



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ**

**ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ, ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ
ΓΕΩΠΟΝΙΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΟΡΓΑΝΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΤΗ ΧΗΜΙΚΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ»**

**ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΔΕΣΜΩΝ C-H ΚΑΤΑΛΥΟΜΕΝΗ ΑΠΟ ΧΑΛΚΟ
ΚΑΙ N-ΕΤΕΡΟΚΥΚΛΙΚΑ ΚΑΡΒΕΝΙΑ ΜΕ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΣΤΗΝ
ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ SONOGASHIRA ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΑΡΒΟΞΥΛΙΩΣΗ
ΤΕΛΙΚΩΝ ΑΛΚΙΝΙΩΝ**

**ΑΓΓΕΛΙΚΗ - ΣΠΥΡΙΔΟΥΛΑ ΛΙΩΡΗ
ΧΗΜΙΚΟΣ**

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ

**ΑΘΗΝΑ
ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ 2017**



Σημ.: 1^ο
Εσώφυλλο Τόμου

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ

ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ, ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ
ΓΕΩΠΟΝΙΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΟΡΓΑΝΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΤΗ ΧΗΜΙΚΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ»

ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΔΕΣΜΩΝ C-H ΚΑΤΑΛΥΟΜΕΝΗ ΑΠΟ ΧΑΛΚΟ
ΚΑΙ N-ΕΤΕΡΟΚΥΚΛΙΚΑ ΚΑΡΒΕΝΙΑ ΜΕ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΣΤΗΝ
ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ SONOGASHIRA ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΑΡΒΟΞΥΛΙΩΣΗ
ΤΕΛΙΚΩΝ ΑΛΚΙΝΙΩΝ

ΑΓΓΕΛΙΚΗ - ΣΠΥΡΙΔΟΥΛΑ ΛΙΩΡΗ
ΧΗΜΙΚΟΣ

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ

ΑΘΗΝΑ
ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ 2017

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ

ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΔΕΣΜΩΝ C-H ΚΑΤΑΛΥΟΜΕΝΗ ΑΠΟ ΧΑΛΚΟ ΚΑΙ N-
ΕΤΕΡΟΚΥΚΛΙΚΑ ΚΑΡΒΕΝΙΑ ΜΕ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ
SONOGASHIRA ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΑΡΒΟΞΥΛΙΩΣΗ ΤΕΛΙΚΩΝ ΑΛΚΙΝΙΩΝ

ΑΓΓΕΛΙΚΗ – ΣΠΥΡΙΔΟΥΛΑ ΛΙΩΡΗ

A.M.: 141504

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ:

Βουγιουκαλάκης Γεώργιος, Επίκουρος Καθηγητής ΕΚΠΑ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

Βουγιουκαλάκης Γεώργιος, Επίκουρος Καθηγητής ΕΚΠΑ

Κόκοτος Χριστόφορος, Επίκουρος Καθηγητής ΕΚΠΑ

Μαγκριώτη Βικτώρια, Επίκουρη Καθηγήτρια ΕΚΠΑ

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΞΕΤΑΣΗΣ: 24/02/2016

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο δεσμός άνθρακα-υδρογόνου (C-H) είναι ο πλέον συνήθης δεσμός στις οργανικές ενώσεις. Ως εκ τούτου, καθίσταται ιδιαίτερα ελκυστικός στόχος για τον μετασχηματισμό του σε λειτουργικές ομάδες και την κατασκευή πολύτιμων μοριακών δομών. Κατά συνέπεια, η ενεργοποίηση του δεσμού άνθρακα-υδρογόνου, που αρχικά απλά προκάλεσε την περιέργεια των επιστημόνων, πλέον έχει εξελιχθεί από ενδιαφέρουσα ιδέα σε πολύτιμο και σύγχρονο εργαλείο της οργανικής σύνθεσης. Η ενεργοποίηση του δεσμού με τη χρήση χαλκού, ενός μετάλλου μη τοξικού, άφθονου και χαμηλού κόστους, τα τελευταία χρόνια έχει κεντρίσει το ενδιαφέρον των ερευνητών. Ταυτόχρονα, η χρήση των N-ετεροκυκλικών καρβενίων (N-Heterocyclic Carbenes, NHCs), που αποτελούν εξαιρετικής σημασίας μόρια και έχουν ευρύ φάσμα εφαρμογών, ως υποκαταστατών για την κατασκευή καταλυτικών συστημάτων στην ομογενή κατάλυση, συγκεντρώνει μεγάλο ενδιαφέρον. Στην παρούσα εργασία, στο πρώτο κεφάλαιο γίνεται η εισαγωγή στα N-ετεροκυκλικά καρβένια και ακολουθεί το κεφάλαιο εισαγωγής στην ενεργοποίηση του δεσμού άνθρακα-υδρογόνου. Στο τρίτο και τέταρτο κεφάλαιο γίνεται ανασκόπηση των αντιδράσεων καρβοξυλίωσης τελικών αλκινίων και της αντίδρασης Sonogashira.

Οι ερευνητικοί στόχοι της παρούσας εργασίας, οι οποίοι συζητούνται στα κεφάλαια πέντε έως και οκτώ, ήταν:

- Η σύνθεση μιας σειράς κορεσμένων συμμετρικών N-ετεροκυκλικών καρβενίων.
- Η σύνθεση μιας σειράς βιώσιμων, ομογενών καταλυτικών συστημάτων με κύριο μέταλλο το χαλκό και υποκαταστάτες N-ετεροκυκλικά καρβένια.
- Η αξιοποίηση του διοξειδίου του άνθρακα στη σύνθεση χημικών ενώσεων, πιο συγκεκριμένα στην καρβοξυλίωση τελικών αλκινίων (ενεργοποίηση διοξειδίου του άνθρακα).
- Η διασταυρούμενη σύζευξη Sonogashira, μεταξύ τελικών αλκινίων και αρυλαλογονιδίων που καταλύεται από καινοτόμο σύμπλοκα χαλκού και N-

ετεροκυκλικών καρβενίων απουσία του υψηλού κόστους και τοξικού παλλαδίου.

Τέλος, στο ένατο κεφάλαιο παρατίθενται οι πειραματικές πορείες σύνθεσης των πρόδρομων αλάτων των N-ετεροκυκλικών καρβενίων, καθώς και των αντιδράσεων σύζευξης Sonogashira και καρβοξυλίωσης τελικών αλκινίων που πραγματοποιήθηκαν, όπως επίσης και τα αντίστοιχα φασματοσκοπικά δεδομένα.

ΘΕΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ: Οργανική Χημεία

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: N-ετεροκυκλικά καρβένια, οργανική σύνθεση, ομογενής κατάλυση, σύμπλοκα μετάλλων μετάπτωσης, χαλκός, τελικά αλκίνια, αντίδραση διασταυρούμενης σύζευξης, αντίδραση Sonogashira, διοξείδιο του άνθρακα

ABSTRACT

The omnipresence of C-H bonds in organic compounds renders them highly attractive targets for the installation of functional groups towards the construction of valuable molecular scaffolds. Consequently, C-H activation has evolved beyond scientific curiosity and has extended from being a concept of fundamental interest to constituting an important tool of organic synthesis. C-H activation catalyzed by cheap, abundant and non-toxic copper has lately attracted researchers' interest. At the same time, N-heterocyclic carbenes (NHCs) are powerful tools with many applications, specifically in homogeneous catalysis. In the present thesis, the concept of N-heterocyclic carbenes is being introduced in the first chapter, followed by an introduction in C-H activation (second chapter). In the third and fourth chapters, the carboxylation of terminal alkynes and the Sonogashira coupling are being reviewed.

The research goals of this thesis, discussed in chapters fifth through eighth, were:

- The synthesis of a family of saturated symmetrical N-heterocyclic carbene ligands.
- The synthesis of a series of sustainable, homogeneous Cu-based catalytic systems by employing the corresponding N-heterocyclic carbene ligands.
- The catalytic transformation of carbon dioxide into useful chemical structures (CO₂ monetization), specifically through carboxylation of terminal alkynes.
- The Sonogashira cross-coupling reaction between terminal alkynes and arylhalides, catalyzed by novel copper catalytic systems bearing N-heterocyclic carbenes under palladium-free conditions.

Finally, all experimental procedures as well as the spectroscopic data of the synthesized compounds are described in the ninth chapter.

SUBJECT AREA: Organic Chemistry

KEYWORDS: N-heterocyclic carbenes, organic synthesis, homogeneous catalysis, transition metal complexes, copper, terminal alkynes, cross-coupling, Sonogashira reaction, carbon dioxide

Στην οικογένεια μου

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα Καθηγητή μου κ. Γεώργιο Χ. Βουγιουκαλάκη για την ανάθεση του θέματος, την εμπιστοσύνη που μου έδειξε και για τη συνεχή βοήθεια και καθοδήγησή του καθ' όλη τη διάρκεια της παρουσίας μου στο εργαστήριο.

Ευχαριστώ τα μέλη της τριμελούς επιτροπής, τον Επίκουρο Καθηγητή Χριστόφορο Κόκοτο και την Επίκουρη Καθηγήτρια Βικτώρια Μαγκριώτη, για τις υποδείξεις και παρατηρήσεις τους, που συνέβαλαν στην ολοκλήρωση της παρούσας εργασίας.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω την μεταδιδακτορική ερευνήτρια Δρ. Αφροδίτη Πινακά, τους μεταδιδακτορικούς ερευνητές Δρ. Γιάννη Σταματόπουλο και Δρ. Γιώργο Ρώτα, τους υποψήφιους διδάκτορες Natalie Frangi, Αντώνη Καμπανάκη, Άννα Παντελιά και τους μεταπτυχιακούς φοιτητές Ήρα Δασκαλάκη και Δανάη Ζησιμοπούλου. Θα ήθελα ακόμα να ευχαριστήσω την Δρ. Εσθήρ Σακκή για την συνεργασία μας. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλα τα μέλη του Εργαστηρίου Οργανικής Χημείας για την συνεργασία τους.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα την υποψήφια διδάκτορα Αργυρώ Παπασταύρου για την πολύτιμη βοήθεια της, τη στήριξή της και τις συμβουλές της αυτά τα δύο χρόνια, εντός και εκτός του εργαστηρίου.

Τέλος, ευχαριστώ την οικογένεια μου για την βοήθεια της, την υπομονή, τη συμπαράσταση και τη στήριξή της όχι μόνο αυτά τα δύο χρόνια αλλά γενικότερα. Σας ευχαριστώ Νάσο, Γιούλα, Άννα.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	1
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1.....	2
Η χημεία των N-ετεροκυκλικών καρβενίων	2
1.1 Εισαγωγή	2
1.2.1 Σύντομη ιστορία της ανακάλυψης τους	2
1.2.2. Δομή και ιδιότητες	6
1.2.3. Σύγκριση με φωσφίνες.....	9
1.3 Συνθετικές μέθοδοι των πρόδρομων ενώσεων των NHCs.....	12
1.3.1 Κυκλοποίηση με εισαγωγή της προκαρβενικής μονάδας.....	13
1.3.2 Κυκλοποίηση με εισαγωγή του δεσμού της ραχοκοκαλιάς (backbone).....	15
1.4 Μελέτη ιδιοτήτων και χημικής συμπεριφοράς.....	17
1.4.1 Ηλεκτρονιακές και στερεοχημικές ιδιότητες.....	17
1.4.2 Συναρμογή με μέταλλα μεταπτώσεως	23
1.5 Προβλήματα αποσύνθεσης των NHCs.....	25
1.6.Εφαρμογές	26
1.6.1 Ως υποκαταστάτες σε καταλύτες μετάλλων μετάπτωσης	26
1.6.2 Εφαρμογές στην οργανοκατάλυση.....	27
1.6.3 Φαρμακευτικές εφαρμογές και εφαρμογές στη Χημεία Υλικών	28
1.7 Κατάλυση με σύμπλοκα χαλκού που φέρουν N-ετεροκυκλικά καρβένια.....	29
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.....	36
ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΔΕΣΜΟΥ ΑΝΘΡΑΚΑ-ΥΔΡΟΓΟΝΟΥ (C-H ACTIVATION) 36	
2.1 Εισαγωγή	36

2.3 Μηχανισμοί ενεργοποίησης του δεσμού άνθρακα-υδρογόνου	38
2.4 Ενεργοποίηση του δεσμού άνθρακα-υδρογόνου από χαλκό	40
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3.....	42
ΚΑΡΒΟΞΥΛΙΩΣΗ ΤΕΛΙΚΩΝ ΑΛΚΙΝΙΩΝ ΜΕ ΔΙΟΞΕΙΔΙΟ ΤΟΥ ΑΝΘΡΑΚΑ ...	42
3.1 Εισαγωγή	42
3.2 Καρβοξυλιώσεις οργανικών υποστρωμάτων με τη χρήση διοξειδίου του άνθρακα.....	44
3.2.1 Μεθοδολογίες σύνθεσης καρβοξυλικών οξέων	45
3.2.2 Καρβοξυλίωση τελικών αλκινίων.....	46
3.2.2.1 Μηχανισμός καρβοξυλίωσης τελικών αλκινίων	51
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4.....	54
ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΔΙΑΣΤΑΥΡΟΥΜΕΝΗΣ ΣΥΖΕΥΞΗΣ ΤΕΛΙΚΩΝ ΑΛΚΙΝΙΩΝ ΜΕ ΑΡΥΛΑΛΟΓΟΝΙΔΙΑ (ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ SONOGASHIRA)	54
4.1 Εισαγωγή	54
4.2 Αλκυνικός δεσμός: προέλευση και σημασία	56
4.3 Αντίδραση Sonogashira με καταλύτες παλλαδίου	57
4.4 Αντίδραση Sonogashira με καταλύτες σύμπλοκα παλλαδίου και N-ετεροκυκλικών καρβενίων ως υποκαταστάτες	59
4.4.1 Ομογενή καταλυτικά συστήματα συμπλόκων παλλαδίου με υποκαταστάτες N-ετεροκυκλικά καρβένια.....	60
4.4.1.1 Αντιδράσεις με χαλκό ως συν-καταλύτη στην αντίδραση.....	60
4.4.1.2 Αντιδράσεις χωρίς χαλκό ως συν-καταλύτη	62
4.5 Αντίδραση Sonogashira με καταλύτη χαλκό	65
4.5.1 Καταλυτικά συστήματα χαλκού για την σύζευξη Sonogashira.....	66

4.5.2 Αντίδραση Sonogashira με καταλύτη χαλκό και N-ετεροκυκλικά καρβένια ως υποκαταστάτες του συμπλόκου	69
4.5.3 Μηχανισμός αντίδρασης Sonogashira που καταλύεται από χαλκό	70
4.6 Μειονεκτήματα της αντίδρασης Sonogashira με χαλκό	71
4.6.1 Αντίδραση ομοσύζευξης αλκινίων - αντίδραση Glaser	72
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5	74
ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ	74
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6	76
ΣΥΝΘΕΣΗ ΠΡΟΔΡΟΜΩΝ ΑΛΑΤΩΝ ΤΩΝ N-ΕΤΕΡΟΚΥΚΛΙΚΩΝ ΚΑΡΒΕΝΙΩΝ	76
6.1 Εισαγωγή	76
6.2 Ρετροσυνθετική πορεία για τη σύνθεση πρόδρομων αλάτων κορεσμένων συμμετρικών N-ετεροκυκλικών καρβενίων	77
6.3 Μηχανισμοί αντιδράσεων	79
6.4 Συζήτηση-Συμπεράσματα	81
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7	83
ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ ΚΑΡΒΟΞΥΛΙΩΣΗΣ ΤΕΛΙΚΩΝ ΑΛΚΙΝΙΩΝ ΜΕ ΔΙΟΞΕΙΔΙΟ ΤΟΥ ΑΝΘΡΑΚΑ	83
7.1 Εισαγωγή	83
7.2 Μελέτη της καρβοξυλίωσης τελικών αλκινίων	83
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8	93
ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ ΔΙΑΣΤΑΥΡΩΜΕΝΗΣ ΣΥΖΕΥΞΗΣ ΤΕΛΙΚΩΝ ΑΛΚΙΝΙΩΝ ΜΕ ΑΡΥΛΟΑΛΟΓΟΝΙΔΙΑ (ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ SONOGASHIRA) ΜΕ ΚΑΤΑΛΥΤΗ ΧΑΛΚΟ ΚΑΙ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΤΕΣ N-ΕΤΕΡΟΚΥΚΛΙΚΑ ΚΑΡΒΕΝΙΑ	93

8.1 Εισαγωγή	93
8.2 Σύζευξη Sonogashira μεταξύ του φαινυλοακετυλενίου και του 1-ιωδο-4-νιτροβενζολίου	93
8.3 Επιλεγμένα φασματοσκοπικά δεδομένα	109
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9.....	112
ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΠΟΡΕΙΕΣ ΚΑΙ ΔΕΔΟΜΕΝΑ.....	112
9.1 Γενικό πειραματικό μέρος	112
9.2. Πειραματικές πορείες και χαρακτηρισμοί των προϊόντων των αντιδράσεων.....	113
9.3 Ποσοτικοποίηση αποτελεσμάτων με τη χρήση των φασμάτων ¹ H-NMR.....	132
9.4 Ποσοτικοποίηση αποτελεσμάτων με τη χρήση συζευγμένης τεχνικής αεριοχρωματογραφίας - φασματομετρίας μαζών (Gas Chromatography – Mass Spectrometry, GC-MS)	133
ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ-ΑΡΤΙΚΟΛΕΞΑ-ΑΚΡΩΝΥΜΑ.....	137
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	138

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

- Σχήμα 1.1:** Απλή (αριστερά) και τριπλή κατάσταση (δεξιά) καρβενικού άνθρακα.....**2**
- Σχήμα 1.2:** Η πρώτη αναφορά σε N-ετεροκυκλικά καρβένια με το διμερές καρβένιο του Wazlick (πάνω). Το πρώτο καρβένιο που απομονώθηκε από τον Arduengo το 1991, το N-ετεροκυκλικό καρβένιο 1,3-δι(αδαμάντυλο)ιμιδαζόλ-2-υλιδένιο (κάτω).....**4**
- Σχήμα 1.3:** Αναπαράσταση μοριακών τροχιακών δεσμών μεταξύ του μετάλλου και του καρβενικού άνθρακα στα σύμπλοκα Fischer και Schrock αντίστοιχα (πάνω). Μερικό μοριακό διάγραμμα Schrock, Fisher και NHC καρβενικών συμπλόκων (κάτω).....**5**
- Σχήμα 1.4:** Δομές και ακρωνύμια των πιο συνηθισμένων N-ετεροκυκλικών καρβενίων.....**6**
- Σχήμα 1.5:** Γενικές δομές των συνηθέστερων μορφών NHCs: 1. Υλιδένιο του ιμιδαζολίου 2. Υλιδένιο ιμιδαζολινίου 3. Υλιδένιο πυραζολίου 4. Υλιδένιο τριαζολίου 5. Υλιδένιο τετραζολίου 6. Υλιδένιο πυρρολιδίνης (CAAC) 7. Υλιδένιο θειαζολίου 8. υλιδένιο οξαζολίου 9. Υλιδένιο τετραυδροπυριδιμίνης 10. Υλιδένιο υπερευδρο βενζιμιδαζολίου 11. Υλιδένιο βενζιμιδαζολίου 12. Υλιδένιο διυδροπεριπιδίνης 13. Υλιδένιο διυδρο-διβενζυλο-διαζεπίνης 14. Υλιδένιο ιμιδαζολυλιδενίου (abnormal) 15. Υλιδένιο N,N'-διαμιδοκαρβενίου (DAC).....**7**
- Σχήμα 1.6:** Η ηλεκτρονιακή δομή της θεμελιώδους κατάστασης των ιμιδαζόλ-2-υλιδενίων με ένα sp^2 υβριδισμένο τροχιακό κατειλημμένο από ένα ασύζευκτο ζεύγος ηλεκτρονίων και ένα κενό p τροχιακό στον καρβενικό άνθρακα (C^2).....**8**
- Σχήμα 1.7:** Οι υποκαταστάτες N1 και N3 στο NHC κατευθύνονται προς το μέταλλο, ενώ οι υποκαταστάτες ενός κυκλοπενταδιενίου (Cp) και των φωσφινών (PR_3) κατευθύνονται μακριά από το μεταλλικό κέντρο. Αυτό κάνει τον NHC υποκατάστατη περισσότερο διαθέσιμο να αλληλεπιδράσει παραγωγικά με τη μεταλλική περιοχή.....**12**

Σχήμα 1.8: Σχηματική αναπαράσταση και κατηγοριοποίηση των γενικών συνθετικών μεθόδων για τα πρόδρομα μόρια των NHCs, βασιζόμενες στη φύση της εισαγόμενης υπομονάδας στο τελευταίο βήμα κλεισίματος του δακτυλίου.....	13
Σχήμα 1.9: Κύριες συνθετικές μέθοδοι υποκατεστημένων N,N' διαμινών. ..	14
Σχήμα 1.10: Σύνθεση συμμετρικών ιμιδαζολινιακών αλάτων τριών-βημάτων: συμπύκνωση γλυοξάλης με μια αρυλαμίνη, αναγωγή της διιμίνης, κυκλοποίηση (πάνω). Σύνθεση μη συμμετρικών ιμιδαζολινιακών αλάτων (κάτω).	15
Σχήμα 1.11: Σύνθεση ιμιδαζολιακών αλάτων σύμφωνα με τον Arduengo (πρώτη αντίδραση). Σύνθεση ιμιδαζολινιακού άλατος μέσω αλκυλίωσης με διχλωροαιθάνιο σύμφωνα με τον Grubbs (δύο κάτω αντιδράσεις).	17
Σχήμα 1.12: Δομή συντονισμού ανάμεσα στην καρβενική μορφή και τη μορφή υλιδενίου του NHC.....	18
Σχήμα 1.13: Πιθανές ηλεκτρονιακές διαμορφώσεις του καρβενικού άνθρακα των NHCs και συνοριακά τροχιακά (υψηλότερης ενέργειας κατειλημμένο τροχιακό και χαμηλότερης ενέργειας κατειλημμένο τροχιακό).....	20
Σχήμα 1.14: Αντιδράσεις ισορροπίας διμερισμού των NHCs.	20
Σχήμα 1.15: Σχηματική αναπαράσταση για τον υπολογισμό της τιμής του %Vbur.....	21
Σχήμα 1.16: Αναπαράσταση των ηλεκτρονιακών αλληλεπιδράσεων που ποσοτικοποιούνται κατά την μέθοδο TEP.....	22
Σχήμα 1.17: Βασικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ μετάλλου και υποκαταστάτη. α) σ δοτικός δεσμός από το NHC στο μέταλλο, β) π* οπισθοσύνδεση από το μέταλλο στο NHC, και γ) ππ δοτικός δεσμός από το NHC στο μέταλλο.	24
Σχήμα 1.18: Δομικοί σκελετοί των βασικών δακτυλίων των NHCs.	25
Σχήμα 1.19: Υδρόλυση των N-ετεροκυκλικών καρβενίων.	26
Σχήμα 1.20: Οι καταλύτες Grubbs II και Hoveyda-Grubbs II.	27
Σχήμα 1.21: Κοινά ενδιάμεσα σε οργανοκαταλυτικές πορείες καταλυόμενες από NHCs (αριστερά-ενδιάμεσο τύπου Breslow).	28
Σχήμα 1.22: Κύριες εφαρμογές των NHCs στην οργανοκατάλυση.	28

Σχήμα 1.23: Μέταλλο-οργανικά πολυμερή με NHCs ως μόρια-συνδέτες....	29
Σχήμα 1.24: Επιλεγμένα παραδείγματα προσθήκης οργανομεταλλικών αντιδραστηρίων ψευδάργυρου, Grignard, αργιλίου και βορίου.	31
Σχήμα 1.25: Το σύμπλοκο Tomiooka στην προσθήκη αντιδραστηρίων Grignard.....	31
Σχήμα 1.26: Παραδείγματα υδροθείωσης, υδροαλκοξυλείωσης, υδροαμίνωσης, και βορίωσης αλκενίων, καθώς και αλλυλικής υποκατάστασης.	32
Σχήμα 1.27: Επιλεγμένα παραδείγματα σχηματισμού αλλενίων, υδροβορίωσης αλκινίων, ημι-υδρογόνωση τελικών αλκινίων, σχηματισμού προπαργυλαμινών (A3 σύζευξη) και κυκλοπροσθηκών που καταλύονται από σύμπλοκα χαλκού-NHCs.	33
Σχήμα 1.28: Σύμπλοκα χαλκού-NHCs καταλύουν αντιδράσεις καρβοξυλίωσης, θείωσης και αρυλίωσης.....	34
Σχήμα 1.29: Σύμπλοκα χαλκού-NHCs καταλύουν την υδροσιλυλίωση κετονών, τη διπλή καρβονυλίωση, αντιδράσεις διασταυρούμενης σύζευξης και την τριφθορομεθυλίωση αλκυλαλογονιδίων.	35
Σχήμα 2.1: Μηχανισμοί εξωτερικής και εσωτερικής σφαίρας για την ενεργοποίηση του δεσμού άνθρακα υδρογόνου.	39
Σχήμα 2.2: Τα σύμπλοκα του χαλκού στην ενεργοποίηση των δεσμών άνθρακα-υδρογόνου.	41
Σχήμα 3.1: Αντιπροσωπευτικά παραδείγματα που χρησιμοποιούν το διοξείδιο του άνθρακα για παρασκευή χρήσιμων χημικών υψηλής προστιθέμενης αξίας.....	44
Σχήμα 3.2: Γνωστές συνθετικές πορείες παρασκευής προπιολικών οξέων.	46
Σχήμα 3.3: Καρβοξυλίωση τελικών αλκινίων καταλυόμενη από ιωδιούχο χαλκό.	47
Σχήμα 3.4: Καρβοξυλίωση τελικών αλκινίων καταλυόμενη από τον καταλύτη (iPr)CuCl (33).....	47

Σχήμα 3.5: Επιλεγμένα πειραματικά αποτελέσματα της καρβοξυλίωσης τελικών αλκινίων με καταλύτη ιωδιούχο χαλκό.	48
Σχήμα 3.6: Ο καταλύτης 34j καταλύει την αντίδραση καρβοξυλίωσης τελικών αλκινίων. Επιλεγμένα παραδείγματα της αντίδρασης.	49
Σχήμα 3.7: Ο καταλύτης $P(NHC)_{0.5}(NHC-CuCl)_{0.5}$ (36) καταλύει την καρβοξυλίωση τελικών αλκινίων.	50
Σχήμα 3.8: Καρβοξυλίωση τελικών αλκινίων από ιωδιούχο χαλκό σε ανθρακικό αιθυλενεστέρα.	51
Σχήμα 3.9: Το διάγραμμα για την ελεύθερη ενέργεια του σταδίου εισαγωγής του διοξειδίου του άνθρακα με διαλύτη ανθρακικό αιθυλενεστέρα σε σύγκριση με διαλύτη διμεθυλοφορμαμίδιο ή χωρίς διαλύτη.	51
Σχήμα 3.10: Προτεινόμενος μηχανισμός καρβοξυλίωσης τελικών αλκινίων με διοξείδιο του άνθρακα και αλογονίδια προς παραγωγή εστέρων (πάνω). Προτεινόμενος μηχανισμός καρβοξυλίωσης τελικών αλκινίων με διοξείδιο του άνθρακα προς παραγωγή καρβοξυλικών οξέων (κάτω).	53
Σχήμα 4.1: Απλοποιημένο χρονοδιάγραμμα εξέλιξης των αντιδράσεων διασταυρούμενης σύζευξης.	56
Σχήμα 4.2: Αντιδράσεις διασταυρούμενης σύζευξης Heck, Stille και Suzuki.	56
Σχήμα 4.3: Αντίδραση διασταυρούμενης σύζευξης τελικών αλκινίων και αλογονιδίων καταλυόμενη από Pd/Cu (αντίδραση Sonogashira).	58
Σχήμα 4.4: Καταλυτικός κύκλος σύζευξης Sonogashira.	59
Σχήμα 4.5: N-ετεροκυκλικά καρβένια ως υποκαταστάτες παλλαδίου για την αντίδραση Sonogashira με χαλκό ως συν-καταλύτη της αντίδρασης.	61
Σχήμα 4.6: Εφαρμογή των N-ετεροκυκλικών καρβενίων ως υποκαταστάτες για το καταλυτικό σύστημα της αντίδρασης Sonogashira μεταξύ μη ενεργοποιημένων αλκυλο βρωμιδίων και ιωδιδίων με τελικά αλκίνια.	62
Σχήμα 4.7: N-ετεροκυκλικά καρβένια ως υποκαταστάτες παλλαδίου για την αντίδραση Sonogashira χωρίς χαλκό ως συν-καταλύτη της αντίδρασης.	64
Σχήμα 4.8: Στοιχειομετρική σύζευξη μεταξύ αρυλο ιωδιδίων και ακετυλιδίων χαλκού, όπως περιεγράφηκε αρχικά από τους Stephens και Castro.	65

Σχήμα 4.9: Σύμπλοκα χαλκού και υποκαταστατών αλλά και επιλεγμένοι υποκαταστάτες που έχουν χρησιμοποιηθεί στα σύμπλοκα χαλκού για την κατάλυση της αντίδρασης Sonogashira.	68
Σχήμα 4.10: Σύμπλοκα που καταλύουν την αντίδραση Sonogashira με ταυτόχρονη ύπαρξη συμπλόκου παλλαδίου-NHC.	69
Σχήμα 4.11: Προτεινόμενος καταλυτικός κύκλος της καταλυόμενης από χαλκό αντίδρασης Sonogashira.	71
Σχήμα 4.12: Η πρώτη ακετυλενική σύζευξη που περιεγράφηκε από τον Glaser.	73
Σχήμα 5.1: Σύνθεση προδρόμων αλάτων των κορεσμένων συμμετρικών N-ετεροκυκλικών καρβενίων.	74
Σχήμα 5.2: Σύνθεση καρβοξυλικών οξέων και εστέρων από τελικά αλκίνια.	75
Σχήμα 5.3: Καινοτόμος αντίδραση διασταυρούμενης σύζευξης τελικών αλκινίων με αρυλαλογονίδια καταλυόμενη από χαλκό και N-ετεροκυκλικά καρβένια απουσία παλλαδίου.	75
Σχήμα 6.1: Πρόδρομα άλατα των NHCs που συντέθηκαν στα πλαίσια της παρούσας εργασίας.	77
Σχήμα 6.2: Ρετροσυνθετική πορεία σύνθεσης πρόδρομων αλάτων κορεσμένων συμμετρικών N-ετεροκυκλικών καρβενίων.	78
Σχήμα 6.3: Αναγωγή διμίνης με λιθιοαργιλιούδριδιο.	79
Σχήμα 6.4: Κλείσιμο ιμιδαζολινικού δακτυλίου με ορθομυρμηκικό τριαιθυλεστέρα.	80
Σχήμα 6.5: Πυρηνόφιλη υποκατάσταση οξάλυλου χλωριδίου.	80
Σχήμα 6.6: Αναγωγή οξαλαμιδίου με BH_3/THF	81
Σχήμα 7.1: Μεθοδολογίες για την σύνθεση καρβοξυλικών οξέων και εστέρων από αλκίνια.	83
Σχήμα 7.2: Φάσματα 1H -NMR με την εξέλιξη της καρβοξυλίωσης σε διαλύτη $DMSO-d_6$	88
Σχήμα 7.3: Τυπικό φάσμα ^{13}C -NMR του προϊόντος της αντίδρασης καρβοξυλίωσης του φαινυλακετυλενίου σε διαλύτη $CDCl_3$	91

Σχήμα 8.1: Σύζευξη Sonogashira μεταξύ του φαινυλοακετυλενίου και του 1-ιωδο-4-νιτροβενζολίου.	94
Σχήμα 8.2: Επιλογή βέλτιστης θερμοκρασίας για την σύζευξη. Συνθήκες αντίδρασης: 12 mol % καταλυτικό φορτίο ένυδρου θειικού χαλκού, 12 mol % 1,3-δισ-(2-αιθυλοφαινυλο)-4,5-διυδρο-1H-ιμιδαζολ-3-ιου χλωριδίου, 1 mmol ανθρακικού καλίου, 3 mL διμεθυλοφορμαμίδιου, 0,5 mmol 1-ιωδο-4-νιτροβενζολίου και 0,6 mmol φαινυλακετυλενίου στους 80, 125 και 145 °C για οχτώ ώρες.....	100
Σχήμα 8.3: Τυπικό φάσμα ¹ H-NMR προϊόντος σύζευξης τελικού αλκινίου και αρυλαλογονιδίου (1-μεθόξυ-4-(φαινυλαιθυνο) βενζόλιο).	110
Σχήμα 8.4: Τυπικό φάσμα ¹³ C-NMR προϊόντος σύζευξης τελικού αλκινίου και αρυλαλογονιδίου (1-μεθόξυ-4-(φαινυλαιθυνο) βενζόλιο).	110
Σχήμα 8.5: Τυπικό φάσμα ¹ H-NMR προϊόντος σύζευξης τελικού αλκινίου και αρυλαλογονιδίου (1-νιτρο-4-(φαινυλαιθυνο) βενζόλιο).	111
Σχήμα 9.2: Καμπύλη βαθμονόμησης για τον παράγοντα απόκρισης του 1-νιτρο-4-(φαινυλοαιθυνο)βενζολίου. Χαρακτηριστικό παράδειγμα φάσματος αεριοχρωματογράφου για μίγμα αντίδρασης από την σύζευξη Sonogashira.	136

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 7.1: Αποτυχημένες προσπάθειες καρβοξυλίωσης τελικών αλκινίων.	87
Πίνακας 7.2: Επιτυχημένες αντιδράσεις καρβοξυλίωσης τελικών αλκινίων.	90
Πίνακας 8.1: Αποδόσεις προϊόντος και παραπροϊόντος ομοσύζευξης με τη χρήση διαφόρων NHCs ως υποκαταστάτες. Συνθήκες αντίδρασης: 20 mol % καταλυτικό φορτίο ένυδρου θειικού χαλκού, 20 mol % καρβενικού άλατος, 1 mmol ανθρακικού καλίου, 3 mL διμεθυλοφορμαμίδιου, 0,5 mmol 1-ιωδο-4-νιτροβενζολίου και 0,6 mmol φαινυλακετυλενίου στους 125 °C για οχτώ ώρες.	95
Πίνακας 8.2: Επιλογή βέλτιστης πηγής χαλκού. Συνθήκες αντίδρασης: 12 mol % καταλυτικό φορτίο χαλκού, 12 mol % 1,3-δισ-(2-αιθυλοφαινυλο)-4,5-διυδρο-1H-ιμιδαζολ-3-ιου χλωριδίου, 1 mmol ανθρακικού καλίου, 3 mL διμεθυλοφορμαμίδιου, 0,5 mmol 1-ιωδο-4-νιτροβενζολίου και 0,6 mmol φαινυλακετυλενίου στους 125 °C για οχτώ ώρες.	98
Πίνακας 8.3: Επιλογή είδους βάσης (επάνω) και επιλογή βέλτιστης ποσότητας βάσης με χρήση ανθρακικού καλίου (κάτω). Συνθήκες αντίδρασης: 12 mol % καταλυτικό φορτίο ένυδρου θειικού χαλκού, 12 mol % 1,3-δισ-(2-αιθυλοφαινυλο)-4,5-διυδρο-1H-ιμιδαζολ-3-ιου χλωριδίου, 0,8, 1 και 1,8 mmol ανθρακικού καλίου, 3 mL διμεθυλοφορμαμίδιου, 0,5 mmol 1-ιωδο-4-νιτροβενζολίου και 0,6 mmol φαινυλακετυλενίου στους 125 °C για οχτώ ώρες.	99
Πίνακας 8.4: Επιλογή βέλτιστου διαλύτη για την σύζευξη. Συνθήκες αντίδρασης: 12 mol % καταλυτικό φορτίο ένυδρου θειικού χαλκού, 12 mol % 1,3-δισ-(2-αιθυλοφαινυλο)-4,5-διυδρο-1H-ιμιδαζολ-3-ιου χλωριδίου, 1 mmol ανθρακικού καλίου, 3 mL διαλύτη, 0,5 mmol 1-ιωδο-4-νιτροβενζολίου και 0,6 mmol φαινυλακετυλενίου στους 125 °C για οχτώ ώρες.....	101
Πίνακας 8.5: Επιλογή βέλτιστης αναλογίας υποστρωμάτων (φαινυλακετυλενίου και 1-ιωδο-4-νιτρο-βενζολίου) για την αντίδραση σύζευξης Sonogashira. Συνθήκες αντίδρασης: 12 mol % καταλυτικό φορτίο ένυδρου θειικού χαλκού, 12 mol % 1,3-δισ-(2-αιθυλοφαινυλο)-4,5-διυδρο-1H-	

ιμιδαζολ-3-ιου χλωριδίου, 1 mmol ανθρακικού καλίου, 3 mL διμεθυλοφορμαμιδίου, 1-ιωδο-4-νιτροβενζολιο ως αρυλαλογονίδιο και φαινυλακετυλένιο ως τελικό αλκίνιο στους 125 °C για οχτώ ώρες	102
Πίνακας 8.6: Επιλογή βέλτιστου καταλυτικού φορτίου Cu-NHC για την σύζευξη. Συνθήκες αντίδρασης: ένυδρος θειικός χαλκός ως πηγή χαλκού και 1,3-δισ-(2-αιθυλοφαινυλο)-4,5-διυδρο-1H-ιμιδαζολ-3-ιο χλωρίδιο ως υποκαταστάτης, 1 mmol ανθρακικού καλίου, 3 mL διμεθυλοφορμαμιδίου, 0,5 mmol 1-ιωδο-4-νιτροβενζολίου και 0,6 mmol φαινυλακετυλενίου στους 125 °C για οχτώ ώρες	104
Πίνακας 8.7: Υποστρώματα που χρησιμοποιήθηκαν στη σύζευξη Sonogashira με in-situ δημιουργούμενα καταλυτικά συστήματα χαλκού-NHCs	105
Πίνακας 8.8: Υποστρώματα που χρησιμοποιήθηκαν στη σύζευξη Sonogashira με in-situ δημιουργούμενα καταλυτικά συστήματα χαλκού-NHCs	106
Πίνακας 8.9: Υποστρώματα που χρησιμοποιήθηκαν στη σύζευξη Sonogashira με in-situ δημιουργούμενα καταλυτικά συστήματα χαλκού-NHCs	107
Πίνακας 8.10: Υποστρώματα που χρησιμοποιήθηκαν στη σύζευξη Sonogashira με in-situ δημιουργούμενα καταλυτικά συστήματα χαλκού-NHCs	108

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

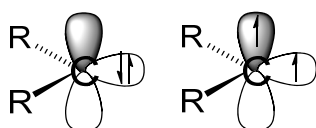
Η παρούσα διατριβή πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών από τον Μάρτιο του 2015 έως τον Φεβρουάριο του 2017.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

Η χημεία των N-ετεροκυκλικών καρβενίων

1.1 Εισαγωγή

Τα καρβένια παίζουν σημαντικό ρόλο στην Οργανική και την Οργανομεταλλική Χημεία με πολλές προσπάθειες να έχουν αφιερωθεί στην κατανόηση της δομής, της δραστηρότητας και της σταθερότητάς τους.¹ Χαρακτηρίζονται ως ουδέτερες δισθενείς οντότητες που περιέχουν ένα άτομο άνθρακα με έξι ηλεκτρόνια σθένους. Με βάση την ηλεκτρονιακή τους κατάσταση, διακρίνονται σε καρβένια απλής ηλεκτρονιακής κατάστασης καρβενικού άνθρακα (singlet) και σε καρβένια τριπλής ηλεκτρονιακής κατάστασης καρβενικού άνθρακα (triplet).² Στην πρώτη περίπτωση, ο καρβενικός άνθρακας έχει ένα ασύζευκτο ζεύγος ηλεκτρονίων σε μη δεσμικό sp^2 τροχιακό και ένα κενό p τροχιακό, ενώ στη δεύτερη περίπτωση έχει δυο μη δεσμικά ηλεκτρόνια, το ένα σε sp^2 τροχιακό και το άλλο σε p τροχιακό, με παράλληλο spin, τα οποία παρουσιάζουν χαρακτήρα ριζών (Σχήμα 1.1).



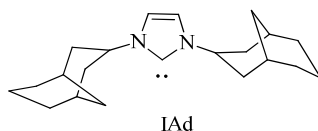
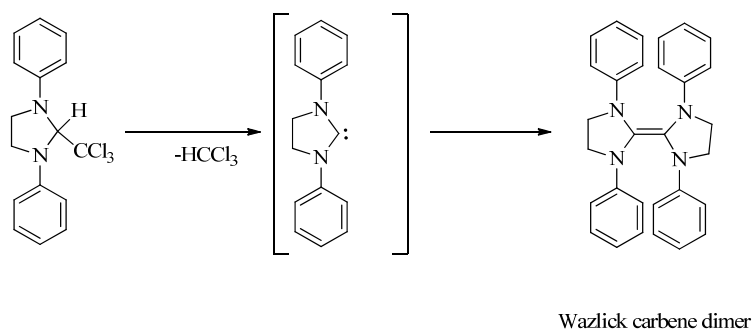
Σχήμα 1.1: Απλή (αριστερά) και τριπλή κατάσταση (δεξιά) καρβενικού άνθρακα.

1.2 Σύντομη ιστορική αναδρομή, χαρακτηριστικά και ιδιότητες

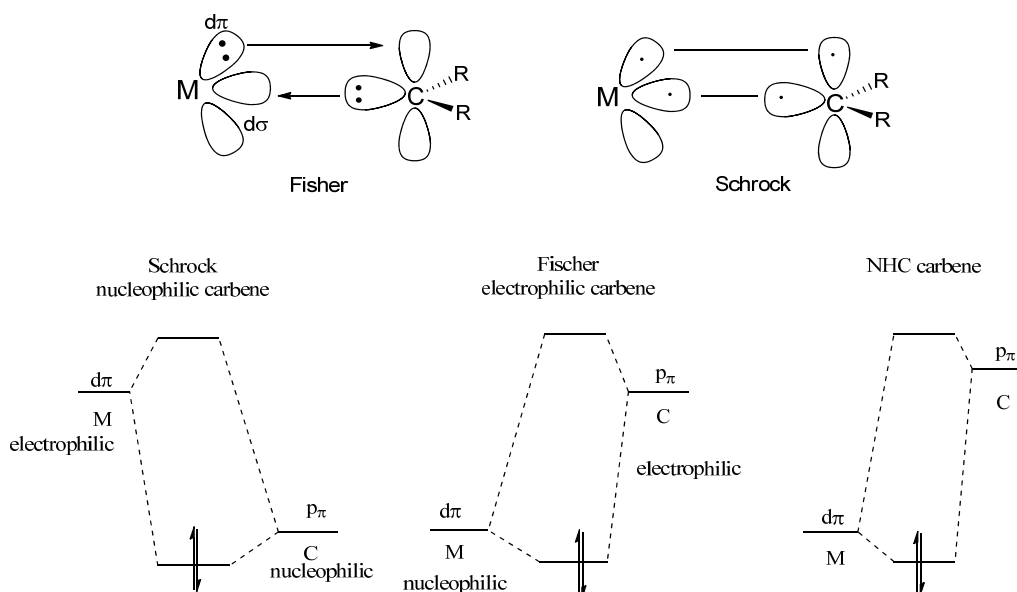
1.2.1 Σύντομη ιστορία της ανακάλυψής τους

Τα N-ετεροκυκλικά καρβένια (N-Heterocyclic Carbenes), συνήθως αναφέρονται με την συντομογραφία NHCs και αποτελούν ουδέτερα μόρια που περιέχουν ένα δισθενές άτομο άνθρακα με έξι ηλεκτρόνια στην εξωτερική του στιβάδα. Το σημαντικότερο ενδιαφέρον για αυτές τις ενώσεις ξεκινάει περίπου τριάντα χρόνια πριν, καθώς η απομόνωση και ο χαρακτηρισμός ενός ελεύθερου μη συναρμοσμένου καρβενίου πραγματοποιήθηκε στα τέλη της δεκαετίας '80 και στις αρχές της δεκαετίας του '90, παρά τις προσπάθειες σύνθεσης των N-ετεροκυκλικών καρβενίων ήδη από τις αρχές του 1835.³ Το 1988, ο Bertrand περιέγραψε την σύνθεση του πρώτου απομονώσιμου καρβενίου, το οποίο έδειξε ότι σταθεροποιείται από τις αλληλεπιδράσεις με γειτονικούς υποκαταστάτες φωσφόρου και πυριτίου, ωστόσο δεν είχε ικανότητα συναρμογής με κάποιο μέταλλο.⁴ Τρία χρόνια αργότερα, το 1991, ο Arduengo συνέθεσε και απομόνωσε το πρώτο και σταθερό N-ετεροκυκλικό καρβένιο, το 1,3-δι(αδαμάντυλο)ιμιδαζόλ-2-υλιδένιο (Σχήμα 1.2).^{5,6} Ο Arduengo βασίστηκε μεταξύ άλλων σε προηγούμενες μελέτες των Wanzlick και Ofele πάνω σε σύμπλοκα μετάλλου-καρβενίου. Οι Wanzlick και Ofele ανακάλυψαν, μόλις το 1968, μια ενδιαφέρουσα τάξη σταθερών συμπλόκων χρωμίου και υδραργύρου με καρβένια, χωρίς ωστόσο να απομονώσουν τα ελεύθερα καρβένια. Τα πειράματα παγίδευσης των καρβενίων μέσω σχηματισμού σταθερών συμπλόκων υδραργύρου-καρβενικού άλατος, απέδειξαν την ύπαρξη των δραστικών αυτών ειδών.^{7,8,9} Οι ίδιοι μελέτησαν τα N-ετεροκυκλικά καρβένια ως ενδιάμεσα και ανέφεραν την δημιουργία ενός διμερούς ολεφινικού προϊόντος που προέκυψε από τη σύζευξη δύο καρβενίων (Σχήμα 1.2). Τα ελεύθερα, θερμικά σταθερά, πυρηνοφιλικού χαρακτήρα καρβένια που προέκυψαν ως απρόσμενα σταθερά μόρια από τον Arduengo, έχουν χρησιμοποιηθεί από τότε για το σχηματισμό πολλών συμπλόκων μετάλλων.^{10,11} Σε αυτά τα σύμπλοκα μετάλλων-NHCs ο δεσμός καρβενικού άνθρακα-μετάλλου είναι πολύ λιγότερο δραστικός σε σχέση με τα σύμπλοκα μετάλλων-καρβενίων Fisher (ο πρώτος που παρασκεύασε σταθερά σύμπλοκα μετάλλων-καρβενίων το 1964 και 1965) ή Schrock (εμφάνιση στις αρχές του 1970) (Σχήμα 1.3). Στα σύμπλοκα καρβενίων Fisher (Fisher-type carbene complexes) το κεντρικό μεταλλικό ιόν βρίσκεται σε χαμηλή οξειδωτική

κατάσταση και οι υποκαταστάτες είναι π-δέκτες ηλεκτρονίων. Οι υποκαταστάτες του καρβενικού άνθρακα μπορούν να δώσουν π-ηλεκτρονιακή πυκνότητα. Ο καρβενικός άνθρακας συμπεριφέρεται ως ηλεκτρονιόφιλο στις αντιδράσεις. Αντίθετα, στα σύμπλοκα καρβενίων Schrock ο καρβενικός άνθρακας έχει πυρηνόφιλο χαρακτήρα και δεν έχει υποκαταστάτες π-δότες. Χαρακτηριστική είναι η συνεισφορά των καρβενίων Schrock στην ολεφινική μετάθεση. Το κεντρικό μεταλλικό ιόν βρίσκεται σε υψηλή οξειδωτική κατάσταση και δεν έχει υποκαταστάτες π-δέκτες ηλεκτρονίων. Για ιστορικούς λόγους, αξίζει να αναφερθεί ότι εξίσου σημαντική ήταν και η μελέτη συμπλόκων μετάλλων μετάπτωσης με καρβένια ως υποκαταστάτες όχι μόνο από τον Wzlick, αλλά και από τους Lappert και Stone.

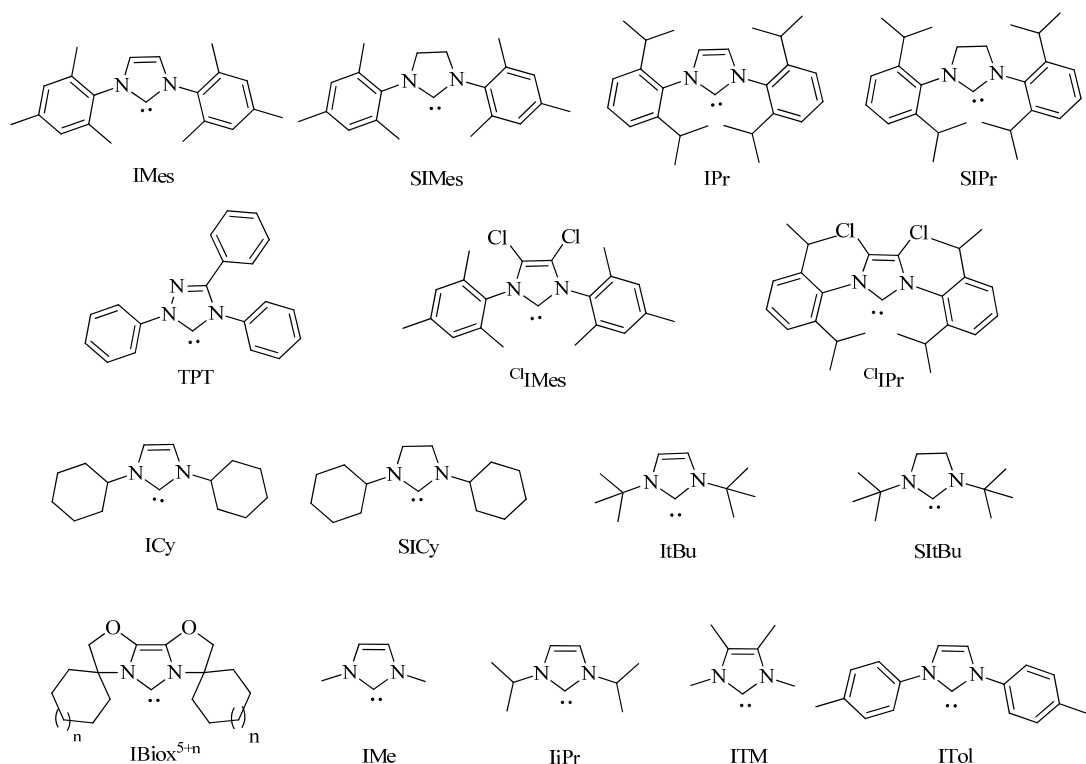


Σχήμα 1.2: Η πρώτη αναφορά σε N-ετεροκυκλικά καρβένια με το διμερές καρβένιο του Wzlick (πάνω). Το πρώτο καρβένιο που απομονώθηκε από τον Arduengo το 1991, το N-ετεροκυκλικό καρβένιο 1,3-δι(αδαμάντυλο)ιμιδαζόλ-2-υλιδένιο (κάτω).



Σχήμα 1.3: Αναπαράσταση μοριακών τροχιακών δεσμών μεταξύ του μετάλλου και του καρβενικού άνθρακα στα σύμπλοκα Fischer και Schrock αντίστοιχα (πάνω). Μερικό μοριακό διάγραμμα Schrock, Fischer και NHC καρβενικών συμπλόκων (κάτω).

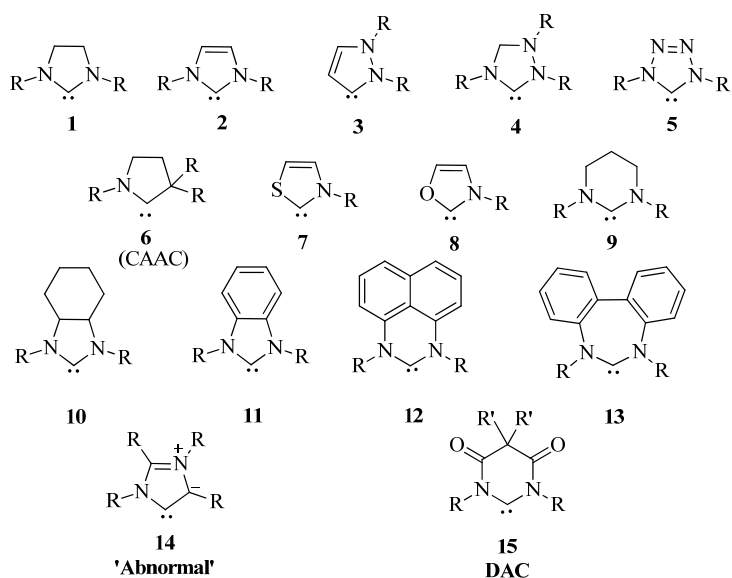
Η απομόνωση του θερμικά σταθερού καρβενίου από τον Arduengo το 1991 και η δήλωση του Herrmann το 1995, ότι η χρήση των N-ετεροκυκλικών καρβενίων αποτελεί "μια νέα διαρθρωτική αρχή για το σχεδιασμό καταλυτών για ομογενή κατάλυση" θεμελίωσε την ενεργή ένταξη των υποκαταστατών αυτών στο πεδίο της κατάλυσης και της συνθετικής χημείας (Σχήματα 1.4 και 1.5).¹⁵



Σχήμα 1.4: Δομές και ακρωνύμια των πιο συνηθισμένων N-ετεροκυκλικών καρβενίων.¹⁶

1.2.2. Δομή και ιδιότητες

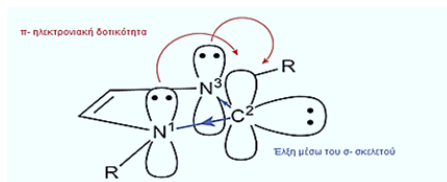
Τα N-ετεροκυκλικά καρβένια είναι μόρια που περιέχουν άτομα άζωτου δίπλα στον καρβενικό άνθρακα. Η γενική δομή των πιο συνηθισμένων N-ετεροκυκλικών καρβενίων παρουσιάζεται στο Σχήμα 1.5.



Σχήμα 1.5: Γενικές δομές των συνηθέστερων μορφών NHCs: **1.** Υλιδένιο του μιδαζολίου **2.** Υλιδένιο μιδαζολινίου **3.** Υλιδένιο πυραζολίου **4.** Υλιδένιο τριαζολίου **5.** Υλιδένιο τετραζολίου **6.** Υλιδένιο πυρρολιδίνης (CAAC) **7.** Υλιδένιο θειαζολίου **8.** υλιδένιο οξαζολίου **9.** Υλιδένιο τετραυδροπυριδιμίνης **10.** Υλιδένιο υπερυδρο βενζιμιδαζολίου **11.** Υλιδένιο βενζιμιδαζολίου **12.** Υλιδένιο διυδροπεριπιδίνης **13.** Υλιδένιο διυδρο-διβενζυλο-διαζεπίνης **14.** Υλιδένιο μιδαζολουλιδενίου (abnormal) **15.** Υλιδένιο N,N'-διαμιδοκαρβενίου (DAC)

Σε αντίθεση με τις φωσφίνες, την άλλη μεγάλη οικογένεια υποκαταστατών των συμπλόκων των μετάλλων μετάπτωσης, αλλαγές στο ετεροάτομο, στο μέγεθος του δακτυλίου και στο είδος των υποκαταστατών στα άτομα αζώτου επηρεάζουν ανεξάρτητα τις στερεοχημικές και τις ηλεκτρονιακές ιδιότητες του καρβενίου, δίνοντας την ευχέρεια να σχεδιαστούν και να συντεθούν οι ιδανικοί υποκαταστάτες για συγκεκριμένες διεργασίες. Παρά την ύπαρξη αρκετών διαφορετικών καρβενικών αρχιτεκτονικών, αυτά που έχουν ως σκελετό πενταμελή δακτύλιο έχουν βρει τις περισσότερες εφαρμογές μέχρι σήμερα.² Δομικά χαρακτηριστικά, όπως οι γωνίες και τα μήκη των δεσμών, ταυτόχρονα με κβαντομηχανικούς υπολογισμούς που δεν προέρχονται από πειραματικά

δεδομένα (ab-initio calculations) έχουν αποδείξει ότι τα N-ετεροκυκλικά καρβένια ανήκουν στην κατηγορία με καρβενικό άνθρακα απλής κατάστασης.^{17,18} Η δομή της απλής κατάστασης του καρβενίου σταθεροποιείται τόσο από τις σ-ελκτικές όσο και από τις π-δοτικές επιδράσεις των ατόμων αζώτου (Σχήμα 1.6).¹⁹



Σχήμα 1.6: Η ηλεκτρονική δομή της θεμελιώδους κατάστασης των ιμιδαζόλ-2-υλιδενίων με ένα sp^2 υβριδισμένο τροχιακό κατειλημμένο από ένα ασύζευκτο ζεύγος ηλεκτρονίων και ένα κενό p τροχιακό στον καρβενικό άνθρακα (C^2).

Πιο συγκεκριμένα, τα άτομα αζώτου σταθεροποιούν τη δομή του καρβενίου επαγωγικά, μειώνοντας την ενέργεια του λόγω έλξης ηλεκτρονιακής πυκνότητας μέσω του σ σκελετού, και μέσω προσφοράς αντίστοιχης ηλεκτρονιακής πυκνότητας στο κενό π τροχιακό του καρβενικού άνθρακα, από τα ασύζευκτα ζεύγη ηλεκτρονίων τους. Όπως απεικονίζεται και στο Σχήμα 1.5, εκτός από το άτομο του αζώτου ο δακτύλιος μπορεί να περιέχει κάποιο άλλο ετεροάτομο, όπως θείο ή οξυγόνο. Το είδος, η θέση και ο αριθμός των ετεροατόμων στον δακτύλιο επηρεάζει κυρίως τις ηλεκτρονικές ιδιότητες του καρβενίου (6, 7, 8, Σχήμα 1.5). Επιπλέον, οι υποκαταστάτες πάνω στα άτομα του αζώτου μπορεί να είναι ίδιοι ή διαφορετικοί μεταξύ τους. Ανάλογα με το είδος και το μέγεθος τους, αυτοί επηρεάζουν τόσο τις ηλεκτρονικές ιδιότητες του NHC όσο και τον όγκο του και κατ' επέκταση την στερεοχημική παρεμπόδιση που δημιουργούν. Ογκώδεις υποκαταστάτες δείχνουν να σταθεροποιούν κινητικά το καρβένιο αποτρέποντας τον διμερισμό του, σταθεροποιώντας παράλληλα κινητικά και τα σύμπλοκα στα οποία συμμετέχουν ως υποκαταστάτες. Ωστόσο, η ύπαρξη στερεοχημικά ογκωδών υποκαταστατών δεν αποτελεί πανάκεια, αφού παρατηρήθηκε ότι η αντικατάσταση των αδαμάντυλο ομάδων στο καρβένιο του Arduengo με μέθυλο ομάδες οδήγησε στη δημιουργία ενός λιγότερου σταθερού

καρβενίου, ωστόσο απομονώσιμου.²⁰ Αντίθετα, ογκώδεις υποκαταστάτες στα άτομα αζώτου είναι χρήσιμοι για την σταθεροποίηση των θερμοδυναμικά λιγότερο σταθερών καρβενίων.^{21,22} Το μέγεθος του ετεροκυκλικού δακτυλίου έχει και αυτό μεγάλη επίδραση στις ιδιότητες του καρβενίου. Αν και οι πενταμελείς δακτύλιοι αποτελούν τη μεγαλύτερη οικογένεια N-ετεροκυκλικών καρβενίων, παραδείγματα καταλυτών που απαιτούν καρβένια με μικρότερο ή μεγαλύτερο μέγεθος δακτυλίου, συμπεριλαμβανομένων και του N,N' διαμιδοκαρβενίου (DAC) **15** (Σχήμα 1.5) έχουν επίσης αναφερθεί.¹⁹ Παρά το γεγονός ότι έχουν αναφερθεί στην βιβλιογραφία εξαιρέσεις, τα ελεύθερα μη κυκλικά καρβένια είναι πολύ πιο ευαίσθητα από τα NHCs και φτωχότεροι ηλεκτρονιακά υποκαταστάτες για τα κύρια μέταλλα μεταπτώσεως.²³ Η κυκλική φύση του δακτυλίου είναι σημαντική, κυρίως επειδή ευνοεί την απλή κατάσταση, αναγκάζοντας τον καρβενικό άνθρακα να βρίσκεται περισσότερο σε sp^2 διαμόρφωση.²⁴ Η γεωμετρία του δακτυλίου επηρεάζει ταυτόχρονα τις στερεοχημικές και τις ηλεκτρονιακές ιδιότητες του υποκαταστάτη. Στον πενταμελή δακτύλιο, ο δεσμός μεταξύ των μη καρβενικών ανθράκων μπορεί να είναι κορεσμένος ή ακόρεστος και οι άνθρακες αυτοί να φέρουν με την σειρά τους κάποιον υποκαταστάτη. Ακόμα και στην περίπτωση που δεν επωφελούνται από την ύπαρξη αρωματικότητας, όπως στο ιμιδαζόλιο **1** του Σχήματος 1.5 (κορεσμένος καρβενικός άνθρακας), τα N-ετεροκυκλικά καρβένια είναι εξίσου σταθερά.^{2, 19}

1.2.3. Σύγκριση με φωσφίνες

Μέχρι την ανακάλυψη των NHCs, οι φωσφίνες (PR_3) και τα κυκλοπενταδιένια (C_5H_5) συναγωνίζονταν στον τομέα της οργανομεταλλικής χημείας, ως υποκαταστάτες στους οποίους οι ηλεκτρονιακές και οι στερεοχημικές τους ιδιότητες ήταν εφικτό να τροποποιηθούν κατά το δοκούν, προσδίδοντάς τους τα επιθυμητά χαρακτηριστικά. Οι φωσφίνες, μάλιστα, κατείχαν την κύρια θέση λόγω της σημαντικής συμβολής του Tolman.^{25,26} Τα NHCs θεωρήθηκαν αρχικά ως μιμητικά μόρια των φωσφινών. Με άλλα λόγια, όπως οι φωσφίνες αποτελούν ισχυρούς σ-δότες και ασθενείς π-δέκτες ηλεκτρονίων, κατά τη

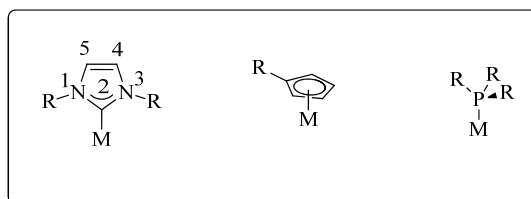
συναρμογή τους στα μέταλλα, τις ίδιες ιδιότητες φαινόταν να παρουσιάζουν και τα NHCs. Ωστόσο, η απομόνωση τους σε συνδυασμό με τα στοιχεία που έδειχναν ότι η συμπεριφορά των συμπλόκων των μετάλλων μετάπτωσης με N-ετεροκυκλικά καρβένια ήταν συχνά διαφορετική από τα αντίστοιχα σύμπλοκα με φωσφίνες, απέδειξαν ότι τα καρβένια δεν ήταν απλά μιμητικά μόρια φωσφινών. Ως αποτέλεσμα, ο αριθμός σύνθεσης συμπλόκων με NHCs αυξάνεται ραγδαία.²⁷

Η προτίμηση για τα NHCs βασίζεται στη διαφορά των ηλεκτρονιακών δομών των συμπλόκων NHCs-μετάλλου μετάπτωσης σε σχέση με τα σύμπλοκα φωσφινών-μετάλλων μετάπτωσης. Θεωρητικές μελέτες υποδεικνύουν ότι τα NHCs είναι γενικά περισσότερο ηλεκτρονιοδοτικοί υποκαταστάτες από τις φωσφίνες. Τα NHCs έχουν ένα ασύζευκτο ζεύγος ηλεκτρονίων σε sp^2 τροχιακό άνθρακα που προσφέρει στην διπολική ροπή του μορίου, λόγω της γεωμετρίας του, σε σχέση με το ασύζευκτο ζεύγος της φωσφίνης. Η μικρή διπολική ροπή των φωσφινών οδηγεί στο συμπέρασμα ότι οι δεσμοί φωσφόρου-υδρογόνου είναι σχεδόν αποκλειστικά τύπου σ .²⁸ Το σ -τύπου ασύζευκτο ζεύγος ηλεκτρονίων στις φωσφίνες έχει ως αποτέλεσμα αυτές να σχηματίζουν λιγότερο ισχυρούς σ -δεσμούς με τα μέταλλα. Η ισχυρότερη σ -δοτική ικανότητα των NHCs έναντι των φωσφινών αντικατοπτρίζεται και στις υψηλές συγγένειες πρωτονίου για τα NHCs.^{29,30,31,32} Αυτή οδηγεί σε θερμοδυναμικά σταθερότερο δεσμό μετάλλου με τον υποκαταστάτη, τυπικά μεγαλύτερη ενέργεια δεσμού και μικρότερο μήκος δεσμού στα σύμπλοκα μετάλλων με N-ετεροκυκλικά καρβένια σε σύγκριση με τα ανάλογα των φωσφινών. Ως κύριο αποτέλεσμα, τα σύμπλοκα των NHCs είναι θερμικά και οξειδωτικά σταθερότερα.^{25,33} Εξαιρέσεις παρατηρούνται όταν υπάρχουν στερεοχημικοί περιορισμοί στα NHCs με μεγαλύτερους υποκαταστάτες πάνω στα άτομα αζώτου, οπότε η ενέργεια δεσμού μειώνεται λόγω στερεοχημικής παρεμπόδισης.²⁵ Άρα, τα NHCs, λόγω της υψηλής βασικότητάς τους και του πυρηνοφιλικού τους χαρακτήρα, είναι συχνά καλύτεροι υποκαταστάτες από ότι οι φωσφίνες σε σύμπλοκα με μέταλλα.²⁷

Η δυνατότητα σχεδιασμού και έπειτα σύνθεσης ενός βέλτιστου υποκαταστάτη NHC με συγκεκριμένα ηλεκτρονιακά και στερεοχημικά χαρακτηριστικά, αποτελεί ένα από τα μεγαλύτερα πλεονεκτήματα που έχει

προσφέρει η εισαγωγή των NHCs στην οργανική σύνθεση και στην κατάλυση. Έχει αποδειχτεί πειραματικά ότι οι ιδιότητες των φωσφινών δεν «προσαρμόζονται» κατά το δοκούν όσο καλά προσαρμόζονται αυτές των NHCs. Για παράδειγμα, αλλαγή στους υποκαταστάτες των φωσφινών μεταβάλλει τόσο τον στερεοχημικό όγκο του μορίου όσο και την ηλεκτρονιακή του διαμόρφωση, αφού οι υποκαταστάτες είναι άμεσα συνδεδεμένοι στο άτομο-δότη. Αλλαγή από τριφαινυλοφωσφίνη (PPh₃) σε τρικυκλοεξυλοφωσφίνη (PCy₃) μεταβάλλει και τους δύο παράγοντες που αναφέρθηκαν, καθώς εξαρτώνται ο ένας από τον άλλον. Στα NHCs, οι υποκαταστάτες είναι συνδεδεμένοι σε άτομα που απέχουν έναν ή και δύο δεσμούς μακριά από το άτομο δότη (καρβενικό άνθρακα), επομένως δεν μεταβάλλεται δραστικά το άμεσο περιβάλλον του. Αν και δεν έχει αποδειχτεί πλήρως πειραματικά, η αλλαγή στους υποκαταστάτες των ατόμων αζώτου των NHCs μοιάζει να επηρεάζει κατά κύριο λόγο τον στερεοχημικό τους όγκο και να έχει μια μικρή μόνο επιρροή στα ηλεκτρονιακά τους χαρακτηριστικά.^{6,34,35} Εάν είναι επιθυμητό να μεταβληθούν τα ηλεκτρονιακά χαρακτηριστικά του NHC, ο καλύτερος τρόπος φαίνεται να είναι η αλλαγή της φύσης του αζολικού δακτυλίου. Για παράδειγμα, ο παράγοντας της ηλεκτρονιοδοτικής ικανότητας ενός NHC μεταβάλλεται ως εξής: βενζιμιδαζόλιο < ιμιδαζόλιο < ιμιδαζολίνιο.²⁵

Μελετώντας την τρισδιάστατη δομή των φωσφινών μπορούμε να καταλάβουμε γιατί οι φωσφίνες δεν ευνοούν τις αλληλεπιδράσεις με το μεταλλικό κέντρο, σε αντίθεση με τα NHCs. Οι φωσφίνες έχουν διαμόρφωση κώνου που εκτείνεται πάντα προς το εξωτερικό του συμπλόκου. Επομένως, η περιστροφή γύρω από τον δεσμό μετάλλου-PR₃ δεν έχει μεγάλη επιρροή στις στερεοχημικές ιδιότητες του συμπλόκου. Αντίθετα, τα NHCs έχουν σχήμα ανεμιστήρα και ο υποκαταστάτης περιστρέφεται έτσι ώστε να ελαχιστοποιηθούν οι αλληλεπιδράσεις με τους υπόλοιπους υποκαταστάτες, επηρεάζοντας με αυτό τον τρόπο όλη την δομή του συμπλόκου (Σχήμα 1.7).

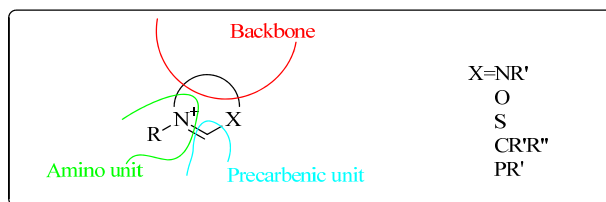


Σχήμα 1.7: Οι υποκαταστάτες N1 και N3 στο NHC κατευθύνονται προς το μέταλλο, ενώ οι υποκαταστάτες ενός κυκλοπενταδιενίου (Cp) και των φωσφινών (PR₃) κατευθύνονται μακριά από το μεταλλικό κέντρο. Αυτό κάνει τον NHC υποκατάστατη περισσότερο διαθέσιμο να αλληλεπιδράσει παραγωγικά με τη μεταλλική περιοχή.²⁵

1.3 Συνθετικές μέθοδοι των πρόδρομων ενώσεων των NHCs

Στο υποκεφάλαιο αυτό θα αναλυθούν οι μέθοδοι που ακολουθούνται για τη σύνθεση των πρόδρομων μορίων N-ετεροκυκλικών καρβενίων. Λαμβάνοντας υπόψη ότι η πρόδρομη ένωση των NHCs κατασκευάζεται από την συναρμολόγηση τριών ξεχωριστών υπομονάδων, δηλαδή, (i) την προκαρβενική μονάδα (precarbenic unit) (ii) μια ή περισσότερες αμινομονάδες (amino unit), και (iii) τη ραχοκοκαλιά (backbone) (Σχήμα 1.8), η πληθώρα των συνθετικών μεθόδων που έχουν αναφερθεί μέχρι τώρα μπορούν να ταξινομηθούν σε ένα απλό και λογικό πλάνο, εξετάζοντας την φύση της τελευταίας υπομονάδας από τις τρεις που εγκαθίσταται στο τελικό στάδιο της κυκλοποίησης:

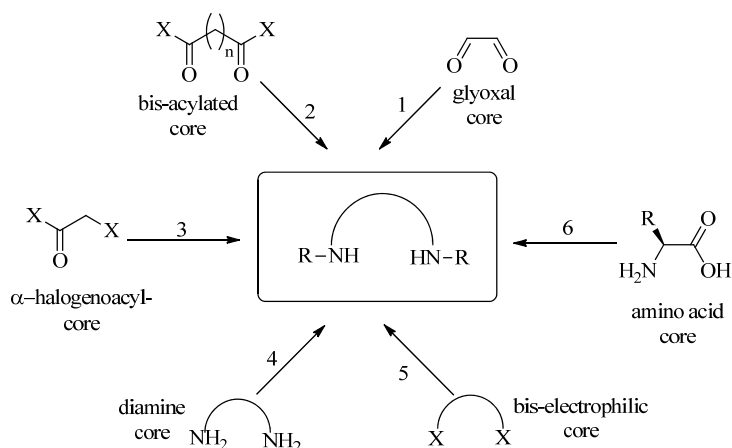
1. Το κλείσιμο του δακτυλίου με εισαγωγή της προκαρβενικής μονάδας.
2. Το κλείσιμο του δακτυλίου με σύνδεση της ραχοκοκαλιάς στις ήδη συναρμολογημένες προκαρβενικές και αμινο-υπομονάδες.
3. Το κλείσιμο του δακτυλίου με εισαγωγή του αμινο-τμήματος.



Σχήμα 1.8: Σχηματική αναπαράσταση και κατηγοριοποίηση των γενικών συνθετικών μεθόδων για τα πρόδρομα μόρια των NHCs, βασιζόμενες στη φύση της εισαγόμενης υπομονάδας στο τελευταίο βήμα κλεισίματος του δακτυλίου.³⁶

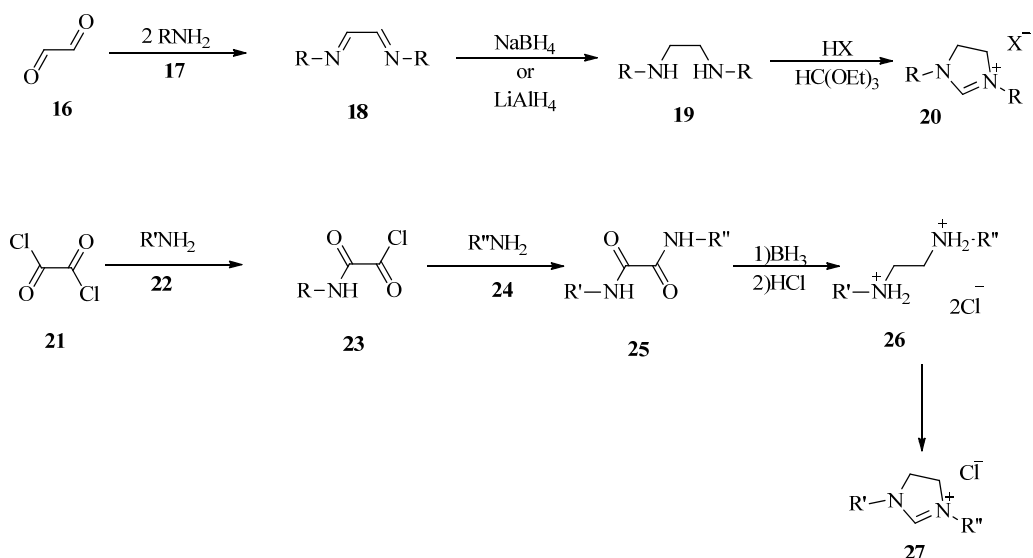
1.3.1 Κυκλοποίηση με εισαγωγή της προκαρβενικής μονάδας

Η εισαγωγή της C2 προκαρβενικής μονάδας (Σχήμα 1.6) στο τελικό στάδιο κλεισίματος του δακτυλίου αποτελεί την πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη στρατηγική σύνθεσης των πρόδρομων μορίων, καθώς δίνει υψηλές αποδόσεις προϊόντων και είναι αποδοτική σε πολλά υποστρώματα. Ανάλογα με τον επιθυμητό πυρήνα του πρόδρομου μορίου του N-ετεροκυκλικού καρβενίου, έχουν χρησιμοποιηθεί πολλά αντιδραστήρια που επιτρέπουν την εισαγωγή του καρβενικού άνθρακα. Για παράδειγμα, ως προκαρβενική μονάδα μπορεί να χρησιμοποιηθεί τριαλκυλο ορθοεστέρας $HC(OR)_3$. Ανάλογα με τα χαρακτηριστικά του επιθυμητού πρόδρομου μορίου (φύση της ραχοκοκαλιάς, ύπαρξη υποκαταστατών στα άζωτα, ύπαρξη χειρομορφίας) έχουν αναπτυχθεί διάφορες συνθετικές μέθοδοι από υποκατεστημένες διαμίνες: 1) σχηματισμός διμίνης και αναγωγή, 2) δι-ακυλίωση δύο αμινών και αναγωγή, 3) μονοακυλίωση και μονοακυλίωση δύο αμινών και έπειτα αναγωγή, 4) υποκατάσταση του ήδη υπάρχοντα πυρήνα διαμίνης, 5) υποκατάσταση ενός δι-ηλεκτρονιόφιλου πυρήνα από αμίνες, και 6) χρήση ενός α-αμινοξέος ως δομική μονάδα (Σχήμα 1.9).



Σχήμα 1.9: Κύριες συνθετικές μέθοδοι υποκατεστημένων N,N' διαμινών.

Εδώ, θα αναφερθούν δύο πορείες που κάνουν χρήση τριάλκυλο ορθοεστέρα. Η πρώτη είναι η πορεία συμπύκνωσης-αναγωγής. Με τον τρόπο αυτό συντίθενται συμμετρικά ιμιδαζολινιακά άλατα μέσω τριών βημάτων (Σχήμα 1.10). Αρχικά, μια διιμίνη (**18**) σχηματίζεται με συμπύκνωση μιας αρυλο- ή αλκυλο-αμίνης (**17**) με γλυοξάλη (**16**) και στη συνέχεια ανάγεται στην αντίστοιχη διαμίνη (**19**) που απομονώνεται είτε ως ελεύθερη βάση είτε ως άλας. Η κυκλοποίηση γίνεται με τη χρήση ορθομυρμηκικού τριαυθυλεστέρα για την εισαγωγή του ατόμου άνθρακα (καρβενικός άνθρακας). Απαιτείται προσθήκη ενός ισοδυνάμου οξέος, αν η αρχική ένωση είναι η ελεύθερη διαμίνη, και σχηματίζεται το αντίστοιχο ιμιδαζολινιακό αλάτι **20**. Η δεύτερη πορεία είναι η πορεία δι-αλκυλίωσης και αναγωγής. Η χρήση οξάλυλο χλωριδίου (**21**) ή παραγώγων του (μονο-αίθυλο οξάλυλο χλωρίδιο) για τη σύνθεση υποκατεστημένων N,N'-1,2-διαμινών (**26**) έχει κριθεί πλέον η καταλληλότερη μέθοδος (μεθοδολογία του Arduengo) για τη σύνθεση μη συμμετρικών ιμιδαζολινίων (**27**). Η μέθοδος αυτή επιτρέπει τη σύνθεση ιμιδαζολινίων (**27**) που φέρουν άρυλο ομάδες με διαφορετικές ηλεκτρονιακές και στερεοχημικές ιδιότητες, διάφορες λειτουργικές ομάδες, ή ακόμη και χειρόμορφους υποκαταστάτες.³⁷



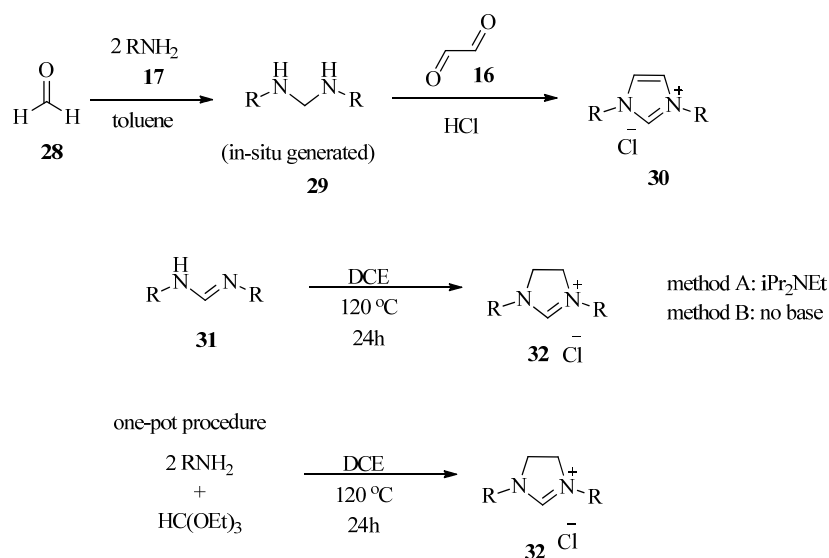
Σχήμα 1.10: Σύνθεση συμμετρικών ιμιδαζολινιακών αλάτων τριών-βημάτων: συμπύκνωση γλυοξάλης με μια αρυλαμίνη, αναγωγή της διιμίνης, κυκλοποίηση (πάνω). Σύνθεση μη συμμετρικών ιμιδαζολινιακών αλάτων (κάτω).³⁶

1.3.2 Κυκλοποίηση με εισαγωγή του δεσμού της ραχοκοκαλιάς (backbone)

Αυτού του είδους η κυκλοποίηση μπορεί να κατηγοριοποιηθεί ανάλογα με τη φύση της προκαρβενικής ομάδας η οποία μπορεί να είναι: 1) αντίδραση σε μια αμινοακετάλη, 2) λειτουργικές αλλαγές σε μία φορμαμιδίνη και κυκλοποίηση, 3) σε μια ιμίνη, 4) σε μια φωσφορο-φορμαμιδίνη (phospraformamidinate) και 5) σε ένα θειο-φορμαμίδιο. Οι πορείες που θα αναφερθούν είναι η συμπύκνωση σε μια άμινο μονάδα και η κυκλοποίηση, ξεκινώντας από δι-υποκατεστημένη N,N'-φορμαμιδίνη μέσω δι-αλκυλίωσης (Σχήμα 1.11). Η πρώτη περίπτωση χρησιμοποιείται για τη σύνθεση δι-υποκατεστημένων N,N'-συμμετρικών ιμιδαζολιακών αλάτων μέσω συμπύκνωσης μεταξύ γλυοξάλης (**16**), 2 ισοδυνάμων αλειφατικής ή αρωματικής αμίνης (**17**) και ένα ισοδύναμο παραφορμαλδεΐδης (**28**) παρουσία υδροχλωρικού οξέος σε ένα στάδιο (one-pot). Η σύνθεση αυτή ήταν στην πραγματικότητα η αρχική διαδικασία, κατοχυρωμένη με δίπλωμα ευρεσιτεχνίας από τον Arduengo το 1991. Ένα αντιπροσωπευτικό πρωτόκολλο αρχίζει με την στάγδην προσθήκη 2 ισοδυνάμων

αμίνης σε εναιώρημα παραφορμαλδεΐδης σε τολουόλιο, οδηγώντας στον απευθείας σχηματισμό (*in situ*) της N,N'-δι-υποκατεστημένης αμινοακετάλης (**29**). Το ιμιδαζολικό αλάτι **30** λαμβάνεται μέσω της συμπύκνωσης αυτού του ενδιάμεσου με 1 ισοδύναμο υδροχλωρικού οξέος και 1 ισοδύναμο υδατικού διαλύματος γλυοξάλης. Αν και αυτή η συνθετική στρατηγική είναι απλή και αποδοτική για μια σειρά από αλκυλ- και αρυλ-αμίνες (για παράδειγμα, ισοπροπυλαμίνη, προπυλαμίνη, παρα-τολουϊδίνη, κυκλοεξυλαμίνη, χειρόμορφες 1-(αρυλ) αλκυλαμίνες, 3,5-τριτοπαγή βουτυλαμίνη), υστερεί σε έλλειψη γενικότητας αφού η πλειοψηφία των ανιλινών, ή των στερεοχημικά παρεμποδισμένων αμινών, αποτυγχάνει να αντιδράσει ή δίνει χαμηλές αποδόσεις προϊόντος (ειδικότερα, το IPr HCl δεν μπορούσε να συντεθεί) ή σχηματίζει τα χαρακτηριστικά παραπροϊόντα (σκούρο καφέ -μαύρο χρώμα) που καθιστούν τον καθαρισμό του ιμιδαζολίου επίπονο απαιτώντας πολλές εκπλύσεις ή καθαρισμό με χρωματογραφική στήλη.

Η δεύτερη περίπτωση αποτελεί την μέθοδο των Grubbs και Kuhn που αναπτύχθηκε το 2008, και είναι ιδιαίτερα απλή και εύκολη προετοιμασία των αλάτων ιμιδαζολινίου, με την άμεση αντίδραση φορμαμιδίνης (**31**) με περίσσεια διχλωροαιθανίου (dichloroethane, DCE).³⁸ Οι αντιδράσεις διεξήχθησαν χρησιμοποιώντας 10-20 ισοδύναμα διχλωροαιθανίου υπό την παρουσία μικρής περίσσειας μιας εξωτερικής βάσης (δισοπροπυλαιθυλαμίνη, DIPEA) (μέθοδος A) ή χωρίς βάση (μέθοδος B). Στην τελευταία περίπτωση, το μισό της αρχικής φορμαμιδίνης (**31**) χρησιμεύει ως βάση, και ως εκ τούτου μπορεί να ανακτηθεί στο τέλος της αντίδρασης. Τέλος, η συμμετρική N'-διαρυλοφορμαμιδίνη, ως ενδιάμεσο και ως βάση, σχηματίζεται απευθείας (*in situ*) σε ένα στάδιο τριών συστατικών, χρησιμοποιώντας ανιλίνη, ορθομυρμηκικό τριαιθυλεστέρα, και διχλωροαιθάνιο (Σχήμα 1.11).

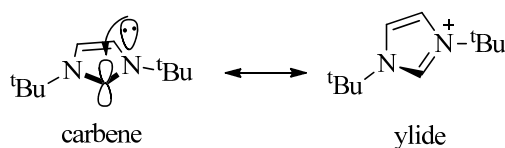


Σχήμα 1.11: Σύνθεση ιμιδαζολιακών αλάτων σύμφωνα με τον Arduengo (πρώτη αντίδραση). Σύνθεση ιμιδαζολινιακού άλατος μέσω αλκυλίωσης με διχλωροαιθάνιο σύμφωνα με τον Grubbs (δύο κάτω αντιδράσεις).³⁶

1.4 Μελέτη ιδιοτήτων και χημικής συμπεριφοράς

1.4.1 Ηλεκτρονιακές και στερεοχημικές ιδιότητες

Η κατανόηση της δραστηριότητας και των ιδιοτήτων των NHCs είναι απαραίτητη προϋπόθεση για τον ορθολογικό σχεδιασμό νέων, ειδικά σχεδιασμένων NHCs. Με τη χρήση φωτοηλεκτρονικής φασματοσκοπίας ακτίνων X (X-Ray Photoelectron Spectroscopy, XPS) και της θεωρίας συναρτησιοειδούς πυκνότητας (Density Functional Theory, DFT) πραγματοποιήθηκαν υπολογισμοί για ένα αντιπροσωπευτικό καρβένιο (Σχήμα 1.12), επιβεβαιώνοντας την ύπαρξη ενός ελεύθερου μονήρους ζεύγους ηλεκτρονίων στο επίπεδο του ιμιδαζολυλιδενικού δακτυλίου και ενός κενού p τροχιακού στο ίδιο καρβενικό κέντρο.³⁹ Αρχικά, υπήρχε αντιπαράθεση για το αν το καρβένιο έπρεπε να θεωρείται υλίδιο, σύμφωνα με τις δομές συντονισμού που παρουσιάζονται στο Σχήμα 1.12, δηλαδή εάν η συνεισφορά μέσω συντονισμού του μονήρους ζεύγος ηλεκτρονίων του αζώτου ήταν μέρος της διάταξης του NHC.

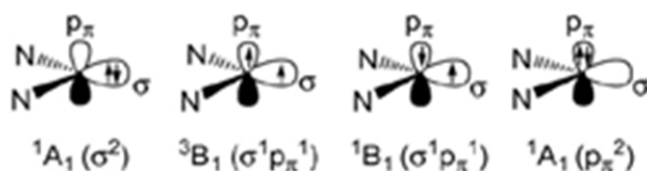


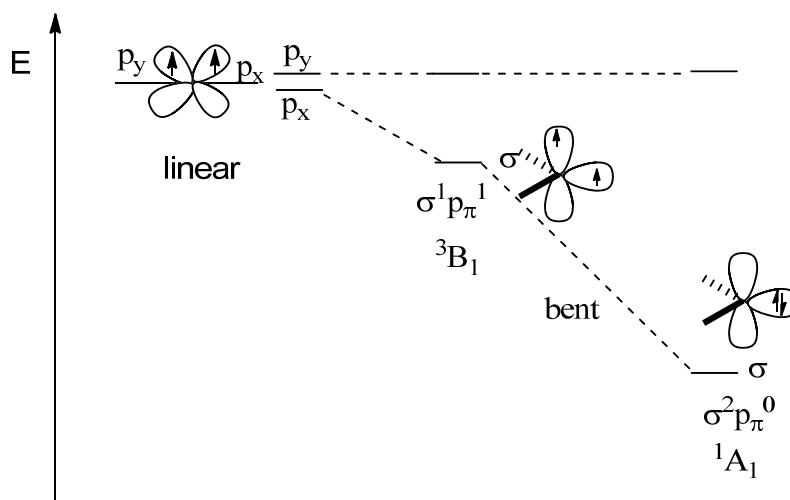
Σχήμα 1.12: Δομή συντονισμού ανάμεσα στην καρβενική μορφή και τη μορφή υλιδενίου του NHC.⁴⁰

Θεωρητικές μελέτες οδήγησαν τους Dixon και Arduengo στα συμπεράσματα ότι ο $\rho(\pi)$ - $\rho(\pi)$ απεντοπισμός δεν είναι εκτενής, απορρίπτοντας την αρχική υπόθεση ότι η σταθερότητα οφείλεται στον απεντοπισμό του ηλεκτρονιακού νέφους στον πενταμελή δακτύλιο, και ότι ο δεσμός στη δομή των NHCs είναι καρβενικός χωρίς να έχει μορφή υλιδενίου, αφού οι δομές συντονισμού υλιδενίου δεν είναι η κύρια παράμετρος για την συνεισφορά σταθερότητας στο σύστημα.⁴¹ Συμπεράσματα πρόσθετων μελετών έδειξαν ότι η απρόσμενη σταθερότητα των NHCs οφείλεται στην έλξη ηλεκτρονιακής πυκνότητας από τα άτομα αζώτου των NHCs μέσω του σ -σκελετού και ότι η αλληλεπίδραση των ζευγών ηλεκτρονίων των ατόμων αζώτου με το κενό p τροχιακό του καρβενικού άνθρακα είναι ασθενέστερη αλληλεπίδραση από ότι η προηγούμενη. Συγκριτικές μελέτες θεωρητικών και πειραματικών δεδομένων απέδωσαν στα ιμιδαζολ-2-υλιδένια αρωματικό χαρακτήρα, δηλαδή υπάρχει κυκλική ηλεκτρονιακή σταθεροποίηση.⁴² Ο αρωματικός χαρακτήρας φαίνεται να είναι ασθενέστερος από τα συνήθη-γνωστά αρωματικά συστήματα, όπως για παράδειγμα το βενζόλιο, αλλά δεν παύει να είναι πολύ σημαντικός από μαγνητικής και θερμοδυναμικής απόψεως.

Οι Heinemann και Thiel, όπως και οι Carte και Goddard, διεξήγαγαν θεωρητικές μελέτες για να ερευνήσουν το ενεργειακό χάσμα μεταξύ της απλής και της τριπλής κατάστασης, αποδεικνύοντας ότι εκεί είναι η λύση για την εξήγηση της σταθερότητας.¹⁸ Τα καρβένια στην τριπλή κατάσταση είναι λιγότερο σταθερά από αυτά στα οποία ο καρβενικός άνθρακας βρίσκεται σε απλή

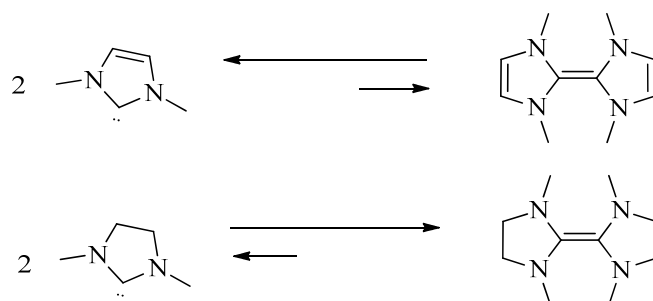
κατάσταση. Οι παράγοντες που επηρεάζουν αυτό το ενεργειακό χάσμα είναι η γεωμετρία του καρβενίου και η παρουσία γειτονικών π συστημάτων. Τα NHCs είναι “λυγισμένα καρβένια” (bent carbenes), δηλαδή τα περισσότερο εκτεθειμένα τροχιακά είναι το sp^2 - υβριδισμένο τροχιακό και το p τροχιακό που είναι κάθετο στο sp^2 , τα οποία συνήθως αναφέρονται ως σ και p_π αντίστοιχα. Υπάρχουν τέσσερις πιθανές ηλεκτρονιακές διαμορφώσεις για τα NHCs, όπως φαίνεται στο Σχήμα 1.13. Τα σταθερά NHCs περιγράφονται από την απλή (1A_1) θεμελιώδη κατάσταση, που αντιστοιχεί σε σ^2 διαμόρφωση. Απορρίπτοντας την υψηλής ενέργειας απλή κατάσταση με διαμόρφωση p_π^2 , απομένουν δύο ανταγωνιστικές διαμορφώσεις: η τριπλή 3B_1 και η απλή 1B_1 , οι οποίες παρουσιάζουν ημισυμπληρωμένα σ και p_π τροχιακά. Είναι προφανές ότι η σταθερότητα των NHCs οφείλεται στην ενεργειακή διαφορά μεταξύ απλής και τριπλής κατάστασης σ - p_π , E_{S-T} .⁴³ Αν το χάσμα αυτό είναι μεγαλύτερο από 40 kcal/mol τότε ευνοείται η απλή θεμελιώδης κατάσταση.⁴⁴ Ο μόνος παράγοντας που μπορεί να εξηγήσει την σταθερότητα αυτής της κατάστασης είναι το επαγωγικό φαινόμενο που προκαλούν οι αμινομάδες, οι οποίες έλκουν ηλεκτρονιακή πυκνότητα μέσω του σ σκελετού και σταθεροποιούν το σ τροχιακό του καρβενικού άνθρακα. Αυτή η σταθεροποίηση του σ τροχιακού αυξάνει το ενεργειακό χάσμα μεταξύ απλής και τριπλής κατάστασης, με αποτέλεσμα την επικράτηση της απλής κατάστασης.⁴⁵ Επιπλέον σταθερότητα αποκτάται από την παραχώρηση ηλεκτρονιακής πυκνότητας από το p_π τροχιακό του αζώτου στο κενό p_π τροχιακό του καρβενικού άνθρακα.³⁹ Ισχύει το ότι όσο περισσότερο κάμπτεται η γωνία με κορυφή τον καρβενικό άνθρακα, τόσο αυξάνεται η σταθερότητα του αντίστοιχου NHC.^{33,46}





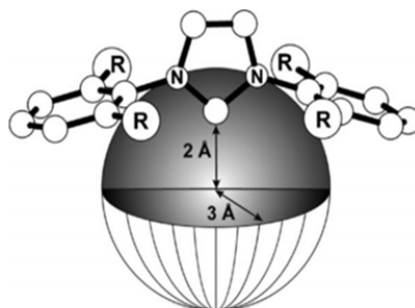
Σχήμα 1.13: Πιθανές ηλεκτρονιακές διαμορφώσεις του καρβενικού άνθρακα των NHCs και συνοριακά τροχιακά (υψηλότερης ενέργειας κατειλημμένο τροχιακό και χαμηλότερης ενέργειας κατειλημμένο τροχιακό).¹⁶

Η σταθερότητα του καρβενίου απλής κατάστασης μπορεί να διαπιστωθεί μέσω του υπολογισμού δύο βασικών ιδιοτήτων του καρβενίου. Η πρώτη είναι η στερεοχημική του παρεμπόδιση και η δεύτερη είναι η ενεργειακή διαφορά μεταξύ απλής και τριπλής κατάστασης. Ο στερεοχημικός παράγοντας είναι αυτός που καθορίζει αν θα απομονωθεί και θα είναι σταθερό ένα καρβένιο, δηλαδή οι υποκαταστάτες στα άτομα αζώτου είναι αυτοί που επιτρέπουν ή αποτρέπουν την τάση των καρβενίων να διμερίζονται (Σχήμα 1.14). Παράλληλα, οι υποκαταστάτες λόγω του όγκου τους παίζουν σημαντικό ρόλο στην ένωση και στην σταθερότητα των συμπλόκων των NHCs με τα μέταλλα.



Σχήμα 1.14: Αντιδράσεις ισοροπίας διμερισμού των NHCs.

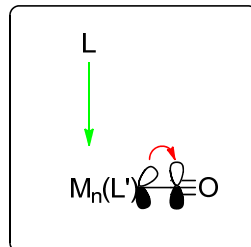
Η ποσοτικοποίηση των στερεοχημικών ιδιοτήτων των NHCs επιτυγχάνεται χρησιμοποιώντας την παράμετρο του “βυθισμένου όγκου” (buried volume) %Vbur (Σχήμα 1.15).^{2,19} Το μοντέλο αυτό λαμβάνει υπόψη τη μη συμμετρικότητα των NHCs, αλλά συμβάλλει και στο να γίνει μια περισσότερο ρεαλιστική σύγκριση με άλλα είδη υποκαταστατών, όπως για παράδειγμα οι φωσφίνες. Η μέθοδος αναπτύχθηκε από τους Nolan, Cavallo και τους συνεργάτες τους, οι οποίοι παρουσίασαν την παράμετρο %Vbur ως το ποσοστό της σφαίρας, στην οποία το κέντρο είναι το μέταλλο, το οποίο καταλαμβάνει ο υποκαταστάτης (NHC). Ο «όγκος» αυτός μπορεί να υπολογιστεί είτε με βάση κρυσταλλογραφικά δεδομένα είτε από θεωρητικούς υπολογισμούς και βρίσκει επιτυχημένη εφαρμογή σε μεγάλο αριθμό NHCs. Ωστόσο, το αποτέλεσμα των υπολογισμών ποικίλει ανάλογα με το σύστημα που χρησιμοποιείται και θα πρέπει να δίνεται μεγάλη προσοχή, καθώς πρέπει να συγκρίνονται αποτελέσματα τα οποία προκύπτουν αυστηρά από την ίδια προσέγγιση.¹⁹



Σχήμα 1.15: Σχηματική αναπαράσταση για τον υπολογισμό της τιμής του %Vbur.

Όσον αφορά τις μεθόδους που αναλύουν τις ηλεκτρονικές ιδιότητες των NHCs υπάρχει μεγάλη ποικιλία.⁴⁷ Η κυριότερη και η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος είναι η Tolman Electronic Parameter (TEP), η οποία αναπτύχθηκε αρχικά για να περιγράψει τις ιδιότητες των φωσφινικών υποκαταστατών.⁴⁸ Η μέθοδος βασίζεται στο γεγονός ότι όταν ένας υποκαταστάτης είναι συναρμοσμένος πάνω σε ένα μέταλλο με καρβόνυλο

υποκαταστάτη, όπως για παράδειγμα στα σύμπλοκα της μορφής $[\text{Ni}(\text{CO})_3(\text{L})]$, η συχνότητα δόνησης στο IR του καρβόνυλο υποκαταστάτη μεταβάλλεται ανάλογα με την ηλεκτρονιακή πυκνότητα του μεταλλικού κέντρου (Σχήμα 1.16).



Σχήμα 1.16: Αναπαράσταση των ηλεκτρονιακών αλληλεπιδράσεων που ποσοτικοποιούνται κατά την μέθοδο TEP.

Όταν η ηλεκτρονιακή πυκνότητα στο μεταλλικό κέντρο είναι αυξημένη, ο δεσμός μετάλλου-καρβονυλίου γίνεται πιο ισχυρός, λόγω της π-οπισθοσύνδεσης στο π-αντιδεσμικό τροχιακό (π^*) του καρβόνυλο υποκαταστάτη, γεγονός που εξασθενεί τον τριπλό δεσμό άνθρακα-οξυγόνου. Αν το μέταλλο είναι ηλεκτρονιακά φτωχό, η π-οπισθοσύνδεση είναι μειωμένη επομένως ο δεσμός άνθρακα-οξυγόνου του καρβονυλίου είναι ισχυρότερος. Με βάση αυτές τις παρατηρήσεις, η ηλεκτρονιοδοτική ικανότητα ενός NHC μπορεί να εξακριβωθεί από το φάσμα IR των συμπλόκων του με μέταλλα που φέρουν καρβόνυλο υποκαταστάτες. Όσο πιο ηλεκτρονιοδοτικό είναι το NHC, τόσο μικρότερη είναι η συχνότητα δόνησης του καρβόνυλο υποκαταστάτη. Η μέθοδος αυτή αναφέρεται ως η συχνότητα της A_1 δονητικής συχνότητας, συνήθως στους $2050\text{-}2100\text{ cm}^{-1}$. Αν και αρχικά χρησιμοποιούνταν σύμπλοκα νικελίου για αυτούς τους υπολογισμούς, σήμερα προτιμούνται τα λιγότερο τοξικά *cis*- $[\text{Ir}(\text{CO})_2]$ και *cis*- $[\text{Rh}(\text{CO})_2]$. Προσοχή θα πρέπει να δίνεται στην σύγκριση αποτελεσμάτων, αφού μπορεί να υπάρχουν διαφοροποιήσεις στις τιμές TEP που εξαρτώνται από την διακριτική ικανότητα του οργάνου IR αλλά και από το είδος διαλύτη που χρησιμοποιείται (συνήθως διχλωρομεθάνιο).

1.4.2 Συναρμογή με μέταλλα μετάπτωσης

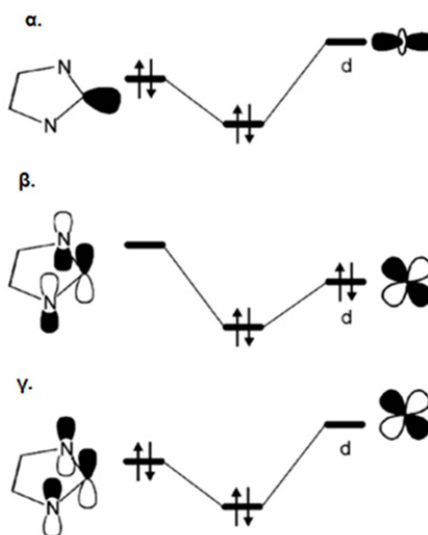
Μια από τις κύριες εφαρμογές των NHCs είναι ως υποκαταστάτες σε σύμπλοκα μετάλλων. Έχουν χρησιμοποιηθεί αρκετές συνθετικές μεθοδολογίες για τον σχηματισμό των συμπλόκων μετάλλου-NHCs. Οι τρεις πιο συνηθισμένες είναι: i) η παρασκευή του ελεύθερου καρβενίου που ακολουθείται από αντίδραση με ένα κατάλληλο πρόδρομο σύμπλοκο του μετάλλου (*in situ* ή μετά από απομόνωση του NHC), ii) μέσω της αντίδρασης του επιθυμητού αζολιακού άλατος με ένα βασικό σύμπλοκο μετάλλου μετάπτωσης, και iii) η σύνθεση αρχικά του αντίστοιχου συμπλόκου αργύρου(I)-NHC (Ag(I)-NHC) ακολουθούμενη από τη μεταφορά του καρβενίου στο επιθυμητό μέταλλο μέσω τρανσμετάλλωσης.

Η πρώτη μέθοδος που αναφέρθηκε αποτελεί την πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη προσέγγιση. Το ελεύθερο καρβένιο συναρμόζεται στο μέταλλο, αφού πρώτα αποπρωτονιωθεί μέσω μίας ισχυρής βάσης, όπως βουτυλο λίθιο ή *τερτ*-βουτοξειδίο του καλίου. Ωστόσο, δεν είναι πάντοτε δυνατόν να παραχθεί το ελεύθερο καρβένιο με αυτόν τον τρόπο, καθώς υπάρχουν περιπτώσεις όπου μπορεί τα καρβένια να μην είναι σταθερά σε τέτοιες βασικές συνθήκες, όταν για παράδειγμα φέρουν υποκαταστάτες που προκαλούν αυτήν την ευαισθησία. Η δεύτερη επιλογή, στην οποία δεν απαιτείται η χρήση ισχυρών βάσεων, είναι η αντίδραση του επιθυμητού αζολιακού άλατος με ένα βασικό άλας μετάλλου μετάπτωσης. Ωστόσο, στην περίπτωση αυτή υπάρχει η πιθανότητα να μη βρεθεί το κατάλληλο πρόδρομο σύμπλοκο μετάλλου για αυτή τη μέθοδο.

Το 1998, οι Lin και Wang ανέφεραν ότι τα σύμπλοκα Ag(I)-NHC μπορούσαν να μεταφέρουν καρβένια για την παρασκευή άλλων συμπλόκων N-ετεροκυκλικών καρβενίων-μετάλλων. Το σύμπλοκα αυτά του Ag παρασκευάζονται με αντίδραση του επιθυμητού αζολιακού άλατος με μια ήπια βάση αργύρου, όπως το Ag₂O. Η μέθοδος αυτή επέτρεψε την παρασκευή πολλών νέων συμπλόκων μετάλλων-N-ετεροκυκλικών καρβενίων. Ενδεικτικά αναφέρονται διάφορα μέταλλα που χρησιμοποιήθηκαν για την παρασκευή τέτοιων συμπλόκων όπως ρουθίνιο [Ru (II), Ru (III), Ru (IV)], ρόδιο [Rh (I), Rh

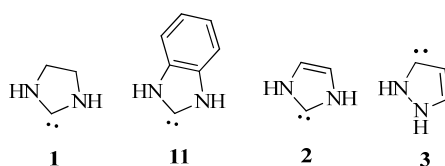
(III)], ιρίδιο [Ir (I), Ir (III)], νικέλιο [Ni (II)], παλλάδιο [Pd (II)], χαλκός [Cu (I), Cu (II)] και χρυσός [Au (I)].

Η κατανόηση του τρόπου με τον οποίο συνδέονται τα NHCs με το μέταλλο όσο και οι επιρροές που ασκούν αυτοί οι υποκαταστάτες στις ιδιότητες του μεταλλικού κέντρου έχουν μεγάλη αξία. Η αρχική υπόθεση ότι τα N-ετεροκυκλικά καρβένια συναρμόζονταν με το μέταλλα μόνο ως σ -δότες απορρίφθηκε αφού βρέθηκε ότι για να περιγραφεί επαρκώς η αλληλεπίδραση του μετάλλου με το NHC πρέπει να ληφθούν υπόψη και άλλου είδους αλληλεπιδράσεις. Τα NHCs δηλαδή δεν αποτελούν μόνο σ -δότες (Σχήμα 1.17, α) αφού ταυτόχρονα λαμβάνει χώρα και π -οπισθοσύνδεση από το d τροχιακό του μετάλλου στο π^* τροχιακό του NHC (Σχήμα 1.17, β) ταυτόχρονα με παραχώρηση ηλεκτρονιακής πυκνότητας από το π τροχιακό του NHC στο d τροχιακό του μετάλλου (Σχήμα 1.17, γ). Το σύνολο αυτών των αλληλεπιδράσεων συντελεί στην σταθερότητα των συμπλόκων που προκύπτουν.⁴⁹



Σχήμα 1.17: Βασικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ μετάλλου και υποκαταστάτη. α) σ δοτικός δεσμός από το NHC στο μέταλλο, β) π^* οπισθοσύνδεση από το μέταλλο στο NHC, και γ) π δοτικός δεσμός από το NHC στο μέταλλο.

Σημαντικό ρόλο στα χαρακτηριστικά του δεσμού μετάλλου-NHC παίζει και η φύση του σκελετού του N-ετεροκυκλικού καρβενίου. Τα NHCs που έχουν το σκελετό υλιδενίου του ιμιδαζολινίου (**1**, Σχήμα 1.18) είναι πιο βασικά από τα NHCs με έναν αρωματικό δακτύλιο πάνω στον πενταμελή δακτύλιο (**2**, Σχήμα 1.18) ή από αυτά του υλιδενίου του ιμιδαζολίου (**3**, Σχήμα 1.18). Αυτή η ποικιλία σκελετών, σε συνδυασμό με την ποικιλία των υποκαταστατών πάνω στα ετεροάτομα επιτρέπει τον έλεγχο των ηλεκτρονιακών ιδιοτήτων των NHCs.⁴³

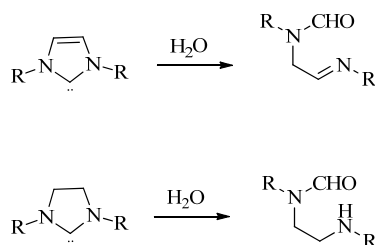


Σχήμα 1.18: Δομικοί σκελετοί των βασικών δακτυλίων των NHCs.

1.5 Προβλήματα αποσύνθεσης των NHCs

Τα NHCs, ως ιδιαίτερα δραστικά είδη, υφίστανται αντιδράσεις που θεωρούνται διαδικασίες αποσύνθεσης, επομένως είναι ανεπιθύμητες. Οι μελέτες που έχουν γίνει δεν εξηγούν πλήρως όλους τους μηχανισμούς αποσύνθεσης τους.⁵⁰ Αυτό που είναι γνωστό, για παράδειγμα, είναι ότι τα καρβένια είναι ευαίσθητα στην υγρασία και πιθανολογείται ότι η υγρασία της ατμόσφαιρας οδηγεί στην αποσύνθεσή τους. Το οξυγόνο δε φαίνεται να ευθύνεται για την αποσύνθεσή τους, αφού είναι αδρανές τόσο ως προς την οξειδωση από τον αέρα όσο και ως προς άλλα οξειδωτικά μέσα (CuO, Cu₂O ή HgO). Μελέτες που έχουν δημοσιευθεί δείχνουν ότι το νερό προσβάλλει το καρβένιο προκαλώντας διάνοιξη του δακτυλίου, δίνοντας τελικά τα υδρολυμένα προϊόντα (Σχήμα 1.19). Οι δυο αντιδράσεις υδρόλυσης του Σχήματος 1.19 έχουν διαφορετική ταχύτητα. Τα NHCs που φέρουν απλό δεσμό μεταξύ των C4-C5 του ετεροκυκλικού δακτυλίου υδρολύονται απευθείας, ενώ αυτά με τον διπλό δεσμό χρειάζονται μήνες για να ολοκληρώσουν την αντίδραση.⁵¹ Η υδρόλυση των N-ετεροκυκλικών καρβενίων

πραγματοποιείται είτε μέσω ενός πολικού μηχανισμού προσβολής του μορίου από H^+ ή OH^- , στο πρώτο στάδιο, είτε μέσω παρεμβολής του NHC στον δεσμό O-H του μορίου του νερού. Στην περίπτωση των NHCs με διπλό δεσμό μεταξύ των C4-C5 του ετεροκυκλικού δακτυλίου, καταλυτική ποσότητα υδροχλωρικού οξέος ή αμμωνίας δεν επιταχύνει την αντίδραση. Επομένως, η πρωτονίωση του καρβενίου, ή η προσβολή του από OH^- , δεν είναι τα καθοριστικά στάδια της υδρόλυσης. Συμπεραίνεται λοιπόν ότι, η αντίδραση με το νερό είναι πιθανότερο να συμβαίνει μέσω μηχανισμού προσθήκης του καρβενίου στο μόριο του νερού.⁵¹



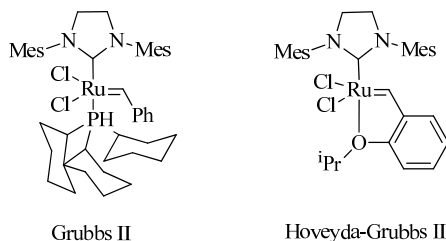
Σχήμα 1.19: Υδρόλυση των N-ετεροκυκλικών καρβενίων.

1.6.Εφαρμογές

1.6.1 Ως υποκαταστάτες σε καταλύτες μετάλλων μετάπτωσης

Οι εφαρμογές των NHCs καλύπτουν ένα ευρύ φάσμα ερευνητικών πεδίων, όμως, αναμφισβήτητα, η σημαντικότερη εφαρμογή τους είναι ως υποκαταστάτες παρατηρητές (spectator ligands) στην ομογενή κατάλυση οργανικών μετασχηματισμών με σύμπλοκα μετάλλων μετάπτωσης ως καταλύτες. Η επιτυχία τους ως υποκαταστάτες στην ομογενή κατάλυση οφείλεται στην αυξημένη σταθερότητα των εν λόγω καταλυτών, που επάγεται από τα συναρμοσμένα καρβένια. Επιπλέον, τόσο η ηλεκτρονιακή όσο και η στερεοχημική επιρροή των NHCs πάνω στο μέταλλο συνήθως αυξάνουν την καταλυτική δράση. Αυτό αποδεικνύεται χαρακτηριστικά από την ανάπτυξη των καταλυτών Grubbs δεύτερης γενιάς και Hoveyda-Grubbs δεύτερης (κατάλυση αντιδράσεων

ολεφινικής μετάθεσης, Σχήμα 1.20).¹ Η σημασία αυτών των αντιδράσεων αναγνωρίστηκε με το Nobel Χημείας 2005.

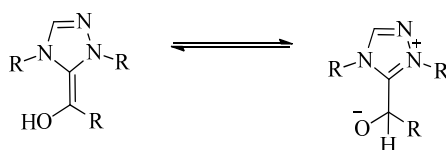


Σχήμα 1.20: Οι καταλύτες Grubbs II και Hoveyda-Grubbs II.

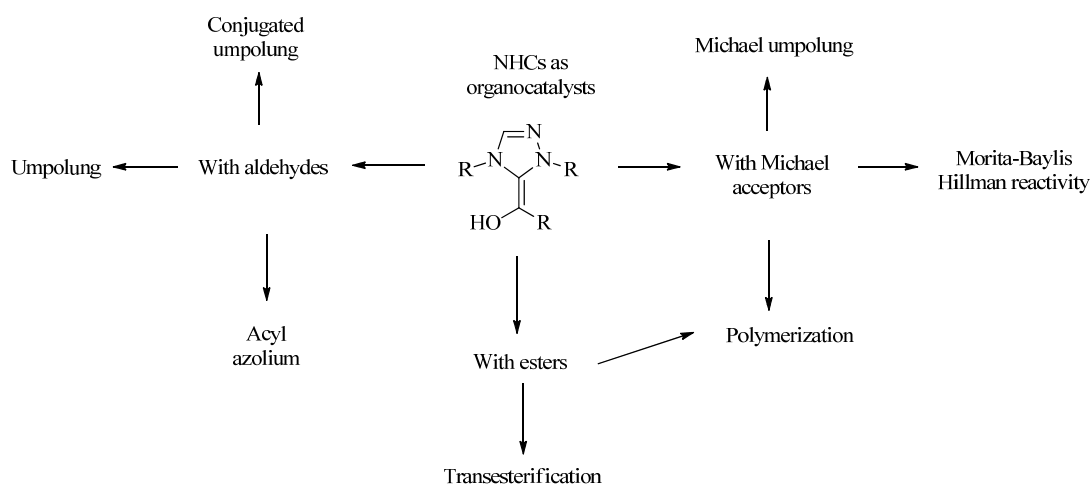
Ο πρώτος που χρησιμοποίησε NHCs ως υποκαταστάτες σε καταλύτες παλλαδίου ήταν ο Herrmann, με εφαρμογή στην κατάλυση της αντίδρασης Mizoroki-Heck.¹⁵ Παρά την χαμηλή ταχύτητα εκκίνησης, οι καταλύτες παρουσίασαν αυξημένη θερμική σταθερότητα και υψηλούς αριθμούς μετατροπής (Turn Over Number, TON). Πλέον, τα NHCs βρίσκουν εφαρμογή σε καταλύτες όλων των μετάλλων μετάπτωσης και σε πληθώρα γνωστών αντιδράσεων.⁵²

1.6.2 Εφαρμογές στην οργανοκατάλυση

Η τάση των NHCs να συναρμόζονται με ηλεκτρονιόφιλα άνθρακα οδήγησε σε μία ακόμα σημαντική εφαρμογή τους, ως οργανοκαταλύτες που μεσολαβούν σε πολλές διαφορετικές οργανικές αντιδράσεις, με τις περισσότερες πορείες να περιλαμβάνουν πυρηνόφιλη προσβολή του NHC σε καρβονύλιο και επακόλουθη αντιστροφή πολικότητας (uprolung - polarity inversion), καθιστώντας τον καρβονυλικό άνθρακα παροδικά πυρηνόφιλο αντί για ηλεκτρονιόφιλο (Σχήμα 1.21).⁵³



Σχήμα 1.21: Κοινά ενδιάμεσα σε οργανοκαταλυτικές πορείες καταλυόμενες από NHCs (αριστερά-ενδιάμεσο τύπου Breslow).



Σχήμα 1.22: Κύριες εφαρμογές των NHCs στην οργανοκατάλυση.

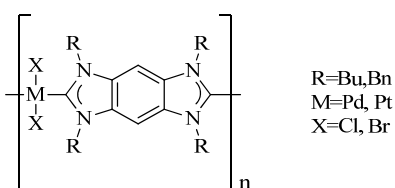
Όπως απεικονίζεται στο Σχήμα 1.22, σε αυτή την κατηγορία εφαρμογών ανήκουν οι μετεστεροποιήσεις και άλλοι μετασχηματισμοί εστέρων που έχουν άμεση σχέση με τη σύνθεση πολυμερών.¹⁹

1.6.3 Φαρμακευτικές εφαρμογές και εφαρμογές στη Χημεία Υλικών

Ο αριθμός των μελετών που επικεντρώνονται στις φαρμακευτικές εφαρμογές μεταλλικών συμπλόκων με NHCs ως υποκαταστάτες συνεχώς αυξάνεται.¹⁹ Για παράδειγμα, σύμπλοκα του χρυσού με NHCs ως υποκαταστάτες έχουν δείξει αξιοσημείωτη αντικαρκινική δράση μέσω μιτοχονδριακής στόχευσης.⁵⁴ Για αυτά τα συστήματα, η δυνατότητα ρύθμισης του λιπόφιλου χαρακτήρα του φαρμάκου μέσω αλλαγών των N,N'-υποκαταστατών του NHC έχει μεγάλη σημασία, καθώς η αποτελεσματικότητά τους εξαρτάται από την ικανότητα διείσδυσης στη μιτοχονδριακή μεμβράνη. Επιπλέον, το σύμπλοκο του χαλκού [IMesCuCl] συγκρίθηκε με το γνωστό αντικαρκινικό σύμπλοκο cisplatin

και βρέθηκε να έχει αυξημένη κυτταροτοξική δράση σε πέντε διαφορετικά είδη καρκινικών κυττάρων.⁵⁵

Η εφαρμογή των NHCs έχει επεκταθεί και σε νέα υλικά, όπως τα μεταλλο-οργανικά δίκτυα (metal organic frameworks - MOFs), ως συνδετικά μόρια με ικανότητα συναρμογής με μέταλλα στους πόρους του υλικού (Σχήμα 1.23).⁵⁶ Ακόμη έχουν συντεθεί μεταλλο-οργανικά πολυμερή με ικανότητα αυτοοργάνωσης με χρήση δις-NHC μονάδων.⁵⁷

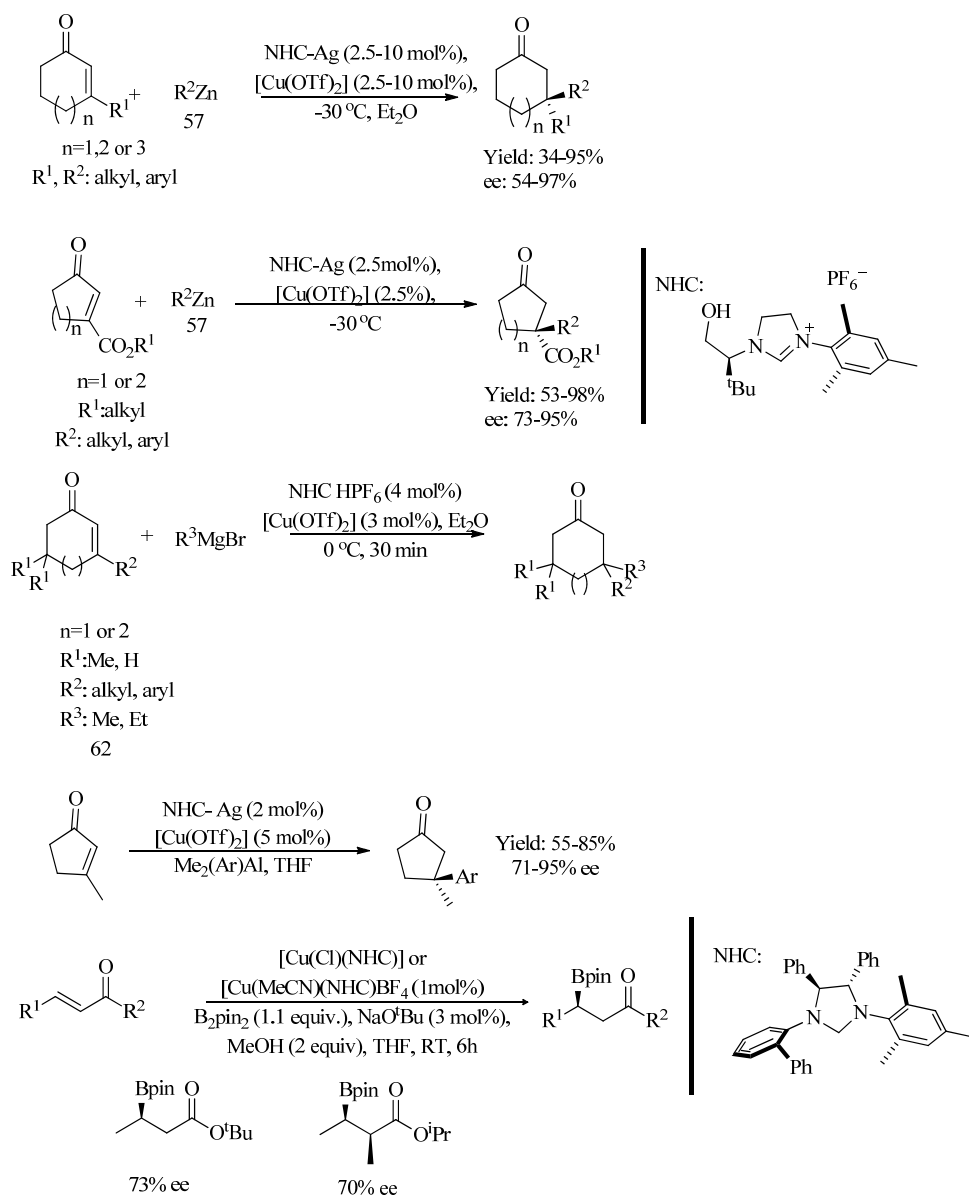


Σχήμα 1.23: Μέταλλο-οργανικά πολυμερή με NHCs ως μόρια-συνδέτες.

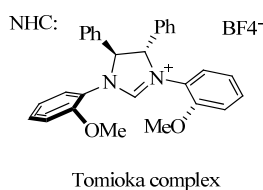
1.7 Κατάλυση με σύμπλοκα χαλκού που φέρουν N-ετεροκυκλικά καρβένια

Τα σύμπλοκα χαλκού που φέρουν NHCs μπορούν να διαιρεθούν σε δύο κύριες κατηγορίες: ουδέτερα μόνο-NHCs και κατιοντικά δις-NHCs παράγωγα, δηλαδή $[Cu(X)(NHC)]$ ($X =$ αλογονίδιο, οξικό, υδροξείδιο, υδρίδιο, κ.λπ.) και $[Cu(NHC)(L)] [Y]$ ($L = NHC$ ή PR_3 και $Y = PF_6, BF_4$).⁵⁸ Τα ουδέτερα σύμπλοκα που φέρουν αλογονίδια έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως στην κατάλυση, κυρίως λόγω της ευκολίας σύνθεσής τους. Όπως προαναφέρθηκε, εκτός από τα σύμπλοκα που φέρουν NHCs και αλογονίδια, έχουν αναφερθεί ανάλογα σύμπλοκα όπως χαλκού-υδροξειδίου-NHC $[Cu(OH)(iPr)]$ όπου $iPr = N,N'$ -δι-(2,6-δι -ισοπροπυλοφαινυλο) ιμιδαζολ-2-υλιδένιο. Όσον αφορά τα κατιονικά παράγωγα, ομοληπτικά και ετεροληπτικά σύμπλοκα με δύο NHCs έχουν αναφερθεί και έχουν χρησιμοποιηθεί αποτελεσματικά στην κατάλυση, επιφέροντας σημαντικές βελτιώσεις στην καταλυτική δράση και στην σταθερότητα των συμπλόκων.⁵⁹ Μεταξύ άλλων, σύμπλοκα τέτοιου είδους έχουν χρησιμοποιηθεί σε αντιδράσεις 1,4-αναγωγής, όπως αυτή των α,β -ακόρεστων καρβονυλίων που αναφέρθηκε από τους Buchwald και Sadighi.⁶⁰ Επιπλέον, αντιδράσεις προσθήκης οργανομεταλλικών ενώσεων ψευδαργύρου,

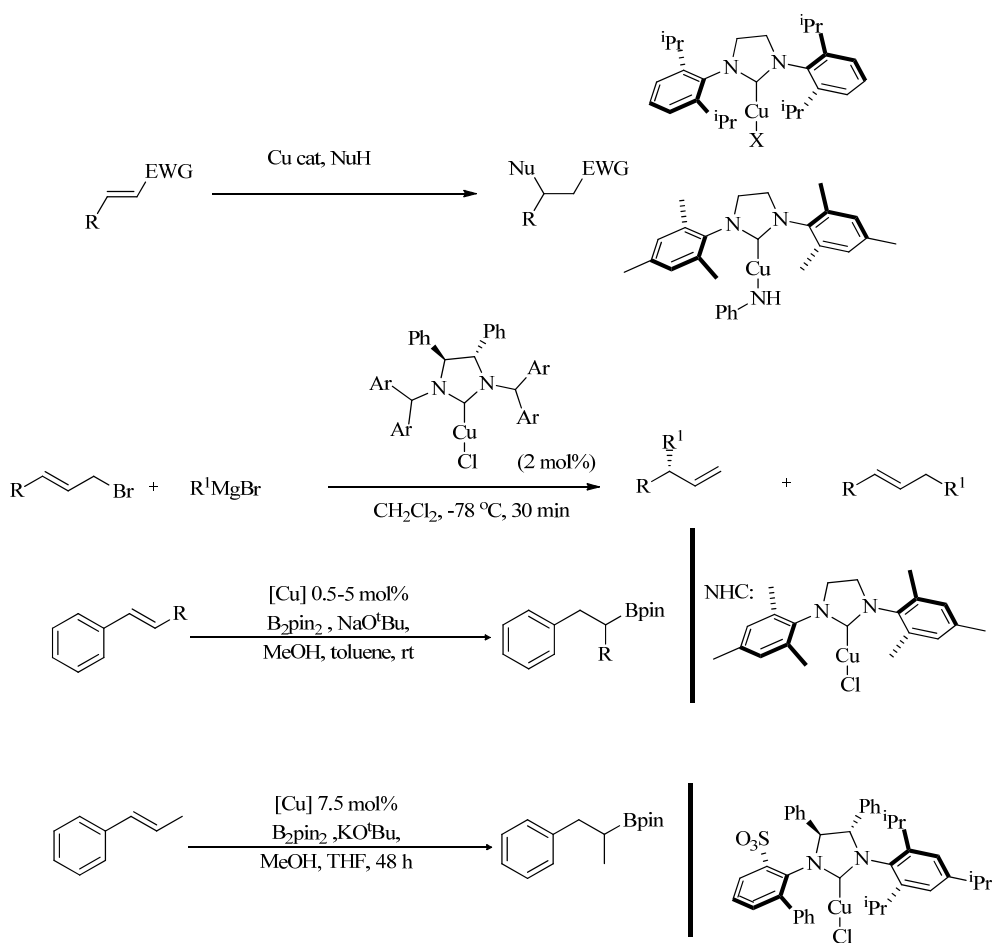
αντιδραστηρίων Grignard, όπως και αντιδραστηρίων βορίου και αργιλίου έχουν επιτευχθεί με τη χρήση αντίστοιχων συμπλόκων χαλκού (Σχήμα 1.24).⁵⁸ Χαρακτηριστική είναι η αντίδραση προσθήκης αντιδραστηρίων Grignard από τον Tomioka με πολύ καλή τοπο- και εναντιο-εκλεκτικότητα μέσω χειρόμορφων NHCs (Σχήμα 1.25). Αντιδράσεις αλληλικής υποκατάστασης, με τη χρήση επίσης αντιδραστηρίων Grignard, οργανομεταλλικών ενώσεων ψευδαργύρου, βορίου και αργιλίου καταλύονται από σύμπλοκα χαλκού–NHCs. Αντιδράσεις όπως βορείωση αλκενίων και αλλενίων, καρβοβορείωση αλλενίων και καρβοξυλίωση αλκενίων έχουν επίσης επιτευχθεί με σύμπλοκα χαλκού (Σχήμα 1.26). Έχουν αναφερθεί και επιτυχημένα παραδείγματα κατάλυσης αντιδράσεων υδροθείωσης, υδροαλκοξυλείωσης, υδροαμίνωσης, όπως και αντιδράσεις μεταφοράς καρβενίου/νιτρενίου (carbene/nitrene transfer) (Σχήμα 1.26).



Σχήμα 1.24: Επιλεγμένα παραδείγματα προσθήκης οργανομεταλλικών αντιδραστηρίων ψευδάργυρου, Grignard, αργιλίου και βορίου.

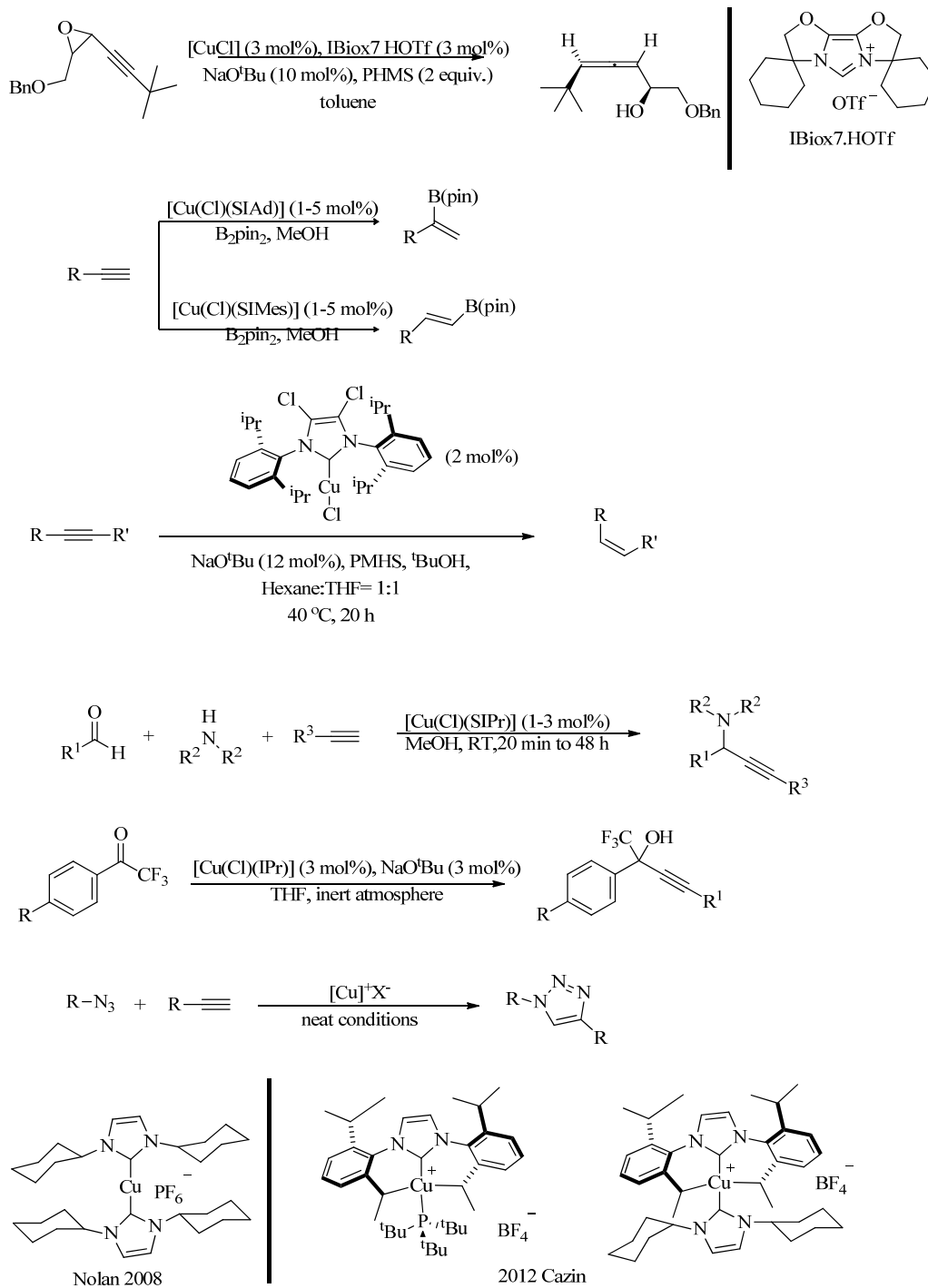


Σχήμα 1.25: Το σύμπλοκο Tomioka στην προσθήκη αντιδραστηρίων Grignard.



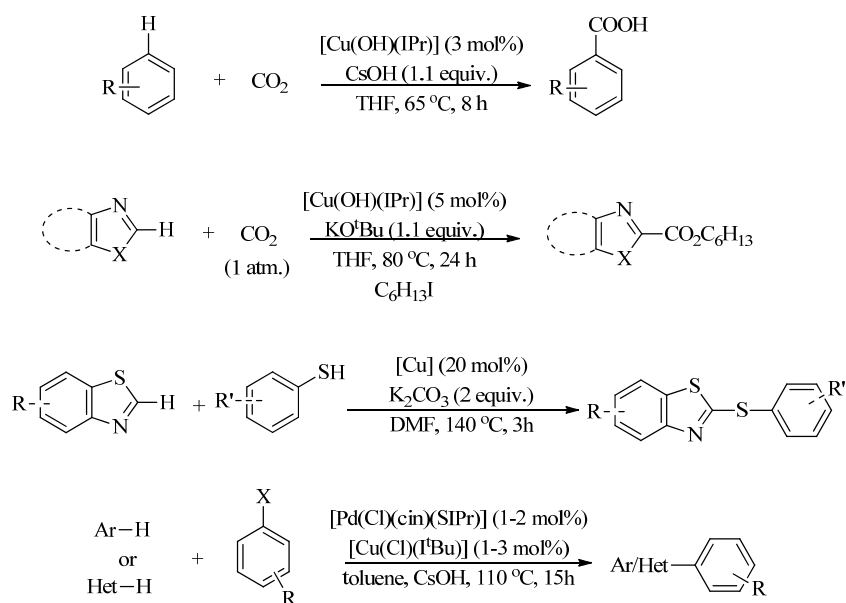
Σχήμα 1.26: Παραδείγματα υδροθειώσης, υδροαλκοξυλείωσης, υδροαμίνωσης, και βορίωσης αλκενίων, καθώς και αλλυλικής υποκατάστασης.

Μεταξύ άλλων, τα σύμπλοκα χαλκού-NHCs έχουν σημαντικό ρόλο στην καταλυτική παραγωγή των αλκινίων. Αντιδράσεις σχηματισμού αλκινίων, υδροβορίωση αλκινίων, ημι-υδρογόνωση αλκινίων, A3 σύζευξη (σχηματισμός προπαργυλαμινών), αλκινυλίωση κετονών και [3+2] κυκλοπροσθήκη προς σχηματισμό τριαζολίων είναι χαρακτηριστικά παραδείγματα τέτοιων αντιδράσεων (Σχήμα 1.27).



Σχήμα 1.27: Επιλεγμένα παραδείγματα σχηματισμού αλλενίων, υδροβορίωσης αλκινίων, ημι-υδρογόνωση τελικών αλκινίων, σχηματισμού προπαργουλαμινών (A3 σύζευξη) και κυκλοπροσθηκών που καταλύονται από σύμπλοκα χαλκού-NHCs.

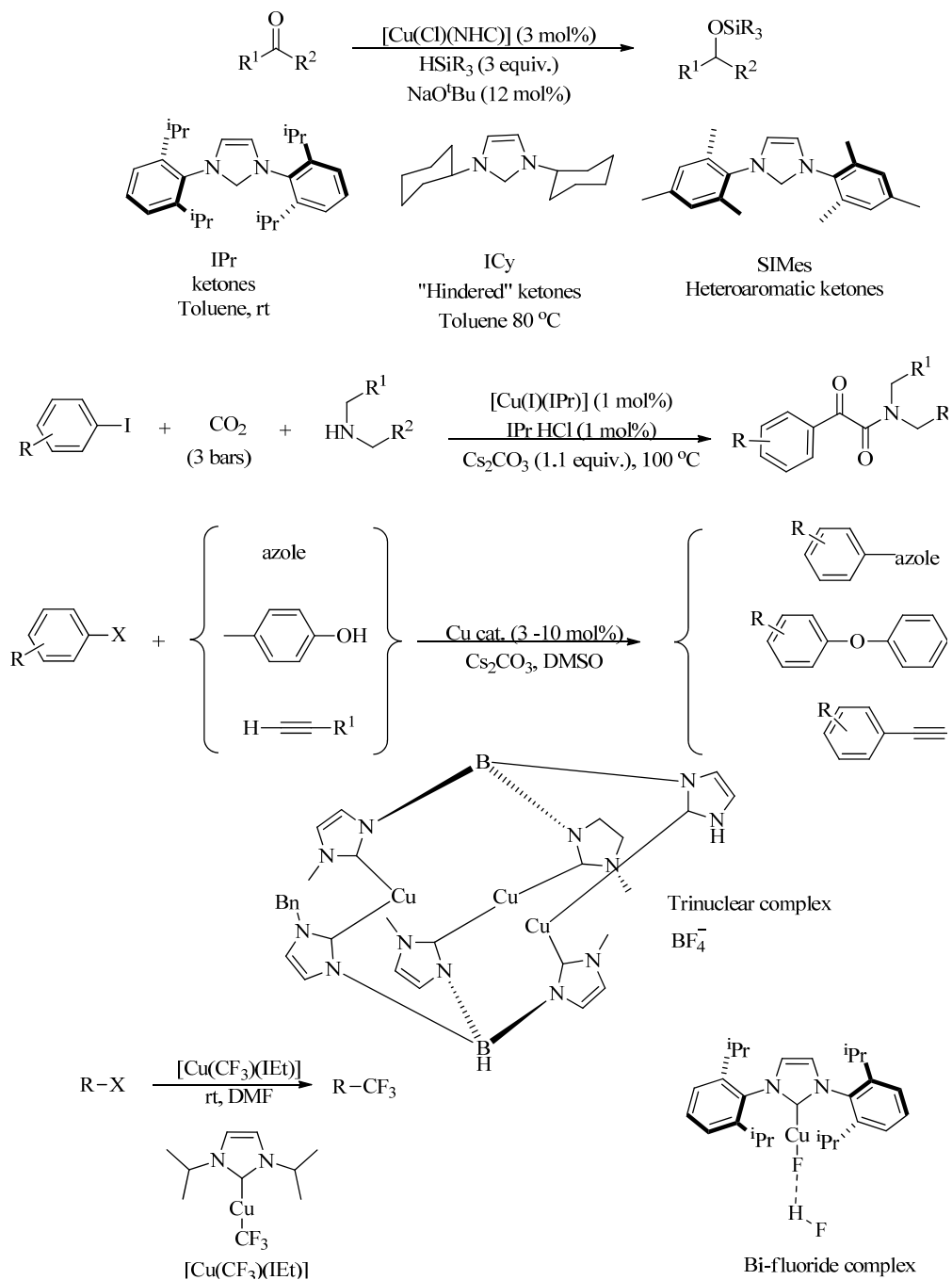
Σύμπλοκα χαλκού-NHCs έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί επιτυχώς στην ενεργοποίηση δεσμών άνθρακα-υδρογόνου σε αντιδράσεις καρβονυλίωσης και καρβοξυλίωσης (προσθήκη διοξειδίου του άνθρακα). Στην ίδια κατηγορία ανήκει η οξειδωτική σύζευξη διαφόρων ενώσεων (π.χ. ναφθόλες), η θείωση παραγώγων αζολίου και βενζοθειοζολίων, αλλά και αντιδράσεις σύζευξης όπως η αρυλίωση (Σχήμα 1.28).



Σχήμα 1.28: Σύμπλοκα χαλκού-NHCs καταλύουν αντιδράσεις καρβοξυλίωσης, θείωσης και αρυλίωσης.

Επιπλέον, σύμπλοκα χαλκού-NHCs έχουν εφαρμοστεί στην καρβοξυλίωση βορονικών εστέρων, στην υδροσιλυλίωση και την υδροβορίωση του διοξειδίου του άνθρακα αλλά και στην αναγωγή του σε μονοξείδιο (Σχήμα 1.29). Έχουν επίσης επιτευχθεί καρβονυλίωσεις αρυλο-ιωδιδίων με αμίνες, όπως και υδροσιλυλίωσεις κετονών (Σχήμα 1.29). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει ακόμα συγκεντρώσει η ανάπτυξη αντιδράσεων διασταυρούμενης σύζευξης, όπου μέχρι στιγμής τη θέση του μετάλλου κατέχει κατά κύριο λόγο το παλλάδιο. Για παράδειγμα, τριπυρηνικά σύμπλοκα χαλκού-NHCs καταλύουν αποτελεσματικά τη σύζευξη Sonogashira. Αξίζει τέλος να αναφερθεί ότι ιδιαίτερη εφαρμογή έχουν

βρει σύμπλοκα χαλκού στην κατάλυση αντιδράσεων εισαγωγής φθορίου σε διάφορα μόρια (Σχήμα 1.29).



Σχήμα 1.29: Σύμπλοκα χαλκού–NHCs καταλύουν την υδροσιλυλίωση κετονών, τη διπλή καρβονυλίωση, αντιδράσεις διασταυρούμενης σύζευξης και την τριφθορομεθυλίωση αλκυλαλογονιδίων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΔΕΣΜΟΥ ΑΝΘΡΑΚΑ-ΥΔΡΟΓΟΝΟΥ (C-H ACTIVATION)

2.1 Εισαγωγή

Ο δεσμός C-H στο μεθάνιο είναι από τους πιο ισχυρούς αλειφατικούς δεσμούς και η ενέργεια διάστασης του είναι 438 (kJ/mol) στους 298 K. Ελαφρώς λιγότερο ισχυρός είναι ο δεσμός C-H στο αιθάνιο με ενέργεια διάστασης 420 (kJ/mol) στους 298 K. Ο φαινολικός δεσμός C-H έχει ενέργεια διάστασης 464 (kJ/mol) στους 298 K.⁶¹ Η χαμηλή δραστηριότητα αυτών των χημικών δεσμών και των αναλόγων τους, μαζί με την ανάγκη για την τροποποίησή τους σε απαιτητικά υποστρώματα αποτέλεσε το κίνητρο για την έρευνα στο πεδίο της καταλυτικής ενεργοποίησης του δεσμού άνθρακα-υδρογόνου. Με αυτό τον τρόπο, αποφεύγεται η χρήση παραδοσιακών αποχωρυσών και προστατευτικών ομάδων, με αποτέλεσμα να μειώνεται ο χρόνος που απαιτείται, η χρήση διαλυτών, η απώλεια αντιδραστηρίων, κλπ.⁶² Συνεπώς, μια από τις πιο χρήσιμες συνθετικές μεθόδους στην οργανική σύνθεση είναι η απευθείας ενεργοποίηση και παραγωγοποίηση των αδρανών δεσμών άνθρακα-υδρογόνου, για τη μετατροπή τους σε λειτουργικές ομάδες, μια διεργασία που συνήθως καταλύεται από μέταλλα μετάπτωσης. Η μέθοδος αυτή στοχεύει στην ανάπτυξη βιώσιμων (αιιφόρων), οικονομικών, φιλικών προς το περιβάλλον και υψηλής απόδοσης καταλυτικών συστημάτων/πρωτοκόλλων. Από το 1963, που οι Kleiman και Dubeck περιέγραψαν την δυνατότητα «σχάσης» του δεσμού άνθρακα-υδρογόνου στο 1,2-διφαινυλοδιαζένιο με σύμπλοκο του νικελίου (Cp_2Ni), πολλές ερευνητικές ομάδες περιέγραψαν την ίδια σχάση δεσμού χρησιμοποιώντας αρχικά στοιχειομετρικές ποσότητες μετάλλων μετάπτωσης, πλέον όμως και καταλυτικές ποσότητες. Ωστόσο, η έρευνα στο πεδίο μετατροπής του δεσμού άνθρακα-υδρογόνου σε διάφορες λειτουργικές ομάδες άργησε να αναπτυχθεί

περαιτέρω και οι πρώτες σημαντικές αναφορές στο πεδίο εμφανίζονται μόλις το 1990. Γενικά, οι καταλύτες μπορούν να εφαρμόζονται αποτελεσματικά σε ήπιες συνθήκες και χωρίς τη συμμετοχή αντιδραστηρίων υψηλής δραστηριότητας να είναι απαραίτητη. Για τους λόγους αυτούς, η ενεργοποίηση των θερμοδυναμικά σταθερών δεσμών άνθρακα-υδρογόνου με τη χρήση ομογενών καταλυτών έχει απασχολήσει τα τελευταία έτη πολλές ερευνητικές ομάδες.

2.2 Ενεργοποίηση δεσμού C-H καταλυόμενη από μέταλλα μετάπτωσης

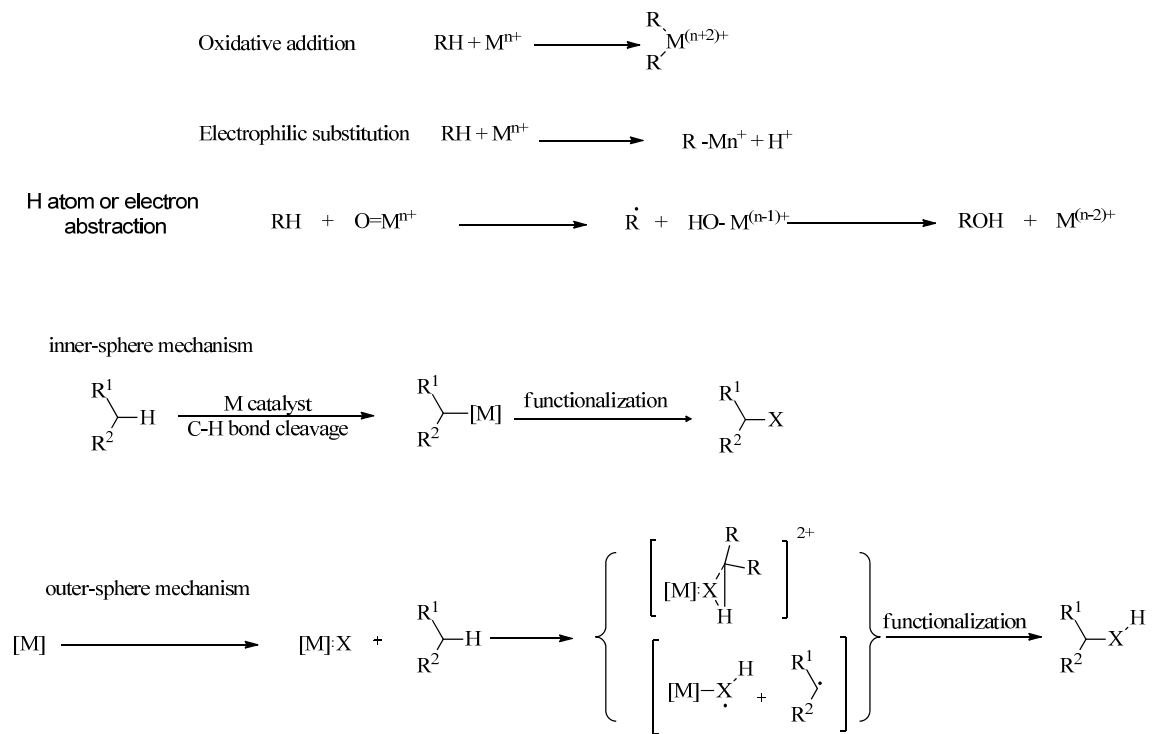
Πρόσφατα, η ενεργοποίηση διαφόρων τύπων δεσμών C-H έχει επιτευχθεί αποτελεσματικά με τη χρήση ομογενών καταλυτών των μετάλλων μετάπτωσης. Οι καταλύτες αυτοί συνήθως αποτελούνται από κάποιο ακριβό, σπάνιο και τοξικό μέταλλο μετάπτωσης όπως το παλλάδιο, το ρουθίνιο, το ρόδιο, το ρήνιο, το ιρίδιο και ο λευκόχρυσος.^{63- 65} Η χρήση των παραπάνω μετάλλων για την ενεργοποίηση του δεσμού C-H οδηγεί, λόγω των παραπάνω χαρακτηριστικών τους, στην μη βιωσιμότητα των εν λόγω μεθόδων. Συνεπώς, έχουν γίνει προσπάθειες ανάπτυξης νέων μεθόδων για ενεργοποίηση του δεσμού C-H, που χρησιμοποιούν μέταλλα φτηνά και σε αφθονία. Οι μεθοδολογίες αυτές, στηρίζονται σε μέταλλα όπως ο σίδηρος, ο χαλκός, το μαγνήσιο ή ο ψευδάργυρος, τα οποία συνδυάζουν το χαμηλό κόστος, τη μη τοξικότητα και την αφθονία.⁶⁶ Πλέον, υπάρχει μεγάλος αριθμός ομογενών καταλυτικών μεθόδων για την ενεργοποίηση του C-H που κάνει χρήση αυτών των μη τοξικών μετάλλων. Η αποτελεσματικότητα και ευελιξία της χρήσης συμπλόκων του χαλκού για την ενεργοποίηση του δεσμού C-H σε πλειάδα ενώσεων έχουν καταστήσει τα χαλκό ένα από τα πιο σημαντικά μέταλλα στο πεδίο. Από την υπάρχουσα βιβλιογραφία, αποδεικνύεται ότι ο χαλκός μπορεί να χρησιμοποιηθεί αποτελεσματικά σε ένα μεγάλο αριθμό σχετικών μετασχηματισμών. Οι μετασχηματισμοί πραγματοποιούνται συνήθως κάτω από ήπιες συνθήκες και φιλικές προς το περιβάλλον. Επομένως, ο χαλκός καθίσταται βιώσιμη και αποτελεσματική λύση

για την ενεργοποίηση των δεσμών C-H έναντι μετάλλων όπως το παλλάδιο, το ρουθίνιο, κ.ά.

2.3 Μηχανισμοί ενεργοποίησης του δεσμού άνθρακα-υδρογόνου

Μέχρι το 2006, οι κύριοι τρόποι για τη σχάση των δεσμών άνθρακα-υδρογόνου, βάση των μηχανισμών, ήταν οι εξής: ενεργοποίηση του δεσμού μέσω διεργασιών όπου σχηματίζεται ένας οργανομεταλλικός δεσμός, δηλαδή M-C, ως ενδιάμεσο ή τελικό προϊόν. Αυτό συνεπάγεται ότι λαμβάνει χώρα οξειδωτική προσθήκη στον δεσμό άνθρακα-υδρογόνου από το χαμηλού σθένους μεταλλικό κέντρο ή μία ηλεκτρονιόφιλη υποκατάσταση. Η σχάση του δεσμού μπορεί να συμβεί και χωρίς να υπάρχει άμεση επαφή μεταξύ του μετάλλου και του δεσμού άνθρακα-υδρογόνου, να διασπάται δηλαδή ο δεσμός χωρίς να σχηματίζεται σε κάποιο στάδιο δεσμός μετάλλου-άνθρακα. Αυτό επιτυγχάνεται όταν το μεταλλικό σύμπλοκο αποσπά ένα ηλεκτρόνιο ή ένα άτομο υδρογόνου σχηματίζοντας ρίζες, οι οποίες αλληλεπιδρούν με άλλα είδη (π.χ. οξυγόνο). Η έμμεση συμβολή του μετάλλου εμφανίζεται και στην περίπτωση όπου το μέταλλο οδηγεί στο σχηματισμό ενός δραστικού είδους, το οποίο στη συνέχεια προσβάλλει το δεσμό άνθρακα-υδρογόνου. Συνήθως, το δραστικό είδος είναι μία ρίζα (πχ ρίζα υδροξυλίου), η οποία στη συνέχεια αντιδρά με τον δεσμό χωρίς να υπάρχει συμμετοχή του μετάλλου σε αυτό.⁶⁷ Το 2006 έγινε διαφορετική διάκριση ανάμεσα στους μηχανισμούς, οπότε εδραιώθηκαν οι μηχανισμοί εσωτερικής και εξωτερικής σφαίρας. Στην πρώτη περίπτωση, του μηχανισμού εσωτερικής σφαίρας, υπάρχουν δύο διακριτά στάδια: Αρχικά, ο δεσμός άνθρακα-υδρογόνου σχάζεται, οπότε σχηματίζεται ένα ενδιάμεσο προϊόν που αποτελείται από το μέταλλο μετάπτωσης και το υπόστρωμα. Το ενδιάμεσο αυτό μετατρέπεται στο επιθυμητό προϊόν με αντίδρασή του είτε με ένα εξωτερικό αντιδραστήριο ή στο μεταλλικό κέντρο. Το βασικό χαρακτηριστικό αυτού του μηχανισμού είναι ο σχηματισμός ενός διακριτού οργανομεταλλικού ενδιάμεσου, όπου οι δομικές και ηλεκτρονιακές του ιδιότητες καθορίζουν την τοπο- και στερεο-εκλεκτικότητα του μετασχηματισμού και του προϊόντος. Ο μηχανισμός εξωτερικής σφαίρας μιμείται

τις βιολογικές αντιδράσεις οξειδωσης που καταλύονται από ένζυμα, όπως το κυτόχρωμα P450. Ο μηχανισμός ξεκινάει με το σχηματισμό ενός συμπλόκου μετάλλου σε υψηλή οξειδωτική βαθμίδα που περιέχει έναν υποκαταστάτη X (συνήθως καρβενικά είδη). Στη συνέχεια πραγματοποιείται αντίδραση του υποκαταστάτη X με ένα δεσμό C-H. Αυτό το τελευταίο βήμα μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε με απευθείας εισαγωγή, είτε με απόσπαση υδρογόνου και μηχανισμό ριζών (radical rebound). Όπως παρουσιάζεται στο Σχήμα 2.1, το χαρακτηριστικό του μηχανισμού εξωτερικής σφαίρας είναι ότι το υπόστρωμα δεν αντιδρά με το μεταλλικό κέντρο, αλλά με τον υποκαταστάτη του συμπλόκου του μετάλλου μετάπτωσης.



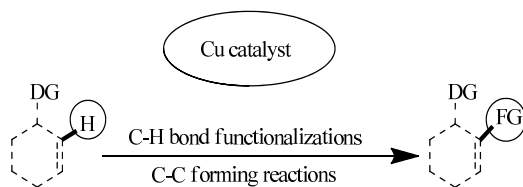
Σχήμα 2.1: Μηχανισμοί εξωτερικής και εσωτερικής σφαίρας για την ενεργοποίηση του δεσμού άνθρακα υδρογόνου.⁶⁸

2.4 Ενεργοποίηση του δεσμού άνθρακα-υδρογόνου από χαλκό

Κυρίως από τα μισά του 20ου αιώνα και μετά, οι καταλύτες των μετάλλων μετάπτωσης άρχισαν να έχουν σημαντική θέση στο χώρο της οργανικής χημείας. Αυτό οδήγησε στην ανάπτυξη μεγάλου αριθμού νέων αντιδράσεων, που καταλύονται από μέταλλα μετάπτωσης, με στόχο την δημιουργία χρήσιμων οργανικών μορίων με μεγάλη προστιθέμενη αξία. Μεταξύ άλλων, αυτό οφείλεται στο ότι τα μέταλλα μετάπτωσης έχουν μοναδική ικανότητα να ενεργοποιούν διάφορες οργανικές ενώσεις. Μέσω αυτής της ενεργοποίησης, οι μεταλλικοί καταλύτες μπορούν να προάγουν το σχηματισμό νέων παραγώγων των αρχικών ενώσεων.⁶⁹

Ο χαλκός βρίσκεται σε υψηλή συγκέντρωση στο φλοιό της γης (0,0068%). Βρίσκεται στην πρώτη σειρά των μετάλλων μετάπτωσης και λόγω της αφθονίας του, του χαμηλού του κόστους, της χαμηλής του τοξικότητας, αλλά και της μεγάλης του σημασίας στα βιολογικά συστήματα, έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως στην οργανική σύνθεση τα τελευταία εκατό χρόνια, είτε με τη μορφή κάποιου συμπλόκου, είτε ως απλό ανόργανο άλας. Η αποτελεσματικότητα του χαλκού σε αντιδράσεις ενεργοποίησης δεσμών άνθρακα-υδρογόνου το καθιστούν ένα από τα πιο σημαντικά βιώσιμα μέταλλα που βρίσκει εφαρμογή σε αυτό το πεδίο. Η ενεργοποίηση των δεσμών άνθρακα-υδρογόνου που καταλύεται από χαλκό συχνά δεν απαιτεί σύμπλοκα, προσχεδιασμένους υποκαταστάτες ή συν-καταλύτες. Επιπλέον, πολλές από αυτές τις μεθόδους εμφανίζουν καλή ανοχή στις διάφορες λειτουργικές ομάδες, αυξάνοντας τη συνθετική τους χρησιμότητα.^{70,71} Μεταξύ άλλων, άλατα και σύμπλοκα του χαλκού έχουν βρει εφαρμογή στη δημιουργία δεσμών άνθρακα-ετεροατόμων (όπου ετεροάτομο μπορεί να είναι άζωτο, θείο, οξυγόνο, σελήνιο, πυρίτιο και φώσφορος), στην ενεργοποίηση του διοξειδίου του άνθρακα, καθώς και στην τοπιοεκλεκτική, στερεοεκλεκτική και χημειοεκλεκτική μετατροπή δεσμών άνθρακα (sp^2 και sp^3 υβριδισμένων)–υδρογόνου σε λειτουργικές ομάδες. Όλες οι παραπάνω μέθοδοι καθιστούν τα σύμπλοκα του χαλκού χρήσιμο εργαλείο για την ενεργοποίηση του

δεσμού άνθρακα-υδρογόνου και, επομένως, για τη σύνθεση νέων χρήσιμων οργανικών μορίων με μεθόδους φιλικές προς το περιβάλλον. (Σχήμα 2.2).



Σχήμα 2.2: Τα σύμπλοκα του χαλκού στην ενεργοποίηση των δεσμών άνθρακα-υδρογόνου.⁶¹

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΚΑΡΒΟΞΥΛΙΩΣΗ ΤΕΛΙΚΩΝ ΑΛΚΙΝΙΩΝ ΜΕ ΔΙΟΞΕΙΔΙΟ ΤΟΥ ΑΝΘΡΑΚΑ

3.1 Εισαγωγή

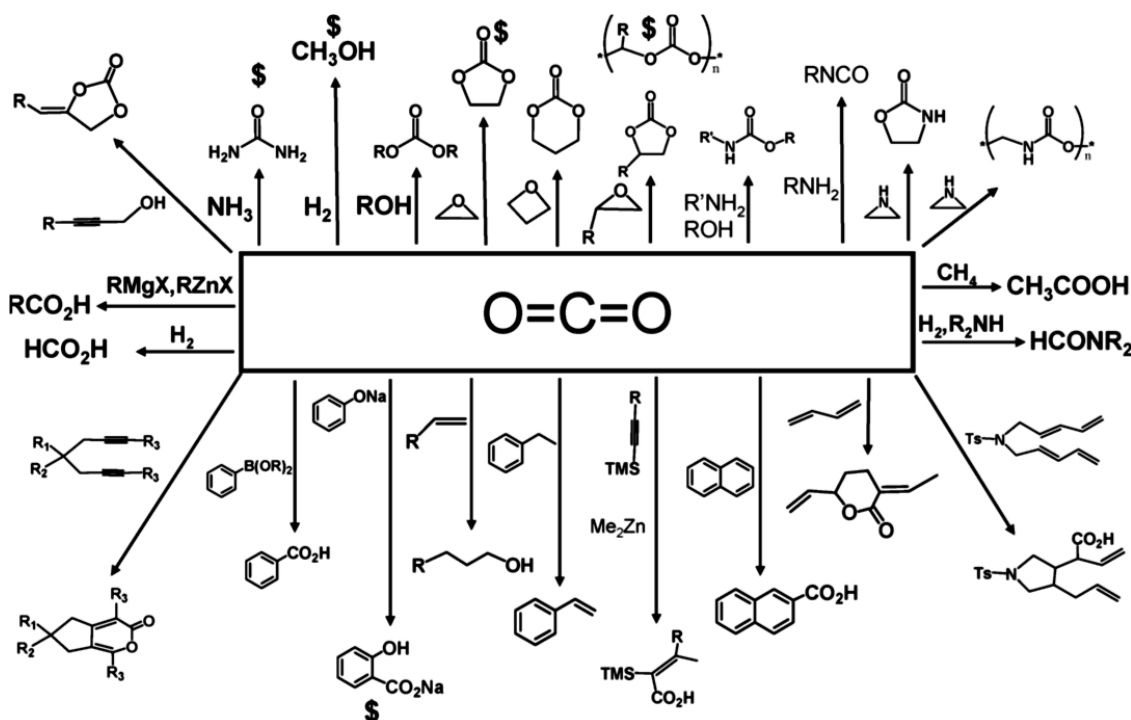
Το διοξείδιο του άνθρακα (carbon dioxide, CO₂) είναι ένα από τα αέρια που συντελούν στην αύξηση της θερμοκρασίας της γης και την κλιματική αλλαγή μέσω του «φαινομένου του θερμοκηπίου». Το διοξείδιο του άνθρακα εισέρχεται στην ατμόσφαιρα μέσω της καύσης ορυκτών καυσίμων (άνθρακα, φυσικό αέριο, πετρέλαιο), στερεών αποβλήτων, δέντρων και προϊόντων ξύλου, καθώς επίσης και ως αποτέλεσμα ορισμένων χημικών και βιομηχανικών διεργασιών (π.χ. παραγωγή τσιμέντου). Το διοξείδιο του άνθρακα αφαιρείται από την ατμόσφαιρα όταν απορροφάται από τα φυτά ως μέρος του βιολογικού κύκλου του άνθρακα. Ο ξηρός αέρας περιέχει 0,039% διοξειδίου του άνθρακα, ενώ η ανθρώπινη δραστηριότητα (εξόρυξη και καύση ορυκτών καυσίμων, ελαίων, φυσικού αερίου, κάρβουνου) επιφέρει κάθε χρόνο περίπου 29 δισεκατομμύρια τόνων από αυτό το αέριο του θερμοκηπίου.^{72, 73}

Με βάση τα παραπάνω, κρίνεται πλέον αναγκαίο να βρεθούν τρόποι μείωσης της συγκέντρωσης του CO₂ στην ατμόσφαιρα. Οι τρόποι αυτοί συμπεριλαμβάνουν την εισαγωγή αποτελεσματικών τεχνολογιών μείωσης της χρήσης ορυκτών καυσίμων με ταυτόχρονη αύξηση της χρήσης ανανεώσιμων πηγών ενέργειας, καθώς και η ενεργοποίηση και αξιοποίηση (monetization) του ήδη υπάρχοντος CO₂ στην ατμόσφαιρα. Σχετικά με την αξιοποίηση του CO₂ υπάρχουν τρεις δυνατότητες:

- 1) μετατροπή του διοξειδίου του άνθρακα σε καύσιμα,
- 2) χρήση των εκπομπών διοξειδίου του άνθρακα για χημικά προϊόντα,
- 3) ενισχυμένη βιολογική απορρόφηση.

Οι χημικοί προκαλούνται λοιπόν να επινοήσουν βιώσιμες μεθόδους για την αξιοποίηση του διοξειδίου του άνθρακα σε χημικές αντιδράσεις για την παραγωγή χρήσιμων χημικών, όπως καρβοξυλικά οξέα, ουρία, ουρεθάνη, κλπ. (Σχήμα 3.1).⁷⁴

Είναι λοιπόν σαφές, ότι το διοξείδιο του άνθρακα αποτελεί ελκυστική πηγή για την δημιουργία χημικών δομών που περιέχουν ένα επιπλέον άτομο άνθρακα, καθώς είναι άφθονο και αποτελεί ανανεώσιμη πηγή άνθρακα. Επομένως, η σύνθεση χρήσιμων χημικών με αξιοποίηση του διοξειδίου του άνθρακα ως πρώτη ύλη άνθρακα έχει κεντρίσει το ενδιαφέρον στην οργανική σύνθεση. Η πιο ελπιδοφόρα μεθοδολογία για την μετατροπή του διοξειδίου του άνθρακα σε χρήσιμες χημικές ουσίες αλλά και δευτερεύουσες πηγές ενέργειας (μετατροπή του σε υγρά και αέρια καύσιμα) είναι η ομογενής κατάλυση με μέταλλα μετάπτωσης.⁷² Ήδη από το 1975 υπήρχαν αποτελέσματα που αφορούσαν την ενεργοποίηση του διοξειδίου του άνθρακα από σύμπλοκα μετάλλων μετάπτωσης (καταλυτική μετατροπή του διοξειδίου σε φορμικό οξύ και σε παράγωγά του).^{72,74} Ο χαλκός αποτελεί ένα ιδανικό μέταλλο για το σκοπό αυτό, καθώς συνδυάζει την αφθονία στον φλοιό της γης με το χαμηλό κόστος και τη χαμηλή τοξικότητα, επομένως μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αξιοποίηση του διοξειδίου του άνθρακα στο πλαίσιο της πράσινης χημείας.



Σχήμα 3.1: Αντιπροσωπευτικά παραδείγματα που χρησιμοποιούν το διοξείδιο του άνθρακα για παρασκευή χρήσιμων χημικών υψηλής προστιθέμενης αξίας.^{75,76}

3.2 Καρβοξυλιώσεις οργανικών υποστρωμάτων με τη χρήση διοξειδίου του άνθρακα

Το διοξείδιο του άνθρακα καθίσταται μη δραστικό χημικά λόγω της θερμοδυναμικής του σταθερότητας, της κινητικής του αδράνειας και λόγω του ότι ο άνθρακας στο μόριο αυτό βρίσκεται στη μεγαλύτερη δυνατή οξειδωτική του βαθμίδα (+4).⁷⁴ Επομένως, το ενδιαφέρον των ερευνητών επικεντρώνεται στην εύρεση καταλυτικών συστημάτων για την αξιοποίησή του.⁷⁶ Λόγω της υψηλής θερμοδυναμικής και κινητικής σταθερότητας του CO₂, τα ανθρακικά πυρηνόφιλα που χρησιμοποιούνται για τις μη καταλυόμενες αντιδράσεις σύζευξης με αυτό περιορίζονται κυρίως σε οργανομεταλλικά αντιδραστήρια. Ωστόσο, πολλές προσπάθειες έχουν επίσης γίνει προκειμένου να μετατραπούν αλκίνια, αλλένια,

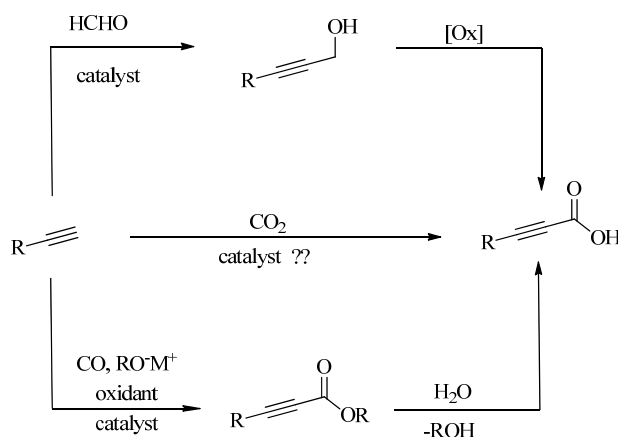
αλκένια και αλλυλο αλογονίδια σε καρβοξυλικά οξέα, χρησιμοποιώντας διοξείδιο του άνθρακα μέσω ενός καταλύτη μετάλλου μετάπτωσης. Επιπλέον, τα τελευταία χρόνια, έχει γίνει χρήση του διοξειδίου του άνθρακα για την διάνοιξη εποξειδίων και παραγωγή κετο-οξέων, την καρβοξυλική κυκλοποίηση προπαργυλικών αμινών και αλκοολών, καθώς και την υδροσιλυλίωση του CO₂.⁷⁷ Όσον αφορά την καρβοξυλίωση υποστρωμάτων όπως στυρένια και αρυλο αλογονίδια με διοξείδιο του άνθρακα που καταλύεται από μεταλλικά σύμπλοκα, έχει επιτευχθεί με την χρήση αναγωγικών οργανομεταλλικών αντιδραστηρίων.^{78,79}

3.2.1 Μεθοδολογίες σύνθεσης καρβοξυλικών οξέων

Η παρουσία καρβοξυλικών ομάδων σε μεγάλο αριθμό φαρμακευτικών ουσιών, καθώς και η χρήση τους ως συνθόνες στην συνθετική χημεία τα καθιστά ιδιαίτερα ελκυστικούς στόχους για τη σύνθεση.⁸⁰ Όσον αφορά τη σύνθεσή τους, υπάρχει πληθώρα επιτυχημένων καθιερωμένων μεθοδολογιών, όπως είναι η υδρόλυση των νιτριλίων και των παραγώγων τους ή η οξειδωση υποστρωμάτων όπως οι προπαργυλικές αλκοόλες και οι αλδεΐδες (Σχήμα 3.2). Ωστόσο, ένα από τα προβλήματα των παραπάνω μεθοδολογιών είναι η τοξικότητα της φορμαλδεΐδης, αλλά και το υψηλό κόστος της. Σε μία άλλη προσέγγιση, η καρβονυλίωση των ασταθών και μη εμπορικώς διαθέσιμων αλκίνο αλογονιδίων απαιτεί τη χρήση μονοξειδίου του άνθρακα. Ο δύσκολος χειρισμός του μονοξειδίου του άνθρακα και η μεγάλη του τοξικότητα, καθιστούν την παραπάνω μεθοδολογία εξίσου προβληματική.^{81,82} Η λιθίωση 1-αλκινίων ακολουθούμενη από την αντίδραση τους με χλωρομυρμηκικό εστέρα αποτελεί μία επιπλέον συνθετική προσέγγιση. Εναλλακτικά, συχνά αναφέρεται και η καρβοξυλίωση οργανομεταλλικών πυρηνόφιλων με διοξείδιο του άνθρακα στο ρόλο του ηλεκτρονιόφιλου. Τυπικά παραδείγματα αποτελούν οι αντιδράσεις με οργανομαγνησιακές ενώσεις (αντιδραστήρια Grignard) και οργανολιθικές ενώσεις σε αιθερικά άνυδρα διαλύματα. Το μειονέκτημα αυτής της διαδικασίας είναι η αδυναμία χρήσης της παρουσία ηλεκτρονιακά φτωχών ηλεκτρονιόφιλων

λειτουργικών ομάδων.⁸³ Η ιδανική μεθοδολογία για το σκοπό αυτό, είναι η ηπιότερη, καταλυτική καρβοξυλίωση των τελικών αλκινίων με διοξείδιο του άνθρακα, μετατρέποντας σε λειτουργική ομάδα τον δεσμό άνθρακα-υδρογόνου των αλκινίων, δηλαδή η ενεργοποίηση του εν λόγω δεσμού (Σχήμα 3.2).

Από το 2010, η σύνθεση καρβοξυλικών οξέων και εστέρων από τελικά αλκίνια έχει γίνει πολύ πιο εύκολη και απλή. Ποσοτική μετατροπή των τελικών αλκινίων σε καρβοξυλικά οξέα με οικονομία ατόμων (atom economy) με διοξείδιο του άνθρακα (πράσινη χημεία) επιτεύχθηκε παρουσία ομογενών καταλυτικών συστημάτων, που ως μέταλλο φέρουν το χαλκό. Οι μέθοδοι αυτές αναπτύχθηκαν ανεξάρτητα από τις ομάδες των Goossen και Zhang την ίδια χρονική περίοδο.⁸⁴ Αργότερα, ήρθαν στο προσκήνιο και αντιδράσεις καταλυόμενες από καταλυτικά συστήματα άργυρου, από τις ομάδες των Goossen και Lu, με επίσης εξαιρετικές αποδόσεις σχηματισμού των επιθυμητών προϊόντων.^{77,85} Σε μία άλλη εργασία, η ερευνητική ομάδα του Zhang χρησιμοποίησε ετερογενή κατάλυση με τη χρήση πολυμερούς N-ετεροκυκλικού καρβενίου.^{86b}

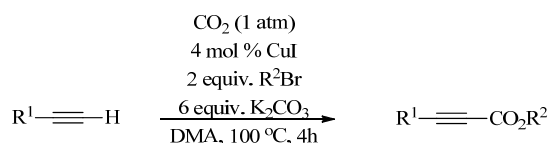


Σχήμα 3.2: Γνωστές συνθετικές πορείες παρασκευής προπιολικών οξέων.^{86b}

3.2.2 Καρβοξυλίωση τελικών αλκινίων^{86a}

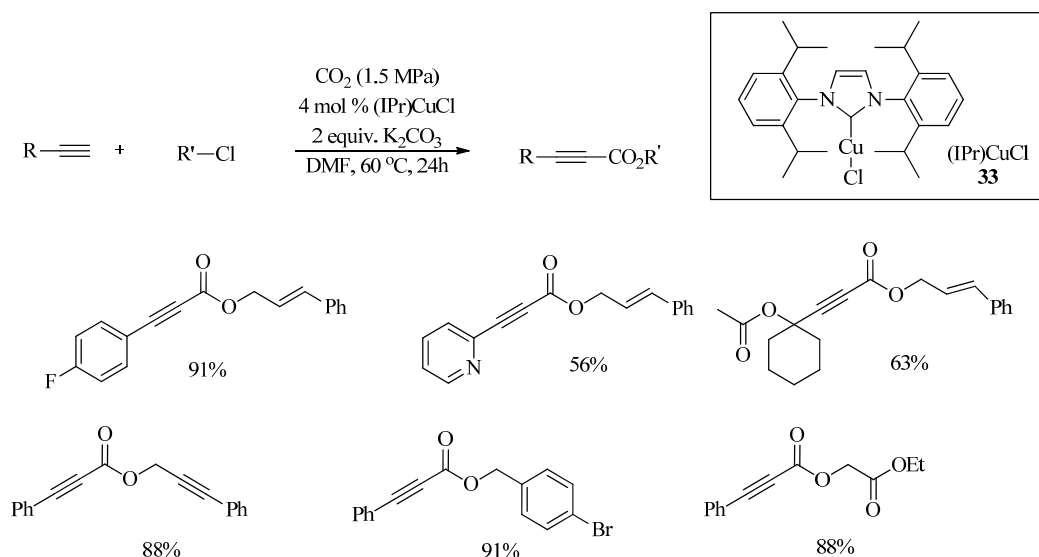
Η πρώτη καταλυτική καρβοξυλίωση τελικών αλκινίων με διοξείδιο του άνθρακα και χαλκό ως μέταλλο αναφέρθηκε το 1994. Όπως φαίνεται στο Σχήμα

3.3 η αντίδραση πραγματοποιείται σε υψηλή θερμοκρασία και με τη χρήση μεγάλης περίσσειας βάσης. Τα μειονεκτήματα αυτά περιόρισαν την χρήση της εν λόγω μεθοδολογίας.⁸⁷ Το 1-βρωμοεξάνιο χρησιμοποιήθηκε ως αλκυλιωτικός παράγοντας με σκοπό να μετατοπίσει την ισορροπία της αντίδρασης προς τα προϊόντα (εστέρες οξέων). Οι πολικοί διαλύτες ήταν απαραίτητοι για την πραγματοποίηση της αντίδρασης και της παραγωγής προϊόντων.⁸⁸



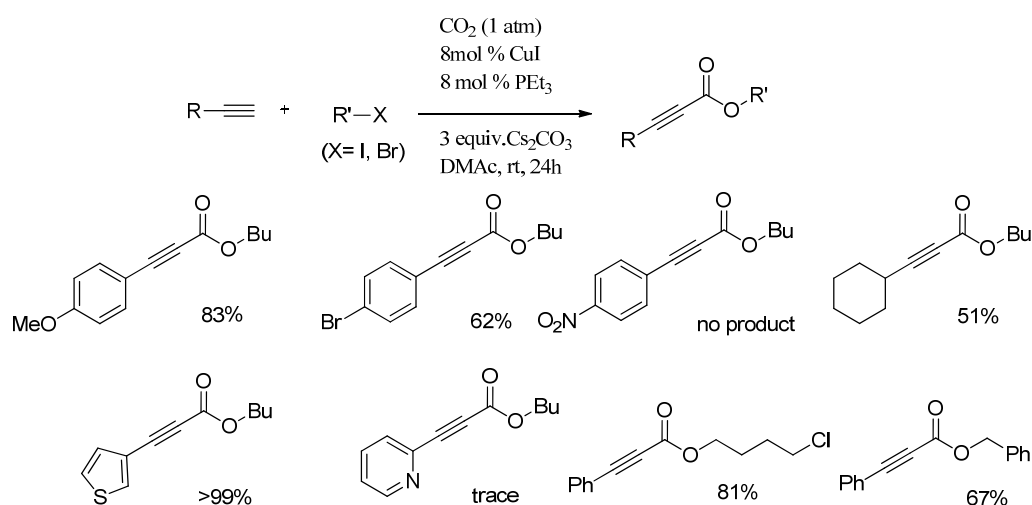
Σχήμα 3.3: Καρβοξυλίωση τελικών αλκινίων καταλυόμενη από ιωδιούχο χαλκό.

Το 2010, αναφέρθηκε μια βελτιωμένη εκδοχή της καταλυτικής καρβοξυλίωσης τελικών αλκινίων με τη χρήση 10 mol % καταλυτικού φορτίου από τον καταλύτη (iPr)CuCl **33** (Σχήμα 3.4). Αλλυλο- και βενζυλο-χλωρίδια, όπως και άλλα οργανικά αλογονίδια, χρησιμοποιήθηκαν ως αλκυλιωτικοί παράγοντες, σε συνδυασμό με ανθρακικό κάλιο ως βάση, αποδίδοντας τα αντίστοιχα προπιολικά οξέα σε υψηλές αποδόσεις.⁸⁹



Σχήμα 3.4: Καρβοξυλίωση τελικών αλκινίων καταλυόμενη από τον καταλύτη (iPr)CuCl (**33**).

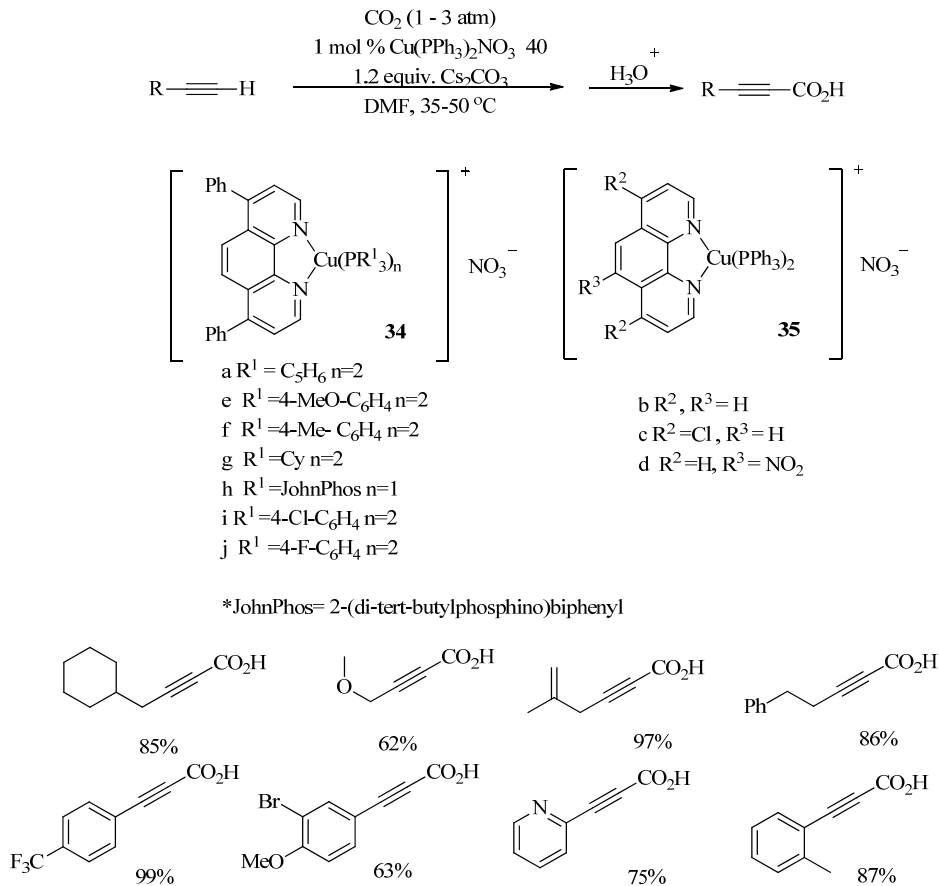
Δύο χρόνια αργότερα, αναφέρθηκε η σύνθεση των προϊόντων του Σχήματος 3.5 υπό 1 atm CO₂ με καταλυτικό σύστημα ιωδιούχου χαλκού-τριαιθυλοφωσφίνης παρουσία ανθρακικού καυσίου ως βάσης και αλκυλοβρωμιδίων ή ιωδιδίων ως αλκυλιωτικούς παράγοντες. Η σύνθεση των φαινυλοπροπιολικών οξέων επιτεύχθηκε επίσης, χωρίς εστεροποίηση, αλλά με αυστηρό αποκλεισμό παρουσίας νερού.⁸³



Σχήμα 3.5: Επιλεγμένα πειραματικά αποτελέσματα της καρβοξυλίωσης τελικών αλκινίων με καταλύτη ιωδιούχο χαλκό.

Ενώ ήταν γνωστό ότι το σύμπλοκο χαλκού-φαιναθρολίνης καταλύει την αντίδραση αποκαρβοξυλίωσης παραγώγων των προπιολικών οξέων, προτάθηκε η χρήση του ίδιου συστήματος και για την κατάλυση της αντίστροφης αντίδρασης, δηλαδή της σύνθεσης προπιολικών οξέων.^{86b} Μια οικογένεια συμπλόκων με υποκατεστημένες 1,10-φαιναθρολίνες αναπτύχθηκαν, με σκοπό την καρβοξυλίωση τελικών αλκινίων χωρίς τη χρήση αλκυλιωτικών παραγόντων για την παγίδευση του καρβοξυλικού ενδιαμέσου. Το σύμπλοκο του χαλκού και της φαιναθρολίνης **34j** αποδείχτηκε αρκετά δραστήκιος καταλύτης για την εν λόγω αντίδραση, επιτρέποντας την παρεμβολή του διοξειδίου του άνθρακα στο δεσμό άνθρακα-υδρογόνου των αλκινίων κάτω υπο ήπιες συνθήκες. Μια μεγάλη

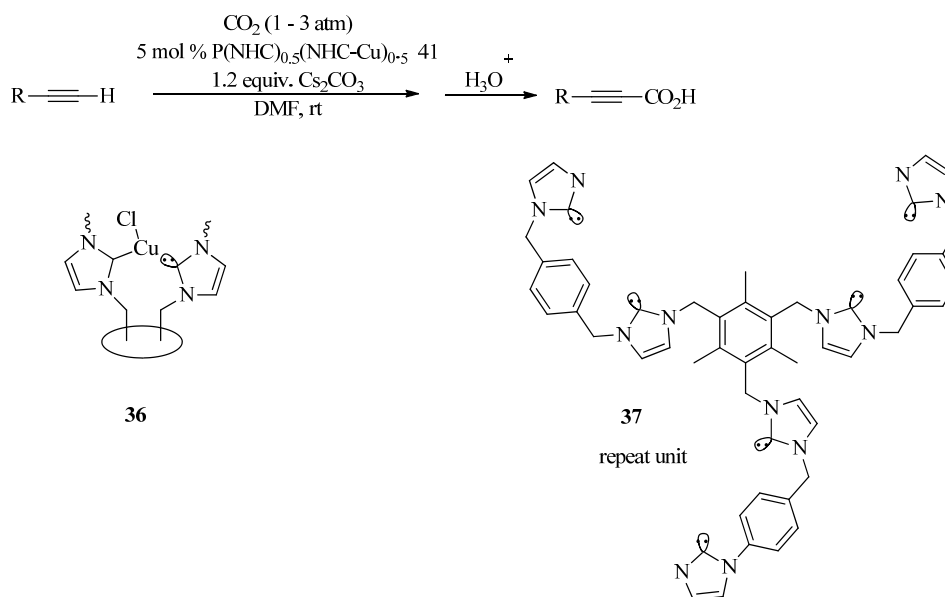
ποικιλία αρυλο- και αλκυλο-υποκατεστημένων προπιολικών οξέων συντέθηκαν κατά τον τρόπο αυτό (Σχήμα 3.6).



Σχήμα 3.6: Ο καταλύτης **34j** καταλύει την αντίδραση καρβοξυλίωσης τελικών αλκινίων. Επιλεγμένα παραδείγματα της αντίδρασης.

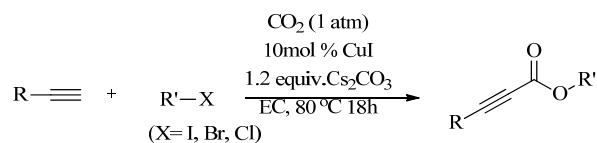
Την ίδια χρονική περίοδο, η καρβοξυλίωση των τελικών αλκινίων επιτεύχθηκε επίσης με χρήση 2 mol % ιωδιούχου χαλκού και 1.5 mol % TMEDA (τετραμεθυλαιθυλενοδιαμίνη) ως υποκαταστάτη υπό 1 atm CO₂ σε θερμοκρασία δωματίου. Υποκαταστάτες όπως πολυδοντικές πυριδίνες και N-ετεροκυκλικά καρβένια χρησιμοποιήθηκαν ως υποκαταστάτες. Τελικά, ο πολυτροπικός καταλύτης **36** (Σχήμα 3.7) απεδείχθη ως ο βέλτιστος που χρησιμοποιήθηκε στην

εν λόγω μελέτη.^{90,91} Τα N-ετεροκυκλικά καρβένια πιθανολογείται ότι έχουν αυξημένη δράση λόγω είτε της δημιουργίας ενός ενδιάμεσου με την ένωση προσθήκης (ακετυλίδιο του χαλκού) και το διοξείδιο του άνθρακα, είτε λόγω του ότι το ελεύθερο τμήμα του N-ετεροκυκλικού καρβενίου ενεργοποιεί το διοξείδιο του άνθρακα με το σχηματισμό μιας ένωσης προσθήκης.^{77,92}

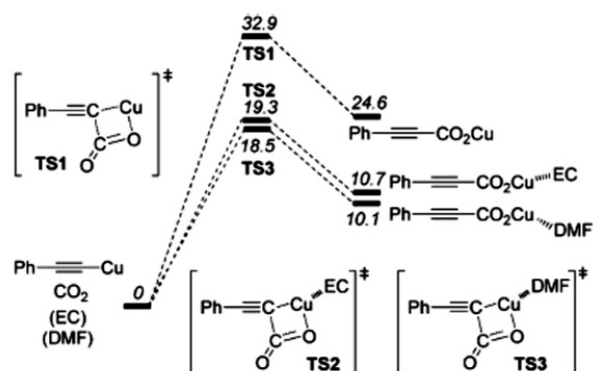


Σχήμα 3.7: Ο καταλύτης $\text{P(NHC)}_{0.5}(\text{NHC-CuCl})_{0.5}$ (**36**) καταλύει την καρβοξυλίωση τελικών αλκινίων.

Η αντίδραση καρβοξυλίωσης χωρίς τη χρήση πολικών διαλυτών και χωρίς υποκαταστάτες στον ιωδιούχο χαλκό αποδείχτηκε επίσης επιτυχής. Πιο συγκεκριμένα, η καρβοξυλίωση τελικών αλκινίων με διοξείδιο του άνθρακα και αλκυλαλογονίδια χρησιμοποιώντας ανθρακικό αιθυλενεστέρα ως διαλύτη σε ήπιες συνθήκες έδωσαν τα προϊόντα σύζευξης σε υψηλές αποδόσεις (Σχήμα 3.8). Όπως φαίνεται στο Σχήμα 3.9, το ενεργειακό φράγμα του σταδίου εισαγωγής του διοξειδίου του άνθρακα μειώνεται με την εισαγωγή ανθρακικού αιθυλενεστέρα, ως διαλύτη και ως υποκαταστάτη, σε σχέση με την αντίδραση χωρίς διαλύτη, καθώς η μεταβατική κατάσταση σταθεροποιείται με την συναρμογή του καρβοξυλικού οξέος του ανθρακικού αιθυλενεστέρα.



Σχήμα 3.8: Καρβοξυλίωση τελικών αλκινίων από ιωδιούχο χαλκό σε ανθρακικό αιθυλενεστέρα.⁹³



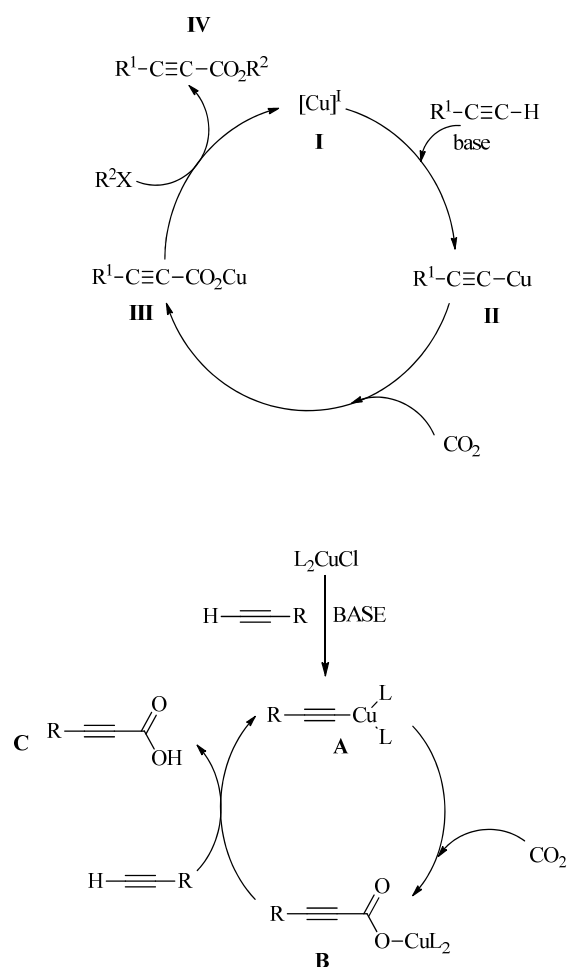
Σχήμα 3.9: Το διάγραμμα για την ελεύθερη ενέργεια του σταδίου εισαγωγής του διοξειδίου του άνθρακα με διαλύτη ανθρακικό αιθυλενεστέρα σε σύγκριση με διαλύτη διμεθυλοφορμαμίδιο ή χωρίς διαλύτη.⁹³

3.2.2.1 Μηχανισμός καρβοξυλίωσης τελικών αλκινίων

Σε αρκετές περιπτώσεις, η σύνθεση των προπιλικών οξέων γίνεται μέσω της σύνθεσης των αντίστοιχων εστέρων. Τα προϊόντα των καταλυτικών καρβοξυλίωσεων τελικών αλκινίων είναι θερμικά ασταθή, επομένως προκειμένου να επιτευχθούν υψηλές αποδόσεις προϊόντων με τους περισσότερους καταλύτες πρέπει το προπιλικό οξύ να «παγιδευτεί» με απευθείας (*in situ*) εστεροποίηση.^{77,87,89}

Ο καταλυτικός κύκλος της καταλυόμενης από χαλκό καρβοξυλίωσης τελικών αλκινίων προς παραγωγή εστέρων πραγματοποιείται μέσω ενός ακετυλιδίου του χαλκού (**II**, Σχήμα 3.10) ως βασικό ενδιάμεσο, το οποίο προκύπτει από την αντίδραση του τελικού αλκινίου με το άλας του χαλκού, παρουσία βάσης. Ακολουθεί παρεμβολή του διοξειδίου του άνθρακα στον δεσμό Cu-C(sp), προκειμένου να δημιουργηθεί το προπιονικό ενδιάμεσο του χαλκού **III**. Ο παραγόμενος εστέρας **IV** προκύπτει με την εισαγωγή του αλογονιδίου, που οδηγεί στην αναγέννηση του καταλύτη.

Ο καταλυτικός κύκλος της καταλυόμενης από χαλκό καρβοξυλίωσης τελικών αλκινίων προς παραγωγή καρβοξυλικών οξέων είναι πολύ παραπλήσιος και πραγματοποιείται μέσω ενός ακετυλιδίου του χαλκού (**A**, Σχήμα 3.10) ως βασικό ενδιάμεσο, που προκύπτει από την αντίδραση του τελικού αλκινίου με το άλας χαλκού, παρουσία βάσης. Ακολουθεί, παρεμβολή του διοξειδίου του άνθρακα στον δεσμό χαλκού-άνθρακα, σχηματίζοντας το προπιονικό ενδιάμεσο **B**. Μετάθεση με το τελικό αλκίνιο στο ενδιάμεσο **B** οδηγεί στο προπιολικό οξύ **C** και σε αναγέννηση του ακετυλιδίου του χαλκού. Αξίζει να σημειωθεί ότι το ενδιάμεσο **B** δεν είναι σταθερό σε υψηλές θερμοκρασίες, όπου υφίσταται αποσύνθεση δίνοντας το ενδιάμεσο **A** μέσω μιας διαδικασίας αποκαρβοξυλίωσης.



Σχήμα 3.10: Προτεινόμενος μηχανισμός καρβοξυλίωσης τελικών αλκινίων με διοξείδιο του άνθρακα και αλογονίδια προς παραγωγή εστέρων (πάνω).^{93,87} Προτεινόμενος μηχανισμός καρβοξυλίωσης τελικών αλκινίων με διοξείδιο του άνθρακα προς παραγωγή καρβοξυλικών οξέων (κάτω).⁹¹

Σε σχέση με τις υπάρχουσες μεθοδολογίες, η καταλυόμενη από μέταλλα εισαγωγή του διοξειδίου του άνθρακα στον δεσμό άνθρακα-υδρογόνου των τελικών αλκινίων είναι η πιο επωφελής. Συγκρίνοντας τις ενθαλπίες σχηματισμού αντιδρώντων και προϊόντων η αντίδραση θεωρείται θερμοδυναμικά μη εφικτή ($\Delta G^\theta = 19.1 \text{ kcal mol}^{-1}$). Ωστόσο, αν η αντίδραση πραγματοποιείται παρουσία μιας ασθενούς βάσης, προκειμένου να σχηματίζεται το καρβοξυλικό άλας, η αντίδραση μπορεί να επιτευχθεί ($\Delta G^\theta = -10.1 \text{ kcal mol}^{-1}$).⁹⁴

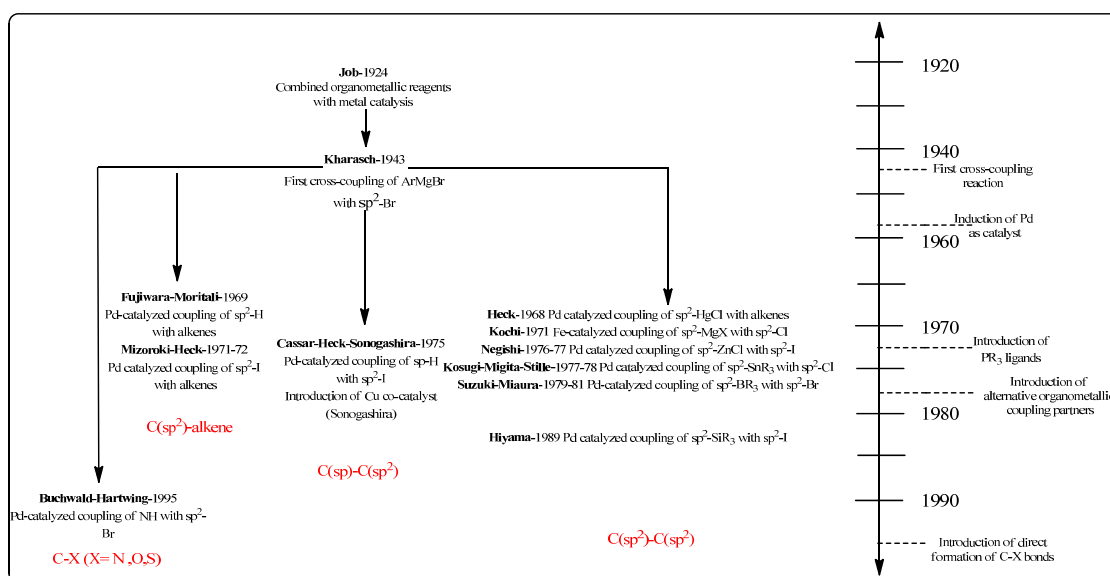
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΔΙΑΣΤΑΥΡΟΥΜΕΝΗΣ ΣΥΖΕΥΞΗΣ ΤΕΛΙΚΩΝ ΑΛΚΙΝΙΩΝ ΜΕ ΑΡΥΛΑΛΟΓΟΝΙΔΙΑ (ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ SONOGASHIRA)

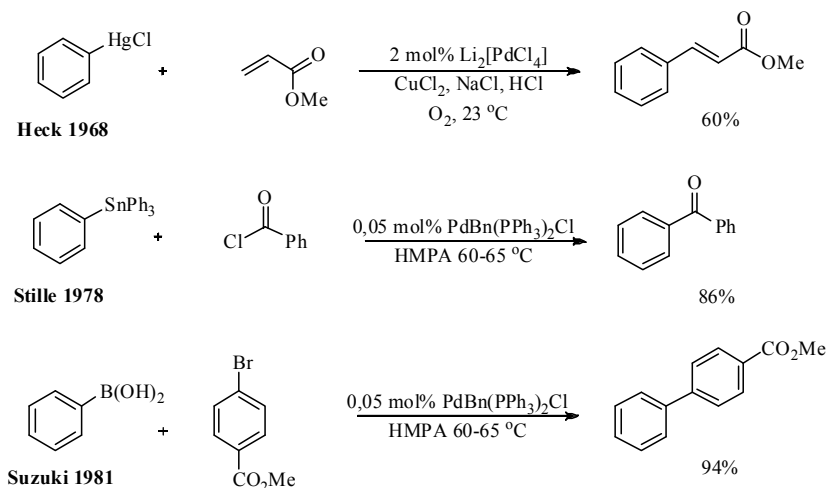
4.1 Εισαγωγή

Όπως σημειώθηκε και προηγουμένως, αντιδράσεις που καταλύονται από μέταλλα μετάπτωσης διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παραγωγή πολλών χρήσιμων χημικών ουσιών για την ακαδημία αλλά και τη βιομηχανία. Την ίδια στιγμή, η ομογενής κατάλυση (αντιδράσεις που λαμβάνουν χώρα στην ίδια φάση με τον καταλύτη) είναι ταχέως αναπτυσσόμενη, όπως αποδεικνύεται από την απονομή τριών βραβείων Νόμπελ Χημείας στο πεδίο κατά τη διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας: χειρόμορφη κατάλυση (2001, Noyori, Sharpless και Knowles), ολεφινική μετάθεση (2005, Grubbs, Chauvin και Schrock) και αντιδράσεις διασταυρούμενης σύζευξης (2010, Heck, Suzuki και Negishi).⁹⁵ Οι αντιδράσεις διασταυρούμενης σύζευξης που κυριαρχούν στην ομογενή κατάλυση, έχουν μετατραπεί σε πεδίο έρευνας εξαιρετικά χρήσιμο για τους συνθετικούς χημικούς. Οι αντιδράσεις αυτές χρησιμοποιούνται ευρέως για την εισαγωγή διαφόρων λειτουργικών ομάδων σε ενώσεις που φέρουν αρωματικούς δακτυλίους, αλκένια ή αλκίνια. Αντιδράσεις υποκατάστασης σε sp , sp^2 , αλλά και sp^3 υβριδισμένους άνθρακες επίσης επιτυγχάνονται με αυτές τις αντιδράσεις. Ως αποτέλεσμα, οι αντιδράσεις αυτές αποτελούν σημαντικό εργαλείο για τη συνθετική χημεία, πέρα από τις κλασσικές συνθετικές μεθόδους που στηρίζονται αμιγώς στη δραστικότητα των διαφορετικών λειτουργικών ομάδων. Η παρούσα εισαγωγή, δεν έχει ως στόχο την ανασκόπηση των αντιδράσεων διασταυρούμενης σύζευξης, αλλά απλά την επισήμανση κάποιων αξιοσημείωτων οροσήμων στο πεδίο αυτό (Σχήμα 4.1). Το 1968, ο Heck (αντίδραση Heck ή Mizoroki-Heck) χρησιμοποιώντας έναν οργανοϋδραργυρικό παράγοντα αρυλίωσης και παλλάδιο ως καταλύτη πέτυχε την αρυλίωση των αλκενίων. Με

άλλα λόγια, τη δημιουργία δεσμών C-C μεταξύ αρυλοαλογονιδίων ή βινυλοαλογονιδίων (αλκενυλοαλογονιδίων) με ολεφίνες προς σχηματισμό άρυλο ή βίνυλο υποκατεστημένων ολεφινών (Σχήμα 4.2). Αυτή η μεθοδολογία είναι εξαιρετικά σημαντική στην οργανική σύνθεση, επειδή εφαρμόζεται σε πληθώρα εύκολα προσβάσιμων αντιδρώντων. Επίσης, η μεθοδολογία επιδεικνύει εκλεκτικότητα σε σχέση με τις περισσότερες λειτουργικές ομάδες, οι οποίες δεν αντιδρούν υπό τις συνθήκες της αντίδρασης.⁹⁶ Μια άλλη σημαντική αντίδραση σύζευξης είναι η αντίδραση Stille (ή Migita-Stille). Αναπτύχθηκε ταυτόχρονα και ανεξάρτητα από τις ερευνητικές ομάδες των Stille και Migita. Αποτελεί σύζευξη οργανοκασσιτερικών ενώσεων με οργανοαλογονίδια, ψευδοαλογονίδια, άρυλο ή βίνυλο αλογονίδια (Σχήμα 4.2).^{97,98} Η σύζευξη αυτή βρίσκει εφαρμογή στην οργανική σύνθεση, αλλά και στη σύνθεση ποικιλίας πολυμερών.^{99,100,101} Όσον αφορά τη σύζευξη Suzuki (ή Suzuki-Miyaura, Σχήμα 4.2), που και εκείνη χρησιμοποιείται για τη σύνθεση φαρμακευτικών και φυσικών προϊόντων, αλλά και ενώσεων με τεχνολογικό ενδιαφέρον, πρόκειται για σύζευξη οργανοβορανίων (βορονικά οξέα, βορονικοί εστέρες ή διβορονικά αντιδραστήρια) με οργανοαλογονίδια ή ψευδοαλογονίδια (πχ triflates).¹⁰²



Σχήμα 4.1: Απλοποιημένο χρονοδιάγραμμα εξέλιξης των αντιδράσεων διασταυρούμενης σύζευξης.¹⁰³



Σχήμα 4.2: Αντιδράσεις διασταυρούμενης σύζευξης Heck, Stille και Suzuki.

4.2 Αλκυνικός δεσμός: προέλευση και σημασία

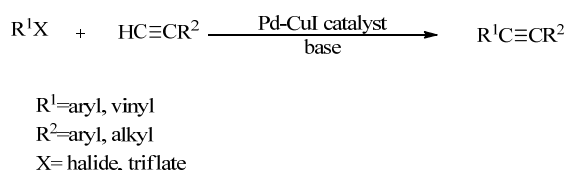
Η αλκυνική ομάδα αποτελεί σημαντική χαρακτηριστική ομάδα που εμπεριέχεται σε πολλές οργανικές ενώσεις (1,3-ενύνια, διύνια, 2-αρυλαιθυνοφαινόλες, 2-προπαργυλαμίνες, προπιολικά οξέα, κα).¹⁰⁴ Οι ενώσεις αυτές παρουσιάζουν ποικίλες χρήσεις και εφαρμογές, που οφείλονται στην ύπαρξη του ακετυλενικού δεσμού, ενός ισχυρού μη πολικού δεσμού που παρουσιάζει γραμμικότητα και οξύτητα, με αποτέλεσμα τη δυνατότητα αντιδράσεων ηλεκτρονιόφιλης προσθήκης, υποκατάστασης, πολυμερισμού και οξειδωσης. Η κατηγορία των ενώσεων αυτών, μεταξύ άλλων παρουσιάζει φαρμακευτικό, βιολογικό και τεχνολογικό ενδιαφέρον, ενώ χρησιμοποιούνται και στη μοριακή αναγνώριση (χημεία click). Τα αρυλοακετυλένια, για παράδειγμα, αποτελούν δομικές μονάδες φυσικών προϊόντων και ανάλογών τους όσο και oligομερών και πολυμερών. Ωστόσο, η εφαρμογή τους έχει επεκταθεί και στη χρήση τους ως αντιμυκητιακά, αντιβιοτικά, ως υγροί κρύσταλλοι, ή ως μη

γραμμικά οπτικά και ηλεκτρονικά υλικά.¹⁰⁵⁻¹⁰⁹ Τα αλκίνια που υπάρχουν στη φύση απαντώνται κυρίως στο φυτικό βασίλειο. Έχουν αναγνωρισθεί εκατοντάδες ακετυλενικά παράγωγα όπως τα πολυακετυλένια από το Ραναχ τζίντζερ, την παναξυνόλη και την χλωροπαναξυδιόλη, που εμφανίζει κυτταροτοξική δράση. Πολυακετυλένια, όπως το θειοφαίνιο Α, έχουν αντιμικροβιακή δράση. Ακετυλένια που είναι βιολογικώς ενεργά απομονώνονται κυρίως από μικροοργανισμούς και θαλάσσιους οργανισμούς. Έχει παρατηρηθεί επίσης ότι τα ακετυλενικά φάρμακα αποτελούν συνήθως αναστολείς ενζύμων.^{110,111} Όπως προκύπτει από τα παραπάνω, αλλά και από πολλές άλλες αναφορές, ο τριπλός δεσμός μεταξύ άνθρακα-άνθρακα αποτελεί δομικό χαρακτηριστικό πολλών οργανικών μορίων. Τα αλκίνια λόγω της άκαμπτης δομής τους αλλά και λόγω του π συζυγιακού συστήματος, αποτελούν θεμέλιο για την δημιουργία ακόρεστων μοριακών δομών. Επιπλέον, αποτελούν ελκυστική λειτουργική ομάδα για επιπλέον παραγωγοποίηση σε πολλές συνθετικές μετατροπές (όπως ενδιάμεσα στην σύνθεση ετεροκυκλικών ενώσεων) λόγω της υψηλής ενέργειας που προσφέρει η ακόρεστη δομή τους.^{104,112}

4.3 Αντίδραση Sonogashira με καταλύτες παλλαδίου

Λόγω της μεγάλης σημασίας του ακετυλενικού δεσμού, έχουν αναπτυχθεί πολλές σχετικές συνθετικές μέθοδοι. Οι προκλήσεις ως προς την σύνθεση και την παραγωγοποίηση του δεσμού αυτού δημιουργούν ολοένα και περισσότερες νέες μεθόδους. Μεταξύ των μεθόδων που έχουν αναπτυχθεί είναι η αντίδραση Sonogashira, η οποία αποτελεί σπουδαίο επίτευγμα των τελευταίων 40 χρόνων. Η διασταυρούμενη σύζευξη μεταξύ τελικών αλκινίων και αλογονιδίων με sp^2 υβρισμένα άτομα άνθρακα έχει αναφερθεί ξεχωριστά από τους Heck, Cassar και Sonogashira.^{113,114,115} Οι Heck και Cassar περιέγραψαν ένα καταλυτικό σύστημα με παλλάδιο ως καταλύτη, ενώ οι Sonogashira και Hagihara θεώρησαν ότι η διασταυρούμενη σύζευξη μεταξύ τελικών αλκινίων και βινυλο- ή αρυλαλογονιδίων καταλύεται από παλλάδιο παρουσία χαλκού και βάσης, προκειμένου να σχηματιστεί το απαραίτητο ενδιάμεσο ακετυλίδιο (Σχήμα 4.3).^{115,116} Οι

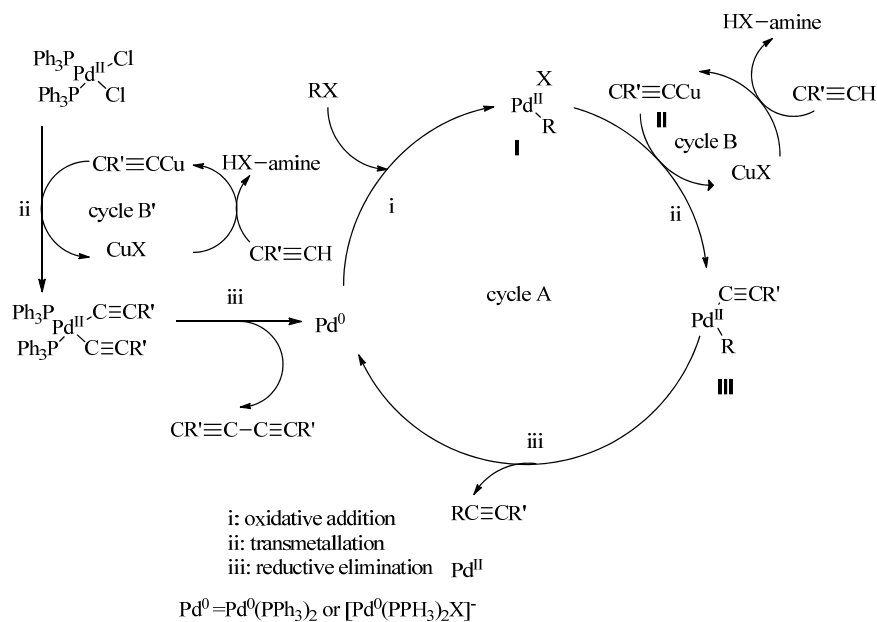
συνθήκες ποικίλουν μεταξύ των ερευνητικών ομάδων για την αντίδραση Sonogashira, ωστόσο οι συνθήκες που εφαρμόστηκαν με επιτυχία αρχικά, είναι τριφαινυλοφωσφίνη ως υποκαταστάτης του μετάλλου, παλλάδιο ως κύριο μέταλλο (Pd(0)), άκυλο αμίνη ως βάση και ιωδιούχος χαλκός ως συν-καταλύτης σε θερμοκρασίες μεταξύ 25 ως 100 °C. Η συγκεκριμένη πορεία χρησιμοποιείται στην περίπτωση δραστικών αλογονιδίων ή ψευδοαλογονιδίων (βινυλο αλογονίδια, άρυλο ιωδίδια, και ενεργοποιημένα άρυλο βρωμίδια από τους υποκαταστάτες) ή στα οργανικά αλογονίδια που μπορούν μέσω χηλίωσης να συναρμοστούν με τον Cu⁺.¹¹⁷ Από το 1975 που η αντίδραση Sonogashira εισήχθη στο χώρο της οργανικής σύνθεσης, έχουν γίνει αρκετές μετατροπές στις αρχικές συνθήκες της αντίδρασης, οδηγώντας σε βελτιωμένες εκδοχές της. Οι αλλαγές αυτές αφορούν κυρίως τους υποκαταστάτες του παλλάδιου, το καταλυτικό φορτίο, τη θερμοκρασία ή τους διαλύτες, στοχεύοντας στην διεύρυνση του πεδίου των υποστρωμάτων που είναι δραστικά.



Σχήμα 4.3: Αντίδραση διασταυρούμενης σύζευξης τελικών αλκινίων και αλογονιδίων καταλυόμενη από Pd/Cu (αντίδραση Sonogashira).¹¹⁵

Η αντίδραση Sonogashira ακολουθεί τη συνήθη πορεία που ακολουθείται και στις άλλες αντιδράσεις σύζευξης άνθρακα-άνθρακα (C-C) που καταλύονται από παλλάδιο και αυτή είναι η εξής: οξειδωτική προσθήκη, τρανσμετάλλωση και αναγωγική απόσπαση.^{115,118} Δηλαδή, ένας ανενεργός καταλύτης Pd(II) ενεργοποιείται, μέσω αναγωγής, στην κατάσταση Pd(0). Ο ενεργός αυτός καταλύτης αντιδρά με το άρυλο- ή βινυλο-αλογονίδιο μέσω μια οξειδωτικής προσθήκης για να παραχθεί το ενδιάμεσο I (Σχήμα 4.4). Ακολουθεί τρανσμετάλλωση του ενδιάμεσου I με το ακετυλίδιο του χαλκού II, το οποίο

παράγεται στον κύκλο του χαλκού, για να δώσει το ενδιάμεσο **III**. Στο τελικό στάδιο, το ενδιάμεσο **III** υποβάλλεται σε αναγωγική απόσπαση για να παραχθεί το αλκίνιο, με αναγέννηση του καταλύτη παλλαδίου.¹¹⁹ Ωστόσο, η δομή του καταλυτικού ενεργού είδους παραμένει ακόμα ασαφής, όπως και ο ακριβής ρόλος του ιωδιούχου χαλκού. Η επιτυχία της σύζευξης οφείλεται στην οξύτητα του τελικού αλκινικού πρωτονίου. Συνεπώς το πυρηνόφιλο (αλκίνιο) δε χρειάζεται κάποιου είδους παραγωγοποίηση για να ενεργοποιηθεί. Το ακετυλίδιο του χαλκού (πυρηνόφιλο) σχηματίζεται απευθείας (*in situ*) χρησιμοποιώντας ελάχιστη καταλυτική ποσότητα καταλύτη χαλκού (Σχήμα 4.4).



Σχήμα 4.4: Καταλυτικός κύκλος σύζευξης Sonogashira.¹¹⁵

4.4 Αντίδραση Sonogashira με καταλύτες σύμπλοκα παλλαδίου και N-ετεροκυκλικών καρβενίων ως υποκαταστάτες

Το εκτεταμένο ενδιαφέρον που παρουσιάζουν τα N-ετεροκυκλικά καρβένια αντικατοπτρίζεται και στο γεγονός ότι χρησιμοποιούνται ευρέως ως υποκαταστάτες σε σύμπλοκα παλλαδίου για αντιδράσεις διασταυρούμενης σύζευξης. Αυτού του είδους οι υποκαταστάτες, όπως έχει ήδη αναφερθεί και στο Κεφάλαιο 1, είναι δότες δύο ηλεκτρονίων και συνδυάζουν ισχυρές σ-δοτικές ιδιότητες και αυξημένη στερεοχημική παρεμπόδιση που βοηθάει τόσο στην σταθεροποίηση του μεταλλικού κέντρου όσο και στην αύξηση της καταλυτικής δράσης του μετάλλου. Με άλλα λόγια ο ρόλος του καρβενίου είναι τόσο να σταθεροποιεί όσο και να ενεργοποιεί το μηδενικού σθένους μεταλλικό κέντρο ως προς την οξειδωτική προσθήκη του οργανικού αλογονιδίου.¹²⁰ Επομένως, ο αριθμός των καλώς καθορισμένων συμπλόκων παλλαδίου (II)-N-ετεροκυκλικών καρβενίων αυξάνει συνεχώς και τα εν λόγω σύμπλοκα χρησιμοποιούνται σε αντιδράσεις σύζευξης ολοένα και περισσότερο.¹²¹

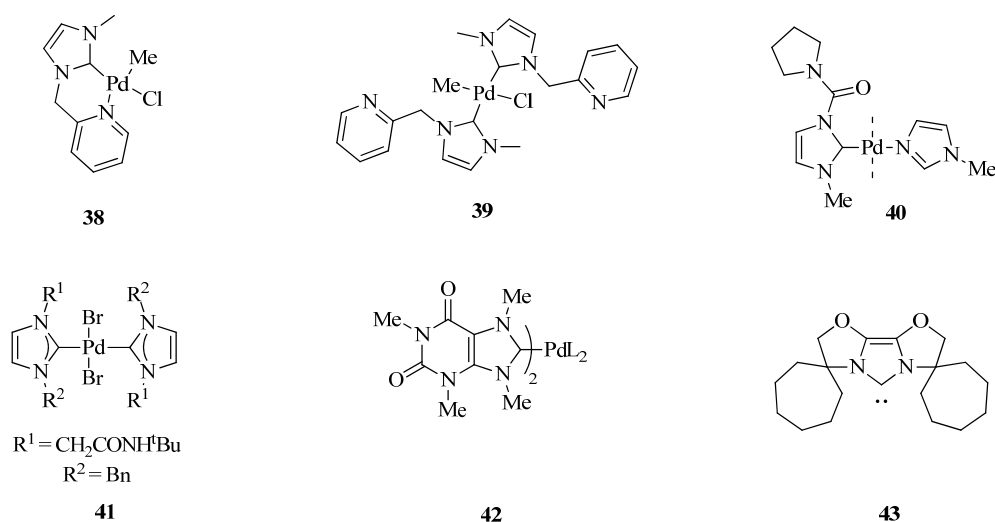
4.4.1 Ομογενή καταλυτικά συστήματα συμπλόκων παλλαδίου με υποκαταστάτες N-ετεροκυκλικά καρβένια

4.4.1.1 Αντιδράσεις με χαλκό ως συν-καταλύτη στην αντίδραση

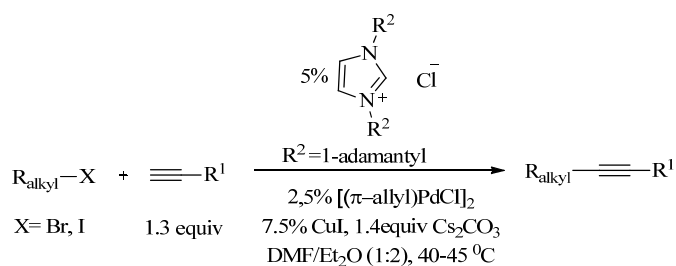
Η ιδέα του συνδυασμού φωσφινών και N-ετεροκυκλικών καρβενίων ως ταυτόχρονοι υποκαταστάτες του παλλαδίου(II) για την αντίδραση Sonogashira δεν αποδείχτηκε αποδοτική, καθώς έδωσε προϊόντα ομοσύζευξης. Αντίθετα, σύμπλοκα παλλαδίου που έφεραν δυο καρβένια ως υποκαταστάτες, για παράδειγμα τα σύμπλοκα **38** και **39** (Σχήμα 4.5) χρησιμοποιήθηκαν με ικανοποιητικά αποτελέσματα στη σύζευξη της 4-βρωμοακετοφαινόνης και του φαινυλακετυλενίου.¹²² Η δραστηριότητα των καταλυτών ήταν παρόμοιας τάξης με εκείνη των συμπλόκων που φέρουν μόνο φωσφίνες ως υποκαταστάτες. Το σύμπλοκο του παλλαδίου που έφερε μόνο ένα καρβένιο ήταν αποτελεσματικότερος καταλύτης, πιθανότατα γιατί η ελεύθερη πλευρά του παλλαδίου για συναρμογή παίζει σημαντικό ρόλο στην αντίδραση (Σχήμα 4.6). Αξίζει να σημειωθεί, επίσης, ότι τα καρβένια ως υποκαταστάτες, πιθανολογείται

ότι μεταφέρονται στον χαλκό, με αποτέλεσμα να απενεργοποιείται ο καταλύτης του παλλαδίου.¹²⁰

Το N-καρβαμοϋλο-1 υποκατεστημένο ετεροκυκλικό καρβένιο του συμπλόκου παλλαδίου **40** έχει χρησιμοποιηθεί για την σύζευξη αρυλο ιωδιδίων ή βρωμιδίων με τελικά αλκίνια σε διμεθυλοφορμαμίδιο, χρησιμοποιώντας προπυλενικό οξείδιο ως οξύ αντί για βάση, προκειμένου η αντίδραση να βρίσκει εφαρμογή και σε τελικά αλκίνια με χαρακτηριστικές ομάδες κετονών.¹²³ Η χρήση *trans*-(NHC)₂PdBr₂ συμπλόκων (**41**) μαζί με βρωμιούχο χαλκό επέτρεψε τη σύζευξη αρυλο ιωδιδίων με τελικά αλκίνια σε μίγμα DMF/H₂O (3:1) με υδροξείδιο του κασίου ως βάση.¹²⁴ Όταν το νερό συνδυάστηκε με τη μη ιοντική επιφανειοδραστική ουσία Brij 30, αποτέλεσαν το κατάλληλο σύστημα διαλυτών για την σύζευξη του νιτροβρωμοβενζολίου με το φαινυλακετυλένιο. Ως καταλύτης χρησιμοποιήθηκε το σύμπλοκο **42**, με αναγκαία την παρουσία ιωδιούχου χαλκού (Σχήμα 4.5).¹²⁵ Οι αντιδράσεις σύζευξης μη ενεργοποιημένων δευτεροταγών αλκυλοβρωμιδίων με τελικά αλκίνια πραγματοποιούνται με δυσκολία σχεδόν πάντα, δίνοντας μέτριες αποδόσεις σε προϊόν. Η προσπάθεια σύζευξης αλκυλοαλογονιδίων με τελικά αλκίνια χρησιμοποιώντας ως υποκαταστάτη IBiox-NHC **43** έδωσε τις αναμενόμενες μέτριες αποδόσεις σε προϊόν.^{126,127}



Σχήμα 4.5: N-ετεροκυκλικά καρβένια ως υποκαταστάτες παλλαδίου για την αντίδραση Sonogashira με χαλκό ως συν-καταλύτη της αντίδρασης.¹²¹

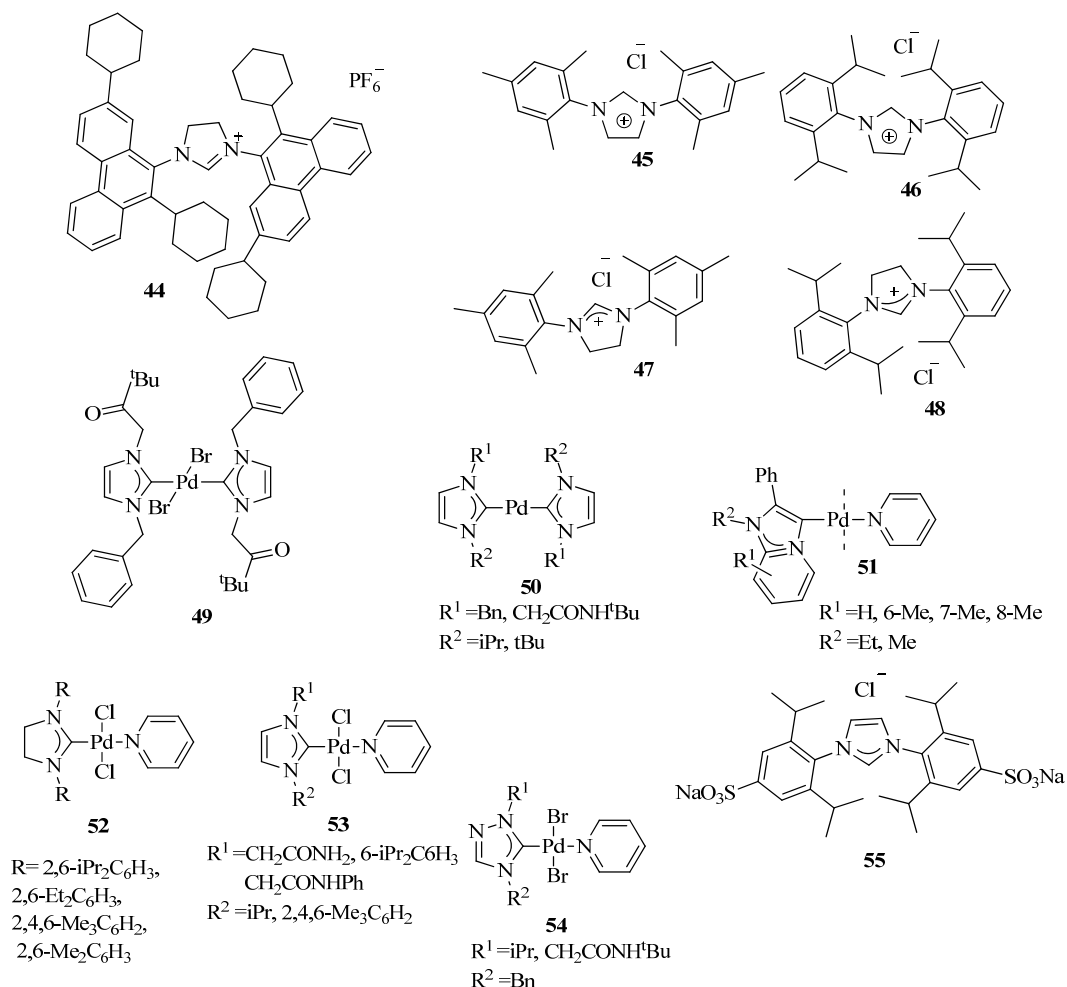


Σχήμα 4.6: Εφαρμογή των N-ετεροκυκλικών καρβενίων ως υποκαταστάτες για το καταλυτικό σύστημα της αντίδρασης Sonogashira μεταξύ μη ενεργοποιημένων αλκυλο βρωμιδίων και ιωδιδίων με τελικά αλκίνια.¹²⁸

4.4.1.2 Αντιδράσεις χωρίς χαλκό ως συν-καταλύτη

Η χρήση N-ετεροκυκλικών καρβενίων στην αντίδραση Sonogashira που καταλύεται από σύμπλοκα του παλλαδίου πρωτοαναφέρθηκε από την ερευνητική ομάδα του Herrmann, ο οποίος χρησιμοποίησε έναν χηλικό δι-καρβενικό υποκαταστάτη και πέτυχε τη σύζευξη μεταξύ ενεργοποιημένων βρωμοαρενίων και του φαινυλοακετυλενίου.¹²⁹ Ένα χρόνο μετά, η ίδια ομάδα έδειξε ότι το καταλυτικό σύστημα του παλλαδίου $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{P}(\text{tBu})_3$ ($\text{tBu} = \text{tert-butyl}$ και $\text{dba} = \text{dibenzylideneacetone}$, διβενζυλιδενοακετόνη) προωθεί την αντίδραση των αρυλοβρωμιδίων σε θερμοκρασία δωματίου ακόμα και χωρίς ιωδιούχο χαλκό. Ο Herrmann, επίσης, παρατήρησε ότι τα ιμιδαζολιακά άλατα έχουν την τάση να προωθούν την ομοσύζευξη των αλκινίων και όχι την αντίδραση Sonogashira.¹³⁰ Ογκώδη παράγωγα φαιναθρακενυλο-ιμιδαζολικών αλάτων (**44**, Σχήμα 4.7) χρησιμοποιήθηκαν στην αντίδραση, αποδεικνύοντας ότι η αντίδραση επηρεάζεται από το μέγεθος αυτών των υποκαταστατών.¹³¹ Για το καταλυτικό σύστημα παλλαδίου και ιμιδαζολικού χλωριδίου στην αντίδραση Sonogashira μεταξύ αρυλοβρωμιδίων και αλκινυλοσιλανίων διαπιστώθηκε ότι η χρήση των IMes **45** ή IPr **46** ως υποκαταστάτες οδήγησε σε καλύτερες αποδόσεις, σε σχέση με τους

πιο ηλεκτρονιοδοτικούς υποκαταστάτες SIMes **47** ή SIPr **48**.¹³² Χρησιμοποιώντας δύο σύμπλοκα παλλαδίου της μορφής [(NHC)₂PdX₂] (X=Cl, Br), στα οποία οι υποκαταστάτες NHCs φέρουν άτομα αζώτου και οξυγόνου με τα οποία μπορεί να σχηματίσει δεσμό το παλλάδιο, επιτεύχθηκε η σύζευξη Sonogashira. Τα δυο στερεοϊσομερή σύμπλοκα με ονόματα *trans*-[1-βενζυλο-3-(3,3-διμεθυλο-2-οξοβουτυλο)ιμιδαζολ-2-ίου]₂PdBr₂] και *cis*-[1-βενζυλο-3-(N-τερτ-βουτυλοακεταμιδο)ιμιδαζολ-2-ίου]₂PdCl₂, έδωσαν υψηλές αποδόσεις στη σύζευξη άρυλο ιωδιδίων με υποκατεστημένα ακετυλένια σε αερόβιες συνθήκες και σε μίγμα διαλυτών (DMF/H₂O, 3:1 v/v) (**49**, Σχήμα 4.7).¹²⁴ Συζεύξεις κάτω από τις ίδιες συνθήκες επιτεύχθηκαν επίσης χρησιμοποιώντας *trans*-(NHC)₂PdCl₂ σύμπλοκα (**50**) όπως και προ καταλύτες «μη κανονικών» NHCs (**51**).¹³³⁻¹³⁶ Τα σύμπλοκα αυτά, λόγω των δυο ισχυρών σ-δοτικών NHC υποκαταστατών, είχαν μεγαλύτερη δραστηριότητα σε σχέση με τους αντίστοιχους PEPPSI υποκαταστάτες (**52**, **53**, **54** Σχήμα 4.7) που αποδείχτηκαν και αυτοί αρκετά δραστηριοί (καταλυτικό φορτίο μόνο 3%) για την σύζευξη άρυλο ιωδιδίων και ενεργοποιημένων άρυλο βρωμιδίων με το φαινυλακετυλένιο και ανθρακικό καίσιο ως βάση, με το ίδιο μίγμα διαλυτών σε αναλογία 1:1.¹³⁷⁻¹⁴¹ Το σουλφονιωμένο ιμιδαζολινιακό άλας **55** χρησιμοποιήθηκε για την απευθείας (*in situ*) δημιουργία ενός υδατοδιαλυτού NHC-Pd συμπλόκου που επιτρέπει την σύζευξη ηλεκτρονικά πλούσιων άρυλοβρωμιδίων και ετεροαρυλοβρωμιδίων και χλωριδίων με τελικά αλκίνια.¹⁴²



Σχήμα 4.7: N-ετεροκυκλικά καρβένια ως υποκαταστάτες παλλαδίου για την αντίδραση Sonogashira χωρίς χαλκό ως συν-καταλύτη της αντίδρασης.¹²¹

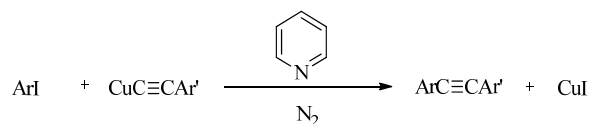
Τα N-ετεροκυκλικά καρβένια ως υποκαταστάτες σε σύμπλοκα παλλαδίου έχουν βρει εφαρμογή και στην ετερογενή κατάλυση της αντίδρασης Sonogashira.^{143,144} Ενδεικτικά αναφέρονται δυο περιπτώσεις: Στην πρώτη περίπτωση, χρησιμοποιείται χαλκός ως συν-καταλύτης ενώ στην δεύτερη περίπτωση η σύζευξη πραγματοποιείται απουσία χαλκού. Στην πρώτη περίπτωση, το σύμπλοκο Pd που φέρει ένα NHC ως υποκαταστάτη στηρίζεται σε ένα πολυμερές που περιέχει ένα διπεπτιδίο και καταλύει την αντίδραση σύζευξης

αρυλοιωδιδίων, όπως του 1-ιωδο-2-νιτροβενζολίου, με τελικά αλκίνια παρουσία ιωδιούχου χαλκού. Ως βάση χρησιμοποιείται περίσσεια τριαιθυλαμίνης σε διαλύτη DMF. Το πλεονέκτημα του ετερογενούς αυτού καταλύτη είναι ότι δεν παρουσιάζει μείωση στην δραστηκότητά του, ακόμα και έπειτα από οκτώ καταλυτικούς κύκλους.^{121,145}

Στην δεύτερη περίπτωση ετερογενούς κατάλυσης, το σύμπλοκο Pd(II)-NHC στηρίζεται σε αλυσίδες πολυστυρενίου που συνδέονται μεταξύ τους με διασταυρούμενες συνδέσεις σχηματίζοντας πλέγμα (crosslinked polystyrene) και καταλύει την σύζευξη άρυλο-ιωδιδίων με τελικά αλκίνια, απουσία χαλκού και χρησιμοποιώντας ως βάση ανθρακικό καίσιο ή πιπεριδίνη. Ως διαλύτης της σύζευξης χρησιμοποιείται μίγμα διαλυτών DMF/H₂O σε αναλογία ένα προς ένα. Ο καταλύτης μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τέσσερις συνεχόμενους καταλυτικούς κύκλους, χωρίς απώλεια δραστηκότητας.¹²¹

4.5 Αντίδραση Sonogashira με καταλύτη χαλκό

Μια δεκαετία πριν την ανακάλυψη της αντίδρασης Sonogashira, είχαν ήδη αναφερθεί στοιχειομετρικές συζεύξεις μεταξύ άρυλο ιωδιδίων και ακετυλιδίων χαλκού, απουσία παλλαδίου (Σχήμα 4.8).¹⁴⁶ Συγκεκριμένα, το 1963, οι Stephen και Castro ανέφεραν την σύνθεση διαρυλοακετυλενίων μέσω της αντίδρασης ακετυλιδίων χαλκού και άρυλο ιωδιδίων σε πυριδίνη.¹⁴⁷



Σχήμα 4.8: Στοιχειομετρική σύζευξη μεταξύ άρυλο ιωδιδίων και ακετυλιδίων χαλκού, όπως περιεγράφηκε αρχικά από τους Stephens και Castro.

Αν και από το 1993 ο Miura είχε κάνει αναφορές, περιγράφοντας ένα τροποποιημένο πρωτόκολλο με καταλύτη χαλκό που επέτρεπε την σύζευξη τελικών αλκινίων με ιωδίδια, οι μέθοδοι που θέλουν το χαλκό ως κύριο και μοναδικό μέταλλο της αντίδρασης δεν έχουν ακόμα αντικαταστήσει αυτές που χρησιμοποιούν παλλάδιο ως κύριο μέταλλο της αντίδρασης.¹⁴⁸ Συγκεκριμένα, οι παραλλαγές της αντίδρασης Sonogashira που ήθελαν το χαλκό ως κύριο και μοναδικό μέταλλο της αντίδρασης, λόγω των προβλημάτων που παρουσίαζε η κατάλυση της αντίδρασης με παλλάδιο, εμφανίστηκαν πολύ πιο πρόσφατα. Το υψηλό κόστος του παλλαδίου περιορίζει τη χρήση της αντίδρασης Sonogashira σε μεγάλης κλίμακας παραγωγή, δηλαδή για βιομηχανική παραγωγή, και έτσι έπρεπε να βρεθούν εναλλακτικές λύσεις. Το πρόβλημα αυτό, σε συνδυασμό με την ευαισθησία του καταλυτικού συστήματος στον αέρα και την τοξικότητα του παλλαδίου και των αμινών που χρησιμοποιούνται ως βάσεις στην αντίδραση, δημιούργησαν την ανάγκη για άμεσα διαθέσιμα, φτηνά και φιλικά προς το περιβάλλον καταλυτικά συστήματα.

4.5.1 Καταλυτικά συστήματα χαλκού για την σύζευξη Sonogashira

Για τα ομογενή καταλυτικά συστήματα, η προσθήκη υποκαταστάτη σε άλατα Cu(I) ή Cu(II) θεωρείται αναγκαία προκειμένου να καταστεί δυνατή η σύζευξη. Ανάλογα με τη φύση του υποκαταστάτη, τα καταλυτικά συστήματα που έχουν χρησιμοποιηθεί μέχρι σήμερα μπορούν να κατηγοριοποιηθούν κυρίως ως σύμπλοκα Cu-N, Cu-P, Cu-O, και Cu-N, -O (σύμπλοκο διδοντικών υποκαταστατών), με λίγα λόγια φέροντας ως δότες άτομα αζώτου, φωσφόρου και οξυγόνου.

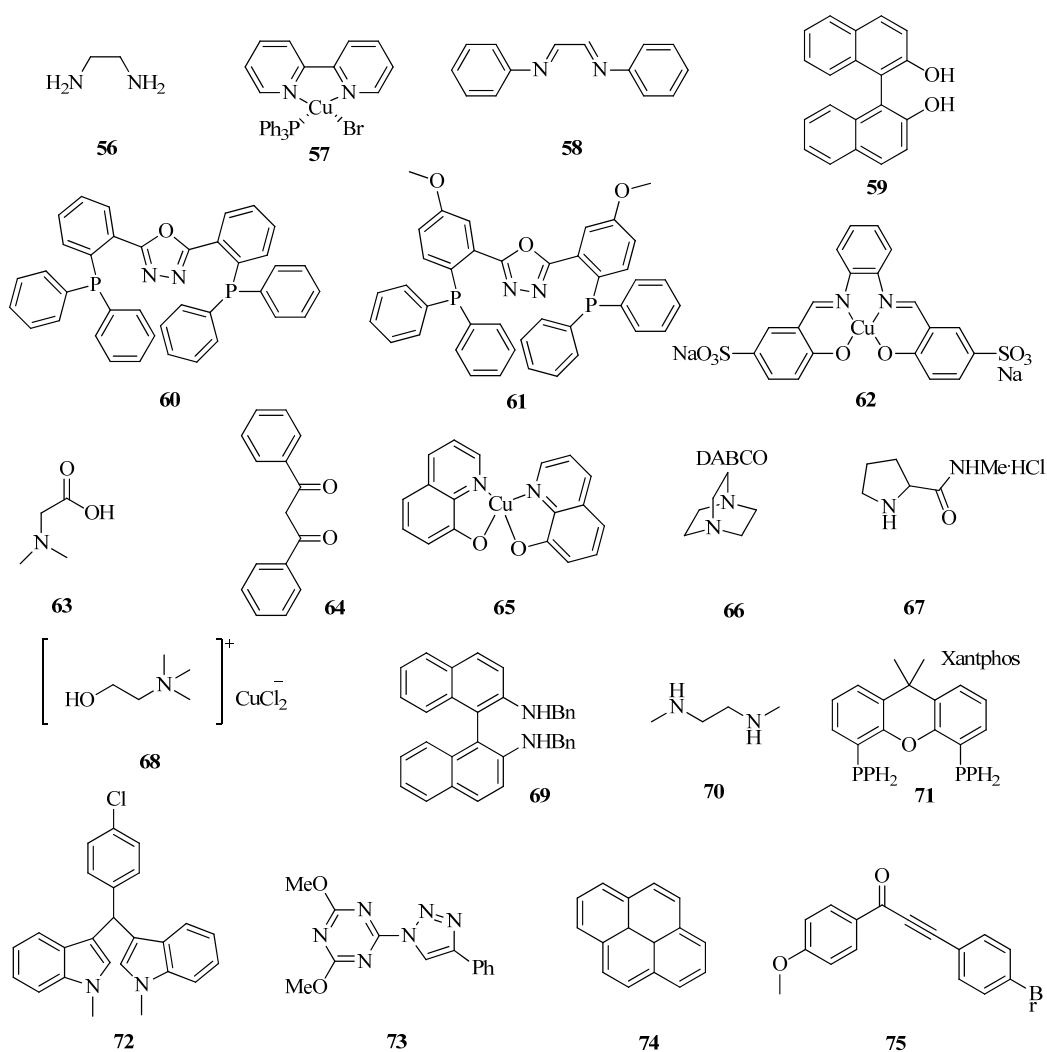
Τα πλέον ευρέως χρησιμοποιούμενα καταλυτικά συστήματα για τη σύζευξη Sonogashira είναι αυτά που περιέχουν υποκαταστάτες που φέρουν άτομα αζώτου ως δότες. Τέτοιοι υποκαταστάτες είναι η αιθυλενοδιαμίνη **58** (15 mol %) και η 1,10 φαιναθρολίνη (20 mol %), που έχει χρησιμοποιηθεί ως υποκαταστάτης στο σύμπλοκο **57** (Σχήμα 4.9), αλλά και ανεξάρτητα, παρουσία

βρωμιούχου χαλκού και βρωμιούχου τετραβουτυλαμμωνίου (καταλύτης μεταφοράς φάσης σε νερό). Το 1,4-διφαινυλο-1,4-διαζαβουτα-1,3-διένιο (**58**, 20 mol %) μαζί με ένυδρο οξικό χαλκό δίνει ικανοποιητικές αποδόσεις προϊόντων για τη σύζευξη αρυλο ιωδιδίων και βρωμιδίων με τελικά αλκίνια. Παρόμοιου είδους υποκαταστάτες είναι οι υποκαταστάτες **59**, **60**, **61** (Σχήμα 4.9).¹⁴⁹ Οι φωσφίνες είναι πολύ σημαντικοί υποκαταστάτες στην αντίδραση Sonogashira που καταλύεται από παλλάδιο, επομένως δεν θα μπορούσαν να λείπουν από την οικογένεια υποκαταστατών συμπλόκων χαλκού που καταλύουν την ίδια αντίδραση. Επιπλέον, υποκαταστάτες που περιέχουν οξυγόνο σε σύμπλοκα χαλκού που καταλύουν την αντίδραση Sonogashira έχουν αναφερθεί κατά τη χρήση ρακεμικού μίγματος 1,1-δι-2-ναφθόλης ή συνδυασμού αυτής με 1,10-φαιναθρολίνη. Στην ίδια κατηγορία ανήκει και το ανακτήσιμο σουλφονικό σύμπλοκο **62** του χαλκού (sulfonate-Cu(II) ή salen, Σχήμα 4.9).¹⁵⁰

Στις περισσότερες γνωστές μεθόδους απαιτείται μεγάλη περίσσεια πολύδοντικών υποκαταστατών όπως *N,N*-διμεθυλογλυκίνη (30 mol %) **63**, *L*-προλίνη (10 mol %), σαλικυλικό οξύ (20 mol %), δικετόνη (π.χ. 1,3-διφαινυλοπροpano-1,3-διονη 20 mol %) **64**, 8-υδροξυκινολίνη (20 mol %) **65**, 1,4- διαζαδικυκλο [2.2.2] οκτάνιο (1,4- diazabicyclo [2.2.2] octane-DABCO) (20 mol %) **66**, *N*-μεθυλοπυρρολιδίνη-2-καρβοξυαμίδιο (100 mol %) **67**, χλωρίδιο της χολίνης (20 mol %) **68**, 2,2'-δισ (διφαινυλο-βενζυλο-αμινο)-1,1'-δι-ναφθόλη (20 mol %) **69**, 6-μεθυλο πικολινικό οξύ (10 mol %), δι (πυραζολυλο)μεθάνιο (10 mol %), προκειμένου να διευκολύνουν την διασταυρούμενη σύζευξη αρυλο ιωδιδίων με τελικά αλκίνια καταλυόμενη από χαλκό (Σχήμα 4.9).¹⁵¹⁻¹⁵³ Οι υποκαταστάτες αυτοί, εκτός του ότι είναι αναγκαίοι ώστε να επιτευχθεί η σύζευξη, παρουσιάζουν και το φαινόμενο επιτάχυνσης υποκαταστάτη (ligand accelerating effect - LAE) όπως διαπιστώθηκε με τη χρήση 20-30 mol % *N,N'*-διμεθυλο-αιθυλο-διαμίνης **70** και με μόλις 0,5% ιωδιούχου χαλκού αποδίδοντας ικανοποιητικά αποτελέσματα σύζευξης (Σχήμα 4.9).¹⁵⁰ Με άλλα λόγια, οι υποκαταστάτες βελτιώνουν την αποτελεσματικότητα της αντίδρασης και την επιταχύνουν.

Οι προσπάθειες μείωσης του καταλυτικού φορτίου του υποκαταστάτη που χρησιμοποιείται στα καταλυτικά συστήματα των αντιδράσεων Sonogashira,

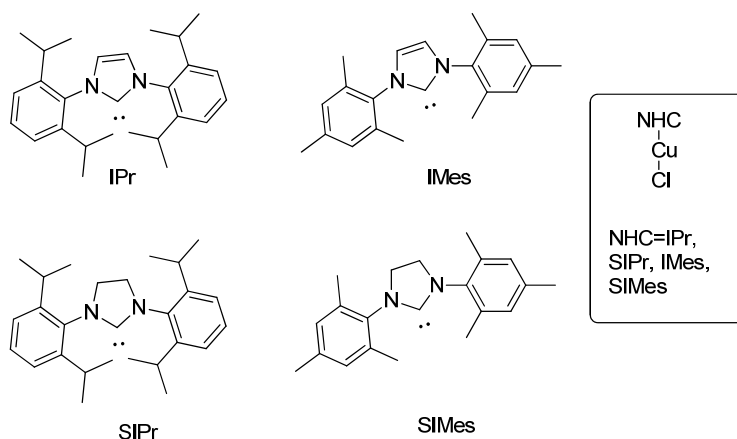
συνεχώς αυξάνονται. Υποκαταστάτες όπως Xanthphos **71** (4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene), διινδόλια **72** (bisindoles-BIMs), μεθειονίνη, τριαζίνες - τριαζόλια **73** (triazines-treazoles, TTCs), (πυρένιο **74** (pyrene) και α,β-υνόνες **75** χρησιμοποιούνται με ελάχιστο mol % καταλυτικό φορτίο, σε συνδυασμό με χαμηλό καταλυτικό φορτίο χαλκού, δίνοντας εξαιρετικά αποτελέσματα σύζευξης (Σχήμα 4.9).¹⁵⁴⁻¹⁵⁹



Σχήμα 4.9: Σύμπλοκα χαλκού και υποκαταστατών αλλά και επιλεγμένοι υποκαταστάτες που έχουν χρησιμοποιηθεί στα σύμπλοκα χαλκού για την κατάλυση της αντίδρασης Sonogashira.¹⁵⁰

4.5.2 Αντίδραση Sonogashira με καταλύτη χαλκό και N-ετεροκυκλικά καρβένια ως υποκαταστάτες του συμπλόκου

Είναι εντυπωσιακό ότι το πεδίο που αφορά τη χρήση συμπλόκων του χαλκού που φέρουν *N*-ετεροκυκλικά καρβένια ως υποκαταστάτες δεν έχει διευρυνθεί παρά μόνο ελάχιστα σε σχέση με τα σύμπλοκα παλλαδίου-*N*-ετεροκυκλικών καρβενίων. Η χρήση των συμπλόκων παλλαδίου-NHCs στην σύζευξη Sonogashira είναι πλέον συνηθισμένη και υπάρχουν αρκετές μεθοδολογίες για την αντίδραση που πραγματοποιείται είτε με συν-καταλύτη χαλκό είτε απουσία χαλκού. Αντίθετα, οι μόνες βιβλιογραφικές αναφορές, που υπάρχουν για την σύζευξη Sonogashira καταλυόμενη από σύμπλοκα Cu-NHCs, αφορούν τριπυρηνικά σύμπλοκα χαλκού με τρία *N*-ετεροκυκλικά καρβένια ως υποκαταστάτες (πολυδοντικοί υποκαταστάτες),^{160,161} ή ένα ετερογενές σύμπλοκο χαλκού και *N*-ετεροκυκλικού καρβενίου.¹⁶² Επιπλέον, η συνύπαρξη συμπλόκου χαλκού και NHC μαζί με μικρό ποσοστό καταλυτικού φορτίου συμπλόκου παλλαδίου-NHC μπορεί να οδηγήσει στη σύζευξη αρυλο αλκινίων με άρυλο βρωμίδια σε αδρανείς και άνυδρες συνθήκες (Σχήμα 4.10).¹⁶³

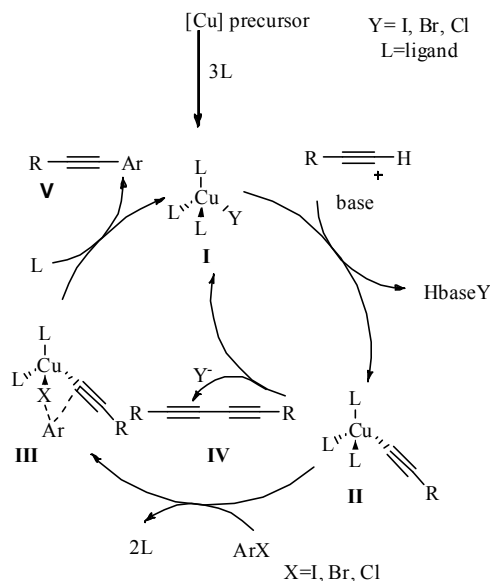


Σχήμα 4.10: Σύμπλοκα που καταλύουν την αντίδραση Sonogashira με ταυτόχρονη ύπαρξη συμπλόκου παλλαδίου-NHC.

4.5.3 Μηχανισμός αντίδρασης Sonogashira που καταλύεται από χαλκό

Οι μηχανιστικές θεωρίες αναφορικά με τις καταλυόμενες από χαλκό αντιδράσεις σύζευξης Sonogashira παραμένουν ασαφείς και στερούνται επαρκών πειραματικών στοιχείων. Βασιζόμενοι σε διαφορετικές μηχανιστικές μελέτες, πιθανολογείται ότι τα άλατα του χαλκού (I) αντιδρούν αρχικά με τα τελικά αλκίνια για να σχηματίσουν τα αντίστοιχα ακετυλίδια του χαλκού, τα οποία στη συνέχεια υφίστανται οξειδωτική προσθήκη από το αρυλο αλογονίδιο, ακολουθούμενη από αναγωγική απόσπαση που οδηγεί στο επιθυμητό προϊόν.¹⁵⁰

Πιο αναλυτικά, ο προτεινόμενος μηχανισμός της αντίδρασης Sonogashira με την αποκλειστική χρήση χαλκού περιλαμβάνει αρχικά την σύμπλεξη του χαλκού με τον εκάστοτε υποκαταστάτη (L=Ligand) προς σχηματισμό μιας ενδιάμεσης κατάστασης τεσσάρων κέντρων I, η οποία παρατηρήθηκε αρχικά από τους Castro και Stephens.¹⁶⁴ Το ενδιάμεσο I αντιδρά εύκολα με ένα αλκίνιο παρουσία βάσης, δίνοντας το ενδιάμεσο II. Ακολουθεί οξειδωτική προσθήκη του αρυλαλογονιδίου (ArX) και προκύπτει το ενδιάμεσο III. Το επιθυμητό προϊόν προκύπτει ταυτόχρονα με τα ενεργοποιημένα είδη χαλκού I με αναγωγική απόσπαση του ενδιάμεσου III. Η αντίδραση ομοσύζευξης του τελικού αλκινίου προς σχηματισμό του διυνίου IV (παράπλευρη αντίδραση) καταλύεται από το ενδιάμεσο II (Σχήμα 4.11).^{148,150,158,165,}



Σχήμα 4.11: Προτεινόμενος καταλυτικός κύκλος της καταλυόμενης από χαλκό αντίδρασης Sonogashira.

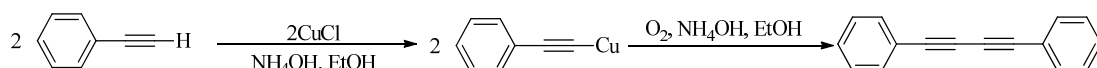
4.6 Μειονεκτήματα της αντίδρασης Sonogashira με χαλκό

Συγκρίνοντας τα πρωτόκολλα της αντίδρασης Sonogashira που υπάρχουν, στα οποία ως καταλύτης χρησιμοποιείται παλλάδιο, παλλάδιο/χαλκός, ή χαλκός, παρατηρείται ότι οι αντιδράσεις μόνο με καταλύτη χαλκό εμφανίζουν και αυτές κάποια σοβαρά μειονεκτήματα. Αρχικά, ο χαλκός όπως, έχει ήδη αναφερθεί, καταλύει την αντίδραση της οξειδωτικής ομοσύζευξης των τελικών αλκινίων (αντίδραση Glaser), με αποτέλεσμα οι αποδόσεις ως προς το επιθυμητό προϊόν σύζευξης να είναι συχνά μικρές, με άμεση φυσική συνέπεια τον δύσκολο καθαρισμό του επιθυμητού προϊόντος. Επιπλέον, το καταλυτικό φορτίο του χαλκού, μαζί με μια ποικιλία υποκαταστατών σε αυτές τις αντιδράσεις, είναι αρκετά υψηλό (μεγαλύτερο από 5 mol % καταλυτικό φορτίο ως 30 mol %), όπως εξίσου και η θερμοκρασία στην οποία διεξάγεται η αντίδραση, προκειμένου οι αποδόσεις των προϊόντων να είναι ικανοποιητικές. Είναι λογικό ότι όσο χαμηλού κόστους πηγή μετάλλου και αν είναι ο χαλκός, αυτό δεν αναιρεί το

γεγονός ότι το υψηλό καταλυτικό φορτίο που χρησιμοποιείται δημιουργεί προβλήματα. Για παράδειγμα, το υψηλό καταλυτικό φορτίο σημαίνει παραγωγή μεγαλύτερων ποσοτήτων ακετυλιδίων του χαλκού, τα οποία όμως είναι ιδιαίτερα εκρηκτικά (ανάλογα πάντα με το τελικό αλκίνιο που χρησιμοποιείται). Επίσης, τα αλκυλο αλκίνια είναι συνήθως λιγότερα δραστικά σε σχέση με τα αρυλο αλκίνια, με αποτέλεσμα οι μέθοδοι που έχουν αναπτυχθεί να βρίσκουν εφαρμογή μόνο για τα άρυλο αλκίνια. Τέλος, οι αναφορές για την χρήση δι-όρθο υποκατεστημένων αρυλο ιωδιδίων με τις μεθόδους που αναφέρθηκαν στην παράγραφο 4.5 είναι πολύ λίγες με αν αναλογιστεί κανείς την ευρεία χρήση αυτών των υποστρωμάτων ως υποστρώματα σύζευξης.¹⁵⁴

4.6.1 Αντίδραση ομοσύζευξης αλκινίων - αντίδραση Glaser

Πολύ συχνά, η αντίδραση Sonogashira μαζί με το προϊόν σύζευξης των αλκινίων με τα αρυλαλογονίδια δίνει και το παραπροϊόν της ομοσύζευξης των αλκινίων (σύζευξη Glaser ή Hay) σε σημαντικές αποδόσεις, κάτω από τις ίδιες συνθήκες. Η ομοσύζευξη τελικών αλκινίων, ώστε να δώσουν 1,3-διύνια ανακαλύφθηκε πρώτα από το Glaser το 1869, ο οποίος χρησιμοποίησε στοιχειομετρική ποσότητα αλάτων χαλκού(I) παρουσία βάσης κάτω από αερόβιες συνθήκες (Σχήμα 4.12).¹¹¹ Οι συνθήκες της αντίδρασης βελτιώθηκαν αργότερα από τους Hay, Cambell και Eglinton, οι οποίοι χρησιμοποίησαν είτε καταλυτικές ποσότητες αλάτων χαλκού ή σύμπλοκα χαλκού μαζί με αζωτούχες βάσεις (οι βάσεις έπαιζαν το ρόλο εξίσου υποκαταστατών και διαλυτών) παρουσία διοξυγόνου.^{166,167} Η τελευταία εκδοχή της αντίδρασης αναφέρεται και ως σύζευξη Glaser-Hay.¹⁶⁸



Σχήμα 4.12: Η πρώτη ακετυλενική σύζευξη που περιεγράφηκε από τον Glaser.¹¹¹

Τα εν λόγω 1,3-διύνια, που αποτελούν τα κύρια παραπροϊόντα των αντιδράσεων Sonogashira, διαχωρίζονται δύσκολα από το κύριο προϊόν της αντίδρασης λόγω των κοντινών τιμών στους συντελεστές κατακράτησης (retention factor, Rf). Οι προσπάθειες μείωσης του ακετυλενικού ομοσουζευκτικού παραπροϊόντος και ταυτόχρονα αύξησης του επιθυμητού προϊόντος που αναφέρονται στην βιβλιογραφία είναι λίγες. Οι λύσεις που έχουν προταθεί είναι αργή προσθήκη του τελικού αλκινίου, κατάλυση μεταφοράς φάσης ή χρήση ατμόσφαιρας αέριου υδρογόνου αραιωμένη σε ατμόσφαιρα αργού.¹⁶⁹⁻¹⁷²

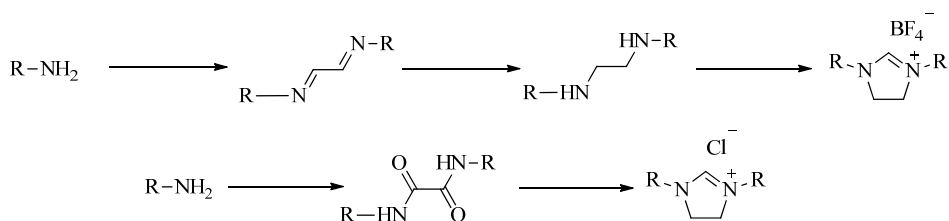
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Όπως αναλύθηκε παραπάνω, τα N-ετεροκυκλικά καρβένια αποτελούν σημαντική οικογένεια ενώσεων, ειδικά στον τομέα της ομογενούς κατάλυσης. Η σταθερότητα και η δυνατότητα αλλαγών στις ηλεκτρονιακές και στερεοχημικές τους ιδιότητες κατά το δοκούν, τα καθιστούν εξαιρετικά σημαντικούς υποκαταστάτες για τους καταλύτες των μετάλλων μετάπτωσης. Όταν τα NHCs συναρμολογούνται με ένα μη τοξικό και χαμηλού κόστους μέταλλο, όπως ο χαλκός, δημιουργούνται βιώσιμα/αειφόρα καταλυτικά συστήματα φιλικά προς το περιβάλλον. Κατά συνέπεια, τα καταλυτικά συστήματα χαλκού-NHCs έχουν βρει ευρεία εφαρμογή σε πολλά είδη αντιδράσεων, μεταξύ των οποίων και η ενεργοποίηση του δεσμού άνθρακα-υδρογόνου.

Στην παρούσα εργασία στοχεύσαμε:

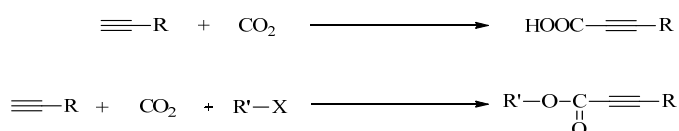
- Στη σύνθεση πρόδρομων αλάτων των κορεσμένων, συμμετρικών N-ετεροκυκλικών καρβενίων (πυρήνας ιμιδαζολίου) (Σχήμα 5.1).



Σχήμα 5.1: Σύνθεση πρόδρομων αλάτων των κορεσμένων συμμετρικών N-ετεροκυκλικών καρβενίων.

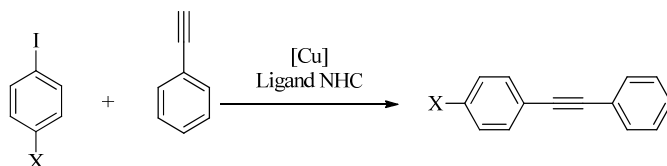
- Στην ανάπτυξη βιώσιμων ομογενών καταλυτικών συστημάτων που έχουν χαλκό στο μεταλλικό τους κέντρο και υποκαταστάτες συμμετρικά N-ετεροκυκλικά καρβένια, απευθείας (*in situ*) στο διάλυμα της αντίδρασης.

- Στην αξιοποίηση/ενεργοποίηση του διοξειδίου του άνθρακα, μέσω της καρβοξυλίωσης τελικών αλκινίων, χρησιμοποιώντας καταλυτικά συστήματα χαλκού-NHCs που δημιουργούνται απευθείας στο διάλυμα της αντίδρασης και σε πίεση διοξειδίου του άνθρακα μιας ατμόσφαιρας (Σχήμα 5.2).



Σχήμα 5.2: Σύνθεση καρβοξυλικών οξέων και εστέρων από τελικά αλκίνια.

- Στην αντίδραση διασταυρούμενης σύζευξης τελικών αλκινίων με αρυλαλογονίδια (αντίδραση Sonogashira) με καταλυτικά συστήματα χαλκού-NHCs φιλικά προς το περιβάλλον, (χωρίς τη χρήση παλλαδίου, Σχήμα 5.3), τα οποία σχηματίζονται απευθείας στο διάλυμα της αντίδρασης.



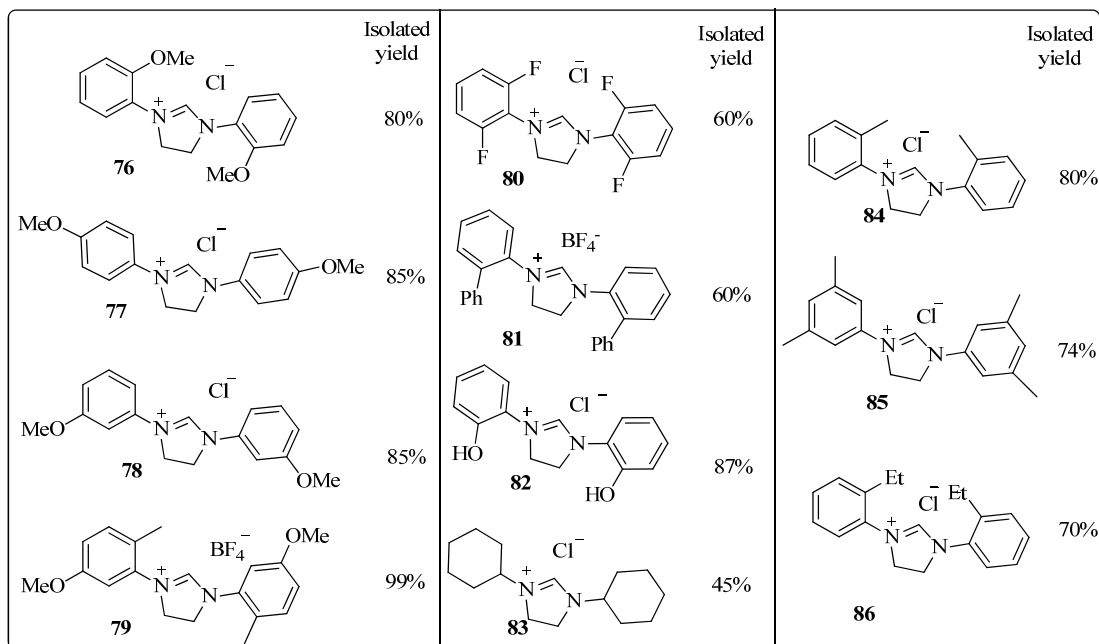
Σχήμα 5.3: Καινοτόμος αντίδραση διασταυρούμενης σύζευξης τελικών αλκινίων με αρυλαλογονίδια καταλυόμενη από χαλκό και N-ετεροκυκλικά καρβένια απουσία παλλαδίου.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΣΥΝΘΕΣΗ ΠΡΟΔΡΟΜΩΝ ΑΛΑΤΩΝ ΤΩΝ Ν-ΕΤΕΡΟΚΥΚΛΙΚΩΝ ΚΑΡΒΕΝΙΩΝ

6.1 Εισαγωγή

Σκοπός του πρώτου μέρους της παρούσας εργασίας ήταν η σύνθεση πρόδρομων αλάτων κορεσμένων συμμετρικών Ν-ετεροκυκλικών καρβενίων, ξεκινώντας από μη κυκλικές αρχικές ενώσεις. Η σύνθεση όλων των πρόδρομων αλάτων που συντέθηκαν στα πλαίσια της παρούσας εργασίας (Σχήμα 6.1) πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας ως αρχικές ενώσεις υποκατεστημένες ανιλίνες ή αμίνες. Χρησιμοποιήθηκαν συνθετικές πορείες βασισμένες στη βιβλιογραφία, οι οποίες είναι κοινές για τις ενώσεις αυτού του είδους.^{173,174,175} Σημειώνεται, ότι στα επόμενα κεφάλαια αναφέρεται και η χρήση πρόδρομων αλάτων ακόρεστων συμμετρικών Ν-ετεροκυκλικών καρβενίων και μη συμμετρικών κορεσμένων Ν-ετεροκυκλικών καρβενίων. Η σύνθεση των εν λόγω αλάτων πραγματοποιήθηκε από άλλα μέλη της ερευνητικής ομάδας του Επίκουρου Καθηγητή Γεώργιου Χ. Βουγιουκαλάκη και πιο συγκεκριμένα την μεταδιδακτορική ερευνήτρια Αφροδίτη Πινακά, η οποία συνέθεσε πρόδρομα μόρια μη συμμετρικών κορεσμένων Ν-ετεροκυκλικών καρβενίων, και την υποψήφια διδάκτορα Αργυρώ Παπασταύρου, η οποία συνέθεσε πρόδρομα μόρια ακόρεστων συμμετρικών Ν-ετεροκυκλικών καρβενίων.



Σχήμα 6.1: Πρόδρομα άλατα των NHCs που συντέθηκαν στα πλαίσια της παρούσας εργασίας.

Για τη σύνθεση των προδρόμων αλάτων των NHCs **78**, **79** και **82** δεν υπάρχει προηγούμενη βιβλιογραφική αναφορά. Τα υπόλοιπα άλατα, **76**, **77**, **80**, **81**, **83**, **84**, **85**, και **86** υπάρχουν ήδη σε βιβλιογραφικές αναφορές που σχετίζονται τόσο με τη σύνθεσή όσο και με τις εφαρμογές τους.^{176,177} Οι πειραματικές διαδικασίες των τριών διαφορετικών πειραματικών πορειών που ακολουθήθηκαν περιγράφονται αναλυτικά στο Κεφάλαιο 9.

6.2 Ρετροσυνθετική πορεία για τη σύνθεση πρόδρομων αλάτων κορεσμένων συμμετρικών N-ετεροκυκλικών καρβενίων

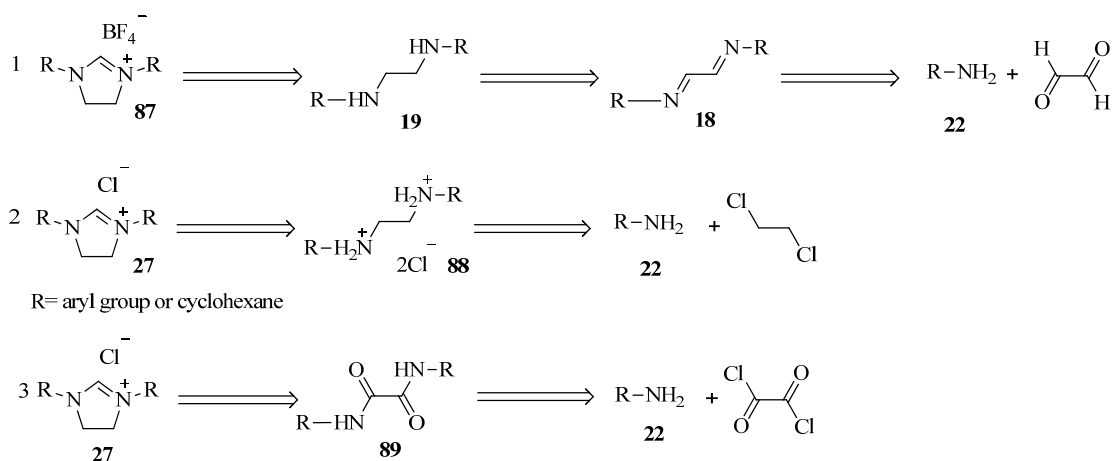
Οι γενικές πορείες σύνθεσης των αλάτων παρουσιάζονται στο Σχήμα 6.2. Το τετραφθοροβορικό άλας **87** (αντίδραση 1, Σχήμα 6.2) μπορεί να προέλθει από την διαμίνη **18** σε άνυδρες συνθήκες. Η διαμίνη **19** μπορεί να σχηματιστεί από

την αντίστοιχη διιμίνη **18**, με μια αντίδραση αναγωγής. Τέλος, η διιμίνη **18** μπορεί να συντεθεί από την αντίστοιχη αμίνη **22** παρουσία υδατικού διαλύματος γλυοξάλης.

Τα άλατα χλωρίου (Σχήμα 6.2) μπορούν να σχηματιστούν με δύο τρόπους:

Α΄ τρόπος: από το άλας χλωρίου της N,N' διαρυλεθυλενοδιαμίνης **88** που μπορεί να προκύψει από την αντίστοιχη αμίνη **22**.

Β΄ τρόπος: από το οξαλαμίδιο **89** που μπορεί να προκύψει πάλι από την αμίνη **22** παρουσία οξάλυλο χλωριδίου με μια αντίδραση υποκατάστασης.



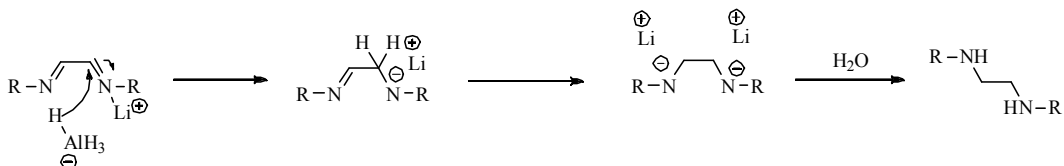
Σχήμα 6.2: Ρετροσυνθετική πορεία σύνθεσης πρόδρομων αλάτων κορεσμένων συμμετρικών N-ετεροκυκλικών καρβενίων.

Η πρώτη πορεία σύνθεσης του Σχήματος 6.2 ακολουθήθηκε για τα άλατα **81** και **79** (Σχήμα 6.1). Η δεύτερη πορεία εφαρμόστηκε μόνο στην περίπτωση του άλατος **83**, ενώ για όλα τα υπόλοιπα άλατα του Σχήματος 6.1 ακολουθήθηκε η τρίτη πορεία.

6.3 Μηχανισμοί αντιδράσεων

- 1) Αναγωγή διιμίνης με υδρίδιο λιθίου-αργιλίου (lithium aluminium hydride, LiAlH_4):

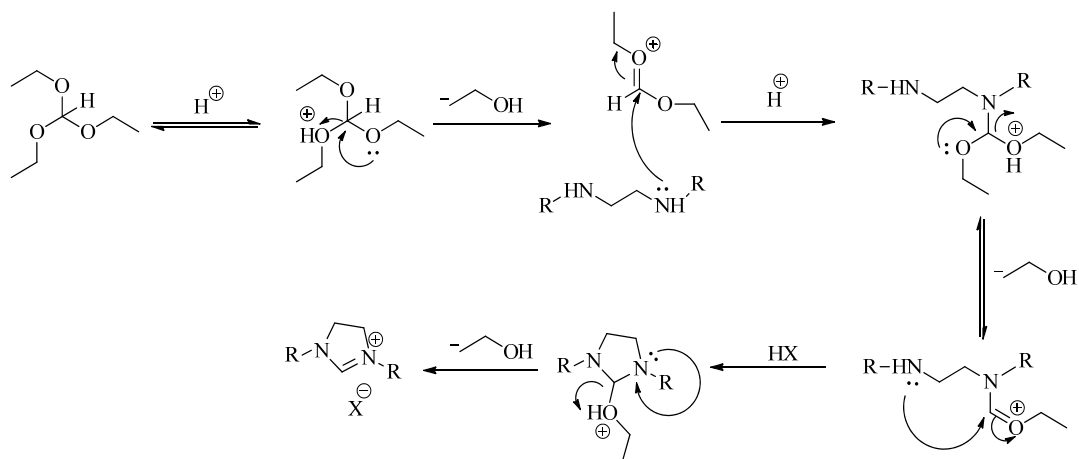
Αρχικά, γίνεται προσθήκη του πυρηνόφιλου υδριδίου (:H^-) στα δύο ηλεκτρονιόφιλα άτομα άνθρακα της διιμίνης (Σχήμα 6.3). Το ενδιάμεσο ιόν που προκύπτει πρωτονιώνεται με προσθήκη H_3O^+ για να σχηματίσει την αντίστοιχη διαμίνη.



Σχήμα 6.3: Αναγωγή διιμίνης με λιθιοαργιλιούδριδιο.

- 2) Κλείσιμο ιμιδαζολινικού δακτυλίου με ορθομυρμηκικό τριαιθυλεστέρα:

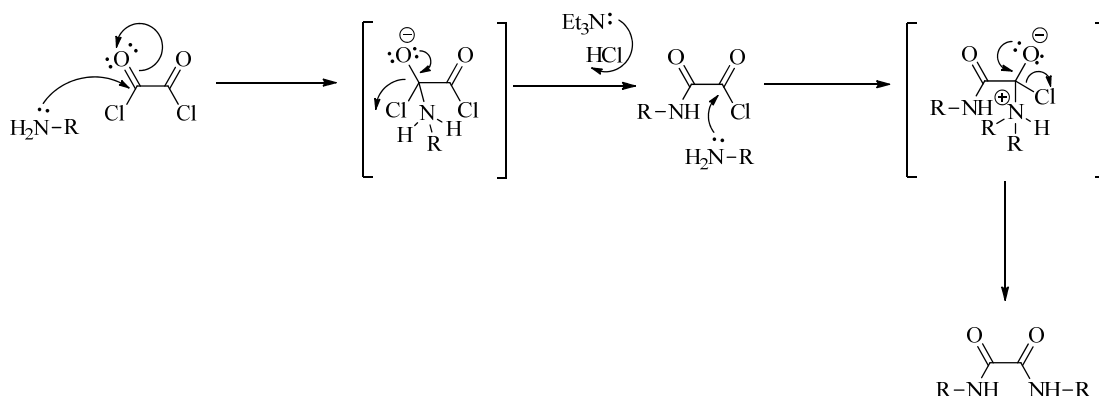
Κάτω υπο όξινες συνθήκες, ο ορθομυρμηκικός τριαιθυλεστέρας υδρολύεται και το προϊόν που προκύπτει (Σχήμα 6.4), ο ορθομυρμηκικός αιθυλεστέρας, αντιδρά με την ουδέτερη πυρηνόφιλη διαμίνη στην καρβονυλική ομάδα του αιθυλεστέρα. Με υδρόλυση και απόσπαση μιας αιθανολικής ομάδας προκύπτει ένα ενδιάμεσο προϊόν στο οποίο το δεύτερο άζωτο της διαμίνης προσβάλλει την καρβονυλική ομάδα. Με επίδραση οξέος, ακολουθούμενη από απόσπαση αιθανολικής ομάδας προκύπτει ο ιμιδαζολινιακός δακτύλιος.



Σχήμα 6.4: Κλείσιμο ιμιδαζολινικού δακτυλίου με ορθομυρμηκικό τριαιθυλεστέρα.

3) Πυρηνόφιλη υποκατάσταση οξάλου χλωριδίου:

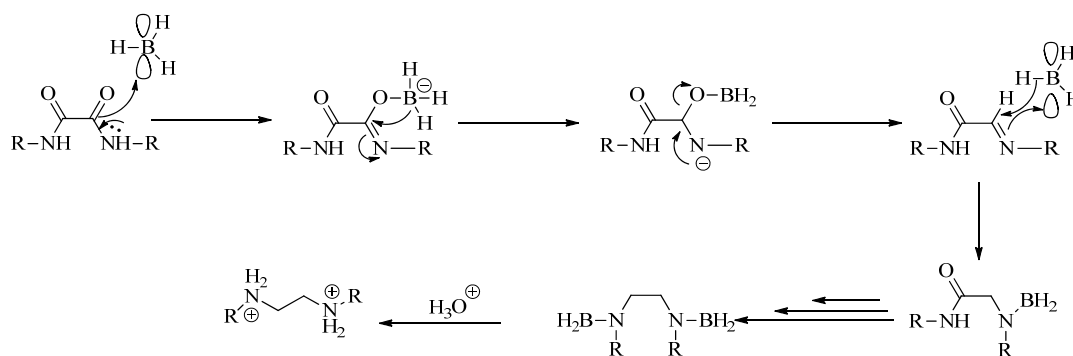
Αρχικά, ένα μόριο αμίνης προστίθεται στον έναν από τους δύο καρβονυλικούς άνθρακες του οξάλου χλωριδίου σχηματίζοντας το αντίστοιχο ενδιάμεσο (Σχήμα 6.5). Ένα ζεύγος ηλεκτρονίων από το οξυγόνο αυτού του άνθρακα ωθεί και αποβάλλει το ιόν του χλωρίου. Η διαδικασία επαναλαμβάνεται με ένα δεύτερο μόριο αμίνης στον άλλον καρβονυλικό άνθρακα του οξάλου χλωριδίου, σχηματίζοντας τελικά ένα οξαλαμίδιο ως προϊόν υποκατάστασης.



Σχήμα 6.5: Πυρηνόφιλη υποκατάσταση οξάλου χλωριδίου.

4) Αναγωγή οξαλαμιδίου με BH_3/THF :

Αρχικά, γίνεται πυρηνόφιλη προσβολή του βορανίου στον καρβονυλικό δεσμό, σχηματίζοντας ένα βορονικό προϊόν προσθήκης (Σχήμα 6.6). Κατόπιν, γίνεται προσθήκη του πυρηνόφιλου υδριδίου ($:\text{H}^-$) στον ηλεκτρονιόφιλο ιμινιακό άνθρακα και των ηλεκτρονίων του διπλού δεσμού C-N στο κενό τροχιακό του βορανίου. Το ενδιάμεσο που προκύπτει αντιδρά κατά τον ίδιο τρόπο με ένα δεύτερο ισοδύναμο βορανίου στον άλλον καρβονυλικό άνθρακα. Το ενδιάμεσο τελικό προϊόν που προκύπτει πρωτονιώνεται για να σχηματίσει την διαμίνη με προσθήκη H_3O^+ στο επόμενο στάδιο.



Σχήμα 6.6: Αναγωγή οξαλαμιδίου με BH_3/THF .

6.4 Συζήτηση-Συμπεράσματα

Οι συνθετικές μέθοδοι που έχουν αναπτυχθεί για την σύνθεση των πρόδρομων αλάτων των NHCs απαιτούν αδρανείς συνθήκες στα περισσότερα βήματα τους, δηλαδή ατμόσφαιρα αργού, καθώς τα αντιδραστήρια που χρησιμοποιούνται στις συνθετικές αυτές μεθόδους μπορούν εύκολα να οξειδωθούν από το οξυγόνο της ατμόσφαιρας. Επιπλέον, τα περισσότερα στάδια απαιτούν επίσης άνυδρες συνθήκες.

Οι μέθοδοι σύνθεσης που εφαρμόζονται καθιστούν δυνατή τη σύνθεση μορίων με ποικίλες αρχιτεκτονικές, παρουσιάζοντας ευελιξία και ανεκτικότητα σε

λειτουργικές ομάδες. Ωστόσο, πρέπει, ανάλογα με την φύση/δομή της αρχικής αμίνης, να επιλέγεται η κατάλληλη συνθετική πορεία.

Οι αποδόσεις των επιμέρους αντιδράσεων κυμαίνονται σε ευρεία όρια, ανάλογα με την εκάστοτε συντιθέμενη δομή. Η στερεοχημική παρεμπόδιση που προκαλούν ογκώδεις ομάδες που πρέπει να εισαχθούν στα τελικά μόρια επηρεάζει σημαντικά τις αποδόσεις αυτές.

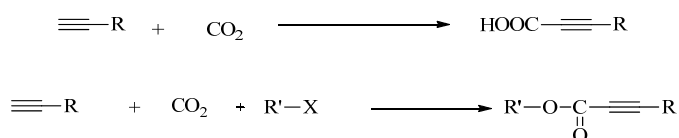
Ο καθαρισμός των συντιθέμενων αλάτων είναι μερικές φορές αρκετά επίπονος. Τα άλατα συνήθως δεν μπορούν να καθαριστούν με χρωματογραφία στήλης, καθώς κατακρατούνται στη síλικά (SiO_2). Προκειμένου να παραλειφθεί το άλας καθαρό, συχνά απαιτούνται επαναλαμβανόμενες, με αρκετά προσεχτικό τρόπο, ανακρυσταλλώσεις.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ ΚΑΡΒΟΞΥΛΙΩΣΗΣ ΤΕΛΙΚΩΝ ΑΛΚΙΝΙΩΝ ΜΕ ΔΙΟΞΕΙΔΙΟ ΤΟΥ ΑΝΘΡΑΚΑ

7.1 Εισαγωγή

Στο κεφάλαιο αυτό θα παρουσιαστεί μια πρώτη προσπάθεια αξιοποίησης του διοξειδίου του άνθρακα μέσω μετατροπής του σε καρβοξυλικά οξέα και εστέρες. Συγκεκριμένα, θα συζητηθούν μια σειρά από αρχικές μελέτες αναφορικά με την αντίδραση καρβοξυλίωσης τελικών αλκινίων με διοξείδιο του άνθρακα σε πίεση μια ατμόσφαιρας και με καταλυτικό σύστημα χαλκού/NHCs, που παράγεται απευθείας στο μίγμα της αντίδρασης (*in situ*). Τα αναμενόμενα προϊόντα είναι ακετυλενικά καρβοξυλικά οξέα ή οι αντίστοιχοι εστέρες. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, ορισμένα οξέα δεν απομονώνονται επειδή είναι ασταθή. Σε αυτή την περίπτωση, παγιδεύονται μέσω αλκυλιωτικών παραγόντων μετατρέπόμενα στους αντίστοιχους εστέρες. Οι δυο μεθοδολογίες που ακολουθήθηκαν στα πλαίσια της παρούσας εργασίας απεικονίζονται στο Σχήμα 7.1.^{83,86b,77,178,179}

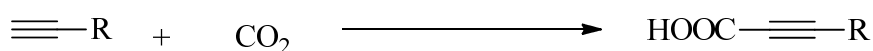


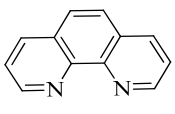
Σχήμα 7.1: Μεθοδολογίες για την σύνθεση καρβοξυλικών οξέων και εστέρων από αλκίνια.

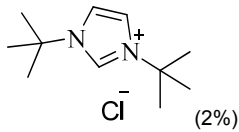
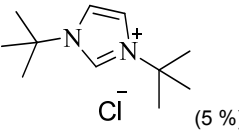
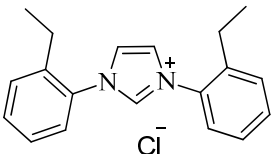
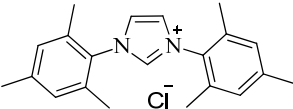
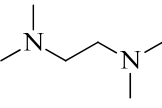
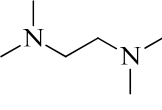
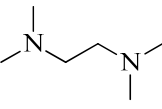
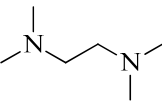
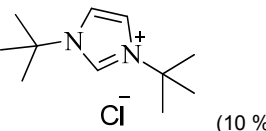
7.2 Μελέτη της καρβοξυλίωσης τελικών αλκινίων

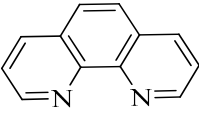
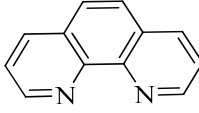
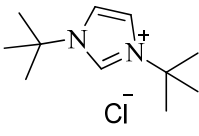
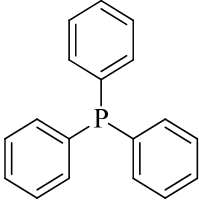
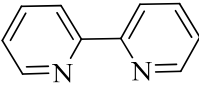
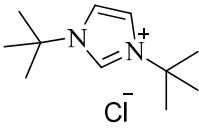
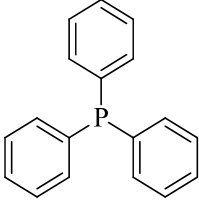
Στον Πίνακα 7.1 παρουσιάζονται οι προσπάθειες σύνθεσης των καρβοξυλιωμένων προϊόντων με διάφορα καταλυτικά συστήματα και υπό διάφορες συνθήκες. Εκτός από NHCs ως υποκαταστάτες χαλκού, χρησιμοποιήθηκαν και άλλα είδη υποκαταστατών, καθώς η χρήση των NHCs δεν

οδήγησε στο σχηματισμό ενός καταλυτικού συστήματος ικανού να καταλύσει την αντίδραση (A/A: 2, 3, 4, 5, 10). Ωστόσο, ούτε αυτά τα συστήματα κατάφεραν να σχηματίσουν σύστημα ικανό να καταλύσει την αντίδραση. Ακόμα και όταν έγινε αύξηση ή μείωση του καταλυτικού φορτίου, τόσο του χαλκού όσο και του υποκαταστάτη, σε πίεση του διοξειδίου του άνθρακα μιας ατμόσφαιρας δεν σχηματίστηκε προϊόν (A/A: 1, 6, 8, 9). Αυτό ισχύει και στην περίπτωση διαφορετικής σειράς προσθήκης των αντιδραστηρίων, το οποίο επιχειρήθηκε προκειμένου να αποκλειστεί η περίπτωση ο μηχανισμός της αντίδρασης να μην προχωράει όπως περιγράφηκε στην παράγραφο 3.4. Η προσθήκη δηλαδή του διοξειδίου του άνθρακα έγινε είτε πριν, είτε μετά την εισαγωγή των αντιδραστηρίων. Επιπλέον, έγινε προσθήκη διοξειδίου του άνθρακα πριν την εισαγωγή του τελικού αλκινίου καθώς και απαέρωση με διοξείδιο του άνθρακα. Ωστόσο, το επιθυμητό προϊόν δεν παραλείφθηκε σε καμία περίπτωση. Αλλαγή του χαλκού με νιτρικό άργυρο (A/A: 18, 19), με βάση άλλη μεθοδολογία που είναι γνωστή βιβλιογραφικά, επίσης δεν απέδωσε προϊόν. Πρέπει να σημειωθεί, ότι λόγω μεγάλης ευαισθησίας των αντιδράσεων στην υγρασία, όλα τα αντιδραστήρια και οι διαλύτες ήταν αυστηρώς ξηροί. Βιβλιογραφικά, οι αποδόσεις της αντίδρασης καρβοξυλίωσης τελικών αλκινίων με διοξείδιο του άνθρακα καταλυόμενη από σύμπλοκα χαλκού είναι περίπου 99%. Ωστόσο, αν και στα πλαίσια της παρούσας εργασίας εφαρμόστηκαν οι ίδιες συνθήκες και υποστρώματα, σε καμία περίπτωση δεν παραλήφθηκε το αναμενόμενο οξύ.



A/A	Άλας Μετάλλου και καταλυτικό φορτίο (mol %)	Υποκαταστάτης και καταλυτικό φορτίο (mol %)	Συνθήκες σε πίεση CO ₂ μίας ατμόσφαιρας (1 atm-μπαρόνι)	Προϊόντα
1	CuCl (1 %)	 (1%)	Cs ₂ CO ₃ (2 mmol) Φαινυλακετυλένιο (1 mmol), DMF, 50 °C, o/n	-

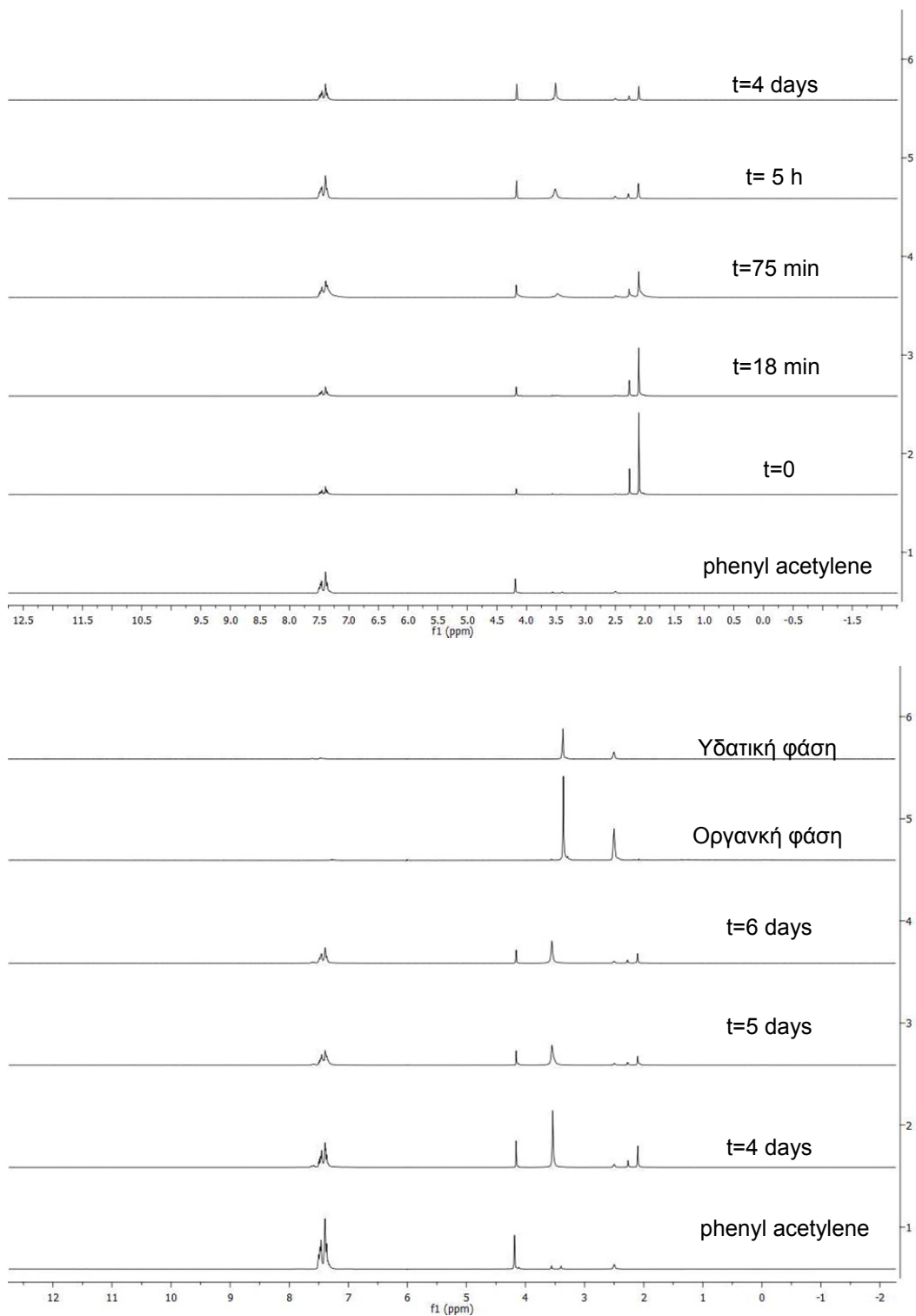
2	CuCl (2 %)	 (2%)	K ₂ CO ₃ (1,8 mmol) Φαινυλακετυλένιο (1,5 mmol) DMF, RT, o/n	-
3	CuCl (2 %)	 (5 %)	K ₂ CO ₃ (2,4 mmol) Φαινυλακετυλένιο (2 mmol) DMF, RT, o/n	-
4	CuCl (2 %)	 (2 %)	K ₂ CO ₃ (1,2 mmol) Φαινυλακετυλένιο (1 mmol) DMF, RT, o/n	-
5	CuCl (2 %)	 (5 %)	K ₂ CO ₃ (1,2 mmol) Φαινυλακετυλένιο (1 mmol) DMF, RT, o/n	-
6	CuCl (2 %)	 (TMEDA) (1,5 %)	Cs ₂ CO ₃ (0,6 mmol) Φαινυλακετυλένιο (0,5 mmol) DMF, RT, o/n	-
7	CuCl (2 %)	 (TMEDA) (15 %)	K ₂ CO ₃ (4 mmol) Φαινυλακετυλένιο (2 mmol) DMF, RT, o/n	-
8	CuCl (2 %)	 (TMEDA) (15 %)	K ₂ CO ₃ (1,2 mmol) 1-αιθυνολ-3-μεθυλοβενζόλιο (1 mmol) DMF, RT, 4 days	-
9	CuCl (2 %)	 (TMEDA) (15 %)	K ₂ CO ₃ (1,2 mmol) 1-αιθυνολ-4-μεθυλοβενζόλιο (1 mmol) DMF, RT, 4 days	-
10	CuCl (5 %)	 (10 %)	Cs ₂ CO ₃ (1,2 mmol) 1-αιθυνολ-4-μεθοξυβενζόλιο (1 mmol), DMF, RT, 5 days	-

11	CuCl (10 %)	 (20 %)	Cs ₂ CO ₃ (1,2 mmol) Φαινυλακετυλένιο (1 mmol) DMF or DMSO, RT or 50 °C, o/n	-
12	CuI (10 %)	 (10%)	Cs ₂ CO ₃ (2,5 mmol) Φαινυλακετυλένιο (4,5 mmol) Τολουόλιο, 50 °C, o/n	-
13	CuCl (10 %)	 (10 %)	Cs ₂ CO ₃ (0,6 mmol) Φαινυλακετυλένιο (0,5 mmol) Κανονικό βουτυλοβρωμίδιο (n-BuBr) (0,6 mmol), Ανθρακικό αιθελενεστέρα (EC), 100 °C, o/n	-
14	CuI (10 %)	 (10 %)	Cs ₂ CO ₃ (1,5 mmol) Φαινυλακετυλένιο (0,5 mmol) Κανονικό βουτυλωιδίδιο (n-BuI) (0,6 mmol), DMF, RT, o/n	-
15	CuI (10 %)	 (10 %)	Cs ₂ CO ₃ (1,5 mmol) Φαινυλακετυλένιο (0,5 mmol) Κανονικό βουτυλωιδίδιο (n-BuI) (0,6 mmol), DMF, 20 °C, o/n	-
16	CuI (10 %)	 (20 %)	Cs ₂ CO ₃ (1,5 mmol) Φαινυλακετυλένιο (0,5 mmol) Κανονικό βουτυλωιδίδιο (n-BuI) (0,6mmol), DMF, 20 °C, o/n	-
17	CuI (10 %)	 (10 %)	Cs ₂ CO ₃ (0,6 mmol) Φαινυλακετυλένιο (0,5 mmol) Κανονικό βουτυλωιδίδιο (n-BuI) (0,6 mmol), Ανθρακικό αιθυλενεστέρα (EC), 80 °C, o/n	-
18	AgNO ₃ (4 %)	-	K ₂ CO ₃ (6 mmol) Φαινυλακετυλένιο (1 mmol)	-

			Κανονικό βουτυλοιωδιίδιο (n-BuI) (1 mmol) DMF, 100 °C, ο/η	
19	AgNO ₃ (25 %)	-	Cs ₂ CO ₃ (1,2 mmol) Φαινυλακετυλένιο (1 mmol) DMSO, 50 °C, ο/η	-

Πίνακας 7.1: Αποτυχημένες προσπάθειες καρβοξυλίωσης τελικών αλκινίων.

Προκειμένου να εξηγηθεί η απουσία σχηματισμού καρβοξυλικού οξέος στις παραπάνω αντιδράσεις, έγιναν προσπάθειες παρακολούθησης της αντίδρασης *in situ* με φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (Nuclear Magnetic Resonance, NMR). Τα αντιδραστήρια τοποθετήθηκαν σε σωλήνα NMR (NMR tube) με εφαρμογή septum υπό τις συνθήκες που αναλύονται παρακάτω, παρακολουθώντας την εξέλιξη της αντίδρασης σε τακτά χρονικά διαστήματα. Τα φάσματα ¹H NMR που ελήφθησαν παρουσιάζονται στο Σχήμα 7.2. Οι συνθήκες αυτές προσομοιάζουν τις συνθήκες του Πίνακα 7.1 όσο είναι δυνατόν, χωρίς ωστόσο ο μακροχρόνιος αποκλεισμός της υγρασίας ή η ανάδευση κατά τη διάρκεια της αντίδρασης να γίνονται εξίσου αποτελεσματικά (στην περίπτωση του πειράματος στον σωλήνα NMR) λόγω της φύσης του πειράματος.



Σχήμα 7.2: Φάσματα $^1\text{H-NMR}$ με την εξέλιξη της καρβοξυλίωσης σε διαλύτη DMSO-d_6 .

Η αντίδραση πραγματοποιήθηκε σε δευτεριωμένο διμέθυλο σουλφοξείδιο (DMSO-d₆) και χρησιμοποιήθηκαν 0,32 mmol τελικού αλκινίου, ανθρακικό κάλιο (0,57 mmol), χλωριούχος χαλκός (5 mol %) και τετραμεθυλαιθυλενοδιαμίνη (5 mol %) (TMEDA). Το DMSO-d₆ που χρησιμοποιήθηκε προήλθε από αμπούλα μιας χρήσης (άνυδρο), ενώ η αντίδραση «στήθηκε» υπό ξηρές συνθήκες και τεχνικές Schlenk, μέσω ειδικής υάλινης συσκευής για πραγματοποίηση ευαίσθητων αντιδράσεων σε σωλήνες NMR.

Στο επάνω σχήμα παρουσιάζονται, από κάτω προς τα επάνω:

- 1) φαινυλακετυλένιο σε DMSO-d₆
- 2) το μίγμα της αντίδρασης πριν την προσθήκη διοξειδίου του άνθρακα
- 3) το μίγμα της αντίδρασης με όλα τα αντιδρώντα σε t=18 λεπτά
- 4) το μίγμα της αντίδρασης με όλα τα αντιδρώντα σε t=75 λεπτά
- 5) το μίγμα της αντίδρασης με όλα τα αντιδρώντα σε t=5 ώρες
- 6) το μίγμα της αντίδρασης με όλα τα αντιδρώντα σε t=4 μέρες

Στο κάτω σχήμα παρουσιάζονται, από κάτω προς τα επάνω:

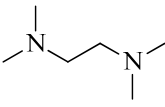
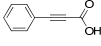
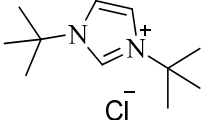
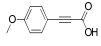
- 7) φαινυλακετυλένιο σε DMSO-d₆
- 8) το μίγμα της αντίδρασης με όλα τα αντιδρώντα σε t=4 μέρες
- 9) το μίγμα της αντίδρασης με όλα τα αντιδρώντα σε t=5 μέρες
- 10) το μίγμα της αντίδρασης με όλα τα αντιδρώντα σε t=6 μέρες
- 11) μετά από κατεργασία, οργανική φάση
- 12) μετά από κατεργασία, υδατική φάση

Στην περιοχή των 7.0-7.5 ppm εμφανίζονται οι κορυφές των αρωματικών πρωτονίων του αλκινίου, στα 4.2 ppm η κορυφή του αλκινικού πρωτονίου, στα 3.5 ppm η κορυφή της υγρασίας του διμέθυλο σουλφοξειδίου και στα 2.5 ppm η χαρακτηριστική κορυφή του διαλύτη.

Εν συντομία, το βασικό συμπέρασμα που προέκυψε είναι ότι υπό αυτές τις συνθήκες δε συμβαίνει καμία αντίδραση. Με την πάροδο του χρόνου αυξάνεται μόνο η κορυφή της υγρασίας του διαλύτη που βρίσκεται στα 3,5 ppm, ενώ μετά την κατεργασία με εκχυλίσσεις και συμπύκνωση στον περιστροφικό εξατμιστήρα

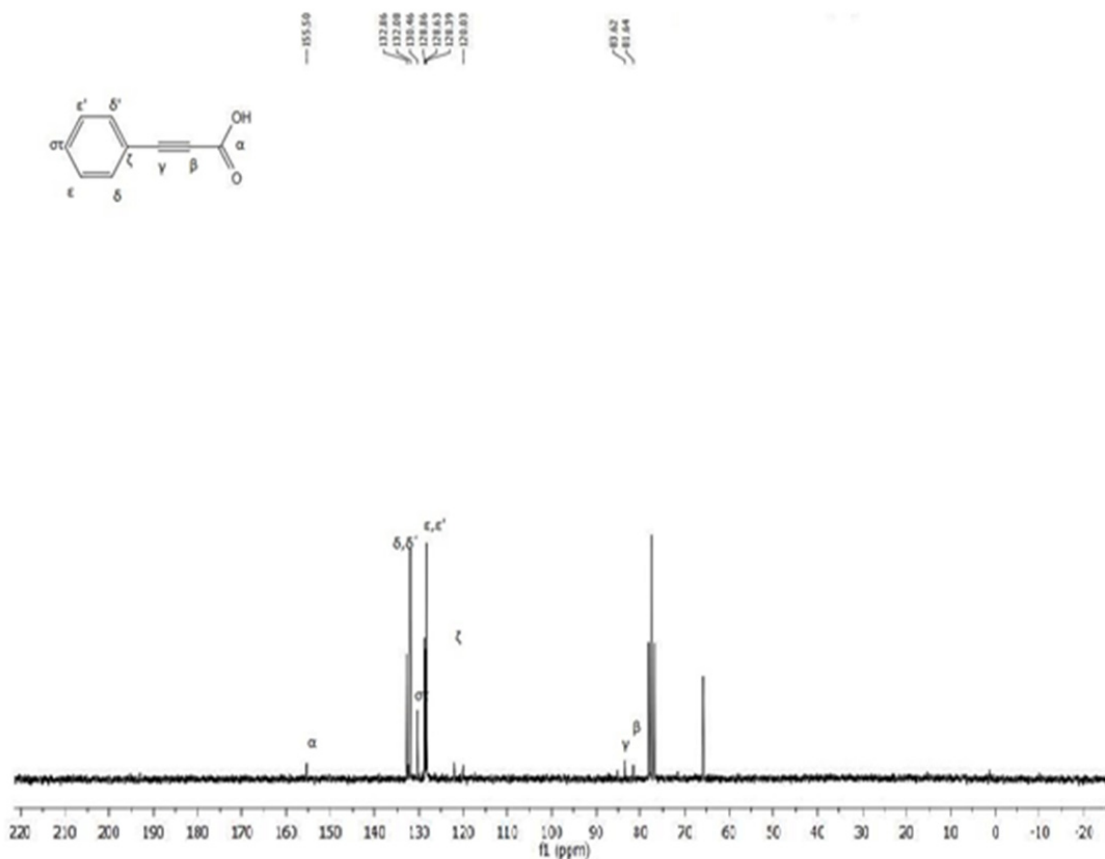
το αλκίνιο εξατμίζεται ακόμα και σε θερμοκρασία δωματίου στον περιστροφικό εξατμιστήρα (σημείο ζέσεως: 142 με 144 °C).

Η δοκιμή εφαρμογής μεγαλύτερης πίεσης διοξειδίου του άνθρακα (15-20 atm) ήταν αποτελεσματική, καθώς προέκυψε προϊόν, ωστόσο και αυτό σε σχετικά μικρό ποσοστό (Πίνακας 7.2).

A/A	Άλας Μετάλλου και καταλυτικό φορτίο (mol %)	Υποκαταστάτης και καταλυτικό φορτίο (mol %)	Συνθήκες σε πίεση CO ₂ A/A 20: 20 atm A/A 21: 15 atm	Προϊόν (απόδοση %)
20	CuCl (2 %)	 (TMEDA) (1,5 %)	Cs ₂ CO ₃ (0,6 mmol) Φαινυλακετυλένιο (0,5 mmol) DMF RT o/n	 (36%)
21	CuCl (2 %)	 (TMEDA) (15 %)	NaO ^t Bu (1,2 mmol) 1-αιθυνυλ-4-μεθοξυβενζόλιο (1 mmol) DMF 60 °C o/n	 (31 %)

Πίνακας 7.2: Επιτυχημένες αντιδράσεις καρβοξυλίωσης τελικών αλκινίων.

Ενδεικτικά, στο Σχήμα 7.3 παρουσιάζεται το φάσμα ¹³C NMR του προϊόντος της αντίδρασης καρβοξυλίωσης του φαινυλακετυλενίου, που ελήφθη από την αντίδραση A/A 20, όπου παρατηρούνται: στα 81.6 ppm και 83.6 ppm συντονίζονται οι άνθρακες του τριπλού δεσμού. Στα 155.5 ppm συντονίζεται ο καρβοξυλικός άνθρακας, ενώ από τα 132.8 έως τα 120.0 συντονίζονται οι αρωματικοί άνθρακες.



Σχήμα 7.3: Τυπικό φάσμα ¹³C-NMR του προϊόντος της αντίδρασης καρβοξυλίωσης του φαινυλακετυλενίου σε διαλύτη CDCl₃.

Ο σχηματισμός του επιθυμητού προϊόντος καρβοξυλίωσης μέσω εφαρμογής μεγαλύτερης πίεσης CO₂ δεν εξηγεί τους λόγους μη πραγματοποίησης της εν λόγω αντίδρασης σε πίεση 1 ατμόσφαιρας CO₂, που εξακολουθεί να είναι κεντρικός μας στόχος. Ωστόσο, περισσότερες μελέτες για την εξήγηση του φαινομένου αυτού και την επίλυση του προβλήματος δεν διεξήχθησαν, καθώς η παρούσα διατριβή στη συνέχεια επικεντρώθηκε στη μελέτη της σύζευξης Sonogashira που συζητείται στο επόμενο κεφάλαιο (Κεφάλαιο 8). Η βελτιστοποίηση της καρβοξυλίωσης τελικών αλκινίων με

διοξείδιο του άνθρακα θα πραγματοποιηθεί στο άμεσο μέλλον, από άλλο μέλος της ερευνητικής ομάδας του Επίκουρου Καθηγητή Γ. Βουγιουκαλάκη.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8

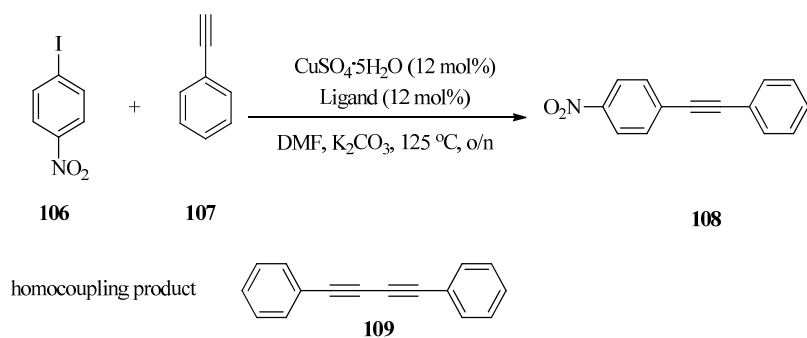
ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ ΔΙΑΣΤΑΥΡΩΜΕΝΗΣ ΣΥΖΕΥΞΗΣ ΤΕΛΙΚΩΝ ΑΛΚΙΝΙΩΝ ΜΕ ΑΡΥΛΟΑΛΟΓΟΝΙΔΙΑ (ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ SONOGASHIRA) ΜΕ ΚΑΤΑΛΥΤΗ ΧΑΛΚΟ ΚΑΙ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΤΕΣ N-ΕΤΕΡΟΚΥΚΛΙΚΑ ΚΑΡΒΕΝΙΑ

8.1 Εισαγωγή

Όπως συζητήθηκε στο Κεφάλαιο 4, η σύζευξη Sonogashira με καταλύτες σύμπλοκα χαλκού-NHCs έχει επιτευχθεί είτε με συν-καταλύτη σύμπλοκο παλλαδίου-NHC, είτε με τη χρήση συμπλόκου του χαλκού με ειδικά σχεδιασμένο τριδοντικό υποκαταστάτη NHC. Στο κεφάλαιο αυτό, θα συζητηθεί η μελέτη της σύζευξης Sonogashira με τη χρήση καινοτόμων καταλυτικών συστημάτων χαλκού-NHCs που αναπτύχθηκαν στα πλαίσια της παρούσας εργασίας.

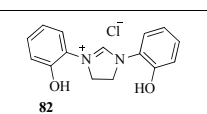
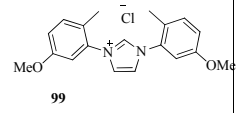
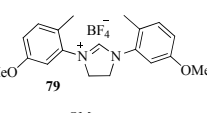
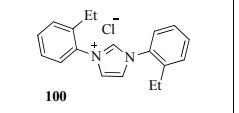
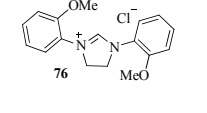
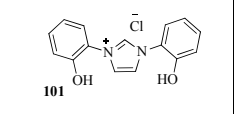
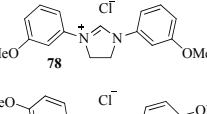
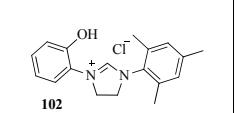
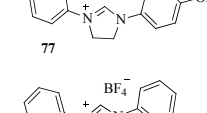
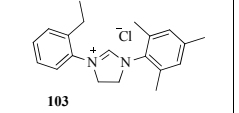
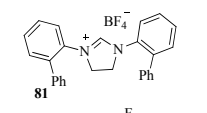
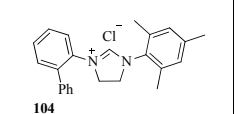
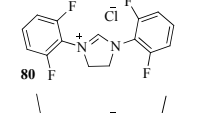
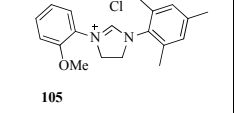
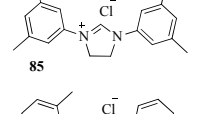
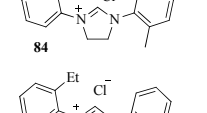
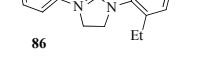
8.2 Σύζευξη Sonogashira μεταξύ του φαινυλοακετυλενίου και του 1-ιωδο-4-νιτροβενζολίου

Η εύρεση των βέλτιστων συνθηκών για τις αντιδράσεις σύζευξης Sonogashira που μελετήθηκαν στα πλαίσια της παρούσας εργασίας έγινε αρχικά χρησιμοποιώντας ως υποστρώματα το φαινυλοακετυλένιο, ως τελικό αλκίνιο, και το 1-ιωδο-4-νιτρο-βενζόλιο, ως αρυλαλογονίδιο (Σχήμα 8.1). Η μελέτη αυτή ξεκίνησε από συνθήκες γνωστές στη βιβλιογραφία, οι οποίες αφορούν την κατάλυση της σύζευξης Sonogashira με χαλκό και παραπλήσιους δομικά υποκαταστάτες με τα NHCs, τις τριαζίνες και τα τριαζόλια.¹⁵⁷ Στην παρούσα εργασία, το καταλυτικό σύστημα δημιουργείται *in situ*, καθώς η προσέγγιση αυτή είναι σαφώς απλούστερη και λιγότερο χρονοβόρα από την εναλλακτική, της απομόνωσης δηλαδή του καταλυτικά ενεργού συμπλόκου και της χρήσης αυτού στις αντιδράσεις σύζευξης.



Σχήμα 8.1: Σύζευξη Sonogashira μεταξύ του φαινυλοακετυλενίου και του 1-ιωδο-4-νιτροβενζολίου.

Αρχικά έγιναν μια σειρά από δοκιμαστικές αντιδράσεις, για την εύρεση του βέλτιστου υποκαταστάτη NHC, μεταξύ των συμμετρικών και μη συμμετρικών ιμιδαζολιακών αλάτων και συμμετρικών ιμιδαζολινιακών αλάτων που είχαμε στη διάθεση μας. Οι εν λόγω αποδόσεις, τόσο ως προς το επιθυμητό προϊόν όσο και ως προς το παραπροϊόν της ομοσύζευξης (βλ. υποκεφάλαιο 4.6.1) παρουσιάζονται στον Πίνακα 8.1.

NHC precursor	Yield of desired product (%)	Yield of homocoupling product (%)	NHC precursor	Yield of desired product (%)	Yield of homocoupling product (%)	NHC precursor	Yield of desired product (%)	Yield of homocoupling product (%)
90 NO ligand	28%	7%					33%	7%
83	39%	9%		30%	6%		39%	5%
91	40%	3%		32%	6%		35%	13%
92	26%	7%		42%	9%		38%	8%
93	35%	7%		46%	8%		43%	12%
94	57%	7%		40%	7%		42%	6%
95	39%	8%		55%	7%		53%	7%
96	40%	8%		45%	16%		35%	10%
97	no product or by-product obtained						54%	6%
98	38%	7%					59%	8%

Πίνακας 8.1: Αποδόσεις προϊόντος και παραπροϊόντος ομοσύζευξης με τη χρήση διαφόρων NHCs ως υποκαταστάτες. Συνθήκες αντίδρασης: 20 mol % καταλυτικό φορτίο ένυδρου θειικού χαλκού, 20 mol % καρβενικού άλατος, 1 mmol ανθρακικού καλίου, 3 mL διμεθυλοφορμαμίδιου, 0,5 mmol 1-ιωδο-4-νιτροβενζολίου και 0,6 mmol φαινυλακετυλενίου στους 125 °C για οχτώ ώρες.

Η εν λόγω αντίδραση απουσία NHC έδωσε τη χαμηλότερη απόδοση επιθυμητού προϊόντος (28%) και τον χαμηλότερο λόγο επιθυμητού προϊόντος/προϊόντος ομοσύζευξης (4), αποδεικνύοντας ότι ο υποκαταστάτης

παίζει σημαντικό ρόλο στην παραγωγή του επιθυμητού προϊόντος σύζευξης. Δηλαδή, στη συγκεκριμένη αντίδραση, τα NHCs προκαλούν το φαινόμενο επιτάχυνσης της κατάλυσης μέσω υποκαταστάτη (Ligand Accelerated Catalysis - LAC).

Όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 8.1, τα κυκλοέξυλο υποκατεστημένα ιμιδαζολιακό (**83**) και ιμιδαζολινιακό (**91**) άλατα έδωσαν συγκρίσιμα αποτελέσματα, καθώς η διαφορά μεταξύ των αποδόσεων τους ως προς το επιθυμητό προϊόν (1%) εμπίπτει στα όρια σφάλματος της ευαισθησίας του αέριου χρωματογράφου. Αντίθετα και αξιοσημείωτα, το καλώς καθορισμένο, προσχηματισμένο σύμπλοκο του χαλκού που φέρει το κυκλοέξυλο υποκατεστημένο ιμιδαζολινιακό καρβένιο (**92**) έδωσε χαμηλότερη απόδοση σε προϊόν και αυξημένη απόδοση σε παραπροϊόν, σε σχέση με τα ανάλογα καταλυτικά συστήματα που στηρίζονται στα **83** και **91**, για τα οποία το καταλυτικό σύστημα σχηματίζεται απευθείας στην αντίδραση (*in situ*). Η παρατήρηση χαμηλότερης καταλυτικής αποτελεσματικότητας του καλώς καθορισμένου συμπλόκου **92** (26% προϊόν και λόγο επιθυμητού προϊόντος/προϊόντος ομοσύζευξης 3,71) έναντι του αντίστοιχου *in situ* σχηματιζόμενου καταλυτικού συστήματος **91** (40% προϊόν και λόγο επιθυμητού προϊόντος/προϊόντος ομοσύζευξης 13,33) είναι σημαντική, καθώς μεταξύ άλλων αποδεικνύει ότι η καταλυτικά ενεργή οντότητα δεν είναι το καλώς καθορισμένο σύμπλοκο, αλλά ένα άλλο σύμπλοκο χαλκού-NHC που πιθανότατα συμπεριλαμβάνει και το τελικό αλκίνιο.

Αξίζει να σημειωθεί, ότι δε φαίνεται να υπάρχει κάποια σταθερή συσχέτιση της ακορεστότητας του πενταμελούς δακτυλίου του προδρόμου του NHC (ιμιδαζολιακά σε σχέση με τα αντίστοιχα ιμιδαζολινιακά NHCs, πχ **83/91**, **82/101**, **86/100**, Πίνακας 8.1) ούτε με την απόδοση ως προς το επιθυμητό προϊόν ούτε ως προς την εκλεκτικότητα για το επιθυμητό προϊόν σε σχέση με το προϊόν ομοσύζευξης. Επιπλέον, η αλλαγή των υποκαταστατών του κυκλοέξυλο υποκατεστημένου ιμιδαζολινιακού άλατος **91** με αλειφατικές *tert*-βούτυλο ομάδες (^tBu) **93**, οι οποίες δημιουργούν μεγαλύτερη στερεοχημική παρεμπόδιση, έδωσε χαμηλότερη απόδοση σε προϊόν. Μια ακόμα ενδιαφέρουσα παρατήρηση

προκύπτει από τις αντιδράσεις των μη συμμετρικών προδρόμων NHCs **103** και **95**, τα οποία, αν και φέρουν έναν ίδιο και έναν διαφορετικό υποκαταστάτη (αλειφατικό/αρωματικό) στα δύο άτομα αζώτου του πενταμελούς τους δακτυλίου παρουσιάζουν την ίδια περίπτωση δραστηριότητα.

Η θέση της υποκατάστασης (όρθο-, μέτα-, πάρα-) αναφορικά με τη μεθόξυ ομάδα στα κορεσμένα συμμετρικά πρόδρομα NHCs **76**, **78**, και **77**, αντίστοιχα, φαίνεται να επηρεάζει στερεοχημικά το επιθυμητό προϊόν, ευνοώντας τον σχηματισμό του όσο μακρύτερα από το καρβενικό κέντρο βρίσκεται ο εν λόγω υποκαταστάτης, άρα τόσο μικρότερη είναι η στερεοχημική παρεμπόδιση που αυτός προκαλεί. Στην ίδια οικογένεια NHCs, το μη επιθυμητό προϊόν ομοσύζευξης φαίνεται να ευνοείται αυξανόμενης της ηλεκτρονιακής πυκνότητας που μεταφέρεται στο άτομο αζώτου του πενταμελούς δακτυλίου, καθώς τα όρθο- (**76**) και πάρα- (**77**) υποκατεστημένα NHCs δίνουν υψηλότερες αποδόσεις σε αυτό, σε σχέση με το μέτα-υποκατεστημένο **78**.

Χαρακτηριστική είναι τέλος η περίπτωση του ακόρεστου, συμμετρικά υποκατεστημένου προδρόμου NHC **99**, που έδωσε τη μικρότερη απόδοση σε επιθυμητό προϊόν μεταξύ όλων των αλάτων που μελετήθηκαν, καθώς και αυτή του κορεσμένου, συμμετρικά υποκατεστημένου προδρόμου NHC **86**, που έδωσε την υψηλότερη απόδοση σε επιθυμητό προϊόν.

Οι μελέτες για την εύρεση της βέλτιστης πηγής χαλκού (Πίνακας 8.2), με χρήση του βέλτιστου N-ετεροκυκλικού καρβενίου **86**, απέδειξαν ότι όταν ο χαλκός είναι σε οξειδωτική βαθμίδα (II) δίνει ελαφρώς καλύτερα αποτελέσματα από ότι όταν βρίσκεται στην οξειδωτική βαθμίδα (I). Επίσης, αποδείχτηκε ότι τα ένυδρα σύμπλοκα χαλκού δίνουν καλύτερα αποτελέσματα από τα άνυδρα. Εξαίρεση αποτελεί ο οξικός χαλκός, που έδωσε και στις δύο περιπτώσεις (άνυδρος ή ένυδρος) καλές αποδόσεις σε προϊόν, πιθανότατα επειδή, όπως έχει αναφερθεί, και από την οξειδωτική βαθμίδα (II) μπορεί να μετατρέπεται σε ένα είδος καταλυτικού χαλκού (I).¹⁴⁸ Τελικά, ως βέλτιστη πηγή χαλκού επιλέχθηκε ο ένυδρος θειικός χαλκός.

A/A	Άλας χαλκού	Ποσοστό προϊόντος 108 (%)	Ποσοστό παραπροϊόντος 109 (%)
1	Cu(NO ₃) ₂ 3H ₂ O	26	6
2	Cu(OAc) ₂ 2H ₂ O	38	6
3	Cu(OAc) ₂ (anhydrous)	52	7
4	CuCl ₂ 2H ₂ O	48	5
5	CuSO ₄ 5H ₂ O	59	8
6	CuCl ₂	44	5
7	CuCl anhydrous	38	10

***Οι αποδόσεις υπολογίστηκαν από τα χρωματογραφήματα GC-MS**

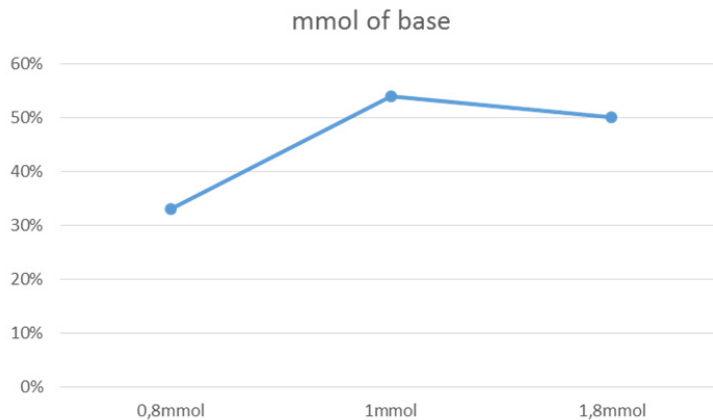
Πίνακας 8.2: Επιλογή βέλτιστης πηγής χαλκού. Συνθήκες αντίδρασης: 12 mol % καταλυτικό φορτίο χαλκού, 12 mol % 1,3-δισ-(2-αιθυλοφαινυλο)-4,5-διυδρο-1H-ιμιδαζολ-3-ιου χλωριδίου, 1 mmol ανθρακικού καλίου, 3 mL διμεθυλοφορμαμίδιου, 0,5 mmol 1-ιωδο-4-νιτροβενζολίου και 0,6 mmol φαινυλακετυλενίου στους 125 °C για οχτώ ώρες.

Ο διπλός ρόλος της βάσης (αποπρωτονίωση του προδρόμου του NHC για συναρμογή στον χαλκό και αποπρωτονίωση του τελικού αλκινίου προς σχηματισμό του ακετυλιδίου του χαλκού) καθιστά την επιλογή της καθοριστικό παράγοντα. Μεταξύ των βάσεων που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα μελέτη (Πίνακας 8.3), ως βέλτιστη βάση αποδείχτηκε το ανθρακικό κάλιο (pKa του συζυγούς οξέος = 10,25). Η χρήση ανθρακικού καυσίου¹⁸⁰ (pKa = 10,33) και υδροξειδίου του καλίου (pKa = 15,7) έδωσε επίσης ικανοποιητικά αποτελέσματα. Η απόδοση της αντίδρασης σε προϊόν δεν ήταν ικανοποιητική με την χρήση της ασθενώς πυρηνόφιλης, ισχυρής βάσης *tert*-βουτοξειδίου του νατρίου (pKa συζυγούς οξέος K⁺(CH₃)₃CO⁻ = 17).¹⁸¹ Γενικά, η βάση δε φάνηκε να επηρεάζει

σημαντικά την απόδοση της αντίδρασης σε παραπροϊόν, αφού όλες έδωσαν συγκρίσιμα αποτελέσματα. Το ίδιο, όσον αφορά τον μη επηρεασμό της απόδοσης της αντίδρασης σε παραπροϊόν, ισχύει και για την ποσότητα της βάσης που χρησιμοποιείται. Ωστόσο, η ποσότητα της βάσης επηρεάζει την απόδοση της αντίδρασης στο επιθυμητό προϊόν, δίνοντας τα υψηλότερα ποσοστά για χρήση 1 mmol βάσης / 0,5 mmol αρυλαλογονιδίου (Πίνακας 8.3 - διάγραμμα).

A/A	Βάση	Ποσοστό προϊόντος 108 (%)	Ποσοστό παραπροϊόντος 109 (%)
8	K ₂ CO ₃	59	8
9	Cs ₂ CO ₃	43	6
10	KOH	50	8
11	^t BuONa	32	8

***Οι αποδόσεις υπολογίστηκαν από τα χρωματογραφήματα GC-MS**

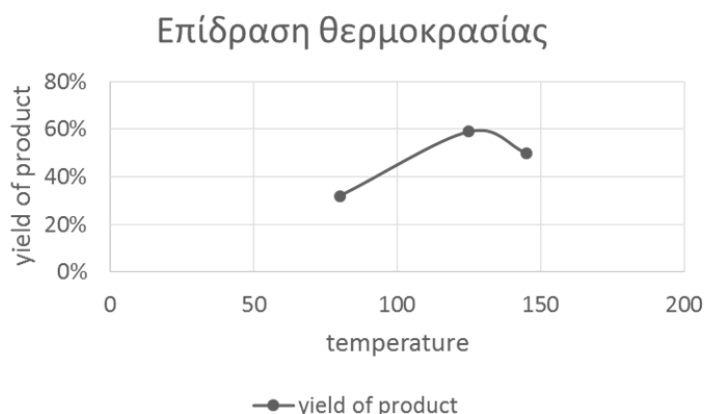


***Οι αποδόσεις υπολογίστηκαν από τα χρωματογραφήματα GC-MS**

Πίνακας 8.3: Επιλογή είδους βάσης (επάνω) και επιλογή βέλτιστης ποσότητας βάσης με χρήση ανθρακικού καλίου (κάτω). Συνθήκες αντίδρασης: 12 mol % καταλυτικό φορτίο ένυδρου θειικού χαλκού, 12 mol % 1,3-δισ-(2-αιθυλοφαινυλο)-4,5-διυδρο-1H-ιμιδαζολ-3-ιου χλωριδίου, 0.8, 1 και 1.8 mmol ανθρακικού καλίου,

3 mL διμεθυλοφορμαμίδιου, 0,5 mmol 1-ιωδο-4-νιτροβενζολίου και 0,6 mmol φαινυλακετυλενίου στους 125 °C για οχτώ ώρες.

Αυξάνοντας τη θερμοκρασία της αντίδρασης από τους 80 °C στους 125 °C η απόδοση της αντίδρασης, ως προς το επιθυμητό προϊόν, αυξάνεται (Σχήμα 8.2). Με περαιτέρω αύξηση στους 145 °C παρατηρείται μείωση της απόδοσης της αντίδρασης ως προς το επιθυμητό προϊόν. Πιθανότατα, σε θερμοκρασίες άνω των 125 °C η καταλυτικά ενεργή οντότητα χαλκού-NHC απενεργοποιείται, μην καταλύοντας πλέον την αντίδραση εξίσου αποτελεσματικά. Σημειώνεται τέλος, ότι η αύξηση της θερμοκρασίας της αντίδρασης προκαλεί αύξηση της απόδοσης σε παραπροϊόν.



Σχήμα 8.2: Επιλογή βέλτιστης θερμοκρασίας για την σύζευξη. Συνθήκες αντίδρασης: 12 mol % καταλυτικό φορτίο ένυδρου θειικού χαλκού, 12 mol % 1,3-δισ-(2-αιθυλοφαινυλο)-4,5-διυδρο-1H-ιμιδαζολ-3-ιου χλωριδίου, 1 mmol ανθρακικού καλίου, 3 mL διμεθυλοφορμαμίδιου, 0,5 mmol 1-ιωδο-4-νιτροβενζολίου και 0,6 mmol φαινυλακετυλενίου στους 80, 125 και 145 °C για οχτώ ώρες.

Μελετώντας την επίδραση του διαλύτη (Πίνακας 8.4), διαπιστώθηκε ότι η σύζευξη πραγματοποιείται αποτελεσματικά μόνο σε ισχυρά πολικούς απρωτικούς διαλύτες (DMF, DMAc, NMP, DMSO) (A/A 12, 15, 16, 18), ενώ παρουσία λιγότερο πολικών απρωτικών (διοξάνη) δεν πραγματοποιείται καθόλου (A/A 14). Στην περίπτωση των πολικών πρωτικών διαλυτών, πραγματοποιείται η επιθυμητή σύζευξη, ωστόσο αυτό γίνεται λιγότερο αποτελεσματικά σε σχέση με τους πολικούς απρωτικούς διαλύτες. Σε πολικούς πρωτικούς διαλύτες λαμβάνονται χαμηλότερες αποδόσεις και ως προς το παραπροϊόν ομοσύζευξης. Παρατηρήθηκε επίσης, ότι η μείωση της συγκέντρωσης της αντίδρασης ως προς το αρυλαλογονίδιο (από 0,5M σε 0,16M και τελικά σε 0,08M) οδήγησε σε αύξηση της απόδοσης της αντίδρασης ως προς το επιθυμητό προϊόν, χωρίς σημαντική επίδραση στην απόδοση σχηματισμού του παραπροϊόντος, με βέλτιστη συγκέντρωση για το προϊόν στα 0,16M.

A/A	Διαλύτης	Διπολική ροπή διαλύτη	Ποσοστό προϊόντος 108 (%)	Ποσοστό παραπροϊόντος 109 (%)
12	DMF	3,82 D	59	8
13	EtOH	1,69 D	30	5
14	Dioxane	0,45 D	0	0
15	DMAc	3,72 D	54	6
16	NMP	4,1 D	38	7
17	Et ₃ N	0,87 D	29	5
18	DMSO	3,96 D	36	8

***Οι αποδόσεις υπολογίστηκαν από τα φάσματα GC-MS**

Πίνακας 8.4: Επιλογή βέλτιστου διαλύτη για την σύζευξη. Συνθήκες αντίδρασης: 12 mol % καταλυτικό φορτίο ένυδρου θειικού χαλκού, 12 mol % 1,3-δισ-(2-

αιθυλοφαινυλο)-4,5-διυδρο-1H-ιμιδαζολ-3-ιου χλωριδίου, 1 mmol ανθρακικού καλίου, 3 mL διαλύτη, 0,5 mmol 1-ιωδο-4-νιτροβενζολίου και 0,6 mmol φαινυλακετυλενίου στους 125 °C για οχτώ ώρες.

Όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 8.5, η περίσσεια φαινυλακετυλενίου επιτρέπει την επίτευξη αποτελεσματικότερης σύζευξης, επομένως υψηλότερων αποδόσεων.

A/A	Αναλογία Υποστρωμάτων	Ποσοστό προϊόντος 108 (%)	Ποσοστό παραπροϊόντος 109 (%)
19	0,5 mmol αρυλαλογονιδίου 0,6 mmol αλκινίου	59	8
20	0,5 mmol αρυλαλογονιδίου 0,5 mmol αλκινίου	52	6
21	0,6 mmol αρυλαλογονιδίου 0,5 mmol αλκινίου	27	5

***Οι αποδόσεις υπολογίστηκαν από τα φάσματα GC-MS**

Πίνακας 8.5: Επιλογή βέλτιστης αναλογίας υποστρωμάτων (φαινυλακετυλενίου και 1-ιωδο-4-νιτρο-βενζολίου) για την αντίδραση σύζευξης Sonogashira. Συνθήκες αντίδρασης: 12 mol % καταλυτικό φορτίο ένυδρου θειικού χαλκού, 12 mol % 1,3-δισ-(2-αιθυλοφαινυλο)-4,5-διυδρο-1H-ιμιδαζολ-3-ιου χλωριδίου, 1 mmol ανθρακικού καλίου, 3 mL διμεθυλοφορμαμίδιου, 1-ιωδο-4-νιτροβενζολιο ως αρυλαλογονίδιο και φαινυλακετυλένιο ως τελικό αλκίνιο στους 125 °C για οχτώ ώρες

Τα αποτελέσματα της μελέτης της επίδρασης του καταλυτικού φορτίου στην αποτελεσματικότητα της αντίδρασης έδειξαν ότι, κρατώντας σταθερή τη συγκέντρωση του χαλκού, η απόδοση της αντίδρασης εξαρτάται από το % ποσοστό mol του NHC με όχι με γραμμικό τρόπο. Δηλαδή, η απόδοση της αντίδρασης άλλοτε αυξάνεται και άλλοτε μειώνεται αυξανόμενης της συγκέντρωσης του NHC. Αντίθετα, η αύξηση της ποσότητας του χαλκού έχει μια συνεχώς αυξητική επίδραση στην απόδοση της αντίδραση. Μέγιστη απόδοση σε προϊόν, αλλά ταυτόχρονα και σε παραπροϊόν, επιτυγχάνεται με τη χρήση σχετικά υψηλού καταλυτικού φορτίου και για τον χαλκό (20 mol %) και για το NHC (20 mol %, Πίνακας 8.6).

Το αυξημένο σχετικά καταλυτικό φορτίο που εφαρμόζεται σε αυτή την σύζευξη απαιτείται στις περισσότερες συζεύξεις Sonogashira μόνο με χαλκό (Υποκεφάλαιο 4.5.1).

A/A	Καταλυτικό φορτίο [mol %]	Ποσοστό προϊόντος 108 (%)	Ποσοστό παραπροϊόντος 109 (%)
22	5% Cu 15% NHC	33	9
23	10% Cu 10% NHC	35	7
24	11% Cu 9% NHC	35	8
25	10% Cu 20% NHC	36	5

26	12% Cu 8% NHC	53	10
27	12% Cu 12% NHC	59	8
28	12% Cu 10% NHC	33	9
29	12% Cu 18% NHC	48	6
30	20% Cu 20% NHC	73	15

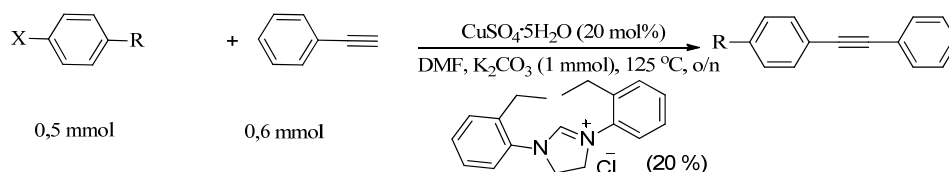
*Οι αποδόσεις υπολογίστηκαν από τα χρωματογραφήματα GC-MS

Πίνακας 8.6: Επιλογή βέλτιστου καταλυτικού φορτίου Cu-NHC για την σύζευξη. Συνθήκες αντίδρασης: ένυδρος θειικός χαλκός ως πηγή χαλκού και 1,3-δισ-(2-αιθυλοφαινυλο)-4,5-διυδρο-1H-ιμιδαζολ-3-ιο χλωρίδιο ως υποκαταστάτης, 1 mmol ανθρακικού καλίου, 3 mL διμεθυλοφορμαμίδιου, 0,5 mmol 1-ιωδο-4-νιτροβενζολίου και 0,6 mmol φαινυλακετυλενίου στους 125 °C για οχτώ ώρες.

Η κινητική μελέτη της αντίδρασης έδειξε ότι η μέγιστη απόδοση επιτυγχάνεται στις οχτώ ώρες.

Με βάση όλες τις παραπάνω μελέτες βελτιστοποίησης, οι «ιδανικές» συνθήκες του πρωτοκόλλου που αναπτύξαμε για τη σύζευξη Sonogashira με *in-situ* δημιουργούμενα καταλυτικά συστήματα χαλκού-NHCs, αντιστοιχούν σε 20 mol % καταλυτικό φορτίο ένυδρου θειικού χαλκού και 20 mol % 1,3-δισ-(2-αιθυλοφαινυλο)-4,5-διυδρο-1H-ιμιδαζολ-3-ιο χλωριδίου, 1 mmol ανθρακικού

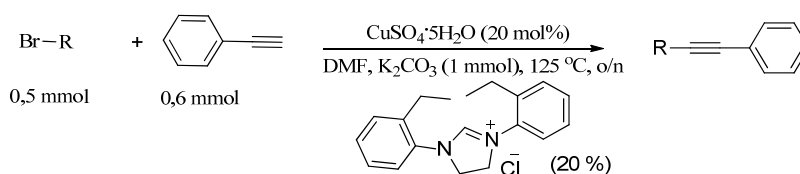
καλίου, 3 mL διμεθυλοφορμαμιδίου, 0,5 mmol 1-ιωδο-4-νιτροβενζολίου και 0,6 mmol φαινυλακετυλενίου στους 125 °C για οχτώ ώρες. Με τις βέλτιστες αυτές συνθήκες, ακολούθησε η εφαρμογή σε μια σειρά υποκατεστημένων τελικών αλκινίων όσο και αλογονιδίων (Πίνακας 8.7, Πίνακας 8.8 και Πίνακας 8.9).



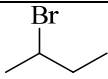
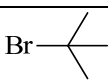
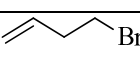
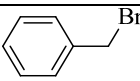
A/A	R	X	Ποσοστό προϊόντος σύζευξης (%)
31	NO ₂	I	73 ^b
32	NO ₂	Br	24 ^b
33	NO ₂	Cl	Μη σχηματισμός προϊόντος ^b
34	OMe	I	60 ^b
35	OMe	Br	Μη σχηματισμός προϊόντος ^b
36	Me	Br	Μη σχηματισμός προϊόντος ^a

*[a] Οι αποδόσεις υπολογίστηκαν από τα φάσματα ¹H-NMR. [b] Οι αποδόσεις υπολογίστηκαν από τα χρωματογραφήματα GC-MS.

Πίνακας 8.7: Υποστρώματα που χρησιμοποιήθηκαν στη σύζευξη Sonogashira με *in-situ* δημιουργούμενα καταλυτικά συστήματα χαλκού-NHCs.

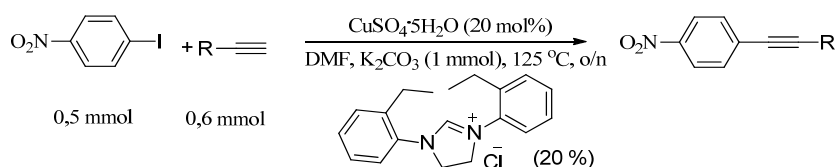


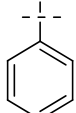

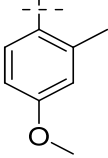
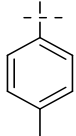
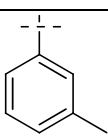
A/A	Br-R	Ποσοστό προϊόντος σύζευξης (%)
37		82
38		62

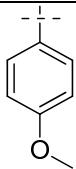
39		57
40		33
41		Μη σχηματισμός προϊόντος
42		Μη σχηματισμός προϊόντος

*Οι αποδόσεις υπολογίστηκαν από τα φάσματα $^1\text{H-NMR}$

Πίνακας 8.8: Υποστρώματα που χρησιμοποιήθηκαν στη σύζευξη Sonogashira με *in-situ* δημιουργούμενα καταλυτικά συστήματα χαλκού-NHCs.

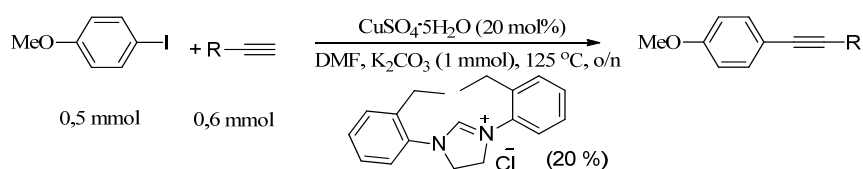


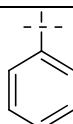

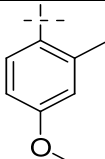
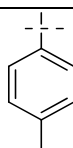
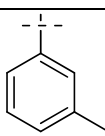
A/A	R	Ποσοστό προϊόντος σύζευξης(%)
43		73 ^b
44		94 ^a
45		48 ^a
46		85 ^a
47		74 ^a

48		99 ^a
----	---	-----------------

*[a] Οι αποδόσεις υπολογίστηκαν από τα φάσματα ¹H-NMR. [b] Οι αποδόσεις υπολογίστηκαν από τα χρωματογραφήματα GC-MS.

Πίνακας 8.9: Υποστρώματα που χρησιμοποιήθηκαν στη σύζευξη Sonogashira με *in-situ* δημιουργούμενα καταλυτικά συστήματα χαλκού-NHCs.



A/A	R	Ποσοστό προϊόντος σύζευξης(%)
49		60 ^b
50		80 ^a
51		82 ^a
52		99 ^a
53		99 ^a

54		99 ^a
----	---	-----------------

*[a] Οι αποδόσεις υπολογίστηκαν από τα φάσματα ¹H-NMR. [b] Οι αποδόσεις υπολογίστηκαν από τα χρωματογραφήματα GC-MS.

Πίνακας 8.10: Υποστρώματα που χρησιμοποιήθηκαν στη σύζευξη Sonogashira με *in-situ* δημιουργούμενα καταλυτικά συστήματα χαλκού-NHCs.

Όπως παρουσιάζεται στους Πίνακες 8.8 και 8.9, εξαιρετικές αποδόσεις επιτεύχθηκαν όταν τα αρωματικά αλκίνια ήταν υποκατεστημένα με ηλεκτρονιοδοτικές ομάδες όπως μεθόξυ ή μέθυλο (A/A 48 και 52-54). Στην περίπτωση που το άρυλο ιωδίδιο που συζεύχθηκε με αυτά τα αλκίνια είχε υποκαταστάτη ισχυρά ηλεκτρονιοελκτική ομάδα (νίτρο ομάδα) (A/A 46-47) οι εν λόγω αποδόσεις ήταν χαμηλότερες. Η θέση της υποκατάστασης των ηλεκτρονιοδοτικών ομάδων (πέρα ή μετά) δεν έπαιξε σημαντικό ρόλο, αφού παραλήφθηκαν παρόμοιες αποδόσεις (A/A 46-47, 52-53). Η ύπαρξη δύο ηλεκτρονιοδοτικών ομάδων στα αρωματικά αλκίνια έδωσε μικρότερες αποδόσεις σε σχέση με τα μονοϋποκατεστημένα (A/A 51 και 45). Το φαινυλακετυλένιο έδωσε τις χαμηλότερες αποδόσεις (A/A 43 και 49), ενώ το αλειφατικό αλκίνιο έδωσε ικανοποιητικές αποδόσεις (A/A 50 και 44).

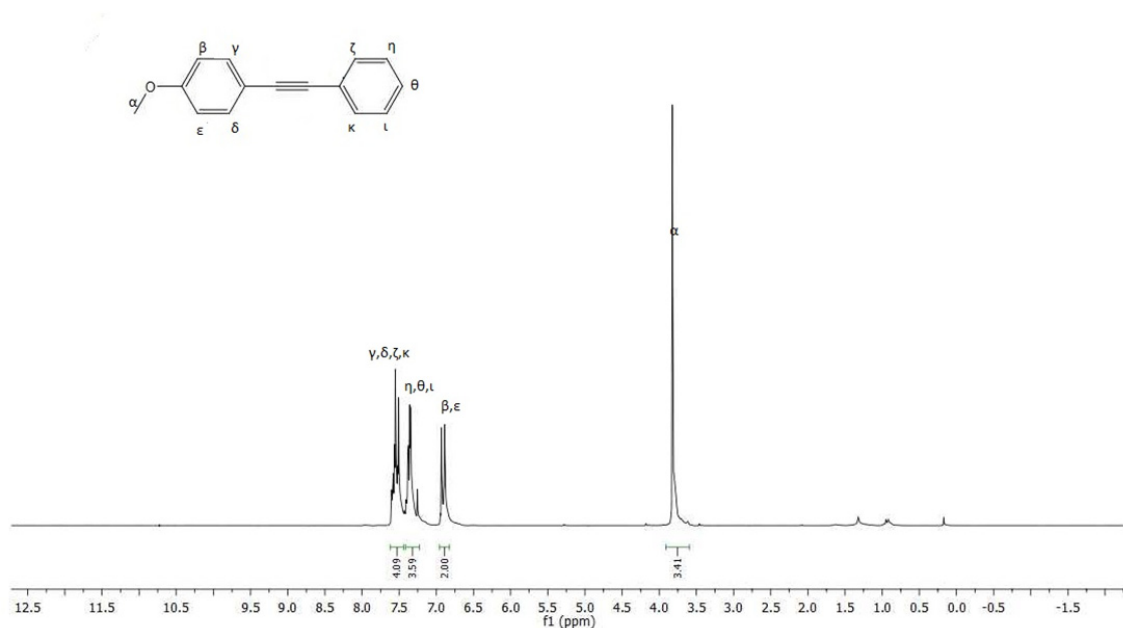
Η σύγκριση μεταξύ των βρωμιδίων, έδειξε ότι καλύτερες αποδόσεις στην αντίδραση σύζευξης επιτυγχάνονται με πρωτοταγή αλειφατικά βρωμίδια χωρίς διακλαδώσεις, ακολουθούν τα δευτεροταγή, και τριτοταγή, ενώ τα αλλυλικά ή αλειφατικά βρωμίδια με ύπαρξη διπλού δεσμού δε συμμετέχουν αποτελεσματικά στη σύζευξη (A/A 37-42, Πίνακας 8.7). Τα αρυλαλοχλωρίδια είναι αδρανή υποστρώματα υπό τις συνθήκες αυτές (A/A 33, Πίνακας 8.7).

Τα άρυλο-ιωδίδια με ηλεκτρονιοελκτικές ομάδες παρουσιάζουν καλύτερα αποτελέσματα σύζευξης σε σχέση με τα άρυλο ιωδίδια που φέρουν ηλεκτρονιοδοτικές ομάδες. Για τα βρωμίδια, η σύζευξη επιτυγχάνεται μόνο με την

ύπαρξη ηλεκτρονοελκτικών ομάδων και αυτή σε μικρό ποσοστό (A/A 32, 35-36, Πίνακας 8.7).

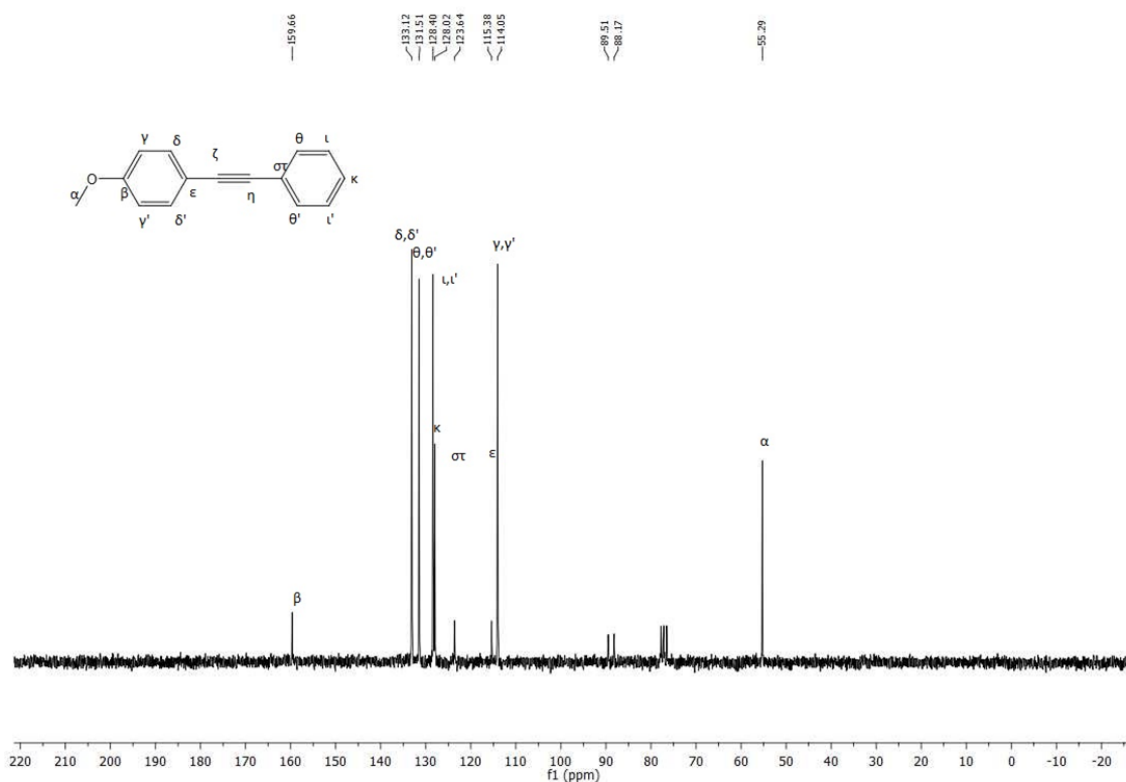
8.3 Επιλεγμένα φασματοσκοπικά δεδομένα

Στο Σχήμα 8.3 παρουσιάζεται, ως αντιπροσωπευτικό, το φάσμα $^1\text{H-NMR}$ του προϊόντος σύζευξης του φαινυλακετυλενίου, ως τελικό αλκίνιο, με αρυλαλογονίδιο το 1-μεθόξυ-4-(φαινυλαιθυνο) βενζόλιο, που ελήφθη με το πρωτόκολλο Sonogashira που αναπτύχθηκε. Στα 7.44-7.62 ppm συντονίζονται τα αρωματικά πρωτόνια των αρωματικών ατόμων άνθρακα που βρίσκονται δίπλα στον αλκινικό δεσμό, στα 6.83-6.96 ppm συντονίζονται τα αρωματικά πρωτόνια που βρίσκονται δίπλα στον τεταρτοταγή άνθρακα που φέρει την μεθόξυ ομάδα, ενώ στα 7.23-7.41 ppm τα υπόλοιπα αρωματικά πρωτόνια. Στα 3.81 ppm συντονίζονται τα πρωτόνια της μεθόξυ ομάδας.



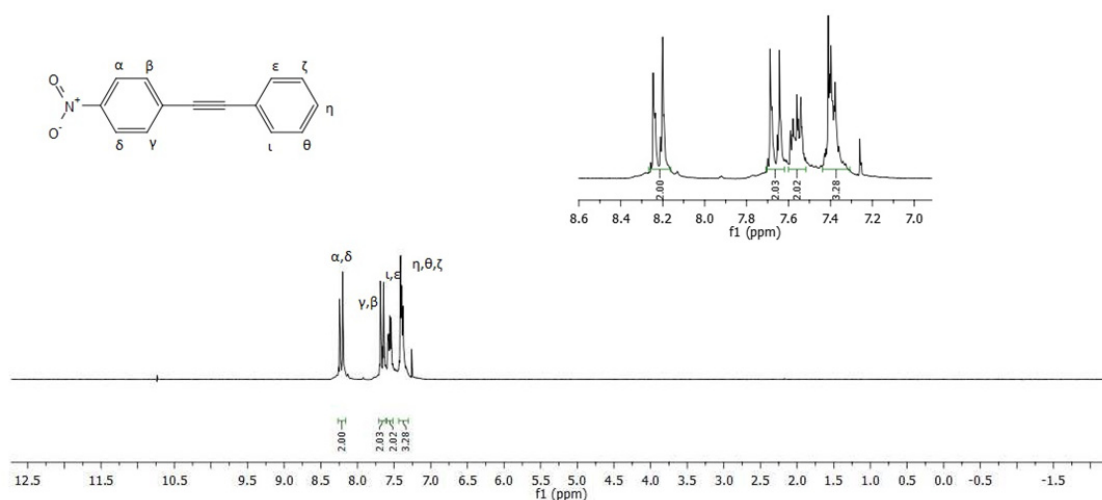
Σχήμα 8.3: Τυπικό φάσμα $^1\text{H-NMR}$ προϊόντος σύζευξης τελικού αλκινίου και αρυλαλογονιδίου (1-μεθόξυ-4-(φαινυλαιθινυλο) βενζόλιο).

Στο Σχήμα 8.4 παρουσιάζεται ένα τυπικό φάσμα $^{13}\text{C-NMR}$ προϊόντος σύζευξης φαινυλακετυλενίου με το 1-μεθόξυ-4-(φαινυλαιθινυλο) βενζόλιο. Στα 159.66 ppm συντονίζεται ο αρωματικός άνθρακας που φέρει την μεθόξυ ομάδα. Στα 133.1, 131.5, 128.4, 128.0 και 114.0 ppm συντονίζονται οι άνθρακες των αρωματικών δακτυλίων που φέρουν πρωτόνια, ενώ στα 123.6 και 115.3 ppm συντονίζονται οι τεταρτοταγείς αρωματικοί άνθρακες. Στα 89.5 και 88.1 ppm συντονίζονται οι άνθρακες του τριπλού δεσμού ενώ στα 55.2 ppm συντονίζεται ο άνθρακας της μεθόξυ-ομάδας



Σχήμα 8.4: Τυπικό φάσμα $^{13}\text{C-NMR}$ προϊόντος σύζευξης τελικού αλκινίου και αρυλαλογονιδίου (1-μεθόξυ-4-(φαινυλαιθινυλο) βενζόλιο).

Στο Σχήμα 8.5 παρουσιάζεται ως αντιπροσωπευτικό το φάσμα $^1\text{H-NMR}$ του προϊόντος σύζευξης Sonogashira 1-νιτρο-4-(φαινυλαιθυνο) βενζόλιο. Στα 8.22 ppm συντονίζονται τα αρωματικά πρωτόνια που βρίσκονται δίπλα στην ηλεκτρονιοελκτική νίτρο ομάδα. Στα 7.71-7.62 ppm και 7.50-7.62 ppm συντονίζονται τα αρωματικά πρωτόνια που βρίσκονται δίπλα στον τριπλό δεσμό, ενώ στα 7.31-7.44 ppm συντονίζονται τα υπόλοιπα αρωματικά πρωτόνια.



Σχήμα 8.5: Τυπικό φάσμα $^1\text{H-NMR}$ προϊόντος σύζευξης τελικού αλκινίου και αρυλαλογονιδίου (1-νιτρο-4-(φαινυλαιθυνο) βενζόλιο).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΠΟΡΕΙΕΣ ΚΑΙ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

9.1 Γενικό πειραματικό μέρος

Αντιδραστήρια και διαλύτες

Τα αντιδραστήρια και οι διαλύτες που χρησιμοποιήθηκαν για την παρασκευή των ενώσεων που περιγράφονται στην παρούσα εργασία ήταν εμπορικά διαθέσιμα προϊόντα των εταιριών Sigma-Aldrich, Fluka, Alfa Aesar και Merck. Η καθαρότητα των αντιδραστηρίων ήταν μεγαλύτερη του 99% και δεν πραγματοποιήθηκε περαιτέρω καθαρισμός αυτών. Για την ξήρανση των διαλυτών, όπου ήταν αναγκαίο, χρησιμοποιήθηκαν μοριακά κόσκινα διαμέτρου 4A. Η συμπύκνωση των διαλυτών έγινε υπό ελαττωμένη πίεση.

Όργανα και διατάξεις

Η ταυτοποίηση των ενώσεων που συντέθηκαν έγινε με φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NMR) και με φασματομετρία μάζας (MS και GC-MS). Τα φάσματα πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (^1H , ^{13}C και ^{19}F NMR) ελήφθησαν σε όργανο Varian τύπου Mercury 200MHz και ως δευτεριωμένοι διαλύτες χρησιμοποιήθηκαν CDCl_3 , CD_3OD και DMSO-d_6 . Οι χημικές μετατοπίσεις εκφράζονται σε ppm και οι σταθερές σύζευξης J σε Hz, ενώ τα δεδομένα των χημικών μετατοπίσεων στα φάσματα ^1H NMR παρουσιάζονται ως εξής: αριθμός πρωτονίων, πολλαπλότητα, σταθερές σύζευξης J και τέλος ταυτοποίηση κορυφών. Η ταυτοποίηση των κορυφών έγινε βάσει βιβλιογραφικών δεδομένων, σύγκρισης με πρόδρομες ενώσεις, αλλά και υπολογισμών με τη χρήση προγραμμάτων πρόβλεψης φασμάτων NMR.

Τα φάσματα μάζας ελήφθησαν σε όργανο φασματομετρίας μαζών ThermoFinnigan Surveyor MSQ Plus με την τεχνική του ιονισμού μέσω

ηλεκτροψεκασμού (electron spray ionization, ESI-MS). Οι διαλύτες ήταν MeOH και MeCN καθαρότητας HPLC.

Τα φάσματα HRMS ελήφθησαν σε φασματόμετρο QTOF maxis Impact (Bruker), όπου ο ιονισμός των ενώσεων έγινε μέσω της τεχνικής ηλεκτροψεκασμού (ESI, Electron Spray Ionization).

Τα φάσματα GC-MS ελήφθησαν σε όργανο Shimadzu^R GCMS-QP2010 Plus Gas Chromatograph Mass Spectrometer χρησιμοποιώντας στήλη MEGA^R (MEGA-5, F.T: 0,25μm, I.D.: 0,25mm, L:30m, Tmax: 350 °C, Column ID# 11475).

Χρωματογραφία λεπτής στιβάδας (thin layer chromatography, TLC)

Η πορεία και η εξέλιξη των αντιδράσεων, όπως επίσης και η καθαρότητα των προϊόντων που συντέθηκαν, ελέγχθηκαν με χρωματογραφία λεπτής στιβάδας (thin layer chromatography, TLC) για την οποία χρησιμοποιήθηκαν φύλλα αλουμινίου 0,2 mm επιστρωμένα με silica gel 60 και φθορίζον υλικό που απορροφά στα 254 nm της εταιρίας Merck (silica gel 60 F₂₅₄).

Χρωματογραφία στήλης (column chromatography)

Ο καθαρισμός των προϊόντων, όπου ήταν απαραίτητο, έγινε με χρωματογραφία στήλης. Η έκλουση έγινε με εφαρμογή πίεσης αέρα (flash column chromatography). Για τις στήλες αυτές χρησιμοποιήθηκε silica gel 60 (230-400 mesh) της Merck. Τα συστήματα έκλουσης που χρησιμοποιήθηκαν αναφέρονται χωριστά για κάθε προϊόν.

9.2. Πειραματικές πορείες και χαρακτηρισμοί των προϊόντων των αντιδράσεων.

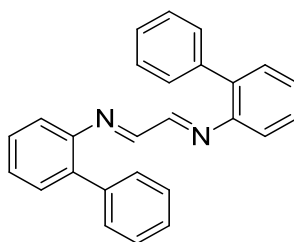
Μέθοδος παρασκευής κορεσμένων συμμετρικών N-ετεροκυκλικών καρβενικών αλάτων

Α΄ ΤΡΟΠΟΣ

Γενική μέθοδος παρασκευής N, N΄ υποκατεστημένων διιμινών

Σε σφαιρική φιάλη προστίθενται διαδοχικά ακετονιτρίλιο (33 mL), υδατικό διάλυμα γλυοξάλης (0,022 mmol, 2,5 mL, 40% σε H₂O, 8,8M) και υποκατεστημένη ανιλίνη (0,013 mmol) και το μίγμα παραμένει υπο ανάδευση για 3 ώρες στους 70 °C. Το στερεό υπόλειμμα που προκύπτει διηθείται και εκπλένεται με κρύα μεθανόλη.

N,N΄-Δις (2-αμινοδιφαινυλο) αιθανο διιμίνη (110)



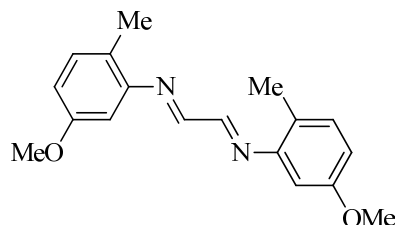
Κίτρινο στερεό. Απόδοση 50%.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 7.13-7.01 [(2 H, m, J=4.7 Hz, H_{arom} (para- N)], 7.50-7.27 (16 H, m, J=7.8 Hz, H_{arom}), 8.32 (2 H, s, 2 x NCH).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 118.5, 127.2, 127.7, 128.0, 128.5, 130.2, 130.8, 136.5, 139.1, 148.0, 160.7.

MS (ESI) m/z (%) 361 (100%) [M+H]⁺.

N,N'-Δις (5-μεθοξυ-2-μεθυλ-φαινυλο) αιθανο διμίνη (111)



Κίτρινο στερεό. Απόδοση 72%.

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 2.42 (6 H, s, 2 x CH_3), 3.83 (6 H, s, 2 x OCH_3), 6.86- 6.70 (4 H, m, H_{arom}), 7.08 (2 H, d, $J = 8.4$ Hz, H_{arom}), 8.34 (2 H, s, NCH).

$^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ : 159.2, 157.8, 142.6, 135.8, 118.1, 115.9, 111.9, 55.5, 18.3.

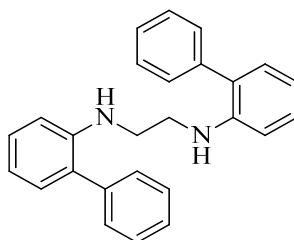
MS (ESI) m/z (%): 297 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Γενική μέθοδος παρασκευής N, N' υποκατεστημένων διαμινών

Η στερεή διμίνη (100 mg, 0,338 mmol, 1 ισοδ.) μεταφέρεται σε δίλαιομη σφαιρική φιάλη και διαλύεται σε περίπου τετραϋδροφουρανίου (2,0 mL). Η σφαιρική ψύχεται στους 0°C σε λουτρό πάγου και λιθιοαργιλιούδριδίο (Lithium Aluminium Hydride, LiAlH_4) (51,3 mg, 1,35 mmol, 3,9 ισοδ.) προστίθενται στο διάλυμα. Ακολουθεί ανάδευση του μίγματος για 10 λεπτά. Αμέσως μετά, το παγόλουτρο αποσύρεται και το διάλυμα αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 24 ώρες. Στη συνέχεια η φιάλη μεταφέρεται σε παγόλουτρο και προστίθεται νερό στάγδην ώστε η περίσσεια του αναγωγικού να αντιδράσει με το νερό (εξουδετέρωση του λιθιοαργιλιούδριδίου). Το στερεό που προκύπτει απομακρύνεται με διήθηση μέσω σελίτη (celite). Το διήθημα (οργανική φάση) εκπλένεται με κορεσμένο διάλυμα όξινου ανθρακικού νατρίου και μετά με

κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου (Brine). Η οργανική φάση συλλέγεται, ξηραίνεται με την χρήση άνυδρου θειϊκού μαγνησίου και συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση.

N¹,N² –Δις (2-αμινοδιφαινυλο) αιθυλενο-1,2-διαμίνη (112)

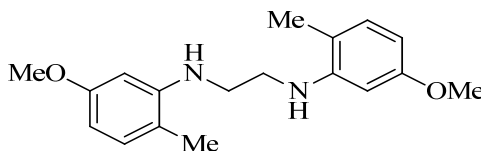


Κίτρινο στερεό. Απόδοση 77%.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 3.33 (4 H, s, NCH₂), 4.06 (2H, s, NH), 6.72 [2H, dd, J= 8.2 Hz και 5.0 Hz, H_{arom}(ortho-N)], 6.79 (2H, d, J=7.4 Hz, H_{arom}(para-N)], 7.08 (2H, d, J=7.4 Hz, NCCCH), 7.15- 7.49 (12H, m, H_{arom}).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 144.8, 139.2, 130.4, 129.3, 129.0, 128.8, 127.9, 127.3, 117.3, 110.4, 42.7.

N¹,N² –Δις (5-μεθοξυ-2-μεθυλ-φαινυλο) αιθυλενο-1,2-διαμίνη (113)



Καφέ στερεό. Απόδοση 85%.

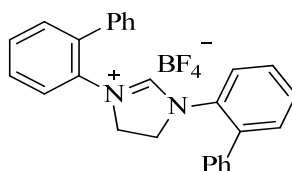
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 6.97 – 6.41 (3H, m, H_{arom}), 3.78 (3H, s, OCH₃), 3.45 (3H, s, NCH₂), 2.17 (3H, s, Me).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ : 151.9, 140.3, 124.4, 117.0, 111.5, 111.2, 55.8, 44.1, 17.9.

Μέθοδος σύνθεσης κορεσμένων συμμετρικών N-ετεροκυκλικών καρβενικών αλάτων από διαμίνες

Σε διάλυμα διαμίνης (100 mg, 0,33 mmol, 1 ισοδ.) σε τολουόλιο (0,3 mL), προστίθεται ορθομυρμηκικός τριαιθυλεστέρας (0,5 mL, 3,33 mmol, 10 ισοδ.), δύο σταγόνες φορμικού οξέος και τετραφθοροβορικό αμμώνιο (0,07mL, 1,33 mmol, 4 ισοδ.). Το τελικό μίγμα βράζεται υπο αναρροή με ψυκτήρα για 18 ώρες στους 130 °C. Στη συνέχεια το μίγμα ψύχεται και ακολουθεί διάλυση σε διχλωρομεθάνιο και διήθηση. Το διήθημα συμπυκνώνεται υπο ελαττωμένη πίεση και ακολουθεί ανακρυστάλλωση από διχλωρομεθάνιο/διαιθυλαιθέρα. Στην περίπτωση της ένωσης **81** ακολούθησε ανακρυστάλλωση σε διαιθυλαιθέρα-διχλωρομεθάνιο.

Τετραφθοροβορικό άλας του 1,3-δισ (2-αμινοσιφαινυλο)-4,5-διυδρο-1H-ιμιδαζολ-3-ιου (**81**)



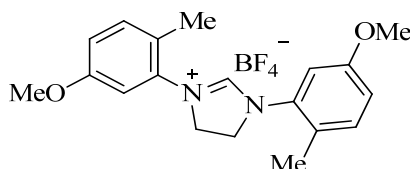
Ανοιχτόχρωμο στερεό. Απόδοση 60%.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ : 7.75 (1H, s, NCHN), 7.60 – 7.34 (14H, m, H_{arom}), 7.26 [4H, m, H_{arom} (para-N και ortho-N)], 3.94 (4H, s, NCH_2).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ : 156.7, 137.4, 137.1, 133.1, 131.4, 130.0, 129.7, 129.4, 128.6, 126.1, 51.8.

MS (ESI) m/z (%): 375 (100%) [M^+].

**Τετραφθοροβωρικό άλας του 1,3-δισ (5-μεθοξυ-2-μεθυλοφαινυλο)-4,5-
διυδρο-1H-ιμιδαζολ-3-ιου (79)**



Σκούρο στερεό. (>99%).

¹H NMR (200 MHz, CD₃OD) δ 8.78 (1H, s, NCHN), 7.44 (2H, d, J = 8.6 Hz, H_{arom}), 6.97– 6.84 (4H, m, H_{arom}), 4.47 (4H, s, NCH₂), 3.81 (6H, s, OCH₃), 2.42 (6H, s, Me).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 18.3, 55.5, 111.9, 115.9, 118.1, 135.8, 142.6, 157.8, 159.2.

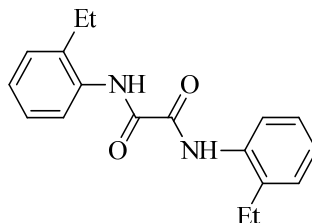
MS (ESI) 311 (100%) [M⁺].

Β΄ ΤΡΟΠΟΣ

Γενική μέθοδος παρασκευής N,N΄-διαρυλο οξαλαμιδίων

Τα υαλικά που χρησιμοποιούνται ξηραίνονται με φλόγα και η αντίδραση πραγματοποιείται υπο ξηρές συνθήκες (ατμόσφαιρα αργού). Οξαλυλο χλωρίδιο (0,436 mL, 5 mmol, 1 ισοδ.) προστίθεται στάγδην σε μίγμα ανιλίνης (10 mmol, 2 ισοδ.), ξηρού τετραυδροφουρανίου (20 mL) και τριαιθυλαμίνης (1,4 mL, 10 mmol, 2 ισοδ.) που αναδεύεται στους 0 °C. Μετά την προσθήκη το μίγμα αφήνεται σε θερμοκρασία δωματίου και αναδεύεται για 1-24 ώρες. Ακολουθεί συμπύκνωση υπο ελαττωμένη πίεση και διάλυση σε νερό (10 mL). Το στερεό που καταβυθίζεται διηθείται και εκπλένεται με υδροχλωρικό οξύ (10 mL, 1M), νερό (1x 10mL) και ακολούθως ξηραίνεται υπο κενό.

N,N'-Δις (2-αιθυλο-φαινυλο) οξαλαμίδιο (114)



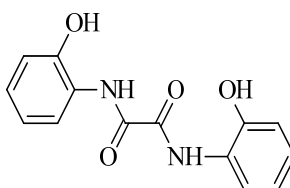
Ανοιχτόχρωμο στερεό. Απόδοση 80%.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 9.49 (2H, s, NH), 8.11 (2H, dd, J= 2 Hz), 7.40 – 7.04 (6H, m, H_{arom}), 2.74 (4H, q, J = 7.6 Hz, CH₂), 1.31 (6H, td, J = 7.6, 1.2 Hz, CH₃).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 157.8, 134.4, 133.7, 129.0, 127.0, 126.1, 121.6, 24.3, 13.9.

MS (ESI) m/z: 296 (100%) [M⁺].

N,N'-Δις (2-υδροξυ-φαινυλο) οξαλαμίδιο (115)



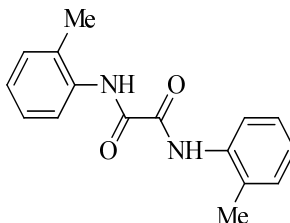
Μπεζ στερεό. Απόδοση 90%.

¹H NMR (200 MHz, CD₃OD) δ: 8.17 (2H, d, J= 8.2 Hz), 6.68- 7.08 (6H, m).

¹³C NMR (50 MHz, DMSO-d₆) δ: 157.1, 147.3, 125.5, 124.7, 119.9, 119.3, 115.1.

MS (ESI) m/z (%): 273 (100%) [M+H]⁺.

N,N'-Δις (2-μεθυλο-φαινυλο) οξαλαμίδιο (116)



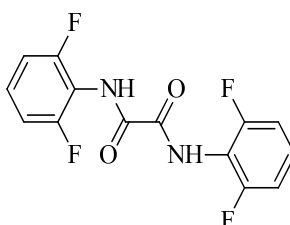
Σκούρο στερεό. Απόδοση 93%.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 9.39 (2H, s, NH), 8.09 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.41 – 7.09 (4H, m, H_{arom}), 2.38 (6H, s, Me).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 157.7, 134.4, 130.8, 128.5, 127.1, 125.9, 121.3, 17.6.

MS (ESI) m/z (%): 269 (100%) [M+H]⁺.

N,N'-Δις (2,6-διφθορο-φαινυλο) οξαλαμίδιο (117)



Άσπρο στερεό. Απόδοση 77%.

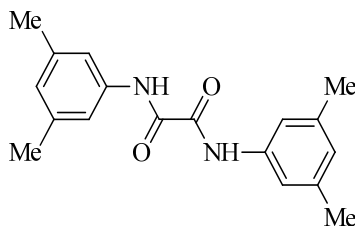
¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.75 (2H, s, NH), 7.50 – 6.71 (6H, m, H_{arom}).

¹³C NMR (50 MHz DMSO-d₆) δ: 158.5, 157.9(dd, *J* = 249.9 Hz, 5.0 Hz), 129.2 (t, *J* = 9.9 Hz), 113.3 (t, *J* = 17.0 Hz), 112.2–111.9 (m), 66.4.

¹⁹F NMR (188 MHz, DMSO-d₆) δ: –118.0.

MS (ESI) m/z (%): 311 (100%) [M-H]⁻.

N,N'-Δις (3,5-διμεθυλο-φαινυλο) οξαλαμίδιο (118)



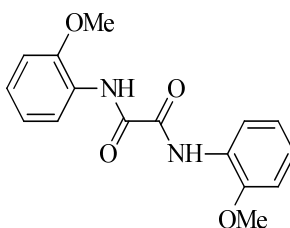
Ανοιχτόχρωμο στερεό. Απόδοση 90%.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 9.23 (2H, s, NH), 7.34 – 7.20 (6H, m, H_{arom}), 6.84 [2H, s, H_{arom} (para-N)], 2.33 (12H, s, 2Me).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 157.6, 139.1, 136.1, 127.3, 117.6, 21.4.

MS (ESI) m/z (%): 296 (100%) [M⁺].

N,N'-Δις (2-μεθοξυ-φαινυλο) οξαλαμίδιο (119)



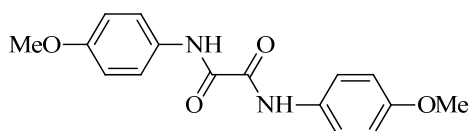
Ανοιχτόχρωμο στερεό. Απόδοση 90%.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 9.97 (2H, s, NH), 8.43 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.23 – 6.89 (6H,m), 3.95 (6H, s, OMe).

¹³C NMR (50 MHz DMSO-d₆): 157.6, 149.0, 126.3, 125.4, 121.1, 119.8, 110.4, 55.9.

MS (ESI) m/z (%): 301 (100%) [M+H]⁺

N,N'-Δις (4-μεθοξυ-φαινυλο) οξαλαμίδιο (120)



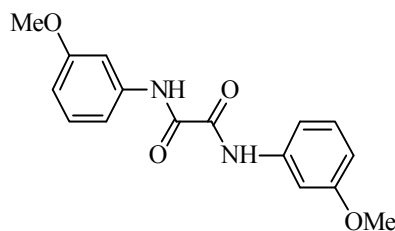
Άσπρο στερεό. Απόδοση 88%.

¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.70 (2H, s, NH), 7.78 (4H, d, J = 9.2 Hz), 6.94 (4H, d, J = 9.1 Hz), 3.75 (6H, s, para-OMe).

¹³C NMR (50 MHz DMSO-d₆) δ: 161.1, 157.2, 130.4, 122.9, 114.7, 56.04.

MS (ESI) m/z (%): 299 (100%) [M-H]⁻.

N,N'-Δις (3-μεθοξυ-φαινυλο) οξαλαμίδιο (121)



Σκούρο στερεό. Απόδοση 85%.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 9.32 (2H, s, NH), 7.50 – 7.01 (6H, m, H_{arom}), 6.77 (2H, d, J = 5.8 Hz), 3.84 (6H, s, meta-OCH₃).

^{13}C NMR: (50 MHz DMSO- d_6) δ : 161.1, 160.4, 138.9, 129.2, 115.2, 110.4, 106.6, 56.0.

MS (ESI) m/z (%): 301 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

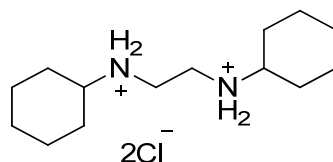
Γενική μέθοδος παρασκευής υδροχλωρικών αλάτων N,N'-διαρυλεθυλενοδιαμινών

Σε δίλιμη σφαιρική φιάλη που περιέχει το στερεό οξαλαμίδιο (1 mmol) προστίθεται διάλυμα βορανίου σε τετραυδροφουράνιο (8 mL, 1.0 M διαλύματος σε τετραυδροφουράνιο, 8 ισοδ.) στάγδην και υπό ατμόσφαιρα αργού σε θερμοκρασία δωματίου. Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται υπο αναρροή με ψυκτήρα για 24 ώρες. Ακολούθως αφήνεται σε θερμοκρασία δωματίου μέχρι να αποκτήσει θερμοκρασία περιβάλλοντος και ακολουθεί εξουδετέρωση της περίσσειας του τριμέθυλο βορανίου με προσθήκη μεθανόλης. Ακολουθεί συμπύκνωση υπο κενό και προσθήκη μεθανόλης ακόμη τρεις φορές μέχρι να μην παρατηρείται έκλυση αερίων. Στην συνέχεια προστίθεται αραιό διάλυμα υδροχλωρικού οξέος (2 M, 10 mL) και ακολουθεί συμπύκνωση. Το προϊόν της αντίδρασης δεν απομονώνεται αλλά χρησιμοποιείται απευθείας για την παρασκευή του κορεσμένου συμμετρικού N-ετεροκυκλικού καρβενικού άλατος.

Απομόνωση του υδροχλωρικού άλατος N,N'- διαρυλεθυλενοδιαμίνης πραγματοποιείται μόνο για την περίπτωση της ένωσης **83**, η οποία συντίθεται με διαφορετικό τρόπο.

Σε διάλυμα κυκλοεξυλαμίνης (1,5 mL, 22 mmol, 2.2 ισοδ.) σε μεθανόλη (2 mL) προστέθηκε 1,2-διχλωροαιθάνιο (0,79 mL, 10 mmol, 1 ισοδ.). Το μίγμα της αντίδρασης βράζεται υπο αναρροή με ψυκτήρα για 24 ώρες, και με το πέρας αντίδρασης ψύχεται και αποχύνεται σε ακετόνη (40 mL) υπό έντονη ανάδευση. Το λευκό στερεό που προκύπτει, συλλέγεται με διήθηση και ανακρυσταλλώνεται σε αιθανόλη/νερό.

Υδροχλωρικό άλας N¹,N²-Δις-κυκλοέξυλο-αιθυλενο-1,2-διαμίνης
(122)



Λευκό στερεό. Απόδοση 40%.

¹H NMR (200 MHz, D₂O) δ: 3.34 (4H, s), 3.10 (2H, s), 2.02 (4H, s), 1.78 (4H, s), 1.63 (2H, s), 1.29 (10H, s).

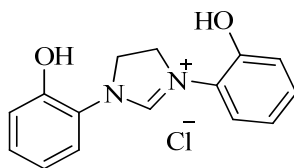
¹³C NMR (50 MHz, DMSO-d₆) δ: 56.6, 51.0, 38.2, 27.8, 25.0.

MS (ESI) m/z (%): 225 (100%) [M-H]⁻.

Μέθοδος σύνθεσης κορεσμένων συμμετρικών N-ετεροκυκλικών καρβενικών αλάτων με υδροχλωρικά άλατα N,N'-διαρυλαιθυλοδιαμινών

Στο υδροχλωρικό αλάτι της N,N'-διαρυλοαιθυλενοδιαμίνης (1 mmol, 1 ισοδ.) που προκύπτει προστίθεται ορθομυρμηκικός τριαιθυλεστέρας (3.0 mL, 18 mmol, 18 ισοδ.) υπο αδρανείς συνθήκες (ατμόσφαιρα αργού) και το μίγμα της αντίδρασης βράζεται για 20 λεπτά με 24 ώρες υπό αναρροή με κάθετο ψυκτήρα. Ακολουθεί διάλυση σε εξάνιο, διήθηση, έκπλυση με εξάνιο και ξήρανση.

**1,3-Δις-(2-υδροξυφαινυλο)-4,5-διυδρο-1H-ιμιδαζολ-3-ίου χλωρίδιο
(82)**



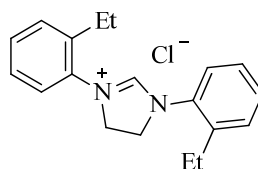
Ανοιχτόχρωμο στερεό. Απόδοση 87%.

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 11.12 (2H, s, OH), 9.67 (1H, s, NCHN), 7.36 (dd, $J = 1$ Hz και $J=5.2$ Hz, 2H), 7.26 – 7.07 (4H, m), 6.98 – 6.86 (2H, m), 4.45 (4H, s).

$^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, DMSO-d_6) δ : 156.0, 150.0, 128.4, 123.6, 122.6, 119.6, 117.0, 49.3.

MS (ESI) m/z (%): 255 (100%) [M^+].

**1,3-Δις-(2-αιθυλοφαινυλο)-4,5-διυδρο- 1H- ιμιδαζολ-3-ιου χλωρίδιο
(86)**



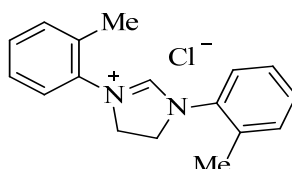
Ανοιχτόχρωμο στερεό. Απόδοση 70%.

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) δ 9.26 (1H, s, NCHN), 7.63 (2H, d, $J = 7.1$ Hz, H_{arom}), 7.53 – 7.36 (6H, m, H_{arom}), 4.53 (4H, s, NCH_2), 2.77 (4H, q, $J = 7.4$ Hz, CH_2), 1.25 (6H, t, $J = 7.4$ Hz, CH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ 157.5, 139.4, 133.8, 130.4, 129.6, 128.0, 127.8, 53.89, 24.15, 15.0.

MS (ESI) m/z (%): 279 (100%) [M^+].

**1,3-Δις-(2-αιθυλοφαινυλο)-4,5-διυδρο- 1H- ιμιδαζολ-3-ιου χλωρίδιο
(84)**



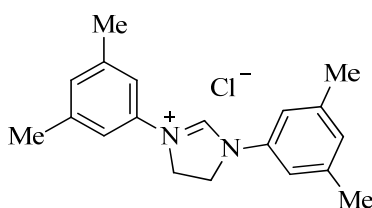
Ανοιχτόχρωμο στερεό. Απόδοση 80%.

¹H NMR (200 MHz, CD₃OD-d₄) δ: 9.01 (1H, s, NCHN), 7.56 – 7.48 (m, 6H, Harom), 7.42 (dt, J = 10.1 και 5.3 Hz, 2H), 4.59 (4H, s, NCH₂), 2.49 (6H, s, CH₃).

¹³C NMR (50 MHz, CD₃OD-d₄) δ: 159.9, 136.1, 135.2, 133.0, 131.0, 128.8, 127.1, 53.7, 18.0.

MS (ESI) m/z (%): 251 (100%) [M⁺].

**1,3-Δις-(3,5-διμεθυλοφαινυλο)-4,5-διυδρο- 1H- ιμιδαζολ-3-ιου
χλωρίδιο (85)**



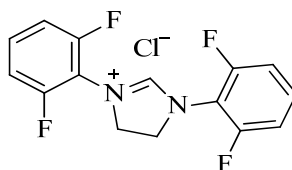
Ανοιχτόχρωμο στερεό. Απόδοση 74%.

¹H NMR (200 MHz, CD₃OD-d₄) δ: 9.67 (1H, s, NCHN), 7.09 (4H, s, CH_{ortho}), 6.96 (2H, s, CH_{para}), 4.56 (4H, s, CH₂), 2.31 (12H, s, meta-CH₃).

¹³C NMR (50 MHz, CD₃OD-d₄) δ: 151.4, 140.9, 136.5, 130.0, 116.7, 49.5, 21.4.

MS (ESI) m/z (%): 279 (100%) [M^+].

**1,3-Δις-(2,6-διφθοροφαινυλο)-4,5-διυδρο- 1H- ιμιδαζολ-3-ιου χλωρίδιο
(80)**



Σκούρο στερεό. Απόδοση 60%.

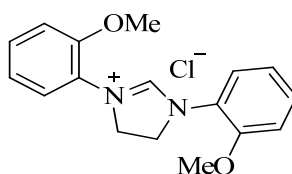
1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 10.70 (1H, s, NH), 7.66 – 7.53 (2H, m), 7.40 – 7.18 (4H, m), 4.89 (4H, s, NCH_2).

^{13}C NMR (50 MHz, CD_3OD-d_4) δ : 160.8, 155.8 (dd, $J = 252.4$ Hz, 3.6 Hz), 133.0 (t, $J = 10.1$ Hz), 111.9–111.6 (m), 113.2–112.9 (m), 53.2.

^{19}F NMR (188 MHz, $CDCl_3$) δ : 119.9.

MS (ESI) m/z (%): 295 (100%) [M^+].

**1,3-Δις-(2-μεθοξυφαινυλο)-4,5-διυδρο- 1H- ιμιδαζολ-3-ιου χλωρίδιο
(76)**



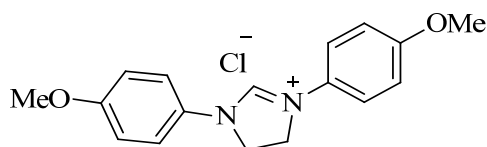
Ανοιχτόχρωμο στερεό. Απόδοση 80%.

¹H NMR (200 MHz, CD₃OD-d₄) δ: 9.42 (1H, s, NCH), 7.50 (2H, dd, J=7,8Hz J=1,4Hz), 7.44 (2H, dd, J = 7.9, 1.9 Hz), 7.23 (2H, dd, J = 7.3 Hz και 1Hz), 7.11 (2H, td, J= 7,8Hz και J= 1,2 Hz), 5.02 (4H, s, NCH₂), 3.97 (6H, s, OCH₃).

¹³C NMR (50 MHz, CD₃OD-d₄) δ: 153.1, 131.4, 130.9, 125.4, 124.5, 122.4, 113.8, 56.8, 46.2.

MS (ESI) m/z (%): 283 (100%) [M⁺].

**1,3-Δις-(4-μεθοξυφαινυλο)-4,5-διυδρο- 1H- ιμιδαζολ-3-ιου χλωρίδιο
(77)**



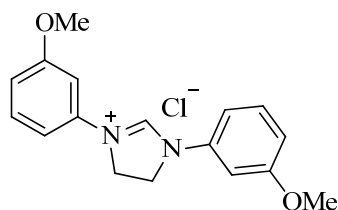
Ανοιχτόχρωμο στερεό. Απόδοση 85%.

¹H NMR (200 MHz, CD₃OD-d₄) δ: 9.88 (1H, s, NCHN), 7.43 (2H, t, J = 7.9 Hz), 7.26 – 7.11 (4H, m), 6.95 (2H, d, J = 8.4 Hz), 4.64 (4H, s, NCH₂), 3.86 (6H, s, para-OCH₃).

¹³C NMR (50 MHz, CD₃OD-d₄) δ: 162.2, 153.0, 138.4, 131.9, 114.3, 111.6, 105.6, 56.3, 47.7.

MS (ESI) m/z (%):283 (100%) [M⁺].

**1,3-Δις-(3-μεθοξυφαινυλο)-4,5-διυδρο- 1H- ιμιδαζολ-3-ιου χλωρίδιο
(78)**



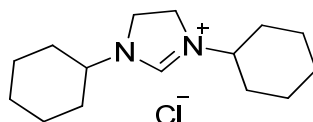
Ανοιχτόχρωμο στερεό. Απόδοση 85%.

¹H NMR (200 MHz, CD₃OD-d₄) δ 9.68 (1H, s, NCHN), 7.21 (3H, d, J = 5.0 Hz), 7.04 (2H, s), 6.95 (2H, d, J = 7.8 Hz), 6.75 (2H, d, J = 8.4 Hz), 4.44 (4H, s, NCH₂), 3.67 (6H, s, meta-OCH₃).

¹³C NMR (50 MHz, CD₃OD-d₄) δ: 162.2, 153.0, 138.4, 131.9, 114.3, 111.6, 105.6, 56.3, 50.0.

MS (ESI) m/z (%): 283 (100%) [M⁺].

1,3-Δις-κυκλοξυλο-4,5-διυδρο- 1H- ιμιδαζολ-3-ιου χλωρίδιο (83)



Κρυσταλλικό λευκό στερεό. Απόδοση 45%.

¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ 8.59 (1H, s, NCH), 3.83 (4H, s, NCH₂N), 2.04 – 0.81 (21H, m).

¹³C NMR (50 MHz, CD₃OD-d₄) δ: 164.4, 54.9, 39.8, 34.0, 33.9.

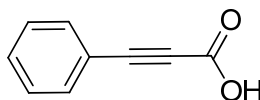
HRMS m/z:(%): 235.2177 (235.2168) [M⁺]

Γενική μέθοδος για την καρβοξυλίωση τελικών αλκινίων με διοξείδιο του άνθρακα

Σε προξηραμένη υπό αργό σφαιρική φιάλη (5 mL) προστίθενται άλας χαλκού (CuCl, CuBr, CuI) (2.0 mol %), υποκαταστάτης (1,5 mol %) και βάση ανθρακικό κάλιο (K₂CO₃) ή ανθρακικό καίσιο (Cs₂CO₃) (1,2 mmol, 1,2 ισοδ.) σε ξηρό διμεθυλοφορμαμίδιο (dimethyl formamide, DMF) (3 mL). Διοξείδιο του άνθρακα (μπαλόνι για 1atm ή αυτόκλειστο δοχεία για πιέσεις μεγαλύτερες της 1atm) και τελικό αλκίνιο (1 mmol, 1 ισοδ.) εισάγονται στο μίγμα της αντίδρασης υπό ανάδευση. Το μίγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου (περίπου 24 °C) για 16 ώρες. Μετά την ολοκλήρωση της αντίδρασης, το μίγμα της αντίδρασης μεταφέρεται σε διάλυμα ανθρακικού καλίου (2N, 5 mL) και το μίγμα αναδεύεται για 30 λεπτά. Το μίγμα εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3 x 5 mL), και η υδατική στιβάδα οξυνίζεται με πυκνό υδροχλωρικό οξύ (HCl) έως pH= 1 και στη συνέχεια εκχυλίζεται με διαιθυλαιθέρα (3 x 5 mL) ξανά. Οι συνδυασμένες οργανικές στιβάδες ξηραίνονται με άνυδρο θειικό νάτριο (Na₂SO₄), διηθούνται και το διάλυμα συμπυκνώνεται υπό κενό.

Στην περίπτωση σύνθεσης του αντίστοιχου εστέρα προστίθεται στο αρχικό μίγμα της αντίδρασης και αλκυλιωτικός παράγοντας, βουτυλο ιωδίδιο ή βουτυλο βρωμίδιο (1 mmol, 1 ισοδ.). Οξικός αιθυλεστέρας προστίθεται στο μίγμα της αντίδρασης και στη συνέχεια διηθείται. Με το πέρας της αντίδρασης, το μίγμα εκχυλίζεται με οξικό αιθυλεστέρα (ethyl acetate, AcOEt) (30 mL x 3), η οργανική φάση εκπλένεται με διάλυμα υδροχλωρικού νατρίου (10 mL x 2), και στη συνέχεια ξηραίνεται με θειικό μαγνήσιο (MgSO₄). Η οργανική φάση συμπυκνώνεται υπό ελαττωμένη πίεση.

3-φαινυλοπροπιολικό οξύ (123)

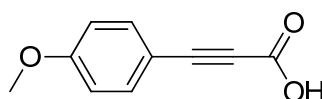


Κίτρινο λάδι. Απόδοση 31%.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 7.55-7.22 (5H, m, H arom).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 155.5, 132.8, 132.0, 130.4, 128.8, 128.6, 128.3, 126.0, 83.6, 81.6.

3-(4-μεθοξυφαινυλο) προπιολικό οξύ (124)



Κίτρινο λάδι. Απόδοση 36%.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 13.62 (br, s, 1H, -COOH), 7.57(d, J_{1/4} 8.4 Hz, 2H, Ar-H), 7.01(d, J_{1/4} 8.8 Hz, 2H, Ar-H), 3.83 (s, 3H, CH₃)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 161.6, 155.0, 133.9, 115.1, 113.7, 85.7, 81.5, 55.1.

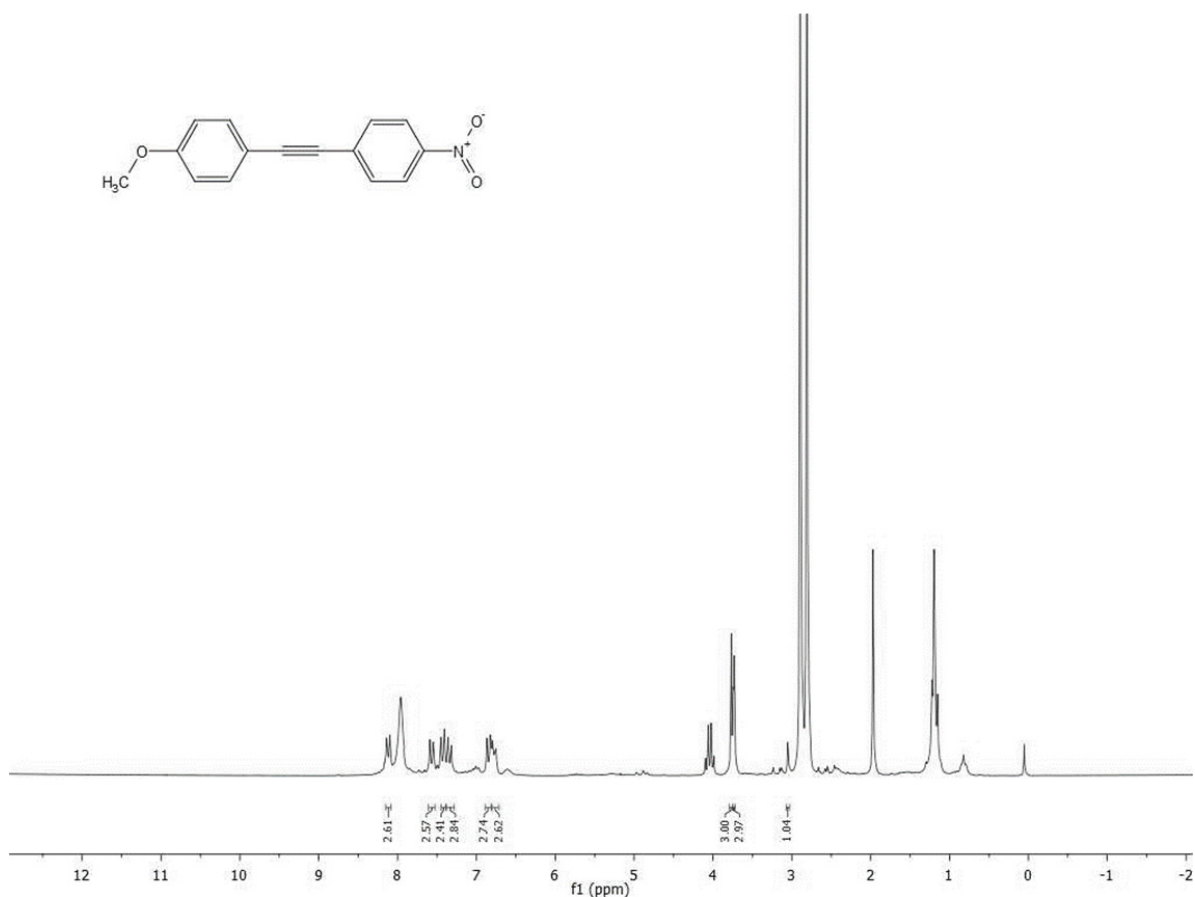
Γενική μέθοδος για την αντίδραση Sonogashira

Η αντίδραση πραγματοποιείται υπο ξηρές συνθήκες (ατμόσφαιρα αργού) και τα σκεύη που χρησιμοποιούνται έχουν ξηρανθεί υπο αργό. Σε φιαλίδιο με μαγνητικό αναδευτήρα προστίθενται κατά σειρά ένυδρος θειικός χαλκός (20 mol%, 0,1 mmol), N-ετεροκυκλικό καρβένιο (20 mol%, 0,1 mmol), ξηρό διμεθυλοφορμαμίδιο (dimethylformamide-DMF) (3 mL), ανθρακικό κάλιο (potassium carbonate-K₂CO₃) (138,21 mg, 1 mmol, 2 ισοδ.), αρυλαλογονίδιο (0,5 mmol, 1 ισοδ.) και τελικό αλκίνιο στάγδην (0,6 mmol, 1,2 ισοδ.). Το μίγμα της αντίδρασης αφήνεται υπο ανάδευση στους 125-145 °C για οχτώ ώρες. Ακολουθεί ψύξη μέχρι το μίγμα της αντίδρασης να έλθει σε θερμοκρασία δωματίου. Ύστερα το περιεχόμενο της αντίδρασης αποχύνεται σε διαχωριστική φιάλη των 250 mL

που περιέχει 50 mL νερού και ακολουθεί εκχύλιση με οξικό αιθυλεστέρα. Η διαδικασία της εκχύλισης επαναλαμβάνεται τρεις φορές. Η οργανική φάση συλλέγεται και εκπλένεται με 15 mL υδατικού διαλύματος χλωριούχου νατρίου και ξηραίνεται με θειικό μαγνήσιο. Ακολουθεί διήθηση και συμπύκνωση υπο ελαττωμένη πίεση. Ο καθαρισμός των προϊόντων γίνεται σε σύστημα διχλωρομεθανίου/πετρελαϊκού αιθέρα 2/8.

9.3 Ποσοτικοποίηση αποτελεσμάτων με τη χρήση των φασμάτων $^1\text{H-NMR}$.

Τα αποτελέσματα της αντίδρασης Sonogashira ποσοτικοποιήθηκαν με την χρήση των φασμάτων $^1\text{H-NMR}$ (Πίνακες 8.7, 8.8 και 8.9 του κεφαλαίου 8). Στο χαρακτηριστικό παράδειγμα που παρουσιάζεται στο Σχήμα 9.2, για το 1-μεθοξυ-4-((4-νιτροφαινυλο) αιθυνυλο) βενζόλιο, οι χημικές μετατοπίσεις των πρωτονίων της μεθόξυ ομάδας του προϊόντος στο Σχήμα 9.2 και των πρωτονίων της μεθόξυ ομάδας του υποστρώματος 1-αιθυνυλο-4-μεθοξυ βενζόλιο που χρησιμοποιήθηκε για την σύζευξη με το νίτρο υποκατεστημένο αρυλαλογονίδιο ώστε να παραληφθεί το προϊόν στο Σχήμα 9.2, διαφέρουν αρκετά ώστε να είναι εφικτός, με τη βοήθεια φάσματος $^1\text{H-NMR}$, ο προσδιορισμός του προϊόντος. Τα πρωτόνια της μεθόξυ ομάδας για το 1-μεθοξυ-4-((4-νιτροφαινυλο) αιθυνυλο) βενζόλιο συντονίζονται στα 2.90 ppm, ενώ τα αντίστοιχα πρωτόνια στο 1-αιθυνυλο-4-μεθοξυ βενζόλιο συντονίζονται στα 2.85 ppm. Η ολοκλήρωση των δυο αυτών κορυφών οδηγεί στην εύρεση της απόδοσης μετατροπής του 1-αιθυνυλο-4-μεθοξυ βενζολίου στο προϊόν σύζευξης, το 1-μεθοξυ-4-((4-νιτροφαινυλο) αιθυνυλο) βενζόλιο (Σχήμα 9.2). Με βάση την ύπαρξη ομάδων, ομοίως με την μεθόξυ, όπως μέθυλο ομάδες υπολογίστηκαν οι αποδόσεις μέσω των φασμάτων $^1\text{H-NMR}$, ενώ η ταυτοποίηση των προϊόντων έγινε τόσο μέσω των φασμάτων $^1\text{H-NMR}$ όσο και με τη χρήση των φασμάτων GC-MS.



Σχήμα 9.2: Χαρακτηριστικό παράδειγμα ποσοτικοποίησης αποτελεσμάτων με τη χρήση των φασμάτων ¹H-NMR.

9.4 Ποσοτικοποίηση αποτελεσμάτων με τη χρήση συζευγμένης τεχνικής αεριοχρωματογραφίας - φασματομετρίας μαζών (Gas Chromatography – Mass Spectrometry, GC-MS)

Η μέγιστη επαναληψιμότητα στην ποσοτική χρωματογραφική ανάλυση λαμβάνεται με τη χρήση εσωτερικών προτύπων, επειδή αποφεύγονται οι αβεβαιότητες οι οποίες εισάγονται κατά την έγχυση του δείγματος. Σύμφωνα με τη μέθοδο αυτή μια προσεκτικά μετρημένη ποσότητα μιας ουσίας, που αποτελεί

το εσωτερικό πρότυπο, προστίθεται σε κάθε πρότυπο διάλυμα και σε κάθε δείγμα. Ως αναλυτική παράμετρος χρησιμοποιείται ο λόγος της επιφάνειας της κορυφής του αναλυτή προς την αντίστοιχη του εσωτερικού προτύπου.

Η ένωση που μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εσωτερικό πρότυπο (Internal Standard, IS) προστίθεται σε όλα τα δείγματα με σταθερή συγκέντρωση, επομένως θα πρέπει να αναμειγνύεται πλήρως με τα συστατικά του προς ανάλυση δείγματος, να δίνει μια μόνο κορυφή, να μη βρίσκεται στα προς ανάλυση δείγματα και να είναι σταθερή σε όλη τη διάρκεια της μέτρησης.

Στην περίπτωση της σύζευξης Sonogashira ως εσωτερικό πρότυπο επιλέχθηκε οκτάνιο. Παρασκευάζονται διαλύματα συγκέντρωσης 0,025M τόσο οκτανίου όσο και του εκάστοτε προϊόντος προς ανάλυση. Αυτά τα διαλύματα χρησιμοποιούνται για την παρασκευή διαλυμάτων διαφορετικών αναλογιών συγκέντρωσης προϊόντος ($C_{\text{προϊόντος}}$)/εσωτερικού προτύπου (C_{IS}). Τα πρότυπα αυτά διαλύματα γνωστής αναλογίας συγκεντρώσεων μετρούνται στο GC από το οποίο υπολογίζεται για την κάθε κορυφή (προϊόντος και προτύπου για το κάθε διάλυμα) το εμβαδόν της (Area). Το επί τοις εκατό εμβαδό του κάθε συστατικού (προϊόν ή πρότυπο) (Area %) προκύπτει από το λόγο του εμβαδού του κάθε συστατικού (Area) προς το άθροισμα των εμβαδών όλων των κορυφών. Η ποσοτικοποίηση του προϊόντος προκύπτει μέσω καμπύλης βαθμονόμησης υπολογισμού των παραγόντων απόκρισης (Response Factor, RF). Ο παράγοντας απόκρισης είναι η αναλογία μεταξύ της παρατηρούμενης απόκρισης (κορυφή) για μια ένωση γνωστής συγκέντρωσης με την απόκριση ενός προτύπου. Στη συγκεκριμένη περίπτωση ως παράγοντας απόκρισης ορίζεται η αναλογία του επί τοις εκατό λόγου του εμβαδού προϊόντος/εσωτερικού προτύπου με τον λόγο των συγκεντρώσεων προϊόντος/εσωτερικού προτύπου των πρότυπων διαλυμάτων.

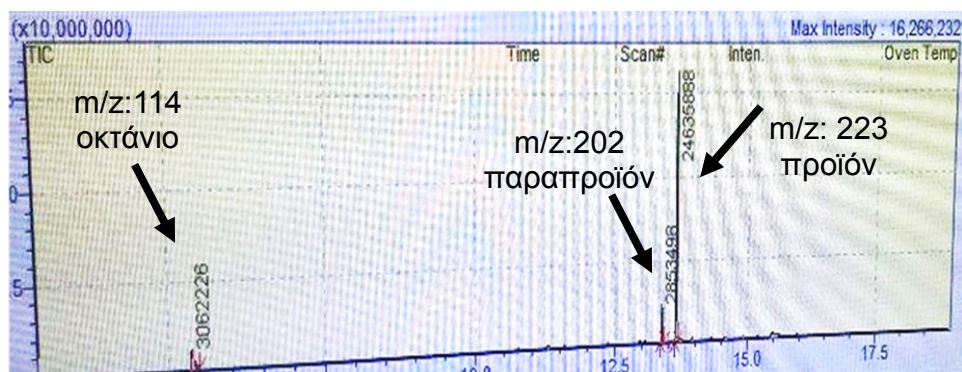
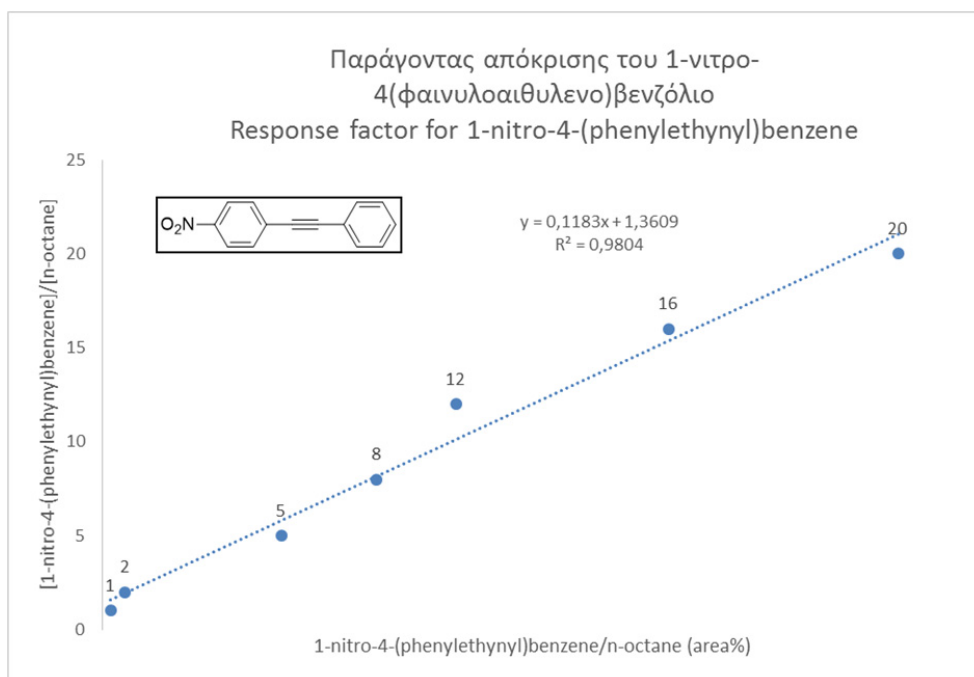
Για την κατασκευή των καμπύλων βαθμονόμησης, θα πρέπει να εξασφαλιστεί ότι τα επίπεδα αναλυτή δεν πέφτουν έξω από τα όρια γραμμικότητας. Επίσης, τόσο οι συγκεντρώσεις του αναλυτή και του εσωτερικού προτύπου θα πρέπει να είναι εντός των ορίων ώστε η εσωτερικού προτύπου

μέθοδος να δώσει έγκυρα αποτελέσματα. Ως μέτρο γραμμικότητας της καμπύλης βαθμονόμησης, ορίζεται ο προσδιορισμός του συντελεστή παλινδρόμησης R^2 , ο οποίος θα πρέπει να είναι ίσος ή μεγαλύτερος από 0.995.

Κάθε πρότυπο τρέχει τρεις φορές στη σειρά αρχίζοντας με τις χαμηλότερες συγκεντρώσεις καταλήγοντας στις υψηλές συγκεντρώσεις προϊόντος. Επίσης τρεξίματα χλωροφορμίου γίνονται μεταξύ των διαφόρων συγκεντρώσεων ως τρόπος για να εξασφαλιστεί ότι κανένα υπόλειμμα από τα προηγούμενα τρεξίματα δεν παραμένει στη στήλη. Πρέπει να σημειωθεί ότι το προϊόν που θα τρέξει στο GC πρέπει να είναι απόλυτα καθαρό ώστε να μην υπάρχει αβεβαιότητα από τα αποτελέσματα στην καμπύλη βαθμονόμησης.

Ο προσδιορισμός της απόδοσης για κάθε μίγμα αντίδρασης γίνεται ως εξής: παρασκευάζεται διάλυμα οκτανίου γνωστής συγκέντρωσης 0,009 M και με αυτό αραιώνεται το μίγμα της αντίδρασης σε βαθμονομημένη ογκομετρική φιάλη των 10 mL. Κατόπιν το αραιωμένο μίγμα τρέχει στο GC. Υπολογίζεται το εμβαδό της κάθε κορυφής και από την καμπύλη βαθμονόμησης υπολογίζεται ο παράγοντας απόκρισης. Από τον παράγοντα απόκρισης υπολογίζεται η συγκέντρωση του προϊόντος στο διάλυμα των 10 mL και άρα η μάζα του. Έτσι προκύπτει η απόδοση.

Η μέθοδος που ακολουθείται για κάθε μέτρηση είναι η ακόλουθη: η θερμοκρασία στο σημείο εισόδου του GC διατηρείται στους 250 °C, η ένεση διεξάγεται σε κατάσταση αναμονής του οργάνου, η ροή του φέροντος αερίου κρατείται στα 30 cm/sec. Η αρχική θερμοκρασία του κλιβάνου είναι στους 50 ° C για 5 min, και κατόπιν ανεβαίνει με 30° C/min μέχρις ότου η θερμοκρασία φτάσει τους 320 °C, διατηρείται για 5 λεπτά. Το συνολικό χρονικό διάστημα εκτέλεσης είναι 20 λεπτά.



Σχήμα 9.1: Καμπύλη βαθμονόμησης για τον παράγοντα απόκρισης του 1-νιτρο-4-(φαινυλοαιθυλενο)βενζολίου. Χαρακτηριστικό παράδειγμα φάσματος αεριοχρωματογράφου για μίγμα αντίδρασης από την σύζευξη Sonogashira.

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ-ΑΡΤΙΚΟΛΕΞΑ-ΑΚΡΩΝΥΜΑ

SIMes	1,3- Δις (2,4,6-τριμεθυλ-φαινυλο)-4,5-διυδροιμιδαζολ-2-υλίδιο
PEPSI	Pyridine Enhanced Precatalyst Preparation Stabilisation Initiation
Equiv.	Equivalent(s) = ισοδύναμα
Hz	hertz
NHC	N-heterocyclic carbene
Ph	Phenyl
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
XPS	X-Ray Photoelectron Spectroscopy
DFT	Density Functional Theory
Atm.	Ατμόσφαιρα (μονάδα πίεσης)
AcOEt	Ethyl acetate
DMF	N,N-Dimethyl formamide

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- (1) Vougioukalakis, G. C.; Grubbs, R. H. Ruthenium-Based Heterocyclic Carbene-Coordinated Olefin Metathesis Catalysts. *Chem. Rev.*, 2010, 110, 1746–1787.
- (2) Diez-Gonzalez, S.; Nolan, P. N. Stereoelectronic Parameters Associated with N-Heterocyclic Carbene (NHC) Ligands: A Quest for Understanding. *Coord. Chem. Rev.* 2007, 251, 874–883.
- (3) Dumas, J. B.; Peligot, E. Memoire Sur L'esprit-de-Bois et Les Divers Composes Etheres Qui En Proviennent. *Ann. Chim. Phys.*, 1835, 58, 5–74.
- (4) Igau, A.; Grutzmacher, H.; Baceiredo, A.; Bertrand, G. Analogous λ^3 -Bis-Carbenoid, Triply Bonded Species: Synthesis of a Stable λ^3 -Phosphino Carbene- λ^5 -Phosphaacetylene. *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, 110, 6463–6466.
- (5) Arduengo, A. J.; Harlow, R. L.; Kline, M. . A Stable Crystalline Carbene. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 361–363.
- (6) Arduengo, A. J.; Dias, H. V. R.; Harlow, R. L.; Kline, M. Electronic Stabilization of Nucleophilic Carbenes. *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, 114, 5530–5534.
- (7) Schonherr, H.; Wunslick, H.- W.; Institut, A. D. O.; L, D. T. Chemie Nucleophiler Carbene, XX HX-Abspaltung Aus 1.3-Diphenyl-Imidazoliumsalzen. Quecksilbersalz-Carben-Komplexe. *Chem. Ber.*, 1970, 1046, 1037–1046.
- (8) Herrmann, W.; Elison, M.; Fischer, J.; Köcher, C.; and Artus, G. Heterocyclic Carbenes: A High-Yielding Synthesis of Novel, Functionalized N-Heterocyclic Carbenes in Liquid Ammonia. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1995, 34, 2371–2374.
- (9) Wazlink, H. - W.; Schonherr, H. - J. Direct Synthesis of a Mercury Salt-Carbene Complex. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1968, 80, 141-143

- (10) Arduengo, A. J. III; Rasika Dias, H. V.; Calabrese, J. C.; Davidson, F. Stable Carbene-Alane Adduct. *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, 114, 9725–9726.
- (11) Arduengo, A. J.; Dias, H. V. R.; Davidson, F.; Harlow, R. L. Carbene Adducts of Magnesium and Zinc. *J. Organomet. Chem.*, 1993, 462, 13–18.
- (12) James E. Huheey, Ellem A. Keiter, R. L. K. *Ανόργανη Χημεία: Αρχές Δομής Και Δραστικότητας; Μακεδονικές Εκδόσεις Σ. Παρίκου & ΣΙΑ Ε.Ε.*, 2012.
- (13) Herrmann, W. A. N-Heterocyclic Carbenes: A New Concept in Organometallic Catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2002, 41, 1290–1309.
- (14) Cardin, D. J.; Cetinkaya, B.; Lappert, M. F. Transition Metal-Carbene Complexes. *Chem. Rev.*, 1972, 72, 545–574.
- (15) Herrmann, W. A.; Martina, E.; Fischer, J.; Kocher, C.; Artus, G. R. . Metal Complexes of N-Heterocyclic Carbenes- A New Structural Principle for Catalysts in Homogeneous Catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1995, 34, 2371–2374.
- (16) Diez-Gonzalez, S.; Ed. N-Heterocyclic Carbenes: From Laboratory Curiosities to Efficient Synthetic Tools, RSC Catal. Ser., 2011.
- (17) Arduengo, A. J. Looking for Stable Carbenes: The Difficulty in Starting Anew. *Acc. Chem. Res.*, 1999, 32, 913–921.
- (18) Heinemann, C.; Thiel, W. Ab Initio Study on the Stability of Diaminocarbenes. *Chem. Phys. Lett.*, 1994, 217, 11–16.
- (19) Hopkinson, M. N.; Richter, C.; Schedler, M.; Glorius, F. An Overview of N-Heterocyclic Carbenes. *Nature*, 2014, 510, 485–496.
- (20) Duong, H. A.; Cross, M. J.; Louie, J. N-Heterocyclic Carbenes as Highly Efficient Catalysts for the Cyclotrimerization of Isocyanates. *Org. Lett.*, 2004, 6, 4679–4681.
- (21) Alder, R. W.; Blake, M. E.; Chaker, L.; Harvey, J. N.; Paolini, F.; Schütz, J. When and How Do Diaminocarbenes Dimerize? *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2004, 43, 5896–5911.

- (22) Denk, M. K.; Thadani, A.; Hatano, K.; Lough, J. Steric Stabilization of Nucleophilic Carbenes. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1997, 36, 2607–2609.
- (23) Teuma, E.; Lyon-Saunier, C.; Gornitzka, H.; Mignani, G.; Baceiredo, A.; Bertrand, G. A Stable (Amino)(phosphino)carbene as Bidentate Ligand for Palladium and Nickel Complexes: Synthesis, Structure, and Catalytic Activity. *J. Organometallic Chem.*, 2005, 690, 5541–5545.
- (24) Canac, Y.; Soleilhavoup, M.; Conejero, S.; Bertrand, G. Stable Non-N-Heterocyclic Carbenes (Non-NHC): Recent Progress. *J. Organomet. Chem.*, 2004, 689, 3857–3865.
- (25) Crabtree, R. H. NHC Ligands versus Cyclopentadienyls and Phosphines as Spectator Ligands in Organometallic Catalysis. *J. Organomet. Chem.*, 2005, 690, 5451–5457.
- (26) Tolman, C. A. Steric Effects of Phosphorus Ligands in Organometallic Chemistry and Homogeneous Catalysis. *Chem. Rev.*, 1977, 77, 313–348.
- (27) Murphy, L. J.; Robertson, K. N.; Masuda, J. D.; Clyburne, J. A. C. N-Heterocyclic Carbenes: Effective Tools for Organometallic Synthesis. 2014, Wiley.
- (28) Kuznesof, P. M.; Quimica, D.; Shriveric, D. F.; Pessine, F. B. T.; Bruns, R. E.; Campinas, D. Molecular Orbital Studies of the Dipole Moments of Methyl Substituted Amines phosphines, and their borane adducts, 1975, 14, 271-280.
- (29) Liu, M.; Yang, I.; Buckley, B.; Lee, J. K. Proton Affinities of Phosphines versus N-Heterocyclic Carbenes. *Org. Lett.*, 2010, 12, 4764–4767.
- (30) Tonner, R.; Heydenrych, G.; Frenking, G. First and Second Proton Affinities of Carbon Bases. *Chem. Phys. Chem.*, 2008, 9, 1474–1481.
- (31) Wilson, D. J. D.; Couchman, S. A.; Dutton, J. L. Are N-Heterocyclic Carbenes “better” ligands than Phosphines in Main Group Chemistry? A Theoretical Case Study of Ligand-Stabilized E₂ Molecules, L-E-E-L (L = NHC, Phosphine; E = C, Si, Ge, Sn, Pb, N, P, As, Sb, Bi). *Inorg. Chem.*, 2012, 51, 7657–7668.

- (32) Magill, A. M.; Cavell, K. J.; Yates, B. F. Basicity of Nucleophilic Carbenes in Aqueous and Nonaqueous Solvents - Theoretical Predictions. *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, 126, 8717–8724.
- (33) Crudden, C. M.; Allen, D. P. Stability and Reactivity of N-Heterocyclic Carbene Complexes. *Coord. Chem. Rev.*, 2004, 248, 2247–2273.
- (34) Arduengo, A. J.; Davidson, F.; Dias, H. V. R.; Goerlich, J. R.; Khasnis, D.; Marshall, W. J.; Prakasha, T. K. An Air Stable Carbene and Mixed Carbene “Dimers.” *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, 119, 12742–12749.
- (35) Alcarazo, M.; Roseblade, S. J.; Alonso, E.; Fernández, R.; Alvarez, E.; Lahoz, F. J.; Lassaletta, J. M. 1,3-Bis(N,N-Dialkylamino)imidazolin-2-Ylidenes: Synthesis and Reactivity of a New Family of Stable N-Heterocyclic Carbenes. *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, 126, 13242–13243.
- (36) Benhamou, L.; Chardon, E.; Lavigne, G.; Vincent, C. Synthetic Routes to N-Heterocyclic Carbene Precursors. *Chem. Rev.*, 2010, 2705–2733.
- (37) Hans, M.; Lorkowski, J.; Demonceau, A.; Delaude, L. Efficient Synthetic Protocols for the Preparation of Common N-Heterocyclic Carbene Precursors. *Beilstein J. Org. Chem.*, 2015, 11, 2318–2325.
- (38) Kuhn, K. M.; Grubbs, R. H. A Facile Preparation of Imidazolium Chlorides. *Org. Lett.* 2008, 10, 2075–2077.
- (39) Arduengo, A. J.; Bock, H.; Chen, H.; Denk, M.; Dixon, D. A.; Green, J. C.; Herrmann, W. A.; Jones, N. L.; Wagner, M.; West, R. Photoelectron Spectroscopy of a Carbene/Silylene/Germylene Series. *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, 116, 6641–6649.
- (40) Nolan, S. P. *N-Heterocyclic Carbenes: Effective Tools for Organometallic Synthesis*; Wiley, 2014.
- (41) Dixon, D. A.; Arduengo, A. J. Electronic Structure of a Stable Nucleophilic Carbene. *J. Phys. Chem.*, 1991, 95, 4180–4182.

- (42) Lehmann, J. F.; Urquhart, S. G.; Ennis, L. E.; Hitchcock, A. P.; Hatano, K.; Gupta, S.; Denk, M. K. Core Excitation Spectroscopy of Stable Cyclic Diaminocarbenes, -Silylenes, and -Germylenes. *Organometallics*, 1999, 18, 1862–1872.
- (43) Van Veldhuizen, J. J.; Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Hoveyda, A. H. A Recyclable Chiral Ru Catalyst for Enantioselective Olefin Metathesis. Efficient Catalytic Asymmetric Ring-Opening/cross Metathesis in Air. *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, 124, 4954–4955.
- (44) Hoffmann, R. Trimethylene and the Addition of Methylene to Ethylene. *J. Am. Chem. Soc.*, 1968, 90, 1475–1485.
- (45) Bourissou, D.; Guerret, O.; Gabbai, F. P.; Bertrand, G. Stable Carbenes. *Chem. Rev.*, 2000, 100, 39–91.
- (46) Su, M. - D.; Chu, S. - Y. The Geometrical Effect on the Chemical Reactivity of Nucleophilic Carbenes. A Theoretical Study. *Chem. Phys. Lett.*, 1999, 308, 283–288.
- (47) Diez-Gonzalez, S.; Ed. *N-Heterocyclic Carbenes: From Laboratory Curiosities to Efficient Synthetic Tools.*, 2011.
- (48) Nelson, D. J.; Nolan, S. P. Quantifying and Understanding the Electronic Properties of N-Heterocyclic Carbenes. *Chem. Soc. Rev.*, 2013, 42, 6723–6753.
- (49) Jacobsen, H.; Correa, A.; Poater, A.; Costabile, C.; Cavallo, L. Understanding the M-(NHC) (NHC=N-Heterocyclic Carbene) Bond. *Coord. Chem. Rev.*, 2009, 253, 687–703.
- (50) Denk, M.; Rodezno, J. Synthesis and Reactivity of Subvalent Compounds: Part 10. Fast Deuterium Labeling and the Basicity of Stable Diamino Carbenes (Imidazole-2-Ylidenes). *J. Organomet. Chem.*, 2001, 618, 737–740.
- (51) Holloczki, O.; Terleczyk, P.; Szieberth, D.; Mourgas, G.; Gudat, D.; Nyulaszi, L. Hydrolysis of Imidazole-2-Ylidenes. *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, 133, 780–789.

- (52) Diez-Gonzalez, S.; Marion, N.; Nolan, S. P. N-Heterocyclic Carbenes in Late Transition Metal Catalysis. *Chem. Rev.*, 2009, 109, 3612–3676.
- (53) Bugaut, X.; Glorius, F. Organocatalytic Umpolung: N-Heterocyclic Carbenes and beyond. *Chem. Soc. Rev.*, 2012, 41, 3511.
- (54) Hickey, J. L. Mitochondria-Targeted Chemotherapeutics: The Rational Design of gold(I) N-Heterocyclic Carbene Complexes That Are Selectively Toxic to Cancer Cells and Target Protein Selenols in Preference to Thiols. *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, 130, 12570–12571.
- (55) Teysstot, M. - L.; Jarrouse, A. - S.; Chevry, A.; De, H.; Beaudoin, C.; Manin, M.; Nolan, S. P.; Diez-Gonzalez, S.; Morel, L.; Gautier, A. Toxicity of copper(I)-NHC Complexes against Human Tumor Cells: Induction of Cell Cycle Arrest, Apoptosis, and DNA Cleavage. *Chem. Eur. J.*, 2009, 15, 314–318.
- (56) Oisaki, K.; Li, Q. W.; Furukawa, H.; Czaja, U.; Yaghi, O. M. A Metal-Organic Framework with Covalently Bound Organometallic Complexes. *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, 132, 9262–9264.
- (57) Boydston, A. J., Williams, K. A.; Bielawski, C. W. A Modular Approach to Main-Chain Organometallic Polymers. *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, 127, 12496–12497.
- (58) Lazreg, F.; Nahra, F.; Cazin, C. S. J. Copper-NHC Complexes in Catalysis. *Coord. Chem. Rev.*, 2015, 293–294, 48–79.
- (59) Lazreg, F.; Slawin, A. M. Z.; Cazin, C. S. J. Heteroleptic bis (N-Heterocyclic carbene) copper(I) Complexes: Highly Efficient Systems for the [3+2] Cycloaddition of Azides and Alkynes. *Organometallics*, 2012, 31, 7969–7975.
- (60) Jurkauskas, V.; Sadighi, J. P.; Buchwald, S. L. Conjugate Reduction of α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds Catalyzed by a Copper Carbene Complex. *Org. Lett.*, 2003, 5, 2417–2420.
- (61) McMurry, J. *Οργανική Χημεία I*, 5η έκδοση.; Πανεπιστημιακές εκδόσεις Κρήτης, 1996.

- (62) Cai, X. H.; Xie, B. Carbon-Hydrogen Bond Functionalizations Mediated by Copper. *Synth.*, 2015, 47, 737–759.
- (63) Yang, P.; Yang, W. Surface Chemoselective Phototransformation of C-H Bonds on Organic Polymeric Materials and Related High-Tech Applications. *Chem. Rev.*, 2013, 113, 5547–5594.
- (64) Wencel-Delord, J.; Glorius, F. C–H Bond Activation Enables the Rapid Construction and Late-Stage Diversification of Functional Molecules. *Nat. Chem.*, 2013, 5, 369–375.
- (65) Okamoto, K.; Zhang, J.; Housekeeper, J. B.; Marder, S. R.; Luscombe, C. K. C – H Arylation Reaction: Atom Efficient and Greener Syntheses of π - Conjugated Small Molecules and Macromolecules for Organic Electronic Materials. *Macromolecules*, 2013, 46, 8059–8078.
- (66) Tzouras, N. V.; Stamatopoulos, I. K.; Papastavrou, A. T.; Liori, A.; Vougioukalakis, G. C. Sustainable Metal Catalysis in C-H Activation. *Coord. Chem. Rev.* Manuscript submitted for publication.
- (67) Labinger, J. A.; Bercaw, J. E. Understanding and Exploiting C-H Bond Activation. *Nature*, 2002, 417, 507–514.
- (68) Dick, A. R.; Sanford, M. S. Transition Metal Catalyzed Oxidative Functionalization of Carbon-Hydrogen Bonds. *Tetrahedron*, 2006, 62, 2439–2463.
- (69) Bäckvall, J.-E. Palladium-Catalyzed Cross Couplings in Organic Synthesis - Scientific Background on the Nobel Prize in Chemistry 2010. *Sci. Backgr. Nobel Prize Chem.*, 2010, 50005, 1–12.
- (70) Liégault, B.; Fagnou, K. Palladium-Catalyzed Intramolecular Coupling of Arenes and Unactivated Alkanes in Air. *Organometallics*, 2008, 27, 4841–4843.
- (71) Li, J. J. *C-H Bond Activation in Organic Synthesis*; CRC Press, 2015.
- (72) Michele, A. *Carbon Dioxide as Chemical Feedstock*, Wiley Online Library; 2010.

- (73) Pinaka, A.; Vougioukalakis, G. C. Using Sustainable Metals to Carry Out “green” transformations: Fe- and Cu-Catalyzed CO₂ Monetization. *Coord. Chem. Rev.*, 2015, 288, 69–97.
- (74) Dibenedetto, A.; Angelini, A.; Stufano, P. Use of Carbon Dioxide as Feedstock for Chemicals and Fuels: Homogeneous and Heterogeneous Catalysis. *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, 2014, 89, 334–353.
- (75) Liu, Q.; Wu, L.; Jackstell, R.; Beller, M. Using Carbon Dioxide as a Building Block in Organic Synthesis. *Nat. Commun.*, 2015, 6, 5933-5959.
- (76) Riduan, S. N.; Zhang, Y. Recent Developments in Carbon Dioxide Utilization under Mild Conditions. *Dalt. Trans.*, 2010, 39, 3347-3357.
- (77) Arndt, M.; Risto, E.; Krause, T.; Goossen, L. J. C-H Carboxylation of Terminal Alkynes Catalyzed by Low Loadings of Silver(I)/DMSO at Ambient CO₂ Pressure. *Chem. Cat. Chem.*, 2012, 4, 484–487.
- (78) Dingyi, Y.; Yugen, Z. The Direct Carboxylation of Terminal Alkynes with Carbon Dioxide. *Green Chem.*, 2011, 13, 1275–1279.
- (79) Allen, J. R.; Ensign, S. A. Carboxylation of Epoxides to β -Keto Acids in Cell Extracts *Xanthobacter* Strain Py2. *J. Bacteriol.*, 1996, 178, 1469–1472.
- (80) Correa, A.; Martín, R. Metal-Catalyzed Carboxylation of Organometallic Reagents with Carbon Dioxide. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, 48, 6201–6204.
- (81) Brandsma, L. *Preparative acetylenic chemistry*, Elsevier, 1988.
- (82) Ueda, T.; Konishi, H.; Manabe, K. Palladium-Catalyzed Carbonylation of Aryl, Alkenyl, and Allyl Halides with Phenyl Formate. *Org. Lett.*, 2012, 14, 3100–3103.
- (83) Inamoto, K.; Asano, N.; Kobayashi, K.; Yonemoto, M.; Kondo, Y. A Copper-Based Catalytic System for Carboxylation of Terminal Alkynes: Synthesis of Alkyl 2-Alkynoates. *Org. Biomol. Chem.*, 2012, 10, 1514.

- (84) Cheng, H.; Zhao, B.; Yao, Y.; Lu, C. Carboxylation of Terminal Alkynes with Carbon Dioxide Catalyzed by Bis(amidate) Rare-Earth Metal Amides. *Green Chem.*, 2015, 17, 1675–1682.
- (85) Zhang, X.; Zhang, W. - Z.; Shi, L. - L.; Zhu, C.; Jiang, J. - L.; Lu, X. - B. Ligand-free Ag(I)-catalyzed carboxylative coupling of terminal alkynes, chloride compounds, and CO₂. *Tetrahedron Lett.*, 2012, 68, 9085-9089.
- (86a) Wang, S.; Du, G.; Xi, C. Copper-Catalyzed Carboxylation Reactions Using Carbon Dioxide. *Org. Biomol. Chem.*, 2016, 14, 3666–3676. (86b) Goossen, L. J.; Rodríguez, N.; Manjolinho, F.; Lange, P. P. Synthesis of Propiolic Acids via Copper-Catalyzed Insertion of Carbon Dioxide into the C-H Bond of Terminal Alkynes. *Adv. Synth. Catal.*, 2010, 352, 2913–2917.
- (87) Fukue, Y.; Oi, S.; Yoshio, I. Direct Synthesis of Alkyl²-Alkynoates from Alk-L-Ynes, CO₂, and Bromoalkanes Catalysed by Copper(I) or Silver(I) Salt. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1994, 18, 2091.
- (88) Zevaco, T.; Dinjus, E. Main Group Element - and Transition Metal - Promoted Carboxylation of Organic Substrates (Alkanes , Alkenes , Alkynes , Aromatics , and Others) chapter 5, Carbon Dioxide as Chemical Feddstock, 2010, 89-120.
- (89) Zhang, W. Z.; Li, W. J.; Zhang, X.; Zhou, H.; Lu, X. B. Cu(I)-Catalyzed Carboxylative Coupling of Terminal Alkynes, Allylic Chlorides, and CO₂. *Org. Lett.*, 2010, 12, 4748–4751.
- (90) Yang, L.; Yuan, Y.; Wang, H.; Hong, S. Theoretical Insights into Copper (I) – NHC Catalyzed C–H Carboxylation of Terminal Alkynes with CO₂: The Reaction Mechanisms and the Roles of NHC. *RSC Adv.*, 2014, 4, 32457–32466.
- (91) Yu, D.; Zhang, Y. Copper- and Copper – N -Heterocyclic Carbene-Catalyzed C – H Activating Carboxylation of Terminal Alkynes with CO₂ at Ambient Conditions. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2010, 107, 20184–20189.

- (92) Li, S.; Sun, J.; Zhang, Z.; Xie, R.; Fang, X.; Zhou, M. Carboxylation of Terminal Alkynes with CO₂ Using Novel Silver N-Heterocyclic Carbene Complexes. *Dalt. Trans.* 2016, 45, 10577–10584.
- (93) Yu, B.; Diao, Z. - F.; Guo, C.-X.; Zhong, C. - L.; He, L. - N.; Zhao, Y. - N.; Song, Q. - W.; Liu, A. - H.; Wang, J. - Q. Carboxylation of Terminal Alkynes at Ambient CO₂ Pressure in Ethylene Carbonate. *Green Chem.*, 2013, 15, 2401–2407.
- (94) Manjolinho, F.; Arndt, M.; Goossen, K.; Goossen, L. J. Catalytic C–H Carboxylation of Terminal Alkynes with Carbon Dioxide. *Acs Catalysis*, 2012, 2, 2014-2021.
- (95) Johansson Seechurn, C. C. C.; Deangelis, A.; Colacot, T. J. Introduction to New Trends in Cross-Coupling - Chapter 1. In *Introduction to New Trends in Cross-Coupling*; 2015; 1–19.
- (96) Heck, R. F. Arylation, Methylation, and Carboxyalkylation of Olefins by Group VIII Metal Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.*, 1968, 90, 5526–5531.
- (97) Stille, J. K.; Lau, K. S. Mechanisms of Oxidative Addition of Organic Halides to Group 8 Transition- Metal Complexes. *Acc. Chem. Res.*, 10, 434–442.
- (98) Kosugi, M.; Sasazawa, K.; Shimizu, Y.; Migita, T. Reaction of Allytin Compounds III. Allylation of Aromatic Halides with Allyltributyltin in the Presence of tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0). *Chem. Lett.*, 1977, 6, 301–302.
- (99) Bao, Z.; Chan, W. K.; Yu, L. Exploration of the Stille Coupling Reaction for the Synthesis of Functional Polymers. *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, 117, 12426–12435.
- (100) Bao, Z.; Chan, W.; Yu, L. Synthesis of Conjugated Polymer by the Stille Coupling Reaction. *Chem. Mater.*, 1993, 5, 2–3.
- (101) Zhang, C.; Matos, T.; Li, R.; Sun, S.-S.; Lewis, J. E.; Zhang, J.; Jiang, X. Poly(3-Dodecyl-2,5-Thienylenevinylene)s from the Stille Coupling and the Horner–Emmons Reaction. *Polym. Chem.*, 2010, 1, 663-669.

- (102) Vyvyan, J. R.; Peterson, E. A.; Stephan, M. L. An Expedient Total Synthesis of (\pm)-Caparratriene. *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40, 4947–4949.
- (103) Colacot, T. J. *New Trends in Cross-Coupling: Theory and Applications* Edited, RSC Catalysis Series, 2015.
- (104) Saejueng, P.; Bates, C. G.; Venkataraman, D. Copper(I)-Catalyzed Coupling of Terminal Acetylenes with Aryl or Vinyl Halides. *Synthesis (Stuttg.)*, 2005, 10, 1706–1712.
- (105) Yang, D.; Li, B.; Yang, H.; Fu, H.; Hu, L. Efficient Copper-Catalyzed Sonogashira Couplings of Aryl Halides with Terminal Alkynes in Water. *Synlett*, 2011, 5, 702–706.
- (106) Chanteau, S. H.; Tour, J. M. Synthesis of Potential Molecular Electronic Devices Containing Pyridine Units. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42, 3057–3060.
- (107) Lang, P.; Burger, A. 8- (ω -Hydroxyalk-1-Ynyl) Adenines Using the Tert - Butyldimethylsilyloxymethyl Group, a New and Versatile Protecting Group of Adenine. 2000, 1, 7825–7832.
- (108) Mullen, K.; Wegner, G. *Electronic Materials: The Oligomer Approach*, Willey, 1998.
- (109) Nicolaou, K. C.; Dai, W. - M. Chemistry and Biology of the Eneidyne Anticancer Antibiotics. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1991, 30, 1387–1530.
- (110) Patai, S. *The Chemistry of Triple-Bonded Functional Groups*, Willey, 2014.
- (111) Siemsen, P.; C.Livingston, R.; Diederich, F. Acetylenic Coupling: A Powerful Tool in Molecular Construction. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2000, 39, 2632–2657.
- (112) Tykwinski, R. R. Evolution in the Palladium-Catalyzed Cross-Coupling of sp- and sp²-Hybridized Carbon Atoms. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2003, 42, 1566–1568.

- (113) Cassar, L. Synthesis of Aryl- and Vinyl-Substituted Acetylene Derivatives by the Use of Nickel and Palladium Complexes. *J. Organomet. Chem.*, 1975, 93, 253–257.
- (114) Dieck, H. A.; Heck, F. R. Palladium Catalyzed Synthesis of Aryl, Heterocyclic and Vinylic Acetylene Derivatives. *J. Organomet. Chem.*, 1975, 93, 259–263.
- (115) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. A Convenient Synthesis of Acetylenes: Catalytic Substitutions of Acetylenic Hydrogen with Bromoalkenes, Iodoarenes and Bromopyridines. *Tetrahedron Lett.*, 1975, 16, 4467–4470.
- (116) Sonogashira, K. Development of Pd–Cu Catalyzed Cross-Coupling of Terminal Acetylenes with Sp² -Carbon Halides. *J. Organomet. Chem.*, 2002, 653, 46–49.
- (117) Negishi, E. *Handbook of Organopalladium Chemistry*. Willey, 2002
- (118) Sonogashira, K.; Yatake, T.; Tohda, Y.; Takahashi, S.; Hagihara, N. Novel Preparation of S-Alkynyl Complexes of Transition Metals by copper(I) Iodide Catalysed Dehydrohalogenation. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1977, 291–292.
- (119) Chinchilla, R.; Nájera, C. The Sonogashira Reaction: A Booming Methodology in Synthetic Organic Chemistry. *Chem. Rev.*, 2007, 107, 874–922.
- (120) McGuinness, D. S.; Cavell, K. J. Donor-Functionalized Heterocyclic Carbene Complexes of Palladium(II): Efficient Catalysts for C–C Coupling Reactions. *Organometallics*, 2000, 19, 741–748.
- (121) Chinchilla, R.; Najera, C. Recent Advances in Sonogashira Reactions. *Chem. Soc. Rev.*, 2011, 40, 5084–5121.
- (122) Herrmann, W. A.; Böhm, V. P. .; Gstöttmayr, C. W.; Grosche, M.; Reisinger, C. - P.; Weskamp, T. Synthesis, Structure and Catalytic Application of palladium(II) Complexes Bearing N-Heterocyclic Carbenes and Phosphines. *J. Organomet. Chem.*, 2001, 617–618, 616–628.

- (123) Batey, R. a; Shen, M.; Lough, A. J. Carbamoyl-Substituted N-Heterocyclic Carbene Complexes of Palladium (II): Application to Sonogashira Cross-Coupling Reactions. *Org. Lett.*, 2002, 4, 1411–1414.
- (124) Ray, L.; Barman, S.; Shaikh, M. M.; Ghosh, P. Highly Convenient Amine-Free Sonogashira Coupling in Air in a Polar Mixed Aqueous Medium by Trans- and Cis-[(NHC)₂PdX₂] (X=Cl, Br) Complexes of N/O-Functionalized N-Heterocyclic Carbenes. *Chemistry*, 2008, 14, 6646–6655.
- (125) Luo, F. T.; Lo, H. K. Short Synthesis of Bis-NHC-Pd Catalyst Derived from Caffeine and Its Applications to Suzuki, Heck, and Sonogashira Reactions in Aqueous Solution. *J. Organomet. Chem.*, 2011, 696, 1262–1265.
- (126) Altenhoff, G.; Würtz, S. F. G. The First Palladium-Catalyzed Sonogashira Coupling of Unactivated Secondary Alkyl Bromides. *Tetrahedron Lett.*, 2006, 47, 2925–2928.
- (127) Kantchev, E. A. B.; O'Brien, C. J.; Organ, M. G. Palladium Complexes of N-Heterocyclic Carbenes as Catalysts for Cross-Coupling Reactions - A Synthetic Chemist's Perspective. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2007, 46, 2768-2813.
- (128) Eckhardt, M.; Fu, G. C. The First Applications of Carbene Ligands in Cross-Couplings of Alkyl Electrophiles: Sonogashira Reactions of Unactivated Alkyl Bromides and Iodides. *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, 125, 13642–13643.
- (129) Herrmann, W. A.; Reisinger, C.; Spiegler, M. Chelating N -Heterocyclic Carbene Ligands in Palladium-Catalyzed. *J. Organomet. Chem.*, 1998, 557, 93–96.
- (130) Böhm, V. P. W.; Herrmann, W. A. A Copper-Free Procedure for the Palladium-Catalyzed Sonogashira Reaction of Aryl Bromides with Terminal Alkynes at Room Temperature. *European J. Org. Chem.*, 2000, 2000, 3679–3681.
- (131) Ma, Y.; Song, C.; Jiang, W.; Wu, Q.; Wang, Y.; Liu, X.; Andrus, M. B. Sonogashira Coupling Using Bulky Carbene Catalysis. *Synthesis (Stuttg.)*, 2003, 4, 2002–2004.

- (132) Yang, C.; Nolan, S. P. Efficient Sonogashira Reactions of Aryl Bromides with Alkynylsilanes Catalyzed by a Palladium/Imidazolium Salt System. *Organometallics*, 2002, 13, 1020–1022.
- (133) Samantaray, M. K.; Shaikh, M. M.; Ghosh, P. Copper-Free and Amine-Free Sonogashira Coupling in Air in a Mixed Aqueous Medium by Palladium Complexes of N/O-Functionalized N-Heterocyclic Carbenes. *J. Organomet. Chem.*, 2009, 694, 3477–3486.
- (134) John, A.; Ghosh, P. Fascinating Frontiers of N/O-Functionalized N-Heterocyclic Carbene Chemistry: From Chemical Catalysis to Biomedical Applications. *Dalton Trans.*, 2010, 39, 7183–7206.
- (135) John, A.; Modak, S.; Madasu, M.; Katari, M.; Ghosh, P. Palladium Complexes of the N-Fused Heterocycle Derived Abnormal N-Heterocyclic Carbenes for the Much-Preferred Cu-Free and the Amine-Free Sonogashira Coupling in Air. *Polyhedron*, 2013, 64, 20–29.
- (136) John, A.; Shaikh, M. M.; Ghosh, P. Palladium Complexes of Abnormal N-Heterocyclic Carbenes as Precatalysts for the Much Preferred Cu-Free and Amine-Free Sonogashira Coupling in Air in a Mixed-Aqueous Medium. *Dalton Trans.*, 2009, 10581–10591.
- (137) Dash, C.; Shaikh, M. M.; Ghosh, P. Fluoride-Free Hiyama and Copper and Amine-Free Sonogashira Coupling in Air in a Mixed Aqueous Medium by a Series of PEPPSI-Themed Precatalysts. *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2009, 12, 1608–1618.
- (138) Yang, L.; Li, Y.; Chen, Q.; Du, Y.; Cao, C.; Shi, Y.; Pang, G. Sonogashira/hydroarylation Sequential Reactions: Catalyzed by NHC-Pd Complexes. *Tetrahedron*, 2013, 69, 5178–5184.
- (139) Zanardi, A.; Mata, J. A.; Peris, E. Domino Approach to Benzofurans by the Sequential Sonogashira/ Hydroalkoxylation Couplings Catalyzed by New N-Heterocycliccarbene-Palladium Complexes. *Organometallics*, 2009, 28, 4335–4339.

- (140) Yang, L.; Guan, P.; He, P.; Chen, Q.; Cao, C.; Peng, Y.; Shi, Z.; Pang, G.; Shi, Y. Synthesis and Characterization of Novel Chiral NHC-Palladium Complexes and Their Application in Copper-Free Sonogashira Reactions. *Dalton Trans.*, 2012, 41, 5020–5025.
- (141) Lu, H.; Wang, L.; Yang, F.; Wu, R.; Shen, W.; Senra, J. D. Cross-Coupling Reactions Catalyzed by an N-Heterocyclic carbene–Pd(II) Complex under Aerobic and CuI-Free Conditions. *RSC Adv.*, 2014, 4, 30447–30452.
- (142) Roy, S.; Plenio, H. Sulfonated N-Heterocyclic Carbenes for Pd-Catalyzed Sonogashira and Suzuki-Miyaura Coupling in Aqueous Solvents. *Adv. Synth. Catal.*, 2010, 352, 1014–1022.
- (143) Mas-Marzá, E.; Segarra, A. M.; Claver, C.; Peris, E.; Fernandez, E. Improved Sonogashira C-C Coupling through Clay Supported Palladium Complexes with Tridentate Pincer Bis-Carbene Ligands. *Tetrahedron Lett.*, 2003, 44, 6595–6599.
- (144) Kim, J. H.; Lee, D. H.; Jun, B. H.; Lee, Y. S. Copper-Free Sonogashira Cross-Coupling Reaction Catalyzed by Polymer-Supported N-Heterocyclic Carbene Palladium Complex. *Tetrahedron Lett.*, 2007, 48, 7079–7084.
- (145) Worm-Leonhard, K.; Meldal, M. Green Catalysts: Solid-Phase Peptide Carbene Ligands in Aqueous Transition-Metal Catalysis. *European J. Org. Chem.*, 2008, 31, 5244–5253.
- (146) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. A Convenient Synthesis of Acetylenes: Catalytic Substitutions of Acetylenic Hydrogen with Bromoalkenes, Iodoarenes and Bromopyridines. *Tetrahedron Lett.*, 1975, 16, 4467–4470.
- (147) Stephens, R. D.; Castro, C. E. The Substitution of Aryl Iodides with Cuprous Acetylides. A Synthesis of Tolanes and Heterocyclics. *J. Org. Chem.*, 1963, 28, 3313–3315.
- (148) Okuro, K.; Furuune, M.; Enna, M.; Miura, M.; Nomura, M. Synthesis of Aryl- and Vinylacetylene Derivatives by Copper-Catalyzed Reaction of Aryl and Vinyl Iodides with Terminal Alkynes. *J. Org. Chem.*, 1993, 58, 4716–4721.

- (149) Lin, C. X.; Zhu, J. F.; Li, Q. S.; Ao, L. H.; Jin, Y. J.; Xu, F. B.; Hu, F. Z.; Yuan, Y. F. 2,5-Bis(2-(Diphenylphosphino)phenyl)-1,3,4-Oxadiazole Ligands and Their Cu(I) Complexes for Sonogashira Coupling Reaction. *Appl. Organomet. Chem.*, 2014, 28, 298–303.
- (150) Thomas, A. M.; Sujatha, A.; Anilkumar, G. Recent Advances and Perspectives in Copper-Catalyzed Sonogashira Coupling Reactions. *RSC Adv.*, 2014, 4, 21688.
- (151) Hosseinzadeh, R.; Mohadjerani, M.; Tavakoli, R.; Alikarami, M. Copper-Catalyzed Coupling of Aryl Halides with Terminal Alkynes in the Presence of KF/Al₂O₃. *Synth. Commun.*, 2010, 40, 282–288.
- (152) Hajipour, A. R.; Mohammadsaleh, F. Sonogashira Reactions Catalyzed by a New and Efficient copper(I) Catalyst Incorporating N-Benzyl DABCO Chloride. *Tetrahedron Lett.*, 2014, 55, 3459–3462.
- (153) Hajipour, A. R.; Nazemzadeh, S. H.; Mohammadsaleh, F. Choline chloride/CuCl as an Effective Homogeneous Catalyst for Palladium-Free Sonogashira Cross-Coupling Reactions. *Tetrahedron Lett.*, 2014, 55, 654–656.
- (154) Lin, C. H.; Wang, Y. J.; Lee, C. F. Efficient Copper-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Alkynes with Aryl Iodides. *European J. Org. Chem.*, 2010, 23, 4368–4371.
- (155) Wang, X.; Wang, Z.; Wu, Y.; Luo, Y.; Zhang, G.; Jian, Y.; Sun, H.; Zhang, W.; Gao, Z. Highly Modulated Bisindoles: Ligands for Copper-Catalyzed Sonogashira Reaction. *Appl. Organomet. Chem.*, 2016, 30, 831–834.
- (156) Hajipour, A. R.; Mohammadsaleh, F. Methionine: A Green and Efficient Promoter for Copper-Catalyzed Sonogashira Cross-Coupling Reactions. *Appl. Organomet. Chem.*, 2015, 29, 787–792.
- (157) Wang, Z.; Wang, X.; Sun, H.; Zhu, Z.; Zhang, G.; Zhang, W.; Gao, Z. Triazine-Triazole Conjugates as Potent Ligands for Cu-Catalyzed Sonogashira Reaction. *ChemistrySelect*, 2016, 1, 391–395.

- (158) Xu, W.; Yu, B.; Sun, H.; Zhang, G.; Zhang, W.; Gao, Z. Copper-Catalyzed C(sp²)-C(sp) Sonogashira-Type Cross-Coupling Reactions Accelerated by Polycyclic Aromatic Hydrocarbons. *Appl. Organomet. Chem.*, 2015, 29, 353–356.
- (159) Wang, X.; Wang, Z.; Xie, Z.; Zhang, G.; Zhang, W.; Gao, Z. Functionalized A, β -Ynones: Efficient Ligand for Cu Catalyzed Sonogashira-Type Cross-Coupling Reaction. *RSC Adv.*, 2016, 6, 109296–109300.
- (160) Ellul, C. E.; Reed, G.; Mahon, M. F.; Pascu, S. I.; Whittlesey, M. K. Tripodal N-Heterocyclic Carbene Complexes of Palladium and Copper: Syntheses, Characterization, and Catalytic Activity. *Organometallics*, 2010, 29, 4097–4104.
- (161) Biffis, A.; Tubaro, C.; Scattolin, E.; Basato, M.; Papini, G.; Santini, C.; Alvarez, E.; Conejero, S. Trinuclear copper(I) Complexes with Triscarbene Ligands: Catalysis of C–N and C–C Coupling Reactions. *Dalton Trans.*, 2009, 7223–7229.
- (162) Borude, V. S.; Shah, R. V.; Shukla, S. R. Phosphine-free copper-mediated Sonogashira coupling reaction. *Monatsh Chem.*, 2013, 144, 16631669.
- (163) Gallop, C. W. D; Chen, M.-T.; Navarro, O. Sonogashira Couplings Catalyzed by Collaborative (N- Heterocyclic Carbene) -Copper and -Palladium Complexes. *Org. Lett.*, 2014, 16, 3724–3727.
- (164) Castro, C. E.; Stephens, R. D. The Substitution of Aryl Iodides with Cuprous Acetylides. A Synthesis of Tolanes and Heterocyclics. *J. Org. Chem.*, 1963, 28, 3313-3315.
- (165) Deng, C. L.; Xie, Y. X.; Yin, D. L.; Li, J. H. Copper(II) acetate/1,4-Diphenyl-1,4-Diazabuta-1,3-Diene Catalyzed Sonogashira Cross-Coupling of Aryl Halides with Terminal Alkynes under Aerobic and Solvent-Free Conditions. *Synthesis (Stuttg.)*, 2006, 20, 3370–3376.
- (166) Hay, A. Communications- Oxidative Coupling of Acetylenes. *J. Org. Chem.*, 1960, 25, 1275–1276.

- (167) Hay, A. S. Oxidative Coupling of Acetylenes. II. *J. Org. Chem.*, 1962, 27, 3320–3321.
- (168) Suárez, J. R.; Collado-Sanz, D.; Cárdenas, D. J.; Chiara, J. L. Nonfluorobutanesulfonyl Azide as a Shelf-Stable Highly Reactive Oxidant for the Copper-Catalyzed Synthesis of 1,3-Diynes from Terminal Alkynes. *J. Org. Chem.*, 2015, 80, 1098–1106.
- (169) Elangovan, A.; Wang, Y.-H.; HO, T. -I. Sonogashira Coupling Reaction with Diminished Homocoupling. *Org. Lett.*, 2003, 5, 1841-1844.
- (170) Thorand, S.; Krause, N. Improved Procedures for the Palladium-Catalyzed Coupling of Terminal Alkynes with Aryl Bromides (Sonogashira Coupling). *J. Org. Chem.*, 1998, 63, 8551–8553.
- (171) Chow, H.; Wan, C.; Low, K. A Highly Selective Synthesis of Diarylethynes and Their Oligomers by a Palladium-Catalyzed Sonogashira Coupling. *J. Org. Chem.*, 2001, 66, 1910–1913.
- (172) Wang, L.; Yan, J.; Li, P.; Wang, M.; Su, C. The Effects of Amines on Oxidative Homo-Coupling of Terminal Alkynes Promoted by Copper Salts. *J. Chem. Res.*, 2005, 2005, 112–115.
- (173) Stewart, I. C.; Ung, T.; Pletnev, A. A.; Berlin, J. M.; Grubbs, R. H.; Schrodi, Y. Highly Efficient Ruthenium Catalysts for the Formation of Tetrasubstituted Olefins via Ring-Closing Metathesis. *Org. Lett.*, 2007, 9, 1589–1592.
- (174) Ritter, T.; Day, M. W.; Grubbs, R. H. Rate Acceleration in Olefin Metathesis through a Fluorine - Ruthenium Interaction. *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, 128, 11768–11769.
- (175) Ledoux, N.; Allaert, B.; Pattyn, S.; Mierde, H. Vander; Vercaemst, C.; Verpoort, F. N,N'-Dialkyl- and N-Alkyl-N-mesityl-Substituted N-Heterocyclic Carbenes as Ligands in Grubbs Catalysts. *Chem. - A Eur. J.*, 2006, 12, 4654–4661.
- (176) Stylianides, N.; Danopoulos, A. A.; Pugh, D.; Hancock, F.; Zanotti-Gerosa, A. Cyclometalated and Alkoxyphenyl-Substituted Palladium Imidazolin-2-Ylidene

Complexes. Synthetic, Structural, and Catalytic Studies. *Organometallics*, 2007, 26, 5627–5635.

(177) Fliedel, C.; Maisse-François, A.; Bellemin-Laponnaz, S. Palladium(II) Complexes of a Bis-2-Aminobiphenyl N-Heterocyclic Carbene: Synthesis, Structural Studies and Catalytic Activity. *Inorganica Chim. Acta*, 2007, 360, 143–148.

(178) Yu, D.; Zhang, Y. Copper- and Copper-N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed C-H Activating Carboxylation of Terminal Alkynes with CO₂ at Ambient Conditions. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2010, 107, 20184–20189.

(179) Manjolinho, F.; Arndt, M.; Goossen, K.; Goossen, L. J. Catalytic C–H Carboxylation of Terminal Alkynes with Carbon Dioxide. *ACS Catal.*, 2012, 2, 2014–2021.

(180) Dijkstra, G.; Kruizinga, W. H.; Kellogg, R. M. Assessment of the Causes of the “Cesium Effect.” *Org. Chem.*, 1987, 52, 4230–4234.

(181) Caine, D. *e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Willey, 2006.