

# ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ

# ΓΕΩΠΟΝΙΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ

# ΔΙΑΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ «ΟΡΓΑΝΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΗΣ ΣΤΗ ΧΗΜΙΚΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ»

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ

# Εισαγωγή βιώσιμου καταλυτικού πρωτοκόλλου για τη σύνθεση προπαργυλαμινών μέσω της αντίδρασης πολλών συστατικών ΚΑ<sup>2</sup>

ΝΕΟΦΩΤΙΣΤΟΣ ΣΤΑΥΡΟΣ ΧΗΜΙΚΟΣ

> ΑΘΗΝΑ ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2019

#### ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ

Εισαγωγή βιώσιμου καταλυτικού πρωτοκόλλου για τη σύνθεση προπαργυλαμινών μέσω της αντίδρασης πολλών συστατικών ΚΑ<sup>2</sup>

Νεοφώτιστος Σταύρος

**A.M.:** 171510

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: Γεώργιος Χ. Βουγιουκαλάκης, Επίκουρος Καθηγητής

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ: Γεώργιος Χ. Βουγιουκαλάκης, Επίκουρος Καθηγητής Αθανάσιος Γκιμήσης, Καθηγητής Χριστόφορος Κόκοτος, Επίκουρος Καθηγητής

Οκτώβριος 2019

#### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι προπαργυλαμίνες συνιστούν μια οικογένεια ενώσεων αυξημένου ενδιαφέροντος. Οι ενώσεις αυτές επιδέχονται εύκολη χημική τροποποίηση, οπότε μπορούν να οδηγήσουν στην παρασκευή πληθώρας διαφορετικών ενώσεων. Επιπλέον, διαθέτουν αξιοσημείωτη βιοδραστικότητα, με αποτέλεσμα η σύνθεσή τους να αποτελεί στόχο αρκετών ερευνητικών ομάδων, γεγονός που έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη πολλών σχετικών καταλυτικών πρωτοκόλλων. Εντός αυτού του πλαισίου, η υποκατηγορία των τεραϋποκατεστημένων προπαργυλαμινών μπορεί να προσεγγισθεί συνθετικά με χρήση της αντίδρασης πολλών συστατικών KA<sup>2</sup> (Ketone-Amine-Alkyne), μέσω της, σε ένα βήμα, σύζευξης κετονών αμινών και αλκυνίων. Ωστόσο, η αντίδραση αυτή παραμένει σχετικά ανεξερεύνητη, όσον αφορά τόσο τον αριθμό των αποτελεσματικών καταλυτικών πρωτοκόλλων, όσο και τον ακριβή μηχανισμό δράσης της. Στο πλαίσιο της παρούσας εργασίας, περιγράφεται η ανάπτυξη ενός νέου καταλυτικού συστήματος για την αντίδραση KA<sup>2</sup>, το οποίο βασίζεται στο βρωμιούχο μαγγάνιο, που αποτελεί ένα οικονομικό, ευρέως διαθέσιμο και χαμηλής τοξικότητας άλας μετάλλου. Κατά τη διάρκεια ανάπτυξης του πρωτοκόλλου, δόθηκε έμφαση στην ευκολία χρήσης του συγκεκριμένου συστήματος, αλλά και στη συμφωνία του με τις αρχές τις Πράσινης Χημείας. Αξιοσημείωτα στοιχεία του παρόντος πρωτοκόλλου αποτελούν η απουσία διαλύτη, το ιδιαίτερα χαμηλό καταλυτικό φορτίο, η επιδεκτικότητά του σε πληθώρα διαφορετικών υποστρωμάτων, αλλά και η εμφάνιση δραστικότητας ακόμη και σε μη αδρανή ατμόσφαιρα. Επιπλέον, για πρώτη φορά παρέχεται η ένδειξη εισαγωγής των αρωματικών αμινών στην αντίδραση KA<sup>2</sup>.

#### ΘΕΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ: Οργανική Χημεία

**ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ**: Οργανική Χημεία, Βιώσιμη Κατάλυση, αντιδράσεις πολλών συστατικών, ενεργοποίηση δεσμών C-H, ακετυλίδια μαγγανίου, τετραϋποκατεστημένα κέντρα άνθρακα, προπαργυλαμίνες.

5

### ABSTRACT

Propargylamines, comprise a highly interesting family of compounds, which can be easily modified, thus leading to a variety of other compounds. Moreover, they possess remarkable bioactivity. As a result, their straightforward synthesis is the goal of many research groups, which has led to the development of multiple catalytic protocols. In this context, the sub-category of tetrasubstituted propargylamines can be approached synthetically using the multicomponent KA<sup>2</sup> coupling (Ketone-Amine-Alkyne). Nevertheless, this reaction remains relatively unexplored, both in terms of the number of reported catalytic protocols and its precise mechanism. In the present study, the development of a novel catalytic system for the KA<sup>2</sup> reaction is described. This system is based on manganese bromide, which is an economic, widely available and low-toxicity metal salt. During the development of the protocol, emphasis was given on the user-friendly characteristics of this system and its compliance with the principles of "Green Chemistry". Noteworthy elements of our strategy are the absence of solvent, the particularly low catalyst loading, the applicability on a plethora of different substrates, as well as evidence of activity even under a non-inert atmosphere. Additionally, evidence for the introduction of aromatic amines into the KA<sup>2</sup> reaction is provided for the first time.

#### SUBJECT AREA: Organic Chemistry

**KEYWORDS**: Organic Chemistry, Sustainable Catalysis, multicomponent reactions, C-H activation, manganese acetylides, propargylamines, tetrasubstituted carbon centers.

"Aut viam inveniam aut faciam" «Είτε θα βρούμε τον δρόμο, είτε θα τον φτιάξουμε» Hannibal Barca

Στην οικογένεια μου

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Επίκουρο Καθηγητή Γεώργιο Χ. Βουγιουκαλάκη για τη συνεργασία μας αυτά τα δύο χρόνια του μεταπτυχιακού, αλλά και για τη συνεργασίας μας στα πλαίσια της πτυχιακής μου εργασίας και τις ευκαιρίες που μου έδωσε. Τον ευχαριστώ, επίσης, για την ανάθεση του θέματος της παρούσας εργασίας.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τα υπόλοιπα δύο μέλη της τριμελούς επιτροπής, Καθηγητή Αθανάσιο Γκιμήση και Επίκουρο Καθηγητή Χριστόφορο Κόκοτο.

Ευχαριστώ, επίσης, όλα τα μέλη της ερευνητικής ομάδας του Επίκουρου Καθηγητή Γεώργιου Χ. Βουγιουκαλάκη για τη φιλία, την άψογη συνεργασία και το υπέροχο κλίμα εντός του εργαστηρίου. Οφείλω να ευχαριστήσω τον υποψήφιο διδάκτορα Νικόλαο Τζουρά για τη συνεργασία και τη σημαντική βοήθειά του. Επιπλέον, ευχαριστώ τον υποψήφιο διδάκτορα Λέανδρο Ζορμπά και τον μεταδιδακτορικό ερευνητή Δρ. Γιάννη Σταματόπουλο για τις συζητήσεις και τις συμβουλές τους.

Ευχαριστώ επίσης, ιδιαίτερα, τη φίλη μου, μεταπτυχιακή φοιτήτρια του Τμήματος Ιστορίας και Αρχαιολογίας, του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Αλεξάνδρα Βανικιώτη, για την πολύτιμη βοήθειά και τις χρήσιμες συμβουλές της, σε θέματα γλωσσικής επιμέλειας του κειμένου της παρούσας εργασίας.

Την τελευταία ευχαριστία θα ήθελα να την κρατήσω για την οικογένεια μου και τους υπόλοιπους φίλους μου, τόσο για τη στήριξη και την υπομονή τους, κατά τη διάρκεια του μεταπτυχιακού μου, όσο και για τη βοήθειά τους.

# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΓ	ΊΑΡΓΥΛΑΜΙΝΕΣ ΚΑΙ «ΠΡΑΣΙΝΗ ΧΗΜΕΙΑ»	23
1.1.	Εισαγωγή στις προπαργυλαμίνες	23
1.2.	Οι αρχές της «Πράσινης Χημείας»	26
1.3.	Μέθοδοι σύνθεσης προπαργυλαμινών	28
1.4.	Προπαργυλαμίνες ως συνθετικά ενδιάμεσα	33
ANTI	ΔΡΑΣΕΙΣ Α <sup>3</sup> ΚΑΙ ΚΑ <sup>2</sup>	36
2.1.	Η αντίδραση Α <sup>3</sup>	36
2.2.	Η αντίδραση ΚΑ²	40
ХНМЕ	ΕΙΑ ΜΑΓΓΑΝΙΟΥ ΚΑΙ ΤΩΝ ΑΚΕΤΥΛΙΔΙΩΝ ΤΟΥ	46
3.1.	Εισαγωγή στη χημεία του μαγγανίου	46
3.2.	Ακετυλίδια Mn και ενεργοποίηση δεσμών C-H	47
3.3.	Τα ακετυλίδια του Mn στον σχηματισμό προπαργυλαμινών	51
ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ		
ΣΚΟΓ	ΙΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ	53
<b>ΣΚΟΓ</b> 4.1.	<b>ΙΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ</b> Κατευθύνσεις και στόχοι	<b> 53</b> 53
<b>ΣΚΟΓ</b> 4.1. <b>ΑΠΟ</b> Τ	<b>ΙΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ</b> Κατευθύνσεις και στόχοι Γ <b>ΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΖΗΤΗΣΗ</b>	<b>53</b> 53 <b>56</b>
<b>ΣΚΟΓ</b> 4.1. <b>ΑΠΟΤ</b> 5.1.	<b>ΙΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ</b> Κατευθύνσεις και στόχοι Γ <b>ΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΖΗΤΗΣΗ</b> Σχεδιασμός καταλυτικού συστήματος	<b> 53</b> 53 <b> 56</b> 56
<b>ΣΚΟΓ</b> 4.1. <b>ΑΠΟΤ</b> 5.1. 5.2.	ΙΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ Κατευθύνσεις και στόχοι ΓΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΖΗΤΗΣΗ Σχεδιασμός καταλυτικού συστήματος Διερεύνηση εύρους δραστικότητας κετονών	53 53 56 56 65
<b>ΣΚΟΓ</b> 4.1. <b>ΑΠΟΤ</b> 5.1. 5.2. 5.3.	ΙΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ Κατευθύνσεις και στόχοι ΓΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΖΗΤΗΣΗ Σχεδιασμός καταλυτικού συστήματος Διερεύνηση εύρους δραστικότητας κετονών Διερεύνηση εύρους δραστικότητας αλκυνίων	53 53 56 56 65 69
<b>ΣΚΟΓ</b> 4.1. <b>ΑΠΟΤ</b> 5.1. 5.2. 5.3. 5.4.	ΙΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ Κατευθύνσεις και στόχοι ΓΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΖΗΤΗΣΗ Σχεδιασμός καταλυτικού συστήματος Διερεύνηση εύρους δραστικότητας κετονών Διερεύνηση εύρους δραστικότητας αλκυνίων Διερεύνηση εύρους δραστικότητας αμινών	53 53 56 65 69 74
<b>ΣΚΟΓ</b> 4.1. <b>ΑΠΟΤ</b> 5.1. 5.2. 5.3. 5.4. 5.5.	ΙΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ Κατευθύνσεις και στόχοι ΓΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΖΗΤΗΣΗ Σχεδιασμός καταλυτικού συστήματος Διερεύνηση εύρους δραστικότητας κετονών Διερεύνηση εύρους δραστικότητας αλκυνίων Διερεύνηση εύρους δραστικότητας αμινών Προτεινόμενος μηχανισμός	53 53 56 65 69 74 78
<b>ΣΚΟΓ</b> 4.1. <b>ΑΠΟΤ</b> 5.1. 5.2. 5.3. 5.4. 5.5. 5.6.	ΙΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ Κατευθύνσεις και στόχοι ΓΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΖΗΤΗΣΗ Σχεδιασμός καταλυτικού συστήματος Διερεύνηση εύρους δραστικότητας κετονών Διερεύνηση εύρους δραστικότητας αλκυνίων Διερεύνηση εύρους δραστικότητας αμινών Γροτεινόμενος μηχανισμός Συμπεράσματα	53 53 56 65 69 74 78 80
<ul> <li>ΣΚΟΓ</li> <li>4.1.</li> <li>ΑΠΟΙ</li> <li>5.1.</li> <li>5.2.</li> <li>5.3.</li> <li>5.4.</li> <li>5.5.</li> <li>5.6.</li> <li>ΠΕΙΡΛ</li> </ul>	ΙΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ Κατευθύνσεις και στόχοι ΓΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΖΗΤΗΣΗ Σχεδιασμός καταλυτικού συστήματος Διερεύνηση εύρους δραστικότητας κετονών Διερεύνηση εύρους δραστικότητας αλκυνίων Διερεύνηση εύρους δραστικότητας αμινών Γιροτεινόμενος μηχανισμός Συμπεράσματα	53 53 56 56 69 74 78 80 80
<b>ΣΚΟΓ</b> 4.1. <b>ΑΠΟΤ</b> 5.1. 5.2. 5.3. 5.4. 5.5. 5.6. <b>ΠΕΙΡ</b> 6.1.	ΙΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ Κατευθύνσεις και στόχοι ΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΖΗΤΗΣΗ Σχεδιασμός καταλυτικού συστήματος Διερεύνηση εύρους δραστικότητας κετονών Διερεύνηση εύρους δραστικότητας αλκυνίων Διερεύνηση εύρους δραστικότητας αμινών Διερεύνηση εύρους δραστικότητας αμινών Διερεύνηση εύρους δραστικότητας αμινών Προτεινόμενος μηχανισμός Συμπεράσματα ΑΜΑΤΙΚΕΣ ΠΟΡΕΙΕΣ ΚΑΙ ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ Πειραματικό μέρος	53 53 56 65 69 74 78 80 83

ANA⊄	ΟΟΡΕΣ	131
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ129		
6.4.	Επιλεγμένα φασματοσκοπικά δεδομένα	106
6.3.	Σύνθεση και χαρακτηρισμός γνωστών ενώσεων	. 91

# ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 1.1.1 Μηχανισμός μη αντιστρεπτής αναστολής του ενζύμου ΜΑΟ-Α από
τον αναστολέα ASS23225
Σχήμα 1.3.1 Κλασικές μέθοδοι σύνθεσης και τροποποίησης
προπαργυλαμινών29
Σχήμα 1.3.2 Προτεινόμενος μηχανισμός για τις αντιδράσεις Α <sup>3</sup> και ΚΑ <sup>2</sup> ,
σύμφωνα με τον Van der Eycken31
Σχήμα 1.3.3 Νέες μέθοδοι σύνθεσης προπαργυλαμινών με χρήση καταλυτών
και οργανομεταλλικών αντιδραστηρίων32
Σχήμα 1.4.1 Τμήμα ρετροσυνθετικής ανάλυσης της σύνθεσης της (±)-
γκελσεμοξονίνης
Σχήμα 1.4.2 Τμήμα ρετροσυνθετικής ανάλυσης της σύνθεσης της (+)-
σαξιτοξίνης
Σχήμα 1.4.3 Τμήμα ρετροσυνθετικής ανάλυσης της σύνθεσης της (+)
κονεσσίνης35
Σχήμα 2.1.1 Το πρώτο καταλυτικό σύστημα για την αντίδραση Α <sup>3</sup> και
προτεινόμενος μηχανισμός37
Σχήμα 2.1.2 Το πρώτο σύστημα ασύμμετρης αντίδρασης Α <sup>3</sup>
Σχήμα 2.1.3 Σύστημα για την αντίδραση ΑΑ <sup>3</sup> από τον Knochel
Σχήμα 2.1.4 Tandem αντιδράσεις βασισμένες στην αντίδραση Α <sup>3</sup>
Σχήμα 2.1.5 Καταλυτικός κύκλος tandem αντίδρασης προς οξαζόλια
Σχήμα 2.2.1 Διαδοχική αντίδραση υδροαμίνωσης-αλκυνυλίωσης προς
παρασκευή προπαργυλαμινών41
Σχήμα 2.2.2 Το πρώτο επιτυχές καταλυτικό σύστημα για την αντίδραση ΚΑ <sup>2</sup> .
Σχήμα 2.2.3 Τα καταλυτικά συστήματα της Larsen, βασισμένα στον χαλκό(II),
για την αντίδραση ΚΑ²43
Σχήμα 2.2.4 Το καταλυτικό σύστημα του Μα για την αντίδραση ΚΑ <sup>2</sup> με χρήση
MS
Σχήμα 2.2.5 Το πρώτο παράδειγμα αξιοποίησης αρωματικών κετονών στην
αντίδραση ΚΑ <sup>2</sup>
Σχήμα 3.1.1 Γενική εξίσωση ασύμμετρης εποξείδωσης Jacobsen-Katsuki46

Σχήμα 3.3.1 Καταλυτικά συστήματα του Lee. (a) Αντίδραση A<sup>3</sup> με καταλύτη διαδοχική αντίδραση κυκλοποίησης Mn(II). Ενδομοριακή από (b) Σχήμα 5.2.1 Η αντίδραση ΚΑ<sup>2</sup> καταλυόμενη από μαγγάνιο(ΙΙ). Εύρος δραστικότητας κετονών. Όλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν σε κλίμακα 2,0 mmol και οι αποδόσεις των απομονωμένων προϊόντων παρουσιάζονται εντός παρενθέσεων. [a] То επιθυμητό προϊόν δεν εντοπίστηκε χρησιμοποιώντας ανάλυση GC/MS. ......68 Σχήμα 5.3.1 Η αντίδραση ΚΑ<sup>2</sup> καταλυόμενη από μαγγάνιο. Εύρος δραστικότητα αλκυνίων. Όλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν σε κλίμακα 2,0 mmol και οι αποδόσεις των απομονωμένων προϊόντων παρουσιάζονται εντός παρενθέσεων. [a] Το επιθυμητό προϊόν εντοπίστηκε χρησιμοποιώντας ανάλυση GC/MS, ωστόσο δεν απομονώθηκε λόγω γρήγορης αποσύνθεσης.

Σχήμα 5.4.1 Σύνθεση και απομόνωση του παραγώγου της νορνικοτίνης 54, σε κρυσταλλική μορφή, αποφεύγοντας τη χρήση χρωματογραφίας στήλης......75 Σχήμα 5.4.2 Η αντίδραση ΚΑ<sup>2</sup> καταλυόμενη από μαγγάνιο. Εύρος δραστικότητα αμινών. Όλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν σε κλίμακα 2,0 mmol και οι αποδόσεις των απομονωμένων προϊόντων παρουσιάζονται εντός παρενθέσεων. [a] Το επιθυμητό προϊόν εντοπίστηκε χρησιμοποιώντας GC/MS, ωστόσο, παρά τις επανειλημμένες προσπάθειες ανάλυση δεν απομονώθηκε λόγω γρήγορης χρωματογραφικού καθαρισμού, αποσύνθεσης......77

# ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1.1.1 Γνωστές βιολογικά δραστικές προπαργυλαμίνες: παργυλινη (5),
ρασαγυλίνη ( <b>6</b> ), σελεγυλίνη ( <b>7</b> )24
Εικόνα 3.1.1 Χημικές δομές πορφυρίνης ( <b>26</b> ) και φθαλοκυανίνης ( <b>27</b> )47
Εικόνα 4.1.1 Γραφική αναπαράσταση των στόχων της εργασίας55
Εικόνα 5.3.1 Ανάλυση φασμάτων HRMS για τις ενώσεις 48 (πάνω) και 49
(κάτω)71
Εικόνα 5.4.1 Αποτελέσματα ανάλυσης GC/MS για την ένωση 61. Πάνω,
παρουσιάζεται το χρωματογράφημα του μείγματος της ένωσης. Κάτω,
εμφανίζεται η ανάλυση μάζας για την κορυφή με χρόνο ανάσχεσης 15,050 min.
Εικόνα 6.4.1 Φάσμα ¹Η-ΝΜR της ένωσης <b>54</b> σε διαλύτη CDCl₃
Εικόνα 6.4.2 Φάσμα <sup>13</sup> C-NMR της ένωσης <b>54</b> σε διαλύτη CDCl <sub>3</sub> 106
Εικόνα 6.4.3 Φάσμα <sup>1</sup> Η-ΝΜR της ένωσης <b>48</b> σε διαλύτη CDCl <sub>3</sub>
Εικόνα 6.4.4 Φάσμα <sup>13</sup> C-NMR της ένωσης <b>48</b> σε διαλύτη CDCl <sub>3</sub> 107
Εικόνα 6.4.5 Φάσμα ¹Η-ΝΜR της ένωσης <b>47</b> σε διαλύτη CDCl₃
Εικόνα 6.4.6 Φάσμα <sup>13</sup> C-NMR της ένωσης <b>47</b> σε διαλύτη CDCl <sub>3</sub> 108
Εικόνα 6.4.7 Φάσμα <sup>1</sup> Η-ΝΜR της ένωσης <b>60</b> σε διαλύτη CDCl <sub>3</sub>
Εικόνα 6.4.8 Φάσμα <sup>13</sup> C-NMR της ένωσης <b>60</b> σε διαλύτη CDCl <sub>3</sub>
Εικόνα 6.4.9 Φάσμα <sup>1</sup> Η-ΝΜR της ένωσης <b>49</b> σε διαλύτη CDCl <sub>3</sub>
Εικόνα 6.4.10 Φάσμα <sup>13</sup> C-NMR της ένωσης <b>49</b> σε διαλύτη CDCl <sub>3</sub>
Εικόνα 6.4.11 Φάσμα <sup>1</sup> Η-ΝΜR της ένωσης <b>43</b> σε διαλύτη CDCl <sub>3</sub>
Εικόνα 6.4.12 Φάσμα <sup>13</sup> C-NMR της ένωσης <b>43</b> σε διαλύτη CDCl <sub>3</sub>
Εικόνα 6.4.13 Φάσμα <sup>1</sup> Η-ΝΜR της ένωσης <b>30</b> σε διαλύτη CDCl <sub>3</sub>
Εικόνα 6.4.14 Φάσμα <sup>13</sup> C-NMR της ένωσης <b>30</b> σε διαλύτη CDCl <sub>3</sub>
Εικόνα 6.4.15 Φάσμα <sup>1</sup> Η-ΝΜR της ένωσης <b>31</b> σε διαλύτη CDCl <sub>3</sub>
Εικόνα 6.4.16 Φάσμα <sup>13</sup> C-NMR της ένωσης <b>31</b> σε διαλύτη CDCl <sub>3</sub>
Εικόνα 6.4.17 Φάσμα <sup>1</sup> Η-ΝΜR της ένωσης <b>32</b> σε διαλύτη CDCl <sub>3</sub>
Εικόνα 6.4.18 Φάσμα <sup>13</sup> C-NMR της ένωσης <b>32</b> σε διαλύτη CDCl <sub>3</sub>
Εικόνα 6.4.19 Φάσμα <sup>1</sup> Η-ΝΜR της ένωσης <b>33</b> σε διαλύτη CDCl <sub>3</sub>
Εικόνα 6.4.20 Φάσμα <sup>13</sup> C-NMR της ένωσης <b>33</b> σε διαλύτη CDCl <sub>3</sub>
Εικόνα 6.4.21 Φάσμα <sup>1</sup> Η-ΝΜR της ένωσης <b>34</b> σε διαλύτη CDCl <sub>3</sub>
Εικόνα 6.4.22 Φάσμα <sup>13</sup> C-NMR της ένωσης <b>34</b> σε διαλύτη CDCl <sub>3</sub>

Εικόνα 6.4.41 Φάσμα HRMS (ESI) της ένωσης 54. Η κορυφή με m/z: 317,2018 Εικόνα 6.4.42 Φάσμα HRMS (ESI) της ένωσης 48. Η κορυφή με m/z: 288,1510 Εικόνα 6.4.43 Φάσμα HRMS (ESI) της ένωσης 47. Η κορυφή με m/z: 313,2275 Εικόνα 6.4.44 Φάσμα HRMS (ESI) της ένωσης 60. Η κορυφή με m/z: 284,2374 Εικόνα 6.4.45 Φάσμα HRMS (ESI) της ένωσης 49. Η κορυφή με m/z: 302,1670 Εικόνα 6.4.46 Φάσμα HRMS (ESI) της ένωσης 43. Η κορυφή με m/z: 268,2064 

# ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 4.1.1 Κατάλογος αντιδραστηρίων που χρησιμοποιήθηκαν	54
Πίνακας 5.1.1 Διερεύνηση καταλυτών και διαλύτη	57
Πίνακας 5.1.2 Μελέτες βελτιστοποίησης θερμοκρασίας	61
Πίνακας 5.1.3 Μελέτες βελτιστοποίησης του καταλυτικού φορτίου	62
Πίνακας 5.1.4 Μελέτη βελτιστοποίησης του χρόνου αντίδρασης	63

# ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ

Διάγραμμα 5.1.1 Γραφική αναπαράσταση μελέτης πηγής μετάλλου	. 59
Διάγραμμα 5.1.2 Κινητικό «προφίλ» της αντίδρασης	. 65

### ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία έγινε στα πλαίσια του μεταπτυχιακού διπλώματος ειδίκευσης «Οργανική Σύνθεση και Εφαρμογές της στη Χημική Βιομηχανία» και εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του Πανεπιστημίου Αθηνών κατά την περίοδο: Νοέμβριος 2017 - Σεπτέμβριος 2019, στην ερευνητική ομάδα και υπό την επίβλεψη του Επίκουρου Καθηγητή Γεώργιου Χ. Βουγιουκαλάκη.

### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

### ΠΡΟΠΑΡΓΥΛΑΜΙΝΕΣ ΚΑΙ «ΠΡΑΣΙΝΗ ΧΗΜΕΙΑ»

#### 1.1. Εισαγωγή στις προπαργυλαμίνες

Οι προπαργυλαμίνες αποτελούν μια ευρεία οικογένεια ενώσεων, με χαρακτηριστική δομή και ποικίλες δυνατότητες παραγωγοποίησης, η οποία έχει ελκύσει, εύλογα, το ενδιαφέρων διαφόρων ερευνητικών ομάδων.<sup>1,2</sup> Η ευελιξία αυτής της οικογένειας ενώσεων οφείλεται στη χαρακτηριστική δομή τους, στην οποία εντοπίζεται μία αμινομάδα σε β-θέση ως προς έναν τριπλό δεσμό C-C. Αυτά τα χαρακτηριστικά καθιστούν τις προπαργυλαμίνες επιδεκτικές σε μια ποικιλία χημικών μετασχηματισμών, που οδηγούν σε μια εκθετική αύξηση της μοριακής πολυπλοκότητας, ικανοποιώντας έτσι τις απαιτήσεις που έχουν τεθεί από τη στρατηγική σύνθεσης με γνώμονα τη ποικιλομορφία (Diversity Oriented Synthesis, DOS) και τη σύνθεση φυσικών προϊόντων.<sup>3-7</sup> Πιο συγκεκριμένα, η υπάρχουσα αμινομάδα μπορεί να δράσει ως πυρηνόφιλο κέντρο, συμμετέχοντας παράλληλα και σε δεσμούς υδρογόνου, ενώ το τμήμα του αλκυνίου μπορεί να δράσει τόσο ως ηλεκτρονιόφιλο, όσο και ως πηγή ηλεκτρονίων. Εξαιτίας αυτών των χαρακτηριστικών, οι προπαργυλαμίνες δύνανται να δεχτούν ποικιλία δομικών τροποποιήσεων, μέσω ενός πλήθους χημικών διεργασιών.

Στα πλαίσια της παρούσας εργασίας θα συζητηθούν τα σημαντικότερα χαρακτηριστικά της χημικής τους δραστικότητας, οι εφαρμογές τους και οι μέθοδοι σύνθεσής τους, τα οποία προσέλκυσαν το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας.

Ένα πολύ ενδιαφέρον χαρακτηριστικό των προπαργυλαμινών, είναι η βιοδραστικότητα που παρουσιάζουν κάποιες εξ αυτών, όντας ενώσεις με σημαντική δράση ως νευροπροστατευτικές ουσίες έναντι διαφόρων νευροεκφυλιστικών (neurodegenerative) ασθενειών,<sup>8</sup> όπως είναι η νόσος του Parkinson και η νόσος Alzheimer, μέσω αναστολής του ενζύμου της μονοάμινο οξειδάσης B (monoamine-oxidase B, MAO-B).<sup>9,10</sup> Επίσης, έχουν δείξει δράση ως αντικαταθλιπτικοί παράγοντες και ως αναστολείς του ενζύμου της

23

μονοάμινο οξειδάσης A (monoamine-oxidase A, MAO-A).<sup>11</sup> Όσον αφορά τις αρχικές ενδείξεις για βιολογική δράση των προπαργυλαμινών, μια από τις πρώτες ενώσεις, η οποία έχε θεραπευτική δράση έναντι της νόσου του Parkinson, ήταν η παργυλίνη (pargyline, **5**), η οποία έδωσε θετικά αποτελέσματα σε δοκιμές σε πρωτεύοντα θηλαστικά.<sup>12</sup> Αργότερα, με βελτιωμένη θεραπευτική δράση για την ίδια νόσο, ανακαλύφθηκε η ρασαγυλίνη (ρασαγυλίνη, **6**).<sup>13</sup> Μια από τις πλέον γνωστές ενώσεις της οικογένειας των προπαργυλαμινών είναι η σελεγυλίνη (selegyline, **7**), η οποία είναι γνωστή και με την ονομασία L-deprenyl (χρήση ως επιδερμικό έμπλαστρο με εμπορικό όνομα Emsam<sup>®</sup>) και η οποία έχει δράση ως αντικαταθλιπτικό φάρμακο.<sup>10,14</sup> Φυσικά, εξ αιτίας των ως άνω χαρακτηριστικών τους, αλλά και της ευρείας φαρμακολογικής τους δράσης, οι προπαργυλαμίνες παραμένουν αντικείμενο ενδελεχούς μελέτης από την επιστημονική κοινότητα.<sup>15–18</sup>



Εικόνα 1.1.1 Γνωστές βιολογικά δραστικές προπαργυλαμίνες: παργυλινη (5), ρασαγυλίνη (6), σελεγυλίνη (7).

Όλες αυτές οι ιδιότητες, τις καθιστούν εγγενώς πολύτιμες στην ανάπτυξη φαρμάκων, ως ενώσεις οδηγούς, για ένα ευρύ φάσμα ασθενειών, αλλά και ως φάρμακα ενισχυμένης δράσης μέσω της προσέγγισης κατά πολλαπλών στόχων (multitarget-directed drugs). Εν συντομία, η βιολογική δράση των προπαργυλαμινών ως αντικαταθλιπτικά, μπορεί να εξηγηθεί μέσω της ομοιοπολικής μη αντιστρεπτής σύνδεσής τους στον δακτύλιο του φλαβινο-αδένινο-νουκλεοτιδίου (flavin adenine dinucleotide, FAD), το οποίο βρίσκεται ομοιοπολικά συνδεδεμένο στο ενεργό κέντρο του MAO-A. Έτσι, εμποδίζεται η φυσιολογική δράση του ενζύμου σε οξειδωτική απαμίνωση ενδογενών υποστρωμάτων νευροδιαβιβαστών, όπως η σεροτονίνη και η ντοπαμίνη, και, κατ' αυτό τον τρόπο, πραγματοποιείται μη αντιστρεπτή αναστολή του ενεργού κέντρου του ενζύμου.<sup>11</sup>





Σε αυτό το πλαίσιο, έχει προταθεί ο μηχανισμός που παρουσιάζεται στο Σχήμα 1.1.1 για τη μη αντιστρεπτή αναστολή του ενζύμου της μονοάμινο-οξειδάσης Α από τον αναστολέα ASS234 (1).<sup>11</sup> Αρχικά, ο αναστολέας 1 οξειδώνεται από το τμήμα FAD, που βρίσκεται στο ενεργό τμήμα του ενζύμου, προς το προπαργυλικό κατιόν (2a), μέσω απόσπασης υδριδίου, ενώ το αντίστοιχο τμήμα του ενζύμου ανάγεται σε FADH<sup>-</sup> (βήμα I). Ωστόσο, το ενδιάμεσο 2a βρίσκεται στη δομή συντονισμό με τη μορφή αλλενικού κατιόντος 2b, η οποία δέχεται πυρηνόφιλη προσβολή από το FADH<sup>-</sup> σχηματίζοντας το ενδιάμεσο 3 (βήμα II). Από αυτό, ένα μόριο νερού αποσπά ένα πρωτόνιο, σχηματίζοντας διπλό δεσμό μεταξύ του αζώτου και του γειτονικού του άνθρακα στο τμήμα που προστέθηκε στο προηγούμενο βήμα. Έπειτα, ο εσωτερικός διπλός δεσμός του αλλενίου αποσπά ένα πρωτόνιο από το ιόν του οξωνίου, οπότε το νερό αναγεννάται, ενώ ταυτόχρονα, σχηματίζεται το τελικό προϊόν 4a, το οποίο είναι σταθερό λόγω ύπαρξης δομών συντονισμού, όπως φαίνεται στη δομή 4, και το οποίο αναστέλλει τη δράση του ενεργού κέντρου του ενζύμου (**βήμα III**).<sup>11</sup> Τα πολυδιάστατα δομικά χαρακτηριστικά, αλλά και η πληθώρα διαφορετικών χημικών αντιδράσεων, στις οποίες είναι επιδεκτικές οι προπαργυλαμίνες, τις καθιστούν χρήσιμες συνθετικά ενώσεις ως πρόδρομα φυσικών προϊόντων, είτε ως ενδιάμεσα και/ή αρχικές ενώσεις σε απαιτητικές συνθέσεις μορίων, τα οποία φέρουν περίπλοκους σκελετούς με παράλληλη ύπαρξη ετεροκυκλικών δακτυλίων. Μάλιστα, διάφορα χρήσιμα μόρια μπορούν να σχηματιστούν μέσω κατάλληλης παραγωγοποίησης των προπαργυλαμινών, όπως είναι τα οξαζόλια, ιμιδαζόλια, πυραζόλια, οξαζολιδινόνες κ.α.<sup>1</sup> Φυσικά, αυτό εύλογα οδήγησε σε μια έκρηξη νέων μεθόδων και προσεγγίσεων για τη σύνθεσή τους, παράλληλα με την ανάπτυξη μεθόδων παραγωγοποίησης τους. Στην παρούσα εργασία, θα εξεταστούν ιδιαίτερα οι τετραϋποκατεστημένες προπαργυλαμίνες, οι οποίες είναι δομικά περίπλοκες και απαιτητικές στη σύνθεσής τους, αλλά και ελλιπώς μελετημένες και σχετικά σπάνιες.

### 1.2. Οι αρχές της «Πράσινης Χημείας»

Σε αυτό το σημείο της εργασίας είναι χρήσιμο να παρουσιαστούν οι βασικές αρχές της «Πράσινης Χημείας», όπως τις εισήγαγαν για πρώτη φορά ο Anastas και ο Warner στην εργασία τους «Πράσινη Χημεία: Θεωρία και Πράξη»,<sup>19</sup> το οποίο αποτέλεσε και τον πρώτο οδηγό για χαρακτηρισμό των διαφόρων αντιδράσεων ως «Πράσινες». Αναλυτικότερα, στο έργο αυτό παρουσιάζονται οι δώδεκα αρχές της «Πράσινης Χημείας». Η συμφωνία των διαφόρων αντιδράσεων και πρωτοκόλλων με αυτές τις αρχές, επιτρέπει την ταξινόμησή τους στο φάσμα των βιώσιμων συνθετικών μεθοδολογιών. Παρακάτω παρουσιάζονται αυτές οι αρχές:<sup>19</sup>

 Πρόληψη (Prevention): Η παραγωγή πιθανώς τοξικών αποβλήτων πρέπει να προλαμβάνεται, ώστε να μην απαιτείται κατεργασία ή καθαρισμός αυτών, που ίσως επιβαρύνουν το περιβάλλον. Μέτρο εκτίμησης της ποσότητας αποβλήτων είναι ο παράγοντας Ε (E-factor).

*E factor* =  $\frac{B$ άρος αποβλήτων (kg)}{Bάρος προϊόντος (kg)

2) Οικονομία ατόμων (Atom economy): Οι μέθοδοι σύνθεσης πρέπει να σχεδιάζονται με τέτοιο τρόπο, ώστε να επιτυγχάνεται η συμμετοχή του μέγιστου αριθμού ατόμων των αντιδρώντων κατά τον σχηματισμό του επιθυμητού προϊόντος.

% Οικονομία ατόμων =  $\frac{MB_{\pi\rho \sigma ι \delta \nu \tau \sigma \varsigma}}{\sum MB_{\alpha \nu \tau \iota \delta \rho \omega \nu \tau \omega \nu}} \times 100\%$ 

- 3) Λιγότερο επικίνδυνες χημικές συνθέσεις (Less hazardous chemical synthesis): Εφόσον είναι δυνατό, οι συνθετικές μέθοδοι πρέπει να σχεδιάζονται έτσι ώστε να χρησιμοποιούνται, αλλά και να παράγονται, ενώσεις οι οποίες είναι ελάχιστα ή και καθόλου τοξικές για την ανθρώπινη υγεία και το περιβάλλον.
- 4) Σχεδιασμός ασφαλέστερων χημικών προϊόντων (Designing safer chemicals): Τα σχηματιζόμενα προϊόντα πρέπει να σχεδιάζονται έτσι ώστε να εξασφαλίζεται η αποτελεσματικότητά τους, ενώσω παράλληλα έχουν την ελάχιστη δυνατή τοξικότητα.
- 5) Ασφαλέστεροι διαλύτες και βοηθητικές ουσίες (Safer solvents and auxiliary substances): Ιδανικά πρέπει να αποφεύγεται η χρήση διαλυτών ή επιπρόσθετων ουσιών, ενώ, αν είναι αναγκαία η χρήση τους, θα πρέπει να είναι όσο το δυνατόν ασφαλέστερα και μη τοξικά.
- 6) Σχεδιασμός για ενεργειακή αποτελεσματικότητα (Design for energy efficiency): Οι ενεργειακές απαιτήσεις πρέπει να εξετάζονται και να ελαχιστοποιούνται. Αν είναι δυνατόν, οι αντιδράσεις πρέπει να γίνονται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος υπό πίεση 1 atm.
- 7) Χρήση ανανεώσιμων πρώτων υλών (Use of renewable feedstocks): Εφόσον είναι εφικτό, τόσο τεχνικά, όσο και οικονομικά, οι πρώτες ύλες που χρησιμοποιούνται, θα πρέπει να είναι ανακυκλώσιμες και όχι εξαντλήσιμες.
- 8) Μείωση ενδιαμέσων παραγώγων (Reduce intermediate derivatives): Η άσκοπη παραγωγοποίηση (βήματα εισαγωγής προστατευτικών ομάδων, προστασίας-αποπροστασίας κα.) πρέπει να ελαχιστοποιείται ή να αποφεύγεται πλήρως, καθώς αυτά τα συνθετικά στάδια απαιτούν περισσότερα αντιδραστήρια και παράγουν επιπλέον απόβλητα.
- 9) Κατάλυση (Catalysis): Η χρήση αντιδραστηρίων-καταλυτών, όσο το δυνατόν πιο εκλεκτικά, πρέπει να επιδιώκεται, καθώς αυτά υπερτερούν σε σχέση με τα αντιδραστήρια που προστίθενται στοιχειομετρικά.

- 10) Σχεδιασμός προϊόντων που αποικοδομούνται εύκολα (Design for degradation): Τα προϊόντα, τα οποία παράγονται κατά τις χημικές διεργασίες, θα πρέπει να σχεδιάζονται, έτσι ώστε κατά το πέρας της δράσης τους, να αποικοδομούνται προς μη τοξικά προϊόντα, τα οποία δε διατηρούνται ανέπαφα στο περιβάλλον για μεγάλα χρονικά διαστήματα.
- 11) Ανάλυση σε πραγματικό χρόνο για πρόληψη της ρύπανσης (Real-time analysis for pollution prevention): Οι αναλυτικές μεθοδολογίες πρέπει να αναπτύσσονται με τρόπο ώστε να επιτρέπεται η ανάλυση σε πραγματικό χρόνο, κατά τη διάρκεια των χημικών μετασχηματισμών, προς αποφυγή σχηματισμού επικίνδυνων προϊόντων.
- 12) Πρακτικές ασφαλέστερης Χημείας για την πρόληψη ατυχημάτων (Inherently safer chemistry for accident prevention): Οι ουσίες που αξιοποιούνται και παράγονται σε μια χημική διεργασία, καθώς και οι διάφορες τεχνικές, πρέπει να επιλέγονται, ώστε να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος χημικών ατυχημάτων, συμπεριλαμβανομένου των διαρροών, των εκρήξεων και τον κίνδυνο της ανάφλεξης.

Στα επόμενα κεφάλαια θα παρουσιαστούν διάφορες συνθετικές μεθοδολογίες βασισμένες σε καταλυτικές αντιδράσεις οι οποίες συμφωνούν με αρκετές από τις αρχές αυτές, με βάση και τη στόχευση της σχετικής ερευνητικής δραστηριότητας.

### 1.3. Μέθοδοι σύνθεσης προπαργυλαμινών

Οι προπαργυλαμίνες μπορούν να προσεγγισθούν μέσω μιας πληθώρας συνθετικών στρατηγικών. Οι αρχικές μέθοδοι σύνθεσής τους περιλάμβαναν αντιδράσεις κλασικής Οργανικής Χημείας, όπως είναι η αντίδραση αλκυλίωσης, μέσω αντικατάστασης προπαργυλικών αλογονιδίων, τριφλικών εστέρων, ή φωσφορικών εστέρων (**a**, **Σχήμα 1.3.1**) από μια αμίνη (αμίνωση).<sup>20–23</sup> Σε ήδη υπάρχουσες προπαργυλαμίνες με μονο-υποκατάσταση στο άζωτο, μπορεί να γίνει χημική τροποποίηση για αύξηση της δομικής τους πολυπλοκότητας στο τμήμα της αμίνης, μέσω αντίδρασής τους με αλκυλο-αλογονίδια (**b**, **Σχήμα 1.3.1**).<sup>24,25</sup> Πέραν αυτής της κατεύθυνσης, η αναγωγική αμίνωση κατάλληλων αλδεϋδών ή κετονών από μονο-*Ν*-υποκατεστημένες προπαργυλαμίνες

**Σχήμα 1.3.1**).<sup>26</sup> Ωστόσο, με την εξέλιξη της επιστημονικής γνώσης, εμφανίστηκαν νέες βελτιωμένες τεχνικές, οι οποίες επιτρέπουν την αποτελεσματικότερη σύνθεση αυτών των μορίων. Μάλιστα, η χρήση μεταλλικών καταλυτών και οργανομεταλλικών αντιδραστηρίων επέκτεινε τις αρχικές συνθετικές μεθοδολογίες. Μια γενική επισκόπηση αυτών, φαίνεται παρακάτω, στο **Σχήμα 1.3.2**.



**Σχήμα 1.3.1** Κλασικές μέθοδοι σύνθεσης και τροποποίησης προπαργυλαμινών.<sup>20-26</sup>

Ειδικότερα, μια από τις κλασικές μεθόδους σύνθεσής τους είναι η στοιχειομετρική προσθήκη ακετυλιδίων μετάλλων σε ιμίνες ή εναμίνες (a, **Σχήμα 1.3.2**).<sup>27</sup> Ωστόσο, αυτή η μέθοδος έχει κάποια εγγενή μειονεκτήματα, καθώς προαπαιτείται η σύνθεση των ιμινών ή εναμινών, αλλά και ο σχηματισμός των μεταλλο-ακετυλιδίων, μέσω αντίδρασής των επιθυμητών τελικών αλκυνίων με μέταλλα, συνηθέστερα των οποίων είναι το μαγνήσιο(II), το λίθιο(I), αλλά και ο ψευδάργυρος(I & II). Επίσης, η προσθήκη αυτών των οργανομεταλλικών αντιδραστηρίων πρέπει να γίνεται σε ιδιαίτερα χαμηλή θερμοκρασία, ενώ η αντίδραση απαιτεί συνθήκες αδρανούς ατμόσφαιρας και χρήση απαερωμένων και ξηρών διαλυτών, τα οποία δυσχεραίνουν ιδιαίτερα τη μεθοδολογία.<sup>1</sup> Βελτίωση αυτής της υοδόθαμ επιτεύχθηκε, όταν χρησιμοποιήθηκαν μεταλλικοί καταλύτες, οι οποίοι δρουν απευθείας στο μείγμα

της αντίδρασης, μεταξύ τελικών αλκυνίων και ιμινών (**b**, **Σχήμα 1.3.2**).<sup>1</sup> Η αποτελεσματικότητα των εν λόγω καταλυτών πηγάζει από την ικανότητα ορισμένων μετάλλων να ενεργοποιούν τον δεσμό C(sp)-H (C-H activation) των τελικών αλκυνίων, όταν σχηματίζουν π-σύμπλοκα με αυτά, καθιστώντας σημαντικά πιο όξινο το ακραίο υδρογόνο των αλκυνίων. Έτσι, μειώνεται το ενεργειακό φράγμα της αντίδρασης απόσπασης του πρωτονίου αυτού, οπότε η απόσπαση μπορεί να πραγματοποιηθεί αποτελεσματικά ακόμη και από ασθενείς σχετικά βάσεις, όπως είναι οι ήδη υπάρχουσες στο μείγμα της αντίδρασης αμίνες. Έπειτα, τα παραγόμενα ακετυλίδια προστίθενται στον ηλεκτρονιόφιλο άνθρακα της ενδιάμεσης ιμίνης, παράγοντας την επιθυμητή προπαργυλαμίνη. Μολαταύτα, η μεθοδολογία αυτή εμπεριέχει ακόμα το μειονέκτημα απαίτησης προσχηματισμού της ιμίνης, για να επιτευχθεί η σύνθεση. αποτελεσματική Μια διαφορετική συνθετική προσέγγιση περιλαμβάνει την οξείδωση μιας αμίνης από κάποιο οξειδωτικό, προς ιμινιακό κατιόν, το οποίο δέχεται σε επόμενο βήμα πυρηνόφιλη προσβολή από in situ σχηματισμένο ακετυλίδιο μετάλλου, που σχηματίζεται όπως αναλύθηκε στο προηγούμενο παράδειγμα, για να παραχθεί τελικά, μια προπαργυλαμίνη (c, Σχήμα 1.3.2).<sup>1</sup> Κατ' αυτόν τον τρόπο, μπορεί να αποφευχθεί ο σχηματισμός της ιμίνης, ωστόσο, εισάγεται ένα επιπλέον βήμα οξείδωσης.

Σημαντική πρόοδος έγινε με την ανάπτυξη των αντιδράσεων πολλών συστατικών (multicomponent reactions, MCRs), οι οποίες συνήθως πραγματοποιούνται με χρήση καταλυτικής ποσότητας μεταλλικών συμπλόκων, τα οποία επιτρέπουν τον *in situ* σχηματισμό τόσο των ιμινών ή ιμινιακών κατιόντων, όσο και των ακετυλιδίων μετάλλων των τελικών αλκυνίων, με ενεργοποίηση δεσμού C-H. Τα σημαντικότερα παραδείγματα σχετικών MCRs είναι η αντιδράσεις A<sup>3</sup> (aldehyde-amine-alkyne) και KA<sup>2</sup> (ketone-amine-alkyne), στις οποίες γίνεται *in situ* παραγωγή μιας ιμίνης ή ιμινιακού κατιόντος, από αντίδραση μεταξύ αμίνης και αλδεΰδης ή κετόνης, αντίστοιχα, με τα οποία ένα *in situ* σχηματισμένο ακετυλίδιο μετάλλου (**d**, Σχήμα 1.3.2).<sup>1,2</sup> Έτσι, παράγονται οι δομικά ιδιαίτερα απαιτητικές τρι-υποκατεστημένες ή τετρα-υποκατεστημένες προπαργυλαμίνες αντίστοιχα, και μάλιστα σε συνθήκες που επιτρέπουν αντίδραση σε ένα σκεύος (one-pot) και ένα βήμα (one-step).

30

Παρουσιάζεται στο παρακάτω σχήμα (**Σχήμα 1.3.2**) και ο προτεινόμενος μηχανισμός σύμφωνα με τον Van der Eycken.<sup>1,2</sup>





Μια επιπλέον μέθοδος παρασκευής προπαργυλαμινών, οι οποίες φέρουν 2 υδρογόνα σε α-θέση ως προς την αμίνη, είναι η μέθοδος σύζευξης AHA (amine-haloalkane-alkyne), η οποία αποτελεί επίσης μέθοδο MCR. Σε αυτήν την μέθοδο, πραγματοποιείται σχηματισμός ακετυλιδίου μέσω ενεργοποίησης δεσμού C-H από μεταλλικό καταλύτη. Έπειτα, το *in situ* σχηματισμένο ακετυλίδιο πραγματοποιεί πυρηνόφιλη υποκατάσταση σε διαλογονίδιο, που στη συνέχεια αντιδρά με μια αμίνη, προς σχηματισμό της τελικής προπαργυλαμίνης (**e**, **Σχήμα 1.3.2**).<sup>1,2</sup> Η συγκεκριμένη μέθοδος, επίσης επιτρέπει τη σύνθεση των προπαργυλαμινών μέσω προσέγγισης ενός σκεύους.



**Σχήμα 1.3.3** Νέες μέθοδοι σύνθεσης προπαργυλαμινών με χρήση καταλυτών και οργανομεταλλικών αντιδραστηρίων.<sup>1,2,27</sup>

Κοινό μοτίβο, που παρατηρείται στις ως άνω προσεγγίσεις σύνθεσης προπαργυλαμινών, είναι η ανάπτυξη μεθόδων παρασκευής που βρίσκονται σε συμφωνία με τις αρχές της «Πράσινης» Χημείας, οι οποίες αναφέρθηκαν και στην προηγούμενη παράγραφο (Παράγραφος 1.2).<sup>19,28–30</sup> Σε αυτό, συνηγορούν συνθέσεις με χρήση αντιδράσεων πολλών συστατικών, στις οποίες είτε αποφεύγεται η χρήση διαλυτών, είτε χρησιμοποιείται νερό ή άλλοι φιλικοί προς το περιβάλλον διαλύτες.<sup>1,2,30–35</sup> Επίσης, όπως αναπτύχθηκε παραπάνω, όλο και περισσότερα συστήματα στρέφονται σε συνθέσεις που ελαχιστοποιούν τα απαιτούμενα συνθετικά βήματα, όπως τον σχηματισμό οργανομεταλλικών ενώσεων, αλλά και των ενδιάμεσων ιμινών και ιμινιακών ιόντων.<sup>36</sup> Αυτή η στροφή σε μεθόδους που χαρακτηρίζονται από οικονομία ατόμων (atom-economy) και οικονομία βημάτων (step-economy), καθώς και η αξιοποίηση βιώσιμων μετάλλων για την ενεργοποίηση του δεσμού C(sp)-Η

τελικών αλκυνίων, ως καταλύτες στις αντιδράσεις πολλών συστατικών, ενισχύουν σημαντικά το «πράσινο προφίλ» αυτών των συνθέσεων.<sup>29,37–39</sup>

Σε αυτό το σημείο, πρέπει να γίνει σύντομη αναφορά στα «βιώσιμα» ή «αειφόρα» μέταλλα. Έτσι χαρακτηρίζονται τα μέταλλα που έχουν μεγάλη φυσική αφθονία, χαμηλή τιμή, είναι ευρέως διαθέσιμα, έχουν χαμηλή τοξικότητα και είναι βιολογικώς συμβατά.<sup>37,40</sup> Μερικά παραδείγματα βιώσιμων μετάλλων είναι τα Mg(II), Fe(II & III), Ca(II), Cu(I & II), Mn (I & II), Zn(I & II) κ.α. Στην παρούσα εργασία θα γίνει ιδιαίτερη αναφορά στη χρήση του Mn(II), ως (προ)καταλύτη, για τη σύνθεση προπαργυλαμινών. Επιπλέον, πρέπει να τονιστεί, πως η χημεία αυτών των μετάλλων στην ενεργοποίηση δεσμών C-Η είναι αρκετά πλούσια και ποικίλη και ελκύει το ενδιαφέρων πολλών ερευνητικών ομάδων διεθνώς.<sup>3–5,37</sup>

### 1.4. Προπαργυλαμίνες ως συνθετικά ενδιάμεσα

Τα προαναφερθέντα πλεονεκτήματα, καθώς και η ποικιλία διαφορετικών συνθετικών τεχνικών, αλλά και νωδόθ3μ τροποποίησης των προπαργυλαμινών, επέτρεψαν τη χρήση τους σε διάφορες μεθόδους ολικής σύνθεσης φυσικών προϊόντων με βιολογική δράση.41 Όπως αναφέρθηκε, η δομή τους επιτρέπει την εύκολη παραγωγοποίησή τους προς μοριακές αρχιτεκτονικές αυξημένης πολυπλοκότητας, κάτι το οποίο συμφωνεί με τις αρχές της στρατηγικής σύνθεσης με γνώμονα τη ποικιλομορφία, DOS.<sup>3-7</sup> Παρακάτω, θα αναπτυχθούν κάποια παραδείγματα αξιοποίησης προπαργυλαμινών ως ενδιάμεσες ενώσεις σε διάφορες ολικές συνθέσεις.

Πρώτο παράδειγμα ολικής σύνθεσης, στο οποίο γίνεται αξιοποίηση ενός σκελετού προπαργυλαμίνης, είναι η ολική σύνθεση της (±)-γκελσεμοξονίνης (Gelsemoxonine, **8**, **Σχήμα 1.4.1**).<sup>42</sup> Η ένωση-στόχος φέρει ένα συμπυκνωμένο δικυκλικό σύστημα ενός εξαμελούς με έναν τετραμελή ετεροκυκλικό δακτύλιο, ο οποίος προέρχεται από συστολή ενός πενταμελούς δακτυλίου σε τετραμελή, και του οποίου το άζωτο ήταν αρχικά τμήμα μιας ενδιάμεσης ένωσης, η οποία έφερε τμήμα προπαργυλαμίνης στο σκελετό της. Μάλιστα, στα τελευτά βήματα της σύνθεσης, γίνονται διαδοχικές τροποποιήσεις του προπαργυλικού αλκυνίου προς σχηματισμό της επιθυμητής δομής.



**Σχήμα 1.4.1** Τμήμα ρετροσυνθετικής ανάλυσης της σύνθεσης της (±)γκελσεμοξονίνης.<sup>42</sup>

Σε επόμενο παράδειγμα, με χρήση μιας ενεργοποιημένης προπαργυλαμίνης ως ενδιάμεση ένωση, ήταν εφικτή η ολική σύνθεση της (+)-σαξιτοξίνης (Saxitoxin, **11**, **Σχήμα 1.4.2**),<sup>7</sup> η οποία είναι μια τοξίνη με ισχυρή νευροπαραλυτική δράση. Μάλιστα, η σύνθεση της ενδιάμεσης προπαργυλαμίνης **13** έγινε από την ένωση **14**, με χρήση ενός ακετυλιδίου του ψευδαργύρου(II).



**Σχήμα 1.4.2** Τμήμα ρετροσυνθετικής ανάλυσης της σύνθεσης της (+)σαξιτοξίνης.<sup>7</sup>

Τρίτο παράδειγμα συνθετικής αξίας των προπαργυλαμινών είναι η ολική σύνθεση της (+)-κονεσσίνης (Conessine, **15**, **Σχήμα 1.4.3**).<sup>6</sup> Σε αυτή τη σύνθεση, παρατηρείται η χρήση της προπαργυλαμίνης **17**, της οποίας το τμήμα του αλκυνίου συμμετέχει σε μια αντίδραση κυκλοπροσθήκης [2+2+1] Pauson-Khand μεταξύ αλκυνίου αλκενίου και μονοξειδίου του άνθρακα παρουσία καταλύτη Co(0), που τελικά οδηγεί στον σχηματισμό δύο επιπλέον δακτυλίων, καθώς και ενός τεταρτοταγούς στερεογονικού κέντρου στο ενδιάμεσο **16**, το οποίο, μέσω περαιτέρω αντιδράσεων, οδηγεί στο επιθυμητό προϊόν.



**Σχήμα 1.4.3** Τμήμα ρετροσυνθετικής ανάλυσης της σύνθεσης της (+) κονεσσίνης.<sup>6</sup>

#### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

### ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ Α<sup>3</sup> ΚΑΙ ΚΑ<sup>2</sup>

#### 2.1. Η αντίδραση Α<sup>3</sup>

Όπως αναφέρθηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο, οι αντιδράσεις A<sup>3</sup> και KA<sup>2</sup> είναι αντιδράσεις πολλών συστατικών στις οποίες γίνεται σύζευξη μεταξύ μιας αλδεΰδης ή κετόνης, αντιστοίχως, με μια αμίνη και ένα αλκύνιο. Εύλογα, μπορεί κάποιος να παρατηρήσει πως στην πραγματικότητα αυτές οι αντιδράσεις είναι ουσιαστικά αντιδράσεις τύπου Mannich μεταξύ ενός δέκτη ηλεκτρονίων, ο οποίος είναι το ιμινιακό κατιόν, και ενός δότη ηλεκτρονίων, ο οποίος είναι το ακετυλίδιο του μετάλλου. Μάλιστα, η αντίδραση σύζευξης μιας αμίνης με μια κετόνη και ένα αλκύνιο έχει πρωτοαναφερθεί από τον ίδιο τον Mannich, χωρίς όμως να της δοθεί η αρμόζουσα σημασία.43 Αργότερα, υπήρξαν και άλλες μελέτες προς αυτή την κατεύθυνση,<sup>44,45</sup> ωστόσο, η ουσιαστική ανακάλυψη της αντίδρασης A<sup>3</sup> πολλών συστατικών (Σχήμα 2.1.1) αποδίδεται στην ομάδα του Li.46 Το καταλυτικό σύστημα που σχεδίασαν περιελάβανε δύο μεταλλικούς καταλύτες, που δρούσαν ταυτόχρονα.. Ο ένας καταλύτης ήταν ο βρωμιούχος χαλκός(Ι) και ο δεύτερος (συν-καταλύτης) το χλωριούχο ρουθήνιο(ΙΙΙ). Μάλιστα, το συγκεκριμένο καταλυτικό σύστημα έφερε το χαρακτηριστικό της δυνατότητας πραγματοποίησης της αντίδρασης είτε παρουσία νερού, είτε υπό πλήρη απουσία διαλύτη (neat), γεγονός που καταδείκνυε, αρκετά νωρίς, την αξία της αντίδρασης στα πλαίσια της βιωσιμότητας.<sup>19,46</sup> Παράλληλα, οι ερευνητές πρότειναν έναν πιθανό μηχανισμό για τον εν λόγω χημικό μετασχηματισμό, ο οποίος παρουσιάζεται στο **Σχήμα 2.1.1.**<sup>46</sup> Στη συνέχεια, η επιστημονική κοινότητα εκδήλωσε έντονο ενδιαφέρον προς τη συγκεκριμένη αντίδραση, γεγονός το οποίο επέτρεψε μια ραγδαία αύξηση βελτιωμένων καταλυτικών πρωτοκόλλων. Η βιωσιμότητα και η συμφωνία αυτών των καταλυτικών συστημάτων με τις αρχές της «Πράσινης» Χημείας είναι εύκολα παρατηρήσιμες.47-49 Τέτοια συστήματα βασίζονταν σε καταλύτες χρυσού(Ι & III), χαλκού(I & II), αργύρου(I) και άλλων μετάλλων,<sup>2,49-51</sup> με τη χρήση φιλικών προς το περιβάλλον διαλυτών, απουσία διαλυτών, ή και ετερογενοποιημένων και ανακυκλώσιμων καταλυτών.52,53


**Σχήμα 2.1.1** Το πρώτο καταλυτικό σύστημα για την αντίδραση A<sup>3</sup> και προτεινόμενος μηχανισμός.<sup>46</sup>

Όπως αναμενόταν, αυτή η έκρηξη διαθέσιμων μεθόδων πραγματοποίησης της αντίδρασης A<sup>3</sup> οδήγησε στον σχεδιασμό συστημάτων που επέτρεψαν την ασύμμετρη σύζευξη A<sup>3</sup> (asymmetric A<sup>3</sup> coupling, AA<sup>3</sup>). Πρωτοπορώντας, για ακόμη μια φορά, η ομάδα του Li πέτυχε την AA<sup>3</sup> μεταξύ αρωματικών υποστρωμάτων με χρήση καταλύτη CuOTf και ενός υποκαταστάτη τύπου Pybox (**18**, **Σχήμα 2.1.2**).<sup>54</sup>

Αυτού του είδους υποκαταστάτες-δότες ηλεκτρονίων, αυξάνουν την πυρηνοφιλικότητα του ενδιάμεσου ακετυλιδίου του χαλκού, επιτρέποντας την πραγματοποίηση της αντίδρασης σε θερμοκρασία δωματίου (room temperature, r.t). Σημαντική παρατήρηση αποτελεί η χρήση νερού ως διαλύτη, αλλά και οι υψηλές τιμές εναντιομερικής περίσσειας που επιτεύχθηκαν.



Σχήμα 2.1.2 Το πρώτο σύστημα ασύμμετρης αντίδρασης A<sup>3.54</sup>

Δεύτερο παράδειγμα καταλυτικού συστήματος ΑΑ<sup>3</sup> αποτελεί η δουλεία της ερευνητικής ομάδας του Knochel.<sup>55</sup> Ο σχεδιασμός περιλάμβανε τη χρήση καταλύτη χαλκού και ενός χειρικού υποκαταστάτη τύπου Quinap (**19**, **Σχήμα 2.1.3**). Η αντίδραση πραγματοποιείται επιτυχώς σε τολουόλιο και θερμοκρασία δωματίου. Το συγκεκριμένο σύστημα, παρουσιάζει αρκετά μεγαλύτερο εύρος υποστρωμάτων τα οποία είναι επιδεκτικά, σε σχέση με το αντίστοιχο του Li.<sup>46</sup>



Σχήμα 2.1.3 Σύστημα για την αντίδραση ΑΑ<sup>3</sup> από τον Knochel.<sup>55</sup>

Η συστηματική μελέτη της αντίδρασης A<sup>3</sup> έχει οδηγήσει σε αξιοσημείωτα αποτελέσματα.<sup>2</sup> Πρωτοστατώντας, η ερευνητική ομάδα του Li εισήγαγε μια αντίδραση τεσσάρων συστατικών, που αξιοποιεί το διοξείδιο του άνθρακα σε μια διαδοχική (tandem) αντίδραση, μετά από τον σχηματισμό μιας προπαργυλαμίνης (διαμέσου της A<sup>3</sup>), προς σχηματισμό οξαζολιδινονών (**a**, **Σχήμα 2.1.4**).<sup>56</sup> Αργότερα, πλήθος ερευνητικών ομάδων εκδήλωσε ενδιαφέρον προς μελέτη παρόμοιων συστημάτων.<sup>2,57,58</sup>



Σχήμα 2.1.4 Tandem αντιδράσεις βασισμένες στην αντίδραση A<sup>3,55,59</sup>

Σημαντική εξέλιξη στη χημεία των προπαργυλαμινών ήταν η ενσωμάτωση των αμιδίων ως υποστρώματα για τη σύνθεσή τους, αντικαθιστώντας τις αμίνες, γεγονός το οποίο, επέτρεψε την tandem αντίδραση κυκλοποίησης προς σχηματισμό οξαζολίων, μέσω ενός καταλυτικού συστήματος, που εισήγαγε η ομάδα του Li (**b**, **Σχήμα 2.1.4**).<sup>59</sup> Παρουσιάζεται στη συνέχεια ο μηχανισμός, ο οποίος προτάθηκε για αυτή την αντίδραση (**Σχήμα 2.1.5**).<sup>59</sup>



Σχήμα 2.1.5 Καταλυτικός κύκλος tandem αντίδρασης προς οξαζόλια.<sup>59</sup>

### 2.2. Η αντίδραση ΚΑ<sup>2</sup>

Η αντίδραση Α<sup>3</sup>, όπως αναλυτικά αναφέρεται στην προηγούμενη παράγραφο, βασίζεται στη σύζευξη μιας αλδεΰδης με μια αμίνη και ένα αλκύνιο. Η επέκταση αυτής της αντίδρασης, με χρήση κετονών αντί για αλδεΰδες, επιτρέπει την παρασκευή τετρα-υποκατεστημένων προπαργυλαμινών.<sup>60</sup> Έτσι, σύντομα το επιστημονικό ενδιαφέρον στράφηκε και προς αυτήν την αντίδραση, εισάγοντας την αντίδραση KA<sup>2</sup>. Η αξία της KA<sup>2</sup> έγκειται στο ότι πλήθος φυσικών προϊόντων περιέχουν στη δομή τους τμήματα τρι-υποκατεστημένων αμινών δίπλα από τριτοταγή ή τεταρτοταγή κέντρα ανθράκων, που θα μπορούσαν δυνητικά να προσεγγισθούν συνθετικά με χρήση της αντίδρασης A<sup>3</sup> ή KA<sup>2</sup> αντιστοίχως. Όσον αφορά την αντίδραση ΚΑ<sup>2</sup>, ο δότης ηλεκτρονίων παραμένει το ακετυλίδιο του εκάστοτε μετάλλου. Ωστόσο, το ηλεκτρονιόφιλο αντιδραστήριο σε αυτήν την περίπτωση είναι μία κετιμίνη ή ένα κατιόν κετιμίνης, και όχι μια αλδιμίνη ή κατιόν αλδιμίνης, όπως στην περίπτωση της αντίδρασης A<sup>3</sup>. Οι κετιμίνες είναι λιγότερο δραστικές ενώσεις από τις αντίστοιχες αλδιμίνες, τόσο λόγω της αυξημένης στερεοχημικής παρεμπόδισης, εξαιτίας της παρουσίας δύο ομάδων δίπλα από ηλεκτρονιόφιλο άνθρακα, όσο τον και λόγω της μικρότερης ηλεκτρονιοφιλικότητάς τους, καθώς η παρουσία δύο ομάδων δίπλα από τον τεταρτοταγή άνθρακα αυξάνει τα ηλεκτρόνια που επαγωγικά προσφέρονται σε αυτόν, καθιστώντας τον λιγότερο ηλεκτρονιόφιλο. Αυτοί οι ηλεκτρονιακοί και στερεοχημικοί παράγοντες, καταδεικνύουν ότι η προσθήκη πυρηνόφιλων αντιδραστηρίων στις κετιμίνες είναι αρκετά δυσκολότερη,61,62 οπότε και η εισαγωγή των κετονών σε παρόμοια καταλυτικά συστήματα με την A<sup>3</sup>, προς ανάπτυξη της ΚΑ<sup>2</sup>, αποτελεί μια μεγαλύτερη πρόκληση.

Αξίζει να αναφερθεί μια διαφορετική προσέγγιση, στην οποία η σύνθεση τετραυποκατεστημένων προπαργυλαμινών μπορεί να επιτευχθεί μέσω μιας διαδοχικής αντίδρασης.<sup>63–66</sup> Αρχικά, πραγματοποιείται κατά Markovnikov υδροαμίνωση (hydroamination) αλκυνίων, η οποία πραγματοποιείται παρουσία ειδικών καταλύτων, ακολουθούμενη από αλκυνυλίωση. Σε αυτή την αντίδραση, ο καταλύτης προωθεί τον σχηματισμό μιας εναμίνης, η οποία βρίσκεται σε ταυτομέρεια με ένα κατιόν κετιμίνης, το οποίο δέχεται πυρηνόφιλη προσβολή από ένα *in situ* σχηματισμένο ακετυλίδιο μετάλλου, προς σχηματισμό της επιθυμητής προπαργυλαμίνης (**Σχήμα 2.2.1**).<sup>63–66</sup>

40



**Σχήμα 2.2.1** Διαδοχική αντίδραση υδροαμίνωσης-αλκυνυλίωσης προς παρασκευή προπαργυλαμινών.<sup>63–66</sup>

Όπως αναμενόταν, σύμφωνα με τα παραπάνω, τα πρωτόκολλα που είχαν επιτυχώς δοκιμαστεί στην αντίδραση A<sup>3</sup> δεν είχαν ανάλογη επιτυχία όταν δοκιμάστηκαν ως έχουν στην αντίδραση KA<sup>2</sup>. Ωστόσο, η ομάδα του Van der Eyken, το 2011, πέτυχε τη σύζευξη ανάμεσα σε μονο-υποκατεστημένα αρωματικά αλκύνια, βενζυλαμίνες και κυκλοεξανόνες,<sup>67</sup> με χρήση Cul (20 mol%) ως καταλύτη, απουσία διαλύτη και με ακτινοβόληση σε μικροκύματα (MW), ουσιαστικά εισάγοντας και δίνοντας όνομα στην αντίδραση KA<sup>2</sup> (**Σχήμα 2.2.2**). Σε αυτό το σημείο, πρέπει να διευκρινιστεί πως οι κετιμίνες που σχηματίζονται από την κυκλοεξανόνη ή την κυκλοπεντανόνη έχουν αυξημένη δραστικότητα σε σχέση με τις μη κυκλικές, καθώς, κατά την αντίδρασή τους με πυρηνόφιλα αντιδραστήρια, απελευθερώνεται η τάση στρέψης (torsional strain release).<sup>68–70</sup>



Σχήμα 2.2.2 Το πρώτο επιτυχές καταλυτικό σύστημα για την αντίδραση KA<sup>2.67</sup>

Αργότερα, η ομάδα του Ji εισήγαγε ένα νέο ελκυστικό καταλυτικό σύστημα για την αντίδραση ΚΑ<sup>2,71</sup> Το συγκεκριμένο καταλυτικό σύστημα είχε μεγαλύτερο εύρος επιδεκτικών υποστρωμάτων. Συγκεκριμένα, στηρίχθηκε στη χρήση

AuBr<sub>3</sub> σε 4 mol% καταλυτικό φορτίο και παρείχε τη δυνατότητα σύζευξης, πλήθους διαφορετικών γραμμικών κετονών με δευτεροταγείς αμίνες, καθώς και αλειφατικών ή αρωματικών τελικών αλκυνίων. Μάλιστα, η σύζευξη ανάμεσα σε κυκλικές αμίνες, κυκλοεξανόνες και αρωματικά αλκύνια ήταν ιδιαίτερα αποδοτική. Σημαντική παρατήρηση είναι πως μολονότι ο συγκεκριμένος καταλύτης είναι αρκετά ακριβός, η απουσία διαλύτη, το αρκετά χαμηλό καταλυτικό φορτίο, αλλά και η χαμηλή θερμοκρασία αντίδρασης, εξισορροπούν αποτελεσματικά, το μειονέκτημα του κόστους.

Μεγάλη ώθηση στη συγκεκριμένη αντίδραση έχει προσφέρει η ερευνητική δραστηριότητα της ομάδας της Larsen, δουλεύοντας με καταλύτες χαλκού(I & II). Ειδικότερα, κατά τη διάρκεια μελέτης πιθανών καταλυτών για την αντίδραση A<sup>3</sup>, παρατηρήθηκε ότι το άλας Cu(OTf)<sub>2</sub> μπορούσε να καταλύσει αποτελεσματικά την αντίδραση σύζευξης ανάμεσα σε κυκλοεξανόνη (20), βενζυλαμίνη (21) και 1-οκτύνιο (22) (a, Σχήμα 2.2.3).<sup>72</sup> Στηριζόμενη και εμπνεόμενη από αυτό το πειραματικό αποτέλεσμα, η συγκεκριμένη ομάδα ανέπτυξε ακόμη αποδοτικότερα καταλυτικά πρωτόκολλα. Πιο συγκεκριμένα, χρησιμοποιώντας CuCl<sub>2</sub> σε ιδιαίτερα χαμηλό καταλυτικό φορτίο, απουσία διαλύτη, πέτυχε тην αποτελεσματική σύνθεση πληθώρας μιας προπαργυλαμινών (b, Σχήμα 2.2.3).<sup>73,74</sup> Ειδικότερα, έγινε σύζευξη κυκλοεξανόνης με κυκλικές, αλλά και γραμμικές πρωτοταγείς ή δευτεροταγείς αμίνες, με αλειφατικά αλλά και αρωματικά τελικά αλκύνια, σε εξαιρετικές αποδόσεις.75



**Σχήμα 2.2.3** Τα καταλυτικά συστήματα της Larsen, βασισμένα στον χαλκό(II), για την αντίδραση KA<sup>2</sup>.<sup>72–75</sup>

Το συγκεκριμένο πρωτόκολλο εισήγαγε επίσης τη χρήση των τριών υποστρωμάτων σε ισομοριακή αναλογία, βελτιστοποιώντας το «πράσινο προφίλ» της αντίδρασης,<sup>29,37–39</sup> καθώς μεγιστοποιήθηκε η οικονομία ατόμων. Σημαντική παρατήρηση αποτελεί και η αδράνεια του συγκεκριμένου καταλύτη σε τολουόλιο ως διαλύτη. Το πρωτόκολλο βελτιώθηκε περαιτέρω, όταν χρησιμοποιήθηκε το οξύ Lewis Ti(OEt)<sub>4</sub>, επιτρέποντας την εισαγωγή και μη κυκλικών κετονών στην αντίδραση KA<sup>2</sup>. Η επιτυχία αυτή, βασίζεται στην αντίδραση του Ti(OEt)<sub>4</sub> με το νερό που παράγεται κατά τον σχηματισμό της ενδιάμεσης ιμίνης/ιμινιακού κατιόντος, προωθώντας, και ενεργοποιώντας αυτά τα ενδιάμεσα (**c**, **Σχήμα 2.2.3**).

Σημαντικό βήμα προς την καθιέρωση της αντίδρασης ΚΑ<sup>2</sup>, καθώς και την επέκτασή της, έγινε από τον Μα και τους συνεργάτες του.<sup>76</sup> Συγκεκριμένα, ανακάλυψαν πως με την αξιοποίηση μοριακών κοσκίνων (molecular sieves, MS), αλλά και με χρήση τολουολίου ως διαλύτη και καταλύτη CuBr, σε

εξαιρετικά χαμηλό καταλυτικό φορτίο (1,5 mol%), ήταν εφικτή η σύζευξη ανάμεσα σε κυκλικές ή γραμμικές κετόνες, αρωματικών και αλειφατικών τελικών αλκυνίων με πυρρολιδίνη (24), αλλά και άλλες κυκλικές αμίνες, οι οποίες, ωστόσο, δεν έδιναν εξίσου ικανοποιητικές αποδόσεις, όσο η πυρρολιδίνη (Σχήμα 2.2.4).



**Σχήμα 2.2.4** Το καταλυτικό σύστημα του Μα για την αντίδραση ΚΑ<sup>2</sup> με χρήση MS.<sup>76</sup>

Τροποποιώντας αυτό το καταλυτικό σύστημα, η ίδια ομάδα κατάφερε να εισάγει επιτυχώς τις αρωματικές κετόνες ως επιδεκτικά υποστρώματα για την αντίδραση KA<sup>2</sup>, επεκτείνοντας εξαιρετικά, το εύρος της (**Σχήμα 2.2.5**).<sup>77</sup> Για την επίτευξη αυτού του στόχου, έγινε χρήση καταλυτικού φορτίου 10 mol% του ίδιου καταλύτη με χρήση Ti(OEt)<sub>4</sub> σε δύο ισοδύναμα, καθώς και ασκορβικού νατρίου (20 mol%) σε διάλυμα τολουολίου. Έτσι, συντέθηκαν οι επιθυμητές προπαργυλαμίνες από ικανοποιητικές έως και εξαιρετικές αποδόσεις. Σε αυτό το σημείο, πρέπει να αναφερθεί ότι και στην παρούσα εργασία περιλαμβάνονται αρωματικές κετόνες ως υποστρώματα, οι οποίες, εκτός της εργασίας του Ma, δεν έχουν ξανά-αναφερθεί ως υποστρώματα.



**Σχήμα 2.2.5** Το πρώτο παράδειγμα αξιοποίησης αρωματικών κετονών στην αντίδραση ΚΑ<sup>2,77</sup>

Η έρευνα στο πεδίο της αντίδρασης ΚΑ<sup>2</sup> είναι ιδιαίτερα ενεργή, εξαιτίας της δυναμικής της αντίδρασης σε πιθανές συνθέσεις, αλλά και λόγω των ποικίλων καταλυτικών συστημάτων που έχουν αναπτυχθεί (τόσο ομογενή όσο και ετερογενή).<sup>76-88</sup> Η παρούσα εργασία αποτελεί μελέτη ενός καταλυτικού συστήματος της αντίδρασης KA<sup>2</sup> για σύνθεση προπαργυλαμινών και αποτελεί τμήμα της ευρύτερης δραστηριότητας του εργαστηρίου μας στο πεδίο της αειφόρου κατάλυσης. Ειδικότερα, από την ερευνητική μας ομάδα αναπτύχθηκε πρόσφατα ένα νέο καταλυτικό πρωτόκολλο για την επίτευξη της αντίδρασης KA<sup>2</sup>, το οποίο βασίζεται στον οξικό ψευδάργυρο(II), ως προκαταλύτη.<sup>82,91</sup> Το συγκεκριμένο σύστημα παρέχει τη δυνατότητα αποτελεσματικής σύζευξης ανάμεσα σε μια πληθώρα υποστρωμάτων, τα οποία διαθέτουν μεγάλη ποικιλομορφία και ενδιαφέροντα δομικά χαρακτηριστικά. Το σύστημα αυτό σχεδιάστηκε βάσει των αρχών της οικονομίας βημάτων και ατόμων άνθρακα, ενώ ο συνδυασμός κατάλυσης απουσία διαλύτη με τη βιώσιμη φύση του ψευδαργύρου το θέτουν στην οικογένεια των αειφόρων καταλυτικών πρωτοκόλλων.

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

# ΧΗΜΕΙΑ ΜΑΓΓΑΝΙΟΥ ΚΑΙ ΤΩΝ ΑΚΕΤΥΛΙΔΙΩΝ ΤΟΥ

### 3.1. Εισαγωγή στη χημεία του μαγγανίου

Το μαγγάνιο (Mn) είναι ένα χημικό στοιχείο το οποίο απαντάται σε μεγάλη αφθονία (0.10%) στον φλοιό της Γης. Συγκεκριμένα, είναι το 12° σε αφθονία χημικό στοιχείο στο φλοιό της Γης, και μάλιστα το 3° πιο διαδεδομένο από τα στοιχεία μετάπτωσης, μετά από τον σίδηρο (Fe) και το τιτάνιο (Ti).<sup>92</sup> Επιπλέον, είναι ένα βιοσυμβατό χημικό στοιχείο. Σύμφωνα με την πρόσφατη έκθεση του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων, το μαγγάνιο κατατάσσεται, μαζί με τον χαλκό, στα μέταλλα χαμηλής ανησυχίας για την ασφάλεια.<sup>93</sup> Σύμφωνα με όλα αυτά τα χαρακτηριστικά του, το μαγγάνιο είναι ιδιαίτερα ελκυστικό για χρήση σε μεταλλικούς καταλύτες για тпу επίτευξη διαφόρων χημικών μετασχηματισμών.<sup>92</sup> Αυτός ο χαρακτήρας του μαγγανίου αποτυπώνεται στην πληθώρα εφαρμογών του, οι οποίες έχουν αναπτυχθεί τόσο στην ετερογενή, όσο και στην και ομογενή κατάλυση.92

Μια από τις γνωστότερες αντιδράσεις, στις οποίες γίνεται χρήση καταλυτών του μαγγανίου είναι η αντίδραση εποξείδωσης Jacobsen-Katsuki (**Σχήμα 3.1.1**).<sup>94,95</sup> Σε αυτήν την αντίδραση γίνεται χρήση συμπλόκων μαγγανίου(Ι) τύπου Salen (**25**) για να επιτευχθεί ασύμμετρη εποξείδωση αλκενίων.





Σε αυτά τα πλαίσια, έχει αναπτυχθεί μεγάλη ποικιλία διαφορετικών συστημάτων για την οξείδωση και εποξείδωση αλκενίων. Μάλιστα, συστήματα που μοιάζουν με τους πλέον αποτελεσματικούς καταλύτες της αντίδρασης Jacobsen-Katsuki αξιοποιούνται σε οξειδώσεις δεσμών C-H και βασίζονται σε υποκαταστάτες τύπου πορφυρίνης (**26**),<sup>96–98</sup> φθαλοκυανίνης (**27**),<sup>99</sup> καθώς και άλλους, πολυαμινικούς υποκαταστάτες.<sup>100</sup>



Εικόνα 3.1.1 Χημικές δομές πορφυρίνης (26) και φθαλοκυανίνης (27).

Η χημεία των συμπλόκων του μαγγανίου δεν περιορίζεται μόνο σε αυτές τις αντιδράσεις. Συγκεκριμένα, σύμπλοκα του μαγγανίου(Ι) παρουσιάζουν τη δυνατότητα κατάλυσης της αντίδρασης υδροσιλυλίωσης πλήθους ενώσεων, όπως κετόνες, εστέρες και καρβοξυλικά οξέα, κάτι που κατέδειξαν κυρίως οι ερευνητικές ομάδες των Sortais και Trovitch.<sup>101,102</sup> Τα παράγωγα των αντιδράσεων αυτών μπορούν να αξιοποιηθούν με ποικίλους τρόπους. Επιπλέον, έχουν αναφερθεί σύμπλοκα μαγγανίου που παρουσιάζουν αξιοσημείωτη δυνατότητα αναγωγής του διοξειδίου του άνθρακα, μέσω διάφορων μεθόδων, όπως είναι η ηλεκτροκατάλυση και η φωτοκατάλυση, προς χρήσιμες συνθετικά ενώσεις, γεγονός το οποίο καταδεικνύει την εγγενή αξία τους προς «πράσινους» χημικούς μετασχηματισμούς.<sup>103–109</sup>

### 3.2. Ακετυλίδια Μη και ενεργοποίηση δεσμών C-Η

Η άνθιση της χρήσης του μαγγανίου ως καταλύτη σε διάφορες εφαρμογές, μεταξύ άλλων οδήγησε στην ανάπτυξη πληθώρας καταλυτικών πρωτοκόλλων για την ενεργοποίηση δεσμών C-H.<sup>110–115</sup> Κάνοντας χρήση συμπλόκου του Mn(I), ο Takai και οι συνεργάτες του ανέπτυξαν ένα πρωτόκολλο εισαγωγής αλδεϋδομάδας σε *ο*-θέση ενός αρωματικού δακτυλίου,<sup>110</sup> ο οποίος φέρει ως κατευθυντήρια ομάδα (directing group, DG) μια ομάδα *N*-μεθυλιμιδαζολίου (**Σχήμα 3.2.1**).



**Σχήμα 3.2.1** Καταλυτικό σύστημα του Takai για εισαγωγή αλδεϋδο-ομάδων μέσω ενεργοποίησης C-H με χρήση συμπλόκου Mn(I).<sup>110</sup>

Στο σύστημα αυτό, το τελικό προϊόν παρασκευάζεται προστατευμένο, ως σίλυλο-αιθέρας, ενώ ο καταλύτης που χρησιμοποιείται είναι το σύμπλοκο του μαγγανίου(Ι) MnBr(CO)<sub>5</sub>. Στην ίδια μάλιστα μελέτη, κάνοντας χρήση τροποποιημένου DG το οποίο φέρει ασύμμετρο κέντρο, εξαιτίας κατάλληλα τοποθετημένης λειτουργικής ομάδας, επιτυγχάνεται η εισαγωγή της σίλυλοπροστατευμένης αλδεΰδης εναντιοεκλεκτικά.

Μια άλλη εξέλιξη στην ανάπτυξη συστημάτων ενεργοποίησης δεσμού C-H προήλθε από την ερευνητική ομάδα του Wang,<sup>113</sup> η οποία ανακάλυψε ένα σύστημα συζυγούς προσθήκης *α*,*β*-ακόρεστων καρβονυλίων εστέρων, γραμμικών κετονών, ή κυκλοεξανόνης, σε μεγάλη ποικιλία 2-άρυλο-πυριδινών (**Σχήμα 3.2.2**). Στο εν λόγω σύστημα, έγινε χρήση του MnBr(CO)<sub>5</sub> ως καταλύτη με ταυτόχρονη χρήση 2-δικυκλοέξυλο-αμίνης, ενώ οι επιθυμητές ενώσεις απομονώθηκαν σε ικανοποιητικές έως πολύ καλές αποδόσεις. Αξίζει να σημειωθεί ότι δε σχηματίστηκαν δι-υποκατεστημένες ενώσεις με τη χρήση του συγκεκριμένου πρωτοκόλλου.



**Σχήμα 3.2.2** Καταλυτικό σύστημα συζυγούς προσθήκης *α,β*-ακόρεστων καρβόνυλο-ενώσεων με χρήση συμπλόκου Mn(I).<sup>113</sup>

Η ίδια ερευνητική ομάδα το 2014 ανέπτυξε ένα πρωτόκολλο για την [4+2] αφυδρογονική κυκλοποίηση ιμινών και αλκυνίων μέσω ενεργοποίησης C-H και N-H με χρήση του συμπλόκου MnBr(CO)<sub>5</sub> (**Σχήμα 3.2.3**).<sup>112</sup> Kατ' αυτόν τον τρόπο συντέθηκε πλήθος δομικά περίπλοκων ισοκινολινών, σε αρκετά καλές έως εξαιρετικές αποδόσεις, με μεγάλη ταχύτητα και οικονομία βημάτων και ατόμων, σε σχετικώς ήπιες συνθήκες, αποφεύγοντας την ανάγκη χρήσης, τόσο υποκαταστατών, όσο και άλλων προσθέτων, επιτρέποντας την αξιοποίηση υποστρωμάτων με ποικίλες λειτουργικές ομάδες.





Προς την ίδια κατεύθυνση, η ερευνητική ομάδα του Ackermann ανακάλυψε ένα σύστημα για τη σύνθεση *cis-β*-αμινοξέων,<sup>115</sup> τα οποία φέρουν την αμινομάδα σε τεταρτοταγή άνθρακα, μέσω κυκλοποίησης κετιμινών με *α,β*-ακόρεστα καρβοξυλικά οξέα, η οποία πραγματοποιείται μέσω ενεργοποίησης δεσμού C-Η (**Σχήμα 3.2.4**). Ο καταλύτης που πραγματοποιεί τον εν λόγω μετασχηματισμό είναι το διπυρηνικό σύμπλοκο του Mn(0), Mn<sub>2</sub>(CO)<sub>10</sub>. Η σύνθεση των επιθυμητών προϊόντων γίνεται σε πολύ καλές ως εξαιρετικές αποδόσεις, ενώ η πολυπλοκότητα του σκελετού τους αναδεικνύει τη συνθετική αξία τέτοιων μεθοδολογιών.



**Σχήμα 3.2.4** Καταλυτικό σύστημα του Ackermann για τη σύνθεση *cis-β*αμινοξέων.<sup>115</sup>

Μία από τις σημαντικότερες εργασίες σχετικά με τα ακετυλίδια του Mn(I) στην ενεργοποίηση δεσμού C-H, είναι η μελέτη του Takai το 2008.<sup>114</sup> Σε αυτήν επιτεύχθηκε η σύνθεση υδαντοϊνών μέσω κυκλοποίησης μεταξύ αλκυνίων και ισοκυανικών ενώσεων, η οποία καταλύεται από το σύμπλοκο του Mn, MnBr(CO)<sub>5</sub> (**Σχήμα 3.2.5**). Στη μελέτη αυτή αξιοποιήθηκαν αλκύνια που έφεραν τοσο ηλεκτρονιοελκτικές, όσο και ηλεκτρονιοδοτικές ομάδες. Σημαντικό χαρακτηριστικό αυτής της δημοσίευσης είναι η υπόθεση σχηματισμού τοσο *σ*-συμπλόκων, όσο και *π*-συμπλόκων του Mn(I) ως ενεργά ενδιάμεσα στον καταλυτικό κύκλο, τα οποία επιτρέπουν την κυκλοποίηση και τον σχηματισμό των επιθυμητών προϊόντων σε ικανοποιητικές ως εξαιρετικές αποδόσεις. Έτσι, εισήχθη, για πρώτη φορά στη βιβλιογραφία, η υπόθεση σχηματισμού C-H.



Σχήμα 3.2.5 Καταλυτικό πρωτόκολλο σχηματισμού υδαντοϊνών του Takai.<sup>114</sup>

Μερικά χρόνια αργότερα, το 2013, ο Wang και οι συνεργάτες του μελέτησαν τη χρήση τελικών αλκυνίων για αλκενίωση, μέσω ενεργοποίησης δεσμού C-H.<sup>111</sup> Αξιοποιώντας κυρίως ομάδες παραγώγων πυριδίνης ως DG, έγινε δυνατή η εισαγωγή *E*-αλκενίων σε ο-θέση ενός αρωματικού δακτυλίου με τη χρήση του συμπλόκου MnBr(CO)<sub>5</sub> ως καταλύτη και παρουσία δικυκλοέξυλο-αμίνης (Σχήμα 3.2.6). Κατ' αυτόν τον τρόπο, συντέθηκε μεγάλη ποικιλία ενώσεων με διάφορες χαρακτηριστικές ομάδες. Στη συγκεκριμένη μελέτη, πραγματοποιήθηκαν επίσης μηχανιστικές μελέτες με χρήση τεχνικών υπολογιστικής χημείας, συγκεκριμένα με χρήση της θεωρίας λειτουργικής πυκνότητας (Density Functional Theory, DFT). Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών συμφωνούσαν με τον προαναφερθέντα ισχυρισμό του Takai, περί του σχηματισμού ακετυλιδίων του Mn(I) ως καταλυτικά ενεργές οντότητες, επιβεβαιώνοντάς τον. Πιο συγκεκριμένα, προτάθηκε ότι το Mn(I) αρχικά σχηματίζει ένα π-σύμπλοκο με το αλκύνιο, το οποίο μετασχηματίζεται σε ένα σσύμπλοκο μετάλλου-ακετυλιδίου. Σημαντική παρατήρηση είναι ότι η αντίδραση είναι χημειο-, τοπο-, και στερεο-εκλεκτική, καθώς δεν παρατηρήθηκε ούτε το προϊόν κατά Markovnikov προσθήκης αλκυνίου. тпс του ΟÚΤε πραγματοποιήθηκε διαλκενίωση, ενώ το κύριο προϊόν που παραλήφθηκε ήταν το Ε-ισομερές. Επιπλέον, χρησιμοποιήθηκε ισομοριακή ποσότητα των αντιδρώντων, γεγονός το οποίο βελτίωσε περαιτέρω το «πράσινο προφίλ» της εν λόγω αντίδρασης.111



**Σχήμα 3.2.6** Το σύστημα C-H αλκενίωσης αρωματικών δακτυλίων του Wang.<sup>111</sup>

#### 3.3. Τα ακετυλίδια του Mn στον σχηματισμό προπαργυλαμινών

Σύμφωνα με τα παραπάνω, η χημεία των ακετυλιδίων του Mn(I) σε αντιδράσεις ενεργοποίησης C-H είναι αρκετά αναγνωρισμένη. Έτσι, το μαγγάνιο δεν άργησε να αξιοποιηθεί στη σύνθεση προπαργυλαμινών, μέσω της αντίδρασης A<sup>3</sup>. Ωστόσο, μέχρι σήμερα, μόνο ένα σύστημα Mn(II) έχει αναφερθεί για τον εν

λόγω μετασχηματισμό, γεγονός το οποίο τονίζει την ανάγκη για περαιτέρω μελέτες προς αυτήν την κατεύθυνση. Πιο συγκεκριμένα, η ερευνητική ομάδα του Lee, κάνοντας χρήση του άλατος του μαγγανίου MnCl<sub>2</sub>, πέτυχε τη σύζευξη μεγάλου εύρους αλδεϋδών με αμίνες και αλκύνια σε εξαιρετικές αποδόσεις (**a**, **Σχήμα 3.3.1**).<sup>116</sup> Μάλιστα, αξιοποίησαν επίσης τη δομή προπαργυλαμινών οι οποίες έφεραν (*S*)-αζιδομεθυλο-πυρρολιδίνη (**28**), οπότε μέσω μιας διαδοχικής ενδομοριακής Huisgen [3+2] διπολικής κυκλοπροσθήκης, μεταξύ του τμήματος του αζιδομεθυλίου και της ομάδας του αλκυνίου, παρήχθησαν 4,6,7,8,8a,9-εξαϋδρο-πυρρολο[1,2-a][1,2,3]-τριάζολο[1,5-d]-πυραζίνες διαστερεοεκλεκτικά, σε πολύ καλές αποδόσεις (**b**, **Σχήμα 3.3.1**). Επιπλέον, οι αντιδράσεις αυτές λαμβάνουν χώρα χωρίς την παρουσία διαλύτη. Δεδομένης της πολύ σημαντικής αύξησης της μοριακής πολυπλοκότητας σε ένα βήμα, το συγκεκριμένο σύστημα είναι ένα εξαιρετικό παράδειγμα της συνθετικής χρησιμότητας των προπαργυλαμινών αλλά και γενικότερα της αντίδρασης A<sup>3</sup>, και φυσικά της ανάλογης KA<sup>2</sup>, η οποία μελετάται στην παρούσα εργασία.



**Σχήμα 3.3.1** Καταλυτικά συστήματα του Lee. (a) Αντίδραση A<sup>3</sup> με καταλύτη Mn(II). (b) Ενδομοριακή διαδοχική αντίδραση κυκλοποίησης από προπαργυλαμίνες με χρήσης Mn(II) ως καταλύτη.<sup>116</sup>

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

## ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

#### 4.1. Κατευθύνσεις και στόχοι

Όπως αναφέρθηκε και στο Κεφάλαιο 2 (Παράγραφος 2.2) της παρούσας εργασίας, η σύζευξη ΚΑ<sup>2</sup> είναι μια αντίδραση που ελκύει έντονα το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας, ιδιαίτερα την τελευταία δεκαετία. Η ανάπτυξη βελτιωμένων πρωτοκόλλων, βασισμένων σε μεταλλικούς καταλύτες, επιτρέπει την ταχύτατη σύνθεση πολύπλοκων οργανικών μορίων που φέρουν τετραυποκατεστημένα κέντρα άνθρακα, μέσω σύζευξης ευρέως διαθέσιμων πρώτων υλών, όπως οι κετόνες, οι αμίνες και τα τελικά αλκύνια, ενώ μπορεί να συνδυαστεί με τη χρήση βιώσιμων μετάλλων, υπηρετώντας τις αρχές της Πράσινης Χημείας. Επιπλέον, τα τελικά παράγωγα της αντίδρασης ΚΑ<sup>2</sup>, οι προπαργυλαμίνες, συνθέτουν μια οικογένεια ενώσεων με μεγάλη αξία στην Οργανική Σύνθεση και μπορούν να αποτελέσουν πρόδρομες ενώσεις στην παραγωγή χρήσιμων μορίων, όπως καταδεικνύεται σε προηγούμενο κεφάλαιο (**Κεφάλαιο 1**) της παρούσας διατριβής.

Η σχετικά πρόσφατη ανακάλυψη της σύζευξης ΚΑ<sup>2</sup>,<sup>67</sup> καθώς και οι αυξημένες απαιτήσεις της, σε σύγκριση με την απλούστερη σύζευξη Α<sup>3</sup>, συντελούν στον σχετικά περιορισμένο αριθμό αποτελεσματικών καταλυτικών πρωτοκόλλων. Επιπλέον, δεν έχει αναπτυχθεί κάποια μέθοδος ασύμμετρης εκδοχής της. Έτσι, γίνεται επιτακτική η ανάπτυξη νέων καταλυτών που θα επιτρέπουν τη σύζευξη αυτή, κάτι που αποτελεί έναν αξιόλογο στόχο ερευνητικής μελέτης. Σε αυτήν την κατεύθυνση, η χρήση ακετυλιδίων του μαγγανίου είναι ιδιαίτερα περιορισμένη και δεν έχει μελετηθεί επαρκώς, ούτε καν στα πλαίσια της σύζευξης Α<sup>3</sup>, καθώς υπάρχει μόνο μία βιβλιογραφική αναφορά.<sup>116</sup>

Στόχος της παρούσας εργασίας ήταν η ανάπτυξη ενός βιώσιμου καταλυτικού πρωτοκόλλου, βασισμένου σε απλά άλατα μαγγανίου, το οποίο θα επέτρεπε τη σύνθεση τετρα-υποκατεστημένων προπαργυλαμινών, μέσω χρήσης της σύζευξης ΚΑ<sup>2</sup>. Προτεραιότητα της παρούσας εργασίας ήταν η εύρεση ενός ομογενούς καταλυτικού συστήματος, το οποίο θα είναι σύμφωνο με τις αρχές της Πράσινης Χημείας, και θα στηρίζεται σε μια ευρέως διαθέσιμη, βιώσιμη και οικονομική πηγή μαγγανίου. Αξίζει επίσης να σημειωθεί, πως ιδιαίτερη έμφαση δόθηκε στη μελέτη μεγάλου εύρους υποστρωμάτων. Ιδανικά, επιδεκτικά υποστρώματα θα έπρεπε να είναι οι κυκλικές και μη κυκλικές αμίνες, τόσο οι δευτεροταγείς, όσο και οι πρωτοταγείς, οι βενζυλαμίνες, καθώς και οι αρωματικές αμίνες, οι οποίες αποτελούν μια πρόκληση για τα υπάρχοντα καταλυτικά συστήματα. Παράλληλα, τόσο οι αλειφατικές όσο και οι κυκλικές κετόνες θα έπρεπε να αποτελούν στόχους του καταλυτικού μας πρωτοκόλλου, καθώς επίσης και οι αρωματικές κετόνες, οι οποίες, με τα ως τώρα δεδομένα, είναι επιδεκτικές στην εν λόγω αντίδραση μέσω ενός μόνο βιβλιογραφικά γνωστού καταλυτικού συστήματος.<sup>77</sup> Επιπλέον, θα έπρεπε να είναι κατάλληλα υποστρώματα τα αλειφατικά αλκύνια, αλλά και τα αρωματικά, τα οποία φέρουν τόσο ηλεκτρονιοελκτικές, όσο και ηλεκτρονιοδοτικές ομάδες.

	Κετόνες	Αμίνες	Αλκύνια	
1	2-πεντανόνη	(±)-νορνικοτίνη	1-αιθυνυλο-4-μεθοξυ-2- μεθυλοβενζόλιο	
2	3-πεντανόνη	4-μεθοξυανιλινη	1-βρώμο-2- αιθυνυλοβενζόλιο	
3	4-δεκανόνη	4- μεθοξυβενζυλαμίνη	1-χλώρο-4- αιθυνυλοβενζόλιο	
4	4- μεθοξυακετοφαινόνη	<i>n</i> -οκτυλαμίνη	2-μεθυλο-3-βουτυν-2- όλη	
5	4- χλωροακετοφαινόνη	βενζυλαμίνη	3-αιθύνυλοτολουόλιο	
6	βενζοφαινόνη	κυκλοεξυλαμίνη	4-(τριφθορομεθυλο) φαινυλακετυλένιο	
7	κυκλοεξανο-1,2-διόνη	μορφολίνη	4-αιθυνυλοανισόλη	
8	κυκλοεξανόνη	<i>Ν,Ν-</i> δι- <i>n</i> - προπυλαμίνη	4-αιθυνυλοτολουόλιο	
9	κυκλοεπτανόνη	πιπεριδίνη	φαινυλακετυλένιο	
10	κυκλοπεντανόνη	πυρρολιδίνη		

Ειδικότερα οι πρώτες ύλες που αξιοποιήθηκαν ομαδοποιούνται ως εξής:

Πίνακας 4.1.1 Κατάλογος αντιδραστηρίων που χρησιμοποιήθηκαν.

Έχοντας πάντα ως στόχο την ανάπτυξη ενός βιώσιμου συστήματος σύζευξης πολλών συστατικών, οι αρχικές ύλες πρέπει να προστίθενται σε ισομοριακή ποσότητα, προκειμένου να επιτυγχάνεται η μέγιστη οικονομία ατόμων. Κατ' αυτόν τον τρόπο, και δεδομένου ότι η αντίδραση έχει ως παραπροϊόν ένα ισοδύναμο νερού, επιτυγχάνεται ο στόχος της συμφωνίας του εν λόγω καταλυτικού συστήματος με τις αρχές της βιωσιμότητας.<sup>19</sup>



Εικόνα 4.1.1 Γραφική αναπαράσταση των στόχων της εργασίας.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΖΗΤΗΣΗ

#### 5.1. Σχεδιασμός καταλυτικού συστήματος

Στηριζόμενοι στην εμπειρία της ερευνητικής ομάδας του Επίκ. Καθ. Γεωργίου Χ. Βουγιουκαλάκη στο πεδίο, και σε συνέχεια σχετικής ερευνητικής εργασίας που αφορούσε την ανάπτυξη καταλυτικού πρωτοκόλλου για την αντίδραση KA<sup>2</sup> με χρήση αλάτων ψευδαργύρου,<sup>82</sup> επιλέχθηκαν η κυκλοεξανόνη (**20**), η πιπεριδίνη (**28**) και το φαινυλακετυλένιο (**29**) ως υποστρώματα για τις μελέτες ανάπτυξης και βελτιστοποίησης ενός νέου καταλυτικού συστήματος βασισμένου στο μαγγάνιο. Σε όλες τις περιπτώσεις, τα υποστρώματα χρησιμοποιήθηκαν σε ισομοριακές ποσότητες για να εξασφαλίζεται η μέγιστη οικονομία ατόμων.

Αρχικά, μελετήθηκαν διάφορα άλατα του μαγγανίου, ως προς την ικανότητά τους να καταλύουν αυτόν τον μετασχηματισμό, καθώς και η επίδραση του διαλύτη. Στο πρώτο πείραμα που πραγματοποιήθηκε, έγινε χρήση του άλατος Mn(OAc)<sub>2</sub> ως καταλύτη σε 20 mol% καταλυτικό φορτίο, παρουσία μοριακών κοσκίνων 4 Å (molecular sieves, MS), υπό αδρανή ατμόσφαιρα, απουσία διαλύτη, στους 120 °C, για 20 ώρες, οπότε η επιθυμητή προπαργυλαμίνη 30 παράχθηκε σε 38% απόδοση, βάσει ανάλυσης με την τεχνική της αέριας χρωματογραφίας σε σύζευξη με φασματογράφο μάζας (Gas Chromatography / Mass Spectrometry, GC/MS) και χρήση *n*-οκτανίου ως εσωτερικού προτύπου (καταχώρηση 1, Πίνακας 5.1.1). Αν και το πρώτο αυτό αποτέλεσμα υπήρξε θετικό, ταυτόχρονα παρατηρήθηκε σχηματισμός σημαντικής ποσότητας παραπροϊόντων, κατά την ανάλυση GC/MS, τόσο κατά τη μελέτη της εν λόγω αντίδρασης, όσο και όταν χρησιμοποιήθηκαν άλλες αρχικές ύλες υπό τις ίδιες συνθήκες. Πιο συγκεκριμένα, το προερχόμενο από υδροαμίνωση των τελικών αλκυνίων προϊόν παρατηρήθηκε αρκετά συχνά, ενώ, όταν γινόταν χρήση πρωτοταγών αμινών, παρατηρήθηκαν και ποσότητες των αντίστοιχων ενδιάμεσων κετιμινών.

	<b>)</b> +	H +	Η πηγή μετάλλου συνθήκες				
(1.0	eq.) (1.0	eq.)	(1.0 eq.)		30		
A/A	Πηγή Μετάλλου	mol%	Θερμ. (°C)	Συνθήκες/ Διαλύτης	Χρόνος (h)	% GC απόδοση <sup>[a]</sup> (τελική απόδοση) <sup>[b]</sup>	
1	Mn(OAc) <sub>2</sub>	20	120	- (MS,4 Å)	20	21	
2	Mn(OAc) <sub>2</sub>	20	120	Τολουόλιο (1,0 M)	20	12	
3	MnF <sub>2</sub>	20	120	- (MS, 4 Å)	20	52	
4	MnF <sub>2</sub>	20	120	Τολουόλιο (1,0 M)	20	8	
5	MnCl <sub>2</sub>	20	120	- (MS, 4 Å)	20	63 (58)	
6	MnCl <sub>2</sub>	20	120	Τολουόλιο (1,0 M)	20	18	
7	MnBr <sub>2</sub>	20	120	- (MS, 4 Å)	20	78 (74)	
8	MnBr <sub>2</sub>	20	120	Τολουόλιο (1,0 M)	20	45	
9	Mnl <sub>2</sub>	20	120	- (MS, 4 Å)	20	55	
10	Mnl <sub>2</sub>	20	120	Τολουόλιο (1,0 M)	20	79	
11	-	-	120	- (MS, 4 Å)	20	Ίχνη	
Όλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν σε κλίμακα 2.00 mmol. [a] Προσδιορισμένες αποδόσεις βάσει ανάλυσης GC/MS, χρησιμοποιώντας <i>n</i> -οκτάνιο, ως εσωτερικό πρότυπο. [b] Μετά από καθαρισμό με στήλη							

χρωματογραφίας.

Τα συγκεκριμένα παραπροϊόντα και ενδιάμεσα ανιχνεύθηκαν στα χρωματογραφήματα GC/MS και ταυτοποιήθηκαν με τη χρήση πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού πρωτονίου (Nuclear Magnetic Resonance, NMR) στα διάφορα κλάσματα από στήλες χρωματογραφίας.<sup>63–65</sup> Όταν έγινε επανάληψη της αντίδρασης σε διάλυμα τολουολίου (1,0 M), υπό τις ίδιες κατά τα λοιπά συνθήκες, το προϊόν 30 σχηματίστηκε μόλις σε 12% απόδοση βάσει GC/MS (καταχώρηση 2, Πίνακας 5.1.1), η οποία είναι αρκετά χαμηλότερη από την αντίστοιχη απόδοση απουσία διαλύτη. Αυτό αποτέλεσε μία πρώτη ένδειξη πως η αντίδραση ευνοείται απουσία διαλύτη. Έπειτα, πραγματοποιήθηκε μελέτη της καταλυτικής αποτελεσματικότητας διαφόρων αλογονιδίων του μαγγανίου (καταχωρήσεις 3-10, Πίνακας 5.1.1). Με χρήση MnF<sub>2</sub> σε 20 mol% καταλυτικό φορτίο υπό αδρανείς συνθήκες, απουσία διαλύτη, στους 120 °C, για 20 ώρες, επιτεύχθηκε η σύνθεση του προϊόντος σε απόδοση 52% βάσει GC/MS. Όταν η ίδια αντίδραση επιχειρήθηκε σε διάλυμα τολουολίου (1,0 M), το προϊόν παρελήφθη σε μόλις 8% απόδοση. Μια σημαντική αύξηση στην απόδοση παρατηρήθηκε όταν έγινε χρήση MnCl<sub>2</sub> ως καταλύτη, επιτρέποντας τη σύνθεση της επιθυμητής προπαργυλαμίνης σε 58% απόδοση, μετά από καθαρισμό με χρήση στήλης χρωματογραφίας (isolated yield). Επιβεβαιώθηκε δηλαδή η δραστικότητα του MnCl<sub>2</sub> και στην αντίδραση KA<sup>2</sup>, εκτός της Α<sup>3,116</sup> ενώ παράλληλα φαίνεται ότι το αντισταθμιστικό ιόν του καταλύτη έχει επίδραση στην αποτελεσματικότητά του. Όταν η ίδια κατά τα λοιπά αντίδραση πραγματοποιήθηκε σε τολουόλιο (1,0 M), το επιθυμητό προϊόν σχηματίστηκε σε 18% απόδοση βάσει ανάλυσης GC/MS. Όταν χρησιμοποιήθηκε MnBr2 σε 20% καταλυτικό φορτίο, στους 120 °C, υπό αδρανή ατμόσφαιρα και απουσία διαλύτη, με χρήση μοριακών κοσκίνων, το επιθυμητό προϊόν απομονώθηκε σε 74% απόδοση (isolated yield). Μάλιστα, με τον εν λόγω καταλύτη παρατηρήθηκε σημαντικά μειωμένος σχηματισμός των προαναφερθέντων παραπροϊόντων. Όταν η ίδια αντίδραση επιχειρήθηκε σε τολουόλιο (1,0 M), η προπαργυλαμίνη 30 σχηματίστηκε σε 45% απόδοση βάσει ανάλυσης GC/MS. Με χρήση MnI<sub>2</sub> σε 20 mol% καταλυτικό φορτίο, στους 120 °C, υπό αδρανή ατμόσφαιρα, απουσία διαλύτη, το επιθυμητό προϊόν σχηματίστηκε σε 55% απόδοση βάσει ανάλυσης GC/MS. Με επανάληψη της αντίδρασης σε διάλυμα τολουολίου (1,0 M), το προϊόν παράχθηκε σε απόδοση 79% βάσει GC/MS. Συνοψίζοντας, φαίνεται πως υπάρχει μια τάση αύξησης της αποτελεσματικότητας του καταλύτη που ακολουθεί την αύξηση μεγέθους του ανιόντος του, όταν το ανιόν είναι ανιόν αλογόνου, τόσο σε συνθήκες απουσίας, όσο και παρουσίας διαλύτη, όπως φαίνεται και στο Διάγραμμα 5.1.1, με εξαίρεση την περίπτωση χρήσης MnI<sub>2</sub> απουσία διαλύτη.

Αυτή η διαφοροποίηση μπορεί να εξηγηθεί έχοντας κατά νου τις ιδιότητες του Mnl<sub>2</sub>. Συγκεκριμένα, αυτό το άλας είναι δύσχρηστο εκ φύσεως, καθώς είναι έντονα υγροσκοπικό και κολλώδες στην υφή, γεγονός το οποίο, θα μπορούσε να επηρεάζει την αντίδραση με δύο τρόπους. Αφενός, υπάρχει πιθανότητα να εμφανίζει μειωμένη αποτελεσματικότητα, καθώς έχει μικρότερη διαλυτότητα στο μείγμα της αντίδρασης. Ταυτόχρονα, τμήμα της ποσότητας του προϊόντος μπορεί να παγιδεύεται στα κολλώδη υπολείμματα του καταλύτη, κατά τη διάρκεια της επεξεργασίας της αντίδρασης, δημιουργώντας αρνητικό σφάλμα. Σε συμφωνία με τα προηγούμενα, όταν η αντίδραση πραγματοποιήθηκε παρουσία διαλύτη, ο συγκεκριμένος καταλύτης έδωσε εξαιρετικό αποτέλεσμα, καθώς, πιθανότατα, ο διαλύτης επέτρεψε την καλύτερη διάλυση του καταλύτη στο μείγμα της αντίδρασης, ενώ διευκόλυνε σημαντικά τη διαδικασία επεξεργασίας της. Λόγω των ως άνω μειονεκτημάτων του καταλύτη Mnl2 απουσία διαλύτη, επιλέχθηκε το MnBr<sub>2</sub> για την περαιτέρω μελέτη βελτιστοποίησης των συνθηκών της αντίδρασης, δεδομένου ότι είχε τεθεί ως στόχος η ανάπτυξη ενός πρωτοκόλλου σύμφωνου με τις αρχές της Πράσινης Χημείας, στο οποίο ιδανικά θα αποφεύγεται η χρήση διαλύτη, του οποίου η χρήση, επηρεάζει αρνητικά την αντίδραση, συμφωνώντας με τα ευρήματα της ερευνητικής ομάδας του Lee,<sup>116</sup> αλλά και της Larsen.<sup>72</sup>



Διάγραμμα 5.1.1 Γραφική αναπαράσταση μελέτης πηγής μετάλλου.

Επιπλέον, έγινε τυφλή δοκιμή της αντίδρασης, χρησιμοποιώντας μόνο MS. Όπως αναμενόταν, απουσία πηγής μαγγανίου(II) δεν παρατηρήθηκε σχηματισμός της προπαργυλαμίνης **30** βάσει ανάλυσης GC/MS (καταχώρηση 11, Πίνακας 5.1.1).

Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε έλεγχος του πρωτοκόλλου σε διάφορες θερμοκρασίες, χρησιμοποιώντας το MnBr<sub>2</sub> σε 20 mol% καταλυτικό φορτίο, υπό αδρανή ατμόσφαιρα, χωρίς διαλύτη για 20 ώρες. Στους 80 °C το προϊόν σχηματίστηκε σε 14% απόδοση με βάση την ανάλυση GC/MS (καταχώρηση 1, Πίνακας 5.1.2). Πραγματοποιώντας την ίδια αντίδραση στους 100 °C, επιτεύχθηκε η σύνθεση του προϊόντος 30 σε 44% απόδοση GC/MS (καταχώρηση 2, Πίνακας 5.1.2). Όταν η αντίδραση επαναλήφθηκε στους 120 °C,υπό τις ίδιες συνθήκες, το επιθυμητό προϊόν παράχθηκε σε 77% απόδοση GC/MS (καταχώρηση 3, Πίνακας 5.1.2). Είναι δηλαδή εμφανές ότι η αύξηση της θερμοκρασίας ευνοεί σημαντικά την αντίδραση. Πράγματι, όταν χρησιμοποιήθηκε MnBr2 σε 20 mol% καταλυτικό φορτίο, υπό αδρανή ατμόσφαιρα, απουσία διαλύτη, σε θερμοκρασία 130 °C, το επιθυμητό προϊόν σχηματίστηκε σε 99% απόδοση με βάση την ανάλυση GC/MS, ενώ απομονώθηκε σε απόδοση 94% έπειτα από χρωματογραφία στήλης (καταχώρηση 4, Πίνακας 5.1.2). Ένας ακόμη έλεγχος πραγματοποιήθηκε, με την ίδια αντίδραση να επαναλαμβάνεται με την προσθήκη μοριακών κοσκίνων, οπότε το προϊόν σχηματίστηκε σε 99% απόδοση GC/MS (καταχώρηση 5, Πίνακας 5.1.2). Συνεπώς, είναι εμφανές ότι η παρουσία των μοριακών κοσκίνων δεν είναι αναγκαία για την αποτελεσματικότητα της αντίδρασης, καθώς τα αποτελέσματα, τόσο με, όσο και χωρίς την παρουσία τους δε διαφέρουν σημαντικά, οπότε και δε χρησιμοποιήθηκαν στις υπόλοιπες μελέτες μας.

Επιπλέον, έγινε προσπάθεια να διερευνηθεί συνοπτικά ο μηχανισμός της αντίδρασης. Για τον λόγο αυτό, χρησιμοποιήθηκε MnBr<sub>2</sub> σε 20 mol% καταλυτικό φορτίο, υπό αδρανή ατμόσφαιρα, απουσία διαλύτη, με θέρμανση στους 120 °C και προσθήκη 2,0 ισοδυνάμων του αντιδραστηρίου 2,2,6,6-τετραμεθυλοπιπεριδινυλο)-οξίδανυλο-ρίζας ((2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxidanyl - TEMPO), το οποίο είναι ένας ευρέως χρησιμοποιούμενος παγιδευτής ριζών (radical scavenger). Υπό αυτές τις συνθήκες, το επιθυμητό προϊόν παράχθηκε

60

σε απόδοση 98% βάσει ανάλυσης GC/MS (καταχώρηση 6, Πίνακας 5.1.2). Η απόδοση αυτή είναι πρακτικά όμοια με αυτή που λαμβάνεται χωρίς τη χρήση TEMPO. Το αποτέλεσμα αυτό δείχνει ότι ο μηχανισμός δεν περιλαμβάνει τον σχηματισμό ριζικών ενδιαμέσων, καθώς σε αυτήν την περίπτωση τα ριζικά ενδιάμεσα θα αντιδρούσαν με το TEMPO, με αποτέλεσμα η αντίδραση να μην μπορεί να ολοκληρωθεί, ή τουλάχιστον να διαφοροποιείται σημαντικά.

$ \begin{array}{c} O \\ H \\$							
<b>20 28</b> (1.0 eq.)		<b>29</b> (1.0 eq.)		30			
A/A	Πηγή Μετάλλου	mol%	<mark>Θερμ.</mark> (°C)	Διαλύτης	Χρόνος (h)	% GC απόδοση <sup>[a]</sup> (τελική απόδοση) <sup>[b]</sup>	
1	MnBr <sub>2</sub>	20	80	-	20	14	
2	MnBr <sub>2</sub>	20	100	-	20	40	
3	MnBr <sub>2</sub>	20	120	-	20	77	
4	MnBr <sub>2</sub>	20	130	-	20	99 (94)	
5	MnBr <sub>2</sub>	20	130	- (MS)	20	99	
6	MnBr <sub>2</sub>	20	130	- TEMPO (2 eq)	20	98	
Όλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν σε κλίμακα 2.00 mmol. [a] Προσδιορισμένες αποδόσεις βάσει ανάλυσης GC/MS, χρησιμοποιώντας <i>n</i> -οκτάνιο, ως εσωτερικό πρότυπο. [b] Μετά από καθαρισμό με στήλη χρωματογραφίας.							

Πίνακας 5.1.2 Μελέτες βελτιστοποίησης θερμοκρασίας.

Δεδομένου ότι υπό τις μέχρι στιγμής αναφερθείσες βέλτιστες συνθήκες επιτυγχάναμε ποσοτικό μετασχηματισμό, συνεχίσαμε με διερεύνηση της επίδρασης του καταλυτικού φορτίου στην αποτελεσματικότητα της αντίδρασης. Έτσι, η αντίδραση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας MnBr<sub>2</sub> σε 10 mol% καταλυτικό φορτίο, υπό αδρανή ατμόσφαιρα, απουσία διαλύτη, στους 130 °C για 20 ώρες, με αποτέλεσμα την παρασκευή του επιθυμητού προϊόντος 30 σε απόδοση 98% βάσει ανάλυσης GC/MS (καταχώρηση 2, Πίνακας 5.1.3). Το συγκεκριμένο αποτέλεσμα υπήρξε ιδιαίτερα ενθαρρυντικό, καθώς υποδήλωνε ότι η αποτελεσματικότητα του εν λόγω καταλύτη ήταν τουλάχιστον διπλάσια από αυτή που αρχικά διαφαινόταν. Μάλιστα, το εν λόγω αποτέλεσμα μας οδήγησε στην πραγματοποίηση της αντίδρασης με τις ίδιες συνθήκες, αλλά με χρήση μόλις 5 mol% καταλυτικού φορτίου MnBr<sub>2</sub>. Προς ευχάριστή μας έκπληξη, η αντίδραση πραγματοποιήθηκε επίσης αποτελεσματικά, καθώς το προϊόν σχηματίστηκε σε 98% απόδοση GC/MS και απομονώθηκε σε 95% απόδοση έπειτα από χρωματογραφία στήλης (καταχώρηση 3, Πίνακας 5.1.3). Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι το ιδιαίτερα χαμηλό αυτό καταλυτικό φορτίο, ειδικά για τα δεδομένα της αντίδρασης KA<sup>2</sup>, μαζί με τις συνθήκες απουσίας διαλύτη, καθώς και τη βιώσιμη φύση του μαγγανίου ως μέταλλο γενικότερα, σε μια αντίδραση πολλών συστατικών, και μάλιστα με χρήση των υποστρωμάτων σε ισομοριακές ποσότητες, καθιστούν το συγκεκριμένο πρωτόκολλο ιδιαίτερα χρήσιμο και φιλικό προς το περιβάλλον.

$\begin{array}{c} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 $								
A/A	Πηγή μετάλλου	mol%	<mark>Θερμ</mark> . (°C)	Διαλύτης	Χρόνος (h)	% GC απόδοση <sup>[a]</sup> (τελική απόδοση) <sup>[b]</sup>		
1	MnBr <sub>2</sub>	20	130	Neat	20	99		
2	MnBr <sub>2</sub>	10	130	Neat	20	98		
3	MnBr <sub>2</sub>	5	130	Neat	20	98 (95)		
4	MnBr <sub>2</sub>	2	130	Neat	20	43		
Όλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν σε κλίμακα 2.00 mmol. [a] Προσδιορισμένες αποδόσεις βάσει ανάλυσης GC/MS, χρησιμοποιώντας <i>n</i> - οκτάνιο, ως εσωτερικό πρότυπο. [b] Μετά από καθαρισμό με στήλη χρωματογραφίας.								

Πίνακας 5.1.3 Μελέτες βελτιστοποίησης του καταλυτικού φορτίου.

Περαιτέρω μείωση του καταλυτικού φορτίου, οδήγησε σε δραματική πτώση της απόδοσης της αντίδρασης (καταχώρηση 4, Πίνακας 5.1.3), οπότε επιλέχθηκε το καταλυτικό φορτίο 5 mol% ως το ιδανικότερο προς χρήση στα μετέπειτα πειράματα.

Η τελευταία παράμετρος του καταλυτικού συστήματος που μελετήθηκε ήταν η πρόοδος της αντίδρασης με τον χρόνο. Έτσι, η αντίδραση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας MnBr<sub>2</sub> σε 5 mol% καταλυτικό φορτίο, υπό αδρανή ατμόσφαιρα, απουσία διαλύτη σε διάφορους χρόνους (Πίνακας 5.1.4). Αρχικά, η αντίδραση πραγματοποιήθηκε για διάρκεια 1 ώρας, οπότε το επιθυμητό προϊόν σχηματίστηκε σε 23% απόδοση GC/MS.

$\begin{array}{c} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 $							
A/A	Πηγή μετάλλου	mol%	<b>Θερμ</b> . (°C)	Διαλύτης	Χρόνος (h)	% GC απόδοση <sup>[a]</sup>	
1	MnBr <sub>2</sub>	5	130	-	0	0	
2	MnBr <sub>2</sub>	5	130	-	1	23	
3	MnBr <sub>2</sub>	5	130	-	2	61	
4	MnBr <sub>2</sub>	5	130	-	4	77	
5	MnBr <sub>2</sub>	5	130	-	6	87	
6	MnBr <sub>2</sub>	5	130	-	9	92	
7	MnBr <sub>2</sub>	5	130	-	14	97	
8	MnBr <sub>2</sub>	5	130	-	18	98	
9	MnBr <sub>2</sub>	5	130	-	20	99	
Όλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν σε κλίμακα 2.00 mmol. [a] Προσδιορισμένες αποδόσεις βάσει ανάλυσης GC/MS, χρησιμοποιώντας <i>n</i> -							

Πίνακας 5.1.4 Μελέτη βελτιστοποίησης του χρόνου αντίδρασης.

Όταν έγινε επανάληψη της αντίδρασης για διάρκεια 2 ωρών παρατηρήθηκε μια σημαντική αύξηση της απόδοσης, καθώς η προπαργυλαμίνη **30** σχηματίστηκε σε 64% απόδοση GC/MS. Όταν η αντίδραση πραγματοποιήθηκε για διάρκεια 4 και 6 ωρών, το επιθυμητό προϊόν σχηματίστηκε σε 77% και 87% απόδοση βάσει GC/MS, αντιστοίχως (καταχωρήσεις 4 και 5, Πίνακας 5.1.4). Ακολούθως, η αντίδραση πραγματοποιήθηκε για διάρκεια 9 ωρών, οπότε το τελικό προϊόν παραλήφθηκε σε 92% απόδοση GC/MS (καταχώρηση 6, Πίνακας 5.1.4), ενώ, όταν πραγματοποιήθηκαν επαναλήψεις για διάρκεια 14, 18 και 20 ωρών, το προϊόν σχηματίστηκε σε αποδόσεις GC/MS 97%, 98% και 99% αντιστοίχως, οι οποίες πρακτικά, αντιστοιχούν σε ποσοτικό μετασχηματισμό (καταχωρήσεις 7-9, Πίνακας 5.1.4).

Βάσει αυτών των αποτελεσμάτων, σχεδιάστηκε το διάγραμμα σχηματισμού του επιθυμητού προϊόντος της αντίδρασης ως προς τον χρόνο (Διάγραμμα 5.1.2), από το οποίο μπορούν να εξαχθούν κάποια ενδιαφέροντα συμπεράσματα. Συγκεκριμένα, η ταχύτητα της αντίδρασης στα αρχικά της στάδια είναι μεγάλη, επιτρέποντας, εντός μόλις 2 ωρών, τον σχηματισμό του προϊόντος σε μεγαλύτερη από 50% απόδοση. Επιπλέον, δεν παρατηρείται κάποιος χρόνος επώασης, οπότε θεωρούμε πως η ενεργή μορφή του καταλύτη σχηματίζεται ταχύτατα στο μείγμα της αντίδρασης. Βάσει των αποτελεσμάτων, παρατηρείται ότι στις 9 ώρες έχει επιτευχθεί ο σχηματισμός αρκετής ποσότητας του προϊόντος, ενώ πέρα από τις 14 ώρες η αντίδραση έχει πρακτικά ολοκληρωθεί. Ωστόσο, κατά την επιλογή του βέλτιστου χρόνου αντίδρασης επιλέχθηκαν οι 20 ώρες, έχοντας υπόψη ότι κάποια άλλα υποστρώματα ίσως αποδειχθούν απαιτητικότερα.



Διάγραμμα 5.1.2 Κινητικό «προφίλ» της αντίδρασης.

Τέλος, με βάση τις εκτεταμένες μελέτες βελτιστοποίησης, καταλήξαμε στο ότι το προτεινόμενο πρωτόκολλο με 5 mol% καταλυτικό φορτίο MnBr<sub>2</sub>, υπό αδρανή ατμόσφαιρα, απουσία διαλύτη, για 20 ώρες είναι πολύ αποτελεσματικό, οπότε και ακολούθησε μελέτη του εύρους εφαρμογής της αντίδρασης, με μια ποικιλία διαφορετικών υποστρωμάτων.

### 5.2. Διερεύνηση εύρους δραστικότητας κετονών

Για τη διερεύνηση του εύρους εφαρμογής (scope) του πρωτοκόλλου που αναπτύξαμε αναφορικά με τις κετόνες, έγινε χρήση δομικά ποικιλόμορφων κετονών, ενώ οι υπόλοιπες αρχικές ύλες ήταν το φαινυλακετυλένιο 29, σε συνδυασμό κυρίως με την πυρρολιδίνη (24) και σε μία περίπτωση με την πιπεριδίνη (28), ως αμίνες (Σχήμα **5.2.1**), ενώ OI αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν εντός υάλινου αυτόκλειστου σωλήνα. Αρχικά, δοκιμάστηκαν κυκλικές κετόνες. Γρήγορα διαπιστώθηκε ότι διαφορετικές δομικά κετόνες είναι δραστικές μέσω του καταλυτικού μας συστήματος. Έτσι, όταν δοκιμάστηκε η κυκλοπεντανόνη, παράχθηκε η προπαργυλαμίνη **31** σε απόδοση 67%. Ομοίως, με τη χρήση της κυκλοεπτανόνης και της πυρρολιδίνης, η επιθυμητή προπαργυλαμίνη **32** απομονώθηκε με απόδοση 73%. Αντίστοιχα, η προπαργυλαμίνη **33** ελήφθη με απόδοση 75%, όταν χρησιμοποιήθηκαν η κυκλοπεντανόνη και η πυρρολιδίνη. Επιπλέον, με τη χρήση κυκλοεξανόνης και πυρρολιδίνης, η προπαργυλαμίνη **34** συντέθηκε με εξαιρετική απόδοση, σε ποσοστό 93%. Όταν χρησιμοποιήθηκε η κυκλοεξανο-1,2-διόνη, η αντίστοιχη προπαργυλαμίνη δε σχηματίστηκε, όπως κατέδειξε η ανάλυση GC/MS. Πιθανότατα, το συγκεκριμένο υπόστρωμα δεν ευνοεί την αντίδραση λόγω των ηλεκτρονιακών του χαρακτηριστικών, εξαιτίας δηλαδή της παρουσίας του δεύτερου καρβονυλίου, σε *α*-θέση από το πρώτο.

Με τη χρήση γραμμικών κετονών παρατηρήθηκε μια σημαντική πτώση της απόδοσης της αντίδρασης. Πιο συγκεκριμένα, με τη χρήση 2-πεντανόνης και 3πεντανόνης οι αντίστοιχες προπαργυλαμίνες 36 και 37 απομονώθηκαν σε απόδοση 38% και 48% αντίστοιχα. Σε αντιδιαστολή, παρατηρήθηκε σχετικά αυξημένη απόδοση με τη χρήση τη 4-δεκανόνης, οπότε η προπαργυλαμίνη 38 απομονώθηκε σε απόδοση 68%. Μία υπόθεση που θα μπορούσε να αιτιολογήσει τις διαφορές ανάμεσα στις τρείς αυτές κετόνες, είναι η εξής: τα χαμηλά σημεία βρασμών της 2-πεντανόνης (102 °C) και 3-πεντανόνης (102 °C), σε σχέση με τη θερμοκρασία της αντίδρασης (130 °C), πιθανόν να οδήγησαν σε μείωση της πραγματικής ποσότητας ισοδυνάμων τα οποία βρίσκονται στο μείγμα της αντίδρασης, οπότε παρατηρήθηκε τελικά χαμηλότερη απόδοση, σε αντίθεση με τη 4-δεκανόνη, η οποία έχει υψηλότερο σημείο βρασμού (206 °C) και οδήγησε στον σχηματισμό του επιθυμητού προϊόντος σε καλύτερη συγκριτικά απόδοση. Επιπλέον, δεν πρέπει να μας διαφεύγει ότι γενικότερα στις γραμμικές κετόνες η έλλειψη απελευθέρωσης τάσης δακτυλίου και τάσης στρέψης, κατά τη διάρκεια της προσβολής του ακετυλιδίου στο in situ σχηματισμένο κατιόν κετιμίνης, επιδρά αρνητικά, μειώνοντας την αποτελεσματικότητα της αντίδρασης σε σύγκριση με τις κυκλικές κετόνες.

Στη συνέχεια, έγιναν δοκιμές με χρήση αρωματικών κετονών. Σύντομα διαπιστώθηκε ότι και αυτές οι ενώσεις είναι δραστικές με το συγκεκριμένο καταλυτικό σύστημα. Μάλιστα, αυτό το αποτέλεσμα είναι ιδιαίτερα σημαντικό, καθώς, έως σήμερα, μόνο ένα άλλο καταλυτικό πρωτόκολλο έχει αναφερθεί βιβλιονραφικά, το οποίο επιτυχώς καταλύει την αντίδραση σύζευξης ΚΑ<sup>2</sup> με τη χρήση αρωματικών κετονών.<sup>77</sup> Ειδικότερα, δοκιμάστηκαν τόσο αρωματικές κετόνες, οι οποίες φέρουν ομάδες δότες ηλεκτρονίων (Electron Donating Groups, EDGs), όσο και αρωματικές κετόνες οι οποίες φέρουν ομάδες δέκτες ηλεκτρονίων (Electron Withdrawing Groups, EWGs). Συγκεκριμένα, όταν χρησιμοποιήθηκε ŋ 4-μεθοξυακετοφαινόνη, ŋ προπαργυλαμίνη 39 απομονώθηκε σε απόδοση 34%. Παρόμοια, όταν χρησιμοποιήθηκε η 4-χλωροακετοφαινόνη, η αντίστοιχη επιθυμητή προπαργυλαμίνη 40 παραλήφθηκε σε απόδοση 42%. Σε αυτή την κατεύθυνση, δοκιμάστηκε και η βενζοφαινόνη, παρατηρηθεί ο σχηματισμός χωρίς ωστόσο να της επιθυμητής προπαργυλαμίνης 41. Αυτό πιθανότατα οφείλεται στην ιδιαίτερα αυξημένη στερεοχημική παρεμπόδιση, η οποία οφείλεται στην παρουσία των δύο φαινυλο-ομάδων σε α-θέση ως προς το καρβονύλιο της κετόνης.



**Σχήμα 5.2.1** Η αντίδραση ΚΑ<sup>2</sup> καταλυόμενη από μαγγάνιο(ΙΙ). Εύρος δραστικότητας κετονών. Όλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν σε κλίμακα 2,0 mmol και οι αποδόσεις των απομονωμένων προϊόντων παρουσιάζονται εντός παρενθέσεων. [a] Το επιθυμητό προϊόν δεν εντοπίστηκε χρησιμοποιώντας ανάλυση GC/MS.

#### 5.3. Διερεύνηση εύρους δραστικότητας αλκυνίων

Στη συνέχεια της παρούσας μελέτης συζητάται η διερεύνηση του εύρους δραστικότητας σειράς δομικά ποικιλόμορφων αλκυνίων. Για τον σχηματισμό των επιθυμητών προπαργυλαμινών, χρησιμοποιήθηκαν, παρουσία διαφόρων αλκυνίων, η κυκλοεξανόνη (20), ως κετόνη, και κυρίως η πιπεριδίνη (28) και σε μικρότερο βαθμό η πυρρολιδίνη (24), ως αμίνες (Σχήμα 5.3.1), ενώ οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν εντός υάλινου αυτόκλειστου σωλήνα. Σύντομα, διαπιστώθηκε ότι η παρουσία ηλεκτρονιοδοτικών ομάδων (EDGs) στον αρωματικό δακτύλιο διαφόρων τελικών, αρυλο-αλκυνίων, επιδρούσε θετικά στην αποτελεσματικότητα της αντίδρασης, επιτρέποντας τη σύνθεση των προπαργυλαμινών σε πολύ καλές αποδόσεις. Πιο συγκεκριμένα, από τη σύζευξη του 3-αιθυνυλοτολουολίου με πιπεριδίνη και κυκλοεξανόνη, παράχθηκε και απομονώθηκε η προπαργυλαμίνη 42 σε απόδοση 81%. Παρομοίως, όταν χρησιμοποιήθηκε το 4-αιθυνυλοτολουόλιο, με πυρρολιδίνη και κυκλοεξανόνη, η προπαργυλαμίνη 43 συντέθηκε αποτελεσματικά, και απομονώθηκε σε απόδοση 87%. Αντίστοιχα, η προπαργυλαμίνη 44 παραλήφθηκε με 70% απόδοση, όταν το 4-αιθυνυλοτολουόλιο συζεύχθηκε με πιπεριδίνη και κυκλοεξανόνη. Η σύζευξη ανάμεσα στο 1-αιθυνυλο-4-μεθοξυ-2μεθυλοβενζόλιο, την πιπεριδίνη και την κυκλοεξανόνη, οδήγησε στον σχηματισμό της επιθυμητής προπαργυλαμίνης 45, η οποία απομονώθηκε με απόδοση 89%. Επιπλέον, η προπαργυλαμίνη 46 συντέθηκε και απομονώθηκε με απόδοση 87%, χρησιμοποιώντας 4-αιθυνυλοανισόλη μαζί με την κυκλοεξανόνη και την πιπεριδίνη.

Στη συνέχεια, έγινε προσπάθεια αξιοποίησης του συγκεκριμένου καταλυτικού πρωτοκόλλου για την παρασκευή προπαργυλαμίνης που θα είχε αυξημένη δομική πολυπλοκότητα και θα μπορούσε να αποτελέσει πρόδρομη ένωση σε μια εκτενή συνθετική πορεία. Πιο συγκεκριμένα, έγινε προσπάθεια σύζευξης της κυκλοεξανόνης, με τη νορνικοτίνη (53, Σχήμα 5.4.1) και ένα αλειφατικό τελικό αλκύνιο, το οποίο φέρει μια αλκοόλη, τη 2-μεθυλοβουτ-3-υν-όλη. Τα δύο συγκεκριμένα υποστρώματα επιλέχθηκαν με γνώμονα τις ποικίλες εφαρμογές, τις οποίες έχουν. Αναλυτικότερα, η νορνικοτίνη αποτελεί ένα αξιόλογο υπόστρωμα για χρήση σε αντιδράσεις πολλών συστατικών, όντας ένα φυσικό

προϊόν και βιολογικά δραστικό μόριο, το οποίο φέρει μία ομάδα πυριδίνης συνδεδεμένη με τον ετεροκυκλικό δακτύλιο της πυρρολιδίνης. Αυτή η ομάδα πυριδίνης, εξαιτίας του όγκου της, επιτρέπει την προσβολή του ακετυλιδίου, μόνο στο λιγότερο στερεοχημικά παρεμποδισμένο επίπεδο, κατά τον σχηματισμό της προπαργυλαμίνης, παρέχοντας στερεοχημικό έλεγχο στην αντίδραση. Επιπλέον, ο δακτύλιος της πυρρολιδίνης είναι ιδιαίτερα χρήσιμος για διάφορες συνθετικές εφαρμογές.82,117,118 Παρομοίως, το μόριο της 2μεθυλοβουτ-3-υν-όλης, είναι ιδιαίτερα χρήσιμο στην παραγωγή νέων οργανικών μορίων και προηγμένων υλικών.<sup>119–124</sup> Σημειώνεται ότι οι προπαργυλικές αλκοόλες προσφέρουν τη δυνατότητα σχηματισμού ετεροκυκλικών μορίων, μέσω αντίδρασής τους με το CO<sub>2</sub>,<sup>26,125–128</sup> επιτρέποντας τη σημαντική αύξηση της δομικής πολυπλοκότητας, ενώ ταυτόχρονα υπηρετούν τις αρχές της Πράσινης Χημείας. Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι η συγκεκριμένη ομάδα παρέχει τη δυνατότητα σύνθεσης τελικών αλκυνίων, με την χρήση διαφόρων τεχνικών αποπροστασίας.<sup>129,130</sup> Όταν λοιπόν πραγματοποιήθηκε η αντίδραση σύζευξης της κυκλοεξανόνης με τη νορνικοτίνη και τη 2-μεθυλοβουτ-3-υν-όλη, η επιθυμητή προπαργυλαμίνη 47 απομονώθηκε σε απόδοση 81%.

Στη συνέχεια, το καταλυτικό πρωτόκολλο που αναπτύξαμε δοκιμάστηκε ως προς την αποτελεσματικότητά του με αρωματικά αλκύνια τα οποία φέρουν EWGs στους αρωματικούς δακτυλίους τους. Αρχικά, χρησιμοποιήθηκε το 4χλωρο-αιθυνυλοβενζόλιο, μαζί με την πυρρολιδίνη και την κυκλοεξανόνη, οπότε απομονώθηκε η προπαργυλαμίνη **48** σε 77% απόδοση. Όταν χρησιμοποιήθηκε η πιπεριδίνη, υπό τις ίδιες συνθήκες, η επιθυμητή προπαργυλαμίνη **49** απομονώθηκε σε απόδοση 64%. Στο σημείο αυτό, αξίζει να δούμε τα φάσματα HRMS των δύο εν λόγω προπαργυλικών αμινών, καθώς διαθέτουν το χαρακτηριστικό για τις ενώσεις που περιέχουν ένα άτομο χλωρίου μοτίβο. Για την ένωση **48**, η κορυφή με τη μέγιστη ένταση, η οποία είχε λόγο m/z = 288,1510, αντιστοιχεί στο ιόν [M+1]<sup>+</sup>. Επιπλέον παρατηρείται μια κορυφή με ένταση στο ένα τρίτο της έντασης της προηγούμενης, η οποία έχει λόγο m/z = 290,1480 και αντιστοιχεί στο ιόν [(M+1)+2]<sup>+</sup>. Όπως είναι αναμενόμενο, η αναλογία των εντάσεων αυτών των κορυφών, ταυτίζεται με την ισοτοπική αναλογία των δύο κύριων ισοτόπων του χλωρίου, <sup>35</sup>Cl/ <sup>37</sup>Cl ≈ 3/1. Δηλαδή, η

70

κορυφή με ένταση 100% αντιστοιχεί σε ιόν το οποίο φέρει <sup>35</sup>Cl, ενώ η κορυφή με ένταση περίπου 33% αντιστοιχεί σε ιόν το οποίο φέρει <sup>37</sup>Cl. Αντίστοιχα, η κορυφή με ένταση περίπου 20% και λόγο m/z = 289,1541 αντιστοιχεί στο ιόν  $[(M+1)+1]^+$ , το οποίο φέρει <sup>35</sup>Cl και ένα άτομο <sup>13</sup>C (η ένωση **48** διαθέτει 19 άτομα άνθρακα και η φυσική αφθονία του <sup>13</sup>C είναι περίπου 1,1%), ενώ η κορυφή με ένταση 6% ( =  $\frac{1}{3}$  x 20%) και λόγο m/z = 291,1513 αντιστοιχεί στο ιόν  $[(M+1)+1+2]^+$ , το οποίο φέρει άτομο <sup>37</sup>Cl και ένα άτομο <sup>13</sup>C στον σκελετό του (**Εικόνα 5.3.1**, επάνω). Η ίδια ανάλυση μπορεί να γίνει και στην περίπτωση της ένωσης **49**, οδηγώντας σε παρόμοια συμπεράσματα (**Εικόνα 5.3.1**, κάτω).



Εικόνα 5.3.1 Ανάλυση φασμάτων HRMS για τις ενώσεις 48 (πάνω) και 49 (κάτω).

Όταν το 1-βρώμο-2-αιθυνυλοβενζόλιο αντέδρασε με την κυκλοεξανόνη και την πιπεριδίνη, η προπαργυλαμίνη **50** απομονώθηκε με απόδοση 57%. Αυτή η μείωση στην απόδοση ίσως πηγάζει από την αυξημένη στερεοχημική παρεμπόδιση, λόγω της παρουσίας του ατόμου βρωμίου σε *όρθο* θέση στον αρωματικό δακτύλιο, το οποίο μπορεί να παρεμποδίζει την αποτελεσματική πυρηνόφιλη προσβολή του ακετυλιδίου του μαγγανίου στο *in situ* σχηματισμένο κατιόν κετιμίνης. Επιπλέον, όταν χρησιμοποιήθηκε το 4-(τριφθορομεθυλο) φαινυλακετυλένιο, η προπαργυλαμίνη **51** παρατηρήθηκε κατά την ανάλυση GC/MS, σε ιδιαίτερα χαμηλή απόδοση, ωστόσο, η απομόνωσή της κατέστη αδύνατη, λόγω της μεγάλης της αστάθειας. Αυτό το αποτέλεσμα καταδεικνύει ότι έντονα ηλεκτρονιακώς φτωχά αλκύνια οδηγούν σε σημαντική μείωση της ικανότητας των αντίστοιχων ακετυλιδίων του μαγγανίου να δρουν ως πυρηνόφιλα αντιδραστήρια. Αυτή η παρατήρηση συμφωνεί με την υπάρχουσα βιβλιογραφία, καθώς, σε παρόμοιες μελέτες, ηλεκτρονιακώς φτωχά αλκύνια


**Σχήμα 5.3.1** Η αντίδραση ΚΑ<sup>2</sup> καταλυόμενη από μαγγάνιο. Εύρος δραστικότητα αλκυνίων. Όλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν σε κλίμακα 2,0 mmol και οι αποδόσεις των απομονωμένων προϊόντων παρουσιάζονται εντός παρενθέσεων. [a] Το επιθυμητό προϊόν εντοπίστηκε χρησιμοποιώντας ανάλυση GC/MS, ωστόσο δεν απομονώθηκε λόγω γρήγορης αποσύνθεσης.

#### 5.4. Διερεύνηση εύρους δραστικότητας αμινών

Για τη διερεύνηση του εύρους δραστικότητας των αμινών, χρησιμοποιώντας το βελτιστοποιημένο καταλυτικό μας πρωτόκολλο, πραγματοποιήθηκε αντίδραση σύζευξης ΚΑ<sup>2</sup> ανάμεσα στο φαινυλακετυλένιο (29), την κυκλοεξανόνη (20) ή την κυκλοπεντανόνη (52), και αμίνες με διάφορα δομικά χαρακτηριστικά (Σχήμα 5.4.2), εντός υάλινου αυτόκλειστου σωλήνα. Μελετήθηκαν δευτεροταγείς, και πρωτοταγείς αμίνες, κυκλικές, αλλά και γραμμικές, βενζυλικές και αλειφατικές αμίνες. Από τις προηγούμενες μελέτες βελτιστοποίησης του συστήματος, η προπαργυλαμίνη 30 είχε συντεθεί και απομονωθεί, χρησιμοποιώντας τις βέλτιστες συνθήκες, σε απόδοση 97%. Όταν χρησιμοποιήθηκε η μορφολίνη, μαζί με φαινυλακετυλένιο και κυκλοεξανόνη, η επιθυμητή προπαργυλαμίνη 55 απομονώθηκε σε απόδοση 94%, ενώ η ανάλυση GC/MS κατέδειξε ποσοτικό σχηματισμό της. Οι βενζυλαμίνες, αν και υπήρξαν επιδεκτικές στο καταλυτικό πρωτόκολλο, οδήγησαν στον σχηματισμό των αντίστοιχων μας προπαργυλαμινών σε χαμηλότερες αποδόσεις. Αναλυτικότερα, με τη χρήση βενζυλαμίνης το προϊόν 56 σχηματίστηκε και απομονώθηκε σε απόδοση 46%. χρήση της 4-μεθόξυβενζυλαμίνης, Παρόμοια, με тŋ n επιθυμητή προπαργυλαμίνη 57 απομονώθηκε σε απόδοση 43%. Έπειτα, διερευνήθηκαν διάφορες αλειφατικές αμίνες. Αρχικά, πραγματοποιήθηκε μελέτη της δραστικότητας πρωτοταγών αμινών, οι οποίες αποδείχθηκε ότι αντιδρούν πολύ αποτελεσματικά. Ειδικότερα, η αντίδραση ανάμεσα σε Ν-οκτυλαμίνη, κυκλοεξανόνη και φαινυλακετυλένιο, οδήγησε στην παραλαβή του επιθυμητού προϊόντος 58 σε απόδοση 67%. Αντίστοιχα, με τη χρήση της κυκλοεξυλαμίνης, η προπαργυλαμίνη 59 απομονώθηκε σε απόδοση 58%. Ακολούθως, πραγματοποιήθηκε δοκιμή με τη δευτεροταγή, αλειφατική αμίνη Ν,Ν-δι-nπροπυλαμίνη. Το επιθυμητό προϊόν 60 παραλήφθηκε σε απόδοση 61%, μετά από καθαρισμό με στήλη χρωματογραφίας. Πραγματοποιώντας σύζευξη του βιοδραστικού και ενδιαφέροντος υποστρώματος της νορνικοτίνης (53, Σχήμα 5.4.1) με την κυκλοπεντανόνη και φαινυλακετυλένιο, η προπαργυλαμίνη 54 απομονώθηκε σε καθαρή μορφή σε απόδοση 88%, χωρίς την ανάγκη καθαρισμού με χρήση χρωματογραφίας στήλης. Η μέθοδος παραλαβής και καθαρισμού της συγκεκριμένη ένωσης, περιγράφεται αναλυτικά στο επόμενο κεφάλαιο (Κεφάλαιο 6), στο οποίο γίνεται διεξοδική περιγραφή των

πειραματικών πορειών που χρησιμοποιήθηκαν για τη σύνθεση των διαφόρων ενώσεων. Παρατίθεται, ωστόσο, παρακάτω, μια γραφική αναπαράσταση της μεθόδου σύνθεσης και απομόνωσης, της συγκεκριμένης ένωσης (Σχήμα 5.4.1). Η συγκεκριμένη μέθοδος, η οποία αναπτύχθηκε για πρώτη φορά σε προηγούμενη μελέτη της ερευνητικής μας ομάδας, για χρήση σε παράγωγα νορνικοτίνης,<sup>82</sup> επιτρέπει την αποφυγή του χρωματογραφικού καθαρισμού, ο οποίος μειώνει τη βιωσιμότητα διαφόρων καταλυτικών πρωτοκόλλων, καθώς απαιτεί τη χρήση μεγάλης ποσότητας διαλυτών, οι οποίοι είναι βλαπτικοί προς το περιβάλλον. Αντίθετα, η συγκεκριμένη μέθοδος ελαχιστοποιεί τη χρήση διαλυτών.





Στη συνέχεια, μελετήσαμε τη χρήση μιας αρωματικής αμίνης, της 4-μεθόξυανιλινης (γνωστή και ως *p*-ανισιδίνη). Προς έκπληξή μας, η ανάλυση GC/MS κατέδειξε ότι σχηματίστηκε ένα κυρίως προϊόν, σε εξαιρετική απόδοση. Βάσει του σχετικού χρωματογραφήματος GC/MS, το μοριακό ιόν της επιθυμητής ένωσης παρατηρήθηκε με λόγο m/z = 305, ταυτιζόμενο με τον αναμενόμενο λόγο m/z του επιθυμητού προϊόντος **61** (**Εικόνα 5.4.1**). Ωστόσο, δεν κατέστη δυνατός ο καθαρισμός της επιθυμητής προπαργυλαμίνης, καθώς αυτή ήταν ιδιαίτερα ασταθής, τόσο παρουσία φωτός, όσο και στον ατμοσφαιρικό αέρα. Μάλιστα, αυτή η αστάθεια μπορεί να παρατηρηθεί και δια γυμνού οφθαλμού, καθώς το φυσιολογικό πορτοκαλί χρώμα του διαλύματος, αμέσως μετά τη διακοπή της αντίδρασης, αλλάζει σε μαύρο. Παρά τις επίμονες, προσεκτικές προσπάθειες προς απομόνωσή της, ακόμη και σε συνθήκες ολικής έλλειψης φωτός, υπό αδρανή ατμόσφαιρα, ο καθαρισμός της ένωσης, δεν ήταν εφικτός. Σημειώνεται ότι οι αρυλαμίνες είναι γνωστό βιβλιογραφικά ότι αντιδρούν και οξειδώνονται προς σχηματισμό ολιγομερών και πολυμερών, περισσότερο παρουσία φωτός, γεγονός το οποίο ενδεχομένως αιτιολογεί και τις δικές μας παρατηρήσεις.<sup>131–135</sup> Παρακάτω, παρατίθενται τα αποτέλεσμα της ανάλυσης GC/MS της ένωσης **61**.



**Εικόνα 5.4.1** Αποτελέσματα ανάλυσης GC/MS για την ένωση **61**. Πάνω, παρουσιάζεται το χρωματογράφημα του μείγματος της ένωσης. Κάτω, εμφανίζεται η ανάλυση μάζας για την κορυφή με χρόνο ανάσχεσης 15,050 min.



Σχήμα 5.4.2 Η αντίδραση ΚΑ<sup>2</sup> καταλυόμενη από μαγγάνιο. Εύρος δραστικότητα αμινών. Όλες οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν σε κλίμακα 2,0 mmol και οι αποδόσεις των απομονωμένων προϊόντων παρουσιάζονται εντός παρενθέσεων. [a] Το επιθυμητό προϊόν εντοπίστηκε χρησιμοποιώντας ανάλυση GC/MS, ωστόσο, παρά τις επανειλημμένες προσπάθειες χρωματογραφικού καθαρισμού, δεν απομονώθηκε λόγω γρήγορης αποσύνθεσης.

Εφόσον πραγματοποιήθηκε ικανοποιητική κάλυψη και του εύρους των αμινών, επιχειρήθηκαν κάποια επιπλέον πειράματα. Καθώς, βάσει της παρούσας

μελέτης μας εντοπίστηκε ότι η μορφολίνη αποτελεί ένα εξαιρετικό υπόστρωμα για την επίτευξη της αντίδρασης, επιχειρήθηκε η πραγματοποίηση της αντίδρασης σε συνθήκες μη αδρανούς ατμόσφαιρας, το οποίο σπανίως επιτυγχάνεται σε παρόμοια καταλυτικά συστήματα (βλέπε Κεφάλαιο 6), για την αναλυτική πειραματική πορεία). Πράγματι, όταν η αντίδραση δοκιμάστηκε χωρίς την παρουσία αργού, ως αδρανή ατμόσφαιρα, η προπαργυλαμίνη 52, απομονώθηκε σε απόδοση 89% μετά από χρωματογραφικό καθαρισμό. Το συγκεκριμένο αποτέλεσμα είναι ιδιαίτερα θετικό, καθώς υποδεικνύει ότι το παρόν πρωτόκολλο σύζευξης μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη σύνθεση προπαργυλαμινών υπό μη αδρανή ατμόσφαιρα (under air). Ωστόσο, πρέπει να αναφερθεί ότι κατά τη διάρκεια της σχετικής ανάλυσης GC/MS παρατηρήθηκε μια αύξηση της ποσότητας των παραπροϊόντων που σχηματίστηκαν (σε σχέση με την αντίδραση που πραγματοποιήθηκε υπό αργό). Τέλος, δοκιμάστηκε η δυνατότητα του πρωτοκόλλου να καταλύει την αντίδραση KA<sup>2</sup> σε μεγάλη κλίμακα. Έτσι, επαναλήφθηκε, με κάποιες τροποποιήσεις (βλέπε Κεφάλαιο 6), η συνθετική πορεία που προαναφέρθηκε για τη σύνθεση υπό αέρα της προπαργυλαμίνης 52. Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας 10,0 mmol μορφολίνης, μαζί με ισομοριακές ποσότητες κυκλοεξανόνης και φαινυλακετυλενίου, με το επιθυμητό προϊόν να παραλαμβάνεται σε απόδοση 93%.

## 5.5. Προτεινόμενος μηχανισμός

Στην παρούσα φάση, στα πλαίσια συνεργασίας της ερευνητικής ομάδας του Επίκουρου Καθηγητή Γεωργίου Χ. Βουγιουκαλάκη, με αυτήν του Καθηγητή Enrique Gomez-Bengoa του Πανεπιστημίου της Χώρας των Βάσκων στην Ισπανία, διενεργούνται ενδελεχείς θεωρητικές μελέτες για τη διευκρίνηση του μηχανισμού και του καταλυτικού κύκλου του εν λόγω καταλυτικού συστήματος. Ωστόσο, είναι εφικτό, βάσει προηγούμενων βιβλιογραφικών αναφορών, <sup>111,114,116</sup> να προταθεί ένας πιθανός καταλυτικός κύκλος. Στο παρακάτω σχήμα (**Σχήμα 5.5.1**) φαίνεται πως, όταν γίνεται χρήση δευτεροταγών αμινών, αρχικά πραγματοποιείται σχηματισμός του *π*-συμπλόκου ανάμεσα στον καταλύτη και το αλκύνιο (**βήμα Ι**). Αυτό οδηγεί σε εξασθένηση του δεσμού C(sp)-H, οπότε και πραγματοποιείται αποπρωτονίωση από την αμίνη, ενώ σχηματίζεται το *σ*σύμπλοκο, ακετυλίδιο του μαγγανίου (**βήμα ΙΙ**). Παράλληλα, το *in situ*  σχηματισμένο οξύ ενεργοποιεί την κετόνη, η οποία αντιδρά με την αμίνη προς σχηματισμό ιμινιακού κατιόντος (**βήμα III**). Αυτό, σε επόμενο βήμα, δέχεται πυρηνόφιλη προσβολή από το ακετυλίδιο του μαγγανίου (**βήμα IV**), οπότε παράγεται η επιθυμητή προπαργυλαμίνη και αναγεννάται ο καταλύτης. Όταν χρησιμοποιείται πρωτοταγής αμίνη, τα **βήματα I & II** είναι κοινά. Ωστόσο, στο **βήμα III**, η αντίδραση ανάμεσα στην κετόνη και την αμίνη οδηγεί σε σχηματισμό ιμίνης, η οποία δέχεται πυρηνόφιλη προσβολή από το ακετυλίδιο του μαγγανίου (**βήμα IV**). Το προϊόν που παράγεται δέχεται πρωτο-απομεταλλείωση, προς σχηματισμό της επιθυμητής προπαργυλαμίνης και αναγέννηση του καταλύτη (**βήμα V**).



Σχήμα 5.5.1 Προτεινόμενοι καταλυτικοί κύκλοι, για την αντίδραση ΚΑ<sup>2</sup>.<sup>82,116</sup>

#### 5.6. Συμπεράσματα

Σύμφωνα με την παραπάνω συζήτηση, ένα απλό άλας του μαγγανίου(ΙΙ), το MnBr<sub>2</sub>, βρέθηκε ότι καταλύει αποτελεσματικά την αντίδραση σύζευξης KA<sup>2</sup>, για πρώτη φορά. Σε αυτά τα πλαίσια, σχεδιάστηκε και αναπτύχθηκε ένα νέο καταλυτικό πρωτόκολλο, το οποίο επιτρέπει την εύκολη παρασκευή προπαργυλαμινών, οι οποίες φέρουν τεταρτοταγές κέντρο άνθρακα σε α-θέση ως προς την αμινομάδα. Το σύστημα αυτό αποτελεί μια ενδιαφέρουσα προσθήκη στα καταλυτικά πρωτόκολλα για τη συγκεκριμένη αντίδραση, εισάγοντας για πρώτη φορά το μαγγάνιο και επεκτείνοντας τις διαθέσιμες μεθοδολογίες επίτευξης αυτού του μετασχηματισμού. Το πρωτόκολλο είναι εύχρηστο και βρίσκεται σε συμφωνία με τις αρχές της οικονομίας βημάτων και ατόμων άνθρακα, καθώς τα αντιδραστήρια προστίθενται σε ισομοριακές ποσότητες, ενώ δεν απαιτείται ο προσχηματισμός της αντίστοιχης ιμίνης ή κετιμίνης, καθώς παράγεται in situ κατά τη διάρκεια της αντίδρασης. Επιπλέον, μοναδικό παραπροϊόν είναι το νερό. Δεδομένου μάλιστα ότι δεν χρησιμοποιείται διαλυτής στην αντίδραση, το σύστημα αυτό καθίσταται ακόμη περισσότερο βιώσιμο. Σχετικά με το εύρος των επιδεκτικών αντιδραστηρίων, το συγκεκριμένο σύστημα είναι ικανό να καταλύσει την αντίδραση τόσο κυκλικών, όσο και αλειφατικών κετονών. Επιπλέον, καταλύει τη σύζευξη ακόμη και αρωματικών κετονών, γεγονός αξιοσημείωτο, δεδομένου ότι μόνο ένα γνωστό σύστημα έχει αυτή τη δυνατότητα. Όσον αφορά τα αλκύνια, η αντίδραση μπορεί να πραγματοποιηθεί επιτυχώς με τα περισσότερα αλκύνια. Μάλιστα, με τη χρήση αρωματικών ενεργοποιημένων παραγώγων του φαινυλακετυλενίου, οι αντίστοιχες προπαργυλαμίνες σχηματίζονται σε πολύ καλές έως εξαιρετικές αποδόσεις. Ωστόσο, τα αλκύνια που φέρουν ομάδες ισχυρά ηλεκτρονιοελκτικές δεν είναι κατάλληλα αντιδραστήρια. Τα παράγωγα φαινυλακετυλενίου που φέρουν αλογόνα στον αρωματικό δακτύλιο δίνουν τις αντίστοιχες προπαργυλαμίνες, αλλά σε συγκριτικά μειωμένες αποδόσεις. Επιπλέον, η χρήση πολύπλοκων δομικά και βιολογικά δραστικών αντιδραστηρίων, όπως η νορνικοτίνη και οι προπαργυλικές αλκοόλες, είναι σημαντικά στοιχεία, καθώς η νορνικοτίνη είναι ένα φυσικό προϊόν με σημαντική βιολογική δραστικότητα, ενώ η προπαργυλικές αλκοόλες δύναται να επιτρέψουν την περαιτέρω χημική τροποποίηση των προπαργυλαμινών. Το

80

συγκεκριμένο πρωτόκολλο επιτρέπει τη συμμετοχή πλήθους διαφορετικών αμινών, όπως κυκλικές, γραμμικές, δευτεροταγείς, πρωτοταγείς, και αλειφατικές, αλλά και πιθανούς συνδυασμούς αυτών. Επιπλέον, αν και παρατηρήθηκε σημαντική δραστικότητα αρωματικών αμινών, απαιτούνται επιπλέον πειράματα προς την κατεύθυνση πρακτικής χρησιμοποίησής τους στο εν λόγω πρωτόκολλο. Επίσης, το συγκεκριμένο καταλυτικό σύστημα εμφάνισε πολύ καλή αποτελεσματικότητα σε συνθήκες μη αδρανούς ατμόσφαιρας, γεγονός που απλοποιεί την πειραματική πορεία και τη χρηστικότητα του πρωτοκόλλου. Πρέπει να αναφερθεί, επιπλέον, ότι το εν λόγω καταλυτικό πρωτόκολλο επιτρέπει τη σύνθεση προπαργυλαμινών, με τη χρήση λιγότερης ποσότητας καταλύτη, σε σχέση με τη μοναδική αναφορά στην οποία χρησιμοποιείται Mn(II),<sup>116</sup> συγκεκριμένα 5 mol% έναντι 10 mol%, ωστόσο η αναφορά αυτή αφορά την λιγότερο απαιτητική αντίδραση Α<sup>3</sup>. Επιπρόσθετα, σε σχέση με το προηγούμενο καταλυτικό σύστημα για την παραγωγή τετραϋποκατεστημένων προπαργυλαμινών,82 το οποίο έχει αναπτυχθεί από την ερευνητική ομάδα μας, το εν παρόν καταλυτικό πρωτόκολλο φέρει αρκετά πλεονεκτήματα. Αρχικά, το καταλυτικό φορτίο είναι τέσσερις φορές μικρότερο (5 mol% έναντι 20 mol%), ενώ παράλληλα οι αρωματικές κετόνες είναι επιδεκτικές προς μετασχηματισμό. Επίσης, υπάρχουν ενδείξεις δραστικότητας αρυλαμινών, αλλά και δυνατότητας σύνθεσης υπο αέρα. Ένα μειονέκτημα του παρόντος συστήματος είναι η αυξημένη θερμοκρασία (130 °C) που χρησιμοποιείται, συγκριτικά με το προηγούμενο πρωτόκολλο, το οποίο είχαμε αναπτύξει (120 °C).<sup>82</sup>

Επιπλέον, θα παρουσιαστεί η συμφωνία του καταλυτικού συστήματος που αναπτύχθηκε, με τις αρχές της «Πράσινης Χημείας», όπως αναφέρθηκαν σε προηγούμενο κεφάλαιο (**Κεφάλαιο 1**). Αρχικά, η χρήση καθαρισμού με στήλη χρωματογραφίας είναι σημαντικό μειονέκτημα, καθώς απαιτούνται μεγάλες ποσότητες διαλυτών που είναι σχετικά τοξικοί αλλά και περιβαλλοντικά επιβλαβείς (ασυμφωνία με 1<sup>η</sup> αρχή). Η οικονομία ατόμων άνθρακα εξασφαλίζεται σε εξαιρετικό βαθμό καθώς επιτυγχάνεται σε ποσοστά από 92% έως και 95% (συμφωνία με 2<sup>η</sup> αρχή). Η εξασφάλιση μη χρήσης τοξικών αρχικών υλών δεν ήταν δυνατή να επιτευχθεί σε όλες τις περιπτώσεις (ασυμφωνία 3<sup>η</sup> αρχή). Επίσης, δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες, σε σχέση με την

81

τοξικότητα των προπαργυλαμινών οι οποίες παράχθηκαν (ασυμφωνία 4<sup>η</sup> αρχή). Δε χρησιμοποιούνται διαλύτες, ούτε πρόσθετα για να επιτευχθεί η αντίδραση, οπότε και υπάρχει συμφωνίας με την 5<sup>η</sup> αρχή της «Πράσινης Χημείας». Η υψηλή θερμοκρασία που χρησιμοποιείται, κάνει το συγκεκριμένο πρωτόκολλο μη ενεργειακά αποδοτικό (ασυμφωνία με 6<sup>η</sup> αρχή). Επίσης, ο καταλύτης που χρησιμοποιείται είναι ευρέως διαθέσιμος, οικονομικός και βιώσιμος (συμφωνία 7<sup>η</sup> αρχή), ενώ η αντίδραση γίνεται σε ένα βήμα οπότε και δεν απαιτείται σχηματισμός ενδιαμέσων (συμφωνία με 8<sup>η</sup> αρχή). Επιπλέον, γίνεται χρήση καταλύτη και μάλιστα σε χαμηλό καταλυτικό φορτίο (συμφωνία με 9<sup>η</sup> αρχή). Η αποικοδόμηση των προπαργυλαμινών δεν έχει μελετηθεί (ασυμφωνία με 10<sup>η</sup> αρχή), ενώ η ανάλυση σε πραγματικό χρόνο δεν ήταν δυνατή με τη χρήση της συγκεκριμένης μεθοδολογίας και σκευών (ασυμφωνία με 11<sup>η</sup> αρχή). Τέλος, η απλή συνθετική μεθοδολογία που χρησιμοποιείται, βοηθά τον εκάστοτε χρήστη, οπότε και ελαχιστοποιούνται οι πιθανότητες ατυχημάτων, εφόσον τα κοινά μέτρα προστασίας τηρούνται (συμφωνία με 12<sup>η</sup> αρχή).

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

# ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΠΟΡΕΙΕΣ ΚΑΙ ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

#### 6.1. Πειραματικό μέρος

#### Γενικές πληροφορίες για αντιδραστήρια και διαλύτες

Όλα τα αντιδραστήρια και οι διαλύτες που χρησιμοποιήθηκαν είχαν αγοραστεί πρόσφατα από τις εταιρίες Sigma-Aldrich<sup>®</sup>, Fluka<sup>®</sup>, Merck<sup>®</sup>, Fluorochem<sup>®</sup> και Alfa Aesar<sup>®</sup>. Τα αντιδραστήρια χρησιμοποιήθηκαν χωρίς πρόσθετη κατεργασία, εκτός της κυκλοεξανόνης, στην οποία πραγματοποιήθηκε απόσταξη, πριν τη χρήση της. Όλα τα άλατα μετάλλων που χρησιμοποιήθηκαν, ήταν άνυδρα και η καθαρότητά τους ήταν ίση ή υψηλότερη του 98%. Ο διαλύτης τολουόλιο, είχε προκαταβολικά ξηραθεί μέσω απόσταξης, υπό ατμόσφαιρα αργού και χρήση πεντοξειδίου του φωσφόρου ως ξηραντικό, και διατηρήθηκε σε φιάλη τύπου Schlenk με μοριακά κόσκινα διαμέτρου 4Å. Όλες οι αντιδράσεις έλαβαν χώρα σε προ-ξηραμένους (flame-dried), αυτόκλειστους σωλήνες, οι οποίοι έφεραν βιδωτό καπάκι Teflon (Teflon seal screw-cap pressure tubes), υπό αδρανή ατμόσφαιρα αργού, χρησιμοποιώντας τεχνικές Schlenk. Οι συμπυκνώσεις των διαλυτών έγιναν υπό ελαττωμένη πίεση, σε περιστροφικό

#### Γενικές πληροφορίες διαφόρων οργάνων, αναλύσεων και χαρακτηρισμού.

Για τη λήψη των φασμάτων πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C) έγινε χρήση οργάνου Varian Mercury 200 MHz. Στην παρούσα εργασία, χρησιμοποιήθηκε αποκλειστικά CDCl<sub>3</sub> ως δευτεριωμένος διαλύτης, ενώ η εναπομένουσα κορυφή (residual peak) του CHCl<sub>3</sub>, χρησιμοποιήθηκε ως αναφορά για την κλίμακα των ppm. Οι χημικές μετατοπίσεις των φασμάτων NMR εκφράζονται σε ppm, ενώ η σειρά παρουσίασης των δεδομένων των χημικών μετατοπίσεων στα φάσματα <sup>1</sup>H 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. Για την ταυτοποίηση των κορυφών στα φάσματα <sup>1</sup>H NMR έγινε χρήση βιβλιογραφικών δεδομένων, σύγκριση με πρόδρομες ενώσεις, αλλά και υπολογισμοί με τη χρήση προγραμμάτων πρόβλεψης φασμάτων NMR. Ιδιαίτερα στα φάσματα <sup>1</sup>Η NMR, πραγματοποιήθηκε ταυτοποίηση στις κορυφές για τις οποίες αυτό ήταν εφικτό, ενώ οι υπόλοιπες κορυφές δεν μπορούν να ταυτοποιηθούν ορθά χωρίς την ύπαρξη επιπλέον φασματοσκοπικών δεδομένων. Σημαντική παρατήρηση αποτελεί ότι, ιδιαίτερα στα φάσματα <sup>1</sup>Η NMR, κορυφές που εμφανίζονται στα 0.86 και 1.25 ppm σε ορισμένα φάσματα <sup>1</sup>Η NMR αποδίδονται ως πρωτόνια γράσου, και/ή υπολείμματα πετρελαϊκού αιθέρα, τα οποία είναι δύσκολο να απομακρυνθούν, εξ αιτίας της ελαιώδους και αυξημένα ιξώδους φύσης κάποιων ενώσεων. Ως γενική κατεύθυνση, οι κορυφές που βρίσκονται στην περιοχή 80-100 ppm στα φάσματα <sup>13</sup>C NMR είναι χαρακτηριστικές για όλες τις ενώσεις που αναφέρονται, και αποδίδονται στους άνθρακες του εσωτερικού τριπλού δεσμού του αλκυνίου, ο οποίος εντοπίζεται σε όλες τις ενώσεις αυτής της οικογένειας. Για τα φάσματα μάζας υψηλής διακριτικής ικανότητας (High Resolution Mass spectrometry, HRMS), η λήψη έγινε σε φασματόμετρο QTOF maxis Impact (Bruker<sup>®</sup>), στο οποίο ο ιονισμός των ενώσεων έγινε μέσω της τεχνικής ηλεκτροψεκασμού (Electron Spray Ionization, ESI). Τα φάσματα GC/MS ελήφθησαν σε όργανο Shimadzu<sup>®</sup> GCMS-QP2010 Plus Gas Chromatograph Mass Spectrometer χρησιμοποιώντας στήλη MEGA® (MEGA-5, F.T: 0,25µm, I.D.: 0,25mm, L:30m, T<sub>max</sub>: 350 °C, Column ID# 11475) χρησιμοποιώντας *n*-οκτάνιο ως εσωτερικό πρότυπο, στα πειράματα ποσοτικοποίησης.

#### Χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας

Ο έλεγχος της προόδου των διαφόρων αντιδράσεων, αλλά και η διερεύνηση της σειράς έκλουσης των ουσιών κατά τη διενέργεια χρωματογραφίας στήλης, πραγματοποιήθηκε με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (Thin Layer Chromatography, TLC), για την οποία χρησιμοποιήθηκαν φύλλα αλουμινίου 0.2 mm επιστρωμένα με silica gel 60 και φθορίζοντα δείκτη F254 (Merck<sup>®</sup>, Art. 5714). Η τεχνική της χρωματογραφίας λεπτής στοιβάδας αξιοποιήθηκε, επιπλέον, για την επιβεβαίωση της καθαρότητας διαφόρων προϊόντων (συνδυαστικά με αναλύσεις <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C NMR, GC/MS καθώς και HRMS). Για την ανάπτυξη των χρωματογραφημάτων λεπτής στοιβάδας, τα συστήματα διαλυτών που χρησιμοποιήθηκαν ήταν συστήματα οξικού αιθυλεστέρα/εξανίου σε αναλογία 1/30 έως και 1/1 με συνηθέστερα, ωστόσο, αυτά με αναλογία 1/10

ή 1/9. Για την εμφάνιση των χρωματογραφημάτων χρησιμοποιήθηκαν: λυχνία UV (λ=254 nm και 365nm) ή/και διάλυμα φωσφομολυβδαινικού οξέος 7,5% σε αιθανόλη

#### Χρωματογραφία στήλης

Στα προϊόντα που παρασκευάστηκαν πραγματοποιήθηκε καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης (column chromatography). Για την αποτελεσματική έκλουση των ενώσεων, έγινε εφαρμογή πίεσης αέρα (flash column chromatography). Στις χρωματογραφικές στήλες χρησιμοποιήθηκε ως πληρωτικό υλικό, silica gel 60 (230-400 mesh) της Merck<sup>®</sup>. Για τον χρωματογραφικό διαχωρισμό των διαφόρων προϊόντων, πραγματοποιήθηκε βαθμιδωτή έκλουση (gradient column chromatography). Τα συνηθέστερα συστήματα που χρησιμοποιήθηκαν ήταν μείγματα οξικού αιθυλεστέρα (EtOAc)/πετρελαϊκού αιθέρα (PE) σε αναλογίες οι οποίες ξεκινούσαν από 1/20 και έφταναν έως και 1/9 ή 2/8 για τις περισσότερες περιπτώσεις, ενώ ακολουθούσε έκπλυση της στήλης με έναν όγκο EtOAc. Άλλα συστήματα που χρησιμοποιήθηκαν ήταν μείγμα διχλωρομεθανίου (dichloromethane, DCM) με PE 1/1, μείγμα DCM/EtOAc 1/1 καθώς και συστήματα μεθανόλης (MeOH) σε DCM διαφόρων αναλογιών, όπως 2-5% κατ' όγκο. Χωριστά για κάθε προϊόν αναφέρεται και ο παράγοντας κατακράτησης (R<sub>t</sub>).

#### Γενική πειραματική πορεία

Εκτός των περιπτώσεων στις οποίες αναφέρεται διαφορετικά, η πορεία που ακολουθεί αξιοποιήθηκε για τη σύνθεση όλων των προπαργυλαμινών. Σε έναν προ-ξηραμένο αυτόκλειστο σωλήνα, στον οποίο είχε τοποθετηθεί μαγνητικός αναδευτήρας και είχε προσαρμοστεί λαστιχένιο septum, υπό διαρκή ροή αργού, προστέθηκε 5 mol% MnBr<sub>2</sub> (21,5 mg, 0,10 mmol, 0,050 ισοδ.). Έπειτα, προστέθηκε η αμίνη (2,00 mmol, 1,00 ισοδ.) και το μείγμα αναδεύτηκε μέχρι μερικής διάλυσης του στερεού. Τότε, προστέθηκε το αλκύνιο (2,00 mmol, 1,00 ισοδ.) και το μείγμα αναδεύτηκε σε θερμοκρασία δωματίου μέχρι ολικής ή μερικής διάλυσποίησης του στερεού. Τελικά, προστέθηκε η κετόνη (2,00 mmol, 1,00 ισοδ.) στο μείγμα της αντίδρασης και το λαστιχένιο septum αντικαταστάθηκε άμεσα με βιδωτό καπάκι Teflon, εξοπλισμένο με λαστιχένιο δακτύλιο αεροστεγούς σφράγισης, υπό ροή αργού. Έπειτα, πραγματοποιήθηκε

μεταφορά του σκεύους σε προ-θερμασμένο στους 130 °C, ελαιόλουτρο και αφέθηκε υπό ανάδευση για 20 ώρες. Μετά το πέρας αυτού του χρονικού διαστήματος, το μείγμα της αντίδρασης ψύχθηκε σε θερμοκρασία δωματίου, σε αυτό προστέθηκε EtOAc (2x5 mL) και ακολούθησε έντονη ανάδευση, ώστε να γίνει πλήρης απομάκρυνση και διάλυση των ιξωδών προϊόντων από τα τοιχώματα του σκεύους της αντίδρασης. Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε φιλτράρισμα του μείγματος από μικρο-ηθμό, με χρήση silica gel 60 (230-400 mesh) ύψους περίπου 1,0 cm, προκειμένου να απομακρυνθούν τα ανόργανα συστατικά του μείγματος. Έπειτα, πραγματοποιήθηκε εξάτμιση του διαλύτη υπό κενό. Ακολούθησε διάλυση σε κατάλληλο σύστημα για φόρτωση σε στήλη χρωματογραφίας, είτε, όταν η ουσία δε διαλυόταν στο σύστημα έκλουσης, πραγματοποιήθηκε ξηρή φόρτωση της στήλης (dry loading), μέσω ανάμειξης του μείγματος με κατάλληλη ποσότητα silica gel και προσθήκη διαλύτη, οπότε, έπειτα από απομάκρυνση του διαλύτη, το μείγμα της silica gel, στο οποίο είχε «φορτωθεί» η ουσία, τοποθετήθηκε στην κορυφή χρωματογραφικής στήλης. Οι στήλες που απέδωσαν τον καλύτερο διαχωρισμό για κλίμακα σύνθεσης των 2.0 mmol, ήταν συνήθως των 15,0 cm μήκους και 3,5 cm διαμέτρου, με ρυθμισμένη ταχύτητα ροής στα 2,0 cm/ λεπτό. Βαθμιδωτή έκλουση με κατάλληλα συστήματα διαλυτών επέτρεψε την παραλαβή του εκάστοτε επιθυμητού προϊόντος, σε καθαρή μορφή. Όλα τα προϊόντα χαρακτηρίστηκαν με χρήση <sup>1</sup>H-NMR,<sup>13</sup>C-NMR, καθώς φασματοσκοπίας και HRMS, και тα φασματοσκοπικά δεδομένα βρέθηκαν σε πλήρη συμφωνία, Jμ TIC αποδιδόμενες δομές, οι οποίες παρατίθενται.

#### 6.2. Σύνθεση και χαρακτηρισμός νέων ενώσεων

Τροποποιημένη πορεία για τη σύνθεση της 3-(1-(1-(φαινυλαιθυνυλο)κυκλοπεντυλο)πυρρολιδιν-2-υλο)πυριδίνης (**54**)

#### 3-(1-(1-(Φαινυλαιθυνυλο)κυκλοπεντυλο)πυρρολιδιν-2-υλο)πυριδίνη (54)



Ακολουθήθηκε η γενική πορεία σύνθεσης. Κατά τη διάρκεια της ψύξης σε θερμοκρασία δωματίου, ξεκίνησε σχηματισμός κρυστάλλων. Τότε, προστέθηκε EtOAc (2x5 mL), και το μείγμα της αντίδρασης αναδεύτηκε έντονα, μέχρι της πλήρους απομάκρυνσης των ιξωδών προϊόντων από το σκεύος της αντίδρασης. Έπειτα από διήθηση από μικρο-ηθμό, με silica gel 60 (230-400 mesh) ύψους 1,0 cm, για την απομάκρυνση των ανόργανων υπολειμμάτων, το πορτοκαλί χρώματος διήθημα τοποθετήθηκε σε ψυγείο. Αυτό αφέθηκε για 20 ώρες σε θερμοκρασία 2-4 °C, οπότε καταβυθίστηκαν υποκίτρινοι κρύσταλλοι. Οι κρύσταλλοι αυτοί, απομονώθηκαν, μέσω διήθησης από υάλινο ηθμό και ακολούθησε έκπλυσή τους, με ψυχρό EtOAc, και ξήρανσή τους υπό κενό σε ξηραντήρα. Το τελικό προϊόν απομονώθηκε σε καθαρή μορφή, ως υποκίτρινοι κρύσταλλοι.

**Απόδοση** 88% (557 mg, 1,76 mmol)

**Μοριακό Βάρος:** 316,45

Μοριακός Τύπος: C22H24N2

**Σημείο τήξης:** 96-98 °C

**R**<sub>f</sub> (EtOAc/PE: 2/8) = 0,3

<sup>1</sup>**H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,65 – 8,59 (s, 1H, 1xAr**H**), 8,49 – 8,38 (d, J = 8,6 Hz, 1H,1xAr**H**), 7,82 – 7,69 (d, J = 12,8 Hz, 1H,1xAr**H**), 7,51 – 7,37 (m, 2H, 2xAr**H**), 7,34 – 7,13 (m, 4H, 4xAr**H**), 4,30 – 4,22 (dd, J = 7,4, 17,7 Hz, 1H, NCHAr), 3,28 – 3,16 (m, 1H,NC**H**H), 3,12 – 2,92 (dd, J = 16,8 Hz, 1H, NCH**H**), 2,42 – 2,09 (m, J = 16,4 Hz, 2H, 2xC**H**H), 2,05 – 1,42 (m, 10H, επικαλυπτόμενες κορυφές).

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 149,2, 147,9, 143,9, 134,8, 132,0, 128,5, 128,0, 123,8, 123,3, 92,2, 84,1, 67,0, 62,5, 51,7, 40,9, 40,8, 36,7, 24,2, 23,2, 22,8.
HRMS (ESI-TOF) ο λόγος *m/z* για το ιόν [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>) υπολογίστηκε, ως 317,2012. Βρέθηκε 317,2018.

## 1-(1-((4-Χλωροφαινυλο)αιθυνυλο)κυκλοεξυλο)πυρρολιδίνη (48)



Παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική πορεία και παραλήφθηκε, ως υποκίτρινοι κρύσταλλοι, έπειτα από καθαρισμό με στήλη χρωματογραφίας με χρήση βαθμιδωτής έκλουσης (EtOAc/PE: 1/20 έως 2/8).

**Απόδοση** 77% (440 mg, 1,53 mmol)

Μοριακό Βάρος: 287,83

Μοριακός Τύπος: C18H22CIN

**Σημείο τήξης:** 72-74 °C

 $R_{f}$  (EtOAc/PE: 1/9) = 0,3

<sup>1</sup>**H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,40 – 7,25 (d, J = 8,5, 2H, 2xArH), 7,22 – 7,14 (d, J = 8,5 Hz, 2H, 2xArH), 2,76 – 2,67 (t, J = 5,8 Hz, 4H, 2xNCH<sub>2</sub>), 2,00 – 1,88 (d, J = 8,0 Hz, 2H, 2xCHH), 1,81 – 1,38 (m, 12H, επικαλυπτόμενες κορυφές). <sup>13</sup>**C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 133,8, 133,1, 128,6, 122,4, 91,8, 85,2, 59,4, 47,2, 38,0, 25,9, 23,7, 23,2.

HRMS (ESI-TOF) ο λόγος *m/z* για το ιόν [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>CIN) υπολογίστηκε, ως 288,1514. Βρέθηκε 288,1510.

## 2-Μεθυλο-(4-(1-(2-(πυριδιν-3-υλο))πυρρολιδιν-1-υλο)κυκλοεξυλο)βουτ-3υν-2-όλη (47).



Παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική πορεία σύνθεσης και παραλήφθηκε, ως υποκίτρινο έλαιο, έπειτα από καθαρισμό με στήλη χρωματογραφίας με χρήση βαθμιδωτής έκλουσης (EtOAc/PE: 3/7 έως 100% EtOAc), για την οποία πραγματοποιήθηκε ξηρή φόρτωση.

**Απόδοση** 81% (506 mg, 1,66 mmol)

Μοριακό Βάρος: 312,46

#### Μοριακός Τύπος: C20H28N2O

## **R**<sub>f</sub> (EtOAc/PE: 3/7) = 0,3

<sup>1</sup>**H** NMR. (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,55 (s, 1H, 1xArH), 8,37 (d, J = 4,8 Hz, 1H, 1xArH), 7,71 (d, J = 7,8 Hz, 1H, 1xArH), 7,16 (t, J = 6,4 Hz, 1H, 1xArH), 4,21 (d, J = 9,4 Hz, 1H,NCHAr), 3,41 (s, 1H, OH), 3,12 (t, J = 6,0 Hz, 1H, N-CHH), 2,81 (q, J = 8,3 Hz, 1H, N-CHH), 2,15 - 1,93 (m, 1H), 1,93 - 1,74 (m, 2H), 1,80 - 1,60 (m, 3H), 1,55 (s, 6H, 2xCH<sub>3</sub>), 1,49 - 1,32 (m, 5H), 1,34 - 1,15 (m, 2H), 1,10 - 0,83 (m, 3H).

<sup>13</sup>**C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 148,2, 147,0, 145,3, 134,8, 123,2, 90,6, 82,7, 64,7, 60,1, 60,0, 49,8, 39,4, 38,2, 36,2, 32,5, 25,6, 23,8, 23,1, 23,0.

HRMS (ESI-TOF) ο λόγος m/z για το ιόν [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O) υπολογίστηκε, ως 313,2274. Βρέθηκε 313,2275.

1-(Φαινυλαιθυνυλο)-*Ν,Ν*-δι-(*n*-προπυλο)κυκλοεξαν-1-αμίνη (60)



Παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική συνθετική πορεία και απομονώθηκε, ως υποκίτρινο έλαιο, έπειτα από καθαρισμό με στήλη χρωματογραφίας με τη χρήση βαθμιδωτής έκλουσης (DCM/PE: 1/9 έως και 1/1).

**Απόδοση** 61% (346 mg, 1,22 mmol)

**Μοριακό Βάρος:** 283,46

Μοριακός Τύπος: C20H29N

 $R_{f}$  (DCM/PE: 1/9) = 0,4

<sup>1</sup>**H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.54 – 7.37 (m, 2H, 2xAr**H**), 7.34 – 7.20 (m, 3H, 3xAr**H**), 2.75 – 2.51 (t, *J* = 7.7 Hz, 4H, 2xNC**H**<sub>2</sub>), 2.23 – 1.99 (d, *J* = 11.2 Hz,

2H, 2xC-CHH), 1.78 – 1.37 (m, 12H, επικαλυπτόμενες κορυφές), 1.02 – 0.70 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H, 2xCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>**C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 131,8, 128,4, 127,7, 124,3, 93,3, 85,1, 59,8, 52,7, 37,5, 26,0, 23,5, 23,3, 12,2.

HRMS (ESI-TOF) ο λόγος m/z για το ιόν [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>N) υπολογίστηκε, ως 284,2373. Βρέθηκε 284,2374.

1-(1-((4-Χλωροφαινυλο)αιθυνυλο)κυκλοεξυλο)πιπεριδίνη (49)



Παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική συνθετική πορεία και απομονώθηκε, ως υποκίτρινοι κρύσταλλοι, έπειτα από καθαρισμό με στήλη χρωματογραφίας (EtOAc/PE: 1/9).

**Απόδοση** 64% (380 mg, 1,26 mmol)

**Μοριακό Βάρος:** 301,86

Μοριακός Τύπος: C19H24CIN

**Σημείο τήξης:** 76-78 °C

**R**<sub>f</sub> (EtOAc/PE: 1/9) = 0,3

<sup>1</sup>**H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,39 – 7,29 (d, J = 8,7 Hz, 2H, 2xAr**H** ortho ως προς Cl), 7,26 – 7,19 (d, J = 8,7 Hz, 2H, 2xAr**H**), 2,63 (t, J = 5,0, 3,6 Hz, 4H, 2xNCH<sub>2</sub>), 2,03 (d, J = 9,9 Hz, 2H, 2xCCHH), 1,53 (m, επικαλυπτόμενες κορυφές, 14H).

<sup>13</sup>**C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 133,8, 133,1, 128,7, 122,5, 92,1, 85,2, 59,5, 47,4, 35,9, 26,8, 25,9, 24,9, 23,3.

HRMS (ESI-TOF) ο λόγος m/z για το ιόν [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>CIN) υπολογίστηκε, ως 302,1670. Βρέθηκε 302,1670.

## 1-(1-(4-Τολυλαιθυλο)κυκλοεξυλο)πυρρολιδίνη (43)



Παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική συνθετική πορεία και απομονώθηκε, ως υποκίτρινοι κρύσταλλοι, έπειτα από καθαρισμό με στήλη χρωματογραφίας (EtOAc/PE: 1/9), για την οποία πραγματοποιήθηκε ξηρή φόρτωση.

**Απόδοση** 87% (465 mg, 1,74 mmol)

Μοριακό Βάρος: 267,42

Μοριακός Τύπος: C19H25N

**Σημείο τήξης:** 74-75 °C

**R**<sub>f</sub> (EtOAc/PE: 1/9) = 0,2

<sup>1</sup>**H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,36 – 7,29 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, 2xAr**H**), 7,14 – 7,06 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, 2xAr**H**), 2,89 (d, *J* = 6,0 Hz, 4H, 2xNC**H**<sub>2</sub>), 2,34 (s, 3H, C**H**<sub>3</sub>), 2,03 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H, 2xCC**H**H), 1,84 (p, *J* = 3,3 Hz, 4H, 2xNCH<sub>2</sub>C**H**<sub>2</sub>), 1,73 – 1,55 (m, 8H, επικαλυπτόμενες κορυφές).

<sup>13</sup>**C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138,2, 131,9, 129,2, 120,4, 88,7, 87,0, 60,5, 47,5, 37,7, 25,7, 23,8, 23,3, 21,7.

HRMS (ESI-TOF) ο λόγος m/z για το ιόν [M+H]<sup>+</sup> (C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N) υπολογίστηκε, ως 268,2060. Βρέθηκε 268,2064.

## 6.3. Σύνθεση και χαρακτηρισμός γνωστών ενώσεων

4-(1-Φαινυλαιθυνυλο)κυκλοεξυλο)μορφολίνη (55)<sup>71</sup>



Τροποποιημένη συνθετική πορεία για τη σύνθεση της 4-(1φαινυλαιθυνυλο)κυκλοεξυλο)μορφολίνης (**55**) υπό αέρα. Σε έναν αυτόκλειστο σωλήνα, στον οποίο είχε τοποθετηθεί μαγνητικός αναδευτήρας, προστέθηκε 5 mol% MnBr<sub>2</sub> (21,5 mg, 0,10 mmol). Έπειτα, προστέθηκε μορφολίνη (175 μL, 2,00 mmol) και το μείγμα αναδεύτηκε μέχρι μερικής διάλυσης του στερεού. Τότε, προστέθηκε φαινυλακετυλένιο (220 μL, 2,00 mmol) και το μείγμα αναδεύτηκε σε θερμοκρασία δωματίου μέχρι ολικής ή μερικής διάλυτοποίησης του στερεού. Τελικά προστέθηκε η κυκλοεξανόνη (207 μL, 2,00 mmol) στο μείγμα της αντίδρασης και αμέσως μετά τοποθετήθηκε βιδωτό καπάκι Teflon, εξοπλισμένο με λαστιχένιο δακτύλιο αεροστεγούς σφράγισης, στο σκεύος. Έπειτα, πραγματοποιήθηκε μεταφορά του σκεύους σε προ θερμασμένο στους 130 °C, ελαιόλουτρο και αφέθηκε υπό ανάδευση για 20 ώρες. Μετά το πέρας αυτού του χρονικού διαστήματος, το μείγμα της αντίδρασης ψύχθηκε, σε θερμοκρασία δωματίου, και σε αυτό προστέθηκε EtOAc (2x5 mL). Ακολούθησε έντονη ανάδευση, ώστε να γίνει πλήρης απομάκρυνση και διάλυση των ιξωδών προϊόντων από τα τοιχώματα του σκεύους της αντίδρασης. Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε φιλτράρισμα του μείγματος από μικρο-ηθμό, με χρήση silica gel 60 (230-400 mesh) ύψους περίπου 1,0 cm, οπότε αφαιρέθηκαν τα ανόργανα συστατικά του μείγματος. Έπειτα, πραγματοποιήθηκε εξάτμιση του διαλύτη υπό κενό. Ακολούθησε διάλυση σε σύστημα διαλυτών EtOAc/PE – 1/9 και πραγματοποιήθηκε φόρτωση σε στήλη χρωματογραφίας. Πραγματοποιήθηκε βαθμιδωτή έκλουση με σύστημα διαλυτών EtOAc/:PE, ξεκινώντας από αναλογία 1/30, μέχρι 2/8 και τελική έκλουση με έναν όγκο EtOAc. Το επιθυμητό προϊόν απομονώθηκε, ως κίτρινο έλαιο.

**Απόδοση** 89% (480 mg, 1,78 mmol)

#### **Μοριακό Βάρος:** 269,39

Μοριακός Τύπος: C18H23NO

**R**<sub>f</sub> (EtOAc/PE: 2/8) = 0,3

<sup>1</sup>**H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,52 – 7,37 (m, 2H, 2xAr**H**), 7,31 – 7,23 (m, 3H, 3xAr**H**), 3,81 – 3,70 (t, J = 4,4 Hz, 4H, 2xOC**H**<sub>2</sub>), 2,79 – 2,65 (t, J = 4,9 Hz, 4H, 2xNC**H**<sub>2</sub>), 2,07 – 1,95 (d, J = 12,2 Hz, 2H, 2xC**H**H), 1,73 – 1,40 (m, 8H, επικαλυπτόμενες κορυφές).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 132,0, 128,5, 128,0, 123,6, 89,9, 86,7, 67,6, 59,0, 46,8, 35,6, 25,9, 22,9.

Τροποποιημένη συνθετική πορεία για τη σύνθεση της 4-(1φαινυλαιθυνυλο)κυκλοεξυλο)μορφολίνης (**55**) σε κλίμακα γραμμαρίου, υπό αέρα.

Σε αυτόκλειστη φιάλη, στην οποία είχε τοποθετηθεί μαγνητικός αναδευτήρας. προστέθηκε 5 mol% MnBr<sub>2</sub> (107,3 mg, 0,500 mmol). Έπειτα προστέθηκε μορφολίνη (0,875 mL, 10,0 mmol) και το μείγμα αναδεύτηκε μέχρι μερικής διαλυτοποίησης του στερεού. Τότε προστέθηκε φαινυλακετυλένιο (1,10 mL, 10,0 mmol) και το μείγμα αναδεύτηκε σε θερμοκρασία δωματίου, μέχρι πλήρους διάλυσης του στερεού. Τελικά, η κυκλοεξανόνη (1,04 mL, 10,0 mmol) προστέθηκε στο μείγμα της αντίδρασης και αμέσως μετά τοποθετήθηκε βιδωτό καπάκι Teflon, εξοπλισμένο με λαστιχένιο δακτύλιο αεροστεγούς σφράγισης. Έπειτα, πραγματοποιήθηκε μεταφορά του σκεύους σε προ θερμασμένο στους 130 °C ελαιόλουτρο και αφέθηκε υπό ανάδευση, για 20 ώρες. Μετά το πέρας αυτού του χρονικού διαστήματος, το μείγμα της αντίδρασης ψύχθηκε, σε θερμοκρασία δωματίου, και σε αυτό προστέθηκε EtOAc (2x5 mL), οπότε ακολούθησε έντονη ανάδευση, ώστε να γίνει πλήρης απομάκρυνση και διάλυση των ιξωδών προϊόντων από τα τοιχώματα του σκεύους της αντίδρασης. Στη συνέχεια, το μείγμα της αντίδρασης διηθήθηκε με 200 mL EtOAc, από φαρδύ ηθμό, διαμέτρου 3,0 cm, με silica gel 60 (230-400 mesh) ύψους 3,0 cm, οπότε αφαιρέθηκαν τα ανόργανα συστατικά. Έπειτα, ο διαλύτης εξατμίστηκε υπό κενό, και το μείγμα, αφού διαλύθηκε σε σύστημα EtOAc/PE – 1/9, τοποθετήθηκε σε στήλη χρωματογραφίας. Πραγματοποιήθηκε βαθμιδωτή έκλουση με συστήματα EtOAc/PE – 1 : 30 έως 1 : 9 και τελική έκλουση με έναν όγκο EtOAc, οπότε το τελικό προϊόν απομονώθηκε ως κίτρινο έλαιο.

**Απόδοση** 93% (2,50 g, 9,30 mmol)

**Μοριακό Βάρος:** 269,39

Μοριακός Τύπος: C18H23NO

 $R_{f}$  (EtOAc/PE: 2/8) = 0,3

## 1-(1-(Φαινυλαιθυνυλο)κυκλοεξυλο)πιπεριδίνη (30)<sup>73,79,89</sup>



Παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική συνθετική πορεία και απομονώθηκε, ως υποκίτρινο έλαιο, έπειτα από καθαρισμό με στήλη χρωματογραφίας (EtOAc/PE: 2/8).

**Απόδοση** 97% (519 mg, 1,94 mmol)

**Μοριακό Βάρος:** 267,42

Μοριακός Τύπος: C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N

**R**<sub>f</sub> (EtOAc/PE: 2/8) = 0,3

<sup>1</sup>**H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,47 – 7,36 (m, 2H, 2xAr**H**), 7,28 – 7,23 (m, 3H, 3xAr**H**), 2,66 (s, 4H, 2xNC**H**<sub>2</sub>), 2,11– 2,05 (m, 2H, 2xC**H**H), 1,83 – 1,34 (m, 14H, επικαλυπτόμενες κορυφές).

<sup>13</sup>**C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 131,9, 128,4, 127,8, 124,0, 91,1, 86,3, 59,5, 47,4, 36,0, 26,9, 26,0, 25,0, 23,3.

1-(1-(Φαινυλαιθυνυλο)κυκλοπεντυλο)πιπεριδίνη (31)<sup>79</sup>



Παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική συνθετική πορεία και απομονώθηκε, ως υποκίτρινο έλαιο, έπειτα από καθαρισμό με στήλη χρωματογραφίας. (EtOAc/PE: 1/10).

**Απόδοση** 67% (339 mg, 1,34 mmol)

**Μοριακό Βάρος:** 253,39

Μοριακός Τύπος: C18H23N

**R**<sub>f</sub> (EtOAc/PE: 1/10) = 0,3

<sup>1</sup>**H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,41 (dd, *J* = 6,5, 3,2 Hz, 2H, 2xAr**H**), 7,31 – 7,25 (m, 3H, 3xAr**H**), 2,65 – 2,62 (m, 4H, 2xNC**H**<sub>2</sub>), 2,13 – 2,10 (m, 2H, 2xC**H**H), 1,87 – 1,44 (m, 12H, επικαλυπτόμενες κορυφές).

<sup>13</sup>**C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 131,9, 128,4, 127,8, 124,0, 91,6, 85,4, 67,7, 50,5, 40,1, 26,4, 24,8, 23,6.

1-(1-(Φαινυλαιθυνυλο)κυκλοεπτυλο)πυρρολιδίνη (32)79



Παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική συνθετική πορεία και απομονώθηκε, ως υποκίτρινο έλαιο, έπειτα από καθαρισμό με στήλη χρωματογραφίας, με τη χρήση βαθμιδωτή έκλουση (EtOAc/PE: 1/10 έως και 1/1).

**Απόδοση** 73% (390 mg, 1,46 mmol)

Μοριακό Βάρος: 267,42

Μοριακός Τύπος: C19H25N

**R**<sub>f</sub> (EtOAc/PE: 2/8) = 0,3

<sup>1</sup>**H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,42 (dd, *J* = 6,6, 3,1 Hz, 2H, 2xAr**H**), 7,28 (dd, *J* = 6,6, 2,7 Hz, 3H, 3xAr**H**), 2,79 (t, *J* = 6,0 Hz, 4H, 2xNC**H**<sub>2</sub>), 2,10 − 1,83 (m, 4H, επικαλυπτόμενες κορυφές), 1,78 (p, *J* = 3,2 Hz, 4H, 2xC**H**<sub>2</sub>), 1,71 − 1,46 (m, 8H, επικαλυπτόμενες κορυφές).

<sup>13</sup>**C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 132,0, 128,4, 128,0, 123,7, 91,4, 85,3, 63,3, 48,2, 40,0, 28,2, 24,0, 22,4.

# 1-(1-(Φαινυλαιθυνυλο)κυκλοπεντυλο)πυρρολιδίνη (33)<sup>79</sup>



Παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική συνθετική πορεία και απομονώθηκε, ως πορτοκαλί-κίτρινο έλαιο, έπειτα από καθαρισμό με στήλη χρωματογραφία, με τη χρήση βαθμιδωτής έκλουσης (EtOAc/PE: 1/10 έως και 1/1). **Απόδοση** 75% (359 mg, 1,50 mmol) **Μοριακό Βάρος:** 239,36 **Μοριακός Τύπος:** C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N  $R_{f}$  (EtOAc/PE: 1/9) = 0,3

<sup>1</sup>**H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,48 – 7,35 (m, 2H, 2xAr**H**), 7,33 – 7,17 (m, 3H, 3xAr**H**), 2,88 – 2,61 (t, *J* = 6,7 Hz, 4H, NC**H**<sub>2</sub>), 2,21 – 1,98 (m, 2H, 2xC**H**H), 1,93 – 1,64 (m, 10H, επικαλυπτόμενες κορυφές).

<sup>13</sup>**C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 131,9, 128,4, 127,9, 123,9, 91,4, 85,1, 65,9, 49,5, 40,7, 23,9, 23,7.

1-(1-(Φαινυλαιθυνυλο)κυκλοεξυλο)πυρρολιδίνη (34)89



Παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική συνθετική πορεία και απομονώθηκε, ως πορτοκαλί-κίτρινο έλαιο, έπειτα από καθαρισμό με στήλη χρωματογραφίας (EtOAc/PE: 2/8)

**Απόδοση** 91% (461 mg, 1,82 mmol)

**Μοριακό Βάρος:** 253,39

Μοριακός Τύπος: C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N

**R**<sub>f</sub> (EtOAc/PE: 2/8) = 0,3

<sup>1</sup>**H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,44 (dd, J = 6,7, 3,1 Hz, 2H, 2xAr**H**), 7,30 (m, 3H, 3xAr**H**), 2,82 (t, J = 5,9 Hz, 4H, 2xNC**H**<sub>2</sub>), 2,13 – 1,94 (m, 2H, 2xC**H**H), 1,91 – 1,72 (p, J = 3,1 Hz, 4H, 2xNCH<sub>2</sub>C**H**<sub>2</sub>), 1,73 – 1,36 (m, επικαλυπτόμενες κορυφές, 8H).

<sup>13</sup>**C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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.

#### 1-(3-Μεθυλο-1-φαινυλεξ-1-υν-3-υλο)πυρρολιδίνη (36)89



Παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική συνθετική πορεία και απομονώθηκε, ως πορτοκαλί-καφέ έλαιο, έπειτα από καθαρισμό με στήλη χρωματογραφίας,

με τη χρήση βαθμιδωτής έκλουσης (EtOAc/PE: 1/10 έως και 2/8), για την οποία πραγματοποιήθηκε ξηρή φόρτωση.

**Απόδοση** 48% (232 mg, 0,96 mmol)

Μοριακό Βάρος: 241,38

Μοριακός Τύπος: C17H23N

Rf (EtOAc/PE: 2/8) = 0,4

<sup>1</sup>**H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,45 – 7,36 (m, 2H, 2xAr**H**), 7,28 – 7,25 (m, 3H, 3xAr**H**), 2,79 (t, *J* = 5,4 Hz, 4H, 2xNC**H**<sub>2</sub>), 1,85 – 1,74 (m, 4H, NCH<sub>2</sub>C**H**<sub>2</sub>), 1,73 – 1,47 (m, 4H, επικαλυπτόμενες κορυφές), 1,43 (s, 3H,CC**H**<sub>3</sub>), 0,95 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H,CH<sub>2</sub>C**H**<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 132,0, 128,4, 127,9, 123,8, 91,5, 84,7, 58,3, 48,0, 44,0, 26,1, 23,9, 18,0, 14,8.

#### 1-(3-Αιθυλ-1-φαινυλοπεντ-1-υν-3-υλο)πυρρολιδίνη (37)82



Παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική συνθετική πορεία και απομονώθηκε, ως κίτρινο έλαιο, έπειτα από καθαρισμό με στήλη χρωματογραφίας, με τη χρήση βαθμιδωτής έκλουσης (EtOAc/PE: 1/10 έως και 3/9), για την οποία πραγματοποιήθηκε ξηρή φόρτωση.

Απόδοση 32% (154 mg, 0,64 mmol)

**Μοριακό Βάρος:** 241,38

Μοριακός Τύπος: C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N

Rf (EtOAc/PE: 2/8) = 0,4

<sup>1</sup>**H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,41 (dd, *J* = 6,7, 3,1 Hz, 2H, 2xAr**H**), 7,32 – 7,23 (m, 3H, 3xAr**H**), 2,78 (s, 4H, 2xNC**H**<sub>2</sub>), 1,88 – 1,66 (m, 8H, επικαλυπτόμενες κορυφές), 0,96 (t, *J* = 7,4 Hz, 6H, 2xC**H**<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>**C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 131,9, 128,3, 127,7, 123,8, 91,5, 85,0, 62,2, 47,6, 29,0, 23,7, 8,3.

## 1-(4-(Φαινυλαιθυνυλο)δεκ-4-υλο)πυρρολιδίνη (38)82



Παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική συνθετική πορεία και απομονώθηκε, ως κίτρινο έλαιο, έπειτα από καθαρισμό με στήλη χρωματογραφίας, με τη χρήση βαθμιδωτής έκλουσης (EtOAc/PE: 1/10 έως και 2/8), για την οποία πραγματοποιήθηκε ξηρή φόρτωση.

**Απόδοση** 68% (424 mg, 1,36 mmol)

**Μοριακό Βάρος:** 311,51

Μοριακός Τύπος: C22H33N

 $R_{f}$  (EtOAc/PE: 2/8) = 0,4

<sup>1</sup>**H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,41 (dd, *J* = 6,6, 3,1 Hz, 2H, 2xAr**H**), 7,32 – 7,24 (m, 3H, 3xAr**H**), 2,76 (s, 4H, 2xNC**H**<sub>2</sub>), 1,88 – 1,58 (m, επικαλυπτόμενες κορυφές, 8H, 4xC**H**<sub>2</sub>), 1,51 – 1,18 (m, 10H, 5xC**H**<sub>2</sub>), 1,00 – 0,77 (m, επικαλυπτόμενες κορυφές, 6H, 2xC**H**<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>**C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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.

1-(2-(4-Μεθοξυφαινυλο)-4-φαινυλοβουτ-3-υν-2-υλο)πυρρολιδίνη (39)77



Παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική συνθετική πορεία και απομονώθηκε, ως κίτρινο έλαιο, έπειτα από καθαρισμό με στήλη χρωματογραφίας, με τη χρήση βαθμιδωτής έκλουσης (EtOAc/DCM: 1/30 έως και 2/10).

**Απόδοση** 34% (208 mg, 0,68 mmol)

**Μοριακό Βάρος:** 305,42

Μοριακός Τύπος: C21H23NO

 $R_{f}$  (EtOAc/DCM: 1/10) = 0,4

<sup>1</sup>**H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,76 – 7,63 (d, J = 8,7 Hz, 2H, 2xAr**H** ortho ως προς OMe), 7,59 – 7,46 (dd, J = 2,7, 6,1 Hz, 2H, 2xAr**H**), 7,41 – 7,29 (m, 3H, 3xAr**H**), 6,95 – 6,83 (d, J = 8,7 Hz, 2H, 2xAr**H**), 3,91 – 3,76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2,83 – 2,69 (m, 2H, 2xN-CH'), 2,69 – 2,54 (m, 2H, 2xN-CH), 1,91 – 1,75 (m, 4H, 2xN-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1,78 – 1,69 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>**C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158,9, 138,2, 132,1, 128,6, 128,2, 127,8, 123,7, 113,6, 89,9, 87,4, 62,3, 55,5, 48,7, 32,6, 24,1.

1-(2-(4-Χλωροφαινυλο)-4-φαινυλοβουτ-3-υν-2-υλο)πυρρολιδίνη (40)77



Παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική συνθετική πορεία και απομονώθηκε, ως κίτρινο έλαιο, έπειτα από καθαρισμό με στήλη χρωματογραφίας, με τη χρήση βαθμιδωτής έκλουσης (EtOAc/DCM: 1/20 έως και 2/10).

**Απόδοση** 42% (260 mg, 0,84 mmol)

**Μοριακό Βάρος:** 309,84

Μοριακός Τύπος: C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>CIN

R<sub>f</sub> (EtOAc/DCM: 1/9) = 0,4

<sup>1</sup>**H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,87 – 7,71 (d, J = 8,3 Hz, 2H, 2xAr**H**, ortho ως προς το Cl), 7,66 – 7,53 (m, 2H, 2xAr**H**), 7,47 – 7,30 (m, 5H, 2xAr**H** & 3xAr**H**, επικαλυπτόμενες κορυφές), 2,87 – 2,75 (m, 2H, 2xNCHH), 2,72 – 2,59 (m, 2H, 2xNCH), 1,91 – 1,79 (m, 4H, 2xNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1,82 – 1,70 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 144,7, 133,0, 132,2, 128,6, 128,5, 128,4, 128,2, 123,5, 89,1, 87,8, 62,5, 48,7, 32,8, 24,2.

1-(1-(*m*-Τολυλαιθυνυλο)κυκλοεξυλο)πιπεριδίνη (42)<sup>82</sup>



Παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική συνθετική πορεία και απομονώθηκε, ως κίτρινο έλαιο, έπειτα από καθαρισμό με στήλη χρωματογραφίας (EtOAc/PE/MeOH: 2/8), για την οποία πραγματοποιήθηκε ξηρή φόρτωση.

**Απόδοση** 81% (456 mg, 1,64 mmol)

**Μοριακό Βάρος:** 281,44

Μοριακός Τύπος: C20H27N

**R**<sub>f</sub> (EtOAc/PE: 2/8) = 0,2

<sup>1</sup>**H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,25 – 7,03 (m, 4H, 4xAr**H**), 2,77 – 2,61 (t, J = 3,0, 3,9 Hz, 4H, NC**H**<sub>2</sub>), 2,36 – 2,30 (s, 3H, C**H**<sub>3</sub>), 2,15 – 2,03 (d, J = 12,1 Hz, 2H, 2xC**H**H), 1,85 – 1,34 (m, 14H, επικαλυπτόμενες κορυφές).

<sup>13</sup>**C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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.

## 1-(1-(*p*-Τολυλαιθυνυλο)κυκλοεξυλο)πιπεριδίνη (44)<sup>79</sup>



Παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική συνθετική πορεία και απομονώθηκε, ως κίτρινο έλαιο, έπειτα από καθαρισμό με στήλη χρωματογραφίας (EtOAc/PE: 2/8).

Απόδοση 70% (394 mg, 1,40 mmol)

**Μοριακό Βάρος:** 281,44

Μοριακός Τύπος: C20H27N

**R**<sub>f</sub> (EtOAc/PE: 2/8) = 0,3

<sup>1</sup>**H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,33 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H, 2xAr**H**), 7,09 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H, 2xAr**H**, *ortho* ως προς CH<sub>3</sub>), 2,69 (s, 4H, 2xNC**H**<sub>2</sub>), 2,33 (s, 3H, C**H**<sub>3</sub>), 2,14 – 2,07 (m, 2H, 2xC**H**H), 1,73 – 1,44 (m, 14H, επικαλυπτόμενες κορυφές). <sup>13</sup>**C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 137,9, 131,8, 129,2, 120,8, 90,1, 86,4, 59,9, 47,3, 35,9, 26,6, 25,9, 24,9, 23,4, 21,6.

## 1-(1-((4-Μεθοξυ-2-μεθυλοφαινυλο)αιθυνυλο)κυκλοεξυλο)πιπεριδίνη (45)82



Παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική συνθετική πορεία και απομονώθηκε, ως κίτρινοι κρύσταλλοι, έπειτα από καθαρισμό με στήλη χρωματογραφίας, με τη χρήση βαθμιδωτής έκλουσης (EtOAc/PE: 1/20 έως 1/1).

**Απόδοση** 89% (554 mg, 1,78 mmol)

**Μοριακό Βάρος:** 311,47

Μοριακός Τύπος: C21H29NO

**R**<sub>f</sub> (EtOAc/PE: 2/8) = 0,2

<sup>1</sup>**H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,34 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H,Ar**H**, *meta* ως προς OMe), 6,73 (s, 1H, Ar**H**, *ortho* ως προς OMe & Me), 6,66 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, Ar**H**, ortho ως προς OMe), 3,77 (s, 3H, OC**H**<sub>3</sub>), 2,73 – 2,63 (m, 4H, 2xNC**H**<sub>2</sub>), 2,42 (s, 3H, C**H**<sub>3</sub>), 2,11 (d, *J* = 11,5 Hz, 2H, 2xCHH), 1,75 – 1,52 (m, 10H, επικαλυπτόμενες κορυφές), 1,55 – 1,37 (m, 4H, επικαλυπτόμενες κορυφές).

<sup>13</sup>**C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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, 248, 23,3, 21,5.

## 1-(1-((4-Μεθοξυφαινυλο)αιθυνυλο)κυκλοεξυλο)πιπεριδίνη (46)<sup>136</sup>



Παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική συνθετική πορεία και απομονώθηκε, ως κίτρινοι κρύσταλλο, έπειτα από καθαρισμό με στήλη χρωματογραφίας, με τη χρήση βαθμιδωτής έκλουσης (EtOAc/PE: 1/20 έως 3/7). **Απόδοση** 87% (517 mg, 1,74 mmol) **Μοριακό Βάρος:** 297,44 **Μοριακός Τύπος:** C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>NO  $R_{f}$  (EtOAc/PE: 1/9) = 0,2

<sup>1</sup>**H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,48 – 7,22 (d, J = 8,9 Hz, 2H, 2xAr**H**, *meta* ως προς το OMe), 6,92 – 6,70 (d, J = 8,9 Hz, 2H, 2xAr**H**, *ortho* ως προς OMe), 3,98 – 3,47 (s, 3H, OC**H**<sub>3</sub>), 2,68 – 2,62 (t, J = 5,3 Hz, 4H, 2xNC**H**<sub>2</sub>), 2,31 – 1,91 (d, J = 12,7 Hz, 2H, 2xC**H**H), 1,80 – 1,37 (m, 14H, επικαλυπτόμενες κορυφές). <sup>13</sup>**C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159,3, 133,2, 116,2, 114,0, 89,3, 86,0, 59,4, 55,4, 47,3, 36,1, 26,9, 26,0, 25,0, 23,3.

1-(1-((2-Βρωμοφαινυλο)αιθυνυλο)κυκλοεξυλο)πιπεριδίνη (50)82



Παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική συνθετική πορεία και απομονώθηκε, ως πορτοκαλί έλαιο, έπειτα από καθαρισμό με στήλη χρωματογραφίας, με τη χρήση βαθμιδωτής έκλουσης (EtOAc/PE: 1/30 έως και 4/6).

**Απόδοση** 57% (395 mg, 1,14 mmol)

Μοριακό Βάρος: 346,31

Μοριακός Τύπος: C19H24BrN

**R**<sub>f</sub> (EtOAc/PE: 1/9) = 0,2

<sup>1</sup>**H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,67 – 7,37 (m, 2H, 2xAr**H**, επικαλυπτόμενες κορυφές), 7,29 – 7,06 (m, 2H, 2xAr**H**, επικαλυπτόμενες κορυφές), 2,83 – 2,64 (t, *J* = 5,5 Hz, 4H, 2xNC**H**<sub>2</sub>), 2,25 – 2,09 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H, 2xC**H**H), 1,89 – 1,35 (m, 14H, επικαλυπτόμενες κορυφές).

<sup>13</sup>**C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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.

4-((1-Φαινυλο-αιθυνυλο)κυκλοεξυλο)μορφολίνη (55)<sup>71</sup>



Παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική συνθετική πορεία και απομονώθηκε, ως κίτρινο έλαιο, έπειτα από καθαρισμό με στήλη χρωματογραφίας, με τη χρήση βαθμιδωτής έκλουσης (EtOAc/PE: 1/10 έως και 2/8).

**Απόδοση** 94% (507 mg, 1,88 mmol)

**Μοριακό Βάρος:** 311,47

Μοριακός Τύπος: C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO

 $R_{f}$  (EtOAc/PE: 2/8) = 0,3

<sup>1</sup>**H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,52 – 7,37 (m, 2H, 2xArH), 7,31 – 7,23 (m, 3H, 3xArH), 3,81 – 3,70 (t, J = 4,4 Hz, 4H, 2xNCH<sub>2</sub>), 2,79 – 2,65 (t, J = 4,9 Hz, 4H, 2xOCH<sub>2</sub>), 2,07 – 1,95 (d, J = 12,2 Hz, 2H, 2xCHH), 1,73 – 1,40 (m, 8H, επικαλυπτόμενες κορυφές).

<sup>13</sup>**C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 132,0, 128,5, 128,0, 123,6, 89,9, 86,7, 67,6, 59,0, 46,8, 35,6, 25,9, 22,9.

**Ν-Βενζυλο-1-(φαινυλαιθυνυλο)κυκλοεξυλαμίνη (56)**<sup>137</sup>



Παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική συνθετική πορεία και απομονώθηκε, ως κίτρινο έλαιο, έπειτα από καθαρισμό με στήλη χρωματογραφίας, με τη χρήση βαθμιδωτής έκλουσης (EtOAc/PE: 1/20 έως και 1/9).

Απόδοση 46% (266 mg, 0,92 mmol)

## Μοριακό Βάρος: 289,42

Μοριακός Τύπος: C21H23N

**R**<sub>f</sub> (EtOAc/PE: 1/10) = 0,3

<sup>1</sup>**H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,56 – 7,16 (m, 10H, επικαλυπτόμενες κορυφές), 3,97 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>Ar), 2,01 – 1,95 (m, 2H, 2xCHH), 1,77 – 1,41 (m, 8H, επικαλυπτόμενες κορυφές).

<sup>13</sup>**C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 141,1, 132,0, 128,9, 128,4, 128,2, 127,9, 127,0, 124,0, 90,7, 86,4, 59,6, 47,3, 38,1, 26,0, 23,8.

**Ν-(4-Μεθοξυβενζυλο)-1-(φαινυλαιθυνυλο)κυκλοεξαν-1-αμίνη (57)**<sup>137</sup>



Παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική συνθετική πορεία και απομονώθηκε, ως πορτοκαλί έλαιο, έπειτα από καθαρισμό με στήλη χρωματογραφίας, με τη χρήση βαθμιδωτής έκλουσης (EtOAc/PE/MeOH: 1/20/0,3 έως και 1/9/0,3).

**Απόδοση** 43% (275 mg, 0,86 mmol)

**Μοριακό Βάρος:** 319,45

Μοριακός Τύπος: C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>NO

 $\mathbf{R}_{\mathbf{f}}$  (EtOAc/PE/MeOH: 1/9) = 0,2

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,53 – 7,40 (m, 2H, 2xArH), 7,36 – 7,27 (m, 5H, επικαλυπτόμενες κορυφές), 6,86 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, 2xArH, meta ως προς στο OMe), 3,91 (s, 2H,N-CH<sub>2</sub>-Ar), 3,79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2,00 – 1,94 (m, 2H, 2xCHH), 1,75 – 1,39 (m, 8H, επικαλυπτόμενες κορυφές).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158,9, 133,3, 132,0, 130,0, 128,6, 128,1, 124,0, 114,1, 93,9, 85,1, 55,6, 55,5, 47,7, 38,5, 26,2, 23,3.

## **Ν-Οκτυλο-1-(φαινυλαιθυνυλο)κυκλοεξυλαμίνη (58)**82



Παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική συνθετική πορεία και απομονώθηκε, ως κίτρινο έλαιο, έπειτα από καθαρισμό με στήλη χρωματογραφίας (EtOAc/PE: 2/8).

**Απόδοση** 67% (417 mg, 1,34 mmol) **Μοριακό Βάρος:** 311,51 **Μοριακός Τύπος:** C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>N  $R_{f}$  (EtOAc/PE: 2/8) = 0,3

<sup>1</sup>**H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,42 (dd, *J* = 6,7, 3,1 Hz, 2H, 2xAr**H**), 7,33 – 7,23 (m, 3H, 3xAr**H**), 2,79 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H, 2xNC**H**<sub>2</sub>), 1,94 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H, 2xC**H**H), 1,74 – 1,07 (m, 20H, επικαλυπτόμενες κορυφές), 0,88 (t, *J* = 8,1 Hz, 3H, C**H**<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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.

**Ν-κυκλοεξυλο-1-(φαινυλαιθυνυλο)κυκλοεξαν-1-αμίνη (59)**<sup>138</sup>



Παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική συνθετική πορεία και απομονώθηκε, ως κίτρινο έλαιο, έπειτα από καθαρισμό με στήλη χρωματογραφίας (EtOAc/PE/MeOH: 1/9/0.3), για την οποία πραγματοποιήθηκε ξηρή φόρτωση. **Απόδοση** 58% (326 mg, 1,16 mmol)

**Μοριακό Βάρος:** 281,44

Μοριακός Τύπος: C20H27N

R<sub>f</sub> (EtOAc/PE/MeOH: 1/9/0.3) = 0,3

<sup>1</sup>**H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,46 – 7,35 (m, 2H, 2xAr**H**), 7,33 – 7,23 (m, 3H, 2xAr**H**), 2,98 – 2,71 (dt, *J* = 6,6, 10,2 Hz, 1H, NC**H**), 2,04 – 1,84 (d, *J* = 10,2 Hz, 4H, 4xC**H**H), 1,79 – 1,49 (m, 6H, επικαλυπτόμενες κορυφές), 1,50 – 1,01 (m, 10H, επικαλυπτόμενες κορυφές).

<sup>13</sup>**C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 131,7, 128,5, 127,9, 124,1, 94,6, 84,1, 55,4, 52,8, 39,5, 36,8, 26,0, 26,0, 26,0, 23,4.

## 6.4. Επιλεγμένα φασματοσκοπικά δεδομένα





Εικόνα 6.4.3 Φάσμα <sup>1</sup>Η-ΝΜR της ένωσης 48 σε διαλύτη CDCl<sub>3</sub>.





Εικόνα 6.4.5 Φάσμα <sup>1</sup>Η-ΝΜR της ένωσης 47 σε διαλύτη CDCl<sub>3</sub>.



Εικόνα 6.4.6 Φάσμα <sup>13</sup>C-NMR της ένωσης 47 σε διαλύτη CDCl<sub>3</sub>.


Εικόνα 6.4.7 Φάσμα <sup>1</sup>Η-ΝΜR της ένωσης 60 σε διαλύτη CDCl<sub>3</sub>.



Εικόνα 6.4.8 Φάσμα <sup>13</sup>C-NMR της ένωσης 60 σε διαλύτη CDCl<sub>3</sub>.



Εικόνα 6.4.9 Φάσμα <sup>1</sup>Η-ΝΜR της ένωσης 49 σε διαλύτη CDCl<sub>3</sub>.



Εικόνα 6.4.10 Φάσμα <sup>13</sup>C-NMR της ένωσης 49 σε διαλύτη CDCl<sub>3</sub>.



Εικόνα 6.4.11 Φάσμα <sup>1</sup>Η-ΝΜR της ένωσης 43 σε διαλύτη CDCl<sub>3</sub>.



Εικόνα 6.4.12 Φάσμα <sup>13</sup>C-NMR της ένωσης 43 σε διαλύτη CDCl<sub>3</sub>.



Εικόνα 6.4.13 Φάσμα <sup>1</sup>Η-ΝΜR της ένωσης 30 σε διαλύτη CDCl<sub>3</sub>.



Εικόνα 6.4.14 Φάσμα <sup>13</sup>C-NMR της ένωσης 30 σε διαλύτη CDCI<sub>3</sub>.



Εικόνα 6.4.15 Φάσμα <sup>1</sup>Η-ΝΜR της ένωσης 31 σε διαλύτη CDCl<sub>3</sub>.



Εικόνα 6.4.16 Φάσμα <sup>13</sup>C-NMR της ένωσης 31 σε διαλύτη CDCI<sub>3</sub>.



Εικόνα 6.4.17 Φάσμα <sup>1</sup>Η-ΝΜR της ένωσης 32 σε διαλύτη CDCl<sub>3</sub>.



Εικόνα 6.4.18 Φάσμα <sup>13</sup>C-NMR της ένωσης 32 σε διαλύτη CDCI<sub>3</sub>.



Εικόνα 6.4.19 Φάσμα <sup>1</sup>Η-ΝΜR της ένωσης 33 σε διαλύτη CDCl<sub>3</sub>.



Εικόνα 6.4.20 Φάσμα <sup>13</sup>C-NMR της ένωσης 33 σε διαλύτη CDCl<sub>3</sub>.



Εικόνα 6.4.21 Φάσμα <sup>1</sup>Η-ΝΜR της ένωσης 34 σε διαλύτη CDCl<sub>3</sub>.



Εικόνα 6.4.22 Φάσμα <sup>13</sup>C-NMR της ένωσης 34 σε διαλύτη CDCI<sub>3</sub>.



Εικόνα 6.4.23 Φάσμα <sup>1</sup>Η-ΝΜR της ένωσης 36 σε διαλύτη CDCl<sub>3</sub>.



Εικόνα 6.4.24 Φάσμα <sup>13</sup>C-NMR της ένωσης 36 σε διαλύτη CDCI<sub>3</sub>.



Εικόνα 6.4.25 Φάσμα <sup>1</sup>Η-ΝΜR της ένωσης 39 σε διαλύτη CDCl<sub>3</sub>.



Εικόνα 6.4.26 Φάσμα <sup>13</sup>C-NMR της ένωσης 39 σε διαλύτη CDCl<sub>3</sub>.



Εικόνα 6.4.27 Φάσμα <sup>1</sup>Η-ΝΜR της ένωσης 40 σε διαλύτη CDCl<sub>3</sub>.



Εικόνα 6.4.28 Φάσμα <sup>13</sup>C-NMR της ένωσης 40 σε διαλύτη CDCI<sub>3</sub>.



Εικόνα 6.4.29 Φάσμα <sup>1</sup>Η-ΝΜR της ένωσης 44 σε διαλύτη CDCl<sub>3</sub>.



Εικόνα 6.4.30 Φάσμα <sup>13</sup>C-NMR της ένωσης 44 σε διαλύτη CDCl<sub>3</sub>.



Εικόνα 6.4.31 Φάσμα <sup>1</sup>Η-ΝΜR της ένωσης 46 σε διαλύτη CDCl<sub>3</sub>.



Εικόνα 6.4.32 Φάσμα <sup>13</sup>C-NMR της ένωσης 46 σε διαλύτη CDCI<sub>3</sub>.



Εικόνα 6.4.33 Φάσμα <sup>1</sup>Η-ΝΜR της ένωσης 55 σε διαλύτη CDCl<sub>3</sub>.



Εικόνα 6.4.34 Φάσμα <sup>13</sup>C-NMR της ένωσης 55 σε διαλύτη CDCl<sub>3</sub>.



Εικόνα 6.4.35 Φάσμα <sup>1</sup>Η-ΝΜR της ένωσης 56 σε διαλύτη CDCl<sub>3</sub>.



Εικόνα 6.4.36 Φάσμα <sup>13</sup>C-NMR της ένωσης 56 σε διαλύτη CDCl<sub>3</sub>.



Εικόνα 6.4.37 Φάσμα <sup>1</sup>Η-ΝΜR της ένωσης 57 σε διαλύτη CDCl<sub>3</sub>.



Εικόνα 6.4.38 Φάσμα <sup>13</sup>C-NMR της ένωσης 57 σε διαλύτη CDCl<sub>3</sub>.



Εικόνα 6.4.39 Φάσμα <sup>1</sup>Η-ΝΜR της ένωσης 59 σε διαλύτη CDCl<sub>3</sub>.



Εικόνα 6.4.40 Φάσμα <sup>13</sup>C-NMR της ένωσης 59 σε διαλύτη CDCI<sub>3</sub>.



**Εικόνα 6.4.41** Φάσμα HRMS (ESI) της ένωσης **54**. Η κορυφή με m/z: 317,2018 αντιστοιχεί στο ιόν [M+H]<sup>+</sup> (υπολογίστηκε ως 317,2012)



**Εικόνα 6.4.42** Φάσμα HRMS (ESI) της ένωσης **48**. Η κορυφή με m/z: 288,1510 αντιστοιχεί στο ιόν [M+H]<sup>+</sup> (υπολογίστηκε ως 288,1514)



**Εικόνα 6.4.43** Φάσμα HRMS (ESI) της ένωσης **47**. Η κορυφή με m/z: 313,2275 αντιστοιχεί στο ιόν [M+H]<sup>+</sup> (υπολογίστηκε ως 313,2274)



**Εικόνα 6.4.44** Φάσμα HRMS (ESI) της ένωσης **60**. Η κορυφή με m/z: 284,2374 αντιστοιχεί στο ιόν [M+H]<sup>+</sup> (υπολογίστηκε ως 284,2373)



**Εικόνα 6.4.45** Φάσμα HRMS (ESI) της ένωσης **49**. Η κορυφή με m/z: 302,1670 αντιστοιχεί στο ιόν [M+H]<sup>+</sup> (υπολογίστηκε ως 302,1670)



**Εικόνα 6.4.46** Φάσμα HRMS (ESI) της ένωσης **43.** Η κορυφή με m/z: 268,2064 αντιστοιχεί στο ιόν [M+H]<sup>+</sup> (υπολογίστηκε ως 268,2060)

## ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

AHA	Amine-Haloalkane-Alkyne
A <sup>3</sup>	Aldehyde-Amine-Alkyne
DCM	Dichloromethane
DG	Directing Groups
DOS	Diversity Oriented Synthesis
DFT	Density Functional Theory
dr	Diastereomeric ratio
EDG	Electron Donating Group
ee	Enantiomeric excess
ESI	Electron-Spray Ionization
EWG	Electron Withdrawing Group
FAD	Flavin Adenine Dinucleotide
GC/MS	Gas Chromatography/ Mass Spectrometry
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
KA <sup>2</sup>	Ketone-Amine-Alkyne
MAO-A	Mono-amine Oxidase-A
MAO-B	Mono-amine Oxidase-B
MCR	Multicomponent Reaction
MS	Molecular sieves
MW	Microwaves
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
rds	Rate determining step
r.t.	Room temperature
TEMPO	2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxidanyl
TLC	Thin Layer Chromatography

## ΑΝΑΦΟΡΕΣ

- Lauder, K.; Toscani, A.; Scalacci, N.; Castagnolo, D. Synthesis and Reactivity of Propargylamines in Organic Chemistry. *Chem. Rev.* 2017, *117* (24), 14091–14200.
- (2) Peshkov, V. A.; Pereshivko, O. P.; Van der Eycken, E. V. A Walk around the A<sup>3</sup>-Coupling. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41* (10), 3790–3870.
- (3) 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. Chemie Int. Ed.* **2010**, *49* (49), 9465–9468.
- (4) 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* (5), 1029–1037.
- (5) 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. Chemie Int. Ed.* **2016**, *55* (37), 11139–11143.
- (6) Jiang, B.; Xu, M. Highly Enantioselective Construction of Fused Pyrrolidine Systems That Contain a Quaternary Stereocenter: Concise Formal Synthesis of (+)-Conessine. *Angew. Chemie Int. Ed.* 2004, 43 (19), 2543–2546.
- (7) Fleming, J. J.; Du Bois, J. A Synthesis of (+)-Saxitoxin. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (12), 3926–3927.
- Tatton, W.; Chalmers-Redman, R.; Tatton, N. Neuroprotection by Deprenyl and Other Propargylamines: Glyceraldehyde-3-Phosphate Dehydrogenase Rather than Monoamine Oxidase B. *J. Neural Transm.* 2003, *110* (5), 509–515.
- (9) Boulton, A. A. Symptomatic and Neuroprotective Properties Of. *Mech. Ageing Dev.* **1999**, *111*, 201–209.
- Boulton, A. A.; Davis, B. A.; Durden, D. A.; Dyck, L. E.; Juorio, A. V.; Li, X. M.; Paterson, I. A.; Yu, P. H. Aliphatic Propargylamines: New Antiapoptotic Drugs. *Drug Dev. Res.* **1997**, *42* (3–4), 150–156.

- (11) Albreht, A.; Vovk, I.; Mavri, J.; Marco-Contelles, J.; Ramsay, R. R. Evidence for a Cyanine Link Between Propargylamine Drugs and Monoamine Oxidase Clarifies the Inactivation Mechanism. *Front. Chem.* **2018**, *6* (May), 1–11.
- (12) Langston, J. W.; Irwin, I. A. N.; Langston, E. B.; Forno, L. S. Pargyline Prevents MPTP-Induced Parkinsonism in Primates. *Science*. **1984**, *225* (4669), 1480–1482.
- (13) 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 (8), 878–894.
- (14) Yu, P. H.; Davis, B. A.; Boulton, A. A. Aliphatic Propargylamines: Potent, Selective, Irreversible Monoamine Oxidase B Inhibitors. *J. Med. Chem.* **1992**, 35 (20), 3705–3713.
- (15) Bolea, I.; Gella, A.; Unzeta, M. Propargylamine-Derived Multitarget-Directed Ligands: Fighting Alzheimer's Disease with Monoamine Oxidase Inhibitors. *J. Neural Transm.* **2013**, *120* (6), 893–902.
- (16) 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* (5), 609–629.
- (17) Baranyi, M.; Porceddu, P. F.; Gölöncsér, F.; Kulcsár, S.; Otrokocsi, L.; Kittel, Á.; Pinna, A.; Frau, L.; Huleatt, P. B.; Khoo, M. L.; et al. Novel (Hetero)Arylalkenyl Propargylamine Compounds Are Protective in Toxin-Induced Models of Parkinson's Disease. *Mol. Neurodegener.* 2016, *11* (1), 1–21.
- (18) 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* (JUN), 1–7.
- (19) Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*; Oxford University Press: Oxford, **1996**.
- (20) 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 (6),

995–1001.

- 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 (23), 4616–4622.
- Hennion, G. F.; Hanzel, R. S. The Alkylation of Amines with *t*-Acetylenic Chlorides. Preparation of Sterically Hindered Amines. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82* (18), 4908–49112.
- (23) Czernecki, S.; Valéry, J. A Stereocontrolled Synthesis of a Lincosamine Precursor. *J. Carbohydr. Chem.* **1990**, *9* (5), 767–770.
- (24) Schmitt, M. L.; Hauser, A.; Carlino, L.; Pippel, M.; Schulz-fincke, J.; Metzger, E.; Willmann, D.; Yiu, T.; Barton, M.; Schu, R.; et al. Nonpeptidic Propargylamines as Inhibitors of Lysine Specific Demethylase 1 (LSD1) with Cellular Activity. *J. Med. Chem.* **2013**, *56* (18), 7334–7342.
- (25) Deme, R.; Magyar, K.; Sheela, D. P.; Ho, H. K. Novel Arylalkenylpropargylamines as Neuroprotective, Potent, and Selective Monoamine Oxidase B Inhibitors for the Treatment of Parkinson's Disease. J. Med. Chem. 2015, 58 (3), 1400–1419.
- (26) 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**, *8* (9), 3849–3862.
- (27) Zani, L.; Bolm, C. Direct Addition of Alkynes to Imines and Related C□N Electrophiles: A Convenient Access to Propargylamines. *Chem. Commun.* 2006, *41* (41), 4263–4275.
- (28) Sheldon, R. A. Fundamentals of Green Chemistry: Efficiency in Reaction Design. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41* (4), 1437–1451.
- (29) Sheldon, R. A. The: E Factor 25 Years on: The Rise of Green Chemistry and Sustainability. *Green Chem.* **2017**, *19* (1), 18–43.
- (30) Li, C.-J.; Trost, B. M. Green Chemistry for Chemical Synthesis. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2008**, *105* (36), 13197–13202.
- (31) Ganem, B. Strategies for Innovation in Multicomponent Reaction Design. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42* (3), 463–472.
- (32) Dömling, A.; Wang, W.; Wang, K. Chemistry and Biology Of

Multicomponent Reactions. Chem. Rev. 2012, 112 (6), 3083-3135.

- (33) Afshari, R.; Shaabani, A. Materials Functionalization with Multicomponent Reactions: State of the Art. ACS Comb. Sci. 2018, 20 (9), 499–528.
- (34) Jessop, P. G. Searching for Green Solvents. *Green Chem.* **2011**, *13* (6), 1391–1398.
- (35) 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 (10), 2672.
- (36) Noyori, R. Pursuing Practical Elegance in Chemical Synthesis. *Chem. Commun.* **2005**, No. 14, 1807–1811.
- (37) 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.
- (38) Sheldon, R. A. E Factors, Green Chemistry and Catalysis: An Odyssey. *Chem. Commun.* **2008**, *7* (29), 3352.
- (39) Trost. B. The Atom Economy A Search for Synthetic Efficiency. *Science*. **1991**, *254* (5032), 1471–1477.
- (40) Holzwarth, M. S.; Plietker, B. Biorelevant Metals in Sustainable Metal Catalysis-A Survey. *ChemCatChem* **2013**, *5* (7), 1650–1679.
- (41) 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* (5), 1399–1406.
- (42) Diethelm, S.; Carreira, E. M. Total Synthesis of (±)-Gelsemoxonine. J. Am. Chem. Soc. 2013, 135 (23), 8500–8503.
- (43) Mannich, C.; Chang, F. C. Mannich Und Fu Tsong Chang: Uber Eine Synthese von Organischen Basen Mit Dreifacher Bindung. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft (A & B Ser.)* **1933**, *66*, 418–420.
- (44) 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* (22), 3647–3650.

- (45) Sakaguchi, S.; Kubo, T.; Ishii, Y. A Three-Component Coupling Reaction of Aldehydes, Amines, and Alkynes. *Angew. Chemie Int. Ed.* 2001, 40 (13), 2534–2536.
- (46) 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, 2 (3), 268–269.
- (47) Wei, C.; Li, Z.; Li, C.-J. The Development of A<sup>3</sup>-Coupling (Aldehyde-Alkyne-Amine) and AA<sup>3</sup>-Coupling (Asymmetric Aldehyde-Alkyne-Amine). Syn. Lett. **2004**, No. 9, 1472–1483.
- Yoo, W. J.; Zhao, L.; Li, C. J. The A<sup>3</sup>-Coupling (Aldehyde-Alkyne-Amine) Reaction: A Versatile Method for the Preparation of Propargylamines. *Aldrichimica Acta* 2011, 44 (2), 43–54.
- (49) 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 (32), 9584–9585.
- (50) 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* (8), 1529–1532.
- (51) Wei, C.; Zigang Li, A.; Li, C.-J. The First Silver-Catalyzed Three-Component Coupling of Aldehyde, Alkyne, and Amine. *Org. Lett.* **2003**, *5* (13), 4473–4475.
- (52) Kidwai, M.; Bansal, V.; Kumar, A.; Mozumdar, S. The First Au-Nanoparticles Catalyzed Green Synthesis of Propargylamines *via* a Three-Component Coupling Reaction of Aldehyde, Alkyne and Amine. *Green Chem.* **2007**, *9* (7), 742–745.
- (53) Zeng, T.; Chen, W. W.; Cirtiu, C. M.; Moores, A.; Song, G.; Li, C. J. Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Nanoparticles: A Robust and Magnetically Recoverable Catalyst for Three-Component Coupling of Aldehyde, Alkyne and Amine. *Green Chem.* **2010**, *12* (4), 570–573.
- (54) 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* (20), 5638–5639.
- (55) Gommermann, N.; Koradin, C.; Polborn, K.; Knochel, P. Enantioselective, Copper(I)-Catalyzed Three-Component Reaction for the Preparation of Propargylamines. *Angew. Chemie Int. Ed.* 2003, 42

(46), 5763–5766.

- (56) Yoo, W. J.; Li, C. J. Copper-Catalyzed Four-Component Coupling between Aldehydes, Amines, Alkynes, and Carbon Dioxide. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350* (10), 1503–1506.
- (57) Pinaka, A.; Vougioukalakis, G. C. Using Sustainable Metals to Carry out "Green" Transformations: Fe- and Cu-Catalyzed CO<sub>2</sub> Monetization. *Coord. Chem. Rev.* 2015, 288, 69–97.
- (58) Suzuki, Y.; Naoe, S.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. Gold-Catalyzed Three-Component Annulation: Efficient Synthesis of Highly Functionalized Dihydropyrazoles from Alkynes, Hydrazines, and Aldehydes or Ketones. Org. Lett. 2012, 14 (1), 4323–4326.
- (59) 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* (12), 7332–7335.
- (60) Hager, A.; Vrielink, N.; Hager, D.; Lefranc, J.; Trauner, D. Synthetic Approaches towards Alkaloids Bearing A-Tertiary Amines. *Nat. Prod. reports* **2015**, 33 (3), 491–522.
- (61) 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. Chemie Int. Ed. 2004, 43 (34), 4476–4478.
- (62) Wada, R.; Shibuguchi, T.; Makino, S.; Oisaki, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. Catalytic Enantioselective Allylation of Ketoimines. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, *128* (23), 7687–7691.
- Biyikal, M.; Porta, M.; W. Roesky, P.; Blechert, S. Zinc-Catalyzed Domino Hydroamination-Alkyne Addition. *Adv. Synth. Catal.* 2010, 352 (3), 1870– 1875.
- (64) 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 (18), 3586–3590.
- (65) Palchak, Z. L.; Lussier, D. J.; Pierce, C. J.; Yoo, H.; Larsen, C. H. Catalytic Tandem Markovnikov Hydroamination-Alkynylation and Markovnikov Hydroamination-Hydrovinylation. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357* (2–3), 539–548.

- (66) 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* (3), 987–999.
- (67) Vachhani, D. D.; Sharma, A.; Van der Eycken, E. Copper-Catalyzed Direct Secondary and Tertiary C-H Alkylation of Azoles through a Heteroarene-Amine-Aldehyde/Ketone Coupling Reaction. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2013**, *52* (9), 2547–2550.
- (68) 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 (12), 2811–2822.
- (69) Chérest, M.; Felkin, H. Torsional Strain Involving Partial Bonds. The Steric Course of the Reaction between Allyl Magnesium Bromide and 4t-Butyl-Cyclohexanone. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9* (18), 2205–2208.
- (70) Chérest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. Torsional Strain Involving Partial Bonds. The Stereochemistry of the Lithium Aluminium Hydride Reduction of Some Simple Open-Chain Ketones. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9* (18), 2199–2204.
- (71) Cheng, M.; Zhang, Q.; Hu, X.; Li, B.; Ji, J.; Chan, A. S. C. 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* (8), 1274– 1278.
- (72) 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* (4), 964–967.
- (73) 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 (10), 2672–2676.
- (74) 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* (3), 1802–1810.

- (75) 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. Chemie Int. Ed.* **2012**, *51* (49), 12289–12292.
- (76) Tang, X.; Kuang, J.; Ma, S. CuBr for KA<sup>2</sup> Reaction: En Route to Propargylic Amines Bearing a Quaternary Carbon Center. *Chem. Commun.* **2013**, *49* (79), 8976–8978.
- (77) Cai, Y.; Tang, X.; Ma, S. Identifying a Highly Active Copper Catalyst for KA<sup>2</sup> Reaction of Aromatic Ketones. *Chem. – A Eur. J.* **2016**, *22* (7), 2266– 2269.
- (78) 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* (16), 3093–3104.
- (79) 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* (2), 624–635.
- (80) Xiong, X.; Chen, H.; Liao, X.; Lai, S.; Gao, L. KA<sup>2</sup>-Coupling Reaction Catalyzed by Semi-Heterogeneous Magnetically Graphene Oxide Supported Copper Catalyst under Microwave Condition. *ChemistrySelect* 2018, 3 (31), 8819–8825.
- (81) 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.
- (82) Tzouras, N. V.; Neofotistos, S. P.; Vougioukalakis, G. C. Zn-Catalyzed Multicomponent KA<sup>2</sup> Coupling: One-Pot Assembly of Propargylamines Bearing Tetrasubstituted Carbon Centers. ACS Omega 2019, 4 (6), 10279–10292.
- (83) Nemati, F.; Elhampour, A.; Farrokhi, H.; Bagheri Natanzi, M. Cu<sub>2</sub>O/Nano-CuFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 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.
- (84) Chinna Rajesh, U.; Gulati, U.; Rawat, D. S. Cu(II)-Hydromagnesite

Catalyzed Synthesis of Tetrasubstituted Propargylamines and Pyrrolo[1,2-a]Quinolines via KA<sup>2</sup>, A<sup>3</sup> Couplings and Their Decarboxylative Versions. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2016**, *4* (6), 3409–3419.

- (85) Gulati, U.; Rajesh, U. C.; Rawat, D. S. CuO/Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>NPs: Robust and Magnetically Recoverable Nanocatalyst for Decarboxylative A<sup>3</sup> and KA<sup>2</sup> Coupling Reactions under Neat Conditions. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57 (40), 4468–4472.
- (86) Perumgani, P. C.; Keesara, S.; Parvathaneni, S.; Mandapati, M. R. Polystyrene Supported N-Phenylpiperazine–Cu(II) Complex: An Efficient and Reusable Catalyst for KA<sup>2</sup>-Coupling Reactions under Solvent-Free Conditions. *New J. Chem.* **2016**, *40* (6), 5113–5120.
- (87) Elhampour, A.; Malmir, M.; Kowsari, E.; Boorboor ajdari, F.; Nemati, F. Ag-Doped Nano Magnetic γ-Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>@DA Core–Shell Hollow Spheres: An Efficient and Recoverable Heterogeneous Catalyst for A<sup>3</sup> and KA<sup>2</sup> Coupling Reactions and [3+2] Cycloaddition. *RSC Adv.* **2016**, *6* (99), 96623–96634.
- (88) Sadjadi, S.; Heravi, M. M.; Malmir, M. Green Bio-Based Synthesis of Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>@SiO<sub>2</sub> -IL/Ag Hollow Spheres and Their Catalytic Utility for Ultrasonic-Assisted Synthesis of Propargylamines and Benzo[ b ]Furans. *Appl. Organomet. Chem.* **2018**, *32* (2), 1–14.
- (89) Bosica, G.; Abdilla, R. The KA<sub>2</sub> Coupling Reaction under Green, Solventless, Heterogeneous Catalysis. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2017**, *426* (2017), 542–549.
- (90) Sadjadi, S.; Hosseinnejad, T.; Malmir, M.; Heravi, M. M. Cu@furfural Imine-Decorated Halloysite as an Efficient Heterogeneous Catalyst for Promoting Ultrasonic-Assisted A<sup>3</sup> and KA<sup>2</sup> Coupling Reactions: A Combination of Experimental and Computational Study. *New J. Chem.* **2017**, *41* (22), 13935–13951.
- (91) Τζουράς, Ν. Β. Αειφόρος Κατάλυση Σε Αντιδράσεις Πολλών Συστατικών Και Διαδοχικές Αντιδράσεις: Σύνθεση Νέων Τετρα-Υποκατεστημένων Προπαργυλαμινών Μέσω Της Σύζευξης ΚΑ<sup>2</sup>. Ερευνητική Εργασία Διπλώματος Ειδίκευσης, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, **2018**.
- (92) Valyaev, D. A.; Lavigne, G.; Lugan, N. Manganese Organometallic Compounds in Homogeneous Catalysis: Past, Present, and Prospects.

Coord. Chem. Rev. 2016, 308, 191–235.

- (93) European Medicies Agency. Guideline on the Specification Limits for Residues of Metal Catalysts or Metal Reagents. In *Committee for medicinal products for human use*; **2008**; pp 6–7.
- (94) Irie, R.; Noda, K.; Ito, Y.; Matsumoto, N.; Katsuki, T. Catalytic Asymmetric Epoxidation of Unfunctionalized Olefins Using Chiral (Salen)Manganese(III) Complexes. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2* (7), 481–494.
- (95) Katsuki, T. Catalytic Asymmetric Oxidations Using Optically Active (Salen)Manganese(III) Complexes as Catalysts. *Coord. Chem. Rev.* 1995, 140 (0), 189–214.
- (96) Meunier, B. Metalloporphyrins as Versatile Catalysts for Oxidation Reactions and Oxidative DNA Cleavage. *Chem. Rev.* **1992**, *92* (6), 1411– 1456.
- (97) Che, C.-M.; Lo, V. K.-Y.; Zhou, C.-Y.; Huang, J.-S. Selective Functionalisation of Saturated C–H Bonds with Metalloporphyrin Catalysts. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40* (4), 1950.
- (98) Lu, H.; Zhang, X. P. Catalytic C-H Functionalization by Metalloporphyrins: Recent Developments and Future Directions. *Chem. Soc. Rev.* 2011, 40 (4), 1899–1909.
- (99) Sorokin, A. B. Phthalocyanine Metal Complexes in Catalysis BT Chemical Reviews. *Chem. Rev.* **2013**, *113* (10), 8152–8191.
- (100) Saisaha, P.; De Boer, J. W.; Browne, W. R. Mechanisms in Manganese Catalysed Oxidation of Alkenes with H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. *Chem. Soc. Rev.* 2013, 42 (5), 2059–2074.
- (101) Zheng, J.; Chevance, S.; Darcel, C.; Sortais, J.-B. Selective Reduction of Carboxylic Acids to Aldehydes through Manganese Catalysed Hydrosilylation. *Chem. Commun.* **2013**, *49* (85), 10010–10012.
- (102) Mukhopadhyay, T. K.; Flores, M.; Groy, T. L.; Trovitch, R. J. A Highly Active Manganese Precatalyst for the Hydrosilylation of Ketones and Esters. J. Am. Chem. Soc. 2014, 136 (3), 882–885.
- (103) Bourrez, M.; Molton, F.; Chardon-Noblat, S.; Deronzier, A. [Mn(Bipyridyl)(CO)<sub>3</sub>Br]: An Abundant Metal Carbonyl Complex as Efficient Electrocatalyst for CO<sub>2</sub> Reduction. *Angew. Chemie Int. Ed.* 2011,

50 (42), 9903–9906.

- (104) Smieja, J. M.; Sampson, M. D.; Grice, K. A.; Benson, E. E.; Froehlich, J. D.; Kubiak, C. P. Manganese as a Substitute for Rhenium in CO<sub>2</sub> Reduction Catalysts: The Importance of Acids. *Inorg. Chem.* 2013, *52* (5), 2484–2491.
- (105) Agarwal, J.; Shaw, T. W.; Stanton, C. J.; Majetich, G. F.; Bocarsly, A. B.; Schaefer, H. F. NHC-Containing Manganese(I) Electrocatalysts for the Two-Electron Reduction of CO2. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2014**, *53* (20), 5152–5155.
- (106) Sampson, M. D.; Nguyen, A. D.; Grice, K. A.; Moore, C. E.; Rheingold, A. L.; Kubiak, C. P. Correction to "Manganese Catalysts with Bulky Bipyridine Ligands for the Electrocatalytic Reduction of Carbon Dioxide: Eliminating Dimerization and Altering Catalysis." *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (10), 3718–3718.
- (107) Franco, F.; Cometto, C.; Ferrero Vallana, F.; Sordello, F.; Priola, E.; Minero, C.; Nervi, C.; Gobetto, R. A Local Proton Source in a [Mn(Bpy-R)(CO)<sub>3</sub>Br]-Type Redox Catalyst Enables CO<sub>2</sub> Reduction Even in the Absence of Brønsted Acids. *Chem. Commun.* **2014**, *50* (93), 14670–14673.
- (108) Takeda, H.; Koizumi, H.; Okamoto, K.; Ishitani, O. Photocatalytic CO<sub>2</sub> Reduction Using a Mn Complex as a Catalyst. *Chem. Commun.* 2014, 50 (12), 1491–1493.
- (109) Walsh, J. J.; Neri, G.; Smith, C. L.; Cowan, A. J. Electrocatalytic CO<sub>2</sub> Reduction with a Membrane Supported Manganese Catalyst in Aqueous Solution. *Chem. Commun.* **2014**, *50* (84), 12698–12701.
- (110) Kuninobu, Y.; Nishina, Y.; Takeuchi, T.; Takai, K. Manganese-Catalyzed Insertion of Aldehydes into a C-H Bond. *Angew. Chemie Int. Ed.* 2007, 46 (34), 6518–6520.
- (111) Zhou, B.; Chen, H.; Wang, C. Mn-Catalyzed Aromatic C–H Alkenylation with Terminal Alkynes. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (4), 1264–1267.
- (112) He, R.; Huang, Z. T.; Zheng, Q. Y.; Wang, C. Manganese-Catalyzed Dehydrogenative [4+2] Annulation of N-H Imines and Alkynes by C-H/N-H Activation. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2014**, *53* (19), 4950–4953.
- (113) Zhou, B.; Ma, P.; Chen, H.; Wang, C. Amine-Accelerated Manganese-Catalyzed Aromatic C–H Conjugate Addition to  $\alpha,\beta$ -Unsaturated

Carbonyls. Chem. Commun. 2014, 50 (93), 14558–14561.

- (114) Kuninobu, Y.; Kikuchi, K.; Takai, K. Manganese-Catalyzed Synthesis of Hydantoin Derivatives from Terminal Alkynes and Isocyanates. *Chem. Lett.* **2008**, 37 (7), 740–741.
- (115) Liu, W.; Zell, D.; John, M.; Ackermann, L. Manganese-Catalyzed Synthesis of Cis-β-Amino Acid Esters through Organometallic C-H Activation of Ketimines. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2015**, *54* (13), 4092– 4096.
- (116) Afraj, S. N.; Chen, C.; Lee, G. H. Manganese(II) Chloride Catalyzed Highly Efficient One-Pot Synthesis of Propargylamines and Fused Triazoles via Three-Component Coupling Reaction under Solvent-Free Condition. *RSC Adv.* 2014, *4* (50), 26301–26308.
- (117) Kuang, J.; Tang, X.; Ma, S. Zinc Diiodide-Promoted Synthesis of Trisubstituted Allenes from Propargylic Amines. Org. Chem. Front. 2015, 2 (5), 470–475.
- (118) 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* (1), 2450.
- (119) Park, J. H.; Lee, D. H.; Kong, H.; Park, M. J.; Jung, I. H.; Park, C. E.; Shim, H. K. Organic Thin-Film Transistor Properties and the Structural Relationships between Various Aromatic End-Capped Triisopropylsilylethynyl Anthracene Derivatives. *Org. Electron. physics, Mater. Appl.* **2010**, *11* (5), 820–830.
- (120) Grimsdale, A. C.; Chan, K. L.; Martin, R. E.; Jokisz, P. G.; Holmes, A. B. Synthesis of Light-Emitting Conjugated Polymers for Applications in Electroluminescent Devices. *Chem. Rev.* **2009**, *40* (26), 897–1091.
- (121) Mao, G.; Orita, A.; Fenenko, L.; Yahiro, M.; Adachi, C.; Otera, J. Blue Emitting Fluorophores of Phenyleneethynylenes Substituted by Diphenylethenyl Terminal Groups for Organic Light-Emitting Diodes. *Mater. Chem. Phys.* **2009**, *115* (1), 378–384.
- (122) Cheng, X.; Heyen, A. Ver; Mamdouh, W.; Uji-i, H.; De Schryver, F.; Höger, S.; De Feyter, S. Synthesis and Adsorption of Shape-Persistent Macrocycles Containing Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in the Rigid Framework. *Langmuir* **2007**, *23* (3), 1281–1286.
- (123) Königsberger, K.; Chen, G. P.; Wu, R. R.; Girgis, M. J.; Prasad, K.; Repič,

O.; Blacklock, T. J. A Practical Synthesis of 6-[2-(2,5-Dimethoxyphenyl)Ethyl]-4-Ethylquinazoline and the Art of Removing Palladium from the Products of Pd-Catalyzed Reactions. *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7* (5), 733–742.

- (124) Caporale, A.; Tartaggia, S.; Castellin, A.; De Lucchi, O. Practical Synthesis of Aryl-2-Methyl-3-Butyn-2-Ols from Aryl Bromides via Conventional and Decarboxylative Copper-Free Sonogashira Coupling Reactions. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 384–393.
- (125) Wang, Y. B.; Sun, D. S.; Zhou, H.; Zhang, W. Z.; Lu, X. B. Alkoxide-Functionalized Imidazolium Betaines for CO<sub>2</sub> Activation and Catalytic Transformation. *Green Chem.* **2014**, *16* (4), 2266–2272.
- (126) Wang, Y. B.; Wang, Y. M.; Zhang, W. Z.; Lu, X. B. Fast CO<sub>2</sub> Sequestration, Activation, and Catalytic Transformation Using N -Heterocyclic Olefins. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (32), 11996–12003.
- (127) Jo, K. A.; Maheswara, M.; Yoon, E.; Lee, Y. Y.; Yun, H.; Kang, E. J. N -Heterocyclic Carbene Catalyzed Domino Cyclization of Propargylic Alcohols and Benzoyl Isocyanates. *J. Org. Chem.* **2012**, 77 (6), 2924– 2928.
- (128) Yamada, W.; Sugawara, Y.; Cheng, H. M.; Ikeno, T.; Yamada, T. Silver-Catalyzed Incorporation of Carbon Dioxide into Propargylic Alcohols. *European J. Org. Chem.* **2007**, 2007 (16), 2604–2607.
- (129) Li, J.; Huang, P. A Rapid and Efficient Synthetic Route to Terminal Arylacetylenes by Tetrabutylammonium Hydroxide- and Methanol-Catalyzed Cleavage of 4-Aryl-2-Methyl-3-Butyn-2-Ols. *Beilstein J. Org. Chem.* 2011, 7, 426–431.
- (130) Gschneidtner, T. A.; Moth-Poulsen, K. A Photolabile Protection Strategy for Terminal Alkynes. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54* (40), 5426–5429.
- (131) Chiang, J. C.; MacDiarmid, A. G. "Polyaniline": Protonic Acid Doping of the Emeraldine Form to the Metallic Regime. Synth. Met. 1986, 13 (1–3), 193–205.
- (132) Feast, W. J.; Tsibouklis, J.; Pouwer, K. L.; Groenendaal, L.; Meijer, E. W. Synthesis, Processing and Material Properties of Conjugated Polymers. *Polymer (Guildf).* **1996**, 37 (22), 5017–5047.
- (133) Winarno, E. K.; Getoff, N. Photo-Induced Decomposition of 2-Chloroaniline in Aqueous Solution. *Zeitschrift fur Naturforsch. - Sect. C J.*

Biosci. 2002, 57 (5–6), 512–515.

- (134) Sapurina, I. Y.; Shishov, M. A. Oxidative Polymerization of Aniline: Molecular Synthesis of Polyaniline and the Formation of Supramolecular Structures. In *New Polymers for Special Applications*; Aliton de Souza Gomes, Ed.; InTech, **2012**; pp 251–314.
- (135) Konaka, R.; Kuruma, K.; Terabe, S. Mechanisms of Oxidation of Aniline and Related Compounds in Basic Solution. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90* (7), 1801–1806.
- (136) Shah, A. P.; Sharma, A. S.; Jain, S.; Shimpi, N. G. Microwave Assisted One Pot Three Component Synthesis of Propargylamine, Tetra Substituted Propargylamine and Pyrrolo[1,2-: A] Quinolines Using CuNPs@ZnO-PTh as a Heterogeneous Catalyst. *New J. Chem.* 2018, 42 (11), 8724–8737.
- (137) 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 (11), 2638– 2641.
- (138) 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* (5), 2504–2507.