

Hosszú szénláncú kontaktferomonok iteratív sztereoszelektív szintézise

TDK dolgozat

Nemeskéri Dániel

ELTE TTK BSc 2. évfolyam

Témavezetők:

Dr. Soós Tibor

kutatócsoport vezető

Szobota András

tudományos segédmunkatárs



HUN-REN TTK Szerves Kémiai Intézet

Organokatalízis Kutatócsoport

Eötvös Loránd Tudományegyetem, Budapest

Természettudományi Kar

Tartalomjegyzék

1. Használt rövidítések listája.....	3
2. Bevezetés.....	4
2.1 Növényvédelem és kontaktferomonok	4
2.2 A kutatás irodalmi előzményei	7
2.2.1 Fotoredox katalízis	7
2.2.2 Norrish-reakció	9
2.2.3 Moduláris alkénszintézis	11
3. Célkitűzés	12
4. Eredmények.....	13
4.1 A javasolt reakció-ciklus.....	12
4.2 Pulegon funkcionálizálása	13
4.3 Összefoglaló	18
5. Kísérleti rész.....	19
5.1 Használt eszközök és reagensek	19
5.2 A kísérletek leírása.....	20
6. Köszönetnyilvánítás	32
7. Irodalomjegyzék.....	33

1. Használt rövidítések listája

Ac – acetylsoport

bpy – 2,2'-bipiridin

DCM – diklórmétán

DDT – diklór-difenil-triklóretán

DIPA – diizopropil-amin

DMF – dimetilformamid

DNP – 2,4-dinitrofenol

MTBE – metil-terc-butyl-éter

PMP – 4-metoxifenil

Ph – fenilsoport

PhSH – tiofenol

TBADT – tetra-n-butylammónium-dekatungasztát

THF – tetrahydrofurán

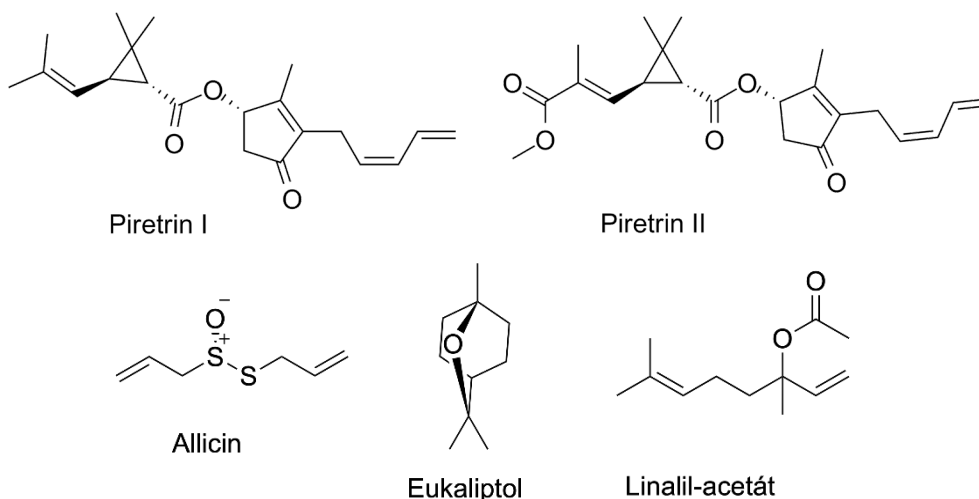
Ir[(ppy)₂(dtbbpy)]PF₆ – [4,4'-Bisz(1,1-dimetiletil)-2,2'-bipiridin-N1,N1']bis[2-(2-piridinil-N)fenil-C]irídium(III)-hexafluorofoszfát

Ir[dFCF₃(ppy)₂dtbbpy]PF₆ – [4,4'-Bisz(1,1-dimetiletil)-2,2'-bipiridin-N1,N1']bis[3,5-difluor-2-[5-(trifluorometil)-2-piridinil-N]fenil-C]irídium(III)-hexafluorofoszfát

2. Bevezetés

2.1 Növényvédelem és kontaktferomonok

Az emberi történelem kezdete óta a növénytermesztők különféle módszerekkel védték terményeiket a kártevőktől. Az ókori Mezopotámiában és Egyiptomban például ként használtak különböző formákban, mint kénpor, kénfüst, vagy kénoldat, amelyek légzőszervi károsodást okoztak a károkozó rovaroknak. A görögök és rómaiak már timsót ($\text{KAl}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$) és piretrumot is alkalmaztak, mely utóbbi a *Chrysanthemum cinerariifolium* virágjából származik, és rovarokra neurotoxikus hatású piretrin-vegyületeket tartalmaz. A középkorban a rovarriasztásban erős illatú növények, például fokhagyma (allicin), rozmaring (eukaliptol) és levendula (linalil-acetát) illóanyagai is fontos szerepet kaptak, dezorientálva vagy elűzve a kártevőket.



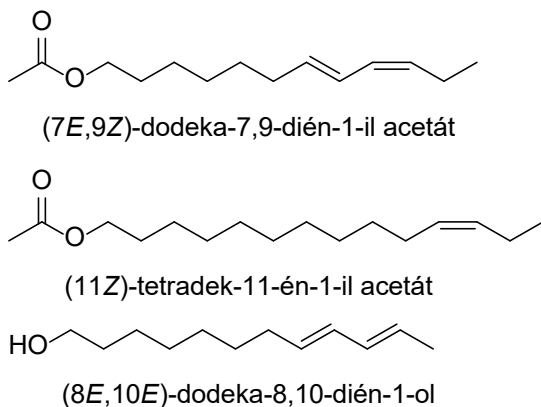
1. ábra Természetes növényvédő és riasztószerek

A 19. században népszerűvé váltak az arzéntartalmú rovarölőszerek, mint a Párizsi zöld ($\text{Cu}(\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2)_2 \cdot 3\text{Cu}(\text{AsO}_2)_2$) és az ólom-arzenát (PbHAsO_4), melyek azonban súlyos környezeti problémákat okoztak. Cianidszármazékokat is használtak, de ezek magas toxikusságuk miatt csak szakértők által voltak alkalmazhatók. Az első népszerű szerves rovarölőszer a nikotin volt, amelyet tetvek és más kártevők ellen vetettek be, míg a DDT a második világháború után hozott áttörést a szintetikus rovarirtók között. ^[1]

Az 1950-es és '60-as években a DDT és más klórozott szénhidrogének (például aldrin, dieldrin, endrin) széles körű alkalmazása súlyos környezeti problémákhoz vezetett. Ezek a perzisztens szerves szennyezők (POP-ok) rendkívül stabilak voltak, így felhalmozódtak a táplálékláncban, különösen a csúcsragadozóknál. A DDT például a madarak tojáshéjának

elvékonyodását okozta, veszélyeztetve számos faj fennmaradását. Emellett ezek a vegyületek nem voltak szelektívek – így a kártevőkkel együtt elpusztították a hasznos rovarokat is, ökológiai problémákat okozva. A rovarok körében megjelenő rezisztencia további problémákat jelentett, ami egyre növekvő dózisok alkalmazását tette szükségessé. Mindezek új, környezetbarátabb és specifikusabb megoldások keresésére ösztönözték a kutatókat. Megjegyzendő azonban, hogy számos fejlődő országban még napjainkban is hatalmas mennyiségben gyártanak és használnak DDT-t és hasonló vegyületeket. [2]

A feromonos védekezés fejlesztése a 20. század közepén kezdődött, és a '90-es évekre vált elterjedtté, amikor egyre nagyobb igény mutatkozott környezetbarát megoldásokra a növényvédelem terén. A módszer lényege, hogy a rovarok fajspecifikus szexferomonjait vagy azok szintetikus megfelelőit használva csapdába ejtik vagy légtértelítéssel megzavarják a rovarokat, megakadályozva a szaporodást. Tehát, ezek a fajspecifikus, precíziós védekezési módszerek csökkentik a környezet terhelését, mivel csak a releváns fajok gyérítése történik meg, és a feromon hatóanyagok szintetikus szerves kémiai megoldások révén könnyen elérhetők. További lehetőség az, hogy a csapdázással elfogott egyedek számából előre jelezhetik a kártevők fokozott megjelenését és így célzott módon lehet védekezni, ami végeredményben kevesebb irtószer használatát teszi szükségessé. [3]



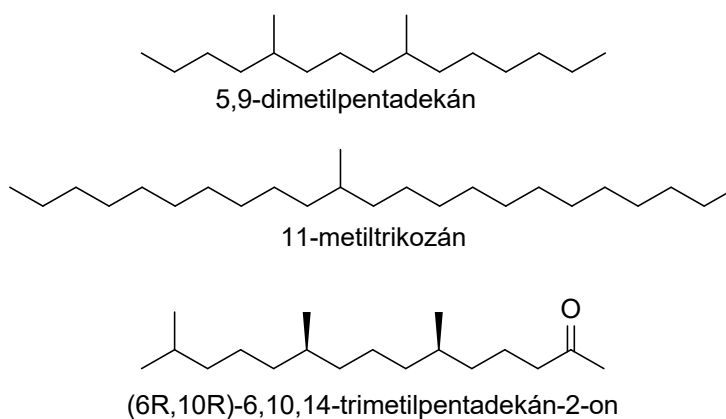
2. ábra Példák kontaktferomonos növényvédelem során használt vegyületekre

A feromonos növényvédelem különösen a lepkefajok gyérítésében vált be és elsősorban légtértelítéssel megoldással akadályozzák meg a különböző nemű egyedek közötti kommunikációt (egymás megtalálását). Például a szőlőmolyok ellen az (E,Z)-7,9-dodekadienil-acetátot, az almamoly ellen az (E,E)-8,10-dodekadién-1-olt, míg a kukoricamoly ellen a (Z)-11-tetradecén-1-il-acetátot használják. [4-6]

A feromonok ipari gyártása során azonban több kihívással is szembe kell nézni:

1. A molekulák gyakran tartalmaznak több sztereogén centrumot és kettős kötést, amelyek pontos konfigurációjának kontrollja kulcsfontosságú a biológiai aktivitás szempontjából. Az ipari léptékű előállítás során a költséghatékonyság mellett biztosítani kell a termékek magas, akár a gyógyszerhatóanyagokénál is magasabb tisztaságát és sztereokémiai homogenitását.
2. A természetes feromonok általában komplex keverékek, ahol az egyes komponensek pontos aránya meghatározó.
3. A feromonok gyakran illékonyak és gyorsan elbomlanak, ami megnehezíti a tárolást és alkalmazást.

A feromon kutatás területén napjainkban azonban egyre fokozott érdeklődés mutatkozik a kontaktferomonok iránt. Ezek a vegyületek a szexferomonokkal ellentétben kevésbé illékonyak, jellemzően királis vegyületek, s ugyanakkor sokszor egyszerű alkánszármazékok. Ezek sztereoszelektív szintézise legtöbb esetben nem triviális és egyedi megközelítést igényel, így az ezeket összefogóan célzó szerves kémiai eljárások fejlesztésére is növekvő igény mutatkozik. (3. ábra) ^[7-9]



3. ábra Példák nem triviális szintézisű kontaktferomonok szerkezetére

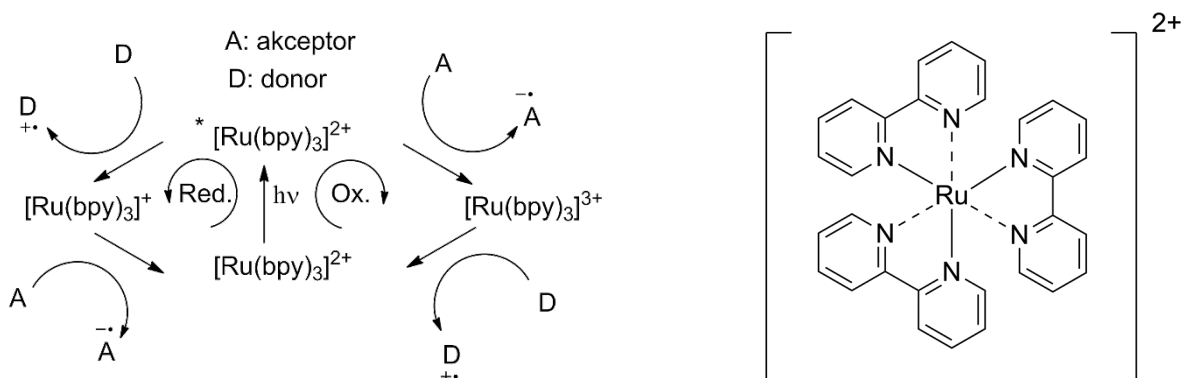
2.2 A kutatás irodalmi előzményei

2.2.1 Fotoredox katalízis

A fotoredox katalízis olyan kémiai átalakítás, amely során a szubsztráthoz olyan - általában látható fénnel - szelektíven besugározható fotokatalizátort adunk, melynek gerjesztett állapotban redoxipotenciálja jelentősen eltér az alapállapotától, és így olyan redoxreakciók véghezvitelét tudja lehetővé tenni, melyek termikus körülmények között nem játszódhatnak le. Az elektron transzfer jelensége mellett a fotoredox katalizátorok további alkalmazásának lehetősége az úgynevezett energia transzfer jelenségkörre, amikor a gerjesztett állapotú katalizátor deaktiválódása a célmolekula gerjesztését (triplett állapotba) eredményezi.

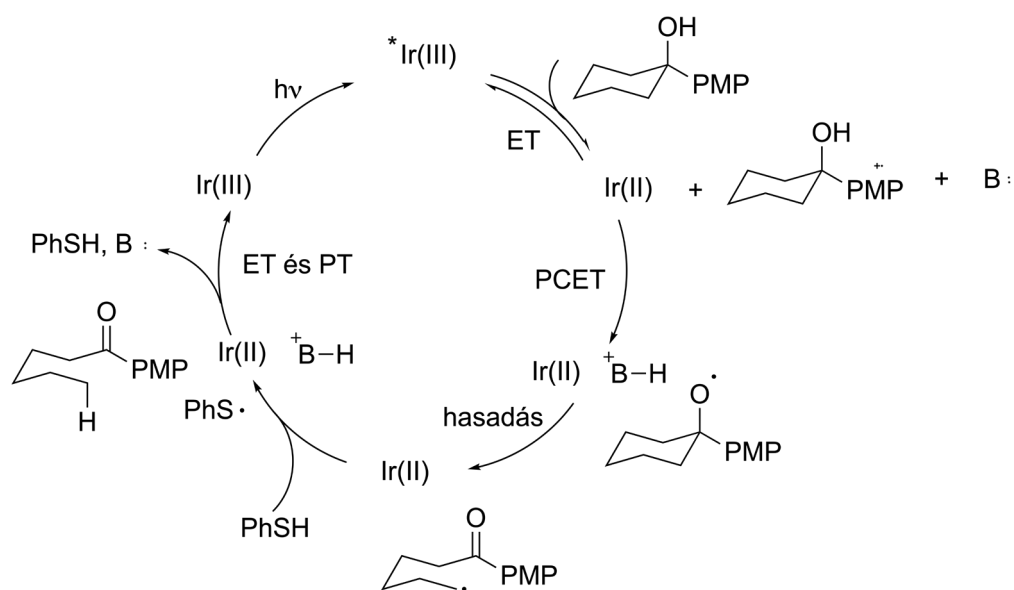
A ruténium-trisz-bipiridil ($[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$) komplex a fotoredox katalizátorok legismertebb képviselője, amely látható fénnel való besugárzás hatására hosszú élettartamú gerjesztett állapotban marad. A fotokatalitikus redox mechanizmus alapvetően két úton mehet végbe: a gerjesztett katalizátor vagy redukzív, vagy oxidatív úton tér vissza alapállapotába, miközben más redoxifolyamatban vesz részt. A $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ példáján szemléltetem az általános mechanizmust a 4. ábrán. ^[10]

Az első lépésben a $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ komplex fény hatására gerjesztett állapotba kerül, és ilyenkor elektronikus átrendeződés történik. Az így létrejövő speciesz vagy elektront vesz fel (redukzív út), vagy elektront ad le (oxidatív út), ezáltal létrehozva egy köztes állapotot. A reakció végén a katalizátor visszatér eredeti állapotába, miközben a reakciópartnerek oxidációja vagy redukciója is lezajlik, lezárva a katalitikus ciklust.



4. ábra Fotoredox katalízis általános mechanizmusa, $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ komplex

Kiemelendő a fotoredox katalizátorok által katalizált reakciók mechanizmusa közül a PCET (Proton-Coupled Electron Transfer) folyamat, melyhez hasonló az egyik általam vizsgált reakció is. A katalitikus ciklus során egy alacsonyabb redoxpotenciállal rendelkező csoport oxidációja történik meg, amely ezután proton kilépése közben a molekula más pontján generál gyököt. Az általam vizsgált katalitikus ciklusban ezután gyűrűfelnnyílás is történik, amelyben keletkező terminális alkil-gyököt különböző reagensekkel reagáltatva záródik a mechanizmus. H-atom beépítésére tiofenol reagens alkalmas, de halogénatomok, illetve egyéb csoportok is beépíthetők a szubsztrátba.



ET: elektron transzfer

PMP = p-metoxifenil

PT: proton transzfer

PCET: proton-kapcsolt elektron transzfer

5. ábra Fotoredox katalizált gyűrű nyitási reakció katalitikus ciklusa ^[11]

A létrejövő kötések szempontjából a fotoredox katalizátorok számos eltérő típusú reakciót katalizálhatnak, elektronhiányos alkének telítésétől, dehidrogénezésen és sztereoszelektív cikloaddíciókon át a dolgozatomban használt C(sp³)-C(sp³) kötés hasításával járó reakciókig.

A klasszikus átmenetifém-komplex alapú fotoredox katalizátorok mellett az utóbbi években előtérbe kerültek a tisztán szerves molekulákon alapuló organofotoredox katalizátorok is. Ezek előnye, hogy általában olcsóbbak, környezetbarátabbak, illetve könnyebben, moduláris módon változtatható a szerkezetük. A leggyakrabban használt organofotoredox katalizátorok közé tartoznak például az eozin Y, az akridin festékek, vagy a 4CzIPN. Ez utóbbi vegyület különösen hatékony fotokatalizátornak bizonyult, mivel gerjesztett állapotban mind

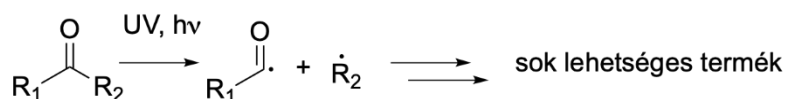
oxidánsként, mind redukciós-ként képes viselkedni, hasonlóan a ruténium komplexekhez. Az organofotoredox katalizátorok megjelenése jelentősen bővítette a fotoredox katalízis alkalmazási lehetőségeit és hozzájárult a terület zöldkémiai alkalmazásához.

2.2.2 Norrish-reakció

A Norrish-reakció egy régóta ismert fotokémiai reakció, amely során ketonok vagy aldehidek fénnyel való gerjesztés hatására gyökös mechanizmusú reakcióban alakulnak tovább. A név több reakciót foglal magába, alapvetően két típust, a **Norrish I.** és a **Norrish II. típusú reakciót** különböztetjük meg, a gyökképződés pozíciója szerint. Bár értékes eszköz lehet szerves szintézisekben, a szénláncok módosításában és rövidítésében, a Norrish-reakció nem széleskörűen alkalmazott reakció a gyakorlatban, ennek a szelektivitás gyakori hiánya az oka. További probléma, hogy a reakció során általában UV fénnyel világítják be az anyagokat, s így további reakciók is történhetnek.

Norrish I. típusú reakció

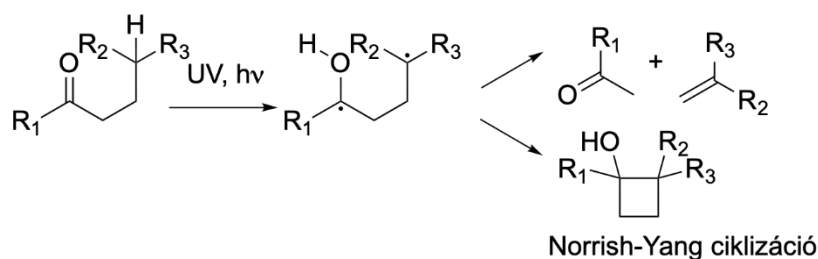
A Norrish I. reakcióban a karbonilcsoport melletti szén-szén kötés esik át homolitikus hasadáson. Ez az átalakulás különböző alacsonyabb szénatomszámú vegyületek keletkezéséhez vezet, több további mechanizmuson keresztül.



6. ábra Norrish I. típusú reakciók általános egyenlete

Norrish II. típusú reakció

A Norrish II. reakció során a karbonilcsoport gerjesztett állapotban egy γ -pozícióban lévő hidrogénatommal lép kölcsönhatásba, így intramolekuláris hidrogénátadással egy kétszeres gyök képződését váltva ki. Az így keletkezett gyökök vagy béta pozíciójú $C(sp^3)-C(sp^3)$ kötés hasadása mellett alakulnak tovább egy alkén és egy karbonilvegyület keletkezése közben, vagy rekombináció révén négytagú gyűrűs szerkezetet eredményeznek. Utóbbi reaktivitást szokás külön Yang-reakciónak is nevezni. ^[12]

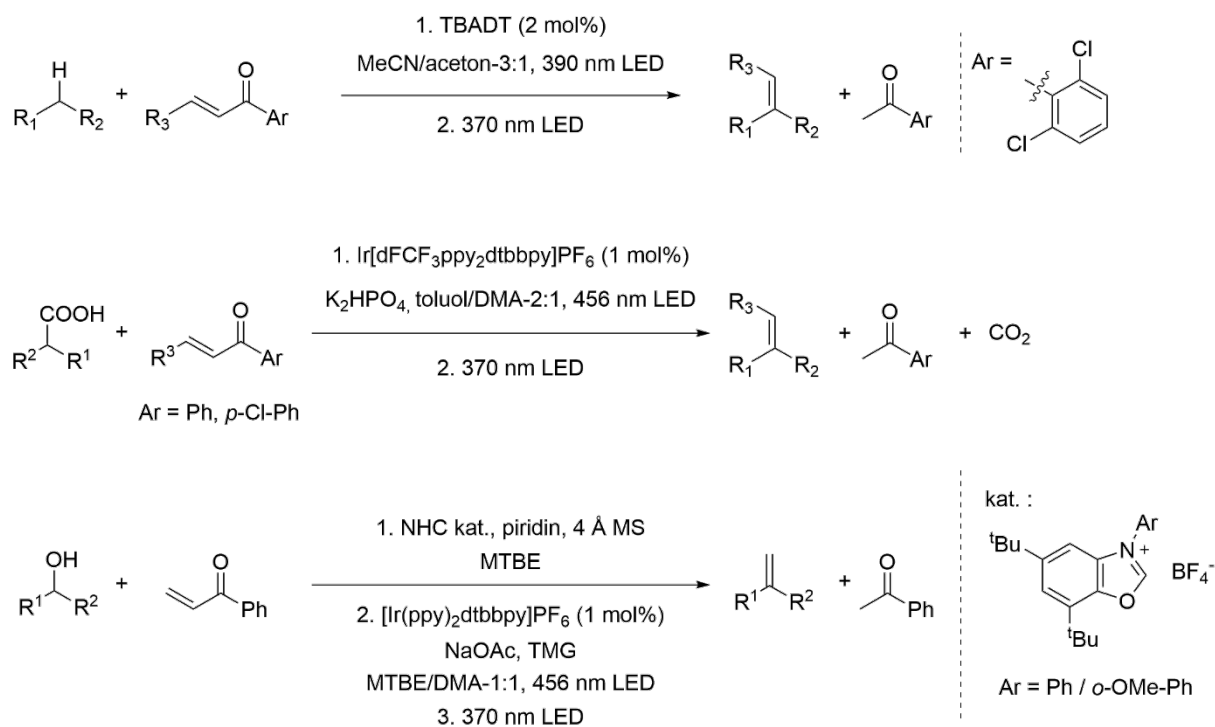


7. ábra Norrish II. és Yang -reakciók általános egyenlete

A Norrish-reakciók során ezen felül számos mellékreakció is előfordulhat, amelyek tovább csökkenthetik a kívánt szelektivitást. Ezek a mellékreakciók általában a reakció során kialakuló gyökök instabilitásából vagy reaktivitásából adódnak. Így könnyen keletkezhetnek például dimerek.

2.2.3 Moduláris alkénszintézis:

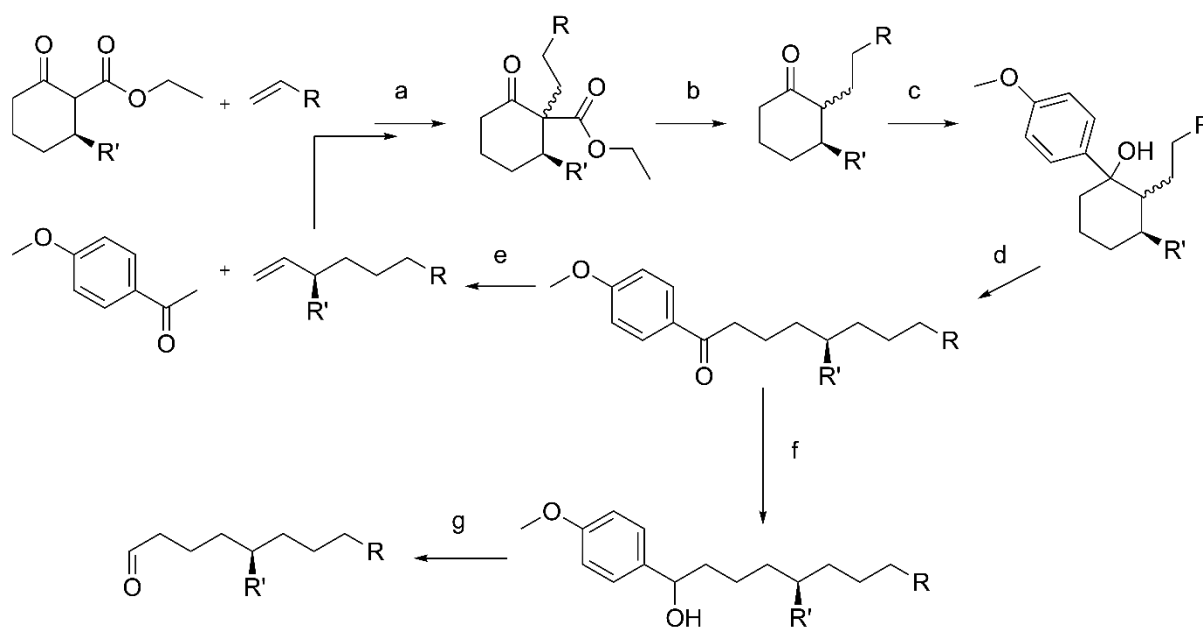
A közelmúltban jelent meg Zeng, és munkatársainak cikke, melyben a Norrish II. típusú reakció funkcionizált alkének szintézisében való alkalmazását vizsgálták. A kutatás egy fotokémiai stratégiát mutat be, amely lehetővé teszi karbonsavak, alkoholok és alkánok átalakítását alkénekké „egy edényes” (one-pot reaction) folyamatban. Az eljárás során könnyen elérhető fenil-vinil-ketont (és származékait) használnak platform vegyületként az olefinképzéshez. Elsőként egy karbonsavakból, alkoholokból, illetve alkánokból gyököt képeznek, amelyek Giese típusú reakcióban addícionálnak a fenil-vinil ketonra, majd ezt követően egy Norrish II. típusú reakcióban olefin és acetofenon képződik. Ez a módszer egyedülállóan új lehetőséget nyújt értékes alkének előállítására gazdaságos és nagy mennyiségben elérhető alapanyagokból. Ezenkívül a technika alkalmazható összetett molekulák késői szakaszban történő olefinálására és bioaktív molekulák szintézisére is. ^[13] (8. ábra)



8. ábra Moduláris alkén szintézis

3. Célkitűzés

A TDK munkám célja az előző fejezetben bemutatott alifás feromonok és hasonló vegyületek sztereoszelektív szintézisére alkalmas módszer kidolgozása és optimalizálása volt különböző katalitikus és/vagy fotokémiai eljárások alkalmazásával. A javasolt láncbővítési reakciósor az 9. ábrán látható. A sztereoszelektív szintézist az teszi lehetővé, hogy a kiindulási vegyületként használt ciklohexanon származékok 3. szénatomjának konfigurációja az alkalmazott reakciók során nem változik, így új királis centrumot építhetünk hozzá a (terminális) alkén vegyületekben már meglévő szénlánchoz. A tervezett reakciókhoz szükséges reaktivitás mind ismertek az irodalomban, azonban ilyen módon történő konszekutív alkalmazásukra nem található példa, így némileg módosításra, optimalásra szorulnak az általunk vázolt célmolekulák szintéziséhez. Így TDK munkám első lépése az volt, hogy ezek sikeres egymás utáni elvégzésével igazoljam, hogy az elképzelt eljárás valóban használhatóak a célnak megfelelően, illetve ezek után példavegyületeket állítsak elő.



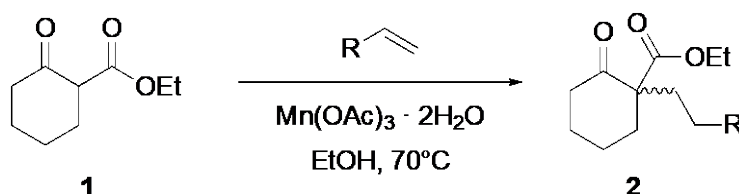
9. ábra A láncosszabbító ciklus összefoglalása

(a) gyökös addíció; (b) hidrolízis; (c) $n\text{BuLi}$, 1-bróm-4-metoxibenzol, -78°C ; (d) 100 W 440 nm LED, 9-mezitil-10-metilakridin-10-ium-perklorátot, 3 ekv. kollidin, 2 ekv. anizol, 0,25 ekv. tiofenol ^[11]; (e) 100 W 365 nm LED, toluol (Norrish II.); (f) NaBH_4 ; (g) $t\text{BuOCl}$

4. Eredmények:

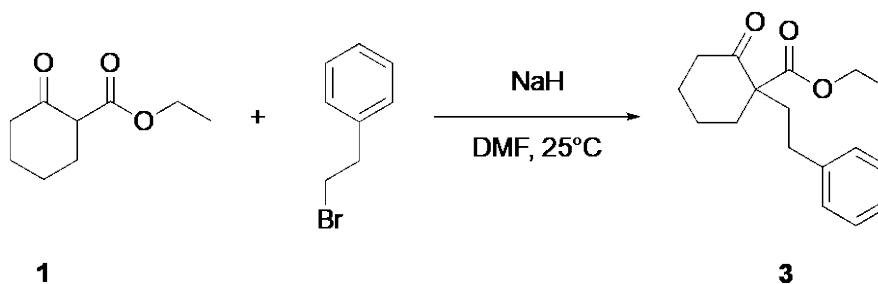
4.1 A javasolt reakció-ciklus:

A reakciósort először a modellvegyületként szolgáló etil-2-oxociklohexán-karboxiláttal végeztem el az egyes lépések tesztelése céljából. A reakciók jó nyomonkövethetősége érdekében aromás oldalláncot használtam. A célkitűzés 9. ábrájának **a** reakciója szerint ebből kiindulva mangán(III)-acetáttal történő gyökös addícióval ^[14] (10. ábra) többszöri próbálkozás után se eredményezte a kívánt molekulát, egy nap reakcióidő után NMR alapján nem volt kimutatható érdemi termékképződést. Szintén nem volt eredményes a 4CzIPN fotokatalizátor és Li-tiofenolát melletti 100 W-os 440 nm-es LED-del való bevilágítással történő addíció ^[15].



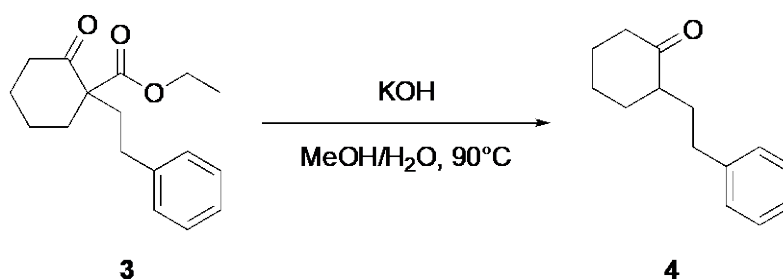
10. ábra Mangánnal végzett gyökös addíció

A további lépések tesztelésének érdekében, 11. ábra szerint (2-brómetil)benzollal NaH bázis mellett 47% kitermeléssel előállítottam a **3** alkilezett vegyületet.



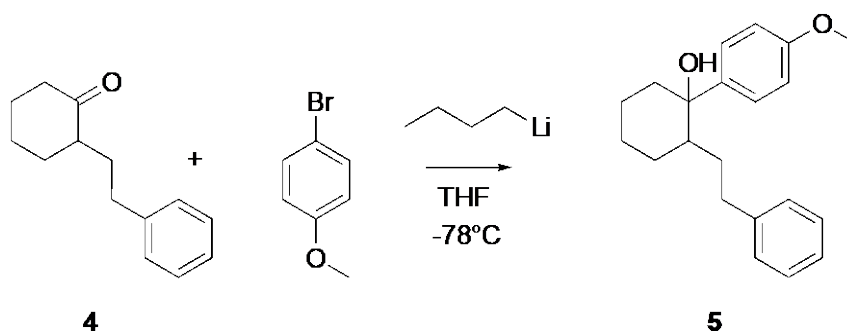
11. ábra Etil-2-oxociklohexán-karboxilát α szénatomjának alkilezése

Az alkilezett **3** származék dekarboxilezésére sósav-ecetsav eleggyel elvégzett reakciók nem bizonyultak eredményesnek, leghatékonyabbnak a 12. ábrán szereplő reakciókörülmények bizonyultak, Hiroaki Serizawa és munkatársainak szabadalmából származó módszer szerint. KOH mellett 90°C-on való melegítés 4 óra után a kívánt terméket eredményezte jó, 78%-os kitermeléssel.



12. ábra Alkilezett származék dekarboxilezése

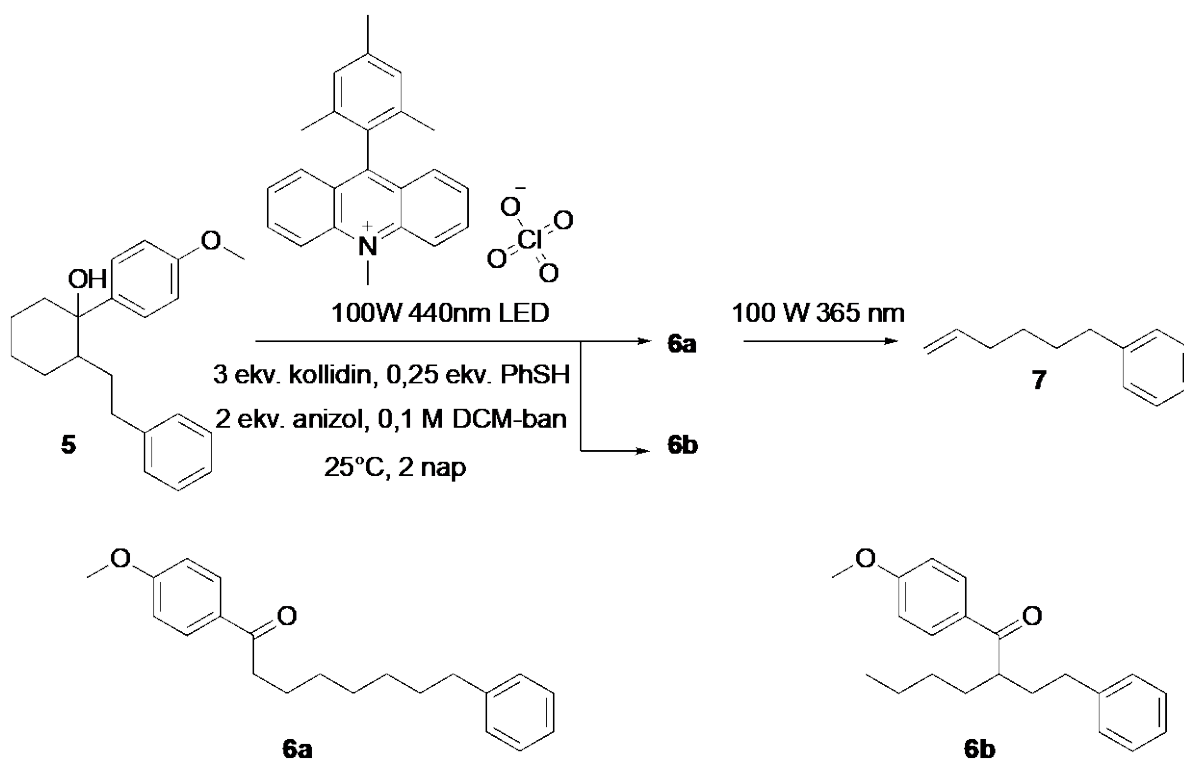
Az így kapott **4** vegyület ketoncsoportjának lítiumorganikus reagenssel való reakciója, (9. ábra c), könnyen lezajlott, 2 óra után a flash kromatográfiával megtisztított terméket 89%-os kitermeléssel kaptam (13. ábra) ^[16].



13. ábra Alkilezett ciklohexanon származék lítiumorganikus addíciója

Ezek után a **d** jelű reakciót Hatice G. Yayla és munkatársainak módszerével végeztem, két napos 100 W-os 440 nm-es LED-del való bevilágítás mellett, fotokatalizátorként 9-mezitil-10-metilakridin-10-ium-perklorátot alkalmazva. A regioszelektív gyűrűnyitás során a kívánt termék **6a** mellett kis mennyiségben a másik regioizomer **6b** keletkezése is kimutatható volt.

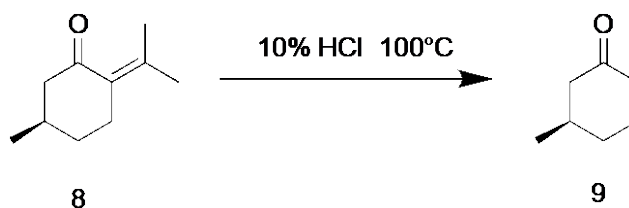
A flash kromatográfiával megtisztított **6a**-val **e** Norrish II. reakciót hajtottam végre, az anyagot toluol oldószerben feloldva és 100W-os 365 nm-es LED-del bevilágítva ^[11]. (A toliilgyökök reakcióiból származó melléktermékek koelúciója miatt a későbbiekben benzolban érdemes a hasonlóan apoláris végtermékeket eredményező reakciókat végezni.) A várt termék az utolsó lét lépésre nézve 15%-os termeléssel keletkezett. Ezzel a reakcióséma és a módszerek kivitelezhetőnek bizonyultak, így a továbbiakban a részletes kidolgozást és optimálást már a királis elemet is tartalmazó kiindulási anyaggal kezdtem meg.



14. ábra A ciklohexanon származék fotoredox gyűrűnyitása és a termék Norrish II. reakciója

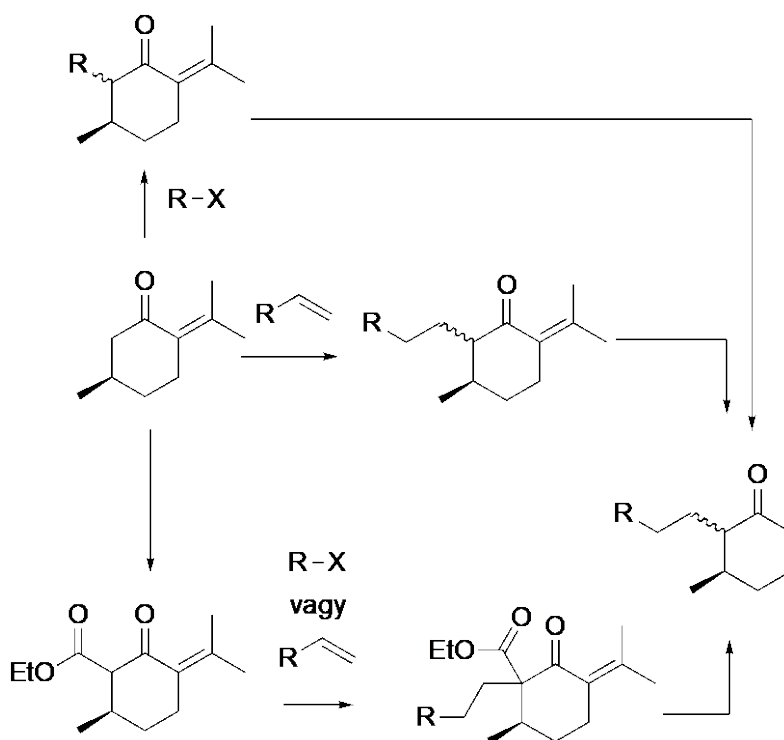
4.2 Pulegon funkcionálizálása:

Mivel távlati célunk aszimmetrikus centrummal is rendelkező kontaktferomon vegyületek szintézise volt, kiindulási anyagként a természetben optikailag aktív formában előforduló, β -helyzetben metilcsoportot tartalmazó pulegont ((5*R*)-5-metil-2-(propán-2-ilidén)ciklohexán-1-on) használtam fel. Irodalmi analógia alapján ebből savas hidrolízis segítségével retro-aldol reakción keresztül előállíthatóak az általunk kívánt királis ciklohexanon-származékok. Az 15. ábra szerint elvégeztem a pulegon hidrolízisét, és GC-MS mérések alapján egyértelműen sikerült meggyőződni a 3-metilciklohexán-1-on keletkezéséről.



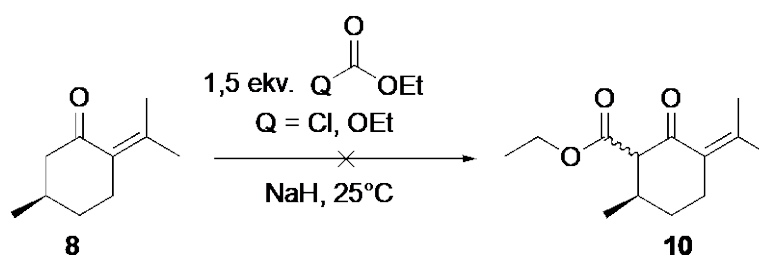
15. ábra Pulegon savas retro-aldol hidrolízise ^[17]

Ennek ismeretében folytattam a megfelelő reakciók keresését a kívánt molekulák előállításához. A 16. ábrán a felvetett stratégiák láthatók melyekkel a kívánt szubsztituált származékot kívántam elkészíteni, némelyikkel kissé módosítva az eredetileg tervezett reakciósémán is.



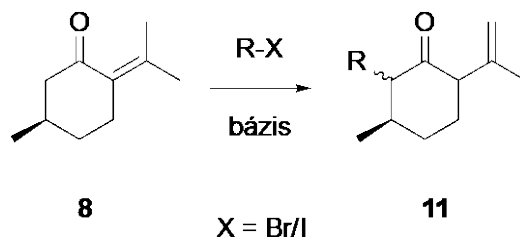
16. ábra Stratégiák pulegon funkcionálisására

A pulegon funkcionálisálását először a 17. ábrán látható **10** etilkarboxilát-származék szintézisével kezdtem. Dietilkarbonát, illetve etil-kloroformát használatával próbáltam ezt a csoportot beépíteni NaH bázis mellett, szobahőmérsékleten, azonban GC- és HPLC-MS mérések alapján csak utóbbi esetben tapasztaltam teljes konverziót, VRK és NMR mérések alapján azonban itt is csak bonyolult termékelegyhez jutottam.



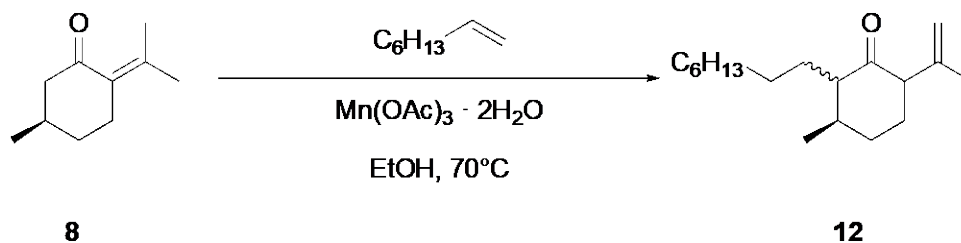
17. ábra Pulegonból kiinduló ketonészter szintézis

Így megpróbálkoztam a pulegon szabad α -pozíciójú szénatomját a 18. ábra szerint közvetlenül alkilezni. Oktil-joddal végezve a reakciót NaH bázis mellett 65 °C-on sikerült a szénláncot a gyűrűhöz csatlakoztatni. Ezek után a reakciót heptil-bromiddal is elvégeztem, azonban ebben az esetben is az alkilezést az alkéncsoport izomerizációja kísérte. Így NaH helyett LDA-val is megpróbáltam elvégezni a reakciót, azonban -78°C-on 1,5-2 óra után sem tapasztaltam konverziót. 0°C-ra emelve a hőmérsékletet, 12 óra után teljes konverzióval kaptam terméket, azonban NMR alapján ismét a nem kívánt, izomerizált származék keletkezett.



18. ábra Pulegon molekula alkilezés

Próbálkoztam még a már bemutatott mangán(III)-acetáttal történő gyökös addícióval ^[14] a pulegon esetében is. Azonban, mint az előzőekben, itt sem volt tapasztalható érdemi reakció, a szubsztrát reaktivitása igen alacsonynak bizonyult a magas hőmérséklet ellenére is, csak nem kívánt mellékreakciók fokozott lefolyása volt megfigyelhető. (19. ábra)



19. ábra Pulegon molekula gyökös alkilezése

4.3 Összefoglalás:

A kutatásom során hosszú szénláncú kontaktferomonok iteratív szintézisével foglalkoztam. Kísérleteim két főkérdését vizsgálta a vázolt kutatásnak: modell vegyületen teszteltem a javasolt iteratív reakcióciklust, illetve pulegonból kiindulva megfelelő, a királis információ beviteléhez szükséges vegyületcsalád kialakítása, feromon példavegyületek szintéziséhez.

A modellvegyületként választott etil-2-oxociklohexán-karboxiláttal végzett kísérletekben, bár a mangán(III)-acetátos és 4CzIPN fotokatalizátoros alkén addíciós próbálkozások nem jártak sikerrel, alkil-halogenid és NaH bázissal való reakcióban kapott aromás oldalláncú modell molekulával a többi lépést sikeresen végrehajtottam. A dekarboxilezés KOH-dal 78%-os, míg a ketoncsoportnak lítiumorganikus reagenssel történő átalakítása 89%-os kitermeléssel játszódott le. A fotokatalitikus gyűrűnyitás és a Norrish II. reakció is eredményesen működött, a két lépés együtt 15%-os kitermeléssel adta a megfelelő regioszelektív terméket. Így a továbbiakban leginkább az alkén addíció problémájára szükséges választ találni.

Pulegon funkcionálizálását több módon kíséreltem meg. Bár a molekula közvetlen savas hidrolízisét sikeresen megvalósítottam, a karboxilát-származék előállítása egyelőre nem vezetett eredményre. A közvetlen alkilezési kísérletek során a legnagyobb kihívást az alkén izomerizációja jelentette, amit különböző körülmények között sem sikerült kiküszöbölni. - 78°C-on több óra eltelte után sem volt érdemi konverzió, 0°C-on viszont már lassú átalakulást tapasztaltunk, azonban ekkor is izomerizáció következett be. A módszer ígéretesnek tűnik hosszú szénláncú kontaktferomonok sztereoszelektív szintézisére, de további optimalizálást igényel. Megemlítendő, hogy a reakciósémát nem feltétlenül csak az említett típusú molekulák szintéziséénél lehet felhasználni, megfelelő reakciókkal számos származékká kiegészíthető az elérhető molekulák és funkciók köre.

4. Kísérleti rész

5.1 Használt eszközök és reagensek

A kísérleteink során használt vegyszerek és reagensek legnagyobb részét kereskedelmi forgalomból szereztük be, több különböző gyártótól. Az oldószerek nem voltak abszolútizálva, a hexán segédanyag nélkül desztillált C6-alkán izomerelegy volt.

A VRK vizsgálatokat Kieselgel 60 F254 (Merck) szilikagél lappal végeztem. A flash kromatográfiához (szilikán szűrés, vákuum segítségével, vagy közvetlenül az oszlopra injektálva) használt szilikagél 60 Å pórusméretű, 220-240 mesh részecskeméretű (Merck) volt. A kromatográfiás tisztításokat Teledyne ISCO CombiFlash Rf UV / VIS automata kromatográfával végeztem, amihez ugyanazt az előbb említett szilikagélt használtam. Minden esetben gradiens elúciót alkalmaztam, hexán-EtOAc eleggyel, 5 percig 0% EtOAc-ot állítottam be, majd 20 perc alatt annyira növeltem ezt az arányt, hogy ekkor megfeleljen annak a VRK eluensösszetételnek, amelyet a reakció követésére is használtam.

Az NMR mérések Varian Inova 500 MHz és Varian Inova 300 MHz spektrométeren készültek. A ^{13}C -NMR spektrumokat szélessávú lecsatolás mellett vettük fel. Az eltolódások megállapításához az oldószer jelét használtam referenciaként.

A GC-MS vizsgálatokat Shimadzu GC-2010Plusz (detektor: GCMS-QP2010 Ultra) készülékkel végeztem, ugyanazzal a HP-5 oszloppal. Minden reakció esetében ugyanazt a felfűtési programot alkalmaztam, esetenként eltérő detektálási késleltetéssel. A hőmérséklet program: injektor: 250°C, oszloptér: 80 °C, majd 15 °C / min sebességgel fűt fel 250 °C-ig.

A HPLC vizsgálatokhoz LC Shimadzu LCMS-2020 készüléket használtam.

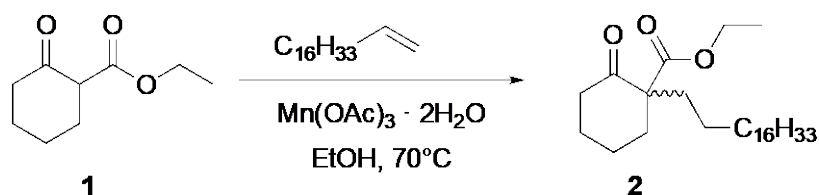
A fotokémiai kísérleteknél megvilágításra 100 W-os, 365 nm-es, illetve 440nm-es LED-et használtam.

4. 2 A kísérletek leírása

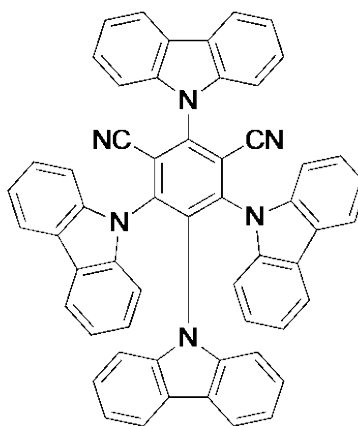
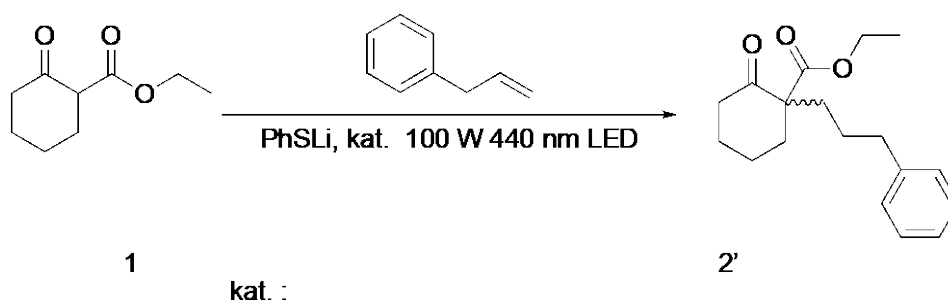
Számmal jelzett vegyületek:

- (1) etil-2-oxociklohexán-karboxilát
- (2) etil-2-oxo-1-(3-fenilpropil)ciklohexán-1-karboxilát
- (2') etil-2-oxo-1-oktadecilciklohexán-1-karboxilát
- (3) etil-2-oxo-1-feniletilciklohexán-1-karboxilát
- (4) 2-feniletilciklohexán-1-on
- (5) 1-(4-metoxifenil)-2-fenetilciklohexán-1-ol
- (6a) 1-(4-metoxifenil)-8-feniloktán-1-on
- (6b) 1-(4-metoxifenil)-2-fenetilhexán-1-on
- (7) hex-5-én-1-ilbenzol
- (8) pulegon / (5*R*)-5-metil-2-(propán-2-ilidén)ciklohexán-1-on
- (9) (*R*)-3-metilciklohexán-1-on
- (10) etil-(6*R*)-6-metil-2-oxo-3-(propán-2-ilidé)ciklohexán-1-karboxilát
- (11) (3*R*)-2-oktil-3-metil-6-(propán-2-ilidén)ciklohexán-1-on
- (12) (3*R*)-3-metil-2-oktil-6-(prop-1-én-2-il)ciklohexán-1-on

1. Alkén gyökös addíciója etil-2-oxociklohexán-karboxilátra



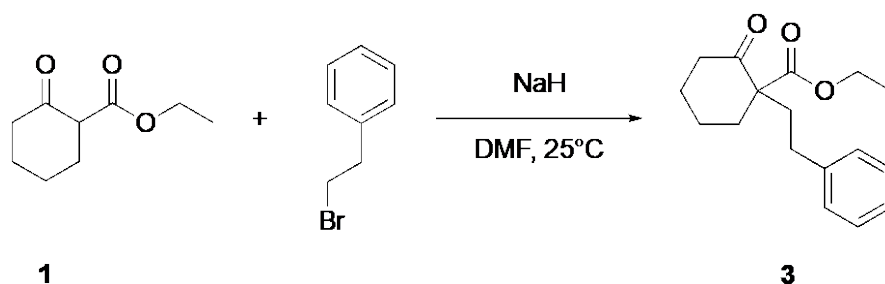
4 mL-es üvegbe 510 mg etil-2-oxociklohexán-karboxilátot mértem ki (**1**) (3 mmol, 3 ekv.), majd 480 μL oktadekánt (1 mmol, 1 ekv.), illetve 402 mg $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -t (1,5 mmol, 1,5 ekv.), ezután 1,3 mL EtOH-t adtam még az elegyhez. Argon atmoszférával inertizáltam, majd 70°C kevertettem az elegyet. Hexán:etil-acetát 20:1 eluenssel, VRK-val követtem a reakciót, napok után is csak részleges konverzió volt látható, összetett termékelegy megjelenése mellett.



30 mL-es üvegbe 2,32 mg PhSLi-t (0,02 mmol, 0,02 ekv.), majd 175 μL etil-2-oxociklohexán-karboxilátot (**1**) (1,1 mmol, 1,1 ekv.) és 132 μL allilbenzolt (1 mmol, 1 ekv.) mértem be. 3,94 g (0,005 mmol, 0,005 ekv.) 4CzIPN fotokatalizátort adtam az elegyhez, majd 2-2 mL nitrogénbuborékolással oxigénmentesített absz. THF és MeCN-t adtam a reakcióelegyhez. Nitrogén atmoszféra alatt 100 W-os 440 nm-es LED-del bevilágítottam.

A reakció fejlődést hexán:etil-acetát 5:1 VRK-val követtem nyomon, több nap után sem volt érdemi konverzió. A reakció feldolgozása után NMR-rel vizsgálva sem tapasztaltunk érdemi termékképződést.

2. Etil-2-oxociklohexán-karboxilát (3) előállítása



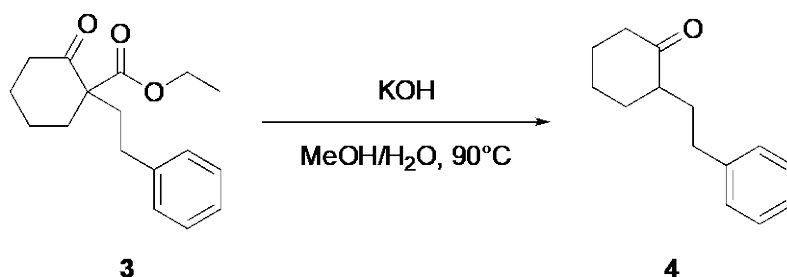
100 ml-es kétnyakú gömblombikba bemértem 1,44 g NaH-et (60m/m%-os szuszpenzió ásványi olajban, 36 mmol, 1,2 ekv.), 15 mL absz. DMF-ban oldottam fel, majd nitrogén atmoszféra alatt jéggel 0°-ra való hűtés után 5,11 g etil-2-oxociklohexán-karboxilátot (**1**) (30 mmol, 1 ekv.) 15 mL absz. DMF-ban oldva csepegtettem a lombikba, további 3 mL DMF-dal mostam a csepegtetőt. Fél óra keveredés után hozzáadtam 12,5 mL fenetil-bromidot (16,66 g, 90 mmol, 3 ekv.) csepegtetve, további 5 mL DMF-dal után mosva.

A reakcióelegyet szobahőmérsékletre való felengedés után 68 óra keveredés hexán:etil-acetát-20:1 eluenssel készült VRK alapján még nem mutatott teljes konverziót, így további 0,24 g NaH-et (6 mmol, 0,2 ekv.) adtam az elegyhez. További egy nap eltelte után a reakciót 50 mL vízzel quenchelve nem tapasztalható gázfejlődés. További 300 mL vízzel elegyítve, majd háromszor 100 mL etil-acetáttal extrahálva, telített NaCl-oldattal való mosás után Na₂SO₄-tal szárítva, üvegszűrővel szűrve, majd ezt követve az oldószer bepárlása után, 50°C-on még 3 órán át végvákuumnak kitéve 16,49 g sárgás anyag adódott.

220 g-os szilika oszloppal Flash kromatográfiás tisztítással, 3,87 g színtelen olaj adódott (14,1 mmol, 47%-os kitermelés), mely NMR alapján a várt termék.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.30 – 7.23 (m, 3H), 7.23 – 7.14 (m, 3H), 4.22 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.67 – 2.53 (m, 2H), 2.55 – 2.42 (m, 2H), 2.16 (ddd, *J* = 13.8, 12.4, 4.8 Hz, 1H), 2.07 – 1.98 (m, 1H), 1.86 (ddd, *J* = 13.8, 12.4, 5.0 Hz, 1H), 1.83 – 1.60 (m, 3H), 1.58 – 1.48 (m, 2H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

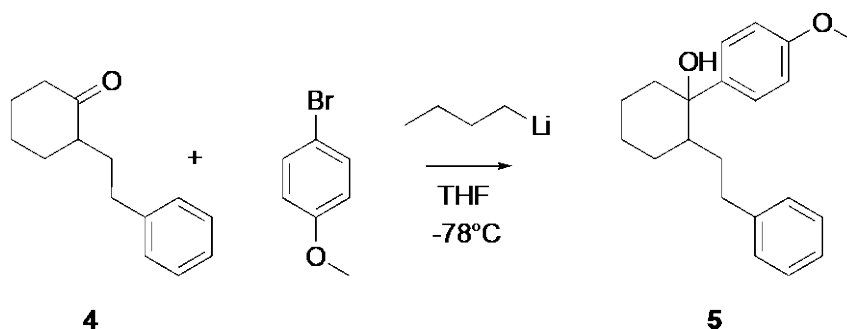
3. 2-fenileticiklohexán-1-on (4) előállítása



100 mL-es gömblobbikba bemértem a 2,47 g folyékony etil-2-oxociklohexán-karboxilát (**3**) (9 mmol, 1 ekv.), feldoldottam 25 mL MeOH-ban, majd 10 mL 5 M-os KOH oldat hozzáadása után 90°C-ra melegítettem az így kapott elegyet. Négy óra kevertetés után hexán:etil-acetát 20:1 arányú eluenssel végzett VRK szerint teljes volt a konverzió. Így telített NH₄Cl és 10%-os HCl oldat csepegtetésével 2-es pH-ra savanyítottam a kapott oldatot. A metanol oldószer lepárlása után háromszor 10 mL etil-acetáttal extraháltam a vizes elegyet, majd az egyesített szerves fázist cc. NaHCO₃ oldattal, majd cc. NaCl oldattal mostam. Na₂SO₄-on való szárítást és üvegszűrős szűrést az oldószer bepárlása követte. Így 1,42 g (7,0 mmol, 78%-os kitermelés) anyagot kaptam, ami NMR alapján a kívánt termék volt.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.30 – 7.23 (m, 2H), 7.21 – 7.13 (m, 3H), 2.72 – 2.55 (m, 2H), 2.42 – 2.35 (m, 1H), 2.33 – 2.23 (m, 2H), 2.19 – 2.08 (m, 2H), 2.08 – 2.00 (m, 1H), 1.93 – 1.82 (m, 1H), 1.73 – 1.58 (m, 2H), 1.55 – 1.38 (m, 2H).

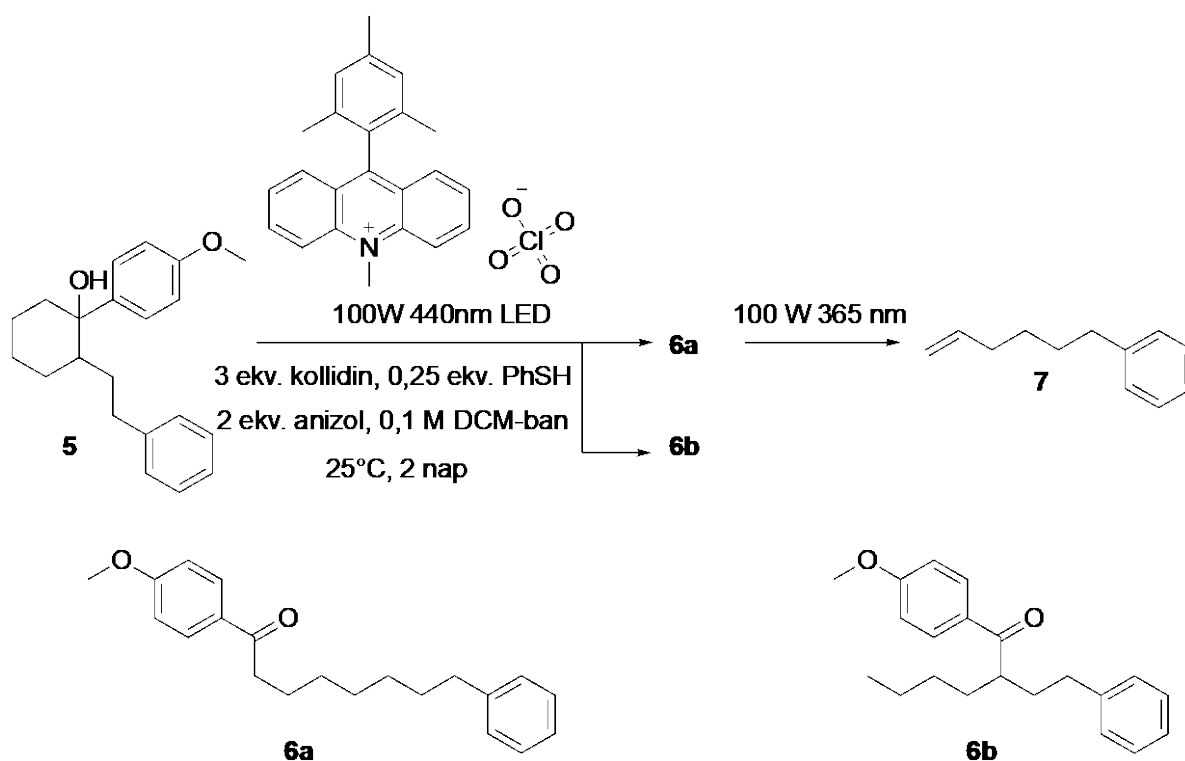
4. 1-(4-metoxifenil)-2-fenetilciklohexán-1-ol (5) előállítása



100 mL-es háromnyakú gömblombikba bemértem 1,57 g 1-bróm-4-metoxibenzolt (8,4 mmol, 1,2 ekv.), majd 28 mL absz. THF-t. Nitrogén atmoszféra alatt aceton/szárazjég fürdővel -78°C-ra hűtöttem, majd 3,64 mL 2,5 M-os *n*BuLi oldatot (2,5 M-os hexános oldat, 9,1 mmol, 1,3 ekv.). Két óra keveredés után egy óra alatt csepegtetéssel hozzáadtam 1,42 g 1-(4-metoxifenil)-2-fenetilciklohexán-1-ol (4) (7,0 mmol, 1 ekv.) 7 mL absz. THF-nal készült oldatát, 3 mL további THF-nal után mostam. A csepegtetés után további 2 óra után hexán:etil-acetát-5:1 arányú eluenssel végzett VRK (DNP előhívószer alkalmazásával) szerint teljes a konverzió. A reakcióelegyhez a szárazjeges fürdőből kivéve, szobahőmérsékletre való felengedés közben 10 mL vizet csepegtettem. A fázisokat elválasztottam, a vizes fázist kétszer 10 mL etil-acetáttal extraháltam, ezután az egyesített szerves fázist cc. NaHCO₃ oldattal, majd cc NaCl oldattal mostam. Na₂SO₄-es szárítást és üvegszűrős szűrés után az oldószert lepároltam. A kapott sárga olaj tömege 2,30 g volt. 40 g-os Gold oszloppal Flash kromatográfiás tisztítással 2 frakciót kaptam, a nagyobb tömegű 1,94 g-os frakció NMR alapján a várt 2-feniletilciklohexán-1-on (5) vegyület (6,2 mmol, 89%).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.26 – 7.15 (m, 4H), 7.16 – 7.09 (m, 1H), 7.00 – 6.95 (m, 2H), 6.88 – 6.72 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.61 (ddd, *J* = 14.3, 9.6, 5.0 Hz, 1H), 2.31 (ddd, *J* = 13.7, 9.2, 7.6 Hz, 1H), 1.97 – 1.78 (m, 2H), 1.76 – 1.58 (m, 5H), 1.50 – 1.20 (m, 4H).

5. 1-(4-metoxifenil)-8-feniloktán-1-on (6a) előállítása



20 mL-es üvegcsébe bemértem 198 μ L kollidint (1,5 mmol, 3 ekv.), 10,3 mg 9-mezitil-10-metilakridin-10-ium-perklorát (0,025 mmol, 0,05 ekv.) katalizátort, majd 1-(4-metoxifenil)-2-fenilciklohexán-1-ol (5) vegyületből 155 mg-ot (0,5 mmol, 1 ekv.). Ezeket 5 mL nitrogénbuborékolatással oxigénmentesített, etanollal stabilizált DCM-ban oldottam fel, majd 109 μ L anizolt (1,0 mmol, 2 ekv.), végül pedig 13 μ L tiofenolt (0,125 mmol, 0,25 ekv.) adtam hozzá. 100W-os 440 nm-es LED-del világítottam be a reakcióelegyet, amelynek sárga színe ennek hatására barnára változott.. Hexán:etil-acetát 5:1 arányú eluenssel végzett VRK-val nyomon követve a reakciót, 2 nap után számottevő volt a termékképződés. Feldolgozás során 1 mL 10%-os HCl oldatot adtam az elegyhez, majd kétszer 1 mL DCM-nal extraháltam, az egyesített szerves fázisokat cc. NaCl oldattal mostam. Majd Na₂SO₄-es szárítást követően, üvegszűrőn való szűrés után lepároltam az oldószert. Flash kromatográfiával tisztítottam a terméket.

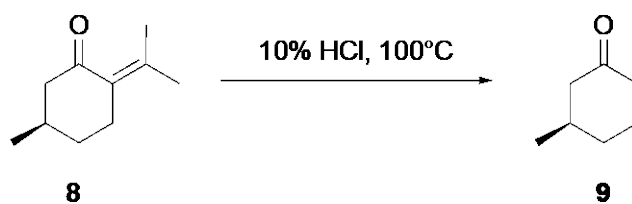
(6a) ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.97 – 7.90 (m, 2H), 7.29 – 7.26 (m, 2H), 7.22 – 7.12 (m, 3H), 6.98 – 6.88 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.89 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.77 – 1.66 (m, 2H), 1.66 – 1.58 (m, 2H), 1.43 – 1.30 (m, 6H).

A 1-(4-metoxifenil)-8-feniloktán-1-ont (**6a**) 20 mL-es üvegcsében 10 mL absz. toluolban feloldottam, amit előzőleg nitrogénbuborékolatással oxigénmentesítettem. Argongázt tartalmazó lufival biztosítottam az inert atmoszférát. Az üveget és így a reakcióelegyet 100W-os 365 nm-es LED-del világítottam be. 3 nap után számottevő a termékképződés 5:1 arányú eluenssel végzett VRK-val nyomonkövetve a reakciót. A toluol oldószert óvatosan lepároltam az anyagról, majd 4g-os gold oszloppal flash kromatográfiával tisztítottam. A kapott termék frakció NMR alapján még szennyező 1,2-difeniletánt tartalmazott. NMR-rel számolva 12,4 mg (0,077 mmol, 15% kitermelés a két lépésre) hex-5-én-1-ilbenzol (**7**) termék keletkezett.

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ = 7.31 – 7.25 (m, 2H), 7.22 – 7.15 (m, 3H), 5.81 (ddt, J = 16.9, 10.1, 6.7 Hz, 1H), 5.01 (dt, J = 17.1, 1.7 Hz, 1H), 4.95 (dt, J = 10.3, 1.6 Hz, 1H), 2.62 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.09 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.70 – 1.60 (m, 2H), 1.45 (p, J = 7.5 Hz, 2H);

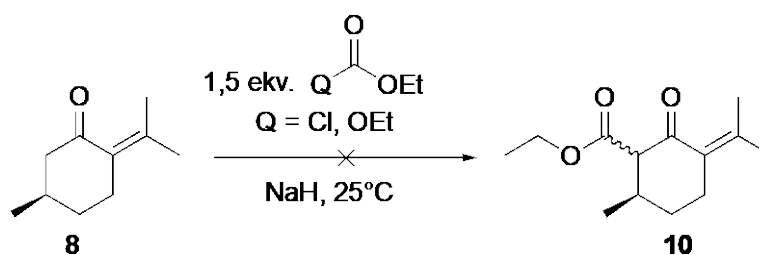
^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3) δ = 142.9, 139.0, 128.6, 128.4, 125.8, 114.5, 36.0, 33.8, 31.1, 28.7.

6. Pulegon savas retro-aldol hidrolízise / (R)-3-metilciklohexán-1-on (9) előállítása



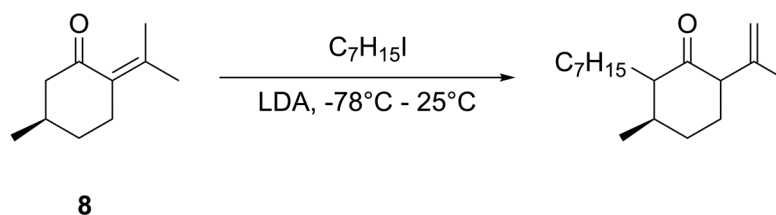
60 mL-es üvegcsébe 325 µl pulegont adtam, majd 2 mL 10%-os HCl oldat hozzáadása után, argon atmoszféra alatt 100 °C-ra melegítettem kevertetés mellett. Hexán:etil-acetát-20:1 eluenssel készített VRK szerint még 8 óra után is volt még pulegon, azonban másnap GC-MS mérés alapján már teljes a konverzió és a termék az MS spektrum alapján egyezik a várttal.

7. Pulegonból kiinduló észterszintézis:



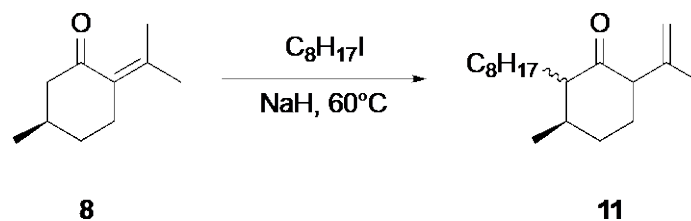
60 mL-es üvegcsébe 304 mg pulegont (2 mmol, 1 ekv.) mértem, majd 5 mL absz. THF-ban feloldottam argonatmoszférában dolgozva. Ezután 120 mg NaH-et (60m/m%-os szuszpenzió ásványi olajban, 3 mmol, 1,5 ekv.) adtam az elegyhez, majd 8-10 perc kevertetés után 380 μL etil-kloroformátot (4 mmol, 2 ekv.) vagy 486 μL etil-karbonátot (4 mmol, 2 ekv.) adtam hozzá. A reakció szobahőmérsékleten zajlott, azonban hexán:etil-acetát-9:1 arányú eluenssel készített VRK-val figyelve a reakciókat, egyik esetben sem tapasztaltam teljes konverziót, valamint HPLC-MS alapján a kívánt terméket csak a dietil-karbonát esetében detektáltam. A reakciót 20 ml vízzel quencheltem, majd háromszor 10 mL etil-acetáttal extraháltam, Na_2SO_4 -on szárítottam és üvegszűrőn szűrtem. Az oldószer bepárlása után 340 mg narancssárga anyagot kaptam. 24g-os gold oszloppal Flash kromatográfiás tisztítással három frakció adódik, azonban HPLC-MS vizsgálat alapján egyik sem tartalmazza a terméket, nagyrészt különböző pulegon dimerek képződtek.

8. Pulegon alkilezése:

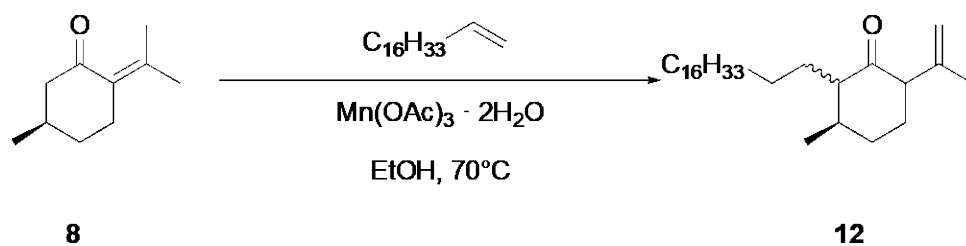


50 mL-es háromnyakú gömblombikba 366 mg DIPA-t (3,61 mmol, 1,1 ekv.) mértem ki, majd 8 mL absz. THF-t adtam hozzá, nitrogénatmoszféra alatt 0°C-ra hűtöttem az oldatot, majd 1,6 mL ⁿBuLi oldatot (2,5 M-os hexánban, 3,94 mmol, 1,2 ekv.) adtam hozzá. Fél óra kevertetés után csepegtetve hozzáadtam 500 mg (3,28 mmol, 1 ekv.) pulegont 9 mL absz. THF-ban oldva, majd további fél órán át kevertettem 0°C-on az elegyet. Ezután szárazjeges acetonnal -78°C-ra hűtöttem az oldatot. Csepegtetve hozzáadtam 1,0 ml heptil-bromid (6,57 mmol, 2 ekv.) 9 mL absz. THF-nal képzett elegyét. 2 óra kevertetés után hexán:etil-acetát 20:1 eluenssel végzett VRK alapján nem volt érdemi konverzió, így 0°C-ra engedtem fel a reakcióelegyet. Újabb két óra után csak részleges konverziót figyeltem meg, így hagytam szobahőmérsékletre melegedni az elegyet. További 2 óra kevertetés után VRK alapján teljes volt a konverzió.

Jéggel való hűtés mellett 10 mL vizet adtam a reakcióelegyhez, majd háromszor 10 mL etil-acetáttal extrahálva, Na₂SO₄-gyel való szárítás után üvegszűrővel való szűrés után az oldószert bepároltam. A termékelegyet hexánban közvetlen injektálással Flash kromatográfiával tisztítottam, így 150 mg barnás olajhoz jutva, amely NMR alapján a kívánt termék terminális alkénné izomerizált származéka volt (3,3 mmol, 18%).



60 ml-es üvegcsébe 304 mg (2 mmol, 1 ekv.) pulegont mértem, majd 5 mL absz. THF-nal feloldottam, hozzáadtam 120 mg NaH-et (60m/m%-os szuszpenzió ásványi olajban, 3 mmol, 1,5 ekv.). Nitrogén atmoszférával inertizáltam, 10 perc kevertetés után 722 μL (4 mmol, 2 ekv.) oktil-jodidot adtam az elegyhez. 12 óra eltelte után teljes konverziót értem el hexán:etil-acetát 9:1 eluenssel végzett VRK alapján már 4 óra után is teljes a konverzió. A reakciót 10 mL vízzel quencheltem, háromszor 15 mL EtOAc-tal extraháltam, majd Na_2SO_4 -on való szárítás után üvegszűrővel való szűrés után bepároltam. A kapott termékelegy NMR spektrum alapján nagyrészt az LDA bázissal kapott izomerizált terméket tartalmazta.



4 ml-es üvegbe 252 mg oktadek-1-ént (1 mmol, 1 ekv.), és 578 μL pulegont (**8**) (3 mmol, 3 ekv.) mértem be, majd 402 mg $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ -t (1,5 mmol, 1,5 ekv.), ezután 1,3 ml EtOH oldószert adtam az elegyhez.. Argongázzal intertizáltam az üvegcsét, és 70°C -ra melegítettem.

2 óra kevertetés után hexán:etil-acetát 20:1 eluenssel végzett VRK alapján nem volt teljes a konverzió, azonban számos különböző termék keletkezett.

6. Köszönetnyilvánítás

TDK dolgozatom végén szeretnék köszönetet mondani először is témavezetőimnek: Szobota Andrásnak az állandó szakmai tanácsaiért és türelméért, illetve munkám lelkiismeretes és folyamatos segítéseért, támogatásáért.

Dr. Soós Tibornak, a kutatócsoport vezetőjének, hogy munkámat lehetővé tette, és hogy kutatásomat ötleteivel szüntelenül segítette, tanácsai mind szakmai mind emberi szempontból mértékadóak számomra.

Illetve köszönöm az Organokatalízis Kutatócsoport minden tagjának, hogy munkámat jó hangulatban, befogadó közegben végezhettem első és másodéves hallgatóként is.

7. Irodalomjegyzék:

- [1] Oberemok, V. V., Laikova, K. V., Gninenko, Y. I., Zaitsev, A. S., Nyadar, P. M., & Adeyemi, T. A. *Journal of Plant Protection Research*, **55** (3) 221–226. (2015)
- [2] US EPA. "DDT - A Brief History and Status.", <https://www.epa.gov/ingredients-used-pesticide-products/ddt-brief-history-and-status> (2024.11.14.)
- [3] *Integrated Pest Management Concepts, Tactics, Strategies and Case Studies* (szerk.: Edward B. Radcliffe) *Cambridge University Press eBooks*, 273–285. (2008)
- [4] Arn, H., Rauscher, S., Guerin, P., & Buser, H., *Agriculture Ecosystems & Environment*, **21** (1–2) 111–117. (1988)
- [5] Roelofs, W., Comeau, A., Hill, A., & Milicevic, G. *Science*, **174** (4006) 297–299. (1971)
- [6] Klun, J. A., Chapman, O. L., Mattes, K. C., Wojtkowski, P. W., Beroza, M., & Sonnet, P. E. *Science*, **181** (4100) 661–663. (1973)
- [7] Francke, W., Toth, M., Szöcs, G., Krieg, W., Ernst, H., & Buschmann, E. *Zeitschrift Für Naturforschung C*, **43** (9–10) 787–789. (1988)
- [8] Schlamp, K. K., Gries, R., Khaskin, G., Brown, K., Khaskin, E., Judd, G. J. R., & Gries, G. *Journal of Chemical Ecology*, **31** (12) 2897–2911. (2005)
- [9] Eltz, T., Hedenström, E., Bång, J., Wallin, E. A., & Andersson, J. *Journal of Chemical Ecology*, **36** (12) 1322–1326. (2010)
- [10] Kalyanasundaram, K. *Coordination Chemistry Reviews*, **46**, 159–244. (1982)
- [11] Yayla, H. G., Wang, H., Tarantino, K. T., Orbe, H. S., & Knowles, R. R. *Journal of the American Chemical Society*, **138** (34) 10794–10797. (2016)
- [12] Chen, C. *Organic & Biomolecular Chemistry*, **14** (37) 8641–8647. (2016)
- [13] Zeng, H., Yin, R., Zhao, Y., Ma, J., & Wu, J. *Nature Chemistry*. **16**, 1822–1830 (2024)
- [14] Charvet, S., Médebielle, M., & Vantourout, J. *The Journal of Organic Chemistry*, **87** (9) 5690–5702. (2022)
- [15] Yamashita, Y., Ogasawara, Y., Banik, T., & Kobayashi, S. *Journal of the American Chemical Society*, **145** (42) 23160–23166. (2023)

[16] Serizawa, H., Argade, A. B., Datwani, A., & Spencer, N. *United States Patent Application*, US20130085283A1. (2013)

[17] Schaefer, J. P., Horvath, B., & Klein, H. P. *The Journal of Organic Chemistry*, **33** (7) 2647–2655. (1968)