ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ

TMHMA XHMEIA Σ

ΑΠΟΜΟΝΩΣΗ ΚΑΙ ΣΥΝΘΕΣΗ ΦΥΣΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΜΕ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ



ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ

ΣΥΝΘΕΣΗ ΠΥΡΙΔΙΝΩΝ ΜΕ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗ ΣΥΖΕΥΞΗ ΣΥΖΥΓΙΑΚΩΝ ΑΛΛΕΝΟΝΩΝ ΚΑΙ ΑΛΚΥΝΥΛΑΜΙΝΩΝ ΚΑΤΑΛΥΟΜΕΝΗ ΑΠΟ ΝΑΝΟΣΩΜΑΤΙΔΙΑ Au

ΜΙΧΑΗΛ Π. ΦΡΑΓΚΙΑΔΑΚΗΣ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: Μ. ΣΤΡΑΤΑΚΗΣ

ΗΡΑΚΛΕΙΟ ΙΟΥΛΙΟΣ 2019

UNIVERSITY OF CRETE DEPARTMENT OF CHEMISTRY

ISOLATION AND SYNTHESIS OF NATURAL PRODUCTS WITH BIOLOGICAL ACTIVITY



MASTER OF SCIENCE

SYNTHESIS OF PYRIDINES VIA OXIDATIVE COUPLING OF CONJUGATED ALLENONES WITH ALKYNYLAMINES CATALYZED BY Au NANOPARTICLES

MICHAIL P. FRAGKIADAKIS

SUPERVISOR PROFESSOR: M. STRATAKIS

HERAKLION JULY 2019

Στην οικογένειά μου και στους φίλους μου...

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Διπλώματος Ειδίκευσης

Στρατάκης Μανώλης (Επιβλέπων Καθηγητής)

Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Βασιλικογιαννάκης Γεώργιος

Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Λυκάκης Ιωάννης

Αναπληρωτής Καθηγητής, Α.Π.Θ.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστώ τον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Στρατάκη Μανώλη για την ευκαιρία που μου έδωσε να εργαστώ στο εργαστήριο του στο πλαίσιο του μεταπτυχιακού μου διπλώματος. Τον ευχαριστώ ιδιαίτερα για το ενδιαφέρον και την εμπιστοσύνη που μου έδειξε αλλά και τις συμβουλές και ιδέες που μοιράστηκε μαζί μου. Είμαι ευγνώμων για την εξαιρετική συνεργασία που είχαμε.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ θα ήθελα να εκφράσω στους καθηγητές κ. Βασιλικογιαννάκη Γεώργιο και κ. Λυκάκη Ιωάννη οι οποίοι δέχθηκαν να συμμετάσχουν στην τριμελή μου επιτροπή.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την Λουκά Αναστασία, τον Δρ. Κυδωνάκη Μάριο, το Ζορμπά Λέανδρο, την Δρ. Κοτζαμπασάκη Βασιλική, την Δρ. Βασιλικογιαννάκη Ελίνα και τη Ζαντιώτη Μαριλίζα για το ωραίο κλίμα, την στήριξη και τις ευχάριστες στιγμές που περάσαμε στο εργαστήριο. Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τον υποψήφιο διδάκτορα Σοφιαδή Μανώλη, τον Δρ. Τριανταφυλλάκη Μύρωνα, τον Τσοπανάκη Βασίλη, την Μπόσβελη Άρτεμη, την Σφακιανάκη Καλλιόπη, τον Σαρρή Ιωάννη, για την βοήθεια και συνεργασία που είχαμε αλλά και για τις ευχάριστες στιγμές που περάσαμε.

Ευχαριστώ το Τμήμα Χημείας και το Πανεπιστήμιο Κρήτης για την παροχή της υλικοτεχνικής υποδομής.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους φίλους μου για την αγάπη και την παρέα τους. Μα το πιο μεγάλο ευχαριστώ όμως το οφείλω στην οικογένεια μου, στους γονείς μου και τον αδερφό μου. Η παρουσία τους δίπλα μου, η αγάπη, η στήριξη και η βοήθεια τους είναι ότι πολυτιμότερο έχω και είμαι ευγνώμων για αυτό.

ii

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Ονοματεπώνυμο: Μιχαήλ Φραγκιαδάκης

Ημερομηνία/Τόπος γέννησης: 19 Φεβρουαρίου 1995, Ηράκλειο

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

2017–2019: Εκπόνηση Διατριβής Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης, Απομόνωση και Σύνθεση Φυσικών Προϊόντων με Βιολογική Δραστικότητα: "Σύνθεση πυριδινών με οξειδωτική σύζευξη συζυγιακών αλλενονών και αλκυνυλαμινών καταλυόμενη από νανοσωματίδια Au", Επιβλέπων Καθηγητής: Μανώλης Στρατάκης

2016–2017: Εκπόνηση Πτυχιακής Εργασίας, "Βοριλύωση α,β-Ακόρεστων Καρβονυλικών Ενώσεων Καταλυόμενη από Νανοσωματίδια Χρυσού" Επιβλέπων Καθηγητής: Μανώλης Στρατάκης.

2013-2017: Πτυχίο Χημείας, Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης, (Μ.Ο. 7.99)

ΔΕΞΙΟΤΗΤΕΣ/ΔΙΔΑΚΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

2017-2018: Βοηθός Διδασκαλίας στα Εργαστήρια Οργανικής Χημείας Ι και ΙΙ

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- 19° Συνέδριο Μεταπτυχιακών Χημείας, Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Μάιος 2017, Εθελοντής και Παρακολούθηση
- 20° Συνέδριο Μεταπτυχιακών Χημείας, Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ιούνιος 2018, <u>Παρακολούθηση</u>
- 3. Φραγκιαδάκης Μιχαήλ, Κυδωνάκης Μάριος, Στρατάκης Μανώλης, "Οζειδωτική Κυκλοποίηση Ν-1,5- Ενυνίων προς Σχηματισμό Υποκατεστημένων Πυριδινών Καταλυόμενη από Νανοσωματίδια Χρυσού" 6^η Ημερίδα στη μνήμη της Δρ. Μ. Χατζημαρινάκη, Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Νοέμβριος 2018, <u>Προφορική Παρουσίαση</u>
- 4. Φραγκιαδάκης Μιχαήλ, Στρατάκης Μανώλης, "Οζειδωτική Κυκλοποίηση Ν-1,5- και Ν-1,6-Ενυνίων προς Σχηματισμό Υποκατεστημένων Πυριδινών Καταλυόμενη από Νανοσωματίδια Χρυσού", 21° Συνέδριο Μεταπτυχιακών

Χημείας, Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Μάιος 2019, <u>Προφορική</u> <u>Παρουσίαση</u>

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

- **1.** Kidonakis, M.; Fragkiadakis, M.; Stratakis, M. *in preparation*. "Borylation of unsaturated carbonyl compounds catalyzed by Au nanoparticles"
- 2. Fragkiadakis. M.; Kidonakis, M.; Stratakis, M. *in preparation*. "Oxidative cycloisomerization of N-1,5- and N-1,6-enynes into substituted pyridines catalyzed by Au nanoparticles"

CURRICULUM VITAE

Full Name: Fragkiadakis Michail Birth: February 19th 1995, Heraklion, Greece

EDUCATION

2017–2019: Master of Science, Isolation and Synthesis of Natural Products with Biological Reactivity; *Synthesis of pyridines via oxidative coupling of conjugated allenones with alkynylamines catalyzed by Au nanoparticles*, Department of Chemistry, University of Crete, Greece, supervised by Prof. Manolis Stratakis

2016–2017: Bachelor Thesis: *Borylation of unsaturated carbonyl compounds catalyzed by Au nanoparticles* supervised by Prof. Manolis Stratakis

2013–2017: Bachelor of Science in Chemistry, Department of Chemistry, University of Crete, Greece (GPA 7.99)

SKILLS & TEACHING EXPERIENCE

2017-2018: Teaching Assistant in the Undergraduate Laboratory of Organic Chemistry

CONFERENCES

- 19th Chemistry Postgraduates Conference, Department of Chemistry, University of Crete, Greece, May 2017, <u>Volunteer</u>
- 20th Chemistry Postgraduates Conference, Department of Chemistry, University of Crete, Greece, June 2018, <u>Attendance</u>
- 3. Fragkiadakis Michail, Kidonakis Marios, Stratakis Manolis, "Oxidative cycloisomerization of N-1,5-enynes into substituted pyridines catalyzed by Au nanoparticles", 6th Conference in the memory of Dr. M. Chatzimarinaki, Department of Chemistry, University of Crete, Greece, November 2018, <u>Oral Presentation</u>
- **4.** Fragkiadakis Michail, Stratakis Manolis, "Oxidative cycloisomerization of N-1,5- and N-1,6-enynes into substituted pyridines catalyzed by Au

nanoparticles'', 21st Chemistry Postgraduates Conference, Department of Chemistry, University of Crete, Greece, May 2019, <u>Oral Presentation</u>

PUBLICATIONS

- **1.** Kidonakis, M.; Fragkiadakis, M.; Stratakis, M. *in preparation*. "Borylation of unsaturated carbonyl compounds catalyzed by Au nanoparticles"
- 2. Fragkiadakis. M.; Kidonakis, M.; Stratakis, M. *in preparation.* "Oxidative cycloisomerization of N-1,5- and N-1,6-enynes into substituted pyridines catalyzed by Au nanoparticles"

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην παρούσα ερευνητική εργασία παρουσιάζεται μια μεθοδολογία σύνθεσης πυριδινών από την κυκλοποίηση N-1,5- και N-1,6-ενυνίων καταλυόμενη από Au/TiO₂. Τα συγκεκριμένα ενύνια παρασκευάζονται από την προσβολή προπαργυλο και 3-βουτυνυλο αμινών, αντίστοιχα, σε αλλενόνες. Η διαδικασία αυτή αποτελεί την αντίδραση δύο σταδίων σε ένα. Ο προτεινόμενος μηχανισμός της αντίδρασης κυκλοποίησης πραγματοποιείται με συναρμογή των νανοσωματιδίων Au στον τριπλό δεσμό του ενυνίου και ακολουθεί είτε μια 6-endo κυκλοποίηση, στην περίπτωση των N-1,5-ενυνίων, είτε μια 6-exo κυκλοποίηση, στην περίπτωση των N-1,6-ενυνίων. Το παραγόμενο προϊόν κυκλοποίησης υφίσταται ταχύτατη οξείδωση/αρωματοποίηση προς το σχηματισμό των τελικών προϊόντων παρουσία του O₂, διαδικασία που επίσης καταλύεται από τα νανοσωματίδια Au.

Λέξεις κλειδιά: αλλενόνες, Ν-1,5-ενύνια, Ν-1,6-ενύνια, πυριδίνες, ετερογενής κατάλυση, Au/TiO₂

SUMMARY

In the present scientific dissertation is presented a methodology for the synthesis of substituted pyridines through cyclization of N-1,5- and N-1,6-enynes catalyzed by Au/TiO₂. The enynes were prepared by nucleophilic addition of propargyl and 3-butynyl amines into allenones to form N-1,5 and N-1,6 enynes, respectively. This is a two step one-pot reaction. It is proposed that the triple bond of the enyne is activated on the Au nanoparticle and is followed either by 6-endo cyclization in the case of N-1,5-enynes, or 6-exo cyclization in the case of N-1,6-enynes. The initially formed cyclization products (dihydropyrines) undergo fast oxidation/aromatization to yield pyridines, with O_2 as oxidatant. This step is also catalyzed by the Au nanoparticles.

Keywords: allenones, N-1,5-enynes, N-1,6-enynes, pyridines, heterogeneous catalysis, Au/TiO₂

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	1
1.1 Νανοσωματίδια χρυσού προσροφημένα σε επιφάνειες οξειδίων μετάλλων	1
 1.2 Καταλυτικές ιδιότητες νανοσωματιδίων Au σε αερόβιες οξειδωτικές διεργ 	νασίες
1.3 Αντιδράσεις κυκλοποίησης καταλυόμενες από νανοσωματίδια Αυ	6
1.3.1 Κυκλοποίηση ω-αλκυνυλοφουρανίων καταλυόμενη από νανοσωματίδ	πα Au
1.3.2 Κυκλοποίηση αρυλο προπαργυλο αιθέρων καταλυόμενη από νανοσωματίδια Au	8
1.3.3 Υδροαμίνωση αλκυνίων προς σχηματισμό ινδολίων καταλυόμενη από νανοσωματίδια Au) 10
1.3.4 Κυκλοαρωματοποίηση <i>ο</i> -αιθυνυλο βενζαλδεϋδών και αλκυνίων καταλυόμενη από νανοσωματίδια Au	11
1.3.5 Κυκλοϊσομερείωση γ-ακετυλενικών καρβοξυλικών οξέων καταλυόμεν από νανοσωματίδια Αυ	νη 12
1.3.6 Τριμερισμός προπιολικών εστέρων	13
1.3.7 Κυκλοποίηση 1,6-ενυνίων καταλυόμενη από νανοσωματίδια Αυ	13
1.3.8 Κυκλοϊσομερείωση συζυγιακών αλλενονών προς φουράνια καταλυόμ από νανοσωματίδια Au/TiO2	ενη 15
1.4 Σκοπός της παρούσας εργασίας	16
2. ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	17
2.1 Κυκλοϊσομερείωση Ν-1,5-ενυνίων	17
2.2 Σύνθεση υποκατεστημένων πυριδινών από αλλενόνες μέσω κυκλοποίησης 1,5- και Ν-1,6-ενυνίων καταλυόμενη από νανοσωματίδια Au/TiO2	; N- 25
2.3 Προτεινόμενος μηχανισμός	38
3. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	41
3.1 Όργανα και πειραματικές τεχνικές	41
3.2 Γενικές συνθετικές και καταλυτικές μέθοδοι	42
3.2.1 Σύνθεση μονοϋποκατεστημένων αλλενονών	42
3.2.2 Σύνθεση 1,3-διυποκατεστημένων συζυγιακών αλλενονών	43
3.2.3 Σύνθεση υποκατεστημένων προπάργυλο αμινών	44
3.2.4 Σύνθεση υποκατεστημένων πυριδινών μέσω κυκλοποίησης Ν-1,5- ή Ν ενυνίων καταλυόμενη από Au/TiO2	√-1,6- 45
4, ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ	46
4.1. Φασματοσκοπικά δεδομένα αλλενονών	46
4.2. Φασματοσκοπικά δεδομένα προστατευμένων προπαργυλο αμινών	47

ПАРАРТНМА	
5. ВІВЛІОГРАФІА	62
4.4. Φασματοσκοπικά δεδομένα προϊόντων	48
4.3. Φασματοσκοπικά δεδομένα υποκατεστημένων προπαργυλο αμινών	47

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Νανοσωματίδια χρυσού προσροφημένα σε επιφάνειες οξειδίων μετάλλων

Ο μεταλλικός χρυσός θεωρούνταν καταλυτικά αδρανής¹ μέχρι το 1973 όπου και αναφέρθηκε η χαμηλή δραστικότητα προσροφημένων καταλυτών μεταλλικού χρυσού στην αντίδραση υδρογόνωσης ολεφινών.² Έκτοτε, η χρήση καταλυτικών συστημάτων χρυσού, τα οποία φέρουν σωματίδια χρυσού με μέγεθος στην κλίμακα νανομέτρων (νανοσωματίδια χρυσού), απέκτησε εξαιρετικό ερευνητικό και βιομηχανικό ενδιαφέρον.³⁻¹³ Τα νανοσωματίδια χρυσού έχουν αναγνωριστεί ως απρόσμενα ενεργοί και αποτελεσματικοί καταλύτες συμβάλλοντας στη λεγόμενη "πράσινη γημεία" και δημιουργώντας ένα σημαντικό πεδίο έρευνας τα τελευταία χρόνια. Η πρώτη μεγάλη ανακάλυψη στον τομέα της κατάλυσης από νανοσωματίδια χρυσού ήταν η υψηλή τους καταλυτική δραστικότητα κατά την αερόβια οξείδωση του CO σε CO₂,¹⁴ η οποία αργότερα βελτιστοποιήθηκε και λαμβάνει γώρα ακόμη και σε θερμοκρασία -80 °C.15 Εξίσου σημαντικές καταλυτικές διεργασίες αποτελούν η αερόβια οξείδωση της μεθανόλης προς σχηματισμό του μυρμηκικού μεθυλεστέρα¹⁶ και η παραγωγή οξικού βινυλεστέρα¹⁷ και βινυλο χλωριδίου,¹⁸ βασικές πρώτες ύλες για τη σύνθεση πολυμερών.¹⁹ Επιπροσθέτως, η αντίδραση μεταξύ υδρογόνου και οξυγόνου για την άμεση παραγωγή του υπεροξειδίου του υδρογόνου (βιομηχανικά πολύτιμη ένωση) έχει μελετηθεί εκτενώς,²⁰ έχοντας μάλιστα επιτύχει πρόσφατα σημαντική πρόοδο.²¹ Τέλος, η εταιρία "Asahi Kasei Chemicals" διαθέτει από το 2008 εμπορική μονάδα παραγωγής μεθακρυλικού μεθυλεστέρα από μεθακρολεΐνη με τη χρήση του καταλυτικού συστήματος Au/NiO/SiO₂-Al₂O₃-MgO.²²

Ως νανοσωματίδια θεωρούνται συσσωματώματα (clusters) δεκάδων έως εκατοντάδων ατόμων μετάλλου με μεγέθη της τάξεως του 1 nm. Στο Σχήμα 1 που ακολουθεί παρατίθεται υψηλής ευκρίνειας φωτογραφία από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο (μικροσκοπία SEM) των νανοσωλήνων TiO₂ πριν (a) και μετά (b) την πρώτη επιτυχή εναπόθεση των νανοσωματιδίων χρυσού (περίπου 2 nm) στα τοιχώματα των σωλήνων. Στην εικόνα (c) οι νανοσωλήνες TiO₂ προβάλλονται σε μεγαλύτερη κλίμακα (100 nm) αποδεικνύοντας την ομοιόμορφη κάλυψή τους σε όλη τη σειρά, ενώ στην εικόνα (d) φαίνεται η ανάλυση με φασματοσκοπία διασποράς ενέργειας ακτίνων-X (EDX) του ίδιου δείγματος, που εμφανίζει τις κορυφές του Au(0) επιβεβαιώνοντας τη φύση του αποτιθέμενου υλικού.



Σχήμα 1: Νανοσωματίδια Au(0) στην επιφάνεια νανοσωλήνων TiO₂.

Η σύνθεση των νανοσωματιδίων Αυ στην επιφάνεια ΤiO2, όπως και σε άλλες επιφάνειες οξειδίων μετάλλων (π.γ. CeO₂, Fe₃O₄, MgO, κ.λ.π.) πραγματοποιείται κάτω από ομογενείς συνθήκες απόθεσης και καταβύθισης με αναγωγή ενώσεων του Au(III), όπως το HAuCl₄.²³ Συγκεκριμένα το HAuCl₄.3H₂O διαλύεται σε απιονισμένο νερό, μαζί με ουρία που παίζει το ρόλο του παράγοντα καταβύθισης, σε αναλογία γρυσού/ουρία ~1/200. Στη συνέγεια, προστίθεται ΤiO2 και το διάλυμα αναδεύεται για 2 h στους 80 °C, ενώ η τιμή pH αυξάνεται σταδιακά από 3 σε 8. Με διήθηση, λαμβάνεται το στερεό το οποίο υπόκειται σε εκπλύσεις με απιονισμένο νερό και στη συνέχεια ξηραίνεται στους 70 °C. Φασματοσκοπικές μελέτες κρυσταλλογραφίας ακτίνων X (XRD)²⁴ καθώς και υψηλής διακριτικής ικανότητας ηλεκτρονική μικροσκοπία διέλευσης (high resolution TEM)²⁴ παρέχουν στοιχεία για το μέγεθος των νανοσωματιδίων γρυσού. Οι καταλύτες αυτοί είναι εύκολοι στο γειρισμό, αρκετά σταθεροί κατά την έκθεσή τους στον αέρα,²⁵ ενώ σε περίπτωση απενεργοποίησής τους επαναδιασπείρονται και ενεργοποιούνται κατά την κατεργασία τους με ιωδομεθάνιο.²⁶ Έγει διαπιστωθεί ότι πέραν του μεταλλικού γρυσού, στα νανοσωματίδια υπάργουν και μορφές Au(I) και Au(III), οι οποίες σταθεροποιούνται από το υλικό στήριξης (π.χ. οξείδιο μετάλλου) και ευθύνονται σε κάποιο ίσως βαθμό για τις καταλυτικές ιδιότητες του υλικού, ιδιαίτερα στις αντιδράσεις αεροβικών οξειδώσεων.²⁷ Αυτές οι οξειδωμένες μορφές Au έχουν ποσοτικοποιηθεί με φασματοσκοπία υπερύθρου (FT-IR) κατά την προσρόφηση στο δείγμα CO σε χαμηλές θερμοκρασίες,²⁸⁻³² ενώ μπορούν επίσης να ποσοτικοποιηθούν με φωτοηλεκτρονική φασματοσκοπία ακτίνων X (XPS) με αφαίρεση της χαρακτηριστικής κορυφής του μεταλλικού Au 4f7/2.33,34 Οξειδωμένα σωματίδια χρυσού μπορούν να σχηματιστούν και από την αλληλεπίδραση μικρών

μεταλλικών συσσωματωμάτων χρυσού με έναν ειδικό τύπο ομάδων υδροξυλίου στην επιφάνεια του οξειδίου του μετάλλου.³⁵

Επίσης, σημαντικοί παράγοντες για την καταλυτική δραστικότητα των νανοσωματιδίων Au αποτελούν το μέγεθος, το σχήμα και η θέση των νανοσωματιδίων. Έχει προταθεί ότι οι καταλυτικές θέσεις στην επιφάνεια του υλικού βρίσκονται στις άκρες και τις γωνίες των νανοσωματιδίων χρυσού, δηλαδή στα άτομα χρυσού με το χαμηλότερο αριθμό συναρμογής.^{36,37} Ακόμη, έχει προταθεί ότι η καταλυτική δραστικότητα των νανοσωματιδίων χρυσού προσροφημένων στην επιφάνεια οξειδίων μετάλλων μπορεί να τροποποιηθεί ανάλογα με το μέγεθος των νανοσωματιδίων είναι μικρότερο από 5 nm και αυξάνεται θεαματικά όταν το μέγεθος των νανοσωματιδίων είναι μικρότερο από 2 nm. Για παράδειγμα, η καταλυτική οξείδωση του CO σε CO₂ πραγματοποιείται σε θερμοκρασία <25 °C μόνο στην περίπτωση όπου τα νανοσωματίδια δεν ξεπερνούν σε μέγεθος τα 5 nm.³⁹

1.2 Καταλυτικές ιδιότητες νανοσωματιδίων Au σε αερόβιες οξειδωτικές διεργασίες

Νανοσωματίδια χρυσού προσροφημένα σε επιφάνειες οξειδίων μετάλλων όπως είναι τα TiO₂ και CeO₂, καθώς και σε γραφίτη, έχουν χρησιμοποιηθεί σαν καταλύτες σε πάρα πολλές οξειδωτικές διεργασίες,⁴⁰⁻⁴² πρωτίστως όμως στην οξείδωση αλκοολών,⁴³⁻⁴⁵ αλδεϋδών,^{46,47} αμινών, αλκανίων, καθώς και αντιδράσεις εποξείδωσης αλκενίων.^{33,48-50} Οι Au/TiO₂ και Au/CeO₂ είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικοί καταλύτες στην οξείδωση αλλυλικών αλκοολών (Σχήμα 2) προς σχηματισμό των αντίστοιχων καρβονυλικών ενώσεων σε υψηλές αποδόσεις >90%.



Σχήμα 2: Οξείδωση αλκοολών από το ατμοσφαιρικό O_2 καταλυόμενη από Au/MO₂ (M=Ce,Ti).

Η ερευνητική ομάδα του Corma⁵¹ διαπίστωσε ότι ο καταλύτης Au/CeO₂ ήταν αποτελεσματικότερος έναντι του Au/TiO₂ στην οξείδωση αλκοολών. Ο προτεινόμενος μηχανισμός φαίνεται στο Σχήμα 3 και περιλαμβάνει τον παροδικό σχηματισμό υπερόξο μορφών [ενεργών μορφών του οξυγόνου, reactive oxygen species (ROS)] οι οποίες ευθύνονται για την οξειδωτική διεργασία.

Σχήμα 3: Μηχανισμός αεροβικής οξείδωσης αλκοολών καταλυόμενης από Au/CeO2.

Η ερευνητική ομάδα του Hutchings⁴³ χρησιμοποίησε μια σειρά από καταλύτες αποτελούμενους από νανοσωματίδια μετάλλων σε διάφορες επιφάνειες, όπως οι Pd/TiO₂, Au-Pd/TiO₂, Au-Pd/SiO₂, Au-Pd/Al₂O₃, Au-Pd/Fe₂O₃ και Au/TiO₂, με σκοπό τη συγκριτική μελέτη οξείδωσης πρωτοταγών αλκοολών προς σχηματισμό των αντίστοιχων αλδεϋδών. Διαπίστωσαν ότι ανάμεσα σε αυτούς τους καταλύτες, ο Au/TiO₂ έχει μεν βραδύτερη ταχύτητα μετατροπής στην περίπτωση οξείδωσης της βενζυλικής αλκοόλης σε βενζαλδεΰδη, όμως η εκλεκτικότητά του παραμένει υψηλή (~97%) έναντι των άλλων καταλυτών, οι οποίοι σχηματίζουν περαιτέρω προϊόντα οξείδωσης. Εκτός των αλκοολών, πρόσφατα δείχτηκε ότι αρωματικές αλδεΰδες μπορούν να οξειδωθούν προς τους μεθυλεστέρες των αντίστοιχων οξέων παρουσία καταλυτικής ποσότητας από Au/CeO₂ ή Au/TiO₂ και ατμοσφαιρικού οζυγόνου σε διαλύτη MeOH (Σχήμα 4).⁵² Η διαδικασία λαμβάνει χώρα μέσω οξείδωσης της ασταθούς ημιακετάλης που προκύπτει από πυρηνόφιλη προσβολή του διαλύτη (μεθανόλη) στην αλδεϋδομάδα.

Σχήμα 4: Οξείδωση αρωματικών αλδεϋδών από ατμοσφαιρικό O₂ καταλυόμενη από νανοσωματίδια Au.

Η εποξείδωση αλκενίων προς τα αντίστοιχα οξυράνια είναι μια διαδικασία με μεγάλη βιομηχανική σημασία. Στην περίπτωση του αιθυλενίου με τη χρήση νανοσωματιδίων Au έχει επιτευχθεί η εκλεκτική εποξείδωσή του παρουσία μοριακού οξυγόνου.⁵³ Δεν ήταν όμως το ίδιο ικανοποιητικά τα αποτελέσματα και για την εποξείδωση του προπενίου προς προπυλενοξείδιο, το οποίο είναι πρώτη ύλη για τη βιομηχανική παρασκευή της αλλυλικής αλκοόλης. Νανοσωματίδια Au προσροφημένα στην επιφάνεια TiO₂, παρουσία H₂, καταλύουν εκλεκτικά (99%) αυτή την εποξείδωση,³³ ωστόσο σε χαμηλή απόδοση. Σχετικά με την εποξείδωση αλκενίων, έχει αναφερθεί ότι νανοσωματίδια χρυσού προσροφημένα σε επιφάνεια TiO₂ παρουσία K (TiO₂ doped with K) καταλύουν την αερόβια εποξείδωση της μεθυλο ακρολεΐνης σε θερμοκρασία 230 °C και με απόδοση ~8%.⁴⁹

Επιπλέον, έχει μελετηθεί η αερόβια εποξείδωση πολλών αλκενίων όπως τα κυκλοεξένιο, κυκλοοκτένιο, στυρόλιο και στιλβένιο καταλυόμενη από νανοσωματίδια Au.^{50,54,55} Οι αντιδράσεις δοκιμάστηκαν τόσο σε αέρια όσο και σε υγρή φάση, παρ' όλα αυτά δεν παρατηρήθηκε ο σχηματισμός κάποιου προϊόντος. Όμως, στην περίπτωση που στην αντίδραση προστέθηκε καταλυτική ποσότητα (1 mol%) του εκκινητή ριζών AIBN, σχηματίστηκαν προϊόντα οξείδωσης. Έτσι, το κυκλοεξένιο παρουσία νανοσωματιδίων χρυσού προσροφημένων στην επιφάνεια CeO₂ σχημάτισε σε απόδοση 20% το εποξυ κυκλοεξάνιο, ενώ σαν δευτερεύον προϊόν (15%) σχηματίστηκε η 2-κυκλοεξενόλη (Σχήμα 5).⁵⁰

Σχήμα 5: Οξείδωση του κυκλοεξενίου από το O₂ παρουσία 1% AIBN καταλυόμενη από Au/CeO₂.

Η ερευνητική ομάδα της Rossi ανέφερε ότι νανοσωματίδια χρυσού στην επιφάνεια γραφίτη καταλύουν αποτελεσματικά την οξείδωση της D-γλυκόζης στο αντίστοιχο οξύ.⁵⁶ Στην προσπάθειά τους να βρουν άλλες εφαρμογές αυτού του καταλύτη, μελέτησαν και την οξείδωση αλδεϋδών προς σχηματισμό των αντίστοιχων καρβοξυλικών οξέων. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η οξείδωση της προπανάλης και της βουτανάλης παρουσία οξυγόνου και θερμοκρασία 90 °C (Σχήμα 6). ⁴⁷ Οι αποδόσεις των αντιδράσεων ξεπερνούν το 85%, κάτι το οποίο καθιστά τα νανοσωματίδια Αυ προσροφημένα σε επιφάνεια γραφίτη εξίσου ικανό καταλύτη με τους αντίστοιχους καταλύτες νανοσωματιδίων Pt που έχουν χρησιμοποιηθεί για τις ίδιες αντιδράσεις.

$$R = n-Pr, n-Bu$$

$$N = \frac{1\% \text{ Au/C}}{1\% \text{ Au/C}} \qquad O \\ O_2 \\ R_- C \\ H_2 O \\ R_- C - OH \\ R_-$$

Σχήμα 6: Αερόβια οξείδωση αλδεϋδών προς καρβοξυλικά οξέα καταλυόμενη από νανοσωματίδια Αυ στην επιφάνεια γραφίτη.

1.3 Αντιδράσεις κυκλοποίησης καταλυόμενες από νανοσωματίδια Au

Τα τελευταία χρόνια έχουν αναφερθεί αντιδράσεις ισομερείωσης, οι οποίες καταλύονται από την αλληλεπίδραση αλκυνίων ή ακόμα και αλλενίων με νανοσωματίδια Au. Έχει προταθεί ότι οι πιθανές θέσεις των νανοσωματιδίων που ενεργοποιούν ένα π δεσμό είναι τα χαμηλής συναρμογής άτομα Au, στις γωνίες και τις άκρες των νανοσωματιδίων.³⁶ Παρακάτω παρατίθενται ορισμένα χαρακτηριστικά παραδείγματα τέτοιων μετατροπών, τα οποία κατά κάποιο τρόπο σχετίζονται με το περιεχόμενο αυτής της ερευνητικής εργασίας.

1.3.1 Κυκλοποίηση ω-αλκυνυλοφουρανίων καταλυόμενη από νανοσωματίδια Au

Η ενεργοποίηση αλκυνίων από ομογενείς καταλύτες χρυσού έχει μελετηθεί σε ένα σημαντικό βαθμό.⁵⁷⁻⁶⁰ Ωστόσο τα τελευταία χρόνια αναφέρονται ολοένα και περισσότερο μελέτες που αφορούν την ενεργοποίηση αλκυνίων από ετερογενείς καταλύτες χρυσού.^{61,62,63} Η υπόθεση ότι υπάρχουν ίχνη ιοντικού χρυσού Au(I) και Au(III) στην επιφάνεια των νανοσωματιδίων, υποδηλώνει ότι οι καταλύτες που περιέχουν Au NPs μπορούν να ενεργοποιήσουν τον τριπλό δεσμό C-C των αλκυνίων, λόγω αυτής της εξαιρετικά αλληλεπίδρασης χρυσοφιλικής (aurophilic) αλληλεπίδρασης με τα ιόντα Au(I) και Au(III).^{64,65,66}

Το 2006 οι ερευνητικές ομάδες των Corma και Hashmi παρουσίασαν ότι νανοσωματίδια χρυσού προσροφημένα πάνω CeO₂ καταλύουν τον ισομερισμό ωαλκυνυλοφουρανίων σε υποκατεστημένες φαινόλες (Σχήμα 7),⁶⁷ έναν γνωστό μετασχηματισμό κάτω από ομογενείς συνθήκες παρουσία ιοντικού Au(III).⁶⁸

Σχήμα 7: Κυκλοποίηση ω-αλκυνυλοφουρανίων καταλυόμενη από Au/CeO2.

Η αντίδραση λαμβάνει χώρα μέσω ενός καλά μελετημένου μηχανισμού (Σχήμα 8).⁶⁸ Αυτό αποτέλεσε το πρώτο παράδειγμα όπου δείχθηκε ότι τα νανοσωματίδια χρυσού καταλύουν μέσω ενεργοποίησης ενός τριπλού δεσμού το σχηματισμό φαινολών. Η σημασία της παρατήρησης αυτής είναι αξιοσημείωτη, παρόλο που στην αρχή είχε αμφισβητηθεί η ετερογενής φύση της αντίδρασης, λόγω της μερικής έκπλυσης χρυσού στο διάλυμα, οπότε και υπήρχε η υποψία ότι ο ιοντικός χρυσός του διαλύματος πραγματοποιούσε σε μεγαλύτερο βαθμό την μετατροπή. Έτσι λοιπόν, έπρεπε να διευθετηθεί η αμφιβολία αυτή. Η έκπλυση περιορίστηκε σε μεγάλο βαθμό με έψηση των νανοσωματιδίων χρυσού, ειδικά μετά την τρίτη χρήση τους. Μελετώντας την δραστικότητα του Au(III) στις ετερογενείς και ομογενείς συνθήκες, οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο αριθμός καταλυτικών κύκλων (Turnover Number, TON) που προκύπτει από ιοντικό χρυσό στους ομογενείς καταλύτες.

Σχήμα 8: Μηχανισμός κυκλοϊσομερείωσης ω-αλκυνυλο φουρανίων καταλυόμενος από Au/CeO₂.

1.3.2 Κυκλοποίηση αρυλο προπαργυλο αιθέρων καταλυόμενη από νανοσωματίδια Au

Η κυκλοποίηση των αρυλο προπαργυλο αιθέρων είναι γνωστό ότι καταλύεται από σύμπλοκα του Au(I).^{70,71,72} Για πρώτη φορά, η ερευνητική μας ομάδα έδειξε ότι τα νανοσωματίδια χρυσού Au/TiO₂ ενεργοποιούν τον ακραίο τριπλό δεσμό των αρυλο προπαργυλο αιθέρων, οπότε λαμβάνει χώρα αντίδραση κυκλοϊσομερείωσης, προς σχηματισμό 2H-χρωμενίων.⁷³ Aυτή η παρατήρηση αποτέλεσε το πρώτο παράδειγμα καταλυτικού σχηματισμού δεσμού C-C κάτω από ετερογενείς συνθήκες νανοσωματιδίων Au (Σχήμα 9).

Σχήμα 9: Κυκλοποίηση αρυλο προπαργυλο αιθέρων καταλυόμενη από Au/TiO2.

Παραπροϊόντα της αντίδρασης είναι τα διμερή 2H,2H'-3,3'-διχρωμένια σε σχετική απόδοση έως και 30%. Τα διχρωμένια σχηματίζονται απευθείας από το

αντιδρόν και όχι από τον οξειδωτικό διμερισμό των μονομερών 2Η-χρωμενίων. Έτσι, συμπεραίνεται ότι για το σχηματισμό του διμερούς απαιτείται η παρουσία Au(III) στην επιφάνεια των νανοσωματιδίων χρυσού ο οποίος ανάγεται σε Au(I), ενώ ο σχηματισμός των 2Η-χρωμενίων μπορεί να πραγματοποιηθεί με κατάλυση τόσο από Au(I) όσο και Au(III). Επειδή η αντίδραση πραγματοποιείται καταλυτικά (1-1.5% Au), θα πρέπει ο Au(I) να επανοξειδωθεί σε Au(III). Τον ρόλο του οξειδωτικού προτείνεται ότι τον έχει το ατμοσφαιρικό οξυγόνο, καθώς είναι γνωστό ότι μπορεί να δημιουργήσει στην επιφάνεια του καταλύτη ασταθή οξειδωτικά ενδιάμεσα, τα οποία με τη σειρά τους μπορούν να οξειδώσουν το Au(I) σε Au(III) (Σχήμα 10). Η ερευνητική ομάδα της Lopez έδειξε ότι νανοσωματίδια χρυσού Au/CeO2 δεν καταλύουν την αντίδραση κυκλοποίησης 1,6-ενυνίων, επισημαίνοντας την διαφοροποίηση στη δραστικότητα που παρουσιάζουν οι ομογενείς με τους ετερογενείς (νανοσωματίδια) καταλύτες χρυσού.⁶⁹ Τελικά κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα νανοσωματίδια χρυσού αδυνατούν να καταλύσουν τον κυκλοϊσομερισμό ενυνίων, μετασχηματισμός που πραγματοποιείται εύκολα παρουσία ομογενών καταλυτών χρυσού. Η προηγούμενη δημοσίευση της κυκλοποίησης αρυλο προπαργυλο αιθέρων παρουσία νανοσωματιδίων γρυσού Au/TiO_2 ήρθε να αναδείξει τη σημασία και τη δράση των νανωσοματιδίων χρυσού στο σχηματισμό δεσμών C-C, με απλή αλλαγή του υλικού στήριξης. Λίγα χρόνια αργότερα, όπως θα αναφερθεί λίγο παρακάτω, η ερευνητική μας ομάδα έδειξε ότι παρουσία του ετερογενή καταλύτη Au/TiO2 πραγματοποιείται και η κυκλοποίηση 1,6-ενυνίων, διαφοροποιώντας το υλικό στήριξης από CeO2 σε TiO2.

Ο ετερογενής καταλύτης Au/TiO₂ καταλύει επίσης την κυκλοποίηση Νπροπαργυλο ανιλινών και προπαργυλο αμινοκουμαρινών προς κινολίνες και πυριδινοκουμαρίνες αντίστοιχα,⁷⁴ ενώσεων με παρόμοια δομικά χαρακτηριστικά με τους προπαργυλο αιθέρες. Ο μηχανισμός της αντίδρασης αυτής είναι παρόμοιος με αυτόν που προτάθηκε για την κυκλοποίηση προπαργυλο αιθέρων (Σχήμα 10), με τη διαφορά ότι οι διυδροκινολίνες που σχηματίζονται, αρωματοποιούνται εύκολα προς κινολίνες παρουσία του ατμοσφαιρικού αέρα.

Σχήμα 10: Μηχανισμός κυκλοϊσομερείωσης των αρυλο προπαργυλο αιθέρων και Νπροπαργυλο ανιλινών παρουσία νανοσωματιδίων Au.

1.3.3 Υδροαμίνωση αλκυνίων προς σχηματισμό ινδολίων καταλυόμενη από νανοσωματίδια Au

Ο σχηματισμός ινδολίων από την υδροαμίνωση αλκυνίων έχει μελετηθεί στο παρελθόν παρουσία ομογενών καταλυτών χρυσού, όπου παράγονται υποκατεστημένα ινδόλια σε υψηλές αποδόσεις.⁷⁵ Οι Tokunaga και Haruta παρουσίασαν το 2009 μια μεθοδολογία για τη σύνθεση ινδολίων από 2-αλκυνυλονιτροφαινόλες μέσω μιας αναγωγικής διαδικασίας καταλυόμενης από ετερογενή καταλύτη νανοσωματιδίων Au σε υλικό στήριξης Fe₂O₃.⁷⁶ To 2013 παρουσιάστηκε μια μεθοδολογία για τη κυκλοποίηση 2-αλκυνυλοανιλινών προς σχηματισμό ινδολίων καθώς και των προϊόντων διμερισμού καταλυόμενη από νανοσωματίδια Au/C (Σχήμα 11).⁷⁷

Σχήμα 11: Κυκλοϊσομερισμός 2-αλκυνυλοανιλινών καταλυόμενος από νανοσωματίδια Au/C.

Ο τριπλός δεσμός ενεργοποιείται από τον ετερογενή καταλύτη Au/C και ακολουθεί ενδομοριακή προσβολή του αζώτου στον τριπλό δεσμό. Το ενδιάμεσο που σχηματίζεται μέσω μιας διαδικασίας που ονομάζεται protodeauration, δηλαδή αντικατάσταση του Au στο δεσμό C-Au από H, μετατρέπεται στο τελικό προϊόν. Τα ηλεκτρονιακά πλούσια ινδόλια διμερίζονται οξειδωτικά μέσω περαιτέρω ενεργοποίησης του δεσμού C-H από τον καταλύτη χρυσού (Σχήμα 12).

Σχήμα 12: Προτεινόμενος μηχανισμός υδροαμίνωσης αλκυνίων καταλυόμενη από νανοσωματίδια Au/C.

1.3.4 Κυκλοαρωματοποίηση *ο*-αιθυνυλο βενζαλδεϋδών και αλκυνίων καταλυόμενη από νανοσωματίδια Au

Η κυκλοαρωματοποίηση (benzannulation) μεταξύ *ο*-αλκυνυλο(οξο)βενζολίων (ενυναλών) και αλκυνίων αναφέρθηκε για πρώτη φορά παρουσία ομογενών καταλυτών Au και Cu το 2003.⁷⁸ Αργότερα, αναφέρθηκε η αντίδραση μεταξύ *ο*-(φαινυλοαιθυνυλο) βενζαλδεΰδης και φαινυλοακετυλενίου (Σχήμα 13) υπό ετερογενείς συνθήκες (Au/TiO₂, Au/Fe₂O₃, Au/CeO₂ και Au/C), όπου παρατηρήθηκαν μεγάλα ποσοστά εκλεκτικότητας και αποδόσεων.⁷⁹ Παραδόξως, δεν παρατηρήθηκε αλλαγή στην αποτελεσματικότητα του καταλύτη αλλάζοντας το υλικό στήριξης.

Σχήμα 13: Αντίδραση κυκλοαρωματοποίησης (benzannulation) καταλυόμενη από νανοσωματίδια Αυ και ο προτεινόμενος μηχανισμός.

Ο προτεινόμενος μηχανισμός (Σχήμα 13) είναι παρόμοιος με αυτόν που αναφέρθηκε και υπό ομογενείς συνθήκες. Τα νανοσωματίδια χρυσού ενεργοποιούν τον τριπλό δεσμό της αλδεΰδης και με ενδομοριακή πυρηνόφιλη προσβολή του οξυγόνου αυτής στο πρώτο, σχηματίζεται ένα κυκλοποιημένο διπολικό ενδιάμεσο. Μέσω μιας [4+2]-κυκλοπροσθήκης του μονοϋποκατεστημένου αλκυνίου στο ενδιάμεσο σχηματίζεται το τελικό προϊόν κυκλοπροσθήκης.

1.3.5 Κυκλοϊσομερείωση γ-ακετυλενικών καρβοξυλικών οξέων καταλυόμενη από νανοσωματίδια Au

Ένα άλλο παράδειγμα ενεργοποίησης αλκυνίων από νανοσωματίδια χρυσού είναι η κυκλοϊσομερείωση γ-ακετυλενικών καρβοξυλικών οξέων, μέσω ενδομοριακής πυρηνόφιλης προσβολής της καρβοξυλομάδος στον τριπλό δεσμό προς σχηματισμό υποκατεστημένων λακτονών.⁸⁰ Το έναυσμα για την επίτευξη αυτού του στόχου ήταν το γεγονός ότι τέτοιου είδους ενεργοποίηση είχε πραγματοποιηθεί νωρίτερα υπό ομογενείς συνθήκες Au(I) ή Au(III).⁸¹ Τα νανοσωματίδια χρυσού στην επιφάνεια MgO ή TiO₂ (1.5 mol%) και όχι σε CeO₂, εμφανίζουν μέτρια δραστικότητα, όμως παρατηρήθηκε πιο αποτελεσματική κυκλοποίηση με τη χρήση ανακυκλώσιμων νανοσωματιδίων χρυσού προσροφημένα σε επιφάνεια ζεολίθου β-NH4⁺ (Σχήμα 14).

Σχήμα 14: Κυκλοποίηση γ-ακετυλενικών καρβοξυλικών οξέων καταλυόμενη από νανοσωματίδια χρυσού.

1.3.6 Τριμερισμός προπιολικών εστέρων

Η ερευνητική ομάδα του Corma⁸² παρουσίασε μια γενική αντίδραση χαρακτηριστική για τους προπιολικούς εστέρες. Όπως φαίνεται στο Σχήμα 15, ο προπιολικός αιθυλεστέρας υφίσταται τριμερισμό κατά τη θέρμανσή του σε διαλύτη 1,2-διχλωροβενζόλιο παρουσία νανοσωματιδίων Au/TiO₂, σχηματίζοντας σε υψηλό ποσοστό ένα μη συμμετρικό 1,2,4-τριμερές αρένιο και το συμμετρικό 1,3,5-τριμερές αρένιο σε αναλογία 4/1. Νανοσωματίδια χρυσού σε επιφάνειες άλλων οξειδίων μετάλλων (CeO₂, Fe₂O₃, Al₂O₃) δεν ήταν ικανά να καταλύσουν αυτή την αντιδραση. Η προτεινόμενη μετατροπή ακολουθεί πιθανότατα μηχανισμό ριζών και εκκινείται από νανοσωματίδια χρυσού, σενάριο που ενισχύεται από το πρωτοταγές κινητικό ισοτοπικό φαινόμενο για το ακετυλενικό άτομο Η του προπιολικού αυθυλεστέρα (k_H/k_D=4.2). Ωστόσο, δεν έχει εξακριβωθεί ο λόγος που ο τριμερισμός δεν αποδίδει το θερμοδυναμικά σταθερότερο συμμετρικό 1,3,5-τριμερές αρένιο σαν κύριο προϊόν.

Σχήμα 15: Τριμερισμός του προπιολικού αιθυλεστέρα καταλυόμενος από νανοσωματίδια Au/TiO₂.

1.3.7 Κυκλοποίηση 1,6-ενυνίων καταλυόμενη από νανοσωματίδια Au

Η κυκλοποίηση 1,6-ενυνίων έχει μελετηθεί σε μεγάλο βαθμό κάτω από ομογενείς καταλυτικές συνθήκες παρουσία διαφόρων μετάλλων μετάπτωσης, μεταξύ

άλλων και με ιοντικές ενώσεις του χρυσού.^{69,85} Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, τα νανοσωματίδια χρυσού σε CeO₂ δεν καταλύουν την κυκλοποίηση 1,6-ενυνίων.⁶⁹ Το γεγονός αυτό είχε δώσει το έναυσμα στην ερευνητική μας ομάδα να δοκιμάσει έναν διαφορετικό ετερογενή καταλύτη χρυσού, ο οποίος έχει φανεί ιδιαίτερα δραστικός σε μία σειρά από προηγούμενες μελέτες που δημοσιεύτηκαν από την ομάδα μας.^{63,74,84} Έτσι, η ερευνητική μας ομάδα ανέφερε για πρώτη φορά την υπό ετερογενείς συνθήκες νανοσωματιδίων Au (Au/TiO₂) κυκλοποίηση 1,6-ενυνίων.⁸³ Όπως φαίνεται και στο παράδειγμα του Σχήματος 16, παρουσία νανοσωματιδίων Au εμφανίζεται σε ορισμένες περιπτώσεις ακόμη και διαφορετική εκλεκτικότητα στην κυκλοποίηση σε σχέση με την περίπτωση των ομογενών καταλυτών Au(I).^{69,85}

Σχήμα 16: Κυκλοποίηση ενός 1,6-ενυνίου από ομογενείς και ετερογενείς καταλύτες χρυσού.

Ο προτεινόμενος μηχανισμός περιλαμβάνει αρχικά το στερεοεκλεκτικό σχηματισμό κυκλοπρόπυλο καρβενίων συναρμοσμένων στην επιφάνεια του χρυσού, μέσω μιας 5-exo κυκλοποίησης (Σχήμα 17). Ο ισομερισμός του καρβενίου στο δικυκλικό κυκλοβούτυλο καρβοκατιόν μέσω ενός μονοπατιού απλής διάσπασης και στην συνέχεια, η συνστροφική διάνοιξη του τετραμελούς δακτυλίου, οδηγεί στο στερεοεκλεκτικό σχηματισμό του ακραίου ολεφινικού προϊόντος.

Σχήμα 17: Προτεινόμενος μηχανισμός για την κυκλοποίηση 1,6-ενυνίων καταλυόμενη από Au/TiO₂ (Z= -C(COOMe)₂).

Το μονοπάτι της 6-endo κυκλοποίησης έχει επίσης αναφερθεί ως δευτερεύον σε κάποιες περιπτώσεις ενυνίων. Για παράδειγμα όταν οι υποκαταστάτες R₁, R₄= H και R₂, R₃= Me, ο μηχανισμός διαφοροποιείται, καθώς περιλαμβάνει το σχηματισμό κυκλοπροπυλο καρβενίου συναρμοσμένου στην επιφάνεια του χρυσού μέσω 6-endo κυκλοποίησης. Ο ισομερισμός του καρβενίου στο μονοκυκλικό καρβοκατιόν μέσω πάλι ενός μονοπατιού απλής διάσπασης και στην συνέχεια, με απομάκρυνση του χρυσού οδηγεί στο σχηματισμό μίγματος ολεφινικών προϊόντων.

Σχήμα 18: Προτεινόμενος μηχανισμός για την 6-endo κυκλοποίηση 1,6-ενυνίων καταλυόμενη από Au/TiO₂ (Z= -C(COOMe)₂).

1.3.8 Κυκλοϊσομερείωση συζυγιακών αλλενονών προς φουράνια καταλυόμενη από νανοσωματίδια Au/TiO₂

Η καταλυτική κυκλοποίηση συζυγιακών αλλενονών προς σγηματισμό φουρανίων αναφέρθηκε για πρώτη φορά στη βιβλιογραφία το 1990 από την ερευνητική ομάδα του Marshall, η οποία έδειξε ότι οι ιοντικοί καταλύτες Ag (I) και Rh (I), μπορούν να ενεργοποιήσουν τον ακραίο διπλό δεσμό του αλλενίου, όπου με ακολουθούμενη προσβολή από το καρβονυλικό οξυγόνο προκύπτει τελικά ένα φουράνιο.⁸⁶ Έκτοτε αναφέρθηκαν και άλλοι ομογενείς καταλύτες όπως Pt, Pd, Hg, Cu, Ru, καθώς και καταλύτες Au(I) και Au(III), οι οποίοι επιτελούν την κυκλοποίηση αυτή.^{86,87} Για πρώτη φορά από την ερευνητική μας ομάδα δείχθηκε η αντίδραση αυτή υπό ετερογενείς συνθήκες καταλυόμενη από νανοσωματίδια Au/TiO₂ (1 mol %), κατά την οποία παρατηρήθηκαν πολύ υψηλές αποδόσεις (80-90%). Όπως φαίνεται στον προτεινόμενο μηχανισμό (Σχήμα 18), το αλλένιο αλληλεπιδρά με το νανοσωματίδιο Au (Au_n) στον ακραίο διπλό δεσμό. Έπειτα, το ενδιάμεσο που σχηματίζεται υπόκειται σε διαδικασία αρωματοποίησης, κατά την οποία όμως, σε αντίθεση με την ομογενή κατάλυση, η απομάκρυνση του πρωτονίου του άνθρακα 2 γίνεται ενδομοριακά από το ζεύγος ηλεκτρονίων του δεσμού C-Au. Ταυτόχρονα, το ζεύγος ηλεκτρονίων του δεσμού C-H που διασπάται μετακινείται στο δακτύλιο και τον αρωματοποιεί. Στο ίδιο στάδιο, το άτομο χρυσού του νανοσωματιδίου χρυσού αποδεσμεύεται από το φουράνιο και υποκαθίσταται από ένα υδρογόνο του γειτονικού άνθρακα.

Σχήμα 19: Προτεινόμενος μηχανισμός κυκλοποίησης συζυγιακών αλλενονών προς σχηματισμό φουρανίων καταλυόμενος από Au/TiO₂.

1.4 Σκοπός της παρούσας εργασίας

Όπως αναφέρθηκε στην εισαγωγή, υπάρχουν ορισμένα παραδείγματα όπου τα νανοσωματίδια χρυσού καταλύουν την ενδομοριακή κυκλοποίηση ενώσεων, μέσω ενεργοποίησης λειτουργικών ομάδων. Ανάμεσα σε αυτά όπως αναλύθηκε στις Ενότητες 1.3.2 και 1.3.7 είναι και η κυκλοποίηση 1,6-ενυνίων. Στα πλαίσια επέκτασης των μελετών του εργαστηρίου μας στην καταλυτική εφαρμογή των νανοσωματιδίων Au σε νέους μετασχηματισμούς, μελετήσαμε σε αυτή τη διατριβή την κυκλοποίηση N-1,5 και N-1,6 ενυνίων παρουσία Au/TiO₂ ως καταλύτη. Οι ενώσεις αυτές μπορούν εύκολα να παρασκευαστούν από την μη καταλυόμενη αντίδραση συζυγιακών ενονών με αλκυνυλο αμίνες.⁸⁸ Στο Σχήμα 19 παρατίθεται αυτή η γενική αντίδραση που είναι γνωστή για πρωτοταγείς αμίνες.

Σχήμα 20: Προσθήκη αμίνης σε αλλένιο προς σχηματισμό εναμινόνης.

2. ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

2.1 Κυκλοϊσομερείωση Ν-1,5-ενυνίων

Η κυκλοποίηση N-1,5-ενυνίων είναι μια ενδομοριακή αντίδραση που μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε υπό βασικές είτε υπό ομογενείς συνθήκες χρησιμοποιώντας ως καταλύτες Cu(I), Au(I) και Ag(I). Τα προϊόντα της κυκλοποίησης είναι είτε εξαμελείς δακτύλιοι, όπως πυριδίνες και διυδροπυριδίνες, είτε πενταμελείς δακτύλιοι, όπως πυρρόλια. Στα παραδείγματα που ακολουθούν, σχολιάζεται η καταλυόμενη από ομογενείς καταλύτες κυκλοποίηση N-1,5 ενυνίων, διαδικασία που δεν έχει μελετηθεί υπό ετερογενείς συνθήκες και παρουσιάζεται για πρώτη φορά στην παρούσα εργασία.

Η αντίδραση κυκλοϊσομερείωσης N-1,5 ενυνίων προς σχηματισμό 1,6διυδροπυριδινών καταλυόμενη από καταλύτες του Cu(I) μελετήθηκε από την ερευνητική ομάδα του Oguri το 2015.⁸⁹ Στην αντίδραση αυτή πραγματοποιείται μια ενδομοριακή 6-endo κυκλοποίηση του N-1,5-ενυνίου σε θερμοκρασία δωματίου, προς σχηματισμό 1,6-διυδροπυριδινών σε υψηλές αποδόσεις (Σχήμα 21). Ως ligands για τον Cu(I) χρησιμοποιήθηκε ένα εύρος πολυκυκλικών συστημάτων, όπως BINAP, xantphos κ.α. Ο βέλτιστος καταλύτης βρέθηκε να είναι [Cu(xantphos)(CH₃CN)]PF₆ (10 mol%), όπου παρατηρήθηκαν πολύ υψηλά ποσοστά μετατροπής (75-99%) των N-1,5-ενυνίων προς τις αντίστοιχες 1,6-διυδροπυριδίνες.

Σχήμα 21: Κυκλοϊσομερείωση Ν-1,5 ενυνίων προς σχηματισμό 1,6-διυδροπυριδινών καταλυόμενη από Cu(I).

Όπως φαίνεται στο Σχήμα 22, προτάθηκε ότι η αντίδραση ξεκινά με τη συναρμογή του Cu(I) στον τριπλό δεσμό του N-1,5-ενυνίου και ενεργοποιώντας αυτόν σχηματίζεται το ενδιάμεσο **I.** Ακολουθεί πυρηνόφιλη προσβολή του διπλού δεσμού στον τριπλό με αποτέλεσμα μια 6-endo κυκλοποίηση. Το ενδιάμεσο **II** που προκύπτει, αποπρωτονιώνεται προς το ενδιάμεσο **III**, το οποίο με τρανσμετάλλωση, δηλαδή μετατροπή του δεσμού C-Cu σε C-H, οδηγεί στο τελικό προϊόν διυδροπυριδίνης **IV**.

Σχήμα 22: Μηχανισμός κυκλοϊσομερείωσης N-1,5 ενυνίων καταλυόμενη από Cu(I).

Η ενδομοριακή κυκλοποίηση N-1,5-ενυνίων βρέθηκε πως σχηματίζει και 1,2διυδροπυριδίνες όταν η αντίδραση καταλύεται από Ag(I) και πιο συγκεκριμένα AgNO₃ (Σχήμα 22).⁹⁰ Τα προϊόντα κυκλοϊσομερείωσης σχηματίζονται σε υψηλές αποδόσεις (70-90%). Παρόμοιος είναι ο μηχανισμός με την προηγούμενη περίπτωση, όπου και εδώ αρχικά πραγματοποιείται συναρμογή του Ag⁺ με τον τριπλό δεσμό του ενυνίου και ενεργοποίηση αυτού. Ακολουθεί πυρηνόφιλη προσβολή του διπλού δεσμού στον τριπλό με αποτέλεσμα μια 6-endo κυκλοποίηση και το σχηματιζόμενο ενδιάμεσο με απομάκρυνση Ag⁺ και μεταφορά πρωτονίου σχηματίζει το τελικό προϊόν 1,2διυδροπυριδίνης.

Σχήμα 23: Αντίδραση κυκλοποίησης N-1,5-ενυνίων προς σχηματισμό 1,2-διυδροπυριδινών καταλυόμενη από AgNO₃.

Σχήμα 24: Προτεινόμενος μηχανισμός κυκλοποίησης N-1,5-ενυνίων παρουσία καταλυτικής ποσότητας AgNO₃.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει ο σχηματισμός πυρρολίων υπό τις ίδιες συνθήκες αντίδρασης όταν οι υποκαταστάτες R^1 = Pr, R^2 = Me και R^3 = CF₃, σε απόδοση 80% (Σχήμα 25).

Σχήμα 25: Αντίδραση σχηματισμού πυρρολίου μέσω *5-exo* κυκλοποίησης ενός N-1,5ενυνίου καταλυόμενη από AgNO₃.

Ο σχηματισμός του πυρρολίου προτάθηκε ότι οφείλεται σε μια 5-*exo* κυκλοποίηση του ενυνίου και όχι σε μια 6-endo κυκλοποίηση (Σχήμα 26).

Σχήμα 26: Προτεινόμενος μηχανισμός κυκλοποίησης N-1,5-ενυνίων προς σχηματισμό πυρρολίων καταλυόμενος από Ag(I).

Ο σχηματισμός πυρρολίων υπό βασικές συνθήκες είχε αναφερθεί από την ερευνητική ομάδα του Cacchi⁹¹ το 2008, όπου χρησιμοποιώντας Cs₂CO₃ παράγονται υποκατεστημένα πυρρόλια (Σχήμα 27).

Σχήμα 27: Αντίδραση σχηματισμού υποκατεστημένων πυρρολίων υπό βασικές συνθήκες.

Ο μηχανισμός είναι ανάλογος με αυτόν του Σχήματος 26, όπου πραγματοποιείται μια 5-exo κυκλοποίηση του ενυνίου προς σχηματισμό πενταμελούς δακτυλίου. Από την ίδια ερευνητική ομάδα δείχθηκε και ο σχηματισμός υποκατεστημένων πυριδινών υπό ομογενείς συνθήκες με καταλύτη τον CuBr (Σχήμα 28). Σε αυτή την περίπτωση πραγματοποιείται μια 6-endo κυκλοποίηση του ενυνίου προς σχηματισμό εξαμελούς δακτυλίου. Όπως και στις προηγούμενες ομογενείς καταλύσεις που αναφέρθηκαν, ο μηχανισμός της αντίδρασης είναι παρόμοιος με εξαίρεση το τελικό στάδιο, όπου πραγματοποιείται μια αντίδραση οξείδωσης προς σχηματισμό της πυριδίνης (Σχήμα 29). Η τελευταία αντίδραση για να πραγματοποιηθεί απαιτούνται 40 mol% CuBr που μάλλον παραπέμπει σε μια σχεδόν στοιχειομετρική αντίδραση.


Σχήμα 28: Αντίδραση κυκλοποίησης N-1,5-ενυνίων προς σχηματισμό υποκατεστημένων πυριδινών παρουσία CuBr.



Σχήμα 29: Μηχανισμός κυκλοποίησης N-1,5 ενυνίων παρουσία CuBr.

Παράδειγμα στοιχειομετρικής και όχι απαραίτητα καταλυτικής αντίδρασης αποτελεί και η κυκλοποίηση N-1,5- ενυνίων παρουσία CuI ώστε να σχηματιστούν οι αντίστοιχες πυριδίνες. Αρχικά σχηματίζεται 1,6-διυδροπυριδίνη, η οποία για να μετατραπεί σε πυριδίνη απαιτεί στοιχειομετρική ποσότητα CuI, ο οποίος στη φάση της τελικής αρωματοποίησης οξειδώνεται προς Cu(II) (Σχήμα 30).⁹²



Σχήμα 30: Κυκλοποίηση N-1,5-ενυνίων παρουσία Cul.

Ένα ακόμα παράδειγμα κυκλοϊσομερείωσης Ν-σουλφονυλο-1,5-ενυνίων έρχεται να προστεθεί από την ερευνητική ομάδα του Wan,⁹³ οι οποίοι μελέτησαν την μη καταλυτική σύνθεση πυριδινών σε ένα στάδιο (Σχήμα 31).



Σχήμα 31: Μη καταλυτική αντίδραση κυκλοϊσομερείωσης Ν-σουλφονυλο-1,5-ενυνίων προς σχηματισμό πυριδινών.

Κατά τη μεθοδολογία αυτή πραγματοποιείται μια αναδιάταξη Claisen που οδηγεί στο ενδιάμεσο V (Σχήμα 32), το οποίο με μεταφορά πρωτονίου και μια 6πηλεκτροκυκλική αντίδραση μετατρέπεται στη διυδροπυριδίνη VI. Στη συνέχεια απόσπαση του σουλφονικού ανιόντος με μηχανισμό Ε1, οδηγεί στο κατιοντικό ενδιάμεσο VII, από το οποίο απόσπαση ενός πρωτονίου από το σουλφονικό ανιόν έχει σαν αποτέλεσμα το σχηματισμό της πυριδίνης VIII.



Σχήμα 32: Μηχανισμός κυκλοϊσομερείωσης Ν-σουλφονυλο-1,5-ενυνίων προς σχηματισμό πυριδινών.

Εκτός από τη σύνθεση πυριδινών, η ερευνητική ομάδα του Wan σε προηγούμενες μελέτες, είχε δείξει τη σύνθεση πυρρολίων⁹⁴ και 1,2-διυδροπυριδινών,⁹⁵ όπου και σε αυτές τις περιπτώσεις ο σχηματισμός των προϊόντων ήταν μη καταλυτικός (Σχήμα 33).



Σχήμα 33: Μη καταλυτική αντίδραση κυκλοϊσομερείωσης Ν-σουλφονυλο-1,5-ενυνίων προς σχηματισμό πυρρολίων (πάνω μέρος). Μη καταλυτική αντίδραση κυκλοϊσομερείωσης Ν-1,5ενυνίων προς σχηματισμό 1,2-διυδροπυριδινών (κάτω μέρος).

Στη βιβλιογραφία είναι γνωστά μόνο δύο παραδείγματα μελέτης κυκλοποίησης N-1,5 ενυνίων στα οποία χρησιμοποιούνται καταλύτες χρυσού. Στο πρώτο παράδειγμα σχηματίζονται υποκατεστημένα πυρρόλια υπό ομογενείς συνθήκες παρουσία ενός καταλύτη του Au(I) (Σχήμα 34).⁹⁶



Σχήμα 34: Αντίδραση κυκλοποίησης N-1,5-ενυνίων προς σχηματισμό πυρρολίων υπό ομογενείς συνθήκες παρουσία ενός καταλύτη του Au(I).

Προτάθηκε ότι η αντίδραση αυτή λαμβάνει χώρα μέσω ενός ενδιαμέσου το οποίο είναι αποτέλεσμα μιας αναδιάταξης τύπου-Claisen. Ένας πιθανός μηχανισμός είναι ο αρχικός σχηματισμός του κατιοντικού ενδιαμέσου **ΙΧ** (Σχήμα 35), το οποίο προκύπτει από 6-endo κυκλοποίηση του ενυνίου. Έπειτα, με αναδιάταξη τύπου-Claisen δημιουργείται το ενδιάμεσο **Χ**, το οποίο με 5-exo κυκλοποίηση οδηγεί στο σχηματισμό του προϊόντος πυρρολίου **ΧΙ**.



Σχήμα 35: Μηχανισμός κυκλοποίησης N-1,5-ενυνίων προς πυρρόλια καταλυόμενη από Au(I).

Στο δεύτερο παράδειγμα σχηματίζονται πυριδίνες, όπου σε μια φιάλη αντίδρασης μια καρβονυλική ένωση αντιδρά με την προπαργυλο αμίνη προς σχηματισμό ενός N-1,5-ενυνίου (κατ' ουσίαν πρόκειται για μια αντίδραση σχηματισμού εναμίνης), το οποίο κυκλοποιείται προς διυδοπυριδίνη. Η ζητούμενη πυριδίνη σχηματίζεται από οξείδωση της διυδροπυριδίνης (Σχήμα 36).⁹⁷



Σχήμα 36: Κυκλοποίηση Ν-1,5-ενυνίων καταλυόμενη από NaAuCl₄.2H₂O (πάνω μέρος). Προτεινόμενος μηχανισμός της αντίδρασης σύνθεσης πυριδινών παρουσία ενός καταλύτη του Au(III) (κάτω μέρος).

2.2 Σύνθεση υποκατεστημένων πυριδινών από αλλενόνες μέσω κυκλοποίησης N-1,5- και N-1,6-ενυνίων καταλυόμενη από νανοσωματίδια Au/TiO₂

Έχοντας υπόψιν τη δυνατότητα προσθήκης των αμινών σε συζυγιακές αλλενόνες (Σχήμα 20),⁸⁸ θεωρήσαμε ότι η πιθανή προσθήκη της προπαργυλο αμίνης σε μια συζυγιακή αλλενόνη θα μπορούσε να σχηματίσει ένα N-1,5-ενύνιο του οποίου η καταλυόμενη από νανοσωματίδια Au κυκλοποίηση, αποτέλεσε και τον στόχο της παρούσας διατριβής. Τα προϊόντα κυκλοποίησης αυτών των N-1,5-ενυνίων θα μπορούσε να είναι πενταμελείς ή εξαμελείς δακτύλιοι. Από την αντίδραση της αλλενόνης **1** με την προπαργυλο αμίνη στους 120 °C, σε διαλύτη διοξάνιο για 30 λεπτά, σχηματίστηκε ποσοτικά το προϊόν προσθήκης **1**' όπως φαίνεται στο Σχήμα 37.



Σχήμα 37: Αντίδραση προσθήκης της προπαργυλο αμίνης στην αλλενόνη 1.

Η γεωμετρία του ενυνίου 1' ήταν αποκλειστικά η Ζ, που φαίνεται στο Σχήμα 37, όπως αποδείχθηκε από πείραμα nOe, όπου ακτινοβολώντας το πρωτόνιο του διπλού δεσμού παρατηρήθηκαν οι αντίστοιχες κορυφές των πρωτονίων του μεθυλίου του διπλού δεσμού και των πρωτονίων που βρίσκονται στην ορθο-θέση στον φαινυλικό δακτύλιο. Σημειωτέον ότι, ο σχηματισμός του προϊόντος 1' ήταν ποσοτικός και δεν χρειάστηκε χρωματογραφικός καθαρισμός, όπως φαίνεται και στο Φάσμα 1 του ακατέργαστου μίγματος της αντίδρασης.



*: dioxane

Φάσμα 1: Φάσμα ¹H-NMR του ενυνίου 1'.

Το επόμενο βήμα ήταν η μελέτη της πιθανής κυκλοποίησης του παραπάνω ενυνίου όπως αναφέρθηκε προηγουμένως. Προσθέτοντας ως καταλύτη νανοσωματίδια Au/TiO₂ (1.2 mol%) εξετάστηκε ένα εύρος διαλυτών σε διαφορετικές θερμοκρασίες και τα αποτελέσματα παρατίθενται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Πίνακας συνθηκών της αντίδρασης.

	H ₂ N solvent T °C 17 h	NH Au/TiC H Me 1'	$\frac{D^2}{Me}$
	Διαλύτης	Θερμοκρασία (°C)	Μετατροπή (%)
1	DCM	25	-
2	Acetone	55	-
3	Benzene	70	3

4	CH ₃ CN	70	9
5	DCE	70	0
6	EtOAc	70	6
7	MeOH	70	12
8	EtOH	70	5
9	Toluene	90	-
10	Toluene	110	100

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 1, οι βέλτιστες συνθήκες ήταν με διαλύτη το τολουόλιο και θερμοκρασία 110 °C, όπου παρατηρήθηκε ο σχηματισμός προϊόντος κυκλοποίησης (εξαμελής δακτύλιος), και πιο συγκεκριμένα της πυριδίνης **1a** με μετατροπή 100% σε χρόνο 17h (Σχήμα 38).



Σχήμα 38: Κυκλοποίηση του **1**΄ προς την πυριδίνη **1a** παρουσία νανοσωματιδίων Au/TiO₂ (1.2 mol %).

Η πυριδίνη **1a** απομονώθηκε με χρωματογραφικό καθαρισμό με απόδοση 78%. Για να διαπιστώσουμε εάν η κυκλοποίηση οφείλεται στα νανοσωματίδια Au, το ενύνιο **1**' κατεργάστηκε με TiO₂ στις ίδιες συνθήκες και δεν παρατηρήθηκε κατανάλωση του ενυνίου, αλλά ούτε και σχηματισμός άλλων προϊόντων. Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκαν ομογενείς καταλύσεις χρησιμοποιώντας τόσο καταλύτες Au(I), όπως ο Ph₃PAuNTf₂ (1 mol%, 25 °C, 17 h), ο Ph-Ph-P(t-Bu)₂-Au-NCMe/AgSbF₆ (2 mol%, 25 °C, 17 h) όσο και Au(III), όπως AuCl₃ (5 mol%, 25 °C, 17 h). Σε καμία από αυτές τις περιπτώσεις δεν παρατηρήθηκε κυκλοποίηση του N-1,5-ενυνίου προς την αντίστοιχη πυριδίνη.

Θέλοντας να εξετάσουμε τη δυνατότητα πραγματοποίησης της διαδικασίας σε μια φιάλη, προστέθηκαν ταυτόχρονα τα αντιδραστήρια και ο καταλύτης Au/TiO₂ σε

διαλύτη τολουόλιο (Σχήμα 39). Διαπιστώθηκε ότι πράγματι σχηματίζεται η πυριδίνη 1a σε καλύτερη απόδοση συνολικά διότι πρόκειται για αντίδραση 2 σταδίων (Φάσμα 2).

Το αποτέλεσμα αυτό ήταν ιδιαίτερα σημαντικό, καθώς η σύνθεση της πυριδίνης **1a** πραγματοποιείται σε ένα μόνο στάδιο, χωρίς να είναι απαραίτητη η απομάκρυνση κάποιου διαλύτη ή ο χρωματογραφικός καθαρισμός του ενυνίου, και μάλιστα σε πολύ ικανοποιητική απόδοση 78%.



Σχήμα 39: Σχηματισμός της πυριδίνης 1a παρουσία καταλυτικής ποσότητας νανοσωματιδίων Au/TiO₂.



Φάσμα 2: Φάσμα ¹Η-ΝΜR του ακατέργαστου μίγματος της αντίδρασης σχηματισμού της πυριδίνης **1a** από την ανάμιξη της αλλενόνης **1** και της προπαργυλο αμίνης παρουσία Au/TiO₂ (1.2 mol%).

Αυτό το πολύ ενθαρρυντικό αποτέλεσμα μας ώθησε να συνεχίσουμε την μελέτη αυτής της αντίδρασης, αναπτύσσοντας μια μεθοδολογία σύνθεσης πυριδινών χρησιμοποιώντας ένα εύρος μονοϋποκατεστημένων, διυποκατεστημένων και τριυποκατεστημένων συζυγιακών αλλενονών και την προπαργυλο αμίνη παρουσία Au/TiO₂ (1.2 mol%) σε διαλύτη τολουόλιο και σε θερμοκρασία 110 °C.

Η σύνθεση των μονοϋποκατεστημένων συζυγιακών αλλενονών **1-16** που μελετήσαμε παρουσιάζεται στο Σχήμα 40. Μια σειρά από αλδεΰδες υποβλήθηκαν σε κατεργασία με το αντιδραστήριο Grignard του προπαργυλο βρωμιδίου, οπότε σχηματίστηκαν οι αντίστοιχες αλκοόλες **A**. Οξείδωση των αλκοολών **A** είτε με Fe(NO₃)₃·9H₂O, TEMPO σε ατμόσφαιρα O₂ (για τις αρωματικές αλκοόλες) είτε με το αντιδραστήριο Dess-Martin (για τις αλειφατικές αλκοόλες), οδήγησαν στο σχηματισμό των μονοϋποκατεστημένων συζυγιακών αλλενονών **1-16** σε αποδόσεις 60-95%.



Σχήμα 40: Μεθοδολογία σύνθεσης των μονοϋποκατεστημένων συζυγιακών αλλενονών 1-16.

Η σύνθεση των διυποκατεστημένων συζυγιακών αλλενονών **18** και **19** που μελετήσαμε παρουσιάζεται στο Σχήμα 41. Πραγματοποιήθηκε μια αντίδραση Wittig μεταξύ ενός σταθεροποιημένου υλιδίου RCOCH=PPh₃ (R=Ph ή MeO) και του οκτανοϋλο χλωριδίου παρουσία βάσης προς σχηματισμό των διυποκατεστημένων αλλενονών **18** και **19**.





Η αλλενόνη 17 είναι εμπορικά διαθέσιμη, ενώ η τριυποκατεστημένη αλλενόνη 20 συντέθηκε από το Λ. Ζορμπά σε προγενέστερη εργασία.

Τα προϊόντα κυκλοποίησης **1a-20a** απομονώθηκαν έπειτα από χρωματογραφικό καθαρισμό σε αποδόσεις ~60-80% (Πίνακα 2).



Πίνακας 2: Κυκλοποίηση Ν-1,5 ενυνίων καταλυόμενη από νανοσωματίδια Αυ/ΤiO2.

30

reactant	product	time	yield
0 7	O Me 7a	17 h	63%
0 0 8	O Me 8a	20 h	72%
9	Me N O 9a	24 h	65%
Me O O O 10	Me N Me O 10a	24 h	62%
√ 0 11	Me N S O 11a	42 h	73%
Me O Ph 12	Me O Ph Me N 12a	17 h	69%
Ph 13	Ph Me 13a	17 h	71%
0 C ₆ H ₁₃ 14	C ₆ H ₁₃ Me N 14a	38 h	64%

reactant	product	time	yield
0 C ₁₁ H ₂₃	C ₁₁ H ₂₃ Me N 15a	22 h	70%
0 16	O Me N 16a	48 h	58%
Eto 17	Eto Me N 17a	17 h	73%
MeO C ₆ H ₁₃	0 Me0 C ₇ H ₁₅ 18a	17 h	75%
Ph C ₆ H ₁₃	Ph C ₇ H ₁₅ N 19a	35 h	67%
O Me Ph Me	Ph Me Me	48 h	67%
20	20a		

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 2, οι αρυλο αλλενόνες σχηματίζουν τα προϊόντα κυκλοποίησης σε ~17-24 h σε υψηλές αποδόσεις (60-80%), ενώ οι αλκυλο αλλενόνες απαιτούν σχετικά περισσότερο χρονικό διάστημα (μέχρι 48 h), σχημτίζοντας τα αντίστοιχα προϊόντα σε αποδόσεις ~60-70%. Οι αλλενυλο εστέρες 17 και 18 σχηματίζουν και αυτοί τα αντίστοιχα προϊόντα σε 17 h σε ικανοποιητικές αποδόσεις (~75%). Τέλος, η αντίδραση με την ευαίσθητη αλλενόνη 13 οδηγεί στο σχηματισμό της πυριδίνης 13a σε 17 h με απόδοση 71%, χωρίς να παρατηρηθεί διάνοιξη του κυκλοπροπανικού δακτυλίου.

Έχοντας αυτά τα αποτελέσματα στα οποία χρησιμοποιήθηκε η προπαργυλο αμίνη, θελήσαμε να συνθέσουμε υποκατεστημένες προπαργυλο αμίνες στον sp-C και να εξετάσουμε την πιθανή κυκλοποίηση των αναμενόμενων N-1,5-ενυνίων. Η σύνθεσή τους φαίνεται στο Σχήμα 42. Αρχικά η προπαργυλο αμίνη προστατεύθηκε με την ομάδα -BOC. Ακολούθησε αντίδραση Sonogashira κατά την οποία εισάγεται ο άρυλο υποκαταστάτης στον τριπλό δεσμό της προστατευμένης αμίνης και το νέο προϊόν απομονώθηκε με χρωματογραφικό καθαρισμό (**21** και **22**). Τέλος, πραγματοποιήθηκε αντίδραση αποπροστασίας της ομάδας -BOC με επίδραση τριφθοροξικού οξέος, με αποτέλεσμα το σχηματισμό της υποκατεστημένης προπάργυλο αμίνης (**23** για X=H και **24** για X=Me).



Σχήμα 42: Μεθοδολογία σύνθεσης των υποκατεστημένων προπαργυλο αμινών 23 και 24.

Όπως και στις προηγούμενες περιπτώσεις μελετήθηκαν οι αντιδράσεις σύνθεσης των αντίστοιχων 2,3,4-τριυποκατεστημένων πυριδινών μέσω σχηματισμού N-1,5-ενυνίων και κυκλοποίησης παρουσία του καταλύτη Au/TiO₂. Παρά της στερεοχημική παρεμπόδιση που υπάρχει στον τριπλό δεσμό, η κυκλοποίηση πραγματοποιήθηκε σε ικανοποιητικές αποδόσεις ~70-80% και απομονώθηκαν τα προϊόντα κυκλοποίησης **3c**, **3d**, **5c**, **7c**, **18c** και **18d** έπειτα από χρωματογραφικό καθαρισμό. Τα αποτελέσματα παρατίθενται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3: Αποτελέσματα κυκλοποίησης με τη προσθήκη των αμινών **23** και **24** στις αλλενόνες.

R^1 R^2	$ \begin{array}{c} \text{Ar} \underbrace{(1 \text{ eq}) \text{NH}_2} \\ \underbrace{(1 \text{ eq}) \text{NH}_2} \\ \text{Au/TiO}_2 (1.2 \text{ mol}\%) \\ \text{Toluene 110 °C} \text{R}_1 - 1 \\ \end{array} $	$\begin{bmatrix} Ar \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ $	$\rightarrow R^{1}$
reactant	product	time	yield
MeO 3	MeO Me N 3c	18 h	82%
MeO C ₆ H ₁₃	0 Ph MeO C ₇ H ₁₅ N 18c	18 h	70%
MeO 3	Me MeO MeO Me N	18 h	80%
F 5	F Me N 5c	18 h	75%
0 7	Me O Me N 7c	18 h	67%



Μια τελευταία αλκυνυλαμίνη που χρησιμοποιήθηκε για την περαιτέρω μελέτη αυτής της κυκλοποίησης ήταν η 3-βουτυνυλαμίνη στην οποία ο τριπλός δεσμός απέχει ένα επιπλέον δεσμό από την αμινομάδα σε σχέση με την προπαργυλο αμίνη και θελήσαμε να εξετάσουμε την πιθανή κυκλοποίηση του αναμενόμενου N-1,6-ενυνίου από την προσθήκη της σε αλλενόνη. Έτσι, έγινε ταυτόχρονη προσθήκη των αντιδραστηρίων με τον καταλύτη Au/TiO₂ (1.2 mol %) προς αρχικό σχηματισμό του αντίστοιχου N-1,6-ενυνίου και διαπιστώθηκε η κυκλοποίηση προς τις αντίστοιχες 4-Με-υποκατεστημένες πυριδίνες. Τα αποτελέσματα παρατίθενται στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4: Κυκλοποίηση Ν-1,6-ενυνίων καταλυόμενη από νανοσωματίδια Αυ/ΤiO2.

R^1 R^2	$ \frac{H_2N_{(1 eq)}}{Au/TiO_2} R_1 - C_2 $ Toluene 110 °C	$\left[\begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\$	R^1 R^2 R^2
reactant	product	time	yield
	O Me Me N 1b	24 h	61%
Me 2	Me Me N	24 h	64%

reactant	product	time	yield
MeO 3	MeO Me MeO Me 3b	24 h	69%
	CI Me N 4b	24 h	71%
F 5	F Me N 5b	24 h	68%
0 7	O Me Me N 7b	72 h	64%
0 0 8	O Me Me N 8b	72 h	48%
C ₆ H ₁₃ 14	C ₆ H ₁₃ Me N 14b	48 h	60%
C ₁₁ H ₂₃	O Me C ₁₁ H ₂₃ Me N 15b	72 h	58%
0 16	O Me Me N 16b	48 h	67%

reactant	product	time	yield
Eto 17	O Me Eto Me N 17b	24 h	67%
MeO C ₆ H	0 Me MeO C ₇ H ₁₅ N 18b	48 h	78%
Ph C_6H_{13}	Ph C_7H_{15} N 19b	35 h	85%

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 4, οι αντιδράσεις με την 3-βουτυνυλαμίνη απαιτούν περισσότερο χρόνο και οι αποδόσεις είναι χαμηλότερες συγκριτικά με τις αντιδράσεις των αλλενονών με την προπαργυλο αμίνη (ή των υποκατεστημένων προπαργυλο αμινών). Σε αυτές τις περιπτώσεις υπάρχει ένα μεθύλιο στη 4-θέση της πυριδίνης, καθώς πραγματοποιείται μια 6-εχο κυκλοποίηση σε αντίθεση με την περίπτωση της προπαργυλο αμίνης και των υποκατεστημένων προπαργυλο αμινών, όπου πραγματοποιείται μια 6-endo κυκλοποίηση. Γενικά με βάση τη θεωρία, η κυκλοποίηση που ευνοείται είναι η 6-endo έναντι της 6-exo.

2.3 Προτεινόμενος μηχανισμός

Ο προτεινόμενος μηχανισμός για την κυκλοποίηση N-1,5-ενυνίων παρουσιάζεται στο Σχήμα 43. Αρχικά πραγματοποιείται μια μη καταλυόμενη συζυγής προσθήκη της αμίνης στην αλλενόνη προς σχηματισμό του N-1,5-ενυνίου. Παρουσία νανοσωματιδίων Au, ο τριπλός δεσμός του ενυνίου συναρμόζεται με τον καταλύτη και ακολουθεί μια 6-endo κυκλοποίηση προς σχηματισμό του ενδιαμέσου **XII**. Τρανσμετάλλωση του ενδιαμέσου **XII** από την ταυτόχρονη μεταφορά πρωτονίου από την πρωτονιομένη αμινομάδα έχει σαν αποτέλεσμα το σχηματισμό της διυδροπυριδίνης **XIII**, η οποία οξειδώνεται ταχύτατα προς την αντίστοιχη πυριδίνη. Η οξείδωση πραγματοποιείται από το ατμοσφαιρικό και καταλύεται από τα νανοσωματίδια Au. Αντίστοιχη παρατήρηση είχε γίνει παλαιότερα στο εργαστήριό μας όπου 1,2 διϋδροκινολίνες οξειδώνονται προς κινολίνες από το Ο₂ παρουσία Au/TiO₂.⁹⁸



Σχήμα 43: Προτεινόμενος μηχανισμός κυκλοποίησης Ν-1,5-ενυνίων.

Ανάλογος είναι και ο μηχανισμός στην περίπτωση της αντίδρασης αλλενονών με τη 3-βουτυνυλαμίνη. Αρχικά, σχηματίζεται ένα N-1,6-ενύνιο από τη μη καταλυόμενη προσθήκη της 3-βουτυνυλαμίνης στην αλλενόνη. Ακολουθεί συναρμογή των νανοσωματιδίων Au/TiO₂ στον τριπλό δεσμό του ενυνίου και 6-*exo* κυκλοποίηση προς σχηματισμό του ενδιαμέσου **XIV**. Μέσω τρανσμετάλλωσης από μεταφορά πρωτονίου σχηματίζεται η διυδροπυριδίνη **XV**, η οποία οξειδώνεται από το O₂ προς την πυριδίνη, σε μια αντίδραση που όπως και προηγουμένως καταλύεται από τον Au/TiO₂.



Σχήμα 44: Προτεινόμενος μηχανισμός κυκλοποίησης Ν-1,6-ενυνίων.

Κατά την αντίδραση αλλενονών με δευτεροταγείς προπαργυλο αμίνες παρατηρήθηκε μόνο ο σχηματισμός των αντίστοιχων N-1,5-ενυνίων και όχι κάποιο περαιτέρω προϊόν κυκλοποίησης. Αυτό πιθανόν να οφείλεται στο γεγονός ότι το πιθανό ενδιάμεσο που σχηματίζεται δεν μπορεί να πραγματοποιήσει τρανσμετάλλωση και πιθανή οξείδωση στη συνέχεια. Έτσι, παρόλο τον πιθανό σχηματισμό αντίστοιχου ενδιαμέσου κυκλοποίησης, η αντίδραση δεν προχωρά προς το σχηματισμό προϊόντος κυκλοϊσομερείωσης, αλλά επιστρέφει στο θερμοδυναμικά σταθερό ενύνιο.



Σχήμα 45: Η αντίδραση αλλενονών με δευτεροταγείς προπαργυλο αμίνες παρουσία Au/TiO₂ δεν οδηγεί σε προϊόντα κυκλοποίησης.

Ακόμα εξετάστηκε η διυποκατάσταση στη θέση 1 της αλλενόνης, όπου όταν πραγματοποιήθηκε η αντίδραση μεταξύ μιας τέτοιας αλλενόνης και της προπαργυλο αμίνης, δεν παρατηρήθηκε κάποιο προϊόν κυκλοποίησης, όπως διυδροπυριδίνη ή πυριδίνη.



Σχήμα 46: Αντίδραση διυποκατεστημένης αλλενόνης στη θέση 1 με την προπαργυλο αμίνη.

3. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

3.1 Όργανα και πειραματικές τεχνικές

Τα φάσματα $^1 \rm H, \, ^{13} C$ λήφθηκαν σε φασματόμετρα 300 MHz DPX Brucker και 500 MHz AMX Brucker.

Ο καθαρισμός όλων των ενδιαμέσων και τελικών ενώσεων πραγματοποιήθηκε με χρωματογραφία στήλης μέτριας πίεσης (flash column chromatography) με υλικό στήριξης SiO₂ (silica gel 60, SDS, 230-400 mesh ASTM). Ο έλεγχος των αντιδράσεων πραγματοποιήθηκε μέσω χρωματογραφίας λεπτής στοιβάδος (TLC) όπου χρησιμοποιήθηκαν πλακίδια επικαλυμμένα με SiO₂ είτε με λήψη φάσματος ¹H NMR μέσα από την αντίδραση (in situ).

Η ξήρανση των οργανικών εκχυλισμάτων πραγματοποιήθηκε με MgSO4 και η με σκοπό την απομάκρυνση των διαλυτών σε συμπύκνωση των μιγμάτων περιστροφικό αποστακτήρα κενού. Η ξήρανση των διαλυτών Et2O και THF πραγματοποιήθηκε με απόσταξη παρουσία Να υπό αδρανή ατμόσφαιρα όπου *χρησιμοποιήθηκε* δείκτης βενζοφαινόνης. Για ξήρανση DCM τη του πραγματοποιήθηκε χρωματογραφία στήλης με πληρωτικό υλικό SiO2 ενώ στη συνέχεια ο διαλύτης συλλέχθηκε σε προξηραμένη φιάλη ή δοχείο εφοδιασμένο με ενεργοποιημένα μοριακά κόσκινα.

Τα αντιδραστήρια είναι προμηθευμένα από τις εταιρίες Aldrich, Merck, Fluka και Strem. Ο καταλύτης Au/TiO₂ (1% w/w, μέση διάμετρος νανοσωματιδίων 3nm) είναι εμπορικά διαθέσιμος από την εταιρία Strem Chemicals.

Τα υλίδιο MeO(O)C=PPh₃ συντέθηκε από το Μάριο Κυδωνάκη, ενώ η τριυποκατεστημένη αλλενόνη **20** και το υλίδιο PhC(O)C=PPh₃ από το Λέανδρο Ζορμπά. Η αλλενόνη **17** είναι εμπορικά διαθέσιμη από την εταιρία Aldrich.

3.2 Γενικές συνθετικές και καταλυτικές μέθοδοι



3.2.1 Σύνθεση μονοϋποκατεστημένων αλλενονών

Σε προξηραμένη δίλαιμη σφαιρική φιάλη, εφοδιασμένη με κάθετο ψυκτήρα, μαγνητικό αναδευτήρα και προσθετική φιάλη υπό αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου (N₂) προστίθενται σε άνυδρο διαλύτη Et₂O 1 ισοδύναμο Mg και 0.01 ισοδύναμα HgCl₂. Στη συνέχεια τοποθετείται στην προσθετική φιάλη 1 ισοδύναμο προπάργυλο βρωμιδίου διαλυμένο σε άνυδρο Et₂O. Ακολουθεί προσθήκη του 1/5 του περιεχομένου της προσθετικής φιάλης στη σφαιρική και στη συνέχεια η αντίδραση θερμαίνεται για μερικά λεπτά. Η παρατήρηση βρασμού σημαίνει πως το προπάργυλο βρωμίδιο έχει αργίσει να αντιδρά με το Mg. Από αυτό το σημείο ακολουθεί στάγδην η προσθήκη του υπόλοιπου διαλύματος της προσθετική φιάλης στο περιεχόμενο της σφαιρικής φιάλης. Ύστερα προστίθενται στάγδην στη προσθετική 0.7 ισοδύναμα της αλδεΰδης RCHO στους 0 °C. Η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου (για αρωματικές αλδεΰδες) ή με θέρμανση στους 35 °C (για αλειφατικές αλδεΰδες). Η πορεία της αντίδραση ελέγχεται με TLC. Με την ολοκλήρωση της αντίδρασης προστίθεται μικρή ποσότητα H₂O και το μίγμα διηθείται σε ηθμό πληρωμένο με SiO₂ με διαλύτη DCM. Ακολουθεί απομάκρυνση του διαλύτη υπό κενό. Έπειτα πραγματοποιείται γρωματογραφικός διαγωρισμός για την απομόνωση των αλκοολών όπου απαιτείται και οι αποδόσεις κυμαίνονται μεταξύ 90-99%.

Για το δεύτερο στάδιο σύνθεσης μονοϋποκατεστημένων συζυγιακών αλλενονών, σε σφαιρική φιάλη, εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα προστίθενται 1 ισοδύναμο του προϊόντος αρωματικής αλλυλικής αλκοόλης, διαλύτης DCE, 0.1 ισοδύναμα Fe(NO₃)₃·9H₂O, 0.1 ισοδύναμα TEMPO και 0.1 ισοδύναμα NaCl παρουσία ατμόσφαιρας O₂. Η αντίδραση αφήνεται σε θερμοκρασία δωματίου και ελέγχεται με TLC. Μετά την ολοκλήρωση της ακολουθεί απομάκρυνση του διαλύτη και πραγματοποιείται χρωματογραφικός καθαρισμός του προϊόντος της συζυγιακής αλλενόνης και οι αποδόσεις κυμαίνονται μεταξύ 60-90%.

Για τις αλειφατικές αλκοόλες πραγματοποιήθηκε η διαδικασία που ακολουθεί: Σε προξηραμένη μονόλαιμη σφαιρική φιάλη, εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα και σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου N₂ προστίθεται 1 ισοδύναμο προπαργυλο αλκοόλης και άνυδρος διαλύτης DCM. Έπειτα προστίθενται 1,2 ισοδύναμα DMP από διάλυμα DMP/DCM 15% wt στο περιεχόμενο της σφαιρικής και η αντίδραση αφήνεται σε θερμοκρασία δωματίου. Η πορεία της αντίδρασης ελέγχεται με TLC. Μετά την ολοκλήρωση της ακολουθεί προσθήκη μικρής ποσότητας νερού. Το μίγμα εκχυλίζεται με DCM (×3), η οργανική στιβάδα ξεπλένεται με υδατικό διάλυμα NaHCO₃ και ξηραίνεται με MgSO₄. Το μίγμα συμπυκνώνεται υπό κενό και ακολουθεί χρωματογραφικός καθαρισμός του προϊόντος (αποδόσεις 70-95%).

Γενική παρατήρηση και για τις δύο αντιδράσεις: και από τις δύο οξειδώσεις που πραγματοποιούνται σε διαφορετικές συνθήκες, προκύπτει το συντακτικό ισομερές των συζυγιακών αλλενονών, τα αντίστοιχα κετο-αλκύνια, τα οποία κατά τη διαδικασία χρωματογραφικού διαχωρισμού ισομερίζονται προς τα τελικά προϊόντα αλλενονών.

3.2.2 Σύνθεση 1,3-διυποκατεστημένων συζυγιακών αλλενονών



Σε προξηραμένη σφαιρική φιάλη εφοδιασμένη, με μαγνητικό αναδευτήρα και υπό αδρανή ατμόσφαιρα αργού (Ar) προστίθενται 1 ισοδύναμο υλιδίου, 1 ισοδύναμο τριαιθυλαμίνης και διαλύτης DCM. Έπειτα, προστίθεται στους 0 °C 1 ισοδύναμο ακυλο χλωριδίου διαλυμένο σε DCM. Η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου. Μετά το πέρας της αντίδρασης απομακρύνεται ο διαλύτης και πραγματοποιείται χρωματογραφικός καθαρισμός του προϊόντος.

3.2.3 Σύνθεση υποκατεστημένων προπάργυλο αμινών



Σε σφαιρική φιάλη εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα, προστίθενται ο διαλύτης THF/H₂O (3:1), 1 ισοδύναμο προπάργυλο αμίνης, 1.2 ισοδύναμα τριαιθυλαμίνης και 1.2 ισοδύναμα (BOC)₂O σε θερμοκρασία δωματίου. Η πορεία της αντίδρασης ελέγχεται με TLC. Μετά το πέρας της αντίδρασης απομακρύνεται το THF, πραγματοποιούνται εκχυλίσεις του μίγματος με DCM (×3) και η οργανική στιβάδα ξηραίνεται με MgSO₄. Το μίγμα συμπυκνώνεται υπό κενό. Δεν πραγματοποιήθηκε χρωματογραφικός καθαρισμός.

Για το δεύτερο στάδιο σύνθεσης των διϋποκατεστημένων προπαργυλο αμινών, σε προξηραμένη δίλαιμη σφαιρική φιάλη, εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα και υπό ροή αργού (Ar), προστίθενται 0.02 ισοδύναμα PdCl₂(PPh₃)₂, 0.02 ισοδύναμα CuI, 1 ισοδύναμο BOC-προστατευμένης προπάργυλο αμίνης και διαλύτης (i-Pr)₂NH. Έπειτα, προστίθενται 1 ισοδύναμο άρυλο ιωδιδίου διαλυμένο σε διαλύτη DMF σε θερμοκρασία δωματίου. Η πορεία της αντίδρασης ελέγχεται με TLC. Μετά το πέρας της αντίδρασης το μίγμα αραιώνεται με EtOAc. Προστίθεται 0.1N HCl μέχρι εξουδετέρωσης της αμίνης και πραγματοποιούνται εκχυλίσεις με NH₄Cl (×3). Η οργανική στιβάδα ξηραίνεται με MgSO₄. Το μίγμα συμπυκνώνεται υπό κενό και ακολουθεί χρωματογραφικός καθαρισμός του προϊόντος (αποδόσεις 80-95%).

Για το τρίτο στάδιο της συνθετικής πορείας, σε προξηραμένη δίλαιμη σφαιρική φιάλη, εφοδιασμένη με μαγνητικό αναδευτήρα και υπό ροή αργού (Ar), προστίθενται 1 ισοδύναμο του προϊόντος του προηγούμενου σταδίου σε διαλύτη DCM και 5 ισοδύναμα τριφθοροξικού οξέος. Η πορεία της αντίδρασης ελέγχεται με TLC. Μετά το πέρας της αντίδρασης το μίγμα εκχυλίζεται με NaHCO₃ (×3) και η υδατική στιβάδα που συλλέγεται, εκχυλίζεται με DCM (×2). Οι δύο οργανικές στιβάδες ενώνονται και ξηραίνονται με MgSO₄. Το μίγμα συμπυκνώνεται υπό κενό. Δεν απαιτείται χρωματογραφικός καθαρισμός του προϊόντος (αποδόσεις >90%).

3.2.4 Σύνθεση υποκατεστημένων πυριδινών μέσω κυκλοποίησης N-1,5- ή N-1,6ενυνίων καταλυόμενη από Au/TiO2



Σε αυτόκλειστο, εφοδιασμένο με μαγνητικό αναδευτήρα προστίθενται 1 ισοδύναμο από την αλλενόνη, 1 ισοδύναμο από την προπάργυλο αμίνη (ή την υποκατεστημένη προπαργυλο αμίνη), 1.2 ισοδύναμα από τον καταλύτη Au/TiO₂ (1 mol% Au) και ως διαλύτης το τολουόλιο. Το μίγμα θερμαίνεται στους 110 °C για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα (βλ. Πίνακες 2, 3, 4 και 5). Η αντίδραση ελέγχεται με TLC και in situ ¹H NMR. Μετά το πέρας της αντίδρασης, αυτή διηθείται σε πιπέτα με σκοπό την απομάκρυνση του καταλύτη Au/TiO₂ από το μίγμα της αντίδρασης. Το προϊόν υπόκειται σε χρωματογραφικό διαχωρισμό, οπότε λαμβάνεται το τελικό προϊόν πυριδίνης σε αποδόσεις 60-80%. Η ίδια διαδικασία πραγματοποιείται στην περίπτωση των N-1,6-ενυνίων από αντίδραση αλλενονών και 3-βουτυνυλαμίνης.

4. ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

4.1. Φασματοσκοπικά δεδομένα αλλενονών

deca-1,2-dien-4-one (14)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 5.76 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.55-1.63 (m, 2H), 1.25-1.31 (m, 6H), 0.87 (t, J = 6.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 216.6, 201.0, 96.7, 79.2, 39.2, 31.6, 28.8, 24.5, 22.5, 14.0.

methyl deca-2,3-dienoate (18)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 5.57-5.61 (m, 2H), 3.72 (d, J = 2 Hz, 3H), 2.12 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 1.25-1.34 (m, 6H), 0.87 (t, J = 7 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 212.3, 166.7, 95.4, 87.8, 51.9, 31.5, 28.6, 28.6, 27.4, 22.6, 14.0.

1-phenyldeca-2,3-dien-1-one (19)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.86 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.52 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.42 (dd, $J_1 = J_2 = 7.5$ Hz, 2H), 6.33 (m, 1H), 5.59 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 1.43 (m, 2H), 1.22-1.29 (m, 6H), 0.86 (t, J = 7 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 213.8, 192.0, 137.7, 132.4, 128.6, 128.1, 95.0, 93.9, 31.5, 28.7, 28.6, 27.7, 22.5, 14.0.

4.2. Φασματοσκοπικά δεδομένα προστατευμένων προπαργυλο αμινών

tert-butyl (3-phenylprop-2-yn-1-yl)carbamate (21)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.41 (m, 2H), 7.30 (m, 3H), 4.81 (s, 1H), 4.15 (s, 2H), 1.47 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 155.3, 131.7, 128.3, 128.2, 122.7, 85.3, 83.1, 79.9, 31.2, 28.3.

tert-butyl (3-(p-tolyl)prop-2-yn-1-yl)carbamate (22)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.30 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 4.81 (s, 1H), 4.14 (d, *J* = 4 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.46 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 155.3, 138.4, 131.5, 129.0, 119.6, 84.6, 83.2, 79.9, 31.2, 28.3, 21.4.

4.3. Φασματοσκοπικά δεδομένα υποκατεστημένων προπαργυλο αμινών

3-phenylprop-2-yn-1-amine (23)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.41 (m, 2H), 7.30 (m, 3H), 3.65 (s, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 131.5, 128.2, 128.0, 123.1, 90.1, 82.4, 32.1.

3-(p-tolyl)prop-2-yn-1-amine (24)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.30 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 2.33 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 138.0, 131.4, 129.0, 120.0, 89.4, 82.5, 32.1, 21.4.

4.4. Φασματοσκοπικά δεδομένα προϊόντων

(2-methylpyridin-3-yl)(phenyl)methanone (1a)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.64 (dd, $J_1 = 5$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.63 (m, 2H), 7.49 (t, J = 8 Hz, 2H), 7.24 (dd, $J_1 = 7.5$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz 1H), 2.55(s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 196.6, 156.4, 149.9, 136.8, 136.6, 134.2, 133.8, 130.0, 128.8, 120.6, 23.0.

(2-methylpyridin-3-yl)(p-tolyl)methanone (2a)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.62 (dd, $J_1 = 5$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.62 (dd, $J_1 = 7.5$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.22 (dd, $J_1 = 7.5$ Hz, $J_2 = 5$ Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.43 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 196.5, 156.3, 150.1, 144.8, 135.9, 134.4, 134.3, 130.2, 129.4, 120.3, 23.2, 21.7.

(4-methoxyphenyl)(2-methylpyridin-3-yl)methanone (3a)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.62 (dd, $J_1 = 5$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.62 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.23 (dd, $J_1 = 7.5$ Hz, $J_2 = 5$ Hz, 1H), 6.95 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.52 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 195.3, 164.2, 156.0, 149.8, 135.9, 134.7, 132.4, 129.7, 120.5, 114.0, 55.6, 22.9.



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.65 (dd, J_1 = 4.5 Hz, J_2 = 1.5 Hz, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.62 (dd, J_1 = 8 Hz, J_2 = 1.5 Hz, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 2.54 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 195.4, 156.4, 150.2, 140.4, 136.3, 135.1, 133.7, 131.3, 129.1, 120.6, 23.1.

(4-fluorophenyl)(2-methylpyridin-3-yl)methanone (5a)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.65 (dd, $J_1 = 5$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.66 (dd, $J_1 = 7.5$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J_1 = 7.5$ Hz, $J_2 = 5$ Hz, 1H), 7.16 (m, 2H), 2.57 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 194.9, 167.2, 165.2, 156.2, 149.9, 136.4, 134.0, 133.2, 133.1, 132.7, 132.6, 120.6, 116.1, 116.0, 22.9.

(2-bromophenyl)(2-methylpyridin-3-yl)methanone (6a)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.63 (dd, $J_1 = 5$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.17 (dd, $J_1 = 7.5$ Hz, $J_2 = 5$ Hz, 1H), 2.77 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 196.9, 159.2, 151.6, 140.6, 138.4, 133.7, 132.6, 132.1, 130.1, 127.5, 120.7, 120.1, 24.4.

(2-methylpyridin-3-yl)(naphthalen-2-yl)methanone (7a)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.69 (dd, $J_1 = 5$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.00 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H), 7.91 (m, 4H), 7.70 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 2.57 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 196.9, 156.6, 150.5, 136.0, 135.8, 134.3, 134.2, 132.7, 132.3, 129.7, 129.0, 128.8, 127.9, 127.0, 124.7, 120.4, 23.4.

(E)-1-(2-methylpyridin-3-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one (8a)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.62 (dd, $J_1 = 5$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J_1 = 7.5$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.43 (m, 4H), 7.24 (dd, $J_1 = 7.5$ Hz, $J_2 = 5$ Hz, 1H), 7.10 (d, J = 16 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 194.2, 155.7, 149.6, 145.9, 134.6, 133.4, 133.2, 130.1, 128.1, 127.5, 125.1, 119.6, 22.5.

(E)-3-(furan-2-yl)-1-(2-methylpyridin-3-yl)prop-2-en-1-one (9a)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.60 (dd, $J_1 = 5$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J_1 = 7.5$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.00 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.51 (dd, $J_1 = 3.5$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 2.66 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 194.2, 156.7, 150.9, 150.4, 145.6, 135.7, 134.4, 132.2, 123.1, 120.6, 117.0, 112.8, 23.4.



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.62 (dd, $J_1 = 5$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J_1 = 7.5$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J_1 = 7.5$ Hz, $J_2 = 5$ Hz, 1H), 6.91 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.44 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 182.5, 160.0, 156.7, 151.1, 150.1, 136.1, 133.4, 123.8, 120.4, 109.6, 22.7, 14.2.

(2-methylpyridin-3-yl)(thiophen-2-yl)methanone (11a)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.63 (dd, $J_1 = 5$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J_1 = 5$ Hz, $J_2 = 1$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J_1 = 4$ Hz, $J_2 = 1$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 5$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J_1 = 5$ Hz, $J_2 = 4$ Hz, 1H), 2.60 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 188.7, 156.4, 150.6, 144.2, 135.7, 135.5, 135.5, 133.9, 128.4, 120.2, 23.0.

1-(2-methylpyridin-3-yl)-3-phenylbutan-1-one (12a)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.56 (dd, $J_1 = 5$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J_1 = 7.5$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.24 (dd, $J_1 = 7.5$ Hz, $J_2 = 5$ Hz, 1H), 7.19 (m, 3H), 3.39-3.46 (m, 1H), 3.22 (dd, $J_1 = 16.5$ Hz, $J_2 = 7.5$ Hz, 1H), 3.11 (dd, $J_1 = 16.5$ Hz, $J_2 = 7.5$ Hz, 1H), 3.11 (dd, $J_1 = 16.5$ Hz, $J_2 = 7.5$ Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.35 (d, J = 7 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 202.2, 157.3, 150.3, 145.6, 135.9, 133.9, 128.6, 126.8, 126.5, 120.8, 50.1, 36.0, 23.6, 22.1.



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.58 (dd, J_1 = 4.5 Hz, J_2 = 1.5 Hz, 1H), 7.94 (dd, J_1 = 7.5 Hz, J_2 = 1.5 Hz, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.63 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.61 (m, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 201.4, 156.8, 150.5, 139.7, 136.2, 134.7, 128.7, 126.8, 126.0, 120.9, 32.8, 31.0, 23.8. 20.0.

1-(2-methylpyridin-3-yl)heptan-1-one (14a)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.56 (dd, $J_1 = 5$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 5$ Hz, 1H), 2.86 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.66-1.71 (m, 2H), 1.28-1.36 (m, 6H), 0.87 (t, J = 3.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 202.7, 156.5, 149.8, 134.7, 132.5, 119.7, 40.7, 30.6, 27.9, 23.3, 23.2, 21.5, 13.0.

1-(2-methylpyridin-3-yl)dodecan-1-one (15a)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.56 (dd, $J_1 = 5$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J_1 = 7.5$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J_1 = 7.5$ Hz, $J_2 = 5$ Hz, 1H), 2.86 (t, J = 7 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.24-1.34 (m, 16H), 0.86 (t, J = 7 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 203.7, 157.5, 150.8, 135.6, 133.5, 120.7, 41.7, 31.9, 29.6, 29.4, 29.4, 29.3, 29.2, 24.3, 24.2, 22.6, 14.1.



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.57 (dd, $J_1 = 5$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 5$ Hz, 1H), 5.72 (m, 2H), 3.25-3.31(m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.28-2.34 (m, 1H), 2.11-2.20 (m, 3H), 1.96 (m, 1H), 1.63-1.71 (m, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 206.8, 157.3, 150.6, 135.0, 133.6, 126.7, 125.2, 120.6, 44.8, 27.1, 24.8, 24.6, 23.9.

ethyl 2-methylnicotinate (17a)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.61 (dd, $J_1 = 5$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 8.22 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 5$ Hz, 1H), 4.38 (q, J = 7 Hz, 2H), 2.85 (s, 3H), 1.40 (t, J = 7 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 166.4, 159.6, 151.2, 138.6, 125.9, 121.0, 61.4, 24.5, 14.2.

methyl 2-heptylnicotinate (18a)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.64 (dd, J_1 = 4.5 Hz, J_2 = 2 Hz, 1H), 8.15 (dd, J_1 = 8 Hz, J_2 = 2 Hz, 1H), 7.20 (dd, J_1 = 8 Hz, J_2 = 4.5 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.14 (dd, J_1 = J_2 = 8 Hz, 2H), 1.66-1.71 (m, 2H), 1.25-1.41 (m, 8H), 0.86 (t, J = 7 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 167.0, 163.6, 151.6, 138.6, 125.3, 120.7, 52.3, 37.0, 31.8, 30.1, 29.7, 29.1, 22.6, 14.1.



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.67 (dd, $J_1 = 5$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.48 (dd, $J_1 = J_2 = 7.5$ Hz, 2H), 7.21 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 5$ Hz, 1H), 2.78 (dd, $J_1 = J_2 = 7.5$ Hz, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.16-1.25 (m, 8H), 0.82 (t, J = 7 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 197.1, 160.6, 150.4, 137.1, 135.9, 134.0, 133.7, 130.0, 128.7, 120.2, 36.2, 31.6, 30.0, 29.5, 29.0, 22.6, 14.0.

(2-isopropylpyridin-3-yl)(phenyl)methanone (20a)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.73 (s, 1H), 7.79 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.63 (t, J = 7 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 3.11 (septet, J = 6.5 Hz, 1H), 1.26 (d, J = 6.5 Hz, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 197.0, 164.4, 150.3, 137.0, 135.8, 133.9, 133.7, 130.1, 128.7, 120.4, 33.1, 29.7, 22.4.

(2,4-dimethylpyridin-3-yl)(phenyl)methanone (1b)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.45 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.62 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.48 (dd, $J_1 = J_2 = 7.5$ Hz, 2H), 7.05 (d, J = 5 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.14 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 198.3, 154.0, 149.1, 144.2, 136.5, 135.1, 134.2, 129.3, 129.1, 122.8, 22.7, 19.1.

(2,4-dimethylpyridin-3-yl)(p-tolyl)methanone (2b)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.44 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 5 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 197.8, 153.9, 149.0, 145.4, 144.2, 135.3, 134.1, 129.8, 129.5, 122.8, 22.7, 21.8, 19.0.

(2,4-dimethylpyridin-3-yl)(4-methoxyphenyl)methanone (3b)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.43 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.74 (br. d, J = 6.5 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 5 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.14 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 196.3, 164.5, 153.7, 148.4, 144.7, 135.5, 131.8, 129.5, 122.9, 114.3, 55.6, 22.4, 19.1.

(4-chlorophenyl)(2,4-dimethylpyridin-3-yl)methanone (4b)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.45 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 5 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 196.9, 153.8, 149.2, 144.3, 140.9, 134.8, 134.6, 130.7. 129.5, 122.8, 22.7, 19.0.

(2,4-dimethylpyridin-3-yl)(4-fluorophenyl)methanone (5b)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.44 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.81 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 5.5$ Hz, 2H), 7.14 (dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 8$ Hz, 2H), 7.05 (d, J = 5 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 196.5, 167.4, 165.4, 153.8, 149.1, 144.2, 134.8, 133.0, 132.9, 132.1, 132.0, 122.8, 116.4, 116.2, 22.6, 19.0.

(2,4-dimethylpyridin-3-yl)(naphthalen-2-yl)methanone (7b)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.51 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.03-7.86 (m, 5H), 7.64 (dd, $J_1 = J_2 = 7.5$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J_1 = 7.5$ Hz, $J_2 = 7$ Hz, 1H), 7.12 (d, J = 5 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.18 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 198.0, 154.0, 148.9, 144.7, 136.1, 135.4, 133.9, 132.6, 132.2, 129.8, 129.2, 129.2, 127.9, 127.1, 123.8, 123.0, 22.7, 19.2.

(E)-1-(2,4-dimethylpyridin-3-yl)-3-phenylprop-2-en-1-one (8b)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.44 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.39-7.45 (m, 3H), 7.17 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.24 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 198.7, 153.9, 149.0, 147.7, 144.1, 135.2, 133.9, 131.3, 129.1, 128.6, 127.7, 122.9, 22.6, 19.0.


¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.33 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 2.71 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.66-1.72 (m, 2H), 1.28-1.37 (m, 6H), 0.87 (t, *J* = 7 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 208.5, 152.3, 148.7, 142.4, 137.7, 122.8, 44.7, 31.6, 28.8, 23.2, 22.4, 22.4, 18.7, 14.0.

1-(2,4-dimethylpyridin-3-yl)dodecan-1-one (15b)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.35 (d, J = 5 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 5 Hz, 1H), 2.72 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.68-1.74 (m, 2H), 1.26-1.37 (m, 16H), 0.87 (t, J = 7 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 208.5, 152.4, 148.6, 142.6, 137.8, 122.9, 44.7, 31.9, 29.6, 29.4, 29.3, 29.2, 23.3, 22.7, 22.4, 18.8, 14.1.

cyclohex-3-en-1-yl(2,4-dimethylpyridin-3-yl)methanone (16b)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.36 (d, J = 5 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 5 Hz, 1H), 5.71 (m, 2H), 2.93-2.99 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.32-2.37 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.98-2.19 (m, 4H), 1.61-1.69 (m, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 211.0, 153.1, 148.9, 143.2, 136.9, 126.7, 125.1, 122.9, 48.1, 26.5, 24.9, 24.4, 23.0, 19.3.



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.39 (br.s., 1H), 7.04 (br.s., 1H), 4.43 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.41 (t, *J* = 7 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 168.4, 154.8, 148.8, 145.3, 129.8, 122.9, 61.5, 22.6, 19.5, 14.2.

methyl 2-heptyl-4-methylnicotinate (18b)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.41 (d, J = 5 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 5 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.73 (dd, $J_1 = J_2 = 8$ Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.25-1.33 (m, 8H), 0.85 (t, J = 7 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 169.2, 158.9, 149.5, 144.7, 129.2, 122.5, 52.2, 36.4, 31.7, 29.8, 29.5, 29.0, 22.6, 19.4, 14.0.

(2-heptyl-4-methylpyridin-3-yl)(phenyl)methanone (19b)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.50 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.47 (dd, $J_1 = 8.5$ Hz, $J_2 = 7.5$ Hz, 2H), 7.04 (d, J = 5 Hz, 1H), 2.54 (dd, $J_1 = J_2 = 8$ Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.58-1.64 (m, 2H), 1.15-1.20 (m, 8H), 0.81 (t, J = 7 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 198.2, 158.1, 149.2, 144.3, 136.9, 134.8, 134.1, 129.4, 129.0, 122.7, 36.3, 31.6, 29.6, 29.4, 28.9, 22.6, 19.1, 14.0.



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.62 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.21-7.24 (m, 4H), 6.77 (d, J = 9 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.46 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 196.4, 163.9, 155.0, 149.2, 147.6, 137.8, 133.9, 131.7, 130.0, 128.5, 128.4, 121.7, 113.8, 55.4, 22.9.

methyl 2-heptyl-4-phenylnicotinate (18c)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.61 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.37 (m, 2H), 7.17 (d, J = 5 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.85 (dd, $J_1 = J_2 = 8$ Hz, 2H), 1.72-1.79 (m, 2H), 1.25-1.39 (m, 8H), 0.87 (t, J = 7 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 169.3, 159.5, 149.8, 147.9, 138.4, 128.6, 128.6, 128.1, 127.8, 121.5, 52.2, 36.4, 31.7, 29.9, 29.6, 29.1, 22.6, 14.1.

(4-methoxyphenyl)(2-methyl-4-(p-tolyl)pyridin-3-yl)methanone (3d)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.59 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7.18 (m, 3H), 7.03 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.78 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.24 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 196.6, 163.9, 154.9, 149.2, 147.5, 138.3, 134.9, 133.8, 131.7, 130.0, 129.1, 128.4, 121.7, 113.8, 55.4, 22.9, 21.1.

(4-fluorophenyl)(2-methyl-4-(p-tolyl)pyridin-3-yl)methanone (5c)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.62 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.21 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.03 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.96 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.25 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 196.6, 166.9, 164.9, 155.0, 149.5, 147.7, 138.6, 134.7, 133.3, 133.3, 133.2, 132.0, 132.0, 129.3, 128.4, 121.7, 115.9, 115.7, 23.0, 21.1.

(2-methyl-4-(p-tolyl)pyridin-3-yl)(naphthalen-2-yl)methanone (7c)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.67 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.78-7.85(m, 4H), 7.56 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.27 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.18 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 198.1, 155.1, 149.4, 147.9, 138.4, 135.7, 134.8, 134.3, 133.7, 132.3, 132.0, 129.7, 129.2, 128.9, 128.7, 128.4, 127.7, 126.8, 124.1, 121.9, 23.0, 21.0.

methyl 2-heptyl-4-(p-tolyl)nicotinate (18d)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 8.58 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 5 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.82 (dd, $J_1 = J_2 = 8$ Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.72-1.78 (m, 2H), 1.25-1.38 (m, 8H), 0.87 (t, J = 7 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 169.4, 159.4, 149.7, 147.8, 138.6, 135.4, 129.4, 128.0, 127.7, 121.5, 52.2, 36.4, 31.7, 29.9, 29.6, 29.1, 22.6, 21.2, 14.1.

5. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1. Schmidbaur, H. Naturwiss. Rundsch. 1995, 48, 443.
- Bond, G. C.; Sermon, P. A.; Webb, G.; Buchanan, D. A.; Wells, P. B. J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1973, 444.
- a) Daniel, M.-C.; Astruc, D. *Chem. Rev.* 2004, *104*, 293.
 b) Astruc, D.; Lu, F.; Aranzaes, J. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2005, *44*, 7852.
- a) Hashmi, A. S. K. *Chem. Rev.* 2007, *107*, 3180.
 b) Rudolph, M.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Soc. Rev.* 2012, *41*, 2448.
 c) Hashmi, A. S. K. *Top. Organomet. Chem.* 2013, *44*, 143.
- a) Corma, A.; Garcia H. *Chem. Soc. Rev.* 2008, *37*, 2096.
 b) Stratakis, M.; Garcia, H. *Chem. Rev.* 2012, *112*, 4469.
- 6. Li, Z.; Brouwer, C.; He, C. Chem. Rev. 2008, 108, 3239.
- 7. Arcadi, A. Chem. Rev. 2008, 108, 3266.
- 8. Gorin, D.; Sherry, B.; Toste, F. Chem. Rev. 2008, 108, 3351.
- a) Jimenez-Nunez, E.; Echavarren A. *Chem. Rev.* 2008, *108*, 3326.
 b) Obradors, C.; Echavarren A. *Acc. Chem. Res.* 2014, *47*, 902.
- a) Furstner, A. *Chem. Soc. Rev.* 2009, *38*, 3208.
 b) Furstner, A. *Acc. Chem. Res.* 2014, *47*, 925.
- 11. Zhang, Y.; Cui, X.; Shi, F.; Deng, Y. Chem. Rev. 2012, 112, 2467.
- 12. Lu, B.-L.; Dai, L.; Shi, M. Chem. Soc. Rev. 2012, 41, 3318.
- 13. Takale, B. S.; Bao, M.; Yamamoto, Y. Org. Biomol. Chem. 2014, 12, 2005.
- 14. Haruta, M.; Yamada, N.; Kobayashi, T.; Iijima, S. J. Catal. 1989, 115, 301.
- Takei, T.; Okuda, I.; Bando, K. K.; Akita, T.; Haruta, M. Chem. Phys. Lett. 2010, 493, 207.
- Wittstock, A.; Zielasek, V.; Biener, J.; Friend, C. M.; Baumer, M. Science 2010, 327, 319.
- 17. Gulliver, D. J.; Kitchen, J. S. BP. Chem. Int. Ltd. 1995, EU Patent #654301.
- a) Hutchings, G. J. J. Catal. 1985, 96, 292.
 b) Nkosi, B.; Coville, N. J.; Hutchings, G. J.; Adams, M. D.; Friedl, J.; Wagner F. E. J. Catal. 1991, 128, 366.
 c) Hutchings, G. J. Catal. Today 2002, 72, 11.
- **19.** Meyer, R.; Lemire, C.; Shaikhutdinov, S. K.; Freund, H.-J. *Gold Bull.* **2004**, *37*, 72.

- **20.** Hutchings, G. J. *Chem. Commun.* **2008**, 1148.
- Edwards, J. K.; Solsona, B.; Ntainjua, N. E.; Carley, A. F.; Herzing, A. A.; Kiely, C. J.; Hutchings, G. J. *Science* 2009, *323*, 1037.
- 22. Suzuki, K.; Yamaguchi, T.; Matsushita, K.; Iitsuka, C.; Miura, J.; Akaogi, T.; Ishida, H. *ACS Catal.* 2013, *3*, 1845.
- 23. Huang, J.; Dai, W.; Li, H.; Fan, K. J. Catal. 2007, 252, 69.
- 24. Hayashi, T.; Tanaka, K.; Haruta, M. J. Catal. 1998, 178, 566.
- 25. Wu, Y.; Sun, K.-Q.; Yu, J.; Xu, B.-Q. Phys. Chem. Chem. Phys. 2008, 10, 6399.
- Sa, J.; Taylor, S. F. R.; Daly, H.; Goguet, A.; Tiruvalam, R.; He, Q.; Kiely, C. J.; Hutchings, G. J.; Hardacre, C. ACS Catal. 2012, 2, 552.
- 27. Fierro-Gonzalez, J. C.; Gates, B. C. Chem. Soc. Rev. 2008, 2127.
- 28. Concepcion, P.; Carrettin, S.; Corma, A. Appl. Catal. A 2006, 307, 42.
- 29. Klimev, H.; Fajerwerg, K.; Chakarova, K.; Delannoy, L.; Louis, C.; Hadjiivanov, K. J. Mater. Sci. 2007, 42, 3299.
- a) Manzoli, M.; Boccuzzi, F.; Chiorino, A.; Vindigni, F.; Deng, W.; Flytzani-Stephanopoulos, M. *J. Catal.* 2007, 245, 308.
 b) Chiorino, A.; Manzoli, M.; Menegazzo, F.; Signoretto, M.; Vindigni, F.; Pinna, F.; Boccuzzi, F. *J. Catal.* 2009, 262, 169.
- 31. Naya, K.; Ishikawa, R.; Fukui, K.-I. J. Phys. Chem. C 2009, 113, 10726.
- **32.** Brown, M. A.; Ringleb, F.; Fujimori, Y.; Sterrer, M.; Freund, H.-J.; Preda, G.; Pacchioni, G. *J. Phys. Chem. C* **2011**, *115*, 10114.
- 33. Hayashi, T.; Tanaka, K.; Haruta, M. J. Catal. 1998, 178, 566.
- 34. Boronat, M.; Concepcion, P.; Corma, A. J. Phys. Chem. C 2009, 113, 16772.
- **35.** Brown, M. A.; Fujimori, Y.; Ringleb, F.; Shao, X.; Stavale, F.; Nilius, N.; Sterrer, M.; Freund, H.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10668.
- a) Reinecke, B. N.; Kuhl, K. P.; Ogasawara, H.; Li, L.; Voss, J.; Abild-Pedersen, F.; Nilsson, A.; Jaramillo, T.F. *Surf. Sci.* 2016, *650*, 24-33.
 b) Stenlind, J. H.; Brinck, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2017, *139*, 11012-11015.
- **37.** Haruta, M. Faraday Discuss. **2011**, *152*, 11.
- 38. Okazaki, K.; Ichikawa, S.; Maeda, Y.; Haruta, M.; Kohyama, M. *Appl. Catal.* A. 2005, 291, 45.
- **39.** Valden, M.; Lai, X.; Goodman, D. W. *Science* **1998**, *281*, 1647.

- **40.** Carrettin, S.; Concepcion, P.; Corma, A.; Nieto, J. M. L.; Puntes, V. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2538.
- a) Della Pina, C.; Falletta, E.; Prati, L.; Rossi, M. *Chem. Soc. Rev.* 2008, *37*, 2077.
 b) Della Pina, C.; Falletta, E. *Catal. Sci. Technol.* 2011, *1*, 1564.
 c) Della Pina, C.; Falletta, E.; Rossi, M. *Chem. Soc. Rev.* 2012, *41*, 350.
- 42. Tsukuda, T.; Tsunoyama, H.; Sakurai, H. Chem. Asian J. 2011, 6, 736.
- 43. Enache, D. I.; Edwards, J. K.; Landon, P.; Solsona-Espriu, B.; Carley, A. F.; Herzing, A. A.; Watanabe, M.; Kiely, C. J.; Knight, D. W.; Hutchings, G. J. Science 2006, 311, 362.
- a) Abad, A.; Almela, C.; Corma, A.; Garcia, H. *Tetrahedron* 2006, *62*, 6666.
 b) Abad, A.; Almela, C.; Corma, A. Garcia, H. *Chem. Commun.* 2006, 3178.
 c) Abad, A.; Corma, A.; Garcia, H. *Pure Appl. Chem.* 2007, *79*, 1847.
- 45. Comotti, M.; Della Pina, C.; Matarrese R.; Rossi, M. Angew. Chem. Int. Ed.
 2004, 43, 5812.
- **46.** Corma, A.; Domine, M. E. *Chem. Commun.* **2005**, 4042.
- 47. Biella, S.; Prati, L.; Rossi, M. J. Mol. Catal. A: Chem. 2003, 197, 207.
- a) Taylor, B.; Lauterbach, J.; Delgass, W. N. *Appl. Catal. A.* 2005, *291*, 188;
 b) Cumaranatunge, L.; Delgass, W. N. *J. Catal.* 2005, *232*, 38.
- 49. Hayashi, T.; Wada, M.; Haruta, M.; Tsubota, M. Jpn. Pat. 1998, 103, 30291.
- **50.** Alvaro, M.; Aprile, C.; Corma, A.; Ferrer, B.; Garcia, H. J. Catal. **2007**, 245, 249.
- Carrettin, S.; Hao, Y.; Aguilar-Guerrero, V.; Gates, B. C.; Trasobares, S.; Calvino, J. J.; Corma, A. *Chem. Eur. J.* 2007, 13, 7771.
- 52. Flistrup, P.; Johansen, L. B.; Christensen, C. H. Chem. Commun. 2008, 2750.
- **53.** Weissermel, K.; Arpe, H-J. *Industrial Organic Chemistry*, 4th Edition, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.
- Hughes, M. D.; Xu, Y.-J.; Jenkins, P.; McMorn, P.; Landon, P.; Enache, D. I.;
 Carley, A. F.; Attard, G. A.; Hutchings, G. J.; King, F.; Stitt, E. H.; Johnston,
 P.; Griffin, K.; Kiely, C. J. *Nature* 2005, *437*, 1132.
- a) Lignier, P.; Morfin, F.; Mangematin, S.; Massin, L.; Rousset, J.-L.; Caps, V. *Chem. Commun.* 2007, 186.
 b) Lignier, P.; Morfin, F.; Piccolo, L.; Rousset, J.-L.; Caps, V. *Catal. Today* 2007, 122, 284.

- 56. Biella, S.; Prati, L.; Rossi, M. J. Catal. 2002, 206, 242.
- 57. Gorin, D. J.; Toste, F. D. *Nature* 2007, 446, 395.
- 58. Hashmi, A. S. K. Chem. Rev. 2007, 107, 3180.
- 59. Jimenez-Nunez, E.; Echavarren, A. M. Chem. Rev. 2008, 108, 3326.
- 60. Gorin, D. J.; Sherry, B. D.; Toste, F. D. Chem. Rev. 2008, 108, 3351.
- 61. a) Gryparis, C.; Stratakis, M. Org. Lett. 2014, 16 (5), 1430-1433.
 b) Kotzabazaki, V.; Lykakis, I. N.; Gryparis, C.; Psylaki, A.; Vasilikogiannaki, E.; Stratakis, M. Organometallics 2013, 32 (2), 665-672.
 c) Titilas, I.; Kidonakis, M.; Gryparis, C.; Stratakis, M. Organometallics 2015, 34 (8), 1597-1600.
 d) Gryparis, C.; Kidonakis, M.; Stratakis, M. Org. Lett. 2013, 15 (23), 6038-6041.
 62. a) Patil, N. T. ChemCatChem 2011, 3, 1121.
- 62. a) Patil, N. T. *ChemCatChem* 2011, *3*, 1121.
 b)Cong, H.; Porco, J. A., Jr. *ACS Catal.* 2012, *2*, 65.
- 63. Raptis, C.; Garcia, H.; Stratakis, M. Angew. Chem., Int. Ed. 2009, 48, 3133.
- 64. Muzart, J. *Tetrahedron* 2008, *64*, 5815.
- 65. Yamamoto, Y.; Gridnev, I. D.; Patil, N. T.; Jin, T. Chem. Commun. 2009, 5075.
- 66. Bandini, M. Chem. Soc. Rev. 2011, 40, 1358.
- 67. Carrettin, S.; Blanco, M. C.; Corma, A.; Hashmi, A. S. K. Adv. Synth. Catal.
 2006, 348, 1283.
- 68. Hashmi, A. S. K.; Frost, T. M.; Bats, J. W. J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 11553.
- 69. Garcia-Mota, M.; Cabello, N.; Maseras, F.; Echavarren, A. M.; Perez-Ramirez, J.; Lopez, N. *ChemPhysChem* 2008, *9*, 1624.
- 70. Lykakis, I. N.; Efe, C.; Gryparis, C.; Stratakis, M. Eur. J. Org. Chem. 2011, 2334.
- 71. Menon, R. S.; Findlay, A. D.; Bissember, A. C.; Banwell, M. G. J. Org. Chem.
 2009, 74, 8901.
- 72. Nevado, C.; Echavarren, A. M. Chem. Eur. J. 2005, 11, 3155.
- 73. Efe, C.; Lykakis, I. N.; Stratakis, M. Chem. Commun. 2011, 47, 803.
- 74. Symeonidis, T. S.; Lykakis, I. N.; Litina, K. E. *Tetrahedron* 2013, 69, 4612.
- **75.** a) Severin, R.; Doye, S. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1407.
 - b) Fukuda, Y.; Utimoto, K. Synthesis 1991, 975.
 - c) Fukuda, Y.; Utimoto, K.; Nozaki, H. Heterocycles 1987,25, 297.
 - d) Arcadi, A.; Bianchi, G.; Marinelli, F. Synthesis 2004, 610.

e) Zhang, Y.; Donahue, J. P.; Li, C. J. Org. Lett. 2007, 9, 627.

- 76. Yamane, Y.; Liu, X.; Hamasaki, A.; Ishida, T.; Haruta, M.; Yokoyama, T.; Tokunaga, M. Org. Lett. 2009, 11, 5162.
- Perea-Buceta, J.; Wirtanen, T.; Laukkanen, O.V.; Makela, M. K.; Nieger, M.; Melchionna, M.; Huittinen, N.; Lopez-Sanchez, J. A.; Helaja, J. Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 52, 11835.
- 78. Asao, N.; Nogami, T.; Lee, S.; Yamamoto, Y. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 10921-10925.
- a) Abad, A.; Corma, A.; Garcia, H. *Top. Catal* 2007, *44*, 237.
 b) Asao, N.; Menggenbateer; Seya, Y.; Yamamoto, Y.; Chen, M.; Zhang, W.; Inoue, A. *Synlett* 2012, *23*, 66.
- Neatu, F.; Li, Z.; Richards, R.; Toullec, P. Y.; Genet, J.-P.; Dumbuya, K.; Gottfried, J. M.; Steinruck, H.-P.; Parvulescu, V. I.; Michelet, V. *Chem. Eur. J.* 2008, *14*, 9412.
- 81. Genin, E.; Toullec, P. Y.; Antoniotti, S.; Brancour, C.; Genet, J.-P.; Michelet, V. J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 3112.
- Leyva-Perez, A.; Oliver-Meseguer, J.; Cabrero-Antonino, J. R.; Rubio-Marques, P.; Serna, P.; Al-Resayes, S. I.; Corma, A. ACS Catal. 2013, 3, 1865.
- 83. Gryparis, C.; Efe, C.; Raptis, C.; Lykakis, N. I.; Stratakis, M. Org. Lett. 2012, 12, 2956-2959.
- 84. Lykakis, I. N.; Psyllaki, A.; Stratakis, M. J. Am. Chem. Soc. 2011, 133, 10426.
- a) Zhang, L.; Sun, J.; Kozmin, A. S. *Adv. Synth. Catal.* 2006, *348*, 2271-2296.
 b) Nieto-Oberhuber, C.; Lopez, S.; Munoz, P. M.; Cardenas, J. D.; Bunuel, E.; Nevado, C.; Echavarren, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, *44*, 6146-6148;
- a) Marshall, J. A.; Robinson, E. D. J. Org. Chem. 1990, 55, 3450-3451.
 b) Marshall. J. A.; Wang, X. J. J. Org. Chem. 1991, 56, 960-969.
 c) Marshall. J. A.; Wang, X. J. J. Org. Chem. 1992, 57, 3387-3396.
 d) Marshall. J. A.; Bartley, G. S. J. Org. Chem. 1994, 59, 7169-7171.
 e) Hashmi, A. S. K. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1995, 34, 1581.
- Dudnik, A. S.; Sromek, A. W.; Rubina, M.; Kim, J. T.; Kel'in, A. V.; Gevorgyan, V. J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 1440.
- 88. Feng, T.; Tian, M.; Zhang, X.; Fan, X. J. Org. Chem. 2018, 83, 5313-5322.
- Mizoguchi, H.; Watanabe, R.; Minami, S.; Oikawa, H.; Oguri, H. Org. Biomol. Chem. 2015, 13, 5955-5963.

- Martins, M. A. P.; Rossatto, M.; Frizzo, C. P.; Scapin, E.; Buriol, L.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Tetrahedron Letters* 2013, 54, 847-849.
- 91. Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Filisti, E. Org. Lett. 2008, 10, 2629-2632.
- 92. Sobenina, L. N.; Sagitova, E. F.; Markova, M. V.; Ushakov, I. A.; Ivanov, A. V.; Trofimov, B. A. *Tetrahedron Letters* 2018, *59*, 4047.
- 93. Xin, X.; Wang, D.; Li, X.; Wan, B. *Tetrahedron* 2013, 69, 10245-10248.
- **94.** Xin, X.; Wang, D.; Li, X.; Wan, B. Angew. Chem. Int. Ed. **2012**, 51, 1693–1697.
- 95. Xin, X.; Wang, D.; Wu, F.; Li, X.; Wan, B. J. Org. Chem. 2013, 78, 4065-4074.
- 96. Saito, A.; Konishi, T.; Hanzawa, Y. Org. Lett. 2010, 12, 372-374.
- **97.** Abbiati, G.; Arcadi, A.; Bianchi, G.; Giuseppe, S. D.; Marinelli, F.; Rossi, E. J. *Org. Chem.* **2003**, *68*, 6959-6966.
- 98. Louka. A.; Gryparis. C.; Stratakis. M.; Arkivoc 2015, 3, 38.

ПАРАРТНМА



175 150 125 100 75 50 25

0 ppm

Т

-

77

225

Т







































*: grease











*: grease




































*: grease





*: grease





















0 ppm









#: Hexane















