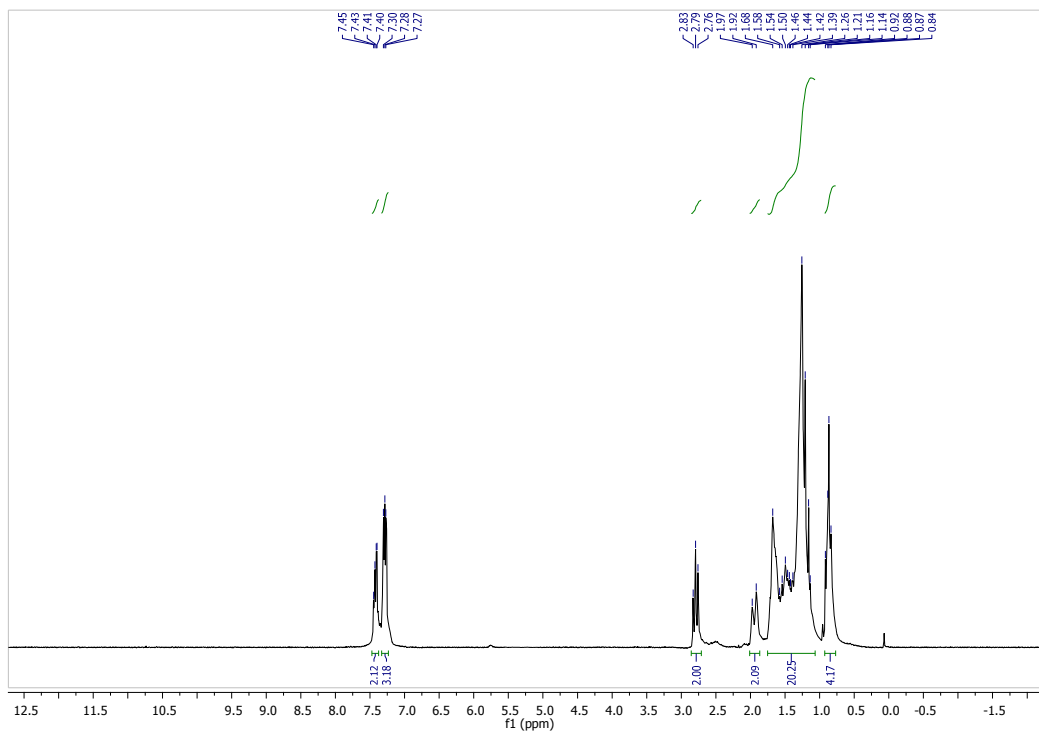
Εικόνα 6.3.37. Φάσμα ^1H -NMR της προπαργυλαμίνης 4z σε διαλύτη CDCl_3



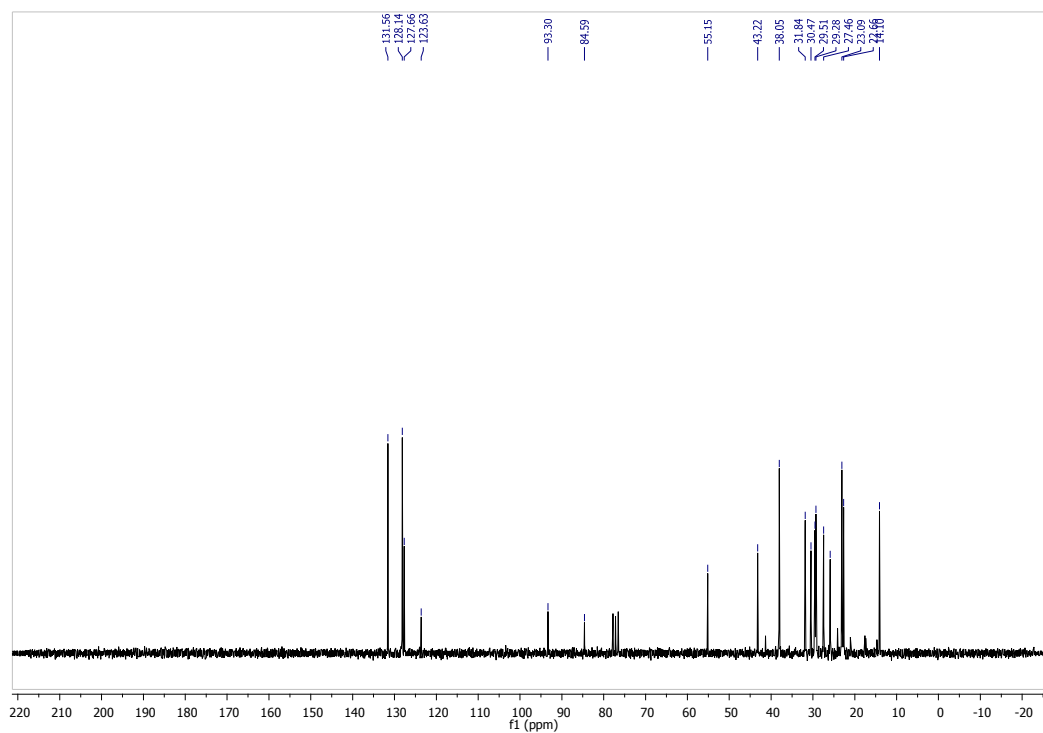
Εικόνα 6.3.38. Φάσμα ^{13}C -NMR της προπαργυλαμίνης 4z σε διαλύτη CDCl_3



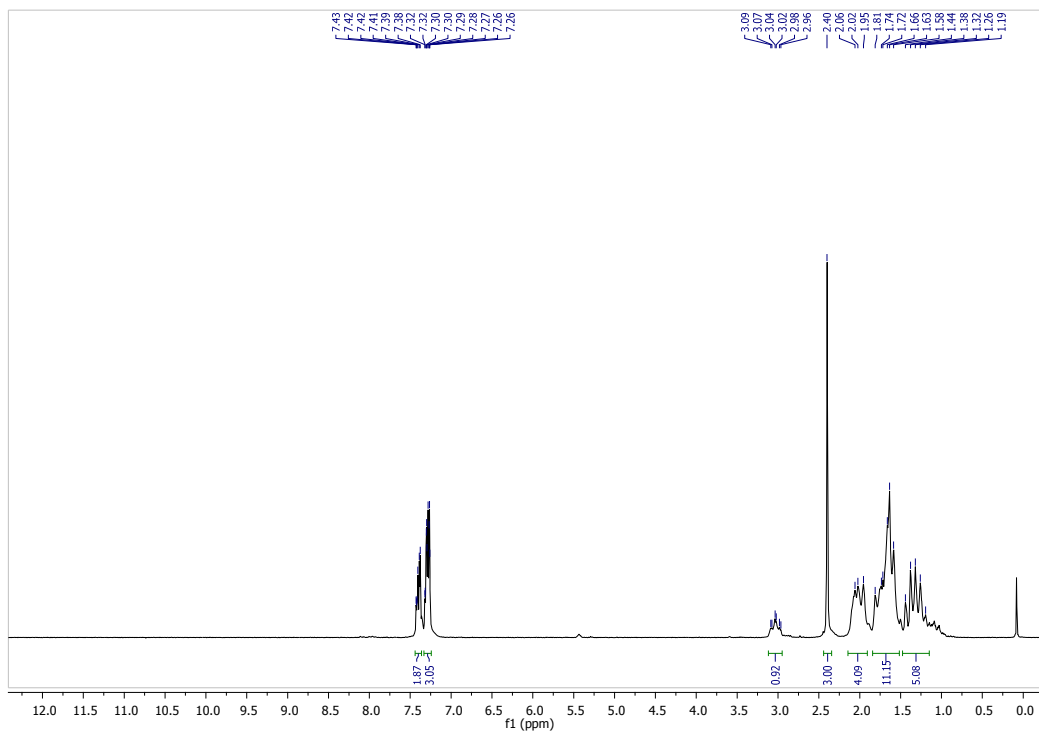
Εικόνα 6.3.39. Φάσμα ¹⁹F-NMR της προπαργυλαμίνης 4z σε διαλύτη CDCl₃



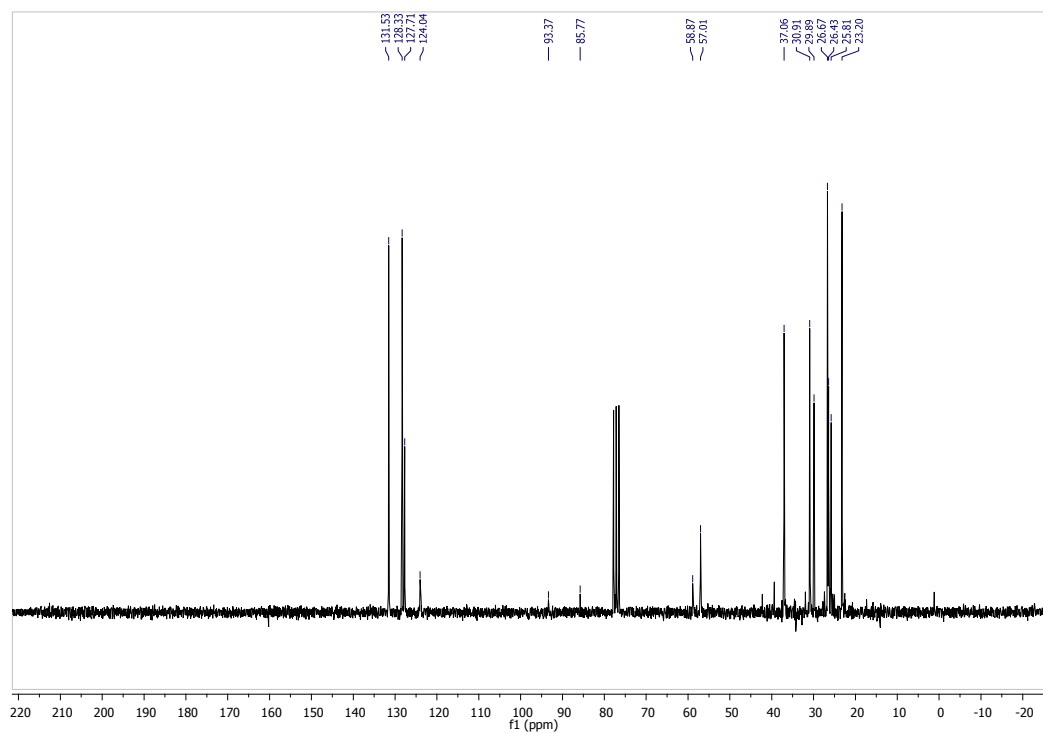
Εικόνα 6.3.40. Φάσμα ¹H-NMR της προπαργυλαμίνης 4zc σε διαλύτη CDCl₃



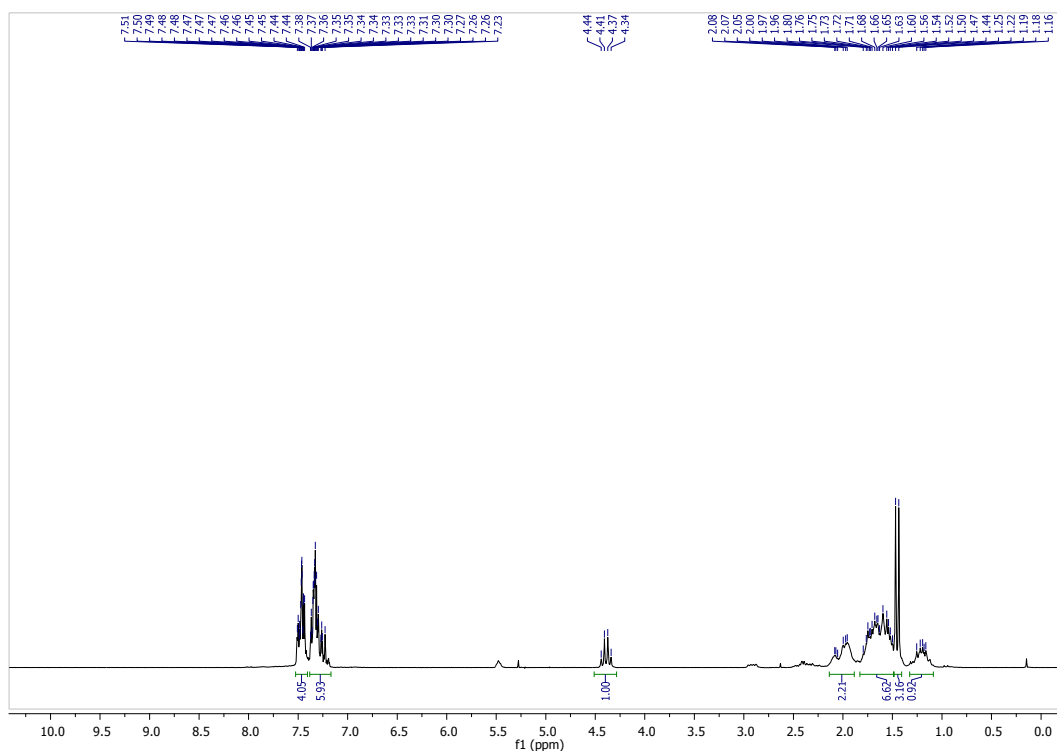
Εικόνα 6.3.41. Φάσμα ^{13}C -NMR της προπαργουλαμίνης 4zc (CDCl_3)



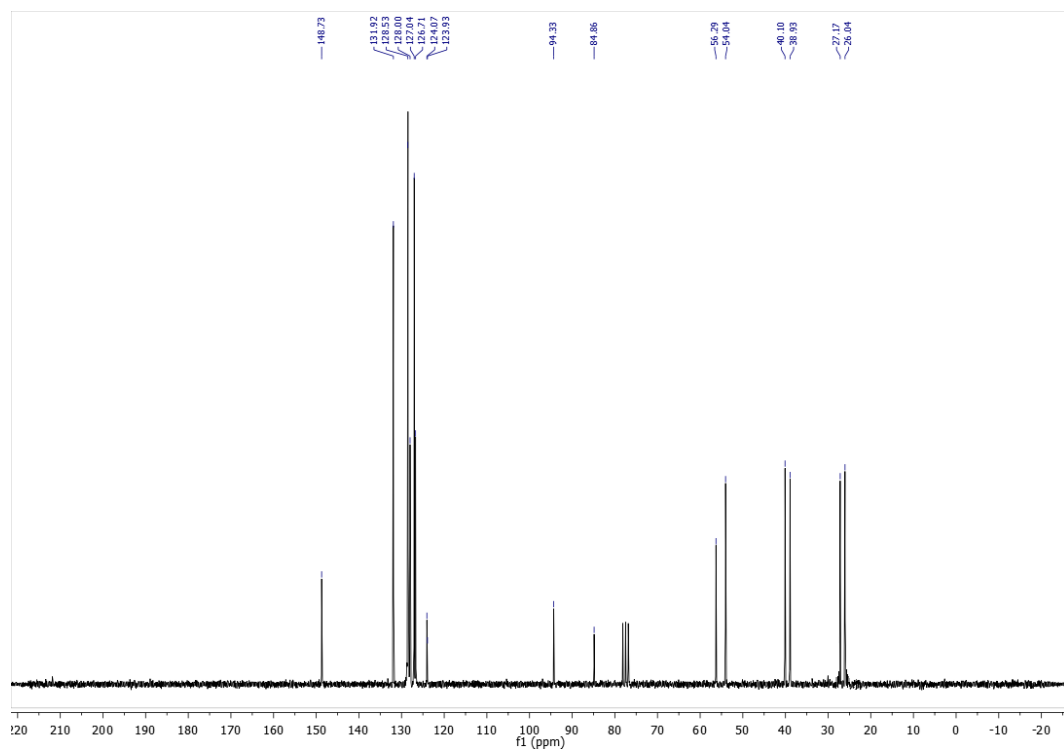
Εικόνα 6.3.42. Φάσμα ^1H -NMR της προπαργουλαμίνης 4zb σε CDCl_3



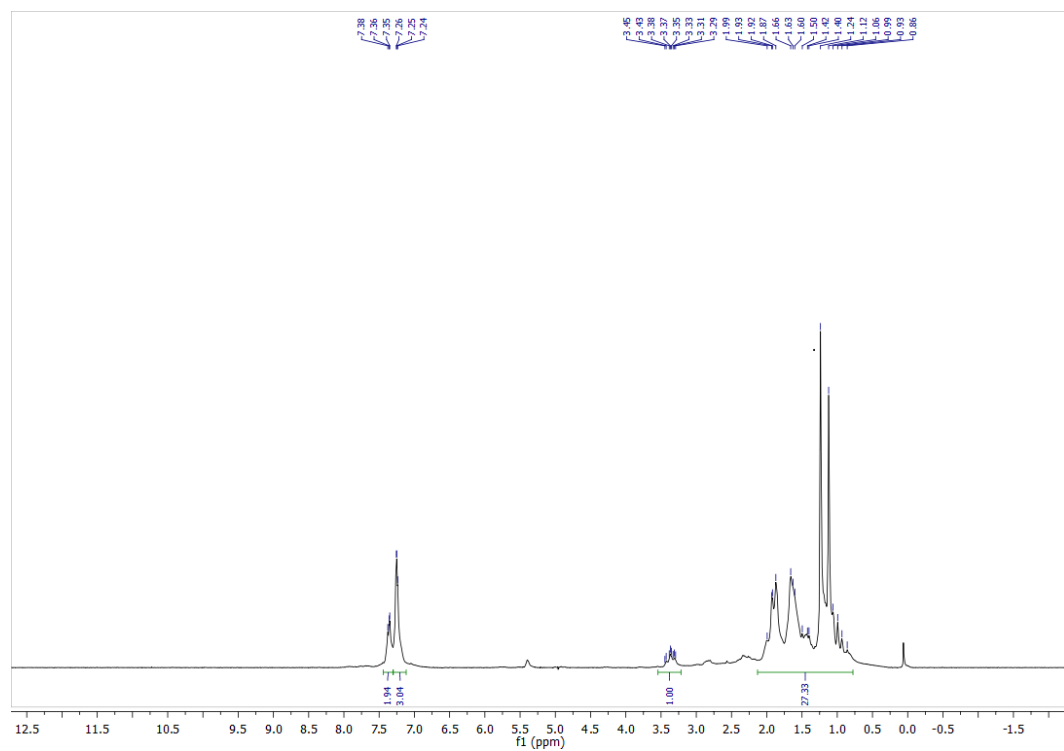
Εικόνα 6.3.43. Φάσμα ¹³C-NMR της προπαργουλαμίνης 4zb (CDCl₃)



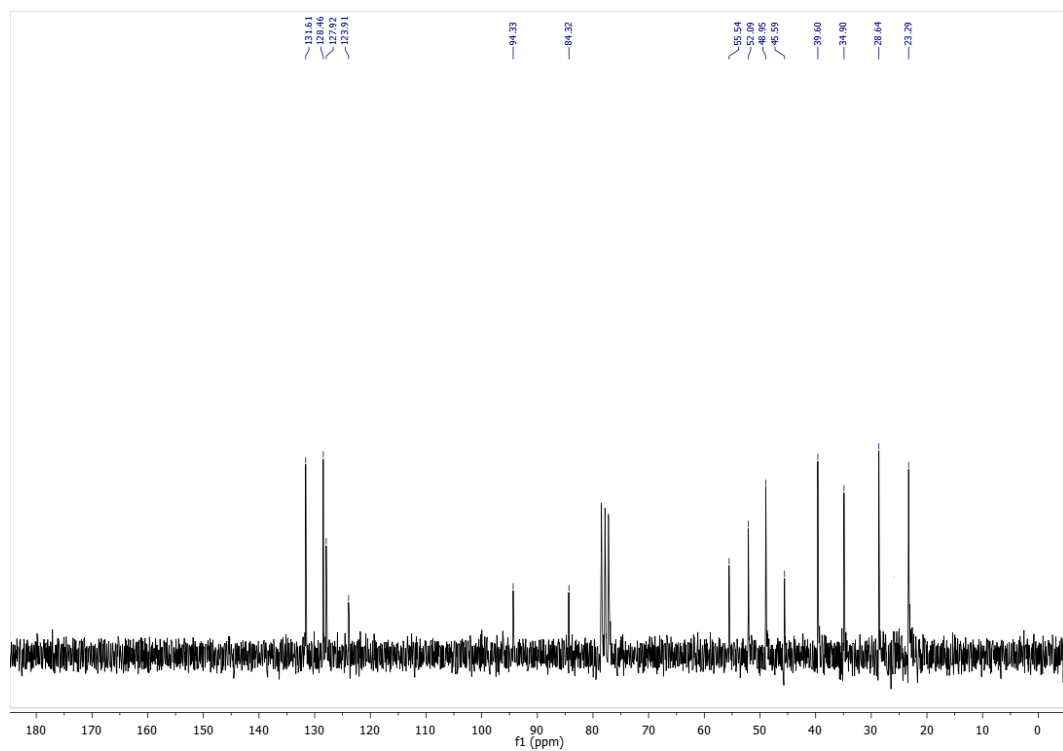
Εικόνα 6.3.44. Φάσμα ¹H-NMR της προπαργουλαμίνης 4y σε διαλύτη CDCl₃



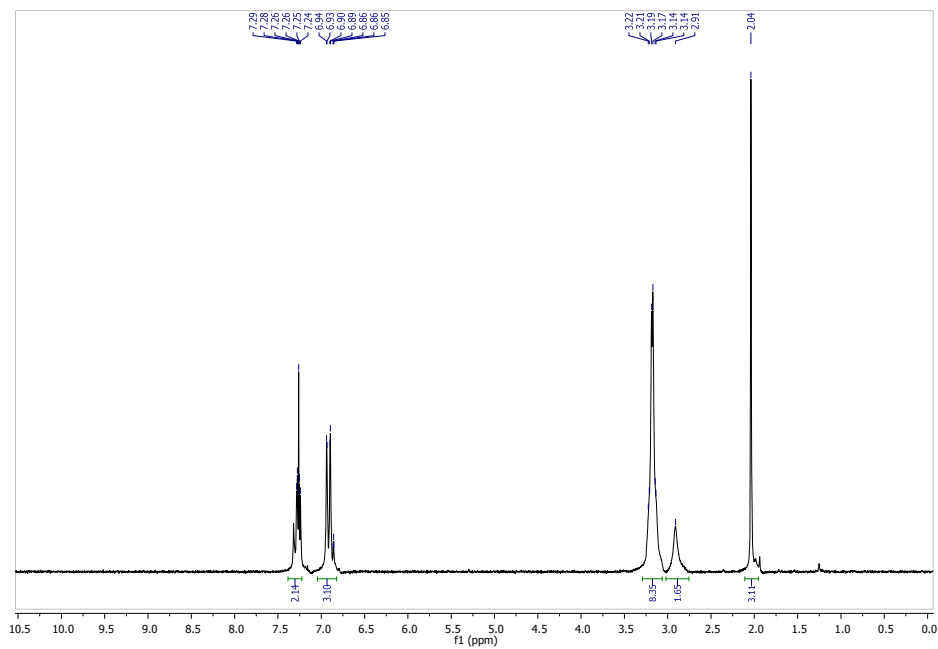
Εικόνα 6.3.45. Φάσμα ^{13}C -NMR της προπαργουλαμίνης 4y σε CDCl_3



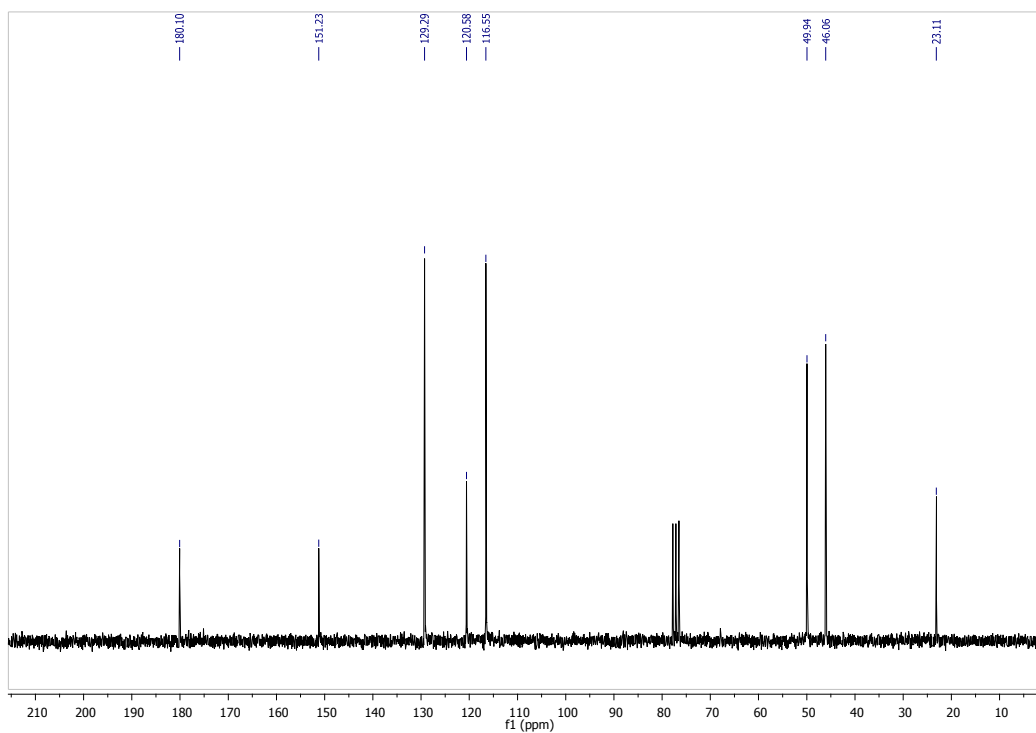
Εικόνα 6.3.46. Φάσμα ^1H -NMR της προπαργουλαμίνης 4zg σε διαλύτη CDCl_3



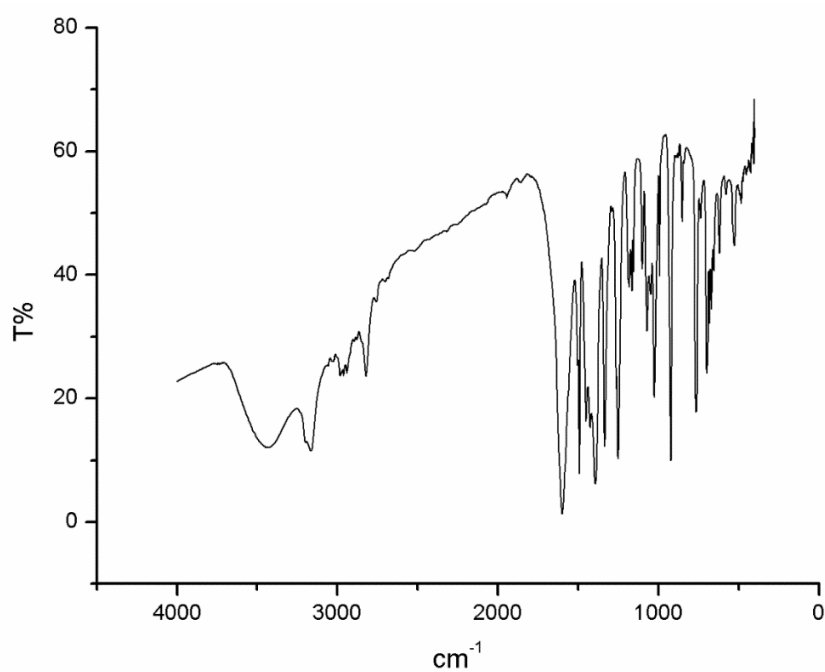
Εικόνα 6.3.47. Φάσμα ^{13}C -NMR της προπαργουλαμίνης 4zg (CDCl_3)



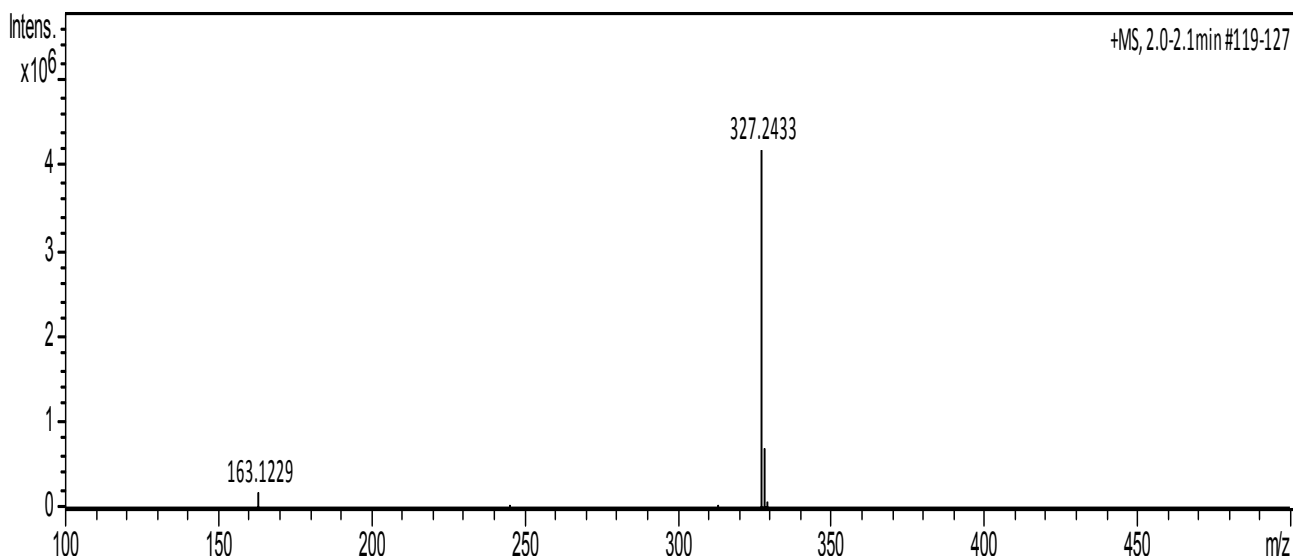
Εικόνα 6.3.48. Φάσμα ^1H -NMR του στερεού με την προτεινόμενη δομή 5 σε διαλύτη CDCl_3



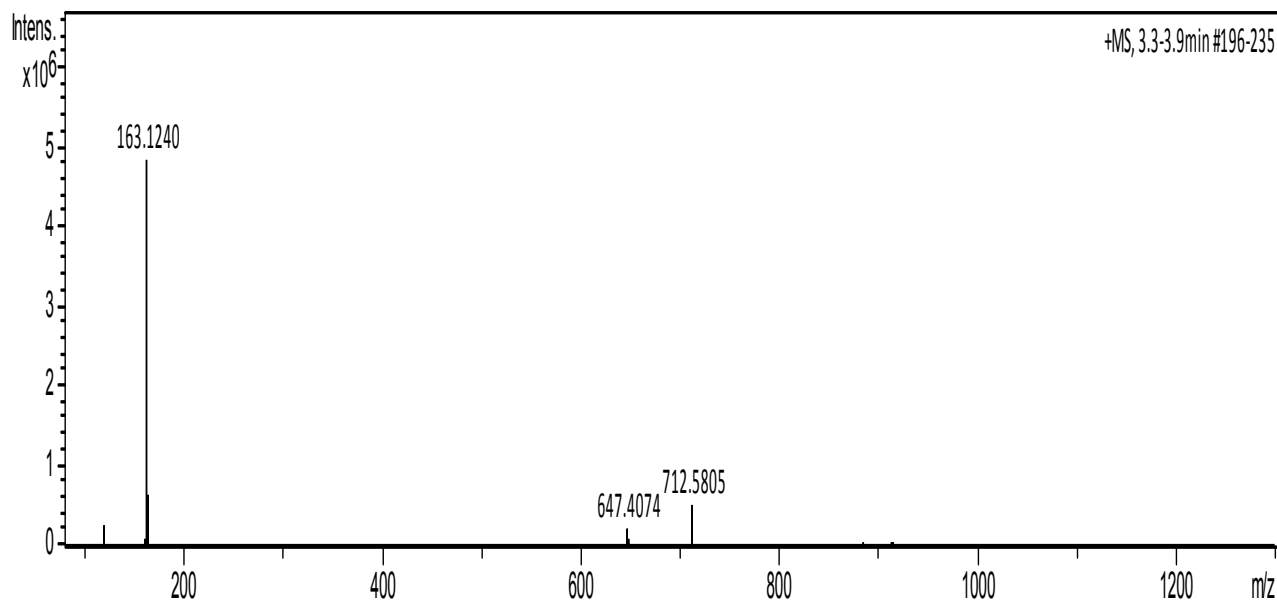
Εικόνα 6.3.49. Φάσμα ^{13}C -NMR του στερεού με την προτεινόμενη δομή 5 (CDCl_3)



Εικόνα 6.3.50. Φάσμα IR του στερεού με την προτεινόμενη δομή 5 (KBr)



Εικόνα 6.3.51. Ενδεικτικό φάσμα HRMS (ESI) της προπαργουλαμίνης 4u. Ο λόγος m/z υπολογίστηκε για το ιόν $[M+H]^+$ ως 327.2431. Βρέθηκε m/z : 327.2433. Η κορυφή με m/z : 163.1229 αντιστοιχεί σε θραύσμα της ένωσης 4u (ιόν $[M+H]^+$ *N*-φαινυλο-πιπεραζίνης).



Εικόνα 6.3.52. Φάσμα HRMS (ESI) του στερεού με προτεινόμενη δομή 5. Η κορυφή με m/z : 163.1240 αντιστοιχεί στο ιόν $[M+H]^+$ της *N*-φαινυλο-πιπεραζίνης (υπολογίστηκε ως 163.1230).

7 ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Lauder, K.; Toscani, A.; Scalacci, N.; Castagnolo, D. Synthesis and reactivity of propargylamines in organic chemistry. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 14091-14200.
2. Peshkov, V. A.; Pereshivko, O. P.; Van der Eycken, E. V. A walk around the A³-coupling. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3790-3807.
3. Boulton, A. A.; Davis, B. A.; Durden, D. A.; Dyck, L. E.; Juorio, A. V.; Li, X.; Paterson, I. A.; Yu, P. H. Aliphatic propargylamines: New antiapoptotic drugs. *Drug Dev. Res.* **1997**, *42*, 150-156.
4. Albrecht, A.; Vovk, I.; Mavri, J.; Marco-Contelles, J.; Ramsay, R. Evidence for a cyanine link between propargylamine drugs and Monoamine Oxidase clarifies the inactivation mechanism. *Front. Chem.* **2018**, *6*, 169.
5. Langston, J. W.; Irwin, I.; Langston, E. B.; Forno, L. S. Pargyline prevents MPTP-induced parkinsonism in primates. *Science* **1984**, *225*, 1480-1482.
6. Chen, J. J.; Swope, D. M. Clinical pharmacology of rasagiline: a novel, second-generation propargylamine for the treatment of Parkinson disease. *J. Clin. Pharmacol.* **2005**, *45*, 878-894.
7. Bolea, I.; Gella, A.; Unzeta, M. Propargylamine-derived multitarget-directed ligands: fighting Alzheimer's disease with monoamine oxidase inhibitors. *J. Neural. Transm.* **2013**, *120*, 893-902.
8. Zindo, F. T.; Joubert, J.; Malan, S. F. Propargylamine as functional moiety in the design of multifunctional drugs for neurodegenerative disorders: MAO inhibition and beyond. *Future Med. Chem.* **2015**, *7*, 609-629.
9. Baranyi, M.; Porceddu, P. F.; Gölöncsér, F.; Kulcsár, S.; Otrokocsi, L.; Kittel, Á.; Pinna, A.; Frau, L.; Huleatt, P. B.; Khoo, M.-L.; Chai, C. L. L.; Dunkel, P.; Mátyus, P.; Morelli, M.; Sperlág, B. Novel (hetero)arylalkenyl propargylamine compounds are protective in toxin-induced models of Parkinson's disease. *Mol. Neurodegener.* **2016**, *11*, 1-21.
10. Marco-Contelles, J.; Unzeta, M.; Bolea, I.; Esteban, G.; Ramsay, R. R.; Romero, A.; Martínez-Murillo, R.; Carreiras, M. C.; Ismaili, L. ASS234, As a new multi-target directed propargylamine for Alzheimer's disease therapy. *Front. Neurosci.* **2016**, *10*, 294.
11. Mao, F.; Li, J.; Wei, H.; Huang, L.; Li, X. Tacrine-propargylamine derivatives with improved acetylcholinesterase inhibitory activity and lower hepatotoxicity as a potential lead compound for the treatment of Alzheimer's disease. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2015**, *30*, 995-1001.
12. Kopka, I. E.; Fataftah, Z. A.; Rathke, M. W. Preparation of a series of highly hindered secondary amines, including bis-(triethylcarbinyl)amine. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4616-4622.
13. Hennion, G. F.; Hanzel, R. S. The alkylation of amines with tacylenic chlorides. Preparation of sterically hindered amines. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4908-4912.
14. Czernecki, S.; Valery, J.-M. A stereocontrolled synthesis of a lincosamine precursor. *J. Carbohydr. Chem.* **1990**, *9*, 767-770.
15. Huleatt, P. B.; Khoo, M. L.; Chua, Y. Y.; Tan, T. W.; Liew, R. S.; Balogh, B.; Deme, R.; Goloncser, F.; Magyar, K.; Sheela, D. P.; Ho, H. K.; Sperlág, B.; Matyus, P.; Chai, C. L. L. Novel arylalkenylpropargylamines as neuroprotective, potent, and selective monoamine oxidase b inhibitors for the treatment of Parkinson's disease. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 1400-1419.
16. Schmitt, M. L.; Hauser, A.-T.; Carlino, L.; Pippel, M.; Schulz- Fincke, J.; Metzger, E.; Willmann, D.; Yiu, T.; Barton, M.; Schule, R.; Sippl, W.; Jung, M. Non-peptidic propargylamines as inhibitors of lysine specific demethylase 1 (LSD1) with cellular activity. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 7334-7342.

17. Abdel-Magid, A. F.; Carson, K. G.; Harris, B. D.; Maryanoff, C. A.; Shah, R. D. Reductive amination of aldehydes and ketones with sodium triacetoxyborohydride. Studies on direct and indirect reductive amination procedures. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3849–3862.
18. Zani, L.; Bolm, C. Direct addition of alkynes to imines and related C=N electrophiles: a convenient access to propargylamines. *Chem. Commun.* **2006**, 4263–4275.
19. Touré, B. B.; Hall, D. G. Natural product synthesis using multicomponent reaction strategies. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4439–4486.
20. Ganem, B. Strategies for innovation in multicomponent reaction design. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 463–472.
21. Dömling, A.; Wang, W.; Wang, K. Chemistry and biology of multicomponent reactions. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3083–3135.
22. Afshari, R.; Shaabani, A. Materials functionalization with multicomponent reactions: State of the art. *ACS Comb. Sci.* **2018**, *20*, 499–528.
23. Trost, B. M. The atom economy-A search for synthetic efficiency. *Science* **1991**, *254*, 1471–1477.
24. Noyori, R. *Green Chem.* **2003**, *5*, G37–G39.
25. Sheldon, R. A. Green solvents for sustainable organic synthesis: State of the art. *Green Chem.* **2005**, *7*, 267–268.
26. Noyori, R. Pursuing practical elegance in chemical synthesis. *Chem. Commun.* **2005**, 1807–1811.
27. Sheldon, R. A. E factors, green chemistry and catalysis: An odyssey. *Chem. Commun.* **2008**, 3352–3365.
28. Li, C.-J.; Trost, B. M. Green chemistry for chemical synthesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2008**, *105*, 13197–13202.
29. Jessop, P. Searching for green solvents. *Green Chem.* **2011**, *13*, 1391–1398.
30. Sheldon, R. A. Fundamentals of green chemistry: Efficiency in reaction design. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1437–1451.
31. Sheldon, R. A. The E factor 25 years on: The rise of green chemistry and sustainability. *Green Chem.* **2017**, *19*, 18–43.
32. Holzwarth, M. S.; Plietker, B. Biorelevant metals in sustainable metal catalysis-a survey. *ChemCatChem* **2013**, *5*, 1650–1679.
33. Tzouras, N. V.; Stamatopoulos, I. K.; Papastavrou, A. T.; Liori, A. A.; Vougioukalakis, G. C. Sustainable metal catalysis in C–H activation. *Coord. Chem. Rev.* **2017**, *343*, 25–138.
34. Ermolat'ev, D. S.; Bariwal, J. B.; Steenackers, H. P. L.; De Keersmaecker, S. C. J.; Van der Eycken, E. V. Concise and diversity-oriented route toward polysubstituted 2-aminoimidazole alkaloids and their analogues. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 9465–9468.
35. Sharma, N.; Sharma, U. K.; Mishra, N. M.; Van der Eycken, E. V. Copper-catalyzed diversity-oriented three- and five- component synthesis of mono- and dipropargylic amines via coupling of alkynes, α -amino esters and aldehydes. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1029–1037.
36. Nie, F.; Kunciw, D. L.; Wilcke, D.; Stokes, J. E.; Galloway, W. R. J. D.; Bartlett, S.; Sore, H. F.; Spring, D. R. A multidimensional diversity-oriented synthesis strategy for structurally diverse and complex macrocycles. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 11139–11143.
37. Lo, V. K.-Y.; Liu, Y.; Wong, M.-K.; Che, C.-M. Gold(III) salen complex-catalyzed synthesis of propargylamines via a three-component coupling reaction. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1529–1532.

38. Arshadi, S.; Vessally, E.; Edjlali, L.; Hosseinzadeh-Khanmiri, R.; Ghorbani-Kalhor, R. N-Propargylamines: versatile building blocks in the construction of thiazole cores. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 625–638.
39. Zhao, X.-B.; Ha, W.; Jiang, K.; Chen, J.; Yang, J.-L.; Shi, Y.-P. Efficient synthesis of camptothecin propargylamine derivatives in water catalyzed by macroporous adsorption resin-supported gold nanoparticles. *Green Chem.* **2017**, *19*, 1399–1406.
40. Jiang, B.; Xu, M. Highly enantioselective construction of fused pyrrolidine systems that contain a quaternary stereocenter: concise formal synthesis of (+)-conessine. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2543–2546.
41. Fleming, J. J.; Du Bois, J. A synthesis of (+)-saxitoxin. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3926–3927.
42. Mannich, C.; Chang, F. T. Über eine synthese von organischen basen mit dreifacher bindung. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1933**, *66*, 418–420.
42. Dyatkin, A. B.; Rivero, R. A. The solid phase synthesis of complex propargylamines using the combination of Sonogashira and Mannich reactions. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3647–3650.
43. Sakaguchi, S.; Kubo, T.; Ishii, Y. A three-component coupling reaction of aldehydes, amines, and alkynes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2534–2536.
44. Li, C.-J.; Wei, C. Highly efficient Grignard-type imine additions via C-H activation in water and under solvent-free conditions. *Chem. Commun.* **2002**, 268–269.
45. Li, C.-J.; Wei, C.; Li, Z. The development of A³-coupling (aldehyde-alkyne-amine) and AA³-coupling (asymmetric aldehyde-alkyne-amine). *Synlett* **2004**, 1472–1483.
46. Yoo, W.-J.; Zhao, L.; Li, C.-J. The A³-coupling (aldehyde-alkyne-amine) reaction: a versatile method for the preparation of propargylamines. *Aldrichimica Acta* **2011**, *43*, 43–51.
47. Wei, C.; Li, C.-J. A highly efficient three-component coupling of aldehyde, alkyne, and amines via C–H activation catalyzed by gold in water. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9584–9585.
48. Wei, C.; Li, Z.; Li, C.-J. The first silver-catalyzed three-component coupling of aldehyde, alkyne, and amine. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4473–4475.
49. Kidwai, M.; Bansal, V.; Kumar, A.; Mozumdar, S. The first Au nanoparticles-catalyzed green synthesis of propargylamines via a threecomponent coupling reaction of aldehyde, alkyne and amine. *Green Chem.* **2007**, *9*, 742–745.
50. Zeng, T.; Chen, W.-W.; Cirtiu, C.; Moores, A.; Song, G.; Li, C. Fe₃O₄ nanoparticles: A robust and magnetically recoverable catalyst for three-component coupling of aldehyde, alkyne and amine. *Green Chem.* **2010**, *12*, 570.
51. Wei, C.; Li, C.-J. Enantioselective direct-addition of terminal alkynes to imines catalyzed by copper(I)pybox complex in water and in toluene. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5638–5639.
52. Gommermann, N.; Koradin, C.; Polborn, K.; Knochel, P. Enantioselective, copper(I)-catalyzed three-component reaction for the preparation of propargylamines. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5763–5766.
53. Yoo, W.-J.; Li, C.-J. Copper-catalyzed four-component coupling between aldehydes, amines, alkynes, and carbon dioxide. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1503–1506.
54. Pinaka, A.; Vougioukalakis, G. C. Using sustainable metals to carry out “green” transformations: Fe- and Cu-catalyzed CO₂ monetization. *Coord. Chem. Rev.* **2015**, *288*, 69–97.
55. Querard, P.; Girard, S. A.; Uhlig, N.; Li, C.-J. Gold-catalyzed tandem reactions of amide–aldehyde–alkyne coupling and cyclization-synthesis of 2,4,5-trisubstituted oxazoles. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 7332–7335.

56. Zhuang, W.; Saaby S.; Jørgensen, K. A. Direct organocatalytic enantioselective mannich reactions of ketimines: An approach to optically active quaternary α -amino acid derivatives. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4476-4478.
57. Wada, R.; Shibuguchi, T.; Makino, S.; Oisaki, K.; Kanai M.; Shibasaki, M. Catalytic enantioselective allylation of ketoimines. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7687-7691.
58. Brown, H. C.; Muzzio, J. Rates of reaction of sodium borohydride with bicyclic ketones. Steric approach control and steric departure control in the reactions of rigid bicyclic systems *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 2811-2822.
59. Cherest, M; Felkin, H.; Prudent, N. Torsional strain involving partial bonds. The stereochemistry of lithium aluminum hydride reduction of some simple, open-chain ketones. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2199-2204.
60. Cherest, M; Felkin, H. Torsional strain involving partial bonds. The steric course of the reaction between allyl magnesium bromide and 4-*t*-butyl-cyclohexanone. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2205-2208.
61. Hager, A.; Vrieling, N.; Hager, D.; Lefranc, J.; Trauner, D. Synthetic approaches towards alkaloids bearing α -tertiary amines *Nat. Prod. Rep.*, **2016**, *33*, 491-522.
62. Biyikal, M.; Porta, M.; Roesky, P.; Blechert, S. Zinc-catalyzed domino hydroamination-alkyne addition. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1870-1875.
63. Pierce, C. J.; Yoo, H.; Larsen, C. H. A unique route to tetrasubstituted propargylic amines by catalytic Markovnikov hydroamination-alkynylation. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 3586-3590.
64. Palchak, Z. L.; Lussier, D.; Pierce, C. J.; Yoo, H.; Larsen, C. H. Catalytic tandem Markovnikov hydroamination-alkynylation and Markovnikov hydroamination-hydrovinylolation. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 539-548.
65. Periasamy, M.; Reddy, P. O.; Satyanarayana, I.; Mohan, L.; Edukondalu, A. Diastereoselective synthesis of tetrasubstituted propargylamines via hydroamination and metalation of 1-alkynes and their enantioselective conversion to trisubstituted chiral allenes. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 987-999.
66. Aliaga, M. J.; Ramón, D. J.; Yus, M. Impregnated copper on magnetite: An efficient and green catalyst for the multicomponent preparation of propargylamines under solvent free conditions. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 43-46.
67. Pereshivko, O. P.; Peshkov, V. A.; Van der Eycken, E. V. Unprecedented Cu(I)-catalyzed microwave-assisted three-component coupling of a ketone, an alkyne, and a primary amine. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2638-2641.
68. Vachhani, D. D.; Sharma, A.; Van der Eycken, E. V. Copper-catalyzed direct secondary and tertiary C-H alkylation of azoles through a heteroarene-amine-aldehyde/ketone coupling reaction. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2547-2550.
69. Cheng, M.; Zhang, Q.; Hu, X.; Li, B.; Ji, J.; Chan, A. gold-catalyzed direct intermolecular coupling of ketones, secondary amines, and alkynes: A facile and versatile access to propargylic amines containing a quaternary carbon center. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1274-1278.
70. Meyet, C. E.; Pierce, C. J.; Larsen, C. H. A single Cu(II) catalyst for the three-component coupling of diverse nitrogen sources with aldehydes and alkynes. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 964-967.
71. Pierce, C. J.; Larsen, C. H. Copper(II) catalysis provides cyclohexanone-derived propargylamines free of solvent or excess starting materials: sole by-product is water. *Green Chem.* **2012**, *14*, 2672-2676.
72. Palchak, Z. L.; Lussier, D. J.; Pierce, C. J.; Larsen, C. H. Synthesis of tetrasubstituted propargylamines from cyclohexanone by solvent-free copper(II) catalysis. *Green Chem.* **2015**, *17*, 1802-1810.

73. Pierce, C. J.; Nguyen, M.; Larsen, C. H. Copper/titanium catalysis forms fully substituted carbon centers from the direct coupling of acyclic ketones, amines, and alkynes. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 12289-12292.
74. Tang, X.; Kuang, J.; Ma, S. CuBr for KA² reaction: En route to propargylic amines bearing a quaternary carbon center. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 8976-8978.
75. Cai, Y.; Tang, X.; Ma, S. Identifying a highly active copper catalyst for KA² reaction of aromatic ketones. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 2266-2269.
76. Van Beek, W. E.; Van Stappen, J.; Franck, P.; Abbaspour Tehrani, K. Copper(I)-catalyzed ketone, amine, and alkyne coupling for the synthesis of 2-alkynylpyrrolidines and -piperidines. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4782-4785.
77. Albaladejo, M. J.; Alonso, F.; Moglie, Y.; Yus, M. Three-component coupling of aldehydes, amines, and alkynes catalyzed by oxidized copper nanoparticles on titania. *Eur. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 3093-3104.
78. Hosseini-Sarvari, M.; Moeini, F. Nano Copper(I) oxide–zinc oxide catalyzed coupling of aldehydes or ketones, secondary amines, and terminal alkynes in solvent-free conditions. *New J. Chem.* **2014**, *38*, 624-635.
79. Nemati, F.; Elhampour, A.; Farrokhi, H.; Bagheri Natanzi, M. Cu₂O/Nano-CuFe₂O₄: A novel and recyclable magnetic catalyst for three-component coupling of carbonyl compounds–alkynes–amines under solvent-free condition. *Catal. Commun.* **2015**, *66*, 15-20.
80. Chinna Rajesh, U.; Gulati, U.; Rawat, D. S. Cu(II)-Hydromagnesite catalyzed synthesis of tetrasubstituted propargylamines and pyrrolo[1,2-a]quinolines via KA², A³ couplings and their decarboxylative versions *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2016**, *4*, 3409-3419
81. Gulati, U.; Rajesh, U.; Rawat, D. CuO/Fe₂O₃ Nps: Robust and magnetically recoverable nanocatalyst for decarboxylative A³ and KA² coupling reactions under neat conditions. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 4468-4472.
82. Perumgani, P. C.; Keesara, S.; Parvathaneni, S.; Mandapati, M. Polystyrene supported N-phenylpiperazine–Cu(II) complex: An efficient and reusable catalyst for KA²-coupling reactions under solvent-free conditions. *New J. Chem.* **2016**, *40*, 5113-5120.
83. Elhampour, A.; Malmir, M.; Kowsari, E.; Boorboor ajdari, F.; Nemati, F. Ag-doped nano magnetic Γ-Fe₂O₃@DA core–shell hollow spheres: An efficient and recoverable heterogeneous catalyst for A³ and KA² coupling reactions and [3 + 2] cycloaddition. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 96623-96634.
84. Sadjadi, S.; Heravi, M.; Malmir, M. M. Green bio-based synthesis of Fe₂O₃@SiO₂-IL/Ag hollow spheres and their catalytic utility for ultrasonic-assisted synthesis of propargylamines and benzo[b]furans. *Appl. Organomet. Chem.* **2017**, *32*, e4029.
85. Bosica, G.; Abdilla, R. The KA² coupling reaction under green, solventless, heterogeneous catalysis. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2017**, *426*, 542-549.
86. Sadjadi, S.; Hosseinnajad, T.; Malmir, M. M.; Heravi, M. Cu@furfural imine-decorated halloysite as an efficient heterogeneous catalyst for promoting ultrasonic-assisted A³ and KA² coupling reactions: A combination of experimental and computational study. *New J. Chem.* **2017**, *41*, 13935-13951.
87. Xiong, X.; Chen, H.; Liao, X.; Lai, S.; Gao, L. KA²-Coupling reaction catalyzed by semi-heterogeneous magnetically graphene oxide supported copper catalyst under microwave condition. *ChemistrySelect* **2018**, *3*, 8819-8825.
88. Cao, J.; Li, P.; Xu, G.; Tao, M.; Ma, N.; Zhang, W. Cooperative N-heterocyclic carbene Au and amino catalysis for continuous synthesis of secondary propargylamines in a fiber supported hydrophilic microenvironment. *Chem. Eng. J.* **2018**, *349*, 456-465.

89. Enthaler, S. Rise of the zinc age in homogeneous catalysis?. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 150-158.
90. González, M. J.; López, L.; Vicente, R. Zinc reagents as non-noble catalysts for alkyne activation. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 1600-1608.
91. Frantz, D. E.; Fässler, R.; Carreira, E. M. Catalytic in situ generation of Zn(II)-alkynilides under mild conditions: a novel C=N addition process utilizing terminal acetylenes. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11245-11246.
92. Fässler, R.; Tomooka, C. S.; Frantz, D. E.; Carreira, E. M. Infrared spectroscopic investigations on the metallation of terminal alkynes by Zn(OTf)₂. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, *101*, 5843-5845.
93. Jiang, B.; Si, Y.-G. Lewis acid promoted alkynylation of imines with terminal alkynes: simple, mild and efficient preparation of propargylic amines. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6767-6768.
94. Shehzadi, S.; Saeed, A.; Lemièrre, F.; Maes, B. U. W.; Abbaspour Tehrani, K. Zinc(II)-catalyzed synthesis of propargylamines by coupling aldimines and ketimines with alkynes. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 78-88.
95. Jiang, B.; Si, Y.-G. Highly enantioselective construction of a chiral tertiary carbon center by alkynylation of a cyclic N-acyl ketimine: An efficient preparation of HIV therapeutics. *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 218-220.
96. Zani, L.; Eichhorn, T.; Bolm, C. Dimethylzinc-mediated, enantioselective synthesis of propargylic amines. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 2587-2600.
97. Huang, G.; Yin, Z.; Zhang, X. Construction of optically active quaternary propargyl amines by highly enantioselective zinc/BINOL-catalyzed alkynylation of ketoimines. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 11992-11998.
98. Sugiishi, T.; Nakamura, H. Zinc(II)-catalyzed redox cross-dehydrogenative coupling of propargylic amines and terminal alkynes for synthesis of N-tethered 1,6-enynes. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2504-2507.
99. Morisaki, K.; Morimoto, H.; Ohshima, T. Direct Access to N-unprotected tetrasubstituted propargylamines via direct catalytic alkynylation of N-unprotected trifluoromethyl ketimines. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 6319-6322.
100. Ramu, E.; Varala, R.; Sreelatha, N.; Adapa, S. R. Zn(OAc)₂·2H₂O: A versatile catalyst for the one-pot synthesis of propargylamines. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7184-7190.
101. Chandak, H.; Sarode, P.; Bahekar, S. Zn(OTf)₂-mediated expeditious and solvent-free synthesis of propargylamines via C-H activation of phenylacetylene. *Synlett* **2016**, *27*, 2209-2212.
102. Layek, S.; Agrahari, B.; Kumari, S.; Anuradha; Pathak, D. D. [Zn(L-Proline)₂] catalyzed one-pot synthesis of propargylamines under solvent-free conditions. *Catal. Lett.* **2018**, *148*, 2675-2682.
103. Kuang, J.; Ma, S. One-pot synthesis of 1,3-disubstituted allenes from 1-alkynes, aldehydes, and morpholine. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1786-1787.
104. Periasamy, M.; Reddy, P.; Edukondalu, A.; Dalai, M.; Alakonda, L. M.; Udaykumar, B. Zinc salt promoted diastereoselective synthesis of chiral propargylamines using chiral piperazines and their enantioselective conversion into chiral allenes. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 6067-6076.
105. Tang, X.; Zhu, C.; Cao, T.; Kuang, J.; Lin, W.; Ni, S.; Zhang, J.; Ma, S. Cadmium iodide-mediated allenylation of terminal alkynes with ketones. *Nat. Commun.* **2013**, *4*, 2450.
106. Kuang, J.; Tang, X.; Ma, S. Zinc Diiodide-promoted synthesis of trisubstituted allenes from propargylic amines. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 470-475.

107. Liu, Q.; Tang, X.; Cai, Y.; Ma, S. Catalytic One-pot synthesis of trisubstituted allenes from terminal alkynes and ketones. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5174-5177.
108. Yu, S.; Ma, S. How easy are the syntheses of allenes?. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5384-5418.
109. Lorenzo, D.; Simón, E.; Santos, A.; Romero, A. kinetic model of catalytic self-condensation of cyclohexanone over Amberlyst 15. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2014**, *53*, 19117-19127.
110. Sreedhar, B.; Reddy, P.; Prakash, B.; Ravindra, A. Ultrasound-assisted rapid and efficient synthesis of propargylamines. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7019-7022.
111. Li, P.; Zhang, Y.; Wang, L. Iron-catalyzed ligand-free three-component coupling reactions of aldehydes, terminal alkynes, and amines. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2045-2049.
112. Chen, W.-W.; Nguyen, R. V.; Li, C.-J. Iron-catalyzed three-component coupling of aldehyde, alkyne, and amine under neat conditions in air. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2895-2898.
113. Andreu, C.; Sanz, F.; Asensio, G. Counterion's effect on the catalytic activity of Zn-Prolinamide complexes in aldol condensations. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 4185-4191.
114. Lindsay, H. A.; Salisbury, C. L.; Cordes, W.; McIntosh, M. C. Unusual reagent control of diastereoselectivity in the 1,2-addition of hard carbon nucleophiles to C6-heteroatom substituted cyclohexenones. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4007-4010.
115. Ma, Y.; Lobkovsky, E.; Collum, D. B. BF₃-Mediated additions of organolithiums to ketimines: X-ray crystal structures of BF₃-ketimine complexes. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2335-2337.
116. Brown, H. C.; Varma, V. Selective reductions. XX. Stereochemistry of the reduction of cyclic, bicyclic, and polycyclic ketones by dialkylboranes. Simple, convenient procedure for the reduction of ketones to the corresponding alcohols with exceptionally high steric control. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1631-1636.
117. de Boer, T. J.; van Velzen, J. C.; Kruk, C. Synthesis and stereochemistry of spiro-dihydropyran derivatives derived from bicyclo[2.2.1]heptane *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1969**, *88*, 62-70.
118. Brittelli, D. R.; Boswell, G. A. New furoxan chemistry. 1. Synthesis of diacylfuroxans by reaction of ethynyl acetates with nitrosyl fluoride nitrosonium tetrafluoroborate. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 312-315]
119. Fowler, J. 2-Methyl-3-butyn-2-ol as an acetylene precursor in the Mannich reaction. A new synthesis of suicide inactivators of monoamine oxidase. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2637-2639.
120. Horton, D. A.; Bourne, G. T.; Smythe, M. L. The combinatorial synthesis of bicyclic privileged structures or privileged substructures. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 893-930.
121. Pollard, C. B.; Gidwani, N. S. Derivatives of piperazine. XXIX. Salts of N-phelypiperazine for utilization in identification of organic acids. *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 992-993.
122. Yuan, J.; Wang, J.; Zhang, G.; Liu, C.; Qi, X.; Lan, Y.; Miller, J. T.; Kropf, A. J.; Bunel, E. E.; Lei, A. bimetallic zinc complex – active species in coupling of terminal alkynes with aldehydes via nucleophilic addition/Oppenauer oxidation. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 576-579.
123. Srivastava, O.; Secco, E. Studies on metal hydroxy compounds. II. Infrared spectra of zinc derivatives ϵ -Zn(OH)₂, β -ZnOHCl, ZnOHF, Zn₅(OH)₈Cl₂, and Zn₅(OH)₈Cl₂·H₂O. *Can. J. Chem.* **1967**, *45*, 585-588.
124. Wagner, F.; Comins, D. L. Recent advances in the synthesis of nicotine and its derivatives. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8065-8082.
125. Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C. Exploiting [2+2] cycloaddition chemistry: Achievements with allenes. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 783-816.

126. Yue, X.; Qi, X.; Bai, R.; Lei, A.; Lan, Y. Mononuclear or dinuclear? Mechanistic study of the zinc-catalyzed oxidative coupling of aldehydes and acetylenes. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 6419-6425.