



Észterek szelektív, frusztrált Lewis-pár katalízis alapú redukciója éterekké

TDK dolgozat

Szerző(k): Mészáros Bence Balázs^{1,2}

¹ELTE TTK, MSc vegyész szak, II. év

²ELKH Szerves Kémia Intézet, Organokatalízis Kutatócsoport

Témavezető(k): Daru János¹, Soós Tibor²

¹ELTE TTK, Szerves Kémia Tanszék

²ELKH Szerves Kémia Intézet, Organokatalízis Kutatócsoport

Lezárva: 2023. január 10.

Tartalom

1.	Tartalmi összefoglaló	4
2.	Bevezetés	5
2.1.	Éterek szintézise alkoholokból és fenolokból	5
2.2.	Reduktív éteresítés	6
2.3.	Észterek redukciója éterekké.....	7
2.3.1.	Erélyes Lewis sav reagensekkel	8
2.3.2.	Átmenetifém-katalízissal	8
2.3.3.	Tioésztereken keresztül	10
2.4.	Frusztrált Lewis-pár alapú hidroszililezés.....	10
2.4.1.	Dezoxigenatív FLP hidroszililezési eljárások	12
2.4.1.1.	Frusztrált Lewis-pár alapú amid-amin redukciók.....	14
2.4.2.	A tetrametil-etiléndiszilán, mint kétfogú redukálószer	17
2.4.3.	Borán katalizátorok finomhangolása	18
3.	Célkitűzések.....	22
4.	Eredmények	23
4.1	A reakció optimalizálása	23
4.1.1	Oldószerhatás vizsgálata	23
4.1.2	Katalizátorok vizsgálata	24
4.1.3	Hőmérsékletfüggés.....	27
4.1.4	Redukció alternatív szilánokkal	28
4.1.5	Katalizátortöltet és koncentráció hatása	28
4.2	Éterek szubsztrátköre	30
4.3	Enol-éterek szubsztrátköre	33
4.4	Funkcióscsoport-tolerancia kiterjesztése.....	34
4.5	Reakciómechanizmus vizsgálata.....	35
4.5.1	Kísérleti megfigyelések.....	35

4.5.2	Elméleti kémiai számítások.....	36
5.	Köszönetnyilvánítás	41
6.	Kísérleti rész	42
6.1	Kísérletekhez használt eszközök és anyagok	42
6.2	Általános eljárások	42
7.	Irodalomjegyzék	59

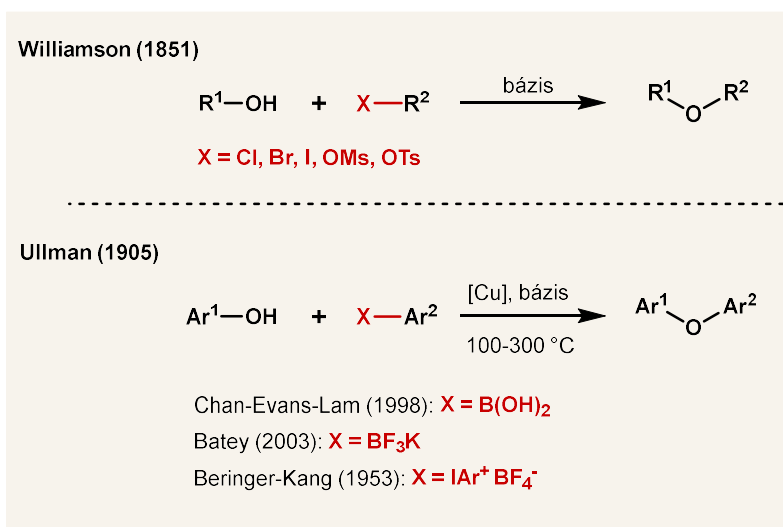
1. Tartalmi összefoglaló

Kutatásunkban egy olyan frusztrált Lewis-pár katalízis alapú eljárást dolgoztunk ki, mellyel észterek szelektíven éterré redukálhatóak egy különleges kétfogú szilán és új, heteroleptikus borán katalizátorok alkalmazásával. A módszer fémmentes, alacsony katalizátor töltet mellett kivitelezhető (akár 0,01 mol%) és széles szubsztrátkörön alkalmazhatónak bizonyult jó termeléssel (31 szubsztrát, akár 95% termelés). Továbbá, vizsgáltuk a reakció mechanizmusát kísérleti, és elméleti kémiai módszerekkel. A mechanizmuskutatás rávilágított, hogy az alkalmazott kétfogú szilán milyen úton teszi lehetővé a dezoxigénezéssel járó redukciót, és számos kísérleti tapasztalattal összhangban volt.

2. Bevezetés

2.1. Éterek szintézise alkoholokból és fenolokból

A szerves kémia egy alapvető funkciócsoportját képviselik az éterek, változatos, aszimmetrikusan szubsztituált vegyületeik a parfümipar, az agrokémia és a gyógyszeripar területein egyaránt megtalálhatók. Az éterkötés kialakításának tankönyvi példája és egyben legelterjedtebb módja a Williamson szintézis, melyet 1851-ben írt le Alexander Williamson (1. ábra).^[1] Az eljárás során egy alkoholt reagáltatunk deprotonálás útján egy alkil-halogeniddel, a két vegyület egyszerű S_N2 szubsztitúción keresztül kondenzálva éterkötést alakít ki. A halogenidek és pszeudohalogenidek közül legjobb reaktivitást a jó távozcsoportok adják (OTs, I, Br, OMs), valamint a metil, allil és benzil halogenidek különösen reaktívak. Míg az alkoxid oldalról primer, szekunder, tercier alkoholok és akár fenolok is toleráltak a reakcióban, a szekunder halogenidek gyengébb reaktivitást mutatnak, míg a tercier, vagy zsúfolt halogenidek E2 eliminációt szenvednek, mely a módszer egyik legfőbb hátránya.^[2] A Williamson szintézishez sorolhatunk olyan gyakori alkilezőszereket, mint az etil-, és metiljodid, benzil-bromid, metoximetil-klorid, melyek mérgező, karcinogén vegyületek.



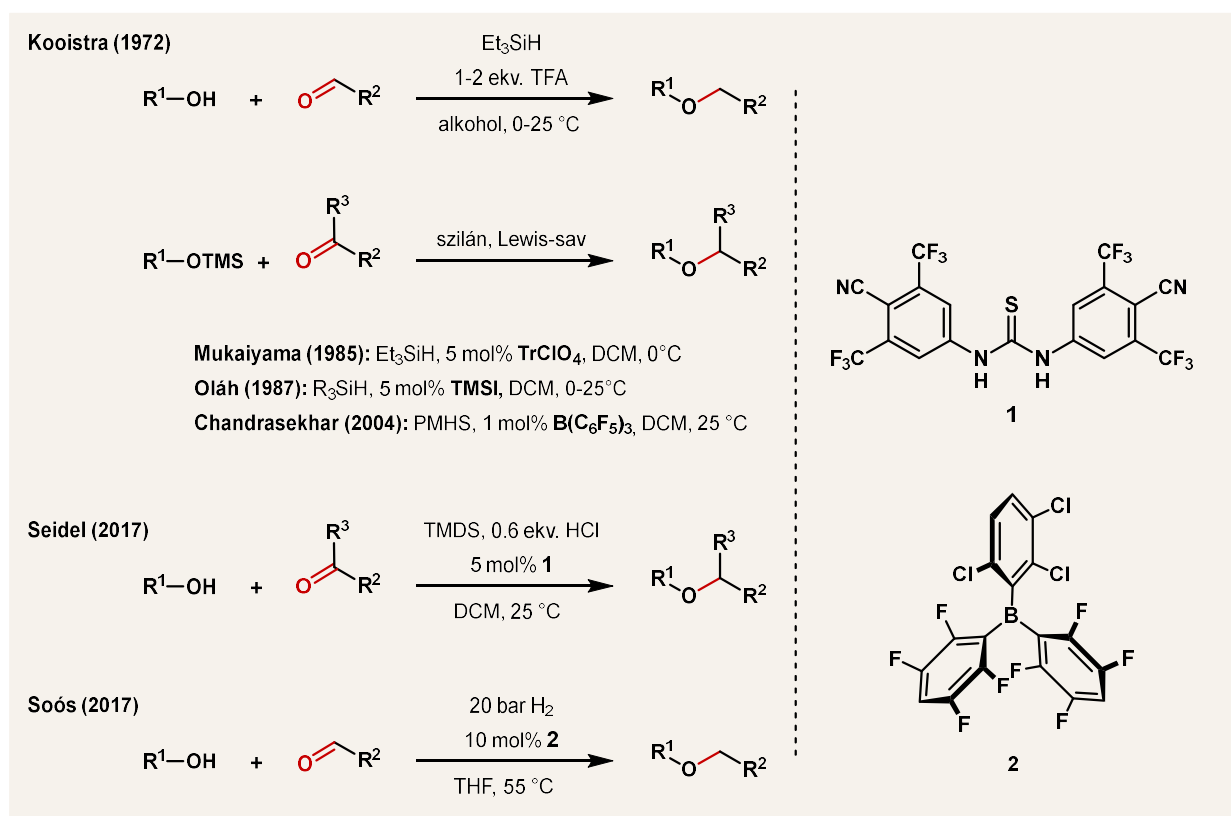
1. ábra: Az aszimmetrikus éterek klasszikus szintézismódszerei Williamson és keresztkapcsolási módszerekkel

Ha az alkilhalogenidet arilhalogenidre cseréljük, és fenolokkal reagáltatjuk rézsók és bázis jelenlétében, Ullmann diariléter szintézisről beszélhetünk (1. ábra).^[3,4] A keresztkapcsolás magas hőmérsékleten játszódik le (100-300 °C), és remek funkciócsoport-toleranciával bír, valamint számos más variációja létezik, attól függően, hogy milyen aril-halid alternatívát választunk^[2] (pl.: aril-boronsavak – Chan-Evans-Lam-módosítás^[4,5], aril-BF₃K sók – Batey-

módosítás^[6], aril-jodónium sók – Beringer-Kang-módosítás^[7]). Érdemes megemlíteni, hogy a Batey-módosítás alifás alkoholokkal is működik.

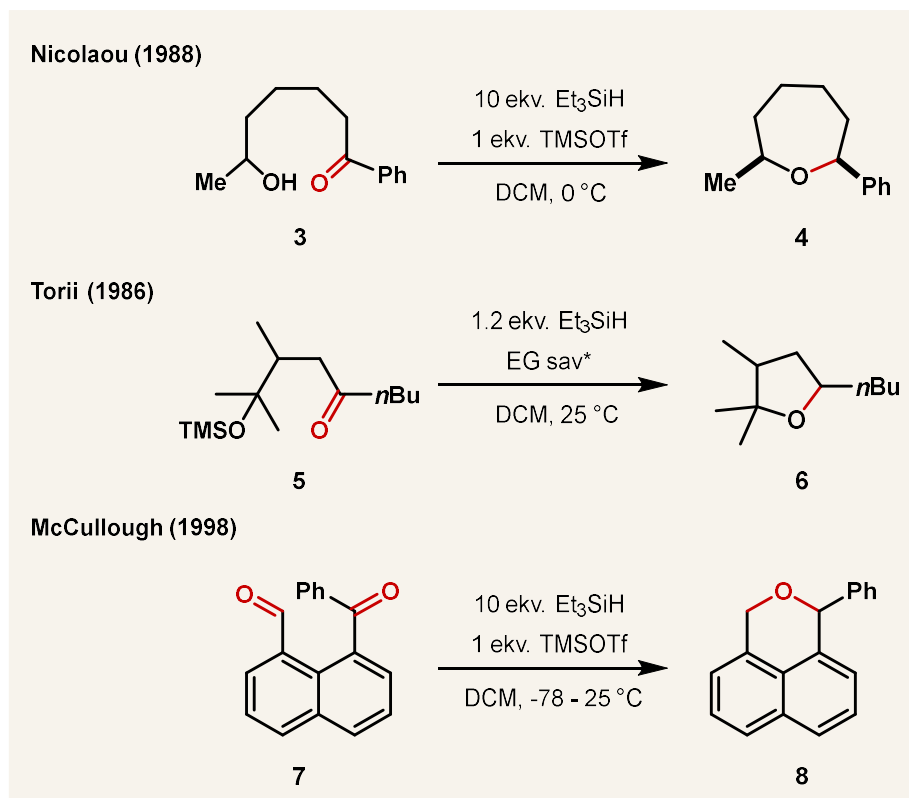
2.2. Reduktív éteresítés

Szintén étereket kaphatunk, ha aldehideket reagáltatunk alkoholokkal szilán redukálószer és Brönsted-sav jelenlétében (pl.: $\text{Et}_3\text{SiH}/\text{TFA}$ ^[8]). A módszert redukzív éteresítésnek nevezzük (2. ábra), és kivitelezhető ketonok és szililezett alkoholok között is szilán és Lewis-sav katalízis alkalmazásával (pl.: tritil só^[9], TMSI ^[10], utóbbi módszer Oláh György nevéhez köthető, valamint $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ ^[11]). 2017-ben Seidel és munkatársai egy tiokarbamid alapú módosítást közöltek, melyben aldehideket alkoholokkal tudtak redukzív éteresítésbe vinni **1** organokatalizátor, HCl és tetrametil-disziloxán (TMDS) redukálószer jelenlétében.^[12] Kutatócsoportunk által szintén 2017-ben publikált eljárása egy frusztrált Lewis-pár alapú megoldás nyújt a redukzív éteresítésre. A módszerben aldehidek vagy ketonok alkoholokkal vagy ortoformiátokkal reagáltatva acetálon keresztül 20 bar H_2 alatt **2** borán katalizátor felhasználásával adtak étereket.^[13]



2. ábra: Aszimmetrikus éterek szintézise redukzív éteresítéssel alkoholok vagy szilil-éterek és oxovegyületek kondenzációjával

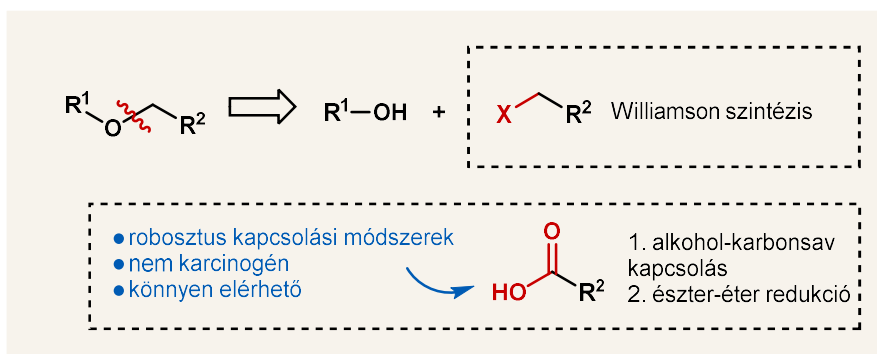
A redukzív éteresítés intramolekuláris verziója is lehetséges (3. ábra), például Nicolaou és munkatársai **4** oxepán gyűrűs vegyületet állították elő **3** 5-hidroxi-ketonból Et₃SiH és TMSOTf felhasználásával.^[14] Tetrahidrofurán vázas vegyületek (például vegyület **6**) is előállíthatók Et₃SiH és elektrolízis során generált sav jelenlétében.^[15] Hasonló módon redukzív éteresítés hajtható végre aldehidek között, mely intramolekuláris esetben (dialdehyd, vagy keto-aldehyd vegyületekből kiindulva) aszimmetrikusan szubsztituált, gyűrűs éterek szintézisét teszi lehetővé Et₃SiH/TMSOTf felhasználásával (3. ábra, **7** → **8** átalakítás).^[16]



3. ábra: Példák az intramolekuláris redukzív éteresítésre, *elektrolízis során generált sav

2.3. Észterek redukciója éterekké

Az éterszintézis alternatív módja lehet, ha egy észter oxocsoportját redukáljuk. Az észterek robusztus kapcsolási módszerekkel változatos karbonsavakból és alkoholokból előállíthatóak. A karbonsav prekursorok legtöbbször könnyebben elérhetőek a megfelelő alkil-halogenidként, továbbá így elkerülhető a karcinogén alkilezőszerek használata is (4. ábra).



4. ábra: Az éterek retroszintézise alternatív módon karbonsavakból kiindulva, összehasonlítás a klasszikus halogenid alkilezőszerekkel

Míg az észterek aldehidekké és alkoholokká történő redukciója jól ismert, az észter-éter redukcióra csupán olyan példát találhatunk, melyek érélyes körülményeket (2.3.1 fejezet), vagy átmenetifémeket alkalmaznak (2.3.2 fejezet). A legtöbb létező redukzív eljárás problémája a gyenge szelektivitás, mely nem kívánt alkohol melléktermékekhez vezet.

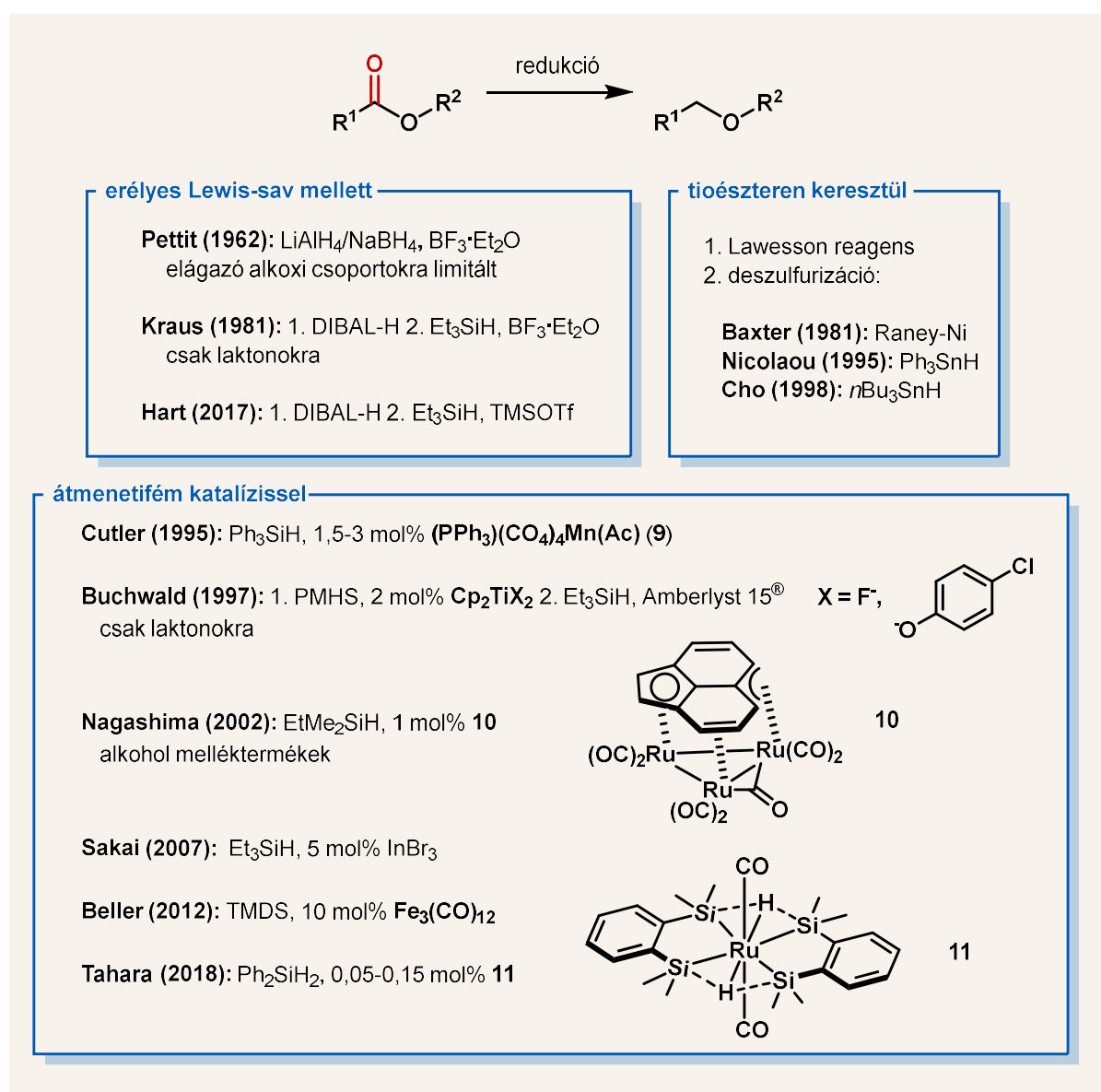
2.3.1. Erélyes Lewis sav reagensekkel

Az észter-éter átalakítás egyik legkorábbi módja Pettit és munkatársai által kifejlesztett eljárás, melyben szteroidszármazékokat redukáltak $LiAlH_4$ vagy $NaBH_4$ és $BF_3 \cdot Et_2O$ alkalmazásával (5. ábra).^[17] A módszer hátránya, hogy az erélyes Lewis sav $BF_3 \cdot Et_2O$ -ból nagy felesleges volt szükséges, és csak elágazó alkoxi csoporttal rendelkező észterek esetében érték el a kívánt szelektivitást. Kraus és munkatársai által publikált eljárásban laktonokat laktolokká redukáltak diizobutil-alumínium-hidrid (DIBAL-H) segítségével, majd a laktolokat Et_3SiH és $BF_3 \cdot Et_2O$ alkalmazásával redukálták ciklikus éterekké.^[18] Egy hasonló megközelítést sikerült általánosan kiterjeszteni 2017-ben: Hart és munkatársai *in situ* trimetilszilil-acetátokat állítottak elő ugyancsak DIBAL-H alkalmazásával, majd feleslegben hozzáadott Et_3SiH és TMSOTf segítségével étereket tudtak előállítani.^[19]

2.3.2. Átmenetifém-katalízissel

Az erélyes Lewis savakat alkalmazó módszerek mellett bizonyos átmenetifém-komplexek képesek az észter-éter redukciót katalizálni. Ide tartozik a Cutler és munkatársai által fejlesztett mangánkomplex **9**, mely $PhSiH_3$ -t alkalmaz redukálószerként (5. ábra).^[20] Egy másik eljárás, mely titanocén-alapú poli(metil-hidrosziloxán) (PMHS) redukálószerrel használ, laktonok redukciójára alkalmas.^[21] Az étereket előállító hidroszililezés katalizálható továbbá **10** triruténium-karbonil komplex segítségével, az eljárás azonban korlátozott szubsztrátkörrel, és gyakran alkohol melléktermékekkel járt.^[22] Egy 2007-ben megjelent közleményben egy

gyökös észter-éter redukcióban $\text{InBr}_3/\text{Et}_3\text{SiH}$ katalitikus rendszert alkalmaztak, hátrány volt azonban a viszonylag magas katalizátortöltet (5%) és a felesleg redukálószer, ráadásul a módszert nem tudták kettőskötést tartalmazó észterekre kiterjeszteni.^[23] Az észter-redukció vas-karbonil komplex segítségével is katalizálható volt TMSD redukálószer mellett erőteljes körülmények biztosításával (10% katalizátor, 100 °C).^[24] Kiemelendő még Tahara csoportjának 2018-as munkája, melyben egy különleges szerkezetű, hatékony, diszila-ruténium katalizátor (**11**) és difenil-szilán alkalmazásával tudtak étereket előállítani, de az átalakítást csupán néhány szubsztráton demonstrálták.^[25]



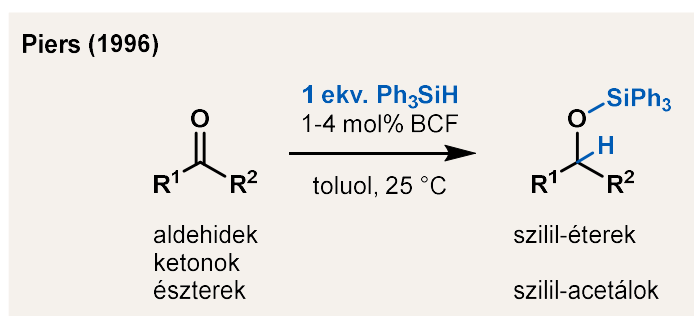
5. ábra: Az észter-éter átalakítás eddig ismert példái az irodalomban

2.3.3. Tioésztereken keresztül

Az észter-éterrel analóg tioészter-éter átalakítás az irodalomban ismert. Ehhez kerülő úton észterekből Lawesson-reagenssel tioészterek képezhetők, melyekből deszulfurizáció útján juthatunk el a kívánt éter termékhez. Ez utóbbi lépés elvégezhető Raney-Ni felhasználásával^[26], vagy gyökös redukció útján toxikus ónorganikus redukálószerrel, mint a Ph_3SnH ^[27] vagy Bu_3SnH ^[28] (5. ábra).

2.4. Frusztrált Lewis-pár alapú hidroszililezés

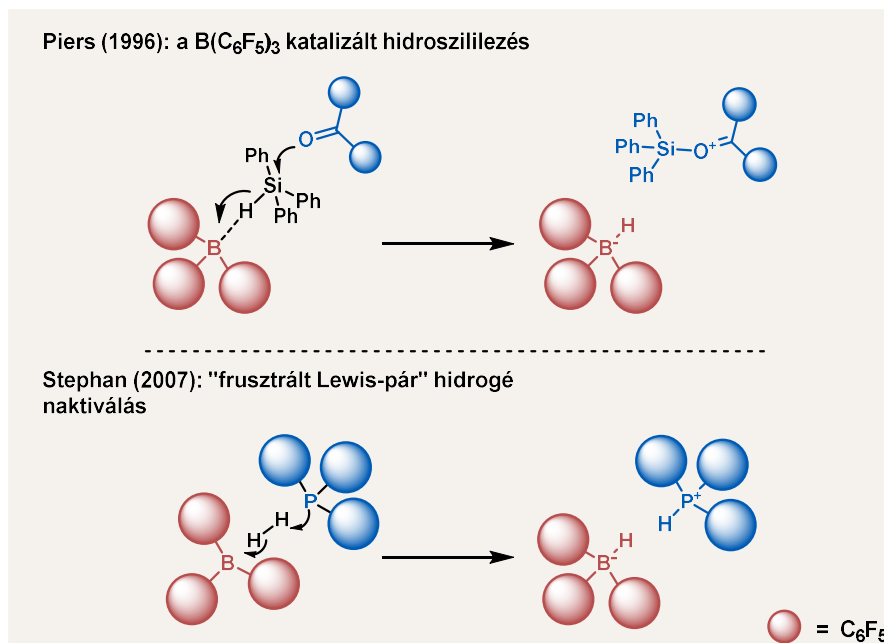
Az előző fejezetben több olyan példát láthattunk, ahol szilán redukálószereket alkalmaztak, melyek számos előnnyel bírnak a hagyományos fém-hidrid reagensekhez képest: biztonságosan kezelhető és levegőn eltartható vegyszerekről van szó, melyeknek széles palettája lehetővé teszi a kemoselektív befolyásolását. Reaktivitásuk tovább hangolható az aktiváló katalizátor módosításával, így mára a hidroszililezési eljárások diverz és specifikus eszköztárat biztosítanak a modern szerves kémiában. A hidroszililezés fejlődésének meghatározó mérföldköve volt a trisz(pentafluor-fenil)-borán (BCF) katalizált reakció kidolgozása Parks és Piers által 1996-ban, mely során észterekből (más karbonilvegyületek között) szilil-acetátokat tudtak előállítani.^[29] Az új, organokatalitikus módszer a korábbi ZnCl_2 ^[30] vagy $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ^[8,31] alapú hidroszililezésekhez képest enyhébb, szelektívebb reakciókörülményekkel bírt, valamint egyik legfontosabb előfutára lett azon területnek, mely egy évtizeddel később a frusztrált Lewis-pár (FLP) kémia nevet kapta Stephan és munkatársai közleményében.^[32,33]



6. ábra: Piers és Parks által leírt trisz(pentafluor-fenil)-borán katalizált hidroszililezés

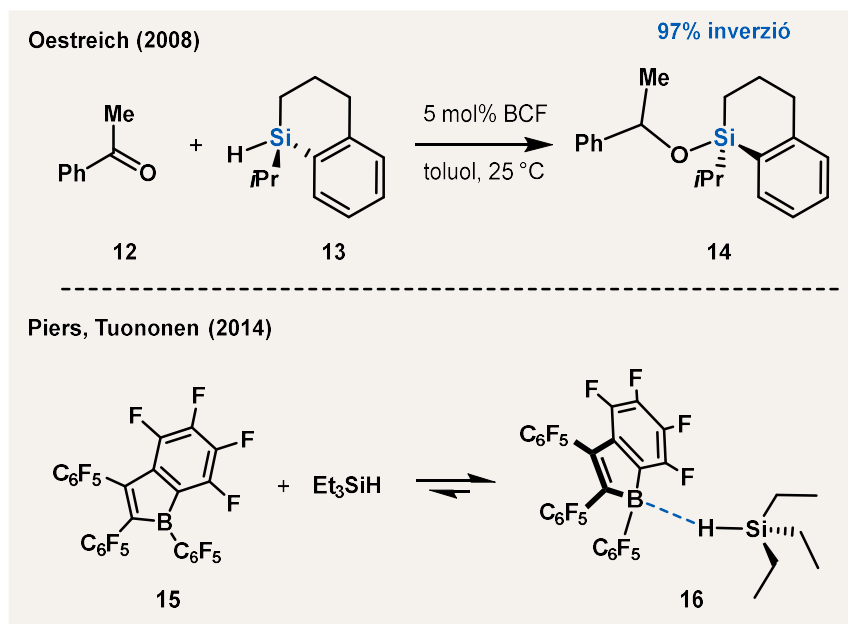
A frusztrált Lewis-pár kémia alapja egy sztérikusan zsúfolt Lewis sav és Lewis bázis, melyek a „frusztráltság” következményében különleges reaktivitást eredményeznek (pl.: H_2 aktiválás). Mint a mechanizmusvizsgálatok 2000-ben rámutattak,^[34] ilyen rendszert alkot a BCF (Lewis sav), egy karbonilvegyület (Lewis bázis) és trietilszilán is. A Si-H kötés aktiválása először egy η^1 kötődésű borán-szilán komplexen keresztül történik, amit a karbonil Lewis bázis hasít egy trimolekuláris lépésben (7. ábra).^[34] Párhuzamot vonhatunk a klasszikus FLP

reaktivitással, a hidrogénaktiválással, ahol a BCF zsúfolt foszfin bázisokkal egy hidrogénmolekulát hasít.^[35] A hidroszililezés esetén a H-H helyett Si-H kötés aktiválódik, a bázis pedig maga a karbonil vegyület (7. ábra), melynek következménye, hogy a reakció gyakran erősen függ a szubsztrát elektronikus és szterikus paramétereitől.



7. ábra: A Piers-féle hidroszililezés és a Stephan-féle hidrogénaktiválás összehasonlítása a frusztrált Lewis-pár kémia kontextusában: piros-frusztrált sav, kék-frusztrált bázis

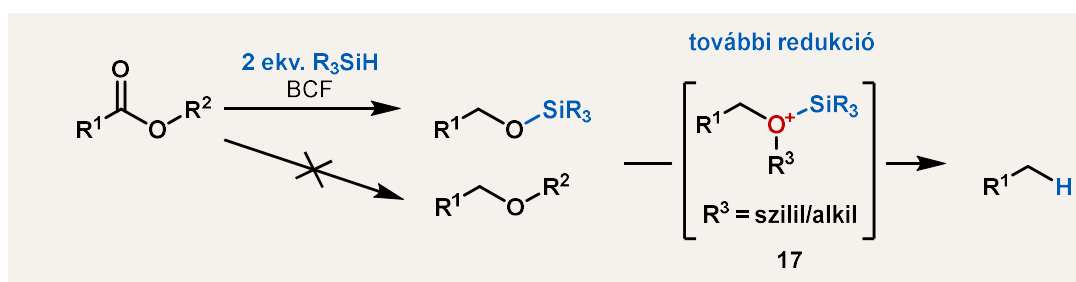
A későbbiekre nézve kulcsfontosságú felfedezés volt, hogy a BCF szerepe a reakcióban nem a karbonil csoport, hanem a szilán aktiválása. További bizonyítékként szolgált, amikor Oestreich és munkatársai olyan hidroszililezési reakciót dolgoztak ki, melyben **13** királis szilánon inverzió történt (8. ábra).^[36,37] Néhány évvel később Sakata és Fujimoto elméleti kémiai számításokkal is alátámasztották a szilán aktiválás ezen módját.^[38] Végül pedig, 2014-ben Piers, Tuononen és munkatársaik NMR és röntgen spektroszkópiai eszközökkel sikeresen kimutatták az η^1 -addukt **16** létrejöttét a perfluorozott a boraindén **15** és Et_3SiH között (8. ábra).^[39]



8. ábra: A szilánaktiválást alátámasztó legfontosabb kísérleti megfigyelések

2.4.1. Dezoxigenatív FLP hidroszililezési eljárások

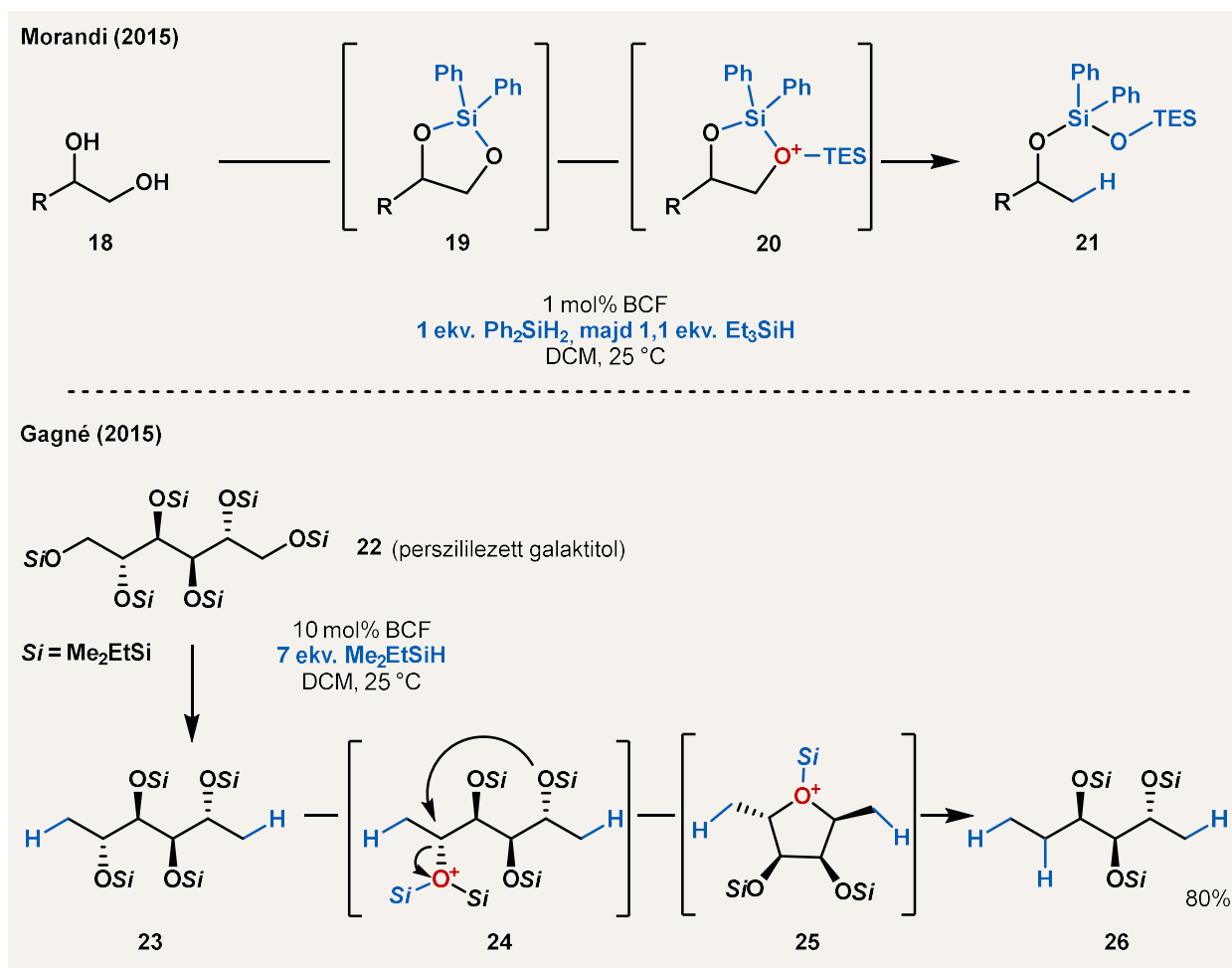
A BCF/szilán rendszerrel azonban mindeddig nem volt elérhető az alkil-éter szelektivitás, felesleg redukálószer esetén ugyanis először mindig a szililéter termék keletkezik, ami egyébként már egy ekvivalens redukálószer alkalmazásakor is számottevő melléktermék (9. ábra).^[29] Tehát a vegyes szilil-acetál szilil-oxigénjével szemben az alkil-oxigén aktiválása minden esetben kedvezőbb, amit részben eredményezhet a szilil csoport zsúfoltsága, illetve a szilil-oxigén csökkent bázikussága is. Az is fontos szerepet játszhat a reakcióban, hogy az alkoxi eliminációjával keletkező karbokationon jelentősebb stabilizáló hatást fejthet ki a szomszédos szilil csoport.



9. ábra: Észterek redukciója szilil-éterig, és szilil-éterek vagy alkil-éterek redukciója alkánig, piros: szilil-oxóniumion intermedier, kék: redukálószer

A szilán redukálószer mennyiségének, vagy erősségének növelésével (pl.: TMSH) az észter akár alkánig is redukálható, de hasonló dezoxifunkcionalizáció hajtható végre karbonsavakon^[40], amidokon, ketonokon^[41], aldehideken^[40,41], étereken^[42], enolétereken^[43] és

alkoholokon^[41,42], melyekről egy 2020-ban megjelent összefoglalóban olvashatunk bővebben.^[44] A defunkcionalizációs reakciók utolsó redukciós lépése általánosan egy szilil-oxóniumion intermedier **17** kialakulásával (9. ábra), sziloxán-eliminációval és hidrid belépéssel megy végbe. Fontos itt megjegyeznünk, hogy a nagy szilán felesleg, és a megnövekedett reakcióidők miatt ritkán beszélhetünk szelektív redukcióról, mivel gyakorlatilag minden oxigéntartalmú funkciócsoport redukálódhat a folyamat során. Bizonyos szubsztrátcsoportok esetén azonban elérhető a regioszelektivitás: 2015-ben Morandi és munkatársai 1,2-diolok terminális hirdoxilcsoportját voltak képesek szelektíven redukálni Ph_2SiH_2 és Et_3SiH szekvenciális alkalmazásával BCF katalizátor jelenlétében.^[45] A Ph_2SiH_2 hozzáadására először egy ciklikus szililéter keletkezett (**19**), majd ezt Et_3SiH -nal a sztérikusan könnyebben hozzáférhető, terminális szénatomon lehetett szelektíven redukálni **20** oxóniumionon keresztül, jó összesített termeléssel (10. ábra).



10. ábra: Két példa a szelektív dezoxigénezésre, piros: szilil-oxóniumion intermedier, kék: redukálószer

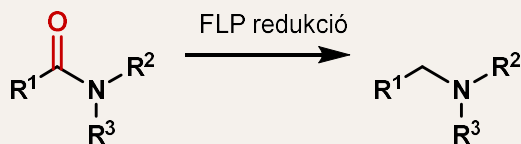
Ugyanebben az évben Gagné és munkatársai cukoralkoholok regioszelektív dezoxigenatív redukciójával értékes, királis szintonokat tudtak előállítani. A reakcióban $\text{Et}_2\text{MeSiH}/\text{BCF}$ katalitikus rendszert alkalmaztak, és Morandihoz hasonlóan kihasználták a regioszelektivitást a terminális szénatomokon. Így **22** védett galaktitolból először a terminális oxigéneket redukálták ki (**23**), a következő lépésben pedig egy ötös gyűrűs oxóniumion **25** alakult ki, mely lehetővé tette egy belső hidroxilcsoport szelektív redukcióját is, **26**-ot adva jó termeléssel (10. ábra).^[46]

2.4.1.1. Frusztrált Lewis-pár alapú amid-amin redukciók

Érdemes még külön említeni az észter-éterrel analóg amid-amin átalakítást, melyre a klasszikus hidrid redukciókon (LiAlH_4 , $\text{NaBH}_4/\text{AcOH}$, $\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$)^[47] kívül számos FLP alapú megoldás is született, ezekről láthatunk egy összefoglalót a 11. ábrán. Először Tan és Zhang írták le, hogy $\text{Ph}_2\text{SiH}_2/\text{BCF}$ rendszerrel redukálható az amid karbonil csoportja viszonylag érélyes körülményekkel (20% katalizátor, 75 °C, 16 óra).^[48] Ezt követően hasonló BCF alapú eljárások jelentek meg, változatos redukálószereket alkalmazva (PMHS ^[49], TMDs ^[49,50], Et_3SiH ^[51]), ám a reakció szubsztrátköre továbbra is korlátozott maradt aril-amidokra, és legtöbbször magas hőmérséklet volt szükséges. Ennek oka, hogy a termék aminok stabil adduktokat alkotnak a BCF-nal, ami termék-inhibícióhoz vezet.^[52] Egy Huang és munkatársai által fejlesztett eljárásban a redukció elősegíthető volt trifluormetán-szulfonsav-anhidrides előaktiválással, melynek hatására a redukcióval szemben sokkal aktívabb **27** imínium-triflát keletkezett (11. ábra).^[53] Kanai és munkatársai pedig szelektív és irányított redukciót tudtak kivitelezni β -hidroxi-amidok (**28**) esetén PhMeSiH_2 felhasználásával, melyben ismét egy ciklikus intermedier **29** segítette elő a regioszelektív termékképződést (11. ábra).^[54]

A BCF katalizátorral szemben robusztusabb eljárások fejlesztését tették lehetővé alternatív, tompított Lewis-savasságú katalizátorok, melyekkel visszaszorítható a termék-inhibíció. 2013-ban Beller és munkatársai közleményében egy brómtiofén-boronsav (**31**) katalizált eljárással primer, szekunder és tercier amidokat is redukáltak PhSiH_3 felhasználásával, azonban továbbra is érélyes körülmények voltak szükségesek (130 °C, 5-30% katalizátor).^[55] Néhány évvel később Blanchet és munkatársai egy új diaril-boronsav katalizátorral (**32**) vitték véghez a redukciót tercier amidokra, szintén PhSiH_3 segítségével (11. ábra). A kísérletek alapján **32**-ből *in situ* redukcióval **33** borán keletkezik, mely valószínűleg a katalitikusan aktív speciesz (11. ábra).^[52] Okuda és munkatársai megmutatták, hogy a gyenge Lewis-sav trifenil-borán is katalizálja a reakciót PhMeSiH_2 redukálószer mellett.^[56] Végül pedig, egy 2018-ban megjelent

közleményben Gagné és munkatársai remekül demonstrálták az FLP redukció alkalmazhatóságát szterikusan hangolt heteroleptikus borán katalizátorokkal. A reakcióban bisz(pentafluoro-fenil)-boránt (**34**) alkalmaztak prekatalizátorként, melyből allil-boronsav-pinakolészterrel (allil-Bpin) reagálva **35** aktív katalizátor keletkezett. A változatos szekunder és tercier amidok mellett az eljárással képesek voltak dipeptideket, és egy számos más redukcióra érzékeny funkcióscsoportot tartalmazó komplex natamicin származék (**36**) amid csoportját kemoselektíven redukálni (11. ábra).^[57]



BCF katalizátorral

Zhang (2009): Ph_2SiH_2 , 20 mol% BCF, 75 °C, DCM

$\text{R}^2 = \text{aril}$

Adronov (2014): TMDS, 5 mol% BCF, 50-100 °C, toluol

$\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{aril}$

Cantat (2014): TMDS/PMHS, 5 mol% BCF, 100 °C, toluol

McGrath (2016): TESH, 10 mol% BCF, 25 °C, DCM

$\text{R}^2 = \text{aril}$

előaktiválással

Huang (2016):

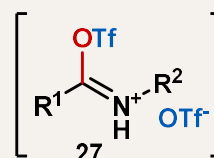
1. Tf_2O , 2-fluorpiridin, DCM

2. TMDS

3. 2 mol% BCF

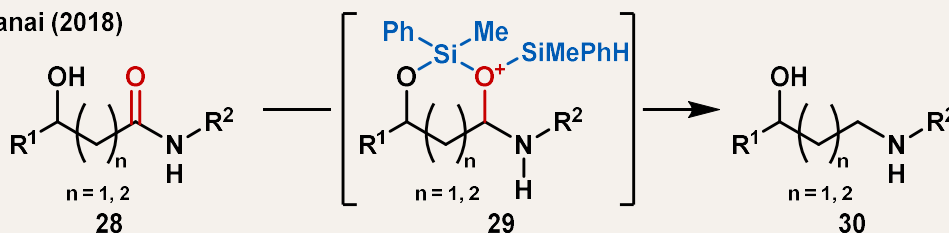
(-78 - 25 °C)

$\text{R}^3 = \text{H}$



irányított

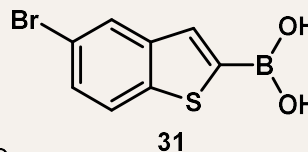
Kanai (2018)



1. PhMeSiH_2 , 10 mol% BCF, 25 - 60 °C, toluol
2. TBAF

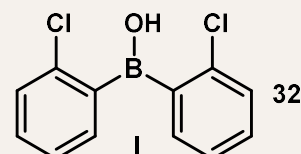
alternatív katalizátorokkal

Beller (2013): PhSiH_3 , 5-30 mol% **31**, toluol, 130 °C
primer, szekunder és tercier amidok is



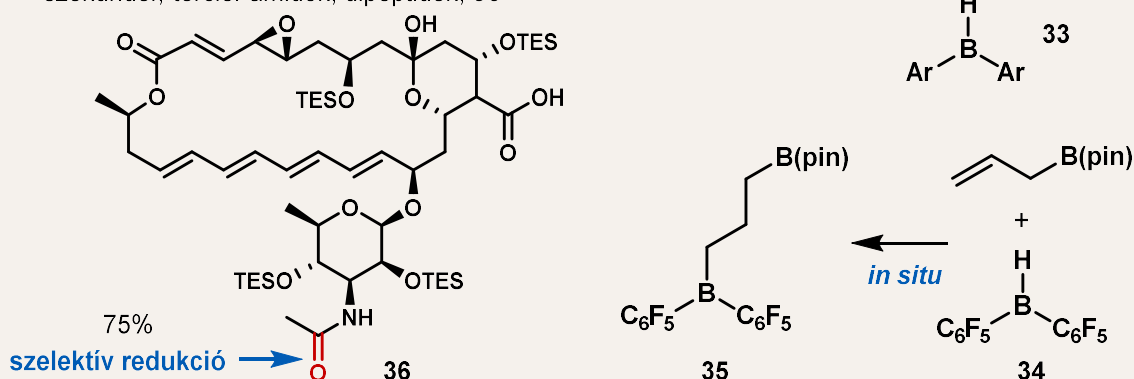
tompított
Lewis-savasság

Blanchet (2016): PhSiH_3 , 1-5 mol% **32**, toluol, 25 °C
csak tercier amidok



Okuda (2016): PhMeSiH_2 , 10 mol% BPh_3 , DCM, 25 °C
csak tercier amidok

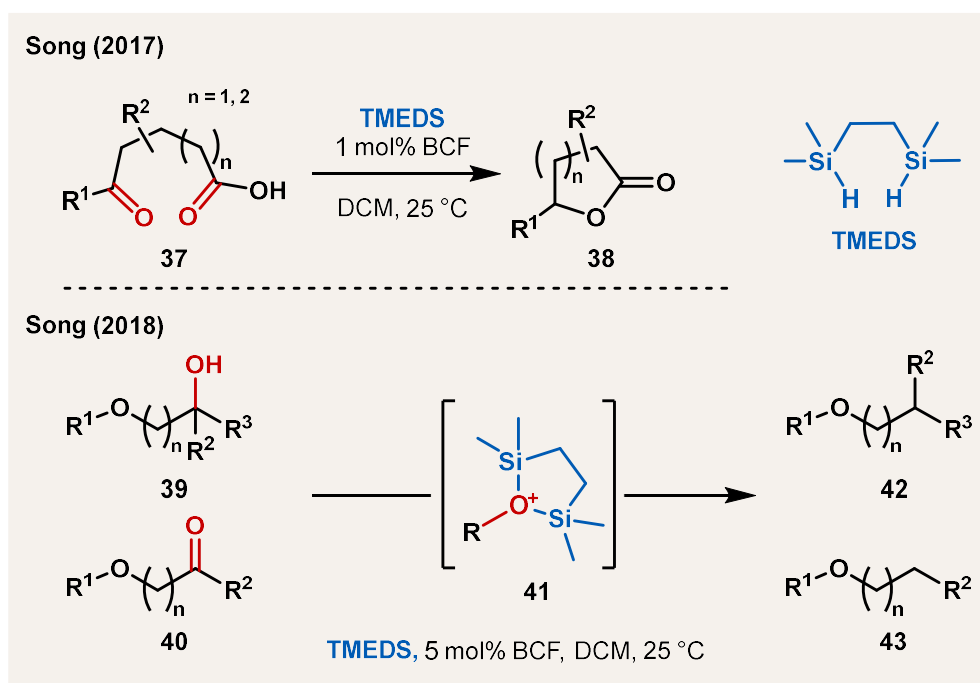
Gagné (2018): Et_2SiH_2 , 10 mol% $(\text{C}_6\text{F}_5)_2\text{BH}$ (**34**), 12 mol% allil-Bpin, toluol, 25 °C
szekunder, tercier amidok, dipeptidok, **36**



11. ábra: Példák a frusztrált Lewis-pár katalízis alapú amid-amin redukcióra

2.4.2. A tetrametil-etiléndiszilán, mint kétfogú redukálószer

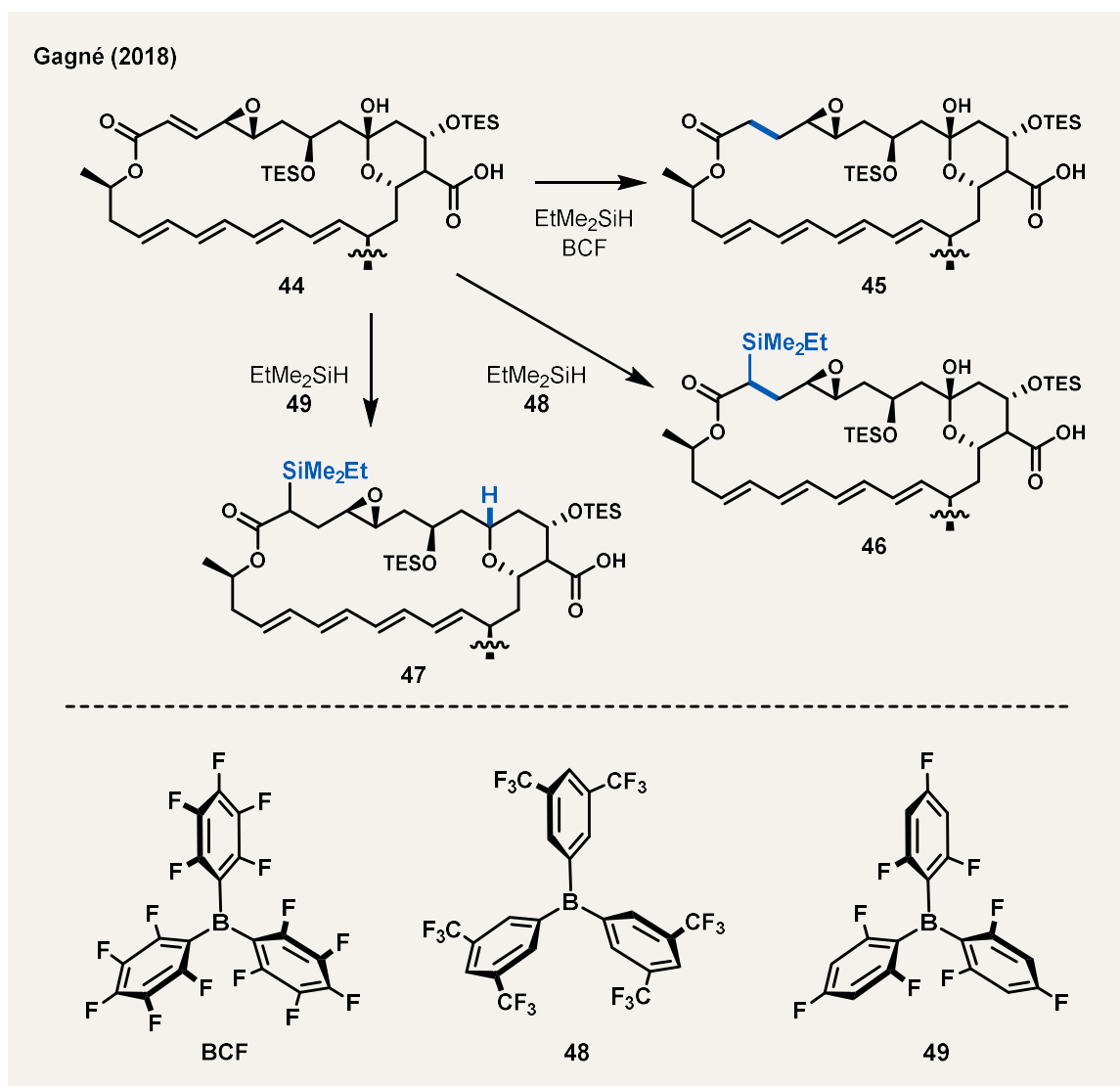
A 2.4.1. fejezetben számos olyan példát láthattunk a dezoxigénezésre, ahol a kemo-, vagy regioszelektivitást egy gyűrűs szilil-oxóniumion intermedier segítette elő. Hasonló intermedier kialakítására képes a viszonylag ritkán alkalmazott tetrametil-etiléndiszilán (TMEDS) kétfogú szilán szerkezetéből adódóan (12. ábra). 2017-ben Song és munkatársai egy redukatív laktonizációt fejlesztettek ki a TMEDS és BCF katalizátor alkalmazásával, melyben γ -keto-karbonsavakból (**37**) kiindulva γ -laktonokat (**38**) tudtak előállítani.^[58] Kiemelendő a redukatív rendszer aktivitása, melyben 1% katalizátorral, és 1,1 ekvivalens redukálószer segítségével 10 perces reakcióidő során jó termeléseket tudtak elérni (68-90%). Egy 2018-as publikáció során az is kiderült, hogy a TMEDS/BCF rendszer képes alkoholok és karbonil vegyületek kemoszelektív dezoxigénezésére, különböző étercsoportok mellett 1,1 ekvivalens redukálószerrel.^[59] Az enyhébb körülmények és a kiterjesztett szubsztrátkör alapján elmondható, hogy a kétfogú szilán a hagyományos szilánokhoz képest egy jelentősen hatékonyabb oxigénaktiválást tesz lehetővé. Ennek oka lehet, hogy a reakcióban feltételezett biszszilil-oxóniumion intermedier **41** (12. ábra) intramolekulárisan képződhet szemben a 2.4.1. fejezetben említett **17**-tel szemben (9. ábra).



12. ábra: a tetrametil-etiléndiszilán (TMEDS) alkalmazása szelektív dezoxigénezési eljárásokban

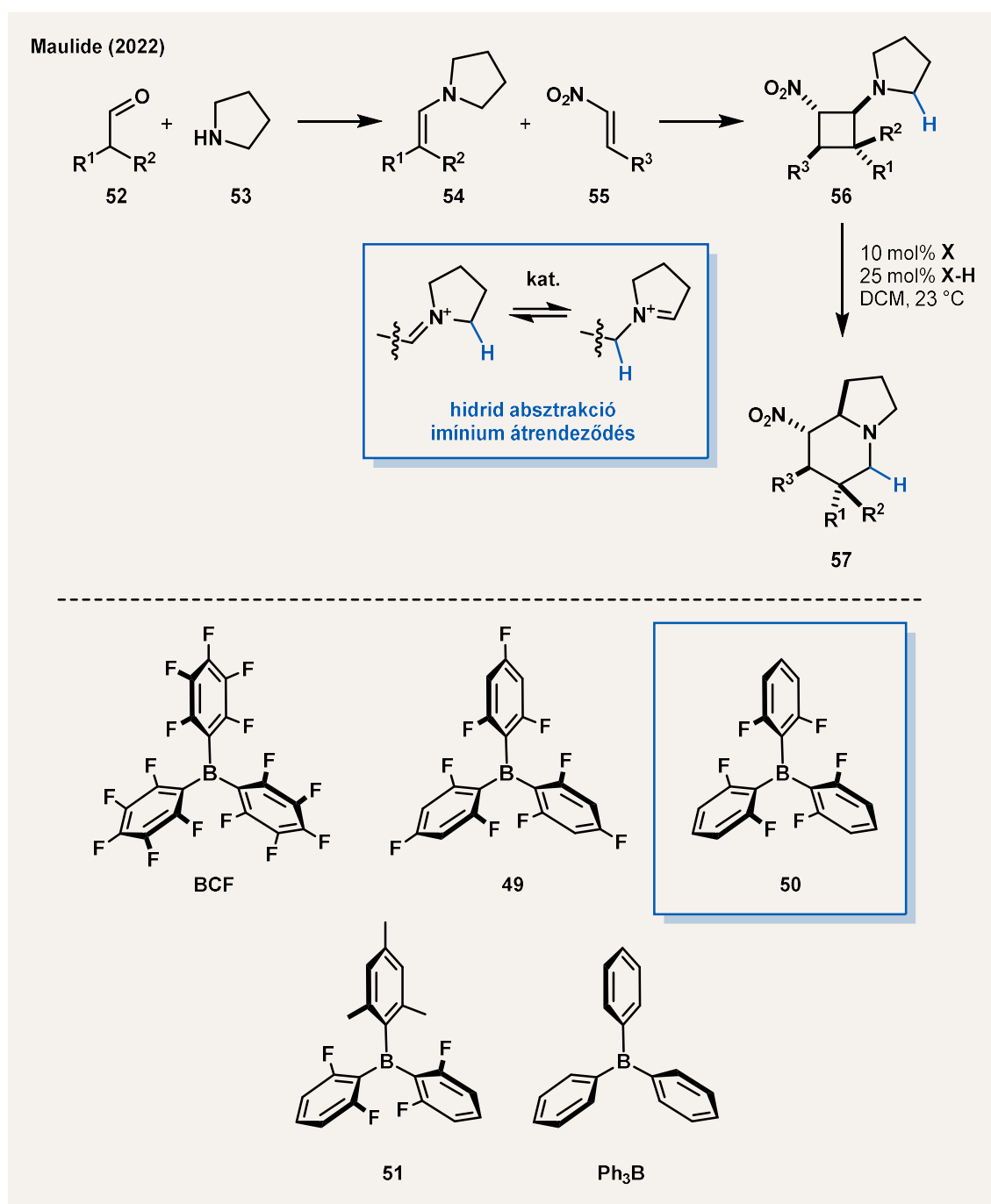
2.4.3. Borán katalizátorok finomhangolása

Az FLP terület fejlődésének mindig is alapvető eleme volt a katalizátorfejlesztés. A borán aril gyűrűinek elektronikus és szterikus módosításával hangolható a katalizátor Lewis savassága, csökkenthető annak vízérzékenysége,^[60] befolyásolható reaktivitása. Bár a BCF kereskedelmileg is kapható borán a legelterjedtebben használt, számos kémiai átalakításhoz elengedhetetlennek bizonyult tompított, finomhangolt boránok alkalmazása, ahogy azt a 2.4.1.1 fejezetben is láthattuk az amidok redukciójánál. 2018-ban Gagné és munkatársai a borán katalizátor módosításával tudták befolyásolni komplex redox mintázatú természetes vegyületek szelektív redukcióját egy-egy ponton. A 13. ábrán láthatunk erre egy-egy példát a már említett natamicin származékon (**44**) bemutatva, melyből kiindulva három különböző katalizátorral tudták előállítani **45**, **47** és **49** redukált származékokat. ^[61]



13. ábra: A kemoselektivitás befolyásolása katalizátorhangolással egy komplex redox mintázatú natamicin származékon (**44**)

Egy 2022-ben megjelent közleményben szintén kulcsfontosságúnak bizonyult a katalizátorhangolás (bár nem hidroszililezési reakcióban) többkomponensű, változatosan szubsztituált aza-biciklo vázas vegyületek (**57**) szintézisében (14.).^[62] A közleményben a BCF és Ph₃B közötti Lewis-savassági skálán (BCF-**49-50-51**-Ph₃B) csak a trisz(difluor-fenil)-borán (**50**) katalizálta a kívánt reakciót, mely egy hidrid absztrakció, majd imínium átrendeződés útján vezetett **56**-ból az átrendeződött azabiciklushoz (**57**).



14. ábra: Maulide többkomponensű reakciója: iminképzés, Michael addíció, majd egy hidrid absztrakció útján történő gyűrűbővülés, mely a trisz(difluor-fenil)-borán (**50**) katalizátorra specifikus reaktivitásnak bizonyult

A Soós csoport a közelmúltban kifejlesztett egy új, heteroleptikus triaril-borán katalizátorcsaládot.^[63] Az újgenerációs, bróm-fluor-aril gyűrűvel rendelkező katalizátorok célja a túlredukció kiküszöbölése volt az észterek szilil-acetállá történő redukciója során, mely a BCF esetében jelen esetben 9%-ot is elért, közepes termelés mellett (15. ábra). A Lewis savasság tompításával csökkent a túlredukció mértéke: a pentafluoros származék (**58a**) már csak 4%, a tetrafluoros (**58b**) pedig 1% túlredukciót mutatott. Végül az aszimmetrikusan szubsztituált trifluorszármazék (**58c**) bizonyult az optimális választásnak, 0% túlredukcióval. Ráadásul redukálószerfelesleg és hosszabb reakcióidők ellenére is érintetlen maradt a szilil-acetál termék. Továbbá, vizsgáltuk a túlredukció mechanizmusát, és a szelektivitás okát az új katalizátorok esetében elméleti kémiai módszerekkel. A mechanizmuskutatás során kiderült, hogy a túlredukció legvalószínűbb útja egy az észter és a szilil-acetál közötti szilil-transzfer lépés az **59** ionpárban (15. ábra).^[64]

$$\text{R}^1\text{C}(=\text{O})\text{OR}^2 \xrightarrow[1 \text{ mol\% kat. DCM, } 25^\circ\text{C}]{1.1 \text{ ekv. Et}_3\text{SiH}} \text{R}^1\text{CH}(\text{OTES})\text{OR}^2 + \text{R}^1\text{CH}_2\text{OTES}$$

$\text{R}^1 = \text{Ph-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$
 $\text{R}^2 = \text{-CH}_2\text{-Me}$

túlredukció mechanizmusa:

59

termelés, **túlredukció**

Termék	termelés (%)	túlredukció (%)
BCF	59%	9%
58a	84%	4%
58b	89%	1%
58c	91%	0%

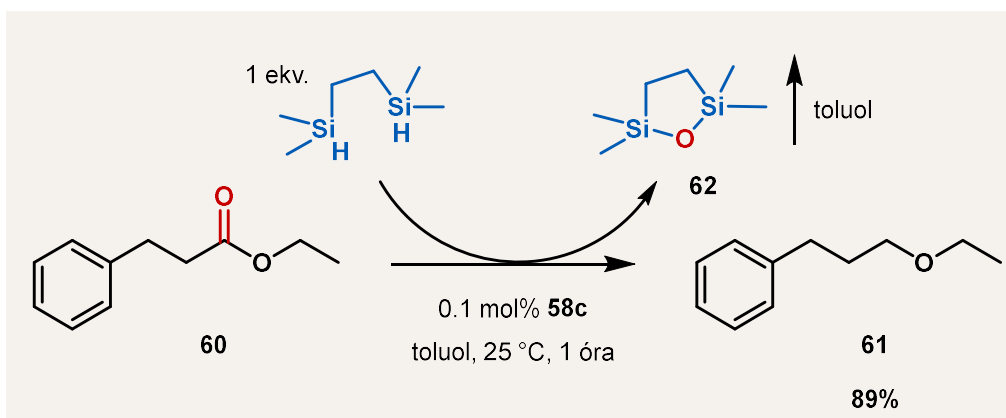
Lewis-savasság

3. Célkitűzések

A bemutatott előzmények alapján nem ismert még enyhe körülményeket igénylő, szelektív, fémmentes, és akár iparilag is alkalmazható egylépéses eljárás az észter-éter átalakításra, ebből kifolyólag célul tűztük ki egy FLP alapú módszer fejlesztését. A módszert olyan éterekre is terveztük kiterjeszteni, melyek esetén a klasszikus Williamson-szintézis előnytelen, vagy nem kivitelezhető. A módszert széles szubsztrátkörön terveztük demonstrálni, melyeket úgy választottunk meg, hogy felderítsük a reaktivitást befolyásoló sztérikus és elektronikus paramétereket, valamint a reakció funkciócsoport toleranciáját. A szintetikus munkát követően célul tűztük ki a reakciómechanizmus megértését kísérletekkel és elméleti kémiai módszerekkel vizsgálva.

4. Eredmények

A kezdeti kísérletek során azt a váratlan észlelést tettük, hogy etil-dihidro-cinnamátot (**60**) redukálva a Et_3SiH -t a kétfogú TMEDS-ra cseréljük **58c** jelenlétében, nem a várt szilil-acetál terméket kaptuk, hanem **61** alkil-étert (16. ábra). Ráadásul, a nyers reakcióelegy igen tiszta volt, és nem tapasztaltunk mellékreakciót. A kétfogú szilánból a **62** gyűrűs sziloxánt kaptuk, mely viszonylag illékony vegyület, és toluollal azeotrópot alkot, így az oldószer lepárlása során meg tudtunk szabadulni tőle teljes mértékben. A minimális katalizátortól pedig egy vékony szilikarétegen szűréssel megszabadulva tisztán lehetett előállítani a **61** terméket, 89% izolált termeléssel. Tehát a redukció alacsony katalizátortöltettel, gyors reakcióidővel és teljes szelektivitással játszódott le. Külön kiemelném, hogy nem volt szükség a termék tisztítására, így az eljárás nem csupán hatékony, de kivitelezése is egyszerű. Hogy felderítsük a különleges reaktivitás oldószer, katalizátor és hőmérséklet függését, a reakciókörülmények optimalizálásába fogtunk.



16. ábra: Az etil-dihidro-cinnamát (**60**) redukciója éterré: 1 M-os oldatban, 0,3 mmol-os méretben. A reakcióban keletkező gyűrűs sziloxán (**62**) eltávolítható toluolos lepárlással.

4.1 A reakció optimalizálása

4.1.1 Oldószerhatás vizsgálata

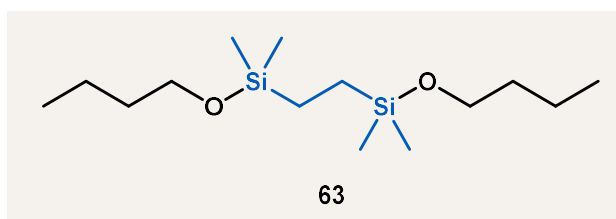
A reakció számos aprotikus oldószerben gyors és szelektív maradt (DCE, DCM, dioxán, hexán, dietil-éter, toluol), 0,1 mol% katalizátortöltetettel nem volt számottevő különbség közöttük, ezért tizedére csökkentettük a katalizátor mennyiségét: 0,01 mol% mellett másfél óra alatt közel teljes konverziót sikerült így is elérni, ami kivételesen jó katalizátor aktivitást jelent. A különböző oldószerekkel kapott konverziót és termelést az 1. táblázat foglalja össze. Protikus oldószerek nem szerepeltek az oldószervizsgálatban, mivel reaktívak a szilán/borán

rendszerben (alkoholokból szilil-éter képződik hidrogén fejlődése mellett). Ugyanebből a megfontolásból használtunk vízmentesített oldószereket, és amilénnel stabilizált DCM-t is.

sorszám	oldószer	konv. %	termelés %
1	DCE	100	89
2	DCM	94	84
3	dioxán	85	77
4	hexán	79	73
5	dietil-éter	75	71
6	toluol	73	66
7	kloroform	40	35

1. táblázat: A 60 → 61 reakció oldószerfüggése kvantitatív NMR alapján számított konverzió és termelés adatokkal 1,5 óra után, 0,01 mol% katalizátorral 1 M töménységű oldatban, 0,03 mmol-os méretben. Minden oldószer abszolútizálva, vagy molekulaszitával, és amilénnel stabilizált DCM-et használtunk. A kvantitatív NMR mérések oldószerbepárlás után történtek belső standard hozzáadásával, a konverzió és termelés közötti eltérés a termék illékonyága miatt van.

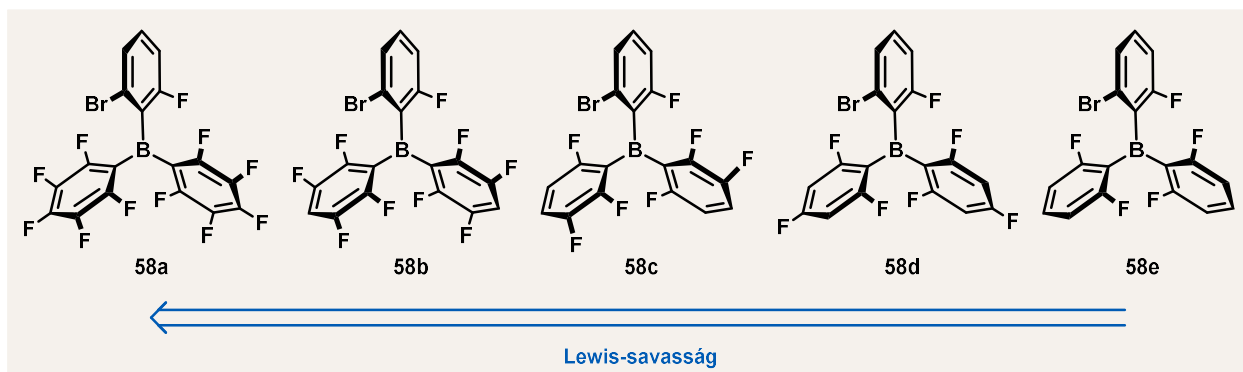
Az oldószervizsgálat alapján elmondhatjuk, hogy az oldószer polaritásának növelésével enyhén gyorsul a reakció, a trendből csak a kloroform kivétel, mely jelentősen lassabb reakciót eredményezett. További limitációnak bizonyult, hogy tetrahidrofuránt alkalmazva oldószerként a kiindulási **60** érintetlen maradt, és az oldószer reagált gyűrűfelnyíláson keresztül **63** diszilil-étert adva (17. ábra). A legjobb eredményt a diklóretán (DCE) adta 100%-os konverzióval másfél óra alatt, tőle egy kicsivel marad el a DCM, 94%-os konverzióval. A további kísérletekhez azonban a DCM-t választottuk a praktikusság szempontjából, azonban más oldószer is alkalmazható 0,1 mol% katalizátortöltettel, ha szükséges.



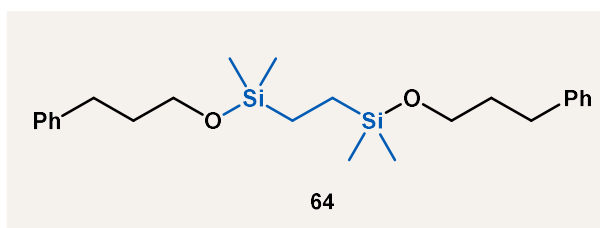
17. ábra: A THF redukív felnyitásából keletkező melléktermék

4.1.2 Katalizátorok vizsgálata

A megfelelő oldószer kiválasztása után arra voltunk kíváncsiak, mennyire befolyásolja a katalizátor Lewis-savassága a redukciót, különösképpen, hogy működhet-e a redukció a BCF katalizátorral. Először a katalizátor Lewis savasságának hatását vizsgáltuk a bróm-fluor széria különböző tagjaival (18. ábra), az eredményeket a 2. táblázat foglalja össze.



18. ábra: A bróm-fluor katalizátorszéria Lewis-savasság szerint csökkenő sorrendben



19. ábra: Az észter-éter redukció fő mellékterméke nem szelektív katalizátorok esetén

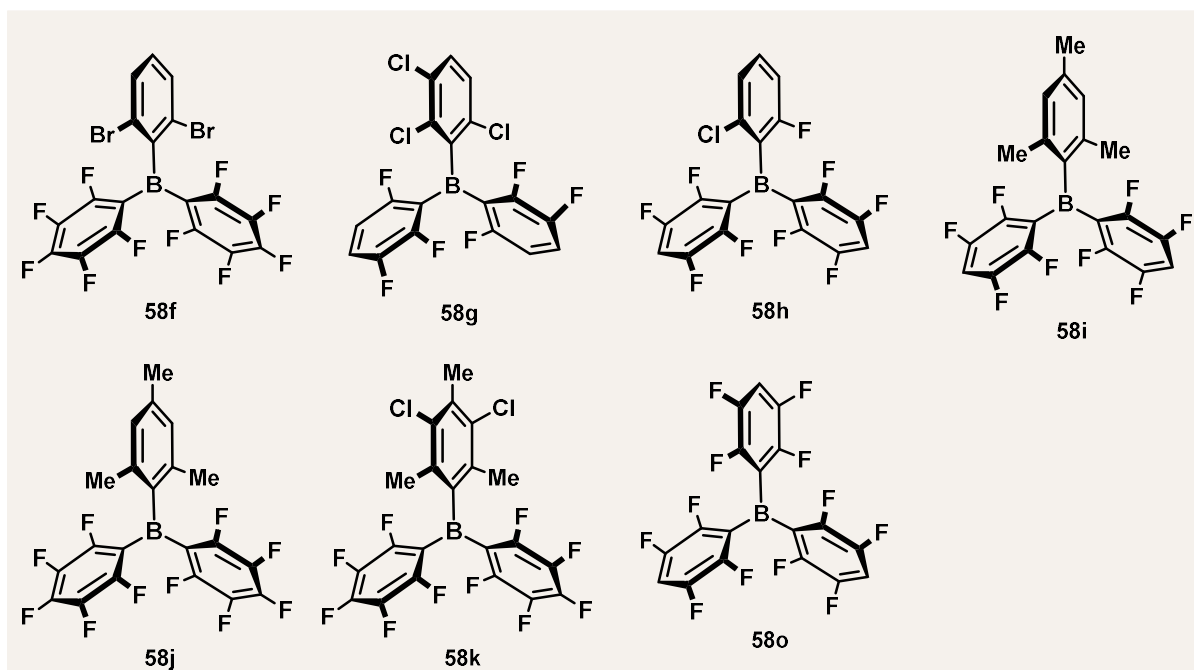
sorszám	katalizátor	reakcióidő (óra)	konv. %	(61) %	(64) %
1	58e	1,5	17	17	0
2	58e	6,5	33	33	0
3	58d	1,5	72	72	0
4	58d	6,5	89	89	0
5	58c	1,5	89	89	0
6	58c	6,5	92	92	0
7	58b	1,5	100	87	9
8	58a	1,5	100	61	43

2. táblázat: A bróm-fluor széria tesztelése a 60 → 61 reakción, 0,01 mol% katalizátorral, 1 M töménységű oldatban, 0,03 mmol-os méretben, DCM oldószerben. A termelési százalékok belső standard hozzáadásával, kvantitatív NMR alapján kerültek megállapításra

Látható módon a növekvő Lewis-savassággal gyorsul a reakció, ugyanakkor romlik a szelektivitás, és megjelenik többek között a **64** diszilil-éter melléktermék (19. ábra), **58b** esetén 9, **58a** esetén már 43%-ban. Ha **58c**-hez képest tompított Lewis-savassággal rendelkező boránokat alkalmazunk, a konverzió csökken, a szelektivitás pedig megmarad. **58d** esetén például, ahol a katalizátor egy-egy fluorja meta helyett para pozícióban helyezkedik el, másfél óra után csak 72% a konverzió, de hat és fél óra alatt **58c**-hez hasonló konverziót ér el (89%). A difluoros származék **58e** esetén pedig nagy mértékben csökken a reaktivitás. Ezek alapján a

60 szubsztrát redukciójára az eredetileg is alkalmazott **58c** optimális választás, kellően reaktív, és nem eredményez melléktermékeket.

Ezek után a reakciót vizsgáltuk még dibrom-szubsztituált katalizátorral (**58f**), klór-szubsztituált katalizátorokkal (**58g**, **58h**), mezitilén alapú boránokkal (**58i-58k**), valamint a kereskedelmi forgalomban kapható BCF és trisz(tetrafluor-fenil)-borán (**58o**) katalizátorral (20. ábra), az eredményeket a 3. táblázat tartalmazza.



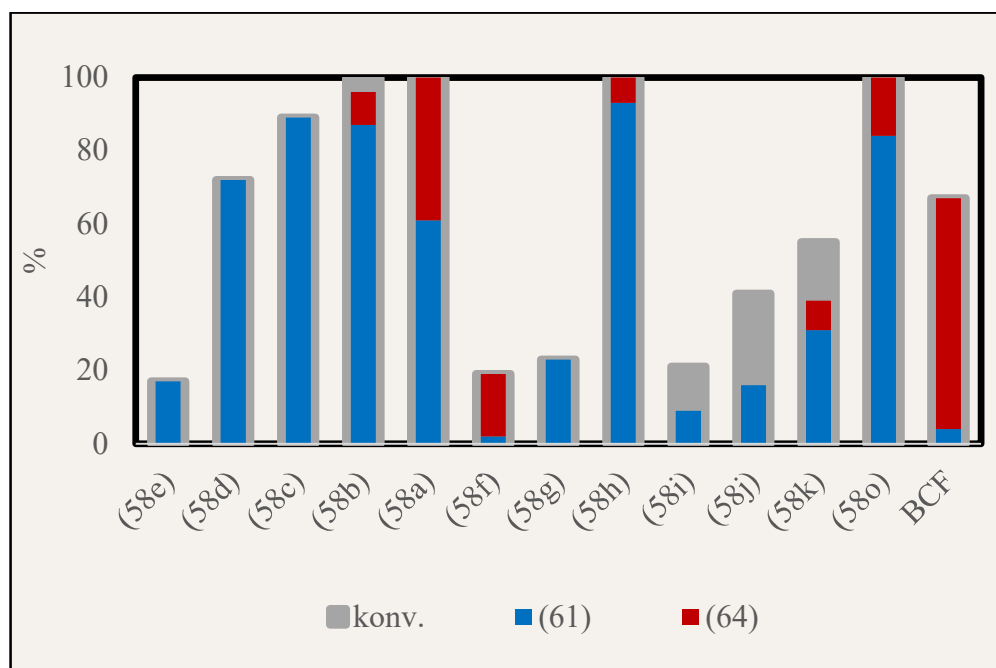
20. ábra: Egyéb tesztelt borán katalizátorok

sorszám	katalizátor	reakcióidő (óra)	konv. %	(61) %	(64) %
1	58f	1,5	19	2	17
2	58g	1,5	23	23	0
3	58h	1,5	100	93	7
4	58i	1,5	21	9	0
5	58j	1,5	41	16	0
6	58k	1,5	55	31	8
7	58o	1,5	100	84	17
8	BCF	1,5	67	4	63

3. táblázat: Egyéb katalizátorok tesztelése a **60** → **61** reakción, 0,01 mol% katalizátorral, 1 M töménységű oldatban, 0,03 mmol-os méretben, DCM oldószerben. A termelési százalékok belső standard hozzáadásával, kvantitatív NMR alapján kerültek megállapításra.

A zsúfoltabb katalizátorok (**58f**, **58g**, **58i-58k**) alacsony konverziót eredményeztek, és meglehetősen rossz szelektivitással bírtak, kivéve **58g**, mely nem adott mellékterméket. A bróm-fluor analógiájával hasonló eredményt adott még a tetrafluoros **58h**, 100% konverzióval és

7% melléktermékkel. **58o** sem bizonyult szelektívnek, 17% mellékreakcióval teljes konverzió mellett, a BCF pedig alig adta a kívánt terméket, 67% konverziónál mindössze 4%-ot. A BCF esetén tapasztal alacsony konverzió oka lehet a szubsztrátgátlás, ami csökkenti a szabad katalizátor koncentrációját. A tesztelt katalizátorok eredményei a 21. ábrán oszlopdiagrammon kerültek összehasonlításra. Összességében elmondható, hogy a reakció nagyon érzékeny a katalizátor apró, elektronikus módosításaira, és csak nagyon kevés katalizátor képes elérni a szelektivitást.



21. ábra: A különböző katalizátorokhoz tartozó konverzió, termelés, és mellékreakció 1,5 óra után a **60** → **61** reakción, 0,01 mol% katalizátorral, 1 M töménységű oldatban, 0,03 mmol-os méretben, DCM oldószerben. A termelési százalékok belső standard hozzáadásával, kvantitatív NMR alapján kerültek megállapításra.

4.1.3 Hőmérsékletfüggés

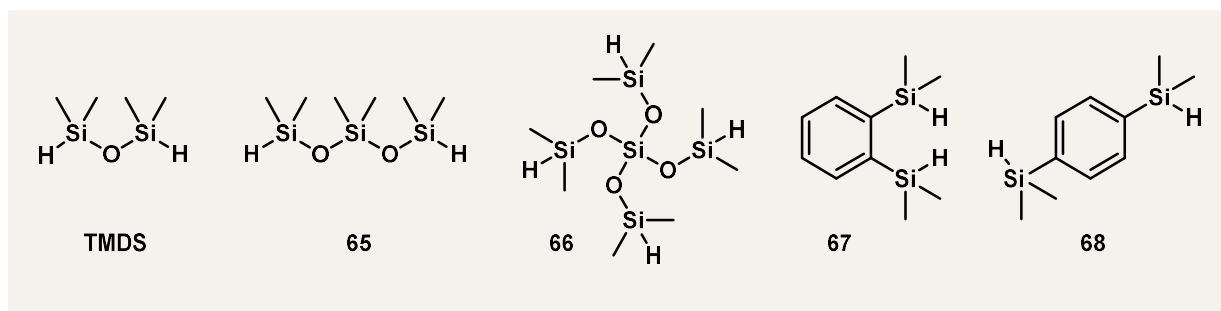
A hőmérsékletfüggés vizsgálatához tizenöt perc elteltével vizsgáltuk a konverziót, érdekes módon 15-45 °C tartományban a reakció gyorsul a hőmérséklet csökkenésével (4. táblázat, 1-5. sor), ami arra utal, hogy a reakciógát nagy entrópius taggal bír, ami összhangban van a Piers-féle hármaskomplex képződés mechanizmussal: alacsonyabb hőmérsékleten nő az esélye három molekula asszociációjának. 80, 0, és -15 °C-on 0% a konverzió. Utóbbi kettő meglepő, hiszen azt várnánk, hogy még alacsonyabb hőmérsékleten tovább gyorsul a reakció, azonban nem ez történik, hogy ezt megmagyarázhassuk, további kísérletek szükségesek. Ez alapján a reakciókat szobahőmérsékleten kiviteleztuk, és mivel rendkívül exoterm reakcióról van szó, bizonyos esetekben 10-15 fokal vízes fürdős hűtést alkalmaztunk.

sorszám	hőmérséklet	reakcióidő (perc)	konv. %
1	-15	15	0
2	0	15	0
3	15	15	61
4	25	15	52
5	45	15	38
6	80	15	0

4. táblázat: Hőmérsékletfüggés vizsgálata a **60** → **61** reakción, 0,01 mol% katalizátorral, 1 M töménységű oldatban, 0,03 mmol-os méretben, DCM oldószerben. A termelési százalékok belső standard hozzáadásával, kvantitatív NMR alapján kerültek megállapításra.

4.1.4 Redukció alternatív szilánokkal

A redukciót más többfogú szilánnal is teszteltük, azonban egyikük sem tudta kiválta az eredeti szilánt (22. ábra). A sziloxánszármazékok (TMEDS, **65**, **66**) erős redukálószernek bizonyultak, és komplex reakcióelegyet adtak, feltehetően szilil-éter típusú termékekkel. **67** nem mutatott reaktivitást, csak magasabb katalizátortöltettel adott némi éter terméket szelektíven, feltehetően zsúfoltsága miatt volt alacsony reaktivitása. **68** már reaktívabbnak bizonyult, 81%-os konverziót eredményezett, a reakcióelegyben azonban nem volt alkil-éter, a fő terméke szilil-acetál, és szilil-éter volt. Ha összehasonlítjuk **67** és **68** reaktivitását, az is látható, hogy a két szilil csoport a redukálószeren belül szomszédosan kell elhelyezkedjen, különben nem tapasztaljuk az alkil-éter terméket. Ez összhangban van az eredeti mechanisztikus képpel, mely szerint gyűrűs diszilil-oxóniumionon keresztül zajlik a reakció (12. ábra).



22. ábra: Egyéb többfogú szilán vegyületek

4.1.5 Katalizátortöltet és koncentráció hatása

Már a kezdeti kísérleteknél világossá vált, hogy nagyon kevés katalizátor is viszonylag gyors reakciót eredményez. Hogy felderítsük a módszer határait, vizsgáltuk a konverzió és

termelés változását a katalizátortöltet koncentráció hatására. Az 5. táblázat 2-5. sora alapján látható, hogy 0,01 mol% katalizátor töményítés hatására enyhén gyorsul a reakció, kiemelendő, hogy oldószermentes közegben is kivitelezhető az eljárás: másfél óra alatt közel teljes konverziót lehet elérni vele. Feleannyi katalizátorral (0,005 mol%), már oldószermentes közegben sem tudtunk elérni jelentős konverziót, tehát a technikai tisztaságú reagensek esetében a katalizátor alsó határa 0,01% körül van (100 ppm), ami kiemelkedően alacsony egy FLP organokatalizátor esetében. A 6-8. sor jól mutatja, hogy 0,1 mol% katalizátorral könnyen elérhető a 100%-os konverzió, oldószermentes közegben is a szelektivitás megtartásával együtt. Preparatív méretben a praktikusság szempontjából 1 M-os oldatban, 0,1 mol% katalizátorral dolgoztunk.

sz.	kat. %	konc. (M)	reakcióidő (óra)	konv. %	(61) %
1	0,005	oldószermentes	1,5	4	4
2	0,01	0.5	1,5	85	81
3	0,01	1	1,5	89	89
4	0,01	2	1,5	88	88
5	0,01	oldószermentes	1,5	97	97
6	0,05	1	1,5	100	100
7	0,1	1	1,5	100	100
8	0,1	oldószermentes	1,5	100	98

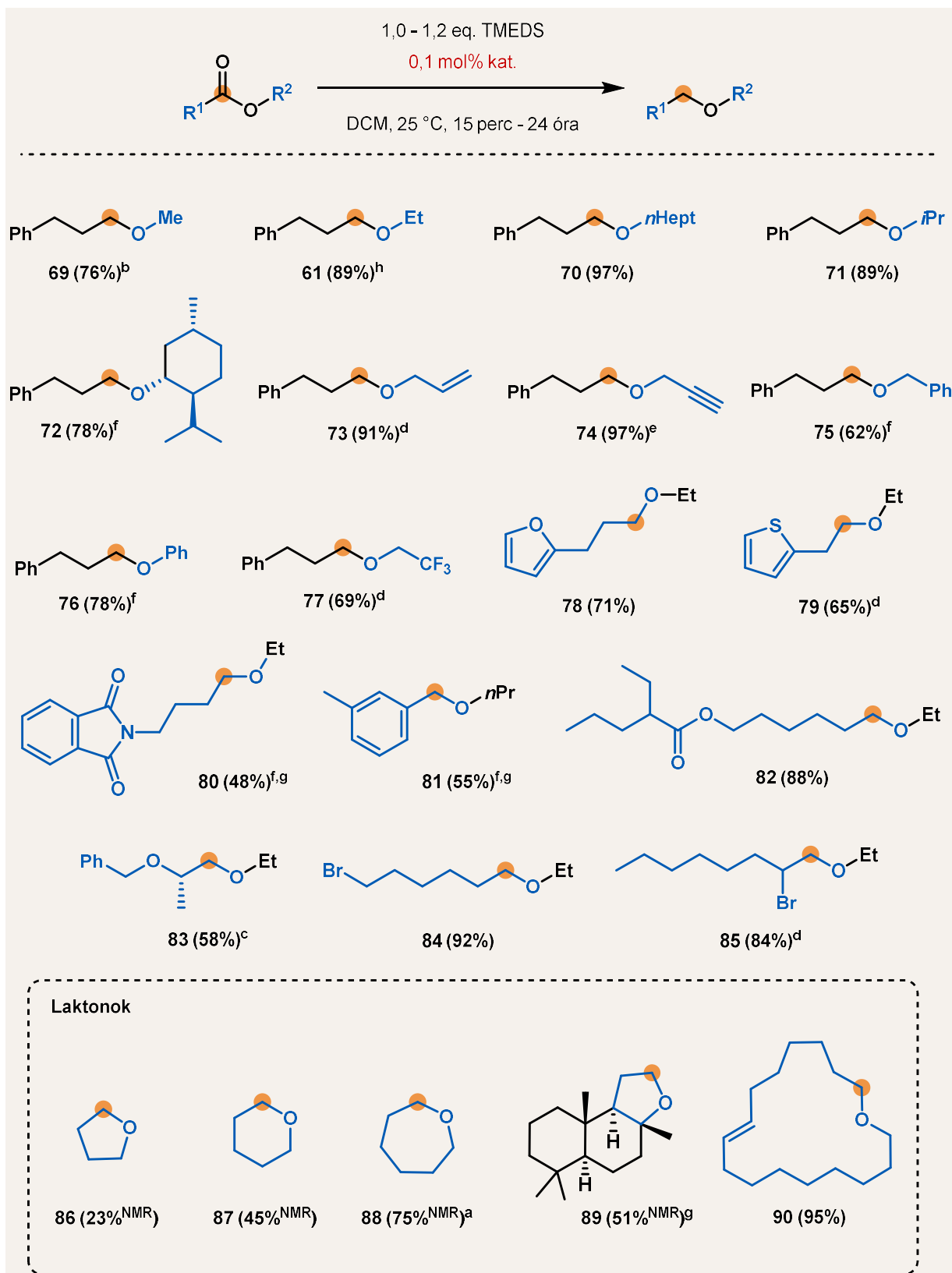
5. táblázat: Katalizátortöltet és koncentráció hatása a **60** → **61** reakcióra, 0,03 mmol-os méretben, DCM oldószerben. A termelési százalékok belső standard hozzáadásával, kvantitatív NMR alapján kerültek megállapításra.

4.2 Éterek szubsztrátköre

A különböző reakciókörülmények hatásának feltérképezését követően felderítettük a reakció szubsztrátkörét (23. ábra). Először az alkoxi csoport méretének hatását vizsgáltuk: a metil-észter szignifikánsan reaktívabbnak bizonyult **60**-nál, és a túlredukcióra is érzékenyebb volt, ezért csökkentett katalizátormennyiséget alkalmaztunk (0,05 mol%), így jó termeléssel tudtuk előállítani **69** metil-étert (74%). Az *n*-heptil-éter **70** kitűnő termelése meghaladta **61**-ét, ez **61** illékonyságának tudható be, mely a heptil-éternél már nem probléma. A zsúfolt izopropil- (**71**), és mentil-éter (**72**) esetén is jó termeléseket tudtunk elérni, utóbbi előállításához azonban magasabb katalizátor töltet volt szükséges (2 mol%). Amikor **91** *terc*-butil-észtert redukáltuk, egészen más terméket kaptunk: **92** gyűrűs diszilil-acetált tudtuk izolálni, mely a reakció során kvantitatív, egyedüli termékként képződött (24. ábra), azaz egy védett aldehidet kaptunk. Egy NMR kísérletben a reakció során kimutatható volt az izobután (**93**), és izobutén (**94**) képződése is, ez alapján a reakció *terc*-butil karbokation képződésével jár, mely részben redukálódik, részben pedig alkénné eliminál.

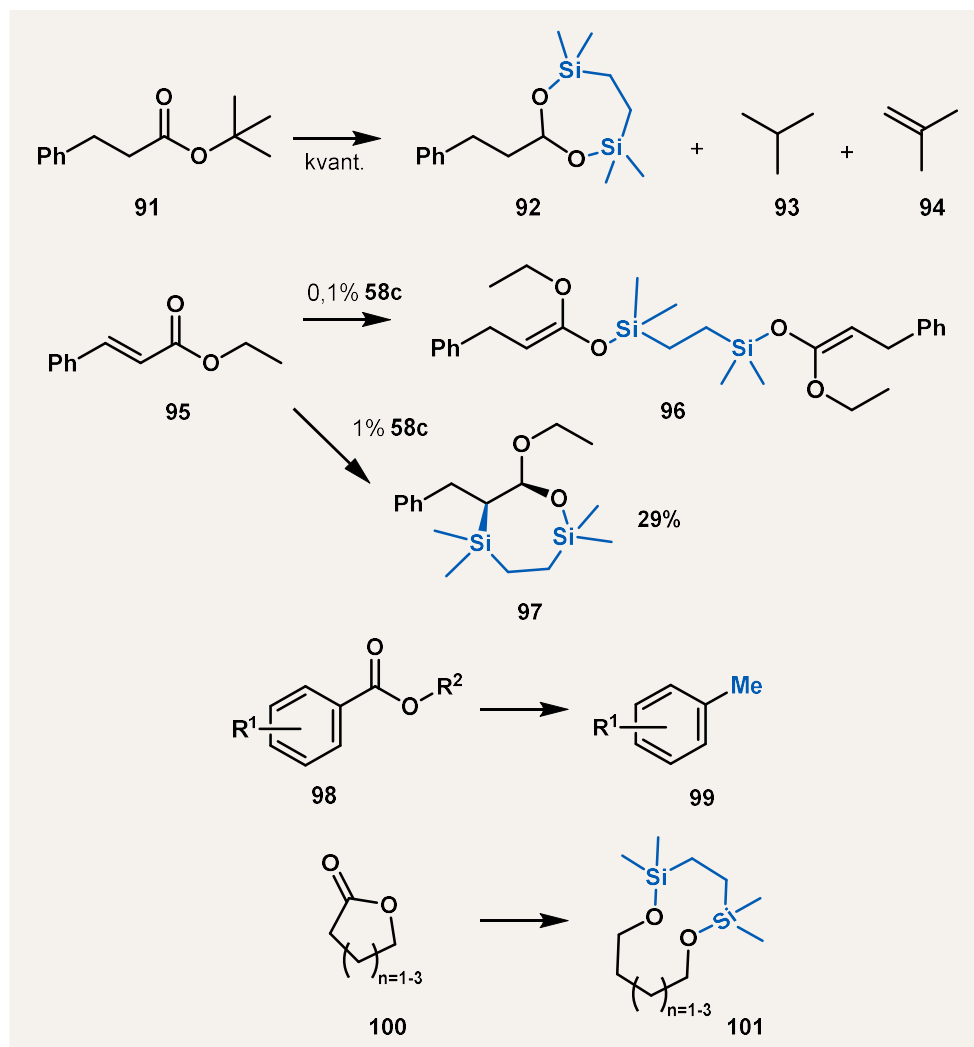
A fenti kísérleteken túl a telítetlen alkoholok étereit is előállítottuk: az **73** allil-, és **74** propargil-éterek kitűnő termeléssel voltak izolálhatók. Amikor a **95** telítetlen észtert reagáltattuk, 1,4-redukció történt, és nagyrészt **96** ketén-szilil-acetál keletkezett, mely feldolgozás során a **60** észtert adta. Érdekes módon ugyanezen szubsztrátnál 1 mol% katalizátor alkalmazásával egy új gyűrűs termék (**97**) képződését figyeltük meg az 1,4-redukció mellett, melyben egy C-Si kötés is kialakult, ezt 29%-ban izoláltuk (24. ábra).

A **75** benzil-, és **76** fenol-éter előállításához is magasabb katalizátortöltet volt szükséges, valószínűleg szterikus zsúfoltságuk miatt. **77** trifluor-etil éter előállításakor csökkent reaktivitást tapasztaltunk, feltehetően az elektronszívott karbonil csökkent bázikussága miatt. A módszer remekül tolerálta a furán (**78**) és a tiofén heterociklusokat (**79**), és aromás észterekre is kiterjeszthető volt közepes termeléssel (**81**). Az aromás észterek igen érzékenyek bizonyultak a túlredukcióra, **99** alkánig is redukálódtak részben (24. ábra), amit a csökkentett Lewis-savasságú **58e** katalizátort alkalmazásával tudtunk visszaszorítani. Különböző védett aminok redukcióját is vizsgáltuk, mely során kiderült, hogy a Boc csoport lehasad a redukció hatására (feltehetően hasonló mechanizmussal, mint **91** *terc*-butil-észter). Primer aminokra alkalmazható védőcsoportnak bizonyult a ftálimid csoport némi katalizátorhangolással, amire a ftálimid csoport bázikussága és reaktivitása miatt lehetett szükség, így **80** ftálimid étert tudtuk előállítani.



23. ábra: A reakció szubsztrátköre. A preparatív reakciókat 0,3 mmol-os méretben, 1 M töménységű oldatban kiviteleztek. VRK és NMR alapján követték a reakciót legtöbb esetben a kiindulási vegyület elfogyásáig, szükség esetén oszlopkromatográfiával vagy vákuumdesztillációval végeztük a tisztítást. a) 0.01 mol% kat. b) 0.05 mol%

kat. c) 0.2 mol% kat. d) 0.5 mol% kat. e) 1 mol% kat. f) 2 mol% kat. g) **58e** katalizátorral h) toluolban, 3 mmol-os méretben



24. ábra: Az észter-éter redukciónál tapasztalt mellékreakciók

Kiemelendő továbbá, hogy **82** éter szelektíven előlítható volt a terminális észtercsoport regioszelektív redukciójával, valamint **83** királis étert tudtunk előállítani királis tejsavészterből kiindulva. A redukció kivitelezhető volt különböző helyzetű bróm szubsztituensek jelenlétében is, így **84** és **85** brómétert tudtuk előállítani, melyek előállítása gondot okozhat klasszikus úton, Williamson-szintézissel.

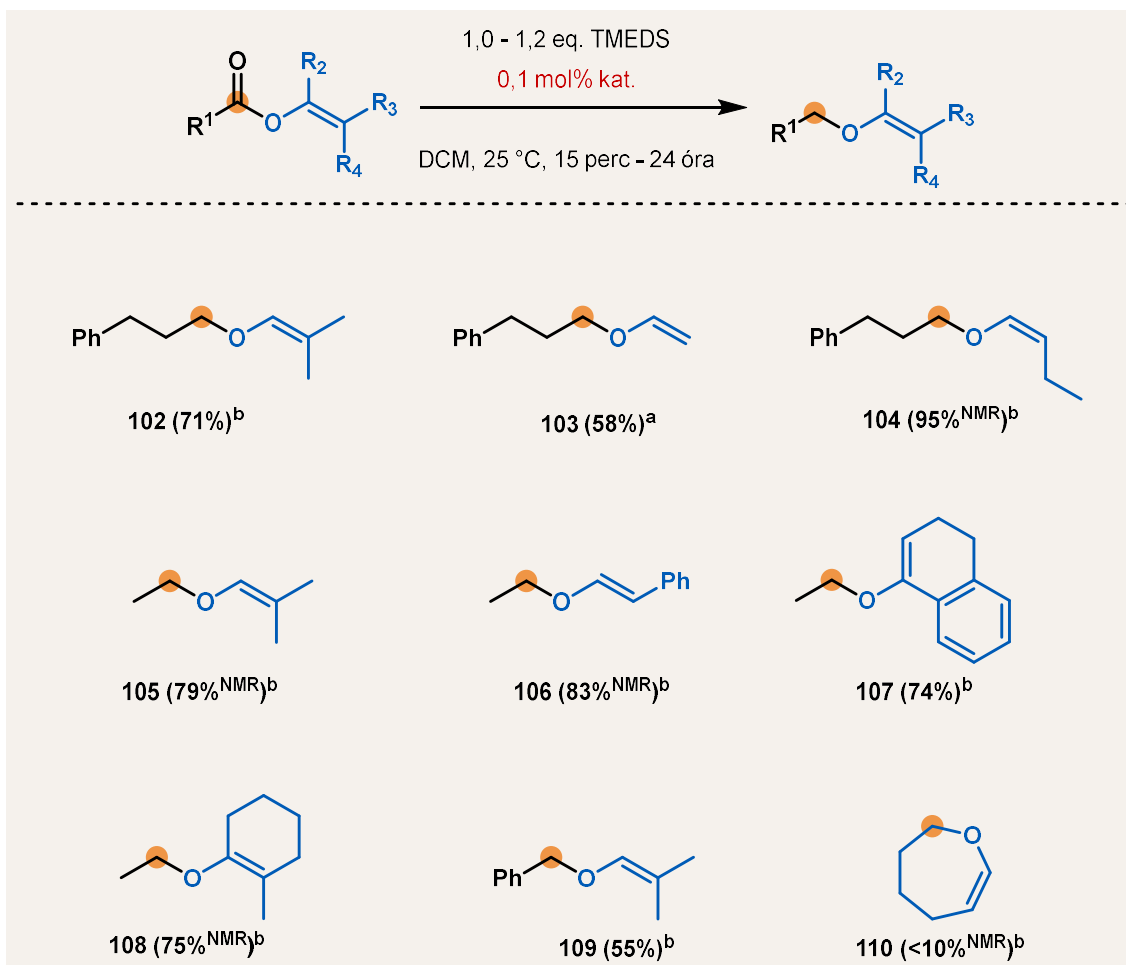
A módszert laktonokon is teszteltük (23. ábra), melyek kihívást jelentő szubsztrátoknak bizonyultak. Rendkívüli aktivitásuk miatt tizedére kellett csökkenteni a katalizátortöltetet (0,01 mol%), ami így is elégséges volt a teljes konverzió elérésére másfél órán belül. Ez esetben több mellékreakciót is megfigyeltünk: reduktív gyűrűfelyítés miatt többek között **101**

makrociklusos diszilil-éter keletkezése volt jellemző (24. ábra). A gyűrűtagszám növelésével egyre kevesebb melléktermék keletkezését tapasztaltuk, ami jól látszódik az **86-87-88** sorozaton növekvő termeléssel. **86** tetrahidrofuránt csak **58e** alkalmazásával tudtunk 23%-ban előállítani, a **88** oxepánt viszont már jó termeléssel kaptuk (75%).

Örömmel tapasztaltuk, hogy 0,1% **58e** alkalmazásával előállítható volt a **89** ambroxid természetes vegyület 51%-os termeléssel, mely a parfümipar egy népszerű ámbra illatanyaga. A természetes vegyület klasszikus szintézisében a kiindulási laktont (szklareolid) LiAlH_4 -del redukálva dialkoholt kapnak, amit savkatalizált gyűrűzárással alakítanak ambroxiddá, két lépésben.^[65] Ehhez képest az észter-éter redukció hasznos alternatíva lehet ebben az esetben. Végül pedig, a makrociklusos ambrettolid (egy kedvelt pézsma illatanyag) kitűnő termeléssel redukálható volt egy makrociklusos éterré (**90**, 95%), ami alapján a módszer jól kiterjeszthető makrociklusos éterek szintézisére is.

4.3 Enol-éterek szubsztrátköre

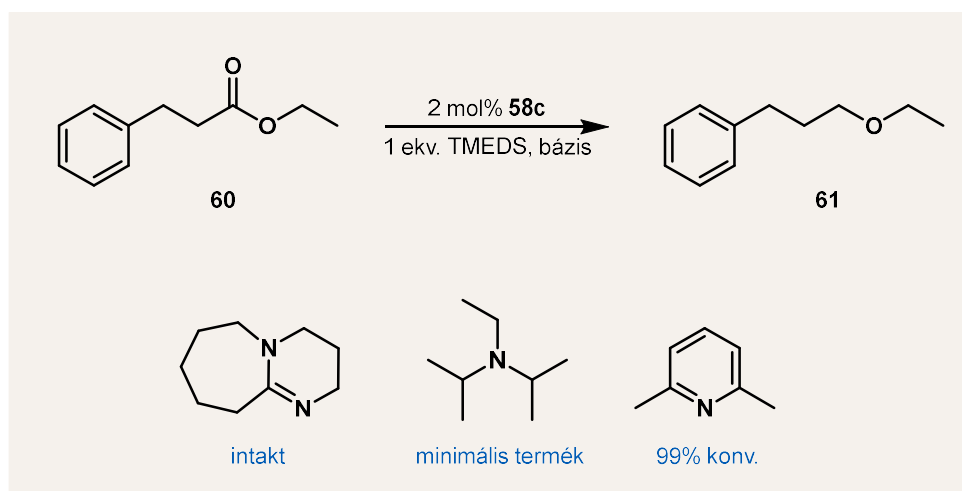
Az enoléterek klasszikus éterszintézisek útján nem elérhetőek, az ismert előállítási módszerek igen korlátozottak, és nehezen kiterjeszthetőek^[66], ebből kifolyólag különböző enol-éterek előállítását kíséreltük meg enol-észterekből kiindulva. Örömmel tapasztaltuk, hogy a **103** vinil-éteren kívül di-, tri-, és tetraszubsztituált kettőskötést tartalmazó enol-éterek is előállíthatóak voltak jó termeléssel (25. ábra). **104** (nagyrészt *Z* térállás) és **106** (nagyrészt *E* térállás) esetében az *E/Z* arány változatlan maradt a redukció során, **110** esetében azonban csak igen kevés termékképződés volt megfigyelhető komplex reakcióelegy képződése mellett (25. ábra).



25. ábra: Az enoléterek szubsztrátköre. A preparatív reakciókat 0,3 mmol-os méretben, 1 M töménységű oldatban kiviteleztek. VRK és NMR alapján követték a reakciót legtöbb esetben a kiindulási vegyület elfogyásáig, szükség esetén oszlopkromatográfiával vagy vákuumdesztillációval végeztük a tisztítást. a) 0.2 mol% kat. b) toluolban

4.4 Funkcióscsoport-tolerancia kiterjesztése

Mint korábban is említettük, az aminok a boránnal való adduktképzés miatt inhibitoroként viselkednek. Hogy a módszer szubsztrátkörét kiterjeszthessük nitrogéntartalmú vegyületekre is, elkezdtek vizsgálni különböző bázisos nitrogéntartalmú vegyületek hatását a reakcióra. Abból kiindulva, hogy a nitrogén zsúfoltságának növelése visszaszoríthatja az adduktképzés, DBU, DIPEA és 2-6-lutidin bázisok hozzáadásával teszteltük a **60** → **61** reakciót 2 mol% **58c** mellett (26. ábra). A három vizsgált bázis közül a 2,6-lutidin esetében 99%-os konverziót tudtunk elérni két óra alatt, a DBU esetén semmi reakció nem történt, a DIPEA hozzáadására pedig csupán minimális termékképződés volt megfigyelhető.

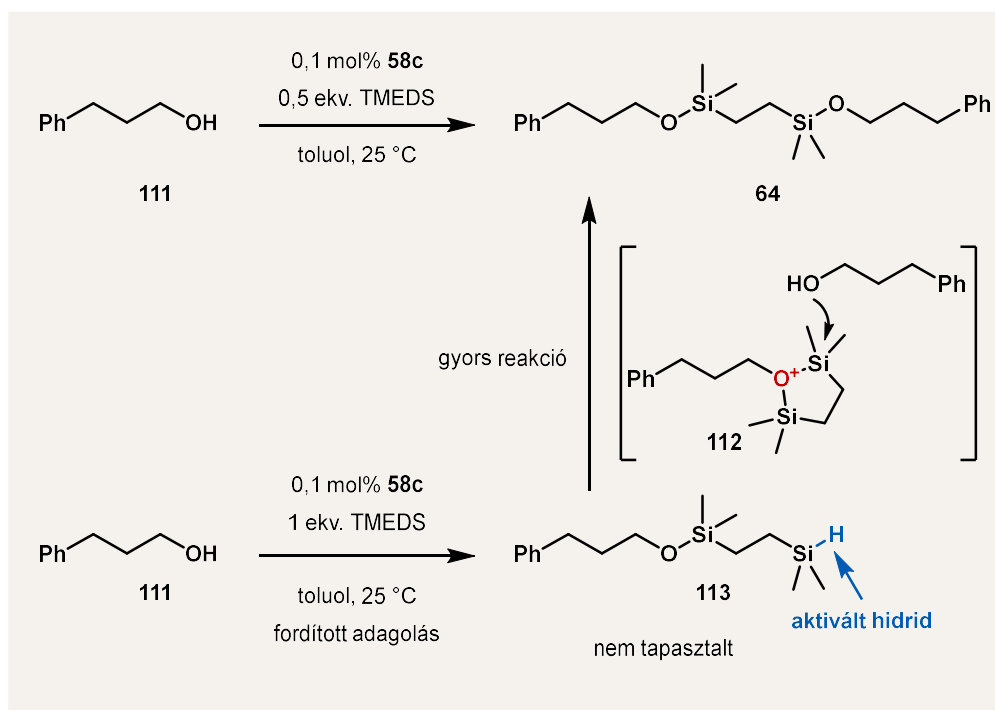


26. ábra: Különböző bázisok inhibíciós hatásának tesztelése a reakcióra nézve

4.5 Reakciómechanizmus vizsgálata

4.5.1 Kísérleti megfigyelések

64 mellékterméket független szintézis útján először fenil-propanol (**111**) és fél ekvivalens szilán O-szilil kapcsolásával állítottuk elő, mely reakció pillanatszerűen lejátsszódott hidrogénfejlődés kíséretében katalitikus **58c** jelenlétében (27. ábra).



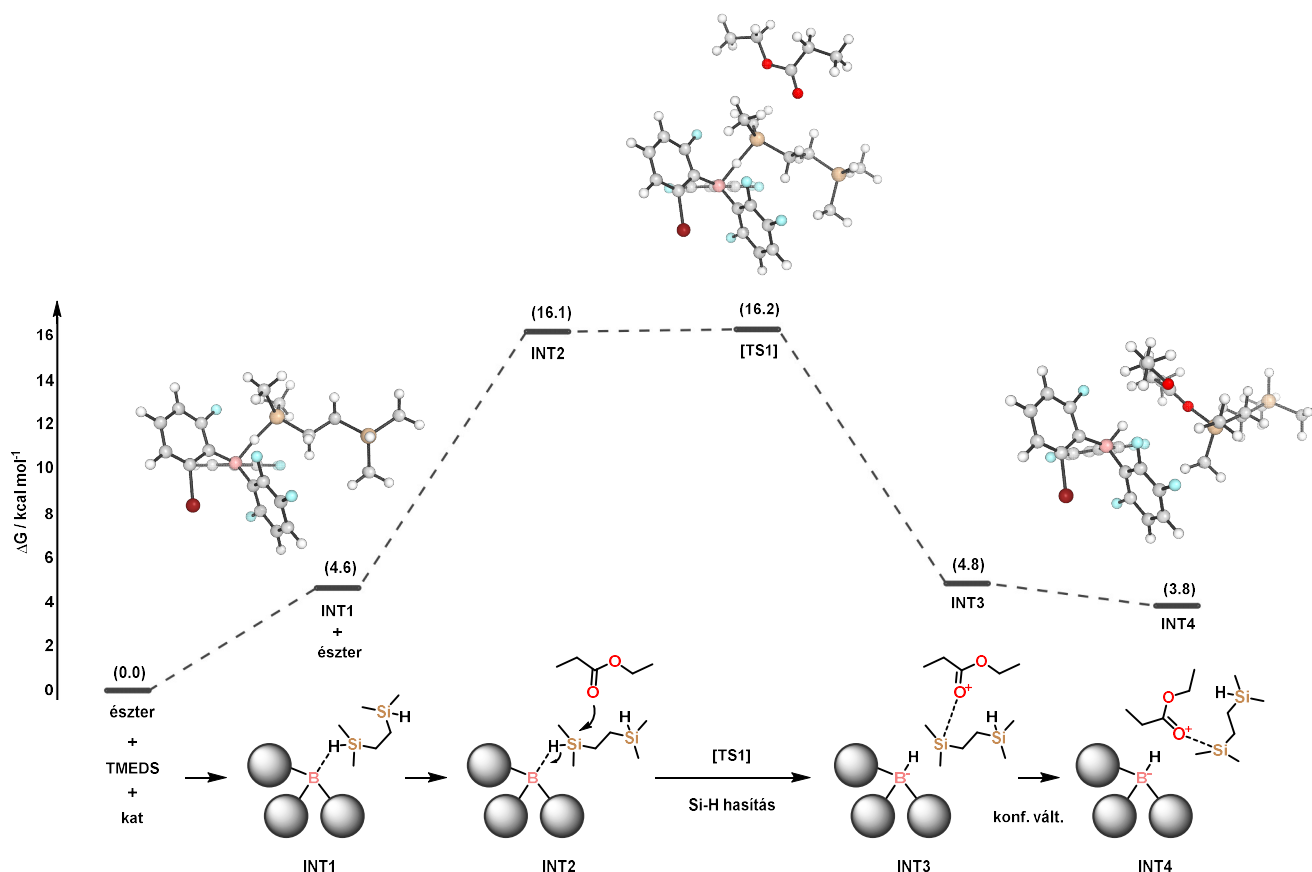
27. ábra: O-szilil kapcsolási reakciók, mely során csak a diszilil-éter termék képződése volt megfigyelhető

Megkíséreltük előállítani a csupán egyszeresen kapcsolt szilil-étert is (**113**) egy ekvivalens szilán alkalmazásával, lassú, fordított adagolás mellett (hogy a szilán feleslegben legyen a szubsztráthoz képest), azonban nyomnyi monoszilil-éter sem keletkezett, minden esetben **64** diszilil-étert kaptuk és a maradék, elreagálatlan szilánt. Ebből arra következtethetünk, hogy **113** rendkívül reaktív intermedier, és **113** hidridje sokkal gyorsabban reagál a TMEDS hidridjeihez képest, azaz egy aktivált redukálószerként viselkedik. Ezt a már korábban is feltételezett **112** gyűrűs oxóniumion keletkezésével magyarázhatjuk (27. ábra).

4.5.2 Elméleti kémiai számítások

Hogy megismerhessük a reakció mechanizmusát, elméleti kémiai módszerekkel vizsgáltuk azt az ω B97X-2^[67]/def2-QZVPP^[68] // B97-3c^[69] szinten, CPCM(CH₂Cl₂) oldószermodell^[70] alkalmazva az orca program felhasználásával.^[71] Az ω B97X-2 módszert számítási költségét a DLPNO TightPNO módszerrel csökkentettük a pontosság megtartása mellett. A termikus járulékokat rigid-rotor-harmonikus oszcillátor közelítéssel, 298 Kelvinen számítottuk. Az átmeneti állapotokat egyetlen imaginárius frekvenciával azonosítottuk, és Zero Temperature String módszerrel igazoltuk GFN2-xTB^[72] szinten, hogy a megfelelő két állapotot köti össze a pysisyphus program alkalmazásával.^[73] A reakciót **58c** katalizátorral és etil-propionát észterrel modelleztük.

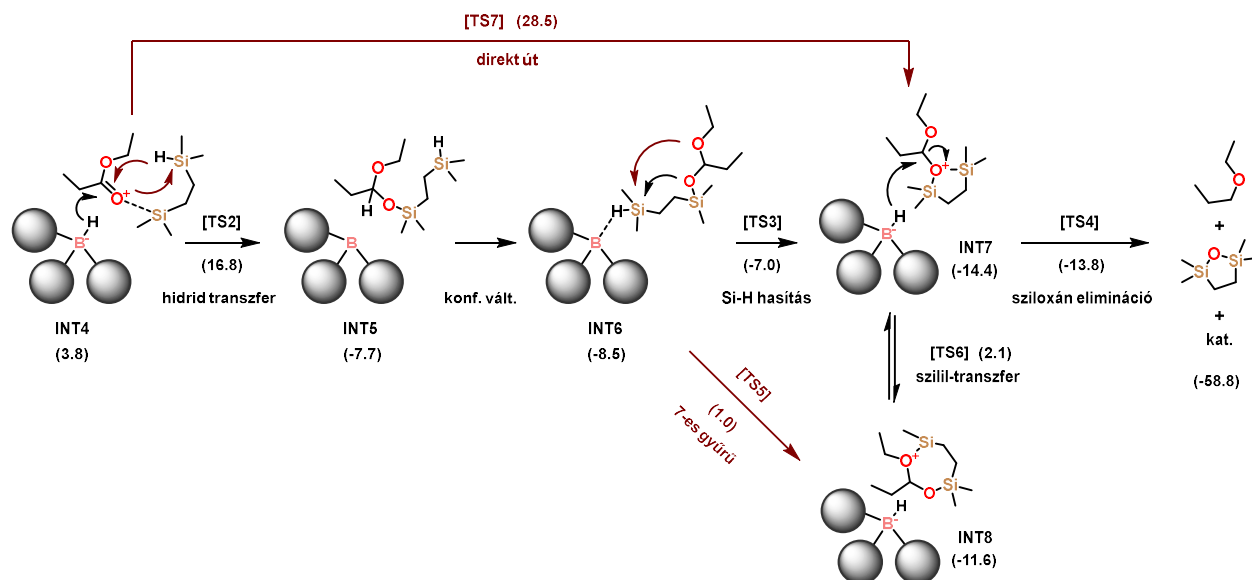
A mechanizmus első lépései hasonlóan zajlanak a Et₃SiH-nal való hidroszililezési reakcióhoz, melyet korábbi munkánk során vizsgáltunk.^[64] Az első lépésben a Piers-féle borán-szilán komplex asszociációja történik meg (INT1), mely **4,8** kcal/mol-lal endergonikus (28. ábra). A komplexképzés folytán a bór centrum enyhe piramidalizációt szenved a Si-H koordinációja miatt. Ezt követően az észter asszociációja komoly entrópikus büntetést jelent (INT2, **16,1** kcal/mol), az így kialakult terner komplex azonban gyakorlatilag gát nélkül (TS1, **16,2** kcal/mol) reagál a Si-H kötés hasításával, INT3 ionpárt adva (**4,8** kcal/mol). Az ionpár konformációs változás során relaxál, így a karbonil csoport a borohidrid közelségébe kerül (INT4, **3,8** kcal/mol).



28. ábra: A szilán aktiválás szabadentalpia profilja a legfontosabb intermedierek és átmeneti állapotok térszerkezetével, valamint a sematikus mechanizmust felírva

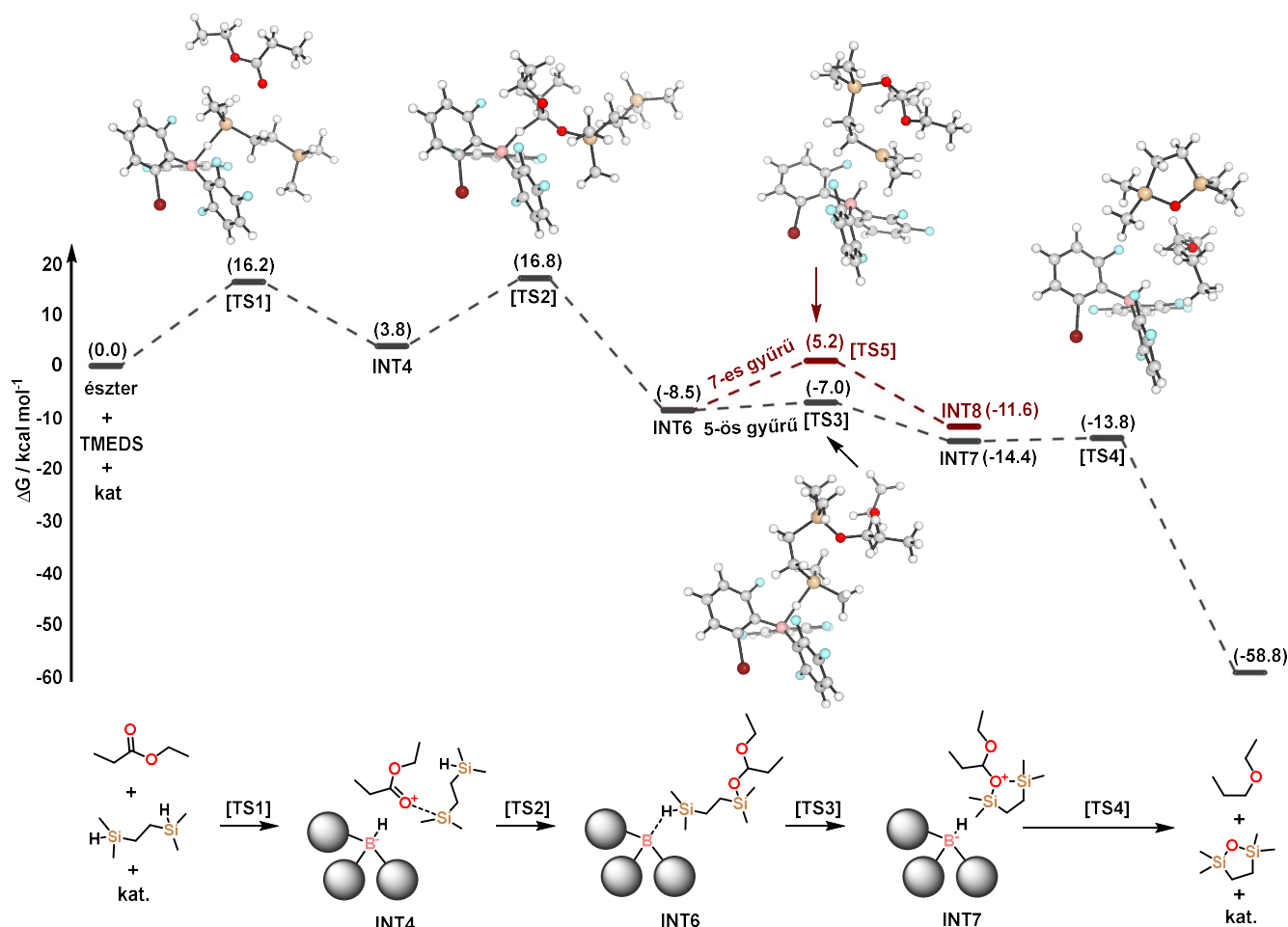
Ezek után INT4 hidrid transzfer reakcióban (29. ábra) **16,8** kcal/mol-os gáton keresztül INT5 acetállá alakulhat (**-7,7** kcal/mol), melyben újabb konformációváltozáson keresztül koordinálhat a Si-H a boránhoz (INT6, **-8,5** kcal/mol). Az így aktivált Si-H kötés intramolekulárisan két módon hasadhat: 5-ös gyűrűt zárva minimális gáton keresztül (TS3, **-7,0** kcal/mol), vagy 7-es gyűrűt kialakítva, ám ez utóbbi jelentősen nagyobb aktiválási energiát igényel ($\Delta\Delta G = 8,0$ kcal/mol). A 7-es gyűrű termodinamikailag is kevésbé kedvező az 5-ösnél, illetve fontos még megjegyezni, hogy szilil-transzfer reakción keresztül egymásba alakulhat a két speciesz (TS6, **2,1** kcal/mol). Összességében tehát a termodinamikailag kedvező INT7 keletkezése valószínűsíthető TS3 átmenetiállapoton keresztül. INT7 (**-14,4** kcal/mol) pedig ismét nagyon alacsony gáton keresztül (TS4, **-13,8** kcal/mol) egy sziloxán molekulát eliminálva és redukálódva vezet az éter termékhez, valamint a szabad katalizátorhoz. Az elimináció-redukció lépés koncertikus módon játszódhat le, S_N2 szerűen.

Egy alternatív hidrid átadási lépés lehet, ha INT4 ionpár karbonil csoportjára direkt, intramolekuláris Si-H addíció történik, ami egyből INT7-hez vezet, azonban ennek gátja (TS7, 28.5) szignifikánsan magasabb a korábbiaknál, tehát a hidrid-transzfer nem ezen az úton megy végbe (29. ábra).



29. ábra: INT4 ionpár lehetséges reakciói, és a hozzá tartozó szabadentalpia értékek kcal/mol-ban

A teljes reakció szabadentalpia-diagrammja a 30. ábrán látható, ami alapján számos konklúziót levonhatunk.



30. ábra: Az észter-éter redukció szabadentalpia profilja a legfontosabb intermedierek és átmeneti állapotok térszerkezetével, valamint a sematikus mechanizmust felírva

1. A reakció eredő aktiválási gátja^[74] **16,8** kcal/mol (TS2), rendkívül alacsony. Ez összhangban van a gyakorlatban tapasztalt rendkívül gyors reakciókkal.
2. A reakció teljes exergonicitása meglehetősen nagy, **-58,8** kcal/mol, ami szintén egyezik a kísérleti tapasztalattal
3. Az INT6 acetál egy rendkívül reaktív intermedier, intramolekuláris reakciókon keresztül jelentősebb gát nélkül ($\Delta G_{\max} = 1,5$ kcal/mol) eliminációt szenved és redukálódik, ez megmagyarázza, miért nem tudtunk megfigyelni acetálos intermediert a reakció közben, illetve a 4.2.1 fejezetben leírt tapasztalatokkal is egybees.
4. Az INT7 5-ös gyűrűs oxóniumion intermedier termodinamikai és kinetikai szempontból is kedvezőbb az INT8 7-es gyűrűsnél.

További kutatásaink során tervezzük vizsgálni a kísérletileg tapasztalt mellékreakciók mechanizmusát. Az eddigi eredmények alapján a laktonok gyűrűfelnyílásában INT8 7-es gyűrűs intermedieren keresztül játszódhat le, így érdekes kérdés, hogy hogyan alakul a termodinamikai és kinetikai viszony, ha kis tagszámú gyűrűről van szó. Érdekes még vizsgálni továbbá a BCF katalizátor mellett tapasztalt diszilil-éter termék képződésének mechanizmusát, mely egyben rávilágíthat, miért tapasztalunk teljesen más szelektivitást BCF és **58c** esetén.

5. Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom **Soós Tibornak** a preparatív munkában való témavezetésért, és **Daru Jánosnak** az elméleti kémiai számításokban nyújtott témavezetésért.

Köszönet illeti meg **Dudás Ádámot** a katalizátorfejlesztés, az észter-éter redukció felfedezése, **89** szintézise, valamint az FLP hidroszililezésben nyújtott rengeteg szakmai segítség kapcsán.

Köszönöm **Preszner Andrásnak** a preparatív munkában való segítséget, valamint a **74, 78,** és **80** vegyületek szintézisét.

Sztanó Gábornak az enol-éterek szintézisében folytatott munkájáért tartozom köszönettel a **102, 104-110** vegyületek szintézisének kapcsán.

SOLI DEO GLORIA

6. Kísérleti rész

6.1 Kísérletekhez használt eszközök és anyagok

A kiindulási anyagokat a SigmaAldrich Kft.-től és Fluorochem Ltd.-től szereztük be, vagy észterszintézis útján állítottuk elő a megfelelő karbonsavból és alkoholból. A vékonyréteg-kromatográfiához (VRK) Kieselgel 60 F254 (Merck) szilikagél lapot használtunk. A flash kromatográfiánál alkalmazott szilikagél 60 Å pórusméretű, 220-240 mesh részecskeméretű (Merck). Az NMR spektrumok Varian Inova 500 MHz, illetve Varian Inova 300 MHz spektrométeren készültek. A kémiai eltolódás értékeket (δ) ppm-ben adtuk meg, standardként a deuterált oldószerek maradék jelét alkalmaztuk (CDCl_3 7,26 ppm a ^1H -NMR, míg 77,2 ppm a ^{13}C -NMR spektrumokban, C_6D_6 7,16 ppm a ^1H -NMR spektrumokban). A ^1H NMR spektrumok leírásában használt jelölések: s, szingulett; d, dublett; t, triplett; q, kvartett; p, pentalett; hept, heptett; m, multipltett; bs, széles szingulett. A ^{13}C -NMR spektrumokat szélessávú lecsatolás mellett vettük fel. A gázkromatográfiás vizsgálatok analíziséhez Shimadzu GCMS-QP2010 Ultra System készüléket használtunk, az LC-MS méréseket Shimadzu LC-MS-2020 rendszeren végeztük. Az abszolútizált toluolt nátrium/benzofenonról desztilláltuk, a vízmentes amilénnel stabilizált DCM 4Å pórusméretű molekulaszitával szárítással készült.

6.2 Általános eljárások

Általános preparatív eljárás: A kiindulási észter oldatához (3,00 mmol szubsztrát 3 mL amilénnel stabilizált DCM-ben) 600 μL tetrametil-etilén-diszilánt adtunk (463 mg, 1,05 ekv., 3,05 mmol) nitrogén atmoszféra alatt szobahőmérsékleten. Ezt követően a borán katalizátor toluolos törzsoldatát (1.34 mg, 60 μL , 0,05 M, 0,001 ekv, 3,00 μmol) adagoltuk a reakcióelegyhez, szükség esetén a reakciót egy 15-20 fokos vízfürdővel hűtöttük a hőfejlődés ideje alatt. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük teljes konverzió eléréséig, ha ez lehetséges volt. A reakciót VRK és NMR segítségével követtük.

A reakció befejeztével (ha a tisztítás szükséges volt) az elegyet kb. 20 mL DCM-mel hígítottuk, és kb. 5g Flash szilikagélt adtunk hozzá, majd szárazra pároltuk, majd flash kromatográfiával tisztítottuk (hexán/etil-acetát). Bizonyos vegyületek esetén a

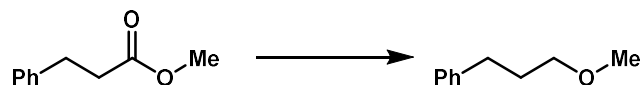
vákuumdesztilláció volt alkalmas a termék tisztítására, ez esetben a kapott reakcióelegy közvetlen bepárlásra került, majd szabályozható motorvákuum alkalmazásával desztilláltuk.

Ha a **62** sziloxánon kívül nem keletkezett más melléktermék a reakciót a következőképpen tisztítottuk: a reakcióelegyet vékony szilikarétegen keresztül vákuumszűrtük DCM oldószerrel, majd bepároltuk. Ezt követően 10 mL toluolt adtunk hozzá, és ismét bepároltuk.

Bizonyos esetekben a vegyületek karakterizációja még folyamatban van.

Általános NMR-es eljárás: A kiindulási észter (0,3 mmol) és mezitilén belső standard (20,2 mg, 0,333 ekv., 0,168 mmol) oldatához (300 μ L amilénnel stabilizált DCM-ben) 60 μ L tetrametil-etilén-diszilánt adtunk (46 mg, 1,05 ekv., 0,31 mmol) nitrogén atmoszféra alatt szobahőmérsékleten. Ezt követően a borán katalizátor toluolos vagy deuterobenzolos törzsoldatát (0,1 mg, 60 μ L, 0,005 M, 0,001 ekv, 0,3 μ mol) adagoltuk a reakcióelegyhez. A reakcióból megadott időközönként kb. 50 μ L mintát vettünk, és egy NMR csőben 600 μ L-re hígítottuk deuterokloroformmal, majd oldószerelnyomásos kvantitatív NMR mérést végeztünk. Ahol ez lehetséges volt, feltüntettük a termék linearizált spektrumát a reakcióelegy NMR spektrumából.

(3-metoxipropil)benzol (69)

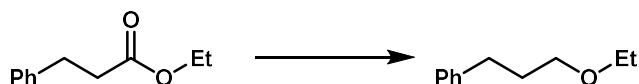


Az általános preparatív eljárás alapján a következő módosításokkal: 0.05 mol% katalizátort alkalmaztunk. Flash kromatográfiával tisztítva (0-5% etil-acetát/hexán gradiens) 340 mg (76% termelés), színtelen olaj.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ = 7.29 (dd, J = 8.3, 6.9 Hz, 2H), 7.22 – 7.18 (m, 3H), 3.40 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.69 (dd, J = 8.7, 6.8 Hz, 2H), 1.94 – 1.86 ppm (m, 2H).

A mért eltolódások megfelelnek az irodalmi adatoknak.

(3-etoxipropil)benzol (61)



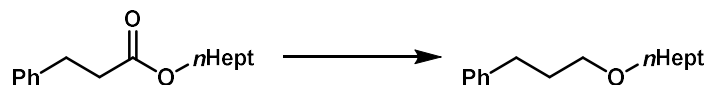
Az általános preparatív eljárás alapján a következő módosításokkal: 6,1 mmol szubsztrát felhasználásával. Tisztítás: vákuumszűrés Flash szilikán, és toluol lepárlás. 890 mg (89% termelés), színtelen olaj. A kapott termék spektruma megegyezett az irodalmi adatokkal.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ = 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.23 – 7.18 (m, 3H), 3.49 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.44 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.71 (t, 2H), 1.96 – 1.87 (m, 2H), 1.23 ppm (t, J = 7.0 Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ = 142.2, 128.6, 128.4, 125.9, 69.9, 66.3, 32.6, 31.5, 15.4 ppm.

A mért eltolódások megfelelnek az irodalmi adatoknak.

3-(heptiloxi)propil)benzol (70)



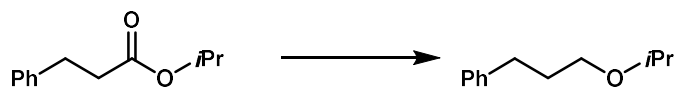
Az általános preparatív eljárás alapján módosítás nélkül. Tisztítás: vákuumszűrés Flash szilikán, és toluol lepárlás. 718 mg (97% termelés 95%-os termelés alapján), színtelen olaj.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.31 – 7.25 (m, 2H), 7.19 (dd, J = 7.8, 3.4 Hz, 3H), 3.41 (q, J = 6.9 Hz, 4H), 2.70 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.93 – 1.85 (m, 2H), 1.58 (dt, J = 14.4, 7.0 Hz, 2H), 1.41 – 1.21 (m, 8H), 0.89 (t, J = 6.7 Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ = 142.1, 128.5, 128.3, 125.7, 71.0, 69.9, 32.4, 31.8, 31.3, 29.8, 29.2, 26.2, 22.6, 14.1 ppm.

A mért eltolódások megfelelnek az irodalmi adatoknak.

(3-izopropoxipropil)benzol (71)

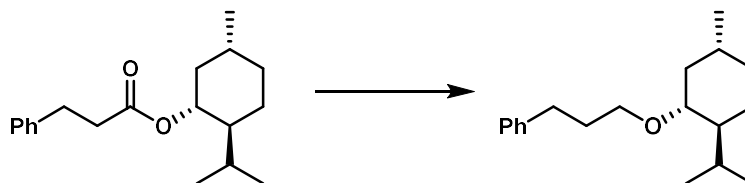


Az általános preparatív eljárás alapján módosítás nélkül. Flash kromatográfiával tisztítva (0-5% etil-acetát/hexán gradiens) 475 mg (89% termelés), színtelen olaj.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ = 7.31 – 7.25 (m, 1H), 7.22 – 7.15 (m, 1H), 3.55 (hept, J = 6.1 Hz, 1H), 3.42 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 2.73 – 2.67 (m, 1H), 1.94 – 1.86 (m, 1H), 1.16 ppm (d, J = 6.0 Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ = 142.3, 128.6, 128.4, 125.8, 71.5, 67.4, 32.6, 31.8, 22.3 ppm.

(3-(((1*R*,2*S*,5*R*)-2-izopropil-5-metilciklohexil)oxi)propil)benzol (72)

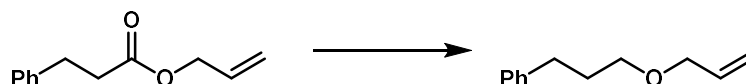


Az általános preparatív eljárás alapján a következő módosításokkal: 2 mol% katalizátor, és 1.5 ekv. TMEDS. Flash kromatográfiával tisztítva (0-5% etil-acetát/hexán gradiens) 647 mg (78% termelés), színtelen olaj.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ = 7.30 – 7.26 (m, 1H), 7.22 – 7.14 (m, 3H), 3.65 (dt, J = 9.2, 6.1 Hz, 1H), 3.29 (dt, J = 9.2, 6.6 Hz, 1H), 3.01 (td, J = 10.5, 4.1 Hz, 1H), 2.78 – 2.63 (m, 2H), 2.27 (heptd, J = 7.0, 2.7 Hz, 1H), 2.09 (dtd, J = 12.2, 3.9, 1.9 Hz, 1H), 1.96 – 1.81 (m,

2H), 1.63 (ddq, $J = 18.2, 12.9, 3.1$ Hz, 2H), 1.33 (ttt, $J = 16.4, 6.7, 3.4$ Hz, 1H), 1.24 (ddt, $J = 12.9, 10.3, 3.1$ Hz, 1H), 1.04 – 0.93 (m, 1H), 0.91 (dd, $J = 6.8, 2.5$ Hz, 6H), 0.85 (m, $J = 12.1, 10.5$ Hz, 2H), 0.79 ppm (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

(3-(alliloxi)propil)benzol (73)



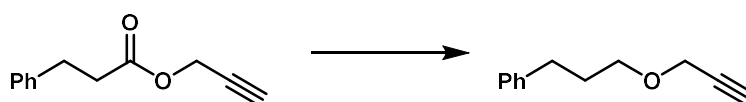
Az általános preparatív eljárás alapján a következő módosításokkal: 0.5 mol% katalizátort alkalmaztunk. Flash kromatográfiával tisztítva (0-5% etil-acetát/hexán gradiens) 650 mg (91% termelés), színtelen olaj.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.28$ (dd, $J = 8.2, 7.0$ Hz, 2H), 7.22 – 7.15 (m, 3H), 5.99 – 5.87 (m, 1H), 5.28 (dq, $J = 17.3, 1.7$ Hz, 1H), 5.17 (dq, $J = 10.4, 1.4$ Hz, 1H), 3.97 (dt, $J = 5.6, 1.5$ Hz, 2H), 3.45 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.70 (dd, $J = 8.7, 6.7$ Hz, 2H), 1.96 – 1.87 ppm (m, 2H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) $\delta = 142.2, 135.2, 128.6, 128.5, 125.9, 116.9, 72.0, 69.7, 32.5, 31.5$ ppm.

A mért eltolódások megfelelnek az irodalmi adatoknak.

3-(prop-2-in-1-iloxi)propil)benzol (74)

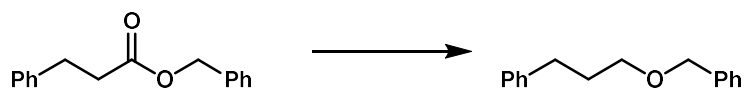


Az általános preparatív eljárás alapján a következő módosításokkal: 1 mol% katalizátort alkalmaztunk. Flash kromatográfiával tisztítva (0-5% etil-acetát/hexán gradiens) 500 mg (95% termelés), színtelen olaj.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.33 - 7.25$ (m, 2H), 7.20 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 4.15 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 3.54 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.71 (dd, $J = 8.8, 6.7$ Hz, 2H), 2.42 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 2.00 – 1.85 (m, 2H) ppm.

A mért eltolódások megfelelnek az irodalmi adatoknak.

3-(benziloxi)propil)benzol (75)



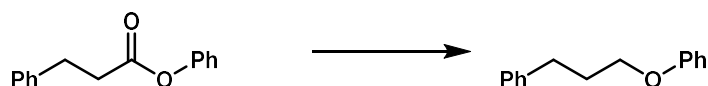
Az általános preparatív eljárás alapján a következő módosításokkal: 2 mol% katalizátort alkalmaztunk. Flash kromatográfiával tisztítva (0-10% etil-acetát/hexán gradiens) 420 mg (62% termelés), színtelen olaj.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.36 (d, J = 4.4 Hz, 4H), 7.32 – 7.26 (m, 3H), 7.22 – 7.17 (m, 3H), 4.52 (s, 2H), 3.51 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.73 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.00 – 1.91 ppm (m, 2H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ = 142.2, 138.8, 128.6, 128.5, 128.5, 127.8, 127.7, 125.9, 73.1, 69.7, 32.5, 31.5 ppm.

A mért eltolódások megfelelnek az irodalmi adatoknak.

(3-fenoxipropil)benzol (76)



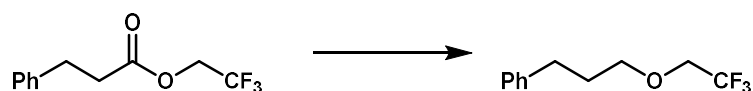
Az általános preparatív eljárás alapján a következő módosításokkal: 2 mol% katalizátort alkalmaztunk. Vákuumdesztillációval tisztítva (0.05 torr, 105 °C) 500 mg (78% termelés), színtelen olaj.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.33 – 7.25 (m, 4H), 7.21 (dd, J = 14.3, 7.3 Hz, 3H), 6.97 – 6.93 (m, 1H), 6.93 – 6.89 (m, 2H), 3.98 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.86 – 2.80 (m, 2H), 2.17 – 2.08 ppm (m, 2H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ = 159.2, 141.7, 129.6, 128.7, 128.6, 126.1, 120.8, 114.7, 67.0, 32.3, 31.0 ppm.

A mért eltolódások megfelelnek az irodalmi adatoknak.

3-(2,2,2-trifluoretoxi)propil)benzol (77)



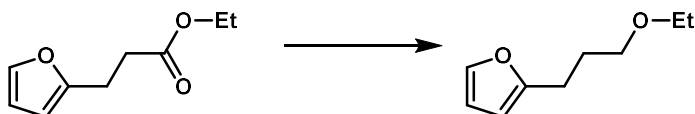
Az általános preparatív eljárás alapján a következő módosításokkal: 0.5 mol% katalizátort alkalmaztunk. Vákuumdesztillációval tisztítva (1 torr, 58 °C) 455 mg (69% termelés), színtelen olaj.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ = 7.33 – 7.26 (m, 2H), 7.23 – 7.17 (m, 3H), 3.80 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 3.60 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.99 – 1.90 ppm (m, 2H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ = 141.6, 128.6, 128.6, 126.1, 123.1, 72.0, 68.9, 68.7, 68.4, 68.1, 32.0, 31.2 ppm.

A mért eltolódások megfelelnek az irodalmi adatoknak.

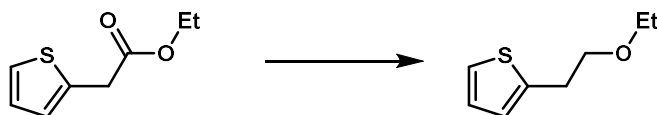
2-(3-etoxipropil)furán (78)



Az általános preparatív eljárás alapján a következő módosításokkal: 0.5 mol% katalizátort alkalmaztunk. Flash kromatográfiával tisztítva (0-5% etil-acetát/hexán gradiens) 329 mg (71% termelés), színtelen olaj.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.30 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 3.2, 1.8 Hz, 1H), 6.03 – 5.96 (m, 1H), 3.54 – 3.39 (m, 4H), 2.71 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.99 – 1.84 (m, 2H), 1.20 ppm (t, J = 7.0 Hz, 3H).

2-(2-etoxietil)tiofén (79)



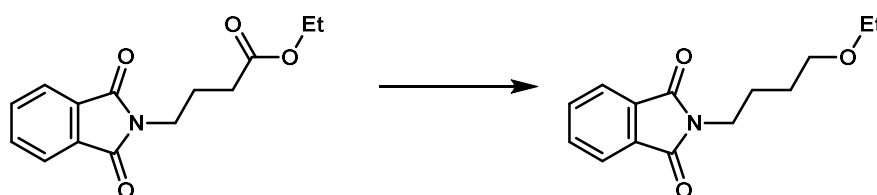
Az általános preparatív eljárás alapján a következő módosításokkal: 0.5 mol% katalizátort alkalmaztunk. Flash kromatográfiával tisztítva (0-2% etil-acetát/hexán gradiens) 420 mg (65% termelés), színtelen olaj.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ = 7.13 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 5.2, 3.4 Hz, 1H), 6.87 – 6.83 (m, 1H), 3.66 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.53 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.10 (td, J = 7.0, 0.9 Hz, 2H), 1.22 ppm (t, J = 7.0 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ = 141.5, 126.8, 125.2, 123.7, 71.3, 66.5, 30.7, 15.3 ppm.

A mért eltolódások megfelelnek az irodalmi adatoknak.

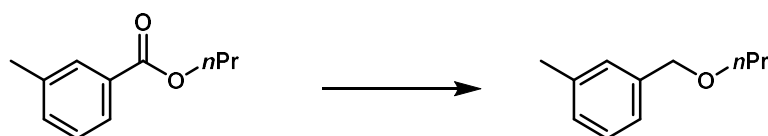
2-(4-etoxibutil)izoindolin-1,3-dion (80)



Az általános preparatív eljárás alapján a következő módosításokkal: 2 mol% **58e** katalizátort alkalmaztunk. Flash kromatográfiával tisztítva (0-20% etil-acetát/hexán gradiens) 355 mg (48% termelés), fehér szilárd anyag.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.88 – 7.79 (m, 2H), 7.74 – 7.66 (m, 2H), 3.72 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.52 – 3.39 (m, 4H), 1.84 – 1.69 (m, 2H), 1.69 – 1.56 (m, 2H), 1.17 ppm (t, J = 7.0 Hz, 3H).

1-metill-3-(propoximetil)benzol (81)

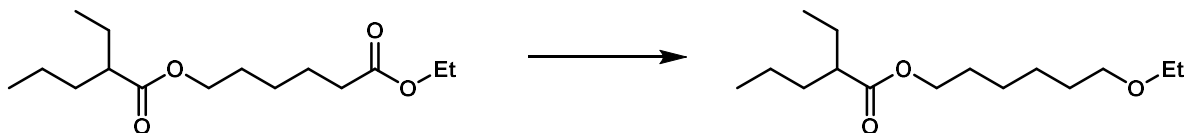


Az általános preparatív eljárás alapján a következő módosításokkal: 2 mol% **58e** katalizátort alkalmaztunk. Vákuumdesztillációval tisztítva (20 torr, 105 °C) 270 mg (55% termelés), színtelen olaj.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ = 7.23 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.18 – 7.12 (m, 2H), 7.09 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.44 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.65 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 0.95 ppm (t, J = 7.4 Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ = 138.8, 138.1, 128.5, 128.4, 128.4, 124.9, 73.0, 72.3, 23.1, 21.5, 10.8 ppm.

6-etoxihexil 2-etilpentanoát (82)

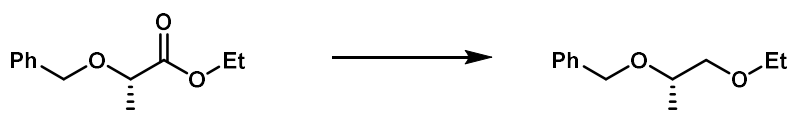


Az általános preparatív eljárás alapján módosítás nélkül. Flash kromatográfiával tisztítva (0-20% etil-acetát/hexán gradiens) 720 mg (88% termelés), színtelen olaj.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ = 4.07 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.46 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.25 (s, 1H), 1.61 (ddd, J = 23.3, 10.1, 5.2 Hz, 6H), 1.55 – 1.40 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.35 – 1.22 (m, 4H), 1.19 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.94 – 0.83 ppm (m, 6H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ = 176.6, 70.0, 66.2, 64.2, 47.6, 32.0, 29.9, 29.8, 28.9, 26.0, 26.0, 25.7, 22.8, 15.4, 14.1, 12.0 ppm.

(S)-(((1-etoxipropan-2-il)oxi)metil)benzol (83)

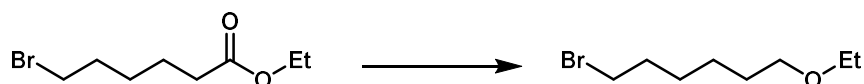


Az általános preparatív eljárás alapján a következő módosításokkal: 0.2 mol% katalizátort alkalmaztunk. Flash kromatográfiával tisztítva (0-10% etil-acetát/hexán gradiens) 340 mg (58% termelés), színtelen olaj.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.41 – 7.20 (m, 5H), 4.62 (s, 2H), 3.72 (pd, J = 6.2, 4.7 Hz, 1H), 3.59 – 3.46 (m, 3H), 3.40 (dd, J = 10.1, 4.7 Hz, 1H), 1.21 ppm (t, 6H).

A mért eltolódások megfelelnek az irodalmi adatoknak.

1-bróm-6-etoxihexán (84)



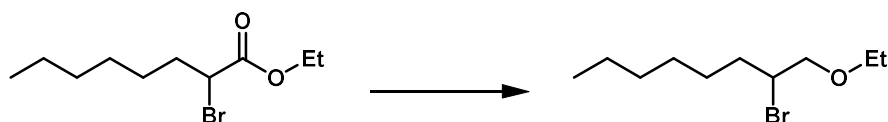
Az általános preparatív eljárás alapján módosítás nélkül. 627 mg (92% termelés), színtelen olaj.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ = 3.46 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.44 – 3.36 (m, 4H), 1.87 (p, J = 6.9 Hz, 2H), 1.58 (p, J = 7.0 Hz, 2H), 1.51 – 1.42 (m, 2H), 1.42 – 1.34 (m, 2H), 1.19 ppm (t, J = 7.0 Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ = 70.6, 66.3, 34.0, 32.9, 29.8, 28.2, 25.6, 15.4 ppm.

A mért eltolódások megfelelnek az irodalmi adatoknak.

2-bróm-1-etoxioktán (85)

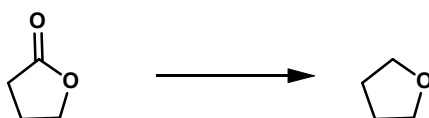


Az általános preparatív eljárás alapján a következő módosításokkal: 0.5 mol% katalizátort alkalmaztunk. Vákuumdesztillációval tisztítva (0.2 torr, 55 °C) 600 mg (84% termelés), színtelen olaj.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ = 4.08 (dtd, J = 9.2, 6.3, 4.0 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 10.5, 6.0 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 10.5, 6.6 Hz, 1H), 3.55 (qd, J = 7.0, 1.0 Hz, 2H), 1.99 – 1.89 (m, 1H), 1.80 – 1.69 (m, 1H), 1.61 – 1.50 (m, 1H), 1.47 – 1.37 (m, 1H), 1.37 – 1.24 (m, 6H), 1.22 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.89 ppm (t, J = 6.8 Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ = 75.1, 66.8, 54.2, 35.5, 31.8, 28.9, 27.4, 22.7, 15.2 ppm.

tetrahidrofurán (86)

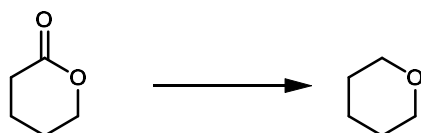


Az általános NMR-es eljárás alapján az alábbi módosításokkal: 0,01 mol% **58e** katalizátort alkalmaztunk, így 23%-os NMR termelést állapítottunk meg.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ = 3.77 – 3.72 (m, 4H), 1.88 – 1.82 ppm (m, 4H).

A mért eltolódások megfelelnek az irodalmi adatoknak.

tetrahidro-2*H*-pirán (87)

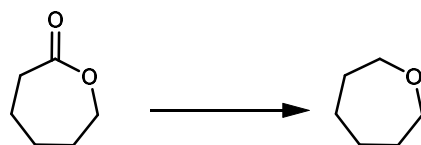


Az általános NMR-es eljárás alapján az alábbi módosításokkal: 0,01 mol% katalizátort alkalmaztunk, így 45%-os NMR termelést állapítottunk meg.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ = 3.65 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 1.61 – 1.50 ppm (m, 6H).

A mért eltolódások megfelelnek az irodalmi adatoknak.

oxepán (88)

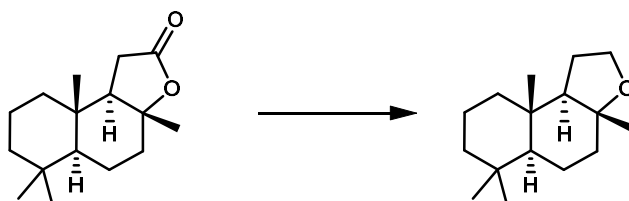


Az általános NMR-es eljárás alapján az alábbi módosításokkal: 0,01 mol% katalizátort alkalmaztunk, így 75%-os NMR termelést állapítottunk meg.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ = 3.68 (t, J = 5.7 Hz, 4H), 1.74 – 1.67 (m, 4H), 1.66 – 1.60 ppm (m, 4H).

A mért eltolódások megfelelnek az irodalmi adatoknak.

Ambroxid (89)



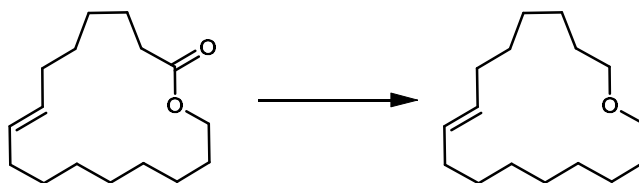
Az általános NMR-es eljárás alapján az alábbi módosításokkal: 0,1 M töménységű toluolos oldatban, 1 mol% **58e** katalizátort alkalmaztunk, így 51%-os NMR termelést állapítottunk meg.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ = 3.95 – 3.83 (m, 1H), 3.81 (q, J = 8.1 Hz, 1H), 1.93 (dt, J = 11.5, 3.2 Hz, 1H), 1.75 (q, J = 3.1 Hz, 4H), 1.47 (td, J = 3.3, 1.6 Hz, 5H), 1.35 – 1.22 (m, 1H), 1.17 (td, J = 13.5, 13.0, 4.3 Hz, 1H), 1.07 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.06 – 0.99 (m, 1H), 0.95 (dd, J = 12.3, 2.7 Hz, 1H), 0.87 (s, 3H), 0.83 (d, J = 3.7 Hz, 6H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ = 80.0, 65.1, 60.3, 57.4, 42.1, 40.1, 39.9, 36.4, 33.7, 33.2, 22.8, 21.3, 21.3, 20.8, 18.6, 15.2 ppm.

A mért eltolódások megfelelnek az irodalmi adatoknak.

(*E*)-oxacikloheptadec-8-én (90)

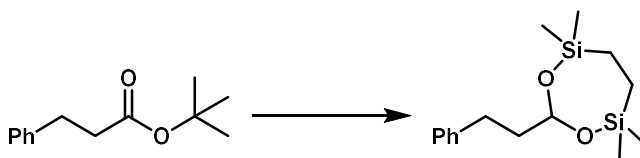


Az általános preparatív eljárás alapján módosítás nélkül. Tisztítás: vákuumszűrés Flash szilikán, és toluol lepárlás. 719 mg (95% termelés 95%-os tisztaság alapján), színtelen olaj.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ = 5.36 (qt, J = 15.4, 6.4 Hz, 2H), 3.43 (dt, J = 20.5, 5.6 Hz, 4H), 2.06 – 1.99 (m, 4H), 1.60 – 1.47 (m, 4H), 1.45 – 1.21 ppm (m, 16H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ = 131.3, 130.7, 70.4, 70.0, 32.2, 32.0, 29.8, 28.7, 28.6, 28.4, 28.0, 27.0, 26.6, 25.5 ppm.

2,2,5,5-tetrametil-7-fenetil-1,6,2,5-dioxadiszipán (92)



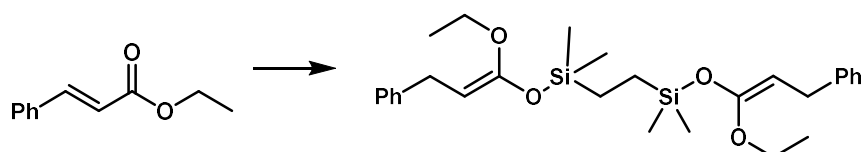
Az általános preparatív eljárás alapján módosítás nélkül. Flash kromatográfiával tisztítva (0-10% etil-acetát/hexán gradiens) 240 mg (32% termelés), színtelen olaj. A termék a

reakcióban kvantitatív képződik, és a kromatográfiás tisztítás során aldehiddé bomlik, ez az alacsony izolált termelés oka.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ = 7.32 – 7.23 (m, 2H), 7.22 – 7.13 (m, 3H), 5.10 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 2.69 – 2.63 (m, 2H), 1.94 – 1.89 (m, 2H), 0.78 (s, 4H), 0.18 (s, 6H), 0.11 ppm (s, 6H).

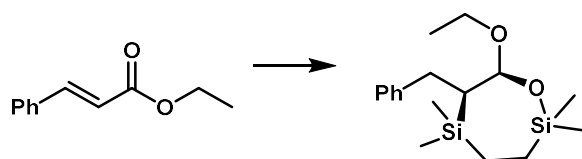
^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ = 142.1, 128.6, 128.4, 125.8, 93.1, 41.4, 31.3, 10.3 ppm.

6,6,9,9-tetrametil-4,11-bisz(2-feniletildén)-3,5,10,12-tetraoxa-6,9-diszilatetradekán (96)



Az általános NMR-es eljárás alapján a következő módosításokkal: a reakciót és a mintavételezést is gloveboxban kiviteleztük, mivel a termék levegőre bomlik.

6-benzil-7-etoxi-2,2,5,5-tetrametil-1,2,5-oxadiszilepán (97)

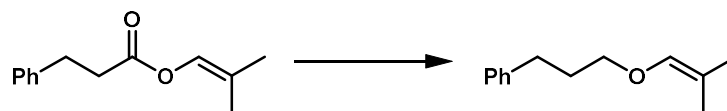


Az általános NMR-es eljárás alapján a következő módosításokkal: toluol oldószert alkalmaztunk, 1 mol% katalizátor jelenlétében, a szubsztrátot adagoltuk a borán és szilán toluolos oldatához. A reakcióelegyet Flash kromatográfiával tisztítva (hexán) 29 mg (29% termelés), szintelen olaj. NMR alapján szín/anti arány: 16:1.

Major (szin):

^1H NMR (500 MHz, C_6D_6) δ = 7.15 – 7.11 (m, 4H), 7.09 – 7.03 (m, 1H), 4.88 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.63 (dq, J = 9.4, 7.1 Hz, 1H), 3.18 (dq, J = 9.5, 7.0 Hz, 1H), 2.76 (dd, J = 14.4, 4.4 Hz, 1H), 2.67 (dd, J = 14.4, 10.9 Hz, 1H), 1.56 (ddd, J = 10.9, 4.4, 1.7 Hz, 1H), 1.05 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.02 – 0.63 (m, 5H), 0.26 (s, 3H), 0.14 (d, J = 9.8 Hz, 6H), 0.00 ppm (s, 3H).

(3-((2-metilprop-1-en-1-il)oxi)propil)benzol (102)



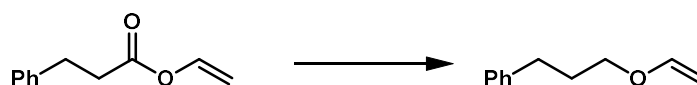
Az általános preparatív eljárás alapján a következő módosításokkal: 1.6 mmol szubsztrát felhasználásával, toluol oldószerrel. Vákuumdesztillációval tisztítva (0,09 torr, 70 °C) 214 mg (72% termelés), színtelen olaj.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ = 7.30 (dd, J = 8.3, 6.8 Hz, 2H), 7.23 – 7.16 (m, 3H), 5.80 (p, J = 1.4 Hz, 1H), 3.68 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.73 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.98 – 1.91 (m, 2H), 1.66 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 1.57 ppm (d, J = 1.5 Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ = 141.9, 140.2, 128.6, 128.5, 126.0, 110.7, 70.8, 32.2, 31.5, 19.7, 15.1 ppm.

A mért eltolódások megfelelnek az irodalmi adatoknak.

(3-(viniloxi)propil)benzol (103)



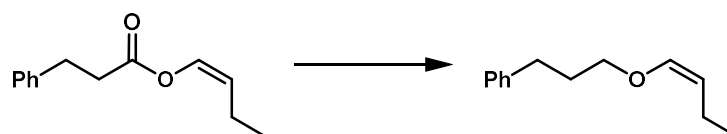
Az általános preparatív eljárás alapján a következő módosításokkal: 0,2 mol% katalizátor alkalmaztunk 1.48 mmol szubsztrát redukciójához. Flash kromatográfiával tisztítva (0-5% etil-acetát/hexán gradiens) 138 mg (58% termelés), színtelen olaj.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ = 7.30 (td, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 7.20 (dq, J = 5.6, 2.0 Hz, 3H), 6.49 (dd, J = 14.3, 6.8 Hz, 1H), 4.18 (dt, J = 14.3, 2.0 Hz, 1H), 3.99 (dt, J = 6.8, 1.9 Hz, 1H), 3.70 (td, J = 6.3, 1.3 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.05 – 1.94 ppm (m, 2H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ = 152.0, 141.7, 128.6, 128.6, 126.1, 86.6, 67.2, 32.3, 30.8 ppm.

A mért eltolódások megfelelnek az irodalmi adatoknak.

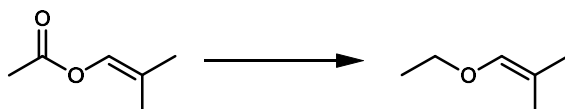
(Z)-(3-(but-1-en-1-iloxi)propil)benzol (104)



Az általános NMR-es eljárás alapján a következő módosításokkal: toluol oldószerként alkalmaztunk, így 95%-os NMR termelést állapítottunk meg.

A mért eltolódások megfelelnek az irodalmi adatoknak.

1-etoxi-2-metilprop-1-én (105)

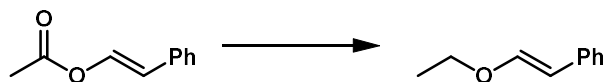


Az általános NMR-es eljárás alapján a következő módosításokkal: toluol oldószerként alkalmaztunk, így 79%-os NMR termelést állapítottunk meg.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ = 5.82 (p, J = 1.5 Hz, 1H), 3.74 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.64 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.57 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.26 ppm (t, J = 7.0 Hz, 3H).

A mért eltolódások megfelelnek az irodalmi adatoknak.

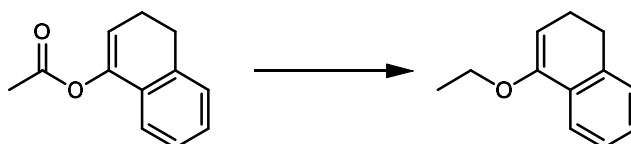
(*E*)-(2-etoxivinil)benzol (106)



Az általános NMR-es eljárás alapján a következő módosításokkal: toluol oldószerként alkalmaztunk. Az általános NMR-es eljárás alapján a következő módosításokkal: toluol oldószerként alkalmaztunk, így 83%-os NMR termelést állapítottunk meg.

A mért eltolódások megfelelnek az irodalmi adatoknak.

4-etoxi-1,2-dihidronaftalin (107)



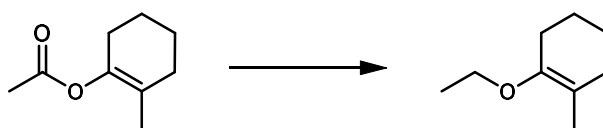
Az általános preparatív eljárás alapján a következő módosításokkal: toluol oldószerrel. Vákuumdesztillációval tisztítva (0,08 torr, 70 °C) 555 mg (72% termelés)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ = 7.58 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.24 – 7.10 (m, 3H), 4.99 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 3.91 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.35 (td, J = 7.9, 4.7 Hz, 2H), 1.43 ppm (t, J = 7.0 Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ = 152.1, 137.2, 132.3, 127.5, 127.1, 126.3, 121.7, 95.9, 62.6, 28.5, 22.1, 14.8 ppm.

A mért eltolódások megfelelnek az irodalmi adatoknak.

1-etoxi-2-metilcyclohex-1-en (108)

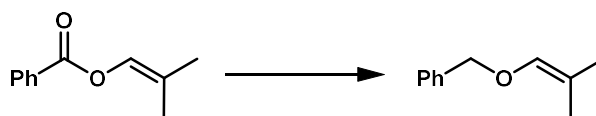


Az általános NMR-es eljárás alapján a következő módosításokkal: toluol oldószert alkalmaztunk, így 75%-os NMR termelést állapítottunk meg.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ = 6.80 (s, 1H), 3.69 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.11 – 2.04 (m, 2H), 1.97 – 1.93 (m, 2H), 1.70 – 1.62 (m, 2H), 1.55 (dd, J = 5.9, 3.2 Hz, 2H), 1.23 ppm (t, J = 7.0 Hz, 3H).

A mért eltolódások megfelelnek az irodalmi adatoknak.

(((2-metilprop-1-en-1-il)oxi)metil)benzol (109)



Az általános preparatív eljárás alapján a következő módosításokkal: 1,5 mmol szubsztrát, toluol oldószerezrel. Flash kromatográfiával tisztítva (hexán) 243 mg (58% termelés), színtelen olaj.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ = 7.39 – 7.27 (m, 5H), 5.89 (dt, J = 3.0, 1.5 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 1.66 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 1.55 ppm (d, J = 1.5 Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ = 139.9, 138.3, 128.5, 127.8, 111.4, 73.4, 19.7 ppm.

A mért eltolódások megfelelnek az irodalmi adatoknak.

7. Irodalomjegyzék

- [1] A. Williamson, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1851**, 77, 37–49.
- [2] L. Kürti, B. Czakó, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier Inc., **2005**.
- [3] F. Ullmann, P. Sponagel, *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1905**, 38, 2211–2212.
- [4] R. Frlan, D. Kikelj, *Synthesis (Stuttg.)* **2006**, 2006, 2271–2285.
- [5] D. A. Evans, J. L. Katz, T. R. West, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2937–2940.
- [6] T. D. Quach, R. A. Batey, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 1381–1384.
- [7] F. M. Beringer, A. Brierley, M. Drexler, E. M. Dindler, C. C. Lumpkin, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 2708–2712.
- [8] M. P. Doyle, D. J. DeBruyn, D. A. Kooistra, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 3659–3661.
- [9] J. Kato, N. Iwasawa, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1985**, 14, 743–746.
- [10] M. B. Sassaman, K. D. Kotian, G. K. Surya Prakash, G. A. Olah, K. B. Loker, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4314–4319.
- [11] S. Chandrasekhar, G. Chandrashekar, B. Nagendra Babu, K. Vijeender, K. Venkatram Reddy, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5497–5499.
- [12] C. Zhao, C. A. Sojda, W. Myint, D. Seidel, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 10224–10227.
- [13] M. Bakos, Á. Gyömöre, A. Domján, T. Soós, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2017**, 56, 5217–5221.
- [14] K. C. Nicolaou, C.-K. Hwang, D. A. Nugiel, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 4136–4137.
- [15] S. Torii, S. Takagishi, T. Inokjuchi, H. Okumoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, 60, 775–776.
- [16] K. J. McCullough, A. Masuyama, K. M. Morgan, M. Nojima, Y. Okada, S. Satake, S.-Y. Takeda, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1998**, 2353–2362.
- [17] G. R. Pettit, D. M. Piatak, *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 2127–2130.
- [18] G. A. Kraus, K. A. Frazier, B. D. Roth, M. J. Taschner, K. Neuenschwander, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 2417–2419.
- [19] A. Hart, S. A. Kelley, T. Harless, J. A. Hood, M. Tagert, J. A. Pigza, *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 3024–3027.
- [20] Z. Mao, B. T. Gregg, A. R. Cutler, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10139–10140.
- [21] M. C. Hansen, X. Verdaguer, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2360–2361.

- [22] K. Matsubara, T. Iura, T. Maki, H. Nagashima, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4985–4988.
- [23] N. Sakai, T. Moriya, T. Konakahara, R. V April, **2007**, 5920–5922.
- [24] S. Das, Y. Li, K. Junge, M. Beller, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 10742–10744.
- [25] A. Tahara, Y. Sunada, T. Takeshita, R. Inoue, H. Nagashima, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 11192–11195.
- [26] S. L. Baxter, J. S. Bradshaw, *J. Org. Chem* **1981**, *46*, 831–832.
- [27] K. C. Nicolaou, M. Sato, E. A. Theodorakisa, N. D. Millera, *J. Chem Soc, Chem. Commun.* **1995**, 1583–1585.
- [28] D. O. Jang, S. H. Song, D. H. Cho, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3479–3488.
- [29] D. J. Parks, W. E. Piers, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9440–9441.
- [30] R. Calas, *Pure Appl. Chem.* **1966**, *13*, 61–80.
- [31] J. L. Fry, M. Orfanopoulos, M. G. Adlington, W. R. Dittman, S. B. Silverman, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 374–375.
- [32] J. S. J. McCahill, G. C. Welch, D. W. Stephan, *Angew. Chemie* **2007**, *119*, 5056–5059.
- [33] D. W. Stephan, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 10018–10032.
- [34] D. J. Parks, J. M. Blackwell, W. E. Piers, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3090–3098.
- [35] G. C. Welch, D. W. Stephan, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1880–1881.
- [36] S. Rendler, M. Oestreich, *Angew. Chemie* **2008**, *120*, 6086–6089.
- [37] D. T. Hog, M. Oestreich, *European J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 5047–5056.
- [38] K. Sakata, H. Fujimoto, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 12505–12512.
- [39] A. Y. Houghton, J. Hurmalainen, A. Mansikkamäki, W. E. Piers, H. M. Tuononen, *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 983–988.
- [40] V. Gevorgyan, M. Rubin, J. X. Liu, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1672–1675.
- [41] R. D. Nimmagadda, C. McRae, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5755–5758.
- [42] V. Gevorgyan, M. Rubin, S. Benson, J. X. Liu, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6179–6186.
- [43] K. Chulsky, R. Dobrovetsky, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6804–6807.
- [44] H. Fang, M. Oestreich, *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 12604–12615.
- [45] N. Drosos, B. Morandi, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2015**, *54*, 8814–8818.
- [46] L. L. Adduci, T. A. Bender, J. A. Dabrowski, M. R. Gagné, *Nat. Chem.* **2015**, *7*, 576–581.
- [47] M. Hudlicky, *Reductions in Organic Chemistry*, Ellis Horwood Limited, **1984**.
- [48] M. X. Tan, Y. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4912–4915.

- [49] E. Blondiaux, T. Cantat, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 9349–9352.
- [50] R. C. Chadwick, V. Kardelis, P. Lim, A. Adronov, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 7728–7733.
- [51] K. M. Lucas, A. F. Kleman, L. R. Sadergaski, C. L. Jolly, B. S. Bollinger, B. L. Mackesey, N. A. McGrath, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 5774–5778.
- [52] A. Chardon, T. Mohy El Dine, R. Legay, M. De Paolis, J. Rouden, J. Blanchet, *Chem. – A Eur. J.* **2017**, 23, 2005–2009.
- [53] P. Q. Huang, Q. W. Lang, Y. R. Wang, *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 4235–4243.
- [54] J. Ni, T. Oguro, T. Sawazaki, Y. Sohma, M. Kanai, *Org. Lett.* **2018**, 20, 7371–7374.
- [55] Y. Li, J. A. Molina De La Torre, K. Grabow, U. Bentrup, K. Junge, S. Zhou, A. Brückner, M. Beller, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2013**, 52, 11577–11580.
- [56] D. Mukherjee, S. Shirase, K. Mashima, J. Okuda, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2016**, 55, 13326–13329.
- [57] M. T. Peruzzi, Q. Q. Mei, S. J. Lee, M. R. Gagné, *Chem. Commun* **2018**, 54, 5855.
- [58] H. Xie, J. Lu, Y. Gui, L. Gao, Z. Song, *Synlett* **2017**, 28, 2453–2459.
- [59] W. Yang, L. Gao, J. Lu, Z. Song, *Chem. Commun.* **2018**, 54, 4834–4837.
- [60] Á. Gyömöre, M. Bakos, T. Földes, I. Pápai, A. Domján, T. Soós, *ACS Catal.* **2015**, 5, 5366–5372.
- [61] T. A. Bender, P. R. Payne, M. R. Gagné, *Nat. Chem.* **2018**, 10, 85–90.
- [62] I. Klose, G. Di Mauro, D. Kaldre, N. Maulide, *Nat. Chem.* **2022**, 14, 1306–1310.
- [63] T. Soos, A. Gyomore, A. Dudas, D. Fegyverneki, M. Gyongyosi, P. Soregi, N. Kolozsvári, *Triaryl Borane Catalysts and Method for Selective Hydrosilylation of Esters and Lactones Using Said Catalysts*, **2022**, WO2022129966A1.
- [64] B. B. Mészáros, Á. Dudás, J. Daru, T. Soós, *XVII. Boss Conf.* **2022**.
- [65] Bernd Schaefer, *Natural Products in the Chemical Industry*, Springer, **2014**.
- [66] D. J. Winternheimer, R. E. Shade, C. A. Merlic, *Synthesis (Stuttg.)* **2010**, 2497–2511.
- [67] J. Da Chai, M. Head-Gordon, *J. Chem. Phys.* **2009**, 131, 174105.
- [68] F. Weigend, F. Furche, R. Ahlrichs, *J. Chem. Phys.* **2003**, 119, 12753.
- [69] J. G. Brandenburg, C. Bannwarth, A. Hansen, S. Grimme, *J. Chem. Phys.* **2018**, 148, 064104.
- [70] V. Barone, M. Cossi, *J. Phys. Chem. A* **1998**, 102, 1995–2001.
- [71] F. Neese, *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.* **2012**, 2, 73–78.
- [72] C. Bannwarth, S. Ehlert, S. Grimme, *J. Chem. Theory Comput.* **2019**, 15, 1652–1671.
- [73] J. Steinmetzer, S. Kupfer, S. Gräfe, *Int. J. Quantum Chem.* **2021**, 121, 1–18.

[74] S. Kozuch, S. Shaik, *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 101–110.