



M Ű E G Y E T E M 1 7 8 2

Aldehydek boránkatalizált reakciói

TDK dolgozat

Szerző(k): Győrfi Sára

3. évfolyam Vegyészmérnöki szak, BSC

Témavezető(k): Soós Tibor¹, Forman Ferenc²

¹tudományos főmunkatárs, ELKH TTK SZKI Organokatalízis Kutatócsoport

²tudományos segédmunkatárs, ELKH TTK SZKI Organokatalízis Kutatócsoport

Konzulens(ek): Dr. Bölcskei Hedvig

c.egy.docens, BME Szerves Kémia és Technológia Tanszék

Lezárva: 2023. január 9.

Absztrakt

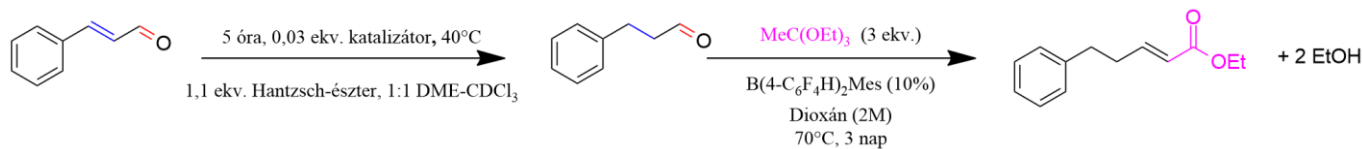
TDK munkám során két önmagában is újszerű borán katalizált aldehid átalakításon dolgoztam. Ezek közül az első egy szelektív redukció, ami a mai modern organokatalízis egy fontos kutatási területe. Ebben a reakcióban telítetlen aldehideket redukáltam Hantzsch-észterrel boránkatalizátor jelenlétében, és ezzel szelektíven telített aldehideket állítottam elő. Ezzel a reakciótípussal a már a XX. században számos cikk foglalkozott, de ezek a reakciók egytől egyig fémkatalizátor mellett működtek ^[1,2,3]. Áttörő eredményt értek el a témában Benjamin List és társai ^[4], mivel neki sikerült fémkatalizátor nélkül aldehideket szelektíven redukálni. Azonban ez a módszer korlátozott funkciós csoport tolerancia mellett működött, és közép magas katalizátor mennyiség mellett, ellenben a mi módszerünkkel, ami 0,3% katalizátor mennyiség mellett széleskörben működik szelektíven.

Munkám során elsősorban a reakció körülményeinek optimalizálásával, a kiterjeszthetőség elkészítésével és a kiindulási aldehidek előállításával foglalkoztam. A kiterjeszthetőség vizsgálata során összesen 25 terméket állítottam elő, ezek közül az irodalomban korábban nem ismert termékeket izoláltam FLASH kromatográfia segítségével.

A második reakcióként egy aldol kondenzációval foglalkoztam, ahol alifás aldehideket alakítottam át α,β -telítetlen észterekké aldehidek és ortoészterek kondenzációjával. Ennél is ugyanazt az eljárást követtem, mint az első reakció esetében, azaz optimalizáltam a reakció körülményeit, majd elkészítettem a reakció kiterjeszthetőségét. Itt összesen 18 terméket állítottam elő.

A két reakciót megvizsgáltam egymás után is, mint tandem reakció, ami szintén egy újszerű eredmény, mivel a korábbi irodalomban fahéjaldehid származékokból csak fémkatalízis mellett sikerült α,β -telítetlen észtereket előállítani.

A munkám során kiértékeléshez, 300 MHz NMR készüléket, gázkromatográfiát, és vékonyréteg kromatográfiát használtam, míg feldolgozáshoz FLASH oszlop kromatográfiát.



1.ábra A munkám során vizsgált reakció összefoglalója

- [4] Y. Gao, J. Wang, A. Han, S. Jaenicke, G. K. Chuah, *Catal. Sci. Technol.* **2016**, 6, 3806–3813.
- [5] Y. Himeda, N. Onozawa-Komatsuzaki, S. Miyazawa, H. Sugihara, T. Hirose, K. Kasuga, *Chem. - A Eur. J.* **2008**, 14, 11076–11081.
- [6] T. Song, Y. Duan, Y. Yang, *Catal. Commun.* **2019**, 120, 80–85.
- [11] J.W. Yang, M. T. Hechavarria Fonseca, B. List, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2004**, 43, 6660–6662.

Tartalom jegyzék

Köszönetnyilvánítás	5
Rövidítések jegyzéke.....	6
Bevezetés.....	7
1. Telítetlen aldehidek szelektív redukciója telített aldehidekké	8
1.1. Irodalmi áttekintés	8
1.1.1. Aldehidek szelektív redukció	8
1.1.2. Hantzsch-észter felhasználása, mint szelektív redukáló szer	9
1.1.3. Hantzsch-észter, mint szelektív redukálószer nehézfémmentes reakcióban	10
1.1.4. Átfogó irodalmi áttekintés.....	10
1.1.5. Kiindulási telítetlen aldehidek előállítása	11
1.2. Célkitűzés	12
1.3. Eredmények és kiértékelésük	14
1.3.1. A szelektív redukciós lépés optimalizálás.....	14
1.3.2. Kiterjeszthetőség	23
1.3.3. Javasolt mechanizmus	25
1.4. Kísérletek és módszerek	26
1.4.1. Kiindulási telítetlen aldehidek gyártása, és feldolgozásuk.....	26
1.4.2. Szelektív redukálás körülményei	27
1.4.3. Reakció feldolgozása és NMR kiértékelése	29
1.4.3.1. Aldehidek feldolgozása DNPH felhasználásával.....	29
2. α,β -telítetlen észterek előállítása ortoészterek és aldehidek kondenzációjával	30
2.1. Irodalmi áttekintés	30
2.1.1. Az α,β -telítetlen észterek előállítása	30
2.1.2. Reakcióút a Wittig reakció felhasználásával.....	31
2.1.3. Horner-Wadsworth-Emmons reakció	31

2.1.4.	Aldehidek reakciója malonészterekkel (Knoevenagel-kondenzáció)	32
2.1.5.	α,β -telítetlen észterek előállítása aldehidek és ortoészterek kondenzációjával.	32
2.1.6.	Ortoészterek használata prekursoroként ketén-acetál nukleofilekhez	33
2.2.	Célkitűzés	34
2.3.	Eredmények és kiértékelésük	36
2.3.1.	Optimalizálás.....	36
2.3.2.	Kiterjeszthetőség	44
2.4.	Kísérletek és módszerek	50
2.4.1.	Optimalizálási reakciók.....	50
2.4.2.	Termékek előállítása	51
2.4.3.	Kiindulási aldehidek gyártása	51
2.5.	Két módszer egyesítése egy üst reakcióban	52
3.	Telített aldehidek egyéb felhasználásai.....	53
4.	Konklúzió, összegzés	55
	Függelék	56
	Irodalom jegyzék.....	80

Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom **Dr. Soós Tibornak**, hogy a TDK munkám elkészítését lehetővé tette.

Hálásan köszönöm **Forman Ferenc** és **Dr. Dobi Zoltán** tudományos munkatársaknak a mindennapi segítséget, figyelmet és ösztönzést, melyek szakmai és emberi fejlődésemet is elősegítették. Továbbá szeretném megköszönni Dorkó Évának és Sőregi Petrának a katalizátorok szintéziséért, Lovasi Dávidnak a röntgenkristallográfiai mérésekért. További köszönetet érdemelnek a kutatócsoport tagjai, akikhez bátran fordulhattam kérdéseimmel és tanácsokkal láttak el munkám során.

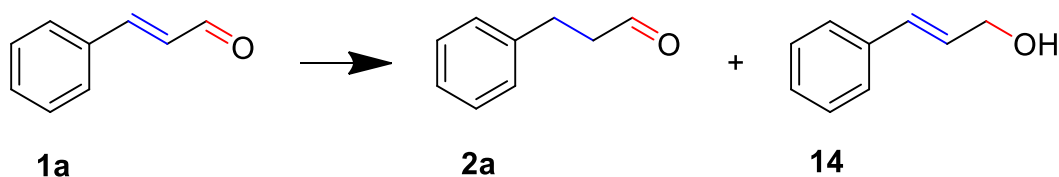
Rövidítések jegyzéke

<i>CDCl₃</i>	deuterált kloroform
<i>DME</i>	1,2-dimetoxietán
<i>DCM</i>	diklórmétán
<i>DMBI</i>	4-(1,3-dimetil-2,3-dihidro-1 H-benzimidazol-2-il)fenil)dimetil-amin
<i>DMF</i>	<i>N,N</i> -dimetilformamid
<i>DEE</i>	1,1-dietoxi-etán
<i>FLP</i>	Frusztrált Lewis-pár
<i>Mes</i>	2,4,6-trimetilfenilcsoport
<i>THF</i>	tetrahidrofurán
<i>DBU</i>	1,8-diazabiciklo[5.4.0]undec-7-én
<i>MTBE</i>	2-metoxi-2-metil-propán
<i>EtOAc</i>	etil-etanoát
<i>Et₂O</i>	dietil-éter
<i>C₆D₆</i>	deuterált benzol
<i>NADH</i>	nikotinamid-adenin-dinukleotid
<i>NMR</i>	mágneses magrezonancia spektroszkópia
<i>GC</i>	gázkromatográfia
<i>Cyrene</i>	(1R)-7,8-Dioxabiciklo[3.2.1]oktán-2-on
<i>Kolidin</i>	2,4,6-trimetil-piridin
<i>TMB</i>	3,3',5,5'-tetrametil[1,1'-bifenil]-4,4'-diamin
<i>VRK</i>	vékonyréteg kromatográfia
<i>GC-MS</i>	gázkromatográfia-tömegspektrometria
<i>PEG</i>	polietilén-glikol

Bevezetés

Az aldehidek széleskörűen elterjedt, könnyen hozzáférhető, de reaktív vegyületek. Közöséges reakciókörülmények között is képesek önkondenzációra ^[1], oxidációra ^[2], s e folyamatok visszaszorítása gyakran jelentős kihívást jelent. Az aldehidek előállítási reakcióiban és átalakításuk során gyakori szelektivitási problémát okoz az, hogy az aldehyd csoport képes oxidálódni, és redukálódni ^[3].

Az α,β -telítetlen aldehidek, énalok szelektív redukciója mind a mai napig aktívan kutatott területe a szerves kémiának. Alapvetően kétféle szelektív redukció lehetséges, az első az, amikor a konjugált szén-szén kettős kötés telítődik, ekkor az oxocsoport nem redukálódik, és egy **2a** telített aldehydet kapunk termékként. A második esetben a redukció kizárólag az oxocsoportot érinti, és ekkor egy telítetlen alkohol lesz a termék. Az első esettel foglalkozik többek között Benjamin List is, aki organokatalitikus megközelítéssel tudott kiemelkedően jó szelektivitást elérni (2021, Kémiai Nobel-díj).



Kutató munkám során az aldehidek két fontos átalakításával foglalkoztam.

Az első a már előbb említett telítetlen aldehidek szelektív redukálása telített aldehidekké. Célnak azt tűztem ki, hogy a korábbi irodalomban használt módszerekhez képest egy praktikus, könnyen kivitelezhető, környezetbarát, lehetőleg katalizátort alkalmazó eljárást találjak. További elvárás volt az, hogy a módszer nagy funkciós csoport toleranciával rendelkezzen, illetve fontos szempont volt az olcsó és nem mérgező redukálószer használata.

A munkám másik fele az első lépésben telített aldehidek további alakítása volt α,β -telítetlen észterekké. Ebben a lépésben is fontos szempont volt, hogy könnyen hozzáférhető reagens segítségével katalitikus módon hajtsam végre az átalakítást, s a korábbi módszerekkel szemben zöldkémiai szempontból is kedvezőbb módszert találjak.

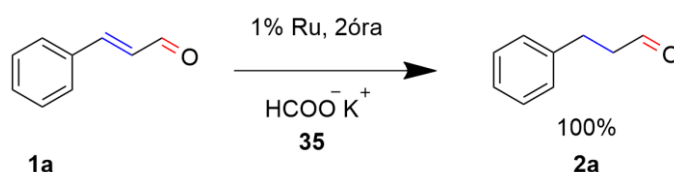
A két módszerfejlesztést külön-külön hajtottam végre, mivel reaktivitási szempontból eltérő eljárások. A munkám első felében a szelektív redukciót fogom bemutatni, a második felében, pedig az aldolkondenzációt, az utolsó fejezetben pedig a két lépés együttes reaktivitásával fogok foglalkozni.

1. Telítetlen aldehidek szelektív redukciója telített aldehidekké

1.1. Irodalmi áttekintés

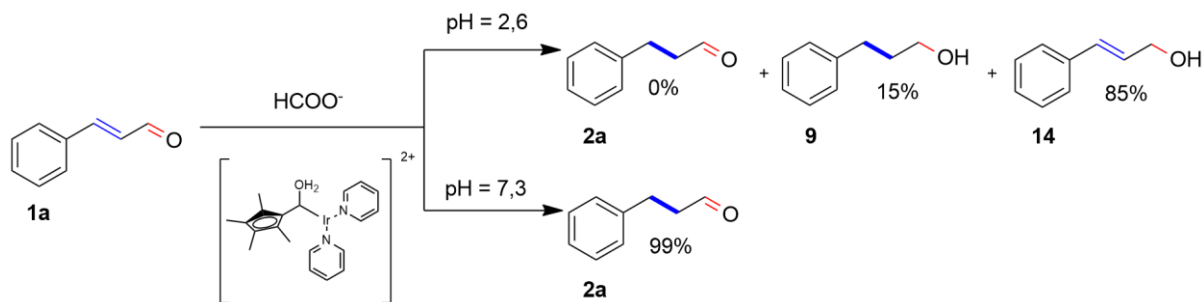
1.1.1. Aldehidek szelektív redukció

A korábbi irodalomban számos cikk foglalkozott aldehidek szelektív redukciójával. Ezekben jellemzően nehézfém vagy amin katalizátorokat használtak erre a célra. A nehézfém katalizátorok zöldkémiai szempontból kedvezőtlenek, ráadásul drágák. Ilyen módszert mutat be többek között Y.Gao és munkatársainak a cikke ^[4], ahol ruténium katalizátor mellett és kálium-formiátos közegben redukáltak aldehideket szelektíven. Megfigyelték, hogy a nagyon savas körülmények között kis katalizátor mennyiség mellett (1%) lehetséges előállítani szelektíven a telített aldehideket, viszont nagyobb katalizátor mennyiségénél egy termékelegy keletkezett.



2.ábra Y.Gao és társai módszere

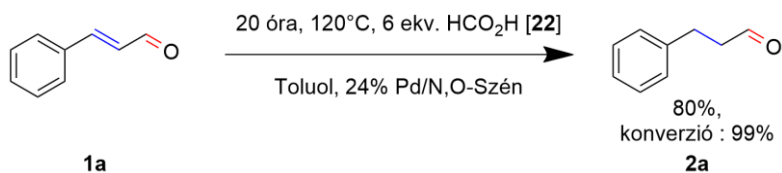
Továbbá Y.Himeda és munkatársai publikációjában ^[5], arra a megfigyelésre jutottak, hogy lúgos közegben irídium komplex katalizátor mellett lehetséges a szelektív olefin redukció, ám savas közegben minden esetben az alkoholt tudták csak előállítani, így ez a módszer csak olyan aldehideknél működött, amik nem tartalmaztak savas funkcióscsoportot.



3.ábra Y. Himeda és társai módszere

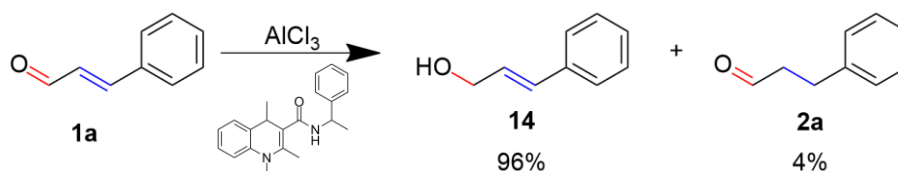
T. Song és munkatársai munkájában ^[6] palládium katalizátor mellett szintén sikerült a telítetlen aldehideket szelektíven telített aldehidekké redukálni, és nekik ezt sikerült savas

közegben is megvalósítani, ám ennek a módszernek a fő hátránya a fémtartalmú katalizátor mellett a magas katalizátor mennyiség is.



4. ábra T.Song és társai módszere

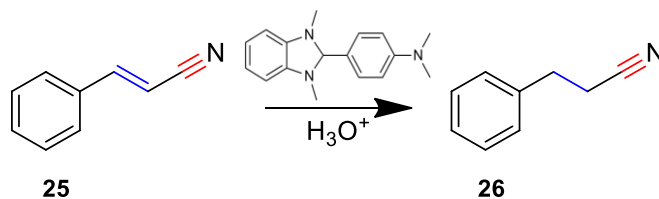
Atsuyoshi Ohno és társai munkájuk során ^[17] telítetlen aldehidek redukálásával foglalkoztak Lewis sav katalizátorok jelenlétében. Redukálószerként NAD(P)H/NAD(P) rendszert használtak. Lewis sav katalizátornak több fém és fémmentes tartalmú katalizátort próbáltak ki, többek között AlCl_3 -at, és BF_3 -at. Ebben a tanulmányban minden esetben azt tapasztalták, hogy egy termék elegy jön létre, a telített aldehidből és a telítetlen alkoholból.



5. ábra Atsuyoshi Ohno és társai munkája

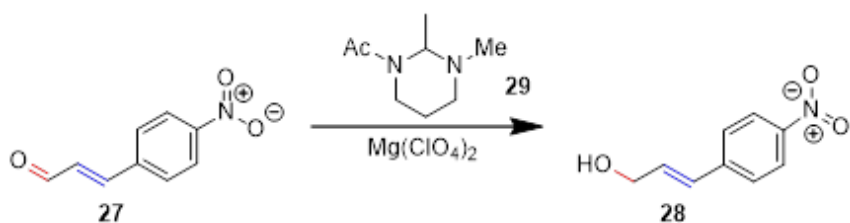
1.1.2. Hantzsch-észter felhasználása, mint szelektív redukáló szer

A jólismert Hantzsch-észterhez hasonló vegyületet szelektív redukcióra először Chikashita és munkatársai használtak ^[7,8,9]. Ők nem aldehidek szelektív redukciójára alkalmazták, hanem más erős elektronszívó csoportokat tartalmazó vegyületek (nitril, nitro) szelektív redukciója terén, és azt figyelték meg, hogy a NADH analóg felhasználásával szelektíven csak a szén-szén kettőskötés redukálódott.



6. ábra Chikashita és munkatársai módszere

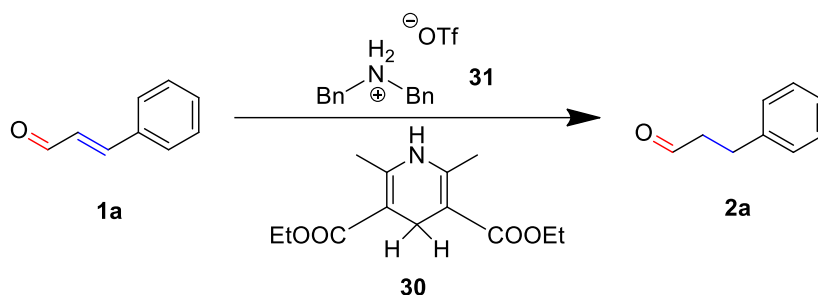
Zhang és társai munkájában ^[10] Chikashita példáját követve szintén egy NADH analóg anyaggal próbáltak meg aldehideket is szelektíven redukálni, ám ők arra a megfigyelésre jutottak, hogy ezzel a módszerrel nem a szén-szén kettőskötés redukálódott, hanem szelektíven csak az oxo-csoport, és ezáltal egy telítetlen alkoholt kaptak.



7.ábra Zhang és társai munkája

1.1.3. Hantzsch-észter, mint szelektív redukálószer nehézfémmentes reakcióban

A szelektív redukció terén igen előre mutató munka Benjamin List és munkatársainak az eljárása ^[11]. A német kutatóknak fémkatalizátor mentesen sikerült telítetlen aldehideket telített aldehidekké redukálni Hantzsch-észter felhasználásával, azonban nekik α -szubsztituált, és alkil-halogéneket tartalmazó molekulákra nem működött a redukció. Mindemellett azonban szükséges volt 5-20% katalizátort alkalmazniuk.



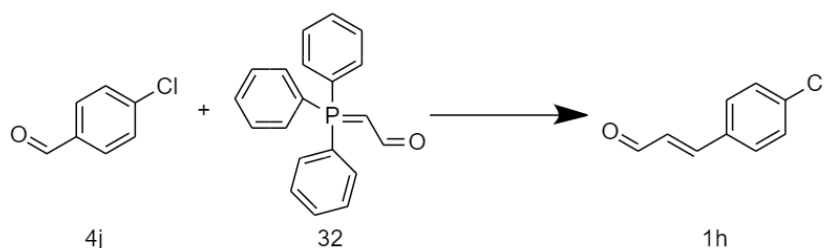
8.ábra List és társai munkája

1.1.4. Átfogó irodalmi áttekintés

A korábbi pontokba bemutattam számos korábbi irodalomban ismert példát aldehidek szelektív redukciójára, azonban ezek messze nem merítik ki az ismert módszereket. Azonban a téma terjedelme miatt nincs lehetőségem minden ismert módszerre kitérni, azonban az irodalmi áttekintésem során próbáltam a számomra lehető legrelevánsabb cikkeket összefoglalni. Az ismert módszereket több review közlemény is összefoglalja többek között P. Gallezot és társai cikke ^[43], akik a különböző nehézfém tartalmú katalizátorok vizsgálata mellett a reakció szelektivitását is vizsgálják különböző körülmények között. Egy másik jelentős összefoglaló közlemény Tiefeng Wang és Xiaocheng Lan munkája, akik a telítetlen aldehidekből keletkező telített aldehidekhez, telítetlen alkoholokhoz és telített alkoholhoz vezető reakcióutak katalizátorait vizsgálták meg ^[44].

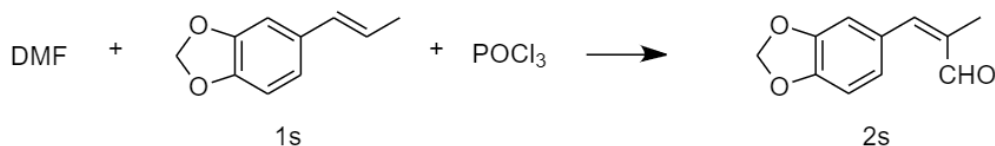
1.1.5. Kiindulási telítetlen aldehidek előállítása

A telítetlen aldehidek előállítására alapvetően három irodalomban ismert módszert használtam függően az előállítandó aldehydtől, és a rendelkezésre álló alapanyagoktól. Az első ilyen módszer a Wittig ^[13,14] reakció alkalmazása volt, ami segítségével aromás aldehidekből állítottam elő telítetlen aldehideket. Ennek a módszernek alapvető előnye, hogy sokféle telítetlen aldehyd előállítására alkalmas, azonban hátránya a hosszú és körülményes feldolgozás, emellett, az atomhatékonysága rossz, ami zöldkémiai szempontból sem előnyös.



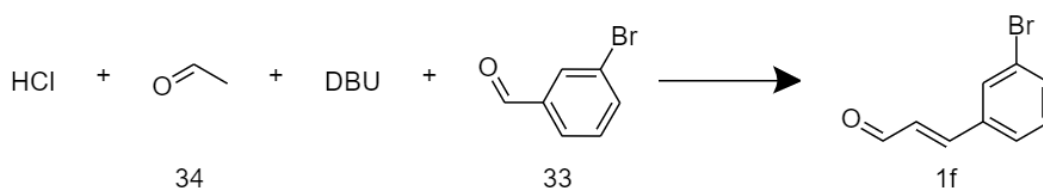
9.Ábra Wittig reakció

A második módszer alkének Vilsmeier-Haack ^[17,18] reakciója volt, aminek alapvető problémája, hogy nem bizonyult robosztusnak, így se méret növelni nem lehetett, és az előállítható aldehidek száma is igen kevésnek bizonyult.



10. ábra Vilsmeier-Haack reakció

Harmadik módszerként aldol reakcióval ^[15,16] gyártottam különböző fahéjaldehyd származékokat szubsztituált benzaldehidek felhasználásával. Ennek a módszernek a fő hátránya az volt, hogy a reakció kevés aldehyd esetén működött magas konverzióval, emellett viszonylag hosszú reakció időt igényelt, és több esetben is hosszas tisztítási folyamatra volt szükség a tiszta termék kinyeréséhez.



11.ábra Aldol reakció

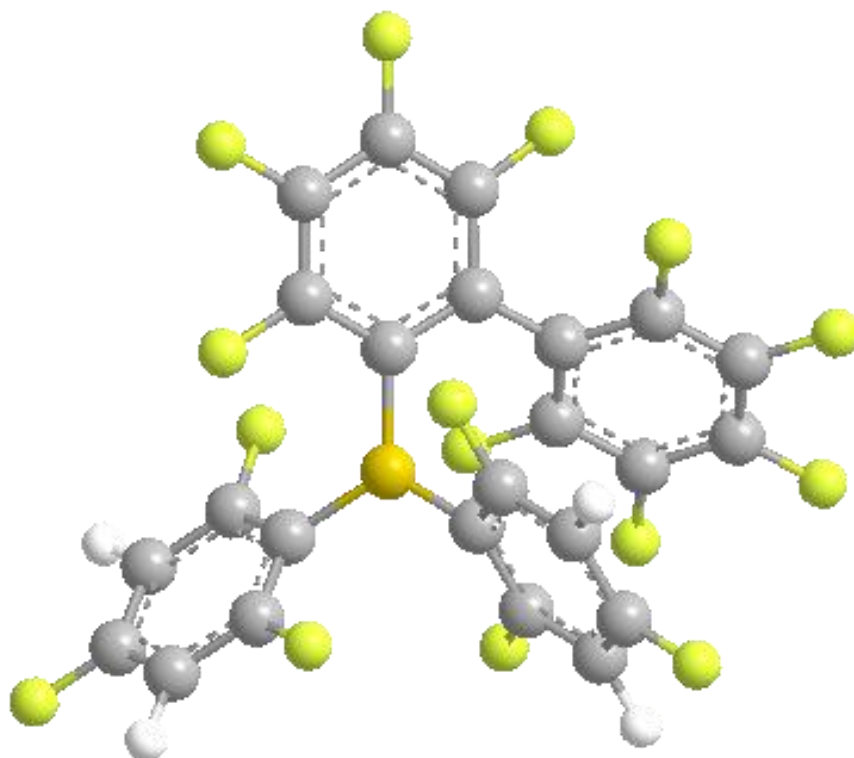
1.2. Célkitűzés

A korábbi irodalom alapján munkám során fő célomnak azt tűztem ki, hogy szelektív redukcióval telítetlen aldehidekből telített aldehideket állítsak elő fémmentes reakcióban, kis katalizátor mennyiség mellett és nagy funkciós csoport toleranciával.

Ehhez redukálószernek a már B. List által is használt Hantzsch-észtert választottam^[11], mivel ez egy olcsó, nem mérgező organohidrid, mely ráadásul könnyen regenerálható^[31].

Katalizátorként a triaril-boránokat választottam, amik fő előnye, hogy sztérikusan is, és elektronikusan is finomhangolhatók. A kutató csoportunkból már korábban használták ezen boránokat frusztrált Lewis-pár (FLP) típusú katalízisre, többek között kettőskötés redukálásra^[12]. Ilyen szerkezettel bír az alábbi ábrán bemutatott **3a** borán is.

A bóratom körül kialakított nagy sztérikus zsúfoltság az aromás gyűrűk orto helyzetű fluor atomjainak és különösen a -C₆F₅ gyűrű fokozott térigényének eredménye. Az erős Lewis savasság a molekulában található fluor atomok elektronszívó hatásának tudható be.



12.Ábra **3a** borán szerkezete röntgenkristallográfiás mérés alapján.

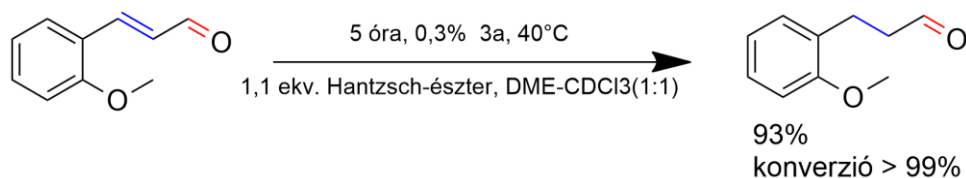
Szürke szín a szén, sárga szín a fluor atomokat, fehér szín az oxigént, és a narancssárga pedig a bór atomot jelöli. A mérést Lovasi Dávid végezte el

A kitűzött módszerfejlesztés megvalósítása és optimalizálása az alábbi lépések mentén történt.

- Az első lépés a már említett FLP katalizátorok tesztelése volt, és a legkedvezőbb megkeresése, majd ezek összehasonlítása a korábbi irodalomban használt katalizátorokkal, továbbá egyéb fémtartalmú Lewis sav katalizátorokkal. Emellett a katalizátor megfelelő mennyiségének megállapítása.
- A Hantzsch-észtert összehasonlítottam a korábbi irodalmakban használt redukáló szerekkel.
- Megfelelő oldószer megtalálása.
- Az optimális hőmérséklet megállapítása.
- Az aldehid és a Hantzsch-észter optimális sztöchiometriájának megállapítása.

A munkám következő fázisában a módszer kiterjeszthetőségét vizsgáltam, így számos telítetlen aldehid előállítása volt szükséges. Ehhez alapvetően három módszert használtam: a Wittig reakciót ^[13,14], a Vilsmeier-Haack reakciót ^[18,19], és az acetaldehid és benzaldehid származékok aldol reakcióját ^[15,16].

Az aldehidek egy részét izoláltam, flashkromatográfiával, ám termelésként az NMR termeléseket tüntettem fel, mivel az aldehidek izolálása során az aldehid egy része oxidálódott.



13.ábra Minta reakció

1.3. Eredmények és kiértékelésük

1.3.1. A szelektív redukciós lépés optimalizálás

1.3.1.1. Katalizátor hatás

A triaril-boránokat gyakran alkalmazzák Lewis-savként frusztrált Lewis-párokban (FLP). Az FLP-típusú aktiválás különleges előnye, hogy egyedi módon a reakcióelegyben egyszerre van jelen erős sav és erős bázis, melyek azonban a sztérikus zsúfoltságuknak köszönhetően nem alkotnak Lewis-adduktot. Ily módon a reakciót egyszerre, szinergikus módon, tudja katalizálni a sav és a bázis.

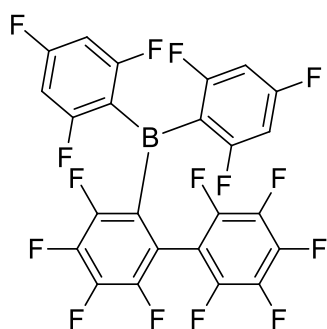
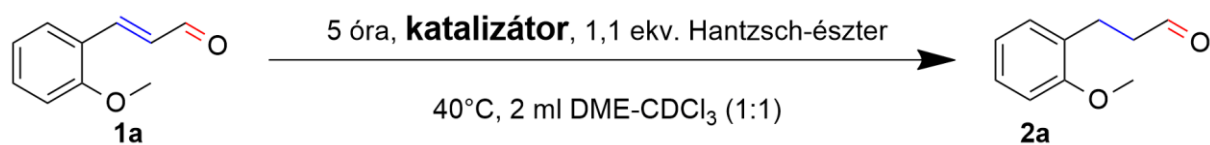
A kutatócsoportunkban régóta foglalkoznak triaril-borán Lewis-sav katalizálta reakciók kutatásával, ennek eredményeképpen munkám kezdetekor már számos katalizátor rendelkezésemre állt.

Elsőként összehasonlítottam a különböző FLP boránokat, amelyek sztérikus zsúfoltsága, és elektronikus zsúfoltsága eltérő. Legfontosabb megfigyelés az volt, hogy a reakció végbement, szelektív módon, csak a konjugált kötés redukciója volt tapasztalható, sem allil alkohol, sem túlredukált termékképződése nem volt tapasztalható. Általános trendként az volt megfigyelhető, hogy a sztérikusan fokozottan zsúfolt boránok teljesítettek jobban a tesztreakcióban, és a kevésbé zsúfoltak hatékonysága jelentősen elmaradt (1. Táblázat). A katalizátorok mennyiségét, először 1% mennyiségben vizsgáltam, tesztreakcióként pedig a fahéjaldehidet redukáltam. Ekkor legjobbnak a **3b** katalizátor bizonyult. Azonban ezen katalizátortöltet mellett nem volt lehetőség további optimalizálásra, mivel a hőmérséklet és az oldószer változtatására minden esetben 95% és 98 % közötti termelést adott. Emiatt a következő lépésben a katalizátor mennyiségét 0,1 %-ra változtattuk, ahol azt figyeltük meg, hogy a **3b** helyett a **3a** borán a legkedvezőbb, mind a fahéjaldehid, mind egyéb aldehidek esetében.

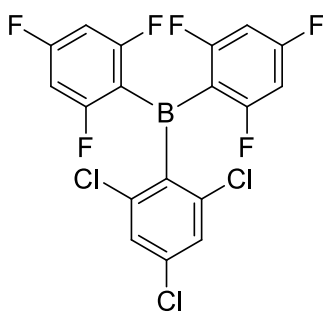
A 0,1%-os borán mennyiség viszont nem bizonyult elégnek a teljes konverzió eléréséhez (véltetően a szubsztrát és termékgátlás miatt), így megkerestem azt a legkisebb borán mennyiséget, ahol a reakció termelés még 90% felett van. Ez a mennyiség 0,3%-nak bizonyult. A további optimalizálási lépésekhez a tesztreakcióban használandó aldehidet is lecseréltük 2-metoxifahéjaldehidre, mivel ez a fahéjaldehiddel ellentétben nem adott 90% feletti termelést a 0,3% katalizátor mellett a nem optimalizált körülmények között, azaz 25°C-on, és 1 óra alatt, így ez alkalmasabb volt a többi körülmény optimumának megkeresésére.

A **3a** katalizátort ezután összehasonlítottam a korábban használt, amin katalizátorral, és egyéb Lewis savakkal is (1. Táblázat), és ezek alapján azt figyeltem meg, hogy 1% alatti katalizátor

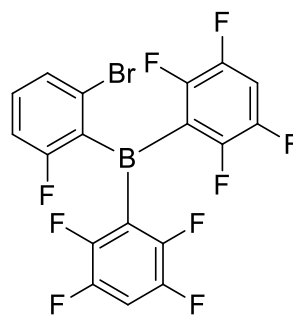
menyiség mellett, se az, amin katalizátorok, se a szervetlen Lewis sav katalizátorok nem képesek 50% feletti termelést adni. Összefoglalva megállapítható, hogy a **3a** katalizátor kimagaslóan jobban működik, mint a többi katalizátor a vizsgált reakcióban a jelenlegi ismereteink szerint.



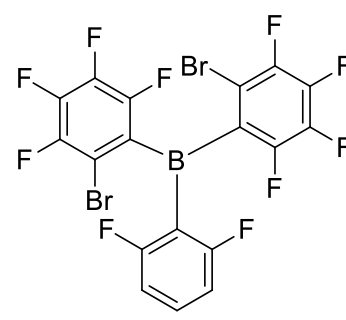
3a



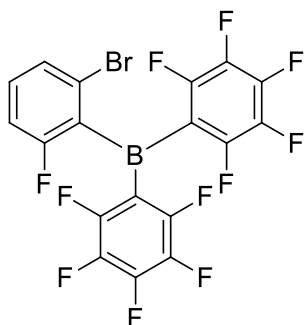
3c



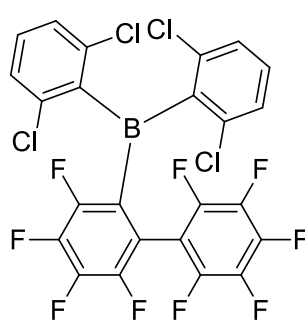
3d



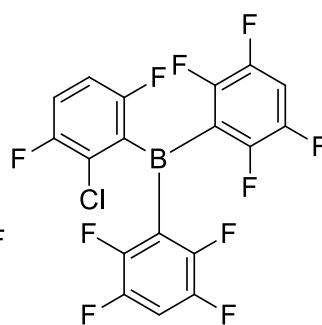
3e



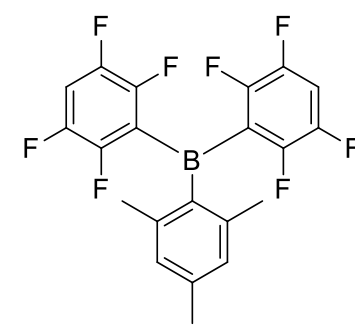
3f



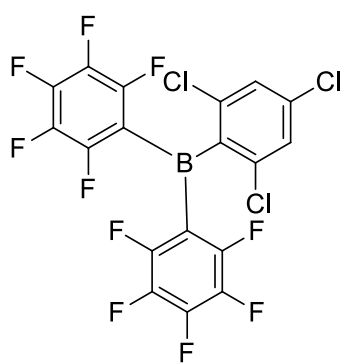
3g



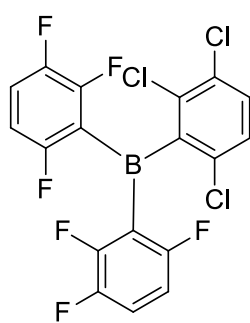
3h



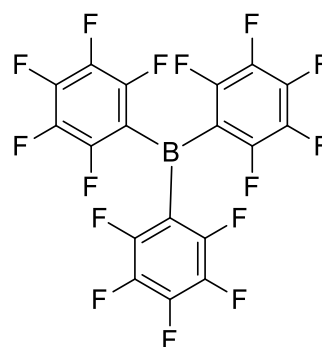
3i



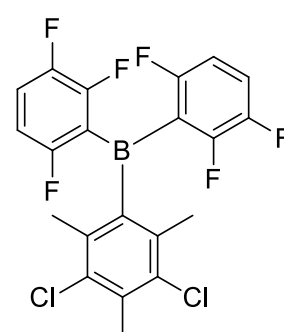
3j



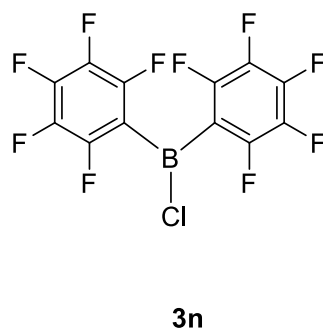
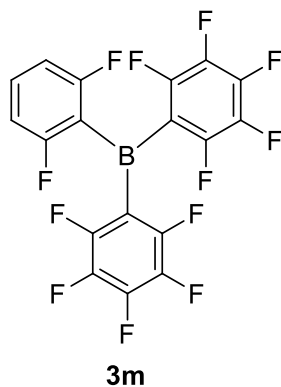
3k



3b



3l



14. ábra Katalizátor optimalizálása

1.táblázat katalizátor optimalizálás

Katalizátor	1a	2a	Anyagmérleg
3a^A	-	93%	93%
3b^A	-	68%	68%
3c^B	100%	-	100%
3d^B	77%	11%	88%
3e^B	25%	60%	85%
3f^B	22%	69%	92%
3g^B	81%	-	81%
3h^B	-	77%	77%
3i^B	84%	-	84%
3j^B	97%	-	97%
3k^B	61%	31%	92%
3l^B	89%	-	89%
3m^B	29%	66%	95%
3n^B	7%	61%	68%
AlCl ₃ ^C	83%	5%	88%
FeCl ₃ ^C	85%	4%	89%
ZnBr ₂ ^C	89%	5%	94%
AgBF ₄ ^C	69%	18%	87%
Bn ₂ NH ₂ ⁺ OTf ⁻ (31) ^C	55%	23%	78%

A: 0,3% katalizátor mennyiség, B:1% katalizátor mennyiség, C: 5% katalizátor mennyiség

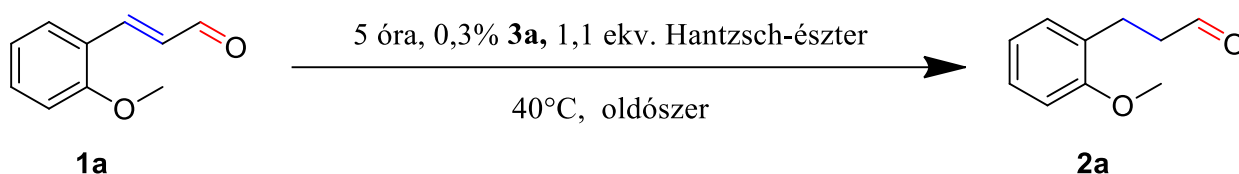
1.3.1.2. Oldószer

Oldószerek közül első körben kipróbáltam a leggyakrabban alkalmazott szerves kémiai oldószereket (2. táblázat), ami alapján kiderült, hogy a katalitikus reakció legjobban az éter típusú oldószerekben ment.

Azonban az éter típusú oldószerek jelentős hátrányának bizonyult, hogy a halogénezett és aromás oldószerekkel ellentétben a Hantzsch-észter rosszul oldják, így egy heterogén reakciót kaptunk a homogén reakció helyett, aminek számos ok miatt (feldolgozás, reakciósebesség stb) előnytelen lehet.

Ezért első ötletként felvetettük, hogy bázis hozzáadása gyorsítaná a Hantzsch-észter oldódását, de ez az ötlet nem működött és nem javított a termelésen.

Ezen eredmények alapján döntöttünk úgy, hogy olyan oldószer elegyeket vizsgálunk, amelyekben a Hantzsch-észter is oldódik, E változtatás hatására a reakció jobb termelés mellett rövidebb idő alatt játszódott le. Összeségében a megfelelő oldószer az 1:1 arányú DME:CDCl₃ oldószer arány lett, így a továbbiakban ezt használtam a reakcióm oldószerének.

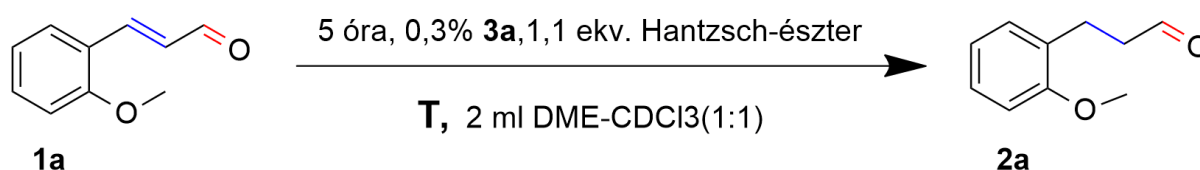


2.táblázat oldószer optimalizálás

Oldószer	1a	2a	Anyagmérleg
Oldószermentes	99%	-	99%
Dioxán	7%	83%	90%
THF	-	83%	83%
CDCl ₃	17%	83%	100%
Toluol	47%	27%	74%
EtOAc	92%	0%	92%
Acetonitril	64%	20%	84%
DME	3%	85%	88%
THF	-	83%	83%
DEE	6%	82%	88%
Cyrene [®]	100%	-	100%
MTBE	85%	13%	98%
Et ₂ O	78%	15%	93%
2,6-Lutidin	90%	-	90%
Kollidin	94%	-	94%
Anizol	75%	22%	97%
DME+CDCl₃	-	93%	93%
DME+C ₆ D ₆	35%	64%	99%

1.3.1.3. Hőmérséklet

A hőmérséklet meghatározásánál alapvetően a lehető legenyhébb körülményekre törekedtünk és megfigyelésünk alapján arra jutottunk, hogy a szobahőmérséklethez képest már 40°C-on is jelentős különbség lépett fel, mind a konverzió, mind a termelés tekintetében. Ennél magasabb hőmérsékletnél viszont nem tapasztaltunk már jelentős termelés növekedést, ugyanakkor nem tapasztaltunk jelentős termék mennyiség csökkenést se. Ez alapján arra lehet következtetni, hogy magasabb hőmérsékleten sem a katalizátor sem a termék nem bomlik, illetve 80 °C-nál sem jelentkezik mellékreakció.



3.táblázat hőmérséklet optimalizálás

Hőmérséklet[°C]	1a	2a	Anyagmérleg
25	42%	43%	85%
40	-	93%	93%
50	2%	92%	94%
80	-	90%	90%

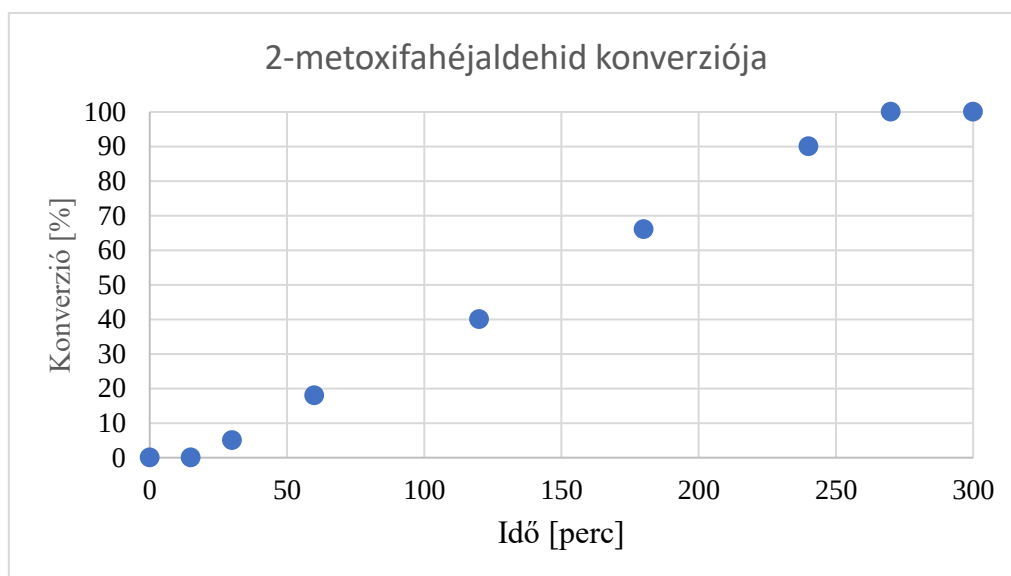
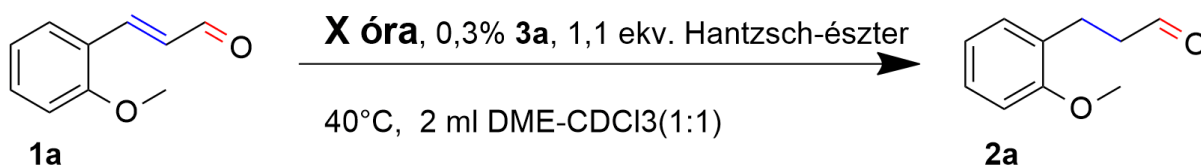
1.3.1.4. Reakcióidő hatása

A reakció idejének optimalizálása során célunk a teljes konverzió eléréséhez tartozó minimális reakció idő megtalálása volt. Ehhez GC-MS, és NMR analitikai eszközöket is használtunk, hogy követhessük, a konverzió változását az idő függvényében. Azt tapasztaltuk, hogy a konverzió az első időszakban nem változik, majd lineárisan nő, végül beáll egy maximum értékre.

Ez a lineáris szakasz az általunk vizsgált reagensnél 4,5 óra alatt érte el a maximumát, így az általános reakció időt 5 órának határoztuk meg. Ez az érték azonban az α -szubsztituált vegyületeknél a reakció idő hosszabb volt, akár 3 nap, ezek külön fel vannak tüntetve a 15. ábrán.

A 2-metoxifahéjaldehid esetében megfigyeltük, hogy tiszta DME-ben a heterogén reakció inicializációs periódusa hosszú (>30 perc).

Ez a megfigyelés azt az ötletet eredményezte, hogy a reakcióban képződő és már oldódó piridin származék katalizálja a reakciót, és így a reakcióba a borán katalízis mellett egy autokatalízis is szerepet játszik. Ez a felvetést azonban elvetettük, mivel a későbbi pontban bemutatottak 20 szerint a kezdeti pillanatban hozzáadott bázisok nem katalizálják a reakciót, azaz se a reakció sebessége nem nő, se a konverzió nem növekedik.



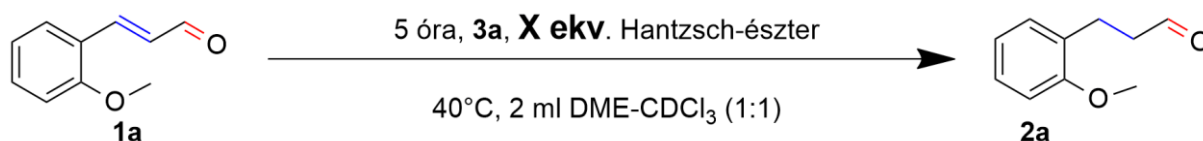
1.diagram idő optimalizálás

1.3.1.5. Oxigén és víz hatása a reakcióra

A reakcióban használt borán katalizátorok jelentős része, többek között a 3a is, vízérzékeny. Emiatt a reakciókat gloveboxban állítottam össze, nitrogén atmoszféra alatt. A reakcióedényt a gloveboxban zártam le, majd csak a feldolgozáskor nyitottam ki. A reakció robusztusságának vizsgálatának érdekében tanulmányoztam víz és oxigén jelenlétében is a reakciót. Az volt megfigyelhető, hogy a katalizátor a vizet, a Hantzsch-észter az oxigént nem tolerálja. Vélhetően a Hantzsch-észter oxidációjából melléktermékként víz keletkezik, ami gátolja a boránt, ezért fokozottan oxigénérzékeny az eljárás.

1.3.1.6. Hantzsch-észter mennyiségének hatása

A Hantzsch-észter mennyiségének meghatározásában két fő szempontot vettünk figyelembe. Az első, hogy a reakció akkor játszódott le teljes konverzióval, ha a Hantzsch-észter volt feleslegben. Viszont a reakció feldolgozása megkönnyítése érdekében az volt a kedvező, ha nem alkalmaztunk túl nagy felesleget ezen redukálószerből, mivel az a reakció feldolgozását nehezítette és az analitikai vizsgálatokat is pontatlanabbá tette.



4.táblázat Hantzsch-észter mennyiségének optimalizálás

Ekv.	1a	2a	Anyagmérleg
0,9	55%	43%	98%
1	25%	65%	90%
1,1	-	93%	93%
1,2	-	90%	90%

1.3.1.7. Koncentráció hatása

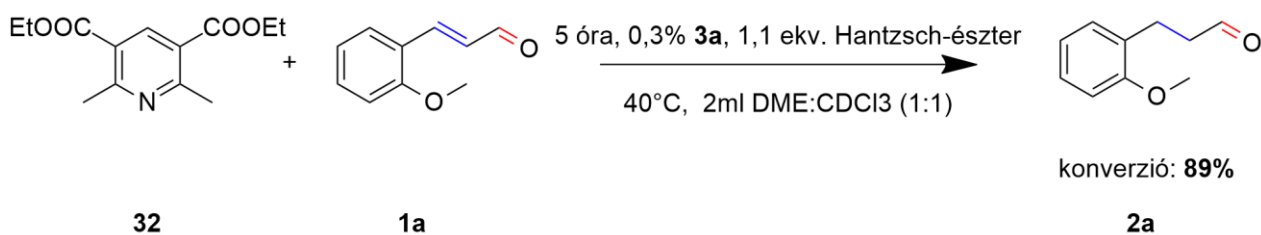
Az aldehid optimalizált koncentrációjának megtalálása során megfigyeltük, hogy mind a hígabb, mind a töményebb oldat esetén rosszabb termelést kaptunk, mint az eredetileg használt 0,25 mol/dm³-es koncentráció esetében. Hígabb esetben nem volt teljes konverzió, töményebb esetben pedig gyengébb volt a termelés, mint az ideális esetben, feltehetően a termék kondenzációs reakciójának fokozott megjelenése miatt (ami egyébként inhibitor víz képződésével is jár).

5.táblázat koncentráció optimalizálás

M [mmol/ml]	1a	2a	Anyagmérleg
0,1	14%	55%	69%
0,25	-	93%	93%
1	-	79%	79%

1.3.1.8. Egyéb bázisok hatása

A reakcióidő optimalizálásánál már megemlítettem a problémát miszerint a reakció konverziója nem lineárisan változott, az első szakaszban lassan nőtt, majd ezután lineárisan nőtt, míg elérte a teljes konverziót. Ennek értelmezésére az ötletünk az volt, hogy a reakcióban a képződő piridin bázis katalizálja a reakciót, így kipróbáltuk, hogy a kiindulási elegyhez bázist adtam hozzá. A kísérlet eredménye azonban nem támasztotta alá az elméletünket, így a későbbiekben a bázis hozzáadásától eltekintettünk.



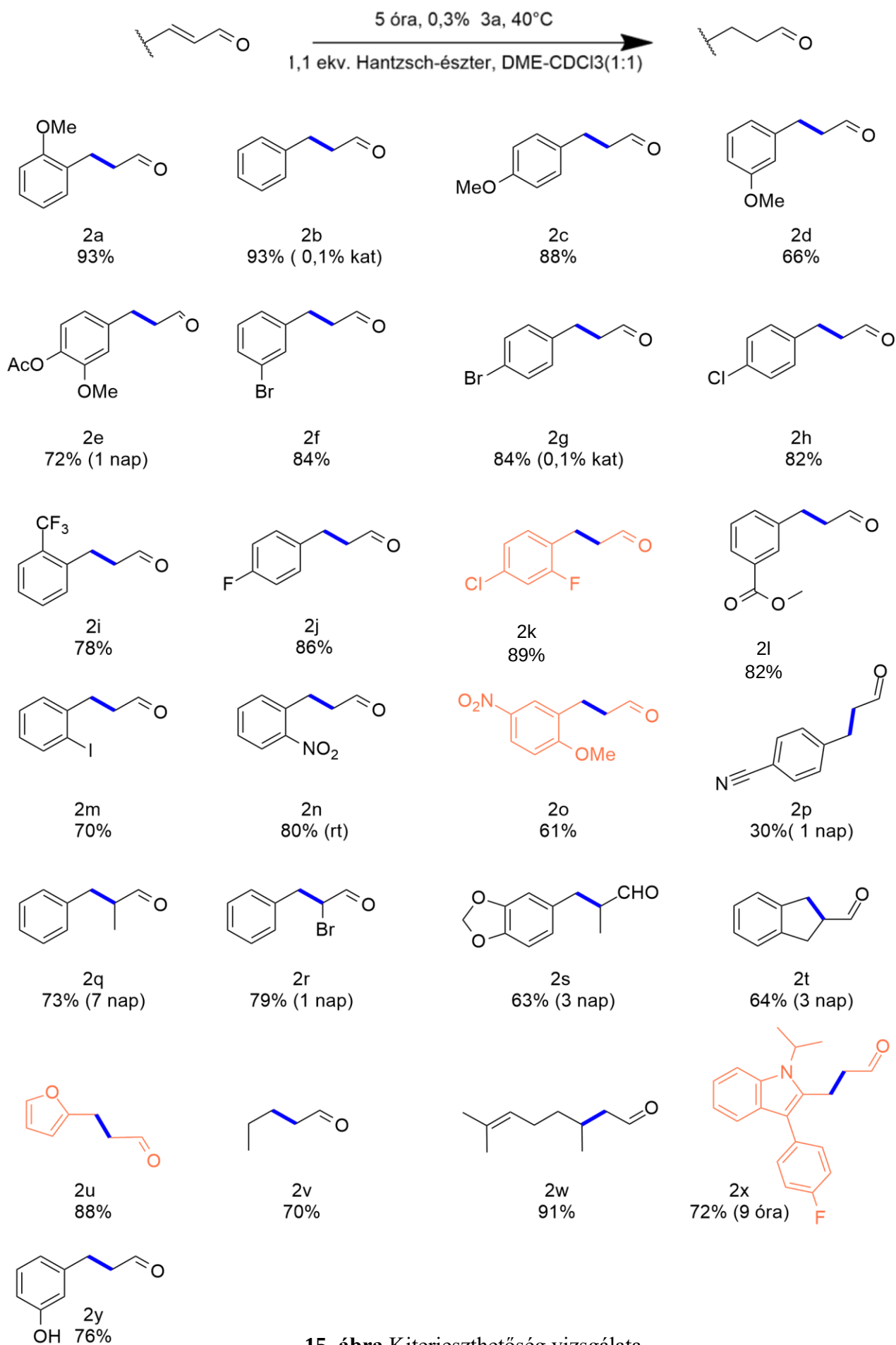
1.3.2. Kiterjeszthetőség

A biztató kezdeti eredmények alapján a kutatások következő fázisában a módszer kiterjeszthetőségét vizsgáltam.

Megfigyeltem, hogy a módszer nagy funkciós csoport toleranciával rendelkezik, többek között tolerálja halogének (2f), nitro csoport (2n), hidroxil csoport (2y) jelenlétét is. Emellett a redukció végbemegy aromás csoportot tartalmazó aldehidekre (2a), és alifás aldehidekre (2v) is.

Továbbá, a reakció α és β szubsztituált aldehideken is végbe megy, bár ezeknél a reakció idő hosszabb, különösen az α -szénatom zsúfoltsága esetén nő meg a reakcióidő. Mindezek mellett a reakció működik heterociklust tartalmazó vegyületek körében, aktív észter csoportot tartalmazó molekulák esetén, redukcióra érzékeny csoportok jelenlétében is, mint például nitro, és nitril csoport mellett.

Korlátot jelent azonban az, hogy konjugált telítetlen ketonok és észterek esetében a katalitikus folyamat nem ment végbe. Ennek a magyarázata az, hogy a valószínűsíthető mechanizmus szerint az első lépésben a borán az oxo-csoport oxigénjével reverzibilis datív komplexet hoz létre, és ezáltal aktiválja azt. Ez a kulcs lépés azonban szterikus okok miatt egyáltalán nem játszódik le ha a szubsztrát keton, vagy észter.



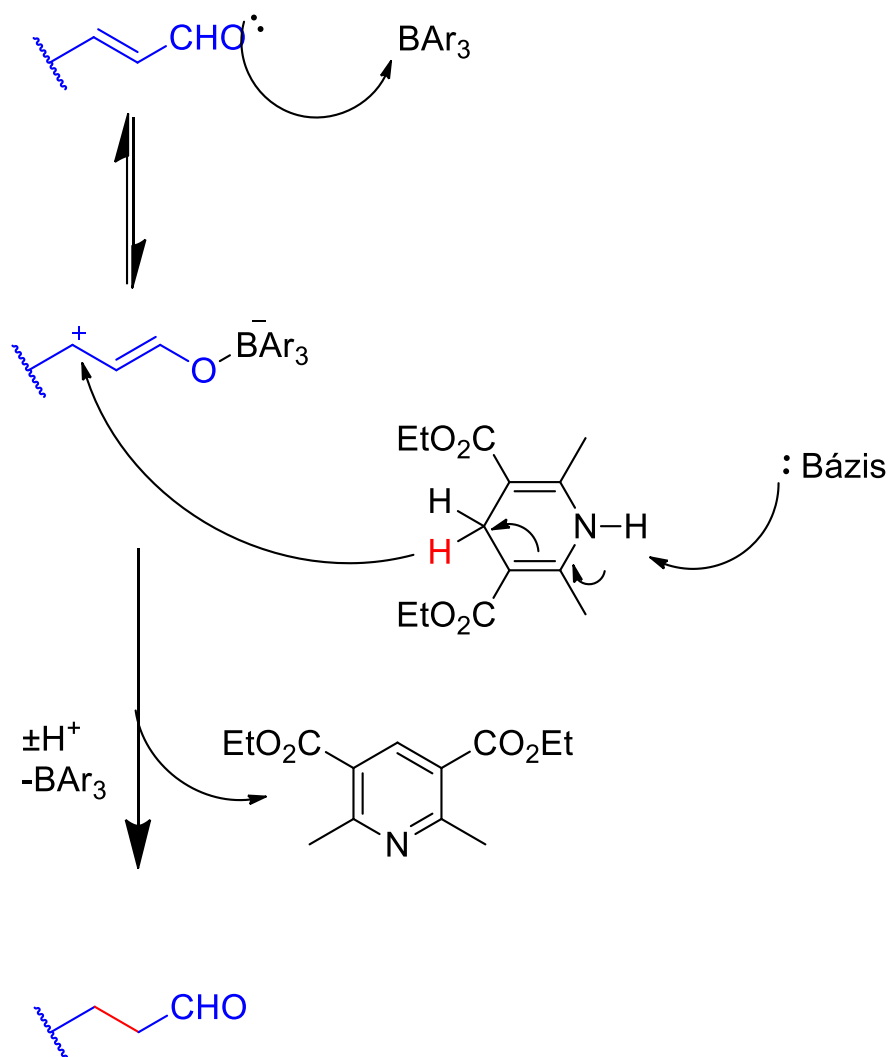
15. ábra Kiterjeszthetőség vizsgálata

A narancssárgával jelölt molekulák a korábbi irodalomban még nem lettek karakterizálva.

1.3.3. Javasolt mechanizmus

A szelektív redukciós eljárás javasolt mechanizmusának első lépése az aldehid reverzibilis koordinálása a boránhoz. A képződő datív komplexben fokozottan reaktív lesz a karbonil szene és β -szénatom nukleofil támadással szemben. Ugyanakkor itt jut fokozott szerephez a borán zsúfoltsága, mivel a karbonil szene nehezen megközelíthetővé válik a datív komplexben, s a borán nem csupán aktivál, de gyakorlatilag egy védőcsoportként is viselkedik.

A következő lépésben a fokozott reaktivitású béta szénre hidrid transzfer történik a Hantzsch-észterből. A képződő enolát protonálódik, majd a termék disszociálódik a borán centrumról. Így kialakul a telített aldehid szelektíven.



16.ábra Javasolt mechanizmus

1.4. Kísérletek és módszerek

A munkám kísérleti fázisa alapvetően 3 fő részből állt. Az első a kiindulási aldehidek gyártása, és ezek tisztítása, a második az általam vizsgált szelektív redukálási reakció elkészítése, és végül a termék analitikai vizsgálata és izolálása volt. A három lépést három külön részben fogom a későbbiekben tárgyalni.

1.4.1. Kiindulási telítetlen aldehidek gyártása, és feldolgozásuk

1.4.1.1. Wittig reakció

Az aldehidből 2 ekvivalens mennyiséget használtam, míg a Wittig ^[12,13] reagensből egyet. Ezeket reagáltattam toluolban 24 óráig 50°C-on-majd GC-vel ellenőriztem a konverziót. Ha a konverzió elérte a 70%-ot akkor Flash kromatográfia segítségével elválasztottam a terméket a mellékterméktől, és a kiindulási anyagtól, majd rotációs vákuumbepárló segítségével lepároltam az oldószert, végül a terméket izopropanolban kristályosítottam át.

Ezzel a módszerrel összesen 7 terméket állítottunk elő.

1.4.1.2. Benzaldehyd és acetaldehyd aldol reakciója

A reakcióban különböző 1 ekvivalens szubsztituált benzaldehydeket, reagáltattam 5 ekvivalens acetaldehyddel, amik egy aldol kondenzációban szubsztituált fahéjaldehydekké alakultak. A két aldehid reakció elegyéhez 0,2 ekvivalens DBU-t adagoltam, oldószerként pedig THF-et adtam az elegyhez. A reakció lejátszódási ideje aldehidtől függően 14-60 óra volt. Ez az idő alatt a reakció szobahőmérsékleten futott, majd további 0,5-2 óráig 50°C-on tartottuk a reakció elegyet, nyitott üvegben, hogy a rendszer képes legyen a párolgásra. Ezután a kész aldehidet függően a konverziótól extrakcióval vagy flash kromatográfiásan tisztítottam.

Ezzel a módszerrel összesen 5 aldehidet állítottam elő.

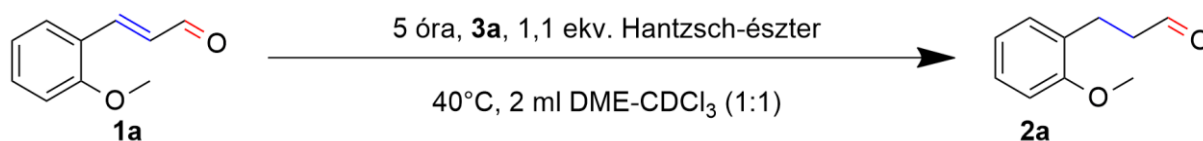
1.4.1.3. Vielsmeier-Haack formilezés

A Vilsmeier Haack reakció 3 lépésből állt. Első lépésként a foszforil-kloridhoz lassan hozzá kellett adagolni a DMF-t egy ekvivalens mennyiségben, ügyelve, hogy a hőmérséklet ne lépje át a 20°C-ot, majd ehhez kellett a megfelelő telítetlen vegyületet hozzáadni, és az elegyet szobahőn kevertetni 24 óráig. Ezután az elegyet jégre kellett önteni, majd a heterogén elegyhez hozzá kellett adni nátrium-acetátot, és újabb 12 óráig így állni hagyni. ezután a kivált szilárd anyagot szűrtem, majd izopropanolban átkristályosítottam.

Ezzel a módszerrel 4 terméket állítottunk elő.

1.4.2. Szelektív redukálás körülményei

1.4.2.1. Optimalizálási lépések



Az optimalizálást 4 mL-es üvegcsében végeztem, amit használat előtt szárítószekrényben vízmentesítettem. Az üvegcsébe mágneses keverő rudacskát helyeztem, majd a reakciót nitrogén atmoszféra alatt raktam össze gloveboxban, mivel a katalizátorként használt borán víz érzékeny. Az üvegcsébe először 0,55 mmol Hantzsch-észtert helyeztem, majd 0,5 mmol aldehidet, ezután hozzá pipettáztam 1 mL DME-t, és 1 mL CDCl₃-at, majd hozzáadtam 0,015 mmol katalizátort oldat formájában.

A katalizátor oldat elkészítésére azért volt szükség, mivel 1 mg alatti mennyiség a gloveboxban, még analitikai mérlegen is nagyon pontatlan bemérést okozna, így célszerűbb, nagyobb mennyiségbe bemérni a katalizátort, oldatot készíteni belőle, majd az oldatnak a megfelelő töredékét venni.

Ezután az üvegcsét még a gloveboxban lezártam, majd fülke alatt 5 óráig kevertettem mágneses kevertetőn, 40°C-on, úgy, hogy ne érje közben fény, mivel a Hantzsch-észter enyhén fényérzékeny, és ennek jelenléte rontotta volna a termelést. A reakcióban használandó DME-t használat előtt nátriumról desztilláltam majd a gloveboxban tároltam 4 Å molekulaszitán, hogy ne tartalmazzon se oxigént, se vizet, továbbá deuterált kloroformot választottam a kloroform helyett megkönnyítve ezzel a későbbi NMR méréseket, illetve kiküszöbölve a kereskedelmi forgalomban elérhető kloroform stabilizátora (etanol) által okozott interferenciát (az etanol Lewis-bázisként katalizátorméregként tud viselkedni, valamint savas komplexet képezhet a boránnal).

A reakció lejátszódása szemmel is követhető volt, mivel a kiindulási heterogén rendszer homogenizálódott.

1.4.2.2. Izolálendő termékek előállítása

Az izolálendő reakciót 60 mL-es üvegcsében végeztem, amit használat előtt szárítószekrényben vízmentesítettem. Az üvegcsébe mágneses keverő rudacskát helyeztem, majd a reakciót nitrogén atmoszféra alatt raktam össze gloveboxban. Az üvegcsébe először 3,3 mmol Hantzsch-észtert helyeztem, majd 3 mmol aldehidet, ezután hozzá pipettáztam 6 mL DME-t, és 6 mL CDCl_3 -at, majd hozzáadtam 0,09 mmol katalizátort.

Ezután az üvegcsét még a gloveboxban lezártam, majd fülke alatt 5 óráig kevertettem mágnesen keverőn, 40°C-on, úgy, hogy ne érje közben fény.

A reakció lejátszódása megfigyelhető volt szemmel is, mivel a kiindulási heterogén rendszer homogenizálódott.

Ezután a reakcióelegyet tisztítás nélkül kovaföldre pároltam, majd Hexán:EtOAc 5:1 elegyben kromatográfiásan elválasztottam. A megfelelő frakció kiválasztásához vékonyrétegkromatográfiát (VRK) készítettem, szintén Hexán-EtOAc 5:1 elegyben, amit DNPH-ban hívtam elő, mivel ebben az aldehid vörös jelet ad, míg a melléktermékként keletkező piridin származék, és a feleslegben lévő Hantzsch-észter nem ad jelet.

1.4.3. Reakció feldolgozása és NMR kiértékelése

A reakció lejátszódása után a termék mennyiségét belső standard módszer segítségével vizsgáltam. Ehhez TMB-t adtam a reakció elegyhez, majd rázással homogenizáltam.

Az NMR spektrumokat INOVA típusú 300 MHz-es készülékekkel mértem. A benne szereplő eltolódás értékeket (δ) ppm-ben adtam meg, míg referenciaként deuterált oldószer jelét használtam (CDCl_3 : ^1H NMR: $\delta = 7,26$ ppm; ^{13}C NMR: $\delta = 77,16$ ppm).*

A ^1H -NMR spektrumok leírásánál használt multiplicitások jelölései: s: szingulett; d: dublett; t: triplett; q: kvartett, quint: kvintett, sext: szeksztett, m: multipllett.

A reakció feldolgozása a korábbi irodalomban ismert termékek esetén DNPH-val történt, míg az irodalomban nem ismertekre oszlop kromatográfiás elválasztással, melyben a felhasznált oszlop paraméterei: RediSep Rf Disposable Flash column, 40/63 μm szemcseátmérő, 60 Å pórusméret, 12g töltettömegű SiO_2 .

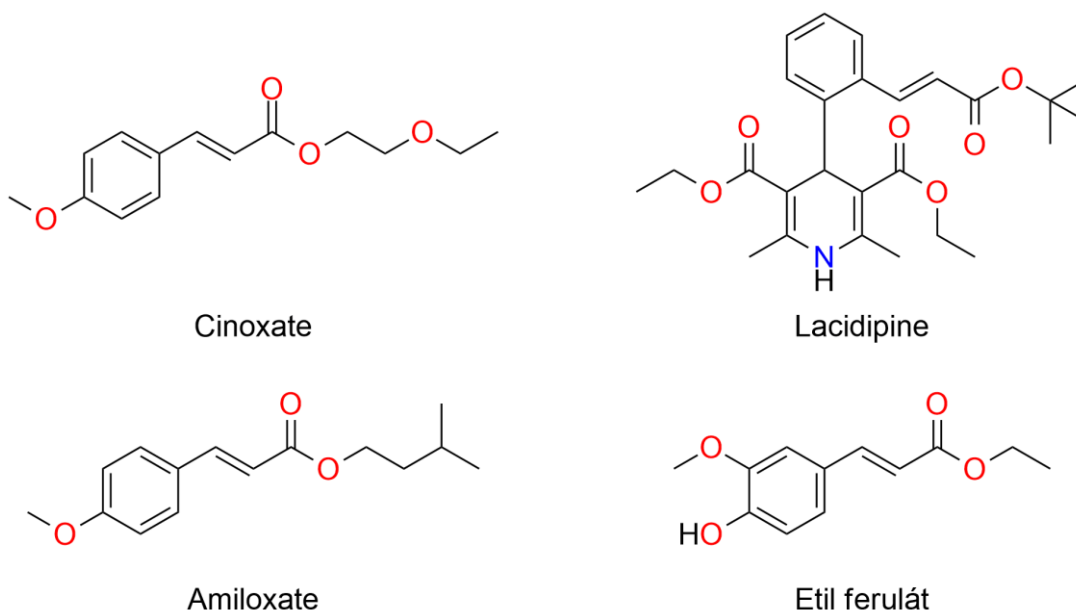
Továbbá az analitikai vizsgálat minden esetben NMR felhasználásával történt belső standard módszerével. Belső standardnak 20 mg 1,3,5-trimetoxibenzolt (TMB) választottam, mivel ennek kémiai eltolódása jelentősen különbözik mind a termékétől, mind a mellékterméktől, továbbá két könnyen felismerhető és integrálható szingulett jelet ad. Továbbá a reakció nyomon követéséhez és a módszer ellenőrzéséhez GC-MS-t használtam.

1.4.3.1. Aldehydelek feldolgozása DNPH felhasználásával

A reakció lejátszódása után az oldószert rotációs vákuumbepárló segítségével távolítottam el a reakció elegyből, majd a reakció elegyhez (amiben az aldehid elméleti mennyisége 0,5 mmol) 1,0 mmol mennyiségű 2,4-dinitrofenilhidrazint adtam, majd ehhez adtam hozzá 1,0 mL tömény kénsavat, 10 mL EtOH-t, és 2 mL vizet. A keletkezett terméket szűrtem, vízzel mostam, majd vákuum alatt szárítottam.

2. α,β -telítetlen észterek előállítása ortoészterek és aldehidek kondenzációjával

Az α,β -telítetlen észterek gyenge Michael-akceptor reaktivitásuknál fogva számos gyógyszer hatóanyagai, úgymint az etil ferulát, Lacidipine, Amiloxate, Cinoxate.



17.ábra α,β -telítetlen észter gyógyszerhatóanyagok

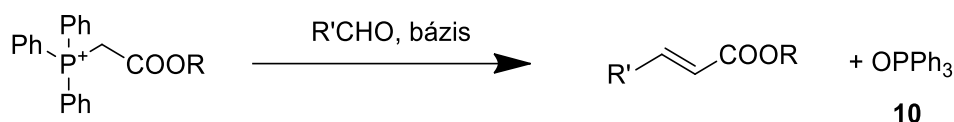
2.1. Irodalmi áttekintés

2.1.1. Az α,β -telítetlen észterek előállítása

Az α,β -telítetlen észterek aldehidekből történő előállítására számos módszer létezik, ezek azonban általában nem katalitikus folyamatok, sztöchiometrikus mennyiségű reagens felhasználásával járnak. Az alábbiakban röviden szeretném ismertetni az irodalomban fellelhető legelterjedtebb módszereket, illetve a kutatásaink előzményeinek tekinthető legfontosabb eredményeket.

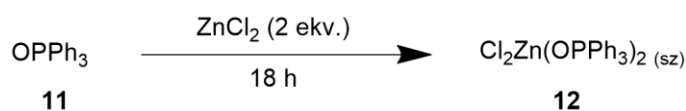
2.1.2. Reakcióút a Wittig reakció felhasználásával

A Wittig reakció egy 1954-ben Georg Wittig által kidolgozott eljárás, amiben aldehidek vagy ketonok reagálnak a Wittig-reagenssel, egy stabilizált vagy nem- stabilizált iliddel. Az α,β -telítetlen észterek előállításához egy stabilizált ilid egy aldehiddől vagy ketontól alkén és trifenilfoszfin-oxid^[12,13] képződik.



18. ábra Wittig reakció aldehidekre

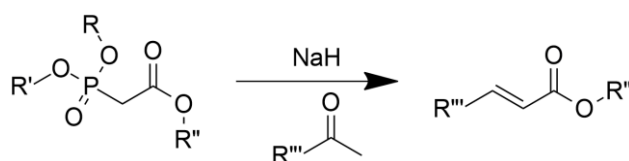
A reakció hátrányai többek között a trifenilfoszfin-oxid sztöchiometrikus keletkezése, ami atomhatékonyság szempontjából különösen nem előnyös. Továbbá, egyes esetekben a melléktermék eltávolítása is körülményes lehet, ekkor a megoldás érdekében például sztöchiometrikus mennyiségű cink-kloridot lehet alkalmazni, amely azonban idő-, és anyagigényes.^[20]



19. ábra Trifenilfoszfin-oxid megkötése

2.1.3. Horner-Wadsworth-Emmons reakció

A Horner-Wadsworth-Emmons reakció^[24,25] a Wittig reakció mechanizmusára hajazó reakció. Felhasználása alapvetően α,β -telítetlen észterek előállítása aldehidekből és ketonokból, Reakció partnerként foszfonát-karbanion származékot kell használni, ami a Wittig reakcióhoz hasonlóan zöldkémiai szempontból igen kedvezőtlen. Továbbá a reakció első lépésében egy alkálifém sóját kell használni 1 ekvivalens mennyiségben.

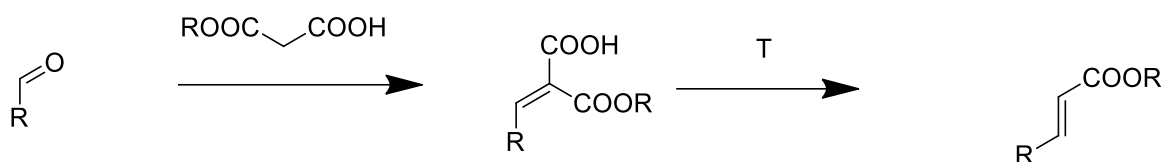


20. ábra Horner-Wadsworth-Emmons reakció

2.1.4. Aldehidek reakciója malonészterekkel (Knoevenagel-kondenzáció)

Ebben az eljárásban első lépésben a malonsav metil- vagy etilészterét reagáltatják aldehiddel, majd a keletkező diésztert erélyes körülmények között dekarboxileződik, és így keletkezik az α,β -telítetlen észter.

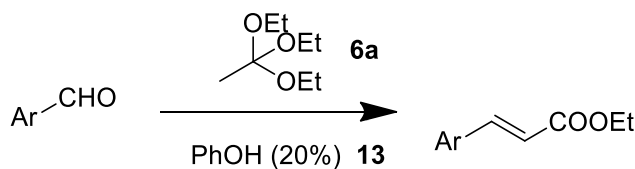
A reakcióútnak számos hátránya is ismert, többek között a több lépésből álló reakcióút miatt a reakció több szubsztrát esetén rossz termeléssel jár, és időigényes. Emellett nagy a környezeti lábnyoma a magas hőmérséklet miatt, valamint nem alkalmazható hőérzékeny aldehidekre.^[21]



21. ábra Knoevenagel-kondenzáció

2.1.5. α,β -telítetlen észterek előállítása aldehidek és ortoészterek kondenzációjával

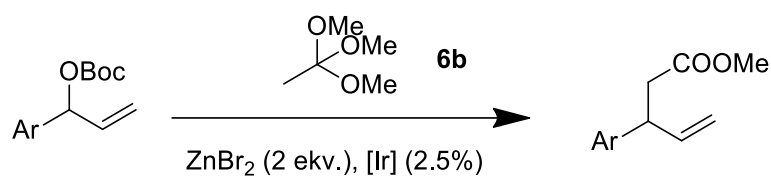
Kumar és társai 2003-ban leírtak egy egészen új megközelítést, amely a könnyen hozzáférhető, meglehetősen olcsó ortoészterek kondenzációs reakciója aldehidekkel. A reakcióhoz fenolt használtak katalizátorként, azonban a reakció elég magas hőmérsékleten játszódott le. Ennek ellenére ezen eredmények felkeltették érdeklődésünket, azonban leírt eredményeket többszöri kísérlet ellenére sem tudtuk reprodukálni, s a leírtakkal szemben méréseink szerint nem volt érdemi termékképződés megfigyelhető az alifás aldehidek esetén.^[22]



22. ábra Kumar et al.

2.1.6. Ortoészterek használata prekuzorként ketén-acetál nukleofilekhez

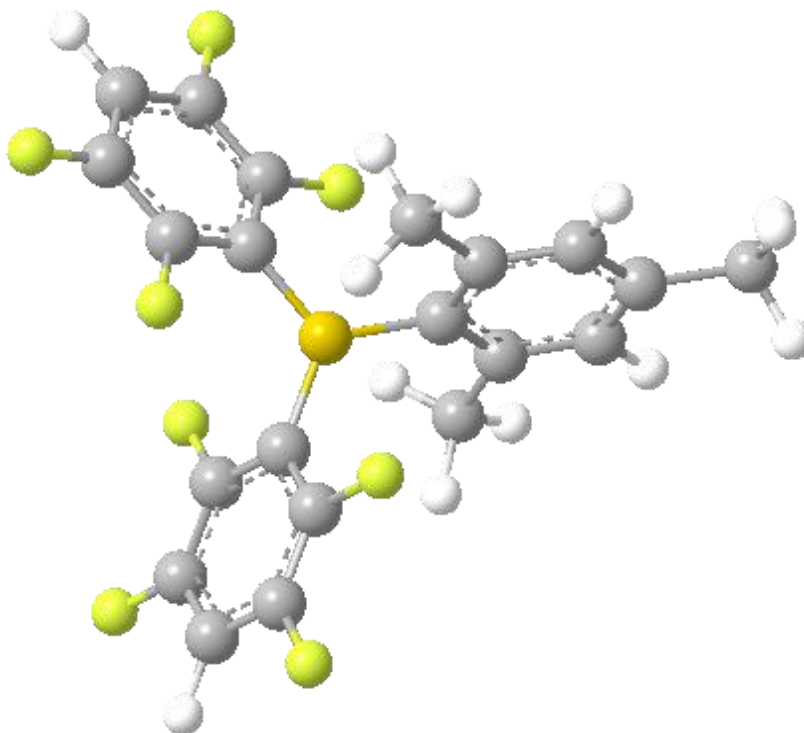
Az ortoésztereket C-C kötés kialakítására használják Johnson-Claisen átrendeződésekben, továbbá a nukleofilként történő alkalmazásra jó példa Sempere és társainak eredménye [23]. Munkájuk során két ekvivalens mennyiségű cink-bromidot használtak metanol eliminációjára trimetil ortoacetátból, majd a keletkező ketén-acetált allil-kationnal reagáltatták irídium-katalizátor jelenlétében γ,δ -telítetlen észterek előállítására céljából.



23. ábra Sempere et al.

2.2. Célkitűzés

Kutatómunkám célja egy új, enyhe körülmények között is kivitelezhető kondenzációs reakció kifejlesztése (25. ábra) és körülményeinek optimalizálása volt. A reakció kulcsintermedierének, a megfelelő ketén-acetál képzésére nem két ekvivalens ZnBr_2 -t, hanem katalitikus mennyiségű triaril-borán katalizátort kívántam alkalmazni.



24.ábra 7a borán szerkezete röntgenkristallográfiás mérés alapján.

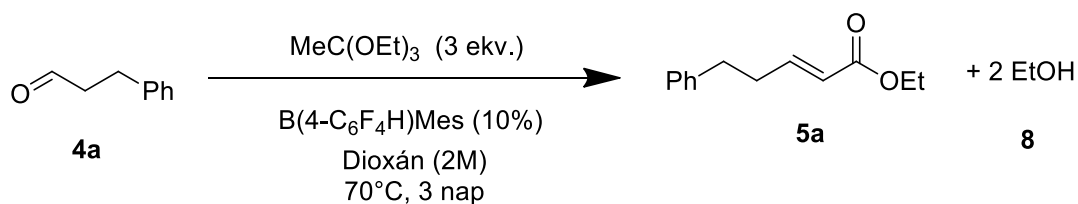
Az ábrán a szürke szín a szén atomokat jelöli, a fehér a hidrogén atomot, a sárga a fluorokat, és a barna a bórt.

A laboratóriumban rendelkezésre álló boránkatalizátorok alkalmazásával előkísérleteket végeztem és azt tapasztaltam, hogy a reakció végbemegy és a kívánt termék keletkezik. A sikeres előkísérlet után az alábbi kérdések és feladatok merültek fel, amely a kutatómunkámat meghatározta:

1. Milyen borán katalizátor lenne a legmegfelelőbb ebben a reakcióban?
2. Milyen a hőmérséklet függése a reakciónak?
3. Szükséges-e az inert atmoszféra a reakcióhoz?
4. Mi az ideális oldószer, mi a szerepe az oldószernek a reakcióban?

A második feladat a kiterjeszthetőség vizsgálata volt, ahol azzal a problémával is szembesültem, hogy kevés funkciós csoportokkal rendelkező alifás aldehid elérhető kereskedelmi forgalomban, így ezek egy részét elő kellett állítanom.

Továbbá, a reakció további kiterjeszthetőségének érdekében megvizsgáltam a reakció viselkedését különböző ortoészterekkel, és próbálkoztam a reakcióban keletkezett alkohol legcélravezetőbb eltávolításával.



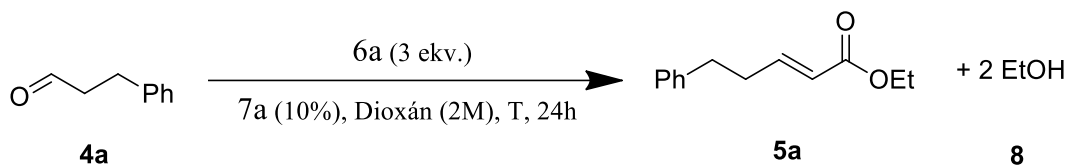
25. ábra Modellreakció

2.3. Eredmények és kiértékelésük

2.3.1. Optimalizálás

2.3.1.1. Hőmérséklet optimalizálása

A reakció paramétereit közül elsőként a reakció hőmérsékletfüggését vizsgáltam, az előkísérletnél rövidebb reakcióidőt alkalmaztam, s a termelést NMR méréssel határoztam meg belső sztenderd alkalmazásával.



6.táblázat Hőmérséklet optimalizálása

Hőmérséklet	Megmaradt Kiindulási anyag	NMR-termelés	Anyagmérleg ^(a)
25°C	34%	36%	70%
40°C	32%	34%	66%
60°C	31%	20%	51%
70°C	15%	55%	70%
80°C	8%	49%	57%
100°C	5%	45%	50%

(¹H-NMR alapján) (a) Kiindulási anyag és termék mennyiségének összege

Az anyagmérleg nem volt 100%, ami arra utal, hogy nem azonosítható melléktermékek is keletkeztek. Az optimalizálásból az látszik továbbá, hogy az ideális hőmérséklet 70°C fok körül van, mind szelektivitás, mind az anyagmérleg szempontjából. (6. táblázat). Látszik, hogy a reakció csak egy szűk hőmérséklet tartományban működik jól. Ennek fő oka feltételezhetően az, hogy ekkor a reakció melléktermékeként keletkező etil-alkohol elkezd párologni, azonban az oldószerként használt dioxán molekulák párologása még elhanyagolható. Hőmérséklet emelésével az oldószer is elkezd az etanollal együtt párologni, ami a reakció lejtásódását

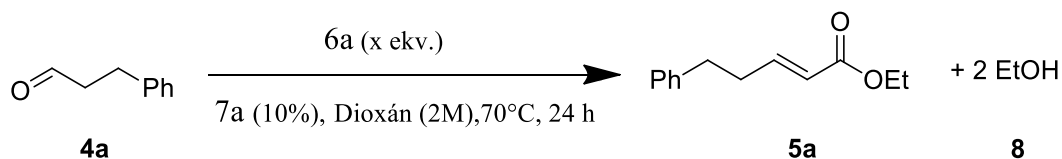
hátráltatja, míg alacsonyabb hőmérsékleten az etanol se párolog el, ami a korábban említettek szerint katalizátor mérég.

Emellett az is látszik, hogy a hőmérséklettől függetlenül az anyagmérleg 50% és 70% között mozog. Az anyagmérlegből hiányzó anyag a kvantitatíve nem meghatározható acetál formájában van jelen, vagy elbomlott. Alacsonyabb hőmérsékleten a reakció feltehetőleg az acetál mellékterméket eredményez, magasabb hőmérsékleten pedig további melléktermékek keletkeznek, például a kiindulási anyag autokondenzációjából.

2.3.1.2. Az aldehid és az ortoészter arányának optimalizása

Következő lépésben a reakcióban résztvevő reagensek arányát optimalizáltam. Bár az ortoészter a viszonylag olcsó reagensek közé tartozik, 5 ekvivalensnél többet nem kívántam alkalmazni.

Az eredményekből az látszik, hogy a termelés szempontjából a 3 ekvivalens mennyiségű ortoészter adja a legjobb eredményt, ugyanakkor érdemes megemlíteni, hogy nincs szignifikáns különbség az egy ekvivalenshez, és az öt ekvivalenshez képest sem. (7.táblázat)

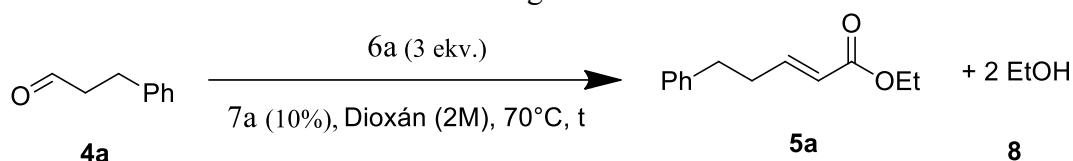


7.táblázat Reagensarányok optimalizálása

Ortoészter és aldehid anyagmennyiség-aránya	NMR-termelés
0,5	18%
1	35%
1,5	23%
2	25%
3	36%
5	33%

2.3.1.3. Reakció időtartamának optimalizálása

Mivel a reakcióhőmérséklet optimalizálása során tapasztalt trend rámutatott arra, hogy a reakció megrekedhet például acetálként, illetve a reakcióban számos melléktermék képződhet, így a reakció időtartamának vizsgálata különösen fontosnak bizonyult.



8.táblázat Reakcióidő optimalizálása zárt üvegben

Idő	NMR-termelés
5 óra	22%
24 óra	50%
72 óra	65%
96 óra	10%

A reakcióidő optimumának megtalálását kétféle esetben is meg kellett határozni, mivel megfigyeltük, hogy a reakciónak nincs szüksége inert atmoszférára a lejátszódásához, mivel az egyes fejezetben használt **3a** borárhoz képest az itt használt **7a** borán csak enyhén érzékeny az oxigén és a vízszintre is, ellenben az alkohol jelenlétére jóval érzékenyebb. Ez a megfigyelés után kipróbáltuk, hogy nyitott üveg mellett, hogyan változik a zárt üveghez képest a reakció lejátszódása. Megfigyeltük, hogy a magas forráspontú aldehidek esetén a nyitott üveggel jobb termelést sikerült elérnünk rövidebb reakció idő mellett, mivel így a katalizátor mérge eltávozott az elegyből, tehát több katalizátor mennyiség tudott a reakció lejátszódására fordítódni. Azonban alacsony forráspontú aldehidek esetében ez a módszer nem működött, mivel az aldehid is elpárolgott a reakció elegyből. A forráspont határ, ami fölött jobban működött a nyitott üveg az a fenilpropanal forráspontjánál határoztuk meg, ami 224°C, mivel

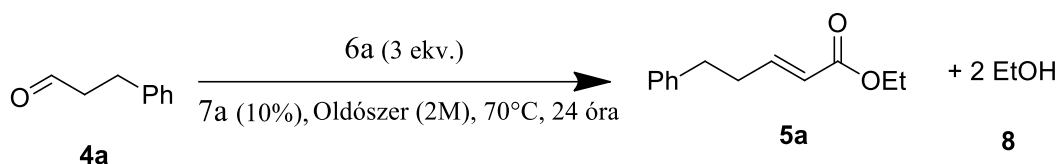
ebben az esetben azt figyeltük meg, hogy a nyitott, és a zárt üveges reakció azonos termelés mellett működik.

A zárt üvegben kivitelezett reakciókban az volt megfigyelhető, hogy a reakció lényegesen jobb eredményt ad a várt termékre nézve 72 óra alatt, mint akár 24 akár 96 óra alatt. A 24 órás reakciónál az volt megfigyelhető az NMR spektrumból, hogy a reakció elegyben maradt még jelentős mennyiségű kiindulási anyag, míg a 72 óra alatti reakcióban ez gyakorlatilag elhanyagolható volt. A 96 órás reakció spektrumából pedig arra lehetett következtetni, hogy ez az idő alatt a keletkezett termék tovább reagált, a reakció körülményei között elbomlott. (8.táblázat)

Nyitott üvegnél a megfelelő reakció időnek az „over night” reakció minősült. Ehhez az optimalizálási lépéshez GC-t használtam ellenben a korábbi lépésekkel, mivel a nyitott üvegből a reakció lejátszódása közben is tudtam mintát venni.

2.3.1.4. Oldószer optimalizálás

Az eddigi kísérletekben dioxánt alkalmaztam, mivel szakirodalmi analógiák alapján javítja a boránok víz- és bázistoleranciáját. Az optimalizáció során megvizsgáltam polárosabb és kevésbé poláros aprotikus oldószereket is. Az oldószernek fontos szerepe van az autokondenzáció visszaszorításában, ezért fontos volt a legmegfelelőbb oldószer megtalálása.



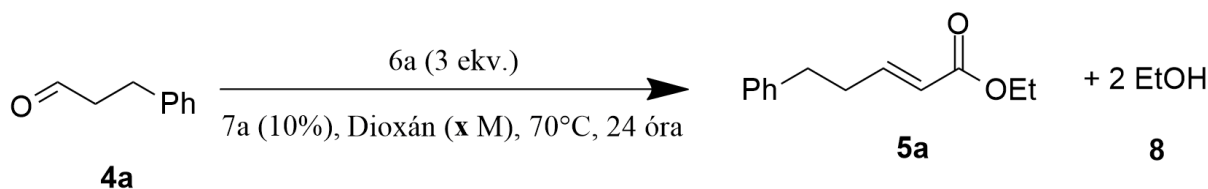
9.táblázat Oldószer optimalizálás

Oldószer	NMR-termelés
Toluol	37%
Fluorinert	16%
Dekalin	20%
Izopropil-acetát	28%
DME	27%
Tetraklóretén	21%
Hexán	24%
Etil-acetát	21%
CDCl ₃	22%
Nitrobenzol	9%
DEE	25%
Anizol	27%
Ciklopentil-metil-éter	31%
Diizopropil-éter	31%
1,4-Dioxán	50%
Metil-tercbutil-éter	25%
2-metiltetrahydrofuran	23%
PEG	9%
THF	27%
Diglyme	11%
DMF	3%
Szulfolán	5%

Az oldószer optimalizálás eredménye (9. táblázat) azt mutatta, hogy a reakció legmegfelelőbb oldószere az elsőként kiválasztott 1,4-dioxán, mivel ez 24 óra alatt 50%-os termelést hozott, míg a többi oldószer ugyanezen reakciókörülmények között 40% alatti NMR-termelést tett lehetővé. A toluolt további optimalizálás során vizsgáltam, mivel egyedül ennek az oldószernek a használata eredményezett a dioxánban mért termeléshez hasonló értéket, de sajnos se a hőmérséklet, se az reakcióidő változtatásával nem értem el szignifikáns javulást.

2.3.1.5. Oldószer mennyiségének optimalizálása

A megfelelő oldószer kiválasztása után, vizsgálataim az alkalmazott oldószer optimális mennyiségének a meghatározására irányult.



10.táblázat Koncentráció optimalizálása

Oldószer mennyisége [ml]	Kiindulási anyag	Termék
0	0	10%
0,25	0	46%
0,5	11%	40%
1	19%	38%
2	40%	25%
3	54%	21%

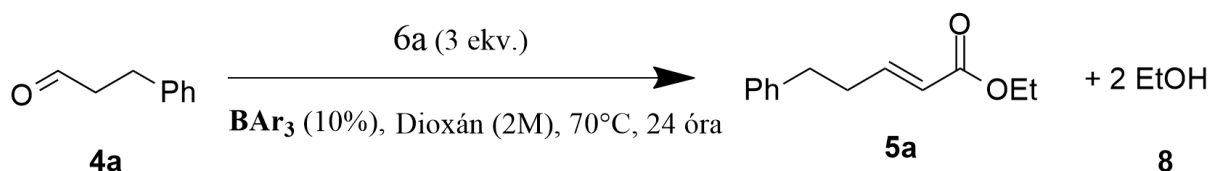
Az oldószer mennyiségének az optimalizálásából azt a következtetést vontam le, hogy a reakció zárt üvegben, 0,25 mL oldószer mennyiségnél működik a legjobban, mert bár a magasabb koncentráció segíti a reakció lejátékozását, szükség van oldószer jelenlétére a termék bomlásának elkerülése végett. (Ez utóbbi jelenséget mutatja az alacsony, mindössze 10%-os anyagmérleg az oldószer nélküli kísérletek során.)

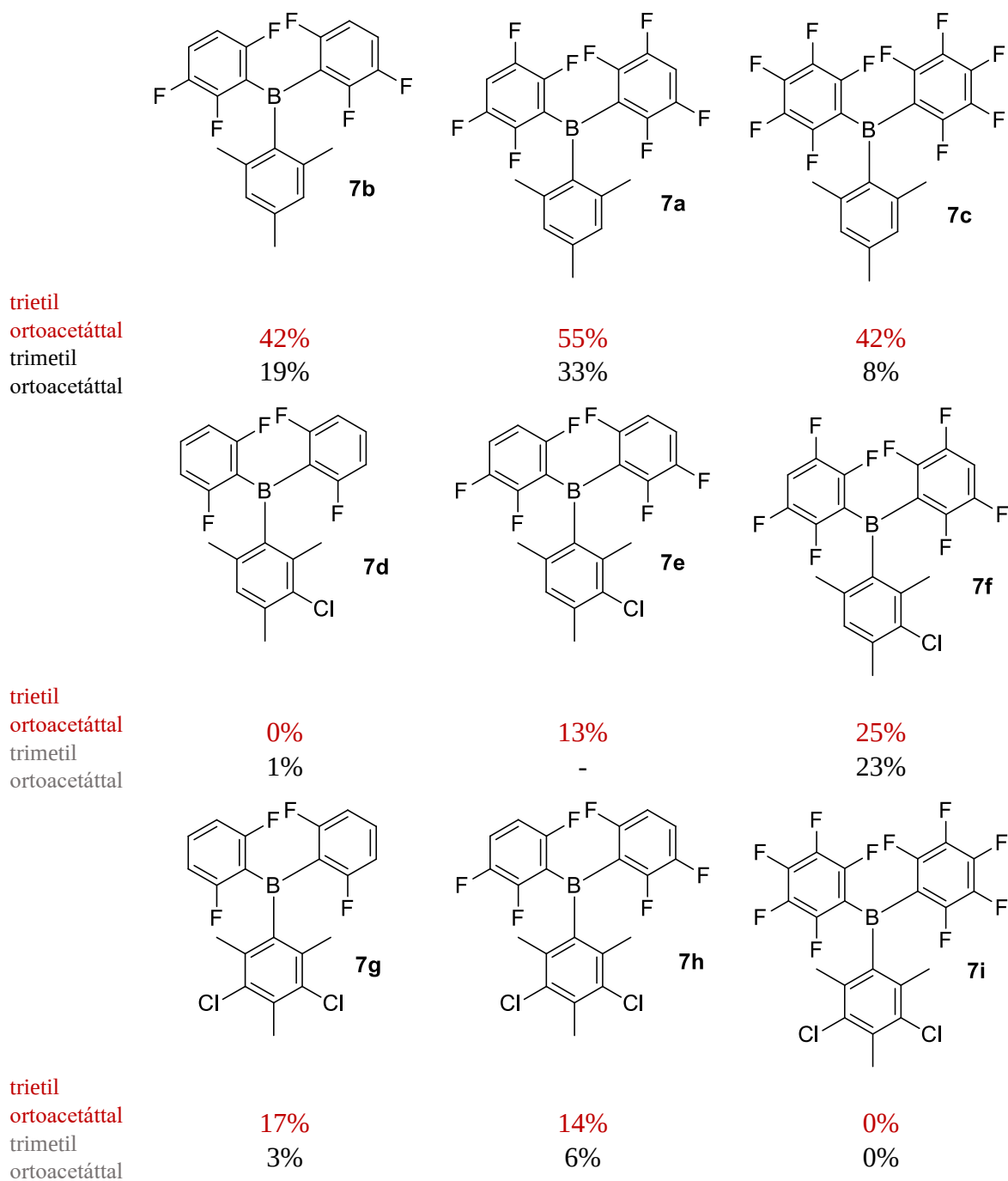
2.3.1.6. Katalizátor optimalizálás

A triaril boránok fenilcsoportokon elhelyezkedő szubsztituensei széles keretek között variálhatóak, így lehetséges a Lewis-savak elektronikus és sztérikus finomhangolása. A mezitilcsoportot tartalmazó boránokat sikerrel alkalmazták korábban stöchiometrikus víz képződésével járó reakciókban (reduktív aminálás) ^[42]

Korábbi eredmények azt mutatták, hogy a boránok közül a mezitilcsoportot, mint ligandumot tartalmazó boránok a legaktívabb katalizátorok ebben a reakcióban, így kutatásom során ezekkel dolgoztam.

A mezitilcsoportot tartalmazó boránok sztérikusan zsúfoltabb Lewis-savas bórcentrummal bírnak, mint az irodalomban legelterjedtebben használt $B(C_6F_5)_3$, valamint elektronikusan is kevésbé aktiváltak. Következésképpen a mezitilcsoportot tartalmazó boránok gyengébb Lewis-savak, így kisebb arányban koordinálódnak a reakció során felszabaduló két ekvivalens mennyiségű alkoholhoz. Az eredmények az 26. ábrán láthatóak.^[14] Az optimalizást elvégeztem trimetil-, valamint trietil-ortoacetátra is, mindkét esetben a „7a” bizonyult a legaktívabb katalizátornak.





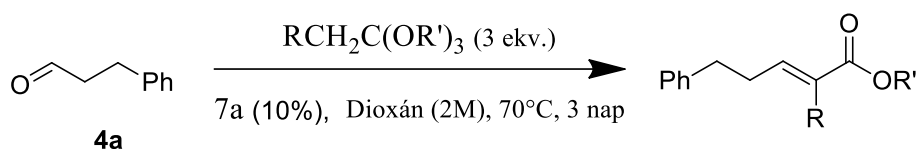
26. ábra Katalizátor-optimalás

2.3.2. Kiterjeszthetőség

A reakció optimalálása után a reakció kiterjeszthetőségét vizsgáltam különböző ortoészterekre és aldehidekre. Megvizsgáltam a reakciót mind alifás, mind aromás aldehidekre, de a reakció felhasználásának szempontjából számomra az alifás aldehidek reakciói voltak a fontosabbak, ezért az alifás aldehideknél megvizsgáltam a funkciós csoport toleranciát is.

A kiterjeszthetőség vizsgálatát zárt üvegben végeztem három nap alatt. A reakcióimat gloveboxban raktam össze, mivel az általam használt borán katalizátor vízérzékeny.

2.3.2.1. Reakció különböző ortoészterekkel

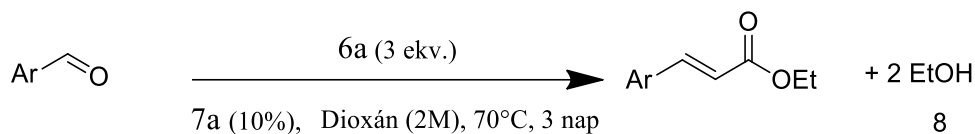


11. táblázat Ortoészterek reaktivitása fenilpropanallal

Ortoészter	Termelés
trietyl ortoacetát (6a)	65%
trimetil ortoacetát (6b)	34%
trietyl ortobuterát (6c)	28%
trimetil ortobuterát (6d)	33%
trimetil ortobenzoát (6e)	0%
trimetil ortoizopropanát (6f)	0%
trimetil ortopropanát (6g)	31%

Az eredmények alapján látszik, hogy a feltételezett mechanizmusnak megfelelően csak az ortoészter csoporthoz képest α -pozícióban jelenlévő hidrogén esetén játszódik le a reakció.

2.3.2.2. Aromás aldehidek vizsgálata

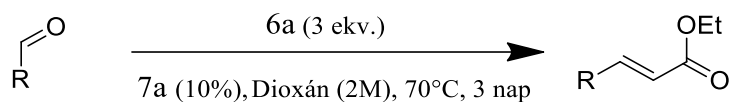


12. táblázat Aromás aldehidek vizsgálata

Aromás aldehidek	Termék [%]	Acetál [%]
ánizsaldehid (4b)	13%	7%
etil-vanilin (4c)	54%	26%
fluorobenzaldehid (4d)	30%	0%
acetofenon (4f)	0%	0%
piridin-4-karboxialdehyde (4g)	16%	0%
4-formilbenzonitrile (4h)	18%	1%
4-(2-hidroxietoxi)benzaldehyd (4i)	42%	26%
klorobenzaldehid (4j)	32%	0%
nitrobenzaldehyd (4k)	20%	3%
3,5-bisz(trifluorometil)benzaldehyd (4l)	28%	10%

Az eredményekből az látszik, hogy az aromás aldehideknél, ahol több termék keletkezett ott jelentős volt a melléktermék aránya is. Feltételezésünk szerint az aromás aldehidek alifás aldehidekhez képest csökkent reaktivitása a szterikus zsúfoltságukra vezethető vissza, mivel a borán nem tud koordinálni a karbonilcsoport oxigénjéhez, így módon aktiválva azt, vagy a kialakult borán-aldehyd addukt szterikusan túlságosan zsúfolt a további reakciókhoz. Ugyanakkor a reakció lejártszódott poláris funkciós csoportok jelentlétében is, mint a fenol (6c) vagy az alkohol (6i).

2.3.2.3. Alifás aldehidek vizsgálata



13. táblázat Alifás aldehidek vizsgálata

Alifás aldehidek	Termelés
trans-2-decanal (4m)	38%
3-(2-nitrofenil)propanal (4n)	23%
3-metilbutanal (4o)	32%
metakrolein (4p)	20%
3-(4-klorofenil)propanal (4q)	50%
butiraldehid (4r)	24%
citronellal (4s)	22%
ciklohexánkarbaldehid (4t)	27%
pivaldehid (4u)	25%
undec-10-enal (4v)	23%
pentanal (4w)	22%
hex-2-enal (4x)	64%
but-2-enal (4y)	58%
fahájaldehid(4z)	8%
fenilpropanal (4a)	65%

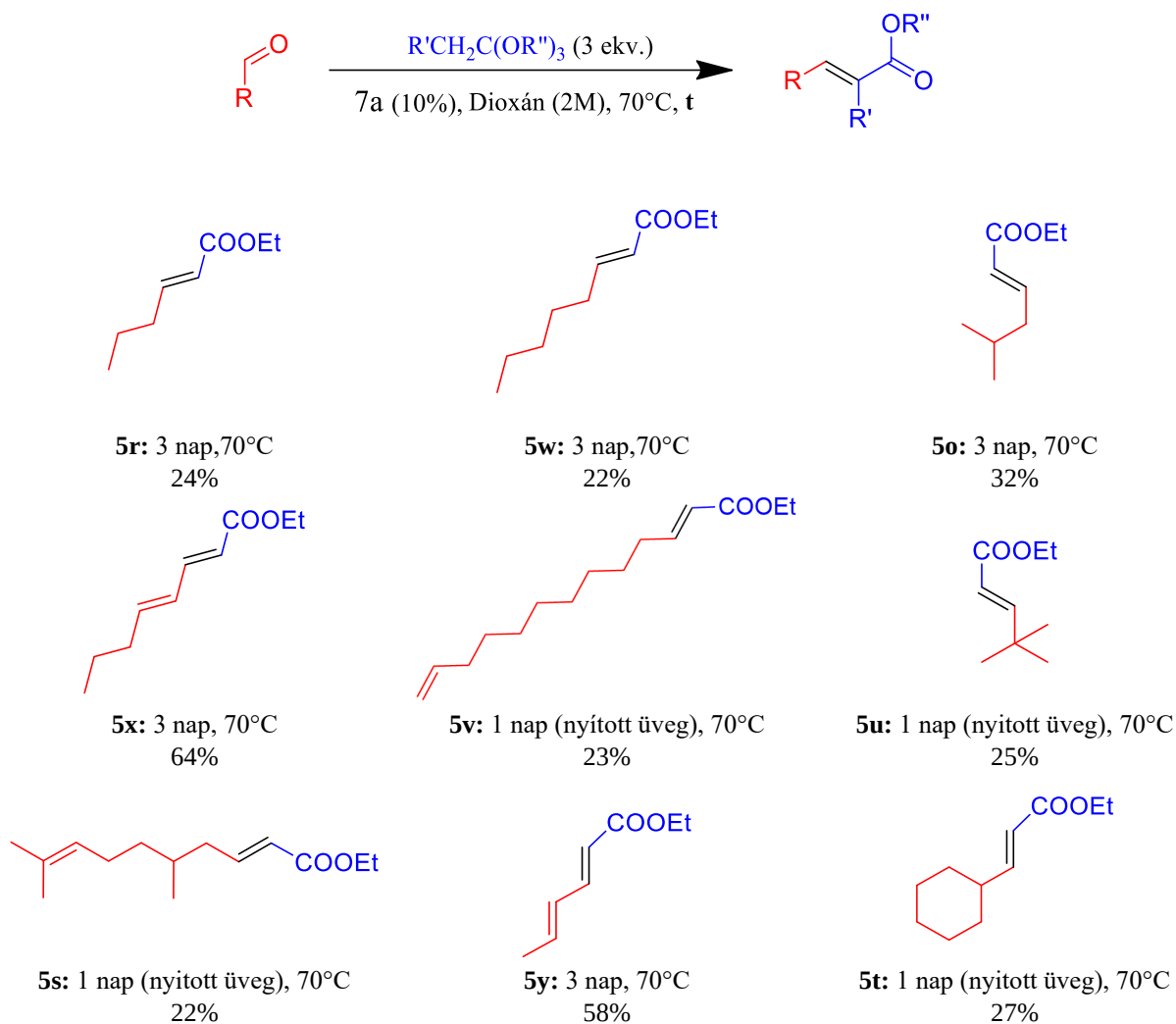
Az alifás aldehideknél az aromásakkal ellentétben nem tudtuk követni az acetáلكépződést.

A reakció fő zavaró tényezője a reakcióban keletkező alkohol jelenléte volt, mivel az alkohol képes a katalizátor blokkolására, valamint a keletkező savas komplex protodehidroborálódást okozhat, ezért több alkohol eltávolító módszert is kipróbáltam, ilyen volt a molekula szita, a MgSO₄ hozzáadása, és a reakció feltétele nyitott üvegben. Az eredmények azt mutatták, hogy

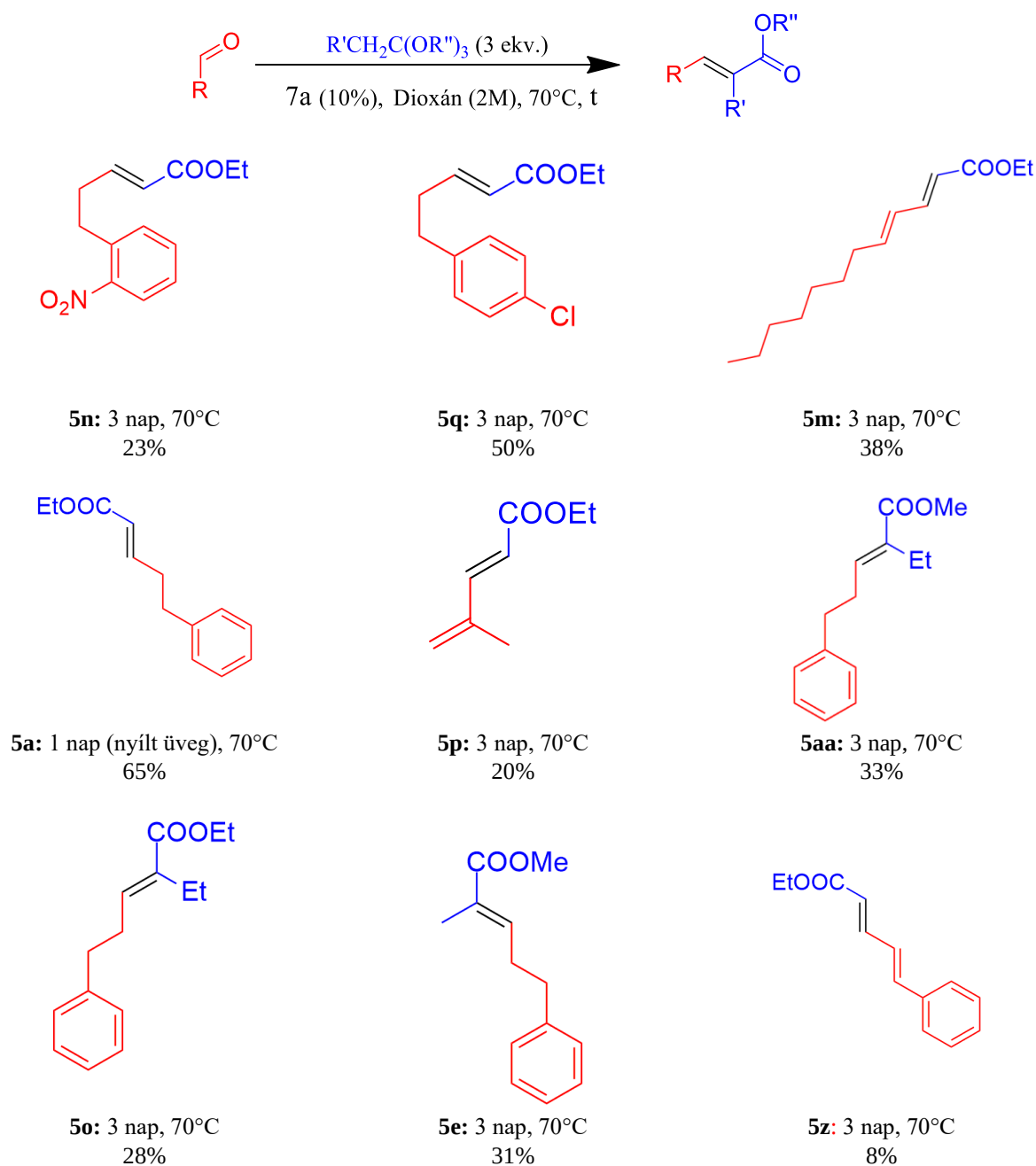
a molekula szita, és a MgSO_4 nem javítja a termelést, viszont a nyílt üveg lecsökkentette a reakció időt.

2.3.2.4. Alifás termékek összefoglalása

Munkám során előállított anyagokat az alábbi két ábrán foglaltam össze.

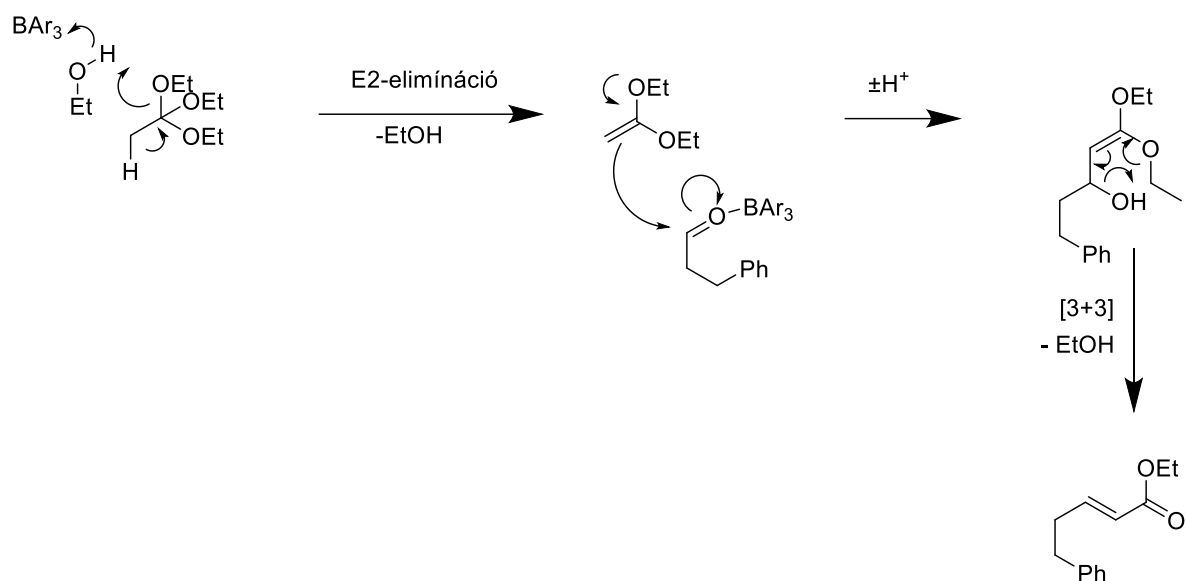


27. ábra Előállított anyagok 1



28. ábra Előállított anyagok 2

2.3.3. Javasolt mechanizmus



29. ábra Reakció mechanizmus

A reakció mechanizmusa alapvetően három lépésből épült fel. Az első lépés az egy E2-es típusú elimináció, ami során etil-alkohol lép ki az ortoészterből a borán katalizátor hatására. Második lépés nukleofil addíció az aldehidre, végül a harmadik lépésként egy Claisen elimináció játszik le, ahol megint etanol eliminációról beszélhetünk. A Claisen elimináció egy 3+3 periciklusos átrendeződés, Diels Alder-aromás közti állapottal.

A katalizátor kiválasztásánál fontosnak bizonyult a 2 ekvivalens alkohol felszabadulása az első és a harmadik lépésben. A mezitilcsoportot tartalmazó boránok sztérikusan zsúfoltabb Lewis-savas bórcentrummal bírnak, mint az irodalomban legelterjedtebben használt $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$, valamint elektronikusan is kevésbé aktiváltak. Következésképpen a mezitilcsoportot tartalmazó boránok gyengébb Lewis-savak, így kisebb arányban koordinálódnak a reakció során felszabaduló két ekvivalens mennyiségű alkoholhoz.

2.4. Kísérletek és módszerek

2.4.1. Optimalizálási reakciók

Az optimalizálási reakciókat egy 4 mL-es üvegcsében végeztem. A reakciókat gloveboxban raktam össze, és a reakciók mindegyikét egy nap alatt végeztem el zárt üvegben. A reakciókban egy ekvivalens fenilpropanalt, azaz 67,1 mg-ot, és három ekvivalens ortoacetátot, azaz 243 mg-ot reagáltattam, 0,1 ekvivalens, azaz 21,4 mg katalizátorral. A reakciót 1,4-dioxán oldószerben végeztem, amiből 250 µL-t használtam.

A termeléseket ^1H -NMR spektrumok intenzitásai alapján, 1,3,5-trimetoxibenzol belső sztenderd használatával határoztam meg. A mért eltolódások konzisztensek az irodalomban leírtakkal.

Ettől eltérő analitikai módszert használtam a nyílt üveges reakció idejének optimalizálásához, mivel itt a reakció lejátszódása közbeni mintavétel is lehetséges volt, így itt a gázkromatográfiás analitikai vizsgálatot választottam.

Az optimalizálási reakciókból az látszott, hogy mind hőmérséklet, mind az oldószer arány, mind a reakció időtartalma esetében volt egy felső termelési határ, ami felé nem ment egyik paraméter változtatása esetén sem a reakció, ha ennél erélyesebb körülményeket használtam, akkor a reakció minden esetben részben bomlásnak indult, amitől mind a termék, mind a termék tisztasága csökkent. Az általam elért maximális termelés 65% volt, ami azonos körülmények között reprodukálhatónak bizonyult, és méret növelésre is alkalmas volt.

2.4.2. Termékek előállítása

A reakciót egy 4 milliliteres üvegcsébe raktam össze glovebox-ban, majd 3 napig zárt üvegben, vagy 1 napig nyílt üvegben kevertettem (27- 28. ábra) 70°C-on kevertettem. Az aldehiddől 1 ekvivalens mennyiséget raktam az üvegcsébe, majd hozzáadtam 3 ekvivalens ortoésztert, a katalizátorból pedig 0,1 ekvivalens mennyiséget adtam az elegyhez, majd ehhez adtam 0,25 μL 1,4-dioxánt. A termék tisztaságát és mennyiségét NMR segítségével értékeltem ki. Az NMR termelések megegyeztek az irodalmi értékeknek.

A termék feldolgozását FLASH kromatográfia segítségével végeztem, és a tiszta frakciók elválasztása érdekében VRK kromatográfiával ellenőriztem az elegyek összetételét, majd NMR segítségével analizáltam a frakciókat.

A dolgozatban az NMR termeléseket tüntettem fel, mivel az összes termék izolációja a munkánk további lépéseihez nem volt szükségszerű, és így könnyebben összevethető a különböző molekulákhoz tartozó termelési érték.

2.4.3. Kiindulási aldehidek gyártása

A kiindulási aldehideknek kizárólag olyanokat használtam, amik vagy kereskedelemben kaphatók, vagy az első fejezetben bemutatott szelektív redukciós reakcióval előállíthatók.

2.5. Két módszer egyesítése egy üst reakcióban

A korábbi irodalomban telítetlen aldehidekből α,β -telítetlen észterek fémkatalízis mellett voltak csak megoldhatók egy üst reakcióban. ^[26,27] A fahéjaldehidből kiinduló α,β -telítetlen észter előállítására a korábbi irodalomban mindösszesen egy példa volt, ahol négy lépésre volt szükség, ahol a második lépésben egy amalgámot használtak ^[41].

Emiatt számít igazi újdonságnak, hogy az általam vizsgált előbbiekben bemutatott két reakció egy üst reakcióban egymás után is lejátszódott, ehhez teszt reakciónak a fahéjaldehidet használtam, mint kiindulási anyag. A termelés 58%-nak adódott, ez azt jelenti, hogy az elsőlépésben keletkező Hantzsch-piridin, és a jelentős DME mennyisége nem befolyásolta lényegesen a reakció lejátszódását.

Összefoglalva ez a két lépéses reakció út, egyszerű, mert nem igényel közben semmiféle tisztítást, gazdaságos, mivel fémmentes, és az első lépés 0,3%, a második pedig 10% katalizátor szint mellett működik, emellett közepmagas termeléssel játszódik le. Hátránya, hogy míg az első lépés 5 óra alatt végbe megy a második lépéshez szükséges 1-3 nap az aldehid típusától függően.

3. Telített aldehidek egyéb felhasználásai

Az aldehideknek számos különböző felhasználása ismert. A teljesség igénye nélkül például lehet őket oxidálni, és redukálni. Aldehid redukálásaként termékként kaphatunk alkoholokat, de leredukálhatóak szénhidrogénekig is. Erre példa a Clemmensen-redukció ^[28], ahol aldehidekből szénhidrogének képződnek Zn-Hg/HCl felhasználása mellett. Jelentős redukálásuk továbbá a különböző komplex fém-hidridekkel ^[29] történő redukálásuk alkoholokká. Szintén alkohol végtermékű reakciójuk a Grignard reakció [30], ahol aldehidekből kiindulva primer, és szekunder alkoholokhoz juthatunk a Grignard reagens felhasználásával.

Aldehidek oxidációjával karbonsavak állíthatók elő. ehhez például használhatunk KMnO₄-et ^[33], de használhatjuk a Cu²⁺ -t, ami a Fehling-próba ^[34], vagy a Tollens-próba ^[35] reagensét az [Ag(NH₃)₂]OH.

Egyéb reakcióik közé tartozik többek között az acetál, és tioacetál képzés alkoholok, és tiolok hozzáadásával.

Jellemző reakciójuk továbbá a Wittig reakció ^[12,13], ahol egy aldehidet, egy trifenil-foszfóniumilid származékkal reagáltatjuk, és ezzel egy alként képzünk.

További reakciójuk közé tartozik a Diels-Alder ^[36] kondenzáció, ahol pirán származékok állíthatók elő a felhasználásukkal, emellett képesek etilén-oxid származékok előállítására is.

Továbbá különböző ketonok képezhetők belőlük, alkének és diének reagáltatásával ^[37].

Emellett alkének, és alkinok, is előállíthatók belőlük, például a Corey-Fuchs ^[38] reakció felhasználásával. Aldehidekből alkánok is előállíthatók például hidrazin felhasználásával ^[39].

Halogénezett szénhidrogén is előállítható belőlük CrCl₂, és CHI₃ felhasználásával oldószerként THF-et használtak hozzá ^[40].

4. Konklúzió, összegzés

Munkám során egy új reakciót mutattam be telítetlen aldehidek szelektív redukálására, nagy funkciós csoport tolerancia mellett, 1% alatti katalizátor mennyiséggel. Továbbá bemutatottam, hogy ez az új reakció összeépíthető egy új és fémmentes reakcióban a tavalyi TDK-ban már bemutatott α,β -telítetlen észter előállításával, és a két reakció együtt egy üst reakcióban is lejátszódik 50% feletti termeléssel.

Kísérleteimmel igazoltam, hogy az általam használt borán katalizátor jelenlétében a redukció minden esetben a szén-szén kettős kötésen megy végbe és a telítetlen aldehyd telítődik, alkohol megjelenése nélkül, azaz a redukció szelektív.

Kiemelendő, hogy a reakció feldolgozása is a teljes konverzió miatt könnyen tovább alakítható izoláció nélkül is. Erre példa lehet a 2.5. pontban bemutatott aldol tovább alakítás, vagy a DNPH addukt hozzáadása. A termék tisztítása is megoldható oszlop kromatográfián Hexán: EtOAc 5:1 elegyében, azonban ennek fő hátránya, hogy az aldehidek jelentős része igen illékony, ennek köszönhetően mindössze 10-20%-át tudtam izolálni a termelt mennyiségeimnek. A tisztítás után az előállított aldehidek további felhasználására is van lehetőség.

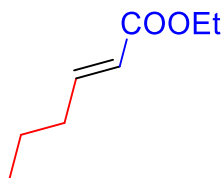
Mindkét említett reakció, azaz a szelektív redukciója, és a telítetlen aldehidek α,β -telítetlen észterekké alakítása is a korábbi irodalomhoz képest egy új eredmény figyelembe véve, hogy a reakció nehézfém mentes, kis katalizátor mennyiség mellett működik, emellett a reakció feldolgozása is gyors, és a termék könnyen tisztítható.

A szelektív redukálási reakcióban összesen 25 terméket sikerült előállítanom, ezek közül 4 korábbi irodalomban nem ismert. Ezeknek a specifikációja, előállításuk, feldolgozásuk és az NMR spektrumok a függelékben tekinthetők meg.

Függelék

Különböző anyagok előállítása és NMR spektrumai

5r: etil (E)-hex-2-enoát



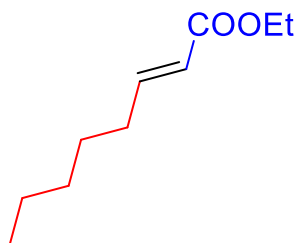
A reakciót egy 4 milliliteres üvegcsébe raktam össze glovebox-ban, majd 3 napig zárt üvegben, 70°C-on kevertettem. A butiraldehid-ből (4r), 45,1 μL -t raktam, ortoacetátból 275 μL , míg a katalizátorból pedig 29,3 mg-ot. A termék tisztaságát, és mennyiségét NMR segítségével értékeltem ki.

Spektrum: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2020.152100>

^1H NMR: (400 MHz; CDCl_3) 0.94 (3H, t, $J = 7.4$ Hz, H-6), 1.29 (3H, t, $J = 7.4$ Hz, H-8), 1.49 (2H, sex., $J = 7.4$ Hz, H-5), 2.18 (2H, qd, $J = 7.4$ Hz, 1.5 Hz, H-4), 4.19 (2H, q, $J = 7.4$ Hz, H-7), 5.82 (1H, dt, $J = 1.5, 15.8$ Hz, H-2), és 6.96 (1H, dt, $J = 15.8$ Hz, 7.0 Hz, H-3);

^{13}C NMR: (100 MHz; CDCl_3) 13.7 (CH_3 , C-6), 14.3 (CH_3 , C-8), 21.3 (CH_2 , C-5), 34.2 (CH_2 , C-4), 60.1 (CH_2 , C-7), 121.4 (CH, C-2), 149.2 (CH, C-3), és 166.8 ($\text{C}=\text{O}$, C-1);

5w: etil (E)-hept-2-enoát



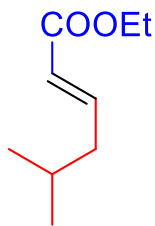
A reakciót egy 4 milliliteres üvegcsébe raktam össze glovebox-ban, majd 3 napig, zárt üvegben, 70°C-on kevertettem. A pentanal-ból (4w), 53,2 μL -t raktam, ortoacetátból 275 μL , míg a katalizátorból pedig 29,3 mg-ot. A termék tisztaságát, és mennyiségét NMR segítségével értékeltem ki.

Spektrum: <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2010.08.036>

^1H NMR: (CDCl_3 , 400 MHz, 298 K) δ 6.95 (m, $J = 13.4$ Hz, 1H, $\text{C}_4\text{H}_9\text{-CH=CH-}$), 6.63 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, $\text{C}_4\text{H}_9\text{-CH=CH-}$), 4.41 (q, $J = 6.4$ Hz, 2H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 0.91–2.29 (m, 9H, C_4H_9).

^{13}C NMR: (CDCl_3) δ 169.13 (CO), 161.18 ($\text{C}_4\text{H}_9\text{-CH=CH-}$), 121.17 ($\text{C}_4\text{H}_9\text{-CH=CH-}$), 58.41 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 32.04 – 14.38 (C_4H_9).

5o: etil (E)-5-metilhex-2-enoát



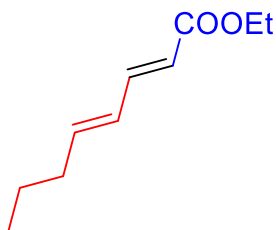
A reakciót egy 4 milliliteres üvegcsébe raktam össze glovebox-ban, majd 3 napig, zárt üvegben, 70°C-on kevertettem. A 3-metilbutanal-ból (4o), 54,9 μL -t raktam, ortoacetátból 275 μL , míg a katalizátorból pedig 29,3 mg-ot. A termék tisztaságát, és mennyiségét NMR segítségével értékeltem ki.

Spektrum: 10.1055/s-0037-1610770

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ [ppm] = 6.91 (dt, $3J = 15.5$ Hz, $3J = 7.5$ Hz, 1H, H-5), 5.78 (dt, $3J = 15.5$ Hz, $4J = 1.4$ Hz, 1H, H-4), 4.16 (q, $3J = 7.1$ Hz, 2H, H-2), 2.06 (ddd, $3J = 7.5$ Hz, $3J = 6.7$ Hz, $4J = 1.4$ Hz, 2H, H-6), 1.81 – 1.65 (m, 1H, H-7), 1.26 (t, $3J = 7.1$ Hz, 2H, H-1), 0.89 (d, $3J = 6.7$ Hz, 6H, H-8, H-8').

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ [ppm] = 166.8 (C-3), 148.4 (C-5), 122.4 (C-4), 60.3 (C-2), 41.6 (C-6), 27.9 (C-7), 22.5 (C-8, C-8'), 14.4 (C-1).

5x: etil (2E,4E)-okta-2,4-dienoát



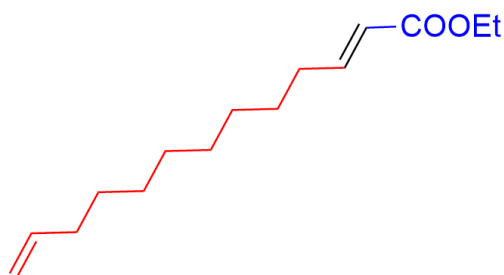
A reakciót egy 4 milliliteres üvegcsébe raktam össze glovebox-ban, majd 3 napig, zárt üvegben, 70°C-on kevertettem. A hex-2-enal-ból (4x), 57,9 μL -t raktam, ortoacetátból 275 μL , míg a katalizátorból pedig 29,3 mg-ot. A termék tisztaságát, és mennyiségét NMR segítségével értékeltem ki.

Spektrum: <https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c01926>

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.26 (dd, $J = 14.7, 10.5$ Hz, 1H), 6.08–6.21 (m, 2H), 5.79 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 4.17–4.23 (m, 2H), 2.15 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.44–1.49 (m, 2H), 1.29 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 0.92 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 167.4, 145.2, 144.6, 128.6, 119.3, 60.3, 35.1, 22.0, 14.4, 13.7.

5v: etil (E)-trideca-2,12-dienoát



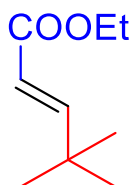
A reakciót egy 4 milliliteres üvegcsébe raktam össze glovebox-ban, majd 1 napig, nyílt üvegben, 70°C-on kevertettem. Az undec-10-enal-ból (4v), 100 µL- t raktam, ortoacetátból 275 µL, míg a katalizátorból pedig 29,3 mg-ot. A termék tisztaságát, és mennyiségét NMR segítségével értékeltem ki.

Spektrum: <https://doi.org/10.1039/C8OB01512K>, <https://doi.org/10.1021/jacs.6b01183>

^1H NMR: (400 MHz, CDCl_3) δ 6.94 (dt, $J = 15.6, 7.0$ Hz, 1H), 5.84 – 5.73 (m, 2H), 5.00 – 4.88 (m, 2H), 4.16 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.17 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.02 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.47 – 1.20 (m, 15H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.9$ (C^{13}), 149.5 (C^{11}), 139.3 (C^2), 121.4 (C^{12}), 114.3 (C^1), 60.3 (C^{16}), 33.9 (C^3), 32.3 (C_{10}), 29.5 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.3 (CH_2), 29.2 (CH_2), 29.0 (CH_2), 28.2 (CH_2), 14.4 (C^{17})

5u: etil (E)-4,4-dimetilpent-2-enoát



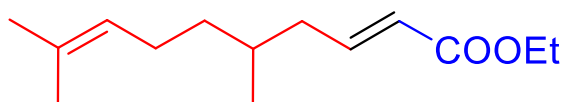
A reakciót egy 4 milliliteres üvegcsébe raktam össze glovebox-ban, majd 3 napig, zárt üvegben, 70°C-on kevertettem. A pivaldehid-ből (4u), 37,2 µL- t raktam, ortoacetátból 275 µL, míg a katalizátorból pedig 29,3 mg-ot. A termék tisztaságát, és mennyiségét NMR segítségével értékeltem ki.

Spektrum: <https://doi.org/10.1002/adsc.201000721>

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.69 (1H, d, $J = 15.9$ Hz, $\text{tBuCH}=\text{CH}$), 5.72 (1 H, d, $J = 15.9$ Hz, $\text{tBuCH}=\text{CH}$), 4.18 (2H, q, $J = 6.8$ Hz, CH_2CH_3), 1.29 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, CH_2CH_3), 1.07 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 167.3 ($\text{C}=\text{O}$), 159.0 ($\text{tBuCH}=\text{CH}$), 116.6 ($\text{tBuCH}=\text{CH}$), 67.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 60.2 (CH_2CH_3), 28.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 14.2 (CH_2CH_3).

5s: etil (E)-5,9-dimetildeca-2,8-dienoát



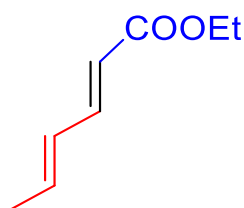
A reakciót egy 4 milliliteres üvegcsébe raktam össze glovebox-ban, majd 1 napig, nyílt üvegben, 70°C-on kevertettem. A 3,7-dimetilokt-6-enal-ból (4s), 90,2 µL- t raktam, ortoacetátból 275 µL, míg a katalizátorból pedig 29,3 mg-ot. A termék tisztaságát, és mennyiségét NMR segítségével értékeltem ki.

Spektrum: <https://doi.org/10.1002/cctc.201500053>

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ =7.00–6.88 (m, 1 H), 5.81 (dt, J_1 =15.6 Hz, J_2 =1.3 Hz, 1 H), 5.08 (tt, J_1 =7.2 Hz, J_2 =1.3 Hz, 1 H), 4.18 (q, J =7.1 Hz, 2 H), 2.27–2.16 (m, 1 H), 2.10–1.89 (m, 3 H), 1.68 (s, 3 H), 1.66–1.58 (m, 1 H), 1.60 (s, 3 H), 1.42–1.29 (m, 1 H), 1.29 (t, J =7.1 Hz, 3 H), 1.26–1.10 (m, 1 H), 0.91 ppm (d, J =6.7 Hz, 3 H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ =166.7, 148.2, 131.5, 124.4, 122.4, 60.1, 39.6, 36.7, 32.1, 25.7, 25.5, 19.5, 17.6, 14.3 ppm;

5y: etil (2E,4E) hexa-2,4-dienoát

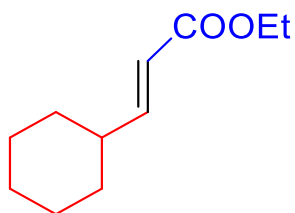


A reakciót egy 4 milliliteres üvegcsébe raktam össze glovebox-ban, majd 3 napig, zárt üvegben, 70°C-on kevertettem. A but-2-enal-ból (4y), 41,4 µL- t raktam, ortoacetátból 275 µL, míg a katalizátorból pedig 29,3 mg-ot. A termék tisztaságát, és mennyiségét NMR segítségével értékeltem ki.

Spektrum: <https://doi.org/10.1080/00397910600773684>

^1H NMR:(400 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (dd, J =15.4 Hz, 9.8 Hz, 1H), 6.22–6.09 (m, 2H), 5.76 (d, J =15.6 Hz, 1H), 4.18 (q, J =7.2 Hz, 2H), 1.84 (d, J =5.6 Hz, 3H), 1.28 (t, J =7.2 Hz, 3H).

5t: etil (E)-3-ciklohexilakrilát

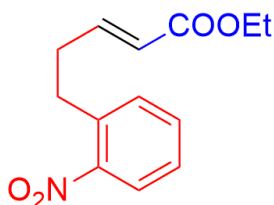


A reakciót egy 4 milliliteres üvegcsébe raktam össze glovebox-ban, majd 1 napig, nyílt üvegben, 70°C-on kevertettem. A ciklohexakarbaldhid-ből (4t), 60,6 μL -t raktam, ortoacetátból 275 μL , míg a katalizátorból pedig 29,3 mg-ot. A termék tisztaságát, és mennyiségét NMR segítségével értékeltem ki.

Spektrum: <https://doi.org/10.1016/j.tet.2015.11.044>

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ =6.91 (dd, J =15.8, 6.8 Hz, 1H), 5.75 (dd, J =15.8, 1.5 Hz, 1H), 4.18 (q, J =7.1 Hz, 2H), 2.19-2.06 (m, 1H), 1.82-1.71 (m, 4H), 1.71-1.63 (m, 1H), 1.38-1.06 ppm (m, 8H)

5n: etil (E)-5-(2-nitrofenil)pent-2-enoát

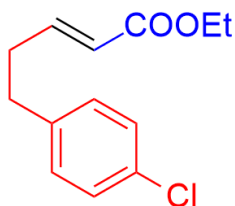


A reakciót egy 4 milliliteres üvegcsébe raktam össze glovebox-ban, majd 1 napig, nyílt üvegben, 70°C-on kevertettem. A 3-(2-nitrofenil)propanal-ból (4n), 89,6 mg-ot raktam, ortoacetátból 275 μL , míg a katalizátorból pedig 29,3 mg-ot. A termék tisztaságát, és mennyiségét NMR segítségével értékeltem ki.

Spektrum: <https://doi.org/10.1021/jo991899+>

^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz), δ 7,94 (dd, 1H), 7,55 (td, 1H), 7,42–7,33 (complex, 2 H), 7,01 (dt, 1H), 5,86 (dt, 1H), 4,19 (q, 2H), 3,03 (t, 2H), 2,58 (m, 2H), 1,29 (t, 3 H).

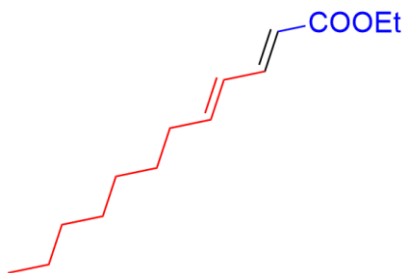
^{13}C NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 166.5, 149.1, 147.0, 135.9, 133.2, 132.0, 127.6, 125.0, 122.5, 60.2, 32.8, 31.7, 14.1

5q: etil (E)-5-(4-klorofenil)pent-2-enoát

A reakciót egy 4 milliliteres üvegcsébe raktam össze glovebox-ban, majd 1 napig, nyílt üvegben, 70°C-on kevertettem. A 3-(4-klorofenil)propanal-ból (4q), 84,3 mg-ot raktam, ortoacetátból 275 μ L, míg a katalizátorból pedig 29,3 mg-ot. A termék tisztaságát, és mennyiségét NMR segítségével értékeltem ki.

Spektrum: <https://doi.org/10.3998/ark.5550190.0013.321>

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.28 (t, 3 J = 7.1 Hz, 3 H), 2.45-2.53 (m, 2 H), 2.72-2.77 (m, 2 H), 4.18 (q, 3 J = 7.1 Hz, 2 H), 5.82 (dt, 3 J = 1.6, 15.6 Hz, 1 H), 6.96 (dt, J 3 = 6.8, 15.7 Hz, 1 H), 7.07- 7.15 (m, 2 H), 7.23-7.27 (m, 2 H)

5m: etil (2E,4E)-dodeka-2,4-dienoát

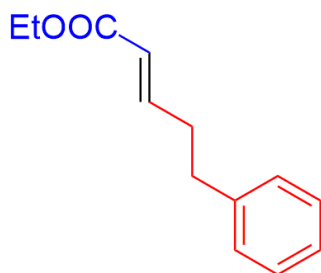
A reakciót egy 4 milliliteres üvegcsébe raktam össze glovebox-ban, majd 1 napig, nyílt üvegben, 70°C-on kevertettem. A dek-2-enal (4m), 91,7 μ L- t raktam, ortoacetátból 275 μ L, míg a katalizátorból pedig 29,3 mg-ot. A termék tisztaságát, és mennyiségét NMR segítségével értékeltem ki.

Spektrum: <https://doi.org/10.1002/cmdc.202000153>

^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ = 11.68 (brs, 1H), 7.39 – 7.30 (m, 1H), 6.25 – 6.13 (m, 2H), 5.78 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.18 (dt, J = 7.2, 5.6 Hz, 2H), 1.49 – 1.38 (m, 2H), 1.35 – 1.21 (m, 8H), 0.88 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz), δ = 173.1, 147.7, 146.5, 128.3, 118.4, 33.2, 31.9, 29.3, 29.2, 28.8, 22.8, 14.2.

5a: etil (E)-5-fenilpent-2-enoát



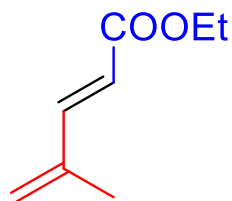
A reakciót egy 4 milliliteres üvegcsébe raktam össze glovebox-ban, majd 1 napig, nyílt üvegben, 70°C-on kevertettem. A fenilpropanal-ból (4a), 65,8 μL -t raktam, ortoacetátból 275 μL , míg a katalizátorból pedig 29,3 mg-ot. A termék tisztaságát, és mennyiségét NMR segítségével értékeltem ki.

Spektrum: <https://doi.org/10.1002/ejoc.201402675>

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.32–7.23 (m, 2 H), 7.22–7.12 (m, 3 H), 4.11 (q, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.62 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.31 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.66 (m, 4 H), 1.23 (t, J = 6.8 Hz, 3 H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 173.5, 142.6, 128.3, 128.2, 125.6, 60.1, 35.5, 34.1, 30.8, 24.5, 14.1 ppm.

5p: etil (E)-4-metilpenta-2,4-dienoát



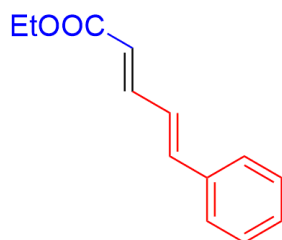
A reakciót egy 4 milliliteres üvegcsébe raktam össze glovebox-ban, majd 3 napig, zárt üvegben, 70°C-on kevertettem. A metakrolein-ből (4p), 41,4 μL -t raktam, ortoacetátból 275 μL , míg a katalizátorból pedig 29,3 mg-ot. A termék tisztaságát, és mennyiségét NMR segítségével értékeltem ki.

Spektrum: <https://doi.org/10.1002/anie.201101820>

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 5.89 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 5.36 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 167.28, 147.10, 140.65, 124.36, 118.90, 60.50, 18.20, 14.44.

5z: etil-(2E,4E)-5-fenil-penta-2,4-dienoát



A reakciót egy 4 milliliteres üvegcsébe raktam össze glovebox-ban, majd 3 napig, zárt üvegben, 70°C-on kevertettem. A fahéjaldehidből (4z), 62,9 μL -t raktam, ortoacetátból 275 μL , míg a katalizátorból pedig 29,3 mg-ot. A termék tisztaságát, és mennyiségét NMR segítségével értékeltem ki.

Spektrum: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2022.128692>

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.55-7.25 (m, 6H), 7.00-6.80 (m, 2H), 6.00 (d, 1H, $J = 16$ Hz), 4.24 (q, 2H, $J = 7$ Hz), 1.33 (t, 3H, $J = 7$ Hz).

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 167.0, 144.5, 140.3, 136.0, 129.0, 128.8, 127.1, 126.2, 121.3, 60.3, 14.3.

Hantzsch-észter spektrum:

^1H NMR: (400 MHz, CDCl_3) δ 5.13 (s, 1H), 4.16 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H), 3.26 (s, 2H), 2.19 (d, $J = 1.2$ Hz, 6H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H);

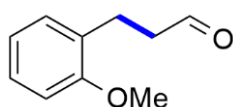
^{13}C NMR: (126 MHz, CDCl_3) δ 168.0, 144.7, 99.5, 59.6, 24.8, 19.2, 14.5;

Piridin spektrum:

^1H NMR: 8,696(s); 4,424-4,409-4,391-4,374(q); 2,869(s); 1,435-1,417-1,399(tri)

^{13}C NMR: 165,62; 161,99; 123,42; 61,56; 24,49; 14,25

2a: 3-(2-metoxifenil)propanal

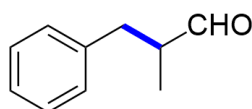


A reakciót 4 ml-es üvegcsében végeztem, amit használat előtt szárítószekrényben vízmentesítettem. A reakciót nitrogén atmoszféra alatt raktam össze gloveboxban, mivel a katalizátorként használt borán víz érzékeny. Az üvegcsébe először 0,55 mmol Hantzsch-észtert helyeztem, majd 0,5 mmol 2-metoxifahéjaldehidet, ezután hozzá pipettáztam 1 ml DME-t, és 1 ml CDCl_3 -at, majd hozzáadtam 0,015 mmol katalizátort oldat formájában.

Spektrum: <https://doi.org/10.1002/adsc.201100782>

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.81 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.21 (td, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 7.3, 1.7$ Hz, 1H), 6.89 (td, $J = 7.5, 1.1$ Hz, 1H), 6.85 (dd, $J = 8.2, 1.0$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.95 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.72 (td, $J = 7.5, 1.7$ Hz, 2H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 202.7, 157.5, 130.1, 128.8, 127.9, 120.7, 110.4, 55.3, 44.0, 23.7 ppm.

2q: 2-metil-3-fenilpropanal

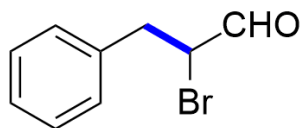


A reakciót 4 ml-es üvegcsében végeztem, amit használat előtt szárítószekrényben vízmentesítettem. A reakciót nitrogén atmoszféra alatt raktam össze gloveboxban, mivel a katalizátorként használt borán víz érzékeny. Az üvegcsébe először 0,55 mmol Hantzsch-észtert helyeztem, majd 0,5 mmol α -metilfahéjaldehidet, ezután hozzá pipettáztam 1 ml DME-t, és 1 ml CDCl_3 -at, majd hozzáadtam 0,015 mmol katalizátort oldat formájában.

Spektrum: <https://doi.org/10.1002/anie.201000955>

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.21 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 0.7$ Hz, 2H), 7.01-7.05 (m, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.63-2.65 (m, 1H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 202.9, 140.1, 129.5, 128.9, 125.8, 47.4, 36.1, 13.6 ppm.

2r: 2-metil-3-brómfenilpropanal



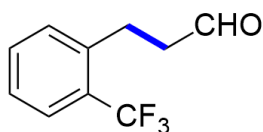
A reakciót 4 ml-es üvegcsében végeztem, amit használat előtt szárítószekrényben vízmentesítettem. A reakciót nitrogén atmoszféra alatt raktam össze gloveboxban, mivel a katalizátorként használt borán víz érzékeny. Az üvegcsébe először 0,55 mmol Hantzsch-észtert helyeztem, majd 0,5 mmol α -brómfahéjaldehydet, ezután hozzá pipettáztam 1 ml DME-t, és 1 ml CDCl_3 -at, majd hozzáadtam 0,015 mmol katalizátort oldat formájában.

Spektrum: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.12.016>

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.51 (s, 1 H), 7.38–7.24 (m, 5 H), 4.47 (m, 1 H), 3.55–3.48 (m, 1 H), 3.24–3.16 (m, 1 H) ppm;

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 192.3, 136.7, 129.7, 129.2, 127.8, 55.1, 38.4 ppm.

2i: 3-(2-(trifluormetil)fenil)propanal



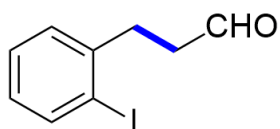
A reakciót 4 ml-es üvegcsében végeztem, amit használat előtt szárítószekrényben vízmentesítettem. A reakciót nitrogén atmoszféra alatt raktam össze gloveboxban, mivel a katalizátorként használt borán víz érzékeny. Az üvegcsébe először 0,55 mmol Hantzsch-észtert helyeztem, majd 0,5 mmol 2-trifluormetilfahéjaldehydet, ezután hozzá pipettáztam 1 ml DME-t, és 1 ml CDCl_3 -at, majd hozzáadtam 0,015 mmol katalizátort oldat formájában.

Spektrum: <https://doi.org/10.3390/biom10091319>

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.82 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.33–7.36 (m, 2H), 3.16 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.80 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H) ppm;

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 168.2, 141.1, 132.6, 128.7, 126.7 (q, $J = 271.2$ Hz), 123.4, 99.1, 61.6, 18.5 ppm.

2m: 3-(2-iodophenyl)propanal



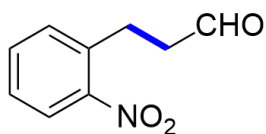
A reakciót 4 ml-es üvegcsében végeztem, amit használat előtt szárítószekrényben vízmentesítettem. A reakciót nitrogén atmoszféra alatt raktam össze gloveboxban, mivel a katalizátorként használt borán víz érzékeny. Az üvegcsébe először 0,55 mmol Hantzsch-észtert helyeztem, majd 0,5 mmol 2-metoxifahéjaldehidet, ezután hozzá pipettáztam 1 ml DME-t, és 1 ml CDCl_3 -at, majd hozzáadtam 0,015 mmol katalizátort oldat formájában.

Spektrum: <https://doi.org/10.1039/C3CC45452E>

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.77 (t, J 1.2 Hz, 1H), 7.75 (dd, J 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.22 - 7.29 (m, 2H), 6.81 - 6.87 (m, 1H), 2.99 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 4.8 Hz, 2H) ppm;

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 200.5, 140.9, 139.6, 129.6, 128.6, 128.3, 100.2, 44.0, 33.2 ppm.

2n: 3-(2-nitrofenil)propanal



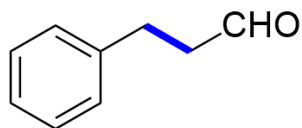
A reakciót 4 ml-es üvegcsében végeztem, amit használat előtt szárítószekrényben vízmentesítettem. A reakciót nitrogén atmoszféra alatt raktam össze gloveboxban, mivel a katalizátorként használt borán víz érzékeny. Az üvegcsébe először 0,55 mmol Hantzsch-észtert helyeztem, majd 0,5 mmol 2-nitrofahéjaldehidet, ezután hozzá pipettáztam 1 ml DME-t, és 1 ml CDCl_3 -at, majd hozzáadtam 0,015 mmol katalizátort oldat formájában.

Spektrum: <https://doi.org/10.1039/C3OB40320C>

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.83 (t, J 1.2 Hz, 1H), 7.96 (dd, J 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.60 (dd, J 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.44 – 7.50 (m, 2H), 3.22 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.91 (t, J = 7.3 Hz, 2H) ppm;

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 199.8, 135.8, 132.2, 132.3, 128.3, 127.6, 124.8, 44.4, 25.5 ppm.

2b: 3-fenilpropanal



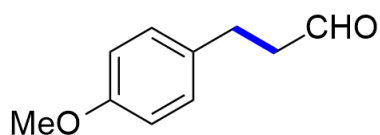
A reakciót 4 ml-es üvegcsében végeztem, amit használat előtt szárítószekrényben vízmentesítettem. A reakciót nitrogén atmoszféra alatt raktam össze gloveboxban, mivel a katalizátorként használt borán víz érzékeny. Az üvegcsébe először 0,55 mmol Hantzsch-észtert helyeztem, majd 0,5 mmol fahéjaldehidet, ezután hozzá pipettáztam 1 ml DME-t, és 1 ml CDCl_3 -at, majd hozzáadtam 0,015 mmol katalizátort oldat formájában.

Spektrum: <https://doi.org/10.1039/B815566F>

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.73 (t, J 1.2 Hz, 1H), 7.17-7.22 (m, 2H), 7.07-7.13 (m, 3H), 7.44 – 7.50 (m, 2H), 2.87 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 7.3 Hz, 2H) ppm;

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 199.7, 139.6, 127.5, 127.3, 125.2, 44.2, 27.1 ppm.

2c: 3-(4-metoxifenil)propanal



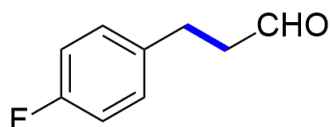
A reakciót 4 ml-es üvegcsében végeztem, amit használat előtt szárítószekrényben vízmentesítettem. A reakciót nitrogén atmoszféra alatt raktam össze gloveboxban, mivel a katalizátorként használt borán víz érzékeny. Az üvegcsébe először 0,55 mmol Hantzsch-észtert helyeztem, majd 0,5 mmol 4-metoxifahéjaldehidet, ezután hozzá pipettáztam 1 ml DME-t, és 1 ml CDCl_3 -at, majd hozzáadtam 0,015 mmol katalizátort oldat formájában.

Spektrum: <https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c00223>

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.81 (t, J 1.2 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 2.91 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 7.3 Hz, 2H) ppm;

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 199.9, 157.2, 131.5, 128.2, 112.9, 53.8, 44.5, 26.2 ppm.

2j: 3-(4-fluorofenil)propanal



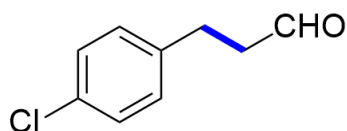
A reakciót 4 ml-es üvegcsében végeztem, amit használat előtt szárítószekrényben vízmentesítettem. A reakciót nitrogén atmoszféra alatt raktam össze gloveboxban, mivel a katalizátorként használt borán víz érzékeny. Az üvegcsébe először 0,55 mmol Hantzsch-észtert helyeztem, majd 0,5 mmol 4-fluorofahéjaldehydet, ezután hozzá pipettáztam 1 ml DME-t, és 1 ml CDCl_3 -at, majd hozzáadtam 0,015 mmol katalizátort oldat formájában.

Spektrum: <https://doi.org/10.1021/ol202144z>

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.81 (t, J 1.2 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 7.3 Hz, 2H) ppm;

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 199.5, 144.9, 139.6, 128.8 (d, J = 8 Hz), 127.3, 124.2 (d, J = 21 Hz), 44.2, 26.2 ppm.

2h: 3-(4-klórfenil)propanal



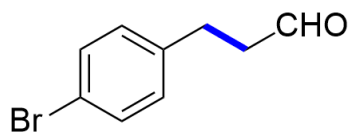
A reakciót 4 ml-es üvegcsében végeztem, amit használat előtt szárítószekrényben vízmentesítettem. A reakciót nitrogén atmoszféra alatt raktam össze gloveboxban, mivel a katalizátorként használt borán víz érzékeny. Az üvegcsébe először 0,55 mmol Hantzsch-észtert helyeztem, majd 0,5 mmol 4-klórfahéjaldehydet, ezután hozzá pipettáztam 1 ml DME-t, és 1 ml CDCl_3 -at, majd hozzáadtam 0,015 mmol katalizátort oldat formájában.

Spektrum: <https://doi.org/10.1021/jacs.1c11170>

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.36 (s, 1H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.50 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H) ppm;

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 199.3, 138.4, 130.8, 128.8, 127.5, 44.0, 26.3 ppm.

2g: 3-(4-brómfenil)propanal



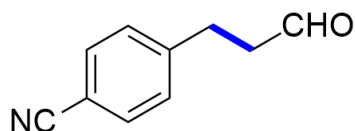
A reakciót 4 ml-es üvegcsében végeztem, amit használat előtt szárítószekrényben vízmentesítettem. A reakciót nitrogén atmoszféra alatt raktam össze gloveboxban, mivel a katalizátorként használt borán víz érzékeny. Az üvegcsébe először 0,55 mmol Hantzsch-észtert helyeztem, majd 0,5 mmol 4-brómfahéjaldehydet, ezután hozzá pipettáztam 1 ml DME-t, és 1 ml CDCl_3 -at, majd hozzáadtam 0,015 mmol katalizátort oldat formájában.

Spektrum: <https://doi.org/10.1021/jacs.1c11170>

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.81 (s, 1H), 7.37-7.45 (m, 2H), 7.13 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 7.5 Hz, 2H) ppm;

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 200.3, 139.9, 131.5, 130.2, 119.8, 44.9, 27.4 ppm.

2p: 3-(4-ciánfenil)propanal



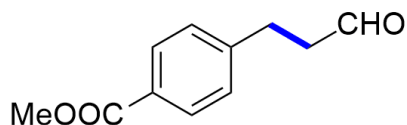
A reakciót 4 ml-es üvegcsében végeztem, amit használat előtt szárítószekrényben vízmentesítettem. A reakciót nitrogén atmoszféra alatt raktam össze gloveboxban, mivel a katalizátorként használt borán víz érzékeny. Az üvegcsébe először 0,55 mmol Hantzsch-észtert helyeztem, majd 0,5 mmol 4-cianofahéjaldehydet, ezután hozzá pipettáztam 1 ml DME-t, és 1 ml CDCl_3 -at, majd hozzáadtam 0,015 mmol katalizátort oldat formájában.

Spektrum: <https://doi.org/10.1021/ol202144z>

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.28 (s, 1H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.51 (t, J = 7.4 Hz, 2H) ppm;

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 199.9, 145.5, 128.3, 117.6, 109.3, 43.4, 27.0 ppm.

2l: 3-(4-metoxikarbonil)propanal



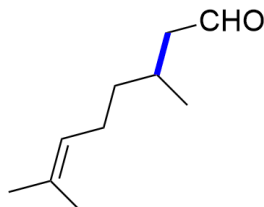
A reakciót 4 ml-es üvegcsében végeztem, amit használat előtt szárítószekrényben vízmentesítettem. A reakciót nitrogén atmoszféra alatt raktam össze gloveboxban, mivel a katalizátorként használt borán víz érzékeny. Az üvegcsébe először 0,55 mmol Hantzsch-észtert helyeztem, majd 0,5 mmol 4-metoxikarbonilfahéjaldehidet, ezután hozzá pipettáztam 1 ml DME-t, és 1 ml CDCl_3 -at, majd hozzáadtam 0,015 mmol katalizátort oldat formájában.

Spektrum: <https://doi.org/10.1002/anie.202206533>

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.35 (s), 7.50 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.56 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H) ppm;

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 199.1, 165.4, 145.2, 128.8, 127.4, 50.6, 43.6, 27.0 ppm.

2w: 3,7-dimetilokt-6-én-1-al



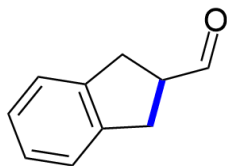
A reakciót 4 ml-es üvegcsében végeztem, amit használat előtt szárítószekrényben vízmentesítettem. A reakciót nitrogén atmoszféra alatt raktam össze gloveboxban, mivel a katalizátorként használt borán víz érzékeny. Az üvegcsébe először 0,55 mmol Hantzsch-észtert helyeztem, majd 0,5 mmol citrált, ezután hozzá pipettáztam 1 ml DME-t, és 1 ml CDCl_3 -at, majd hozzáadtam 0,015 mmol katalizátort oldat formájában.

Spektrum: <https://doi.org/10.1021/jo401252d>

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.30 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.67 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.17 – 2.20 (m, 1H), 1.94 – 2.01 (m, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.20 (m, 2H), 0.94 (m, 3H) ppm;

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 200.8, 130.3, 123.2, 49.9, 36.0, 26.7, 24.5, 24.4, 18.7, 17.1 ppm.

2t: 2,3-dihidro-1 H-indén-2-karbaldehyd

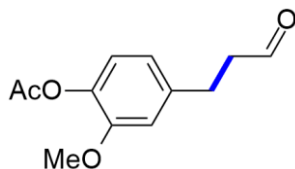


A reakciót 4 ml-es üvegcsében végeztem, amit használat előtt szárítószekrényben vízmentesítettem. A reakciót nitrogén atmoszféra alatt raktam össze gloveboxban, mivel a katalizátorként használt borán víz érzékeny. Az üvegcsébe először 0,55 mmol Hantzsch-észtert helyeztem, majd 0,5 mmol 1H-indén-2-karbaldehydet, ezután hozzá pipettáztam 1 ml DME-t, és 1 ml CDCl₃-at, majd hozzáadtam 0,015 mmol katalizátort oldat formájában.

Spektrum: <https://doi.org/10.1002/anie.201811522>

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.31 (s, 1H), 6.76 – 6.79 (m, 2H), 6.68 – 6.70 (m, 2H), 3.29 – 3.32 (m, 3H) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 200.9, 140.1, 125.6, 123.5, 49.5, 31.7 ppm.

2e: 2-metoxi-4-(3-oxopropil)fenil acetát

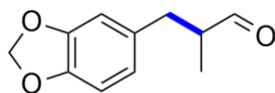


A reakciót 4 ml-es üvegcsében végeztem, amit használat előtt szárítószekrényben vízmentesítettem. A reakciót nitrogén atmoszféra alatt raktam össze gloveboxban, mivel a katalizátorként használt borán víz érzékeny. Az üvegcsébe először 0,55 mmol Hantzsch-észtert helyeztem, majd 0,5 mmol (E)-2-metoxi-4-(3-oxoprop-1-én-1-il)-fenil-acetát, ezután hozzá pipettáztam 1 ml DME-t, és 1 ml CDCl₃-at, majd hozzáadtam 0,015 mmol katalizátort oldat formájában.

Spektrum: <https://doi.org/10.1002/anie.201811522>

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.71 (s, 1H), 6.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 7.8 Hz, 0.9 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.85 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.70 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 199.6, 167.4, 150.2, 138.6, 137.4, 121.9, 119.1, 111.6, 54.5, 44.1, 26.9, 19.1 ppm.

2s: 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metilpropanal



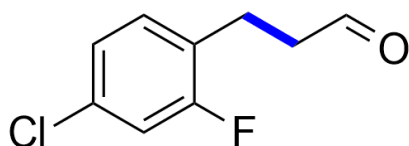
A reakciót 4 ml-es üvegcsében végeztem, amit használat előtt szárítószekrényben vízmentesítettem. A reakciót nitrogén atmoszféra alatt raktam össze gloveboxban, mivel a katalizátorként használt borán víz érzékeny. Az üvegcsébe először 0,55 mmol Hantzsch-észtert helyeztem, majd 0,5 mmol (E)-2-metoxi-4-(3-oxoprop-1-én-1-il)-fenil-acetát, ezután hozzá pipettáztam 1 ml DME-t, és 1 ml CDCl_3 -at, majd hozzáadtam 0,015 mmol katalizátort oldat formájában.

Spektrum: CN103562169 A

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): 1.07-1.10 (d, CH_3 , 3H), 2.50-2.65 (m, CH_2 , 2H), 2.97-3.03 (m, CH, 1H), 5.93 (s, CH_2 , 2H), 6.60-6.75 (m, Ph, 3H), 9.70 (s, CHO, 1H);

Izolált, korábbi irodalomban nem ismert termékek

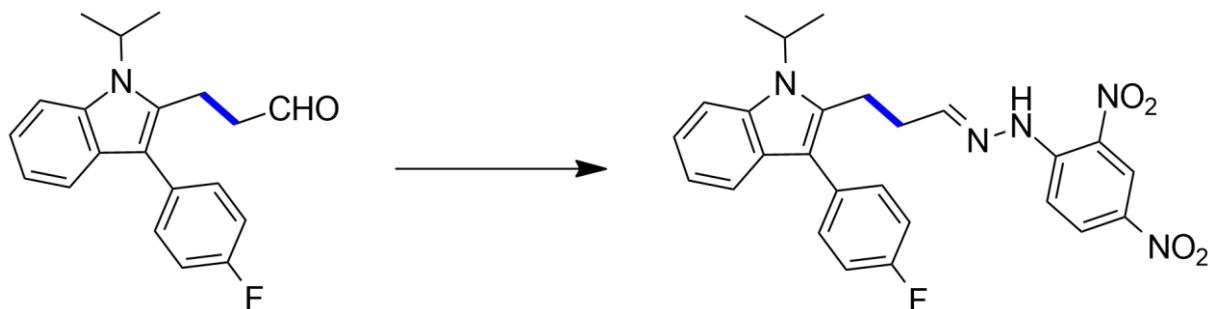
2k: 3-(4-klór-2-fluorfenil)propanal



Az izolálendő reakciót 60 ml-es üvegcsében végeztem, amit használat előtt szárítószekrényben vízmentesítettem. Az üvegcsébe mágneses keverő rudacskát helyeztem, majd a reakciót nitrogén atmoszféra alatt raktam össze gloveboxban. Az üvegcsébe először 3,3 mmol Hantzsch-észtert helyeztem, majd 3 mmol 3-(4-klór,2-fluorfenil)akrilaldehidet, ezután hozzá pipettáztam 6 ml DME-t, és 6 ml CDCl₃-at, majd hozzáadtam 0,09 mmol katalizátort.

Ezután az üvegcsét még a gloveboxban lezártam, majd fülke alatt 5 óráig kevertettem mágnesen keverőn, 40°C-on, úgy, hogy ne érje közben fény. A reakció után az oldószert lepároltam vákumban. A terméket FLASH kromatográfiával tisztítottam.

2x: 2-(3-(2-(2,4-dinitrofenil)hidrazinilidén)propil)-3-(4-fluor-fenil)-1-izopropil-1 H-indol

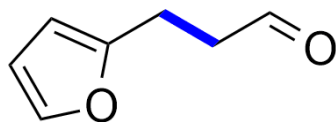


Az izolálendő reakciót 60 ml-es üvegcsében végeztem, amit használat előtt szárítószekrényben vízmentesítettem. Az üvegcsébe mágneses keverő rudacskát helyeztem, majd a reakciót nitrogén atmoszféra alatt raktam össze gloveboxban. Az üvegcsébe először 3,3 mmol Hantzsch-észtert helyeztem, majd 3 mmol 3-(4-klór,2-fluorfenil)akrilaldehidet, ezután hozzá pipettáztam 6 ml DME-t, és 6 ml CDCl₃-at, majd hozzáadtam 0,09 mmol katalizátort.

Ezután az üvegcsét még a gloveboxban lezártam, majd fülke alatt 5 óráig kevertettem mágnesen keverőn, 40°C-on, úgy, hogy ne érje közben fény. A reakció után az oldószert lepároltam vákumban. A terméket FLASH kromatográfiával tisztítottam. A kapott aldehid 3 mmol mennyiségéhez 5 mmol mennyiségű 2,4-dinitrofenilhidrazint adtam, majd ehhez adtam hozzá

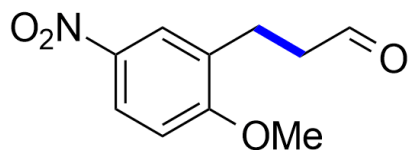
5mL tömény kénsavat, 50 mL EtOH-t, és 10 mL vizet. A keletkezett terméket szűrtem, vízzel mostam, majd vákuum alatt szárítottam. Kapott izolált termelés mennyisége: 51%.

2u: 3-(furan-2-il) propanal



Az izolálendő reakciót 60 ml-es üvegcsében végeztem, amit használat előtt szárítószekrényben vízmentesítettem. Az üvegcsébe mágneses keverő rudacskát helyeztem, majd a reakciót nitrogén atmoszféra alatt raktam össze gloveboxban. Az üvegcsébe először 3,3 mmol Hantzsch-észtert helyeztem, majd 3 mmol 3-(furan-2-il)akrilaldehydet, ezután hozzá pipettáztam 6 ml DME-t, és 6 ml CDCl_3 -at, majd hozzáadtam 0,09 mmol katalizátort. Ezután az üvegcsét még a gloveboxban lezártam, majd fülke alatt 5 óráig kevertettem mágnesen keverőn, 40°C -on, úgy, hogy ne érje közben fény. A reakció után az oldószert lepároltam vákuumban. A terméket FLASH kromatográfiával tisztítottam.

2o: 3-(2-metoxi-5-nitrofenil) propanal

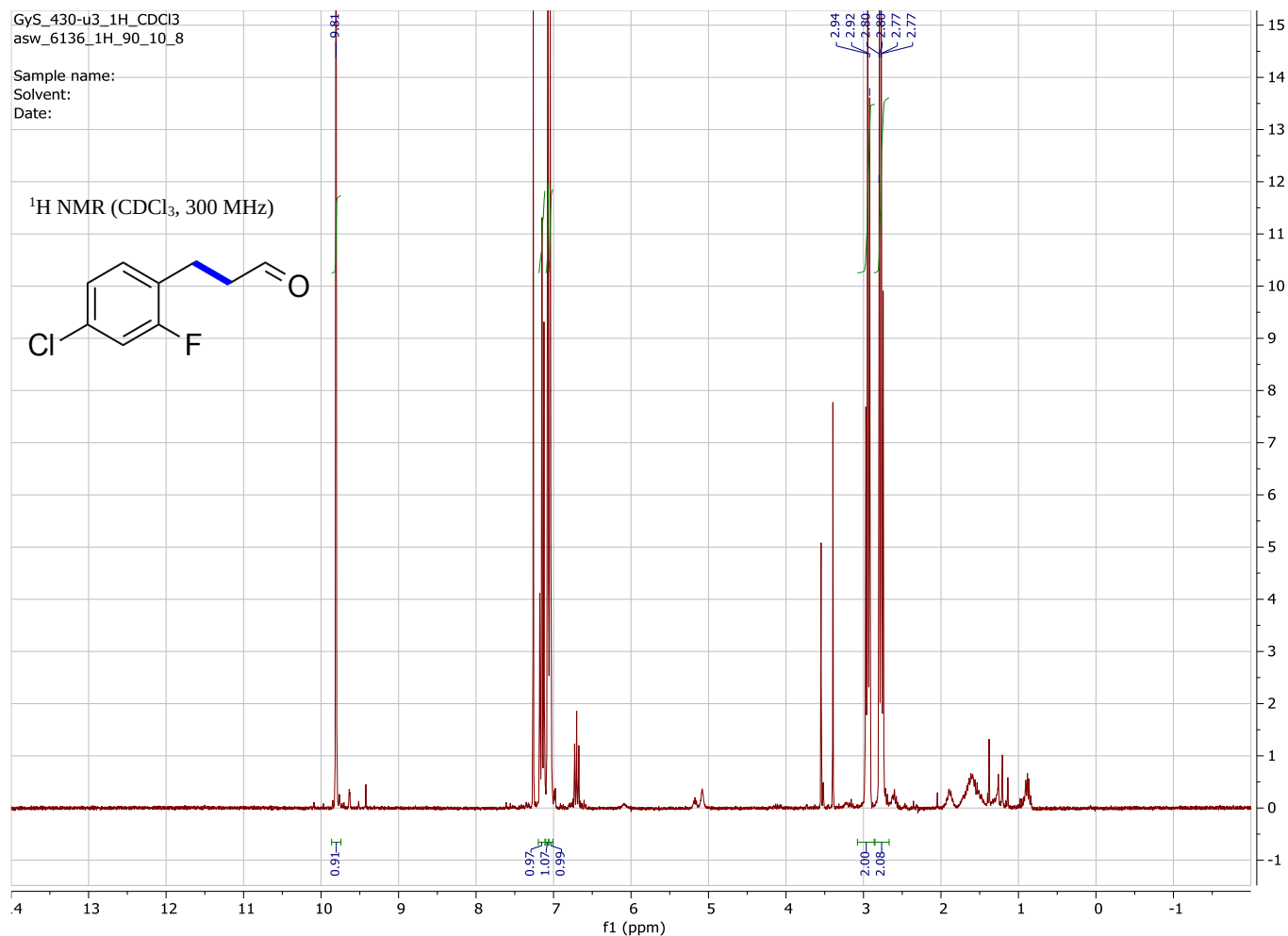
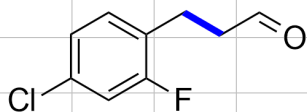


Az izolálendő reakciót 60 ml-es üvegcsében végeztem, amit használat előtt szárítószekrényben vízmentesítettem. Az üvegcsébe mágneses keverő rudacskát helyeztem, majd a reakciót nitrogén atmoszféra alatt raktam össze gloveboxban. Az üvegcsébe először 3,3 mmol Hantzsch-észtert helyeztem, majd 3 mmol 3-(2-metoxi-5-nitrofenil)akrilaldehydet, ezután hozzá pipettáztam 6 ml DME-t, és 6 ml CDCl_3 -at, majd hozzáadtam 0,09 mmol katalizátort. Ezután az üvegcsét még a gloveboxban lezártam, majd fülke alatt 5 óráig kevertettem mágnesen keverőn, 40°C -on, úgy, hogy ne érje közben fény. A reakció után az oldószert lepároltam vákuumban. A terméket FLASH kromatográfiával tisztítottam.

GyS_430-u3_1H_CDCl3
asw_6136_1H_90_10_8

Sample name:
Solvent:
Date:

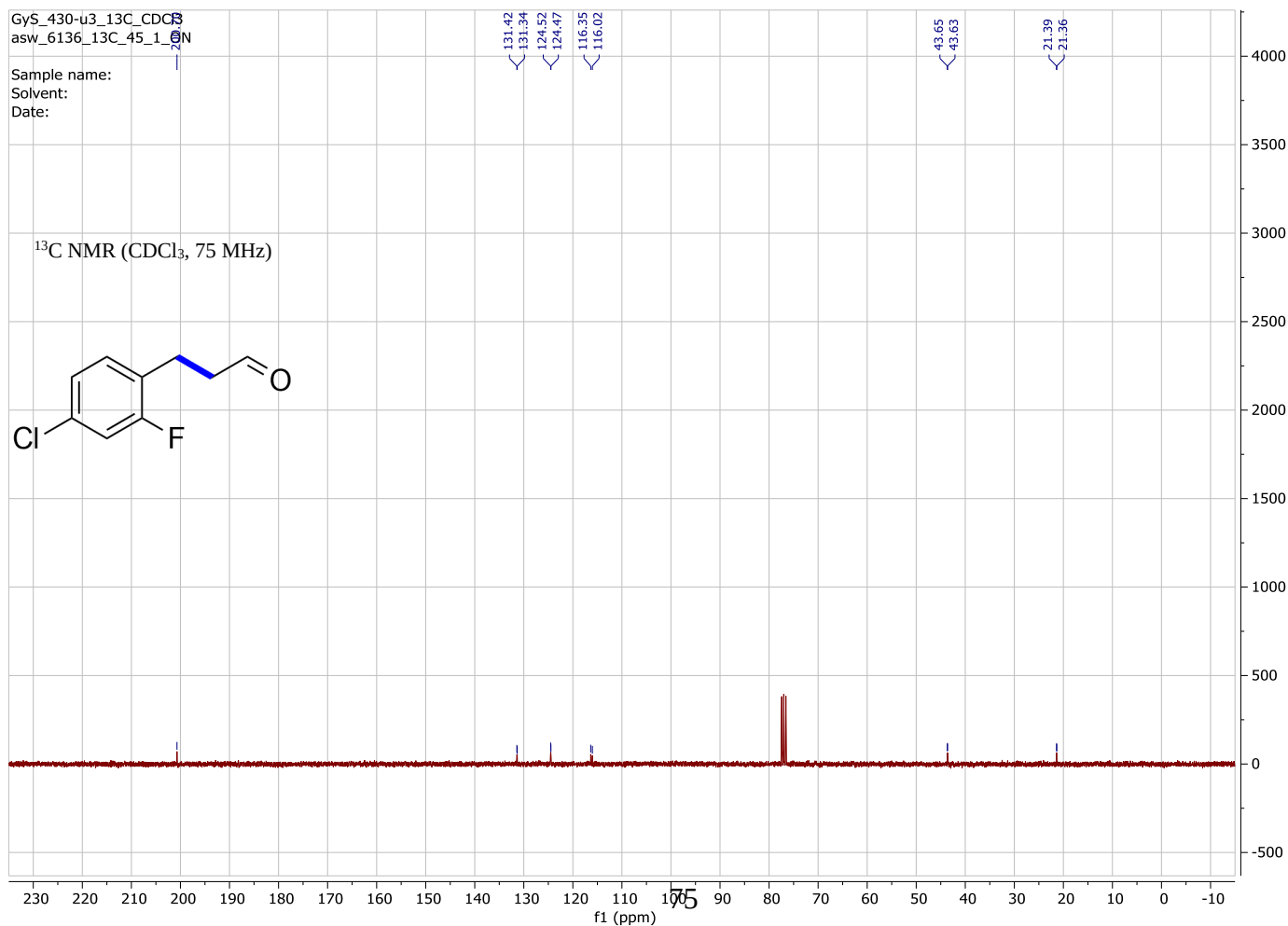
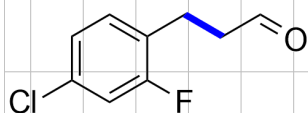
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)

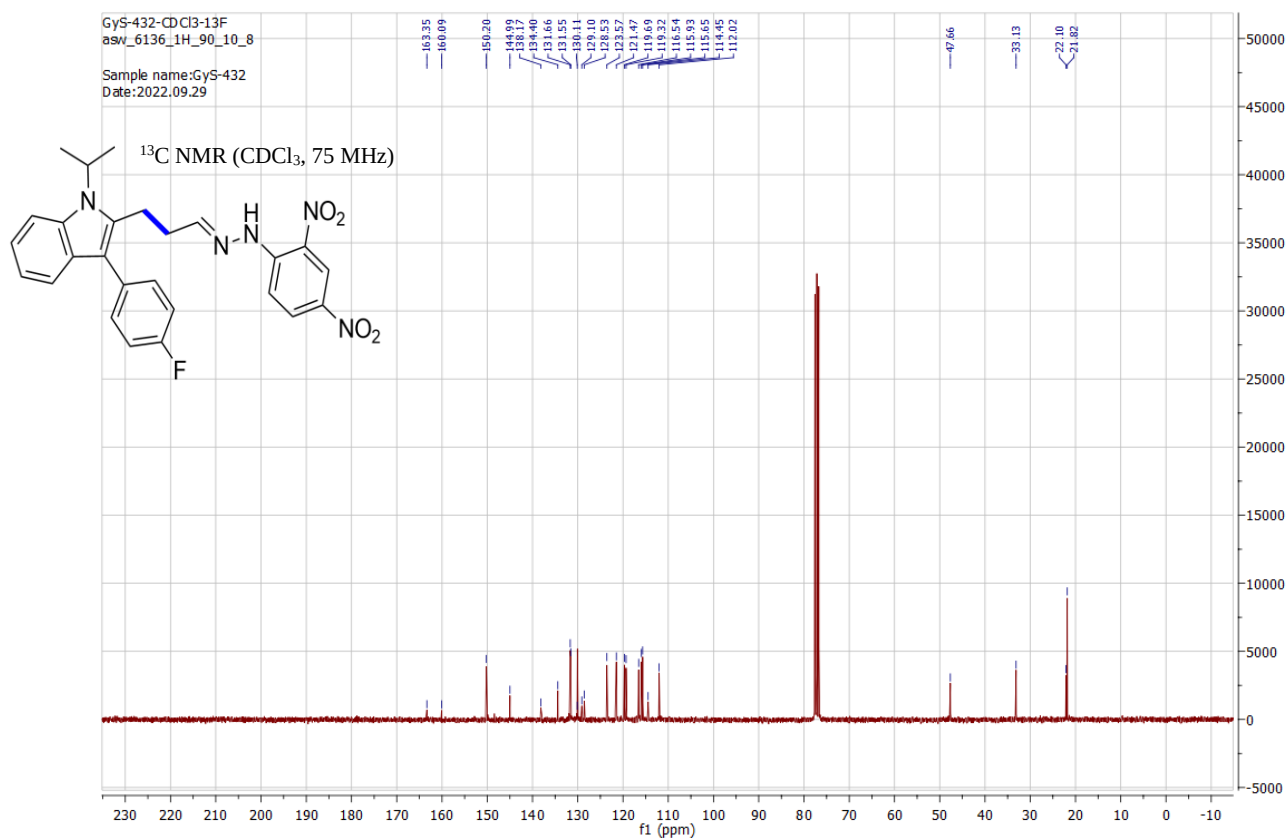
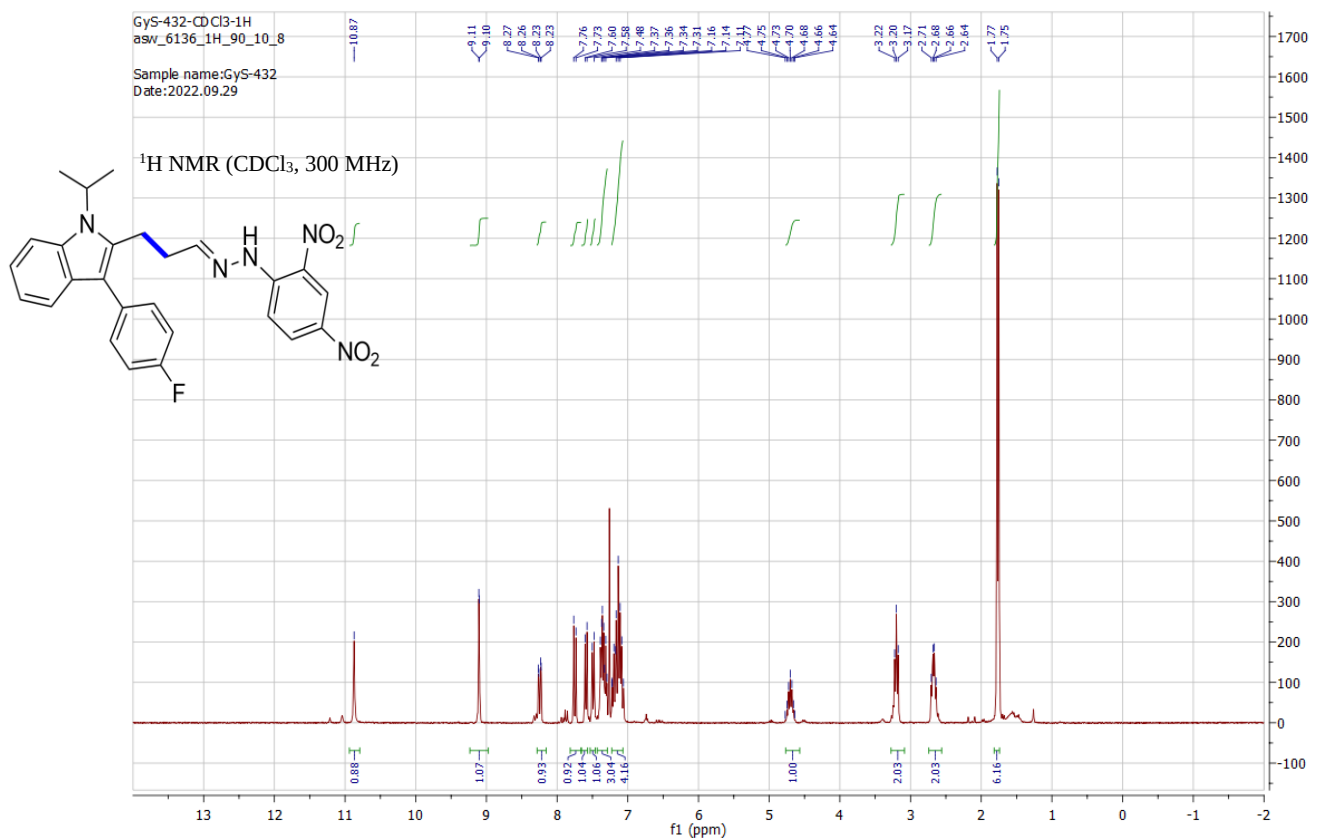


GyS_430-u3_13C_CDCl3
asw_6136_13C_45_1_10_8

Sample name:
Solvent:
Date:

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz)

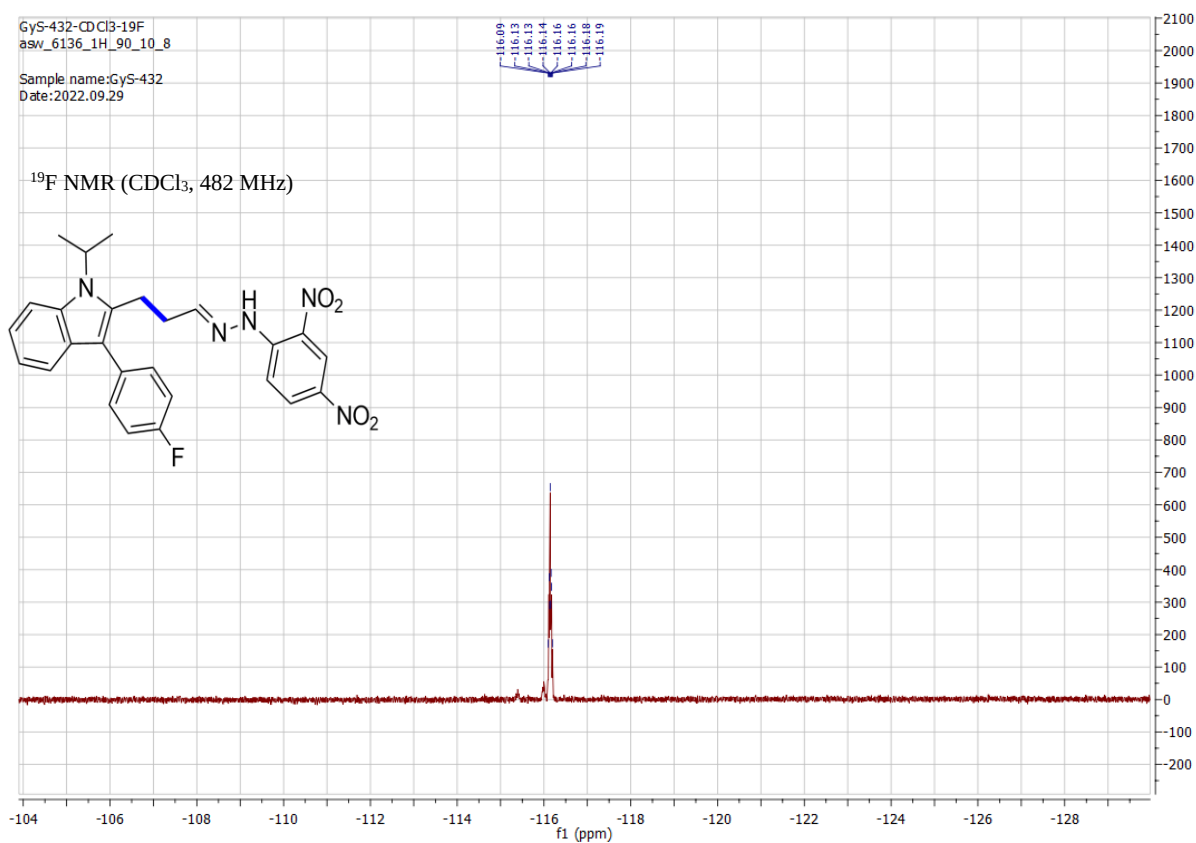
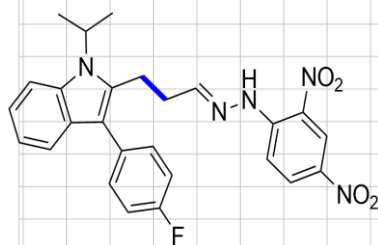


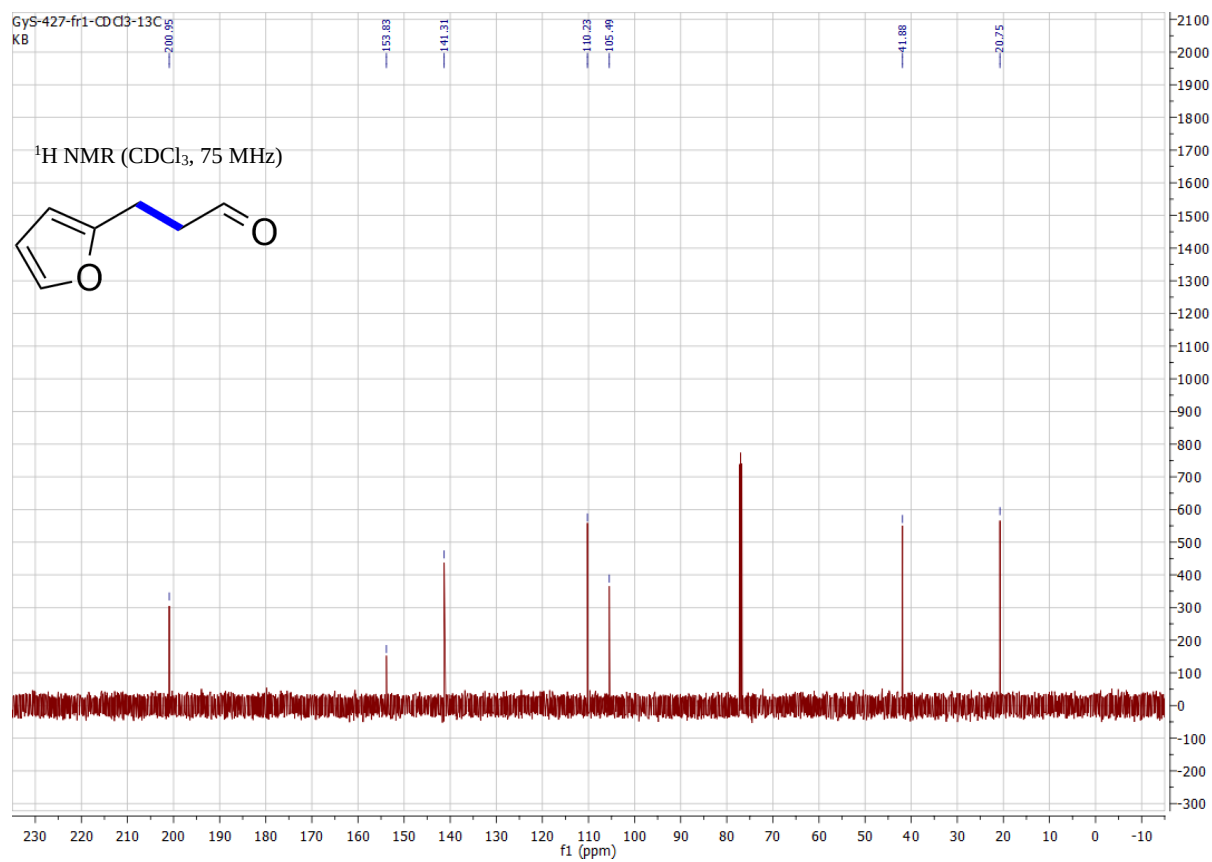
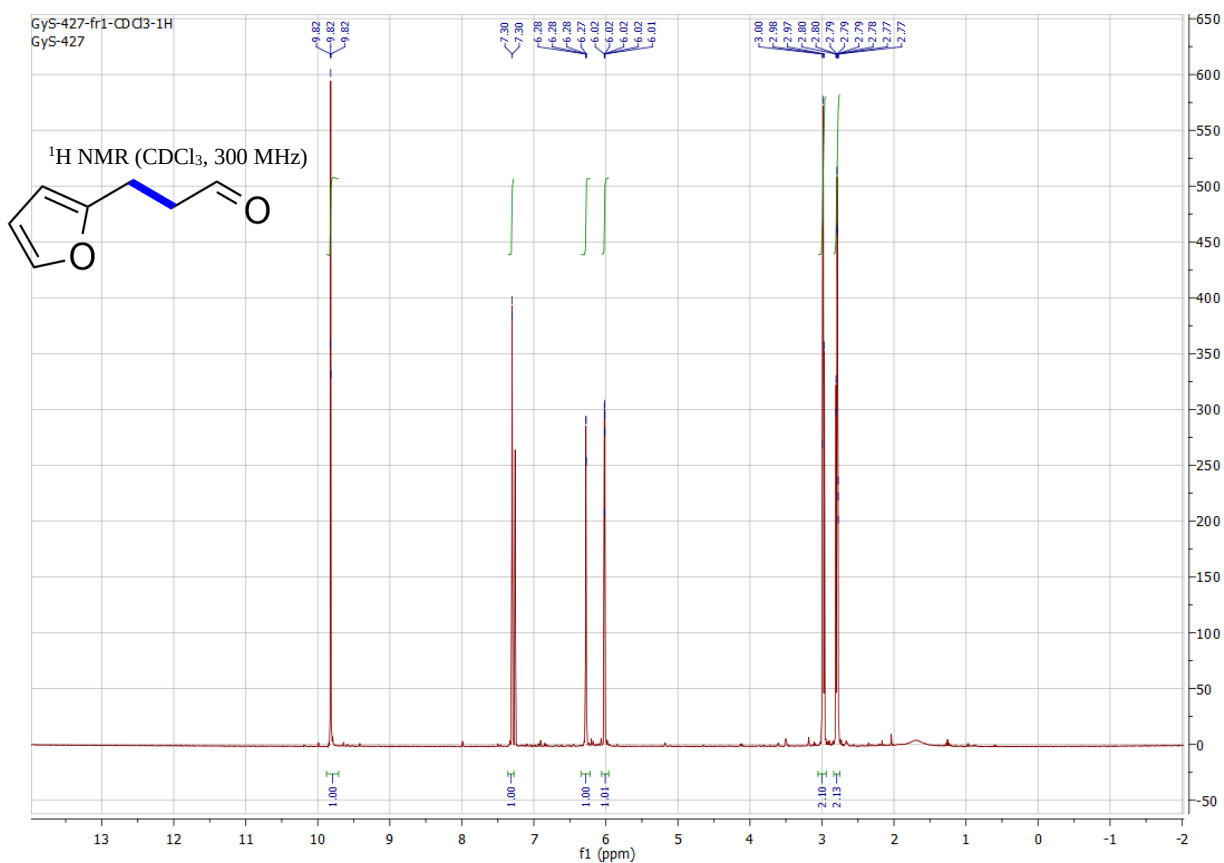


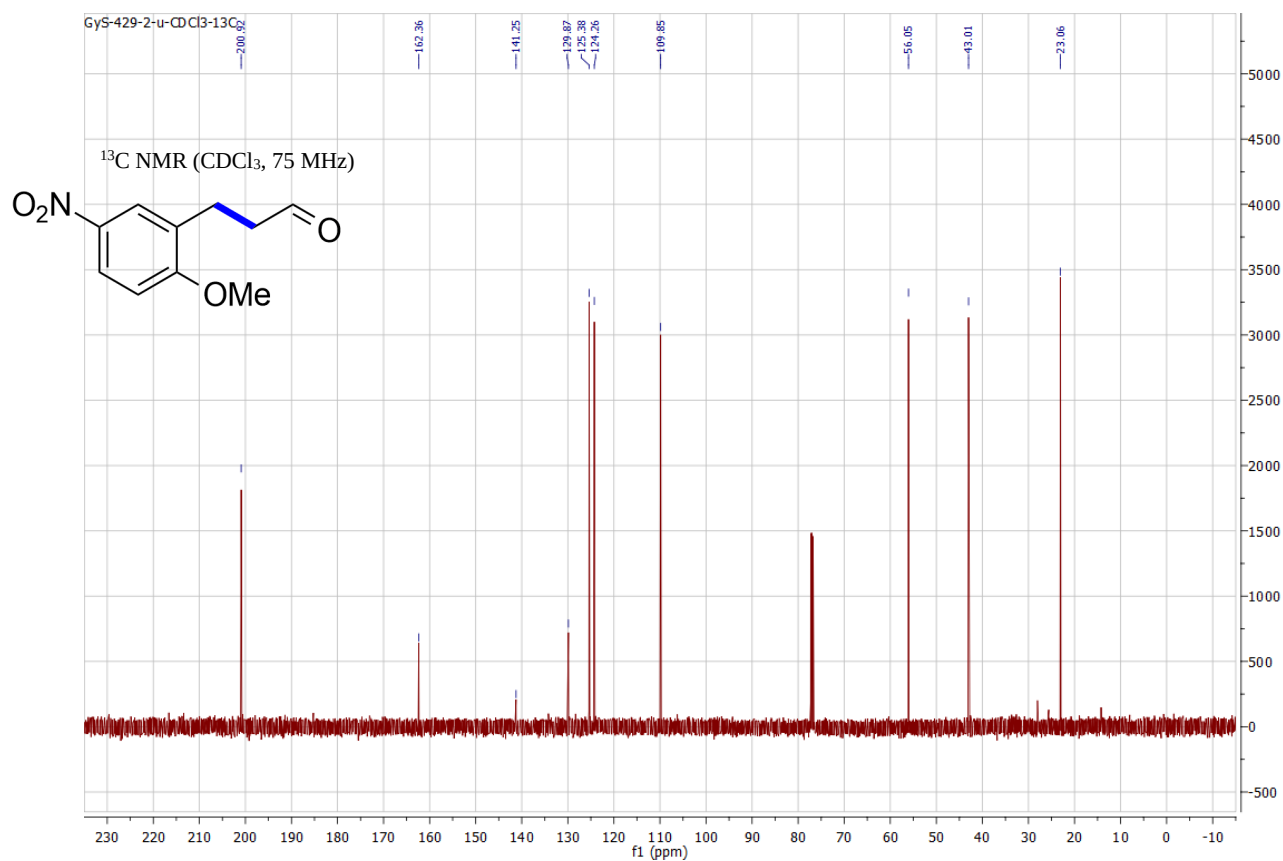
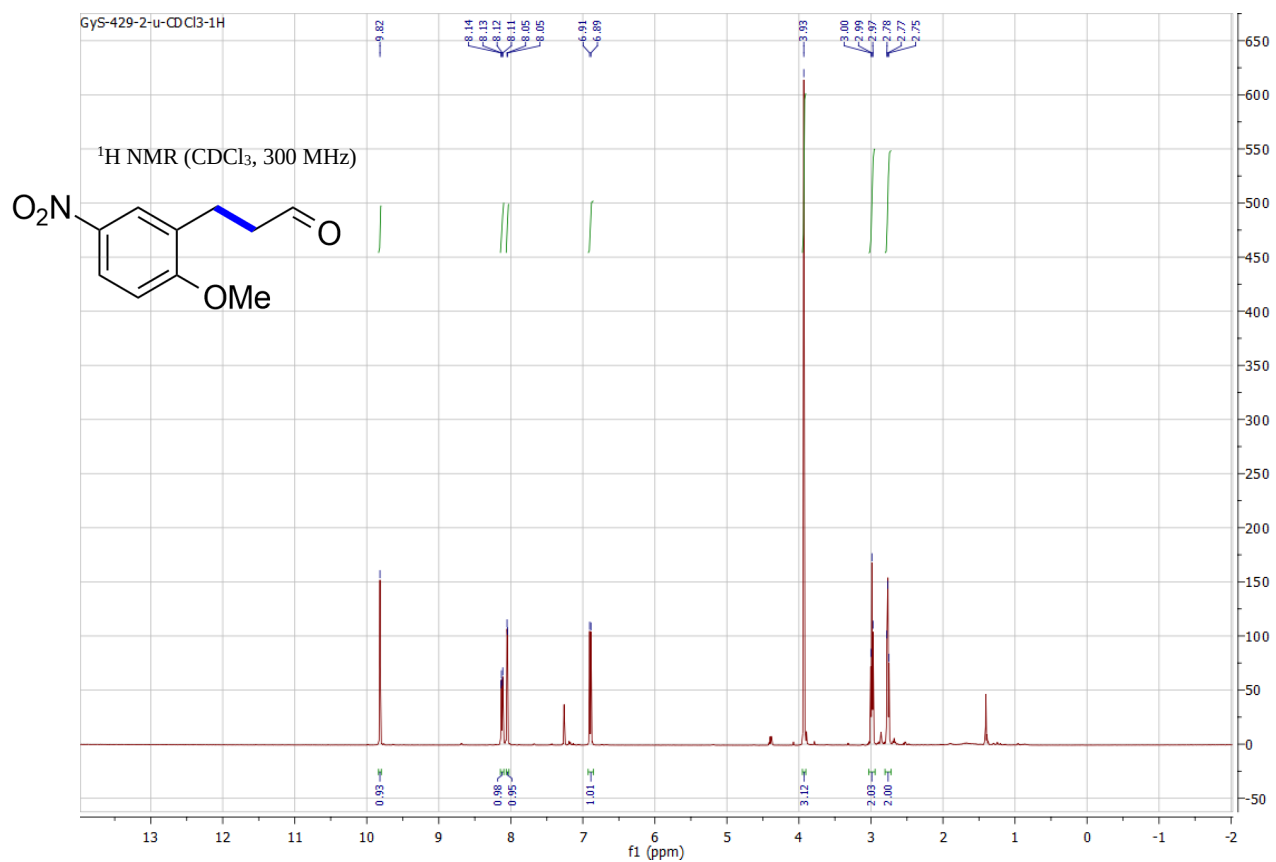
GyS-432-CDCl₃-19F
asv_6136_1H_90_10_8

Sample name:GyS-432
Date:2022.09.29

¹⁹F NMR (CDCl₃, 482 MHz)







Irodalom jegyzék

- [1] A. T. Nielsen, W. J. Houlihan, **2011**, 1–438.
- [2] B. S. Bal, W. E. Childers, H. W. Pinnick, *Tetrahedron* **1981**, 37, 2091–2096.
- [3] Y. Jinsmaa, V. R. Florang, J. N. Rees, D. G. Anderson, S. Strack, J. A. Doorn, *Chem. Res. Toxicol.* **2009**, 22, 835–841.
- [4] Y. Gao, J. Wang, A. Han, S. Jaenicke, G. K. Chuah, *Catal. Sci. Technol.* **2016**, 6, 3806–3813.
- [5] Y. Himeda, N. Onozawa-Komatsuzaki, S. Miyazawa, H. Sugihara, T. Hirose, K. Kasuga, *Chem. - A Eur. J.* **2008**, 14, 11076–11081.
- [6] T. Song, Y. Duan, Y. Yang, *Catal. Commun.* **2019**, 120, 80–85.
- [7] H. Chikashita, S. Nishida, M. Miyazaki, Y. Morita, K. Itoh, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, 60, 737–746.
- [8] H. Chikashita, K. Itoh, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, 59, 1747–1752.
- [9] H. Chikashita, Y. Morita, and K. Itoh, *Synth. Commun.*, **1985**, 15, 527.
- [10] Y. Zhang, G. Zhou, W. Guo, *Heterocycles* **2009**, 78, 1541–1548.
- [11] J. W. Yang, M. T. Hechavarria Fonseca, B. List, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2004**, 43, 6660–6662.
- [12] M. Bakos, Z. Dobi, D. Fegyverneki, Á. Gyömöre, I. Fernández, T. Soós, *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2018**, 6, 10869–10875.
- [13] X. Fang, K. Jiang, C. Xing, L. Hao, Y. R. Chi, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2011**, 50, 1910–1913.
- [14] CN 102372738 A, **2012.03.14**.
- [15] Y. Hayashi, D. Sakamoto, D. Okamura, *Org. Lett.* **2016**, 18, 4–7.
- [16] Y. Hayashi, D. Sakamoto, D. Okamura, *Org. Lett.* **2016**, 18, 4–7.
- [17] Atsuyoshi OHNO*, Yuji ISHIHARA, Satoshi USHIDA and Shinzaburo OKA, *P. Press*, **1982**, 23, 3185–3188.
- [18] F. Dallacker, K. -W Glombitza, M. Lipp, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1961**, 643, 67–82.

- [19] B. C. J. Schmidle, P. G. Barnett, A. Derivatives, B. A. A. Larsen, C. Moore, J. Sprague, J. Moss, **1956**, 2, 77–78.
- [20] N. J. Race, J. F. Bower, *Org. Lett.* **2013**, 15, 4616–4619.
- [21] B. E. J. Corey, **1952**, I.
- [22] H. M. Sampath Kumar, M. S. Rao, S. Joyasawal, J. S. Yadav, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 4287–4289.
- [23] Y. Sempere, E. M. Carreira, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2018**, 57, 7654–7658.
- [24] *O. Chemistry*, 1983, 3882, 411–417.
- [25] T. Umezawa, T. Seino, F. Matsuda, *Org. Lett.* **2012**, 14, 4206–4209.
- [26] J. Zhou, Y. Xiao, T. Chen, J. Gao, W. Huang, Z. Li, *J. Chem. Res.* **2021**, 45, 310–314.
- [27] A. Taketoshi, T. Ishida, T. Murayama, T. Honma, M. Haruta, *Appl. Catal. A Gen.* **2019**, 585, 117169.
- [28] E. Vedejs, *Org. React. (N.Y.)*, **1975**, 22, 401.
- [29] L. Salem, C. Rowland, A. G. Myers, P. S. Dragovich, E. Y. Kuo, S. Buchwalter, G. L. Gloss, S. L. Buchwalter, J. E. Baldwin, J. Ollerenshaw, R. R. Jones, R. G. Bergman, R. Breslow, J. Napierski, T. C. Clarke, Activation Parameters for 1,5-Hydrogen Transfer and Intramolecular Cycloaddition in a Thermally Generated Cyclopentane-1,3-Diyl Hence, Independent Syntheses of Bicyclooctanes 4 And, **1993**.
- [30] Grignard, V. C. About some new organo-metallic compounds of the magnesium and their application to the synthesis of alcohols and hydrocarbons. *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1900**, 130, 1322– 1324
- [31] H. Maros, S. Juniar, **2016**, 1–23.
- [32] Y. Fang, Q. Tan, H. Zhou, Q. Gu, J. Xu, *Eur. J. Med. Chem.* **2022**, 231, 114151.
- [33] K. B. Wiberg, R. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 1786–1795.
- [34] M. Liu, C.-J. Li, *Angew. Chemie* **2016**, 128, 10964–10968.
- [35] W. E. Benet, G. S. Lewis, L. Z. Yang, D. E. Peter Hughes, *J. Chem. Res.* **2011**, 35, 675–677.

- [36] T. Akiyama, J. Takaya, H. Kagoshima, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7831–7834.
- [37] C. H. Jun, D. Y. Lee, H. Lee, J. B. Hong, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2000**, 39, 3070–3072.
- [38] C. Ray, *Int. Libr. Rev.* **1972**, 4, 293–295.
- [39] E. Diez-Cecilia, B. Kelly, I. Rozas, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 6702–6704.
- [40] K. Takai, T. Ichiguchi, S. Hikasa, *Synlett* **1999**, 1268–1270.
- [41] Staudinger; Schneider [*Chemische Berichte*, **1923**, vol. 56, p. 706]
- [42] É. Dorkó, M. Szabó, B. Kótai, I. Pápai, A. Domján, T. Soós, *Angew. Chemie* **2017**, 129, 9640–9644
- [43] P. Taylor, *Selective Hydrogenation of α , β -Unsaturated Aldehydes*, **2006**.
- [44] X. Lan, T. Wang, *ACS Catal.* **2020**, 10, 2764–2790.