

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ

ΓΕΩΠΟΝΙΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ

ΔΙΑΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

**«ΟΡΓΑΝΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΗΣ ΣΤΗ ΧΗΜΙΚΗ
ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ»**

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ

**Ανάπτυξη καταλυτικών πρωτοκόλλων χαλκού για την
κατάλυση διαδοχικών αντιδράσεων ενεργοποίησης
δεσμών O-H/C-H και αντιδράσεων σύζευξης
Sonogashira**

Ευστάθιος Τώνης

ΧΗΜΙΚΟΣ

ΑΘΗΝΑ

ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2020

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ

**Ανάπτυξη καταλυτικών πρωτοκόλλων χαλκού για την κατάλυση
διαδοχικών αντιδράσεων ενεργοποίησης δεσμών O-H/C-H και
αντιδράσεων σύζευξης Sonogashira**

Ευστάθιος Τώνης

A.M.: 181515

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: Γεώργιος Χ. Βουγιουκαλάκης, Αναπληρωτής Καθηγητής

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

Γεώργιος Χ. Βουγιουκαλάκης, Αναπληρωτής Καθηγητής

Αθανάσιος Γκιμήσης, Καθηγητής

Σταματία Βασιλείου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια

Οκτώβριος 2020

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η έρευνα για νέα, εναλλακτικά καταλυτικά συστήματα που θα μπορέσουν να αντικαταστήσουν μεταλλικούς καταλύτες που στηρίζονται στο παλλάδιο, ρουθίνιο, ρόδιο, ιρίδιο κ.α., με φθηνότερα, πιο άφθονα και λιγότερο τοξικά μέταλλα, όπως ο χαλκός, έχει αναπτυχθεί σε μεγάλο βαθμό τα τελευταία χρόνια. Η ποικιλομορφία της χημείας του χαλκού, η οποία τον καθιστά δραστικό καταλύτη, οφείλεται στις ποικίλες και εναλλάξιμες καταστάσεις οξειδωσής του, στην ικανότητα συναρμογής του με ετεροάτομα, καθώς και στην ικανότητα του να ενεργοποιεί τερματικά αλκύνια. Ο χαλκός βρίσκει πολλές εφαρμογές στη χημεία νιτρενίων και καρβενίων, σε [3+2] αντιδράσεις "κλικ", σε αντιδράσεις διασταυρούμενης σύζευξης, σε αντιδράσεις ενεργοποίησης δεσμών C-H, κ.α. Στα πλαίσια της παρούσας εργασίας περιγράφεται η ανάπτυξη δύο ανεξάρτητων μεταξύ τους, καταλυόμενων από χαλκό πρωτοκόλλων, που περιλαμβάνουν μια αντίδραση ντόμινο (αντίδραση τύπου Ullmann ακολουθούμενη από μια ενεργοποίηση δεσμού C-H) και μία αντίδραση σύζευξης Sonogashira απουσία παλλαδίου.

Η μεταπτυχιακή διατριβή ξεκινά με τη μελέτη μιας νέας ντόμινο αντίδρασης μέσω ενεργοποίησης δεσμών O-H / C-H για τη σύνθεση πολυαρωματικών μορίων με σημαντικές τεχνολογικές εφαρμογές. Έγινε προσπάθεια ανάπτυξης καταλυτικού συστήματος χαλκού για την αντίδραση τύπου Ullmann μεταξύ παραγώγων 1,8-διαλογονο-ναφθαλενίου (ή αλλιώς ναφθαλινίου) με φαινόλες, ακολουθούμενη από μία ενδομοριακή κυκλοποίηση μέσω ενεργοποίησης δεσμού C-H. Το παραπάνω πρωτόκολλο δεν μελετήθηκε εκτεταμένα και η ανάπτυξη του έφτασε μέχρι του σημείου στο οποίο παρατηρήθηκαν κάποια αξιολογικά πρώτα αποτελέσματα.

Το δεύτερο μέρος της μεταπτυχιακής διατριβής πραγματεύεται την ανάπτυξη ενός πρωτοκόλλου αντίδρασης Sonogashira χωρίς παλλάδιο, χρησιμοποιώντας ένα *in-situ* παραγόμενο καταλυτικό σύστημα αποτελούμενο από μια απλή πηγή χαλκού (CuI) και ένα πρόδρομο άλας ενός χηλικού 1,2,3-τριαζολυλιδενίου. Το πρωτόκολλο αποδίδει καλές αποδόσεις σε χαμηλό καταλυτικό φορτίο, με το ελάχιστο δυνατό κόστος και διαθέτει επιλεκτικότητα υπέρ του προϊόντος Sonogashira, σε σύγκριση με το ταυτόχρονα σχηματιζόμενο προϊόν σύζευξης Glaser.

ΘΕΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ: Οργανική Χημεία

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Αειφόρος κατάλυση, αντίδραση ντόμινο, αντίδραση Ullmann, ενεργοποίηση δεσμού C-H, σύζευξη Sonogashira, χαλκός, μεσοϊονικά καρβένια, ομογενής κατάλυση.

ABSTRACT

The research for new, alternative catalytic systems, that can replace metallic catalysts based on palladium, ruthenium, rhodium, and iridium with cheaper, more abundant, and less toxic metals such as copper, is advancing rapidly in recent years. The diversity of copper chemistry, which makes it an active catalyst, is due to its varied and interchangeable oxidation states, its ability to coordinate with heteroatoms, and its ability to activate terminal alkynes. Copper finds many applications in nitrene and carbene chemistry, [3+2] "click" reactions, cross-coupling reactions, C-H bond activation reactions, etc. The present work describes the development of two independent, copper catalyzed protocols comprising a domino reaction (Ullmann type reaction followed by a C-H bond activation) and a Sonogashira coupling reaction in the absence of palladium.

The thesis begins with the study of a new domino reaction consisting of O-H / C-H bond activation for the synthesis of aromatic molecules with important technological applications. An attempt was made to develop a copper-based catalytic system for the Ullmann-type reaction between 1,8-dihalo-naphthalene derivatives with phenols, followed by an intramolecular cyclization through C-H bond activation. This protocol has not been studied extensively and its development stopped, in the framework of the present thesis, when some first promising results were obtained.

The second part of the thesis deals with the development of a palladium-free Sonogashira reaction protocol, using an *in-situ* generated catalytic system obtained from a copper(I) (CuI) source and a precursor salt of a chelating 1,2,3-triazolylidene. The protocol works well at low catalytic loading, at the lowest possible cost, and provides very good Sonogashira product selectivity compared to the Glaser coupling product.

SUBJECT AREA: Organic Chemistry

KEYWORDS: Sustainable catalysis, domino reaction, Ullmann reaction, C-H bond activation, Sonogashira coupling in the absence of palladium, copper, mesoionic carbenes, homogeneous catalysis.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Αναπληρωτή Καθηγητή Γεώργιο Χ. Βουγιουκαλάκη για τη συνεργασία μας και τη βοήθεια που μου προσέφερε σε οποιοδήποτε πρόβλημα αντιμετώπισα στη διάρκεια του μεταπτυχιακού μου.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη της τριμελούς επιτροπής, Καθηγητή Αθανάσιο Γκιμήση και Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Σταματία Βασιλείου, για τον χρόνο που αφιέρωσαν στη διόρθωση της μεταπτυχιακής μου διατριβής.

Ακόμα, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλα τα μέλη της ερευνητικής ομάδας του Αναπληρωτή Καθηγητή Γεώργιου Χ. Βουγιουκαλάκη, για τη συνεργασία μας και τη βοήθεια που μου προσέφεραν στο εργαστήριο. Ευχαριστώ, επίσης, όλα τα υπόλοιπα μέλη του εργαστηρίου οργανικής χημείας, για το καλό κλίμα που επικράτησε κατά τη διάρκεια των 2 χρόνων του μεταπτυχιακού.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου και τους φίλους μου, για τη στήριξη και τη βοήθειά τους.



Η ερευνητική εργασία υποστηρίχθηκε από το Ελληνικό Ίδρυμα Έρευνας και Καινοτομίας (ΕΛ.ΙΔ.Ε.Κ.) στο πλαίσιο της Δράσης «1η Προκήρυξη ερευνητικών έργων ΕΛ.ΙΔ.Ε.Κ. για την ενίσχυση των μελών ΔΕΠ και Ερευνητών/τριών και την προμήθεια ερευνητικού εξοπλισμού μεγάλης αξίας» (Αριθμός Έργου: 16 – Ακρωνύμιο: SUSTAIN).

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	19
ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ.....	20
ΝΤΟΜΙΝΟ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗΣ ΔΕΣΜΩΝ Ο-Η / C-H.....	22
1.1. Αντιδράσεις «ντόμινο» και η σημασία τους για την οργανική σύνθεση	22
1.2. Αντίδραση Ullmann	23
1.3. Αντίδραση Ullmann προς σχηματισμό C-C, C-O, C-N δεσμών.....	24
1.4. Προτεινόμενος μηχανισμός αντιδράσεων τύπου Ullmann.....	27
1.5. Αντιδράσεις (τύπου) Ullmann παρουσία παλλαδίου ή νικελίου	27
1.6. Εφαρμογές της αντίδρασης (τύπου) Ullmann	29
1.7. Ενεργοποίηση δεσμού άνθρακα – υδρογόνου (C-H)	31
1.8. Κατευθυντήριες ομάδες και ο ρόλος τους στην ενεργοποίηση του δεσμού C-H	34
1.9. Προτεινόμενοι μηχανισμοί για την ενεργοποίηση δεσμού υδρογόνου.....	36
1.10. Εφαρμογές της ενεργοποίησης δεσμού C-H στη σύνθεση φυσικών προϊόντων και φαρμάκων	39
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΖΗΤΗΣΗ: Αντίδραση Ντόμινο	40
2.1. Σχεδιασμός καταλυτικού συστήματος και βέλτιστες συνθήκες για την ντόμινο αντίδραση μέσω ενεργοποίησης δεσμού Ο-Η / C-H	40
2.2. Δραστικότητα υποκατεστημένου διαλογονο-ναφθαλενίου.....	48
2.3. Συμπεράσματα.....	51
Η ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ SONOGASHIRA.....	52
3.1. Εισαγωγή.....	52
3.2. Φωσφίνες ως υποκαταστάτες στην αντίδραση Sonogashira	55

3.3. N-ετεροκυκλικά καρβένια ως υποκαταστάτες στην αντίδραση Sonogashira..	57
3.4. Αντίδραση Sonogashira απουσία παλλαδίου.....	61
3.5. Αντίδραση Sonogashira καταλυόμενη από χαλκό.....	63
3.6. Μεσοϊονικά καρβένια (MIC) και η χρήση τους στην αντίδραση Sonogashira .	69
3.7. Εφαρμογές της αντίδρασης Sonogashira.....	70
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΖΗΤΗΣΗ: Αντίδραση Sonogashira	72
4.1. Σχεδιασμός καταλυτικού συστήματος και βέλτιστες συνθήκες για την αντίδραση Sonogashira	72
4.2. Εύρος δραστηριότητας αρυλαλογονιδίων	78
4.3. Εύρος δραστηριότητας αρυλαλογονιδίων	79
4.4. Μηχανιστικά αποτελέσματα και επιλεγμένα φασματοσκοπικά δεδομένα	80
4.5. Συμπεράσματα.....	86
ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΠΟΡΕΙΕΣ ΚΑΙ ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ	88
5.1. Πειραματικό μέρος	88
5.2. Σύνθεση και χαρακτηρισμός ενώσεων της ντόμινο αντίδρασης μέσω ενεργοποίησης δεσμού O-H / C-H	91
5.3. Σύνθεση και χαρακτηρισμός ενώσεων αντίδρασης Sonogashira.....	92
5.4. Επιλεγμένα φασματοσκοπικά δεδομένα των αντιδράσεων σύζευξης Sonogashira.....	100
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	114
ΑΝΑΦΟΡΕΣ.....	115

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 1.2.1. Παραδείγματα αντίδρασης Ullmann / τύπου Ullmann. ¹⁷	24
Σχήμα 1.3.1. Καταλυτικό σύστημα ερευνητικής ομάδας του Ma με υποκαταστάτη την (2S, 4R)-4-υδροξυπρολίνη. ¹⁹	24
Σχήμα 1.3.2. Πρωτόκολλο Buchwald με υποκαταστάτη πικολινικό οξύ (L2). ²⁴	25
Σχήμα 1.3.3. Καταλυτικό σύστημα του Wang με τον υποκαταστάτη L3. ³⁰	26
Σχήμα 1.4.1. Δύο πιθανοί καταλυτικοί κύκλοι για τις αντιδράσεις τύπου Ullmann. ¹⁷	27
Σχήμα 1.5.1. Χρήση ψευδαργύρου ως αναγωγικό σε Pd/C σύζευξη αλογονο-αρενίων. ³³	28
Σχήμα 1.7.1. Καταλυόμενη από Ρόδιο ενεργοποίηση δεσμού άνθρακα-υδρογόνου. ⁶⁵	32
Σχήμα 1.7.2. Χρήση καταλύτη σιδήρου στην ενεργοποίηση δεσμού άνθρακα-υδρογόνου. ⁶⁸	33
Σχήμα 1.7.3. Πρωτόκολλο Ackermann για την καταλυόμενη από χαλκό ενεργοποίηση δεσμού άνθρακα-υδρογόνου. ⁷²	34
Σχήμα 1.9.1. Προτεινόμενοι μηχανισμοί (εξωτερικής σφαίρας) ενεργοποίησης δεσμού C-H. ⁸⁹	37
Σχήμα 1.9.2. Προτεινόμενοι μηχανισμοί (εσωτερικής σφαίρας) ενεργοποίησης δεσμού C-H. ⁸⁹	38
Σχήμα 2.1.1. Αντίδραση και επιθυμητό προϊόν 3a για το πρωτόκολλο της αντίδρασης «ντόμινο».....	40
Σχήμα 2.2.1. Αντίδραση υποκατεστημένου διβρωμοναφθαλενίου 1β με τη φαινόλη.....	49
Σχήμα 3.1.1. Πρωτόκολλα Cassar για τη μετατροπή μονοϋποκατεστημένων	

αλκυνίων σε αρυλο- ή βινυλο-υποκατεστημένα παράγωγα αλκυνίων, μέσω της αντίδρασης τους με τα αντίστοιχα αρυλο- ή βινυλο-αλογονίδια. ⁹⁶	52
Σχήμα 3.1.2. Γενική αντίδραση σύζευξης Sonogashira. ¹⁰⁰	53
Σχήμα 3.1.3. Καταλυτικός κύκλος καταλυόμενης από παλλάδιο-χαλκό αντίδρασης Sonogashira. ⁹⁵	54
Σχήμα 3.2.1. Σύνθεση Enduracil μέσω αντίδρασης σύζευξης Sonogashira. ¹¹⁵	55
Σχήμα 3.2.2. Παράδειγμα αντίδρασης Sonogashira απουσία χαλκού. ¹²¹	56
Σχήμα 3.2.3. Παράδειγμα αντίδρασης σύζευξης Sonogashira με υπόστρώματα αρυλοχλωρίδια. ¹²³	57
Σχήμα 3.4.1. Παράδειγμα αντίδρασης σύζευξης Sonogashira καταλυόμενη από χρυσό. ¹⁴²	61
Σχήμα 3.4.2. Παράδειγμα αντίδρασης σύζευξης Sonogashira καταλυόμενη από σίδηρο. ¹³⁷	62
Σχήμα 3.5.1. Πρωτόκολλο Liu για την αντίδραση σύζευξης Sonogashira καταλυόμενη από χαλκό. ¹⁴⁹	64
Σχήμα 3.5.2. Πρωτόκολλο Tailleferet για την αντίδραση σύζευξης Sonogashira καταλυόμενη από χαλκό. ¹⁵²	65
Σχήμα 3.5.3. Πρωτόκολλο Fu για την αντίδραση σύζευξης Sonogashira καταλυόμενη από χαλκό. ¹⁵⁵	66
Σχήμα 4.1.1. Αντίδραση πρωτοκόλλου αντίδρασης σύζευξης Sonogashira χωρίς παλλάδιο, χρησιμοποιώντας ένα <i>in-situ</i> παραγόμενο καταλυτικό σύστημα δημιουργούμενο από μια απλή πηγή χαλκού και ένα πρόδρομο άλας ενός χηλικού 1,2,3-τριαζολυλιδενίου.....	72
Σχήμα 4.2.1. Εύρος δραστηριότητας αρυλαλογονιδίων.....	79
Σχήμα 4.3.1. Εύρος δραστηριότητας τελικών αλκυνίων.....	80

Σχήμα 4.4.1. Προτεινόμενος καταλυτικός κύκλος για την καταλυόμενη από χαλκό σύζευξη Sonogashira.....	82
---	----

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1.6.1. Διαρυλο-αιθέρας <i>i</i> που δρα κατά της φυματίωσης. ⁴¹	30
Εικόνα 1.6.2. Αναστολέας <i>ii</i> με πιθανή αντικαρκινική δράση. ⁴³	30
Εικόνα 2.1.1. Αποτελέσματα ανάλυσης GC-MS. Παρουσιάζεται το χρωματογράφημα του μίγματος της αντίδρασης και απεικονίζεται η πιθανή ύπαρξη του προϊόντος 3α	47
Εικόνα 2.1.2. Αποτελέσματα ανάλυσης GC-MS. Παρουσιάζεται η ανάλυση μάζας για την κορυφή με χρόνο ανάλυσης 13,7 λεπτά της ένωσης 3α . (<i>m/z</i> : 218).....	48
Εικόνα 2.2.2. Φάσμα ¹ H-NMR της ένωσης 3β σε διαλύτη CDCl ₃	50
Εικόνα 2.2.3. Φάσμα ESI-MS του μίγματος της αντίδρασης του υποστρώματος 1β με το 2α	51
Εικόνα 3.3.1. Σύμπλοκα παλλαδίου με υποκαταστάτες <i>N</i> -ετεροκυκλικά καρβενία που καταλύουν την αντίδραση Sonogashira παρουσία χαλκού.....	59
Εικόνα 3.3.2. Σύμπλοκα παλλαδίου με υποκαταστάτες <i>N</i> -ετεροκυκλικά καρβενία που καταλύουν την αντίδραση Sonogashira απουσία χαλκού.....	60
Εικόνα 3.5.1. Υποκαταστάτες και σύμπλοκα που χρησιμοποιούνται στην καταλυόμενη από χαλκό αντίδραση Sonogashira.....	68
Εικόνα 3.6.1. Σύμπλοκα Pd-MIC που καταλύουν την αντίδραση Sonogashira.....	70
Εικόνα 4.1.1. Υποκαταστάτης (Trz*Ph,Ph) ₂ CH ₂ (L).....	73
Εικόνα 4.4.1. Παγιδευτής ριζών, 2,2,6,6-τετραμεθυλο-πιπεριδινυλο-οξιδανυλο-ρίζα (TEMPO) και εκκινητής ριζών αζω-δισ-ισοβουτυρυλο-νιτρίλιο (AIBN)....	81

Εικόνα 4.4.2. Διπυρηνικό σύμπλοκο χαλκού(I) με υπακαταστάτη διμεσοϊονικό καρβένιο 9 του οποίου εξετάστηκε η καταλυτική δραστηριότητα υπό τις βέλτιστες συνθήκες του πρωτοκόλλου.....	83
Εικόνα 4.4.3. Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της ένωσης 8a σε διαλύτη CDCl_3	84
Εικόνα 4.4.4. Φάσμα $^{13}\text{C-NMR}$ της ένωσης 8a σε διαλύτη CDCl_3	85
Εικόνα 4.4.5. Αποτελέσματα ανάλυσης GC-MS. Παρουσιάζεται το χρωματογράφημα του μίγματος της αντίδρασης του 1-ιωδο-4-νιτροβενζολίου με το φαινυλακετυλένιο. Απεικονίζεται το προϊόν 8a με εσωτερικό πρότυπο οκτάνιο.....	85
Εικόνα 4.4.6. Αποτελέσματα ανάλυσης GC-MS. Παρουσιάζεται η ανάλυση μάζας για την κορυφή με χρόνο ανάσχεσης 13,3 λεπτά της ένωσης 8a (m/z : 223).....	86
Εικόνα 4.4.7. Αποτελέσματα ανάλυσης GC-MS. Παρουσιάζεται η ανάλυση μάζας για την κορυφή με χρόνο ανάσχεσης 13,1 λεπτά του παραπροϊόντος Glaser (m/z : 202).....	86
Εικόνα 4.4.8. Αποτελέσματα ανάλυσης GC-MS. Παρουσιάζεται η ανάλυση μάζας για την κορυφή με χρόνο ανάσχεσης 4,8 λεπτά του οκτανίου (m/z : 114).....	86
Εικόνα 5.4.1. Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της ένωσης 8a σε διαλύτη CDCl_3	100
Εικόνα 5.4.2. Φάσμα $^{13}\text{C-NMR}$ της ένωσης 8a σε διαλύτη CDCl_3	100
Εικόνα 5.4.3. Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της ένωσης 8β σε διαλύτη CDCl_3	101
Εικόνα 5.4.4. Φάσμα $^{13}\text{C-NMR}$ της ένωσης 8β σε διαλύτη CDCl_3	101
Εικόνα 5.4.5. Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της ένωσης 8γ σε διαλύτη CDCl_3	102
Εικόνα 5.4.6. Φάσμα $^{13}\text{C-NMR}$ της ένωσης 8γ σε διαλύτη CDCl_3	102
Εικόνα 5.4.7. Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ της ένωσης 8δ σε διαλύτη CDCl_3	103

Εικόνα 5.4.8. Φάσμα ^{13}C -NMR της ένωσης 8δ σε διαλύτη CDCl_3	103
Εικόνα 5.4.9. Φάσμα ^1H -NMR της ένωσης 8ε σε διαλύτη CDCl_3	104
Εικόνα 5.4.10. Φάσμα ^{13}C -NMR της ένωσης 8ε σε διαλύτη CDCl_3	104
Εικόνα 5.4.11. Φάσμα ^1H -NMR της ένωσης 8ζ σε διαλύτη CDCl_3	105
Εικόνα 5.4.12. Φάσμα ^{13}C -NMR της ένωσης 8ζ σε διαλύτη CDCl_3	105
Εικόνα 5.4.13. Φάσμα ^1H -NMR της ένωσης 8η σε διαλύτη CDCl_3	106
Εικόνα 5.4.14. Φάσμα ^{13}C -NMR της ένωσης 8η σε διαλύτη CDCl_3	106
Εικόνα 5.4.15. Φάσμα ^1H -NMR της ένωσης 8θ σε διαλύτη CDCl_3	107
Εικόνα 5.4.16. Φάσμα ^{13}C -NMR της ένωσης 8θ σε διαλύτη CDCl_3	107
Εικόνα 5.4.17. Φάσμα ^1H -NMR της ένωσης 8ι σε διαλύτη CDCl_3	108
Εικόνα 5.4.18. Φάσμα ^{13}C -NMR της ένωσης 8ι σε διαλύτη CDCl_3	108
Εικόνα 5.4.19. Φάσμα ^1H -NMR της ένωσης 8κ σε διαλύτη CDCl_3	109
Εικόνα 5.4.20. Φάσμα ^{13}C -NMR της ένωσης 8κ σε διαλύτη CDCl_3	109
Εικόνα 5.4.21. Φάσμα ^1H -NMR της ένωσης 8λ σε διαλύτη CDCl_3	110
Εικόνα 5.4.22. Φάσμα ^{13}C -NMR της ένωσης 8λ σε διαλύτη CDCl_3	110
Εικόνα 5.4.23. Φάσμα ^1H -NMR της ένωσης 8μ σε διαλύτη CDCl_3	111
Εικόνα 5.4.24. Φάσμα ^{13}C -NMR της ένωσης 8μ σε διαλύτη CDCl_3	111
Εικόνα 5.4.25. Φάσμα ^1H -NMR της ένωσης 8ν σε διαλύτη CDCl_3	112
Εικόνα 5.4.26. Φάσμα ^{13}C -NMR της ένωσης 8ν σε διαλύτη CDCl_3	112
Εικόνα 5.4.27. Φάσμα ^1H -NMR της ένωσης 8ξ σε διαλύτη CDCl_3	113
Εικόνα 5.4.28. Φάσμα ^{13}C -NMR της ένωσης 8ξ σε διαλύτη CDCl_3	113

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 2.1.1. Διερεύνηση βέλτιστων συνθηκών.....	41
Πίνακας 2.1.2. Διερεύνηση της επίδρασης των φαινολών που φέρουν ηλεκτρονιοελκτικές ή ηλεκτρονιοδοτικές ομάδες και ομάδες που προσδίδουν στερεοχημική παρεμπόδιση.....	43
Πίνακας 2.1.3. Διερεύνηση του βέλτιστου υποκαταστάτη.....	45
Πίνακας 2.1.4. Διερεύνηση της βέλτιστης πηγής χαλκού.....	46
Πίνακας 4.1.1. Διερεύνηση βέλτιστης πηγής μετάλλου.....	74
Πίνακας 4.1.2. Διερεύνηση βέλτιστης βάσης.....	75
Πίνακας 4.1.3. Διερεύνηση βέλτιστου διαλύτη.....	76
Πίνακας 4.1.4. Διερεύνηση βέλτιστης θερμοκρασίας.....	77
Πίνακας 4.1.5. Διερεύνηση βέλτιστου χρόνου αντίδρασης.....	78

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διατριβή πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος «Οργανική Σύνθεση και Εφαρμογές της στη Χημική Βιομηχανία» και εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας του Πανεπιστημίου Αθηνών κατά την περίοδο: Νοέμβριος 2018 - Σεπτέμβριος 2020, στην ερευνητική ομάδα και υπό την επίβλεψη του Αναπληρωτή Καθηγητή Γεώργιου Χ. Βουγιουκαλάκη.

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Οι κύριοι στόχοι της έρευνας στις χημικές επιστήμες περιλαμβάνουν την κατανόηση των βασικών αρχών και μηχανισμών που εμπλέκονται σε χημικές διεργασίες και την ανάπτυξη αποτελεσματικών και βιώσιμων στρατηγικών με μειωμένα ή και χωρίς καθόλου παραπροϊόντα. Ως συνέπεια των αυξημένων περιβαλλοντικών προβλημάτων, κρίνεται απαραίτητη η ανάπτυξη πρωτοκόλλων που θα καταναλώνουν την ελάχιστη δυνατή ενέργεια, απουσία μεγάλων ποσοτήτων αποβλήτων. Οι καταλυτικές αντιδράσεις αποτελούν βιώσιμες λύσεις των παραπάνω προβλημάτων και για αυτόν τον λόγο έχουν ευρεία εφαρμογή στην Οργανική Σύνθεση. Ωστόσο, πολλά από τα μέταλλα που χρησιμοποιούνται συχνά ως καταλύτες, όπως το παλλάδιο, το ρόδιο, το ρουθίνιο κ.α., έχουν υψηλό κόστος, χαμηλή βιωσιμότητα, και υψηλή τοξικότητα. Συνεπώς, αναζητούνται συνεχώς νέα, εναλλακτικά καταλυτικά συστήματα που θα μπορέσουν να αντικαταστήσουν τα μέταλλα αυτά με φθηνότερα, πιο άφθονα και λιγότερο τοξικά μέταλλα, όπως ο χαλκός. Ο σκοπός της παρούσας διατριβής ήταν να χρησιμοποιηθεί ο χαλκός για την ανάπτυξη φθηνών, όσο το δυνατόν λιγότερο τοξικών, και εύκολα προσβάσιμων καταλυτικών συστημάτων.

Αρχικός στόχος ήταν η ανάπτυξη ενός τέτοιου πρωτοκόλλου, για μια νέα αντίδραση ντόμινο, η οποία αποτελείται από μια αντίδραση τύπου Ullmann, ακολουθούμενη από μια ενδομοριακή ενεργοποίηση δεσμού άνθρακα-υδρογόνου, για τη σύνθεση πολυαρωματικών ενώσεων με σημαντικές τεχνολογικές εφαρμογές. Επιθυμία μας ήταν να εξεταστούν διάφορα παράγωγα 1,8-διαλογονο-ναφθαλενίων και φαινολών παρουσία του ελάχιστου δυνατού καταλυτικού φορτίου χαλκού, ώστε να μελετηθεί η επίδραση ηλεκτρονιοδοτικών και ηλεκτρονιοελκτικών ομάδων, και ομάδων μεταβλητής στερεοχημικής παρεμπόδισης. Προτεραιότητα της εργασίας ήταν να βρεθεί το κατάλληλο καταλυτικό σύστημα χαλκού-υποκαταστάτη (προσδέτης, ligand), καθώς και οι βέλτιστες συνθήκες, ώστε να μπορέσουν να πραγματοποιηθούν διαδοχικά και οι δύο αντιδράσεις, χωρίς την απομόνωση και τον καθαρισμό του ενδιάμεσου. Όσον αφορά την σύζευξη Sonogashira, ο στόχος της διατριβής ήταν να αναπτυχθεί ένα πρωτόκολλο καταλυόμενο από χαλκό και ένα διδοντικό (δισχιδές, bidentate) 1,2,3-τριαζολυλιδένιο, απουσία παλλαδίου, δίνοντας

έμφαση στην εύρεση των βέλτιστων συνθηκών, δοκιμάζοντας μια μεγάλη ποικιλία πηγών χαλκού, βάσεων, διαλυτών, θερμοκρασιών και χρόνων αντίδρασης, καθώς και στην εύρεση των βέλτιστων υποστρωμάτων. Πιθανά αρυλαλογονίδια για δοκιμή κρίθηκαν τα αρυλο-ιωδίδια και αρυλο-βρωμίδια που φέρουν ηλεκτρονιελκτικές ή ηλεκτρονιοδοτικές ομάδες, ή ομάδες που προσδίδουν στερεοχημική παρεμπόδιση, ενώ πιθανά αλκύνια κρίθηκαν τα αρυλο-υποκατεστημένα τερματικά αλκύνια που φέρουν ηλεκτρονιοελκτικές ή ηλεκτρονιοδοτικές ομάδες και τα αλκυλο-υποκατεστημένα τερματικά αλκύνια.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΝΤΟΜΙΝΟ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗΣ ΔΕΣΜΩΝ O-H / C-H

1.1. Αντιδράσεις «ντόμινο» και η σημασία τους για την οργανική σύνθεση

Εδώ και αρκετές δεκαετίες, η Χημεία αποτελεί ένα σημαντικό μέσο για την εξέλιξη της κοινωνίας.¹ Ωστόσο, τον τελευταίο καιρό, λόγω της αυξανόμενης σημασίας της προστασίας του περιβάλλοντος, επικρατεί η ανησυχία ότι η Χημεία θα μπορούσε, μεταξύ άλλων, να επηρεάσει αρνητικά την οικολογική ισορροπία. Για τον λόγο αυτό, έχουν γίνει ποικίλες προσπάθειες βελτίωσης των συνθηκών και των εφαρμογών της Χημείας γενικότερα. Η συνήθης διαδικασία για τη σύνθεση οργανικών ενώσεων είναι ο σταδιακός σχηματισμός και η απομόνωση των ενδιάμεσων ενώσεων, μέχρι να επιτευχθεί η σύνθεση του τελικού προϊόντος.^{2,3,4} Ωστόσο, είναι πολύ πιο αποτελεσματικό να σχηματιστούν αρκετά ενδιάμεσα σε ακολουθία, χωρίς να χρειάζεται η απομόνωση τους σταδιακά, καθώς αυτός ο τύπος αντίδρασης επιτρέπει την ελαχιστοποίηση των αποβλήτων και καθιστά περιττή τη διαχείριση τους, δεδομένου ότι, σε σύγκριση με τις σταδιακές αντιδράσεις, το ποσό των διαλυτών, αντιδραστηρίων και ενέργειας και χρόνου που δαπανώνται μειώνεται δραματικά. Αυτός ο τύπος μετασχηματισμού ονομάζεται αντίδραση ή διεργασία "ντόμινο".

Το παλαιότερο παράδειγμα μιας αντίδρασης ντόμινο είναι η σύνθεση της τροπινόνης, που αναφέρθηκε το 1917 από τον Robinson.⁵ Από τότε, η χρήση τέτοιων αντιδράσεων έχει πολλαπλασιαστεί στον τομέα της ολικής σύνθεσης. Ένας τομέας στον οποίο έχουν εστιάσει πολλές ερευνητικές ομάδες είναι η ανάπτυξη αντιδράσεων ντόμινο ασύμμετρης κατάλυσης, με τη χρήση χειρόμορφων καταλυτών.^{6,7} Η κατηγοριοποίηση μιας αντίδρασης ως αντίδραση ντόμινο είναι μερικές φορές δύσκολη, λόγω της διαφορετικής φύσης των πολλών βημάτων του μετασχηματισμού. Ο Καθηγητής Νικολάου έχει ταξινομήσει τις αντιδράσεις ντόμινο ως πυρηνόφιλες / ηλεκτρονιόφιλες, ριζικές, περικυκλικές ή καταλυόμενες από σύμπλοκα μετάλλων μετάπτωσης, με βάση τον μηχανισμό των βημάτων που περιλαμβάνουν.⁸ Στις περιπτώσεις που δύο ή περισσότερες κατηγορίες αντιδράσεων περιλαμβάνονται σε μια διεργασία

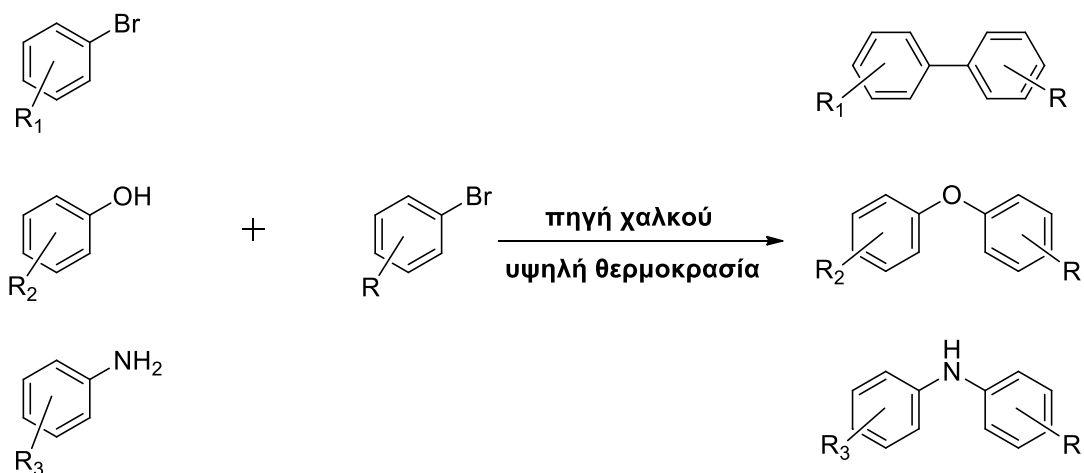
ντόμινο, η διάκριση γίνεται αυθαίρετα και η διαδικασία επισημαίνεται σύμφωνα με αυτό που μπορεί να θεωρηθεί το σημαντικότερο βήμα.

1.2. Αντίδραση Ullmann

Η κλασική αντίδραση Ullmann είναι μια αντίδραση αρωματικής πυρηνόφιλης υποκατάστασης στην οποία μεσολαβεί ως καταλύτης ο χαλκός, σε υψηλές θερμοκρασίες για τη σύζευξη δύο αρυλο-αλογονιδίων.^{9,10} Οι αντιδράσεις μεταξύ ενός αρυλο-αλογονιδίου και μιας αμίνης, φαινόλης, ή θειοφαινόλης προς σχηματισμό αρυλαμίνης, αρυλαιθέρα, ή αρυλο-θειαιθέρα, αντίστοιχα, αποτελούν παραλλαγές της αντίδρασης Ullmann και ονομάζονται αντιδράσεις τύπου Ullmann.¹¹

Το πρωτοποριακό έργο των Ullmann και Goldberg αποτελεί τη βάση της σύγχρονης καταλυόμενης από χαλκό χημείας. Το 1901, ο Ullmann ανέφερε την πρώτη καταλυόμενη από χαλκό αντίδραση σύζευξης, στην οποία δύο αρυλο-ιωδίδια συζεύχθηκαν για να σχηματίσουν το αντίστοιχο διαρυλο- προϊόν με κατανάλωση ενός ισοδύναμου χαλκού.⁹ Αργότερα, τόσο ο Ullmann όσο και ο Goldberg παρατήρησαν ότι ο χαλκός μπορούσε να χρησιμοποιηθεί στον σχηματισμό αρυλο-C-N^{12,13} και -C-O¹⁴ δεσμών (**Σχήμα 1.2.1**). Το 1929, ο Hurlley διαπίστωσε ότι οι δικετόνες και τα μηλονικά άλατα μπορούσαν να συζευχθούν με ο-βρωμοβενζοϊκό οξύ παρουσία οξικού χαλκού.¹⁵ Ωστόσο, οι ακραίες συνθήκες αντίδρασης (> 200 °C), το υψηλό καταλυτικό φορτίο χαλκού και η χαμηλή ανοχή σε διάφορες λειτουργικές ομάδες, περιόρισε τις εφαρμογές αντιδράσεων Ullmann / τύπου Ullmann. Το 2001, δύο ερευνητικές ομάδες πέτυχαν σημαντικές καινοτομίες, με την ανακάλυψη ευπροσάρμοστων και αποτελεσματικών νέων συστημάτων χαλκού / υποκαταστάτη για τον σχηματισμό δεσμών C-C, C-N, και C-O, τα οποία επέτρεψαν τη χρήση καταλυτικής ποσότητας μετάλλου υπό πολύ πιο ήπιες συνθήκες (90-110 °C).¹⁶ Αυτές οι σημαντικές ανακαλύψεις, με την αντικατάσταση του τοξικού και ακριβού παλλαδίου από τον χαλκό, οδήγησαν στην αναβίωση του ενδιαφέροντος πολλών ερευνητικών ομάδων για τις αντιδράσεις τύπου Ullmann. Διάφορες ερευνητικές ομάδες έχουν συμμετάσχει στην ανάπτυξη πιο αποτελεσματικών συνδυασμών χαλκού / υποκαταστάτη για τη διεύρυνση του πεδίου εφαρμογής τέτοιων αντιδράσεων όσον αφορά την ανοχή στο υπόστρωμα, το καταλυτικό φορτίο χαλκού, τις ήπιες συνθήκες αντίδρασης,

καθώς και τη βελτιωμένη χημειοεκλεκτικότητα και εναντιοεκλεκτικότητα.¹⁷ Σε πολλές περιπτώσεις, η χρήση συστημάτων χαλκού αποτελεί καλύτερη επιλογή από τη χρήση συστημάτων παλλαδίου.

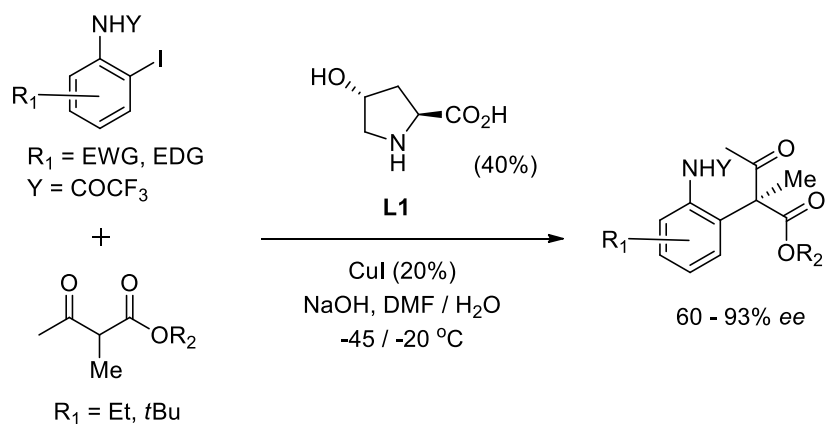


Σχήμα 1.2.1. Παραδείγματα αντίδρασης Ullmann / τύπου Ullmann.¹⁷

1.3. Αντίδραση Ullmann προς σχηματισμό C-C, C-O, C-N δεσμών

Σχηματισμός δεσμού C-C

Το 2007, ο Kwong και οι συνεργάτες του περιέγραψαν ένα ήπιο καταλυτικό σύστημα που επιτρέπει την αρυλίωση του μηλονικού διεστέρα από ένα ευρύ φάσμα αρυλο-ιωδιδίων στους 25 °C παρουσία 2-πικολινικού οξέος ως υποκαταστάτη.¹⁸ Το 2006, αναφέρθηκε η πρώτη εναντιοεκλεκτική σύζευξη Ullmann – Hurltley από τον Ma και τους συνεργάτες του.¹⁹ Το πρωτόκολλό τους ανέφερε το καταλυτικό σύστημα ιωδιούχου χαλκού (I) με υποκαταστάτη τη (2S, 4R)-4-υδροξυπρολίνη.

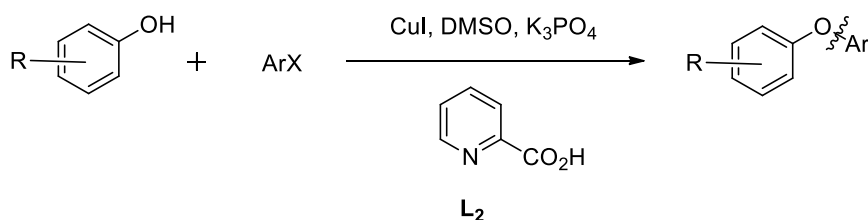


Σχήμα 1.3.1. Καταλυτικό σύστημα ερευνητικής ομάδας του Ma με υποκαταστάτη την (2S, 4R)-4-υδροξυπρολίνη.¹⁹

Η προλίνη χρησιμοποιήθηκε, επίσης, για την καταλυόμενη από χαλκό αντίδραση ενεργοποιημένων ενώσεων μεθυλενίου με βινυλο-αλογονίδια.²⁰ Ο Jiang και η ερευνητική του ομάδα ανέφεραν ένα σύστημα που περιορίζεται σε ακριβά αρυλο-ιωδίδια και υψηλές θερμοκρασίες (90 °C) για την αρυλίωση β-δικετόνων και κυανοξικών εστέρων.²¹ Νανοσωματίδια χαλκού έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί στην αντίδραση Ullmann για τη σύζευξη ιωδοβενζολίου προς διφαινύλιο από την ερευνητική ομάδα του Maitra.²²

Σχηματισμός δεσμού C-O

Η (2-πυριδυλο)ακετόνη χρησιμοποιήθηκε στην O-αρυλίωση Ullmann, με καταλύτη χαλκό, διάφορων (ετερο)αρυλαλογονιδίων με φαινόλες.²³ Το πρωτόκολλο αυτό οδηγεί στην παραγωγή διαρυλο-αιθέρων σε καλές αποδόσεις. Το 2010, οι Buchwald και Maiti περιέγραψαν ένα απλό και αποτελεσματικό πρωτόκολλο για τη σύζευξη Ullmann μεταξύ στερεοχημικά παρεμποδισμένων φαινολών και αρυλαλογονιδίων παρουσία ιωδιούχου χαλκού (I) και υποκαταστάτη πικολινικού οξέος.²⁴



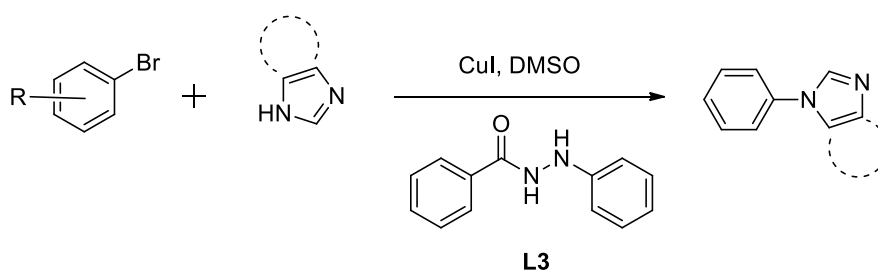
Σχήμα 1.3.2. Πρωτόκολλο Buchwald με υποκαταστάτη πικολινικό οξύ (**L2**).²⁴

Ένα αποτελεσματικό καταλυτικό σύστημα Cu_2O / 1H-ιμιδαζολο-4-καρβοξυλικού οξέος για την O-αρυλίωση των φαινολών με ιωδοαρένια αναφέρθηκε από τους Cheng και Hsieh.²⁵ Η αντίδραση έδωσε μια σειρά υποκατεστημένων διαρυλο-αιθέρων σε ήπιες συνθήκες. Το χαμηλό καταλυτικό φορτίο (1 mol%) και η οικονομική πηγή χαλκού αύξησε τη δυνατότητα για την εφαρμογή στη βιομηχανία. Το 2008, η ερευνητική ομάδα του Hu ανέφερε ένα σύμπλοκο, σταθερό στον αέρα, χαλκού(I) - διπυριδίνης, που παρουσίασε υψηλή καταλυτική ικανότητα στην O-αρυλίωση Ullmann, τόσο των φαινολών, όσο και των αλειφατικών αλκοολών με αρυλαλογονίδια.²⁶ Το 2013, μια σύζευξη Ullmann διαλογονοπυριδινών με φαινόλες περιγράφηκε από την ομάδα του

Chen.²⁷ Οι αντίστοιχες 2-αρυλο-οξυπυριδίνες λαμβάνονται σε καλές έως υψηλές αποδόσεις υπό το καταλυτικό σύστημα CuI / TMEDA.

Σχηματισμός δεσμού C-N

Το 2009, η ομάδα του Wan ανέφερε ένα αποτελεσματικό σύστημα CuO / οξαλυλο-υδραζιδίου / κετόνης για την Ullmann αμίνωση αρυλαλογονιδίων σε διαλύτη νερό.²⁸ Η πιο αξιόπιστη κετόνη βρέθηκε να είναι η εξανο-2,5-διόνη. Τόσο τα αρυλο-βρωμίδια όσο και τα ιωδιδια μπορούν να αντιδράσουν με μια ποικιλία ανιλινών, αλειφατικών αμινών, ή ιμιδαζολίων, υπό μικροκυματική ή συμβατική θέρμανση. Η αντίδραση μπορεί να προχωρήσει ομαλά σε θερμοκρασία δωματίου με αύξηση, όμως, του καταλυτικού φορτίου και παράταση του χρόνου αντίδρασης σε 96 ώρες. Η καταλυόμενη από χαλκό αρυλίωση οξα-διαμινών και πολυαμινών για τη σύνθεση *N,N*-διαρυλο-παραγώγων μελετήθηκε από την Beletskaya και την ομάδα της.²⁹ Η απόδοση του προϊόντος στόχου και η επιλεκτικότητα της αρυλίωσης των αμινομάδων εξαρτάται από τη φύση των οξαδιαμινών, των πολυαμινών και των αρυλαλογονιδίων, καθώς και από της συνθήκες αντίδρασης (διαλύτης και βάση) όπως και τους υποκαταστάτες,. Τα καλύτερα αποτελέσματα επιτεύχθηκαν χρησιμοποιώντας το καταλυτικό σύστημα CuI / προλίνη / Cs₂CO₃ / MeCN ή EtCN για τη *N,N*-διαρυλίωση των τετρα-αμινών και το σύστημα CuI / α-ακετυλο-κυκλοεξανόνης ή α-ισοβουτυρυλο-κυκλοεξανόνης / Cs₂CO₃ / DMF για τη *N,N*-διαρυλίωση των οξα-διαμινών. Το 2011, ο Wang και οι συνεργάτες του έδειξαν μια αποτελεσματική αντίδραση Ullmann μεταξύ αρυλοβρωμιδίων με *N*-ετεροκυκλικές ενώσεις, η οποία καταλύεται από CuI και ακυλο-υδραζίνη ή ακυλο-υδραζόνη.³⁰

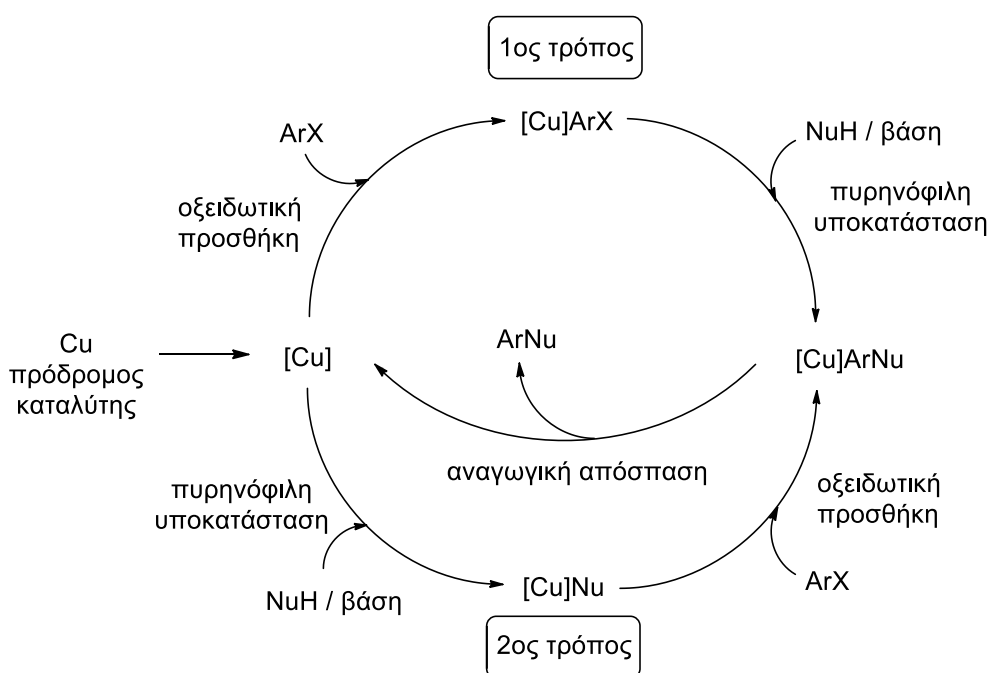


Σχήμα 1.3.3. Καταλυτικό σύστημα του Wang με τον υποκαταστάτη **L3**.³⁰

Η εύκολη τροποποίηση των ιδιοτήτων της ακυλο-υδραζίνης και της ακυλο-υδραζόνης επέτρεψαν τη βελτιστοποίηση της καταλυτικής δραστηρότητας και της επιλεκτικότητάς της.

1.4. Προτεινόμενος μηχανισμός αντιδράσεων τύπου Ullmann

Μπορούν να προταθούν δύο πιθανοί καταλυτικοί κύκλοι για την καταλυόμενη από χαλκό αρυλίωση πυρηνόφιλων.¹⁷ Στον πρώτο καταλυτικό κύκλο, η πιθανή οξειδωτική προσθήκη του αρυλαλογονιδίου (ArX) συμβαίνει πριν από την πυρηνόφιλη υποκατάσταση (από το NuH), η οποία προηγείται του σχηματισμού του προϊόντος σύζευξης (ArNu) μέσω αναγωγικής απόσπασης και της αναγέννησης του καταλύτη (1ος τρόπος, **Σχήμα 1.4.1**). Στον δεύτερο προτεινόμενο μηχανισμό η πυρηνόφιλη υποκατάσταση πραγματοποιείται στο πρώτο βήμα, ενώ στη συνέχεια πραγματοποιείται η οξειδωτική προσθήκη (2ος τρόπος, **Σχήμα 1.4.1**). Όσον αφορά την οξειδωτική βαθμίδα του χαλκού, αυτοί οι τύποι αντιδράσεων πιθανώς προχωρούν μέσω ενδιάμεσων Cu(I) και Cu(III).

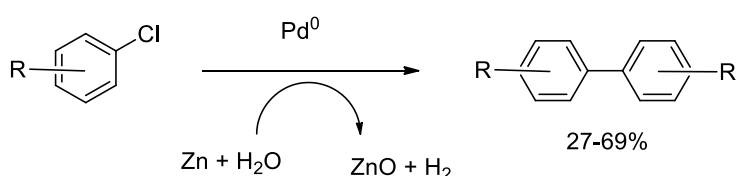


Σχήμα 1.4.1. Δύο πιθανοί καταλυτικοί κύκλοι για τις αντιδράσεις τύπου Ullmann.¹⁷

1.5. Αντιδράσεις (τύπου) Ullmann παρουσία παλλαδίου ή νικελίου

Η αντίδραση τύπου Ullmann καταλύεται, συνήθως, από χαλκό σε υψηλές θερμοκρασίες. Ωστόσο, έχουν αναπτυχθεί αρκετά πρωτόκολλα αντιδράσεων τύπου Ullmann με καταλυτικά συστήματα Pd / C παρουσία αναγωγικών αντιδραστηρίων, όπως μυρμηκικό νάτριο,³¹ υδρογόνο,³² ψευδάργυρος,^{33,34} ίνδιο³⁵ ή τριαιθυλαμίνη.³⁶

Όπως βρέθηκε από τον Bamfield και την ομάδα του το 1978, διφαινύλια μπορούν να ληφθούν σε μέτριες αποδόσεις από χλωρο- ή βρωμοαρένια παρουσία Pd / C, μιας επιφανειοδραστικής ουσίας και μυρμηκικού νατρίου που δρα ως αναγωγικός παράγοντας.³¹ Επίσης, το υδρογόνο έχει χρησιμοποιηθεί και αυτό ως αναγωγικός παράγοντας σε καταλυόμενη από Pd / C σύζευξη τύπου Ullmann διαφόρων χλωροβενζολίων και βρωμοβενζολίων με διαφυλικές ενώσεις παρουσία υδατικού διαλύματος υδροξειδίου του νατρίου και μικρής ποσότητας PEG-400.³² Ο Pd / C καταλύτης μπορεί να ανακυκλωθεί απλά με διήθηση και πλύσιμο με νερό και μεθανόλη και διατηρεί την καταλυτική του δραστηριότητα για επτά περίπου καταλυτικούς κύκλους. Ο ψευδάργυρος μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί ως αναγωγικό αντιδραστήριο στην καταλυόμενη από Pd / C αρυλο-αρυλο σύζευξη αλογονο-αρενίων σε υδατικό διάλυμα υδροξειδίου του νατρίου παρουσία PEG-400 ή σε υδατικό διάλυμα ακετόνης χωρίς πρόσθετη βάση κάτω από ήπιες συνθήκες (αέρας, RT).^{33,34}



Σχήμα 1.5.1. Χρήση ψευδαργύρου ως αναγωγικό σε Pd/C σύζευξη αλογονο-αρενίων.³³

Παρόλο που επιτεύχθηκαν υψηλές αποδόσεις, μόνο τα ιωδο- και βρωμο-αρένια μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν στη μέθοδο. Επίσης, το ίνδιο έχει χρησιμοποιηθεί και αυτό ως αναγωγικός παράγοντας σε Pd / C-καταλυόμενη σύζευξη αρυλο- και πυριδυλο-ιωδιδίων, παρέχοντας υψηλές αποδόσεις. Οι χρόνοι αντίδρασης ήταν χαμηλοί σε διαλύτη DMF παρουσία LiCl.³⁵ Τέλος, η τριαιθυλαμίνη χρησιμοποιήθηκε ως αναγωγικό αντιδραστήριο σε καταλυόμενη από Pd / C σύζευξη τύπου Ullmann. Λήφθηκαν εξαιρετικές αποδόσεις παρουσία *N,N*-δισ(4-φθοροφαινυλοαιθυλο)-5-ιωδο-ϊσοφθαλαμιδίου.³⁶ Η

μεθοδολογία αυτή εφαρμόστηκε σε συνδυαστική σύνθεση βιβλιοθηκών διφαινύλιων.

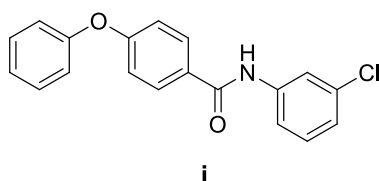
Εκτός από το παλλάδιο, ένα επιπλέον μέταλλο που έχει χρησιμοποιηθεί στην σύζευξη Ullmann είναι το νικέλιο. Οι Xu και Lin ανέπτυξαν μια ασύμμετρη σύζευξη Ullmann καταλυόμενη από νικέλιο δις-ορθο-υποκατεστημένων αρυλαλογονιδίων, χρησιμοποιώντας έναν χειρόμορφο μονοδοντικό υποκαταστάτη φωσφοραμιδίτη.³⁷ Επίσης, έχει αναπτυχθεί μια ηλεκτροχημική μέθοδος για την επίτευξη της σύζευξης αρυλαλογονιδίων και αλκυλαμινών σε θερμοκρασία δωματίου και απουσία εξωτερικής βάσης παρουσία $\text{NiBr}_2 \cdot \text{glyme}$ και υποκαταστάτη di-tBu-bpy .³⁸ Το πεδίο εφαρμογής αυτού του πρωτοκόλλου περιλαμβάνει αρυλο-βρωμίδια, χλωρίδια και ιωδιδια. Επιπρόσθετα, αλκοόλες και αμίδια μπορούν να χρησιμεύσουν ως πυρηνόφιλα. Τέλος, οι Takaki και Hayama παρουσίασαν μια διαδικασία για σύζευξη τύπου Ullmann αλκενυλο-αλογονιδίων χρησιμοποιώντας σκόνη ψευδαργύρου, χλωριούχο νικέλιο(II), ιωδιούχο κάλιο και / ή θειουρία με πολύ καλές αποδόσεις.³⁹

1.6. Εφαρμογές της αντίδρασης (τύπου) Ullmann

Οι αρωματικοί δεσμοί C-O, C-N και C-S υπάρχουν ευρέως στις ετεροκυκλικές ενώσεις, στα φυσικά προϊόντα και σε ενώσεις που μπορούν να αποτελέσουν φάρμακα. Οι πρόσφατες εξελίξεις και βελτιώσεις της αντίδρασης Ullmann που καταλύεται από χαλκό οδήγησαν στην αύξηση της χρήσης της σε συνθέσεις τέτοιων ενώσεων. Παρακάτω, λοιπόν, αναφέρονται διάφορα παραδείγματα χρήσης αντιδράσεων τύπου Ullmann για τη σύνθεση φυσικών προϊόντων και ενώσεων με φαρμακευτική δράση.

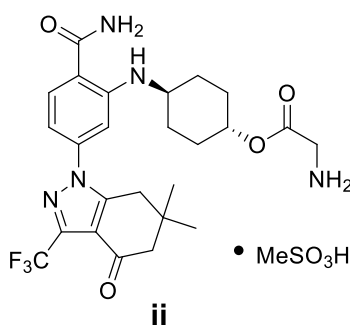
Η Ο-αρυλίωση Ullmann χρησιμοποιείται εκτενώς στη σύνθεση μορίων που δρουν ως φάρμακα. Το 2012, παρασκευάστηκαν τρία παράγωγα αιθέρα που περιείχαν ένα θειενο[3,2-b]πυριδυλικό σύστημα δακτυλίου από τον Queiroz και την ομάδα του.⁴⁰ Οι αντικαρκινική δράση αυτών των ενώσεων έναντι μιας ομάδας ανθρώπινων καρκινικών κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των MCF7 (αδενοκαρκίνωμα μαστού), A375-C5 (μελάνωμα), και NCI-H460 (μη μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα) αξιολογήθηκαν βιολογικά. Αυτή η αξιολόγηση αποκάλυψε ότι τα παράγωγα του αιθέρα που φέρουν ομάδες *o*- και *m*-μεθοξυ έδειξαν υποσχόμενη αντικαρκινική δράση. Το 2012, η ερευνητική

ομάδα του Luo ανέφερε τη σύνθεση και την αξιολόγηση μιας σειράς διαρυλο-αιθέρων που δρουν ως δυνητικά φάρμακα κατά της φυματίωσης.⁴¹



Εικόνα 1.6.1. Διαρυλο-αιθέρας **i** που δρα κατά της φυματίωσης.⁴¹

Την ίδια χρονιά, αρκετά παράγωγα ξανθόνης που δρουν ως αποκλειστές αγωγιμότητας νεύρων, παρασκευάστηκαν από την ομάδα του Pinto μέσω αντιδράσεων Ullmann και Friedel-Craft.⁴² Ο SNX-5422, ένας νέος και αποτελεσματικός αναστολέας της πρωτεΐνης (Hsp90), ήταν υποψήφιος για τη θεραπεία του καρκίνου. Για να υποστηριχθούν οι κλινικές μελέτες, ο Venkatraman και οι συνεργάτες του ανέφεραν μια βελτιωμένη συνθετική διαδικασία για τον SNX-5422.⁴³



Εικόνα 1.6.2. Αναστολέας **ii** με πιθανή αντικαρκινική δράση.⁴³

Η αποτελεσματικότητα της νέας συνθετικής διαδικασίας οφείλεται στη χρήση 2-φθορο-4-βρωμοβενζονιτριλίου, ως αρχικό υπόστρωμα, ακολουθούμενη από μια αντίδραση τύπου Ullmann. Το 2012, μια σειρά παραγώγων θειοξανθόνης συντέθηκε από την ομάδα της Sousa μέσω της αντίδρασης Ullmann που καταλύεται από χαλκό χρησιμοποιώντας διάφορες αμίνες και χλωρο-υποκατεστημένες θειοξανθόνες.⁴⁴ Στη συνέχεια έγινε εξέταση των ενώσεων αυτών ως προς την ανασταλτική τους δράση κατά της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) και κατά της ανάπτυξης καρκινικών κυττάρων. Έξι από αυτές τις ενώσεις εμφάνισαν ανασταλτική δράση (GI₅₀ <10 μM) έναντι της κυτταρικής σειράς K562.

1.7. Ενεργοποίηση δεσμού άνθρακα – υδρογόνου (C-H)

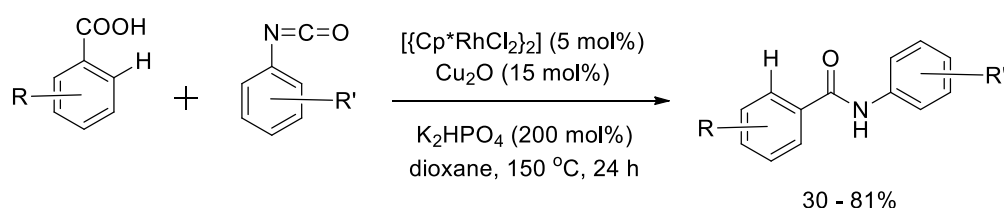
Η ενεργοποίηση του δεσμού άνθρακα-υδρογόνου είναι μια αντίδραση στην οποία ένας δεσμός άνθρακα-υδρογόνου διασπάται και αντικαθίσταται από έναν δεσμό άνθρακα-Χ, όπου το Χ συνήθως είναι άνθρακας, οξυγόνο ή άζωτο. Στις αντιδράσεις που ταξινομούνται ως αντιδράσεις ενεργοποίησης δεσμού C-H, συνήθως η ένωση που φέρει τον δεσμό C-H πρώτα αντιδρά με έναν μεταλλικό καταλύτη για να δημιουργήσει ένα οργανομεταλλικό σύμπλοκο.^{45,46} Το ενδιαμέσο αυτό μπορεί στη συνέχεια να υποστεί διάφορες αντιδράσεις για την παραγωγή του επιθυμητού προϊόντος. Ωστόσο, έχει, επίσης, επικρατήσει ένας γενικότερος ορισμός, στον οποίο ο όρος ενεργοποίηση δεσμού C-H περιλαμβάνει κάθε αντίδραση στην οποία το αποτέλεσμα είναι ο μετασχηματισμός ενός σχετικά αδρανούς δεσμού C-H σε δεσμό C-X, ανεξάρτητα του μηχανισμού. Δηλαδή, αυτός ο ορισμός δεν απαιτεί τον σχηματισμό του οργανομεταλλικού συμπλόκου μεταξύ της ένωσης που φέρει τον δεσμό C-H και του μετάλλου μετάπτωσης.

Ο δεσμός άνθρακα-υδρογόνου μπορεί να χαρακτηριστεί ως «μη-λειτουργική ομάδα» λόγω της χαμηλής δραστηριότητάς του.⁴⁷ Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι ο δεσμός είναι θερμοδυναμικά ισχυρός και κινητικά αδρανής. Η ενεργοποίηση δεσμού C-H που καταλύεται με μέταλλα μετάπτωσης έχει υποκινήσει το ενδιαφέρον της χημικής κοινότητας και έχει αποτελέσει σημαντικό αντικείμενο μελέτης,^{48,49} καθώς αποφεύγεται η χρήση αποχωρυσών και προστατευτικών ομάδων, μειώνονται τα απόβλητα, και εξαλείφεται η ανάγκη για λήψη προφυλάξεων στον σχεδιασμό της σύνθεσης. Λαμβάνοντας υπόψη αυτά τα χαρακτηριστικά, είναι σαφές ότι η επιλεκτική ενεργοποίηση των δεσμών C-H θα μπορούσε δυνητικά να αποτελέσει έναν ευρέως χρησιμοποιούμενο μετασχηματισμό στην Οργανική Σύνθεση, παρέχοντας μια πιο πράσινη προσέγγιση.

Η ομογενής κατάλυση από σύμπλοκα μετάλλων μετάπτωσης είναι ένας από τους πιο αποτελεσματικούς τρόπους για την επίτευξη υψηλής δραστηριότητας και επιλεκτικότητας στην ενεργοποίηση δεσμού C-H. Το καταλυτικό σύστημα του Shilov είναι ένα πρόδρομο παράδειγμα ενός καταλύτη οξειδωσης αλκανίων, που παρέμεινε για πολύ καιρό μια μεμονωμένη περίπτωση ενεργοποίησης δεσμού C-H που καταλύεται από μέταλλο.⁵⁰ Αρχικά, θεωρήθηκε ότι το αλκυλο-υδρίδιο, ήταν πολύ ασταθές για να απομονωθεί. Με το έργο των ερευνητικών

ομάδων του Bergman⁵¹ και του Jones,⁵² σχετικά με τη διαμοριακή ενεργοποίηση αρωματικών και αλειφατικών δεσμών C-H από Cp-ML (Cp = η⁵-C₅Me₅, M = Rh, L = PMe₃, M = Ir, L = CO, PMe₃), αποδείχθηκε δυνατή η απομόνωση των προϊόντων οξειδωτικής προσθήκης στον δεσμό C-H. Αυτά τα πρωτόκολλα οδήγησαν στην αύξηση του ενδιαφέροντος για την ανάπτυξη νέων μεθόδων στοιχειομετρικής^{53,54} και καταλυτικής^{55,56} ενεργοποίησης δεσμών C-H. Παρακάτω παρουσιάζονται διάφορα πρωτόκολλα καταλυόμενα από ποικιλία μετάλλων μετάπτωσης.

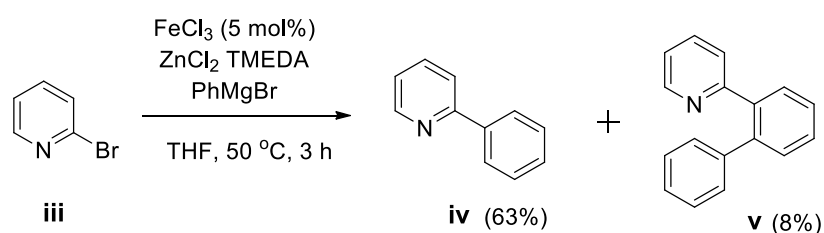
Η αντίδραση μεταξύ σταθεροποιημένων διαζω- ενώσεων και μετάλλων μετάπτωσης σχηματίζει *in situ* ένα ηλεκτρονιόφιλο σύμπλοκο μετάλλου-καρβενίου, το οποίο μπορεί να εμπλακεί σε διάφορες αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της ενεργοποίησης δεσμού C-H. Η καταλυτική δράση του Rh₂(OAc)₄ σε αντιδράσεις με διαζω- ενώσεις αναφέρθηκε από τον Teyssie.⁵⁷ Οι Baudry, Eprhritikhine και Felkin ανέφεραν την αφυδρογόνωση κυκλοαλκανίων και *n*-πεντάνιου χρησιμοποιώντας το σύμπλοκο L₂ReH₇ (L = PPh₃, PEt₂Ph).⁵⁸ Ωστόσο, σε όλες τις περιπτώσεις, το σύμπλοκο προστίθεται σε στοιχειομετρική αναλογία, καθώς το ολεφινικό προϊόν παραμένει δεσμευμένο μαζί του, εμποδίζοντας την επαναχρησιμοποίησή του στον καταλυτικό κύκλο. Η πρώτη καταλυτική αφυδρογόνωση που αναφέρθηκε χρησιμοποιούσε ως καταλύτη ιρίδιο.⁵⁹ Ο Sakai και οι συνεργάτες του ανέφεραν την καταλυόμενη αποπαλλάδιο αρυλίωση ισοξαζολών,⁶⁰ ενώ η ερευνητική ομάδα της Akita και της Ohta ανέφερε την αντίδραση, μέσω ενεργοποίησης δεσμού C-H, ινδολίων με χλωροπυραζίνη.⁶¹



Σχήμα 1.7.1. Καταλυόμενη από Ρόδιο ενεργοποίηση δεσμού άνθρακα-υδρογόνου.⁶⁵

Η τοξικότητα και το υψηλό κόστος των παραπάνω μετάλλων μετάπτωσης οδήγησε στην ανάγκη για ανάπτυξη πρωτοκόλλων που χρησιμοποιούν φθηνές, μη τοξικές και βιώσιμες εναλλακτικές. Το μαγγάνιο αποτελεί ιδανικό υποψήφιο καταλύτη ενεργοποίησης δεσμού C-H, καθώς είναι το δωδέκατο πιο άφθονο

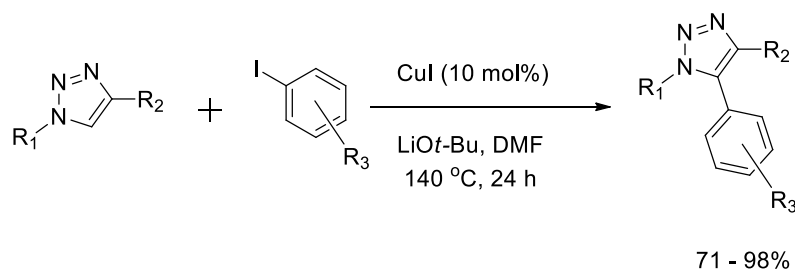
στοιχείο στον φλοιό της γης, και το τρίτο πιο άφθονο μέταλλο μετάπτωσης μετά από τον σίδηρο και το τιτάνιο.⁶² Επιπλέον, το μαγγάνιο είναι φιλικό προς το περιβάλλον, λόγω της χαμηλής τοξικότητάς του.⁶³ Ο Ackermann και οι συνεργάτες του ανέπτυξαν μια αμινοκαρβονυλίωση ετεροαρενίων καταλυόμενη από μαγγάνιο(I) μέσω ενεργοποίησης δεσμού C-H.⁶⁴ Είναι σημαντικό ότι το μαγγάνιο(I) αποτελεί καλύτερο καταλύτη για αμινοκαρβονυλίωσεις από τα πολύτιμα μέταλλα ρόδιο⁶⁵ και ρήνιο.⁶⁶ Ο σίδηρος είναι επίσης ιδιαίτερα ελκυστικός στην κατάλυση, λόγω της αφθονίας του στη γη, του χαμηλού κόστους του και της χαμηλής τοξικότητάς του, σε σύγκριση με άλλα μέταλλα μετάπτωσης.⁶⁷ Η επιστημονική κοινότητα διερεύνησε τη χρήση καταλυτών σιδήρου για ανάπτυξη στρατηγικών ενεργοποίησης δεσμού C-H. Η χρήση σιδήρου βρέθηκε να έχει καθοριστική σημασία για την ενεργοποίηση θερμοδυναμικά σταθερών δεσμών C(sp²)-H καθώς και C(sp³)-H υπό ήπιες συνθήκες αντίδρασης, παρέχοντας σχηματισμό νέων C-C δεσμών.⁶⁸



Σχήμα 1.7.2. Χρήση καταλύτη σιδήρου στην ενεργοποίηση δεσμού άνθρακα-υδρογόνου.⁶⁸

Τέλος, τα σύμπλοκα χαλκού αποτελούν ευρέως χρησιμοποιημένους καταλύτες στην οργανική σύνθεση.⁶⁹ Λαμβάνοντας υπόψη τη φυσική αφθονία του χαλκού, τη χαμηλή τοξικότητά του και την οικονομικά αποδοτική φύση του, η χημεία του χαλκού γνώρισε σημαντική πρόοδο στις τελευταίες τρεις δεκαετίες. Αν και οι αρχικές αντιδράσεις ενεργοποίησης δεσμού C-H που καταλύονταν από χαλκό, όπως ο οξειδωτικός διμερισμός ηλεκτρονιακά πλούσιων αρενίων, προχωρούν με προτεινόμενους μηχανισμούς SET,⁷⁰ πολλές από τις πρόσφατες μεθοδολογίες ενεργοποίησης δεσμού C-H αποδείχθηκε ότι προχωρούν μέσω οργανομεταλλικών ενδιάμεσων C-Cu.⁷¹ Αυτά τα μηχανιστικά ευρήματα έχουν αυξήσει τη χρήση συμπλόκων χαλκού σε τέτοιες αντιδράσεις. Ένα παράδειγμα καταλυόμενης από χαλκό ενεργοποίησης δεσμού C-H αποτελεί το πρωτόκολλο

του Ackermann που χρησιμοποιεί καταλύτη χαλκό για την C-H αρυλίωση των 1,2,3-τριαζολίων.⁷²



Σχήμα 1.7.3. Πρωτόκολλο Ackermann για την καταλυόμενη από χαλκό ενεργοποίηση δεσμού άνθρακα-υδρογόνου.⁷²

Το 2016, ο Li και η ερευνητική του ομάδα ανέφεραν ένα πρωτόκολλο για την προώθηση της καταλυόμενης από χαλκό καρβονυλίωσης απενεργοποιημένων δεσμών C(sp³)-H και C(sp²)-H χρησιμοποιώντας νιτρομεθάνιο ως πηγή CO.⁷³ Το 2015, ο Hirano και οι συνεργάτες του έδειξαν τη χρήση των ισονιτριλίων σε αντιδράσεις ενεργοποίησης δεσμού C-H που καταλύονται από χαλκό.⁷⁴

1.8. Κατευθυντήριες ομάδες και ο ρόλος τους στην ενεργοποίηση του δεσμού C-H

Για να μπορέσουν να αποκτήσουν ευρεία εφαρμογή οι μέθοδοι ενεργοποίησης δεσμού C-H απαιτείται ο έλεγχος της εκλεκτικότητας τους, ειδικά επειδή οι περισσότερες ενώσεις περιέχουν πολλαπλούς τύπους δεσμών C-H και λειτουργικών ομάδων. Η πιο επιτυχημένη λύση του παραπάνω προβλήματος είναι η χρήση κατευθυντήριων ομάδων, η οποία αναφέρθηκε πρώτη φορά από τους Murai και Chatani στα τέλη της δεκαετίας του 1990.^{75,76} Πλέον, τα περισσότερα νέα πρωτόκολλα ενεργοποίησης δεσμού C-H χρησιμοποιούν κατευθυντήριες ομάδες στα υποστρώματα, οι οποίες συνδέονται με τους καταλύτες μετάλλων μετάπτωσης ώστε να προκύψει υψηλή εκλεκτικότητα.⁷⁷ Μερικές από τις σημαντικότερες τρέχουσες προκλήσεις στις οποίες έχουν επικεντρώσει την προσοχή τους οι ερευνητικές ομάδες είναι:

- Σχεδιασμός νέων κατευθυντήριων ομάδων που αφαιρούνται εύκολα ή μπορούν να μετατραπούν σε χρήσιμες λειτουργικές ομάδες.

- Διεύρυνση της αντίδρασης, πέρα από την παραδοσιακή ενεργοποίηση των δεσμών sp^2 C-H, στους δεσμούς sp^3 C-H.⁷⁸
- Τροποποίηση των κατευθυντήριων ομάδων ώστε να αποφευχθεί ο περιορισμός της ενεργοποίησης μόνο στις ορθο-θέσεις.⁷⁹
- Βελτίωση της καταλυτικής αποτελεσματικότητας, ώστε να μειωθεί η απαιτούμενη ποσότητα καταλύτη.⁸⁰

Μερικές από τις πιο καινοτόμες εξελίξεις που έχουν πραγματοποιηθεί στην ενεργοποίηση δεσμού C-H παρουσία κατευθυντήριων ομάδων δίνονται παρακάτω.

Τα τελευταία χρόνια έχει πραγματοποιηθεί σημαντική πρόοδος για την κατανόηση του πως επηρεάζει η φύση της κατευθυντήριας ομάδας την αποτελεσματικότητα της ενεργοποίησης δεσμού C-H. Ο Yu και η ερευνητική του ομάδα ανέφεραν τη χρήση κατευθυντήριων ομάδων που επιτρέπουν στον καταλυτικό κύκλο να προχωρήσει πιο αποτελεσματικά.⁸¹ Μια άλλη σημαντική επιθυμία των χημικών είναι η ανάπτυξη κατευθυντήριων ομάδων που μπορούν να αφαιρεθούν εύκολα από το τελικό προϊόν.⁸² Οι ερευνητικές ομάδες των Tobisu και Chatani αναφέρουν τη χρήση ενός αρυλο-2-πυριδυλο-αιθέρα, που αποτελεί μια εξαιρετικά αποτελεσματική κατευθυντήρια ομάδα, προς την εκτέλεση μιας επιλεκτικής ενεργοποίησης δεσμού C-H.⁸³ Στη συνέχεια μπορεί να απομακρυνθεί και να παραληφθεί το επιθυμητό προϊόν. Τα τελευταία χρόνια, υπάρχει μεγάλο ενδιαφέρον για την επέκταση της ενεργοποίησης δεσμού C-H σε δεσμούς sp^3 C-H.⁸⁴ Ο Bull και οι συνεργάτες του περιέγραψαν την καταλυόμενη από παλλάδιο αρυλίωση ενός παραγώγου προλίνης με αρυλοβρωμίδιο για την παραγωγή αρυλο-πυρρολιδίων.⁸⁵ Η κατευθυντήρια ομάδα 8-αμιδοκινολίνη, όχι μόνο ελέγχει την εκλεκτικότητα της αντίδρασης, αλλά, επίσης, μέσω προκαθορισμένης στερεοχημείας του υποστρώματος, διασφαλίζει ότι θα σχηματιστεί αποκλειστικά το *cis*- προϊόν.

Οι κατευθυντήριες ομάδες συνήθως οδηγούν στην εισαγωγή λειτουργικών ομάδων στην ορθο- θέση των δακτυλίων βενζολίου, καθώς ο καταλύτης συμπλέκεται πρώτα με τη κατευθυντήρια ομάδα και ως εκ τούτου βρίσκεται πολύ κοντά στον δεσμό C-H της ορθο- θέσης. Μια τρέχουσα πρόκληση, λοιπόν,

για την βελτίωση της ενεργοποίησης δεσμού C-H είναι να σχεδιαστούν νέες κατευθυντήριες ομάδες που θα επιτρέψουν την εκλεκτική ενεργοποίηση δεσμού C-H σε άλλες θέσεις εκτός της ορθο. Ο Yu και οι συνεργάτες του σχεδίασαν νέους τύπους κατευθυντήριων ομάδων που οδηγούν σε μετα- θέση,⁸⁶ ή ακόμα και σε παρα- θέση⁸⁷ σε καταλυόμενες από παλλάδιο αντιδράσεις. Ο Dong και οι συνεργάτες του περιέγραψαν, επίσης, μια εναλλακτική προσέγγιση που καταλύεται από παλλάδιο για να επιτύχει μετα-εκλεκτική ενεργοποίηση δεσμού C-H.⁸⁸

1.9. Προτεινόμενοι μηχανισμοί για την ενεργοποίηση δεσμού άνθρακα υδρογόνου

Οι προτεινόμενοι μηχανισμοί για την ενεργοποίηση δεσμού C-H μπορούν να ταξινομηθούν σε δύο βασικές κατηγορίες (**Σχήμα 1.9.1**, **Σχήμα 1.9.2**).⁸⁹ Μία κατηγορία περιλαμβάνει την αρχική εισαγωγή ενός δεσμού C-H σε ένα σύμπλοκο μετάλλου μετάπτωσης (**μηχανισμός εξωτερικής σφαίρας**), ενώ η άλλη κατηγορία περιλαμβάνει τη συναρμογή του δεσμού C-H με το μεταλλικό κέντρο για τη δημιουργία ενός οργανομεταλλικού συμπλόκου όπου η υδροκαρβυλο-ομάδα παραμένει στην εσωτερική σφαίρα κατά τη διάρκεια της διάσπασης του δεσμού C-H (**μηχανισμός εσωτερικής σφαίρας**).

Μηχανισμοί εξωτερικής σφαίρας

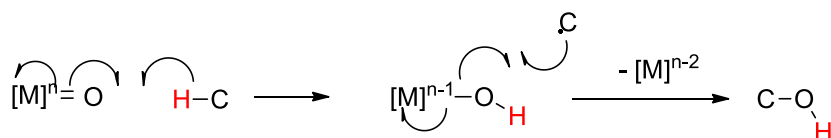
Ριζικός Μηχανισμός

Στον τομέα της οξειδωσης αλκανίων, οι ενζυμικές μέταλλο-οξο ενώσεις, προωθούν την ενεργοποίηση του δεσμού C-H μέσω ενός μεταλλο-ριζικού μονοπατιού, το οποίο βασίζεται στον "μηχανισμό αναπήδησης" (rebound mechanism).

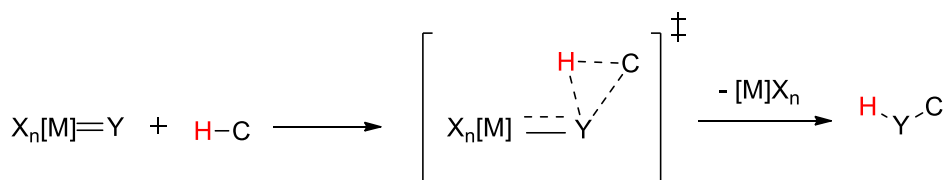
Μηχανισμός εισαγωγής μετάλλου-καρβενίου (μετάλλου-νιτρενίου) στον δεσμό C-H

Τα σύμπλοκα μετάλλου-καρβενίου (και μετάλλου-νιτρενίου) αντιδρούν με τον δεσμό C-H μέσω σχηματισμού H-C και C-C δεσμού με τον άνθρακα του καρβενίου (ή H-N και C-N).

Ριζικός Μηχανισμός



Μηχανισμός εισαγωγής μετάλλου-καρβενίου (μετάλλου-νιτρηνίου) στον δεσμό C-H



Y = CR₂, RN (μετάλλο-καρβένιο και μετάλλο-νιτρηνίο)

Σχήμα 1.9.1. Προτεινόμενοι μηχανισμοί (εξωτερικής σφαίρας) ενεργοποίησης δεσμού C-H.⁸⁹

Μηχανισμοί εσωτερικής σφαίρας

Έχουν αναφερθεί τρεις κατηγορίες προτεινόμενων μηχανισμών εσωτερικής σφαίρας: (α) οξειδωτική προσθήκη, για ηλεκτρονιακά πλούσια σύμπλοκα μετάλλων μετάπτωσης χαμηλού σθένους (β) μετάθεση σ-δεσμού, για ηλεκτρονιόφιλα σύμπλοκα (early transition metals) μετάλλων μετάπτωσης, και (γ) ηλεκτρονιόφιλη ενεργοποίηση, για τα (late transition metals) μέταλλα μετάπτωσης που φέρουν ηλεκτρονιοελκτικούς υποκαταστάτες.

Μηχανισμός οξειδωτικής προσθήκης

Ο μηχανισμός οξειδωτικής προσθήκης είναι αντιπροσωπευτικός των πυρηνόφιλων, ηλεκτρονιακά πλούσιων, d⁸ χαμηλού σθένους, δεύτερης και τρίτης σειράς μετάλλων μετάπτωσης, στα οποία η ισορροπία ενθαλπίας μεταξύ της διάσπασης του δεσμού C-H και του σχηματισμού των δεσμών M-C και M-H, για να σχηματιστεί η οξειδωμένη d⁶ διαμόρφωση, δεν είναι τόσο ενεργειακά δαπανηρή. Στην περίπτωση αυτή, το αρχικό ενδιάμεσο (C-H)-μέταλλο έχει χαμηλή σ-δοτικότητα και πολύ ισχυρή π-οπισθοσύνδεση.

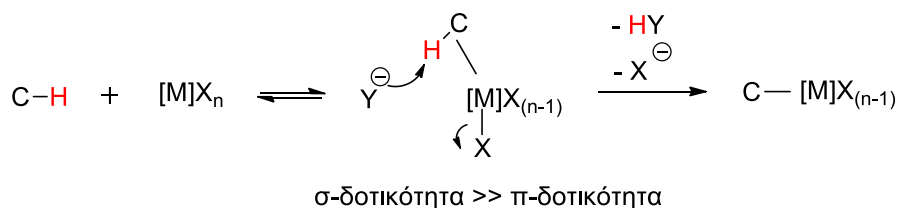
Μηχανισμός μετάθεσης σ-δεσμού

Τα d^0 μέταλλα μετάπτωσης που βρίσκονται σε υψηλή οξειδωτική κατάσταση δεν μπορούν να υποστούν οξειδωτική προσθήκη, καθώς δεν έχουν διαθέσιμα d ηλεκτρόνια. Ωστόσο, μπορούν να αλληλεπιδράσουν με έναν δεσμό C-H μέσω μετάθεσης σ -δεσμού. Αυτός ο μηχανισμός θυμίζει κυκλοποίηση $[2s + 2p]$ και λαμβάνει χώρα χωρίς αλλαγή της κατάστασης οξείδωσης του μετάλλου.

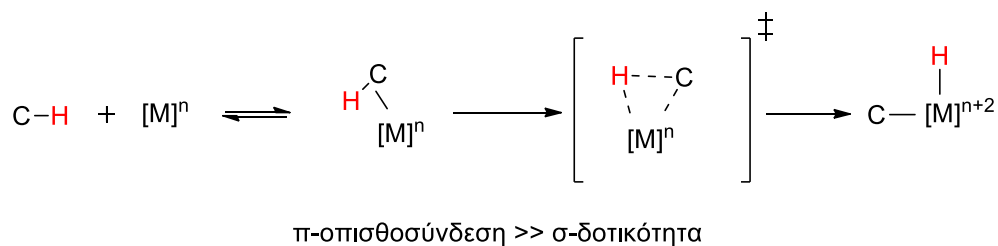
Μηχανισμός ηλεκτρονιόφιλης ενεργοποίησης

Ηλεκτρονικά φτωχά μέταλλα μετάπτωσης που βρίσκονται σε υψηλές οξειδωτικές καταστάσεις, όπως Pd(II), Pt(II), Rh(III), Ir(III) και Ru(II), μπορούν να αντιδράσουν μέσω μηχανισμού ηλεκτρονιόφιλης ενεργοποίησης, καθώς ο αρχικός συντονισμός (C-H)-μετάλλου διαθέτει ισχυρή σ -δοτικότητα και ασθενή π -οπισθοσύνδεση. Στη συνέχεια, ακολουθεί ετερολυτική διάσπαση (αποπρωτονίωση) από ένα εξωτερικό ανιόν.

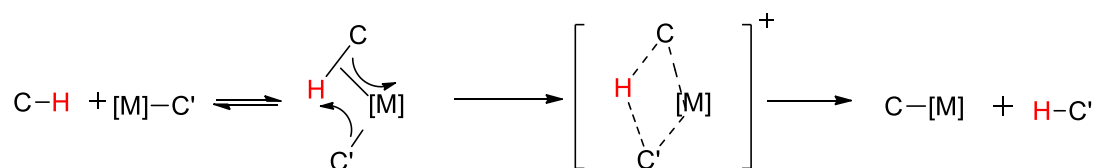
Μηχανισμός ηλεκτρονιόφιλης ενεργοποίησης



Μηχανισμός οξειδωτικής προσθήκης



Μηχανισμός μετάθεσης σ -δεσμού



Σχήμα 1.9.2. Προτεινόμενοι μηχανισμοί (εσωτερικής σφαίρας) ενεργοποίησης δεσμού C-H.⁸⁹

1.10. Εφαρμογές της ενεργοποίησης δεσμού C-H στη σύνθεση φυσικών προϊόντων και φαρμάκων

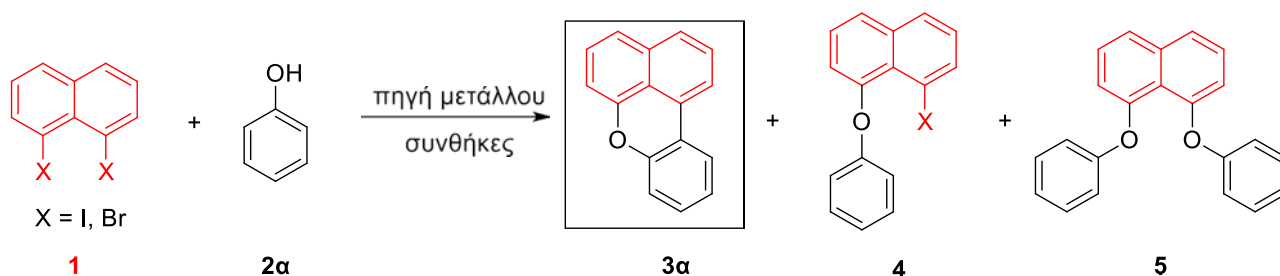
Η ενεργοποίηση του δεσμού C-H που καταλύεται από μέταλλα μετάπτωσης είχε σημαντικό αντίκτυπο στη οργανική σύνθεση και ειδικότερα στη σύνθεση φυσικών προϊόντων και ενώσεων με βιολογική δράση. Τα φυσικά προϊόντα είναι μια σημαντική πρόκληση για τη συνεχή πρόοδο της χημικής σύνθεσης. Η χρήση καρβενίων ή νιτρηνίων είναι μια καθιερωμένη μέθοδος για την ενεργοποίηση δεσμών C-H. Ένα από τα πρώτα παραδείγματα που αναφέρεται στη σύνθεση πολύπλοκων μορίων είναι η σύνθεση του δομικού πυρήνα της πενικιλίνης.⁹⁰ Η ερευνητική ομάδα του Du Bois' ανέπτυξε ένα πρωτόκολλο για τη σύνθεση της τετροδοτοξίνης, ενός γουανιδινικού δηλητηρίου, με τη χρήση καταλυόμενης από ρόδιο ενεργοποίησης δεσμού C-H.⁹¹ Πολλοί ερευνητές έχουν κατευθύνει το ενδιαφέρον τους στην εύρεση μιμητικών ενώσεων για το σύστημα κυτοχρώματος P450 για την ανάπτυξη αντιδράσεων οξείδωσης C-H. Η ερευνητική ομάδα της Grieco ανέπτυξε μια στρατηγική οξείδωσης χρησιμοποιώντας μεταλλοπορφυρίνες, προσδεδωμένες σε στεροειδή, για τη δημιουργία δραστικών ριζών που ενεργοποιούν τον δεσμό C-H.⁹² Η ενεργοποίηση δεσμού C-H χρησιμοποιείται επίσης στη φαρμακευτική χημεία για την ανάπτυξη φαρμάκων. Το Anacetrapib, ένας ισχυρός και εκλεκτικός αναστολέας CETP, συντέθηκε με επιτυχία από την ερευνητική ομάδα της Merck μέσω καταλυόμενης από ρουθίνιο ενεργοποίησης δεσμού C-H.⁹³ Για τη σύνθεση αυτή, χρησιμοποιήθηκε η οξαζολίνη ως κατευθυντήρια ομάδα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΖΗΤΗΣΗ: Αντίδραση

Ντόμινο

2.1. Σχεδιασμός καταλυτικού συστήματος και βέλτιστες συνθήκες για την ντόμινο αντίδραση μέσω ενεργοποίησης δεσμού O-H / C-H



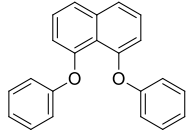
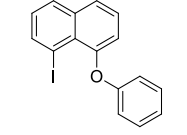
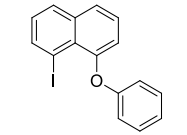
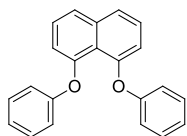
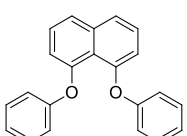
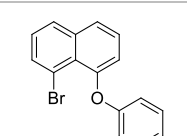
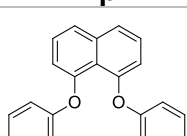
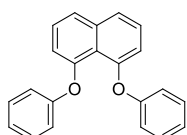
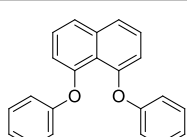
Σχήμα 2.1.1. Αντίδραση και επιθυμητό προϊόν 3a για το πρωτόκολλο της αντίδρασης «ντόμινο»

Στα πλαίσια της παρούσας μεταπτυχιακής διατριβής ξεκίνησε, μεταξύ άλλων, η μελέτη μιας νέας ντόμινο αντίδρασης μέσω ενεργοποίησης δεσμών O-H / C-H (Σχήμα 2.1.1) για τη σύνθεση πολυαρωματικών μορίων με σημαντικές τεχνολογικές εφαρμογές. Μόρια όπως το επιθυμητό προϊόν 3a έχουν βρει εφαρμογή σε φωτοβολταϊκά και σε διόδους εκπομπής φωτός LED.⁹⁴ Για τη διερεύνηση των καλύτερων συνθηκών της αντίδρασης χρησιμοποιήθηκαν το 1,8-διωδοναφθαλένιο ή το 1,8-διβρωμοναφθαλένιο (σε κλίμακα 0,2 mmol) και η φαινόλη (0,9 ισοδύναμα). Αρχικά, ως καταλύτης δοκιμάστηκε ο ιωδιούχος χαλκός (I) (20 mol%), καθώς είναι εύκολα διαθέσιμος, ως βάση το ανθρακικό κάλιο, ως θερμοκρασία αντίδρασης οι 120 °C, ως διαλύτης το ξηρό, απαρωμένο τολουόλιο (0,2 mL), και ως χρόνος αντίδρασης οι 20 ώρες. Το αποτέλεσμα δεν ήταν το επιθυμητό, καθώς πραγματοποιήθηκε η σύζευξη τύπου Ullman της φαινόλης με το 1,8-διωδοναφθαλένιο 2 φορές (α/α 1, προϊόν 5a, Πίνακας 2.1.1), αντί της επιθυμητής ντόμινο αντίδρασης, δηλαδή μιας σύζευξης Ullman ακολουθούμενης από μία αντίδραση ενεργοποίησης δεσμού C-H στην ορθο-θέση της φαινόλης. Δοκιμάστηκε μια ακόμα αντίδραση σε 1 mL τολουόλιο, καθώς η αραίωση θα μπορούσε να μειώσει την πιθανότητα να συμβεί δύο φορές η σύζευξη τύπου Ullman και ταυτόχρονα να ευνοήσει την

ενδομοριακή κυκλοποίηση μέσω ενεργοποίησης του δεσμού C-H (α/α 2, **Πίνακας 2.1.1**). Το αποτέλεσμα ήταν ενθαρρυντικό, καθώς, παρόλο που δεν παράχθηκε το επιθυμητό προϊόν, αποφεύχθηκε η παραγωγή του **5α**. Η φαινόλη αντέδρασε μια μόνο φορά με το 1,8-διιωδοναφθαλένιο (προϊόν **4α**), αλλά η κυκλοποίηση δεν πραγματοποιήθηκε. Επομένως, αποφασίστηκε πως το 1 mL όγκος διαλύτη για αυτή την κλίμακα αντιδράσεων είναι η καλύτερη επιλογή. Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε άλλο ένα πείραμα με DMSO ως διαλύτη αντί για τολουόλιο στις ίδιες συνθήκες (α/α 3, **Πίνακας 2.1.1**) αλλά το προϊόν που ελήφθη ήταν ακριβώς το ίδιο με εκείνο που είχε παραχθεί και με το τολουόλιο (προϊόν **4α**). Εφόσον το DMSO έχει υψηλό σημείο βρασμού, έγινε δοκιμή αύξησης της θερμοκρασίας στους 160 °C (α/α 4, **Πίνακας 2.1.1**). Το κύριο προϊόν που παράχθηκε ήταν ξανά το **5α**, ωστόσο ανιχνεύθηκαν, μέσω ανάλυσης με GC-MS, ίχνη του επιθυμητού προϊόντος **3α**. Έπειτα, αντικαταστάθηκε το 1,8-διιωδοναφθαλένιο με το 1,8-διβρωμοναφθαλένιο και παρατηρήθηκε πως υπό αυτές τις συνθήκες και τα δύο υποστρώματα δίνουν παρόμοια αποτελέσματα (α/α 5 και 6, **Πίνακας 2.1.1**). Για τον λόγο αυτό, και επειδή το 1,8-διβρωμοναφθαλένιο είναι φθηνότερο και ευρύτερα διαθέσιμο, στα υπόλοιπα πειράματα αντικατέστησε το 1,8-διιωδοναφθαλένιο. Στη συνέχεια, εξετάστηκε η επίδραση διάφορων βάσεων στην αντίδραση (α/α 7, 8, και 9, **Πίνακας 2.1.1**). Τα καλύτερα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν με το K₂CO₃, καθώς ήταν η μόνη βάση με την οποία παρατηρήθηκαν ίχνη του επιθυμητού προϊόντος **3α**.

Πίνακας 2.1.1 Διερεύνηση βέλτιστων συνθηκών.

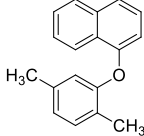
A/A	Παράγωγα ναφθαλενίου (0,2 mmol)	Παράγωγα φαινολών (0,9 ισοδ.)	Πηγή μετάλλου 20 mol%	Βάση (3 ισοδ.)	Θερμ. (°C)	Διαλύτης (mL)	Χρόνος (h)	GC-MS (κύριο προϊόν)	

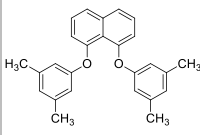
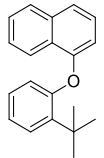
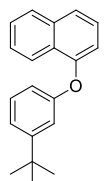
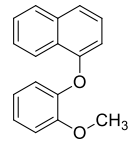
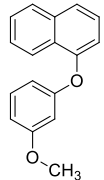
1	1,8-διιωδοναφθαλένιο	φαινόλη	CuI 20%	K ₂ CO ₃	120	ξηρό τολουόλιο (απαερωμένο) 0,2 mL	20	 5α
2	1,8-διιωδοναφθαλένιο	φαινόλη	CuI 20%	K ₂ CO ₃	120	ξηρό τολουόλιο (απαερωμένο) 1 mL	20	 4α
3	1,8-διιωδοναφθαλένιο	φαινόλη	CuI 20%	K ₂ CO ₃	120	DMSO (απαερωμένο) 1 mL	20	 4α
4	1,8-διιωδοναφθαλένιο	φαινόλη	CuI 20%	K ₂ CO ₃	160	DMSO (απαερωμένο) 1 mL	20	 5α
5	1,8-διβρωμοναφθαλένιο	φαινόλη	CuI 20%	K ₂ CO ₃	160	DMSO (απαερωμένο) 1 mL	20	 5α
6	1,8-διβρωμοναφθαλένιο	φαινόλη	CuI 20%	K ₂ CO ₃	120	DMSO (απαερωμένο) 1 mL	20	 4β
7	1,8-διβρωμοναφθαλένιο	φαινόλη	CuI 20%	K ₃ PO ₄	160	DMSO (απαερωμένο) 1 mL	20	 5α
8	1,8-διβρωμοναφθαλένιο	φαινόλη	CuI 20%	Cs ₂ CO ₃	160	DMSO (απαερωμένο) 1 mL	20	 5α
9	1,8-διβρωμοναφθαλένιο	φαινόλη	CuI 20%	<i>t</i> -BuOK	160	DMSO (απαερωμένο) 1 mL	20	 5α

Όλα τα πειράματα πραγματοποιήθηκαν σε κλίμακα 0,2 mmol. Έλεγχος των προϊόντων έγινε μέσω ανάλυσης GC-MS.

Ύστερα από αυτή την αρχική επιλογή των κατάλληλων συνθηκών της αντίδρασης, έγινε διερεύνηση της επίδρασης διάφορων υποκατεστημένων φαινολών. Αρχικά, δοκιμάστηκαν φαινόλες με ομάδες που προσδίδουν στερεοχημική παρεμπόδιση σε θέσεις ορθο και/ή μετα, όπως η 2,5-διμεθυλοφαινόλη, η 3,5-διμεθυλοφαινόλη, η 2-τερτ-βουτυλοφαινόλη και η 3-τερτ-βουτυλοφαινόλη (α/α 1, 2, 3, και 4, **Πίνακας 2.1.2**), οι οποίες (ομάδες) είναι επίσης ασθενώς ηλεκτρονιοδοτικές. Φαίνεται ότι η υποκατάσταση στις θέσεις που επιλέχθηκαν δεν βοηθάει την αντίδραση, καθώς δεν παράχθηκε καθόλου προϊόν. Εξετάστηκε, επίσης, μια φαινόλη που φέρει ισχυρά ηλεκτρονιοελκτική ομάδα. Παρόμοια, η 4-νιτροφαινόλη δεν οδήγησε την αντίδραση στο επιθυμητό προϊόν **3** (α/α 5, **Πίνακας 2.1.2**). Στη συνέχεια, εξετάστηκαν φαινόλες που φέρουν ηλεκτρονιοδοτικές ομάδες (μέσω συζυγίας) όπως η 2-μεθοξυφαινόλη, η 3-μεθοξυφαινόλη και η 3,5-διμεθοξυφαινόλη (α/α 6, 7, και 8, **Πίνακας 2.1.2**), αλλά και πάλι δεν παρατηρήθηκε το **3** (σχηματίστηκαν περισσότερα παραπροϊόντα).

Πίνακας 2.1.2. Διερεύνηση της επίδρασης των φαινολών που φέρουν ηλεκτρονιοελκτικές ή ηλεκτρονιοδοτικές ομάδες και ομάδες που προσδίδουν στερεοχημική παρεμπόδιση.

A/A	Παράγωγα ναφθαλενίου (0,2 mmol)	Παράγωγα Φαινολών (0,9 ισοδ.)	Πηγή μετάλλου 20 mol%	Βάση (3 ισοδ.)	Θερμ. (°C)	Διαλύτης (mL)	Χρόνος (h)	GC-MS (κύριο προϊόν)
1	1,8-διβρωμοναφθαλένιο	2,5-διμεθυλοφαινόλη	CuI 20%	K ₂ CO ₃	160	DMSO (απαερωμένο) 1 mL	20	 4α

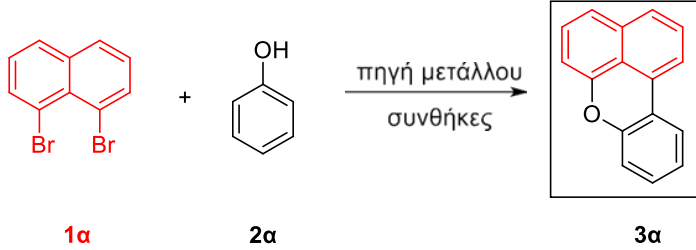
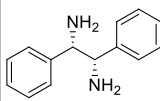
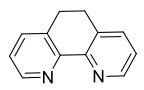
2	1,8-διβρωμοναφθαλένιο	3,5-διμεθυλοφαινόλη	CuI 20%	K ₂ CO ₃	160	DMSO (απαερωμένο) 1 mL	20	 5β
3	1,8-διβρωμοναφθαλένιο	2-τερτ-βουτυλοφαινόλη	CuI 20%	K ₂ CO ₃	160	DMSO (απαερωμένο) 1 mL	20	 4γ
4	1,8-διβρωμοναφθαλένιο	3-τερτ-βουτυλοφαινόλη	CuI 20%	K ₂ CO ₃	160	DMSO (απαερωμένο) 1 mL	20	 4δ
5	1,8-διβρωμοναφθαλένιο	p-νιτροφαινόλη	CuI 20%	K ₂ CO ₃	160	DMSO (απαερωμένο) 1 mL	20	καθόλου προϊόν
6	1,8-διβρωμοναφθαλένιο	ο-μεθοξυφαινόλη	CuI 20%	K ₂ CO ₃	160	DMSO (απαερωμένο) 1 mL	20	 4ε
7	1,8-διβρωμοναφθαλένιο	m-μεθοξυφαινόλη	CuI 20%	K ₂ CO ₃	160	DMSO (απαερωμένο) 1 mL	20	 4ζ
8	1,8-διβρωμοναφθαλένιο	3,5-μεθοξυφαινόλη	CuI 20%	K ₂ CO ₃	160	DMSO (απαερωμένο) 1 mL	20	παραπροϊόντα

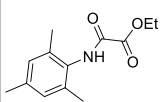
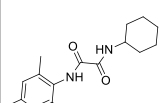
Όλα τα πειράματα πραγματοποιήθηκαν σε κλίμακα 0,2 mmol. Έλεγχος προϊόντων έγινε μέσω ανάλυσης GC-MS.

Εφόσον οι διάφορες δοκιμές με τις υποκατεστημένες φαινόλες δεν απέδωσαν θετικά αποτελέσματα, ακολούθησαν πειράματα με ποικίλους υποκαταστάτες (ligands) που πιθανώς να βοηθούσαν στην παραγωγή του επιθυμητού προϊόντος. Δοκιμάστηκαν πολλά είδη υποκαταστατών αλλά τα καλύτερα αποτελέσματα έδωσε η 4,4'-διβρωμο-2,2'-διπυριδίνη με απόδοση GC-MS 10% (α/α 5, Πίνακας 2.1.3). Η φαινανθρολίνη (α/α 7, Πίνακας 2.1.3) και διάφορες διαμίνες δεν έδωσαν καλά αποτελέσματα (α/α 1, 6, Πίνακας 2.1.3), ενώ η 2-ακέτυλο-πυριδίνη, η 4,4'-διμεθυλο-2,2'-διπυριδίνη και το 2,2'-διπυριδινο-4,4'-

δικαρβοξυλικό οξύ (α/α 3, 4 και 2, Πίνακας 2.1.3) έδωσαν το προϊόν, αλλά σε χαμηλότερη απόδοση από την 4,4'-διβρωμο-2,2'-διπυριδίνη. Δοκιμάστηκαν, ακόμα, φωσφίνες όπως η τριφαινυλοφωσφίνη, η οποία έδωσε ίχνη του προϊόντος, καθώς και η τρικυκλοεξυλοφωσφίνη, η οποία δεν έδωσε καθόλου προϊόν (α/α 10, 11, Πίνακας 2.1.3). Τέλος, τα οξαλαμίδια δεν οδήγησαν σε επιτυχία της αντίδρασης (α/α 12, 13, Πίνακας 2.1.3), ενώ ούτε το πρόδρομο άλας καρβενίου δεν φαίνεται να επιδρά θετικά στην παραγωγή του προϊόντος (α/α 14, Πίνακας 2.1.3).

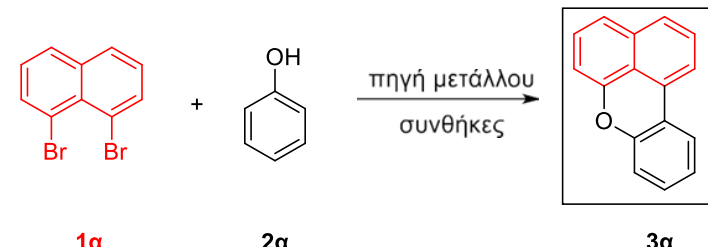
Πίνακας 2.1.3. Διερεύνηση του βέλτιστου υποκαταστάτη.

							
A/A	Υποκαταστάτης	Πηγή μετάλλου 20 mol%	Βάση (3 ισοδ.)	Θερμ. (°C)	Διαλύτης (mL)	Χρόνος (h)	GC-MS Απόδοση
1	TMEDA	CuI 20%	K ₂ CO ₃	160	DMSO (απαερωμένο) 1 mL	20	0
2	2,2'-διπυριδινό-4,4'-δικαρβοξυλικό οξύ	CuI 20%	K ₂ CO ₃	160	DMSO (απαερωμένο) 1 mL	20	ίχνη
3	2-ακέτυλο-πυριδίνη	CuI 20%	K ₂ CO ₃	160	DMSO (απαερωμένο) 1 mL	20	ίχνη
4	4,4'-διμεθυλο-2,2'-διπυριδίνη	CuI 20%	K ₂ CO ₃	160	DMSO (απαερωμένο) 1 mL	20	5%
5	4,4'-διβρωμο-2,2'-διπυριδίνη	CuI 20%	K ₂ CO ₃	160	DMSO (απαερωμένο) 1 mL	20	10%
6		CuI 20%	K ₂ CO ₃	160	DMSO (απαερωμένο) 1 mL	20	0
7		CuI 20%	K ₂ CO ₃	160	DMSO (απαερωμένο) 1 mL	20	ίχνη
8	πυριδίνη	CuI 20%	K ₂ CO ₃	160	DMSO	20	0

					(απαερωμένο) 1 mL		
9	διπυριδίνη	CuI 20%	K ₂ CO ₃	160	DMSO (απαερωμένο) 1 mL	20	ίχνη
10	PPh ₃	CuI 20%	K ₂ CO ₃	160	DMSO (απαερωμένο) 1 mL	20	ίχνη
11	P(Cy) ₃	CuI 20%	K ₂ CO ₃	160	DMSO (απαερωμένο) 1 mL	20	0
12		CuI 20%	K ₂ CO ₃	160	DMSO (απαερωμένο) 1 mL	20	0
13		CuI 20%	K ₂ CO ₃	160	DMSO (απαερωμένο) 1 mL	20	0
14		CuI 20%	K ₂ CO ₃	160	DMSO (απαερωμένο) 1 mL	20	0

Από τις πηγές χαλκού που δοκιμάστηκαν (με υποκαταστάτη 4,4'-διβρωμο-2,2'-διπυριδίνη), τα καλύτερα αποτελέσματα έδωσαν τα άλατα CuI, CuBr, και CuCl, τα οποία έδρασαν παρόμοια, (α/α 1, 2, 3, **Πίνακας 2.1.4**) με το CuI να δίνει την καλύτερη απόδοση. Το CuO και το CuOAc έδωσαν το προϊόν σε ίχνη (α/α 5, 4, **Πίνακας 2.1.4**), ενώ οι πηγές χαλκού(II) όπως τα CuCl₂, Cu(OAc)₂ και Cu(OTf)₂ φαίνεται να δίνουν το προϊόν σε χειρότερες αποδόσεις από τις πηγές χαλκού(I) (α/α 6, 7, 8, **Πίνακας 2.1.4**). Ωστόσο, οι αποδόσεις είναι σχετικά χαμηλές προκειμένου να συγκριθούν μεταξύ τους με αξιόπιστο τρόπο και να καταλήξουμε σε ασφαλές συμπέρασμα.

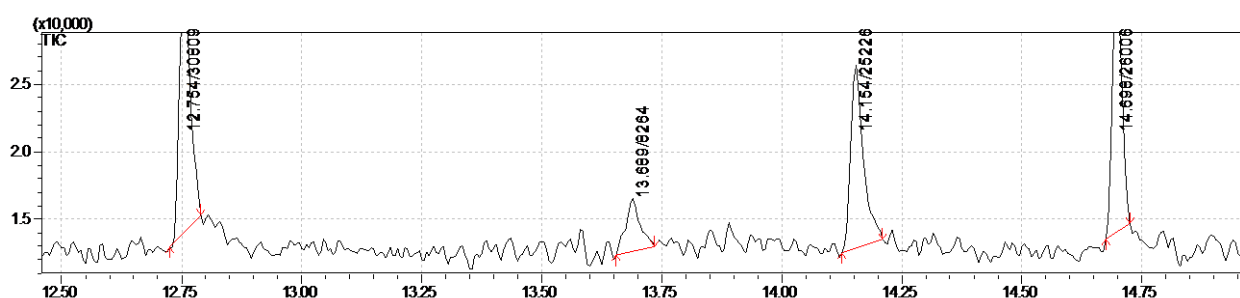
Πίνακας 2.1.4. Διερεύνηση της βέλτιστης πηγής χαλκού.

<div style="text-align: center;">  <p>1α + 2α $\xrightarrow[\text{συνθήκες}]{\text{πηγή μετάλλου}}$ 3α</p> </div>							
A/A	Υποκαταστάτης	Πηγή μετάλλου 20 mol%	Βάση (3 ισοδ.)	Θερμ. (°C)	Διαλύτης (mL)	Χρόνος (h)	GC-MS Απόδοση
1	4,4'- διβρωμο- 2,2'-	CuI	K ₂ CO ₃	160	DMSO (απαερωμένο) 1 mL	20	10%

	διπυριδίνη						
2	4,4'- διβρωμο- 2,2'- διπυριδίνη	CuBr	K ₂ CO ₃	160	DMSO (απαερωμένο) 1 mL	20	8%
3	4,4'- διβρωμο- 2,2'- διπυριδίνη	CuCl	K ₂ CO ₃	160	DMSO (απαερωμένο) 1 mL	20	8%
4	4,4'- διβρωμο- 2,2'- διπυριδίνη	CuOAc	K ₂ CO ₃	160	DMSO (απαερωμένο) 1 mL	20	ίχνη
5	4,4'- διβρωμο- 2,2'- διπυριδίνη	CuO	K ₂ CO ₃	160	DMSO (απαερωμένο) 1 mL	20	ίχνη
6	4,4'- διβρωμο- 2,2'- διπυριδίνη	CuCl ₂	K ₂ CO ₃	160	DMSO (απαερωμένο) 1 mL	20	5%
7	4,4'- διβρωμο- 2,2'- διπυριδίνη	Cu(OAc) ₂	K ₂ CO ₃	160	DMSO (απαερωμένο) 1 mL	20	0
8	4,4'- διβρωμο- 2,2'- διπυριδίνη	Cu(OTf) ₂	K ₂ CO ₃	160	DMSO (απαερωμένο) 1 mL	20	5%

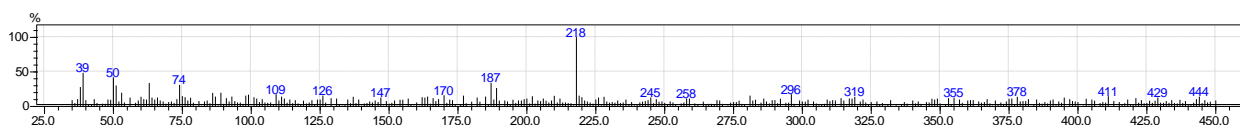
Όλα τα πειράματα πραγματοποιήθηκαν σε κλίμακα 0,2 mmol. Έλεγχος προϊόντων έγινε μέσω ανάλυσης GC-MS.

Παρακάτω φαίνονται τα αποτελέσματα της ανάλυσης GC-MS, η οποία απεικονίζει μια κορυφή που πιθανότατα αντιστοιχεί στο επιθυμητό προϊόν (χρόνος ανάσχεσης 13,7 λεπτά, **Εικόνα 2.1.1**). Στην ανάλυση μάζας παρατηρείται το μοριακό ιόν με m/z: 218 που υποδεικνύει την ύπαρξη του προϊόντος **3a** (**Εικόνα 2.1.2**).



Εικόνα 2.1.1. Αποτελέσματα ανάλυσης GC-MS. Παρουσιάζεται το χρωματογράφημα του μίγματος της αντίδρασης και απεικονίζεται η πιθανή

ύπαρξη του προϊόντος **3α** (κορυφή στα 13,7 λεπτά).



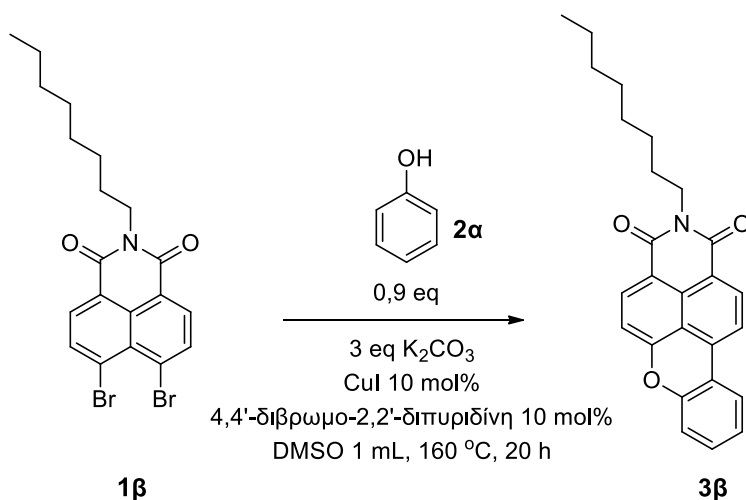
Εικόνα 2.1.2. Αποτελέσματα ανάλυσης GC-MS. Παρουσιάζεται η ανάλυση μάζας για την κορυφή με χρόνο ανάσχεσης 13,7 λεπτά της ένωσης **3α**. (m/z : 218).

Τέλος, για να ελεγχθεί το πως επηρεάζει ο χρόνος την αντίδραση, την παρακολουθήσαμε λαμβάνοντας φάσματα GC-MS στη 1 ώρα, καθώς και στις 3 και στις 5 ώρες. Το GC-MS έδειξε ότι στις πρώτες 5 ώρες είχε πραγματοποιηθεί σε πολύ μεγάλο βαθμό η τύπου Ullman σύζευξη με τη φαινόλη (προϊόν **4β**) ενώ ήδη από την 1^η ώρα είχε αρχίσει να σχηματίζεται το προϊόν, στο οποίο η σύζευξη τύπου Ullman έχει πραγματοποιηθεί δύο φορές (προϊόν **5α**).

2.2. Δραστικότητα υποκατεστημένου διαλογονο-ναφθαλενίου

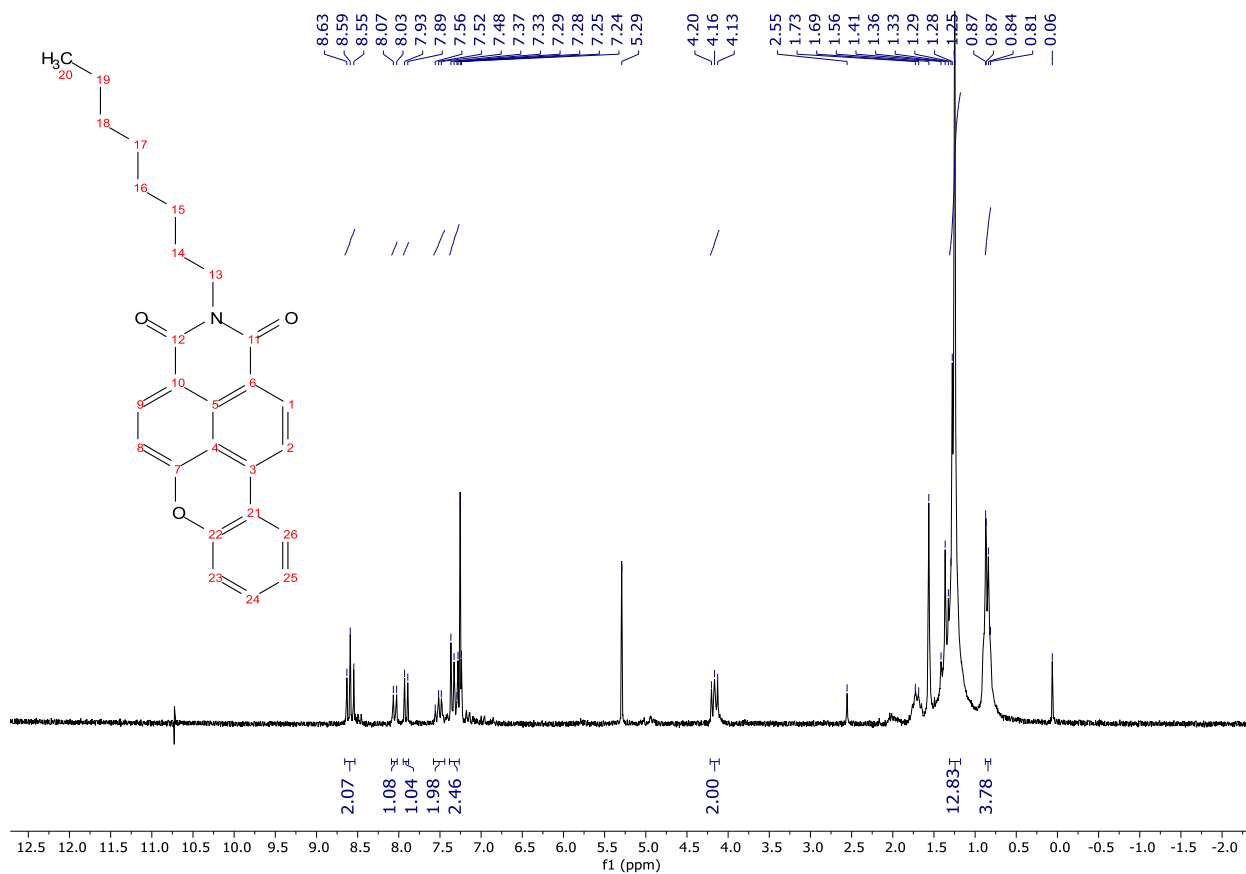
Όπως προαναφέρθηκε, το παραπάνω πρωτόκολλο έχει ως σκοπό τη σύνθεση, μέσω μιας αντίδρασης τύπου Ullman και μιας ενδομοριακής κυκλοποίησης μέσω ενεργοποίησης δεσμού άνθρακα-υδρογόνου, ενώσεων με σημαντικές τεχνολογικές εφαρμογές. Αποφασίστηκε, λοιπόν, παρόλο που το πρωτόκολλο δεν απέδωσε καλές αποδόσεις με τα απλά, εμπορικά διαθέσιμα υποστρώματα, να δοκιμαστεί σε υποστρώματα που είχαμε στη διάθεση μας μέσω της συνεργασίας της Ερευνητικής Ομάδας του Αναπληρωτή Καθηγητή Γ. Βουγιουκαλάκη, με αυτήν του Καθηγητή Υ. Zagraniarsky, από το Πανεπιστήμιο της Σόφια, στη Βουλγαρία, τα οποία ενδεχομένως να έδιναν καλύτερα αποτελέσματα, λόγω της διαφορετικής ηλεκτρονιακής τους φύσης. Δοκιμάστηκε, λοιπόν, το υπόστρωμα **1β** το οποίο αντέδρασε με τη φαινόλη και έδωσαν το προϊόν **3β** σε απόδοση περίπου 40-50% (**Σχήμα 2.2.1**). Αντιμετωπίστηκαν, όμως, σημαντικά προβλήματα κατά τον καθαρισμό του προϊόντος, λόγω των πολλών παραπροϊόντων με παρόμοιους δείκτες κατακράτησης στις χρωματογραφικές στήλες. Επομένως, η καθαρότητα του προϊόντος δεν έχει επιτευχθεί σε ικανοποιητικό βαθμό στα πλαίσια της παρούσας διατριβής, με αποτέλεσμα η απόδοση της αντίδρασης να μην είναι

ακριβής. Ωστόσο, αναγνωρίστηκε η ύπαρξη του προϊόντος μέσω $^1\text{H-NMR}$, ESI-MS και GC-MS.



Σχήμα 2.2.1. Αντίδραση υποκατεστημένου διβρωμοναφθαλενίου **1β** με τη φαινόλη.

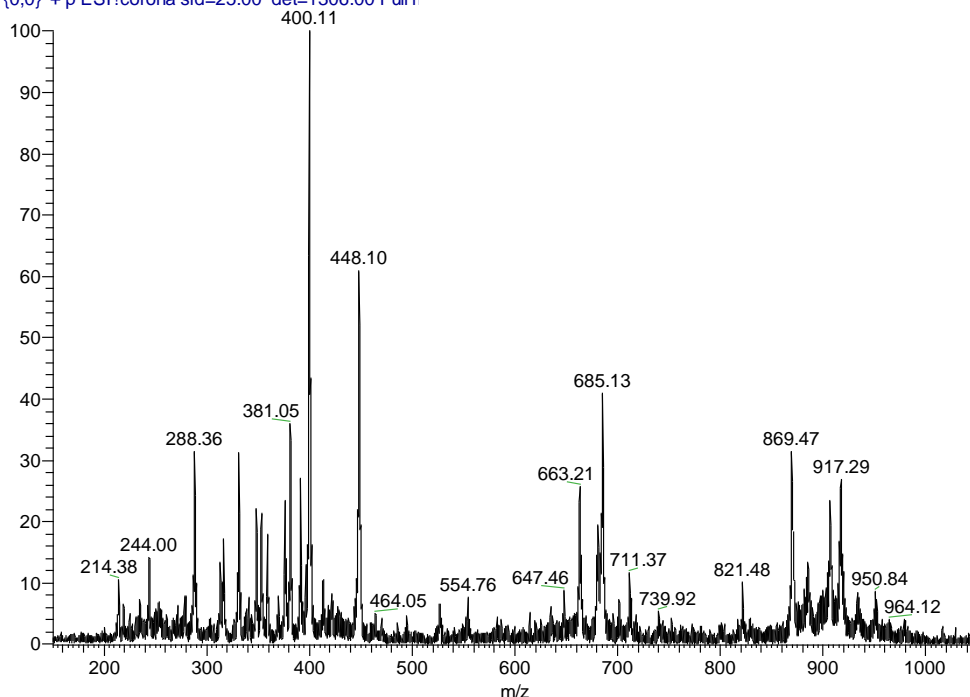
Στο παρακάτω φάσμα $^1\text{H-NMR}$ (**Εικόνα 2.2.2**) τα αρωματικά πρωτόνια εμφανίζονται στην περιοχή από 8,5 έως 7,0 ppm. Με βάση τη δομή του προϊόντος **3β** (**Εικόνα 2.2.1**) οι ολοκληρώσεις πρέπει να αντιστοιχούν σε 8 αρωματικά πρωτόνια των ατόμων άνθρακα 1, 2, 8, 9 και 23-26. Επειδή, ωστόσο, το προϊόν **3β** δεν καθαρίστηκε πλήρως, στα πλαίσια της παρούσας διατριβής, οι ολοκληρώσεις αντιστοιχούν σε περισσότερα από 8 αρωματικά πρωτόνια. Η τριπλή κορυφή στα 4 ppm αντιστοιχεί στα πρωτόνια που βρίσκονται δίπλα στο άτομο του αζώτου (13) και οι κορυφές στην περιοχή 2,0 – 0,5 ppm αντιστοιχούν στα υπόλοιπα αλειφατικά πρωτόνια (14, 15, 16, 17, 18, 19, 20). Στην περιοχή των αλειφατικών πρωτονίων υπάρχουν και άλλες κορυφές, που ανήκουν είτε στο αρχικό υπόστρωμα, είτε σε παραπροϊόντα, είτε στο νερό, του οποίου τα πρωτόνια εμφανίζονται στα 1,55 ppm, είτε σε γράσο.



Εικόνα 2.2.2. Φάσμα ¹H-NMR (200 MHz) της ένωσης **3β** σε διαλύτη CDCl₃.

Επειδή, λοιπόν, το ¹H-NMR δεν αποτελεί αδιαμφισβήτητη απόδειξη της ύπαρξης του **3β**, στραφήκαμε στο ESI-MS στο οποίο εμφανίζεται ο λόγος m/z: 400,11 (ο θεωρητικός λόγος m/z έχει υπολογιστεί 400,18) που πιθανότατα αντιστοιχεί στο ιόν [M+H]⁺ της ένωσης **3β** (**Εικόνα 2.2.3**).

ET008_ESH+25 #1-16 RT: 0.00-0.51 AV: 16 NL: 1.53E5
T: {0,0} + p ESI!corona sid=25.00 det=1306.00 Full r



Εικόνα 2.2.3. Φάσμα ESI-MS του μίγματος της αντίδρασης του υποστρώματος **1β** με το **2α**.

2.3. Συμπεράσματα

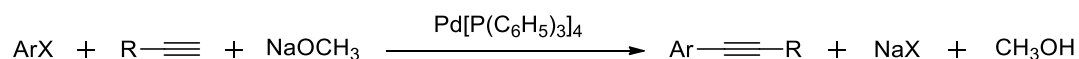
Συμπερασματικά, έγινε προσπάθεια μίας πρώτης βελτιστοποίησης του πρωτοκόλλου (βέλτιστη GC-MS απόδοση με εμπορικά διαθέσιμα υποστρώματα: 10%), καταλήγοντας στο καταλυτικό σύστημα CuI με υποκαταστάτη 4,4'-διβρωμο-2,2'-διπυριδίνη, σε διαλύτη DMSO, ανθρακικό κάλιο ως βάση, θερμοκρασία 160 °C και χρόνο αντίδρασης 20 ώρες. Πραγματοποιήθηκε, στη συνέχεια, μια πρώτη εφαρμογή στο υπόστρωμα **1β** με ενθαρρυντικά αποτελέσματα, καθώς το επιθυμητό προϊόν παράχθηκε σε απόδοση 40-50%. Η εν λόγω ερευνητική εργασία, η οποία στοχεύει στην ανάπτυξη μιας νέας συνθετικής μεθοδολογίας αποτελούμενης από μια αντίδραση τύπου Ullman που ακολουθείται από μία ενδομοριακή κυκλοποίηση μέσω ενεργοποίησης δεσμού άνθρακα-υδρογόνου, για τη σύνθεση ενώσεων με σημαντικές τεχνολογικές εφαρμογές, συνεχίζεται στα πλαίσια υλοποίησης της Διδακτορικής Διατριβής της Υποψηφίου Διδάκτορα Άντζυ Καπλανάι.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

Η ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΣΥΖΕΥΞΗΣ SONOGASHIRA

3.1. Εισαγωγή

Η αντίδραση σύζευξης Sonogashira (ή Sonogashira-Hagihara) αποτελεί μια καταλυόμενη από μέταλλο διασταυρούμενη σύζευξη που χρησιμοποιείται ευρέως στην Οργανική Σύνθεση για τον σχηματισμό δεσμών Csp²-Csp, μέσω της σύζευξης αρυλο- ή βινυλο-αλογονιδίων με τερματικά αλκύνια.^{95,98} Γενικότερα, οι αντιδράσεις σύζευξης που καταλύονται από μέταλλα μετάπτωσης αποτελούν σημαντικό εργαλείο για τη συνθετική χημεία σε ότι αφορά την εργαστηριακή έρευνα, αλλά και τη βιομηχανία. Το 1975, δύο ανεξάρτητα πρωτόκολλα αναφέρθηκαν από τον Cassar,⁹⁶ και τους Dieck και Heck,⁹⁷ τα οποία χρησιμοποιούσαν καταλύτες παλλαδίου για τη μετατροπή μονοϋποκατεστημένων αλκυνίων σε αρυλο- ή βινυλο-υποκατεστημένα παράγωγα αλκυνίων, μέσω της αντίδρασης τους με τα αντίστοιχα αρυλο- ή βινυλο-αλογονίδια.



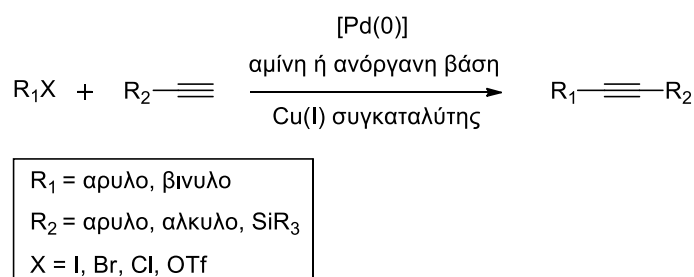
Σχήμα 3.1.1. Πρωτόκολλο Cassar για τη σύνθεση αρυλο- ή βινυλο-υποκατεστημένων παραγώγων αλκυνίων.⁹⁶

Την ίδια χρονιά, οι Sonogashira, Tohda και Hagihara ανέφεραν ένα ανάλογο, αλλά βελτιωμένο πρωτόκολλο, στο οποίο η αντίδραση λάμβανε χώρα με παλλάδιο, παρουσία, όμως, ιωδιούχου χαλκού(I).⁹⁸ Τα πρωτόκολλα των Cassar και Heck, τα οποία εκτελούνται αποκλειστικά με τη χρήση παλλαδίου, απαιτούν έντονες συνθήκες αντίδρασης, όπως πολύ υψηλές θερμοκρασίες. Η χρήση του συγκαταλύτη χαλκού στη σύζευξη Sonogashira επέτρεψε στις αντιδράσεις να διεξαχθούν υπό ηπιότερες συνθήκες, σε συγκριτικά καλύτερες αποδόσεις. Ωστόσο, η προσθήκη χαλκού, αν και ευεργετική ως προς την αύξηση της δραστηριότητας του συστήματος, οδήγησε σε αρκετά προβλήματα, με κυριότερο, την ανάγκη αποφυγής του οξυγόνου κατά τη διάρκεια της αντίδρασης, προκειμένου να αποφευχθεί το παραπροϊόν της ομογενούς

σύζευξης των αλκυνίων μέσω της αντίδρασης Hay-Glaser που καταλύεται από χαλκό.⁹⁹

Η σύζευξη του ιωδοβενζολίου με το φαινυλακετυλένιο αποτελεί ένα κλασικό παράδειγμα του καταλυτικού συστήματος και των συνθηκών της αντίδρασης όταν αυτή πρωτοπαρουσιάστηκε το 1975. Ως καταλύτης χρησιμοποιήθηκε το παλλάδιο με υποκαταστάτη την τριφαινυλοφωσφίνη ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$) παρουσία ιωδιούχου χαλκού CuI . Οι πιο κατάλληλες για την αντίδραση βάσεις ήταν οι αμίνες και πιο συγκεκριμένα η διαιθυλαμίνη. Η αντίδραση έλαβε χώρα υπό αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου, σε θερμοκρασία δωματίου και διήρκησε 6 ώρες.⁹⁸

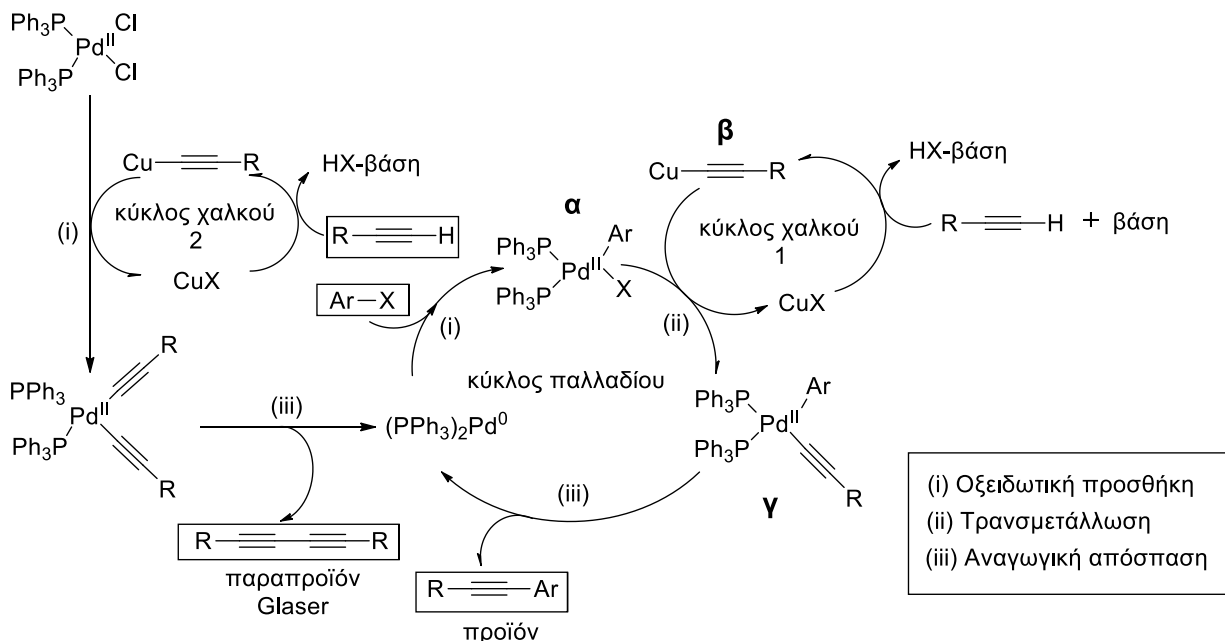
Παρακάτω παρουσιάζεται η γενική αντίδραση Sonogashira (**Σχήμα 3.1.2**). Τα υποστρώματα τα οποία δίνουν επιτυχώς την αντίδραση είναι τα αρυλο-, ή βινυλο-αλογονίδια (ή ψευδοαλογονίδια - OTf) και τα τερματικά αρυλο-, ή αλκυλο-ακετυλένια.



Σχήμα 3.1.2. Γενική αντίδραση σύζευξης Sonogashira.¹⁰⁰

Ο μηχανισμός της καταλυόμενης από παλλάδιο και χαλκό αντίδρασης Sonogashira (**Σχήμα 3.1.3**) θεωρείται πως συμπεριλαμβάνει δύο ανεξάρτητους καταλυτικούς κύκλους, έναν παλλαδίου και έναν χαλκού.¹⁰⁰ Αρχικά, ο ανενεργός προ-καταλύτης Pd(II) ενεργοποιείται και ανάγεται στην οξειδωτική κατάσταση Pd(0) (κύκλος χαλκού 2 – όταν το παλλάδιο δεν βρίσκεται αρχικά στην οξειδωτική βαθμίδα μηδέν).¹⁰¹ Ο ενεργός καταλύτης Pd(0) αντιδρά με το αρυλο- ή βινυλο-αλογονίδιο για την παραγωγή του ενδιάμεσου (α), μέσω μιας οξειδωτικής προσθήκης (η δραστηριότητα ενός υποστρώματος ως προς την οξειδωτική προσθήκη μειώνεται με βάση τη σειρά $\text{I} > \text{OTf} > \text{Br} > \text{Cl}$).¹⁰² Αυτό το στάδιο συνήθως είναι το καθορίζον την ταχύτητα στάδιο της αντίδρασης. Από τον κύκλο του χαλκού 1, παράγεται το ακετυλίδιο του χαλκού (β), το οποίο αντιδρά μέσω τρανσμετάλλωσης με το ενδιάμεσο (α) και παράγεται το ενδιάμεσο (γ). Η δομή του (γ) εξαρτάται από τις ιδιότητες των υποκαταστατών.

Για να συμβεί η αναγωγική απόσπαση, οι υποκαταστάτες του υποστρώματος που θα αποσπαστούν πρέπει να βρίσκονται σε κοντινή απόσταση μεταξύ τους, δηλαδή να έχουν *cis*-προσανατολισμό. Για αυτόν τον λόγο, μπορεί να πρέπει να πραγματοποιηθεί μια *trans-cis* ισομερείωση πριν την αναγωγική απόσπαση. Μετά την αναγωγική απόσπαση, λαμβάνεται το επιθυμητό προϊόν και ο ενεργός καταλύτης Pd αναγεννάται.^{100,103,104}



Σχήμα 3.1.3. Καταλυτικός κύκλος καταλυόμενης από παλλάδιο-χαλκό αντίδρασης Sonogashira.⁹⁵

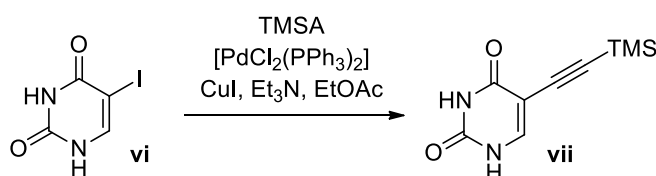
Τα περισσότερα πρωτόκολλα σύζευξης Sonogashira χρησιμοποιούσαν, αρχικά, σύμπλοκα παλλάδιου-φωσφίνης ως καταλύτες. Ωστόσο, στη συνέχεια, οι φωσφίνες αντικαταστάθηκαν από άλλους καλύτερους υποκαταστάτες, όπως τα *N*-ετεροκυκλικά καρβένια (NHCs). Τα καρβένια έχουν αρκετά πλεονεκτήματα, καθώς οι ηλεκτρονιακές και οι στερεοχημικές τους ιδιότητες μπορούν να ρυθμιστούν εύκολα και ο δεσμός μετάλλου-NHC είναι γενικότερα ισχυρότερος από τον δεσμό μετάλλου-φωσφόρου.¹⁰⁵

Για αρκετά χρόνια, η έρευνα για τη βελτίωση της αντίδρασης Sonogashira είχε επικεντρωθεί σε ειδικά σχεδιασμένα σύμπλοκα καθορισμένης δομής (well-defined) με βάση το παλλάδιο, που έχουν ως υποκαταστάτες είτε φωσφίνες είτε NHCs. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί πρωτόκολλα χωρίς Pd για την αντίδραση Sonogashira, κυρίως λόγω του γεγονότος ότι οι καταλύτες Pd έχουν χαμηλή βιωσιμότητα και είναι κοστοβόροι.¹⁰⁶ Τέτοια πρωτόκολλα

μπορούν να περιλαμβάνουν μη συμβατικούς καταλύτες για την αντίδραση Sonogashira, όπως σύμπλοκα χαλκού, κοβαλτίου, νικελίου και άλλα σύμπλοκα ποικίλων μετάλλων.^{107(a-c)} Επίσης, αναπτύχθηκαν πρωτόκολλα που δεν χρειάζονται τα μέταλλα μετάπτωσης για να επιτευχθεί η σύζευξη, αλλά χρησιμοποιούν μικροκύματα και νερό ως διαλύτη, σε συνδυασμό με καταλύτες μεταφοράς φάσης.¹⁰⁸ Τέλος, έχουν αναπτυχθεί πρωτόκολλα φωτο-επαγόμενης Sonogashira,¹⁰⁹ ή ακόμη και καταλυτικά πρωτόκολλα που περιλαμβάνουν νανοσωματίδια μετάλλων.¹¹⁰

3.2. Φωσφίνες ως υποκαταστάτες στην αντίδραση Sonogashira

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η τυπική αντίδραση Sonogashira πραγματοποιείται χρησιμοποιώντας σύμπλοκα παλλαδίου με φωσφίνες ως καταλύτες, παρουσία καταλυτικής ποσότητας άλατος χαλκού(I) και περίσσειας αμίνης (ή ανόργανης βάσης) κάτω από αδρανής συνθήκες.¹¹¹ Αν και καταλύτες με διδοντικούς υποκαταστάτες όπως $\text{PdCl}_2(\text{dprpe})$,¹¹² $\text{PdCl}_2(\text{dppp})$,¹¹³ ή $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ ¹¹⁴ [dprpe = 1,2-δισ(διφαινυλοφωσφίνο)αιθάνιο, dppp = 1,3-δισ(διφαινυλοφωσφίνο)-προπάνιο, dppf = 1,10-δισ(διφαινυλοφωσφίνο)φερροκένιο] χρησιμοποιούνται αρκετά, τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα σύμπλοκα παλλαδίου είναι τα $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (συχνά σχηματίζεται *in situ* με ανάμιξη άλατος παλλαδίου(II) και τριφαινυλοφωσφίνης) και $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, με το τελευταίο να είναι το περισσότερο σταθερό και διαλυτό. Αυτά τα δύο σύμπλοκα εξακολουθούν να είναι οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενοι καταλύτες για τις αντιδράσεις Sonogashira με συγκαταλύτη χαλκό.¹¹⁵

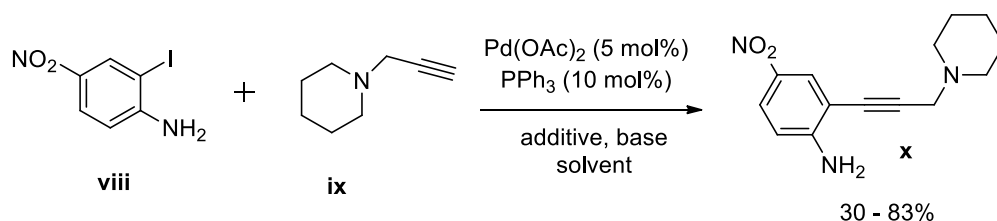


Σχήμα 3.2.1. Σύζευξη Sonogashira με χρήση φωσφινών ως υποκαταστάτες.¹¹⁵

Η χρήση, για παράδειγμα, του $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (1 mol%) σε συνδυασμό με CuBr , χρησιμοποιώντας διισοπροπυλο-αιθυλαμίνη ως οργανική βάση σε DMF, έχει βρεθεί βέλτιστη για μια σύζευξη Sonogashira που οδηγεί σε παραγωγή ενός αναστολέα μεταλλοπρωτεΐνωσης.¹¹⁶

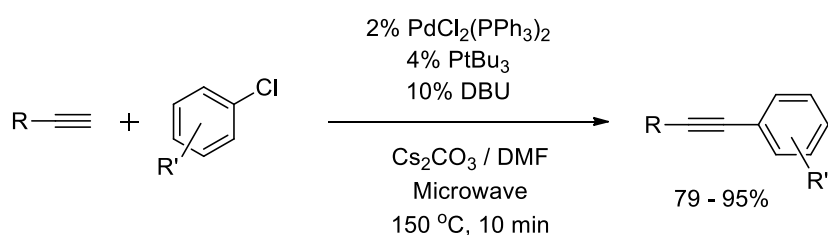
Η τριφαινυλοφωσφίνη αποτελούσε, για αρκετό καιρό, την πιο συχνά χρησιμοποιούμενη φωσφίνη στην αντίδραση διασταυρούμενης σύζευξης Sonogashira. Το 1983, αναγνωρίστηκε η θετική επίδραση της αύξησης της στερεοχημικής παρεμπόδισης μέσω της χρήσης του P(*o*-tolyl)₃ ως υποκαταστάτη σε σύμπλοκα παλλαδίου.¹¹⁷ Έτσι, οι ηλεκτρονιακά πλούσιες, ογκώδεις φωσφίνες αποτελούν χρήσιμους υποκαταστάτες στην κατάλυση παλλαδίου για πολλούς τύπους αντιδράσεων διασταυρούμενης σύζευξης.¹¹⁸ Οι ηλεκτρονιακά πλούσιες φωσφίνες βοηθούν το στάδιο της οξειδωτικής προσθήκης, ενώ η στερεοχημική παρεμπόδιση ευνοεί τον σχηματισμό συμπλόκων με χαμηλό αριθμό συναρμογής και μεγάλη δραστικότητα.¹¹⁹ Πιο συγκεκριμένα, σχετικά με την επίδραση ογκωδών υποκαταστατών, μια μελέτη απέδειξε ότι η επιτυχία μιας αντίδρασης Sonogashira εξαρτάται από τον συνδυασμό της στερεοχημικής παρεμπόδισης των αντιδρώντων και της στερεοχημικής παρεμπόδισης που προσδίδουν οι φωσφίνες των συμπλόκων παλλαδίου.¹²⁰ Τα όχι πολύ στερεοχημικά παρεμποδισμένα υποστρώματα χρειάζονται σύμπλοκα παλλαδίου με ογκώδεις φωσφίνες που έχουν μεγάλη κωνική γωνία, όπως η P*t*-Bu₃ (181°). Τα ογκώδη υποστρώματα, από την άλλη, παρέχουν καλύτερα αποτελέσματα με σύμπλοκα παλλαδίου με φωσφίνες μικρότερης στερεοχημικής παρεμπόδισης, όπως *t*-Bu₂PCy (178°) ή *t*-BuPCy₂ (174°). Η καταλυτική δραστικότητα μειώνεται δραματικά κάτω από μια κρίσιμη κωνική γωνία 170°.

Η απαιτούμενη προσθήκη χαλκού(I) στην κλασική αντίδραση Sonogashira παρουσιάζει αρκετά μειονεκτήματα που αφορούν όχι μόνο οικονομικούς και περιβαλλοντικούς λόγους, αλλά, κυρίως, την αναγκαιότητα εκτέλεσης της αντίδρασης απουσία οξυγόνου, για την ελαχιστοποίηση της παραγωγής του προϊόντος της καταλυόμενης από χαλκό ομογενούς σύζευξης Hay / Glaser των τελικών αλκυνίων. Ορισμένα υποστρώματα βρέθηκαν κατάλληλα για την αποτελεσματική εκτέλεση της αντίδρασης Sonogashira χωρίς χαλκό, χρησιμοποιώντας κοινούς καταλύτες παλλαδίου.



Σχήμα 3.2.2. Παράδειγμα αντίδρασης Sonogashira απουσία χαλκού.¹²¹

Ένα παράδειγμα πρωτοκόλλου αντίδρασης Sonogashira χωρίς χαλκό είναι η αντίδραση μη ενεργοποιημένων αρυλο-ιωιδίων με τερματικά αλκύνια με χρήση μίγματος οξικού παλλαδίου(II) (5 mol%) και τριφαινυλοφωσφίνης (10 mol%) ως καταλύτη, προσθέτοντας βρωμιούχο τετραβουτυλαμμώνιο (TBAB) σε διαλύτη THF και σε θερμοκρασία δωματίου.¹²¹ Η χρήση ογκωδών φωσφινών έχει αποδειχθεί ως ένας κατάλληλος τρόπος για την εκτέλεση της αντίδρασης Sonogashira χωρίς χαλκό, καθώς αυξάνουν τη δραστηριότητα του καταλυτικού συστήματος. Έτσι, τα αρυλο- και ετεροαρυλο-βρωμίδια μπορούν να συζευχθούν με τερματικά αλκύνια με καταλύτη τον συνδυασμό του Pd(PPh₃)₄ (6 mol%) και της 2-φαινυλο-φαινυλο-δι-τερτ-βουτυλοφωσφίνης (12 mol%), απουσία χαλκού(I) και παρουσία υδροξειδίου του καισίου σε ακετονιτρίλιο στους 90 °C.¹²² Βρέθηκαν, επίσης, πρωτόκολλα Sonogashira χωρίς χαλκό που μπορούν να πετύχουν τη σύζευξη με τερματικά αλκύνια πολύ δύσκολων υποστρωμάτων, όπως τα αρυλο-χλωρίδια μέσω της χρήσης ενός συνδυασμού καταλυτών PdCl₂(PPh₃)₂ (2 mol%) και *Pt*-Bu₃ (4 mol%), παρουσία DBU, ανθρακικού καισίου, διαλύτη DMF, υπό μικροκύματα για 10 λεπτά.¹²³

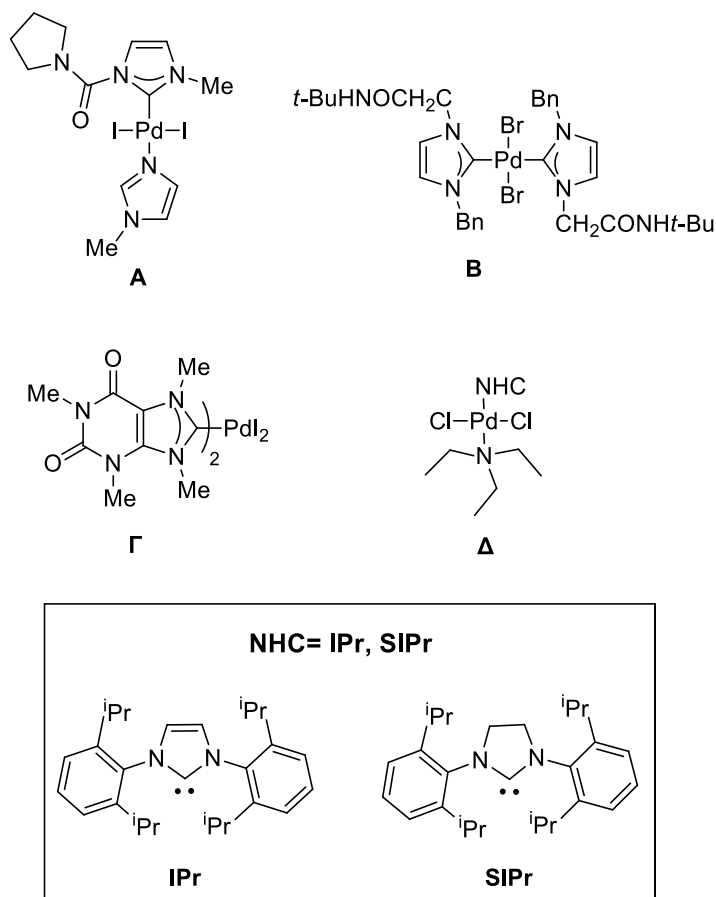


Σχήμα 3.2.3. Παράδειγμα αντίδρασης σύζευξης Sonogashira με υπόστρώματα αρυλοχλωρίδια.¹²³

3.3. N-ετεροκυκλικά καρβένια ως υποκαταστάτες στην αντίδραση Sonogashira

Τα *N*-ετεροκυκλικά καρβένια (NHCs)¹²⁴ συνήθως παράγονται με αποπρωτονίωση του άνθρακα ιμιδαζολίων ή διυδροϊμιδαζολίων. Τέτοια καρβένια, όταν χρησιμοποιούνται ως υποκαταστάτες σε μεταλλικά κέντρα, είναι συνήθως ισχυροί σ-δότες, προσδίδουν αυξημένη στερεοχημική παρεμπόδιση, σταθεροποιούν το μεταλλικό κέντρο, και αυξάνουν την καταλυτική δράση του μετάλλου.^{125,126} Τα NHCs αποτελούν μια από τις σημαντικότερες κατηγορίες υποκαταστατών, βρίσκοντας ευρεία εφαρμογή στην οργανομεταλλική

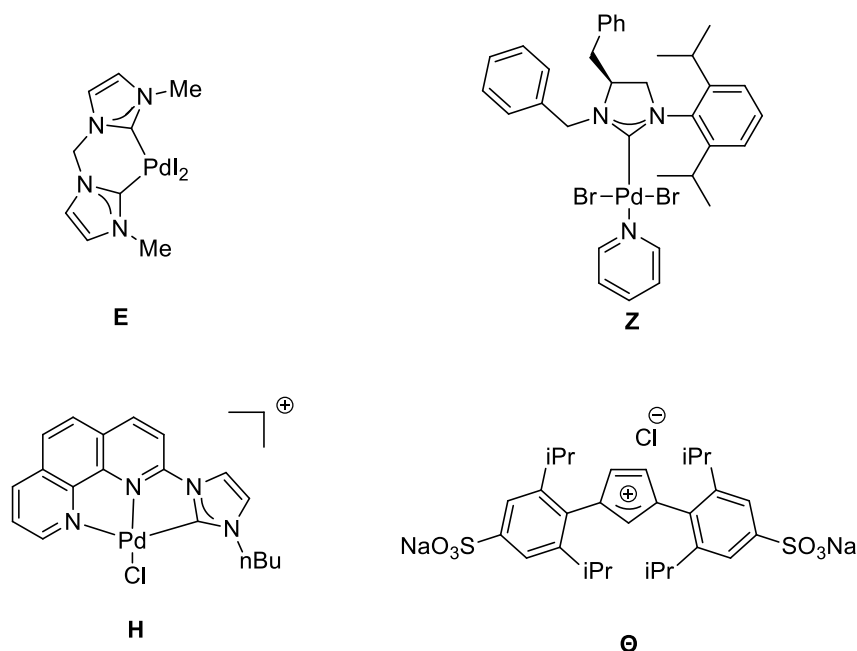
κατάλυση, καθώς είναι οικονομικά και εύκολα διαθέσιμα. Τα πρώτα σύμπλοκα *N*-καρβαμούλο-υποκατεστημένων ετεροκυκλικών καρβενίων-παλλαδίου(II) συντέθηκαν από την ερευνητική ομάδα του Batey.¹²⁷ Το σύμπλοκο **A** (Εικόνα 3.3.1) είναι πολύ αποτελεσματικό στη σύζευξη αρυλο-αλογονιδίων με τερματικά αλκύνια παρουσία χαλκού(I) υπό σχετικά ήπιες συνθήκες σε σχέση με μεθόδους που χρησιμοποιούν ευαίσθητες στον αέρα φωσφίνες. Χρησιμοποιώντας ως βάση το ανθρακικό καίσιο αποδείχθηκε ότι μπορεί να πραγματοποιηθεί με επιτυχία η διασταυρούμενη σύζευξη απενεργοποιημένων αρυλοβρωμιδίων με τερματικά αλκύνια. Η χρήση των *N*-καρβαμούλο-υποκατεστημένων ετεροκυκλικών καρβενίων επηρεάζει τόσο μέσω στερεοχημικής παρεμπόδισης, όσο και λόγω των μεταβολών που προκαλεί στην πυκνότητα ηλεκτρονίων του μεταλλικού κέντρου. Το σύμπλοκο παλλαδίου(II) – *N*-ετεροκυκλικού καρβενίου **A** (Εικόνα 3.3.1), χρησιμοποιήθηκε, επίσης, ως καταλύτης στη σύζευξη αρυλο-ιωδιδίων ή βρωμιδίων με τερματικά αλκύνια σε διαλύτη DMF στους 25 °C για αρυλο-ιωδιείδη ή 80 °C για αρυλο-βρωμείδη, χρησιμοποιώντας οξείδιο του προπυλενίου αντί για βάση. Η απουσία της βάσης επιτρέπει την πραγματοποίηση της αντίδρασης σύζευξης ακόμα και με ευαίσθητα υποστρώματα όπως τελικά αλκύνια με κετονομάδες.¹²⁸ Ένα ακόμα σύμπλοκο που χρησιμοποιείται ως καταλύτης για τη σύζευξη αρυλο-ιωδιδίων με τερματικά αλκύνια είναι το *trans*-(NHC)₂PdBr₂ **B** (Εικόνα 3.3.1) με συν-καταλύτη βρωμιούχο χαλκό. Το πρωτόκολλο λαμβάνει χώρα στους 100 °C σε μίγμα διαλυτών DMF / νερό με βάση το υδροξείδιο του καϊσίου.¹²⁹ Ένα επιπλέον παράδειγμα καταλύτη της Sonogashira αποτελεί το σύμπλοκο **Γ** (Εικόνα 3.3.1) με συν-καταλύτη ιωδιούχο χαλκό. Το συγκεκριμένο σύμπλοκο, ο υποκαταστάτης του οποίου προέρχεται από την καφεΐνη, καταλύει τη σύζευξη του 4-βρώμο-νιτροβενζολίου με το φαινυλακετυλένιο σε σύστημα διαλυτών που αποτελείται από νερό και τη μη ιοντική επιφανειοδραστική ουσία Brij 30, στους 90 °C παρουσία υδροξειδίου του καλίου ως βάση.¹³⁰ Τέλος, ένα ακόμα πρωτόκολλο χρησιμοποιεί σύμπλοκα *N*-ετεροκυκλικών καρβενίων με παλλάδιο, **Δ** (Εικόνα 3.3.1), με συν-καταλύτη χαλκό, για την κατάλυση της σύζευξης αρυλο-αλογονιδίων με φαινυλακετυλένιο.¹³¹ Οι συνθήκες της αντίδρασης περιλαμβάνουν ανθρακικό κάλιο ως βάση και DMSO ως διαλύτη, παρουσία αέρα.



Εικόνα 3.3.1. Σύμπλοκα παλλαδίου με υποκαταστάτες *N*-ετεροκυκλικά καρβενία που καταλύουν την αντίδραση Sonogashira παρουσία χαλκού.

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, υπάρχουν πολλά πλεονεκτήματα στην πραγματοποίηση της σύζευξης Sonogashira χωρίς την παρουσία χαλκού. Έχουν αναπτυχθεί διάφορα τέτοια πρωτόκολλα που χρησιμοποιούν ως καταλύτες σύμπλοκα παλλαδίου-*N*-ετεροκυκλικών καρβενίων. Η αρχή έγινε από την ερευνητική ομάδα του Herrmann, η οποία ανέφερε την αποτελεσματική εφαρμογή συμπλόκων παλλαδίου με υποκαταστάτες καρβένια στις αντιδράσεις Heck, Suzuki και Sonogashira.¹³² Πιο συγκεκριμένα, χρησιμοποίησαν έναν χηλικό δι-καρβενικό υποκαταστάτη (**E**, **Εικόνα 3.3.2**) για τη σύζευξη ενεργοποιημένων βρωμοαρενίων με το φαινυλοακετυλένιο. Ωστόσο, η προσπάθεια σύζευξης 4-βρωμο-ανισόλης με το φαινυλακετυλένιο οδήγησε σε χαμηλές αποδόσεις. Ένα ακόμα παράδειγμα επιτυχημένης αντίδρασης Sonogashira απουσία χαλκού είναι η χρήση του συμπλόκου **Z** (**Εικόνα 3.3.2**) για τη σύζευξη αρυλο-ιωδιδίων και -βρωμιδίων με φαινυλακετυλένιο, χρησιμοποιώντας ως βάση K₂CO₃ σε διαλύτη DMSO παρουσία αέρα.¹³³ Το εν λόγω καταλυτικό σύστημα πραγματοποιεί την αντίδραση σε καλές αποδόσεις,

ακόμα και με λιγότερο δραστικά αρυλο-βρωμίδια απουσία συγκαταλύτη χαλκού. Μια ακόμα κατηγορία συμπλόκων που καταλύει τη σύζευξη Sonogashira απουσία χαλκού είναι τα λεγόμενα σύμπλοκα *rinser*. Σε αυτά τα σύμπλοκα, το μεταλλικό άτομο έχει συνήθως τρεις δεσμούς με τον υποκαταστάτη, ο οποίος το περικλείει σαν τανάλια.¹³⁴ Αυτά τα σύμπλοκα μπορούν να καταλύσουν έναν μεγάλο αριθμό οργανικών αντιδράσεων, λόγω του καλού συνδυασμού σταθερότητας και δραστικότητας που διαθέτουν. Ένα τέτοιο παράδειγμα αποτελεί το σύμπλοκο παλλαδίου(II) **H** (Εικόνα 3.3.2), το οποίο έχει χρησιμοποιηθεί ως καταλύτης της σύζευξης, απουσία χαλκού, αρυλο-ιωδιδίων και βρωμιδίων με φαινυλακετυλένιο ή 1-εξίνιο, χρησιμοποιώντας ανθρακικό καίσιο ως βάση και νερό ως διαλύτη στους 80 °C.¹³⁵



Εικόνα 3.3.2. Σύμπλοκα παλλαδίου με υποκαταστάτες *N*-ετεροκυκλικά καρβένια (και το πρόδρομο άλας NHC **Θ**) που καταλύουν την αντίδραση Sonogashira απουσία χαλκού.

Τέλος, έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία παραδείγματα αντίδρασης Sonogashira απουσία χαλκού, στα οποία ο καταλύτης παράγεται *in situ*. Ένα τέτοιο παράδειγμα είναι το υδατοδιαλυτό σύμπλοκο NHC-παλλαδίου που σχηματίζεται από την πρόδρομη ένωση NHC **Θ** (Εικόνα 3.3.2) παρουσία υδροξειδίου του καλίου και καταλύει τη σύζευξη ηλεκτρονικά πλούσιων αρυλο-βρωμιδίων και ετεροαρυλο-βρωμιδίων και χλωριδίων με τερματικά αλκύλια, χρησιμοποιώντας ως διαλύτη μίγμα ισοπροπυλικής αλκοόλης / νερού (1 / 1)

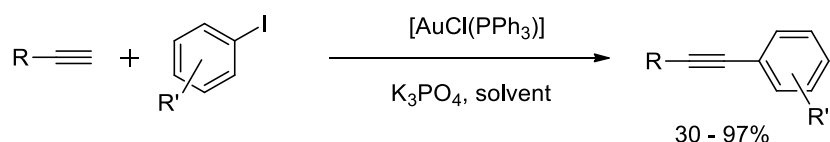
στους 90–95 °C.¹³⁶

3.4. Αντίδραση Sonogashira απουσία παλλαδίου.

Με σκοπό τη βελτίωση των συνθηκών και της αειφορίας της αντίδρασης Sonogashira, πολλές ερευνητικές ομάδες έχουν στρέψει το ενδιαφέρον τους σε καταλυτικά συστήματα οικονομικότερων και λιγότερο τοξικών μετάλλων σε σχέση με το παλλάδιο. Άλατα ή νανοσωματίδια σιδήρου,¹³⁷ ρουθηνίου,¹³⁸ κοβαλτίου,¹³⁹ νικελίου,¹⁴⁰ άργυρου,¹⁴¹ χρυσού,¹⁴² και ινδίου,¹⁴³ σε συνδυασμό με κατάλληλους υποκαταστάτες, είναι κάποια παραδείγματα καταλυτών που χρησιμοποιούνται στην αντίδραση Sonogashira. Μια μεγάλη υποκατηγορία της αντίδρασης Sonogashira απουσία παλλαδίου είναι η καταλυόμενη από χαλκό Sonogashira, στην οποία θα αφιερωθεί το επόμενο υποκεφάλαιο, λόγω της σημαντικότητας της και του γεγονότος ότι η παρούσα διατριβή περιλαμβάνεται σε αυτήν την υποκατηγορία.

Χρυσός

Ο χρυσός, ως μέταλλο που καταλύει την αντίδραση Sonogashira, αρχικά δοκιμάστηκε από την ερευνητική ομάδα του Corma.^{142,144}



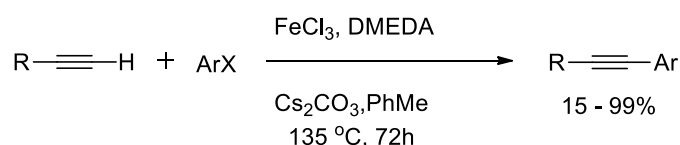
Σχήμα 3.4.1. Παράδειγμα αντίδρασης σύζευξης Sonogashira καταλυόμενη από χρυσό.¹⁴²

Με χρήση της φωτοηλεκτρονικής φασματοσκοπίας ακτινών Χ, φάνηκε πως η απόθεση χρυσού σε CeO₂ οδηγεί σε ένα μείγμα Au(0), Au(I), και Au(III). Το μείγμα αυτό καταλύει τη σύζευξη του ιωδοβενζολίου με το φαινυλακετυλένιο σε μέτρια απόδοση. Ωστόσο, λόγω της ύπαρξης χρυσού σε διάφορες οξειδωτικές βαθμίδες στο μείγμα, δημιουργήθηκε η απορία για το ποιος χρυσός είναι ο καταλυτικά ενεργός. Αντιδράσεις με νανοσωματίδια Au έδωσαν το προϊόν διασταυρούμενης σύζευξης σε μικρές αποδόσεις. Τα άλατα Au(III) οδήγησαν σε σχηματισμό του προϊόντος ομοσύζευξης του ακετυλενίου. Ωστόσο,

παρουσία συμπλόκων Au(I) το επιθυμητό προϊόν παράχθηκε σε αποδόσεις από 35% έως 97%. Έτσι, λοιπόν, προτάθηκε πως ο χρυσός(I) μπορεί να καταλύσει ικανοποιητικά την αντίδραση Sonogashira.

Σίδηρος

Μια άλλη παραλλαγή της σύζευξης Sonogashira αναπτύχθηκε από την ερευνητική ομάδα του Bolm.¹³⁷



Σχήμα 3.4.2. Παράδειγμα αντίδρασης σύζευξης Sonogashira καταλυόμενη από σίδηρο.¹³⁷

Το καταλυτικό σύστημα αποτελείται από FeCl₃ / dmeda (N,N'-διμεθυλοαιθυλενοδιαμίνη) παρουσία της βάσης Cs₂CO₃, σε διαλύτη τολουόλιο. Το πρωτόκολλο αυτό καταλύει τη σύζευξη διάφορων αρυλο-ιωδιδίων με τερματικά αλκύνια δίνοντας καλές έως εξαιρετικές αποδόσεις. Ένα πλεονέκτημα του πρωτοκόλλου είναι πως δεν παρατηρείται ομοσύζευξη τύπου Hay/Glaser μεταξύ των αρυλο-ακετυλενίων. Η απλότητα του υποκαταστάτη, σε συνδυασμό με το οικονομικό και μη τοξικό άλας σιδήρου προσέφεραν τεράστιες δυνατότητες στην εξέλιξη της αντίδρασης Sonogashira.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει, επίσης, το πρώτο πρωτόκολλο για τη καταλυόμενη από σίδηρο σύζευξη τύπου Sonogashira αρυλο-ιωδιδίων με τερματικά αλκύνια που χρησιμοποιεί αποκλειστικά νερό ως διαλύτη υπό αερόβιες συνθήκες. Το καταλυτικό σύστημα αποτελείται από FeCl₃·6H₂O και 1,10-φαινανθρολίνη, και εφαρμόζεται σε ένα ευρύ φάσμα υποκατεστημένων, με ομάδες που παρέχουν στερεοχημική παρεμπόδιση, αρυλο-ιωδιδίων και τερματικών αρυλο- και ετεροαρυλο-αλκυνίων, με καλές αποδόσεις.¹⁴⁵ Σημαντικό είναι να αναφερθεί πως ο καταλύτης είναι οικονομικός και εύκολα διαθέσιμος, ενώ, ταυτόχρονα, το νερό που χρησιμοποιείται ως διαλύτης είναι ο πιο πράσινος διαλύτης που υπάρχει.

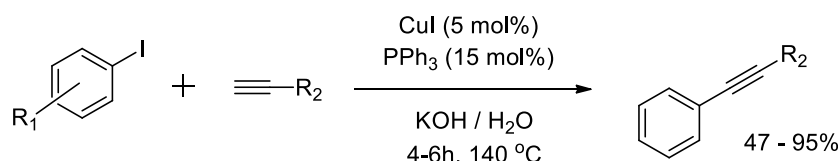
Νικέλιο

Η σύζευξη Sonogashira των τερματικών ακετυλενίων με αρυλο-ιωδίδια έχει πραγματοποιηθεί και παρουσία καταλύτη νικελίου. Ένα παράδειγμα αποτελεί το πρωτόκολλο με καταλύτη $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ παρουσία CuI σε υδατικό διοξάνιο που δίνει υψηλές αποδόσεις.¹⁴⁶ Η αντίδραση σύζευξης Sonogashira μπορεί, επίσης, να καταλυθεί από σκόνη νικελίου(0) σε πολύ λεπτό διαμερισμό.¹⁴⁰ Τα τερματικά αλκύνια μπορούν να συζευχθούν με αρυλο-, ή αλκενυλο-ιωδίδια και αρυλο-βρωμίδια παρουσία ιωδιούχου χαλκού, τριφαινυλοφωσφίνης και υδροξειδίου του καλίου σε υψηλές αποδόσεις.

3.5. Αντίδραση Sonogashira καταλυόμενη από χαλκό

Το υψηλό κόστος και τοξικότητα του παλλαδίου, καθώς και η ευαισθησία των καταλυτικών συστημάτων του ως προς το οξυγόνο, καθιστούν τη χρήση της αντίδρασης Sonogashira στη βιομηχανία περιορισμένη. Συνεπώς, αναζητούνται συνεχώς νέα, εναλλακτικά καταλυτικά συστήματα που θα μπορέσουν να αντικαταστήσουν το παλλάδιο με φθηνότερα, πιο άφθονα και λιγότερο τοξικά μέταλλα, όπως ο χαλκός. Για τον λόγο αυτό, ο χαλκός έχει παίξει πρωταγωνιστικό ρόλο στην έρευνα για την προαγωγή της αντίδρασης Sonogashira. Το 1992, ο Miura και η ερευνητική του ομάδα ανέπτυξαν μια καταλυόμενη από χαλκό αντίδραση σύζευξης αρυλο- και βινυλο-αλογονιδίων με τερματικά αλκύνια χρησιμοποιώντας καταλυτική ποσότητα ιωδιούχου χαλκού(I) παρουσία τριφαινυλοφωσφίνης και ανθρακικού καλίου, λαμβάνοντας τα αντίστοιχα προϊόντα σύζευξης σε καλές αποδόσεις.^{147,148} Άλλοι υποκαταστάτες που περιέχουν φωσφόρο, όπως η *n*-βουτυλοδιφαινυλοφωσφίνη και η τριβουτυλο-φωσφίνη, ήταν λιγότερο αποτελεσματικοί. Όταν αντικαταστάθηκε η ανόργανη βάση K_2CO_3 με την τριβουτυλαμίνη, η αντίδραση δεν ήταν επιτυχής. Παρόλο που το πρωτόκολλο αυτό αποτέλεσε μια πολλά υποσχόμενη αρχή για την καταλυόμενη από χαλκό Sonogashira, η απαίτηση της προσθήκης υψηλών ποσοτήτων τριφαινυλοφωσφίνης και ο παρατεταμένος χρόνος αντίδρασης (10-40 ώρες) οδήγησαν στην ανάγκη για ανάπτυξη νέων πρωτοκόλλων με καλύτερες συνθήκες αντίδρασης. Αναπτύχθηκαν, λοιπόν, πολλά άλλα πρωτόκολλα που χρησιμοποιούσαν σύμπλοκα Cu-φωσφόρου για την κατάλυση της σύζευξης Sonogashira.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η ανάπτυξη μεθόδου που χρησιμοποιεί διαλύτη νερό, από την ερευνητική ομάδα του Liu.¹⁴⁹

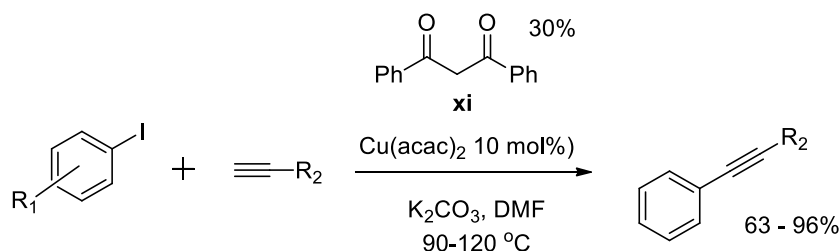


Σχήμα 3.5.1. Πρωτόκολλο Liu για την αντίδραση σύζευξης Sonogashira καταλυόμενη από χαλκό.¹⁴⁹

Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιεί ιωδιούχο χαλκό(I) και τριφαινυλοφωσφίνη παρουσία υδροξειδίου του καλίου στους 140 °C και βρέθηκε συμβατή τόσο με αρυλο-ιωδίδια που φέρουν ηλεκτρονιοελκτικές ομάδες, όσο και με αρυλο-ιωδίδια που φέρουν ηλεκτρονιοδοτικές ομάδες. Επίσης, αποδείχτηκε πως και τα αλειφατικά τερματικά αλκύνια είναι κατάλληλα υποστρώματα για την αντίδραση. Αργότερα, η ερευνητική ομάδα του Nishihara εισήγαγε μια άμεση μέθοδο για την αντίδραση διασταυρούμενης σύζευξης αλκυνοσιλανίων με αρυλαλογονίδια, χρησιμοποιώντας ένα φθινό και άμεσα διαθέσιμο καταλυτικό σύστημα χλωριούχου χαλκού(I) με τριφαινυλοφωσφίνη παρουσία PhCO₂K.¹⁵⁰ Αυτό το πρωτόκολλο βρέθηκε να είναι πολύ χρήσιμο για ένα ευρύ φάσμα υποστρωμάτων, συμπεριλαμβανομένων των αρυλο-, ετεροαρυλο- και αλκυλο-υποκατεστημένων αλκυνοσιλανίων και διάφορων ηλεκτρονικά πλούσιων και ηλεκτρονικά φτωχών αρυλο-ιωδιδίων. Ένα άλλο αξιόλογο πρωτόκολλο για την αντίδραση Sonogashira αναφέρθηκε από την ερευνητική ομάδα του Lee, και χρησιμοποιεί οξειδίο του χαλκού(I) με τον υποκαταστάτη Xantphos I (**Εικόνα 3.5.1**).¹⁵¹ Αυτό το καταλυτικό σύστημα μπορεί να καταλύσει την αντίδραση μεταξύ υποστρωμάτων με ευρύ φάσμα λειτουργικών ομάδων, όπως οι κετόνες, οι εστέρες, οι νιτροομάδες, οι μη προστατευμένες αμίνες, και τα αλογονίδια.

Υποκαταστάτες που περιέχουν οξυγόνο βρήκαν επίσης εφαρμογή στον σχηματισμό δεσμών C–C μέσω αντιδράσεων σύζευξης Sonogashira. Ο Tailleferet και η ερευνητική του ομάδα ανέπτυξαν ένα αποτελεσματικό πρωτόκολλο χρησιμοποιώντας Cu(acac)₂ και 1,3-διφαινυλοπροπανο-1,3-διόνη ως υποκαταστάτη σε διαλύτη DMF.¹⁵² Τα αρυλο-ιωδίδια που φέρουν ηλεκτρονιοελκτικές ομάδες αντέδρασαν με φαινυλακετυλένιο ή εξυλο-

ακετυλένιο και απέδωσαν καλές έως εξαιρετικές αποδόσεις στους 90 °C, ενώ το ιωδοβενζόλιο και τα αρυλο-ιωδίδια που φέρουν ηλεκτρονιοδοτικές ομάδες χρειάστηκαν υψηλότερη θερμοκρασία, 120 °C, και οδήγησαν σε μέτριες έως εξαιρετικές αποδόσεις, γεγονός που σημαίνει πως τα αρυλο-ιωδίδια που φέρουν ηλεκτρονιοδοτικές ομάδες αποτελούν δυσκολότερα υποστρώματα.

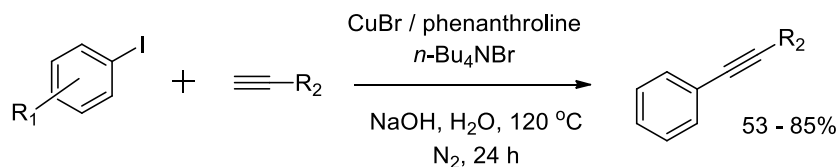


Σχήμα 3.5.2. Πρωτόκολλο Tailleferet για την αντίδραση σύζευξης Sonogashira καταλυόμενη από χαλκό.¹⁵²

Είναι σημαντικό να αναφερθεί πως έχουν αναπτυχθεί και πρωτόκολλα που χρησιμοποιούν άλατα χαλκού(II) ως καταλύτη, αντί για άλατα χαλκού(I). Ένα τέτοιο αποτελεσματικό και οικονομικό καταλυτικό σύστημα χλωριούχου χαλκού(II) / σαλικυλικού οξέος (**K**, **Εικόνα 3.5.1**) αναπτύχθηκε από την ομάδα του Chen για τη σύζευξη αλογονο-αρενίων και ιωδο-ετεροαρενίων με τερματικά αλκύνια υπό ήπιες συνθήκες με αποδόσεις από 18 έως 95%.¹⁵³ Επίσης, τα υποκατεστημένα αρυλο-ιωδίδια και ετεροαρυλο-ιωδίδια αντέδρασαν αποτελεσματικά με τερματικά αλκύνια δίνοντας τα προϊόντα σε υψηλές αποδόσεις. Στη μέθοδο αυτή, το σαλικυλικό οξύ λειτουργεί ως διδοντικός υποκαταστάτης και ενεργοποιεί την καταλυτική δράση του χλωριούχου χαλκού(II).

Πέρα από τα πρωτόκολλα που χρησιμοποιούν καταλυτικά συστήματα συμπλόκων Cu-P και Cu-O, τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα καταλυτικά συστήματα για την αντίδραση Sonogashira περιλαμβάνουν τη χρήση συμπλόκων Cu-N. Το 2005, η ερευνητική ομάδα του Guo ανέφερε ένα καταλυτικό σύστημα ιωδιούχου χαλκού(I) (10 mol%) και αιθυλενο-διαμίνης (15 mol%) για τη σύζευξη αρυλο-ιωιδίων και αρυλο-βρωμιδίων με αρυλο- και αλκυλο-ακετυλένια, αποφεύγοντας τη χρήση της τοξικής τριαίθυλοφωσφίνης.¹⁵⁴ Το πρωτόκολλο μπορεί να παραγωγοποιήσει αρυλο-ιωδίδια και αρυλο-βρωμίδια που φέρουν είτε ηλεκτρονιοελκτικές, είτε ηλεκτρονιοδοτικές ομάδες,

με τα αρυλο-ιωδιδία να δίνουν καλύτερες αποδόσεις. Ενδιαφέρον, επίσης, παρουσιάζει ένα φθινό και φιλικό προς το περιβάλλον πρωτόκολλο που αναφέρθηκε από την ερευνητική ομάδα του Fu.¹⁵⁵



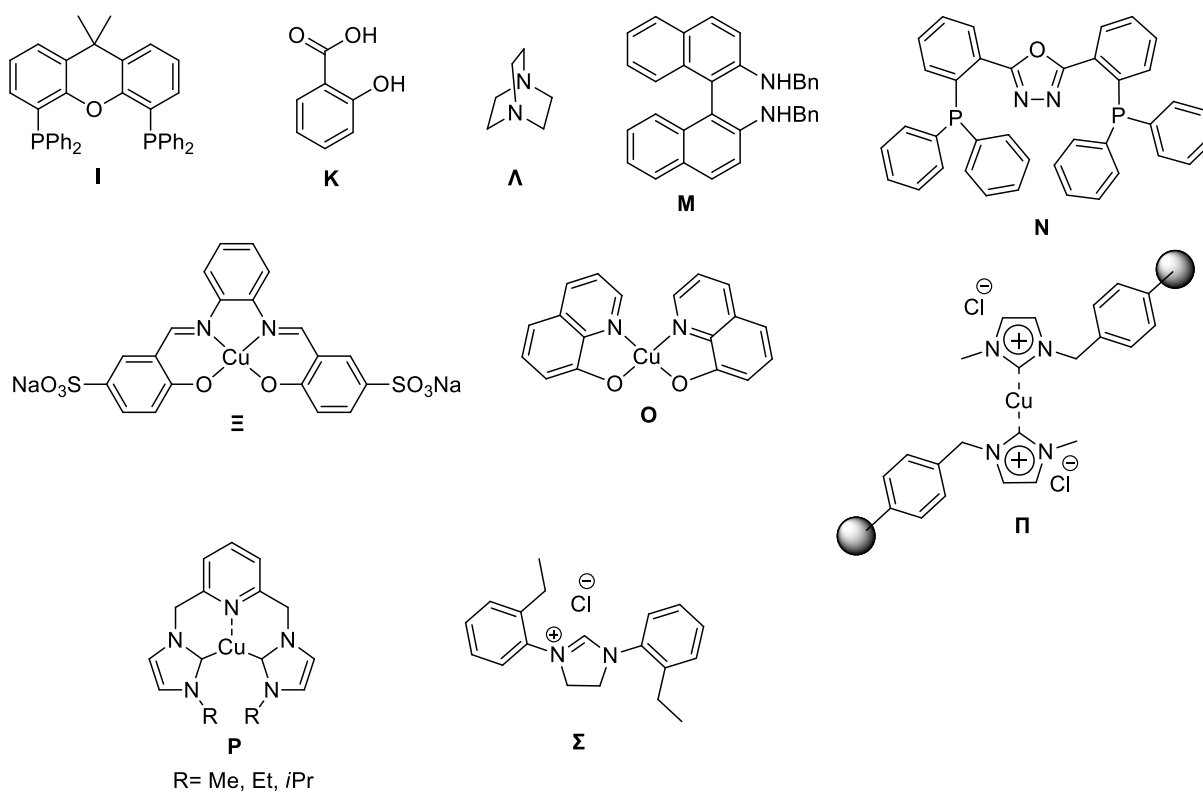
Σχήμα 3.5.3. Πρωτόκολλο Fu για την αντίδραση σύζευξης Sonogashira καταλυόμενη από χαλκό.¹⁵⁵

Το καταλυτικό σύστημα αποτελείται από βρωμιούχο χαλκό(I), τον υποκαταστάτη 1,10-φαινανθρολίνη και το βρωμιούχο τετραβουτυλαμμώνιο (TBAB), που δρα ως καταλύτης μεταφοράς φάσης, σε νερό. Ένας επιπλέον υποκαταστάτης που χρησιμοποιείται για τη σύζευξη Sonogashira αρυλο-ιωδιδίων και αρυλο-βρωμιδίων με τερματικά αλκύνια, χωρίς διαλύτη, υπό αερόβιες συνθήκες, είναι το 1,4-διφαινυλο-1,4-διαζαβουτα-1,3-διένιο παρουσία καταλυτικής ποσότητας οξικού χαλκού(II) με διαλύτη ιωδιούχο τετραβουτυλαμμώνιο (TBAF).¹⁵⁶ Οι αποδόσεις των προϊόντων είναι υψηλές, ανεξάρτητα από τη φύση των υποκαταστατών που φέρουν τα υποστρώματα. Τα αρυλο-βρωμίδια έδειξαν χαμηλή δραστηριότητα, αλλά με την αντικατάσταση του TBAF με TBAB παρατηρήθηκε μικρή αύξηση της απόδοσης. Υπάρχει, λοιπόν, πολύ μεγάλος αριθμός διαφορετικών μεθόδων για την αντίδραση Sonogashira που καταλύεται από χαλκό παρουσία υποκαταστατών με άζωτο ως άτομο-δότη. Κάποια επιπλέον παραδείγματα αποτελούν η 4,6-διμεθοξυ-2-αμινοπυριμιδίνη,¹⁵⁷ το 1,4-διαζα-δικυκλο-[2.2.2]οκτάνιο (DABCO) (**Λ**, **Εικόνα 3.5.1**),¹⁵⁸ η *N,N'*-διβενζυλο-(BINAM) (**Μ**, **Εικόνα 3.5.1**),¹⁵⁹ το 2,5-δισ(2-(διφαινυλοφωσφίνο)φαινυλο)-1,3,4-οξαδιαζόλιο (**Ν**, **Εικόνα 3.5.1**),¹⁶⁰ και η *N,N'*-διμεθυλο-αιθυλενοδιαμίνη (DMEDA).¹⁶¹

Παραπάνω παρουσιάστηκαν υποκαταστάτες με άτομα δότες άτομα αζώτου ή οξυγόνου ξεχωριστά, ωστόσο έχουν αναπτυχθεί και πρωτόκολλα σύζευξης Sonogashira που χρησιμοποιούν πολυδοντικούς υποκαταστάτες που φέρουν ταυτόχρονα άτομα-δοτές αζώτου και οξυγόνου. Το καταλυτικό σύστημα ιωδιούχου χαλκού με τη *N,N*-διμεθυλογλυκίνη που αναπτύχθηκε από την ομάδα του Ma έχει εφαρμοστεί με επιτυχία στην αντίδραση Sonogashira

απουσία παλλαδίου και φωσφίνης.¹⁶² Το πρωτόκολλο αυτό καταλύει τη σύζευξη αρυλο-βρωμιδίων και ιωδιδίων με τερματικά αλκύνια οδηγώντας σε αποδόσεις που κυμαίνονται από 60 έως 99%. Λειτουργικές ομάδες όπως -Cl, -F, -NO₂, αλκοξυ-, εστέρες, κετόνες και το πυριδυλο- δεν εμποδίζουν την επιτυχία της αντίδρασης. Επίσης, το πρωτόκολλο είναι κατάλληλο και για αλειφατικά αλκύνια. Η ερευνητική ομάδα του Zhou ανέφερε την επιτυχημένη χρήση του συμπλόκου salen Ξ (**Εικόνα 3.5.1**) ως αποτελεσματικό καταλυτικό σύστημα για την αντίδραση Sonogashira σε νερό υπό αερόβιες συνθήκες.¹⁶³ Αποδείχθηκε ότι τα αρυλαλογονίδια που φέρουν ηλεκτρονιοελκτικές ομάδες έδωσαν εξαιρετικές αποδόσεις σε σύγκριση με τα ηλεκτρονιακά πλούσια αρυλο-ιωδιίδια, ενώ το πρωτόκολλο είναι ευαίσθητο στη στερεοχημική παρεμπόδιση που προσφέρουν τα υποκατεστημένα υποστρώματα. Ενδιαφέρον παρουσιάζει και το πρωτόκολλο που ανέπτυξε ο Mao και η ομάδα του χρησιμοποιώντας το σύμπλοκο Cu-8-υδροξυκινολίνης **O** (**Εικόνα 3.5.1**).¹⁶⁴ Διαπιστώθηκε ότι αυτό το καταλυτικό σύστημα μπορεί να εφαρμοστεί στη σύζευξη ενός μεγάλου φάσματος αρυλαλογονιδίων και ετεροαρυλαλογονιδίων με τερματικά αλκύνια. Τα αρυλο-βρωμίδια, ωστόσο, χρειάζονται υψηλότερη θερμοκρασία και χρόνο αντίδρασης για να οδηγήσουν σε ικανοποιητικά αποτελέσματα. Είναι σημαντικό να αναφερθεί πως έγινε επέκταση του πρωτοκόλλου στα αρυλο-χλωρίδια με την προσθήκη TBAB. Παρόλο που τα *N*-ετεροκυκλικά καρβένια έχουν μεγάλη εφαρμογή στην κατάλυση οργανικών αντιδράσεων,¹⁰⁵ η χρήση τους στην καταλυόμενη από χαλκό αντίδραση Sonogashira δεν έχει διερευνηθεί σε ικανοποιητικό βαθμό. Υπάρχουν πολλές αναφορές με ποικιλία καταλυτικών συστημάτων παλλαδίου-NHC, ωστόσο τα καταλυτικά συστήματα NHC που έχουν αναπτυχθεί με χαλκό είναι περιορισμένα. Ένα παράδειγμα αποτελεί η μελέτη της ερευνητικής ομάδας του Shukla, η οποία ανέφερε ένα καταλυτικό σύστημα ετερογενούς κατάλυσης χρησιμοποιώντας το σύμπλοκο **Π** (**Εικόνα 3.5.1**).¹⁶⁵ Τα προϊόντα παράχθηκαν σε καλές έως εξαιρετικές αποδόσεις, σε μικρό χρόνο αντίδρασης. Αποδείχθηκε, επίσης, πως ο καταλύτης μπορεί να ανακτηθεί από την αντίδραση και να διατηρήσει την καλή καταλυτική του δραστηριότητα έως και τρεις κύκλους. Άλλα παραδείγματα πρωτοκόλλων καταλυόμενης από χαλκό αντίδρασης Sonogashira απουσία παλλαδίου περιλαμβάνουν τριπυρηνικά σύμπλοκα χαλκού με NHCs που δρουν ως πολυδοντικοί υποκαταστάτες και καταλύουν με

επιτυχία τη σύζευξη αρυλο-αλογονιδίων με τερματικά αλκύνια, ενώ δεν αποδίδουν ικανοποιητικά αποτελέσματα στα αρυλο-βρωμίδια και χλωρίδια.^{166,167,168} Ένας ακόμα καταλύτης που έχει δοκιμαστεί, είναι ένα κατιοντικό σύμπλοκο Cu-pincer-bis(NHC) **P** (Εικόνα 3.5.1).¹⁶⁹ Σε αντίθεση με άλλους καταλύτες χαλκού που απαιτούν αδρανή ατμόσφαιρα για να αποφευχθεί η ομοσύζευξη του αλκυνίου, το σύμπλοκο Cu-pincer-bis(NHC) παρέχει καλές έως εξαιρετικές αποδόσεις υπό ατμόσφαιρα αέρα. Έχει ενδιαφέρον ότι η αντίδραση υπό αργό παρέχει μειωμένη απόδοση, ενδεικτική της εμπλοκής του οξυγόνου στον μηχανισμό. Τέλος, η ερευνητική ομάδα του Αναπληρωτή Καθηγητή Γ. Βουγιουκαλάκη ανέπτυξε πρόσφατα ένα νέο καταλυτικό σύστημα, στο οποίο ο ενεργός καταλύτης σχηματίζεται *in situ* συνδυάζοντας ένα ευρέως διαθέσιμο και φθινό άλας χαλκού με ένα εμπορικά διαθέσιμο *N*-ετεροκυκλικό καρβένιο.¹⁷⁰ Δοκιμάστηκε μια σειρά *N*-ετεροκυκλικών καρβενίων με διάφορα δομικά χαρακτηριστικά, αλλά τα καλύτερα αποτελέσματα τα έδωσε το **Σ** (Εικόνα 3.5.1). Τα αρυλο-ιωδίδια αντιδρούν με τερματικά αλκύνια, παρέχοντας τα προϊόντα σε υψηλές αποδόσεις, ενώ τα αρυλο-βρωμίδια είναι λιγότερο δραστικά. Το πρωτόκολλο είναι αποτελεσματικό με αλκύνια που φέρουν είτε αλκυλο- είτε αρυλο- υποκαταστάτες.



Εικόνα 3.5.1. Υποκαταστάτες και σύμπλοκα που χρησιμοποιούνται στην

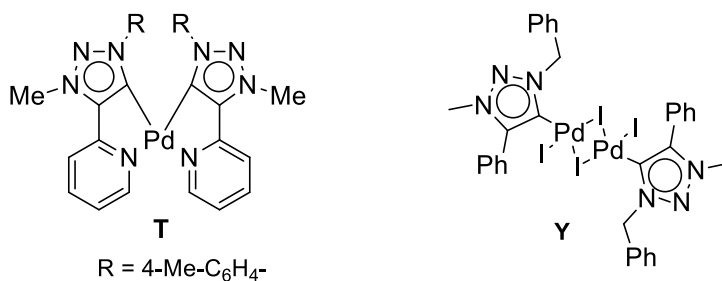
καταλυόμενη από χαλκό αντίδραση Sonogashira.

3.6. Μεσοϊονικά καρβένια (MIC) και η χρήση τους στην αντίδραση Sonogashira

Τα μεσοϊονικά καρβένια (MIC) ή «μη φυσιολογικά» *N*-ετεροκυκλικά καρβένια (aNHC) είναι ένας τύπος υποκαταστάτη που σχετίζεται με τα *N*-ετεροκυκλικά καρβένια (NHCs), αλλά, σε αντίθεση με τα NHCs, οι δομές συντονισμού αυτών των καρβενίων είναι μεσοϊονικές, δηλαδή δεν μπορούν να σχεδιαστούν χωρίς να τοποθετηθούν πρόσθετα φορτία σε ορισμένα από τα άτομα τους.¹⁷¹ Τα MIC, σε αντίθεση με τα NHC, δεν διμερίζονται σύμφωνα με την ισορροπία Wanzlick. Επιπλέον, πειραματικά και θεωρητικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι τα περισσότερα σύμπλοκα μετάλλων μετάπτωσης-MIC είναι λιγότερο ευαίσθητα στον αέρα και την υγρασία από ότι η φωσφίνες και τα κανονικά σύμπλοκα-NHC, ενώ είναι, επίσης, ανθεκτικά στην οξειδωση.^{172,173} Η σταθερή φύση των συμπλόκων-MIC οφείλεται στο γεγονός ότι είναι ισχυροί σ-δότες ως υποκαταστάτες. Είναι ισχυρότεροι σ-δότες από τις φωσφίνες και από τα *N*-ετεροκυκλικά καρβένια, λόγω της παρουσίας του ηλεκτροθετικού άνθρακα, δίνοντας ισχυρούς δεσμούς άνθρακα-μετάλλου. Τα πιο διάσημα παραδείγματα MIC είναι τα ιμιδαζολιν-4-υλιδένια¹⁷⁴ (προέρχονται από το ιμιδαζόλιο), τα 1,2,3-τριαζολυλιδένια¹⁷⁵ (προέρχονται από το 1,2,3-τριαζόλιο), και τα πυραζολινυλιδένια¹⁷⁶ (προέρχονται από το πυραζόλιο).

Δεδομένου ότι τα μεσοϊονικά καρβένια είναι πολύ ισχυροί σ-δότες και διευκολύνουν το μεταλλικό κέντρο στο να υποστεί οξειδωτική προσθήκη, αποδεικνύονται χρήσιμα και στην κατάλυση. Τα σύμπλοκα MIC έχουν αποδειχτεί επιτυχημένοι καταλύτες διαφόρων αντιδράσεων, όπως αντιδράσεις διασταυρούμενης σύζευξης Suzuki-Miyaura, Heck-Mizoroki και Sonogashira-Hagihara.^{177,178} Σε πολλές περιπτώσεις λειτουργούν καλύτερα από τα αντίστοιχα NHC. Όπως προαναφέρθηκε, τα MIC έχουν επιτυχία στην κατάλυση της αντίδρασης Sonogashira, αλλά τα πρωτόκολλα που έχουν αναπτυχθεί είναι πολύ λίγα σε αριθμό. Ένα τέτοιο παράδειγμα αποτελεί το υδατοδιαλυτό και θερμικά σταθερό σύμπλοκο Pd-MIC **T** (Εικόνα 3.6.1.) που αποτελεί ένα πολύ αποτελεσματικό καταλύτη για τη σύζευξη αρυλο-ιωδιδίων και βρωμιδίων με τερματικά αλκύνια σε διαλύτη νερό, υπό αερόβιες συνθήκες, απουσία αμίνης,

χαλκού και φωσφίνης.¹⁷⁹ Ένα επιπλέον σύμπλοκο Pd-MIC που καταλύει την αντίδραση Sonogashira είναι το σύμπλοκο **Y** (Εικόνα 3.6.1.).¹⁸⁰ Το καταλυτικό αυτό σύστημα αποδίδει μέτριες έως εξαιρετικές αποδόσεις για τη σύζευξη διαφόρων αρυλο-ιωδιδίων με φαινυλακετυλένιο, ενώ οι αντιδράσεις με την 4-βρωμοακετοφαινόνη και την 4-χλωροακετοφαινόνη απέτυχαν. Τα ηλεκτρονιακά φτωχά αρυλο-ιωδιίδια έδωσαν καλύτερες αποδόσεις από τα μη υποκατεστημένα και τα ηλεκτρονιακά πλούσια αρυλο-ιωδιίδια. Ωστόσο, τα αποτελέσματα βελτιώθηκαν με την αύξηση του χρόνου αντίδρασης και της θερμοκρασίας από θερμοκρασία δωματίου στους 80 °C. Μέχρι τώρα, δεν έχει αναπτυχθεί κάποιο καταλυτικό σύστημα χαλκού-MIC για τη σύζευξη Sonogashira.



Εικόνα 3.6.1. Σύμπλοκα Pd-MIC που καταλύουν την αντίδραση Sonogashira.

3.7. Εφαρμογές της αντίδρασης Sonogashira

Η αντίδραση Sonogashira έχει πολλές εφαρμογές σε διάφορους τομείς της Οργανικής Χημείας και της Σύνθεσης Υλικών. Ένας από τους τομείς που βρίσκει μεγάλη εφαρμογή η αντίδραση Sonogashira, είναι η σύνθεση φυσικών προϊόντων. Φυσικά προϊόντα που περιέχουν συζυγιακά ενίγια έχουν προσελκύσει την προσοχή των οργανικών χημικών και βιολόγων, λόγω των δυνατοτήτων τους ως ενώσεις με βιολογική δράση.^{181,182} Η ολική σύνθεση τέτοιων φυσικών προϊόντων είναι απαιτητική, κυρίως λόγω της δυσκολίας του αποτελεσματικού σχηματισμού των ευαίσθητων ενώσεων που περιέχουν συζυγιακά ενίγια. Οι διαμοριακές ή ενδομοριακές αντιδράσεις Sonogashira για την κατασκευή του sp-sp² δεσμού έχουν αποδειχθεί χρήσιμες για την επίτευξη αυτού του βήματος. Στην πρωτοποριακή εργασία του K. C. Nicolaou και των συνεργατών του, το 1992, αποκαλύφθηκε η δύναμη της σύζευξης Sonogashira στην ολική σύνθεση της καλιχεαμυκίνης γ1.¹⁸³ Ο Schreiber και οι συνεργάτες του πραγματοποίησαν μια σύζευξη Sonogashira ακολουθούμενη από μια

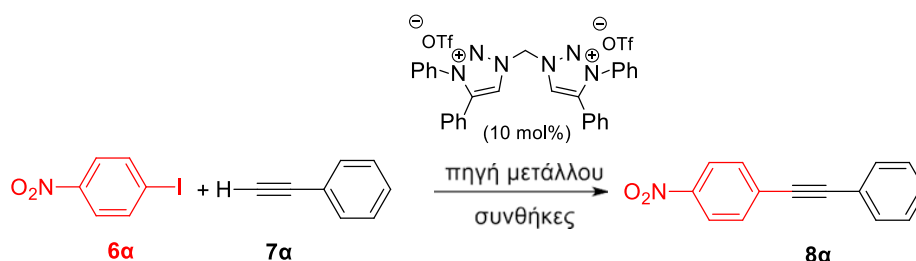
αντίδραση Diels - Alder για την κατασκευή του σκελετού της δυνεμικίνης A,¹⁸⁴ η οποία αποτελεί ένα ισχυρό αντιβιοτικό. Επίσης, πολλοί μεταβολίτες που εντοπίζονται στη φύση περιέχουν ομάδες αλκυνίων και, ως εκ τούτου, η αντίδραση Sonogashira έχει μεγάλη χρησιμότητα στις συνθέσεις τους.¹⁸⁵ Υπάρχουν πολλά παραδείγματα της χρήσης αρυλο-ιωδιδίων για την παρασκευή ενδιαμέσων υπό τυπικές συνθήκες Sonogashira, τα οποία, μετά την κυκλοποίηση τους, αποδίδουν φυσικά προϊόντα όπως η βενζυλοϊσοκινολίνη.¹⁸⁶ Η αντίδραση Sonogashira χρησιμοποιείται, λοιπόν, στη σύνθεση αλκαλοειδών όπως η (+)-(S)-Λαυδανοσίνη, η οποία περιλαμβάνει τη χρήση της διασταυρούμενης σύζευξης για την κατασκευή του ανθρακικού σκελετού της. Επιπλέον, η αντίδραση Sonogashira παίζει ρόλο-κλειδί στη σύνθεση της αλτινικλίνης. Η αλτινικλίνη είναι ένα φάρμακο που δρα ως αγωνιστής νικοτινικών ακετυλοχολινικών υποδοχέων και έχει παρουσιάσει δράση κατά της νόσου Parkinson, της νόσου Alzheimer, του συνδρόμου Tourette και της σχιζοφρένειας.¹⁸⁷ Άλλα ένα παράδειγμα χρήσης της αντίδρασης Sonogashira βρίσκεται στον συνδυασμό της με μετασχηματισμούς αναγωγής για τη σύνθεση αλκαλοειδών, πολυκετιδίων ή πολυκυκλικών ξανθωνών, καθώς και σε συζεύξεις για τη σύνθεση ινδολίων, φουρανίων, βενζοφουρανίων, ή ισοκινολινών.¹⁸⁸ Επιπλέον, χρησιμοποιείται ευρέως στη σύνθεση διαφόρων υλικών με σημαντικές τεχνολογικές εφαρμογές όπως παράγωγα εξααιθυλοβενζολίου, τα οποία είναι πολύ χρήσιμα λόγω της δράσης τους ως υγροί κρύσταλλοι και ως μη γραμμικά οπτικά υλικά,¹⁸⁹ πολυμερικά και δενδριμερικά υλικά,¹⁹⁰ καθώς και πολυαλκυνυλιωμένα μόρια.¹⁹¹

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΖΗΤΗΣΗ: Αντίδραση

Sonogashira

4.1. Σχεδιασμός καταλυτικού συστήματος και βέλτιστες συνθήκες για την αντίδραση Sonogashira

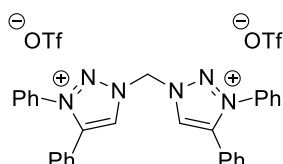


Σχήμα 4.1.1. Αντίδραση πρωτοκόλλου αντίδρασης σύζευξης Sonogashira χωρίς παλλάδιο, χρησιμοποιώντας ένα *in-situ* παραγόμενο καταλυτικό σύστημα δημιουργούμενο από μια απλή πηγή χαλκού και ένα πρόδρομο άλας ενός χηλικού 1,2,3-τριαζολυλιδενίου.

Η ερευνητική ομάδα του Αναπληρωτή Καθηγητή Γεωργίου Χ. Βουγιουκαλάκη έχει αναφέρει στο παρελθόν την ανάπτυξη ενός πρωτοκόλλου αντίδρασης σύζευξης Sonogashira χωρίς παλλάδιο, χρησιμοποιώντας ένα καταλυτικό σύστημα που περιλαμβάνει το άλας χαλκού $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ και ένα εμπορικά διαθέσιμο πρόδρομο άλας NHC.¹⁷⁰ Βασισμένοι στην ίδια λογική, αποφασίσαμε να ερευνήσουμε τις δυνατότητες ενός πρωτοκόλλου αντίδρασης Sonogashira χωρίς παλλάδιο, χρησιμοποιώντας ένα *in-situ* παραγόμενο καταλυτικό σύστημα δημιουργούμενο από μια απλή πηγή χαλκού και ένα πρόδρομο άλας ενός χηλικού 1,2,3-τριαζολυλιδενίου (**L**, **Εικόνα 4.1.1**). Η παρούσα μελέτη είχε ως στόχο την επίτευξη ενός πρωτοκόλλου που θα διαθέτει αυξημένη βιωσιμότητα σε σχέση με τη χρήση καταλυτών παλλαδίου, λόγω της χρήσης του χαλκού, ιδανικά σε χαμηλά καταλυτικά φορτία, επιλεκτικότητα υπέρ του προϊόντος Sonogashira, σε σύγκριση με το ταυτόχρονα σχηματιζόμενο προϊόν σύζευξης Glaser, καθώς και το ελάχιστο δυνατό κόστος.

Για την ανάπτυξη, λοιπόν, ενός νέου, φιλικού προς τον χρήστη πρωτοκόλλου, αρχικά, πραγματοποιήθηκε πληθώρα πειραμάτων για την εύρεση των

βέλτιστων καταλυτικών συνθηκών. Το 1-ιωδο-4-νιτροβενζόλιο **6a** και το φαινυλακετυλένιο **7a** επιλέχθηκαν ως τα πιο κατάλληλα υποστρώματα. Όλα τα πειράματα διεξήχθησαν υπό αδρανή ατμόσφαιρα αργού, χρησιμοποιώντας τον υποκαταστάτη (10 mol%) (**Trz**^{*Ph,Ph})₂CH₂ (**L**, **Εικόνα 4.1.1**). Ο υποκαταστάτης **L** μας παρασχέθηκε από τη συνεργαζόμενη ερευνητική ομάδα του Καθηγητή Biprajit Sarkar από το τμήμα Ανόργανης Χημείας του Πανεπιστημίου της Στουτγάρδης.¹⁹²



Εικόνα 4.1.1. Υποκαταστάτης (1,2,3-triazolylidene) (**Trz**^{*Ph,Ph})₂CH₂ (**L**).

Ακολουθώντας τις συνθήκες αντίδρασης που αναπτύχθηκαν στο πρωτόκολλο που αναφέρθηκε παραπάνω,¹⁷⁰ η αντίδραση έλαβε χώρα σε θερμοκρασία 130 °C, σε διαλύτη DMF, με βάση ανθρακικό κάλιο και διήρκησε 8 ώρες.

Αρχικά, δοκιμάσαμε την καταλυτική δραστηριότητα ποικίλων πηγών χαλκού (**Πίνακας 4.1.1**) χρησιμοποιώντας 20 mol% καταλυτικό φορτίο. Αποδείχτηκε πως ικανοποιητική καταλυτική δραστηριότητα παρέχεται τόσο από πηγές χαλκού(I) (α/α 7, 8, 13, 15, **Πίνακας 4.1.1**) όσο και από χαλκό(II) (α/α 2, 3, 4, **Πίνακας 4.1.1**). Επίσης, δεν παρατηρήθηκε μεγάλη διαφορά δραστηριότητας ανάμεσα σε ένυδρες (α/α 3, **Πίνακας 4.1.1**) και άνυδρες (α/α 14, **Πίνακας 4.1.1**) πηγές χαλκού. Γενικότερα, οι περισσότερες πηγές χαλκού που δοκιμάστηκαν παρείχαν ικανοποιητικά αποτελέσματα, ωστόσο αποφασίστηκε ότι η χρήση του οξικού χαλκού(II) Cu(OAc)₂ παρείχε το καλύτερο καταλυτικό σύστημα, λαμβάνοντας υπόψη τη σταθερότητα, το κόστος, την τοξικότητα, τη διαθεσιμότητα της πηγής χαλκού, καθώς και την καταλυτική δραστηριότητα.

Όλες οι αποδόσεις υπολογίστηκαν μέσω GC-MS, με χρήση οκτανίου ως εσωτερικό πρότυπο. Το γνωστό παραπροϊόν, προερχόμενο από σύζευξη Glaser, της αντίδρασης Sonogashira ανιχνεύτηκε στις περισσότερες περιπτώσεις σε αποδόσεις από 5 έως 15%.

Έχοντας αποφασίσει πως η καταλληλότερη πηγή χαλκού είναι ο οξικός χαλκός(II), πραγματοποιήθηκαν δοκιμές μείωσης του καταλυτικού φορτίου χαλκού και υποκαταστάτη. Αποδείχτηκε πως η μείωση του καταλυτικού φορτίου στο μισό, δεν είχε σοβαρές επιπτώσεις στην απόδοση της αντίδρασης (από

91% στο 86%), επομένως αποφασίστηκε πως το βέλτιστο καταλυτικό φορτίο χαλκού και υποκαταστάτη είναι 10% και 5% αντίστοιχα. Σημειώνεται, ότι το καταλυτικό αυτό φορτίο είναι σχετικά χαμηλό, σε σύγκριση με άλλα αντίστοιχα δημοσιευμένα πρωτόκολλα.^{170,193}

Πίνακας 4.1.1. Διερεύνηση βέλτιστης πηγής μετάλλου.

A/A	Πηγή Μετάλλου	mol %	Υποκαταστάτης (L) mol %	Βάση (2 ισοδ.)	Θερμ. (°C)	Διαλύτης (mL)	Χρόνος (h)	% GC-MS Απόδοση
1	CuSO ₄ άνυδρος	20	10	K ₂ CO ₃	130	DMF (1mL)	8	14%
2	CuCl ₂ άνυδρος	20	10	K ₂ CO ₃	130	DMF (1mL)	8	90%
3	Cu(OAc) ₂ ·xH ₂ O	20	10	K ₂ CO ₃	130	DMF (1mL)	8	86%
4	CuCl ₂ ·2H ₂ O	20	10	K ₂ CO ₃	130	DMF (1mL)	8	81%
5	CuCO ₃ ·Cu(OH) ₂	20	10	K ₂ CO ₃	130	DMF (1mL)	8	74%
6	Cu ₂ O	20	10	K ₂ CO ₃	130	DMF (1mL)	8	-
7	CuCl	20	10	K ₂ CO ₃	130	DMF (1mL)	8	84%
8	CuBr	20	10	K ₂ CO ₃	130	DMF (1mL)	8	80%
9	CuBr ₂	20	10	K ₂ CO ₃	130	DMF (1mL)	8	87%
10	CuI(NO ₃) ₂ ·3H ₂ O	20	10	K ₂ CO ₃	130	DMF (1mL)	8	80%
11	[Cu(CH ₃ CN) ₄]PF ₆	20	10	K ₂ CO ₃	130	DMF (1mL)	8	91%
12	Cu(acac) ₂	20	10	K ₂ CO ₃	130	DMF (1mL)	8	89%
13	Cu(OAc)	20	10	K ₂ CO ₃	130	DMF (1mL)	8	92%
14	Cu(OAc) ₂	20	10	K ₂ CO ₃	130	DMF (1mL)	8	91%
15	CuI	20	10	K ₂ CO ₃	130	DMF (1mL)	8	72%

Αποδόσεις βάσει ανάλυσης GC-MS, χρησιμοποιώντας *n*- οκτάνιο ως εσωτερικό πρότυπο. Συνθήκες πειράματος: άλας Cu 20 mol%, υποκαταστάτης **L** 10 mol%, 1-ιώδο-4-νιτροβενζόλιο 0,167 mmol, φαινυλακετυλένιο 0,2 mmol, K₂CO₃ 2 ισοδύναμα, διαλύτης DMF 1 mL, θερμοκρασία = 130 °C, χρόνος αντίδρασης 8h.

Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκαν πειράματα για την εύρεση της βέλτιστης βάσης (Πίνακας 4.1.2). Δοκιμάστηκαν διάφορες ανόργανες (α/α 1, 2, 3, Πίνακας 4.1.2) και οργανικές (α/α 4, 5, Πίνακας 4.1.2) βάσεις και παρατηρήθηκε πως σε γενικές γραμμές οι ανόργανες βάσεις παρείχαν καλύτερες αποδόσεις από τις οργανικές, Συγκεκριμένα, το ανθρακικό κάλιο K₂CO₃ (α/α 1, Πίνακας 4.1.2) έδωσε τα καλύτερα αποτελέσματα (απόδοση 86%).

Πίνακας 4.1.2. Διερεύνηση βέλτιστης βάσης.

A/A	Πηγή Μετάλλου	mol%	Υποκαταστάτης mol %	Βάση (2 ισοδ.)	% GC-MS απόδοση
1	Cu(OAc) ₂	10	5	K ₂ CO ₃	86%
2	Cu(OAc) ₂	10	5	Cs ₂ CO ₃	56%
3	Cu(OAc) ₂	10	5	KOH	20%
4	Cu(OAc) ₂	10	5	CH ₃ COONa	40%
5	Cu(OAc) ₂	10	5	NEt ₃	0

Αποδόσεις βάσει ανάλυσης GC-MS, χρησιμοποιώντας *n*- οκτάνιο ως εσωτερικό πρότυπο. Συνθήκες πειράματος: Cu(OAc)₂ 10 mol%, υποκαταστάτης **L** 5 mol%, 1-ιώδο-4-νιτροβενζόλιο 0,167 mmol, φαινυλακετυλένιο 0,2 mmol, βάση (2 ισοδύναμα), διαλύτης DMF 1 mL, θερμοκρασία = 130 °C, χρόνος αντίδρασης 8h.

Το επόμενο σημαντικό βήμα για τη βελτίωση του πρωτοκόλλου ήταν να βρεθεί ο κατάλληλος διαλύτης (Πίνακας 4.1.3). Έγιναν διάφορα πειράματα με ποικίλους διαλύτες, αλλά τα καλύτερα αποτελέσματα δόθηκαν από το DMF (α/α 4, Πίνακας 4.1.3) και το PEG 350 (α/α 7, Πίνακας 4.1.3), με διαφορά από τους άλλους διαλύτες. Παρόλο που το PEG 350 είναι πιο ασφαλής και φιλικός προς

το περιβάλλον διαλύτης, αποφασίστηκε πως το DMF αποτελούσε καλύτερη επιλογή, λόγω δυσκολιών στην απομάκρυνση του PEG 350 και στην απομόνωση του προϊόντος.

Πίνακας 4.1.3. Διερεύνηση βέλτιστου διαλύτη.

A/A	Πηγή Μετάλλου	mol%	Υποκαταστάτης mol %	Διαλύτης (mL)	% GC-MS απόδοση (τελική απόδοση)
1	Cu(OAc) ₂	10	5	τολουόλιο	40%
2	Cu(OAc) ₂	10	5	<i>p</i> -κουμένιο	17%
3	Cu(OAc) ₂	10	5	NMP	4%
4	Cu(OAc) ₂	10	5	DMF	86% (80)
5	Cu(OAc) ₂	10	5	διγλύμη	56%
6	Cu(OAc) ₂	10	5	1,4-διοξάνιο	0
7	Cu(OAc) ₂	10	5	PEG 350	82%

Αποδόσεις βάσει ανάλυσης GC-MS, χρησιμοποιώντας *n*-οκτάνιο ως εσωτερικό πρότυπο (τελική απόδοση με στήλη χρωματογραφίας). Συνθήκες πειράματος: Cu(OAc)₂ 10 mol%, υποκαταστάτης **L** 5 mol%, 1-ιώδο-4-νιτροβενζόλιο 0,167 mmol, φαινυλακετυλένιο 0,2 mmol, K₂CO₃ 2 ισοδύναμα, διαλύτης (1 mL), θερμοκρασία = 130 °C, χρόνος αντίδρασης 8h.

Αφού βρέθηκε ο καλύτερος διαλύτης, έγιναν πειράματα για την εύρεση της ιδανικής θερμοκρασίας (Πίνακας 4.1.4). Αρχικά, έγινε έλεγχος για την αποτελεσματικότητα του καταλυτικού συστήματος σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (α/α 1, Πίνακας 4.1.4). Ωστόσο, όπως ήταν αναμενόμενο, δεν παρατηρήθηκε προϊόν στη συγκεκριμένη θερμοκρασία. Τα υπόλοιπα πειράματα έδειξαν ότι με την αύξηση της θερμοκρασίας αυξάνεται και η απόδοση. Στους 130 °C επιτεύχθηκε η καλύτερη απόδοση 86% (α/α 4, Πίνακας 4.1.4).

Πίνακας 4.1.4. Διερεύνηση βέλτιστης θερμοκρασίας.

$\text{O}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{I}$ (6α) + $\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5$ (7α) $\xrightarrow[\text{συνθήκες}]{\text{πηγή μετάλλου}}$ $\text{O}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5$ (8α)

Α/Α	Πηγή Μετάλλου	mol%	Υποκαταστάτης mol %	Θερμοκρασία °C	% GC-MS απόδοση
1	Cu(OAc) ₂	10	5	RT	0
2	Cu(OAc) ₂	10	5	70 °C	10%
3	Cu(OAc) ₂	10	5	100 °C	57%
4	Cu(OAc) ₂	10	5	130 °C	86%

Αποδόσεις βάσει ανάλυσης GC-MS, χρησιμοποιώντας *n*-οκτάνιο ως εσωτερικό πρότυπο
 Συνθήκες πειράματος: Cu(OAc)₂ 10 mol%, υποκαταστάτης **L** 5 mol%, 1-ίωδο-4-νιτροβενζόλιο 0,167 mmol, φαινυλακετυλένιο 0,2 mmol, K₂CO₃ 2 ισοδύναμα, διαλύτης DMF 1 mL, θερμοκρασία (°C), χρόνος αντίδρασης 8h.

Τέλος, πραγματοποιήθηκαν δοκιμές για τον βέλτιστο χρόνο αντίδρασης (Πίνακας 4.1.5). Καθώς αυξάνεται ο χρόνος αντίδρασης, αυξάνεται και η απόδοση. Στις 6 ώρες η απόδοση της αντίδρασης υπολογίστηκε από GC-MS 77% (α/α 3, Πίνακας 4.1.5), ενώ η τελική απόδοση, ύστερα από στήλη χρωματογραφίας, υπολογίστηκε 69%. Ωστόσο, στις 8 ώρες η τελική απόδοση της αντίδρασης βρέθηκε 80% (α/α 4, Πίνακας 4.1.5). Αυξάνοντας τον χρόνο αντίδρασης δεν παρατηρήθηκε περαιτέρω βελτίωση της απόδοσης (α/α 5, 6, Πίνακας 4.1.5), επομένως οι 8 ώρες είναι η καλύτερη επιλογή.

Πίνακας 4.1.5. Διερεύνηση βέλτιστου χρόνου αντίδρασης.

A/A	Πηγή Μετάλλου	mol %	Υποκαταστάτης mol %	Χρόνος (h)	% GC απόδοση (τελική απόδοση)
1	Cu(OAc) ₂	10	5	2	21
2	Cu(OAc) ₂	10	5	4	48
3	Cu(OAc) ₂	10	5	6	77 (69)
4	Cu(OAc) ₂	10	5	8	86 (80)
5	Cu(OAc) ₂	10	5	10	85
6	Cu(OAc) ₂	10	5	14	86

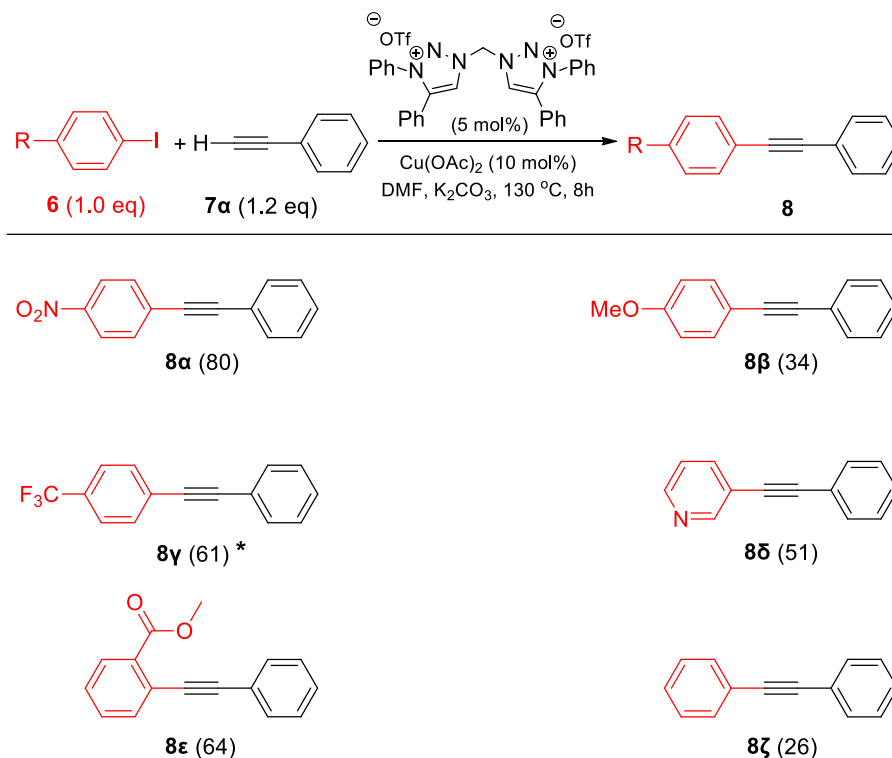
Αποδόσεις βάσει ανάλυσης GC-MS, χρησιμοποιώντας *n*-οκάνιο ως εσωτερικό πρότυπο (τελική απόδοση με στήλη χρωματογραφίας). Συνθήκες πειράματος: Cu(OAc)₂ 10 mol%, υποκαταστάτης **L** 5 mol%, 1-ιώδο-4-νιτροβενζόλιο 0,167 mmol, φαινυλακετυλένιο 0,2 mmol, K₂CO₃ 2 ισοδύναμα, διαλύτης DMF 1 mL, θερμοκρασία =130 °C, χρόνος αντίδρασης (h).

4.2. Εύρος δραστηριότητας αρυλαλογονιδίων

Έχοντας καταλήξει στις βέλτιστες συνθήκες, προχωρήσαμε στην εφαρμογή τους σε διάφορα υποστρώματα. Αρχικά, πραγματοποιήθηκε η εφαρμογή τους χρησιμοποιώντας διάφορα αρυλο-αλογονίδια (**Σχήμα 4.2.1**).

Όπως αναμενόταν από τις μελέτες εύρεσης των βέλτιστων συνθηκών (χρησιμοποιώντας 1-ιώδο-4-νιτροβενζόλιο), τα αρυλο-ιωδίδια που φέρουν ηλεκτρονιοελκτικές ομάδες παρέχουν το επιθυμητό προϊόν σε πολύ καλές αποδόσεις (**8α**, **8γ** και **8ε**, **Σχήμα 4.2.1**), ενώ τα αρυλο-ιωδίδια που φέρουν ηλεκτρονιοδοτικές ομάδες (**8β**, **Σχήμα 4.2.1**) παρέχουν το προϊόν σε μέτριες προς χαμηλές αποδόσεις. Το ιωδοβενζόλιο (χωρίς υποκατάσταση) παρέχει το προϊόν σε χαμηλή απόδοση (**8ζ**, **Σχήμα 4.2.1**), ενώ ένα υπόστρωμα που

δοκιμάσθηκε με ετεροκυκλικό δακτύλιο (**8δ**, **Σχήμα 4.2.1**) έδωσε το προϊόν σε μέτρια απόδοση. Τα αρυλο-βρωμίδια (βρωμοβενζόλιο, 1-βρωμο-4-τριφθορομεθυλο-βενζόλιο) και τα αρυλο-χλωρίδια (χλωροβενζόλιο) δεν φαίνεται να δίνουν καλά αποτελέσματα με το συγκεκριμένο πρωτόκολλο, παρέχοντας πολύ χαμηλές αποδόσεις ή καθόλου προϊόν.



Σχήμα 4.2.1. Εύρος δραστηριότητας αρυλαλογονιδίων. Συνθήκες πειράματος: Cu(OAc)₂ 10 mol%, υποκαταστάτης **L** 5 mol%, αρυλαλογονίδιο 0,167 mmol, φαινυλακετυλένιο 0,2 mmol, K₂CO₃ 2 ισοδύναμα, διαλύτης DMF 1 mL, θερμοκρασία =130 °C, χρόνος αντίδρασης 8h. Αποδόσεις υπολογισμένες με στήλη χρωματογραφίας.

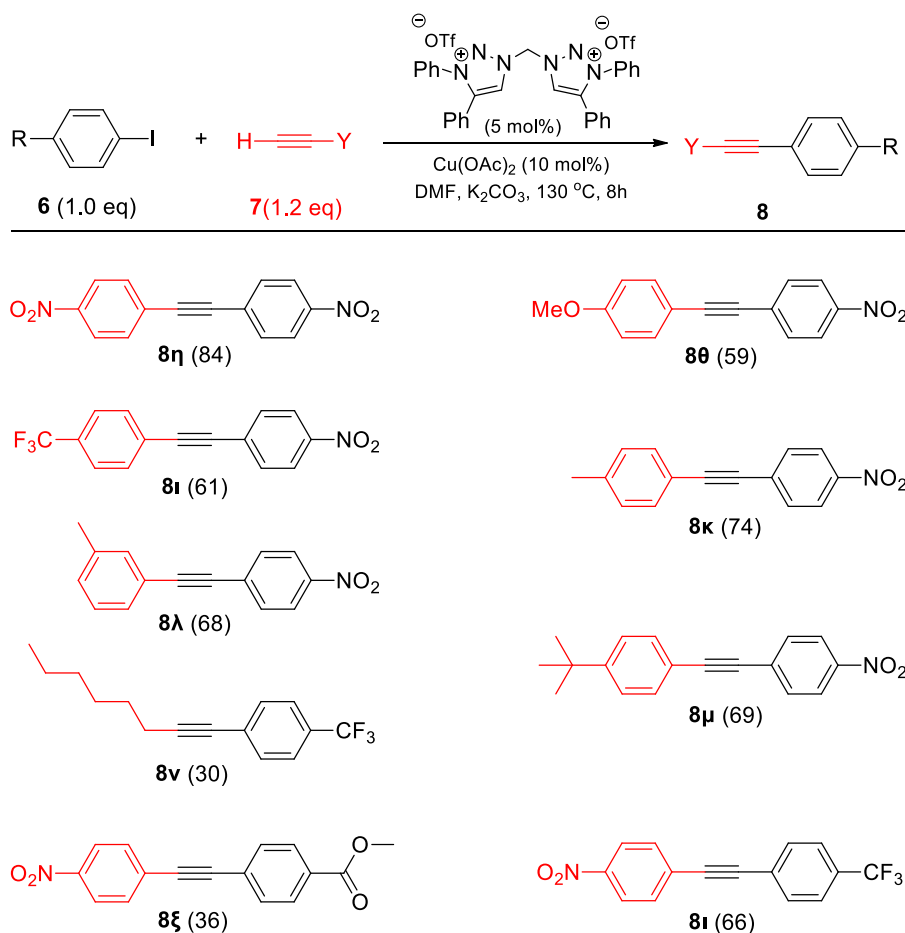
* 2 x καταλυτικό φορτίο Cu(OAc)₂ 20 mol%, υποκαταστάτης 10mol%, (82%) / Cu(OAc)₂ 10 mol%, υποκαταστάτης 5mol% (61%).

4.3. Εύρος δραστηριότητας τερματικών αλκυνίων

Στη συνέχεια, διερευνήθηκαν τα τερματικά αλκύνια. Δεδομένου ότι οι ηλεκτρονιοδοτικές ομάδες στα αρυλαλογονίδια οδηγούν σε χαμηλές αποδόσεις, μελετήθηκε μόνο η σύζευξη αρυλαλογονιδίων που φέρουν ηλεκτρονιοελκτικές ομάδες (**Σχήμα 4.3.1**). Πιο συγκεκριμένα, τα αρυλο-υποκατεστημένα τερματικά αλκύνια που είτε φέρουν ηλεκτρονιοδοτικές (**8θ**, **Σχήμα 4.3.1**) είτε ηλεκτρονιοελκτικές ομάδες (**8η**, **8ι**, **Σχήμα 4.3.1**), έδωσαν καλές έως πολύ

καλές αποδόσεις. Αυτό το αποτέλεσμα υποδηλώνει ότι τα ηλεκτρονιακά χαρακτηριστικά των αρωματικά υποκατεστημένων τελικών αλκυνίων έχουν μικρότερη επίδραση στην επιτυχία της αντίδρασης σε σχέση με την επίδραση που βρέθηκε να έχουν τα ηλεκτρονιακά χαρακτηριστικά των υποκατεστημένων αρυλο-αλογονιδίων.

Έγιναν, επίσης, δοκιμές και με λιγότερο ισχυρές ηλεκτρονιοδοτικές ομάδες (**8κ**, **8λ**, **8μ**, **Σχήμα 4.3.1**) με το 4-μεθυλοφαινυλακετυλένιο να δίνει το καλύτερο αποτέλεσμα. Τέλος, τα αλκυλο-υποκατεστημένα τελικά αλκύνια παρέχουν χαμηλές αποδόσεις (**8ξ**, **Σχήμα 4.3.1**).

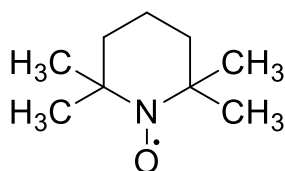


Σχήμα 4.3.1. Εύρος δραστηριότητας τελικών αλκυνίων. Συνθήκες πειράματος: $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 10 mol%, υποκαταστάτης **L** 5 mol%, αρυλαλογονίδιο 0,167 mmol, φαινυλακετυλένιο 0,2 mmol, K_2CO_3 2 ισοδύναμα, διαλύτης DMF 1 mL, θερμοκρασία =130 °C, χρόνος αντίδρασης 8h. Αποδόσεις υπολογισμένες με στήλη χρωματογραφίας.

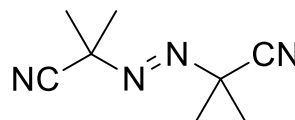
4.4. Μηχανιστικά αποτελέσματα και επιλεγμένα φασματοσκοπικά δεδομένα

Πραγματοποιήθηκαν, επίσης, μερικές δοκιμές μόνο με $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, δηλαδή χωρίς υποκαταστάτη. Από τη βιβλιογραφία, είναι γνωστό ότι το 1-ιωδο-4-νιτροβενζόλιο (αλλά όχι τα ηλεκτρονιακά πλούσια τερματικά αλκύνια) και το φαινυλακετυλένιο, παρουσία ορισμένων πηγών χαλκού, παρέχουν τόσο το προϊόν Sonogashira όσο και το προϊόν Glaser σε χαμηλές αποδόσεις και σε μη ευνοϊκές αναλογίες προϊόντων Sonogashira / Glaser.¹⁷⁰ Η απόδοση του προϊόντος Sonogashira που απομονώθηκε χωρίς τη χρήση υποκαταστάτη είναι κατώτερη από αυτήν του βελτιστοποιημένου συστήματός μας (συμπεριλαμβανομένου του **L**). Ακόμα, παρατηρήθηκαν μόνο ίχνη του προϊόντος Sonogashira απουσία υποκαταστάτη **L** κατά την αντίδραση της *p*-ιωδοανισόλης με το φαινυλακετυλένιο. Τέλος, η δοκιμή αντίδρασης του φαινυλακετυλενίου με το 1-ιωδο-4-νιτροβενζόλιο απουσία πηγής χαλκού και υποκαταστάτη **L** δεν παρείχε το επιθυμητό προϊόν.

Για να διερευνηθεί η πιθανή ύπαρξη ριζικών ενδιάμεσων στον καταλυτικό κύκλο, πραγματοποιήθηκε μια αντίδραση παρουσία ενός παγιδευτή ριζών (radical scavenger) και μια ακόμα αντίδραση παρουσία ενός εκκινητή ριζών (radical initiator). Πιο συγκεκριμένα, η χρήση ενός από τους πιο ευρέως διαδεδομένους, απέδωσε σχεδόν πανομοιότυπα αποτελέσματα με το πρωτόκολλο μας, αποκαλύπτοντας ότι η απουσία ριζικών ενδιάμεσων δεν επηρεάζει αρνητικά την απόδοση της αντίδρασης. Ως ριζικός εκκινητής χρησιμοποιήθηκε το αζω-δισ-ισοβουτυρυλο-νιτρίλιο (AIBN). Και πάλι, δεν παρατηρήθηκε καμία αλλαγή στην απόδοση της αντίδρασης, αποκλείοντας έτσι τη δράση ελευθέρων ριζών.



TEMPO

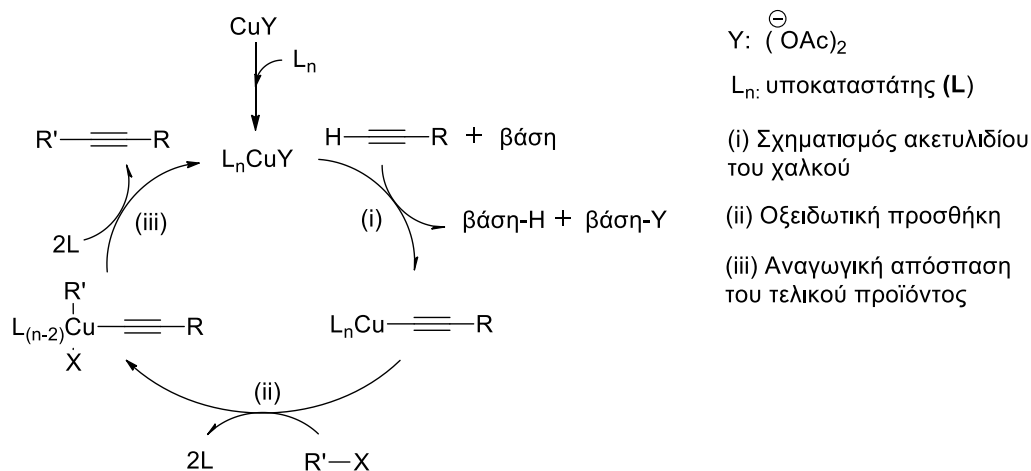


AIBN

Εικόνα 4.4.1. Παγιδευτής ριζών, 2,2,6,6-τετραμεθυλο-πιπεριδινυλο-οξιδανυλο-ρίζα (TEMPO) και εκκινητής ριζών αζω-δισ-ισοβουτυρυλο-νιτρίλιο (AIBN).

Ο μηχανισμός που προτείνεται για το συγκεκριμένο πρωτόκολλο είναι παρόμοιος με εκείνους των ανάλογων καταλυτικών συστημάτων με βάση τον χαλκό, συμπεριλαμβανομένου του σχηματισμού ακετυλιδίου του χαλκού, της

οξειδωτικής προσθήκης στο αρυλο-αλογονίδιο και, τελικά, της αναγωγικής απόσπασης του τελικού προϊόντος (**Σχήμα 4.4.1**).

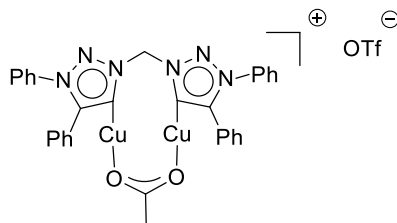


Σχήμα 4.4.1. Προτεινόμενος καταλυτικός κύκλος για την καταλυόμενη από χαλκό σύζευξη Sonogashira.

Τέλος, αποφασίστηκε να μελετηθεί η καταλυτική αποτελεσματικότητα ενός προ-σχηματισμένου συμπλόκου χαλκού που θα μπορούσε να σχηματιστεί και να λειτουργήσει υπό τις καταλυτικές συνθήκες του πρωτοκόλλου μας, προκειμένου να γίνει σύγκριση με το *in situ* σχηματιζόμενο καταλυτικό σύστημα. Έγιναν διάφορες προσπάθειες για την παρασκευή ενός τέτοιου συμπλόκου καλά καθορισμένης δομής: αντιδράσεις άνυδρου οξικού χαλκού(II) ή τριφλικού χαλκού(II) ως πηγή χαλκού, παρουσία του 1,2,3-τριαζολυλιδενίου ($\text{Trz}^*\text{Ph}, \text{Ph})_2\text{CH}_2$ (**L**, **Εικόνα 4.1.1**) σε ποικίλους διαλύτες διαφορετικής πολικότητας (CH_2Cl_2 , CH_3OH , CH_3CN , DMF ή THF), με διάφορες βάσεις (άνυδρο οξικό νάτριο, ένυδρο οξικό νάτριο, άνυδρο ανθρακικό κάλιο, τριτοταγές βουτοξειδίο του καλίου), χωρίς, όμως, επιτυχία. Η πραγματοποίηση των αντιδράσεων συμπλοκοποίησης σε θερμοκρασία δωματίου ή υπό θέρμανση, επίσης, δεν απέδωσε τα επιθυμητά αποτελέσματα.

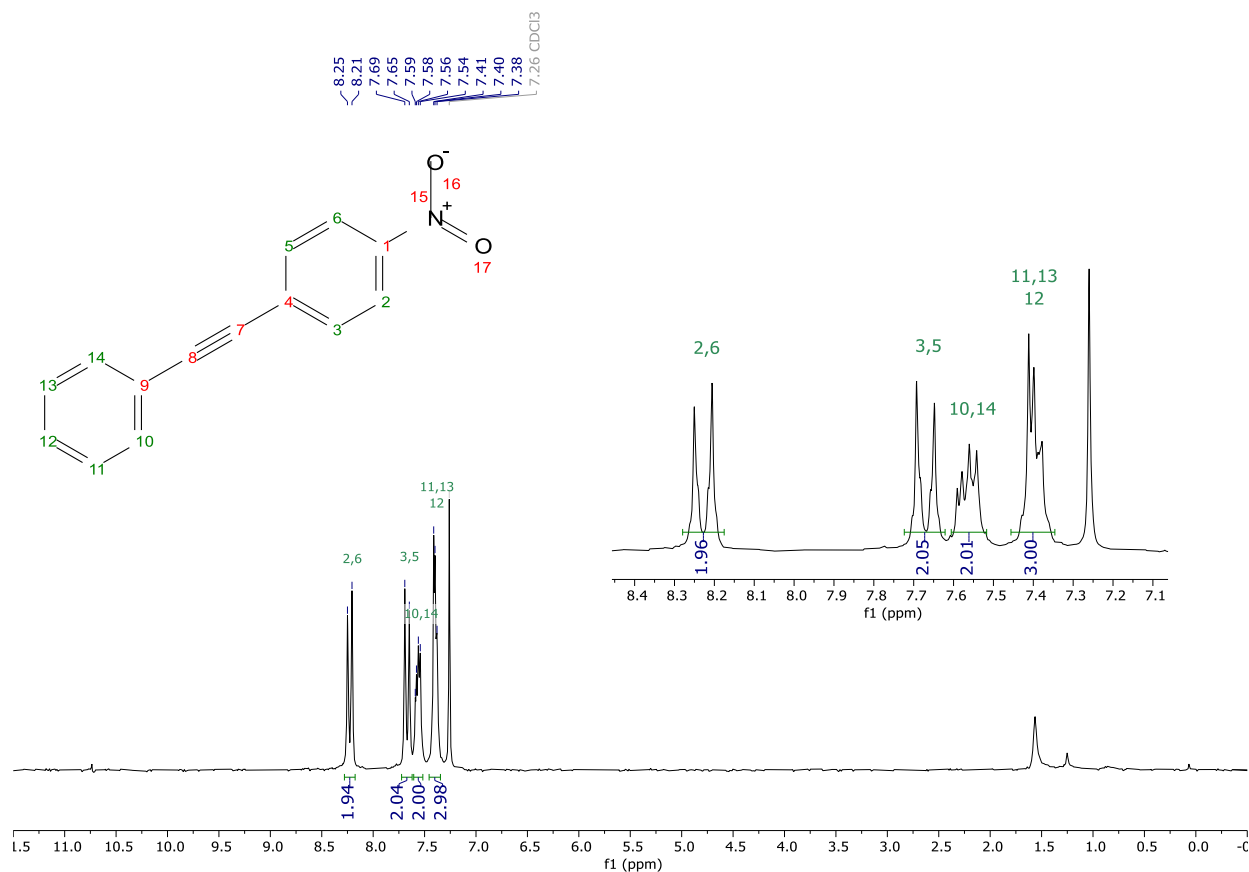
Τελικά, αφού όλες αυτές οι προσπάθειες ήταν ανεπιτυχείς, χρησιμοποιήθηκε το διπυρηνικό σύμπλοκο χαλκού(I) με υπακαταστάτη διμεσοϊονικό καρβένιο **9** (**Εικόνα 4.4.2**), που έχει αναφερθεί προηγουμένως στη βιβλιογραφία,¹⁹⁴ ως ένα σύμπλοκο καλά καθορισμένης δομής που μοιάζει με τον *in situ* παραγόμενο καταλύτη του πρωτοκόλλου, και το οποίο μας παρασχέθηκε από τη συνεργαζόμενη ερευνητική ομάδα του Καθηγητή Biprajit Sarkar από το τμήμα Ανόργανης Χημείας του Πανεπιστημίου της Στουτγάρδης. Η αντίδραση Sonogashira ήταν επιτυχής (απόδοση χρησιμοποιώντας σύμπλοκο 46% /

απόδοση χρησιμοποιώντας το πρωτόκολλο 91%), ωστόσο, η απόδοση ήταν σημαντικά χαμηλότερη, ενώ σημαντικά δυσμενέστερη ήταν και η αναλογία προϊόντος Sonogashira / Glaser (3 / 2).



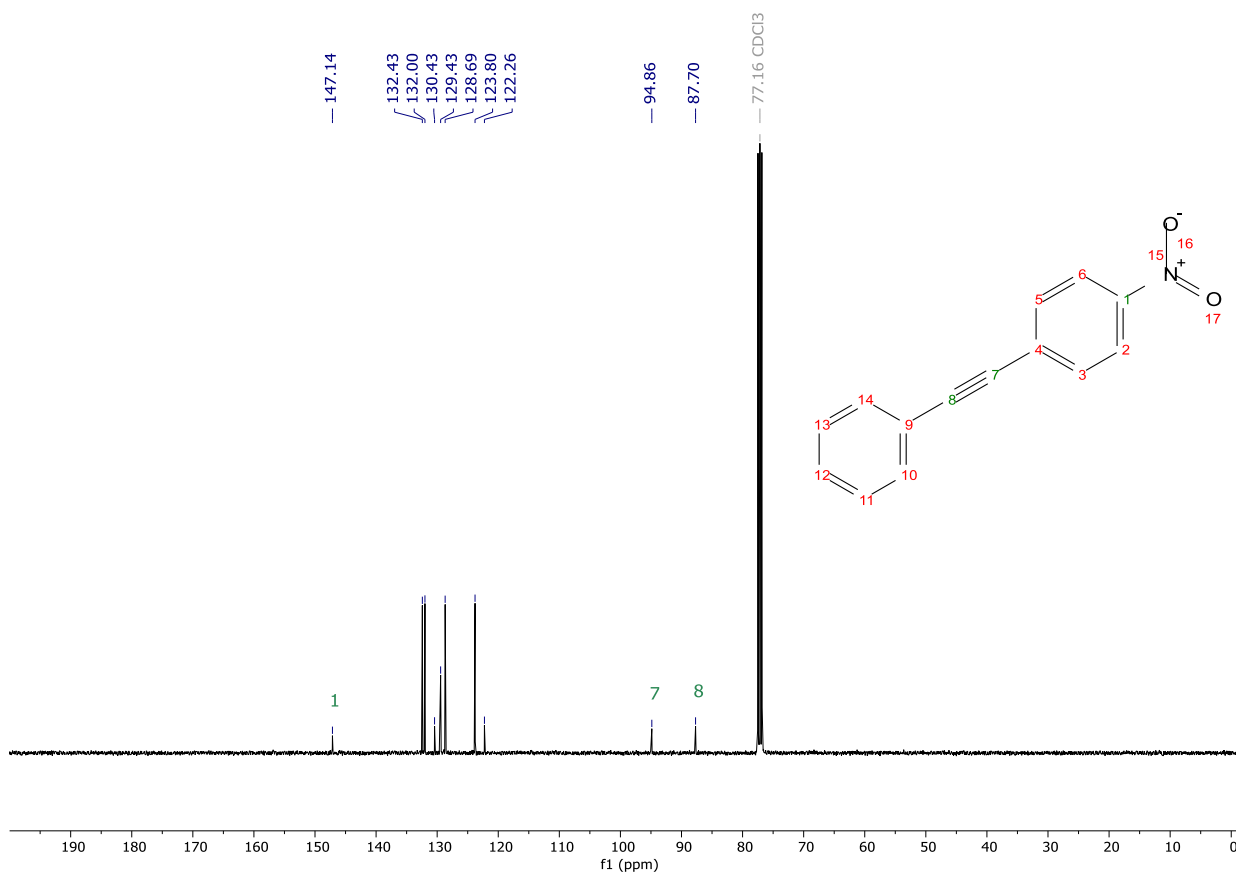
Εικόνα 4.4.2. Διπυρηνικό σύμπλοκο χαλκού(I) με υπακαταστάτη διμεθοσιονικό καρβένιο **9** του οποίου εξετάστηκε η καταλυτική δραστηριότητα υπό τις βέλτιστες συνθήκες του πρωτοκόλλου.

Παρακάτω (**Εικόνα 4.4.3**) παρουσιάζεται ένα αντιπροσωπευτικό φάσμα $^1\text{H-NMR}$ του προϊόντος σύζευξης του 1-ιωδο-4-νιτροβενζολίου με το φαινυλακετυλένιο που παράχθηκε με το νέο καταλυτικό πρωτόκολλο Sonogashira που αναπτύχθηκε στα πλαίσια της παρούσας εργασίας. Η διπλή κορυφή στα 8,23 ppm αντιστοιχεί στα αρωματικά πρωτόνια των ανθράκων 2 και 6 που βρίσκονται δίπλα στη νιτρο-ομάδα, η διπλή κορυφή στα 7,67 ppm αντιστοιχεί στα αρωματικά πρωτόνια των ανθράκων 3 και 5 που βρίσκονται κοντά στον τριπλό δεσμό, ενώ στα 7,61 - 7,52 ppm συντονίζονται τα αρωματικά πρωτόνια των ανθράκων 10 και 14 που βρίσκονται κοντά στον τριπλό δεσμό. Τέλος στα 7,44 – 7,34 ppm συντονίζονται τα αρωματικά πρωτόνια των ανθράκων 11, 12 και 13.



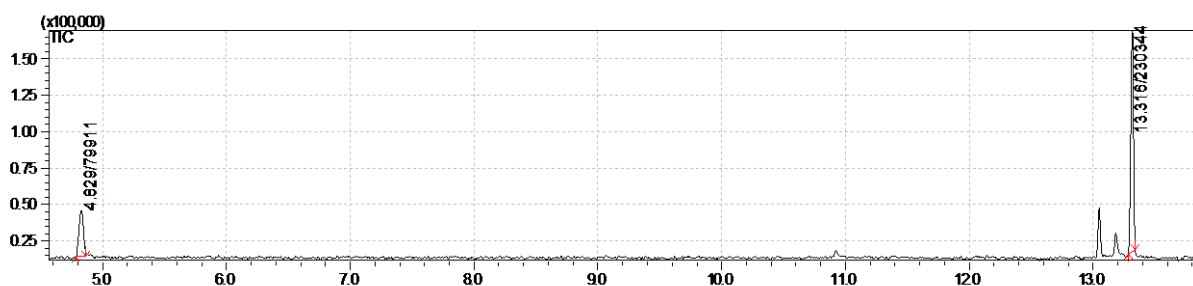
Εικόνα 4.4.3. Φάσμα ¹H-NMR (200 MHz) της ένωσης **8a** σε διαλύτη CDCl₃.

Παρακάτω (**Εικόνα 4.4.4**) παρουσιάζεται ένα αντιπροσωπευτικό φάσμα ¹³C-NMR του προϊόντος σύζευξης του 1-ιωδο-4-νιτροβενζολίου με το φαινυλακετυλένιο που παράχθηκε με το εν λόγω πρωτόκολλο Sonogashira. Στα 147,2 ppm συντονίζεται ο αρωματικός άνθρακας 1 που φέρει τη νιτροομάδα. Στην περιοχή από 132,4 ppm έως 122,2 ppm συντονίζονται οι υπόλοιποι αρωματικοί άνθρακες 2 και 6, 3 και 5, 4, 9, 10 και 14, 12, 11 και 13. Τέλος, στα 94,8 και 87,7 ppm συντονίζονται οι άνθρακες του τριπλού δεσμού 7 και 8 αντίστοιχα.

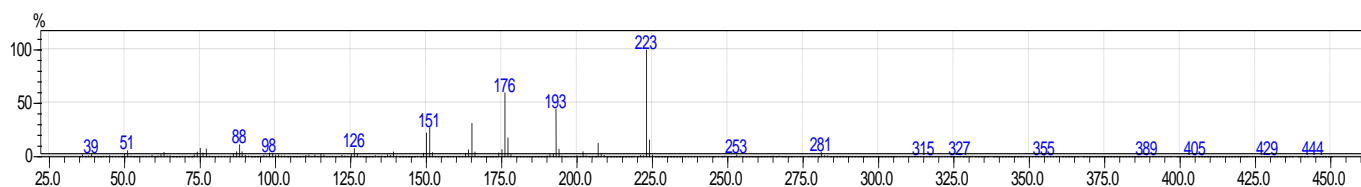


Εικόνα 4.4.4. Φάσμα $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz) της ένωσης **8a** σε διαλύτη CDCl_3 .

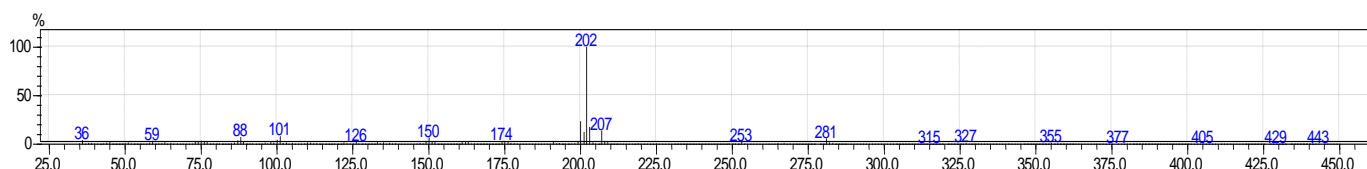
Παρακάτω (**Εικόνα 4.4.5**) παρουσιάζεται ένα αντιπροσωπευτικό φάσμα GC-MS στο οποίο απεικονίζεται το προϊόν της αντίδρασης Sonogashira σε χρόνο ανάκτησης τα 13,3 λεπτά (m/z : 223, **Εικόνα 4.4.6**), το προϊόν Glaser σε χρόνο 13,1 λεπτά (m/z : 202, **Εικόνα 4.4.7**) και το οκτάνιο (εσωτερικό πρότυπο) σε χρόνο 4,8 λεπτά (m/z : 114, **Εικόνα 4.4.8**).



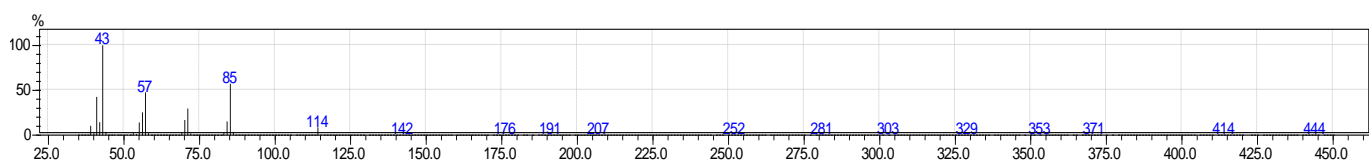
Εικόνα 4.4.5. Αποτελέσματα ανάλυσης GC-MS. Παρουσιάζεται το χρωματογράφημα του μίγματος της αντίδρασης του 1-ιωδο-4-νιτροβενζολίου με το φαινυλακετυλένιο. Απεικονίζεται το προϊόν **8a** (κορυφή στα 13,3 λεπτά) με εσωτερικό πρότυπο οκτάνιο (κορυφή στα 4,8 λεπτά).



Εικόνα 4.4.6. Αποτελέσματα ανάλυσης GC-MS. Παρουσιάζεται η ανάλυση μάζας για την κορυφή με χρόνο ανάλυσης 13,3 λεπτά της ένωσης **8a** (m/z: 223).



Εικόνα 4.4.7. Αποτελέσματα ανάλυσης GC-MS. Παρουσιάζεται η ανάλυση μάζας για την κορυφή με χρόνο ανάλυσης 13,1 λεπτά του παραπροϊόντος Glaser (m/z: 202).



Εικόνα 4.4.8. Αποτελέσματα ανάλυσης GC-MS. Παρουσιάζεται η ανάλυση μάζας για την κορυφή με χρόνο ανάλυσης 4,8 λεπτά του οκτανίου (m/z: 114).

4.5. Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, επετεύχθη η ανάπτυξη ενός φιλικού προς τον χρήστη πρωτοκόλλου για την αντίδραση σύζευξης Sonogashira που αντικαθιστά τους κλασικούς, μη βιώσιμους καταλύτες παλλαδίου με καταλυτικό σύστημα χαλκού. Οι συνθήκες αντίδρασης βελτιστοποιήθηκαν σε σχέση με την πηγή χαλκού, τη βάση, τον διαλύτη, τη θερμοκρασία και τον χρόνο αντίδρασης. Η επιλογή του βέλτιστου καταλυτικού συστήματος έγινε με βάση την αποτελεσματικότητά του, τη σταθερότητα των συστατικών, το κόστος, την τοξικότητα, τη διαθεσιμότητά του, την παραγωγή του *in situ* και το σχετικά χαμηλό καταλυτικό φορτίο. Η συμβατότητα των διάφορων οργανοαλογονιδίων και των τελικών αλκυνίων με το συγκεκριμένο πρωτόκολλο διερευνήθηκε με την πραγματοποίηση ποικίλων πειραμάτων στις βέλτιστες συνθήκες. Τα αρυλο-ιωδίδια που φέρουν ηλεκτρονιοελκτικές ομάδες παρέχουν πολύ καλές αποδόσεις, ενώ τα αρυλο-ιωδίδια που φέρουν ηλεκτρονιοδοτικές ομάδες παρέχουν σχετικά χαμηλές

αποδόσεις. Τα αρυλο-βρωμίδια και τα αρυλο-χλωρίδια είναι αδρανή. Όσον αφορά τα διάφορα τερματικά αλκύνια που μελετήθηκαν, τα αρυλο-υποκατεστημένα τερματικά αλκύνια που φέρουν είτε ηλεκτρονιοελκτικές είτε ηλεκτρονιοδοτικές ομάδες παρέχουν πολύ καλά αποτελέσματα. Τα αλκυλο-υποκατεστημένα τερματικά αλκύνια παρέχουν το επιθυμητό προϊόν σε μέτριες αποδόσεις.

Αναπτύχθηκε, λοιπόν, ένα νέο πρωτόκολλο για την αντίδραση Sonogashira με χρήση χαλκού για καταλύτη αντί παλλαδίου. Τα τελευταία χρόνια έχει υπάρξει μεγάλο ενδιαφέρον διεθνώς προς αυτήν την κατεύθυνση. Το πρωτόκολλο μας αποτελεί μια ακόμα επέκταση των ήδη διαθέσιμων μεθοδολογιών επίτευξης αυτής της αντίδρασης. Η εν λόγω εργασία έχει υποβληθεί προς δημοσίευση σε διεθνές επιστημονικό περιοδικό με κριτές.¹⁹⁵

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΠΟΡΕΙΕΣ ΚΑΙ ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΚΑ

ΔΕΔΟΜΕΝΑ

5.1. Πειραματικό μέρος

Γενικές πληροφορίες για αντιδραστήρια και διαλύτες

Τα αντιδραστήρια και οι διαλύτες που χρησιμοποιήθηκαν αγοράστηκαν από τις εταιρίες Sigma-Aldrich[®], Fluka[®], Merck[®], Fluorochem[®] και Alfa Aesar[®]. Τα αντιδραστήρια χρησιμοποιήθηκαν χωρίς πρόσθετη κατεργασία, ενώ όλα τα άλατα μετάλλων που χρησιμοποιήθηκαν, ήταν άνυδρα με καθαρότητα ίση ή υψηλότερη του 98% (διαφορετικά αναφέρεται σαφώς). Για τις αντιδράσεις χρησιμοποιήθηκαν προ-ξηραμένοι αυτόκλειστοι σωλήνες που διέθεταν βιδωτό καπάκι Teflon (Teflon seal screw-cap pressure tubes), υπό αδρανή ατμόσφαιρα αργού, χρησιμοποιώντας τεχνικές Schlenk. Τέλος, οι συμπυκνώσεις των διαλυτών έγιναν σε περιστροφικό εξατμιστή κενού, υπό ελαττωμένη πίεση.

Γενικές πληροφορίες διαφόρων οργάνων, αναλύσεων και χαρακτηρισμού

Όλα τα φάσματα NMR (¹H, ¹³C) ελήφθησαν στα όργανα Varian Mercury 200 MHz και Bruker 400 MHz του Τμήματος Χημείας του ΕΚΠΑ. Ο δευτεριωμένος διαλύτης που χρησιμοποιήθηκε για όλα τα φάσματα είναι το δευτεριωμένο χλωροφόρμιο CDCl₃. Οι χημικές μετατοπίσεις των φασμάτων NMR εκφράζονται σε ppm, ενώ η σειρά παρουσίασης των δεδομένων των χημικών μετατοπίσεων στα φάσματα ¹H NMR είναι η εξής: χημική μετατόπιση, πολλαπλότητα (s, απλή, d, διπλή, t, τριπλή, q, τετραπλή, m, πολλαπλή), σταθερά σύζευξης J σε Hertz (Hz), και αριθμός πρωτονίων. Για να ταυτοποιηθούν οι κορυφές των φασμάτων ¹H NMR έγινε χρήση προγραμμάτων πρόβλεψης φασμάτων NMR, βιβλιογραφικών δεδομένων και σύγκριση με πρόδρομες ενώσεις. Τα φάσματα GC-MS ελήφθησαν σε όργανο Shimadzu[®] GCMS-QP2010 Plus Gas Chromatograph Mass Spectrometer

χρησιμοποιώντας στήλη MEGA[®] (MEGA- 5, F.T: 0,25μm, I.D.: 0,25mm, L:30m, T_{max}: 350 °C, Column ID# 11475). Τα φάσματα μάζας ESI-MS ελήφθησαν σε όργανο φασματομετρίας μαζών ThermoFinnigan Surveyor MSQ Plus με την τεχνική του ιονισμού μέσω ηλεκτροψεκασμού (electron spray ionization, ESI-MS). Ο διαλύτης ήταν MeOH καθαρότητας HPLC.

Χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (TLC)

Η χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (Thin Layer Chromatography, TLC) χρησιμοποιήθηκε για να ελεγχθεί η πορεία αντιδράσεων, η καθαρότητα προϊόντων και για να βρεθούν τα συστήματα διαλυτών για τη χρωματογραφία στήλης. Χρησιμοποιήθηκαν φύλλα αλουμινίου 0.2 mm επιστρωμένα με silica gel 60 και φθορίζοντα δείκτη F254 (Merck[®], Art. 5714). Για την αποτίμηση των χρωματογραφημάτων λεπτής στοιβάδας χρησιμοποιήθηκε λυχνία UV ($\lambda=254$ nm και 365nm) και για τον χρωματισμό τους διάλυμα φωσφομολυβδαινικού οξέος 7,5% σε αιθανόλη.

Χρωματογραφία στήλης

Ο καθαρισμός των προϊόντων έγινε με χρωματογραφία στήλης (column chromatography). Η έκλουση των ενώσεων, έγινε με εφαρμογή πίεσης αέρα (flash column chromatography). Στις χρωματογραφικές στήλες χρησιμοποιήθηκε silica gel 60 (230-400 mesh) της Merck[®]. Για τον διαχωρισμό των ενώσεων από τα παραπροϊόντα, πραγματοποιήθηκε βαθμιδωτή έκλουση. Τα συστήματα έκλουσης που χρησιμοποιήθηκαν και ο παράγοντας κατακράτησης R_f αναφέρονται ξεχωριστά για κάθε προϊόν.

Γενική πειραματική διαδικασία της ντόμινο αντίδρασης μέσω ενεργοποίησης δεσμών O-H / C-H

Σε έναν προ-ξηραμένο αυτόκλειστο σωλήνα τοποθετήθηκε μαγνητικός αναδευτήρας και λαστιχένιο septum, υπό διαρκή ροή αργού. Στη συνέχεια προστέθηκε ο καταλύτης 20 mol% CuI (7,6 mg, 0,04 mmol, 0,20 ισοδύναμα), η

φαινόλη (0,20 mmol, 0,9 ισοδύναμα), το διβρωμο-/διιωδο-ναφθαλένιο (0,20 mmol, 1,0 ισοδύναμα) και η βάση K_2CO_3 (0,6 mmol, 3 ισοδύναμα). Έπειτα, προστέθηκε ο απαερωμένος διαλύτης DMSO (1 mL) και το λαστιχένιο septum αντικαταστάθηκε με βιδωτό καπάκι Teflon, υπό ροή αργού. Το σκεύος μεταφέρθηκε σε ελαιόλουτρο που είχε προ-θερμανθεί στους 160 °C και αφέθηκε υπό έντονη ανάδευση για 20 ώρες. Στη συνέχεια το μείγμα της αντίδρασης ψύχθηκε σε θερμοκρασία δωματίου, προστέθηκε EtOAc (15 mL) και με τη χρήση διαχωριστικής χοάνης έγινε έκπλυση με νερό (3 x 5 mL). Η υδατική φάση πλύθηκε με διχλωρομεθάνιο DCM και τελικά σε όλες τις συγκεντρωμένες οργανικές φάσεις προστέθηκε ξηραντικό $MgSO_4$. Έπειτα, πραγματοποιήθηκε εξάτμιση του διαλύτη υπό κενό. Ύστερα από έλεγχο για την ύπαρξη προϊόντος με χρήση GC-MS και NMR, ακολούθησε καθαρισμός με στήλη χρωματογραφίας. Πραγματοποιήθηκε βαθμιδωτή έκλουση με διάφορα συστήματα με αποτέλεσμα την παραλαβή του επιθυμητού προϊόντος σε καθαρή μορφή. Ο χαρακτηρισμός του προϊόντος πραγματοποιήθηκε με χρήση φασματοσκοπίας 1H -NMR, ESI-MS.

Γενική πειραματική πορεία αντίδρασης Sonogashira

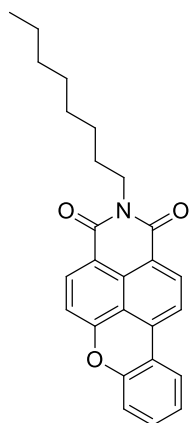
Η παρακάτω πορεία χρησιμοποιήθηκε για όλες τις αντιδράσεις.

Σε έναν προ-ξηραμένο αυτόκλειστο σωλήνα, εφοδιασμένο με μαγνήτη ανάδευσης και λαστιχένιο septum, προστίθεται, υπό αργό, $Cu(OAc)_2$ (10 mol%, 0,0167 mmol), υποκαταστάτης **L** (5 mol%, 0,0084 mmol), βάση K_2CO_3 (0,33 mmol, 2 ισοδύναμα), αρυλαλογονίδιο (0,167 mmol, 1 ισοδύναμο) και διαλύτης DMF (1 mL). Το παραπάνω μείγμα απαερώνεται με αργή ροή αργού για 20 λεπτά. Στη συνέχεια προστίθεται το τερματικό αλκύνιο (0,2 mmol, 1,2 ισοδύναμα) και το μείγμα σφραγίζεται υπό ατμόσφαιρα αργού. Ο αυτόκλειστος σωλήνας μεταφέρεται σε προθερμασμένο ελαιόλουτρο (130 °C) και αφήνεται 8 ώρες για ανάδευση. Στη συνέχεια, η αντίδραση ψύχεται σε θερμοκρασία δωματίου και μεταφέρεται σε διαχωριστική χοάνη 100 mL με 20 mL H_2O . Το μείγμα εκχυλίζεται με οξικό αιθυλεστέρα (3X10 ml). Οι οργανικές φάσεις συνδυάζονται, πλένονται με κορεσμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου (15 mL) και στο τέλος προστίθεται ξηραντικό $MgSO_4$. Η οργανική φάση διηθείται και ο διαλύτης απομακρύνεται με εξάτμιση υπό κενό. Ύστερα από έλεγχο για την

ύπαρξη προϊόντος με χρήση GC-MS και NMR, ακολουθεί ξηρή φόρτωση της στήλης χρωματογραφίας (dry loading). Πραγματοποιείται βαθμιδωτή έκλουση με διάφορα συστήματα διαλυτών (κυρίως DCM / πετρελαϊκός αιθέρας ή οξικός αιθυλεστέρας / πετρελαϊκός αιθέρας) με αποτέλεσμα την παραλαβή του επιθυμητού προϊόντος σε καθαρή μορφή. Ο χαρακτηρισμός των προϊόντων πραγματοποιείται με χρήση φασματοσκοπίας $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, GC-MS, και ESI-MS.

5.2. Σύνθεση και χαρακτηρισμός ενώσεων της ντόμινο αντίδρασης μέσω ενεργοποίησης δεσμού O-H / C-H

2-οκτυλο-1H-ξανθενο[2,1,9-def]ισοκινολινο-1,3(2H)-διονη (3β)



Ακολουθήθηκε η γενική πορεία σύνθεσης. Ωστόσο, αντιμετωπίστηκαν προβλήματα με τον καθαρισμό του προϊόντος κατά τη χρωματογραφία στήλης. Απομονώθηκε ως κίτρινο έλαιο σε **απόδοση** 40-50%.

R_f (DCM/PE: 6/4) = 0,4.

Μοριακό Βάρος: 399,48.

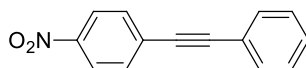
Μοριακός Τύπος: $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_3$.

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 8,59 (m, 2H), 8,05 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,52 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,38 – 7,27 (m, 2H), 4,22 – 4,11 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 1,37 – 1,18 (m, 12H), 0,92 – 0,79 (m, 3H).

MS (ESI): m/z 400,12 $[\text{M}+\text{H}]^+$. (υπολογίστηκε ως m/z 400,18).

5.3. Σύνθεση και χαρακτηρισμός ενώσεων αντίδρασης Sonogashira

1-Νιτρο-4-(φαινυλοαιθινυλο)βενζόλιο (8α).



Παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική πορεία ως κίτρινο στερεό με **απόδοση** 80% (30 mg, 0,13 mmol).

R_f (DCM/PE: 2/8) = 0,4.

Μοριακός Τύπος: C₁₄H₉NO₂.

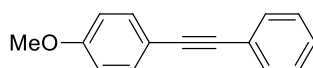
Μοριακό Βάρος: 223,23.

Σημείο τήξης: 119-122 °C.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 8,23 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,67 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,61 – 7,52 (m, 2H), 7,44 – 7,34 (m, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 147,1, 132,4, 132,0, 130,4, 129,4, 128,7, 123,8, 122,2, 94,8, 87,7.

1-Μεθοξυ-4-(φαινυλοαιθινυλο)βενζόλιο (8β)



Παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική πορεία ως λευκό στερεό με **απόδοση** 34% (12 mg, 0,06 mmol).

R_f (DCM/PE: 1/9) = 0,3.

Μοριακός Τύπος: C₁₅H₁₂O.

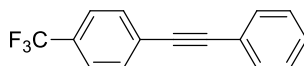
Μοριακό Βάρος: 208,26.

Σημείο τήξης: 61-63 °C.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7,60 – 7,41 (m, 4H), 7,38 – 7,30 (m, 3H), 6,90 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 159,6, 133,1, 131,5, 128,4, 128,1, 123,6, 115,4, 114,1, 89,5, 88,2, 55,3.

1-(Φαινυλοαιθυνυλο)-4-(τριφθορομεθυλο)βενζόλιο (8γ)



Παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική πορεία ως κίτρινο στερεό με **απόδοση** 61% (25 mg, 0,10 mmol).

R_f (PE) = 0,4.

Μοριακός Τύπος: $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{F}_3$.

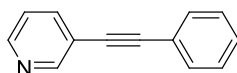
Μοριακό Βάρος: 246,23.

Σημείο τήξης: 103-104 °C.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7,66 – 7,59 (m, 4H), 7,58 – 7,51 (m, 2H), 7,42 – 7,34 (m, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 132,0, 131,9, 130,1 (q, $J = 32,6$ Hz), 129,0, 128,6, 127,3, 125,5 (q, $J = 3,8$ Hz), 124,21 (q, $J = 270,2$ Hz), 122,72, 91,91, 88,12.

3-(Φαινυλοαιθυνυλο)πυριδίνη (8δ)



Παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική πορεία ως κίτρινο στερεό με **απόδοση** 51% (15 mg, 0.09 mmol).

R_f (EtOAc/PE: 2/8) = 0,2.

Μοριακός Τύπος: $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}$.

Μοριακό Βάρος: 179,22.

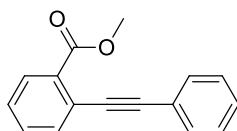
Σημείο τήξης: 49-52 °C.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 8,82 – 8,73 (m, 1H), 8,60 – 8,51 (m, 1H), 7,88 –

7,75 (m, 1H), 7,59 – 7,48 (m, 2H), 7,44 – 7,27 (m, 4H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 152,4, 148,7, 138,5, 131,8, 128,9, 128,6, 123,2, 122,7, 120,7, 92,8, 86,1.

2-(Φαινυλοαιθυνυλο)βενζοϊκός μεθυλεστέρας (8ε)



Παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική πορεία ως κίτρινο έλαιο με **απόδοση** 64% (25 mg, 0,11 mmol).

R_f (DCM/PE: 3/2) = 0,5.

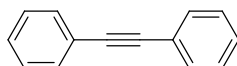
Μοριακός Τύπος: C₁₆H₁₂O₂.

Μοριακό Βάρος: 236,27.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7,98 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,61 – 7,53 (m, 2H), 7,52 – 7,41 (m, 1H), 7,40 – 7,29 (m, 4H), 3,97 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 166,9, 134,1, 132,0, 131,9, 131,8, 130,6, 128,6, 128,5, 128,0, 123,8, 123,4, 94,5, 88,3, 52,3.

1,2-Διφαινυλο-αιθίνιο (8ζ)



Παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική πορεία ως άσπρο στερεό με **απόδοση** 16% (5 mg, 0,03 mmol).

R_f (PE) = 0,5.

Μοριακός Τύπος: C₁₄H₁₀.

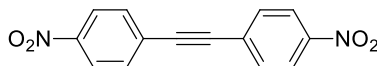
Μοριακό Βάρος: 178,23.

Σημείο τήξης: 58-61 °C.

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 7,73 – 7,61 (m, 4H), 7,48 – 7,36 (m, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ 131,7, 128,4, 128,3, 123,4, 89,5.

1,2-Δις(4-νιτροφαινυλ)αιθίνιο (8η)



Παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική πορεία ως άσπρο στερεό με **απόδοση** 84% (38 mg, 0,14 mmol).

R_f (DCM/PE: 2/8) = 0,6.

Μοριακός Τύπος: $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_4$.

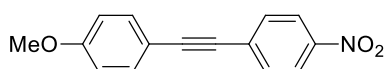
Μοριακό Βάρος: 268,22.

Σημείο τήξης: 207-209 °C.

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 8,26 (d, $J = 8,8$ Hz, 4H), 7,71 (d, $J = 8,8$ Hz, 4H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 147,8, 132,8, 129,0, 123,9, 92,1.

1-Μεθοξυ-4-((4-νιτροφαινυλο)αιθινυλο)βενζόλιο (8θ)



Παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική πορεία ως κίτρινο στερεό με **απόδοση** 59% (25 mg, 0,10 mmol).

R_f (DCM/PE: 5/5) = 0,6.

Μοριακός Τύπος: $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_3$.

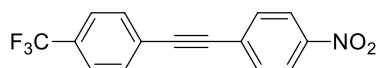
Μοριακό Βάρος: 253,25.

Σημείο τήξης: 120-121 °C.

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 8,20 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,63 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,50 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,91 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 3,85 (s, 3H).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 160,5, 146,8, 133,6, 132,1, 130,8, 123,8, 114,3, 114,2, 95,3, 86,8, 55,5.

1-Νιτρο-4-((4-(τριφθορομεθυλο)φαινυλο)αιθινυλο)βενζόλιο (8ι)



Παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική πορεία ως κίτρινο στερεό με απόδοση 61% / 66% (26 mg, 0,09 mmol / 32 mg, 0,11 mmol).

R_f (DCM/PE: 1/9) = 0,5.

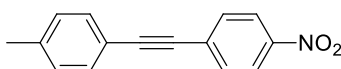
Μοριακός Τύπος: C₁₅H₈F₃NO₂.

Μοριακό Βάρος: 291,22.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 8,29 – 8,14 (m, 2H), 7,74 – 7,57 (m, 6H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 147,5, 132,6, 132,2, 131,1 (q, *J* = 32,8 Hz), 129,5, 126,1, 125,6 (q, *J* = 3,7 Hz), 123,9 (q, *J* = 271,2 Hz), 123,9, 92,9, 89,7.

1-Μεθυλο-4-((4-νιτροφαινυλο)αιθινυλο)βενζόλιο (8κ)



Παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική πορεία ως κίτρινο στερεό με απόδοση 74% (29 mg, 0,12 mmol).

R_f (DCM/PE: 1/9) = 0,5.

Μοριακός Τύπος: C₁₅H₁₁NO₂.

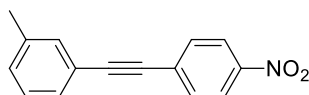
Μοριακό Βάρος: 237,25.

Σημείο τήξης: 154-156 °C.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 8,21 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,64 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,19 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 147,0, 139,8, 132,3, 131,9, 130,6, 129,4, 123,7, 119,2, 95,2, 87,2, 21,3.

1-Μεθυλο-3-(2-(4- νιτροφαινυλο)αιθυνυλο)βενζόλιο (8λ)



Παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική πορεία ως κίτρινο στερεό με **απόδοση** 68% (27 mg, 0,11 mmol).

R_f (DCM/PE: 1/9) = 0,4.

Μοριακός Τύπος: C₁₅H₁₁NO₂.

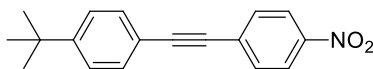
Μοριακό Βάρος: 237,25.

Σημείο τήξης: 138-140 °C.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 8,21 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,65 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,42 – 7,32 (m, 2H), 7,28 – 7,24 (m, 1H), 7,23 – 7,17 (m, 1H), 2,37 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 147,1, 138,4, 132,5, 132,4, 130,5, 130,3, 129,1, 128,6, 123,8, 122,1, 95,1, 87,4, 21,4.

1-(τερτ-βουτυλο)-4-((4-νιτροφαινυλο)αιθυνυλο)βενζόλιο (8μ)



Παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική πορεία ως κίτρινο στερεό με **απόδοση** 69% (32 mg, 0,12 mmol).

R_f (DCM/PE: 1/9) = 0,2.

Μοριακός Τύπος: C₁₈H₁₇NO₂.

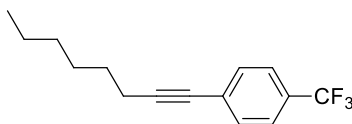
Μοριακό Βάρος: 279,33.

Σημείο τήξης: 147-148 °C.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 8,25 – 8,12 (m, 2H), 7,71 – 7,60 (m, 2H), 7,54 – 7,45 (m, 2H), 7,44 – 7,37 (m, 2H), 1,34 (s, 9H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 152,9, 147,0, 132,3, 131,8, 130,7, 125,7, 123,8, 119,2, 95,2, 87,2, 35,1, 31,3.

1-(οκτ-1-υν-1-υλ)-4-(τριφθορομεθυλο)βενζόλιο (8ν)



Παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική πορεία ως κίτρινο έλαιο με **απόδοση** 30% (12,5 mg, 0,05 mmol).

R_f(PE) = 0,6.

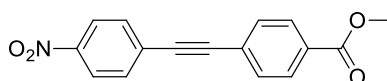
Μοριακός Τύπος: C₁₅H₁₇F₃.

Μοριακό Βάρος: 254,29.

¹H NMR (200 MHz CDCl₃) δ 7,54 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,48 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 2,43 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,71 – 1,55 (m, 2H), 1,52 – 1,41 (m, 2H), 1,39 – 1,29 (m, 4H), 0,92 (t, *J* = 6,7 Hz, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 131,9, 129,4 (q, *J* = 32,6 Hz), 128,3, 125,3 (q, *J* = 3,7 Hz), 124,2 (q, *J* = 280 Hz), 93,5, 79,7, 31,5, 28,8, 28,7, 22,7, 19,6, 14.

2-((4-νιτροφαινυλο)αιθυνυλο)βενζοϊκός μεθυλεστέρας (8ξ)



Παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη γενική πειραματική πορεία ως κίτρινο στερεό με **απόδοση** 36% (17 mg, 0,06 mmol).

R_f (EtOAc/PE: 1/9) = 0,3.

Μοριακός Τύπος: C₁₆H₁₁NO₄.

Μοριακό Βάρος: 281,26.

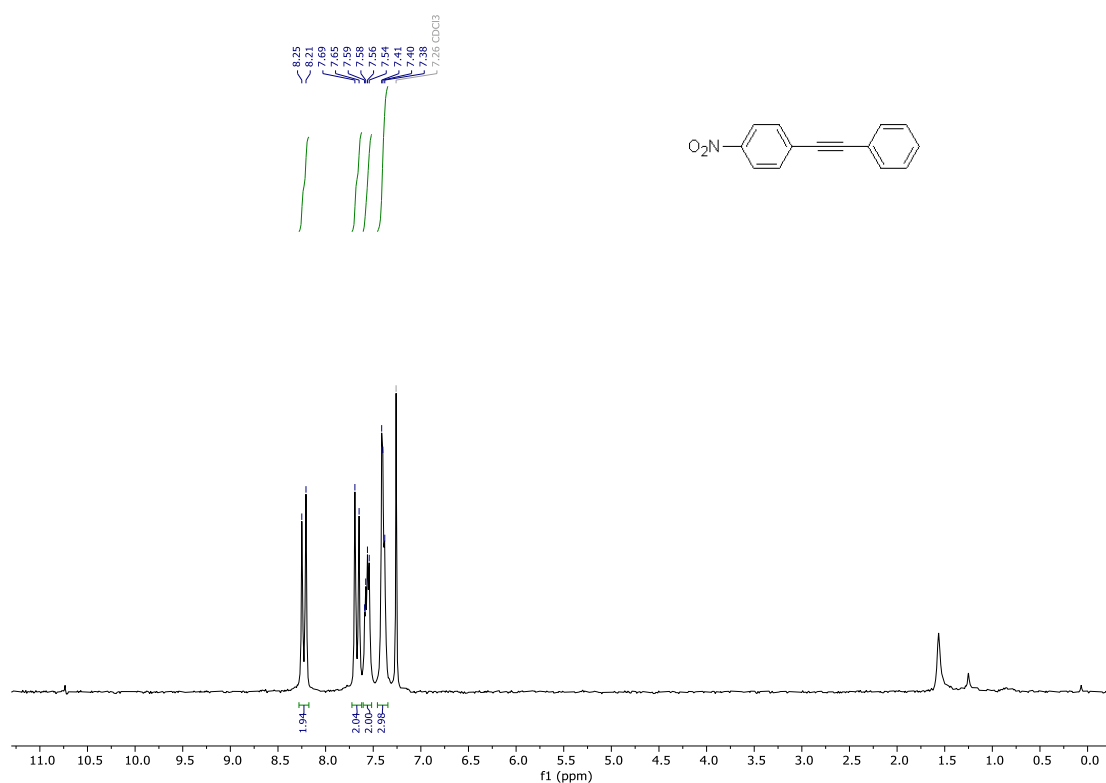
Σημείο τήξης: 118-121 °C

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 8,27 – 8,19 (m, 2H), 8,07 – 8,00 (m, 1H), 7,76 –

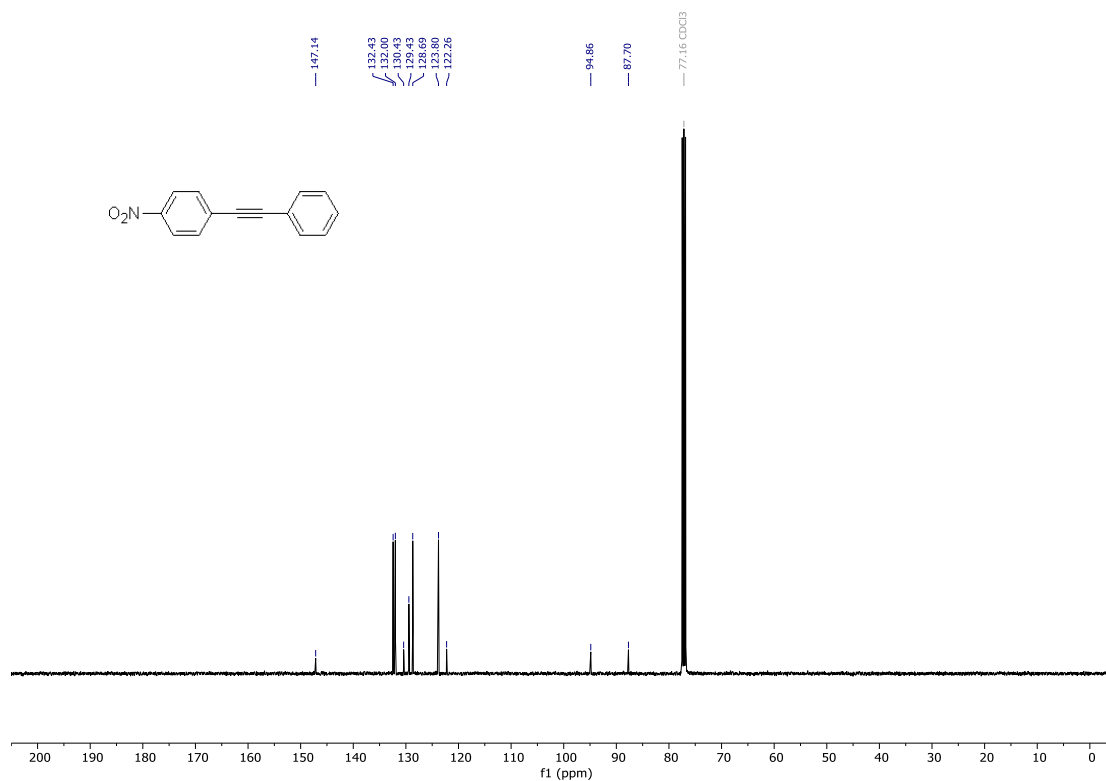
7,65 (m, 3H), 7,59 – 7,41 (m, 2H), 3,97 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 166,3, 147,3, 134,4, 132,6, 132,2, 132,1, 130,8, 130,4, 129,1, 123,8, 122,8, 93,5, 92,3, 52,5.

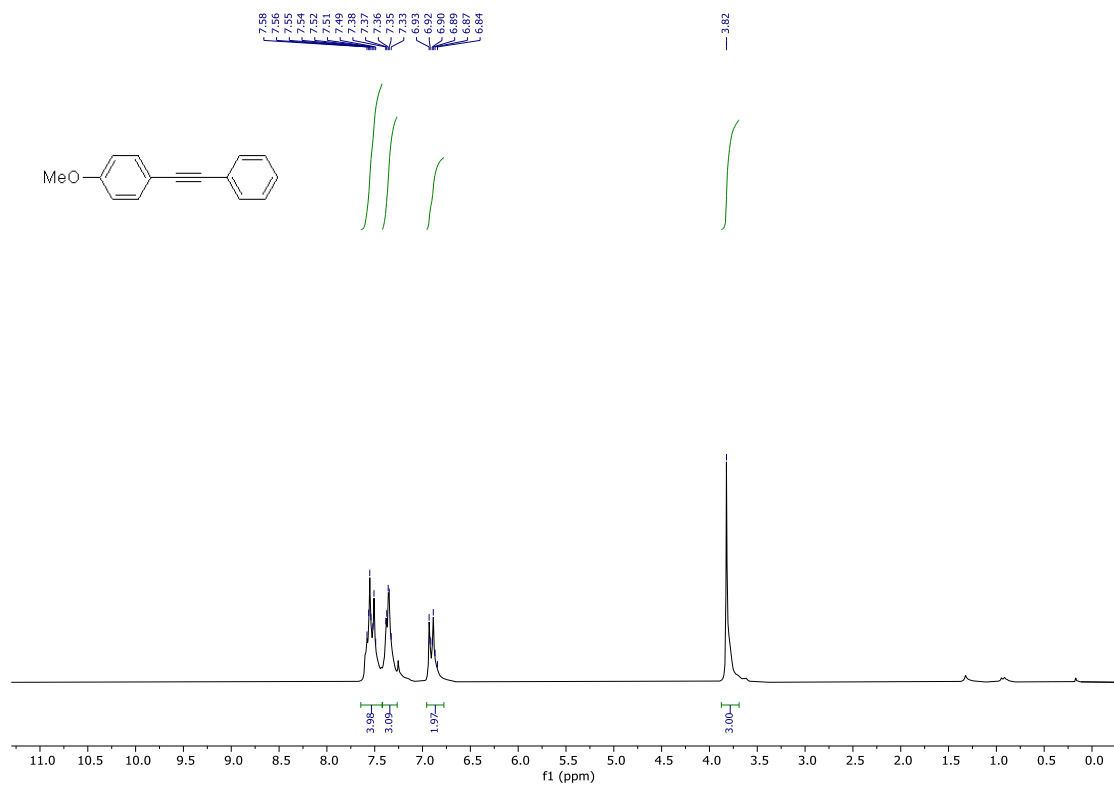
5.4. Επιλεγμένα φασματοσκοπικά δεδομένα των αντιδράσεων σύζευξης Sonogashira



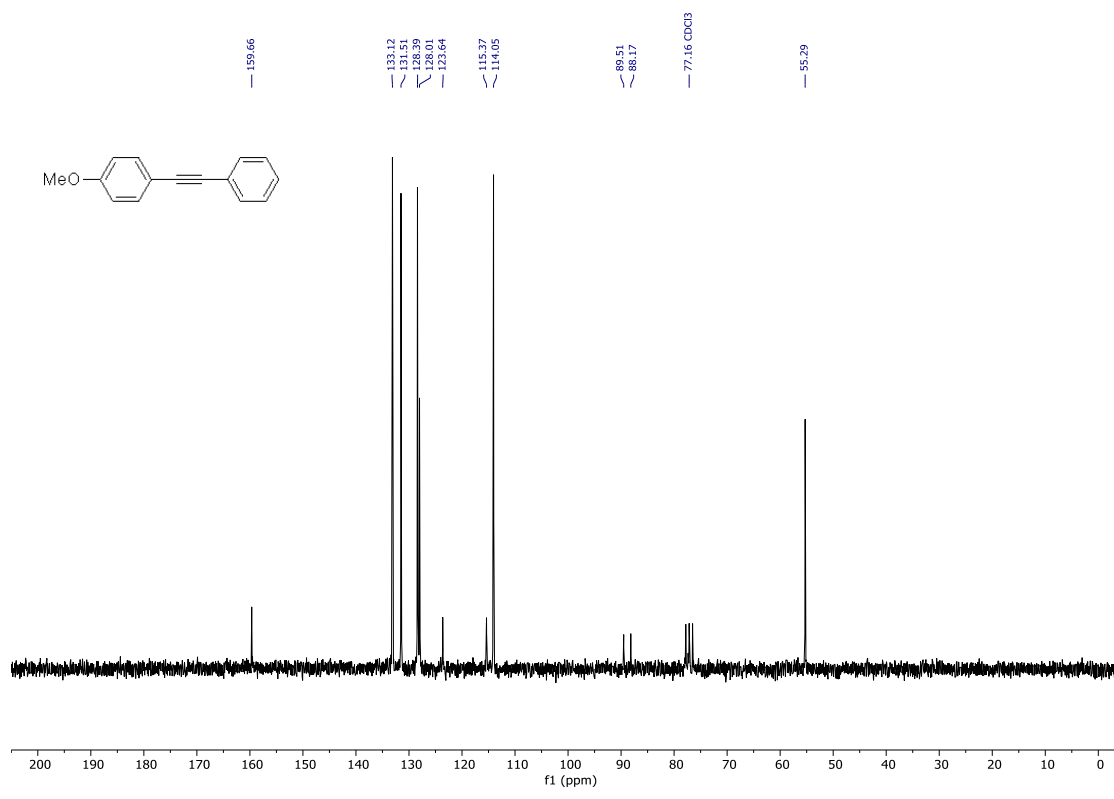
Εικόνα 5.4.1. Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) της ένωσης **8a** σε διαλύτη CDCl_3 .



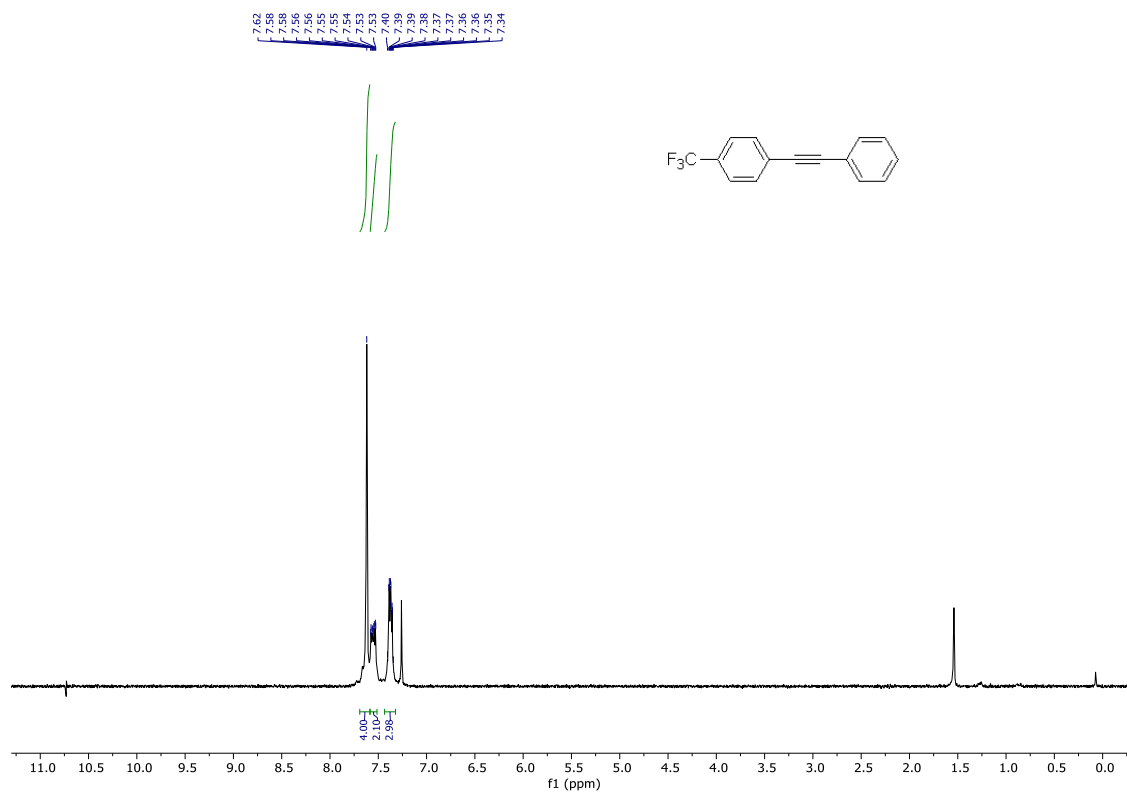
Εικόνα 5.4.2. Φάσμα $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz) της ένωσης **8a** σε διαλύτη CDCl_3 .



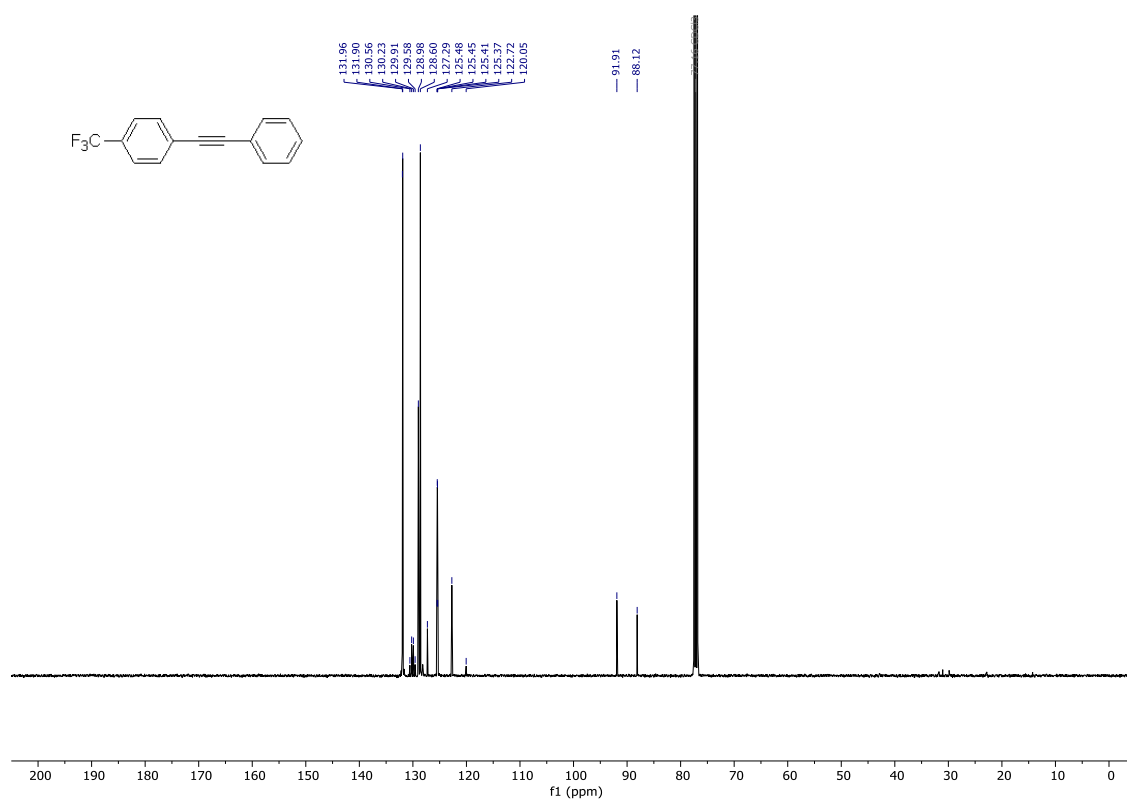
Εικόνα 5.4.3. Φάσμα ¹H-NMR (200 MHz) της ένωσης **8β** σε διαλύτη CDCl₃.



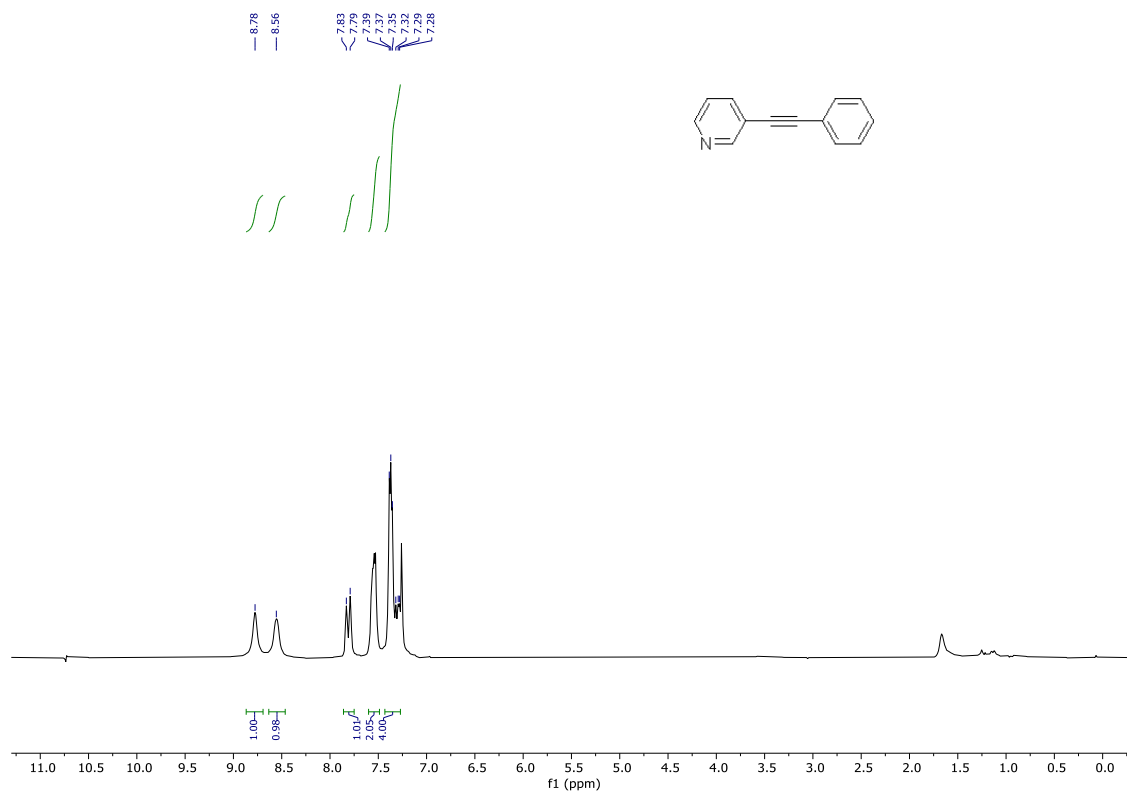
Εικόνα 5.4.4. Φάσμα ¹³C-NMR (101 MHz) της ένωσης **8β** σε διαλύτη CDCl₃.



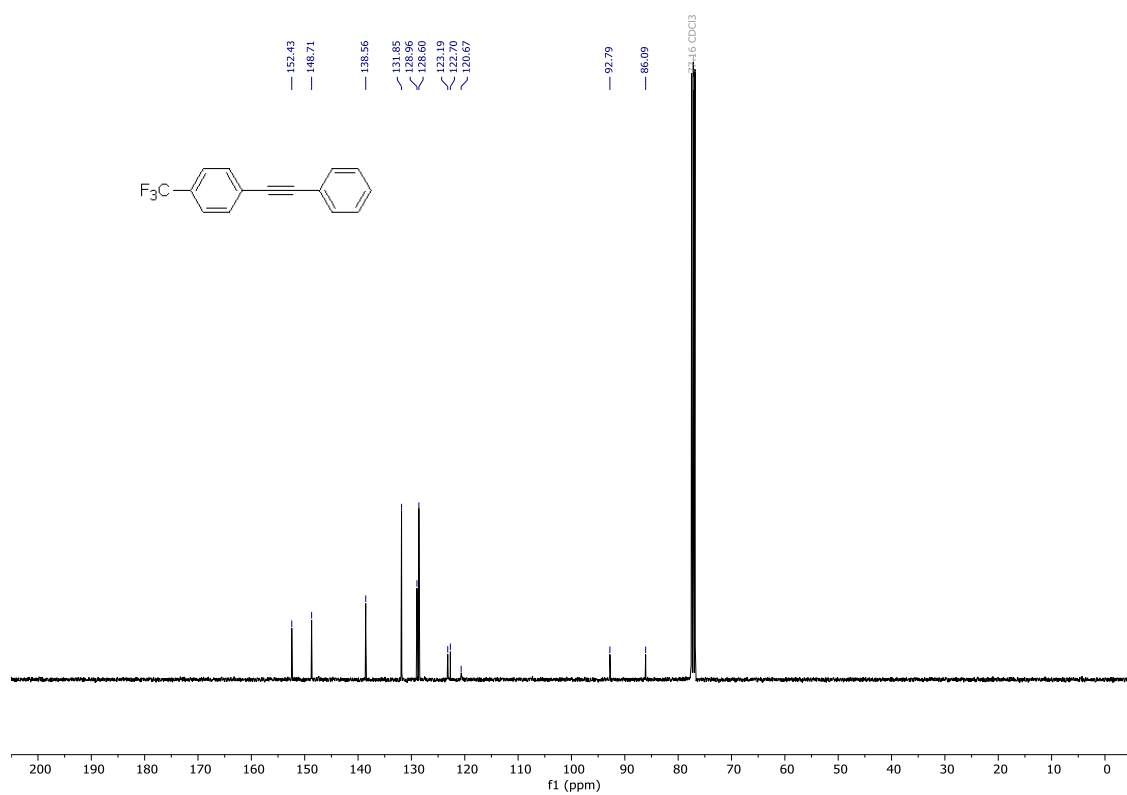
Εικόνα 5.4.5. Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) της ένωσης **8γ** σε διαλύτη CDCl_3 .



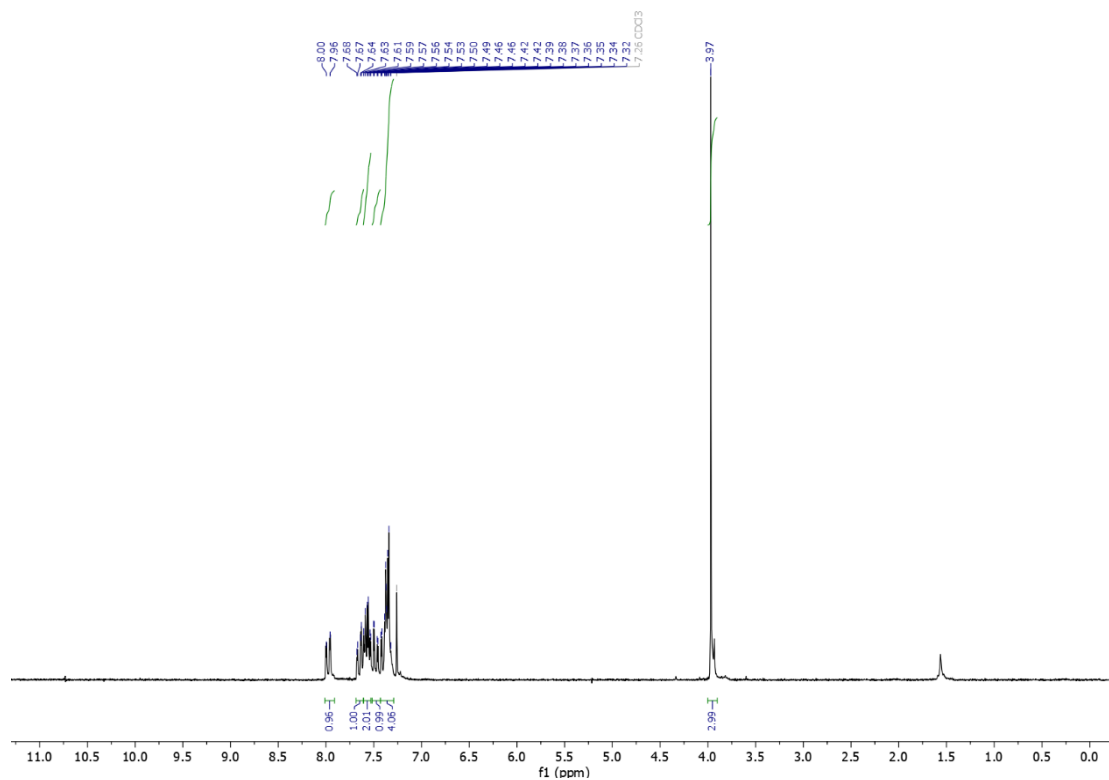
Εικόνα 5.4.6. Φάσμα $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz) της ένωσης **8γ** σε διαλύτη CDCl_3 .



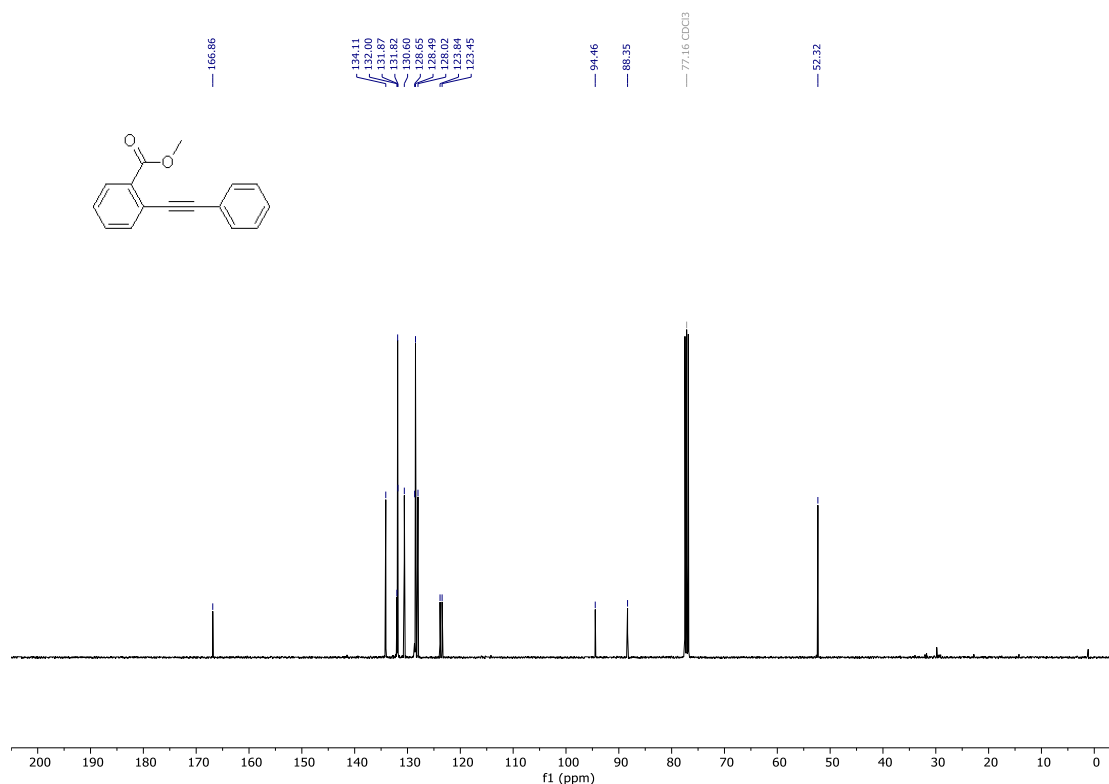
Εικόνα 5.4.7. Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) της ένωσης **8d** σε διαλύτη CDCl_3 .



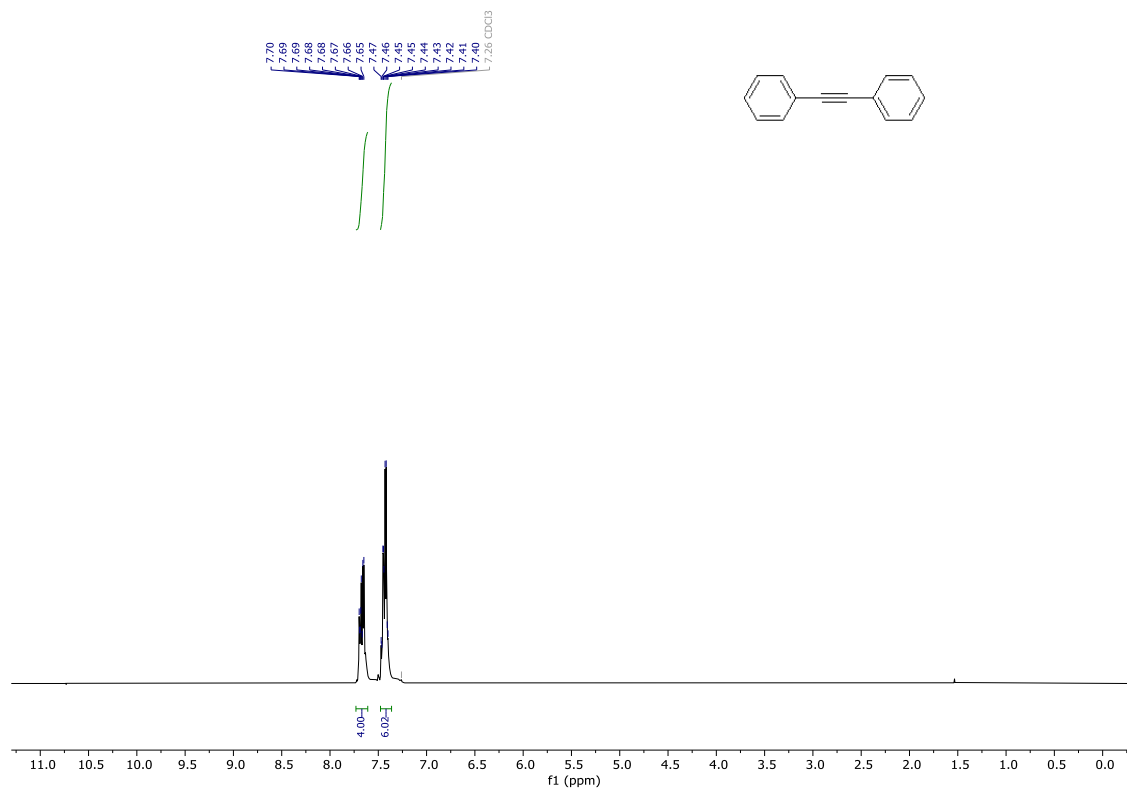
Εικόνα 5.4.8. Φάσμα $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz) της ένωσης **8d** σε διαλύτη CDCl_3 .



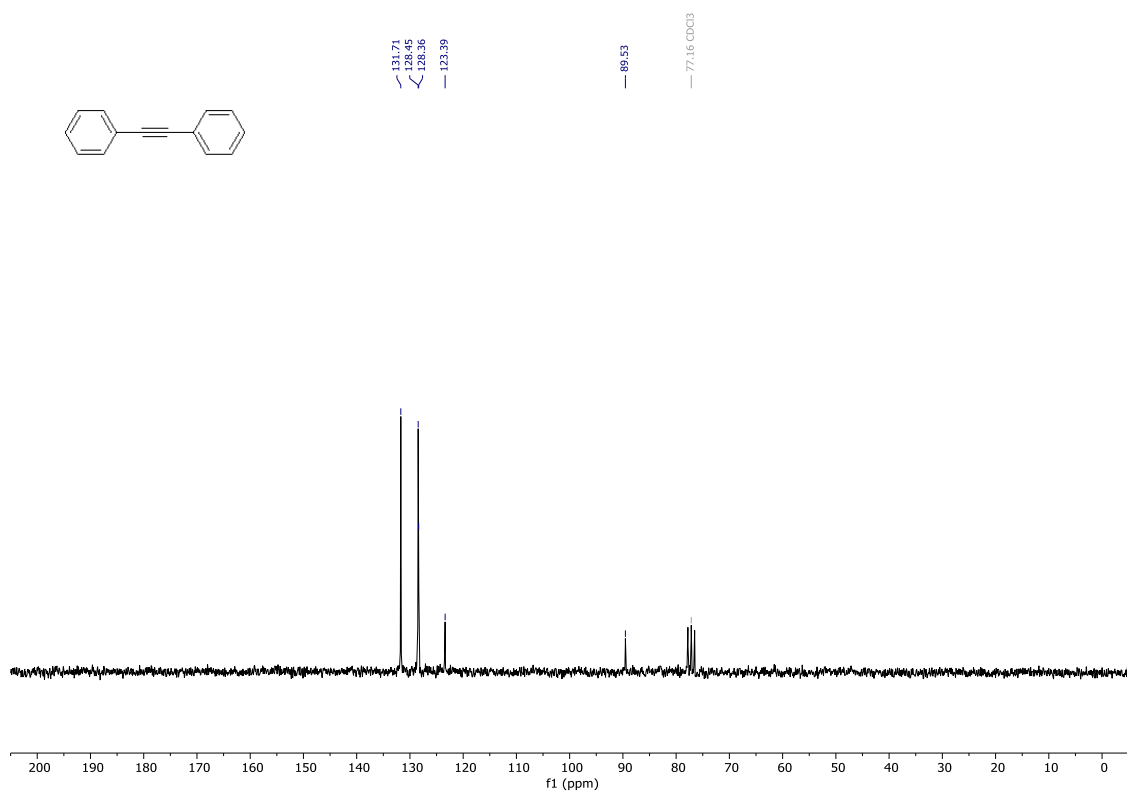
Εικόνα 5.4.9. Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) της ένωσης **8ε** σε διαλύτη CDCl_3 .



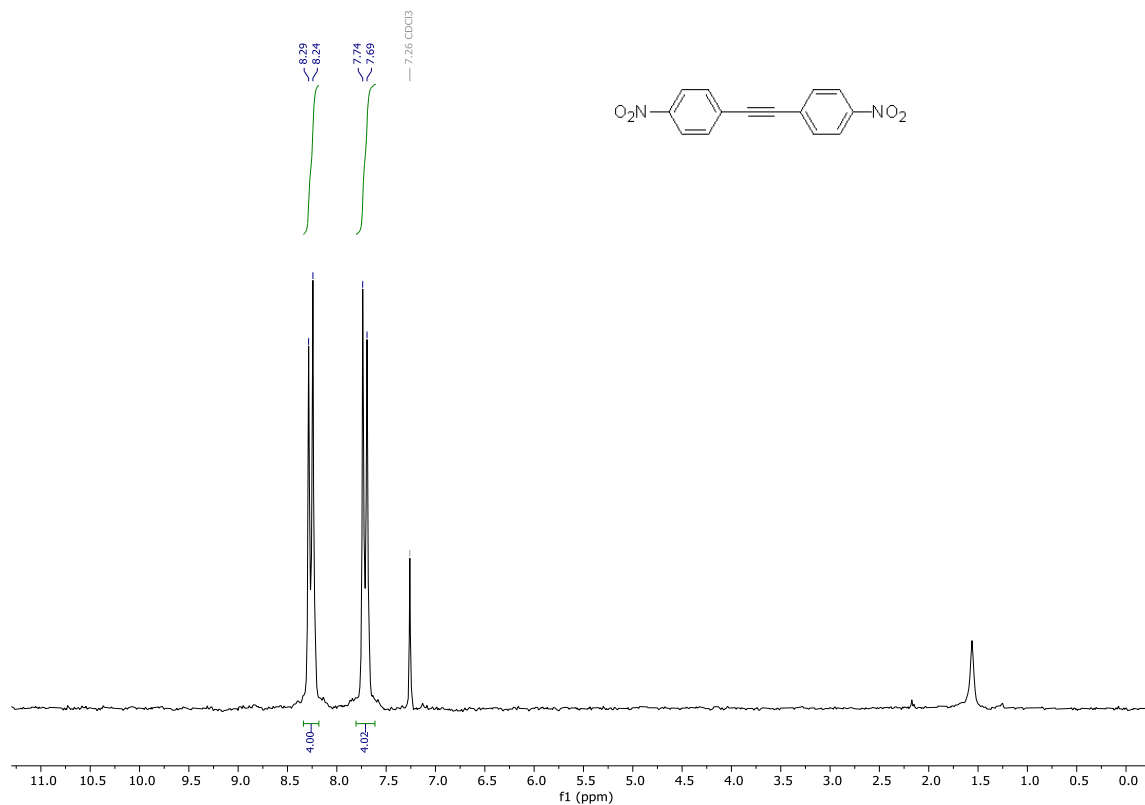
Εικόνα 5.4.10. Φάσμα $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz) της ένωσης **8ε** σε διαλύτη CDCl_3 .



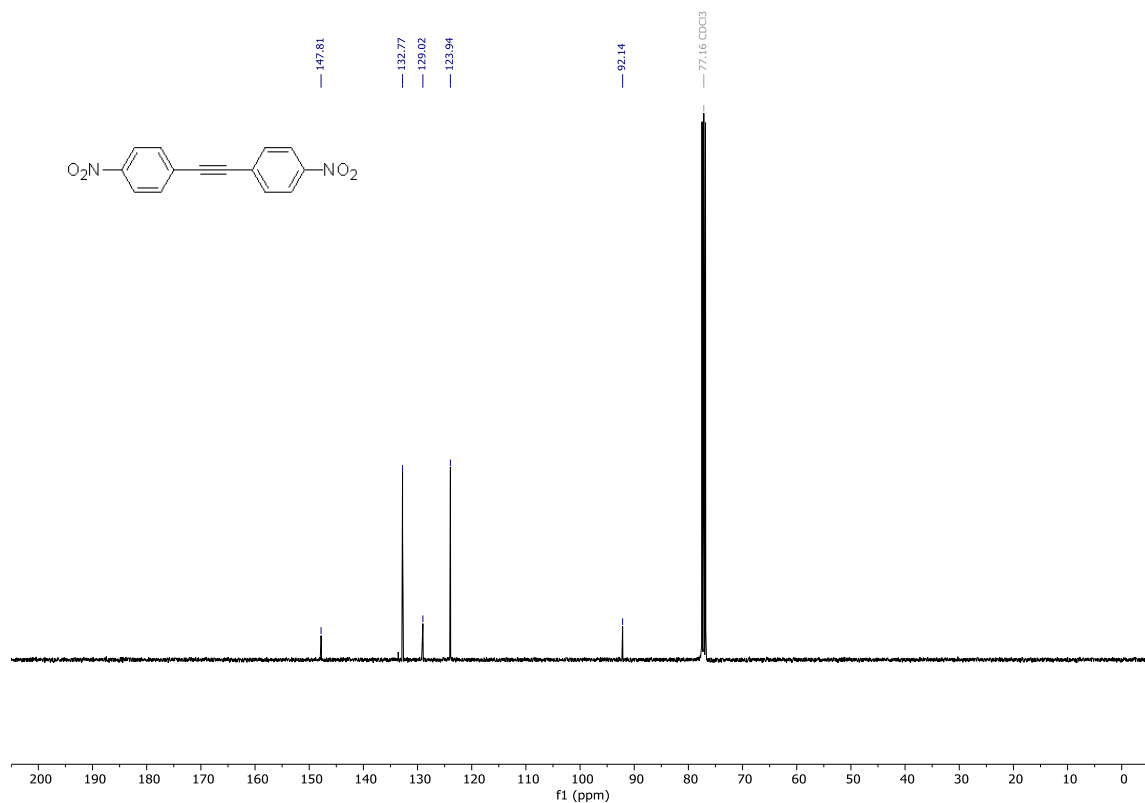
Εικόνα 5.4.11. Φάσμα ¹H-NMR (200 MHz) της ένωσης **8ζ** σε διαλύτη CDCl₃.



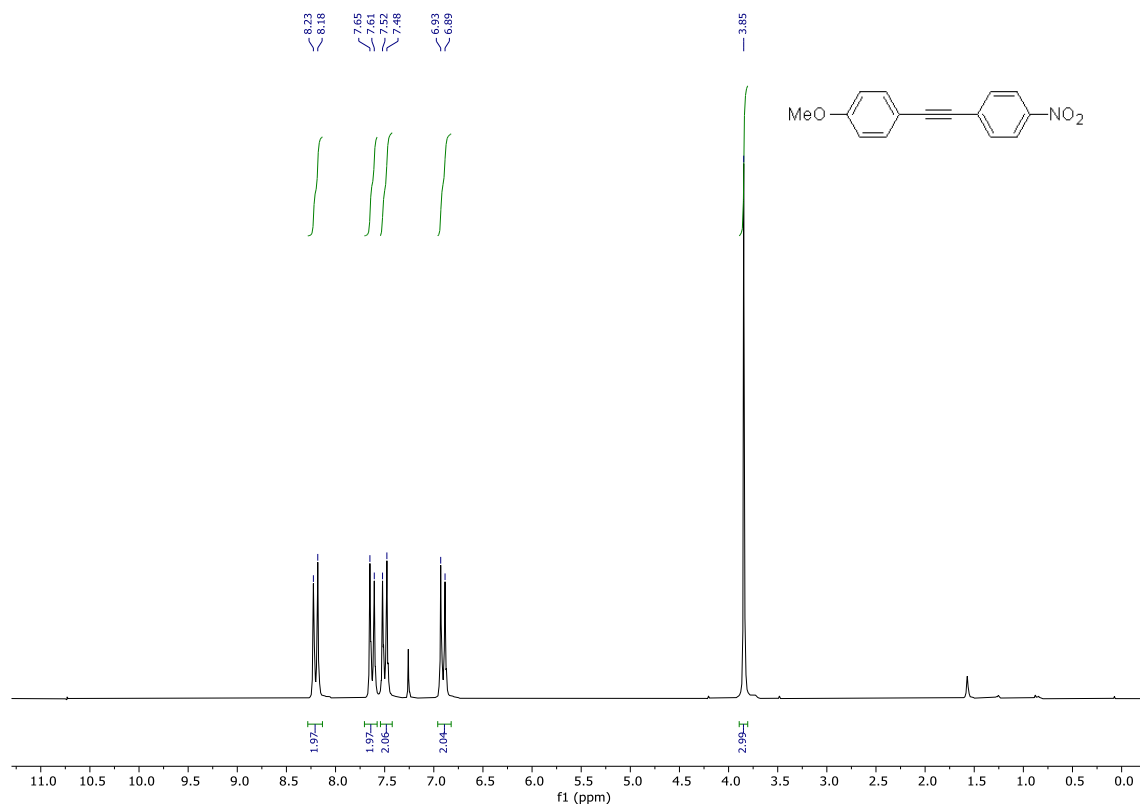
Εικόνα 5.4.12. Φάσμα ¹³C-NMR (101 MHz) της ένωσης **8ζ** σε διαλύτη CDCl₃.



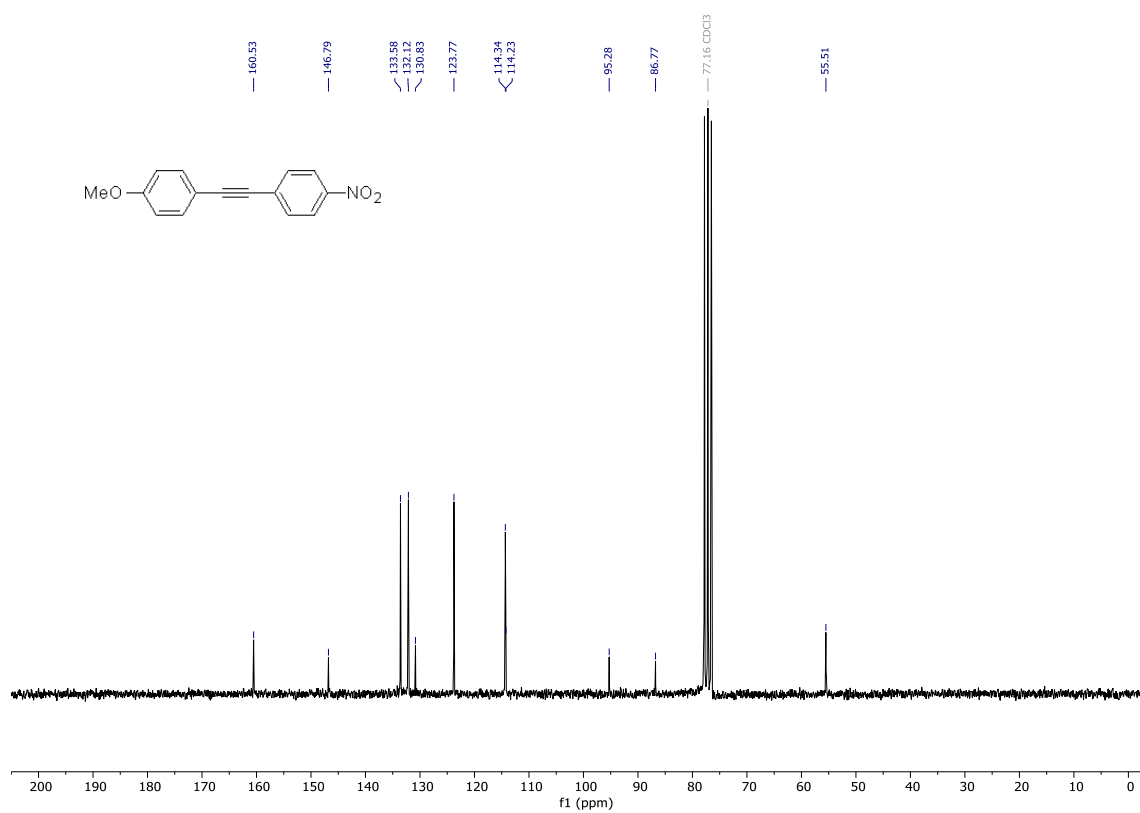
Εικόνα 5.4.13. Φάσμα ¹H-NMR (200 MHz) της ένωσης **8η** σε διαλύτη CDCl₃.



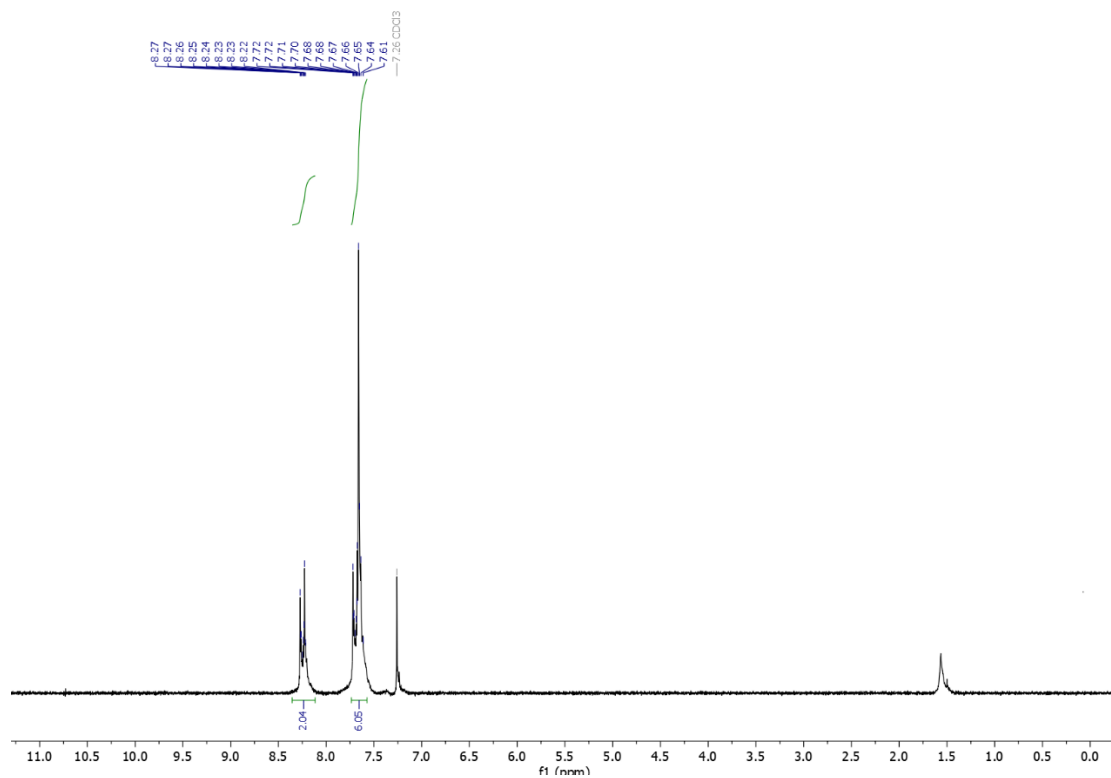
Εικόνα 5.4.14. Φάσμα ¹³C-NMR (101 MHz) της ένωσης **8η** σε διαλύτη CDCl₃.



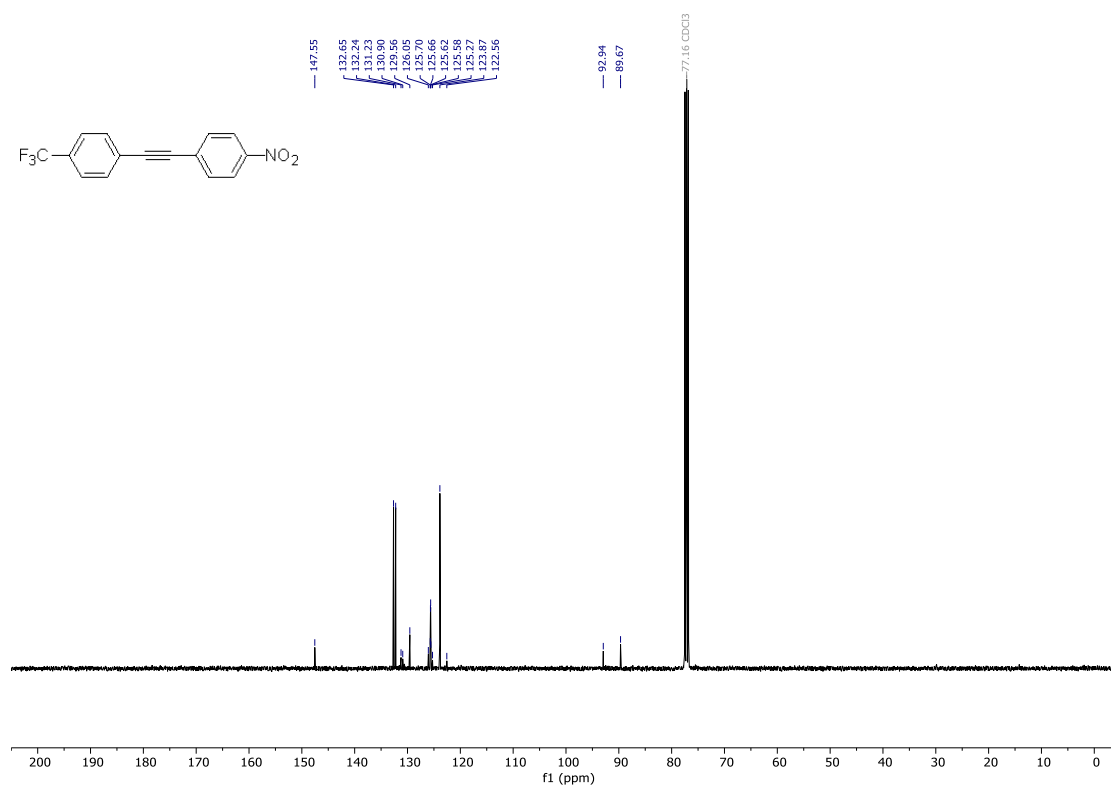
Εικόνα 5.4.15. Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) της ένωσης **80** σε διαλύτη CDCl_3 .



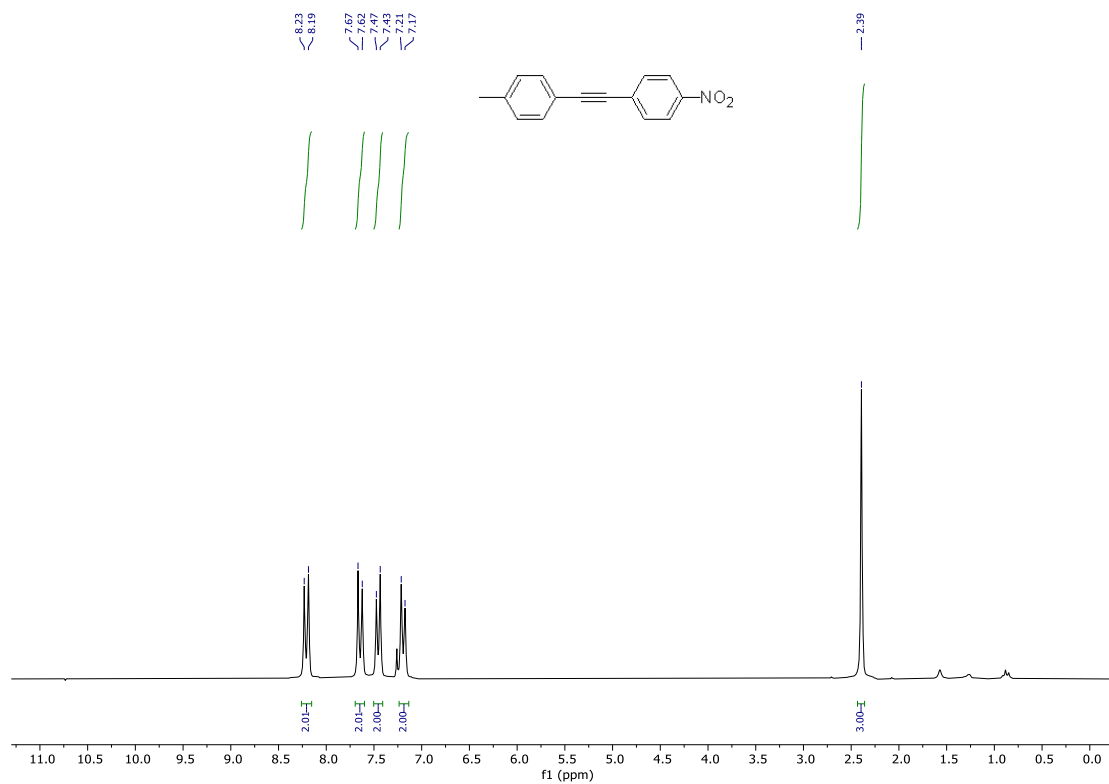
Εικόνα 5.4.16. Φάσμα $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz) της ένωσης **80** σε διαλύτη CDCl_3 .



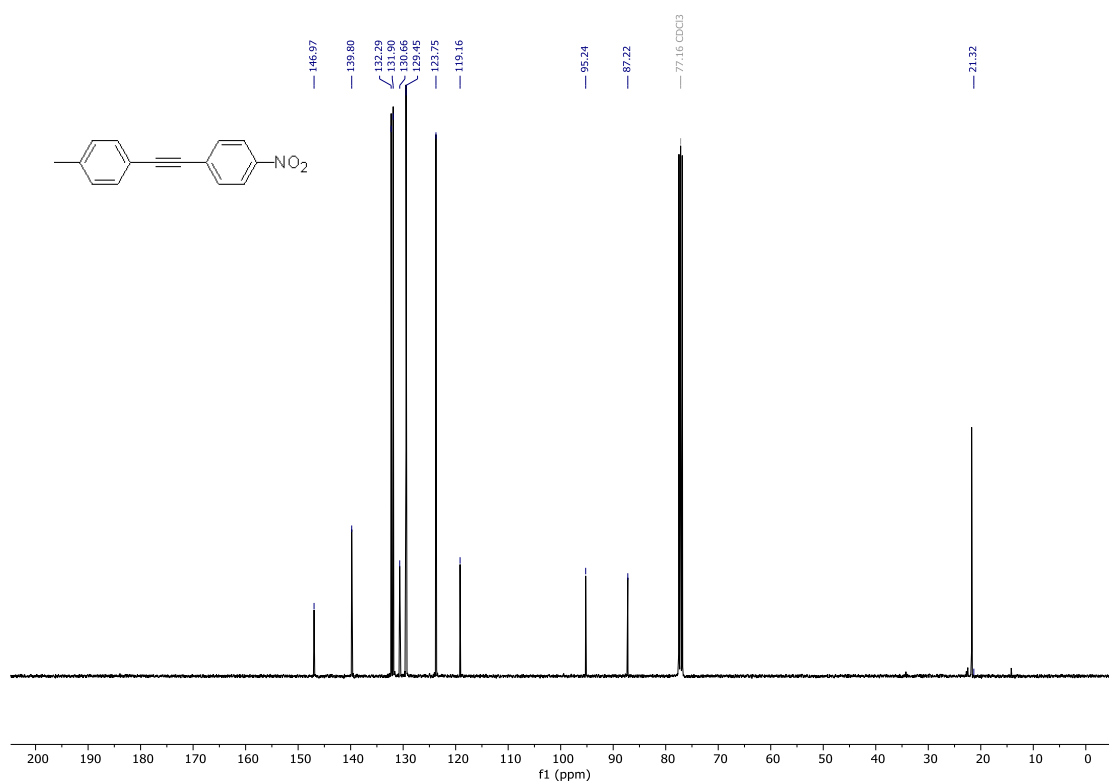
Εικόνα 5.4.17. Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) της ένωσης **8i** σε διαλύτη CDCl_3 .



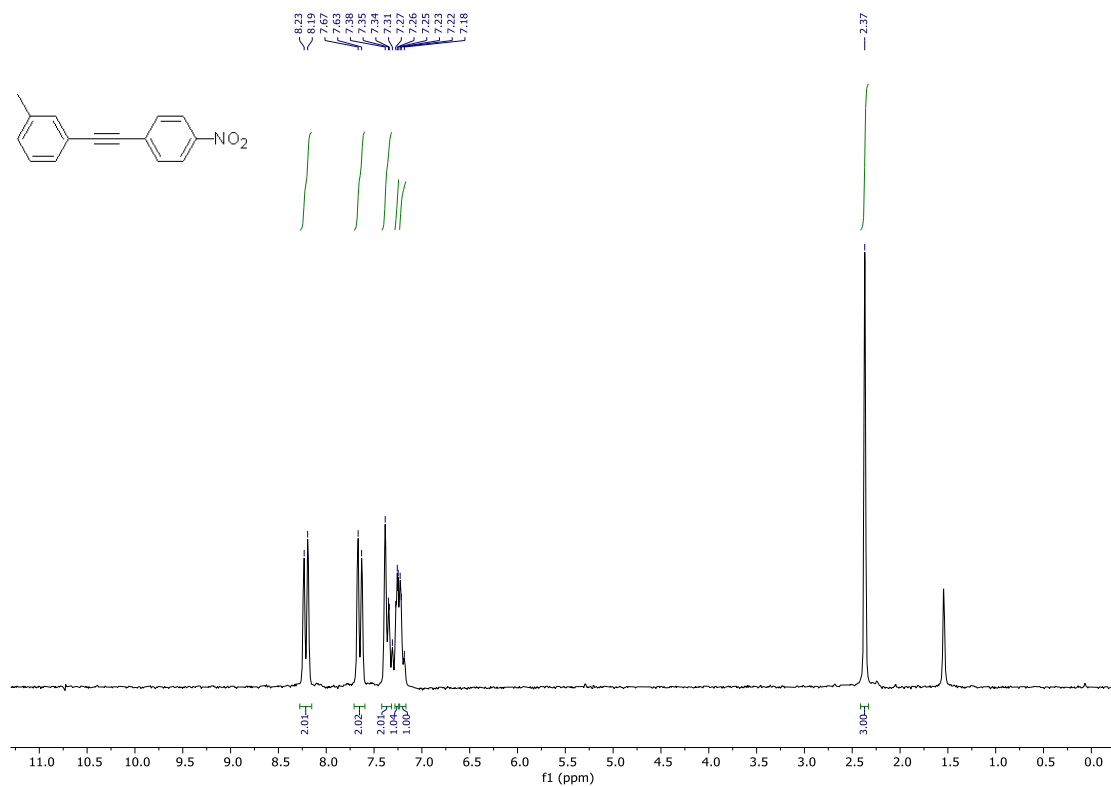
Εικόνα 5.4.18. Φάσμα $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz) της ένωσης **8i** σε διαλύτη CDCl_3 .



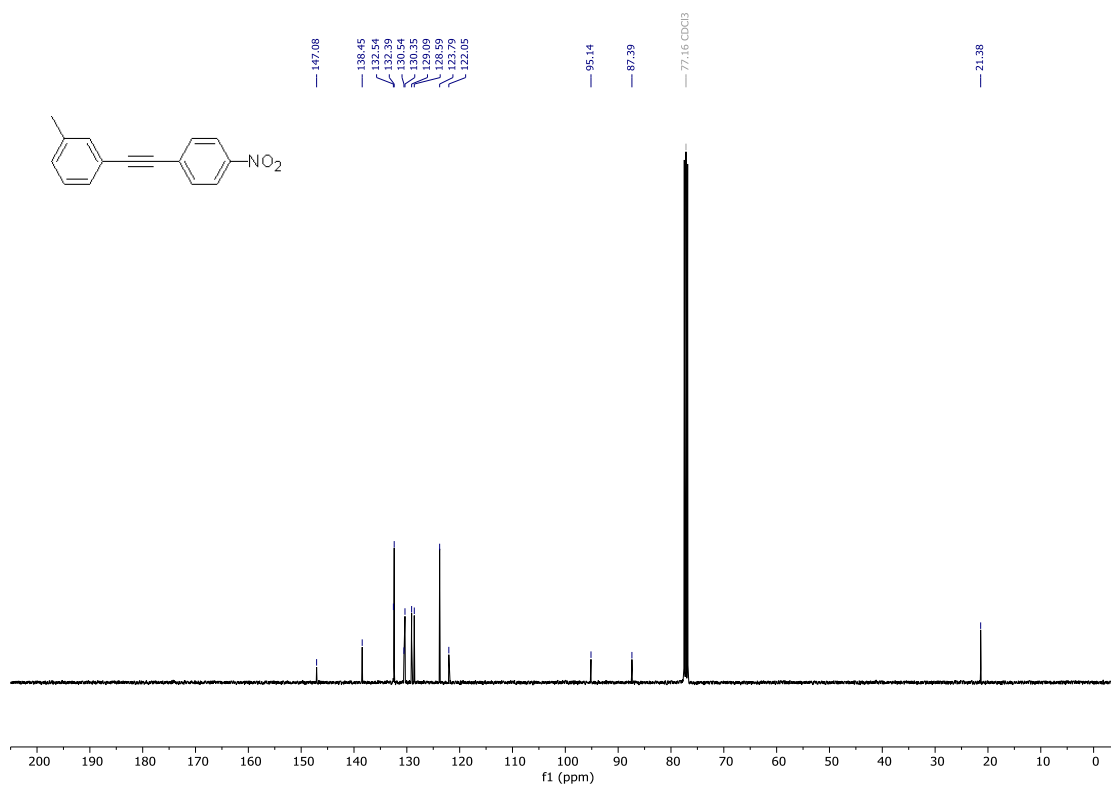
Εικόνα 5.4.19. Φάσμα ¹H-NMR (200 MHz) της ένωσης **8κ** σε διαλύτη CDCl₃.



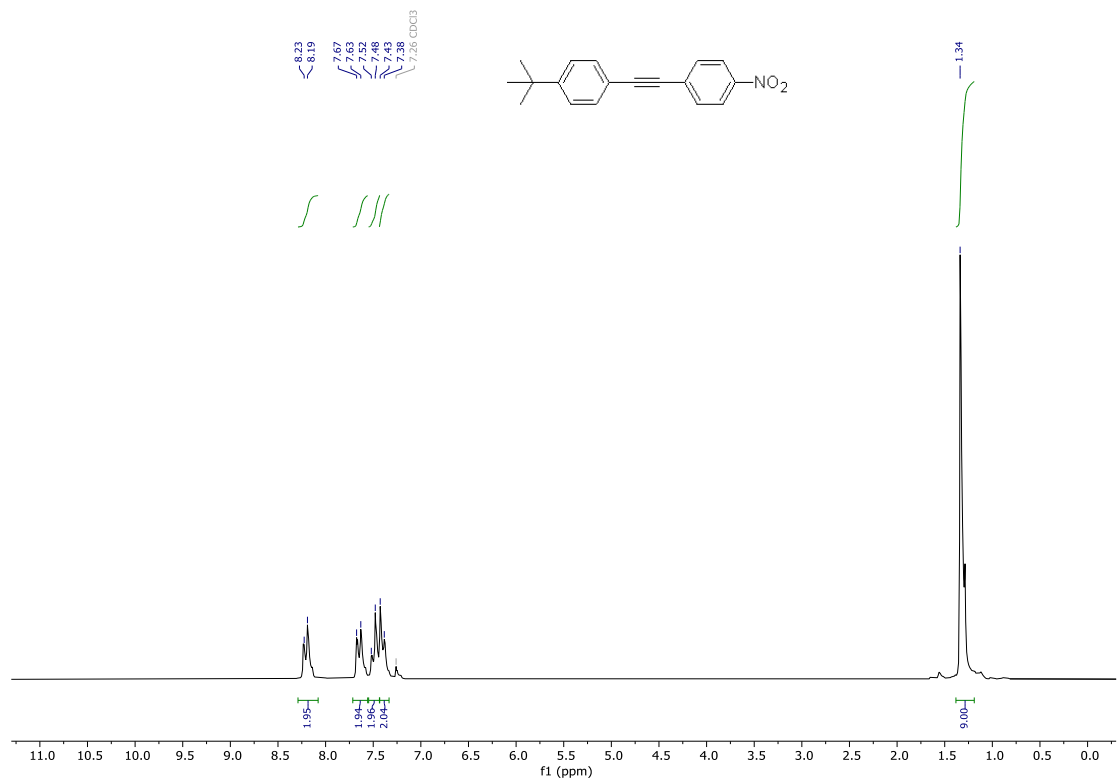
Εικόνα 5.4.20. Φάσμα ¹³C-NMR (101 MHz) της ένωσης **8κ** σε διαλύτη CDCl₃.



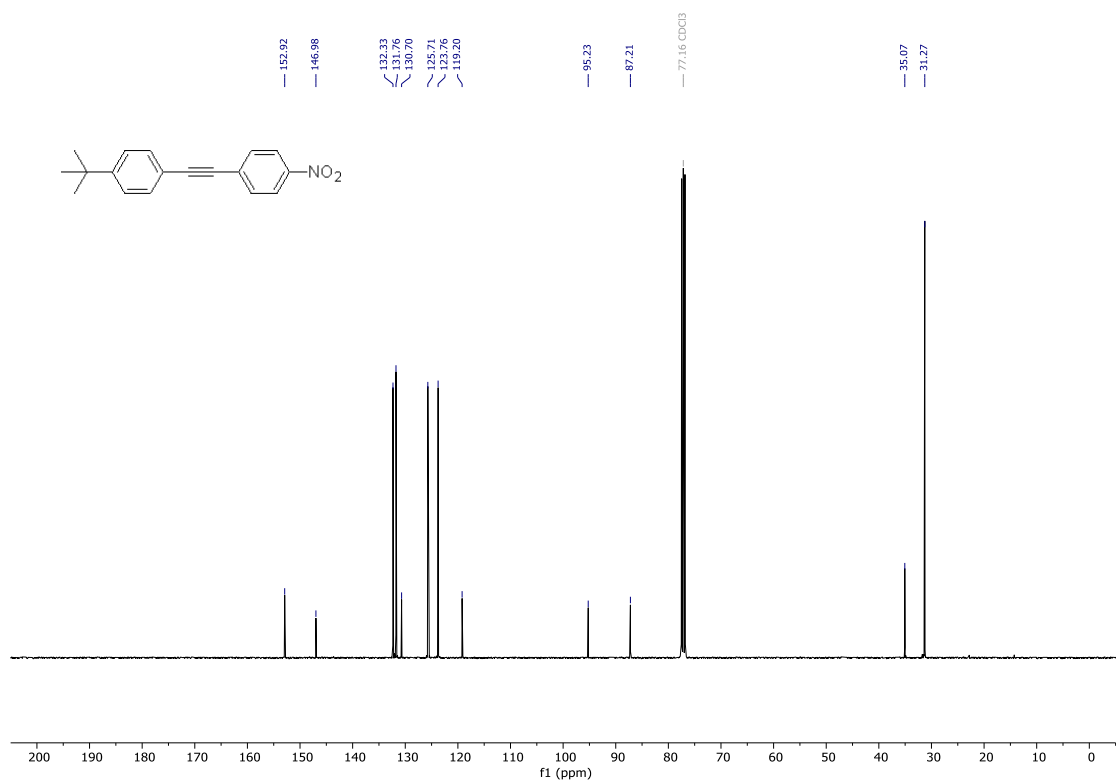
Εικόνα 5.4.21. Φάσμα ¹H-NMR (200 MHz) της ένωσης **8λ** σε διαλύτη CDCl₃.



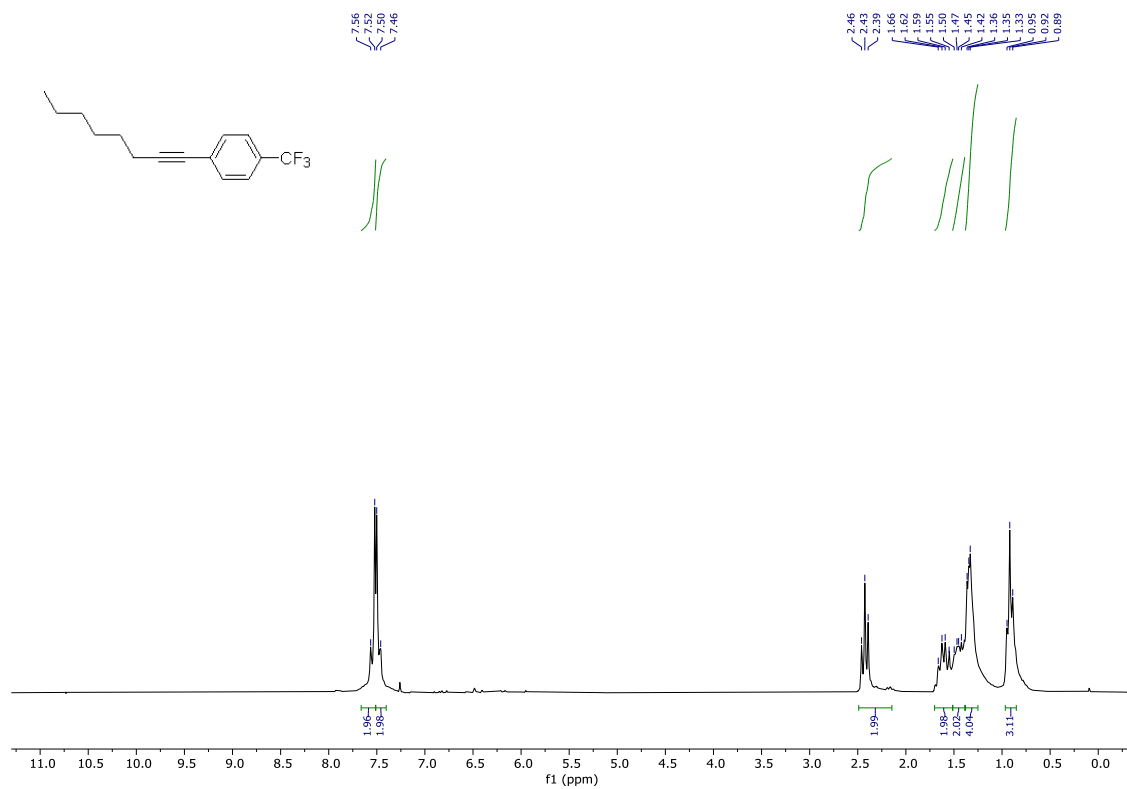
Εικόνα 5.4.22. Φάσμα ¹³C-NMR (101 MHz) της ένωσης **8λ** σε διαλύτη CDCl₃.



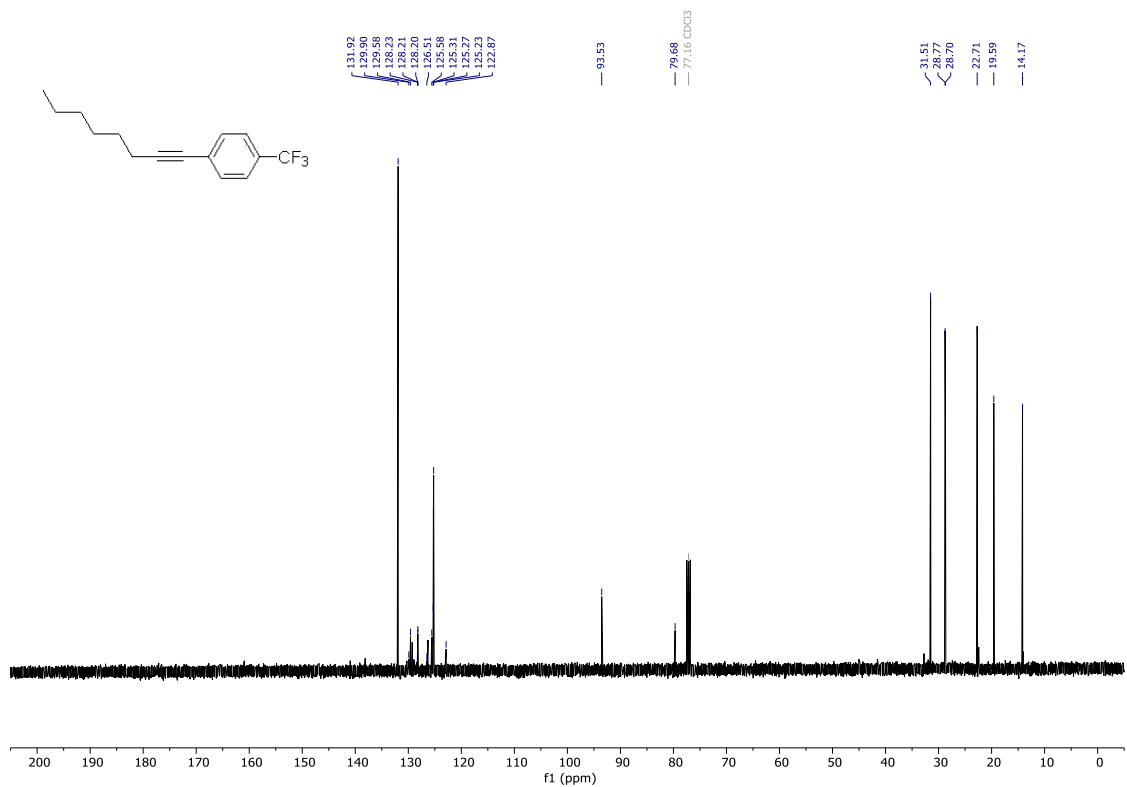
Εικόνα 5.4.23. Φάσμα ¹H-NMR (200 MHz) της ένωσης **8μ** σε διαλύτη CDCl₃.



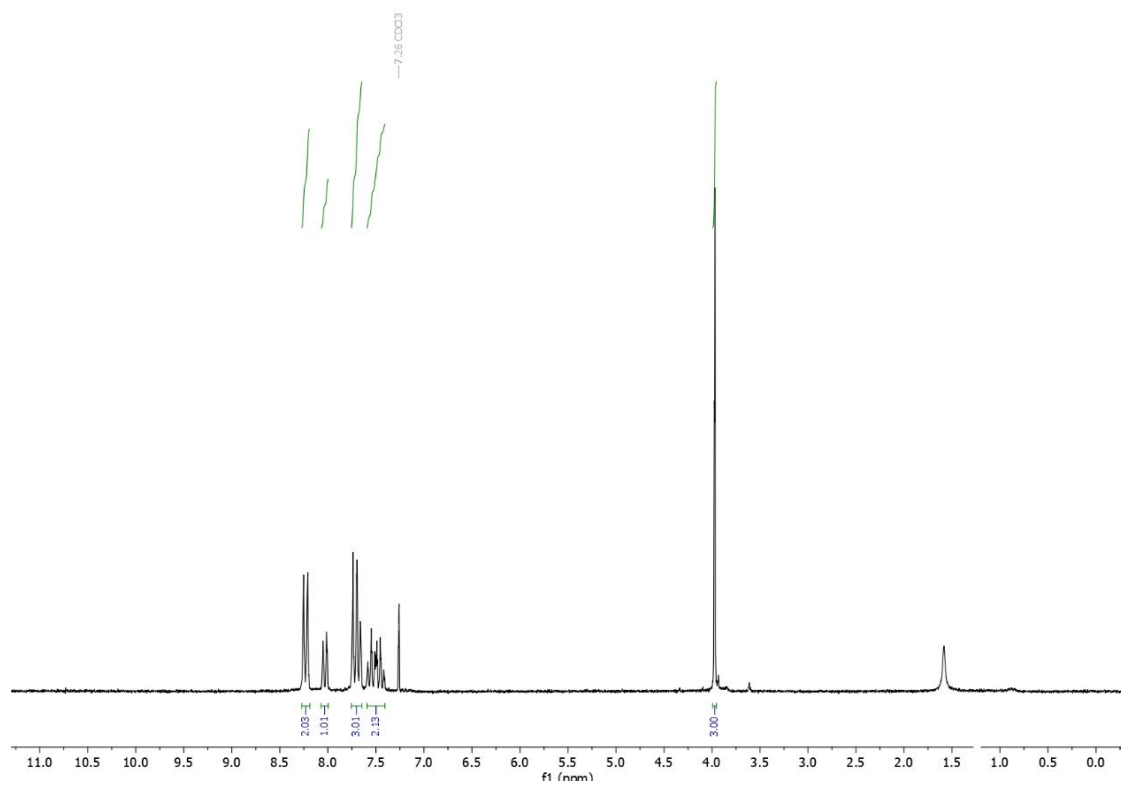
Εικόνα 5.4.24. Φάσμα ¹³C-NMR (101 MHz) της ένωσης **8μ** σε διαλύτη CDCl₃.



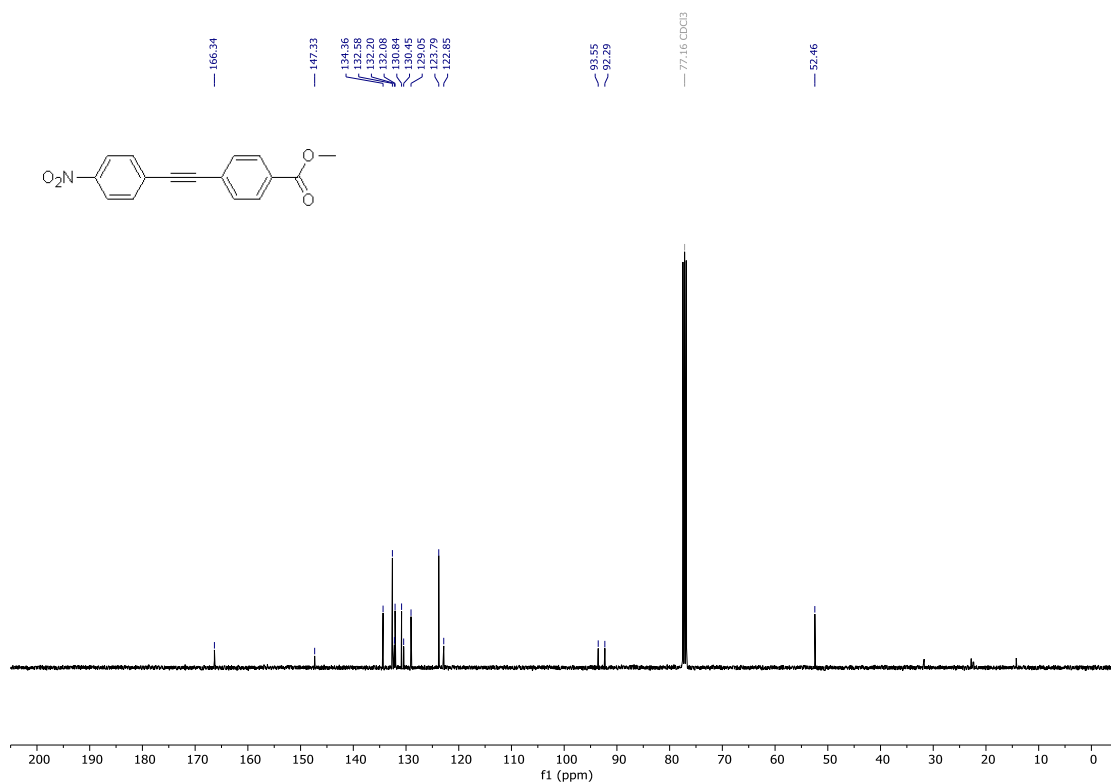
Εικόνα 5.4.25. Φάσμα ¹H-NMR (200 MHz) της ένωσης **8n** σε διαλύτη CDCl₃.



Εικόνα 5.4.26. Φάσμα ¹³C-NMR (101 MHz) της ένωσης **8n** σε διαλύτη CDCl₃.



Εικόνα 5.4.27. Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) της ένωσης **8ξ** σε διαλύτη CDCl_3 .



Εικόνα 5.4.28. Φάσμα $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz) της ένωσης **8ξ** σε διαλύτη CDCl_3 .

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

AIBN	Azobisisobutyronitrile
bpy	Bipyridine
BINAM	1,1'-Binaphthyl-2,2'-diamine
DCM	Dichloromethane
DMF	Dimethylformamide
DMSO	Dimethylsulfoxide
ESI	Electron-Spray Ionization
GC-MS	Gas Chromatography-Mass Spectrometry
MIC	Mesoionic Carbene
NHC	<i>N</i> -Heterocyclic-Carbene
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
PEG	Polyethylene Glycol
r.t.	Room Temperature
TBAB	Tetra- <i>n</i> -butylammonium bromide
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammonium fluoride
t-Bu	<i>tert</i> -Butyl
TEMPO	2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxidanyl
THF	Tetrahydrofuran
TLC	Thin Layer Chromatography

ΑΝΑΦΟΡΕΣ

- (1) Tietze, L. F. Domino Reactions in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **1996**, 96(1), 115–136.
- (2) Hall, N. Chemists Clean Up Synthesis with One-Pot Reactions. *Science* **1994**, 266(5182), 32–34.
- (3) Tietze, L. F.; Beifuss, U. Sequential Transformations in Organic Chemistry: A Synthetic Strategy with a Future. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, 32(2), 131–163.
- (4) Tietze, L. F.; Lieb, M. E. Domino Reactions for Library Synthesis of Small Molecules in Combinatorial Chemistry. *Current Opinion in Chemical Biology* **1998**, 2(3), 363–371.
- (5) Robinson, R. LXIII.—A synthesis of tropinone. *J. Chem. Soc., Trans.* **1917**, 111, 762–768.
- (6) Pellissier, H. Asymmetric Domino Reactions. Part A: Reactions Based on the Use of Chiral Auxiliaries. *Tetrahedron* **2006**, 62(8), 1619–1665.
- (7) Enders, D.; Grondal, C.; Hüttl, M. R. M. Asymmetric Organocatalytic Domino Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46(10), 1570–1581.
- (8) Nicolaou, K. C.; Edmonds, D. J.; Bulger, P. G. Cascade Reactions in Total Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45(43), 7134–7186.
- (9) Ullmann, F.; Bielecki, J. Ueber Synthesen in der Biphenylreihe. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, 34(2), 2174–2185.
- (10) Fanta, P. E. The Ullmann Synthesis of Biaryls. *Synthesis* **1974**, (1), 9–21.
- (11) Lin, H.; Sun, D. Recent Synthetic Developments and Applications of the Ullmann Reaction. A Review. *Org. Prep. Proced. Int.* **2013**, 45(5), 341–394.

- (12) Ullmann, F. Ueber eine neue Bildungsweise von Diphenylaminderivaten. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, 36(2), 2382–2384.
- (13) Goldberg, I. Ueber Phenylirungen bei Gegenwart von Kupfer als Katalysator. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1906**, 39(2), 1691–1692.
- (14) Ullmann, F.; Sponagel, P. Ueber die Phenylirung von Phenolen. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1905**, 38(2), 2211–2212.
- (15) Hurlley, W. R. H. CCXLIV.—Replacement of Halogen in Orthobromo-Benzoic Acid. *J. Chem. Soc.* **1929**, (0), 1870–1873.
- (16) a) M. Taillefer, H.-J. Cristau, P. P. Cellier, J.-F. Spindler, Fr 2833947-WO 0353225 (Pr. Nb. Fr 2001 16547), **2001**; M. Taillefer, H.-J. Cristau, P. P. Cellier, J.-F. Spindler, A. Ouali, Fr 2840303-WO 03101966 (Pr. Nb. Fr 2002 06717), **2002**; b) S. L. Buchwald, A. Klapars, J. C. Antilla, G. E. Job, M. Wolter, F. Y. Kwong, G. Nordmann, E. J. Hennessy, WO 02/085838 (Priority number US 2001 0286268), **2001**.
- (17) a) Monnier, F.; Taillefer, M. Catalytic C-C, C-N, and C-O Ullmann-Type Coupling Reactions: Copper Makes a Difference. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47(17), 3096–3099.; b) Monnier, F.; Taillefer, M. Catalytic C-C, C-N, and C-O Ullmann-Type Coupling Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48(38), 6954–6971.
- (18) Yip, S. F., Cheung, H. Y., Zhou, Z., & Kwong, F. Y. Room-Temperature Copper-Catalyzed α -Arylation of Malonates. *Org. Lett.* **2007**, 9(17), 3469–3472.
- (19) Xie, X.; Chen, Y.; Ma, D. Enantioselective Arylation of 2-Methylacetoacetates Catalyzed by CuI/trans-4-Hydroxy-L-proline at Low Reaction Temperatures. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128(50), 16050–16051.

- (20) Qian, W.; Pei, L. CuI/L-Proline-Catalyzed Coupling Reactions of Vinyl Bromides with Activated Methylene Compounds. *Synlett* **2006**, (11), 1719–1723.
- (21) Jiang, Y.; Wu, N.; Wu, H.; He, M. An Efficient and Mild CuI/L-Proline-Catalyzed Arylation of Acetylacetone or Ethyl Cyanoacetate. *Synlett* **2005**, (18), 2731–2734.
- (22) Samim, M.; Kaushik, N. K.; Maitra, A. Effect of Size of Copper Nanoparticles on its Catalytic Behaviour in Ullman Reaction. *Bull. Mater. Sci.* **2007**, 30(5), 535–540.
- (23) Zhang, Q.; Wang, D.; Wang, X.; Ding, K. (2-Pyridyl)acetone-Promoted Cu-Catalyzed O-Arylation of Phenols with Aryl Iodides, Bromides, and Chlorides. *J. Org. Chem.* **2009**, 74(18), 7187–7190.
- (24) Maiti, D.; Buchwald, S. L. Cu-Catalyzed Arylation of Phenols: Synthesis of Sterically Hindered and Heteroaryl Diaryl Ethers. *J. Org. Chem.* **2010**, 75(5), 1791–1794.
- (25) Cheng, A.-Y.; Hsieh, J.-C. Highly Efficient Copper Catalytic System for the O-Arylation of Phenol with Iodoarene. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53(1), 71–75.
- (26) Niu, J.; Zhou, H.; Li, Z.; Xu, J.; Hu, S. An Efficient Ullmann-Type C–O Bond Formation Catalyzed by an Air-Stable Copper(I)–Bipyridyl Complex. *J. Org. Chem.* **2008**, 73(19), 7814–7817.
- (27) Zhou, Q.; Zhang, B.; Du, T.; Gu, H.; Ye, Y.; Jiang, H.; Chen, R. Copper-Catalyzed Highly Regioselective 2-Aryloxylation of 2,x-dihalopyridines. *Tetrahedron* **2013**, 69(1), 327–333.
- (28) Zhu, X.; Su, L.; Huang, L.; Chen, G.; Wang, J.; Song, H.; Wan, Y. A Facile and Efficient Oxalyldihydrazide/Ketone-Promoted Copper-Catalyzed Amination of Aryl Halides in Water. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, (5), 635–642.

- (29) Anokhin, M. V.; Averin, A. D.; Beletskaya, I. P. Copper-Catalyzed Arylation of Oxadiazines and Polyamines. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, (31), 6240–6253.
- (30) Li, L.; Zhu, L.; Chen, D.; Hu, X.; Wang, R. Use of Acylhydrazine- and Acylhydrazone-Type Ligands to Promote CuI-Catalyzed C-N Cross-Coupling Reactions of Aryl Bromides with N-Heterocycles. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, (14), 2692–2696.
- (31) Bamfield, P.; Quan, P. M. A New Synthesis of Biaryls from Aryl Halides using Aqueous Alkaline Sodium Formate with Palladium on Charcoal and Surfactant as Catalyst. *Synthesis* **1978**, (7), 537-538.
- (32) Mukhopadhyay, S.; Rothenberg, G.; Wiener, H.; Sasson, Y. Palladium-Catalyzed Aryl-Aryl Coupling in Water Using Molecular Hydrogen: Kinetics and Process Optimization of a Solid-Liquid-Gas System. *Tetrahedron* **1999**, 55(51), 14763–14768.
- (33) Mukhopadhyay, S.; Rothenberg, G.; Gitis, D.; Sasson, Y. On the Mechanism of Palladium-Catalyzed Coupling of Haloaryls to Biaryls in Water with Zinc. *Org. Lett.* **2000**, 2(2), 211–214.
- (34) Venkatraman, S.; Li, C.-J. Carbon–Carbon Bond Formation via Palladium-Catalyzed Reductive Coupling in Air. *Org. Lett.* **1999**, 1(7), 1133–1135.
- (35) Lee, P. H.; Seomoon, D.; Lee, K. Palladium-Catalyzed Inter- and Intramolecular Coupling Reactions of Aryl and Vinyl Halides Mediated by Indium. *Org. Lett.* **2005**, 7(2), 343-345.
- (36) Boger, D. L.; Goldberg, J.; Andersson, C. M. Solution Phase Combinatorial Synthesis of Biaryl Libraries Employing Heterogeneous Conditions for Catalysis and Isolation with Size Exclusion Chromatography for Purification. *J. Org. Chem.* **1999**, 64(7), 2422-2427.

- (37) Chen, W.-W.; Zhao, Q.; Xu, M.-H.; Lin, G.-Q. Nickel-Catalyzed Asymmetric Ullmann Coupling for the Synthesis of Axially Chiral Tetra-ortho-Substituted Biaryl Dials. *Org. Lett.* **2010**, *12*(5), 1072–1075.
- (38) Li, C.; Kawamata, Y.; Nakamura, H.; Vantourout, J. C.; Liu, Z.; Hou, Q.; Bao, D.; Starr, J. T.; Chen, J.; Yan, M.; Baran, P. S. Electrochemically Enabled, Nickel-Catalyzed Amination. *Angew. Chem.* **2017**, *129*(42), 13268–13273.
- (39) Takagi, K.; Hayama, N. NICKEL-CATALYZED ULLMANN-TYPE COUPLING OF ALKENYL HALIDES WITH ZINC POWDER. *Chem. Lett.* **1983**, *12*(5), 637–638.
- (40) Queiroz, M.-J. R. P.; Dias, S.; Peixoto, D.; Rodrigues, A. R. O.; Oliveira, A. D. S.; Coutinho, P. J. G.; Vale-Silva, L. A.; Pinto, E.; Castanheira, E. M. S. New Potential Antitumoral Di(hetero)arylether Derivatives in the Thieno[3,2-b]pyridine Series: Synthesis and Fluorescence Studies in Solution and in Nanoliposomes. *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* **2012**, *238*, 71–80.
- (41) Yang, Y.; Wang, Z.; Yang, J.; Yang, T.; Pi, W.; Ang, W.; Lin, Y.; Liu, Y.; Li, Z.; Luo, Y.; Wei, Y. Design, Synthesis and Evaluation of Novel Molecules with a Diphenyl Ether Nucleus as Potential Antitubercular Agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*(2), 954–957.
- (42) Fernandes, C.; Oliveira, L.; Tiritan, M. E.; Leitao, L.; Pozzi, A.; Noronha-Matos, J. B.; Correia-de-Sá, P.; Pinto, M. M. Synthesis of New Chiral Xanthone Derivatives Acting as Nerve Conduction Blockers in the Rat Sciatic Nerve. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 1–11.
- (43) Duan, S.; Venkatraman, S.; Hong, X.; Huang, K.; Ulysse, L.; Mobebe, B. I.; Smith, A.; Lawless, L.; Locke, A.; Garigipati, R. Process Development and Scale-Up of an Hsp90 Inhibitor. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*(11), 1787–1793.

- (44) Palmeira, A.; Vasconcelos, M. H.; Paiva, A.; Fernandes, M. X.; Pinto, M.; Sousa, E. Dual Inhibitors of P-glycoprotein and Tumor Cell Growth: (Re)discovering Thioxanthenes. *Biochem. Pharmacol.* **2012**, *83*(1), 57–68.
- (45) Goldman, A. S.; Goldberg, K. I. Organometallic C—H Bond Activation: An Introduction. Activation and Functionalization of C—H Bonds. *ACS Symposium Series 885* **2004**, 1–43.
- (46) Arndtsen, B. A.; Bergman, R. G.; Mobley, T. A.; Peterson, T. H. Selective Intermolecular Carbon-Hydrogen Bond Activation by Synthetic Metal Complexes in Homogeneous Solution. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*(3), 154–162.
- (47) Balcells, D.; Clot, E.; Eisenstein, O. C—H Bond Activation in Transition Metal Species from a Computational Perspective. *Chem. Rev.* **2010**, *110*(2), 749–823.
- (48) Giri, R.; Shi, B.-F.; Engle, K. M.; Mangel, N.; Yu, J.-Q. Transition Metal-Catalyzed C—H Activation Reactions: Diastereoselectivity and Enantioselectivity. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*(11), 3242–3272.
- (49) Ackermann, L.; Vicente, R.; Kapdi, A. Transition-Metal-Catalyzed Direct Arylation of (Hetero)Arenes by C-H Bond Cleavage. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*(52), 9792–9826.
- (50) Shilov, A. E.; Shul'pin, G. B. Activation of C—H Bonds by Metal Complexes. *Chem. Rev.* **1997**, *97*(8), 2879–2932.
- (51) Bergman, R. G. Activation of Alkanes with Organotransition Metal Complexes. *Science* **1984**, *223*(4639), 902–908.
- (52) Jones, W. D.; Feher, F. Comparative Reactivities of Hydrocarbon Carbon-Hydrogen Bonds with a Transition-Metal Complex. *J. Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*(3), 91–100.

- (53) Jones, W. D. Activation of C-H Bonds: Stoichiometric Reactions. *Top. Organomet. Chem.* **1999**, 3, 9-46.
- (54) Labinger, J. A.; Bercaw, J. E. Understanding and exploiting C-H bond activation. *Nature* **2002**, 417, 507-514.
- (55) Dyker, G. Transition Metal Catalyzed Coupling Reactions under C-H Activation. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, 38(12), 1698-1712.
- (56) Sen, A. Catalytic Functionalization of Carbon-Hydrogen and Carbon-Carbon Bonds in Protic Media. *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31(9), 550-557.
- (57) Démonceau, A.; Noels, A. F.; Hubert, A. J.; Teyssié, P. Transition-Metal-Catalysed Reactions of Diazoesters. Insertion into C-H Bonds of Paraffins by Carbenoids. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, (14), 688-689.
- (58) Baudry, D.; Ephritikhine, M.; Felkin, H. The Activation of C-H Bonds in Cyclopentane by Bis(phosphine)rhenium Heptahydrides. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, (24), 1243-1244.
- (59) Burk, M. J.; Crabtree, R. H.; Parnell, C. P.; Uriarte, R. J. Selective Stoichiometric and Catalytic Carbon-Hydrogen Bond Cleavage Reactions in Hydrocarbons by Iridium Complexes. *Organometallics* **1984**, 3(5), 816-817.
- (60) Nakamura, N.; Tajima, Y.; Sakai, K. Direct Phenylation of Isoxazoles Using Palladium Catalysts. Synthesis of 4-Phenylmuscimol. *Heterocycles*, **1982**, 17(1), 235-245.
- (61) Akita, Y.; Ohta, A. Facile Syntheses of (Z)- and (E)-2,5-Dimethyl-3-styrylpyrazines, Isolated from the Argentine Ants. *Heterocycles* **1982**, 19(2), 329-331.

- (62) Marmion, C.J. A. Sigel, H. Sigel, R. K. O. Sigel (Eds): Interrelations between Essential Metal Ions and Human Diseases. Vol. 13 of Metal ions in Life Sciences. *Transition Met. Chem.* **2014**, 39(8), 971–972.
- (63) Tchounwou, P. B.; Yedjou, C. G.; Patlolla, A. K.; Sutton, D. J. Heavy Metal Toxicity and the Environment. *EXS* **2012**, 101, 133–164.
- (64) Liu, W.; Bang, J.; Zhang, Y.; Ackermann, L. Manganese(I)-Catalyzed C–H Aminocarbonylation of Heteroarenes. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54(47), 14137–14140.
- (65) Shi, X.-Y.; Liu, K.-Y.; Fan, J.; Dong, X.-F.; Wei, J.-F.; Li, C.-J. A Convenient Synthesis of N-Aryl Benzamides by Rhodium-Catalyzed ortho-Amidation and Decarboxylation of Benzoic Acids. *Chem. - Eur. J.* **2015**, 21(5), 1900–1903.
- (66) Geng, X.; Wang, C. Rhenium-Catalyzed C–H Aminocarbonylation of Azobenzenes with Isocyanates. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13(28), 7619–7623.
- (67) Egorova, K. S.; Ananikov, V. P. Which Metals are Green for Catalysis? Comparison of the Toxicities of Ni, Cu, Fe, Pd, Pt, Rh, and Au Salts. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55(40), 12150–12162.
- (68) Nakamura, E.; Yoshikai, N. Low-Valent Iron-Catalyzed C–C Bond Formation-Addition, Substitution, and C–H Bond Activation. *J. Org. Chem.* **2010**, 75(18), 6061–6067.
- (69) Evans, G.; Blanchard, N. Copper-Mediated Cross-Coupling Reactions; Wiley: Hoboken, New Jersey, **2014**.
- (70) Brussee, J.; Groenendijk, J. L. G.; te Koppele, J. M.; Jansen, A. C. A. On the Mechanism of the Formation of s(-)-(1,1'-Binaphthalene)-2,2'-diol via Copper(II)amine Complexes. *Tetrahedron* **1985**, 41(16), 3313–3319.

- (71) Ribas, X.; Jackson, D. A.; Donnadiou, B.; Mahía, J.; Parella, T.; Xifra, R.; Hedman, B.; Hodgson, K. O.; Llobet, A.; Stack, T. D. P. Aryl C–H Activation by Cull To Form an Organometallic Aryl–CullIII Species: A Novel Twist on Copper Disproportionation. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*(16), 2991–2994.
- (72) Ackermann, L.; Potukuchi, H. K.; Landsberg, D.; Vicente, R. Copper-Catalyzed “Click” Reaction/Direct Arylation Sequence: Modular Syntheses of 1,2,3-Triazoles. *Org. Lett.* **2008**, *10*(14), 3081–3084.
- (73) Wu, X.; Miao, J.; Li, Y.; Li, G.; Ge, H. Copper-Promoted Site-Selective Carbonylation of sp^3 and sp^2 C–H Bonds with Nitromethane. *Chem. Sci.* **2016**, *7*(8), 5260–5264.
- (74) Takamatsu, K.; Hirano, K.; Miura, M. Copper-Catalyzed Formal [4+1] Cycloaddition of Benzamides and Isonitriles via Directed C–H Cleavage. *Org. Lett.* **2015**, *17*(16), 4066–4069.
- (75) Kakiuchi, F.; Kan, S.; Igi, K.; Chatani, N.; Murai, S. A Ruthenium-Catalyzed Reaction of Aromatic Ketones with Arylboronates: A New Method for the Arylation of Aromatic Compounds via C–H Bond Cleavage. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*(7), 1698–1699.
- (76) Murai, S.; Kakiuchi, F.; Sekine, S.; Tanaka, Y.; Kamatani, A.; Sonoda, M.; Chatani, N. Efficient Catalytic Addition of Aromatic Carbon-Hydrogen Bonds to Olefins. *Nature* **1993**, *366*(6455), 529–531.
- (77) Hwang, H.; Kim, J.; Jeong, J.; Chang, S. Regioselective Introduction of Heteroatoms at the C-8 Position of Quinoline N-Oxides: Remote C–H Activation Using N-Oxide as a Stepping Stone. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*(30), 10770–10776.
- (78) Xiao, K.-J.; Lin, D. W.; Miura, M.; Zhu, R.-Y.; Gong, W.; Wasa, M.; Yu, J.-Q. Palladium(II)-Catalyzed Enantioselective C(sp^3)–H Activation Using a Chiral Hydroxamic Acid Ligand. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*(22), 8138–8142.

- (79) Kang, T.; Kim, Y.; Lee, D.; Wang, Z.; Chang, S. Iridium-Catalyzed Intermolecular Amidation of sp^3 C–H Bonds: Late-Stage Functionalization of an Unactivated Methyl Group. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*(11), 4141-4144.
- (80) Foo, K.; Sella, E.; Thome, I.; Eastgate, M. D.; Baran, P. S. A Mild, Ferrocene-Catalyzed C–H Imidation of (Hetero)Arenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*(14), 5279-5282.
- (81) Chen, X.; Engle, K. M.; Wang, D.-H.; Yu, J.-Q. Palladium(II)-Catalyzed C–H Activation/C–C Cross-Coupling Reactions: Versatility and Practicality. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*(28), 5094-5115.
- (82) Zhang, F.; Spring, D. R. Arene C–H Functionalisation Using a Removable/Modifiable or a Traceless Directing Group Strategy *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*(20), 6906-6919.
- (83) Kinuta, H.; Tobisu, M.; Chatani, N. Rhodium-Catalyzed Borylation of Aryl 2-Pyridyl Ethers through Cleavage of the Carbon–Oxygen Bond: Borylative Removal of the Directing Group. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*(4), 1593-1600.
- (84) Giri, R.; Shi, B.-F.; Engle, K. M.; Maugel, N.; Yu, J.-Q. Transition Metal-Catalyzed C–H Activation Reactions: Diastereoselectivity and Enantioselectivity. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*(11), 3242-3272.
- (85) Affron, D. P.; Davis, O. A.; Bull, J. A. Regio- and Stereospecific Synthesis of C-3 Functionalized Proline Derivatives by Palladium Catalyzed Directed C(sp^3)–H Arylation. *Org. Lett.* **2014**, *16*(18), 4956-4959.
- (86) Deng, Y.; Yu, J.-Q. Remote meta-C-H Olefination of Phenylacetic Acids Directed by a Versatile U-Shaped Template. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*(3), 888-891.
- (87) Xu, H.; Shang, M.; Dai, H.-X.; Yu, J.-Q. Ligand-Controlled Para-Selective C–H Arylation of Monosubstituted Arenes. *Org. Lett.* **2015**, *17*(15), 3830-3833.

- (88) Dong, Z.; Wang, J.; Dong, G. Simple Amine-Directed Meta-Selective C–H Arylation via Pd/Norbornene Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*(18), 5887–5890.
- (89) Roudesly, F.; Oble, J.; Poli, G. Metal-catalyzed C-H Activation/Functionalization: The Fundamentals. *J. Mol. Catal. A-Chem.* **2017**, *426*, 275–296.
- (90) Corey, E. J.; Felix, A. M. A New Synthetic Approach to the Penicillins. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*(11), 2518–2519.
- (91) Ohyanu, N.; Nishikawa, T.; Isobe, M. First Asymmetric Total Synthesis of Tetrodotoxin. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*(29), 8798–8805.
- (92) Grieco, P. A.; Stuk, T. L. Remote Oxidation of Unactivated Carbon-Hydrogen Bonds in Steroids via Oxometalloporphyrins. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*(21), 7799–7801.
- (93) Ouellet, S. G.; Roy, A.; Molinaro, C.; Angelaud, R.; Marcoux, J.-F.; O’Shea, P. D.; Davies, I. W. Preparative Scale Synthesis of the Biaryl Core of Anacetrapib via a Ruthenium-Catalyzed Direct Arylation Reaction: Unexpected Effect of Solvent Impurity on the Arylation Reaction. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*(5), 1436–1439.
- (94) Zagranyski, Y.; Skabeev, A.; Ma, Y.; Müllen, K.; Li, C. Facile Synthesis of Annulated Heterocyclic Benzo[k]acridine Derivatives Via One-pot N–H/C–H Coupling. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*(11), 1520–1523.
- (95) Sonogashira, K. Development of Pd-Cu Catalyzed Cross-Coupling of Terminal Acetylenes with sp²-Carbon Halides. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*(1-2), 46–49.

- (96) 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.
- (97) Dieck, H. A.; Heck, F. R. Palladium Catalyzed Synthesis of Aryl, Heterocyclic and Vinylic Acetylene Derivatives. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*(2), 259–263.
- (98) 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.
- (99) Evano, G.; Blanchard, N.; Toumi, M. Copper-Mediated Coupling Reactions and Their Applications in Natural Products and Designed Biomolecules Synthesis. *Chem. Rev.*, **2008**, *108*(8), 3054–3131.
- (100) Chinchilla, R.; Nájera, C. Recent Advances in Sonogashira Reactions. *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*(10), 5084-5121.
- (101) Stambuli, J. P.; Buhl, M.; Hartwig, J. F. Synthesis, Characterization, and Reactivity of Monomeric, Arylpalladium Halide Complexes with a Hindered Phosphine as the Only Dative Ligand. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*(32), 9346–9347.
- (102) Xue, L.; Lin, Z. Theoretical Aspects of Palladium-Catalyzed Carbon–Carbon Cross-Coupling Reactions. *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*(5), 1692–1705.
- (103) 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**, *9*, 291– 292.

- (104) Chinchilla, R.; Nájera, C. The Sonogashira Reaction: A Booming Methodology in Synthetic Organic Chemistry. *Chem. Rev.*, **2007**, *107*(3), 874–922.
- (105) (a) Díez-González, S.; Marion, N.; Nolan, S. P. N-Heterocyclic Carbenes in Late Transition Metal Catalysis. *Chem. Rev.* **2009**, *109*(8), 3612–3676.; (b) Vougioukalakis, G. C.; Grubbs, R. H. Ruthenium-based Heterocyclic Carbene-Coordinated Olefin Metathesis Catalysts. *Chem. Rev.* **2010**, *110*(3), 1746–1787.
- (106) Tzouras, N. V.; Stamatopoulos, I. K.; Papastavrou, A. T.; Liori, A.; Vougioukalakis, G. C. Sustainable Metal Catalysis in CH Activation. *Coord. Chem. Rev.* **2017**, *343*, 25-138.
- (107) (a) Monnier, F.; Tur-taut, F.; Duroure, L.; Taillefer, M. Copper-Catalyzed Sonogashira-Type Reactions Under Mild Palladium-Free Conditions. *Org. Lett.* **2008**, *10*(15), 3203 – 3206; (b) Hajipour, A. R.; Khorsandi, Z.; Abeshtiani, Z. Pd/Cu-free Heck and Sonogashira Reactions Using Cobalt Immobilized on in situ Magnetic Cross-Linked Chitosan Fibers: A highly efficient and reusable catalyst. *Inorg. Chem. Commun.* **2019**, *107*, 107470; (c) Yi, J.; Lu, X.; Sun, Y.-Y.; Xiao, B.; Liu, L. Nickel-Catalyzed Sonogashira Reactions of Non-activated Secondary Alkyl Bromides and Iodides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*(47), 12409–12413.
- (108) Leadbeater, N. E.; Marco, M.; & Tominack, B. J. First Examples of Transition-Metal Free Sonogashira-type Couplings. *Org. Lett.* **2003**, *5*(21), 3919–3922.
- (109) Protti, S.; Fagnoni, M.; & Albin, A. Photo-Cross-Coupling Reaction of Electron-Rich Aryl Chlorides and Aryl Esters with Alkynes: A Metal-Free Alkynylation. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*(35), 5675–5678.

- (110) Karak, M.; Barbosa, L. C. A.; Hargaden, G. C. Recent Mechanistic Developments and Next Generation Catalysts for the Sonogashira Coupling Reaction. *RSC Adv.* **2014**, *4*(96), 53442–53466.
- (111) Fulmer D. A.; Shearouse W. C.; Medonza S. T.; Mack J. Solvent-free Sonogashira Coupling Reaction via High Speed Ball Milling. *Green Chem.* **2009**, *11*, 1821–1825.
- (112) Brun, V.; Legraverend M.; Grierson, D. S. Cyclin-Dependent Kinase (CDK) Inhibitors: Development of a General Strategy for the Construction of 2, 6, 9-Trisubstituted Purine Libraries. Part 1. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*(46), 8169–8171.
- (113) Fairlamb, I. J. S.; Bäuerlein, P. S.; Marrison, L. R.; Dickinson, J. M. Pd-Catalysed Cross Coupling of Terminal Alkynes to Diynes in the Absence of a Stoichiometric Additive. *Chem. Commun.* **2003**, (5), 632–633.
- (114) Hopkins, C. R.; Collar, N. 6-Substituted-5H-pyrrolo[2,3-b]pyrazines via Palladium-Catalyzed Heteroannulation from N-(3-chloropyrazin-2-yl)-methanesulfonamide and Alkynes. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*(43), 8087–8090.
- (115) Torborg, C.; Beller, M. Recent Applications of Palladium-Catalyzed Coupling Reactions in the Pharmaceutical, Agrochemical, and Fine Chemical Industries. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*(18), 3027–3043.
- (116) Sugimoto, A.; Fukuyama, T.; Rahman, M. T.; Ryu, I. An Automated-Flow Microreactor System for Quick Optimization and Production: Application of 10- and 100-gram Order Productions of a Matrix Metalloproteinase Inhibitor Using a Sonogashira Coupling Reaction. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*(46), 6364–6367.
- (117) Kosugi, M.; Kameyama, M.; Migita, T. PALLADIUM-CATALYZED AROMATIC AMINATION OF ARYL BROMIDES WITH N,N-DI-ETHYLAMINO-TRIBUTYL TIN. *Chem. Lett.* **1983**, *12*(6), 927–928.

- (118) Fleckenstein, C. A.; Plenio, H. Sterically Demanding Trialkylphosphines for Palladium-Catalyzed Cross Coupling Reactions—Alternatives to PtBu_3 . *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39(2), 694–711.
- (119) Fleckenstein, C. A.; Plenio, H. The Role of Bidentate Fluorenylphosphines in Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions. *Organometallics* **2008**, 27(15), 3924–3932.
- (120) An der Heiden, M.; Plenio, H. The Effect of Steric Bulk in Sonogashira Coupling Reactions. *Chem. Commun.* **2007**, (9), 972–974.
- (121) Ren, T.; Zhang, Y.; Zhu, W.; Zhou, J. Copper-Free, Efficient, Palladium (II)-Catalyzed Coupling of Unactivated Aryl Iodides with Terminal Alkynes. *Synth. Commun.* **2007**, 37(19), 3279–3290.
- (122) Ngassa, F. N.; Lindsey, E. A.; Haines, B. E. The First Cu- and Amine-Free Sonogashira-type Cross-Coupling in the C-6-alkynylation of Protected 2'-Deoxyadenosine. *Tetrahedron* **2009**, 65(21), 4085–4091.
- (123) Huang, H.; Liu, H.; Jiang, H.; Chen, K. Rapid and Efficient Pd-Catalyzed Sonogashira Coupling of Aryl Chlorides. *J. Org. Chem.* **2008**, 73(15), 6037–6040.
- (124) Hopkinson, M. N.; Richter, C.; Schedler, M.; Glorius, F. An Overview of N-Heterocyclic Carbenes. *Nature* **2014**, 510(7506), 485–496.
- (125) Nolan S. P. N-Heterocyclic Carbenes in Synthesis **2006**, Wiley-VCH, Weinheim.
- (126) Marion, N.; Diez-Gonzalez, S.; Nolan, S. P. N-heterocyclic carbenes as organocatalysts. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46(17) 2988–3000.

- (127) 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*(9), 1411–1414.
- (128) Zhai, H.; Tong, Z.; Gao, P.; Deng, H.; Zhang, L.; Xu, P.-F. Propylene Oxide Assisted Sonogashira Coupling Reaction. *Synlett* **2008**, (20), 3239–3241.
- (129) 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. *Chem.–Eur. J.* **2008**, *14*(22), 6646–6655.
- (130) 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. Org. Chem.* **2011**, *696*(6), 1262–1265.
- (131) 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*(14), 3724-3727.
- (132) Herrmann, W.; Reisinger, C.-P.; Spiegler, M.; Chelating N-Heterocyclic Carbene Ligands in Palladium-Catalyzed Heck-Type Reactions. *J. Org. Chem.* **1998**, *557*(1), 93–96.
- (133) 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*(16), 5020-5025.
- (134) Moreno, I.; SanMartin, R.; Ine's, B.; Herrero M. T.; Domínguez, E. Recent Advances in the Use of Unsymmetrical Palladium Pincer Complexes. *Curr. Org. Chem.* **2009**, *13*(9), 878–895.

- (135) Gu, S.; Chen, W.; Pincer Complexes of Palladium- and Nickel-Containing 3-Butyl-1-(1,10-phenanthroline-2-yl)imidazolylidene as Efficient Aqueous Sonogashira and Kumada Coupling Reactions. *Organometallics*, **2009**, *28*(3), 909–914.
- (136) Roy, S.; Plenio, H. Sulfonated N-Heterocyclic Carbenes for Pd-Catalyzed Sonogashira and Suzuki–Miyaura Coupling in Aqueous Solvents. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*(6), 1014–1022.
- (137) Carril, M.; Correa, A.; Bolm, C. Iron-Catalyzed Sonogashira Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*(26), 4862-4865.
- (138) Park, S.; Kim, M.; Koo, D. H.; Chang, S. Use of Ruthenium/Alumina as a Convenient Catalyst for Copper-Free Sonogashira Coupling Reactions. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*(13-15), 1638-1640.
- (139) L. Feng, F. Liu, P. Sun, J. Bao, Sonogashira Reaction of Aryl Halides with Terminal Alkynes Catalyzed by Cobalt Hollow Nanospheres. *Synlett* **2008**, (9), 1415-1417.
- (140) Wang, L.; Li, P.; Zhang, Y.; The Sonogashira Coupling Reaction Catalyzed by Ultrafine Nickel(0) Powder. *Chem. Commun.* **2004**, (5), 514-515.
- (141) Li, P.; Wang, L.; A Novel Silver Iodide Catalyzed Sonogashira Coupling Reaction. *Synlett* **2006**, (14) 2261-2265.
- (142) González-Arellano, C.; Abad, A.; Corma, A.; García, H.; Iglesias, M.; Sánchez, F.; Catalysis by Gold(I) and Gold(III): A Parallelism between Homo- and Heterogeneous Catalysts for Copper-Free Sonogashira Cross-Coupling Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*(9), 1536-1538.
- (143) Borah, H. N.; Prajapati, D.; Boruah, R. C. A Novel Indium-Catalyzed Sonogashira Coupling Reaction, Effected in the Absence of a Copper Salt, Phosphine Ligand and Palladium. *Synlett* **2005**, (18), 2823-2825.

- (144) Hashmi, A. S. K. Gold-Catalyzed Organic Reactions. *Chem. Rev.* **2007**, *107*(7), 3180-3211.
- (145) Sindhu, K. S.; Thankachan, A. P.; Thomas, A. M.; Anilkumar, G. Iron-Catalyzed Sonogashira Type Cross-Coupling Reaction of Aryl Iodides with Terminal Alkynes in Water under Aerobic Conditions. *ChemistrySelect* **2016**, *1*(3), 556–559.
- (146) Beletskaya, I. P.; Latyshev, G. V.; Tsvetkov, A. V.; Lukashev, N. V. The Nickel-Catalyzed Sonogashira–Hagihara Reaction. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*(27), 5011–5013.
- (147) Okuro, K.; Furuune, M.; Miura, M.; Nomura, M. Copper-Catalyzed Coupling Reaction of Aryl and Vinyl Halides with Terminal Alkynes. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*(37), 5363–5364.
- (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*(17), 4716–4721.
- (149) Guan, J. T.; Yu, G.-A.; Chen, L.; Qing Weng, T.; Yuan, J. J.; Liu, S. H. CuI/PPh₃-Catalyzed Sonogashira Coupling Reaction of Aryl Iodides with Terminal Alkynes in Water in the Absence of Palladium. *Appl. Organomet. Chem.* **2009**, *23*(2), 75–77.
- (150) Nishihara, Y.; Noyori, S.; Okamoto, T.; Suetsugu, M.; Iwasaki, M. Copper-catalyzed Sila-Sonogashira–Hagihara Cross-coupling Reactions of Alkynylsilanes with Aryl Iodides under Palladium-free Conditions. *Chem. Lett.* **2011**, *40*(9), 972–974.
- (151) Lin, C.-H.; Wang, Y.-J.; Lee, C.-F. Efficient Copper-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Alkynes with Aryl Iodides. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, (23), 4368–4371.

(152) Monnier, F.; Turtaut, F.; Duroure, L.; Taillefer, M. Copper-Catalyzed Sonogashira-Type Reactions Under Mild Palladium-Free Conditions. *Org. Lett.* **2008**, *10*(15), 3203–3206.

(153) Chen, H.-J.; Lin, Z.-Y.; Li, M.-Y.; Lian, R.-J.; Xue, Q.-W.; Chung, J.-L.; Chen, S.-C.; Chen, Y.-J. A New, Efficient, and Inexpensive Copper(II)/Salicylic Acid Complex Catalyzed Sonogashira-type Cross-Coupling of Haloarenes and Iodoheteroarenes with Terminal Alkynes. *Tetrahedron* **2010**, *66*(39), 7755–7761.

(154) Wang, Y. F.; Deng, W.; Liu L.; Guo Q. X. Cu (I)/Diamine-Catalyzed Aryl-alkyne Coupling Reactions. *Chin. Chem. Lett.* **2005**, *16*(9), 1197–1200.

(155) Fu, H.; Hu, L.; Yang, D.; Li, B.; Yang, H. Efficient Copper-Catalyzed Sonogashira Couplings of Aryl Halides with Terminal Alkynes in Water. *Synlett* **2011**, (5), 702–706.

(156) Li, J.-H.; Deng, C.-L.; Xie, Y.-X.; Yin, D.-L. 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*, **2006**, (20), 3370–3376.

(157) Xie, Y.-X.; Deng, C.-L.; Pi, S.-F.; Li, J.-H.; Yin, D.-L. Cu(OAc)₂/Pyrimidines-Catalyzed Cross-coupling Reactions of Aryl Iodides and Activated Aryl Bromides with Alkynes under Aerobic, Solvent-free and Palladium-free Conditions. *Chin. J. Chem.* **2006**, *24*(10), 1290–1294.

(158) Li, J.-H.; Li, J.-L.; Wang, D.-P.; Pi, S.-F.; Xie, Y.-X.; Zhang, M.-B.; Hu, X.-C. CuI-Catalyzed Suzuki–Miyaura and Sonogashira Cross-Coupling Reactions Using DABCO as Ligand. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*(6), 2053–2057.

(159) Thakur, K. G.; Jaseer, E. A.; Naidu, A. B.; Sekar, G. An efficient copper(I) complex catalyzed Sonogashira type cross-coupling of aryl halides with terminal alkynes. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*(24), 2865–2869.

- (160) 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*(4), 298–303.
- (161) Zuidema, E.; Bolm, C. Sub-Mol% Catalyst Loading and Ligand-Acceleration in the Copper-Catalyzed Coupling of Aryl Iodides and Terminal Alkynes. *Chem.-Eur J.* **2010**, *16*(14), 4181–4185.
- (162) Ma, D.; Liu, F. CuI-Catalyzed Coupling Reaction of Aryl Halides with Terminal Alkynes in the Absence of Palladium and Phosphine. *Chem. Commun.* **2004**, (17), 1934-1935.
- (163) Yu, L.; Jiang, X.; Wang, L.; Li, Z.; Wu, D.; Zhou, X. Catalytic Alkynylation Coupling Reactions by Copper(II) Complex in Water and Its Applications to Domino Synthesis of 2-Arylindoles. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, (29), 5560–5562.
- (164) Wu, M.; Mao, J.; Guo, J.; Ji, S. The Use of a Bifunctional Copper Catalyst in the Cross-Coupling Reactions of Aryl and Heteroaryl Halides with Terminal Alkynes. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, (23), 4050–4054.
- (165) Borude, V. S.; Shah, R. V.; Shukla, S. R. Phosphine-Free Copper-Mediated Sonogashira Coupling Reaction. *Monatsh. Chem.* **2013**, *144*(11), 1663–1669.
- (166) 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**, (35), 7223-7229.
- (167) Lazreg, F.; Nahra, F.; Cazin, C. S. J. Copper–NHC complexes in catalysis. *Coord. Chem. Rev.* **2015**, *293-294*, 48–79.

- (168) 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*(18), 4097–4104.
- (169) Domyati, D.; Latifi, R.; Tahsini, L. Sonogashira-Type Cross-Coupling Reactions Catalyzed by Copper Complexes of Pincer N-Heterocyclic Carbenes. *J. Organomet. Chem.* **2018**, *860*, 98–105.
- (170) Liori, A. A.; Stamatopoulos, I. K.; Papastavrou, A. T.; Pinaka, A.; Vougioukalakis, G. C. Sustainable, User-Friendly Protocol for the Pd-Free Sonogashira Coupling Reaction. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *44*, 6134-6139.
- (171) Guisado-Barrios, G.; Bouffard, J.; Donnadiou, B.; Bertrand, G. Crystalline 1H-1,2,3-Triazol-5-ylidenes: New Stable Mesoionic Carbenes (MICs). *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*(28), 4759–4762.
- (172) Ung, G.; Mendoza-Espinosa, D.; Bouffard, J.; Bertrand, G. A Stable Acyclic Ligand Equivalent of an Unstable 1,3-Dithiol-5-ylidene. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*(18), 4215–4218.
- (173) Martin, D.; Melaimi, M.; Soleilhavoup, M.; Bertrand, G. A Brief Survey of Our Contribution to Stable Carbene Chemistry. *Organometallics* **2011**, *30*(20), 5304–5313.
- (174) Gründemann, S.; Kovacevic, A.; Albrecht, M.; Faller Robert, J. W.; Crabtree, H. Abnormal Binding in a Carbene Complex Formed from an Imidazolium Salt and a Metal Hydride Complex. *Chem. Commun.* **2001**, (21), 2274-2275.
- (175) Mathew, P.; Neels, A.; Albrecht, M. 1,2,3-Triazolylidenes as Versatile Abnormal Carbene Ligands for Late Transition Metals. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*(41), 13534–13535.

- (176) Han, Y.; Huynh, H. V.; Tan, G. K. Palladium(II) Pyrazolin-4-ylidenes: Remote N-Heterocyclic Carbene Complexes and Their Catalytic Application in Aqueous Suzuki–Miyaura Coupling. *Organometallics* **2007**, *26*(26), 6581–6585.
- (177) Sau, S. C.; Santra, S.; Sen, T. K.; Mandal, S. K.; Koley, D. Abnormal N-Heterocyclic Carbene Palladium Complex: Living Catalyst for Activation of Aryl Chlorides in Suzuki–Miyaura Cross Coupling. *Chem. Commun.* **2012**, *48*(4), 555–557.
- (178) Han, Y.; Lee, L. J.; Huynh, H. V. Palladium(II) Pyrazolin-4-ylidenes: Substituent Effects on the Formation and Catalytic Activity of Pyrazole-Based Remote NHC Complexes. *Organometallics* **2009**, *28*(9), 2778–2786.
- (179) Gazvoda, M.; Virant, M.; Pevec, A.; Urankar, D.; Bolje, A.; Kočevár, M.; Košmrlj, J. A Mesoionic bis(Py-tzNHC) Palladium(ii) Complex Catalyses “green” Sonogashira Reaction Through an Unprecedented Mechanism. *Chem. Commun.* **2016**, *52*(8), 1571–1574.
- (180) Maset, X.; Saavedra, B.; González-Gallardo, N.; Beaton, A.; León, M. M.; Luna, R.; Ramón D. J.; Guillena, G. Palladium Mesoionic Carbene Pre-catalyst for General Cross-Coupling Transformations in Deep Eutectic Solvents. *Front. Chem.* **2019**, *7*, 700.
- (181) Paterson, I.; Davies, R. D. M.; Marquez, R. Total Synthesis of the Callipeltoside Aglycon. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*(3), 603–607.
- (182) Vaz, B.; Otero, L.; Álvarez, R.; de Lera, Á. R. Total Synthesis of Enantiopure Pyrroxanthin: Alternative Methods for the Stereoselective Preparation of 4-Alkylidenebutenolides. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*(39), 13065–13074.

- (183) Nicolaou, K. C.; Hummel, C. W.; Pitsinos, E. N.; Nakada, M.; Smith, A. L.; Shibayama, K.; Saimoto, H. Total Synthesis of Calicheamicin γ 1. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*(25), 10082–10084.
- (184) Taunton, J.; Wood, J. L.; Schreiber, S. L. Total Syntheses of di- and tri-O-methyl Dynemicin A Methyl Esters. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*(22), 10378–10379.
- (185) Hong, B.-C.; Nimje, R. Catalytic C-C Bond Formation in Natural Products Synthesis: Highlights From The Years 2000 – 2005. *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*(17), 2191–2225.
- (186) Mujahidin, D.; Doye, S. Enantioselective Synthesis of (+)-(S)-Laudanosine and (-)-(S)-Xylopinine. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, (13), 2689–2693.
- (187) Bleicher, L.S.; Cosford, N. D. P.; Herbaut, A.; McCallum, J. S.; McDonald, I. A. A Practical and Efficient Synthesis of the Selective Neuronal Acetylcholine-Gated Ion Channel Agonist (S)-(-)-5-Ethynyl-3-(1-methyl-2-pyrrolidiny)pyridine Maleate (SIB-1508Y). *J. Org. Chem.* **1998**, *63*(4), 1109–1118,
- (188) Wang, D.; Gao, S. Sonogashira coupling in natural product synthesis *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*(5), 556–566.
- (189) Sonoda, M.; Inaba, A.; Itahashi, K.; Tobe, Y. Synthesis of Differentially Substituted Hexaethynylbenzenes Based on Tandem Sonogashira and Negishi Cross-Coupling Reactions. *Org. Lett.* **2001**, *3*(15), 2419-2421.
- (190) Li, B.; Fu, Y.; Han, Y.; Bo, Z. Synthesis and Optical Properties of Dendronized Porphyrin Polymers. *Macromol. Rapid Commun.* **2006**, *27*(16), 1355–1361.
- (191) Tobe, Y.; Utsumi, N.; Nagano, A.; Naemura, K. Synthesis and Association Behavior of [4.4.4.4.4.4]Metacyclophanedodecayne Derivatives with Interior Binding Groups. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*(9), 1285–1287.

(192) Suntrup, L.; Hohloch, S.; Sarkar, B. Expanding the Scope of Chelating Triazolylidenes: Mesoionic Carbenes from the 1,5-“Click”-Regioisomer and Catalytic Synthesis of Secondary Amines from Nitroarenes. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*(50), 18009–18018.

(193) Chen, H.-J.; Lin, Z.-Y.; Li, M.-Y.; Lian, R.-J.; Xue, Q.-W.; Chung, J.-L.; Chen, S.-C.; Chen, Y.-J. A New, Efficient, and Inexpensive Copper(II)/Salicylic Acid Complex Catalyzed Sonogashira-type Cross-Coupling of Haloarenes and Iodoheteroarenes with Terminal Alkynes. *Tetrahedron*, **2010**, *66*(39), 7755–7761.

(194) Beerhues, J.; Fauché, K.; Cisnetti, F.; Sarkar, B.; Gautier, A. A Dicopper(I)-Dimesoionic Carbene Complex as a Click Catalyst: Mechanistic Implications. *Dalton Trans.* **2019**, *48*(24), 8931–8936.

(195) Tonis, E.; Stein, F.; Stamatopoulos, K. I.; Stubbe, J.; Zarkadoulas, A.; Sarkar, B.; Vougioukalakis, C. G. A Pd-Free Sonogashira Coupling Protocol Catalyzed by an In-situ-Prepared Copper/Chelating 1,2,3-Triazolylidene System. *Submitted*.