



Exo szelektív Diels-Alder reakció fahéjaldehid és származékainak felhasználásával

TDK dolgozat

Szerző(k): Győrfi Sára

4. évfolyam Vegyészmérnöki szak, BSc

Témavezető(k): Soós Tibor ¹, Forman Ferenc ², Hegedüs Kristóf ²

¹kutatócsoport vezető, HUN-REN TTK SZKI Organokatalízis Kutatócsoport

²tudományos segédmunkatárs, HUN-REN TTK SZKI Organokatalízis Kutatócsoport

Konzulens(ek): Dr. Bölcskei Hedvig

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

Lezárva: 2023.10.11.

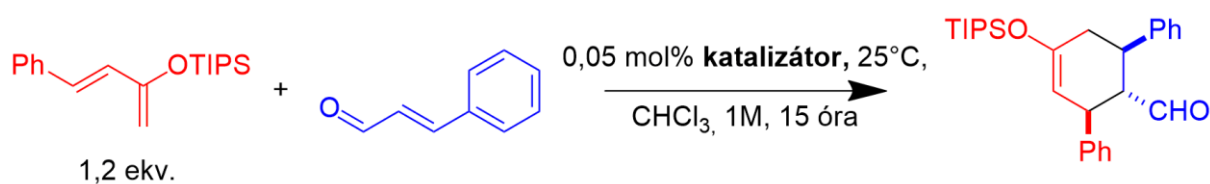
Absztrakt

A katalizátorok használata nem csak a kémia, de a mindennapi életünknek is elengedhetetlen része. A vegyipar fejlődésének egyik kulcspillére a katalizátor fejlesztés, mivel ezzel hatékonyabb és gazdaságosabb átalakításokat végezhetünk. A modern katalizátor fejlesztésnek az állandó hatékonyságnövelés mellett zöldkémiai szempontoknak, gyógyszerkémiai igényeknek is meg kell felelnie, így egyre nagyobb jelentősége van az organokatalitikus eljárásoknak [6].

Kutatócsoportunk már évek óta foglalkozik fémmentes katalizátorok fejlesztésével és alkalmazásával. Többek között szimmetrikus borán katalizátorral [44] végeztek *exo* szelektív Diels-Alder reakciót. Ennek a módszernek azonban a számos előnye mellett volt néhány hátrulütője is. A módszer középmagas (5 mol%) katalizátor mennyiséggel, aldehidek esetén pedig közepes termeléssel és közepes *exo/endo* szelektivitással működött.

Kutatómunkám során a korábban rendelkezésre álló szimmetrikus borán katalizátorokhoz képest az új aszimmetrikus triaril-borán katalizátorokkal vizsgáltam az Diels-Alder reakciót. Célom volt, hogy *exo* szelektíven tudjam végrehajtani a reakciót, és a katalizátor töltetet a korábbi 5 mol%-hoz képest lényegesen le tudjam csökkenteni.

A laboratóriumi munkám két részből állt. Az első felében a reakció körülményeinek optimalizálásával foglalkoztam. Az optimalizált reakció esetében az eredeti katalizátormennyiség töredékével, 0,05 mol% mennyiséggel teljes konverziót értem el, és az *exo/endo* arány is lényegesen javult. A második felében pedig elkészítettem a reakció kiterjeszthetőségét. Munkám során összesen 12 új, korábbi irodalomban nem ismert terméket állítottam elő, amiket NMR spektroszkópia segítségével karakterizáltam.



Vizsgált reaktivitás összefoglaló ábrája

[6] P. Ahlberg, *Adv. Inf. Nobel Price Chem.* **2001** 2001, 1–12.

[44] M. Bakos, Z. Dobi, D. Fegyverneki, Á. Gyömöre, I. Fernández, T. Soós, *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2018**, 6, 10869–10875

Tartalomjegyzék

Tartalomjegyzék.....	2
Köszönetnyilvánítás	5
Rövidítések jegyzéke.....	6
1. Bevezetés.....	7
2. Irodalmi áttekintés.....	9
2.1. Triaril-borán katalizátorok alkalmazása a szerves kémiában	9
2.2. Diels-Alder reakció általános áttekintése	11
2.3. Diels-Alder reakció Lewis-savas aktiválása.....	12
2.4. Exo szelektív Diels-Alder reakció	13
2.5. Exo szelektív karbonil alapú Diels-Alder reakció	16
3. Célkitűzés	18
4. Eredmények és kiértékelésük	19
4.1. Optimalizálás	19
4.1.1. Katalizátor optimalizálás	19
4.1.2. Oldószer optimalizálás	23
4.1.3. Koncentráció optimalizálás	24
4.1.4. Hőmérséklet optimalizálás	25
4.1.5. Reagens mennyiségének optimalizálás	26
4.1.6. A reakcióidő vizsgálata	27
4.2. Kiterjeszthetőség	29
4.3. Javasolt mechanizmus	32
5. Kísérletek és módszerek.....	33
5.1. Triizopropil(trifluormetilszulfoniloxi)szilán előállítása	33
5.2. Szilil-enol éterek előállítása	34
5.3. Telítetlen aldehidek előállítása	34
5.4. Diels-Alder reakció körülményei	35

5.5.	Előállított anyagok részletes kísérleti leírása és az exo szelektivitás bizonyítása NMR spektrum fejtéssel.....	37
5.5.1.	Az exo szelektivitás bizonyítása és a minta reakció NMR spektrumai.....	37
5.5.2.	Az előállított termékek kísérleti leírása.....	41
6.	Összefoglalás.....	47
	Irodalomjegyzék.....	49

Köszönetnyilvánítás

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

Hálásan köszönöm **Forman Ferenc** és **Hegedüs Kristóf** tudományos segédmunkatársaknak a mindennapi segítséget, figyelmet és ösztönzést, melyek szakmai és emberi fejlődésemet is elősegítették. Továbbá szeretném megköszönni Dr. Turczel Gábornak az NMR méréseknél nyújtott segítségért. További köszönetet érdemelnek a kutatócsoport tagjai, akikhez bátran fordulhattam kérdéseimmel és tanácsokkal láttak el munkám során.

Ezen felül szeretném megköszönni az Új Nemzeti Kiválóság Programnak, ami az **ÚNKP-23-1-I** és **ÚNKP-2-II** keretein belül anyagilag támogatta a munkámat.

Rövidítések jegyzéke

B(C₆F₅)₃	tris(pentafluor-fenil)-borán
BF₃	bór-trifluorid
Cbz	benzil-kloroformát
CDCl₃	deuterált kloroform
Cl₂/F₅	(2,6-diklórfenil)bis(perfluorfenil)borán
ClF₂/F₄	(2-klór-3,6-difluorfenil)bis(2,3,5,6-tetrafluorfenil)borán
DCE	1,2-diklór-etán
DCM	diklór-metán
DME	1,2-dimetoxietán
DMSO	dimetil-szulfoxid
FLP	Frusztrált Lewis-pár
GC	gázkromatográfia
GC-MS	gázkromatográfia-tömegspektrometria
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital, legmagasabb energiájú betöltött molekulapálya
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital, legalacsonyabb energiájú nem-betöltött molekulapálya
Me	metilcsoport
NMR	mágneses magrezonancia spektroszkópia
Ph	fenilcsoport
TEA	trietyl-amin
TFA	trifluorecetsav
TIPS	triizopropil-szilil csoport
TIPS-OTf	triizopropil(trifluormetilszulfoniloxi)szilán
THF	tetrahidrofurán
TMB	3,3',5,5'-tetrametil[1,1'-bifenil]-4,4'-diamin
VRK	vékonyréteg kromatográfia

1. Bevezetés

A katalizátorok használata nem csak a kémia, de a mindennapi életünknek is elengedhetetlen része. Többek között katalizátorként működik a főzővízbe oldott só, vagy az autók esetében a károsanyag kibocsájtást csökkentő nemesfém tartalmú kerámiák. Továbbá a szervezetünk működésének fenntartásához számos enzimkatalizált reakcióra van szükségünk.

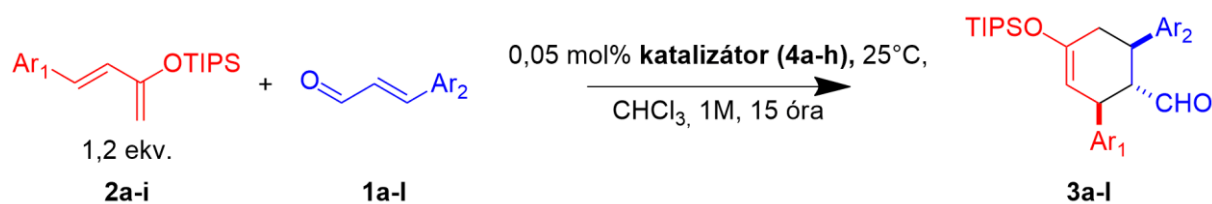
Katalizátornak nevezünk minden olyan anyagot, amely lecsökkenti egy adott reakció lejátszódásához szükséges aktiválási energiáját, ezzel jelentősen befolyásolva a reakció sebességét akár kis mennyiségben is, ám nem képes a reakció egyensúlyának eltolására és nem jelenik meg a reakció végtermékei között.

Számos anyag viselkedhet katalizátorként. Szervetlen anyagok közül lehet például egy elem, mint a platina ^[1], a palládium ^[2], vagy az arany ^[3], de akár egy molekula is, mint például a szervetlen savak ^[4]. A szerves katalizátorok szintén lehetnek kismolekulás katalizátorok, például a prolin, de bonyolult makromolekulák is, mint az enzimek ^[5].

A modern katalizátor fejlesztésnek az állandó hatékonyság növelés mellett zöldkémiai szempontoknak, gyógyszerkémiai igényeknek is meg kell felelnie. Emiatt a 20-21. század fordulójáig kiemelkedő jelentőséggel bíró átmenetifém katalizátorok mellett napjainkban egyre nagyobb jelentősége van a fémentes, organokatalitikus eljárásoknak ^[6]. Másik jelentős ipari törekedés a katalizátor hatékonyságának növelésére, mennyiségük csökkentésére irányul, mivel a katalizátorok általánosan drágák, emellett a elválasztásuk körülményes.

Kutatómunkám célja volt, hogy speciális szerkezetű, nem szimmetrikus triaril-borán katalizátoroknak (**4a-h**) vizsgáljam a reaktivitását a széleskörben ismert Diels-Alder reakción. Céлом volt, hogy a nem katalizált reakcióban megnyilvánuló kinetikai kontrollt felülírva (endo szelektivitás), exo szelektíven tudjam végrehajtani a reakciót, és a katalizátor töltetet jelentős mértékben csökkentsem, akár 0,5 mol% alá.

A Tudományos Diákköri Konferencia keretében végzett kutatómunkám két részből állt. Az első felében a reakció körülményeinek optimalizálásával foglalkoztam. A második felében pedig vizsgáltam a reakció kiterjeszthetőségét és a reakció végbemenetelét számos szubsztituens jelenlétében. A kiterjeszthetőség elkészítése során egyaránt variáltam a fahéjaldehid származékokat (**1a-l**), és a szilil-enol étereket (**2a-i**) is. A munkám során összesen 12 új terméket állítottam elő (**3a-l**), amiket NMR spektroszkópia segítségével azonosítottam.



1. ábra Saját munkám bemutatása

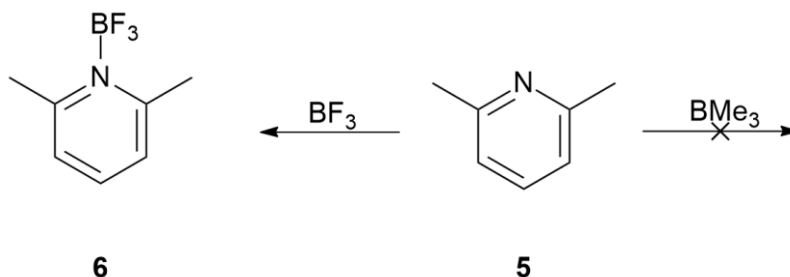
2. Irodalmi áttekintés

2.1. Triaril-borán katalizátorok alkalmazása a szerves kémiában

A szerves kémiai folyamatok Lewis-sav katalízise alatt olyan folyamatot értünk, amelyben egy katalitikus mennyiségben hozzáadott Lewis-sav elektronpár akzeptorként működve növeli a szubsztrát(ok) reakcióképességét. Ez úgy valósul meg, hogy a Lewis-sav a szubsztrátban levő magányos elektronpárral rendelkező elektronegatív atommal, például O, N, S illetve halogénatommal, átmeneti datív adduktot képez, s a részleges töltésátvitel eredményeként az érintett funkciós csoport aktiválódik, azaz szubsztitúciós, eliminációs és addíciós reakciókban készségesebben vesznek részt. Az alkalmazott Lewis-savak jellemzően főcsoportbéli vagy átmenetifémen alapulnak, de található néhány félfém alapú is közöttük, mint például a bór, szilícium, vagy éppen a germánium vegyületei. A Lewis-sav katalízis széleskörűen elterjed a C-C és C-X kötés kialakításokban, teljesség igénye nélkül alkalmazzák őket Friedel-Craft acilezésben, alkilezésben, aldol reakcióban, vagy Diels-Alder reakciókban egyaránt [7]. A katalizátorfejlesztések egyik kihívása az, hogy a Lewis-savasság kvantifikálása és így a képződő addukt erőssége minden esetben a Lewis-bázistól is függ, ezért nem létezik általános érvényű módszer vagy abszolút skála a besorolásukra. Ennek fő oka az, hogy az elektronikus tényezők mellett az addukt képződést mind a donor, mind az akceptor sztérikus tényezői egyaránt befolyásolják. Ennek következtében több módszert is alkalmaznak a kifejlesztett Lewis-savak jellemzésére. A triaril-borán katalizátorok esetén számos módszer ismert, amivel a Lewis-savasságot meg szokták határozni, ezek közül a három legismertebb a ciklikus voltammetria [8], a fluorid-ion affinitás [9], és a relatív skálák meghatározása standard vegyületekkel adott (pl. krotonaldehid, $O=P(Et)_3$) addukt képzésen, és azok NMR eltolódása alapján [10].

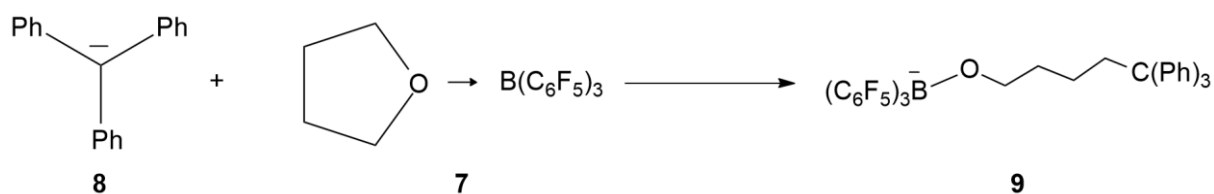
A triaril-boránok alkalmazása egészen az 1960-as évekig nyúlik vissza, amikor sikeresen először állították elő máig is legismertebb képviselőjüket, a trisz-(pentafluorfenil)borán-t [11,12]. Bár ennek a szerves vegyületnek a Lewis-savassága közelítőleg megegyezett a BF_3 savasságával, a szintetikus szerves kémiában való alkalmazása negyven évig váratott magára. Az áttörést a Ziegler-Natta^[14,15] féle olefin polimerizációs reakció jelentette^[13], ahol segédkatalizátornak használták. Ezt követően számos reakcióban sikeresen alkalmazták, többek között frusztrált Lewis-pár (FLP) reakciókban [16,17], karbonil és imin redukciókban [18], alkoholok és fenolok hidroszilánnal történő védésében [19] és Hosomi-Sakurai reakcióban [20] egyaránt.

Ezzel a jelenséggel Brown és munkatársai már 1942-ben is foglalkoztak. Megállapították, hogy a Brønsted-savaktól eltérően egy Lewis-sav és egy Lewis-bázis nem minden esetben tudja semlegesíteni egymást ^[21]. Ezt a megfigyelést BMe₃ és 2,6-lutidin (**5**) reakcióján demonstrálták, mivel ezek nem alkottak Lewis-adduktot (**6**) a lutidin és a BF₃-al ellentétben, azaz a szterikus zsúfoltság megakadályozta az addukt képződést.



2. ábra FLP jelenség vizsgálata Brown és munkatársai által

Wittig és munkatársai 1950-ben leírták azt, hogy a szterikus zsúfoltság eredményeként egy új, nem várt reaktivitás is megjelenhet. ^[22] Trisz-(pentafluorfenil)borán tetrahydrofuran-nal képzett adduktját (**7**) tritil-anionnal (**8**) reagáltatva ligandumcserét terveztek végrehajtani, ehelyett azonban a THF gyűrűje nyílt fel (**9**).

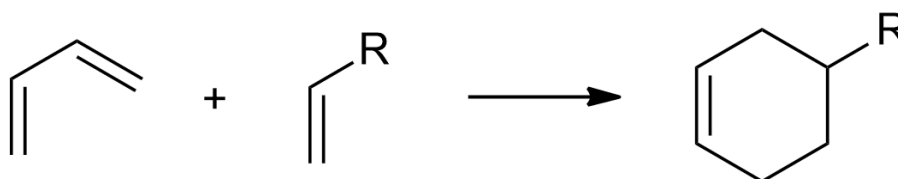


3. ábra FLP jelenség vizsgálata Wittig és munkatársai által

Ez az új reaktivitás számos új elvi lehetőséget teremtett, a benne rejlő potenciál kiaknázatlan maradt, s csak fél évszázad után kapott ismét jelentős figyelmet ez a terület, az FLP terület kialakulásával, s azon belül is a hidrogén fémmentes aktiválásának felfedezésével ^[23].

2.2. Diels-Alder reakció általános áttekintése

Diels-Alder reakció és annak változatai a modern szerves kémia egyik leghasznosabb és legelterjedtebb reakciója. Az alap reakció konjugált diének és elektronszívó csoporttal szubsztituált alkének között játszódik le egy [4+2] cikloaddíciónaként. A reakció során egy elektrociklizáció megy végbe, amiben a diolefin részéről a 2π , a dién részéről 4π elektron vesz részt. A reakció fő hajtóereje az új szigma kötések kialakulása, mivel azok energetikailag stabilabbak a felszakadó π kötésekénél.



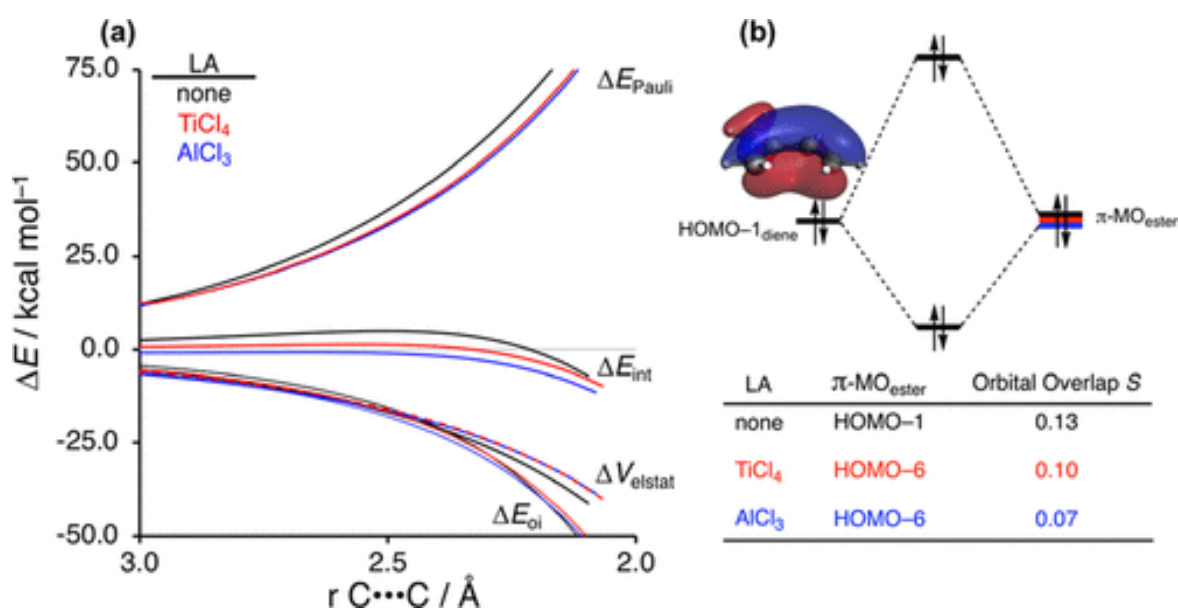
4. ábra Diels-Alder reakció sematikus ábrája

A reakció szintetikus szempontból különösen fontos előnye, hogy jó sztereo- és regioszelektivitással rendelkezik. Azaz a kiindulási dienofil *cisz* helyzetű csoportjai megőrzik a *cisz* helyzetüket a keletkező ciklohexén vázas vegyületben is. A dién szempontjából a reakció szintén sztereospecifikus és *cisz* addíció megy végbe. A reakciót elsőként Otto Diels és Kurt Alder írta le 1928-ban ^[24,25], amiért 1950-ben megkapták a kémiai Nobel-díjat.

A reakció gyakran nem csupán jelentős termodinamikai hajtóerővel rendelkezik, de megfelelő szubsztrátok esetén katalizátor nélkül, akár szobahőmérsékleten is lejátszódik. ^[26] Számos esetben azonban katalizátor, vagy erélyes reakciókörülmény alkalmazására van szükség, így például Lewis-sav katalizátor hozzáadásával jelentősen enyhébb körülmények között kivitelezhető a reakció, de termikus módszerek is alkalmazhatók ^[27], továbbá a nyomás növelésével is elősegíthető ^[28,29], emellett lehet őket gyökösen is katalizálni ^[30,31].

2.3. Diels-Alder reakció Lewis-savas aktiválása

A klasszikus Diels-Alder reakciók kivitelezése bár gyakran nem igényli katalizátor használatát, azonban számos szubsztrát esetén a Lewis-sav katalizátorok használata kifejezetten előnyös, mivel a reakciókat nem csupán alacsonyabb hőmérsékleten, hanem megfelelő sztereoszelektivitással (endo/exo, enantioszelektivitás) lehet megvalósítani. Korábban úgy értelmezték a Lewis-sav katalitikus hatását, hogy a dienofillel képzett datív addukt hatására a dienofilnek a LUMO energiaszintje alacsonyabb lesz, és a két reagens között csökken a reaktánsok HOMO-LUMO energiaszint különbsége.^[32] A legújabb elméleti kémiai számítások azonban arra engednek következtetni, hogy bár a LUMO energiaszint csökkenés a datív addukt esetén megvalósul, de a katalitikus hatás a Pauli taszítás csökkenésének tudható be.^[33] Azaz, a Lewis-sav hatására jelentősen csökken a dienofil szubsztrát HOMO pályájának az elektron sűrűsége, ezzel együtt az átmeneti állapotban jelentősen csökken az egyébként destabilizáló Pauli taszítás a dién és a dienofil között, s így a kiindulási anyagok π pályái jobban át tudnak fedni, azaz képesek közelebb kerülni egymáshoz, ami elősegíti a reakció végbemenetelét.



5. ábra Pauli taszítás számítása Lewis-savas katalízis esetén

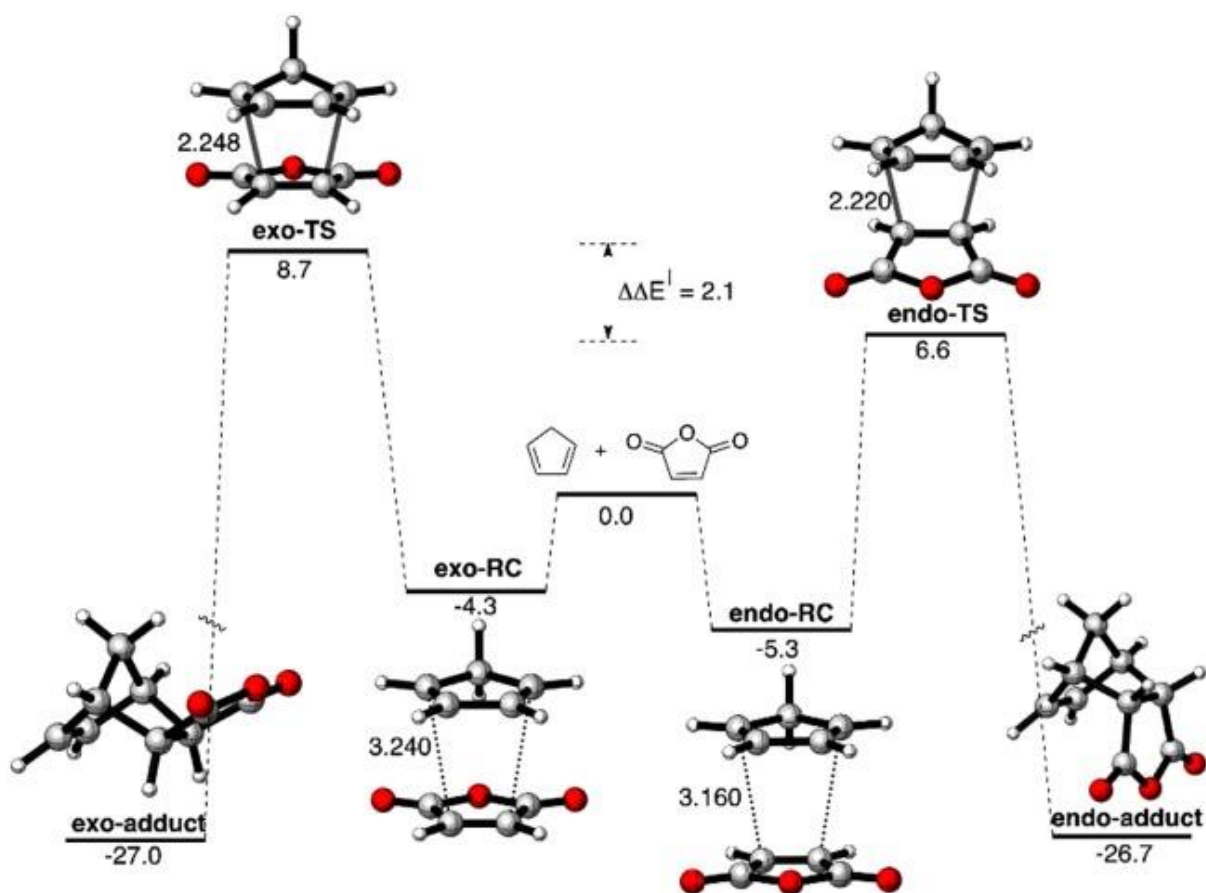
Ábra: T. A. Hamlin, F. M. Bickelhaupt, I. Fernández, *Acc. Chem. Res.* **2021**, 54, 1972–1981.

A katalizátor hozzáadásával nem csupán alacsonyabb aktiválási energiájú út előtt nyílik meg a lehetőség, de az endo/exo szelektivitás is megváltozhat ^[34]. Éppen ezért Peiyuan Yu és társainak ^[35] a vizsgálatai arra irányultak, hogy az endo szelektivitásnak a Lewis-sav katalizátortól való függését jobban megértsék. Mind az elméleti kémiai, mind a kísérleti eredményeik azt bizonyították, hogy Lewis-savak jelenlétében az endo szelektivitás fog dominálni a vizsgált reakcióban. Továbbá, Takashi Inukai és Takeshi Kojima elméleti kémiai tanulmánya arra az érdekes eredményre jutott ^[36], hogy a katalizátor mennyiségének növelésével az endo szelektivitás is nő. Ezen eredmények arra világítanak rá tehát, hogy a katalitikus út is inkább az endo- és nem az exo-termékek képződése felé tolja el a reakciót, így az exo termékek szintézise továbbra is az egyik legnagyobb kihívás a Diels–Alder reakciókban. Bár néhány exo-szelektív katalizátor ismeretes, alkalmazásuk csak szűk szubsztrát körön belül lehetséges ^[37]. Az exo-termékek előállítása azonban nem csak egy elméleti, hanem egy fontos gyakorlati cél is, mivel ezen szintetikus szempontból értékes termékekhez való hozzáférhetőséghez nyitja meg az utat.

2.4. Exo szelektív Diels-Alder reakció

A Diels-Alder reakciók során további magyarázatra szorul az addíciós reakciónak azon sztereokémiai jellegzetessége, hogy a két reaktáns úgynevezett endo helyzetben addicionálódik egymáshoz. Ez azért is különleges, mivel az endo addíció a termodinamikailag kevésbé kedvezményezett terméket eredményezi, azaz a sztereoszelektivitást nem a termékek, hanem az átmeneti állapotok energiakülönbsége határozza meg. A reakció endo szelektivitásának elméleti hátterét és gyakorlati bizonyítékát is számos korábbi irodalomban megtalálható mű tárgyalja. ^[38,39]

Többek között, Israel Fernandez és F. Matthias Bickelhaupt munkája ^[38], akik számítási módszerekkel meghatározták, hogy az endo termék energia gátja alacsonyabb 2,1 kcal/mol-al, mint az exo terméké.

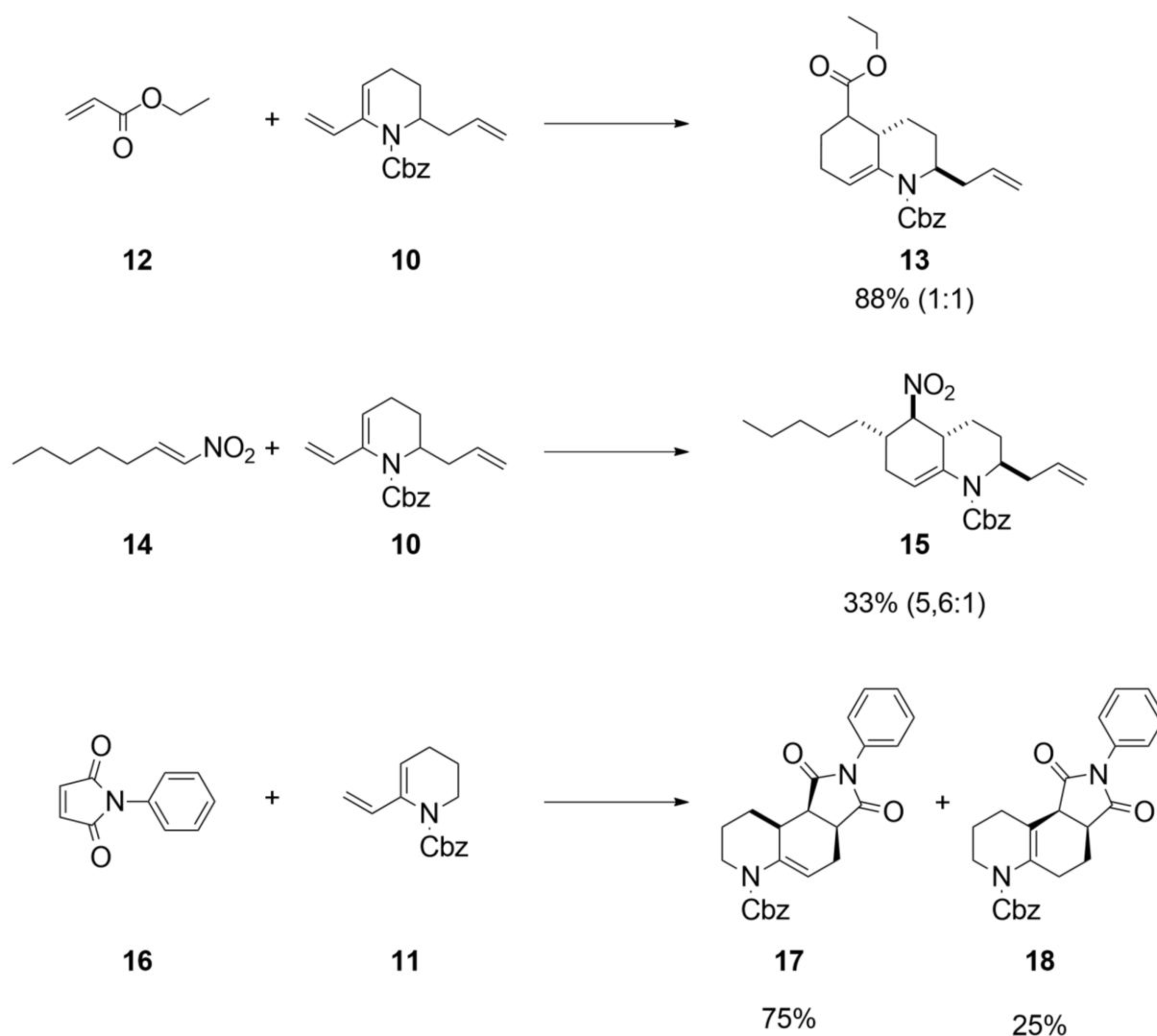


6. ábra A Lewis-sav katalizált Diels-Alder reakciók endo szelektivitásának számítási kémiai magyarázata

Az eredeti endo szelektivitás megváltoztatására két különböző megközelítést is alkalmaztak ezidáig, a szubsztrát és a katalizátor vezérelt stratégiák. A szubsztrát vezérelt stratégia lényege, hogy a reakció exo-szelektivitását a szubsztrát szerkezetének változtatásával érjük el. A katalizátor vezérelt stratégia alapja pedig az, hogy a katalizátor szerkezetének finomhangolásával megváltoztatható a kémiai folyamat szelektivitása a stabilabb, termodinamikailag kedvezményezett termék képződésének irányába. Mindkét módszerre ismert példa a szakirodalomban ^[37,40], amik alátámasztják mindkét stratégia relevanciáját.

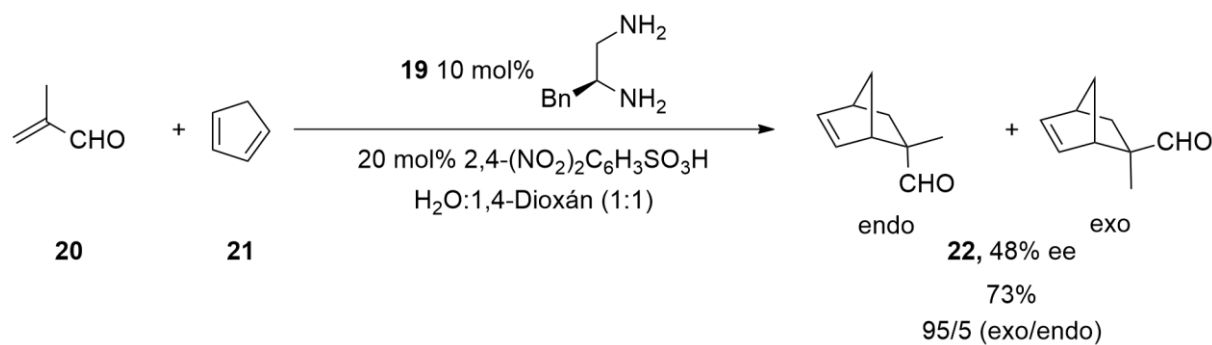
Szubsztrát vezérelt stratégiával foglalkozott Jae Du Ha és kutatócsoportja ^[40], akik különböző piridin származékokat (**10,11**) vizsgáltak, és megállapították, hogy az etil-akrilát (**12**) addíciója egy piridinre (**10**) nem rendelkezik se endo, se exo szelektivitással (**13**), azonban az (*E*)-1-nitro-1-heptén (**14**) esetén az addíció exo szelektivitással rendelkezik (**15**), míg az *N*-fenilmaleimid (**16**) reakciójában kizárólag endo termékek képződnek (**17,18**).

Ábra: Fernández, F. M. Bickelhaupt, *J. Comput. Chem.* **2014**, 35, 371–376.



7. *ábra* Jae Du Ha munkája a szubsztrát vezért stratégia bemutatására

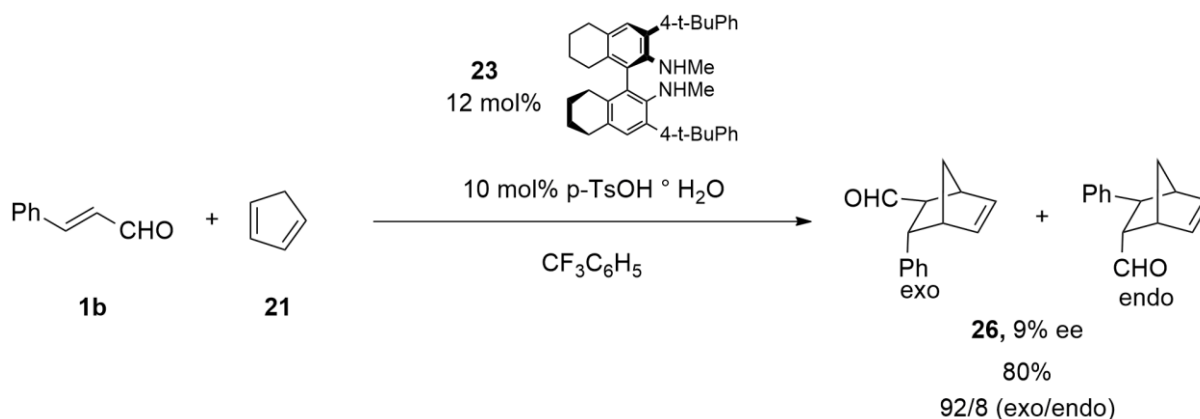
Katalizátor vezérelt stratégiák közül is több ismert, például Kazuaki Ishihara és Kazuhiko Nakano munkája, ^[37] akik *exo*-szelektív Diels-Alder reakciót hajtottak végbe elsőként organokatalitikus katalizátorral (**19**). A reakció során metakroleint (**20**) reagáltattak ciklopenta-1,3-diénnel (**21**). A reakcióban 95:5 arányban az *exo* termék (**22**) keletkezett.



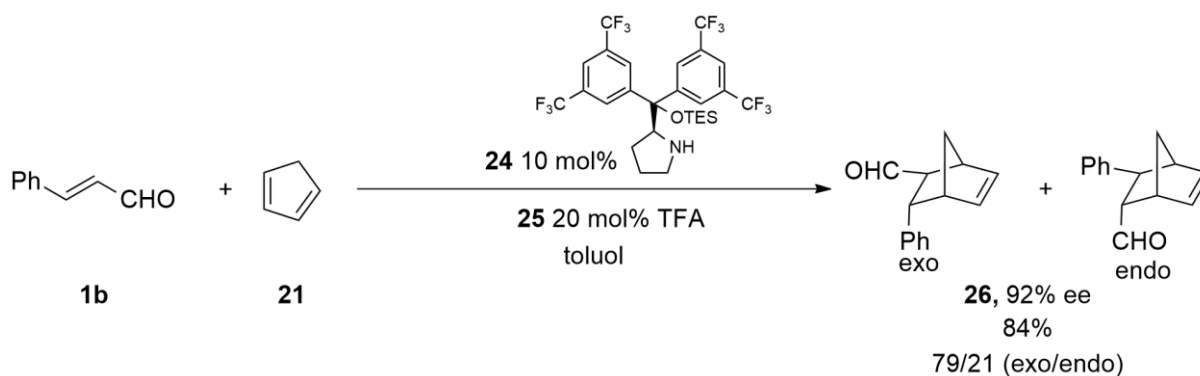
8. *ábra* Kazuaki Ishihara és Kazuhiko Nakano munkája

2.5. Exo szelektív karbonil alapú Diels-Alder reakció

Exo-szelektív karbonil tartalmú Diels-Alder reakciókra további példák ismertek az irodalomban. Taichi Kano és társai ^[41] diamin só katalizátor (**23**) segítségével hajtottak végre enantioszelektív Diels Alder reakciót, míg Hiroaki Gotoh és Yujiro Hayashi ^[42] két katalizátor együttesével (**24,25**) végezték el a reakciót. A trifourecetsavval aktivált Jørgensen típusú katalizátort használták a reakció végbemeneteléséhez. Mindkét esetben a termék (**26**) 80% körüli termeléssel keletkezett exo szelektíven.

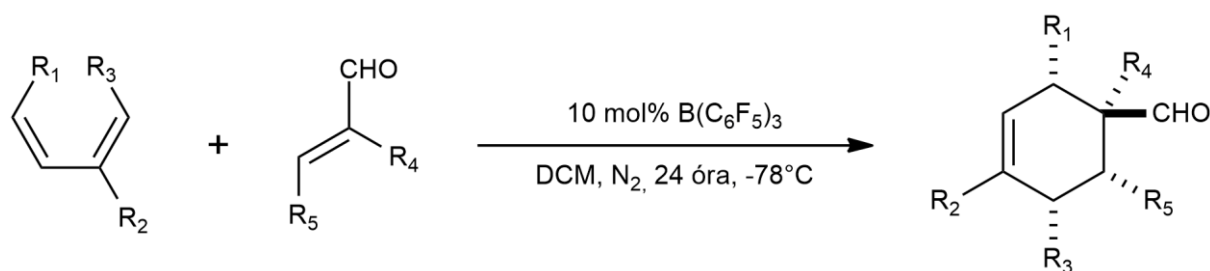


9. ábra T. Kano és társai munkája



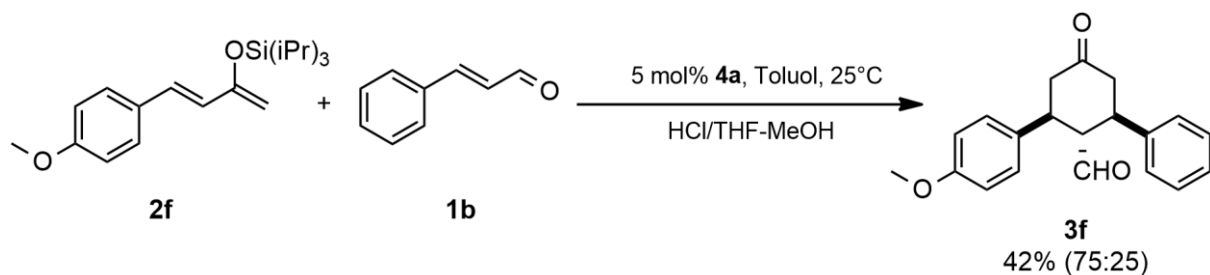
10. ábra Hiroaki Gotoh és Yujiro Hayashi munkája

Az FLP boránok Lewis-savasságát kihasználva elsőként Zhou és munkatársai katalizáltak Diels-Alder reakciót ^[43], akik a triszubsztituált diének és diszubsztituált dienofilek reakcióit vizsgálták különböző katalizátorok jelenlétében. Ők megállapították, hogy a Diels-Alder reakció $B(C_6F_5)_3$ katalizátor jelenlétében exo-szelektív. A reakció azonban csak az R_5 pozícióban lévő elektronszívó csoportok jelenlétében működött jól, ezek hiányában a termelés és a szelektivitás jelentős mértékben visszaesett.



11. ábra Zhou és társai munkája $B(C_6F_5)_3$ katalizátor felhasználásával

A karbonil tartalmú exo-szelektív Diels-Alder reakciókkal kutatócsoportunk már több éve foglalkozik. Ebből született Bakos Mária és társai munkája ^[44], ami az én kutatásom alapjául is szolgált. Kutatásuk során olyan FLP borán katalizált reakciókörülmények fejlesztésén dolgoztak, amivel exo-szelektív Diels-Alder reakciót lehet véghez vinni, magas termelés és szelektivitás mellett. Észterek esetén sikerült 5 mol%-ig csökkenteni a katalizátor mennyiségét, azonban aldehidek esetén 5 mol% katalizátor mellett csupán 50% körüli termeléseket értek el közepesen jó szelektivitással. Például a fahéjaldehidből (**1b**) és a para helyzetben metoxi csoportot tartalmazó szilil-enol éterből (**2f**) kiindulva 42% izolált termék (**3f**) keletkezett 75/25 exo/endo diasztereomer arány mellett.



12. ábra Kutatócsoportunk korábbi eredménye fahéjaldehid kiindulási anyaggal

3. Célkitűzés

A változatosan szubsztituált ciklohexén származékok exo-szelektív előállítása Diels-Alder reakcióval mai napig kihívást jelent a szerves kémiában. Bár számos korábban bemutatott szakirodalmi példa bemutatja az exo-szelektív Diels-Alder reakció megvalósíthatóságát, ezek a reakciók általánosan szűk, speciális szubsztrát körrel rendelkeznek, az alkalmazott katalizátorok alacsony funkciócsoport toleranciával bírnak. A szakirodalomban ismert módszerek között vannak organokatalitikus eljárások is ^[40,41,42,43,44], amik közül számos esetben jó konverziót értek el közepesen magas exo szelektivitás mellett. Ezeknél azonban viszonylag magas, 5-10 mol% közötti katalizátor mennyiség volt szükséges a reakció végbemeneteléhez.

Az ipar számos területén törekednek olyan katalizátorok használatára, amelyek esetén akár 0,1 mol% alatti katalizátor mennyiség mellett is jó termelést lehet elérni. Ennek oka elsődlegesen az, hogy a katalizátorok általában drágák, másrészt az eltávolításuk tovább bonyolítja a tisztítási lépést. A fémalapú katalizátorok esetén ráadásul további kihívást jelent az, hogy a toxikus fémszennyezőnek az egyre szigorodó határérték alatt kell lenniük a végtermékben, s ez tovább nehezíti a termékek tisztítását.

Ezen szempontok alapján határoztam el, hogy a csoportunkban kidolgozott korábbi módszert ^[28] szeretném továbbfejleszteni, egyrészt tovább javítani a reakció exo szelektivitását, másrészt a módszert egy eddig nehezen megvalósítható szubsztrátkörre kiterjeszteni, a telítetlen aldehidek körére. Fő célom így az volt, hogy a reakciót fahéjaldehid esetében a korábbi 42%-os izolált termeléshez képest jobb konverziós értékkel hajtsam végre, magasabb exo/endo szelektivitással a korábbi 75:25 arányhoz képest. Ehhez a kutatócsoportban fejlesztett és finomhangolt Lewis-savasságú FLP borán katalizátorokat terveztem felhasználni. További kiemelt célom volt az, hogy új katalizátort találjak, amiből a korábbi irodalomban ismert mennyiség töredéke is elegendő a reakció teljes végbemeneteléhez és a reakció méretnövelhető módon legyen kivitelezhető. A munkám tervezése során a feladataimat 2 részre osztottam. Az első rész az optimalizálás volt, ahol 7 paraméter vizsgálatát terveztem. Ezek közül az első a katalizátor és annak szükséges mennyisége, majd az oldószer, a koncentráció, a hőmérséklet, a reagens mennyisége és a reakció idő vizsgálata volt. Ezután terveztem a reakció kiterjeszthetőségének vizsgálatát, ahol egyaránt variáltam a fahéjaldehid származékokat, és a szilil-enol étereket is. Így változatosan szubsztituált komplex ciklohexén vázas termékeket terveztem előállítani.

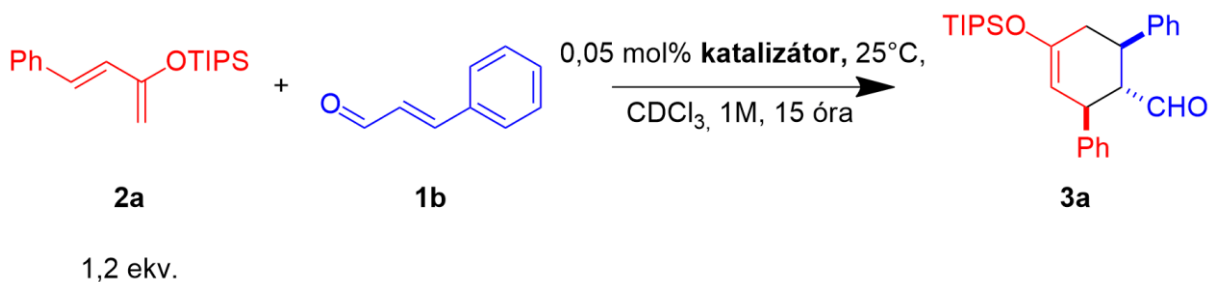
4. Eredmények és kiértékelésük

4.1. Optimalizálás

A reakció optimalizálását összesen 7 paraméter szerint végeztem el. Ezek a katalizátor mennyisége, típusa, a reakció hőmérséklete, a reakció idő, az oldószer, a koncentráció, és a reagens aránya volt.

Ezek mellett vizsgáltam a reakció esetleges foto és oxigén érzékenységét is. Mivel a reakcióban vizsgált katalizátorok egy része nagyon érzékenynek bizonyult az oxigénre, így a reakció előkészítését, és magát a reakciót is inert atmoszféra alatt, glove boxban végeztem el. A reakció a fényre nem mutatott érzékenységet.

4.1.1. Katalizátor optimalizálás

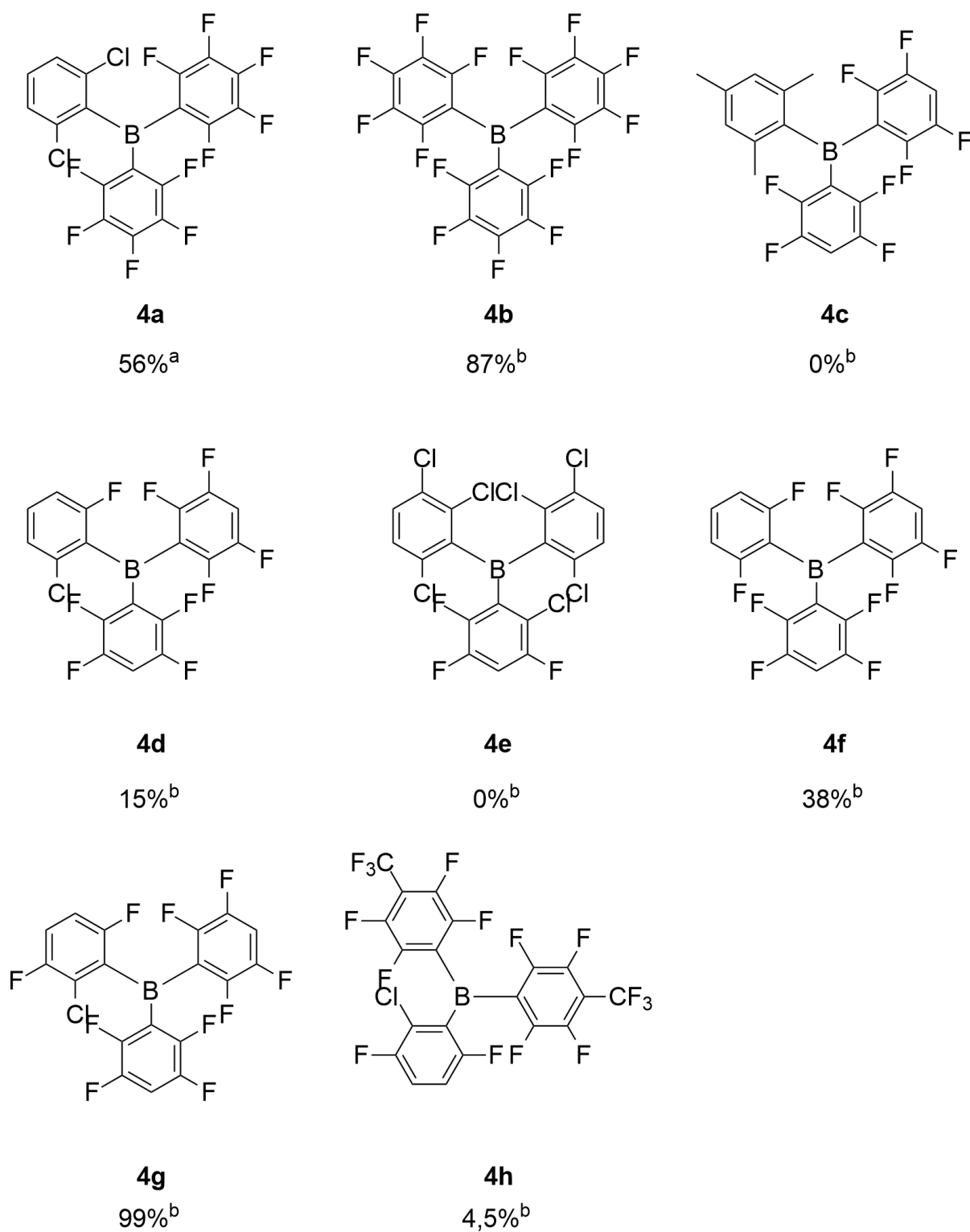


13. ábra Katalizátor optimalizálása

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

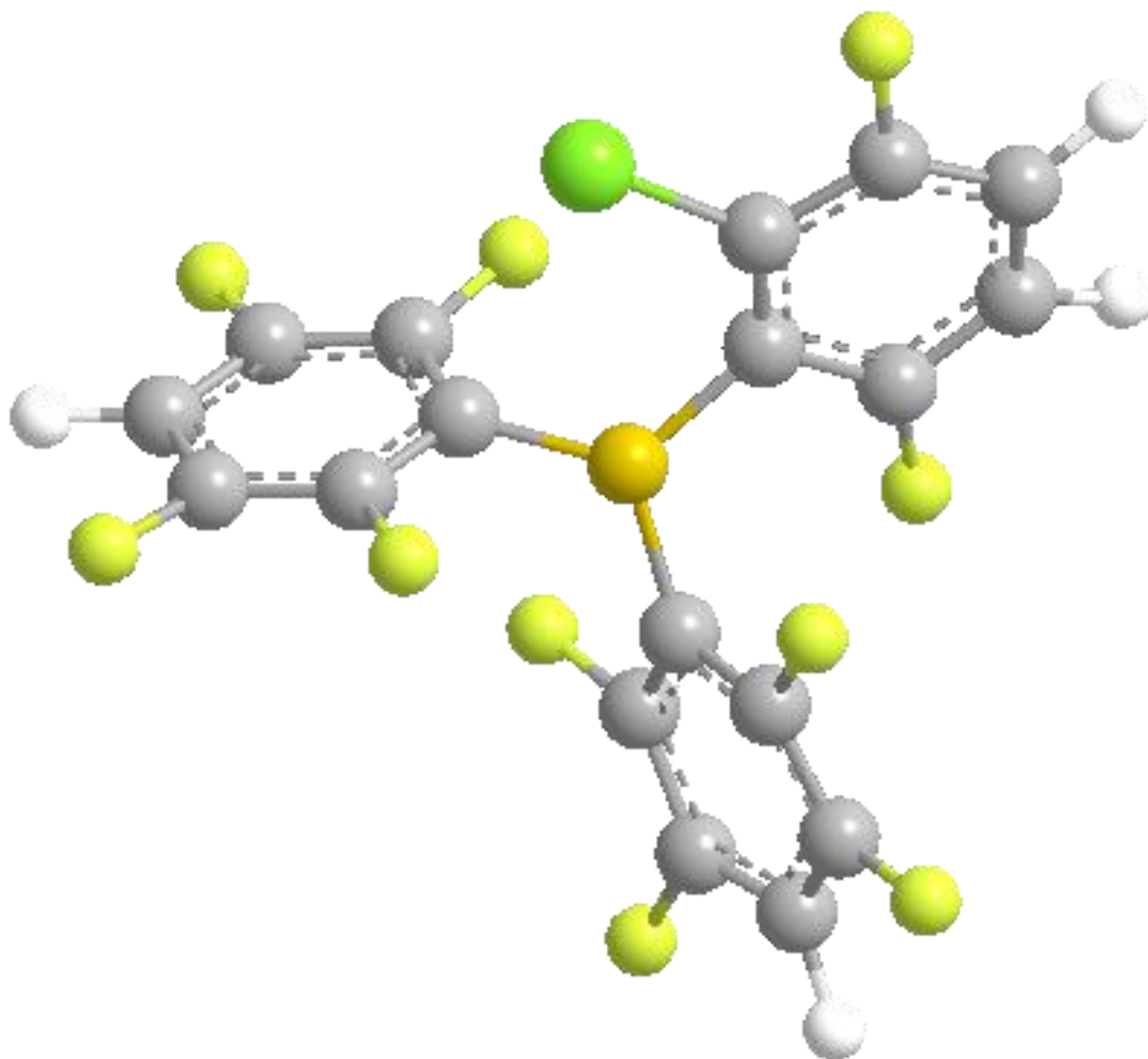
A katalizátor optimalizálása során a korábbi irodalomban használt triaril-borán katalizátor mellett, a már korábban említett alacsony katalizátor szint elérése érdekében speciális szerkezetű, nem szimmetrikus szerkezetű triaril-borán katalizátorokat is vizsgáltam. Ezekben a katalizátorokban az egyik gyűrűben az orto szubsztituensek eltérőek, azaz a vegyület szimmetriája csökken, nem szimmetrikusak.

Így a korábbiakban már ismert szimmetrikus borán katalizátor kipróbálása után további 4 nem szimmetrikus katalizátort próbáltam ki. A használt katalizátorokat, a kapott termeléseket és a szelektivitást az **14. ábrán** foglaltam össze.



14. ábra Triaril-borán katalizátorok vizsgálata a: NMR termelés 5 mol% katalizátor mennyiséggel, b: NMR termelés 0,05 mol% katalizátor mennyiséggel

A katalizátorok vizsgálatát 0,05 mol% mellett vizsgáltam, kivéve az irodalomban használt **4a** katalizátort, mivel ezt az ott bemutatott 5 mol%-ban adagoltam a reakcióelegybe. Az eredmények alapján megállapítható, hogy az **4g** katalizátor bizonyul a legjobbnak. Ennek térbeli szerkezete látható az **15.ábrán**.



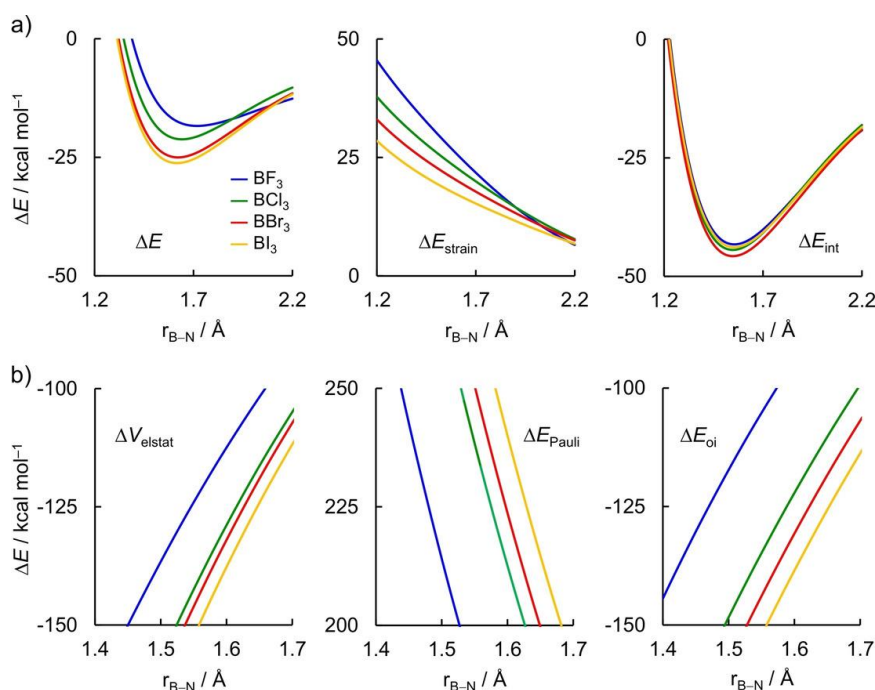
15. ábra **4g** borán szerkezete röntgenkristallográfiás mérés alapján.

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

Jól látható, hogy ezzel a katalizátorral az irodalmihoz képest 100-szor kisebb mennyiségben is teljes konverziót lehet elérni, míg az irodalomban használt katalizátorral a feldolgozás előtti nyers NMR termelés 56% volt. A két katalizátor szerkezete bár ránézésre igen hasonló, mivel a **4g** katalizátor az irodalomban használt **4a** katalizátortól összegképletben összesen egy Cl és

egy H atomban tér el. Azonban a szubsztituensek eltérő helyzete, különösen a bór centrum körüli alacsonyabb zsúfoltság képes lényegesen befolyásolja a katalizátor sztérikus paramétereit, ennek köszönhetően pedig a katalitikus tulajdonságait is. Továbbá megfigyelhető, hogy a **4c** katalizátor esetében, ahol az elektronszívó csoportok helyett elektron küldő metil csoportok is megtalálhatók az egyik fenilgyűrűn, a reakció el sem indult.

Emiatt arra lehet következtetni, hogy a reakció sikeres kivitelezéséhez mindenképpen az erősen Lewis-savas katalizátorok szükségesek, azonban ez önmagában kevés, mivel a bór atom körül a sztérikus zsúfoltságnak egy bizonyos kereten belül kell maradnia. Ezt bizonyítja az is, hogy a **4e** esetén sem indult el a reakció, mivel itt a bór atom környezete sztérikusan túlzsúfolt. Fontos további megfigyelés, hogy a nem szimmetrikus szerkezet kifejezetten előnyös a reakcióban így eltérő előoldali és hátoldali feszültségek alakulnak ki datív addukt képződésekor. Az eltérő sztérikus paraméterek nem csupán a Lewis-savasságot, s ezzel együtt a datív addukt termodinamikáját, de a képződő addukt kinetikáját is befolyásolja.



16. ábra Bór halogén vegyületeinek Lewis-savassága ^[45]

A katalizátor kiválasztása után megkezdtem a katalizátor mennyiségének az optimalizálását. Az optimalizálást az irodalmi előzményben megadott katalizátor mennyiségnél kezdtem, majd ezt fokozatosan csökkentettem egészen addig, amíg el nem értem azt a szintet, ahol már nem

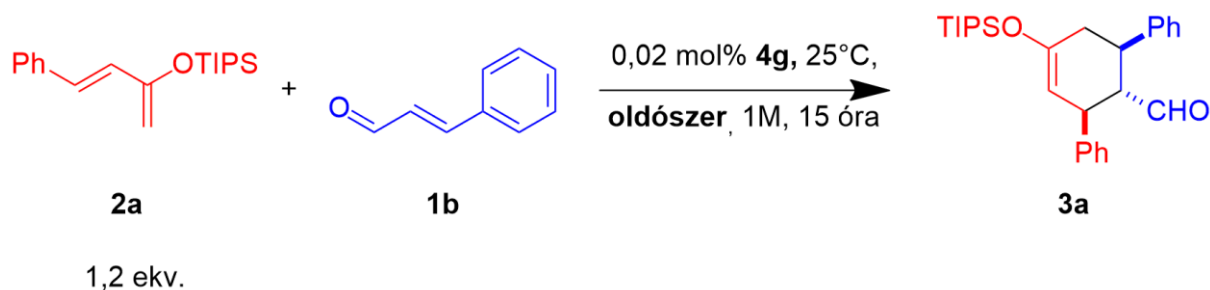
Ábra: D. Rodrigues Silva, L. de Azevedo Santos, M. P. Freitas, C. Fonseca Guerra, T. A. Hamlin, *Chem. - An Asian J.* **2020**, *15*, 4043–4054.

volt teljes a konverzió. Az alkalmazott reakciókörülmények mellett az ideális katalizátor mennyiség 0,05 mol% volt. Ez a mennyiség pont a korábban használt mennyiség százada, ami zöldkémiai és ipari szempontból is jelentős javulás.

1. táblázat Katalizátor mennyiségének optimalizálása

Katalizátor mennyisége (mol%)	NMR-termelés	DA (exo/endo)
0,1	99%	84:16
0,05	99%	85:15
0,02	52%	85:15
0,01	20%	86:14

4.1.2. Oldószer optimalizálás



17. ábra Oldószer optimalizálása

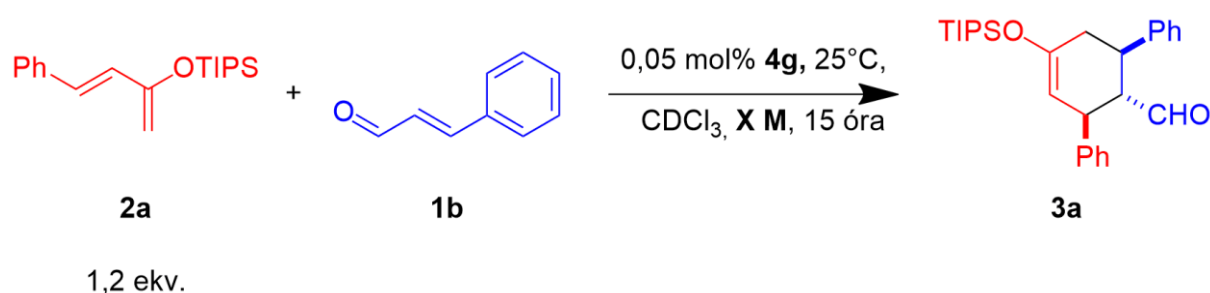
Az optimalizálás második lépéseként vizsgáltam a reakciót különböző oldószerekben. Az eredményeimet az 2. táblázat foglalja össze. A legjobb oldószernek a CHCl_3 bizonyult. A reakció kis mérete miatt az optimalizálási reakciókat nem CHCl_3 , hanem CDCl_3 oldószerben végeztem el, ezzel is gyorsítva a reakció kiértékelését és megkönnyítve az NMR méréseket.

2. táblázat Oldószer mennyiségének optimalizálása

Oldószer	NMR-termelés*	DA (exo/endo)
Oldószermentes	37%	75:25
Toluol	13%	77:23
DCE	38%	80:20
DCM	27%	77:23
CHCl ₃ /CDCl ₃	52%	85:15
DME	0%	-

*0,02% katalizátor szint mellett

4.1.3. Koncentráció optimalizálás



18. ábra Koncentráció optimalizálása

A koncentráció vizsgálatát 1,0 M-os oldattal kezdtem, mivel a korábbi irodalmi példában ezt a töménységű oldatot használták. Az elegy töménységét 0,5 M és 2,0 M között vizsgáltam. A vizsgálatnál arra a következtetésre jutottam, hogy a reakció ideális exo/endo aránya és teljes konverziója 1,0 mol/dm³-es koncentrációnál érhető el. Amennyiben magasabb koncentrációt alkalmaztam a reakció kivitelezésekor, akkor az exo/endo arány romlott, ha pedig csökkentettem a koncentrációt, akkor a konverzió nem érte el a 99%-ot. Megfigyelhető továbbá,

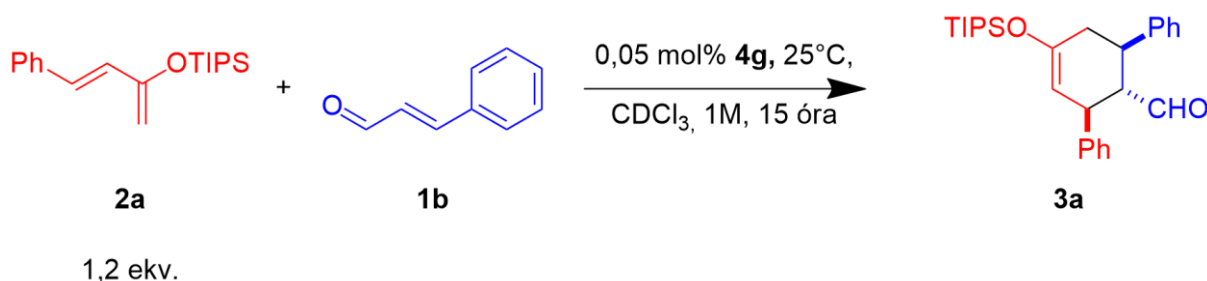
hogy a reakció koncentrációjának tovább növelése a konverzió romlásához is vezetett, ami megerősíti az oldószer jelenlétének előnyös a reakcióelegyben.

3. táblázat Koncentráció optimalizálása

Koncentráció [M]	NMR- termelés	DA (exo/endo)
0,5	87%	85:15
1	99%	85:15
1,5	99%	80:20
2	91%*	77:23

*: nem volt teljes konverzió

4.1.4. Hőmérséklet optimalizálás



19. ábra Hőmérséklet optimalizálása

A reakció hőmérséklet-függésének vizsgálatát 25°C és 61°C között végeztem el. Az optimalizálás során megfigyelhetővé vált, hogy mind az exo/endo arány, mind a termelés romlik a hőmérséklet növelésével. Azaz szobahőmérsékleten az exo/endo arány 85:15 volt, azonban ez a hőmérséklet növelésével eltolódott az endo termék irányába, ami arra utal, hogy a nem katalitikus, endo terméket preferáló folyamat nyer egyre nagyobb teret. A hőmérséklet további növelését is kipróbáltuk, azonban 61°C-on forráspont felett oldószerváltás lesz szükséges. Felmerülhet, hogy a reakció szelektivitása tovább növelhető lenne a hőmérséklet

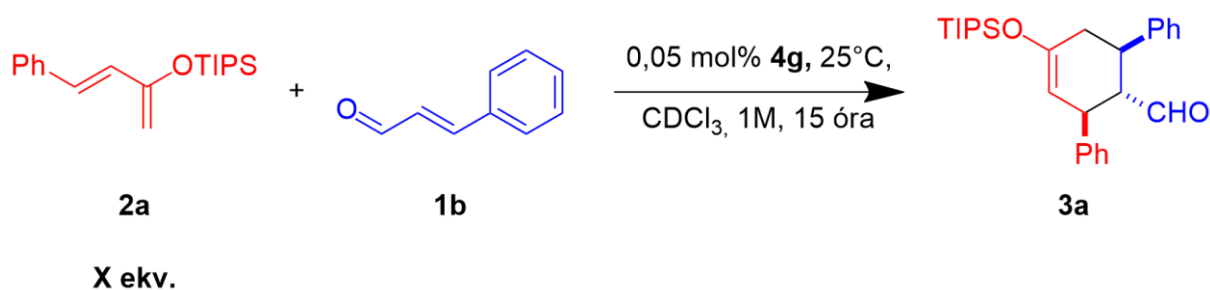
további csökkentésével, azonban a szobahőmérsékletnél alacsonyabb hőmérséklet kivitelezése egyelőre a glove boxban még nem megvalósítható.

4. táblázat Hőmérséklet optimalizálása

Hőmérséklet	NMR-termelés	DA (exo/endo)
25°C	99%	85:15
40°C	88%	77:23
60°C	87%	72:28
61°C	73%	65:35

(¹H-NMR alapján), DA: diasztereomer arány (exo/endo arány)

4.1.5. Reagens mennyiségének optimalizálás



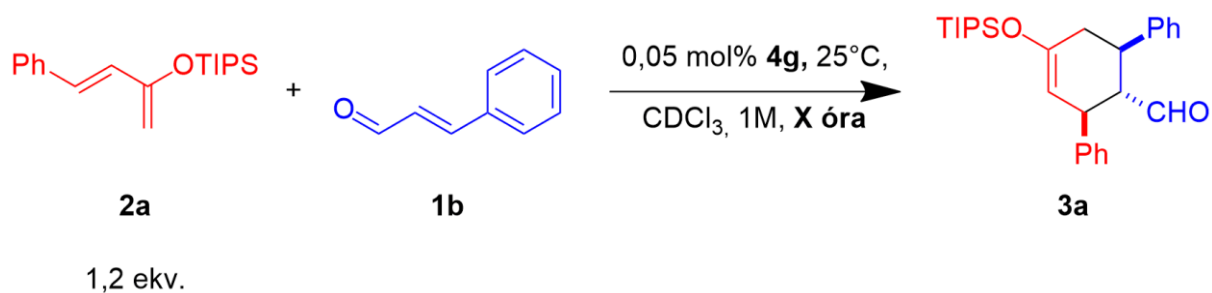
20. ábra Reagens arányának optimalizálása

A reagens mennyiségének vizsgálatánál megfigyelhető, hogy ha 1,0 ekvivalens mennyiségű TIPS-el védett diént használunk a reakcióelegyben, akkor az 30 %-al alacsonyabb termelést eredményez, mintha 1,2 ekvivalens mennyiségűt használnánk. Az exo/endo arány az egy ekvivalens mennyiség esetén kismértékben kedvezőbb. Ennek feltételezett oka, hogy a TIPS védett keton Lewis-savak jelenlétében kis mértékben képes dimerizálni, így az 1 ekvivalens mennyiség nem elegendő belőle a reakció teljes végbemeneteléhez. Ezek alapján én 1,2 ekvivalens mennyiséget használtam belőle a továbbiakban, mivel ekkor volt elérhető a teljes konverzió.

5. táblázat TIPS mennyiségének optimalizálása

TIPS mennyisége [ekvivalens]	NMR-termelés	DA (exo/endo)
1	70%	88:12
1,2	99%	85:15
1,5	98%	85:15
2,0	97%	84:16

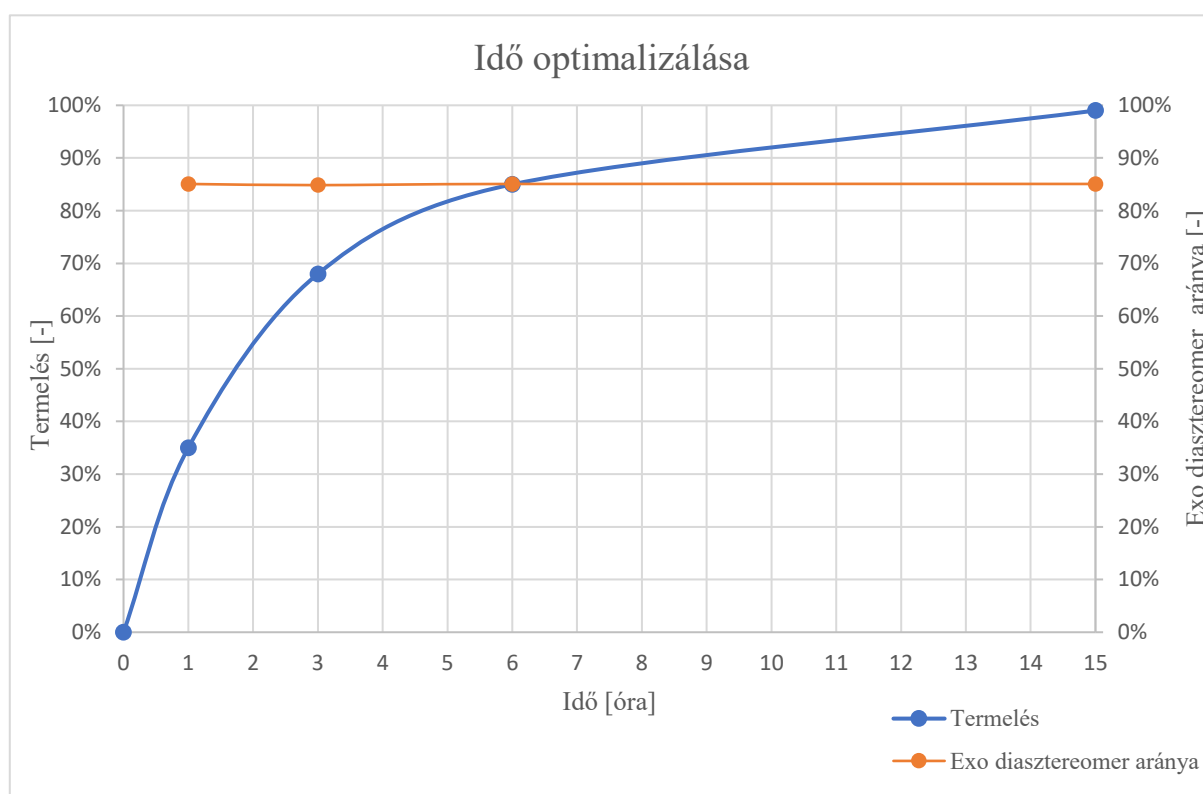
4.1.6. A reakcióidő vizsgálata



21. ábra A reakció időbeli lefutásának vizsgálata

A reakcióidő vizsgálatánál szintén a teljes konverzió elérése volt a cél. Szimmetrikus triarilborán katalizátorok esetén egynapos reakció idő bizonyult a korábbi irodalom szerint a legkedvezőbbnek. Emiatt a mérési pontjaimnak az egy órát, a 3 órát, a hat órát, majd a 15 órát választottam. A mérést gázkromatográfia segítségével végeztem el. Az eredményt az **22. ábra** mutatja be.

Megfigyelhető, hogy a termelés növekedésének sebessége logaritmikusan változik, az idő előre haladtával a reakció sebessége egyre lassabb, ami a kiindulási anyagok koncentráció csökkenésével és a reakció molekularitásával magyarázható. Az exo/endo szelektivitás esetén megfigyelhető, hogy annak nincs időfüggése, azaz az exo és endo termékek aránya nem változik. Mivel az exo/endo arány a katalizátortöltet mennyiségének változtatásával sem változik, így az endo termék a katalitikus reakcióban és nem egy nem-katalizált folyamatban képződik. Az eredmények alapján a nem szimmetrikus katalizátorok esetén is szükséges az egynapos reakcióidő.



22. ábra A reakció idejének meghatározása GC segítségével

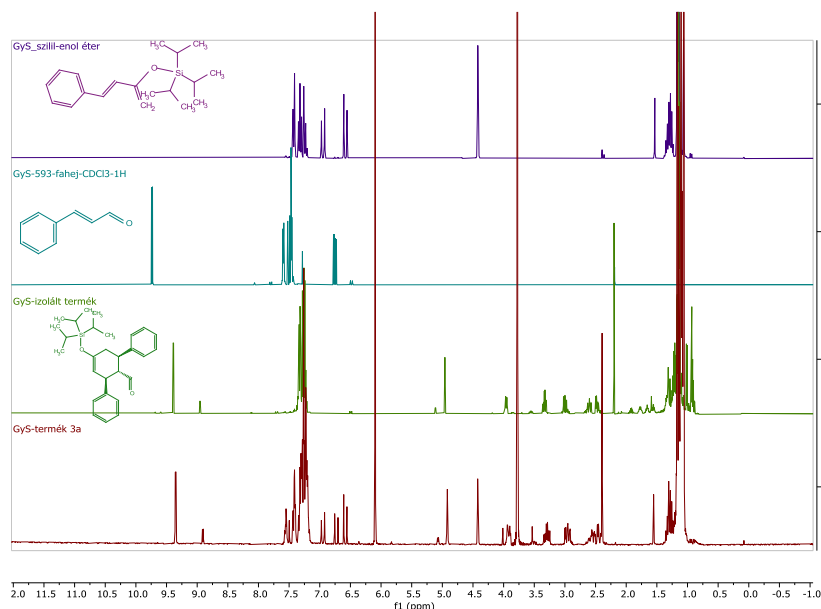
4.2. Kiterjeszthetőség

A reakció optimalizálása után a kiterjeszthetőség vizsgálata következett. A kiterjeszthetőséget mindkét reagens esetében vizsgáltam. Összesen 6 féle aldehidet próbáltam ki, és 7 féle különböző szilil-enol étert. Ezek közül mindkét reagens esetén vizsgáltam elektronszívó és elektronszolgáltató szubsztituensek hatását. Aldehidből továbbá kipróbáltam nem fahéjaldehid származékokat is. Összesen 12 különböző terméket állítottam elő.

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

Az NMR spektrumokat INOVA típusú 300 MHz-es és INOVA típusú 500 MHz-es készülékekkel mértem. A benne szereplő eltolódás értékeket (δ) ppm-ben adtam meg, míg referenciaként deuterált oldószer reziduális 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: szekszett, m: multipliett.

A termékek és a kiindulási anyagok mennyiségét a jellegzetes aldehid jelek területéből integráltam ki, ezzel meg tudtam mondani a reakció termelését és az exo/endo arányát is egyaránt. A termékek közül a **3a** terméket izoláltam és karakterizáltam ^1H NMR, ^{13}C NMR, és 2D-s (COSY, HMBC, HSQC, ROESY) NMR spektroszkópia segítségével, a többi termék teljes karakterizációja még folyamatban van.

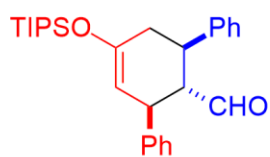


23. ábra Nyers reakcióelegy NMR spektrumának összehasonlítása a kiindulási anyagok és a várt termék spektrumával

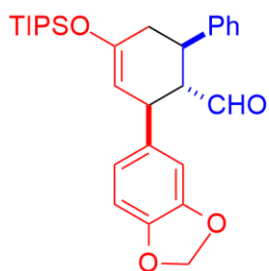
A reakció feldolgozása oszlopkromatográfiás elválasztással történt, melyben a felhasznált oszlop paraméterei: RediSep Rf Disposable Flash column, 40/63 μm szemcseátmérő, 60 Å pórusméret, 12g/24g töltetű SiO_2 .

Továbbá az analitikai vizsgálat minden esetben NMR spektroszkópiával 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.

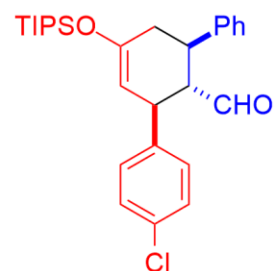
A reakciók közép jó vagy jó NMR termelésekkel működtek. Az előállított termékek és azok NMR termelései a **24. ábrán** láthatók.



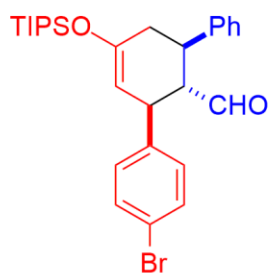
3a 99% (5,7:1)



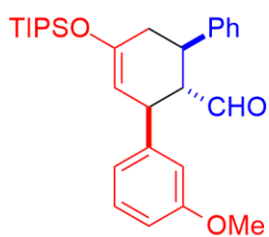
3b 62% (4,7:1)



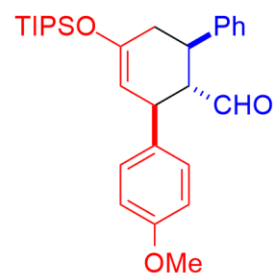
3c 20% (16:1)



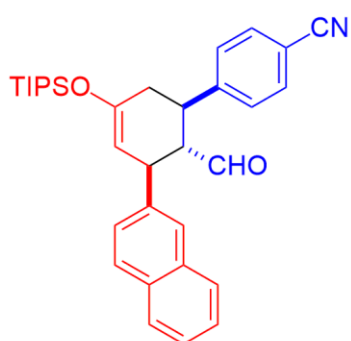
3d 54% (13,7:1)



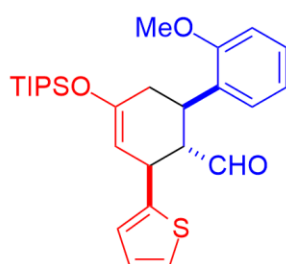
3e 52% (5,9:1)



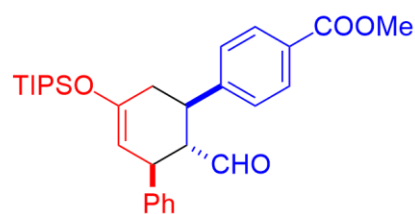
3f 95% (6,1:1)



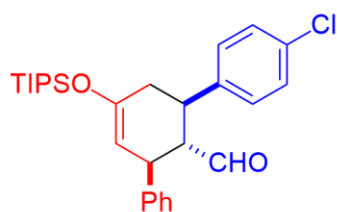
3g 65% (5,7:1)



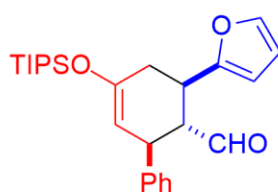
3h 0%



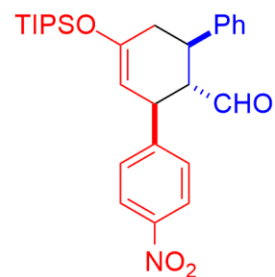
3i 57% (5,4:1)



3j 74% (7,7:1)



3k 67% (8,1:1)

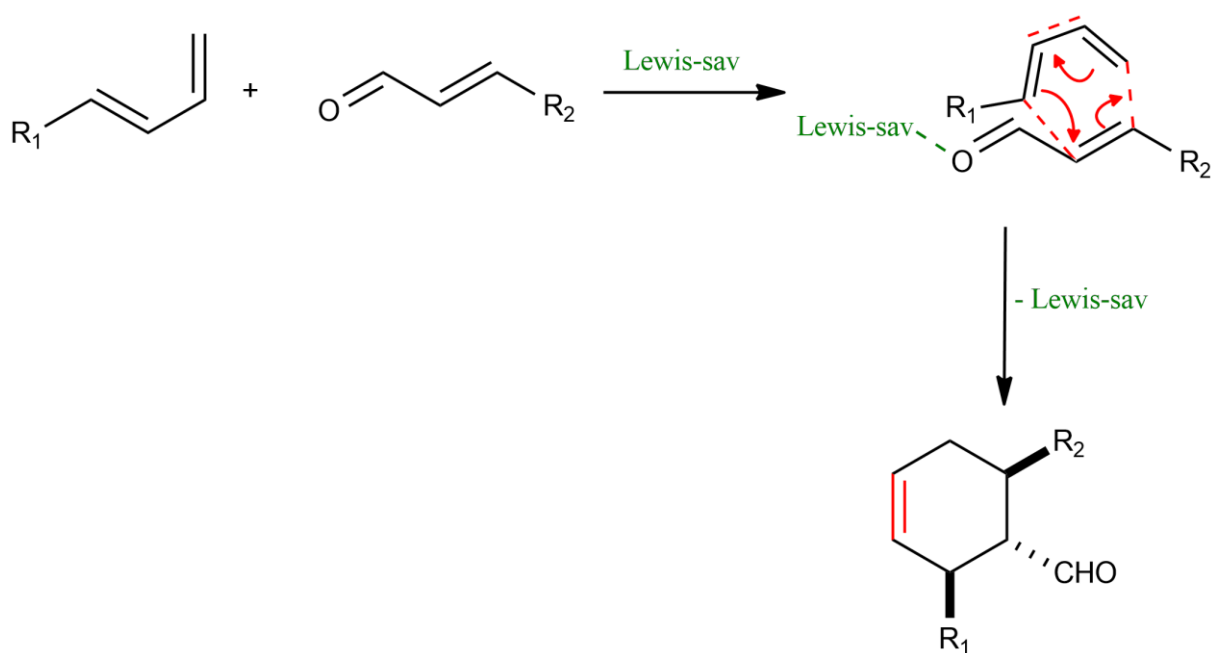


3l 75% (5,3:1)

24. ábra Előállított Diels-Alder termékek

4.3. Javasolt mechanizmus

A **25. ábrán** látható a reakció feltételezett mechanizmusa. A reakció első lépésében a Lewis-sav koordinál az aldehidhez és az aldehid oxo csoportjával egy datív adduktot képez. Ezzel aktiválja a dienofilt, s a Diels-Alder reakció készségesen játszódik. Azonban a karbonil részlettel kialakított datív kötés reverzibilis, azaz a katalizátor könnyen tud disszociálni a termékről, emiatt is lehetséges, hogy a reakció alacsony katalizátor mennyiséggel is végbemegy magas hozam mellett.

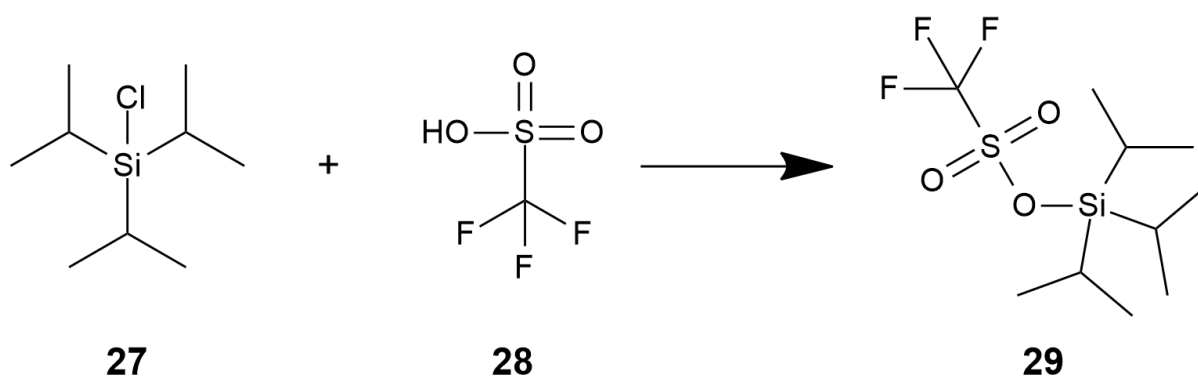


25. ábra Javasolt mechanizmus

5. Kísérletek és módszerek

5.1. Triizopropil(trifluormetilszulfoniloxi)zilán előállítása

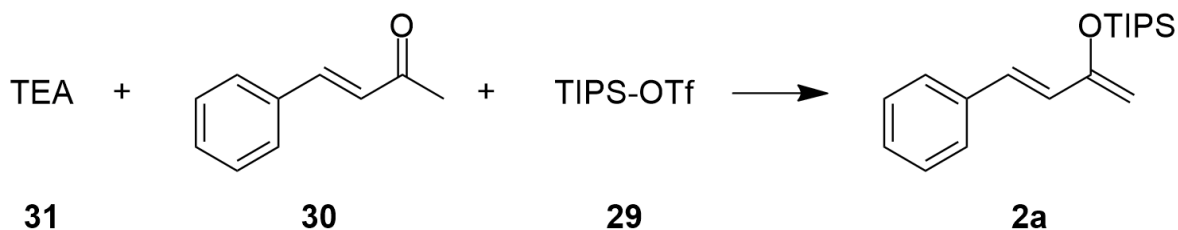
A reakció kiindulásaként 50 mmol (1 ekvivalens) triizopropilszilil-kloridot (**27**) mértem be egy gömblombikba, majd ehhez adagoltam lassan az 50 mmol (1 ekvivalens) trifluormetánszulfonsavat (**28**). A reakció végmenetele heves gázfejlődéssel járt, amit semlegesítő oldatba elnyelettem. A lombik tartalmát egy éjszakán át kevertettem 60°C-on a teljes konverzió eléréséig, majd a reakcióelegyből vízszugárvákuumban történő desztillálással megkaptam a TIPS-OTf molekulát (**29**) (75% termeléssel).



26. ábra TIPS-OTf előállítása

5.2. Szilil-enol éterek előállítása

A szilil-enol éterek előállítását a kutatócsoportunkban fejlesztett módszer szerint végeztem. Az első lépésként 5 mmol (1 ekvivalens) mennyiségű ketont (**30**) bemértem egy több nyakú gömblombikba, amit jégfürdőbe helyeztem. Majd ehhez adagoltam 5 mL toluolt. A toluol bemérése után a reakcióelegyhez adtam 1,4 mL (2 ekvivalens) TEA-t (**31**), majd a lombik légterének nitrogénnel történő öblítése mellett elkezdtem lassan beadagolni a TIPSOTf-et (**29**). A teljes mennyiséget 10 perc alatt adagoltam be, majd 30 percig kevertettem az elegyet a jégfürdőn. A 30 perc letelte után még 1-2 órát kevertettem az elegyet szobahőmérsékleten, miközben 15 perceként VRK segítségével ellenőriztem a reakció végbemenetelét. A reakció teljes lejátszódása után dekantáltam a reakcióelegyet, ezzel kiszűrve a reakcióelegyből a melléktermékként keletkező trietilammónium-triflát-ot. A reakció feldolgozásának következő lépéseként extraháltam a reakcióelegyet, amihez toluolt és elsőként telített NaHCO₃ oldatot, majd telített NaCl oldatot adtam a reakcióelegyhez. Szárítottam a reakcióelegyet Na₂SO₄ segítségével, szilikapadon szűrtem, végül bepároltam. A reakció végtermékeként tisztán megkaptam az átlátszó/sárga szilil-enol étert (**2a**) 60-85% közötti termeléssel.

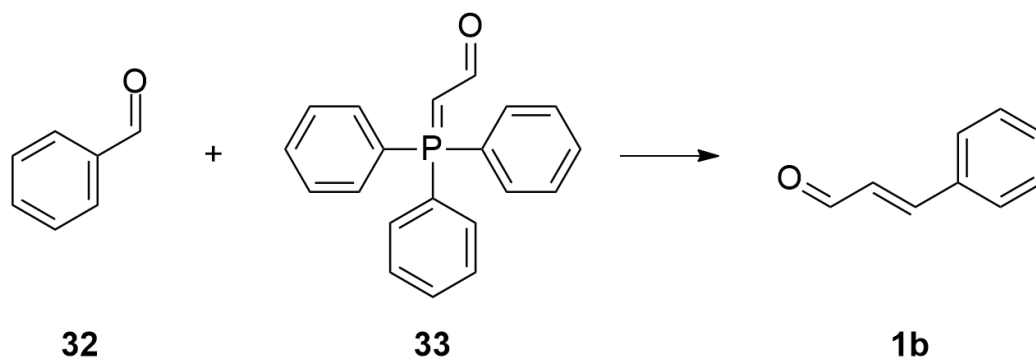


27. ábra Szilil-enol éterek előállítása

5.3. Telítetlen aldehidek előállítása

A vizsgált telítetlen aldehidek egy része forgalomban kapható, így ezeket nem kellett előállítanom, azonban voltak olyanok is, amiket én állítottam elő. Ezek előállításához a Wittig reakciót alkalmaztam^[46,47], ami segítségével aromás aldehidekből (**32**) állítottam elő telítetlen aldehideket (**1b**). Ennek a módszernek alapvető előnye, hogy sokféle telítetlen aldehid előállítására alkalmas, azonban hátránya a hosszú és körülményes feldolgozás, emellett, az atomhatékonysága rossz, ami zöldkémiai szempontból sem előnyös.

Az aromás aldehidből (**32**) 10 mmol mennyiséget (2 ekvivalens) mennyiséghez adtam hozzá 5mL toluolt, majd az oldathoz adagoltam hozzá a Wittig reagensből (**33**) 5 mmol-t (1 ekvivalens). A reakcióelegyet 24 óráig 50°C-on kevertettem, majd gázkromatográfiával ellenőriztem a reakció konverzióját. 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 kristályos halmazállapotú terméket izopropanolból kristályosítottam át.



28. ábra Wittig reakció

5.4. Diels-Alder reakció körülményei

A reakció előkészítését és magát a reakciót is nitrogén atmoszféra alatt, glove boxban hajtottam végre. Erre azért volt szükség, mert a reakció katalizátora oxigén és enyhén víz érzékeny. Az optimalizálási reakciókat 0,5 mmol kiindulási aldehidből készítettem. Ekkor a 0,6 mmol szilil-enol éterhez (1,2 ekvivalens) adtam hozzá 0,5 mL CDCl_3 -ot, majd ehhez adtam hozzá 0,25 μmol (0,0005 ekvivalens) katalizátort oldat formájában, végül pedig 0,5 mmol aldehidet (1 ekvivalens) adtam a reakcióelegyhez. A reakciót 15 órát kevertettem, majd a belső standard hozzáadását követően mértem róla egy nyers NMR termelést. Az izolált terméknel ugyanezeket az arányokat alkalmaztam, azonban a kiindulási aldehidből a 0,5 mmol helyett 3 mmol-t használtam oldószerként pedig a deuterált kloroform helyett amilénnel stabilizált kloroformot választottam. Azért volt erre szükség, mert az etanollal stabilizált kloroform a triaril-borán katalizátorokra katalizátor méregként hat, és bár ebből csak nyomnyi mennyiség fordul elő a kloroform oldatokban az alacsony katalizátor töltet miatt ez is a reakció termelésének drasztikus romlásához vezethet.

A méretnövelt reakciót 20% etil-acetát tartalmú hexánban kromatografáltam flash kromatográfia segítségével, ahol a termék és a kiindulási anyagokat könnyedén elválasztottam egymástól.

5.5. Előállított anyagok részletes kísérleti leírása és az exo szelektivitás bizonyítása

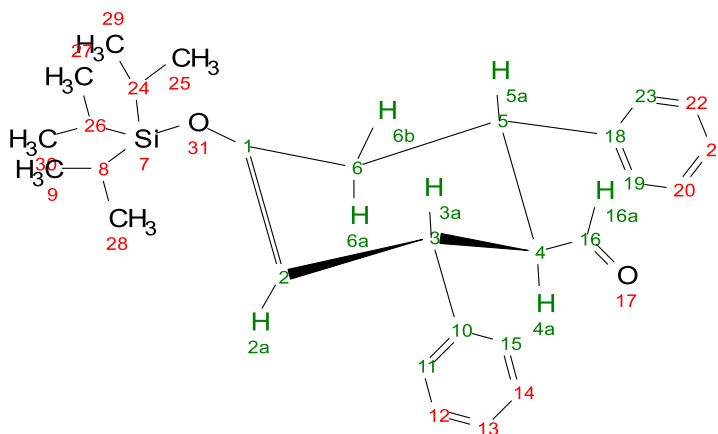
NMR spektrum fejtéssel

5.5.1. Az exo szelektivitás bizonyítása és a minta reakció NMR spektrumai

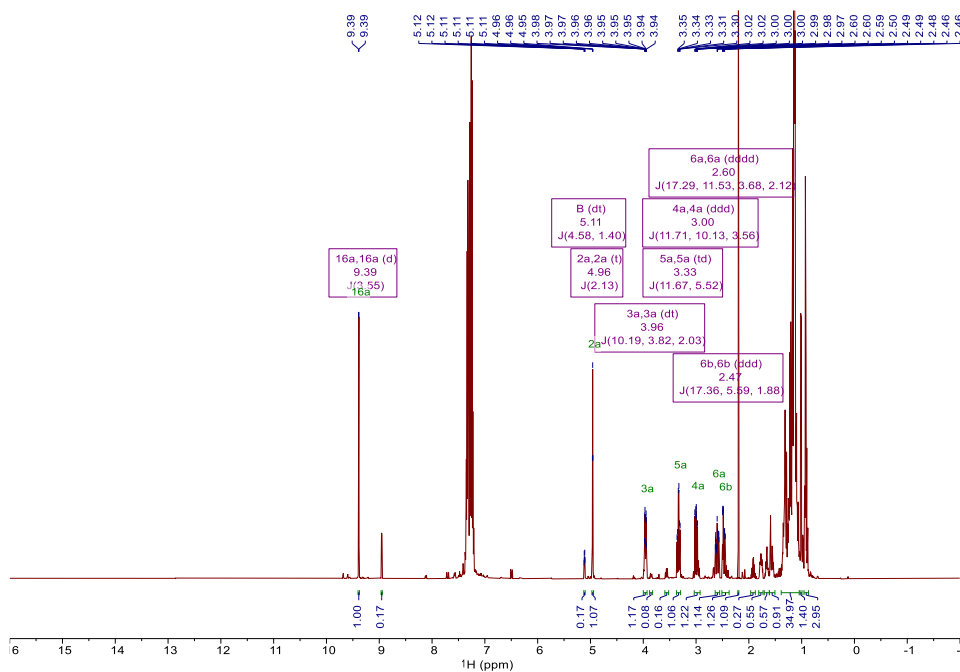
Az exo szelektivitás bizonyítására az izolált terméknek felvettem az ^1H , ^{13}C , és 2D-s NMR spektrumait. Ezeket INOVA típusú 500 MHz-es készülékekkel mértem. A benne szereplő eltolódás értékeket (δ) ppm-ben adtam meg, míg referenciaként deuterált oldószer reziduális jelét használtam (CDCl_3 : ^1H NMR: $\delta = 7,26$ ppm; ^{13}C NMR: $\delta = 77,16$ ppm).

Ezek alapján megállapítható, hogy a reakcióban az exo termék keletkezett 85%-ban és 15%-ban az endo termék. Ezek mellett a reakcióelegyben maradt triizopropilszilil csoportot tartalmazó szennyező.

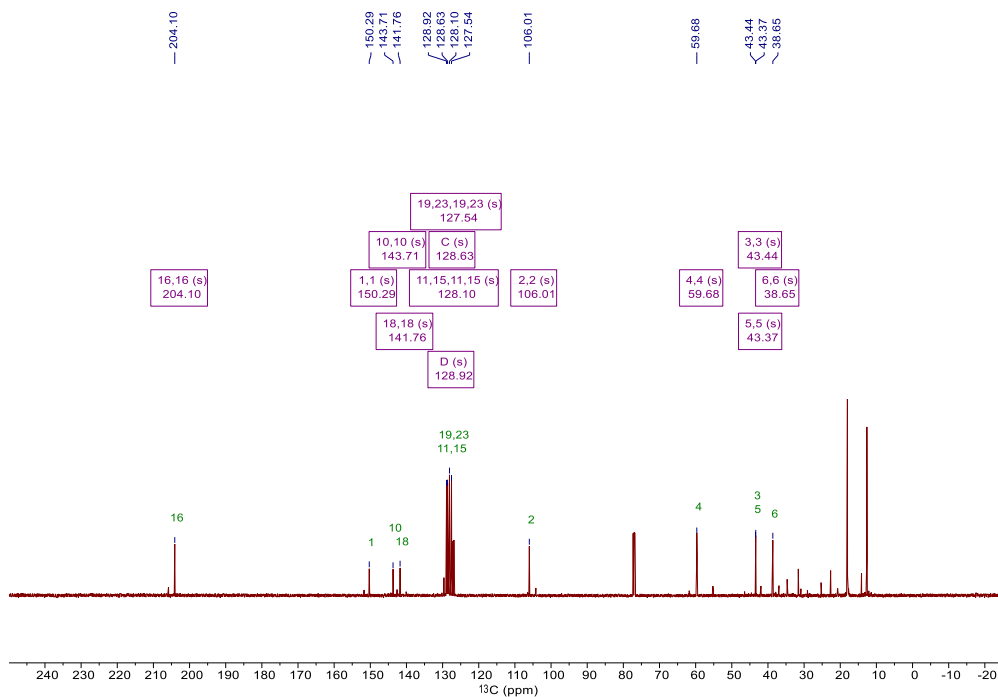
No	δ_{H} (Multiplicity, J, nH)	δ_{C}
16a	9.39 (d, 3.5 Hz, 1H)	-
2a	4.96 (t, 2.1 Hz, 1H)	-
3a	3.96 (d, 10.2 Hz, 1H)	-
5a	3.33 (td, 11.7, 5.5 Hz, 1H)	-
4a	3.00 (ddd, 11.7, 10.1, 3.6 Hz, 1H)	-
6a	2.60 (dddd, 17.3, 11.5, 3.7, 2.1 Hz, 1H)	-
6b	2.47 (ddd, 17.4, 5.6, 1.9 Hz, 1H)	-
4	-	59.7
3	-	43.4
2	-	106.0
1	-	150.3
6	-	38.7
5	-	43.4
10	-	143.7
18	-	141.8
11	-	128.1
15	-	128.1
16	-	204.1
19	-	127.5
23	-	127.5



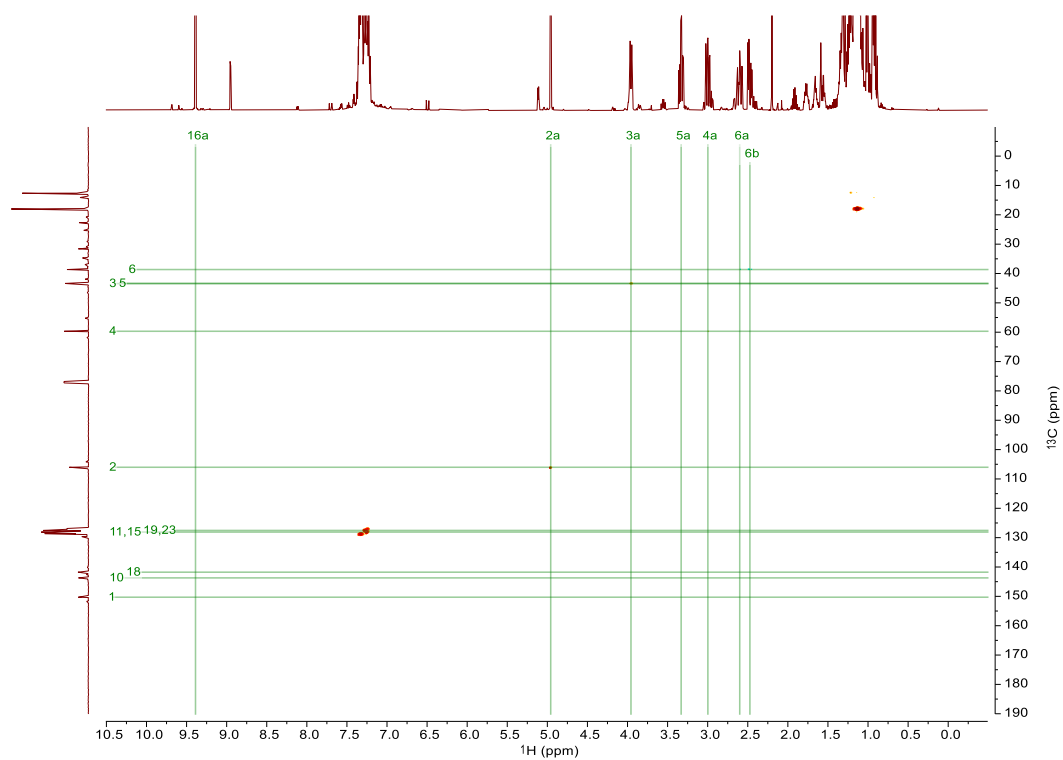
29. ábra 3a termék NMR karakterizációja



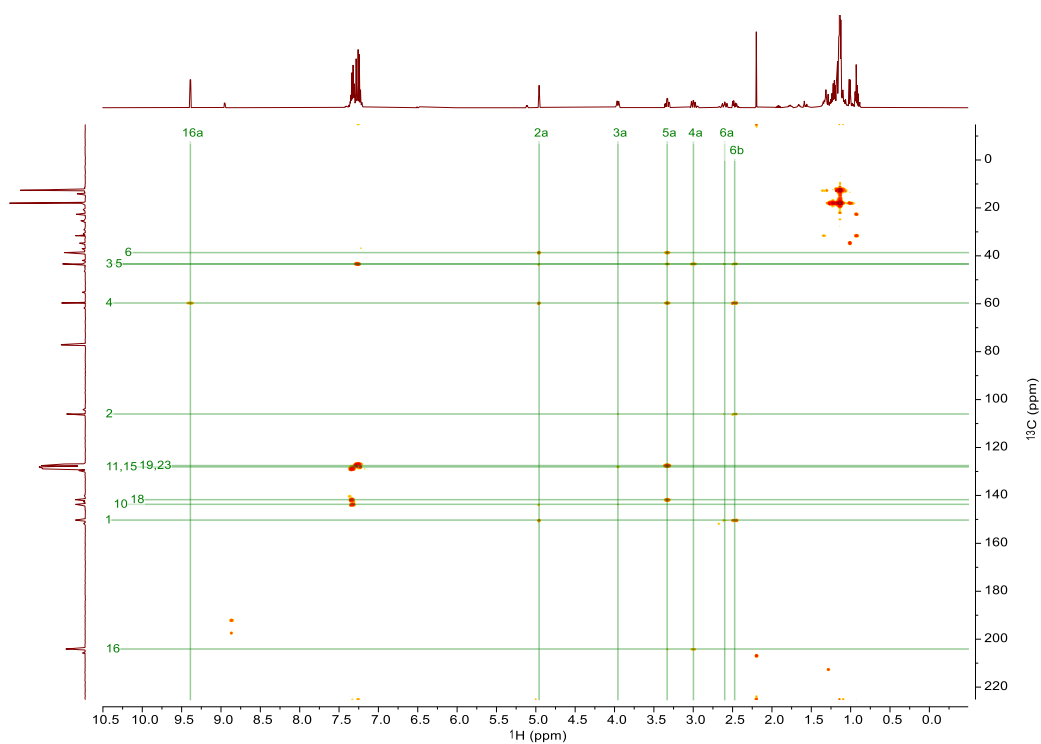
30. ábra 3a termék ^1H NMR spektruma



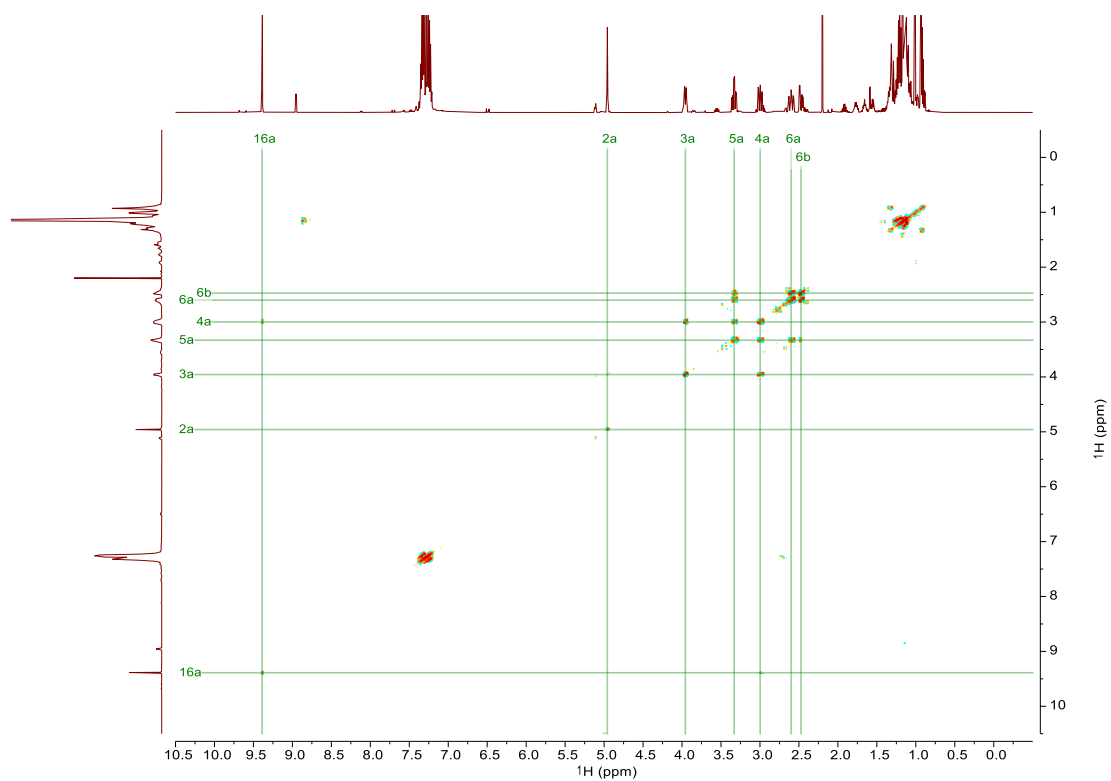
31. ábra 3a termék ^{13}C NMR spektruma



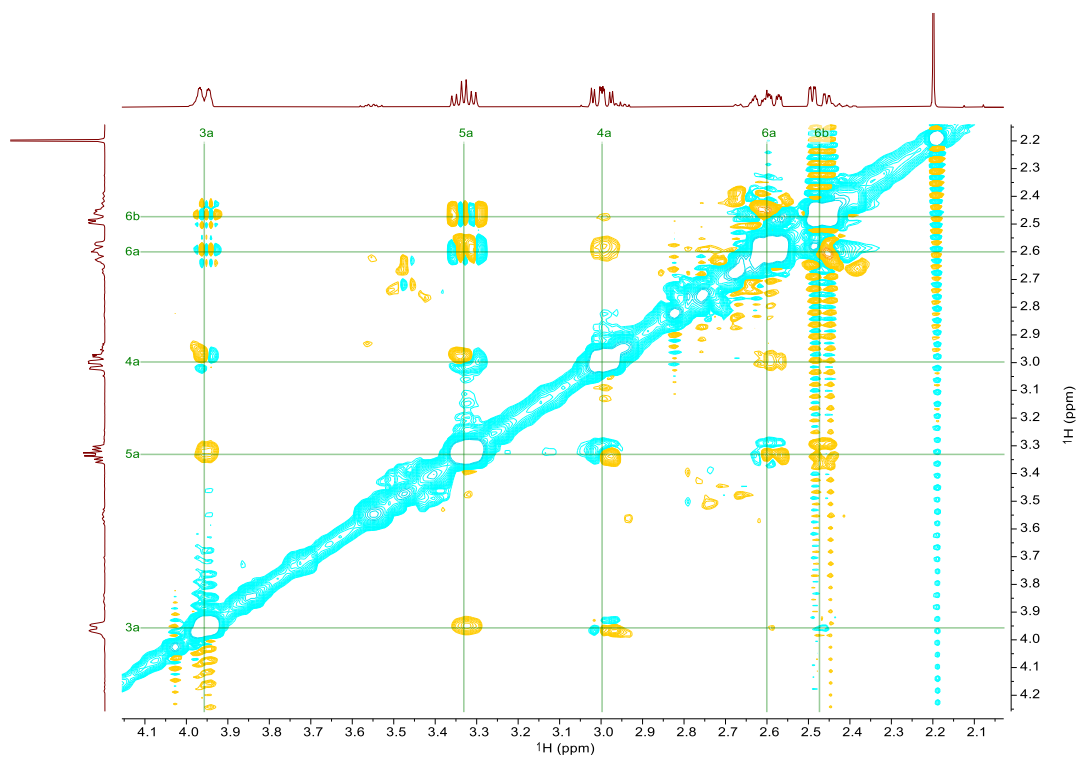
32. ábra 3a termék HSQC spektruma



33. ábra 3a termék HMBC spektruma



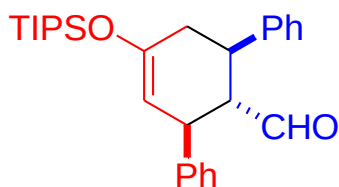
34. ábra 3a termék COSY spektruma



35. ábra 3a termék ROESY spektruma

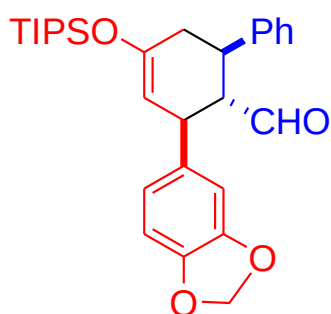
5.5.2. Az előállított termékek kísérleti leírása

(1*s*,2*s*,3*s*)-5'-((triizopropilszilil)oxi)-1',2',3',4'-tetrahidro-[1,1':3,1''-terfenil]-2'-karbaldehid (3a)



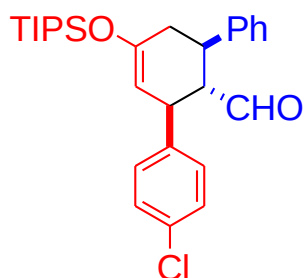
A reakcióelegybe bemértem a **2a** anyagból 182 mg mennyiséget (1,2 ekvivalens), majd ehhez hozzáadtam 0,5 mL CDCl₃-at. Ezután elkészítettem a reakcióhoz szükséges katalizátorból egy oldatot. Ehhez 5,7 mg **4a** katalizátort mértem be és 2 mL CDCl₃-ban oldottam. Az elkészített oldatból 40 µL oldatot mértem ki és adtam a reakcióelegyhez. Ezután hozzáadtam az elegyhez 63 µL (1 ekvivalens) fahéjaldehidet is. Majd az elegyet a glove boxban kevertettem 15 órán keresztül. A reakció lejátszódása után hozzáadtam az elegyhez 20 mg (0,12 ekvivalens) TMB-t, amit belső standardként használtam a reakcióelegyben, majd elkészítettem egy NMR mintát CDCl₃ oldószerrel. A minta kiértékelését a korábban ismertetett módszerrel végeztem. Az így kapott termelés 99%-nak adódott. Az exo/endo arány pedig 5,7/1 lett.

(1*r*,2*s*,3*s*)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5'-((triizopropilszilil)oxi)-1,2,3,6-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-2-karbaldehid (3b)



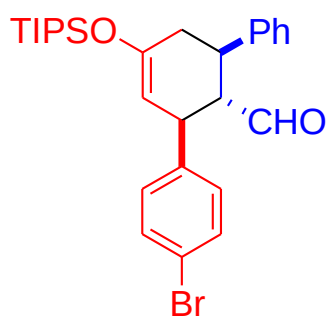
A reakcióelegybe bemértem a **2b** anyagból 208 mg mennyiséget (1,2 ekvivalens), majd ehhez hozzáadtam 0,5 mL CDCl₃-at. Ezután elkészítettem a reakcióhoz szükséges katalizátorból egy oldatot. Ehhez 5,7 mg **4a** katalizátort mértem be és 2 mL CDCl₃-ban oldottam. Az elkészített oldatból 40 µL oldatot mértem ki és adtam a reakcióelegyhez. Ezután hozzáadtam az elegyhez 63 µL (1 ekvivalens) fahéjaldehidet is. Majd az elegyet a glove boxban kevertettem 15 órán keresztül. A reakció lejátszódása után hozzáadtam az elegyhez 20 mg (0,12 ekvivalens) TMB-t, amit belső standardként használtam a reakcióelegyben, majd elkészítettem egy NMR mintát CDCl₃ oldószerrel. A minta kiértékelését a korábban ismertetett módszerrel végeztem. Az így kapott termelés 62%-nak adódott. Az exo/endo arány pedig 4,7/1 lett.

(1's,2's,3'r)-4-klór-5'-((triizopropilszilil)oxi)-1',2',3',4'-tetrahidro-[1,1':3,1''-terfenil]-2'-
karbaldehyd (**3c**)



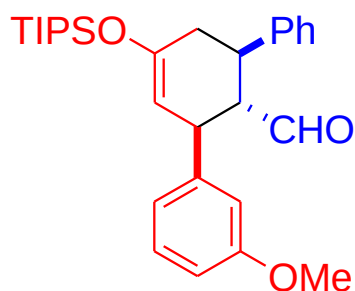
A reakcióelegybe bemértem a **2c** anyagból 202 mg mennyiséget (1,2 ekvivalens), majd ehhez hozzáadtam 0,5 mL CDCl_3 -at. Ezután elkészítettem a reakcióhoz szükséges katalizátorból egy oldatot. Ehhez 5,7 mg **4a** katalizátort mértem be és 2 mL CDCl_3 -ban oldottam. Az elkészített oldatból 40 μL oldatot mértem ki és adtam a reakció elegyhez. Ezután hozzáadtam az elegyhez 63 μL (1 ekvivalens) fahéjaldehydet is. Majd az elegyet a glove boxban kevertetem 15 órán keresztül. A reakció lejátszódása után hozzáadtam az elegyhez 20 mg (0,12 ekvivalens) TMB-t, amit belső standardként használtam a reakcióelegyben, majd elkészítettem egy NMR mintát CDCl_3 oldószerrel. A minta kiértékelését a korábban ismertetett módszerrel végeztem. Az így kapott termelés 20%-nak adódott. Az exo/endo arány pedig 16/1 lett.

(1's,2's,3'r)-4-bróm-5'-((triizopropilszilil)oxi)-1',2',3',4'-tetrahidro-[1,1':3,1''-terfenil]-2'-
karbaldehyd (**3d**)



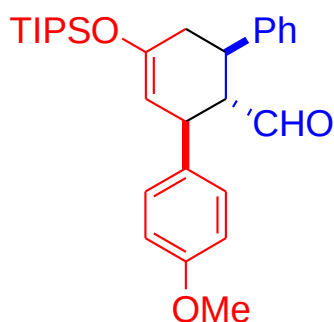
A reakcióelegybe bemértem a **2d** anyagból 229 mg mennyiséget (1,2 ekvivalens), majd ehhez hozzáadtam 0,5 mL CDCl_3 -at. Ezután elkészítettem a reakcióhoz szükséges katalizátorból egy oldatot. Ehhez 5,7 mg **4a** katalizátort mértem be és 2 mL CDCl_3 -ban oldottam. Az elkészített oldatból 40 μL oldatot mértem ki és adtam a reakcióelegyhez. Ezután hozzáadtam az elegyhez 63 μL (1 ekvivalens) fahéjaldehydet is. Majd az elegyet a glove boxban kevertetem 15 órán keresztül. A reakció lejátszódása után hozzáadtam az elegyhez 20 mg (0,12 ekvivalens) TMB-t, amit belső standardként használtam a reakcióelegyben, majd elkészítettem egy NMR mintát CDCl_3 oldószerrel. A minta kiértékelését a korábban ismertetett módszerrel végeztem. Az így kapott termelés 54%-nak adódott. Az exo/endo arány pedig 13,7/1 lett.

(1's,2's,3'r)-3-metoxi-5'-((triizopropilszilil)oxi)-1',2',3',4'-tetrahidro-[1,1':3',1''-terfenil]-2'-karbaldehid (**3e**)



A reakcióelegybe bemértem a **2e** anyagból 200 mg mennyiséget (1,2 ekvivalens), majd ehhez hozzáadtam 0,5 mL CDCl₃-at. Ezután elkészítettem a reakcióhoz szükséges katalizátorból egy oldatot. Ehhez 5,7 mg **4a** katalizátort mértem be és 2 mL CDCl₃-ban oldottam. Az elkészített oldatból 40 µL oldatot mértem ki és adtam a reakcióelegyhez. Ezután hozzáadtam az elegyhez 63 µL (1 ekvivalens) fahéjaldehidet is. Majd az elegyet a glove boxban kevertettem 15 órán keresztül. A reakció lejátszódása után hozzáadtam az elegyhez 20 mg (0,12 ekvivalens) TMB-t, amit belső standardként használtam a reakcióelegyben, majd elkészítettem egy NMR mintát CDCl₃ oldószerrel. A minta kiértékelését a korábban ismertetett módszerrel végeztem. Az így kapott termelés 52%-nak adódott. Az exo/endo arány pedig 5,9/1 lett.

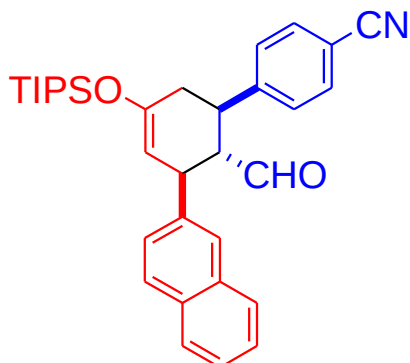
(1's,2's,3'r)-4-metoxi-5'-((triizopropilszilil)oxi)-1',2',3',4'-tetrahidro-[1,1':3',1''-terfenil]-2'-karbaldehid (**3f**)



A reakcióelegybe bemértem a **2f** anyagból 200 mg mennyiséget (1,2 ekvivalens), majd ehhez hozzáadtam 0,5 mL CDCl₃-at. Ezután elkészítettem a reakcióhoz szükséges katalizátorból egy oldatot. Ehhez 5,7 mg **4a** katalizátort mértem be és 2 mL CDCl₃-ban oldottam. Az elkészített oldatból 40 µL oldatot mértem ki és adtam a reakcióelegyhez. Ezután hozzáadtam az elegyhez 63 µL (1 ekvivalens) fahéjaldehidet is. Majd az elegyet a glove boxban kevertettem 15 órán keresztül. A reakció lejátszódása után hozzáadtam az elegyhez 20 mg (0,12 ekvivalens) TMB-t, amit belső standardként használtam a reakcióelegyben, majd elkészítettem egy NMR mintát CDCl₃ oldószerrel. A minta kiértékelését a korábban ismertetett módszerrel végeztem. Az így kapott termelés 95%-nak adódott. Az exo/endo arány pedig 6,1/1 lett.

(1*r*,2*s*,3*s*)-2'-formil-3'-(2-naftalil)-5'-((triizopropilszilil)oxi)-1',2',3',6'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-4-karbonitril (**3g**)

A reakcióelegybe bemértem a **2g** anyagból 212 mg mennyiséget (1,2 ekvivalens), majd ehhez

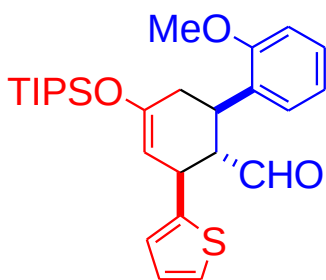


hozzáadtam 0,5 mL CDCl₃-at. Ezután elkészítettem a reakcióhoz szükséges katalizátorból egy oldatot. Ehhez 5,7 mg **4a** katalizátort mértem be és 2 mL CDCl₃-ban oldottam. Az elkészített oldatból 40 µL oldatot mértem ki és adtam a reakcióelegyhez. Ezután hozzáadtam az elegyhez 71 µL (1 ekvivalens) aldehidet is. Majd az elegyet a glove boxban kevertettem 15 órán keresztül.

A reakció lejátszódása után hozzáadtam az elegyhez 20 mg (0,12 ekvivalens) TMB-t, amit belső standardként használtam a reakcióelegyben, majd elkészítettem egy NMR mintát CDCl₃ oldószerrel. A minta kiértékelését a korábban ismertetett módszerrel végeztem. Az így kapott termelés 65%-nak adódott. Az exo/endo arány pedig 5,7/1 lett.

(1*r*,2*s*,3*s*)-2'-metoxi-3-(2-tiofenil)-5'-((triizopropilszilil)oxi)-1,2,3,6-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-2-karbaldehid (**3h**)

A reakcióelegybe bemértem a **2h** anyagból 185 mg mennyiséget (1,2 ekvivalens), majd ehhez

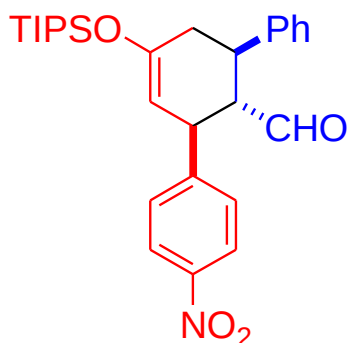


hozzáadtam 0,5 mL CDCl₃-at. Ezután elkészítettem a reakcióhoz szükséges katalizátorból egy oldatot. Ehhez 5,7 mg **4a** katalizátort mértem be és 2 mL CDCl₃-ban oldottam. Az elkészített oldatból 40 µL oldatot mértem ki és adtam a reakcióelegyhez. Ezután hozzáadtam az elegyhez 74 µL (1 ekvivalens) aldehidet is. Majd az elegyet a glove

boxban kevertettem 15 órán keresztül. A reakció lejátszódása után hozzáadtam az elegyhez 20 mg (0,12 ekvivalens) TMB-t, amit belső standardként használtam a reakcióelegyben, majd elkészítettem egy NMR mintát CDCl₃ oldószerrel. A minta kiértékelését a korábban ismertetett módszerrel végeztem. Az így kapott termelés 0 %-nak adódott.

(1',2',3',4')-4-nitro-5'-((triizopropilszilil)oxi)-1',2',3',4'-tetrahidro-[1,1':3,1''-terfenil]-2'-karbaldehid (**3i**)

A reakcióelegybe bemértem a **2i** anyagból 209 mg mennyiséget (1,2 ekvivalens), majd ehhez

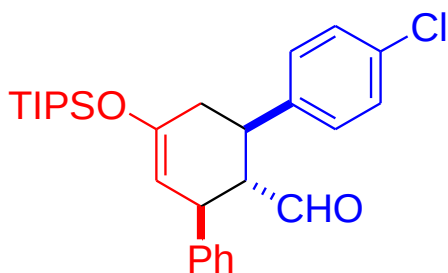


hozzáadtam 0,5 mL CDCl₃-at. Ezután elkészítettem a reakcióhoz szükséges katalizátorból egy oldatot. Ehhez 5,7 mg **4a** katalizátort mértem be és 2 mL CDCl₃-ban oldottam. Az elkészített oldatból 40 µL oldatot mértem ki és adtam a reakcióelegyhez. Ezután hozzáadtam az elegyhez 63 µL (1 ekvivalens) aldehidet is. Majd az elegyet glove boxban kevertettem 15 órán keresztül. A reakció

lejátszódása után hozzáadtam az elegyhez 20 mg (0,12 ekvivalens) TMB-t, amit belső standardként használtam a reakcióelegyben, majd elkészítettem egy NMR mintát CDCl₃ oldószerrel. A minta kiértékelését a korábban ismertetett módszerrel végeztem. Az így kapott termelés 75%-nak adódott. Az exo/endo arány pedig 5,3/1 lett.

(1',2',3',4')-4"-klór-5'-((triizopropilszilil)oxi)-1',2',3',4'-tetrahidro-[1,1':3,1''-terfenil]-2'-karbaldehid (**3j**)

A reakcióelegybe bemértem a **2a** anyagból 182 mg mennyiséget (1,2 ekvivalens), majd ehhez

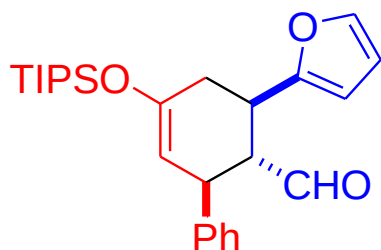


hozzáadtam 0,5 mL CDCl₃-at. Ezután elkészítettem a reakcióhoz szükséges katalizátorból egy oldatot. Ehhez 5,7 mg **4a** katalizátort mértem be és 2 mL CDCl₃-ban oldottam. Az elkészített oldatból 40 µL oldatot mértem ki és adtam a reakcióelegyhez. Ezután

hozzáadtam az elegyhez 69 µL (1 ekvivalens) aldehidet is. Majd az elegyet a glove boxban kevertettem 15 órán keresztül. A reakció lejátszódása után hozzáadtam az elegyhez 20 mg (0,12 ekvivalens) TMB-t, amit belső standardként használtam a reakcióelegyben, majd elkészítettem egy NMR mintát CDCl₃ oldószerrel. A minta kiértékelését a korábban ismertetett módszerrel végeztem. Az így kapott termelés 74%-nak adódott. Az exo/endo arány pedig 7,7/1 lett.

(1s,2r,3r)-3-(furan-2-il)-5-((triizopropilszilil)oxi)-1,2,3,4-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-2-karbaldehyd (**3k**)

A reakcióelegybe bemértem a **2a** anyagból 182 mg mennyiséget (1,2 ekvivalens), majd ehhez

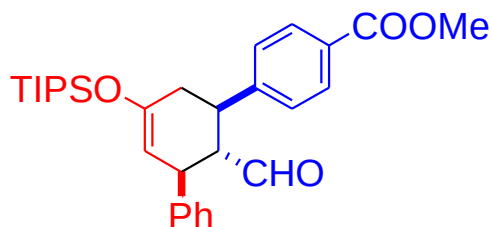


hozzáadtam 0,5 mL CDCl_3 -at. Ezután elkészítettem a reakcióhoz szükséges katalizátorból egy oldatot. Ehhez 5,7 mg **4a** katalizátort mértem be és 2 mL CDCl_3 -ban oldottam. Az elkészített oldatból 40 μL oldatot mértem ki és adtam a reakcióelegyhez. Ezután hozzáadtam az

elegyhez 56 μL (1 ekvivalens) aldehidet is. Majd az elegyet a glove boxban kevertettem 15 órán keresztül. A reakció lejátszódása után hozzáadtam az elegyhez 20 mg (0,12 ekvivalens) TMB-t, amit belső standardként használtam a reakcióelegyben, majd elkészítettem egy NMR mintát CDCl_3 oldószerrel. A minta kiértékelését a korábban ismertetett módszerrel végeztem. Az így kapott termelés 67%-nak adódott. Az exo/endo arány pedig 8,1/1 lett.

(1'r,2's,3's)-metil-2'-formil-5'-((triizopropilszilil)oxi)-1',2',3',6'-tetrahidro-[1,1':3',1''-terfenil]-4-karboxilát (**3l**)

A reakcióelegybe bemértem a **2a** anyagból 182 mg mennyiséget (1,2 ekvivalens), majd ehhez



hozzáadtam 0,5 mL CDCl_3 -at. Ezután elkészítettem a reakcióhoz szükséges katalizátorból egy oldatot. Ehhez 5,7 mg **4a** katalizátort mértem be és 2 mL CDCl_3 -ban

oldottam. Az elkészített oldatból 40 μL oldatot mértem ki és adtam a reakcióelegyhez. Ezután hozzáadtam az elegyhez 86 μL (1 ekvivalens) aldehidet is. Majd az elegyet a glove boxban kevertettem 15 órán keresztül. A reakció lejátszódása után hozzáadtam az elegyhez 20 mg TMB-t, amit belső standardként használtam a reakcióelegyben, majd elkészítettem egy NMR mintát CDCl_3 oldószerrel. A minta kiértékelését a korábban ismertetett módszerrel végeztem. Az így kapott termelés 57%-nak adódott. Az exo/endo arány pedig 5,4/1 lett.

6. Összefoglalás

Kutatómunkám során egy új exo szelektív Diels-Alder reakciót vizsgáltam. Ehhez egy új triarilborán katalizátort használtam, ami a korábbi hasonló katalizátorokhoz képest magasabb termeléssel és jobb exo szelektivitással működött. A katalizátorból elég volt összesen 0,05 mol% mennyiség, ami mind tudományosan, mind az ipar számára egy jó alternatíva lehet a korábbi módszerekhez képest. Emellett a reakció nem igényelte nehézfémek alkalmazását, ami zöldkémiai és gyártástechnológiai szempontból egyaránt kedvező. Emellett a reakció enyhe körülmények között működött, azaz a kis katalizátor mennyiség mellett is elég volt a 25°C, az 1M-os koncentráció, és az egy éjszakás reakcióidő.

Az optimalizált körülmények az **6. táblázatban** foglaltam össze.

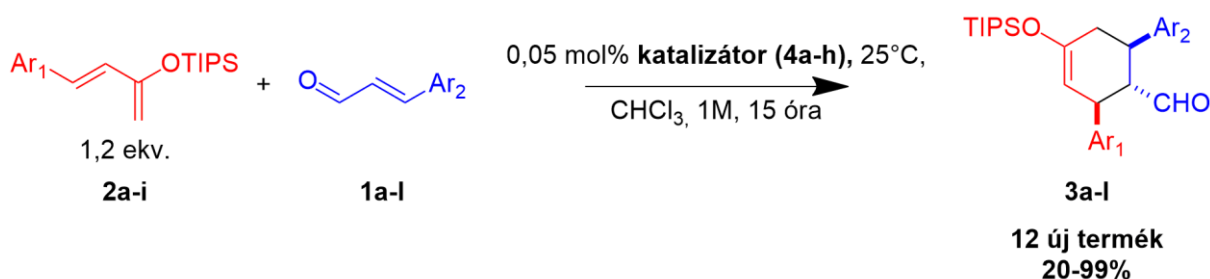
6. táblázat Összefoglaló táblázat

Optimalizált paraméter	Optimális érték
katalizátor típusa	4g (ClF ₂ /F ₄)
katalizátor mennyisége	0,0005 ekvivalens
oldószer	CHCl ₃
koncentráció	1 M
hőmérséklet	25 °C
reagens mennyisége	1,2 ekvivalens
reakció ideje	15 óra

Előnye a ClF₂/F₄ katalizátornak, hogy kevésbé érzékeny vízre és oxigénre is, mint az irodalomban ismert analógjai, például a B(C₆F₅)₃, vagy a Cl₂/F₅. Többek között emiatt a reakciók robosztusabbak, mint a korábbi borán katalizált exo szelektív Diels-Alder reakciók, és ez az ipar számára egy elengedhetetlen szempont. Emellett a borán katalizátorok számos

nehézfém katalizátorral ellentétben könnyen eltávolíthatók a reakcióelegyből, mivel ezek a kromatográfiás elválasztásnál fennragadnak a szilika rétegen. A reakció teljes konverzió mellett játszódik le szobahőn, ami szintén növeli a reakció ipari alkalmazhatóságát.

A 12 előállított vegyület, mind új, a korábbi szakirodalomban nem ismert. Az eljárással előállítható exo szelektív termékek, mind a kiindulási szilil-enol éter, mind az aldehid irányából jól variálhatóak. Ebből is látható, hogy a módszer jó funkcióscsoport toleranciával rendelkezik, így a későbbiekben számos szintézis meghatározó lépése is lehet. A reakció alkalmazhatóságát tovább növeli, hogy enyhén érzékeny csak az oxigénre és a vízre, a fényre nem érzékeny. A reakció könnyen reprodukálható, az adagolási sorrend nem befolyásolja a termelés mennyiségét, továbbá és az elsődleges méretnövelés alapján laboratóriumi körülmények között robusztusan végrehajtható.



36. ábra Összefoglaló ábra

Irodalomjegyzék

- [1] R. Adams, V. Voorhees, R. L. Shriner, *Org. Synth.* **1928**, 8, 92.
- [2] R. F. Heck *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 24, 6707–6714
- [3] A. Taketoshi, T. Ishida, T. Murayama, T. Honma, M. Haruta, *Appl. Catal. A Gen.* **2019**, 585, 117169.
- [4] Kémiai Technológia; ISBN-978-963-279-480-8; G. Pátzay, A. Tungler, L. T. Mika, **2011**, 1–100.
- [5] MLA style: David W.C. MacMillan – Nobel Prize lecture. NobelPrize.org. Nobel Prize Outreach AB 2023. Wed. 4 Oct 2023.
<<https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2021/macmillan/lecture/>>
- [6] P. Ahlberg, *Adv. Inf. Nobel Price Chem.* **2001** 2001, 1–12.
- [7] Lewis Acids in Organic Synthesis, Ed.: Yamamoto Hisashi, WILEY-VCH, Weinheim, **2000**.
- [8] J. Kwak, N. V. Nghia, J. Lee, H. Kim, M. H. Park, M. H. Lee, *Dalton Trans.*, **2015**, 44, 4765–4772.
- [9] K.O. Christe, D. A Dixon, D. McLemore, W. W. Wilson, J. A. Sheehy, J. A.Boatz, J. *Fluorine Chem.*, **2000**, 101, 151–153.
- [10] G.C. Welch, L. Cabrera, P. A. Chase, E. Hollink, J. D. Masuda, P.Wei, D.W. Stephan, *Dalton Trans.*,**2007**, 31, 3407–3414.
- [11] A. G. Massey, A.J. Park, *J. Organomet. Chem.***1964**, 2(3), 245–250.
- [12] A. G. Massey, A.J. Park, A. J. *J. Organomet. Chem.***1966**, 5(3), 218–225
- [13] X. Yang, C. L. Stern, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.***1991**, 113(9), 3623–3625.
- [14] K. Ziegler, E. Holzkamp, H. Breil, H. Martin, *Angew Chem Int Edit* **1955**, 67 (16), 426-426.
- [15] G. Natta, *J Polym Sci* **1955**, 16 (82), 143-154.
- [16] G. C. Welch, R. R. San Juan, J. D. Masuda, D. W. Stephan, *Science*, **2006**, 314, 1124–1126.
- [17] G. C. Welch, D. W. Stephan, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 1880–1881.
- [18] D. J. Parks, W. E. Piers, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9440
- [19] J. M. Blackwell, K. L. Foster, V. H. Beck, W. E. Piers, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4887.

- [20] K. Ishihara, N. Hanaki, M. Funahashi, M. Miyata, H. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, 68, 1721
- [21] H. C. Brown, H. I. Schlesinger, S. Z. Cardon, *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, 64, 325-329.
- [22] G. Wittig, A. Ruckert, *Liebigs Ann. Chem.* **1950**, 566, 101–113.
- [23] D. W. Stephan, *Science*, **2016**, 354, 1248–1256.
- [24] O. Diels, Alder, K. *Synthesen in der hydroaromatischen Reihe. Justus Liebigs Ann. Chem.* **1928**, 460,98–122.
- [25] K. Alder, Stein, G. *Untersuchungen über den Verlauf der Diensynthese. Angew. Chem.* **1937**, 50, 510–519.
- [26] R.B. Moffett, *Org. Synth.* **1952**, 32, 41.
- [27] L. Liu, P. Yang, J. Li, Z. Zhang, X. Yu, L. Lu, *Appl. Surf. Sci.* **2017**, 403, 435–440.
- [28] A. Y. Rulev, F. I. Zubkov, *Org. Biomol. Chem.* **2022**, 20, 2320–2355.
- [29] S. G. Stewart, G. J. Harfoot, K. J. McRae, Y. Teng, L. J. Yu, B. Chen, R. Cammi, M. L. Coote, M. G. Banwell, A. C. Willis, *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 13080–13095.
- [30] B. K. Chabuka, I. V Alabugin, *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, 145, 19354–19367
- [31] R. A. Pabon, D. J. Bellville, and N. L. Bauld, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 15, 5158–5159
- [32] T. Inukai, T. Kojima, *J. Org. Chem.* **1967**, 32(4), 869–871
- [33] T. A. Hamlin, F. M. Bickelhaupt, I. Fernández, *Acc. Chem. Res.* **2021**, 54, 1972–1981.
- [34] T. A. Hamlin, F. M. Bickelhaupt, I. Fernández, *Acc. Chem. Res.* **2021**, 54, 1972–1981.
- [35] P. Yu, W. Li, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 6398–6402.
- [36] T. Inukai, T. Kojima, *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 869–871.
- [37] K. Ishihara, K. Nakano, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 10504–10505.
- [38] I. Fernández, F. M. Bickelhaupt, *J. Comput. Chem.* **2014**, 35, 371–376.
- [39] K. N. Houk, L. J. Luskus, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 4606–4607.
- [40] J. Du Ha, C. H. Kang, K. A. Belmore, J. K. Cha, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3810–38
- [41] T. Kano, Y. Tanaka, K. Maruoka, *Chem. - An Asian J.* **2007**, 2, 1161–1165.

- [42] H. Gotoh, Y. Hayashi, *Org. Lett.* **2007**, 9, 2859–2862.
- [43] J.-H. Zhou, B. Jiang, F.-F. Meng, Y.-H. Xu, T.-P. Loh, *Org. Lett.* **2015**, 17(18), 4432–4435.
- [44] M. Bakos, Z. Dobi, D. Fegyverneki, Á. Gyömöre, I. Fernández, T. Soós, *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2018**, 6, 10869–10875.
- [45] D. R. Silva, L. d. A. Santos, M. P. Freitas, C. F. Guerra, T. A. Hamlin, *Chem. - An Asian J.* **2020**, 15, 4043–4054.
- [46] X. Fang, K. Jiang, C. Xing, L. Hao, Y. R. Chi, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2011**, 50, 1910–1913.
- [47] CN 102372738 A, **2012.03.14**.