

KEMIAN LAITOS  
JYVÄSKYLÄN YLIOPISTO

**PRO GRADU -TUTKIELMA**

**9-renkaiset terpenoidit: humilisiini E:n  
syklopentaaniytimen synteesi**

Pro gradu -tutkielma  
Jyväskylän Yliopisto  
Kemian laitos  
15.5.2023  
Aino Rolig



JYVÄSKYLÄN YLIOPISTO



## Tiivistelmä

Tämän *pro gradu* -tutkielman kirjallinen osa käsittelee syklononeeneja ja syklononadieenejä sekä syklononeeni- tai syklononadieenirengasrakenteen sisältäviä yhdisteitä. Siinä syvennyttään niiden konformaatioihin sekä renkaanlaajennus- ja renkaanpienennysreaktioihin pohjautuviin synteestrategioihin. Kokeellinen osa puolestaan käsittelee syklononeenirengasrakenteen sisältävän humilisiini E:n rungon synteesisireitin kehittämistä siten, että toteutettua reittiä voitaisiin tulevaisuudessa käyttää osana humilisiini E:n totaalisynteesiä.

Monien mielenkiintoisten luonnonaineiden runko sisältää syklononeeni- tai syklononadieenirengasrakenteen. 9-jäseniset renkaat ovat kuitenkin tyypillisesti melko jännittyneitä rakenteita, mikä tekee niiden synteestistä hankalaa. Kirjallisen osan alkupää pureutuu syihin, joiden takia tällaiset rakenteet ovat jännittyneitä ja tutkii syklononeenin *cis*- ja *trans*-isomeerien sekä 1,5-syklononadieenin konformaatioita. Niiden jännittynyt rakenne tekee niistä erinomaisia lähtöaineita transannulaatioreaktioihin, joita käsitellään myös. Syklononeeni- ja syklononadieenirengasrakenteiden syntetisointiin liittyviin haasteisiin on vuosikymmenten aikana pyritty löytämään vastauksia esimerkiksi renkaanlaajennusreaktioista, kuten fragmentaatiosta, sekä renkaanpienennysreaktioista, kuten transannulaatiosta. Näiden synteestrategioiden vahvuuksia ja heikkouksia pohditaan. Lopuksi käsitellään kolmen syklononeenirakenteen sisältävän luonnonainemolekyylin totaalisynteesistrategioita.

Kokeellisessa osassa pyrittiin ensin optimoimaan olemassa olevaa synteesisireittiä humilisiini E:n rungon valmistamiseksi. Haluttua välivaihemolekyylä onnistuttiin valmistamaan mutta vaihtoehtoinen tapa ei osoittautunut tehokkaammaksi, kuin alkuperäinen. Pääosin kokeellinen osa koostui kuitenkin vaihtoehtoisen synteesisireitin kehittamisestä humilisiini E:n rungon syntetisoimiseksi. Syntetisoitavaksi kohdemolekyyliksi valikoitui bisyklo[3.3.0]oktaanirungon sisältävä yhdiste, jota voitaisiin käyttää välivaihemolekyylinä humilisiini E:n rungon synteessissä. Lähtöaineena käytettiin yksinkertaista syklopentanonia, joka funktionalisoitiin siten, että se voitiin syklistoida bisykliseksi rakenteeksi. Tämä molekyyli puolestaan pystyttiin funktionalisoimaan halutuksi kohdemolekyyliksi. Toimiva synteesisireitti saavutettiin ja se osoittaa potentiaalia käytettäväksi osana humilisiini E:n totaalisynteesiä.

## Esipuhe

Tämä *pro gradu* -tutkielma suoritettiin Jyväskylän yliopiston kemian laitoksella orgaanisen kemian osastolla loppuvuoden 2022 ja kevään 2023 aikana. Aihe rajautui pitkälti omien mielenkiinnon kohteideni mukaisesti. Opintojeni aikana olen kiinnostunut erityisen paljon orgaanisesta synteisistä ja totaalisynteisin kiehtovasta maailmasta. Näiden aihepiirien parissa olen opinnoissani päässyt haastamaan itseäni, oppimaan ja kokemaan myös onnistumisia. *Pro gradu* -tutkielman tekemisen tullessa ajankohtaiseksi minulle oli päivänselvää, että halusin sen aiheen liittyvän näihin teemoihin. Tutkielmani kirjallinen osa käsittelee syklononeenien ja syklononadieenien konformaatioita ja synteisstrategioita. Kokeellinen osa keskittyy mielenkiintoisen luonnonaineen, humilisiini E:n, rungon syntetisointiin tarvittavan synteisireitin kehittämiseen. Tiedonhaussa on hyödynnetty Google Scholaria, Web of Scienceä ja Reaxysia.

Tutkielmani ohjaajana toimi professori Petri Pihko ja kokeellisessa osassa toisena ohjaajana toimi FT Prachi Verma. Haluan syvästi kiittää molempia saamastani ohjauksesta, opeista ja tuesta tutkielman teon aikana mutta myös luottamuksesta minun osaamiseeni ja kyvykkyyteeni. Haluan myös esittää kiitokseni professori Kari Rissaselle Mercury-ohjelmiston käytön opastamisesta sekä FT Anniina Kiesilälle massaspektrien mittaamisesta. Lisäksi haluan kiittää apulaisprofessori Kaisa Helttusta toimimisesta tutkielmani toisena tarkastajana.

*Pro gradu* -tutkielman parissa vietetty aika ja erityisesti kokeellisen osan tekeminen on haastavuudestaan huolimatta ollut äärimmäisen palkitseva kokemus ja vahvistanut toivetta siitä, että tulevaisuudessa pääsisin työskentelemään totaalisynteisin parissa. Olen nauttinut ajastani Pihko Groupissa ja haluan kiittää kaikkia sen jäseniä kaikesta avusta ja neuvoista, joita olen saanut sekä hyvästä työskentelyilmapiiristä. Lopuksi haluan kiittää perhettäni, ystäviäni ja ennen kaikkea kumppaniani, joilta saatu tuki ja kannustus tutkielman teon aikana on ollut korvaamattoman tärkeää minulle.

Jyväskylässä

15.5.2023

Aino Rolig

# SISÄLLYSLUETTELO

Tiivistelmä.....	iii
Esipuhe.....	iv
Käytetyt lyhenteet .....	vii
KIRJALLINEN OSA .....	1
1. Johdanto .....	2
2. Syklononeenien ja syklononadieenien jännitys ja konformaatiot .....	3
2.1 Konformaatioanalyysin keinoja .....	3
2.2 Syklononeeni- ja syklononadieenirenkään vuorovaikutukset ja jännitys .....	4
2.3 Syklononeenin ja syklononadieenin konformaatiot kirjallisuudessa .....	7
2.3.1 <i>Cis</i> -syklononeenin konformaatiot kirjallisuudessa .....	8
2.3.2 <i>Trans</i> -syklononeenin konformaatiot kirjallisuudessa .....	9
2.3.3. 1,5-Syklononadieenin konformaatiot kirjallisuudessa .....	12
2.4 Syklononeenin ja 1,5-syklononadieenin konformaatioanalyysi tiheysfunktionaaliteorian avulla.....	15
2.4.1 <i>Cis</i> -syklononeenin konformaatiot DFT:n avulla laskettuna.....	15
2.4.2 <i>Trans</i> -syklononeenin konformaatiot DFT:n avulla laskettuna.....	16
2.4.3 1,5-Syklononadieenin konformaatiot DFT:n avulla laskettuna .....	17
2.4.4 Yhteenveto konformaatioanalyysistä .....	20
3. Syklononeeni- ja syklononadieenirenkään transannulaariset reaktiot .....	20
3.1 Konformaation vaikutus transannulaatioreaktion tuotteeseen .....	21
3.2 Esimerkki syklononeeni- ja syklononadieenirengasrakenteen käyttämisestä synteesissä .....	27
4. Syklononeenien ja syklononadieenien synteesistrategiat.....	27
4.1 Fragmentaatioreaktiot.....	31
4.1.1 Eliminaatiotyypiset fragmentaatioreaktiot .....	33
4.1.2 Kaskadi-/dominotyyppiset fragmentaatioreaktiot .....	37
4.2 Transannulaariset reaktiot .....	39
5 Esimerkkejä totaalisynteesistä.....	41
5.1 $\beta$ -karyofylleenin totaalisynteesi hyödyntäen fragmentaatiota.....	41
5.2 $\beta$ -karyofylleenin totaalisynteesi hyödyntäen transannulaatiota .....	46
5.3 Korakseniolidi A:n totaalisynteesi hyödyntäen fragmentaatiota .....	50
5.4 Jatrofatrionin totaalisynteesi hyödyntäen fragmentaatiota.....	55

6 Yhteenveto .....	62
KOKEELLINEN OSA .....	64
7 Johdanto .....	65
8 Olemassa olevan synteesisuunnitelman optimointi.....	66
8.1 Optimoinnin toteutus.....	67
9 Vaihtoehtoinen synteesisuunnitelma.....	69
9.1 Vaihtoehtoisen synteesisuunnitelman toteutus.....	70
9.1.2 Aldolikondensaatio.....	71
9.1.3 Vedytys.....	72
9.1.4 Metyyliakrylaatin lisäys Michael-addition avulla.....	72
9.1.5 Dehydrogenaatio .....	74
9.1.6 Syklisaatio .....	76
9.1.7 Grignard-reaktio .....	76
10 Yhteenveto .....	77
11 Kokeelliset menetelmät .....	79
11.1 Olemassaolevan synteesireitin optimointiin liittyvät reaktiot .....	80
11.1.1 6-metyyliheptaani-2,5-dioni.....	80
11.1.2 3-isopropyylisyklopent-2-en-1-oni.....	81
11.2 Vaihtoehtoisen synteesireitin reaktiot .....	81
11.2.1 2-Isopropylideenisyklopentanoni .....	81
11.2.2 2-isopropyylisyklopentan-1-oni .....	82
11.2.3 Metyyli-3-(1-isopropyyli-2-oksosyklopentyyli)propanoaatti .....	83
11.2.4 Metyyli-3-(1-isopropyyli-2-oksosyklopent-3-en-1-yyli)propanoaatti .....	84
11.2.5 3-(1-isopropyyli-2-oksosyklopent-3-en-1-yyli)propionihappo .....	84
11.2.6 3a-isopropyyli-2,3,3a,6a-tetrahydropentaleeni-1,4-dioni.....	85
11.2.7 4-hydroksi-6a-isopropyyli-4-metyyli-4,5,6,6a-tetrahydropentaleeni-1(3aH)-oni. 86	
11.3 Yritetyt reaktiot .....	87
11.3.1 Metyyli-3-(1-isopropyyli-2-oksosyklopentyyli)propanoaatti .....	87
11.3.2 Metyyli-3-(1-isopropyyli-2-oksosyklopent-3-en-1-yyli)propanoaatti .....	88
Kirjallisuus .....	93
Liitteet .....	98

## Käytetyt lyhenteet

Ac	asetoksi
Ac <sub>2</sub> O	etikkahappoanhydridi
AcOAg	asetoksihopea
AcOH	etikkahappo
AcOI	asetyylihydrojodiitti
AM1	Austin Model 1
BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O	booritrifluoridieteraatti
Boc	tert-butoksikarboxyyli
Bu	butyyli
CHCl <sub>3</sub>	kloroformi
Cp <sub>2</sub> TiCl <sub>2</sub>	titanoseenidikloridi
CREST	Conformer-Rotamer Ensemble Sampling Tool
d	dupletti
dd	dupletin dupletti
ddd	dupletin dupletin dupletti
dt	triplettien dupletti
DBU	1,8-diatsabisykloundek-7-eeni
DCM	dikloorimetaani
DEAD	dietyyliatsodikarboxylaatti
DFT	tiheysfunktionaaliteoria
DIBALH	di-isobutyylialumiinihydridi
DMAP	4-dimetyyliaminopyridiini
DMF	dimetyyliformamidi
DMPU	N',N'-dimetyylipropyleeniurea
DMSO	dimetyylisulfoksidi
ekviv.	ekvivalentti
ESI	sähkösumutus-ionisaatio
Et	etyyli
Et <sub>2</sub> O	dietyylieetteri
EtOAc	etyyliasettaatti
HF	Hartree-Fock
HMDS	heksametyylidisilatsaani

HMPA	heksametyylifosforiamidi
HPLC	korkean erotuskyvyn nestekromatografia
HRMS	korkean resoluution massaspektrometria
IBX	o-jodoksibentsoehappo
IR	infrapuna
Im	imidatsoli
kvint.	kvintetti
LDA	litiumdi-isopropyylimidi
m	multiplatti
m-CPBA	m-klooribentsoehappo
Me	metyyli
MM	molekyylimekaniikka
MOM	metoksimetyylieetteri
MP2	Møller–Plesset-perturbaatioteoria
NBS	N-bromibutaani-imidi
NMO	N-metyylimorfoliini-N-oksidi
NMR	ydinmagneettinen resonanssi
NOESY	ytimen Overhauser-efekti -spektroskopia (Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy)
Nu	nukleofiili
OAc	asetoksi
OMs	mesylaatti
OTBS	tert-butyylidimetyylisilyylieetteri
OtBu	tert-butoksidi
OTs	tosylaatti
PPh <sub>3</sub>	trifenyylifosfiini
Pr	propyyli
Py	pyridiini
q	kvartetti
RHF	rajoitettu Hartree-Fock
rt	huoneenlämpö (room temperature)
s	singletti
sept.	septetti
S <sub>N</sub> 2	toisen kertaluvun nukleofiilinen substituutio
t	tripletti

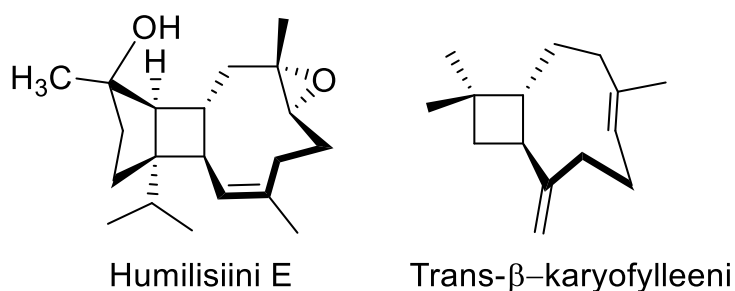


tdd	duplettien duplettien tripletti
t-Bu-O <sub>2</sub> C	tert-butoksikarbonyyli
t-BuOH	tert-butanoli
t-BuOK	kalium-tert-butoksidi
TBAF	tetrabutyyliammoniumfluoridi
TBAOH	tetrabutyyliammoniumhydroksidi
TBD	triatsabisyklodekeeni
TBDMS	tert-butyylidimetyylisilyyli
TEA	trietyyliamiini
TFA	trifluoretikkahappo
THF	tetrahydrofuraani
TLC	ohutlevykromatografia
TMS	trimetyylisilyyli
TMSImd	trimetyylisilyylimidatsoli
TPAP	tetrapropyliammoniumperrutenaatti
Ts	tosyyli
TT	tuoli-tuoli
TV	tuoli-vene
t-TT	taipunut tuoli-tuoli
t-TV	taipunut tuoli-vene
t-VT	taipunut vene-tuoli
Vi	vinyyli

**KIRJALLINEN OSA**

## 1. Johdanto

Erilaiset funktionalisoidut 9-jäseniset hiilirenkaat ovat läsnä useissa luonnonaineissa, joista osa osoittaa myös biologista aktiivisuutta. Esimerkiksi lääkekehityksessä tällaiset luonnonaineet ovat osoittaneet potentiaalia toimia johtoyhdisteinä, joiden kemiallisella muokkauksella voitaisiin tehostaa niiden potentiaalia toimia lääkeaineena.<sup>1</sup> Usein 9-jäseninen hiilirengas on läsnä molekyyllisissä syklononeeni- tai syklononadieenirakenteen muodossa tai se voi olla funktionalisoitu siten, että sen ominaisuuksissa on yhtäläisyyksiä näiden tyydyttymättömien hiilivetyjen kanssa. Kuvassa 1 nähdään kaksi syklononeenirakenteen sisältävää luonnonainetta, humilisiini E ja  $\beta$ -karyofylleeni. Humilisiini E on tämänkin tutkielman ja erityisesti sen kokeellisen osan kannalta äärimmäisen mielenkiintoinen luonnonainemolekyyli, joka sisältää jännittyneen ja funktionalisoidun 9-jäsenisen syklononeenirengasrakenteen.  $\beta$ -karyofylleeni on kenties eräs kuuluisimmista 9-jäsenisen hiilirenkaan sisältävistä luonnonaineista ja sitä on kirjallisuudessa käsitelty vuosikymmenten aikana eri yhteyksissä.



**Kuva 1.** Luonnonainemolekyylit humilisiini E ja  $\beta$ -karyofylleeni. Molempien runko sisältää syklononeenirengasrakenteen.

Synteettisestä näkökulmasta edellä kuvaillun kaltaiset rakenteet ovat haastavia muun muassa niiden jännittyneen rakenteen takia ja niiden syntetisointi vaatii usein erilaisia lähestymistapoja.<sup>1,2</sup> Pyrkimys ymmärtää molekyylin ominaisuuksia ja niitä selittäviä syitä auttaa lähestymään ja ratkomaan synteettisiä haasteita. Erään helpottavan työkalun voi löytää konformaatioanalyysistä.<sup>3</sup> Nykyään tunnistetaan erittäin hyvin siitä saatava apu muun muassa molekyylin sitoutumiseen, reaktiivisuuteen ja stabiilisuuteen liittyviin kysymyksiin. Keskikokoiset renkaat, joihin syklononeenit ja syklononadieenit lukeutuvat, omaavat monia mielenkiintoisia ominaisuuksia. Niiden jännittynyt rakenne ja syntetisointiin liittyvät ongelmat, kuten tyypillisesti epäsuotuisa aktivaatioentalpia ja -entropia tarjoavat monia haasteita.<sup>3</sup> Mikäli tällaisten rakenteiden konformaatiokäyttäytymistä ymmärretään paremmin, on se askel kohti myös synteettisten haasteiden ratkaisemista.

## 2. Syklononeenien ja syknonadieenien jännitys ja konformaatiot

Keskikokoisten renkaiden, kuten sykkloneenien ja syknonadieenien konformaatioanalyysi on haasteellista. Konformaatiot joissa ne esiintyvät muodostuvat hyvin monen eri tekijän summana.<sup>4</sup> Renkaan koko mahdollistaa sen, ettei sen jäsenten tarvitse sijaita samassa tasossa. Toisaalta pienetkin muutokset esimerkiksi yhdessä sidoskulmassa voivat aiheuttaa vaikutuksia koko renkaassa ja näin ollen molekyylin asennossa, mikä ei esimerkiksi asyklisille molekyyille ole niin tyypillistä. Erilaiset molekyylin sisäiset stabiloivat ja destabiloivat vuorovaikutukset ja niistä aiheutuva molekyylin kokonaisjännitys ovat suuressa merkityksessä suotuisien konformaatioiden määräytymisessä.<sup>5</sup> On tärkeää pyrkiä ymmärtämään molekyylin sisäisiä vuorovaikutuksia sekä sitä, miten ne vaikuttavat sen jännitykseen. Tällöin on helpompaa ymmärtää, miksi molekyyllillä voidaan havaita tietynlaisia ja mahdollisesti useita erilaisia konformaatioita.

### 2.1 Konformaatioanalyysin keinoja

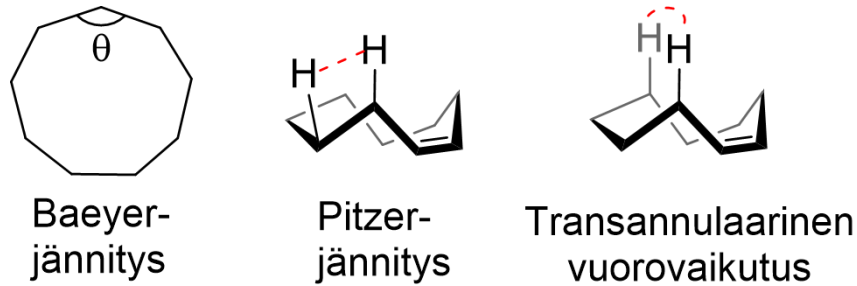
On olemassa monia eri menetelmiä ja tapoja määrittää molekyylin energia ja konformaatio. Jokainen niistä on jollain tapaa puutteellinen, eikä anna todenmukaista kuvaa molekyylin energiasta kaikissa tilanteissa. Kun käytetyn menetelmän heikkoudet pidetään mielessä, eri menetelmiä voidaan käyttää keinona tarkastella molekyylin jännitystä ja siitä seuraavia ominaisuuksia. Eräs monista malleista molekyylin jännitysenergian määrittelylle on molekyylimekaniikka (MM).<sup>6</sup> Se kuvaa molekyyliä ja sen sisäisiä vuorovaikutuksia klassisen mekaniikan keinoin. Nämä vuorovaikutukset syntyvät muun muassa steerisistä (van der Waals) ja sähköisistä, Coulombin lain mukaisista vuorovaikutuksista. Molekyylimekaniikka on yksi ensimmäisiä keinoja, joka on otettu suuressa skaalassa käyttöön molekyylien konformaatioanalyysiin. Kun kyse on pienistä orgaanisista molekyyleistä, on se ollut alusta asti suhteellisen nopea menetelmä, joka ei ole vaatinut supertietokoneen tehoja toteutukseen. Parin vuosikymmenen ajan MM-analyysi olikin käytetyin menetelmä konformaatioanalyysin suorittamiseen. Sen avulla on voitu saavuttaa melko luotettavia tuloksia etenkin perustilassa olevien konformaatioiden määrittämisessä. Sen suurimmat haasteet liittyvät siirtymätilojen laskemiseen ja määrittämiseen. Konformaatioanalyysissä molekyylimekaniikan kyvyttömyys ottaa hyvin huomioon elektroniset vaikutukset voi aiheuttaa suuriakin virheitä konformaatioiden energioihin.<sup>7</sup>

Toinen yleinen, nykyään käytetympi keino on tiheysfunktionaaliteorian (DFT) hyödyntäminen konformaatioanalyysissä. DFT kuvaa molekyyliä ja sen vuorovaikutuksia kvanttimekaniikan keinoin. Verrattuna MM-analyysiin, sen ehdoton etu on se, että se pystyy huomioimaan elektroniset vaikutukset paljon paremmin. Sen avulla voidaan analysoida melko suuriakin molekyyliä ja se on pystytty tuomaan yhä paremmin saavutettavaksi ja vähemmän tehokkaita laitteita vaativaksi menetelmäksi. DFT:n avulla on pystytty tuottamaan luotettavia tuloksia sekä perustilojen että siirtymätilojen konformaatioiden määrittämisessä, johtuen elektronisten vaikutusten huomioonottamisesta.<sup>7</sup>

Eräs uusimmista kvanttikemiaan perustuvista konformaatioanalyysin työkaluista on CREST (Conformer-Rotamer Ensemble Sampling Tool). Kyseessä on semiempiirinen menetelmä. Koska algoritmi ei ole tietämuskantaan perustuva (knowledge-based), sen avulla voidaan laskea laskea konformaatioita ja energioita lähes mille tahansa molekyylielle.<sup>8</sup>

## **2.2 Syklononeeni- ja syklononadienirenkään vuorovaikutukset ja jännitys**

Molekyylin jännityksen ja energian voidaan ajatella muodostuvan sen kokemien destabiloivien ja stabiloivien vuorovaikutusten summana, kun sen asento poikkeaa jostakin tietystä ideaalisesta geometriasta, jossa molekyylin kokema jännitys on minimoitu olemattomaksi.<sup>6</sup> Nämä poikkeamat syntyvät muun muassa sidospituuden venymisestä, kulmajännityksestä (Baeyer-jännitys), sekä torsiojännityksestä (Pitzer-jännitys). Kulmajännitys kasvaa, mikäli sidokset asettuvat toisiinsa nähden huomattavan suureen tai pieneen kulmaan. Torsiojännitys havaitaan kahden atomin tai ryhmän välillä, jotka ovat kolmen kovalenttisen sidoksen päässä toisistaan. Se kasvaa niiden joutuessa samaan tasoon, sen sijaan että ne olisivat mahdollisimman kaukana toisistaan. Lisäksi tärkeä tekijä on molekyylin runkoon liittyneiden substituenttien väliset ei-kovalenttiset vuorovaikutukset. Syklisten molekyylien tapauksessa tyypillisesti puhutaan transannulaarisista vuorovaikutuksista. Ne ovat renkaan sisäisiä vuorovaikutuksia, jotka syntyvät renkaan substituenttien vuorovaikuttaessa toistensa kanssa.<sup>6,9</sup> Baeyer- ja Pitzer-jännityksiä sekä transannulaarisia vuorovaikutuksia on havainnollistettu kuvassa 2.



**Kuva 2.** Esimerkkejä syklononeeni- ja syklononadieenirenkaissa havaittavista vuorovaikutuksista.<sup>9</sup>

Transannulaariset vuorovaikutukset ovat erityisen merkittävässä asemassa keskikokoisissa renkaissa, joiden rengasrakenne muodostuu 8–11 atomista.<sup>10</sup> Sykloalkaaneja tarkasteltaessa huomataan, että rengasjännitys kasvaa siirryttäessä pienemmistä renkaista keskikokoisiin renkaisiin ja laskee taas, kun rengas koostuu vähintään kahdestatoista tai useammasta hiilestä. Keskikokoisille renkaille tyypillisen transannulaarisen jännityksen lieventäminen sidos- ja torsioikulmien avulla johtaa siihen, että myös niiden kulma- ja torsiojännitykset ovat suuret. Huomionarvoista on toki se, että tyydyttymättömissä keskikokoisissa renkaissa, jotka sisältävät  $sp^2$ -hybridisoituneita hiiliä, renkaan transannulaarinen jännitys laskee verrattuna vastaavaan sykloalkaaniin. Tämä on suora seuraus siitä, että renkaassa on vähemmän keskenään vuorovaikuttavia substituentteja.<sup>10</sup>

Mikäli molekyylin jännitystä tarkastellaan molekyylimekaniikan näkökulmasta, voidaan sen perusteella määräytyvää molekyylin energiaa tarkastella erilaisten yhtälöiden avulla. Jännitysenergian muodostumista eri tekijöistä molekyylimekaniikan mukaan on havainnollistettu yhtälössä 2.1.<sup>6</sup>

$$E_{\text{kokonaisjännitys}} = E_{\text{venyminen}} + E_{\text{kulmajännitys}} + E_{\text{torsiojännitys}} + E_{\text{ei-kovalenttinen}} \quad (2.1)$$

Sidospituuden venymisestä johtuva jännitys sekä kulmajännitys voidaan ilmoittaa Hooken lain mukaisesti seuraavasti<sup>6</sup>:

$$E_{\text{venyminen}}(r) = \frac{1}{2} k_{\text{venyminen}} (r - r_{\text{ideaali}})^2 \quad (2.2)$$

jossa  $k_{\text{venyminen}}$  on sidoksen venymiseen liittyvä jousivakio,  $r$  on sidoksen pituus ja  $r_{\text{ideaali}}$  on sidoksen ideaalinen pituus.

Sidoskulmasta johtuva kulmajännitys voidaan ilmoittaa muodossa<sup>6</sup>:

$$E_{\text{kulmajännitys}}(\alpha) = \frac{1}{2}k_{\text{sidoskulma}}(\alpha - \alpha_{\text{ideaali}})^2 \quad (2.3)$$

jossa  $k_{\text{sidoskulma}}$  on sidoskulmaan liittyvä jousivakio,  $\alpha$  on todellinen sidoskulma ja  $\alpha_{\text{ideaali}}$  on ideaalinen sidoskulma.

Torsiokulmaan liittyvän jännityksen tarkastelussa tulee ottaa huomioon sidoksen rotaatioon ja siitä seuraavaan torsiojännityksen minimiarvoon liittyvä jaksollisuus. Torsiojännitys voidaan ilmoittaa seuraavasti<sup>6</sup>:

$$E_{\text{torsiojännitys}}(\omega) = \sum_j k_j [1 - \cos j(\omega - \omega_{\text{ideaali}})] \quad (2.4)$$

jossa  $k_j$  on parametri,  $j$  on jaksollisuuden lukumäärä,  $\omega$  on torsiokulma ja  $\omega_{\text{ideaali}}$  on ideaalinen torsiokulma.

Ei-kovalenttiset vuorovaikutukset muodostuvat tyypillisesti van der Waals -vuorovaikutuksista ja Coulombin vuorovaikutuksesta ja niistä muodostuva jännitys voidaan esittää muodossa<sup>6</sup>:

$$E_{\text{ei-kovalenttinen}}(r) = E_{\text{van der Waals}}(r) + E_{\text{Coulomb}}(r) \quad (2.5)$$

jossa  $E_{\text{van der Waals}}$  on van der Waals -vuorovaikutuksista syntynyt jännitys,  $E_{\text{Coulomb}}$  on varausten välisistä vuorovaikutuksista syntynyt jännitys ja  $r$  on keskenään ei-kovalenttisesti vuorovaikuttavien substituenttien välinen etäisyys.

On kuitenkin tärkeää huomata, että yllä olevat termit ovat hyvin yksinkertaistettuja kuvauksia jännitysenergian muodostumiselle, eivätkä ne ota kaikkia tekijöitä huomioon. Totuudenmukaisempi kuvaus vaatii monimutkaisempia termejä ja parametrisointia.

Vaikka molekyylin kokonaisjännitykseen vaikuttavia tekijöitä voidaan ikään kuin tarkastella toisistaan irrallisina tekijöinä, ne vaikuttavat hyvin suorasti toisiinsa. 9-renkaiset syklononeenit ja syklononadieenit ovat esimerkkejä hyvin jännittyneistä rakenteista, joilla ei esiinny yhtä tiettyä selkeästi matalaenergispää muotoa.<sup>3</sup> Niiden runko koostuu verrattain monesta hiiliatomista, jolloin renkaassa on monta jäsentä ja mahdollisesti useita substituentteja mutta renkaan sisälle jäävä tila on liian ahdas minimoimaan niiden väliset destabiloivat

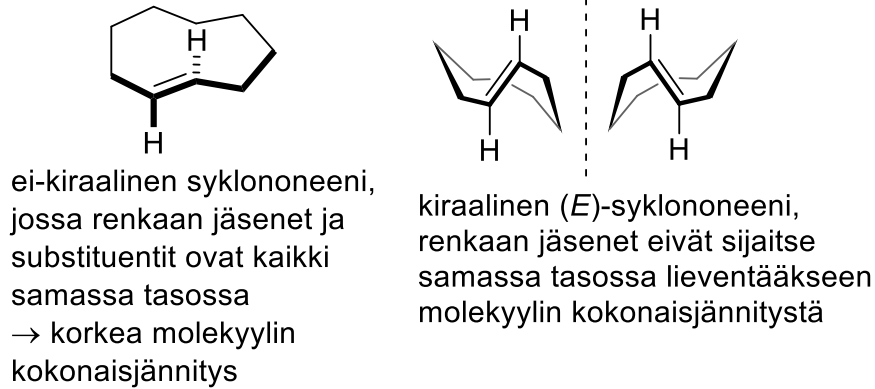
vuorovaikutukset. Kun molekyylin geometria muuttuu tietyn ominaisuuden kannalta lähemmäksi hypoteettista jännityksetöntä geometriaa, esimerkiksi helpottaen substituenttien keskinäisestä konfliktista aiheutuvaa transannulaarista jännitystä, se tapahtuu jonkin toisen vuorovaikutuksen ja sen aiheuttaman jännityksen kustannuksella, esimerkiksi pakottaen sidokset samaan tasoon nostaan torsiojännitystä.<sup>3</sup>

### 2.3 Syklononeenin ja sykilonadieenin konformaatiot kirjallisuudessa

Syklononeeneille ja sykilonadieeneille voidaan määrittää useampi matalaenerginen konformaatio, joiden välillä molekyylin muoto todennäköisesti vaihtelee.<sup>11–13</sup> Verrattuna pienempiin renkaisiin, eräs keskikokoisten renkaiden mielenkiintoinen ominaisuus on se, että ne voivat sisältää kaksoissidoksen myös *trans*-konfiguraatiossa *cis*-konfiguraation sijaan.<sup>10</sup> Tämä tekee myös syklononeenien ja sykilonadieenien stereokemiasta ja konformaatioiden määrittämisestä monimutkaisempaa. Huomionarvoista syklononeenien tapauksessa on se, että *cis*-isomeeri on stabiilimpi rakenne kuin vastaava *trans*-isomeeri.<sup>10</sup>

Lisäksi osa syklononeenien ja sykilonadieenien konformaatioista on kiraalisia. Ne eivät sisällä stereogeenistä keskusta, vaan kyse on tasomaisesta kiraalisuudesta (planar chirality). Erityisesti (*E*)-konfiguraatiossa olevan kaksoissidoksen sisältävillä 9-jäsenisillä renkailla havaitaan tasomaista kiraalisuutta.<sup>1</sup> Tämä on seuraus renkaan kokonaisjännityksestä. Tyypillisesti kaikki sen jäsenet eivät sijaitse samassa tasossa, jolloin se ei esiinny täysin tasomaisena molekyylinä. Havaittu konformaatio on ainakin jossain määrin kiertynyt tai taipunut tasosta ja tällöin kaksoissidoksen takia sillä on myös peilikuvaisomeeri eli enantiomeeri.<sup>14</sup> Tätä on havainnollistettu kuvassa 3. Kaksoissidoksesta lähtevien sidosten rotaatio toiseksi enantiomeeriksi on *trans*-syklononeenilla haastavaa muun muassa transannulaaristen vuorovaikutusten takia ja se vaatii niin paljon energiaa, että niiden tasomainen kiraalisuus on pystytty havaitsemaan kokeellisesti.<sup>15</sup> Erilaisia konformaatioita on määritetty erikseen sekä *cis*- että *trans*-syklononeenille ja lisäksi myös sykilonadieeneille käyttäen erilaisia menetelmiä.

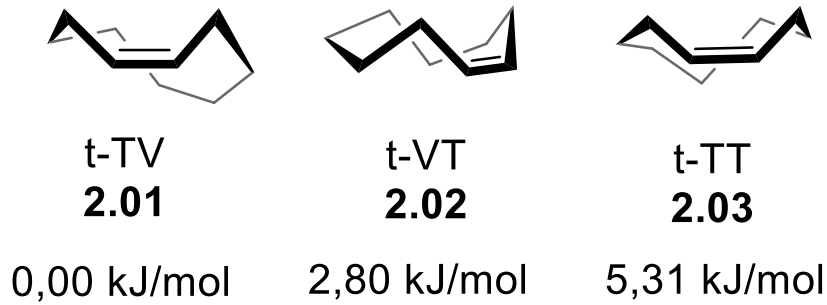




**Kuva 3.** *Trans*-sykloononeenilla esiintyy tasomaista kiraalisuutta.<sup>14</sup> Täysin tasomainen molekyyli olisi energieettisesti hyvin epäedullinen, minkä seurauksena renkaan jäsenet eivät sijaitse samassa tasossa. *Trans*-sykloononeenin konformaation rotaatioon omaksi enantiomeerikseen vaadittava energia on niin suuri, että tasomaista kiraalisuutta on pystytty havaitsemaan kokeellisesti.<sup>15</sup>

### 2.3.1 *Cis*-sykloononeenin konformaatiot kirjallisuudessa

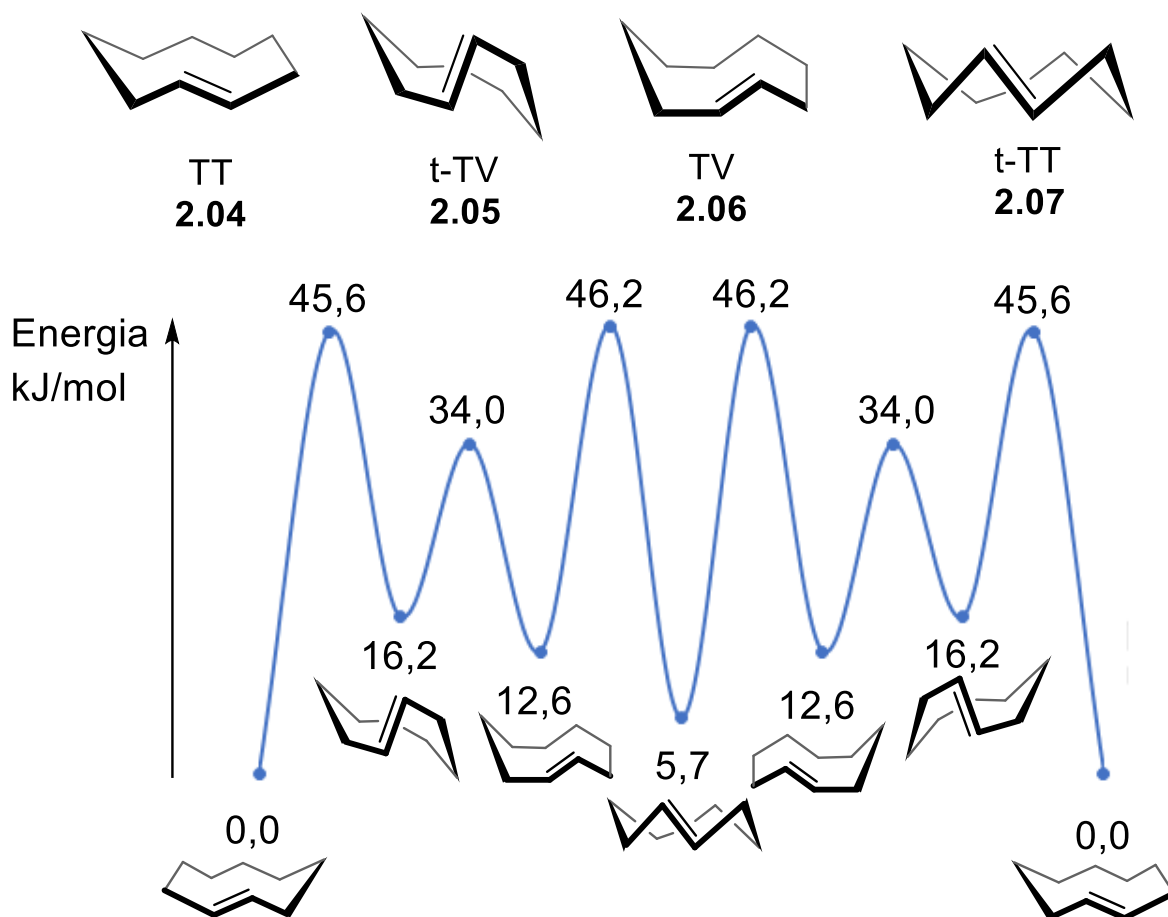
*Cis*-sykloononeenille on määritetty useita eri konformaatioita käyttäen erilaisia laskennallisia menetelmiä. Eri tutkimusten avulla määritetyt konformaatiot ovat monessa määrin yhteneviä, mutta nimeämistä on suoritettu eri tavoin tai ei lainkaan. Glaser tutkimusryhmineen on nimennyt *cis*-sykloononeenille määriteltyjä alimman energiatilan konformaatioita ja ne on jaettu erilaisiin päätyyppeihin pohjaten sykloononaanin konformaatioihin.<sup>11</sup> Kuvassa 4 näkyvät konformaatiot on nimetty samalla periaatteella. Eri konformaatioiden laittaminen järjestykseen energian perusteella ei ole täysin yksiselitteistä, sillä niiden määrittämiseen on käytetty eri menetelmiä, kuten tiheysfunktionaaliteoriaa, RHF-approksimaatiota ja molekyylimekaniikkaa, jotka antavat hieman eri tuloksia. *Cis*-sykloononeenin alimman energian konformaatio on kuitenkin melko selkeästi taipunut tuoli-vene **2.01** (t-TV), edustaen globaalia minimiä. Taipunut tuoli-tuoli **2.03** (t-TT) ja taipunut vene-tuoli **2.02** (t-VT) ovat myös melko lähellä globaalia minimiä.<sup>11</sup> Alhaisessa lämpötilassa (-189,3 °C) tehdyn dynaamisen NMR-mittauksen perusteella *cis*-sykloononeenin määritettiin populoivan kaksi konformaatiota, joista vallitseva konformaatio oli t-TV. Noin 66 % *cis*-sykloononeenimolekyyleistä oli tässä konformaatiossa. Loput olivat todennäköisesti t-TT-konformaatiossa.<sup>16</sup>



**Kuva 4.** *Cis*-syklononeenin alhaisimman energiatilan konformaatiot, joista t-TV edustaa laskennallista globaalia minimiä.<sup>11</sup> Konformaatioille merkityt energiat on määritetty käyttäen B3LYP-tiheysfunktionaaliteoriaa.

### 2.3.2 *Trans*-syklononeenin konformaatiot kirjallisuudessa

*Trans*-syklononeenin konformaatioita on tutkittu vähemmän kuin *cis*-syklononeenin konformaatioita. Yavari tutkimusryhmineen selvitti laskennallisesti AM1-metodia käyttäen *trans*-syklononeenin konformaatioita ja he määrittivät seitsemän konformaatiota, jotka selittävät kyseisen yhdisteen konformaatio-ominaisuuksia.<sup>12</sup> Näistä konformaatioista neljä, tuoli-tuoli **2.04** (TT), taipunut tuoli-vene **2.05** (t-TV), tuoli-vene **2.06** (TV) ja taipunut tuoli-tuoli **2.07** (t-TT) vastaavat paikallisia energiaminimejä. Näistä stabiilein konformaatio on TT. Loput kolme vastaavat paikallisia energiamaksimeja ja kuvaavat siirtymätiloja neljän stabiilimman konformaation välillä.<sup>12</sup> Neljä stabiileinta energiaminimejä vastaavaa konformaatiota (TT, t-TV, TV ja TT) sekä niistä kolmen peilikuvaisomeerit (TT', t-TV' ja TV') ja niiden laskennalliset energiat sekä siirtymätilojen energiat on havainnollistettu kuvaajassa 1.

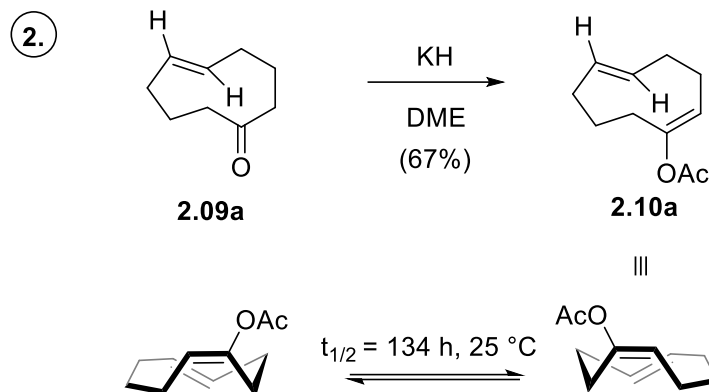
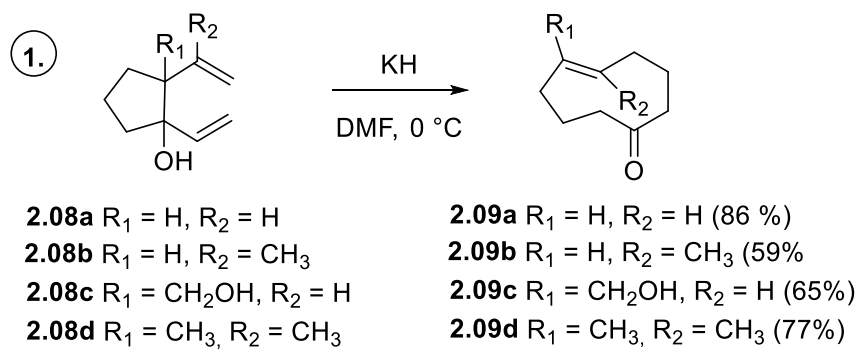


**Kuvaaja 1.** *Trans*-syklononeenin neljä stabiileinta konformaatiota, tuoli-tuoli (TT), taipunut tuoli-vene (t-TV), tuoli-vene (TV) ja taipunut tuoli-tuoli (t-TT). Energiakuvaajasta nähdään niiden energia sekä niiden välisten siirtymätilojen energiat. Kuvaajaan on lisäksi havainnollistettu TT-, t-TV- ja TV-konformaatioiden peilikuvaisomeerit sekä niiden energiat<sup>12</sup>

Kuten aiemmin mainittiin, *trans*-syklononeenin tasomainen kiraalisuus on helpommin havaittavissa, kuin *cis*-syklononeenilla. Yksinkertaisen sidoksen rotaatioon vaadittava aktivaatioenergia on *trans*-syklononeenilla riittävän iso, jotta oikeissa olosuhteissa eri konformeerit on pystytty eristämään toisistaan. Cope tutkimusryhmineen on tutkinut *trans*-syklononeenin optista aktiivisuutta antamalla sen koordinoitua palladiumkompleksiin.<sup>15</sup> Tavoitteena oli ottaa talteen *trans*-syklononeeni ja havaita optisesti aktiivinen seos. Huoneenlämmössä kuitenkin huomattiin seoksen olevan raseeminen. Kun talteenotto pyrittiin tekemään mahdollisimman nopeasti ja saatu seos jäädytettiin  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ :een, huomattiin seoksen olevan optisesti aktiivinen. He arvioivat enantiomeerisesti puhtaalle *trans*-syklononeenille rasemisaation puoliintumisajaksi noin 4 minuuttia  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ :ssa, 20 sekuntia  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ :ssa ja 6 sekuntia  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ :ssa.

Vaikka enantiomeerisesti puhtaan *trans*-syklononeenin rasemisaation puoliintumisaika on 0°C:een lämpötilassakin lyhyehkö ja se on optisesti epästabiili yhdiste<sup>15</sup>, lisäämällä substituenteja ja tekemällä molekyylistä steerisesti estyneemmän, vaatisi siirtyminen toiseen enantiomeeriseen konformaatioon huomattavasti korkeammalla energialla olevan siirtymätilan.<sup>1</sup> Näin tasomainen kiraalisuus voitaisiin säilyttää pidempiä ajanjaksoja jopa huoneenlämmössä. Synteesinäkökulmasta tämä voisi mahdollistaa *trans*-syklononeenirungon käyttämisen kiraalisena prekursorina, kun reaktiossa vaaditaan stereokontrollia.

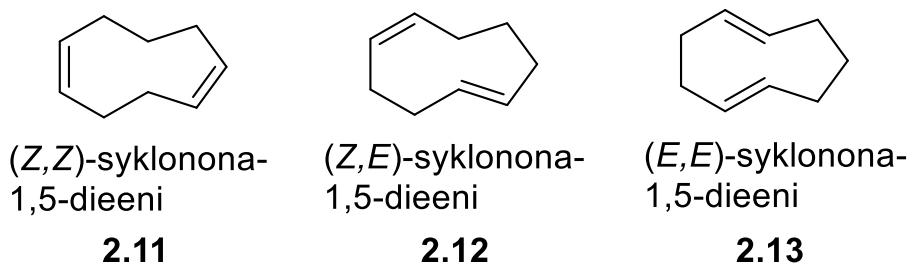
Vuonna 2011 julkaistussa artikkelissa Tomooka tutkimusryhmineen on havainnollistanut tätä potentiaalia.<sup>17</sup> He syntetisoivat oksy-Cope-toisiintumisella dieenistä **2.08** syklononeenijohdannaisen **2.09**, joka sisältää ketoniryhmän (kaavio 1., kohta 1). HPLC-analyysi paljasti, että tuotteet ovat optisesti aktiivisia ja enantiomeerit pystytään erottamaan toisistaan. Yhdisteelle **2.09a** optisen aktiivisuuden puoliintumisajaksi määritettiin 22,1, 10,7, 5,1 ja 2,4 tuntia -5, 0, 5 ja 10 °C:ssa, tässä järjestyksessä. Monosubstituoidut **2.09b** ja **2.09c** osoittautuivat optisesti epästabiilimmiksi kuin **2.09a** mutta disubstituoitu **2.09d** osoitti merkittävää optista stabiilisuutta. Sen optinen puhtaus säilyy muuttumattomana 40 °C:ssa ainakin 200 h. Tämä havainnollistaa, kuinka erilaisten substituenttien lisääminen syklononeenirunkoon auttaa ylläpitämään sen tasomaista kiraalisuutta ja huomattavasti pidentämään rasemisaation puoliintumisaikaa. Dynaamisesti kiraalisesta yhdisteestä **2.09a** he muodostivat enoliasetaatin **2.10a** (kaavio 1., kohta 2). He onnistuivat määrittämään molekyylin konfiguraation ja HPLC-analyysi osoitti optisen aktiivisuuden. Rasemisaation puoliintumisajaksi määritettiin 134 h 25 °C:ssa. Kyseinen yhdiste osoittaa huomattavaa optista stabiilisuutta, joka pystyttiin saavuttamaan enolisaatiolla vastaavasta ketonista.



**Kaavio 1.** Kohta 1) Syklononeenijohdannaisen **2.09** syntetisointi oksy-Cope-toisiintumisen avulla dieenistä **2.08**. Kohta 2) Enoliasetaatti **2.10a** syntetisoidaan vastaavasta ketonista **2.09a** kuvan mukaisissa reaktio-olosuhteissa. Enoliasetaatin rasemisaation puoliintumisaika on 134 h 25 °C:ssa.<sup>17</sup>

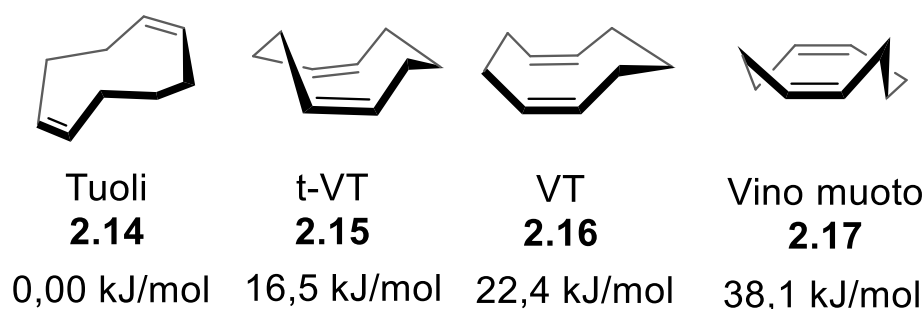
### 2.3.3. 1,5-Syklononadieenin konformaatiot kirjallisuudessa

Syklononadieenirenkaat ovat nimensä mukaisesti yhdeksänjäsenisiä hiilirenkaita, jotka sisältävät kaksi hiilten välistä kaksoissidosta. Tästä seuraten syklononadieenillä on useampi eri regioisomeeri, riippuen siitä missä kohtaa rengasta kaksoissidokset sijaitsevat. Ei ole tarkoituksenmukaista käsitellä jokaisen regioisomeerin konformaatioita erikseen, joten tämä alakappale 2.3.3 tulee keskittymään 1,5-syklononadieenin konformaatioihin. Sillä on kolme eri *cis-trans*-isomeeriä; (*Z,Z*)-syklonona-1,5-dieeni **2.11**, (*Z,E*)-syklonona-1,5-dieeni **2.12** ja (*E,E*)-syklonona-1,5-dieeni **2.13**, joita on havainnollistettu kuvassa 5.



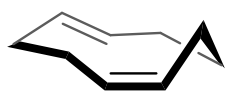
**Kuva 5.** 1,5-syklononadieenin kolme eri *cis-trans*-isomeeriä.

Jokaiselle *cis-trans*-isomeerille voidaan laskennallisesti määrittää niillä esiintyvät konformaatiot. Yavari tutkimusryhmineen määritti Hartree-Fock- (HF) ja toisen asteen Møller–Plesset-perturbaatioteoriaan (MP2) perustuvilla metodeilla 1,5-syklononadieenin kolmen *cis-trans*-isomeerin konformaatiot ja niiden energiat.<sup>13</sup> Kuvassa 6 on esitetty (Z,Z)-1,5-syklononadieenin neljä matalaenergistä konformaatiota, tuoli **2.14**, taipunut vene-tuoli **2.15** (t-VT), vene-tuoli **2.16** (VT) ja vino-konformaatio **2.17**. 1,5-syklononadieeni on kolmesta *cis-trans*-isomeeristä kaikista stabiilein. Dynaamisten NMR-tutkimusten mukaan se esiintyy liuoksessa tuoli- ja vene-tuoli-konformaatioiden seoksena.<sup>18</sup>



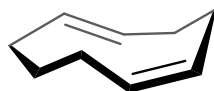
**Kuva 6.** (Z,Z)-1,5-syklononadieenin laskennallisesti määritetyt matalaenergiset konformaatiot.<sup>13</sup>

Kuvassa 7 nähdään (Z,E)-1,5-syklononadieenin kolme matalaenergistä konformaatiota, vino-konformaatio **2.18**, vene-tuoli **2.19** (VT) ja tuoli **2.20**.<sup>13</sup>



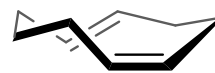
Vino muoto  
**2.18**

0,00 kJ/mol



VT  
**2.19**

25,2 kJ/mol



Tuoli  
**2.20**

50,7 kJ/mol

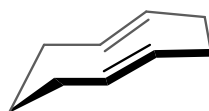
**Kuva 7.**  $(Z,E)$ -1,5-syklononadieenin laskennallisesti määritetyt matalaenergisimmät konformaatiot.<sup>13</sup>

Kuvassa 8 on esitetty  $(E,E)$ -1,5-syklononadieenin kolme matalaenergisintä konformaatiota, taipunut tuoli-vene **2.21** (t-TV), tuoli-tuoli **2.22** (TT) ja vene-tuoli **2.23** (VT).<sup>13</sup> Vuonna 1983 julkaistussa artikkelissa Connel ja Whitman pyrkivät syntetisoimaan  $(E,E)$ -1,5-syklononadieenin **2.13** mutta haluttua tuotetta ei havaittu.<sup>19</sup> Sen sijaan he saivat tuotteeksi *cis*- ja *trans*-1,2-divinyylisyklopentaania. He päättelivät, että  $(E,E)$ -1,5-syklononadieeni esiintyy reaktiossa vain lyhytikäisenä välituotteena konformaatioissa **2.21** ja **2.22**, jonka jälkeen sille tapahtuu oksy-Cope-toisiintuminen ja syntyy *trans*-1,2-divinyylisyklopentaania konformaatiossa **2.21** olevasta  $(E,E)$ -1,5-syklononadieenistä ja *cis*-1,2-divinyylisyklopentaania konformaatiossa **2.22** olevasta  $(E,E)$ -1,5-syklononadieenistä.



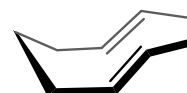
t-TV  
**2.21**

0,00 kJ/mol



TT  
**2.22**

5.5 kJ/mol



VT  
**2.23**

20,7 kJ/mol

**Kuva 8.**  $(E,E)$ -1,5-syklononadieenin laskennallisesti määritetyt matalaenergisimmät konformaatiot.<sup>13</sup>

Connelin ja Whitmanin tekemät havainnot kertovat  $(E,E)$ -1,5-syklononadieenin epästabiilisuudesta, mikä on hyvin mielenkiintoinen seikka, kun tarkastellaan esimerkiksi aiemmin mainittua humilisiini E:tä. Sen 9-jäseninen rengas sisältää fuusioituneen 1,2-*trans*-disubstituoidun syklobutaanin sekä epoksidin 1,4-asemissa toisiinsa nähden, joten sen rakenteesta löytyy hieman samankaltaisuutta  $(E,E)$ -1,5-syklononadieenin kanssa. *Trans*- $\beta$ -karyofylleenin rungon 9-jäseninen rengas sisältää fuusioituneen 1,2-*trans*-disubstituoidun syklobutaanirenkaan ja  $(E)$ -konfiguraatiossa olevan kaksoissidoksen 1,5-asemissa toisiinsa

nähdän, minkä voidaan karkeasti ajatella vastaavan (*E,E*)-1,5-syklononadieenin rakennetta. *Trans*- $\beta$ -karyofylleenilla on havaittu kuitenkin useita konformaatioita, joissa se voi esiintyä.<sup>20</sup>

## 2.4 Syklononeenin ja 1,5-syklononadieenin konformaatioanalyysi tiheysfunktionaaliteorian avulla

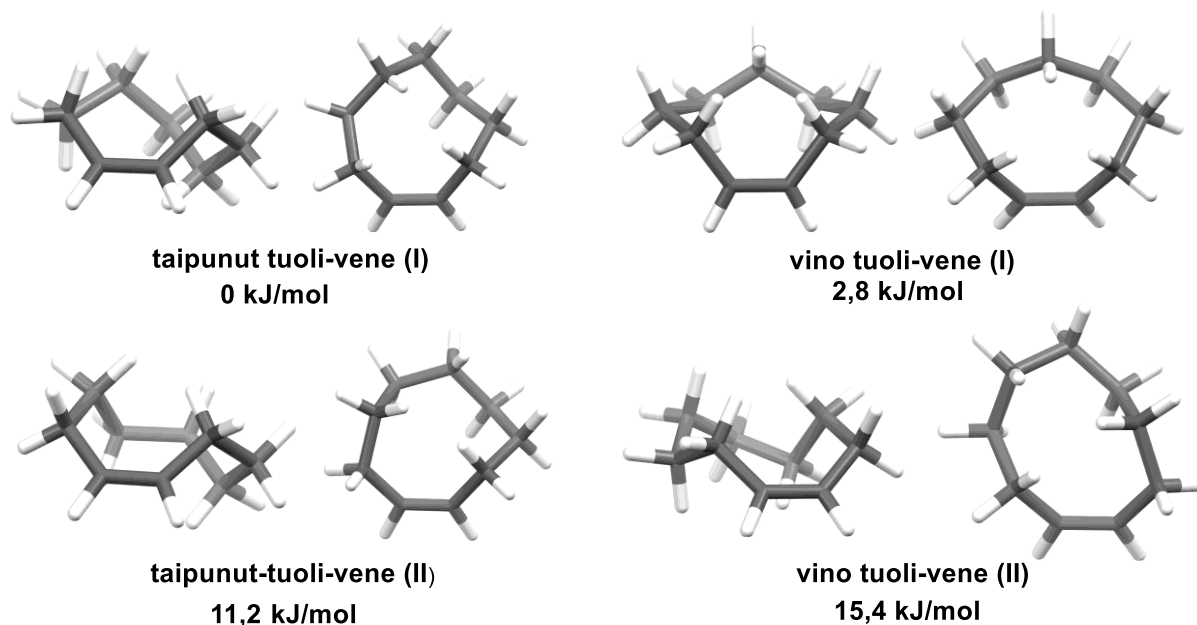
Ylempänä näkyvät kirjallisuusesimerkit tarjoavat hyvän katsauksen syklononeenin ja syklononadieenin erilaisiin konformaatioihin ja niiden energioihin. Kyseisten artikkelien julkaisemisesta on kuitenkin jo aikaa ja nykyään on tarjolla monenlaisia ohjelmistoja, joiden avulla voidaan melko vaivattomasti tietokoneella mallittaa erilaisten molekyylien konformaatioita ja niiden energioita. Tässä työssä käytettiin Maestro-ohjelmistoa, joka sisältää aliohjelmina MacroModel-paketin molekyylimekaniikkaa varten ja Jaguar-paketin DFT-laskentaa varten. Sen avulla määritettiin *cis*- ja *trans*-syklononeenin sekä 1,5-(*Z,Z*)-, 1,5-(*Z,E*)- ja 1,5-(*E,E*)-syklononadieenin konformaatioita sekä niiden energioita. Tuloksia verrataan kirjallisuudessa esitettyihin tuloksiin.

Tulokset käsitellään tässä kohdassa tutkielmaa, jotta niitä ja aiempia tuloksia kirjallisuudesta olisi helpompaa verrata keskenään. Lisäksi mallituksen avulla saadaan aikaan hyvät ja käyttökelpoiset kuvat kolmiulotteisesta rakenteesta, sillä kirjallisuudessa esiintyvät vastaavat piirroksot eivät ole aina kovin selkeitä.

### 2.4.1 *Cis*-syklononeenin konformaatiot DFT:n avulla laskettuna

*Cis*-syklononeenille löydettiin neljä eri konformaatiota, jotka on esitetty kuvassa 9. Kirjallisuudesta löytyy vastaavat konformaatiot, joiden energiat on ilmoitettu taulukossa 1. Tulokset ovat hyvin vastaavanlaiset ja konformaatiot ovat energialtaan samassa järjestyksessä, joskin kirjallisuudessa ilmoitetut energiat ovat hieman korkeammat. Taipunut tuoli-vene (I) edustaa sekä kirjallisuuden että näiden DFT-tulosten perusteella energialtaan globaalia minimiä. Kappaleessa 2.3.1 esitettyjä konformaatioita taipunut vene-tuoli ja taipunut tuoli-tuoli ei toisaalta havaittu lainkaan näissä mallitustuloksissa.





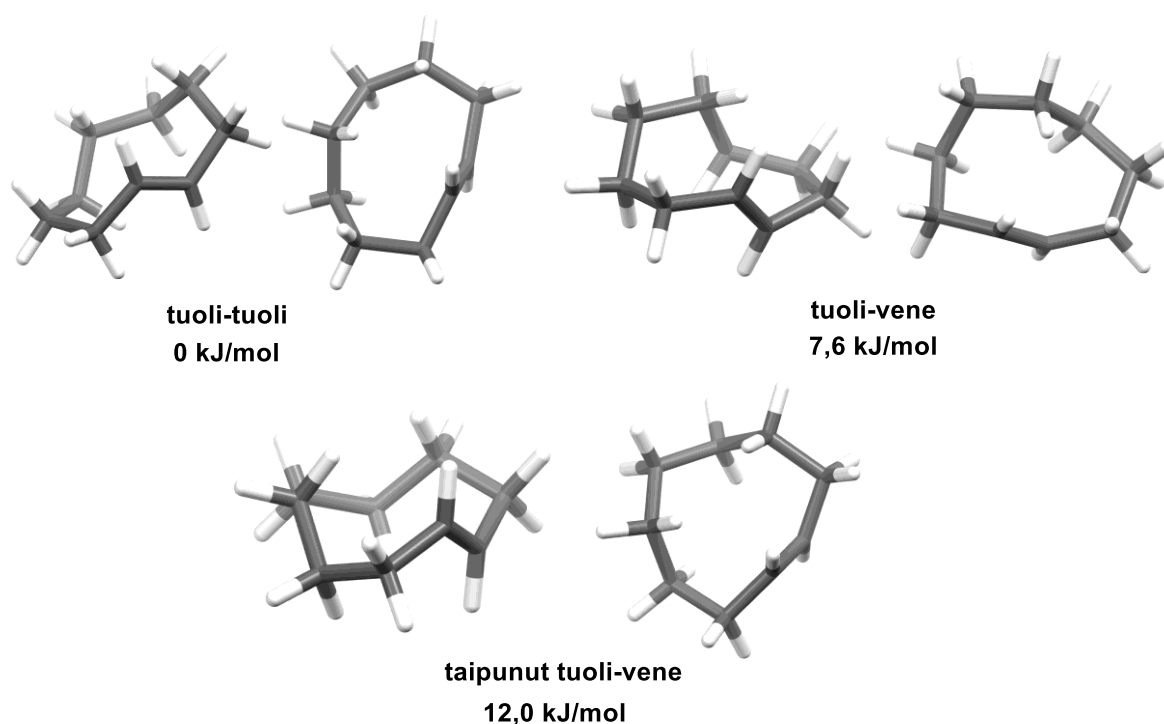
**Kuva 9.** *Cis*-syklononeenin konformaatiot ja niiden energiat DFT:n avulla määritettynä.

**Taulukko 1.** Tiheysfunktionaaliteorian avulla määritetyt *cis*-syklononeenin konformaatiot ja niiden energiat kirjallisuudessa<sup>11</sup> sekä DFT:n avulla määritettynä. (funktionaali M06-2X, kantajoukko 6-311G+++).

Konformaatio	Energia kirjallisuudessa <sup>11</sup> (kJ/mol)	DFT:n avulla laskettu energia (kJ/mol)
taipunut tuoli-vene (I)	0,0	0,0
vino tuoli-vene (I)	5,7	2,8
taipunut-tuoli-vene (II)	11,2	9,5
vino tuoli-vene (I)	17,4	15,4

#### 2.4.2 *Trans*-syklononeenin konformaatiot DFT:n avulla laskettuna

*Trans*-syklononeenille löydettiin kolme eri konformaatiota, jotka on esitetty kuvassa 10. Kirjallisuudesta löytyy vastaavat konformaatiot, joiden energiat on ilmoitettu taulukossa 2. Kuten myös *cis*-syklononeenin tapauksessa, tulokset ovat hyvin vastaavanlaiset. Tuoli-tuoli-konformaatio edustaa sekä kirjallisuudessa että tätä tutkielmaa varten määritetyissä tuloksissa globaalia minimiä. Konformaatiot ovat energialtaan samassa järjestyksessä vaikkakin kirjallisuudessa ilmoitetut energiat ovat hieman korkeammat. Kirjallisuudessa raportoitua konformaatiota taipunut tuoli-tuoli ei kuitenkaan mallinnusta tehdessä löydetty.



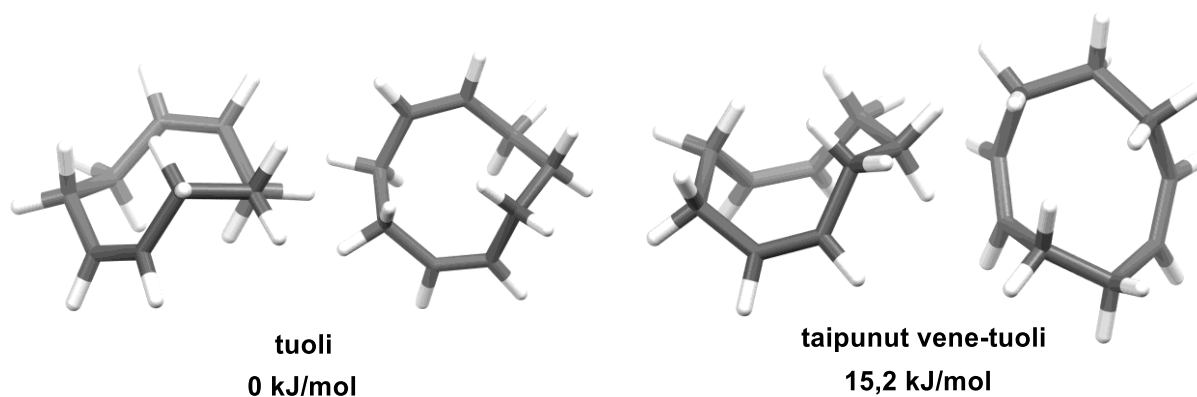
**Kuva 10.** *Trans*-syklononeenin konformaatiot ja niiden energiat DFT:n avulla määritettynä.

**Taulukko 2.** Tiheysfunktioaaliteorian avulla määritetyt *trans*-syklononeenin konformaatiot ja niiden energiat kirjallisuudessa<sup>12</sup> sekä DFT:n avulla määritettynä. (funktioaali M06-2X, kantajoukko 6-311G++\*\*).

Konformaatio	Energia kirjallisuudessa <sup>12</sup> (kJ/mol)	DFT:n avulla laskettu energia (kJ/mol)
tuoli-tuoli	0,0	0,0
tuoli-vene	12,6	7,6
taipunut tuoli-vene	16,2	12,0

### 2.4.3 1,5-Syklononadieenin konformaatiot DFT:n avulla laskettuna

(*Z,Z*)-1,5-syklononadieenille löydettiin kaksi eri konformaatiota jotka on esitetty kuvassa 11. Konformaatioita vastaavat mallitustulosten perusteella määritetyt energiat sekä vastaavat kirjallisuudessa raportoidut energiat on ilmoitettu taulukossa 3. Tuoli-konformaatio edustaa globaalia minimiä, kuten kirjallisuudessakin. Myös taipuneelle vene-tuoli-konformaatiolle laskettu energia vastaa hyvin kirjallisuudessa raportoitua vastaavaa energiaa. Korkeammalla energialla olevia kirjallisuudessa esitettyjä (*Z,Z*)-1,5-syklononadieenin konformaatioita ei tässä mallituksessa löydetty.

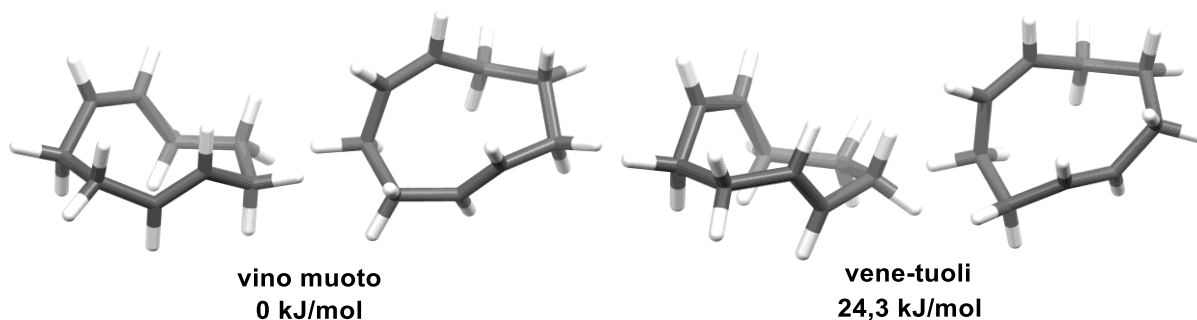


**Kuva 11.** (Z,Z)-1,5-syklononadieenin konformaatiot ja niiden energiat DFT:n avulla määritettynä.

**Taulukko 3.** Tiheysfunktionaaliteorian avulla määritetyt (Z,Z)-1,5-syklononadieenin konformaatiot ja niiden energiat kirjallisuudessa<sup>13</sup> sekä DFT:n avulla määritettynä. (funktioaali M06-2X, kantajoukko 6-311G++\*\*)

Konformaatio	Energia kirjallisuudessa <sup>13</sup> (kJ/mol)	DFT:n avulla laskettu energia (kJ/mol)
tuoli	0,0	0,0
taipunut vene-tuoli	16,5	15,2

(Z,E)-1,5-syklononadieenille löydettiin myös kaksi eri konformaatiota, jotka on esitetty kuvassa 12. Ne vastaavat hyvin kirjallisuudessa raportoituja konformaatioita ja niiden energioita. Konformaatioita vastaavat mallitustulosten perusteella määritetyt energiat sekä vastaavat kirjallisuudessa raportoidut energiat on ilmoitettu taulukossa 4. Vino muoto edustaa globaalia minimiä, kuten kirjallisuudessakin. Myös taipuneelle vene-tuoli-konformaatiolle laskettu energia vastaa hyvin kirjallisuudessa raportoitua vastaavaa energiaa.



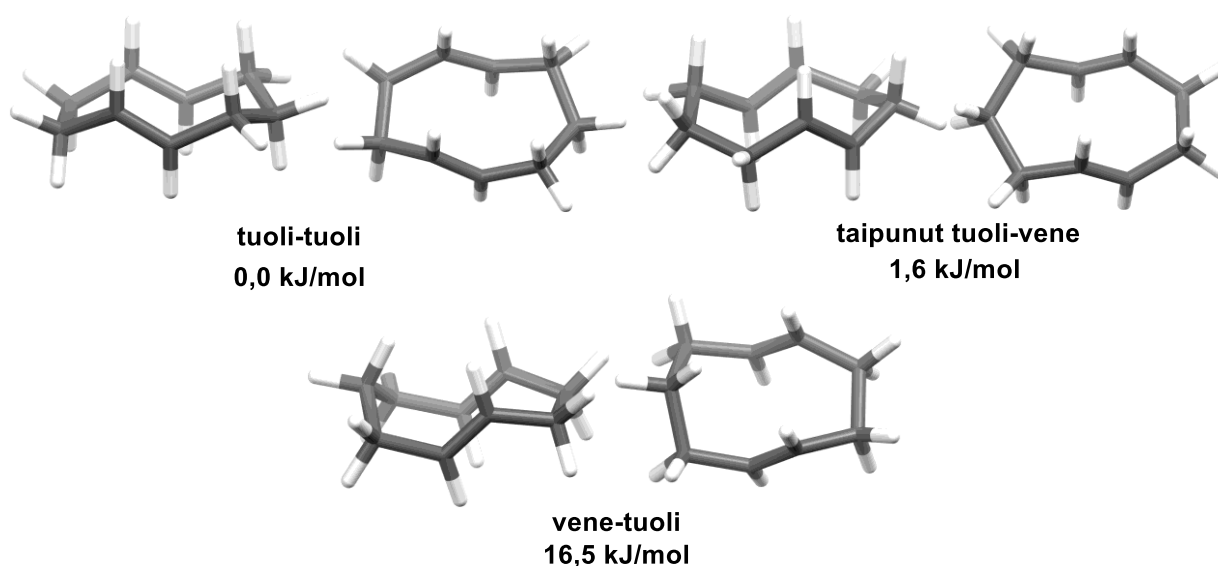
**Kuva 12.** (Z,E)-1,5-syklononadieenin konformaatiot ja niiden energiat DFT:n avulla määritettynä.

**Taulukko 4.** Tiheysfunktioaaliteorian avulla määritetyt (*Z,E*)-1,5-syklononadieenin konformaatiot ja niiden energiat kirjallisuudessa<sup>13</sup> sekä DFT:n avulla määritettynä. (funktioaali M06-2X, kantajoukko 6-311G++\*\*)

Konformaatio	Energia kirjallisuudessa <sup>13</sup> (kJ/mol)	DFT:n avulla laskettu energia (kJ/mol)
vino muoto	0,0	0,0
vene-tuoli	25,2	24,3

(*E,E*)-1,5-syklononadieenille löydettiin kolme eri konformaatiota jotka on esitetty kuvassa 13. Konformaatioita vastaavat mallitustulosten perusteella määritetyt energiat sekä vastaavat kirjallisuudessa raportoidut energiat on ilmoitettu taulukossa 5. Toisin kuin muiden isomeerien kohdalla, kirjallisuudessa raportoitu globaalia minimiä vastaava konformaatio (taipunut tuoli-vene) ei vastaa mallitustulosten globaalia minimiä, joka on tuoli-tuoli konformaatio. Taipuneen tuoli-veneen energia on kuitenkin myös tässä raportoitujen DFT-tulosten perusteella hyvin lähellä globaalia minimiä. Tulokset ovat siis lopulta hyvin yhtenevät kirjallisuuden kanssa.

Kuitenkin havaittu ero globaalin minimin välillä kirjallisuudessa ja DFT:n avulla lasketuissa tuloksissa herätti mielenkiinnon selvittää millaisia tuloksia saadaan, kun käytettyä funktioaalia vaihdetaan. Määritetyille konformaatioille laskettiin energiat käyttäen funktioaalia  $\omega$ B97X-D, kantajoukon pysyessä samana. Globaali minimi säilyi samana ja energiat ovat hyvin yhtenevät aiempien DFT-laskujen kanssa.



**Kuva 13.** (*E,E*)-1,5-syklononadieenin konformaatiot ja niiden energiat DFT:n avulla määritettynä.

**Taulukko 5.** Tiheysfunktionaaliteorian avulla määritetyt (*E,E*)-1,5-syklononadieenin konformaatiot ja niiden energiat kirjallisuudessa<sup>13</sup> sekä DFT:n avulla määritettynä. (funktionaali M06-2X/ $\omega$ B97X-D, kantajoukko 6-311G++\*\*).

<b>Konformaatio</b>	<b>Energia kirjallisuudessa<sup>13</sup> (kJ/mol)</b>	<b>DFT:n avulla laskettu energia (kJ/mol), käytetty funktionaali M06-2X</b>	<b>DFT:n avulla laskettu energia (kJ/mol), käytetty funktionaali <math>\omega</math>B97X-D</b>
tuoli-tuoli	5,5	0,0	0,0
taipunut tuoli-vene	0,0	1,6	2,7
vene-tuoli	20,7	16,5	15,4

#### 2.4.4 Yhteenveto konformaatioanalyysistä

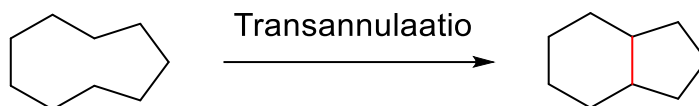
Yhteenvetona voidaan todeta, että kirjallisuudessa syklononeeneille ja syklononadieeneille esitetyt konformaatiot ja niiden energiat vastaavat melko hyvin saatuja mallitustuloksia. Ainoastaan (*E,E*)-syklononadieenin tapauksessa mallitustulosten ehdottama globaalia minimiä vastaava konformaatio (tuoli-tuoli) eroaa kirjallisuudessa määritetystä globaalia minimiä edustavasta konformaatiosta (taipunut tuoli-vene). Toisaalta näiden konformaatioiden välinen energiaero on mallitustulosten perusteella hyvin pieni (1,6 kJ/mol) joten kokonaisuudessaan voidaan sanoa, että jokaisen tutkitun rakenteen kohdalla mallitustulokset ovat erittäin hyvin linjassa kirjallisuuden kanssa.

Mallitustulosten perusteella voidaan havaita, että lisätessä kaksoissidosten määrää renkaassa sen jäykkyys kasvaa. Sekä (*Z,Z*)-1,5-syklononadieenille ja (*Z,E*)-1,5-syklononadieenille pystyttiin määrittämään vain kaksi konformaatiota, joista toinen on merkittävästi korkeammalla energialla kuin globaalia minimiä vastaava konformaatio. Tällaista jäykkää rakennetta voisi olla mahdollista hyödyntää esimerkiksi stereokontrollin aikaansaamiseen reaktiossa.

### 3. Syklononeeni- ja syklononadieenirenkaan transannulaariset reaktiot

Monet mielenkiintoiset biologisesti aktiiviset luonnonaineet sisältävät polysyklisiä rakenteita, jotka koostuvat toisiinsa fuusioituneista renkaista. Tällaisten yhdisteiden ja niiden

johdannaisten synteesistrategioita on kehitetty paljon. Niistä moni perustuu olemassa olevien renkaiden liittämiseen toisiinsa tai kahden fragmentin yhdistämiseen siten, että luodaan rengas, joka toimii linkkinä muiden renkaiden välillä.<sup>21</sup> Eräs mielenkiintoinen lähestymistapa on transannulaatioreaktio, jonka hyödyntämistä synteesistrategiana on tutkittu. Kyseessä on renkaansisäinen reaktio, jonka ansiosta suurempi rengas kutistuu kahdeksi tai useammaksi pieneksi renkaaksi. Tätä on havainnollistettu kaaviossa 2.



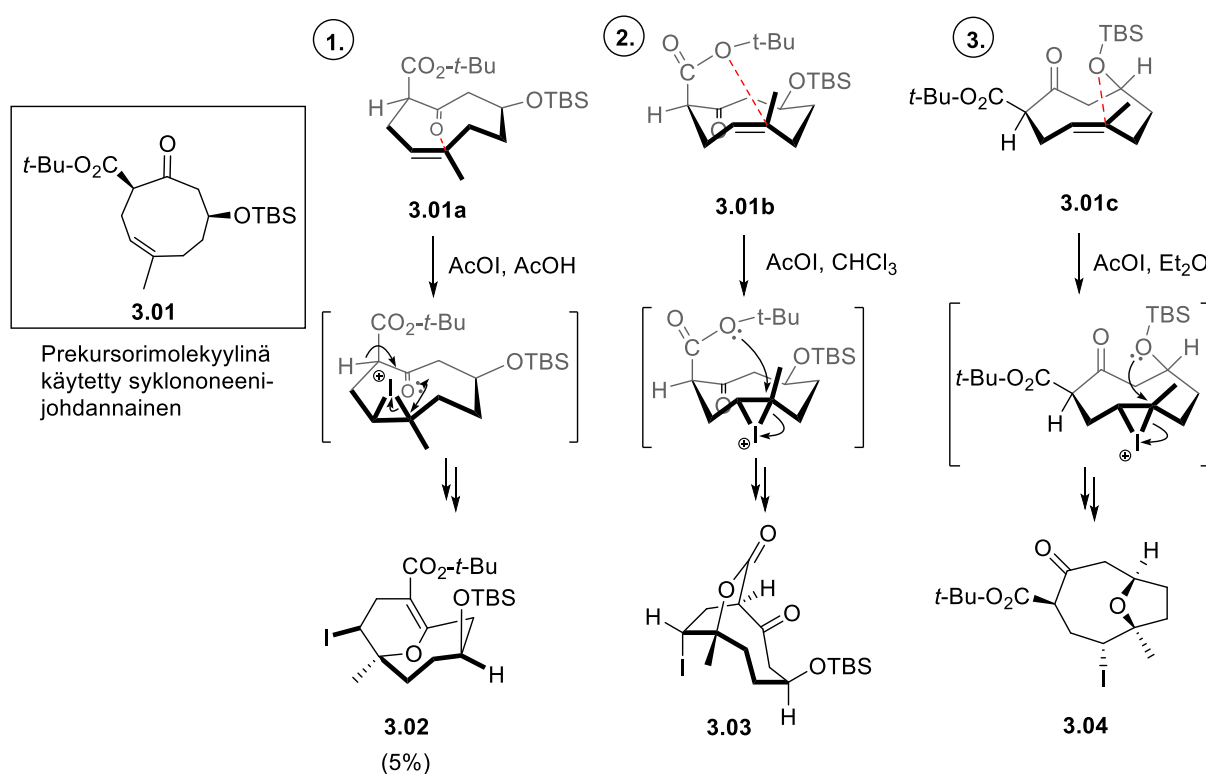
**Kaavio 2.** Transannulaatioreaktion periaate.<sup>21</sup>

9-jäsenisen renkaan suhteellinen epästabiilisuus ja erityisesti transannulaarinen jännitys tekee syklononeenista potentiaalisen prekursorimolekyylin tämänkaltaisille reaktioille. Toisaalta 9-renkaiset syklononeenit ja syklononadieenit ovat tarpeeksi suuria syklisiä rakenteita, jotta siltaava sidos voi syntyä stabiilisti renkaan sisään. Syklononeeni- tai syklononadieenirengas voidaan pyrkiä syntetisoimaan siten, että se sisältää funktionaalisia ryhmiä asemassa, joista ne voivat reagoida keskenään. Tämä tarjoaa vaihtoehdoisen tavan syntetisoida esimerkiksi polysyklisiä luonnonaineita tai niiden johdannaisia käyttäen 9-jäsenisen renkaan transannulaatiota. Tarkastelemalla näitä reaktioita on todettu, että saatavat tuotteet määrittyvät reagoivan 9-jäsenisen renkaan konformaation perusteella ja siitä seuraavista molekyylinsisäisistä etäisyyksistä keskenään reagoivien atomien/ryhmien välillä.<sup>21,22</sup>

### 3.1 Konformaation vaikutus transannulaatioreaktion tuotteeseen

Vuonna 2004 julkaistussa artikkelissa Clarke tutkimusryhmineen tutki transannulaarista jodosyklisaatiota syklononeenijohdannaiselle **3.01**, joka voisi toimia potentiaalisena prekursorimolekyylina useammalle polysykliselle rengasrakenteelle. Bisyklistä tuotetta **3.02** saatiin syntetisoitua, mutta hyvin huonolla saannolla. Saantoa yritettiin parantaa muokkaamalla reaktio-olosuhteita. Tämän myötä huomattiin, että kun reaktio suoritettiin eri liuottimissa, intramolekulaarisesta syklisaatioreaktiosta saatiin erilaisia syklisaatiotuotteita tuotteen **3.02** sijaan. Syklononeenijohdannaisen olefiinin reagoiessa asetyylihydrojodiitin kanssa muodostuu jodiraniumioni, joka voi asettua jommallekummalle puolelle molekyylin tasoa. Tämä vaikuttaa syklononeenijohdannaisen konformaatioon ja siitä seuraaviin etäisyyksiin atomien välillä, mikä vaikuttaa oleellisesti reaktiivisuuteen. Hapen elektronipari hyökkää jodiranium-ionin tertiääriseen hiileen, jolloin jodiranium-ionin syklinen rakenne aukeaa kaaviossa 3 nähtävien

mekanismien mukaisesti. Saatujen tuotteiden, **3.02**, **3.03** ja **3.04**, perusteella voitiin päätellä jodiraniumionin asema ja syklononeenijohdannaisen todennäköiset konformaatiot **3.01a**, **3.01b** ja **3.01c**, joissa reagoivat funktionaaliset ryhmät ovat päässeet tarpeeksi lähelle keskenään, jotta syklisaatioreaktio voi tapahtua. He päättelivät, että käytetyn liuottimen täytyy jollain tavalla stabiloida molekyyli tähän kyseiseen konformaatioon, jolloin syklisaatioreaktio voi tapahtua. Osa testatuista liuottimista ei puolestaan johtanut minkäänlaiseen reaktioon. Tästä pääteltiin, että syklononeenijohdannaisen on täytynyt asettua konformaatioon, jossa funktionaaliset ryhmät eivät ole olleet tarpeeksi lähellä toisiaan reagoidakseen keskenään ja muodostaakseen syklisaatiotuotteen.<sup>23</sup>



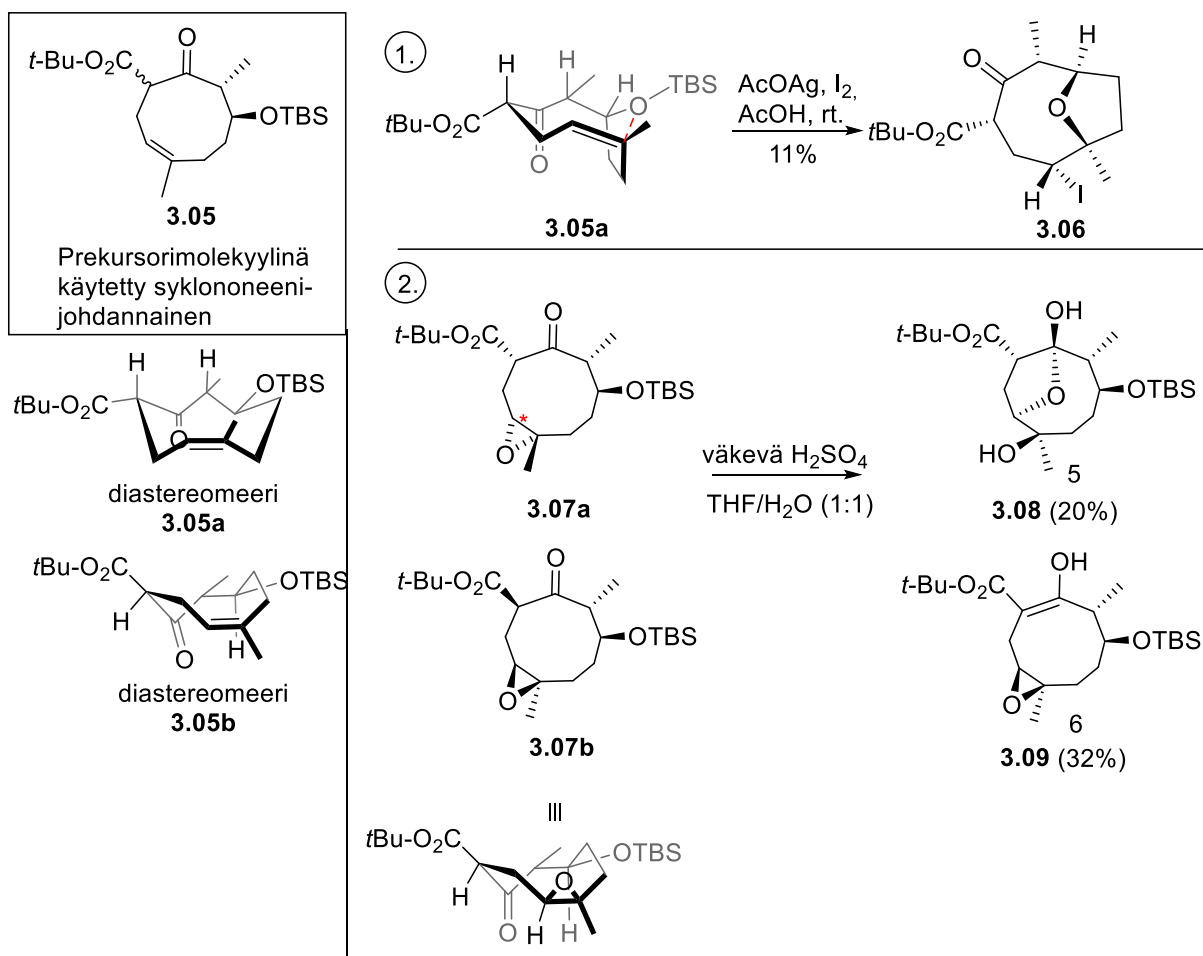
**Kaavio 3.** Syklononeenijohdannaisen **3.01** kolme erilaista syklisaatioreaktiota. Punainen katkoviiva näyttää atomit, joiden välille siltaava sidos syntyy. Kohdassa 1 jodiraniumioni muodostuu siten, että se on samalla puolella molekyylin tasoa, kuin Boc- ja OTBS-ryhmät. Kohdassa 2 ja 3 jodiranium-ioni muodostuu siten, että se on eri puolella molekyylin tasoa kuin Boc- ja OTBS-ryhmät. Tuotteiden **3.03** ja **3.04** saantoja ei ole raportoitu.

Myöhemmässä vuonna 2009 julkaistussa artikkelissa Clarke tutkimusryhmineen muokkasi aiemmin käyttämäänsä syklononeenijohdannaisista kaavion 4 mukaiseksi prekursorimolekyyliksi **3.05** ja tutki sen transannulaarisia reaktioita, tarkoituksenaan selvittää miten siihen lisätty metyyliiryhmä vaikuttaa kyseisen molekyylin konformaatioon ja sen myötä reaktiivisuuteen. Syntetisoitu syklononeenijohdannainen sisälsi diastereomeerien seoksen, joita

ei pystytty erottamaan toisistaan. NMR-tutkimusten avulla he onnistuivat selvittämään syntetisoimansa syklononeenijohdannaisen molempien diastereomeerien, **3.05a** ja **3.05b** konformaatiot, jotka laskennallinen AM1-metodi vahvisti kunkin diastereomeerin globaaliksi minimienergiatilaksi. Huomattiin, että diastereomeeriseoksen altistaminen kaavion 4 kohdan 1 reaktio-olosuhteille ei tuottanutkaan samankaltaista jodosyklisaatiotuotetta kuin **3.02** diastereomeeristä **3.05b**. Tämä todennäköisesti selittyy sillä, että diastereomeerin **3.05b** tapauksessa lisätty metyyliryhmä vuorovaikuttaa siirtymätilassa samassa tasossa olevan silyylieetteri-ryhmän tavalla, joka aiheuttaa molekyyliin steeristä estettä. Tämä estää syklisaatioreaktion tapahtumisen ketonihapen ja olefiinin tertiääriseen hiilen välillä. Sen sijaan diastereomeeri **3.05a** reagoi transannulaarisesti tuottaen bisyklisen eetterin syklisaatiotuotteena. Tämä seuraa sen asettumisesta hieman korkeammalla energiatilalla olevaan konformaatioon, josta eetterihapen ja tertiääriseen olefiinin välinen etäisyys on tarpeeksi pieni, jotta happi voi hyökätä muodostuvan jodiraniumionin tertiääriseen hiileen, antaen tuotteen **3.06** kaavion 4 kohdan 1 mukaisesti.<sup>22,21</sup>

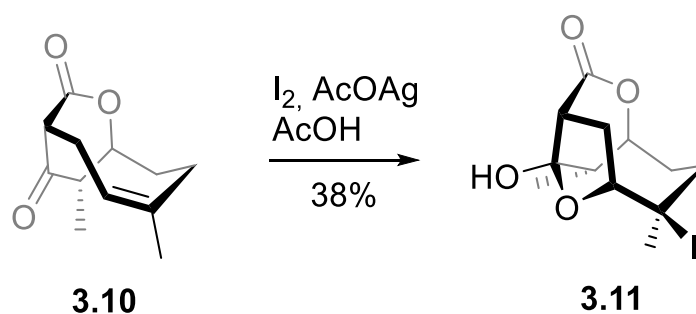
Syklononeenijohdannaisen **3.05** diastereomeeriseoksen epoksidointi antoi kaaviossa 4 näkyvät tuotteet **3.07a** ja **3.07b**. Epoksidien reaktio väkevän  $\text{H}_2\text{SO}_4$ :n kanssa THF/ $\text{H}_2\text{O}$ :ssa antoi kaksi eri tuotetta, hemiketaalin **3.08** diastereomeeristä **3.05a** ja enolin **3.09** diastereomeeristä **3.05b**. On hyvin yllättävää, että epoksidi **3.07b** on stabiili happamissa olosuhteissa, ottaen huomioon, että tyypillisesti epoksidirengas aukeaa happamissa olosuhteissa. Syyksi esitettiin sen asettuminen konformaatioon, joka estää  $\text{S}_{\text{N}}2$ -mekanismille tyypillisen siirtymätilan muodostumisen. Epoksidi **3.07a** puolestaan aukeaa happamissa olosuhteissa. Epoksidin happiatomi protonoituu ja epoksidi aukeaa, jolloin tähdellä merkittyyn hiileen muodostuu karbokationi. Karbokationi reagoi veden kanssa, jolloin siihen muodostuu hydroksyyliiryhmä. Ketonin karbonyylihappi protonoituu jolloin tähdellä merkittyyn asemaan muodostunut hydroksyyliiryhmä syklistoituu ketoniryhmän hiilen kanssa. Syklisaatioreaktio ei voi tapahtua ketonihapen kautta, sillä etäisyys siitä tähdellä merkittyyn hiileen määritettiin olevan 4,2 Å eli melko pitkä. Tämä tekee syklisaatioreaktiosta epätodennäköisen.<sup>22,21</sup>





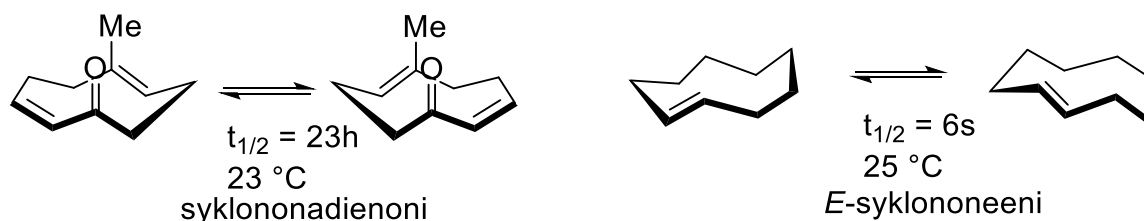
**Kaavio 4.** Vasemmalla puolella nähdään prekursorimolekyylinä käytetty sykloononeenijohdannainen **3.05** ja sen diastereomeerien konformaatiot **3.05a** ja **3.05b**. Kohdassa 1 nähdään diastereomeerin **3.05a** jodisyklisaatioreaktio, joka antaa tuotteena yhdisteen **3.06**. Punainen katkoviiva näyttää atomit, joiden välille siltaava sidos syntyy. Kohdassa 2 nähdään epoksidoidun sykloononeenijohdannaisen diastereomeerien **3.07a** ja **3.07b** reaktiot H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:n kanssa, jotka antavat hyvin erilaiset reaktiotuotteet **3.08** ja **3.09**. Kaavioon havainnollistettu diastereomeerin **3.07** konformaatio estää siirtymätilan muodostumisen epoksidin aukeamista varten.

Lopulta he tutkivat miten laktoniryhmän muodostaminen renkaan sisälle vaikuttaa sen jäykkyyteen ja konformaatioon, sekä tämän myötä reaktiivisuuteen. Analysoimalla laktonia **3.10** saatiin selville, että etäisyys ketonin karbonyyliryhmän ja tertiääriseen olefiiniseen hiilen välillä oli 3,8 Å. Etäisyys ketonin karbonyyliryhmän ja sekundääriseen olefiiniseen hiilen välillä puolestaan määritettiin olevan 3,2 Å. Reaktio jodin ja hopea-asettiin kanssa kaavion 5 mukaisesti antoi jodisyklisaation toiseksi tuotteeksi yhdisteen **3.11**. Ketonihappi syklistoituu lähempänä olevaan sekundääriseen hiileen, vaikka syklistatio tertiääriseen olefiiniseen hiileen tarjoaisi stabiilimman välituotteen.<sup>22,21</sup>



**Kaavio 5.** Laktoniryhmän sisältävän syklononeenijohdannaisen **3.10** jodosyklisaatioreaktio ja siitä saatava päätuote **3.11**.

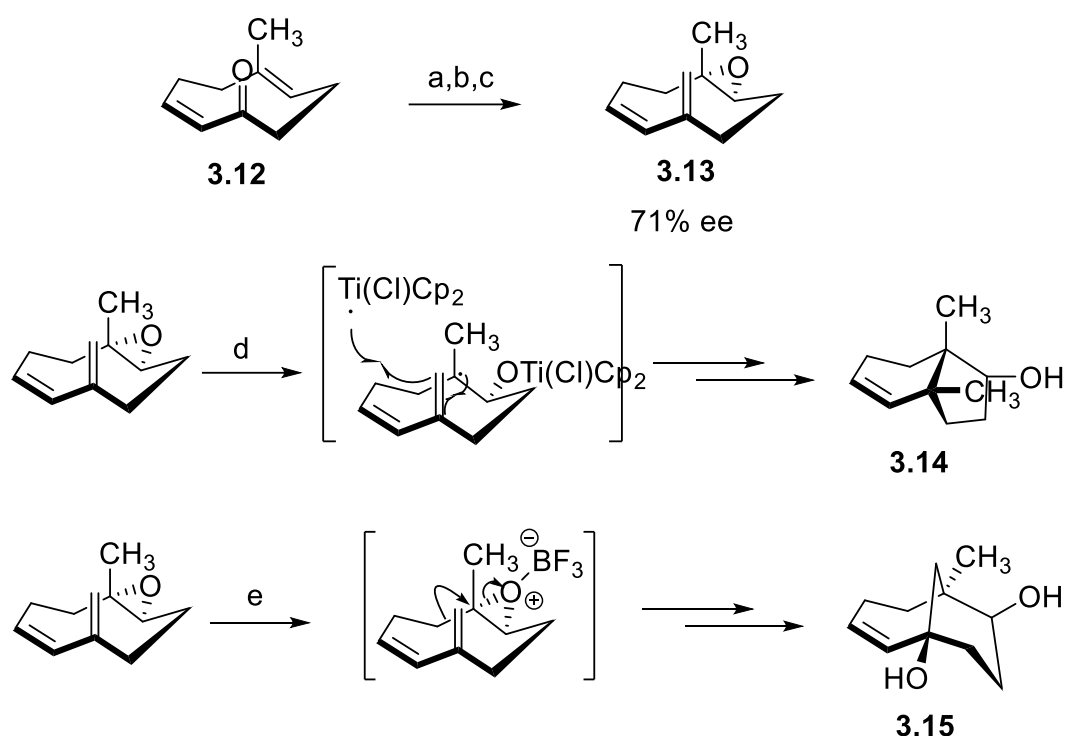
Kuten aiemmin todettiin, syklononeeni- ja syklononadienirenkaan kiraalisuutta voidaan hyödyntää synteesistrategian suunnittelussa. Vuonna 2010 julkaistussa artikkelissa Drahl tutkimusryhmineen hyödynsi syklononadienonin atropisomeeria syntetisoidakseen transannulaarisesti merellisistä systeemeistä eristettyihin luonnonaineisiin kuuluvien ksenikaanien rakenteissa esiintyviä diterpeenirunkoja. Syklononadienonin synteesissä he käyttivät enantiorikastettua lähtöainetta. Syntetisoidun syklononadienonin rasemisaation puoliintumisaika on huoneenlämmössäkin (23 °C) melko pitkä,  $t_{1/2} = 32$  h. Tämä on seurausta siihen liittyneistä substituenteista, joiden ansiosta sen rakenne on jäykkä ja steerisesti estynyt. Tämä tekee siitä erittäin hyvän prekursorimolekyylin synteesiin, jossa lähtöaineeksi halutaan eristää vain molekyylin toista enantiomeeriä. Vertailun vuoksi esimerkiksi *trans*-syklononeenin rasemisaation puoliintumisaika huoneenlämmössä (25 °C) on kuusi sekuntia.<sup>24</sup> Tätä on havainnollistettu kaaviossa 6.



**Kaavio 6.** Syklononadienonin ja *trans*-syklononeenin rasemisaation puoliintumisajat.<sup>24</sup>

Syklononadienonin atropisomeerille **3.12** suoritettiin ketonin olefinaatio sekä epoksidaatio jolloin saatiin kaaviossa 7 näkyvä epoksidienei **3.13**. Yhdisteelle **3.13** suoritettiin kaksi erilaista transannulaarista syklistaatioreaktiota regioselektiivisesti. Reaktio titanoseeni(III)kloridin kanssa aikaansaa homolyyttisen epoksidin avautumisen, jolloin syntyy tertiäärinen

hiiliradikaali. Tämä käynnistää elektroninsiirtoreaktion radikaalin ja alkeenin välillä, josta seuraa ekso-tyyppinen radikaalisyklisaatioreaktio. Reaktiosta saatiin tuote **3.14**. Toisessa transannulaarisessa syklistaatioreaktiossa puolestaan Lewis-happona toimiva booritrifluoridi koordinoituu epoksidin happeen, jolloin olefiini toimii nukleofiilinä ja hyökkää endo-tyyppisesti kvaternääriseen hiileen. Kaksoissidos stabiloi sillanpääasemaan syntyvää karbokationia. Adsorboituva vesi lopulta aikaansaa tuotteen **3.15**.<sup>24</sup> Nämä reaktiot on havainnollistettu kaaviossa 7.



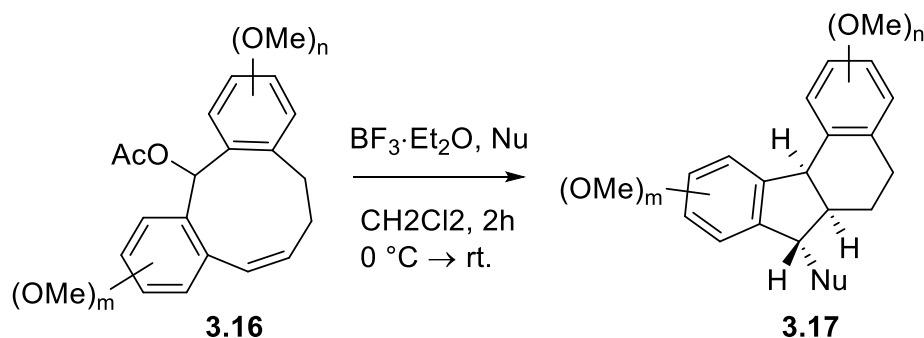
**Kaavio 7.** Enantiorikastetun epoksidieenin **3.13** transannulaatioreaktiot titanoseenikloridin ja booritrifluoridin kanssa, joista saadaan tuotteet **3.14** ja **3.15**. Epoksidieeni **3.13** voidaan valmistaa syklononadienonista **3.12** reaktiovaiheiden a, b, ja c mukaisesti. **a)**  $\text{Cp}_2\text{TiCH}_2\text{AlCl}(\text{Me})_2$ , THF/pyridiini (5:1),  $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$ , 81%; **b)** m-CPBA, DCM,  $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$ , 87%; **c)** NaH, DMF,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , sitten  $\text{Cp}_2\text{TiCH}_2\text{AlCl}(\text{Me})_2$ , 4 Å molekyyliseula, tolueneeni/pyridiini (5:1),  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , sitten m-CPBA, heksaani/tolueneeni,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , saanto 85% kolmen vaiheen yli, 71% enantiomeerinen ylimäärä; **d)**  $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ , DCM,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , 73%; **e)**  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$ , Zn, THF, 4 Å molekyyliseula, rt, 46%.

Edellä olevat esimerkit havainnollistavat syklononeeni- ja syklononadieenirenkään hyödyntämistä prekursorina transannulaatioreaktioissa. Syklisen rakenteen jäykkyys edesauttaa stereokontrollia, koska se määrittelee molekyylin atomien välisiä etäisyyksiä.

Lisäämällä 9-jäseniseen renkaaseen erilaisia substituentteja sen reaktiivisuutta voidaan muokata edelleen. Haluttuja reaktioita voidaan mahdollistaa ja epähaluttuja reaktioita voidaan estää pyrkimällä vaikuttamaan molekyylin konformaatioihin. Tällä on suora vaikutus funktionaalisten ryhmien välisiin etäisyyksiin sekä niiden välisiin vuorovaikutuksiin, mikä nousee yhdeksi tärkeimmistä kriteereistä reaktion tapahtumiselle.

### 3.2 Esimerkki syklononeeni- ja syklononadieenirengasrakenteen käyttämisestä synteessissä

Syklononeenirenkaan transannulaatiota on hyödynnetty esimerkiksi tetrasyklisen tetrahydrobentsofluoreenin synteessissä. Ploypradith tutkimusryhmineen syntetisoi transannulaation prekursorimolekyylinä toimivan (*Z*)-syklononeenirenkaan **3.16**, johon on fuusioituneena kaksi bentseenirengasta.<sup>25</sup> Lewis-happona toimiva booritrifluoridi koordinoituu asetoksiyhmän kanssa, mikä mahdollistaa nukleofiilisen olefiinin hyökkäyksen tertiääriseen hiileen. Reaktion huomattiin toimivan useiden eri nukleofiilien kanssa, kuten hydridien, atsidien ja elektronirikkaiden aromaattien kanssa. Tuotteeksi reaktio antoi bisyklisen 5/6-rengasrakenteen sisältävän transannulaatiotuotteen **3.17**, kuten kaaviosta 8 nähdään.



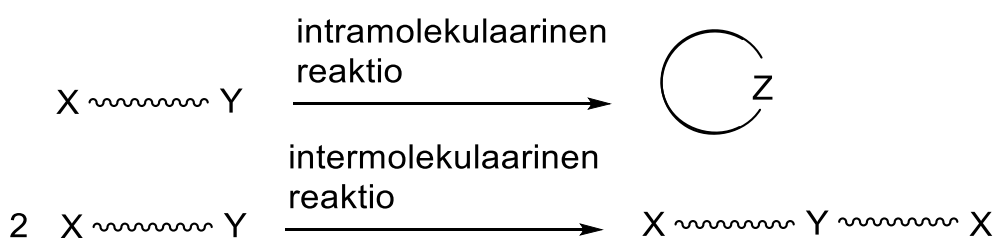
**Kaavio 8.** Tetrasyklisen tetrahydrobentsofluoreenin **3.17** synteesi syklononeenijohdannaisesta **3.16** transannulaatioreaktion avulla.

## 4. Syklononeenien ja syklononadieenien synteestrategiat

Kuten muidenkin keskikokoisten rengasrakenteiden kohdalla, syklononeenien ja syklononadieenien jännittynyt rengasrakenteen tekee niistä hankalia synteessikohteita. Noin sata vuotta sitten jopa luultiin, että niiden valmistaminen olisi liki mahdotonta.<sup>1</sup> Voidaan väittää, että keskikokoisten renkaiden synteestrategioiden kehittämisessä on jääty hieman jälkeen,

todennäköisesti synteisien haastavuuden takia. Erilaiset keskikokoiset rengasrakenteet ja erityisesti tämän tutkielman kannalta kiinnostavat syklononeeni- ja syklononadieenirengasrakenteet ovat kuitenkin osana esimerkiksi monissa mielenkiintoisissa ja hyödyllisissä luonnonaineissa, mikä luo tarpeita löytää toimivia synteesisstrategioita niiden valmistamiseksi.

Erilaisia syklisaatioreaktioita on pyritty hyödyntämään syklononeeni- ja syklononadieenirengasrakenteiden synteessissä. Renkaansulkureaktiot ovat suosittuja tapoja pyrkiä syntetisoimaan syklisiä rakenteita. Tällaisen synteesisstrategian etuja ovat muun muassa yksinkertaiset lähtöaineet. Haasteeksi tulee kuitenkin helposti entalpiaan ja entropiaan liittyvät tekijät.<sup>2</sup> Kuten aiemmin on jo todettu, 9-jäseniset hiilirenkaat ovat hyvin jännittyneitä ja kokevat esimerkiksi merkittävää transannulaarista jännitystä. Entalpian näkökulmasta on varsin epäedullista yrittää ”pakottaa” asyklinen lähtöaine hyvin jännittyneen renkaan muotoon. Toisaalta entropian näkökulmasta intramolekulaaristen reaktioiden todennäköisyys pienenee, kun molekyylin pituus kasvaa ja intermolekulaarisista reaktioista tulee todennäköisempiä. Intramolekulaarinen syklisaatioreaktio ja intermolekulaarinen polymerisaatioreaktio (kaavio 9) kilpailevat keskenään.<sup>2,26</sup>



**Kaavio 9.** Asyklisen ketjun syklisaatiossa kilpailevana reaktiona on asyklisten lähtöaineainemolekyylien polymerisaatioreaktio.<sup>26</sup>

Syklisaation sijasta kilpaileva polymerisaatioreaktio voi tapahtua nopeammin, eikä haluttua tuotetta saada, mikä tekee syklisaatiosta vaikeasti ennustettavan ja epäluotettavan reaktion. Mikäli polymerisaatio on bimolekulaarinen reaktio, kyseessä on toisen kertaluvun reaktio. Syklisaatio puolestaan on ensimmäisen kertaluvun reaktio. Tästä voidaan päätellä, että konsentraation kasvaessa polymerisaatio tapahtuu todennäköisemmin, kun taas alhainen konsentraatio suosii syklisaatioreaktiota, jolloin molekyylin sisäiset törmäykset ovat todennäköisempiä molekyylin välisten törmäysten sijaan. Tähän periaatteeseen pohjaten erilaisia syklisaatioreaktioita on tehty onnistuneesti laimeissa olosuhteissa mutta se tekee myös

reaktioiden ylöspäin skaalaamisesta vaikeaa, eikä välttämättä merkittävästi helpota jännittyneiden keskikokoisten renkaiden syntetisointia.<sup>2,26</sup>

Syntetisoitavan renkaan rakenteella on suuri vaikutus syklisaatioreaktion nopeuteen ja se riippuu syklisoitavan ketjun rakenteesta ja sen syklisaatiotuotetta muistuttavasta siirtymätilan rakenteesta. Reaktiivisuutta syklisaatioreaktioissa voidaan kuvata aktivaatioenergian ja asyklisen molekyylin intramolekulaaristen törmäysten todennäköisyyden avulla. Aktivaatioenergian voidaan ajatella kuvaavan syklisaatiotuotteen energiaa, johon vaikuttavat esimerkiksi kappaleessa 2.2 käsitellyt molekyylin jännitykseen vaikuttavat seikat.<sup>26</sup> Illuminati ja Mandolini tutkimusryhmineen ovat tutkineet  $\omega$ -bromoalkyylikarboksylaattien laktonisaatioreaktioita sekä niiden kinetiikkaa ja termodynamiikkaa, tarkoituksenaan selvittää reaktiivisuutta renkaansulkureaktioissa ja miten se muuttuu syklisoituvan renkaan koon muuttuessa.<sup>27</sup> Tämä reaktio ja siihen liittyviä parametrejä kuten reaktiovakio, aktivaatioentalpia ja -entropia, on listattu taulukkoon 6. Kun tarkastellaan reaktiovakioita, huomataan, että laktonirenkaan muodostumiseen vaikuttaa merkittävän paljon syklisoituvan ketjun pituus. 5-jäseninen rengas muodostuu helpoimmin ja nopeimmin. Kun verrataan sen reaktiovakiota 9-jäsenisen laktonirenkaan muodostumiseen, huomataan sen olevan  $10^6$ -kertaisesti suurempi. Kun tarkastellaan 9-renkaan syklisoitumisen aktivaatioentalpiaa ja -entropiaa on niiden yhteisvaikutus melko suuri, mikä tekee syklisaatiosta haastavaa. Vaikka laktonirenkaan kaltaiset heterosyklit eivät varsinaisesti kuulu tämän tutkielman kirjallisen osan aiheeseen, niiden syklisaatioreaktioihin liittyvät lainalaisuudet koskien syklisoitavan ketjun pituuden vaikutusta reaktiivisuuteen ovat läsnä myös 9-jäsenisten syklononeenien ja syklononadieenien synteesissä.

**Taulukko 6.** Illuminatin ja Mandolinin tutkima  $\omega$ -bromoalkyylikarboksyylaattien laktonisaatioreaktio erikokoisilla renkailla. Taulukkoon on merkitty jokaisen reaktion reaktiovakiot sekä aktivaatioentalpiat ja -entropiat rengaskoolle  $n=3$  ja  $n=7-23$ .

<b>n</b>	<b>k<sub>1</sub> (s<sup>-1</sup>)</b>	<b>ΔH<sup>‡</sup> (kJ/mol)</b>	<b>ΔS<sup>‡</sup> (J/mol·K)</b>
<b>3</b>	$2,4 \times 10^{-3}$	92,1	-10,4
<b>4</b>	2,6		
<b>5</b>	$3,1 \times 10^2$		
<b>6</b>	2,9		
<b>7</b>	$6,2 \times 10^{-2}$	72,9	-56,9
<b>8</b>	$1,1 \times 10^{-4}$	91,3	-38,4
<b>9</b>	$1,2 \times 10^{-4}$	85	-58,1
<b>10</b>	$3,7 \times 10^{-4}$	72,9	-85,7
<b>11</b>	$9,6 \times 10^{-4}$	68,7	-91,6
<b>12</b>	$1,2 \times 10^{-3}$	73,7	-73,6
<b>13</b>	$3,6 \times 10^{-3}$	64,1	-94,1
<b>14</b>	$4,7 \times 10^{-3}$	62	-98,7
<b>15</b>	$5,0 \times 10^{-3}$	67,4	-81,5
<b>16</b>	$5,8 \times 10^{-3}$	70,3	-71,1
<b>18</b>	$5,7 \times 10^{-3}$	64,5	-88,7
<b>23</b>	$6,7 \times 10^{-3}$	60,7	-99,5

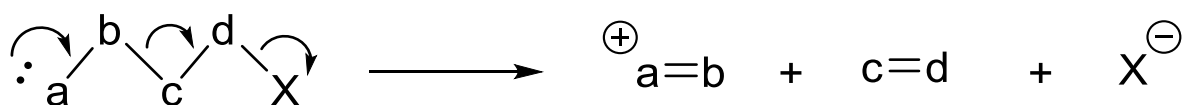
Yllä olevan perusteella on helpompaa ymmärtää syklononeenien ja syklononadieenien synteisiin liittyviä haasteita. Tehokkaita renkaansulkureaktioita on pyritty kehittämään vuosikymmenten aikana ja kehitystä onkin paljon tapahtunut. Kuitenkin joissain tilanteissa jännittyneiden keskikokoisten renkaiden synteisiin liittyvää termodynaamista ja kineettistä haastetta on hyvin vaikea selittää, mikä pakottaa siirtämään katseen kohti muita vaihtoehtoja.

Erilaiset renkaanlaajennus- ja renkaanpienennysreaktiot tarjoavat vaihtoehdon perinteisemmille bimolekulaarisille syklisaatioreaktioille.<sup>1,2,28</sup> Renkaanlaajennusreaktiossa nimensä mukaisesti kaksi tai useampi toisiinsa fuusioitunut rengasrakenne laajennetaan isommiksi renkaiksi katkaisemalla niiden välisiä siltaavia sidoksia. Vastaavasti renkaanpienennysreaktiossa suuremmasta rengasrakenteesta siirrytään pienempiin renkasiin

luomalla suuremman renkaan sisään siltaavia sidoksia sen muodostavien atomien välille. Hyötynä tämänkaltaisissa synteestistrategioissa on se, että tarvittavan prekursorimolekyylin syntetisointi on molekyylin jännityksen näkökulmasta paljon helpompaa kuin pyrkiä suoraan syntetisoimaan tavoitteena oleva jännittynyt 9-jäseninen rengas. Esimerkiksi renkaanlaajennusreaktiossa syklononeenien ja syklononadieenien valmistamiseksi tyypillisesti käytetään bisyklisiä 5,6-rengasrakennetta. Toisiinsa fuusioituneen 5- ja 6-renkaan synteisiin löytyy paljon erilaisia strategioita. Niiden sykliisaatioreaktiot ovat huomattavasti luotettavampia, sillä ne eivät samalla tavalla kärsi esimerkiksi entalpiaan ja entropiaan liittyvistä ongelmista. Toisaalta myös makrosyklisen molekyylin syntetisointiin löytyy luotettavia strategioita. Niiden valmistaminen on helpompaa kuin keskikokoisten renkaiden, sillä renkaan jännitys helpottaa huomattavasti, kun se koostuu yli 12 jäsenestä. On kuitenkin hyvä todeta, että renkaanlaajennusreaktioita on hyödynnetty huomattavasti enemmän syklononeenien ja syklononadieenien synteessissä, kuin renkaanpienennysreaktioita. Seuraavaksi perehdytään tarkemmin hyvin tyypillisiin syklononeeni- ja syklononadieenirakenteiden synteestistrategiana käytettyihin renkaanlaajennusreaktioihin, fragmentaatioihin. Lopuksi käsitellään lyhyesti myös transannulaarisia reaktioita.

#### 4.1 Fragmentaatioreaktiot

Fragmentaatiolle ei voida antaa yhtä hyvin spesifiä määritelmää ja kyseisen kattotermin alle mahtuu erilaisia reaktioita. Tyypillisesti fragmentaatioreaktiot määritellään reaktioiksi, joissa heterolyttisesti katkaistaan sidos, jolloin molekyylä hajoaa kolmeen tai useampaan fragmenttiin, kuten kaaviossa 10 nähdään. Kuvan mukaisesti fragmentaatioreaktion yksi edellytys on ryhmä a, joka toimii reaktion mahdollistavana elektroniluovuttajana. Mekanistisesti fragmentaatio voi tapahtua yhtäaikaisreaktiona, jossa fragmentoituminen ja lähtevän ryhmän poistuminen tapahtuu samanaikaisesti tai kaksivaiheisena prosessina, jossa joko lähtevän ryhmän (X) tai a=b fragmentin poistuminen edeltää kahden muun fragmentin muodostumista.<sup>29</sup> Tämä osio tulee keskittymään syklononeenien ja syklononadieenien syntetisoinnin kannalta merkittäviin fragmentaatioreaktiotyyppeihin.

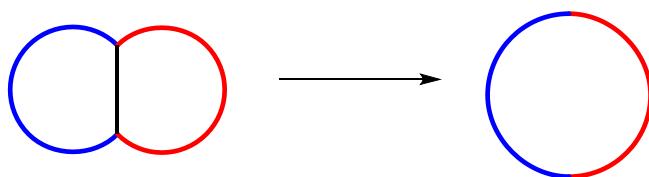


**Kaavio 10.** Fragmentaatioreaktioiden yleinen periaate.<sup>29</sup> Ryhmä a toimii elektroniluovuttajana ja X on jokin hyvä lähtevä ryhmä.

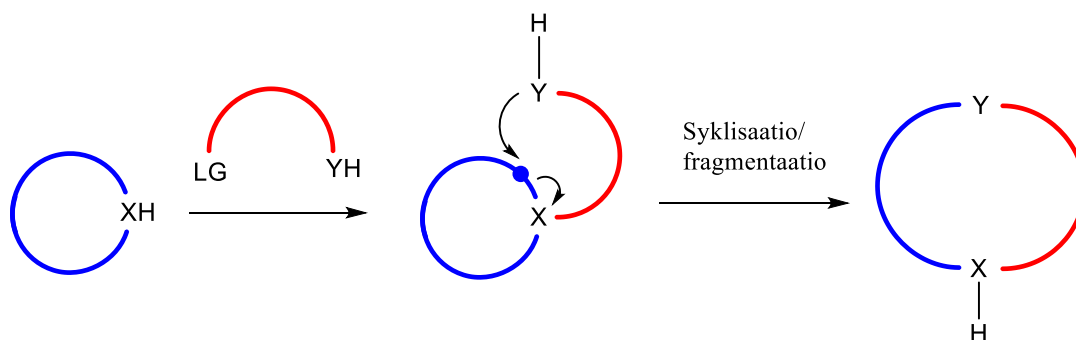


Fragmentaatioreaktiot tarjoavat tehokkaan strategian syklononeenien ja syklononadieenien syntetisointiin.<sup>2</sup> Tyypillisesti lähtöaineena käytetään bisyklistä molekyyliä, jossa on kaksi toisiinsa fuusioitunutta rengasta, jotka jakavat kaksi tai useampaa atomia keskenään. Siltaava sidos katkaistaan fragmentaation avulla, jolloin jäljelle jää vain yksi isompi rengas. Etuna tämäntyyppisessä fragmentaatioreaktiossa, jossa lähtöaine on jo valmiiksi bisyklinen, on sen irreversiibeli luonne. Tämä on tietenkin hyödyllistä, kun valmistetaan hyvin jännittyneitä renkaita. Haasteena toisaalta näyttäytyy lähtöaineen valmistaminen, sillä halutun bisyklisen lähtöaineen syntetisointi voi jo itsessään olla hyvin vaikea prosessi. Toisaalta on kehitetty erilaisia kaskadireaktioita, joissa bisyklisen lähtöaineen valmistaminen ja sen fragmentaatio tapahtuvat peräkkäisinä tapahtumina, esimerkiksi sivuketjun liittämisen seurauksena. Etuna tämäntyyppiselle kaskadireaktiolle on yksinkertaisempien lähtöaineiden hyödyntäminen mutta tällaisten reaktioiden suorittaminen voi olla haasteellista termodynamiikan näkökulmasta. Kaaviossa 11 on havainnollistettu näitä kahta fragmentaatioreaktiotyyppiä.

Kahden fuusioituneen renkaan fragmentaatio



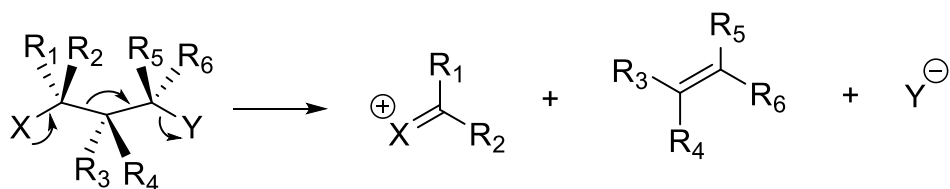
Syklisaatio/fragmentaatio-tyyppiset kaskadireaktiot



**Kaavio 11.** Fragmentaatioreaktiotyyppit, joita tyypillisesti hyödynnetään syklononeenien ja syklononadieenien valmistuksessa.<sup>2</sup> Kahden fuusioituneen renkaan välinen siltaava sidos voidaan katkaista ja fragmentaatiotuotteena saadaan haluttu suurempi rengas. Fragmentaatioreaktioon tarvittava prekursorimolekyyli voidaan myös pyrkiä valmistamaan siten, että fragmentaatio tapahtuu saman tien perättäisenä reaktiona (kaskadireaktio), vaikka ainakin toinen lähtöaineista on asyklinen.

### 4.1.1 Eliminaatiotyypiset fragmentaatioreaktiot

Eliminaatiotyypinen Grob-fragmentaatioreaktio on luotettava strategia 9-jäsenisten renkaiden, kuten syklooneenien ja syklohexadienien valmistamiseen ja eräs tunnetuimmista fragmentaatioreaktiotyypeistä.<sup>1</sup> Tyypillinen fragmentoitava lähtöaine sisältää funktionaaliset ryhmät asemissa 1 ja 3 toisiinsa nähden, siten että toinen ryhmistä (X) on elektroniluovuttaja ja toinen (Y) on lähtevä ryhmä, kuten kaaviosta 12 nähdään. Reaktio on irreversiibeli ja lähtevä ryhmä määrittelee, kuinka termodynaamisesti suotuisa reaktio on kyseessä. Hyvä lähtevä ryhmä tekee reaktiosta termodynaamisesti suotuisan, mikä mahdollistaa hyvin jännittyneidenkin rakenteiden syntetisoinnin.

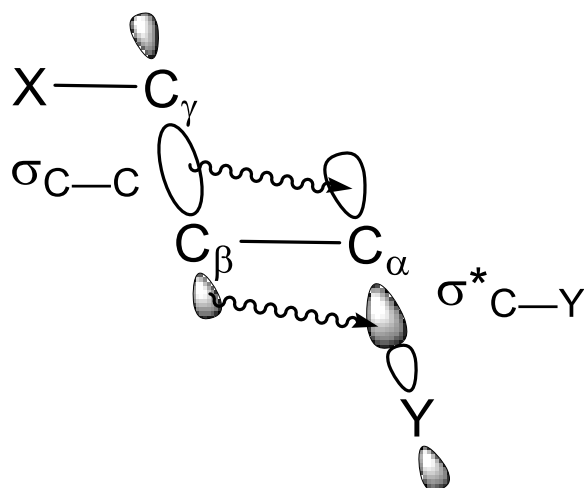


X = elektroniluovuttaja (esim. O<sup>-</sup>)

Y = elektroneja puoleensa vetävä ryhmä, joka toimii hyvänä lähtevänä ryhmänä (esim. OMs, OTs)

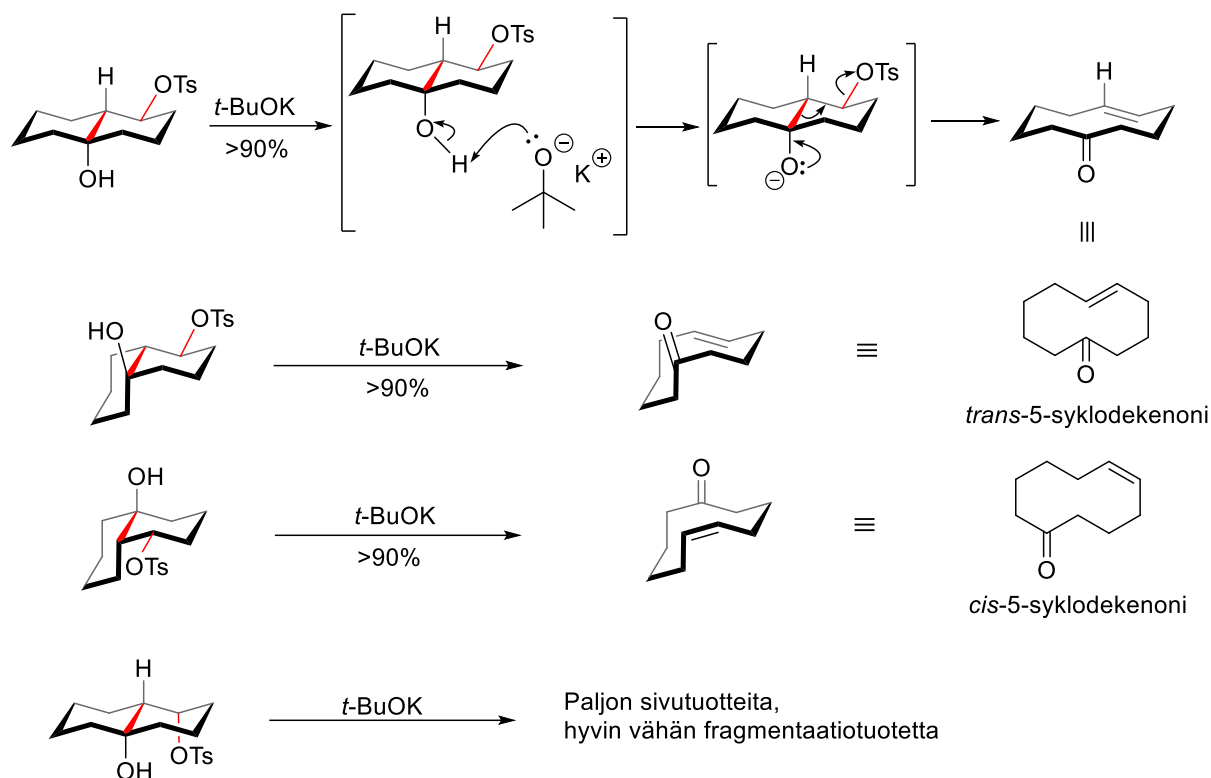
**Kaavio 12.** Eliminaatiotyypisen Grob-fragmentaatioreaktion toimintaperiaate.<sup>1</sup>

Tyypillinen eliminaatiotyypinen Grob-fragmentaatioreaktio, jota käytetään syklooneenien ja syklohexadienien syntetisointiin on anioninen, jossa elektroneja luovuttavan ryhmän negatiivinen varaus käynnistää reaktion. Tällainen reaktio on mekanismiltaan yleensä yhtäaikaisreaktio.<sup>29</sup> Tyypillisesti tällaisen fragmentaatioreaktion tapahtumisen edellytyksenä on hajoavan hiili-hiilisiidoksen sekä hiilen ja lähtevän ryhmän välisen sidoksen sijaiseminen antiperiplanaarisessa asemassa toisiinsa nähden. Tämä tarkoittaa sitä, että sidosten välinen torsioikulma tulee olla suurempi kuin +150° tai pienempi kuin -150°. Tällöin hajoavan hiili-hiilisiidoksen sitova σ-orbitaali sekä hiilen ja lähtevän ryhmän σ\*-orbitaali, joka toimii terminaalisenä akseptoriorbitaalina, ovat tarpeeksi päällekkäin vuorovaikuttaakseen keskenään. Elektronitiheyttä siirtyy sitovalta σ-orbitaalilta σ\*-orbitaalille kaavion 13 mukaisesti, jolloin fragmentaatioreaktio voi tapahtua.<sup>30</sup>



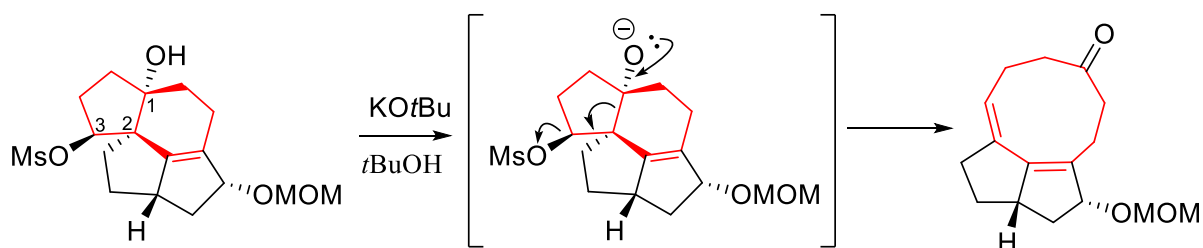
**Kaavio 13.** Jotta fragmentaatioreaktio voi tapahtua, hajoavan hiili-hiilisidoksen sekä hiilen ja lähtevän ryhmän välisen sidoksen tulee olla toisiinsa nähden antiperiplanaarisessa asemassa. Tällöin hiilten  $C_\beta$  ja  $C_\alpha$  välinen sidos voi katketa. Orbitaalien välinen vuorovaikutus on havainnollistettu kaaviossa.

Tuotteeseen muodostuvan kaksoissidoksen stereokemia määräytyy lähtöaineena toimivan bisyklisen prekursorin stereokemian perusteella, mikä mahdollistaa tuotteeseen syntyvän kaksoissidoksen stereokontrollin.<sup>31</sup> Wharton osoitti vuonna 1961 bisyklisiä dekaliinijohdannaisia käyttäen, että se voidaan fragmentoida stereospesifisesti niin, että fragmentaatiotuotteen kaksoissidos on *trans*-konfiguraatiossa.<sup>32</sup> Vuonna 1965 Wharton ja Hiegel käyttivät Grob-fragmentaatiota dekaliinijohdannaisiin, ja pystyivät stereospesifisesti syntetisoimaan *trans*-5-syklodekenonin ja *cis*-5-syklodekenonin kaavion 14 mukaisesti.<sup>33</sup> Bisyklisen rengasrakenteen jäykkyyden ansiosta fragmentaatioreaktio on helpohko yhdistää tiettyyn konformaatioon. He käyttivät kalium-*tert*-butoksidia deprotonoimaan bisyklisen dekaliinijohdannaisen OH-ryhmän, mikä käynnistää fragmentaatioreaktion. Tulokset osoittavat myös antiperiplanaarisen aseman tärkeyden. Kun hajoavan hiili-hiilisidoksen ja hiilen ja lähtevän ryhmän välisen sidoksen torsiokulma on synklinaalisessa asemassa ja reaktioolosuhteet ovat muuten täysin samat, haluttua fragmentaatiotuotetta havaitaan hyvin vähän. Syntyvän fragmentaatiotuotteen kaksoissidos voidaan siis saada *cis*- tai *trans*-konfiguraatioon kontrolloimalla bisyklisen lähtöaineen stereokemiaa ja konformaatioita. Tätä on hyödynnetty paljon synteesistrategioissa ja strategia on sovellettavissa myös erikokoisille bisyklisille rengasrakenteille.



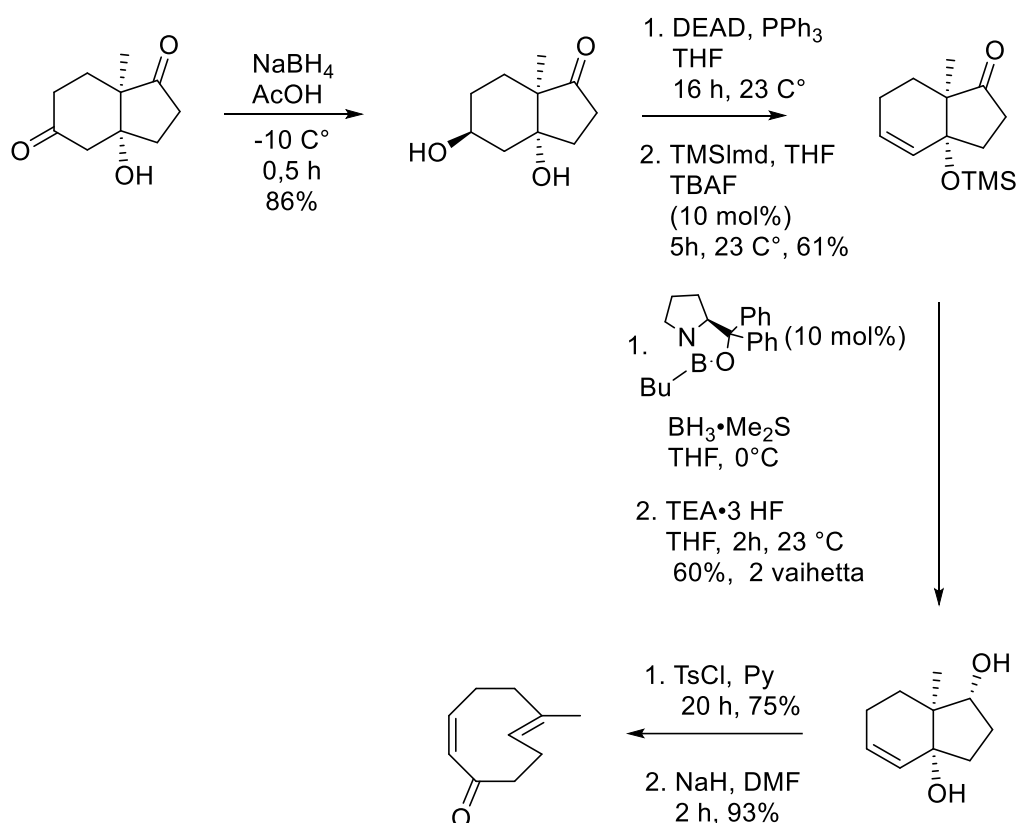
**Kaavio 14.** *Trans*-5-syklodekenonin ja *cis*-5-syklodekenonin stereospesifinen synteesi käyttäen dekaliniinijohdannaisia prekursorimolekyyleinä.<sup>33</sup> Toisiinsa nähden antiperiplanaarisessa asemassa olevat sidokset on merkitty punaisella värillä. Lähtöaineen konformaatio määrittelee tuotteen ja saannon. Ylimmällä rivillä nähdään mekanismi, jolla reaktiot etenevät. Alin rivi havainnollistaa, kuinka hajoavan hiili-hiili-sidoksen sekä hiilen ja lähtevän ryhmän välisen sidoksen torsiokulman ollessa synklinaalisessa asemassa antiperiplanaarisen aseman sijaan fragmentaatioreaktio ei etene toivotulla tavalla.

Hyvin moni synteesiesimerkki, jossa on hyödynnetty Grob-fragmentaatiota pyrittäessä syntetisoimaan syklononeeni- tai syklononadieenirengasrakenne sisältää prekursorin, jossa on 5,6-bisyklinen rengasrakenne. Se on tyypillisesti syntetisoitu siten, että OH-ryhmä on sillanpääasemassa ja tästä hiilestä laskettuna kolmannessa hiilessä toisella puolella siltaavaa sidosta on liitettyä jokin hyvä lähtevä ryhmä. Akvarolidi-diterpeeneillä havaitun akvariinirengasrakenteen synteesissä voidaan hyödyntää Grob-fragmentaatiota, kuten kaaviosta 15 nähdään.<sup>34</sup> Käytettävä lähtöaine edustaa hyvin tyypillistä Grob-fragmentaatiossa hyödynnettävää prekursorimolekyyleä.



**Kaavio 15.** Akvarolidi-diterpeneissä havaitun syklisen Akvariini-rengasrakenteen syntetisointi käyttäen Grob-fragmentaatiota<sup>34</sup>, jossa lähtöaine sisältää hyvin tyypillisen Grob-fragmentaatioreaktion prekursorimolekyylin 5,6-bisyklisen rengasrakenteen.

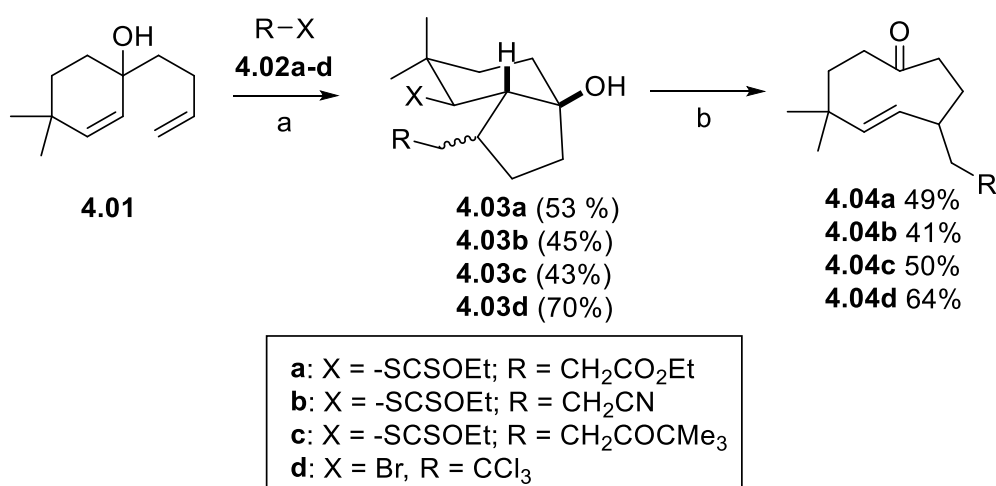
Grob-fragmentaation ansiosta syntetisoitavaan rengasrakenteeseen syntyy yksi kaksoissidos. Jos tavoitteena on syntetisoida syknonadieeninrengasrakenne, tulee varmistaa, että prekursorina toimiva lähtöaine sisältää valmiiksi toisen kaksoissidoksen. Esimerkiksi kaaviossa 16 näkyvän kiraalisen dienonin synteesissä nähdään, kuinka bisyklinen prekursorimolekyylä muokataan muotoon, joka fragmentaation seurauksena antaa halutun (*E,Z*)-dienonin.<sup>35</sup>



**Kaavio 16.** Kiraalisen dienonin synteesi, jossa reaktiosarjan viimeinen vaihe antaa halutun syknonadienonin Grob-fragmentaatiolla. Ennen fragmentaatiota lähtöaine tulee muokata muotoon, josta reaktion on mahdollista tapahtua.<sup>35</sup>

Yllä oleva esimerkki myös havainnollistaa Grob-fragmentaation heikkouksia syknononeenien ja syknonadieenin synteesistrategiana. Vaikka itse fragmentaatioreaktio on hyvin tehokas ja

antaa tyypillisesti hyvän saannon, voi sitä edeltävän prekursorimolekyylin syntetisoiminen olla hyvin monivaiheinen ja työläs prosessi. Totaalisynteesin kannalta fragmentaatiostrategia voi johtaa alhaiseen kokonaissaantoon, koska lähtöaineen valmisteluun kuuluu useita vaiheita. Lisäksi tällaista synteesistrategiaa voi olla hankalaa hyödyntää, mikäli kohdemolekyylin 9-jäsenisen rengasrakenteen tulisi sisältää tiettyjä funktionaalisuuksia spesifeissä kohdissa rengasta. Erilaisia tapoja lyhentää synteesireitin pituutta on toki löydetty. Vuonna 1999 julkaistussa artikkelissa Zard tutkimusryhmineen hyödynsi intramolekulaarista radikaaliadditiota ja syntetisoi Grob-fragmentaatiota edeltävän prekursorimolekyylin hyvin tehokkaasti. Kuten kaaviosta 17 nähdään, radikaali-initiaattori muuttaa ksantaatin **4.02** radikaaliksi, jolloin se liittyy additioreaktiolla dienoliin **4.01** vähemmän estyneeseen kaksoisidokseen. Tämä aikaansaa ekso-tyyppisen syklistaatioreaktion, joka antaa bisyklisen tuotteen **4.03**. Kun ksantaatin **4.02** ryhmästä X muokataan hyvä lähtevä ryhmä, tapahtuu fragmentaatio ja syntyy syklononeenirungon sisältävä tuote **4.04**. Zard tutkimusryhmineen näytti myös, että tämä strategia ei rajoitu pelkästään ksantaattien käyttöön, vaan niiden sijasta radikaaliadditiossa pystyttiin hyödyntämään myös bromitrikloorimetaania ja saamaan aikaan haluttu tuote.<sup>36</sup>



**Kaavio 17.** Ksantaatin **4.02** radikaaliadditio dienoliin **4.01** tuottaa bisyklisen tuotteen **4.03**, joka voi fragmentoitua tuotteeksi **4.04**. Reaktio-olosuhteet: **a)** lauryyliperoksidi (0.1-0.25 ekviv.)/sykloheksaani-Me<sub>3</sub>SiOSiMe<sub>3</sub> (4:1), refluksointi; **b)** 1,2-etyleenidiamiini, etanoli, rt.

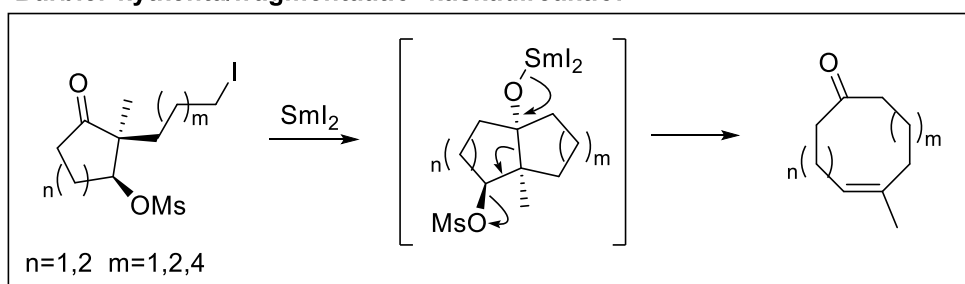
### 4.1.2 Kaskadi-/dominotyyppiset fragmentaatioreaktiot

Eräs viehättävä tapa fragmentaatioreaktion tehokkuuden kasvattamiseksi syklononeenien ja syklononadieenien synteesissä on pyrkiä yhdistämään bisyklisen prekursorimolekyylin

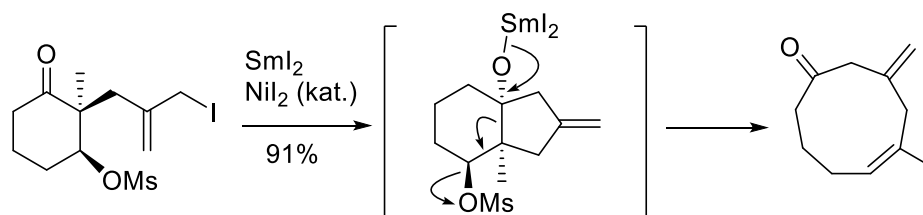
muodostuminen ja fragmentaatioreaktio dominoreaktioksi, jolloin nämä kaksi tärkeää vaihetta tapahtuisivat peräkkäin.<sup>1,2</sup> Esimerkiksi totaalisynteesin näkökulmasta etuna olisi tietenkin synteesireitin lyheneminen ja kokonaissaannon paraneminen. Etenkin jos synteesikohteena on hyvin monimutkainen ja kompleksinen luonnonainemolekyyli, joka sisältää syklononeeni- tai syklononadieenirengasrakenteen, eliminaatiotyypin fragmentaatioreaktion rajoitteet 9-renkaan muodostamiseksi tulevat vastaan nopeasti. Reaktiokaskadia hyödyntäessä tarvittavan prekursorimolekyylin syntetisointi ei välttämättä edellyttäisi monivaiheista synteesisuunnitelmaa, jolloin myös siirtyminen isompaan skaalaan olisi realistisempaa. 'One pot'-synteesi on vihreän kemian periaatteita noudattava elegantti tapa muodostaa haastaviakin rakenteita.<sup>37</sup>

Molander tutkimusryhmineen on vuonna 2001 julkaistussa artikkelissa raportoinut samarium(II)jodidin aikaansaaman kaskadireaktion<sup>38</sup>, jossa yhdistyy Barbier-tyyppinen kytkentäreaktio sekä fragmentaatio (kaavio 18). Reaktioita kokeiltiin onnistuneesti useilla erilaisilla jodosykloalkanoneilla ja sen avulla voidaan syntetisoida 8, 9- ja 10-jäsenisiä renkaita. Reaktiokaskadi alkaa intramolekulaarisesta Barbier-reaktiosta, jossa alkyylidiodidiketju ja sykloalkanonin karbonyyliryhmä reagoivat keskenään. Muodostuu bisyklinen samariumalkoksidi, joka välittömästi fragmentoituu. Tämä havainnollistaa hyvin kaskadireaktion etuja. Tarvittavan prekursorimolekyylin syntetisointi ei vaadi useita vaiheita, kuten tyypillisessä fragmentaatioreaktiossa.

#### Barbier-kytkentä/fragmentaatio -kaskadireaktio:



Syklononeenirengasrakenteen synteesi käyttäen Barbier-kytkentä/fragmentaatio -kaskadia.

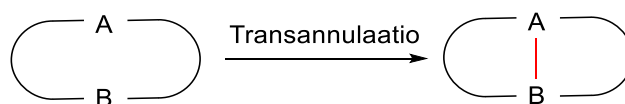


**Kaavio 18.** Ylempänä samarium(II)jodidilla aikaansaadun kaskadireaktion periaate ja sen hyödyntäminen sykloononeenirengasrakenteen synteesissä. Alempana nähdään tämän strategian hyödyntäminen sykloononeenirungon sisältävän molekyylin synteesissä.<sup>38</sup>

## 4.2 Transannulaariset reaktiot

Transannulaariset reaktiot tarjoavat eräänlaisen vastakohdan ylempänä käsitellylle renkaanlaajennusreaktiotyypille, fragmentaatiolle. Kappaleessa 3 käsiteltiin sykloononeenirengasrakenteen transannulaarisia reaktioita sekä syitä, mitkä tekevät 9-jäsenisestä rengasrakenteesta hyvän prekursorimolekyylin transannulaarisille reaktioille. Tämä kappale käsittelee transannulaatiota sykloononeeni- ja sykloononadieenirengaan synteesistrategiana. Kirjallisuudesta löytyy lopulta hyvin harvoja esimerkkejä, joissa transannulaatiota käytetään spesifisti tähän tarkoitukseen. Tästä johtuen sitä tullaan käsittelemään lyhyemmin kuin fragmentaatioreaktioita sykloononeenien ja sykloononadieenien synteesistrategiana.

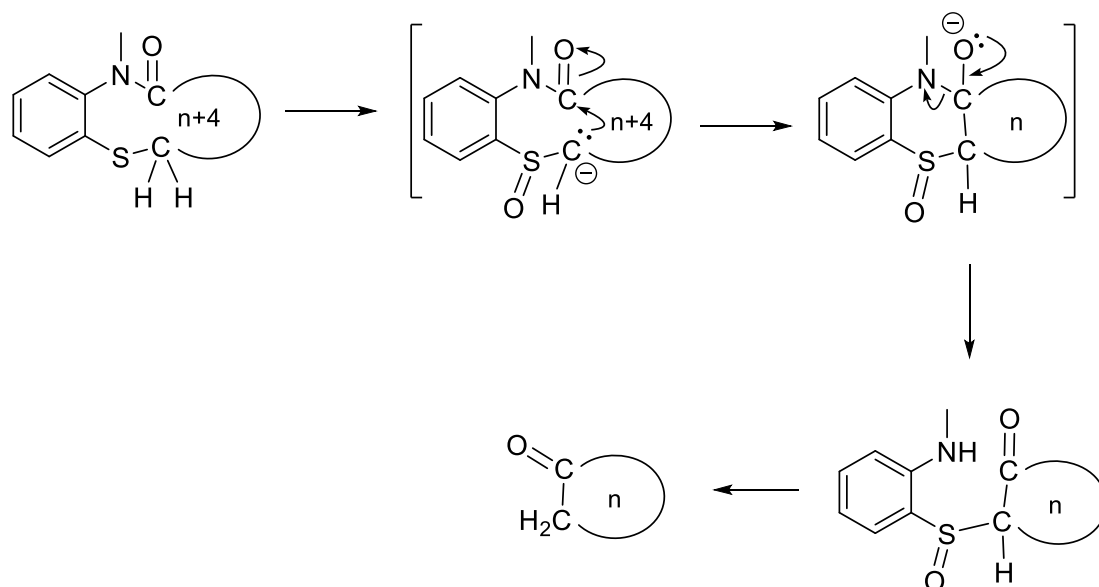
Transannulaatioreaktion yleistä periaatetta on havainnollistettu kaaviossa 19. Tämän reaktiotyyppin hyöty sykloononeeni- ja sykloononadieenirengasrakenteiden synteesissä perustuu monella tapaa samoihin tekijöihin kuin renkaanlaajennusreaktioissa, eli keskikokoisen renkaan renkaansulkureaktioon liittyvän termodynaamisen ja kineettisen haasteen välttämiseen. Sykloononeenien ja sykloononadieenien jännitystä koskevassa kappaleessa todetaan, että tyyppillisesti 8–11-jäseniset keskikokoiset sykliset rakenteet ovat hyvin jännittyneitä. Kun atomien määrää renkaassa kasvatetaan siten, että niitä on kaksitoista tai enemmän, havaitaan molekyylin kokeman jännityksen vähenevän. Tällaisen makrosyklin syntetisointi esimerkiksi renkaansulkureaktiolla on termodynamiikan kannalta vähemmän haastavaa kuin jännittyneemmän keskikokoisen renkaan. Muodostamalla makrosyklinen yhdiste, jossa keskenään reagoivat ryhmät pääsevät tarpeeksi lähelle toisiaan muodostaakseen 9-jäsenisen renkaan, voitaisiin renkaansulkureaktioon liittyvää termodynaamista haastetta pyrkiä välttämään.



**Kaavio 19.** Transannulaatioreaktion peruseriaate.



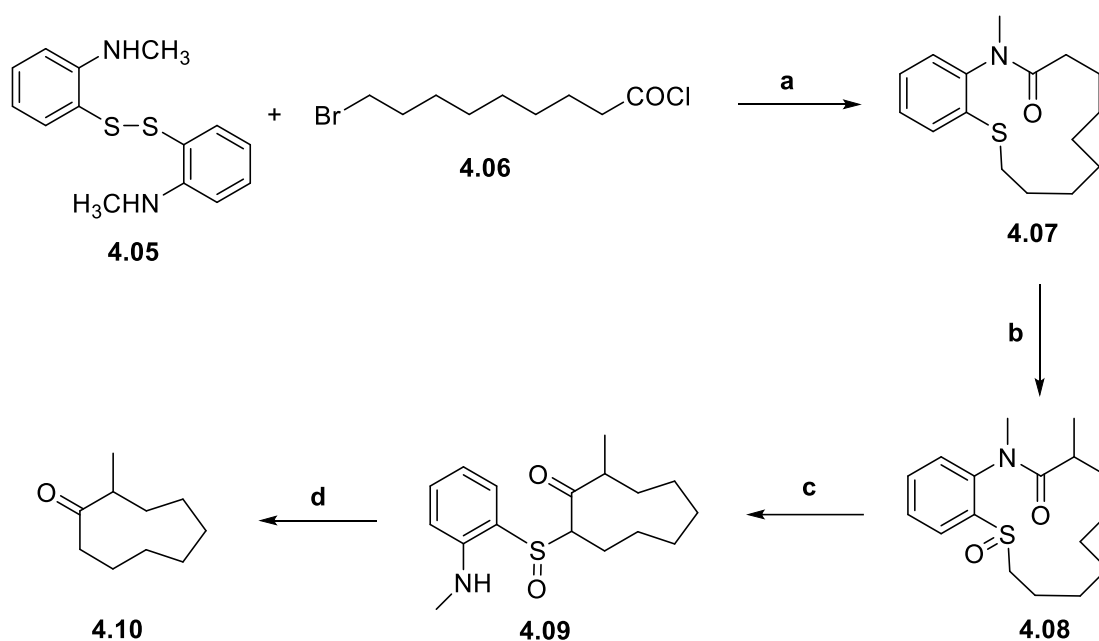
Vuonna 1979 Oishi ja Ohtsuka raportoivat metodin 8–12-jäsenisten syklisten ketonien syntetisointiin makrosyklisten laktaamisulfoksidien tai -sulfonien intramolekulaarisella syklisaatioreaktiolla.<sup>39</sup> Mikäli tänäkin päivänä keskikokoisten renkaiden synteesi on haasteellista, kyseisen julkaisun aikoihin tähän tarkoitukseen käytettävissä olevia renkaansulkureaktioita on ollut hyvin vähän tarjolla. Oishi ja Ohtsuka kehittivät tämän metodin tarjoamaan ratkaisuja yllä esitettyihin termodynaamisiin haasteisiin. Ketjun syklistoisemisesta jännittyneeksi renkaaksi aiheutuva epäsuotuisaa entropiaa voidaan minimoida, kun syklisaatioreaktiossa keskenään reagoivat funktionaaliset ryhmät tuodaan lähelle toisiaan niiden ollessa osana isompaa makrosykliä. Samaan ilmiöön perustuu osittain myös entsyymaattisten reaktioiden katalysointi: substraatti sitoutuu entsyymiin valmiiksi sellaiseen asentoon, josta se pystyy helposti reagoimaan toisen molekyylin kanssa. Metodien peruseräite on esitetty kaaviossa 20.



**Kaavio 20.** Oishin ja Ohtsukan kehittämä metodi 8–12-jäsenisten ketonien muodostamiseen makrosyklisistä laktaamisulfoksideista -tai sulfoneista.<sup>39</sup> Sulfoksidiryhmän  $\alpha$ -asemassa oleva hiili deprotonoidaan, jolloin se voi hyökätä ketoniryhmän hiileen aiheuttaen amidin tyyppin ja hiilen välisen sidoksen katkeamisen. Desulfuroinnin myötä saadaan keskikokoinen rengas.

Alla nähdään Oishin ja Ohtsukan raportoima 9-jäsenisen renkaan syntetisointi tämän metodin avulla. Disulfidin **4.05** rikkien välinen sidos katkeaa ja syntynyt tiolaatti reagoi substituutioreaktiossa primäärisen halidin **4.06** kanssa. Nukleofiilinen tyyppi hyökkää ketonin

hiileen, jolloin muodostuu amidi ja tapahtuu syklisaatio (**4.07**). Tässä reaktiossa huomionarvoista on se, että dimeerien tai polymeerien muodostumista ei havaittu. Sulfidiryhmä muutetaan vastaavaksi sulfoksidiksi **4.08**, jonka jälkeen sen  $\alpha$ -asemassa oleva hiili deprotonoidaan, joka aikaansaa syklisaatioreaktion erinomaisella saannolla. Desulfurointi antaa syklisen ketonin **4.10**. Nämä reaktiot on kuvattu kaaviossa 21.



**Kaavio 21.** 9-jäsenen renkaan syklisointi Oishin ja Ohtsukan metodilla.<sup>39</sup> **a)** Et<sub>3</sub>N, sitten NaBH<sub>4</sub>, NaH, 70 C, N<sub>2</sub>, 61,5 %; **b)** LDA, sitten MeI, sitten NaIO<sub>4</sub>, 93,5 %; **c)** LDA, THF, kvant. saanto; **d)** AlHg, 63,5 %.

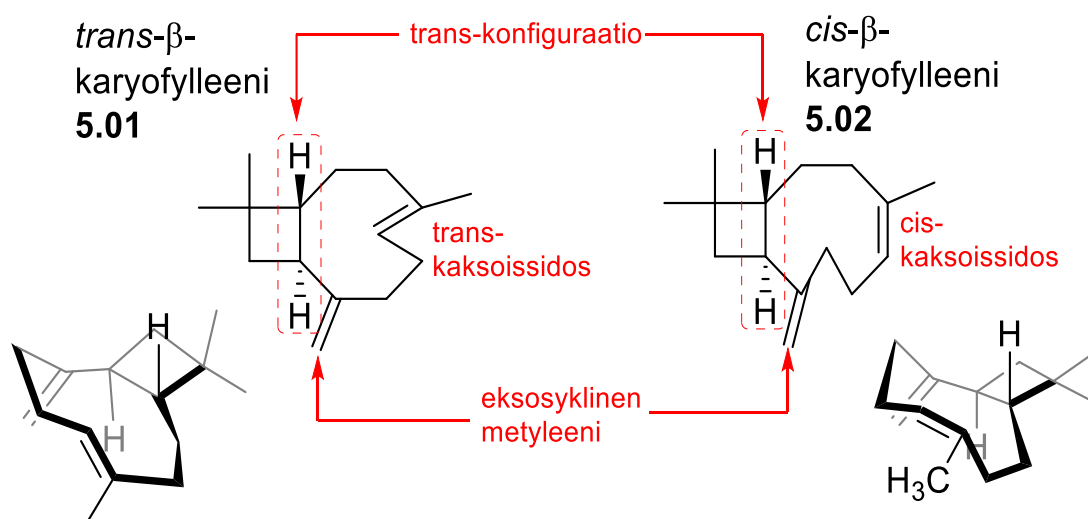
Tällä metodilla Oishi tutkimusryhmineen on toteuttanut  $\beta$ -karyofylleenin synteesin, jota on käsitelty tarkemmin kappaleessa 5.2. Huomionarvoista on se, että mikäli halutaan syntetisoida esimerkiksi syklononeenirengasrakenne tulee varmistaa, että makrosykli sisältää valmiiksi kaksoissidoksen oikeassa konfiguraatiossa.

## 5 Esimerkkejä totaalisynteeseistä

### 5.1 $\beta$ -karyofylleenin totaalisynteesi hyödyntäen fragmentaatiota

$\beta$ -karyofylleeni on luonnossa esiintyvä bisyklinen seskviterpeeni. Kyseessä on biologisesti aktiivinen aine, jolla on anti-inflammatorisia vaikutuksia. Se on eräs mausteista ja

ruokakasveista eristettyjen eteeristen öljyjen pääkomponenteista. Corey ryhmineen julkaisi vuonna 1964  $\beta$ -karyofylleenin ensimmäisen totaalisynteesin.<sup>40</sup> Heidän tavoitteenaan oli valmistaa selektiivisesti  $\beta$ -karyofylleenin *trans*- ja *cis*-isomeerit.  $\beta$ -karyofylleenin rakenne tarjoaa useita haasteita totaalisynteesiä ajatellen, joita on havainnollistettu kuvassa 14. Sen tulee sisältää toisiinsa fuusioituneiden 4- ja 9-renkaan muodostama jännittynyt rakenne, jonka siltaavassa sidoksessa kiinni olevat vedyt tulee sijaita toisiinsa nähden *trans*-konfiguraatiossa. Lisäksi oikeassa kohdassa 9-rengasta tulee sijaita eksosyklinen metyleeniryhmä sekä kaksoissidos selektiivisesti joko *trans*-konfiguraatiossa (**5.01**) tai *cis*-konfiguraatiossa (**5.02**).

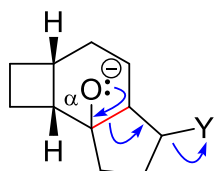


**Kuva 14.**  $\beta$ -karyofylleenin *cis*- ja *trans*-isomeerit. *Trans*- $\beta$ -karyofylleenin kolmiulotteinen muoto on kuvattu ns.  $\alpha\alpha$ -konformaatiossa, joka on eräs sille kokeellisesti määritetyistä konformaatioista.<sup>20</sup>

Coreyn analyysin mukaan järkeväksi lähestymistavaksi valikoitui syntetisoida ensin syklobutaanirengas, jota jalostettaisiin pidemmälle siten, että sen rinnalle saadaan lisättyä haluttu 9-rengas. Kuten ylempänäkin tekstissä on todettu, voi olla haastavaa löytää etenkin sellaisia reaktioita, joissa asykliset komponentit voitaisiin tehokkaasti saada syklistoitumaan 9-renkaiksi. Vaikka kehitystä tällä saralla on vuosikymmenten aikana tehty, etenkin tämän julkaisun aikaan vaihtoehtoja oli tarjolla suppeasti. Muun muassa tästä syystä ei vaikuttanut houkuttelevalta lisätä syklobutaanirenkaaseen tarvittavia substituentteja ja liittää niitä toisiinsa renkaansulkureaktiolla muodostamaan tarvittavan 9-renkaan. Ainut vakavasti otettava vaihtoehto Coreylle ryhmineen oli perehtyä erilaisiin renkaanlaajennusreaktioihin. He suuntasivat huomionsa vaihtoehtoon, jossa syklobutaanijohdannainen voitaisiin jalostaa eteenpäin trisykliseksi välituotteeksi, joka koostuu sekä tarvittavasta syklobutaanirenkaasta, että 5- ja 6-renkaista, jotka ovat fuusioituneet kiinni toisiinsa (kaavio 22). Trisyklisen rakenteen

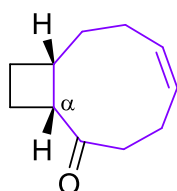
5- ja 6-renkaan välinen siltaava sidos voitaisiin katkaista ja näin renkaanlaajennusreaktiota hyödyntämällä valmistaa haluttu 9-renkas. Grob-fragmentaatio tarjosi viehättävän tavan suorittaa tämänkaltainen reaktio, sillä se tarjoaa useita etuja  $\beta$ -karyofylleenin synteesiä ajatellen. Syklononeenirengasrakenteeseen syntyvän kaksoissidoksen stereokemiaa voidaan kontrolloida, jolloin on mahdollista valmistaa  $\beta$ -karyofylleenin *cis*- ja *trans*-isomeerit stereoselektiivisesti. Eräs Grob-fragmentaation tapahtumisen edellytys on elektroneja luovuttava ryhmä, tyypillisesti O<sup>-</sup>, josta Grob-fragmentaatioissa muodostuu karbonyyliryhmä. Kun fragmentaatioon tarvittava trisyklinen välituote rakennetaan kaavion 22 mukaisella tavalla siten, että elektroniluovuttajana toimivan ryhmän O<sup>-</sup>  $\alpha$ -asemaan on liittynään syklobutaani- ja 6-renkaan välisen siltaavan sidoksen toinen vety, voidaan tämän liitoskohdan stereokemiaa kontrolloida. Grob-fragmentaatioissa syntyvä karbonyyliryhmä mahdollistaa emäskatalysoidun epimerisaation, jolloin  $\alpha$ -asemaan liittynään vedyn konfiguraatiota voidaan muuttaa. Tämä tarjoaa toimivan ratkaisun halutun stereokemian saavuttamiseen. Tätä on havainnollistettu kaaviossa 22. Karbonyyliryhmän muuttamiseen metyleeniryhmäksi löytyy tunnettuja tapoja, eikä se näin ollen muodosta ongelmaa.

### Trisyklinen välituote



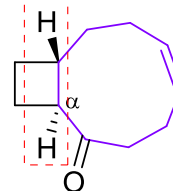
Y = lähtevä ryhmä

### Grob-fragmentaatio -tuote



emäs-katalysoitu epimerisaatio

trans-konfiguraatio

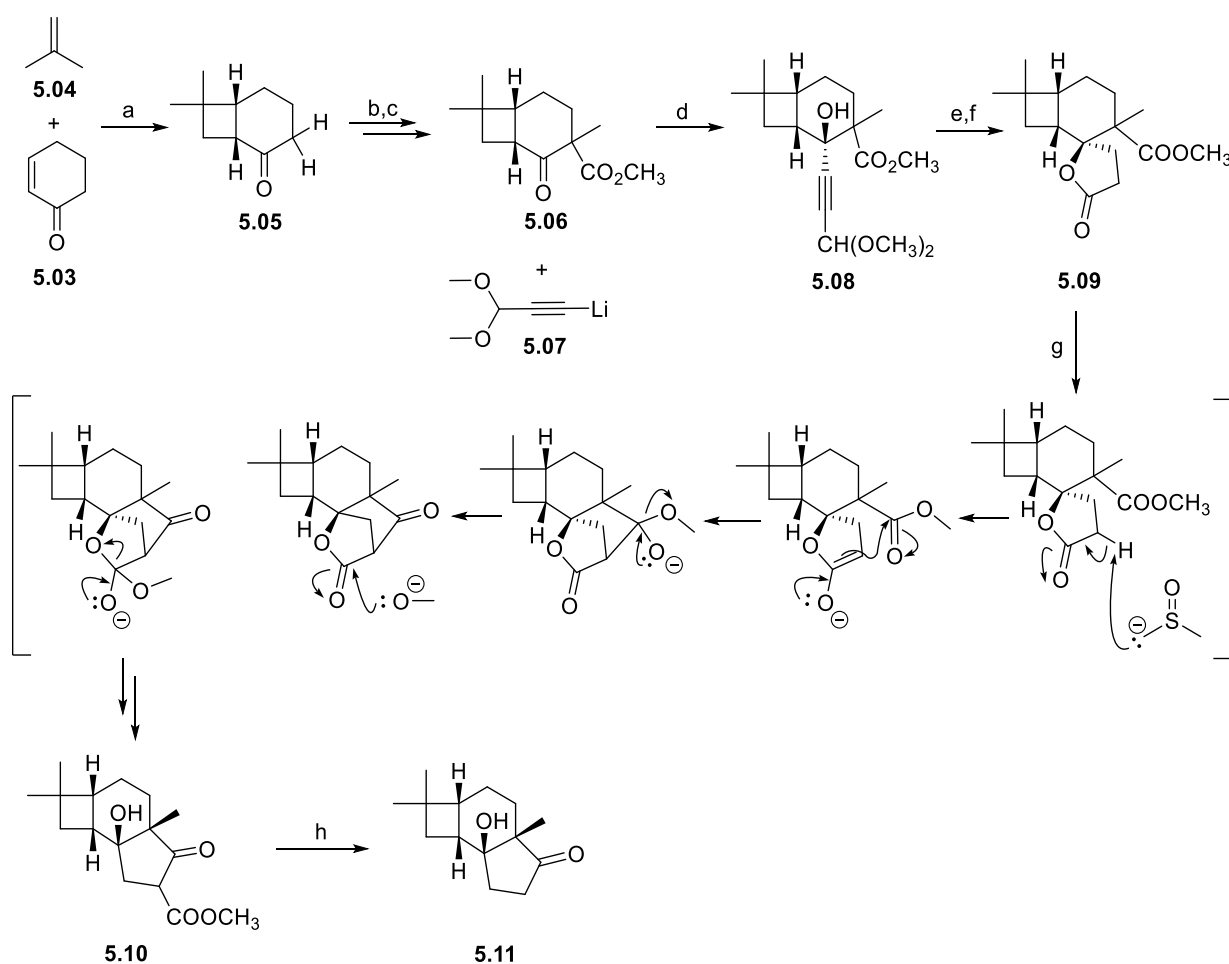


**Kaavio 22.** Coreyn tutkimusryhmineen valitsema strategia sykilonadieenirungon valmistamiseksi.

Tarvittavan trisyklisen välituotteen valmistaminen aloitettiin 2-sykloheksenonin (**5.03**) ja isobutyleenin (**5.04**) välisestä sykloadditioreaktiosta, jonka avulla saadaan valmistettua fuusioitunut 4-rengas. Additioreaktio tapahtuu halutusta orientaatiosta siten, että syklobutaanirenkaan kaksi metyyliiryhmää ja sykloheksenonin ketoniryhmä jäävät vastakkaisille puolelle molekyyliä ja reaktiossa syntyy päätuotteena **5.05**. Huomattiin, että reaktiossa syntyy stabiilimman päätuotteen **5.05** lisäksi sen epästabiilimpaa *trans*-isomeeriä, jossa siltaavan sidoksen vedyt ovat toisiinsa nähden *trans*-konfiguraatiossa. Käsittely emäksisellä vesiliuoksella isomerisoi epästabiilimman *trans*-konfiguraation *cis*-konfiguraatioon (**5.05**). Kuten ylempänä on todettu, tämä ei ole se stereokemia, joka halutaan

lopulliseen tuotteeseen. Tämä seikka on kuitenkin otettu huomioon synteesisuunnitelmassa ja siihen palataan myöhemmässä vaiheessa. Claisen-kondensaatio ja metylointi antavat tuotteen **5.06**. Nämä reaktiot on havainnollistettu kaaviossa 23.

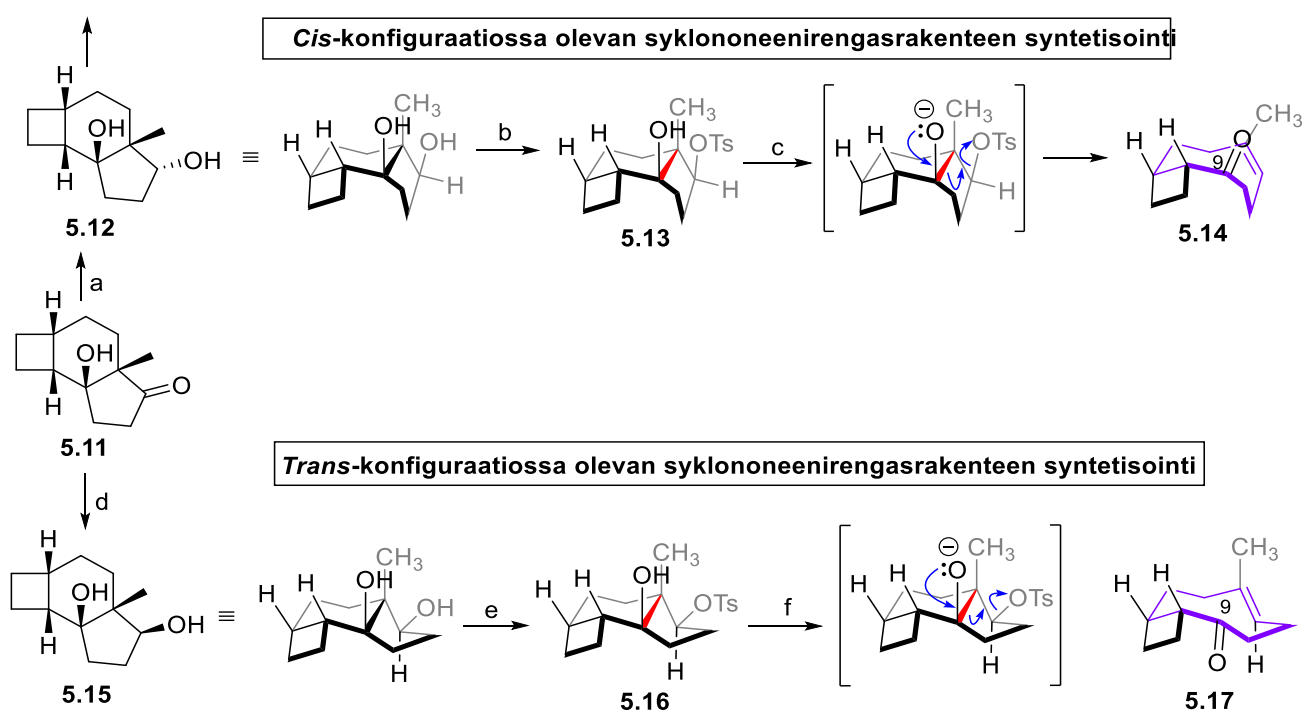
Seuraavana haasteena oli kolmannen renkaan muodostaminen. Ketonin **5.06** pelkistäminen alkoholiksi **5.08** asetaalin **5.07** additiolla mahdollistaa spiroosyklisen  $\gamma$ -laktonin **5.09** valmistamisen. Dieckmann-tyyppinen reaktio muuttaa spiroosyklisen rakenteen fuusioituneeksi trisykliseksi yhdisteeksi **5.10**. Reaktion oletettu mekanismi on havainnollistettu kaaviossa 23. Dekarboksylaatio antaa tuotteen **5.11**.



**Kaavio 23.** Reitti trisyklisen välituotteen **5.11** valmistamiseen osana  $\beta$ -karyofyllenin totaalisynteesiä. **a)**  $h\nu$ , pentaani,  $-40\text{ }^\circ\text{C}$ ; **b)** NaH,  $\text{OC}(\text{OCH}_3)_2$ , dioksaani,  $80\text{ }^\circ\text{C}$ ; **c)** NaH, dioksaani, sitten MeI,  $40\text{ }^\circ\text{C}$ ; **d)** **5.07**, THF,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ ; **e)** 5 % Pd/C,  $\text{H}_2$ , KOH, MeOH; **f)**  $\text{CrO}_3$ , AcOH,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $15\text{ }^\circ\text{C}$ ; **g)**  $\text{NaCH}_2\text{SOCH}_3$ , DMSO.; **h)** 1 N NaOH,  $40\text{ }^\circ\text{C}$ , sitten pyridiini,  $115\text{ }^\circ\text{C}$ .

Tärkeä renkaanlaajennusreaktio haluttiin suorittaa Grob-fragmentaation avulla. Tuote **5.11** on jo hyvin lähellä tämänkaltaiseen fragmentaatioreaktioon tarvittavaa lähtöainetta. Grob-

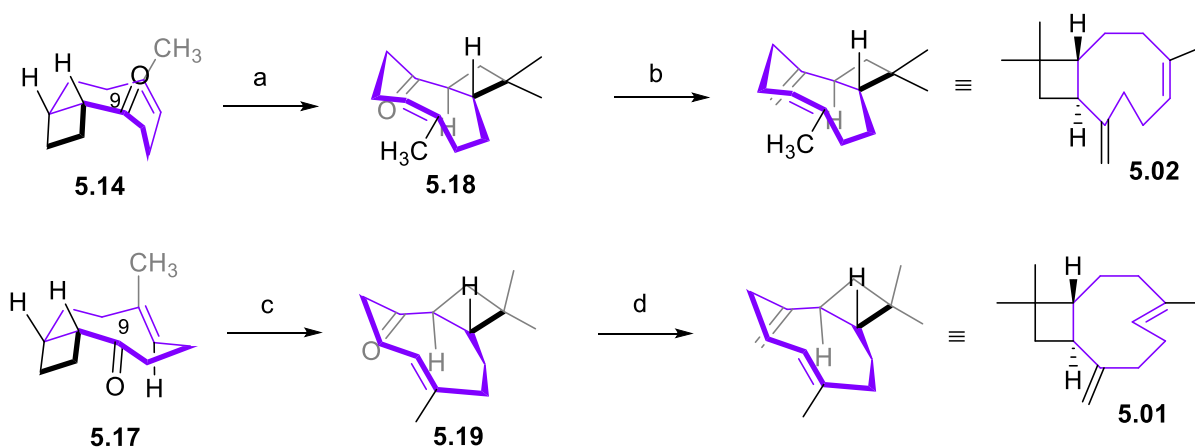
fragmentaatioissa syntyvän kaksoissidoksen konfiguraatiota voidaan kontrolloida prekursorimolekyylin stereokemian kautta, kappaleessa 4.1.1 tarkasteltujen periaatteiden mukaisesti. Jotta *trans*- $\beta$ -karyofylleeni ja *cis*- $\beta$ -karyofylleeni voidaan syntetisoida stereoselektiivisesti, on tärkeää pystyä stereokontrolloimaan ketonin pelkistämistä alkoholiksi. Muodostunut sekundäärinen alkoholi voidaan muokata hyväksi lähteväksi ryhmäksi Grob-fragmentaatiota varten. Ryhmä havainnoi, että mikäli lähtevänä ryhmänä toimiva OTs-ryhmä on samalla puolella molekyylin tasoa kuin metyyliiryhmä (*cis*-konfiguraatio, yhdiste **5.16**), fragmentaatiotuotteeseen **5.17** syntyvä kaksoissidos on *trans*-konfiguraatioissa. Vastaavasti mikäli OTs-ryhmä on eri puolella molekyylin tasoa kuin metyyliiryhmä (*trans*-konfiguraatio, yhdiste **5.13**), fragmentaatiotuotteen kaksoissidos **5.14** on *cis*-konfiguraatioissa. Emäs katalysoi Grob-fragmentaation, joka tapahtuu kaaviossa 24 näkyvän mekanismin mukaisesti. Nämä reaktiot on esitetty kaaviossa 24.



**Kaavio 24.** Stereoselektiivinen Grob-fragmentaatio osana *cis*- ja *trans*- $\beta$ -karyofylleenin totaalisynteesiä. Katkeavaa sidosta merkitään punaisella värillä. **a)** NaBH<sub>4</sub>, MeOH, NaOH, 0 °C; **b)** *p*TsCl, pyridiini, 0 C; **c)** CH<sub>3</sub>-SO-CH<sub>2</sub><sup>-</sup>, DMSO, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>COH, 30 min, rt. **d)** H<sub>2</sub>, Raney-Nickel-katalyytti, EtOH. **e)** *p*TsCl, DCM, pyridiini; **f)** NaH, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>COH, DMSO.

Saaduissa fragmentaatiotuotteissa **5.14** ja **5.17** bisyklisen rakenteen siltaavan sidoksen vedyt ovat väärässä konfiguraatioissa toisiinsa nähden. Karbonyylin läsnäolo mahdollistaa sen  $\alpha$ -asemassa olevan tertiäärisen vedyn konfiguraation muuttamisen emäksen avulla siten, että syntyy yhdisteitä **5.14** ja **5.17** vastaavat epimeerit **5.18** ja **5.19**, tässä järjestyksessä. Yhdisteen

**5.19** epimerisointi oli haastavaa todennäköisesti karbonyyliryhmän ja (*E*)-konfiguraatiossa olevan kaksoissidoksen läheisyyden vuoksi. Siltaavan sidoksen vedyt saadaan kuitenkin *trans*-konfiguraatioon toisiinsa nähden, kuten  $\beta$ -karyofylleenissä. Lopulta Wittig-reaktion avulla saadaan muutettua karbonyyli metyleeniryhmäksi ja täten syntetisoitua *cis*- $\beta$ -karyofylleeni **5.02** ja *trans*- $\beta$ -karyofylleeni **5.01**. Nämä reaktiot on esitetty kaaviossa 25.



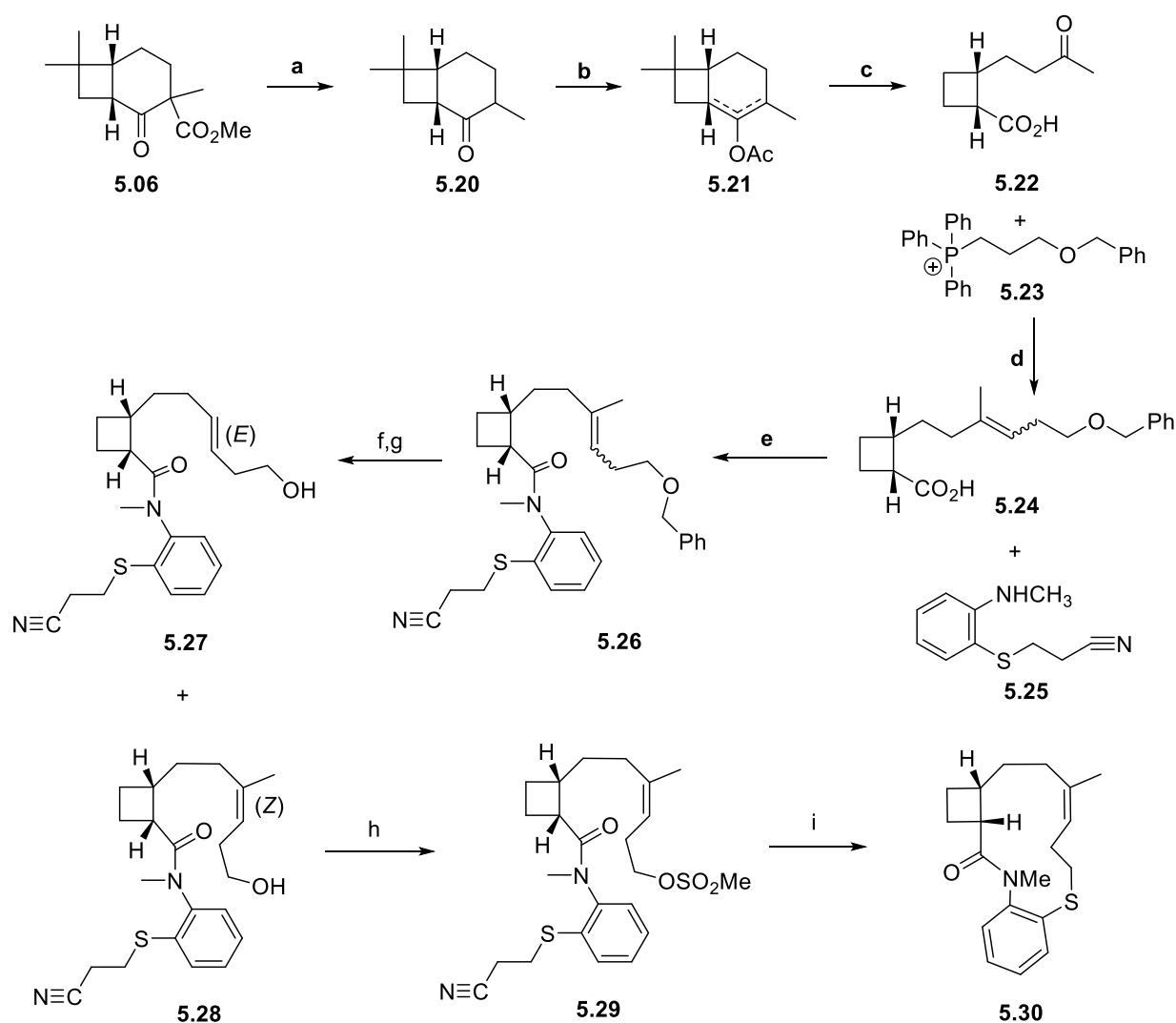
**Kaavio 25.**  $\beta$ -karyofylleenin *cis*- ja *trans*-isomeerien synteysi vastaavista Grob-fragmentaatiotuotteista. **a)**  $(\text{CH}_3)_3\text{COH}$ , 2h, rt. **b)**  $\text{CH}_3\text{-SO-CH}_2\text{Na}$ , trifenyylimetyylifosfoniumbromidi, DMSO; **c)**  $\text{NaOtBu}$ , DMSO; **d)**  $\text{CH}_3\text{-SO-CH}_2\text{Na}$ , trifenyylimetyylifosfoniumbromidi, DMSO.

## 5.2 $\beta$ -karyofylleenin totaalisynteesi hyödyntäen transannulaatiota

Oishi tutkimusryhmineen julkaisi vuonna 1983  $\beta$ -karyofylleenin totaalisynteesin, jossa sykloononeenirengasrakenne syntetisoidaan käyttäen transannulaatioreaktiota. He syntetisoivat selektiivisesti  $\beta$ -karyofylleenin *cis*- ja *trans*-isomeerit. Lähtökohta synteesistrategian etsimiseen oli löytää vaihtoehtoinen tapa renkaanlaajennusreaktion käyttämiselle. He päätyivät hyödyntämään kehittämäänsä transannulaatioreaktioon perustuvaa strategiaa 8–12-jäsenisten renkaiden syntetisointiin, jota on käsitelty kappaleessa 4.2.

*Cis*- $\beta$ -karyofylleenin synteesin lähtöaineena käytetään bisyklistä ketoesteriä **5.06**, joka on osana myös Corey'n  $\beta$ -karyofylleenin totaalisynteesiä. Dekarboksylaation ja enolisaation myötä 6-rengas voidaan avata otsonoimalla enolaattia **5.21**, josta saadaan ketoni **5.22**. Wittig-reaktio erikseen valmistetun yhdisteen **5.23** kanssa pidentää sivuketjua ja asentaa siihen tarvittavan kaksoissidoksen. Tuote **5.24** on halutun (*Z*)-isomeerin sekä (*E*)-isomeerin seos. Myös toista sivuketjua pidennetään muodostamalla karboksyylihaposta **5.24** ensin happokloridi, jonka elektrofiiliseen hiileen amiini **5.25** voi hyökätä, muodostaen amidin **5.26**. Bentsyyliryhmän

poiston myötä syntyvän alkoholin isomeerit **5.27** ja **5.28** voidaan erottaa toisistaan ja tässä vaiheessa varmistaa kaksoissidoksen konfiguraatio. Alkoholiryhmä (**5.28**) mesyloidaan paremmaksi lähteväksi ryhmäksi (**5.29**), jonka jälkeen syanoryhmän viereinen hiili voidaan deprotonoida, jonka myötä syntyvä sulfidi-ioni voi hyökätä mesyyliryhmän viereiseen hiileen aikaansaaden syklisaation 13-jäseniseksi renkaaksi **5.30**. Tämä prosessi on esitetty kaaviossa 26.

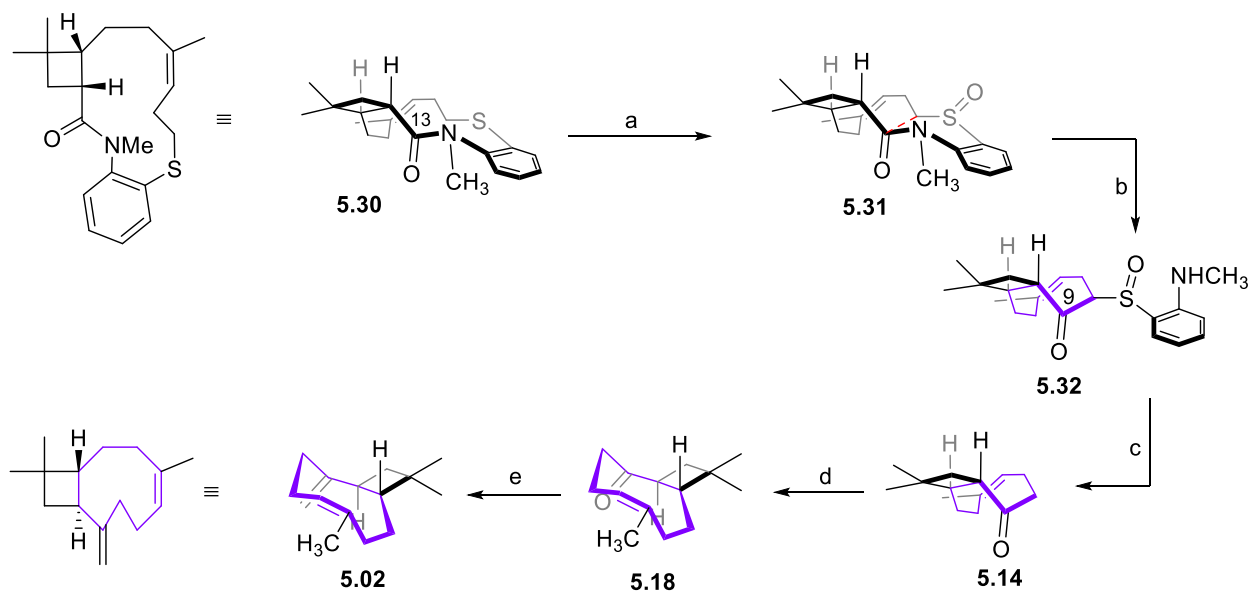


**Kaavio 26.** Transannulaatioreaktioon tarvittavan 13-jäsenisen prekursorimolekyylin **5.30** syntetisointi. **a)** NaOH (aq.), 40 °C, sitten pyridiini, 117 °C; **b)** isopropenyyliaasettaatti, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, bentseeni, refluksointi; **c)** otsoni, MeOH, -78 C; **d)** n-BuLi, **5.23**, THF; **e)** oksalyylikloridi, bentseeni, 65 °C, sitten **5.25**, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, THF; **f)** CH<sub>3</sub>SCH<sub>3</sub>, Ac<sub>2</sub>O, BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O, DCM; **g)** K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, 0 °C; **h)** CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl, Et<sub>3</sub>N, DCM, 0 °C, **i)** KO<sup>t</sup>Bu, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>OH, dioksaani, 60 °C.

Yhdisteen **5.30** sulfidiryhmä hapetetaan sulfoksidiksi **5.31**, jonka jälkeen LDA:n avulla voidaan deprotonoida sulfoksidiryhmän alfa-asemassa oleva CH<sub>2</sub>-ryhmä, josta syntyvä nukleofiilinen hiili hyökkää elektrofiiliseen karbonyyliryhmän hiileen, muodostaen 9-renkaan **5.32**. Saatu

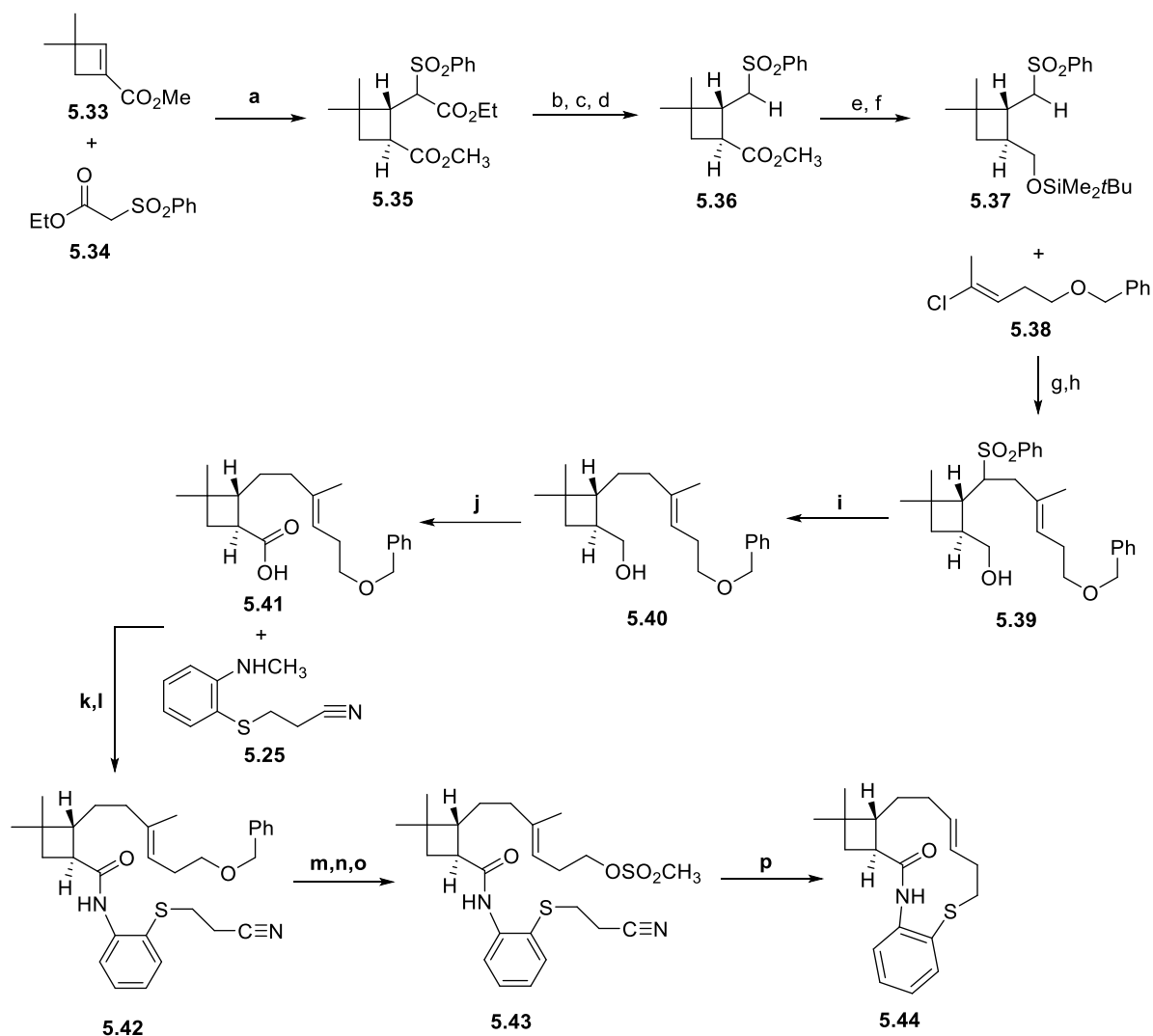


yhdiste desulfuroidaan (**5.14**), jonka jälkeen epimerisaatio emäksellä asettaa siltaavan sidoksen vedyt *trans*-konfiguraatioon toisiinsa nähden ja oikea stereokemia saadaan varmistettua (**5.18**). Wittig-reaktion avulla karbonyyliryhmä voidaan muuttaa metyleeniryhmäksi, jolloin saadaan haluttu tuote *cis*- $\beta$ -karyofylleeni **5.02**. Nämä reaktiot on esitetty kaaviossa 27.



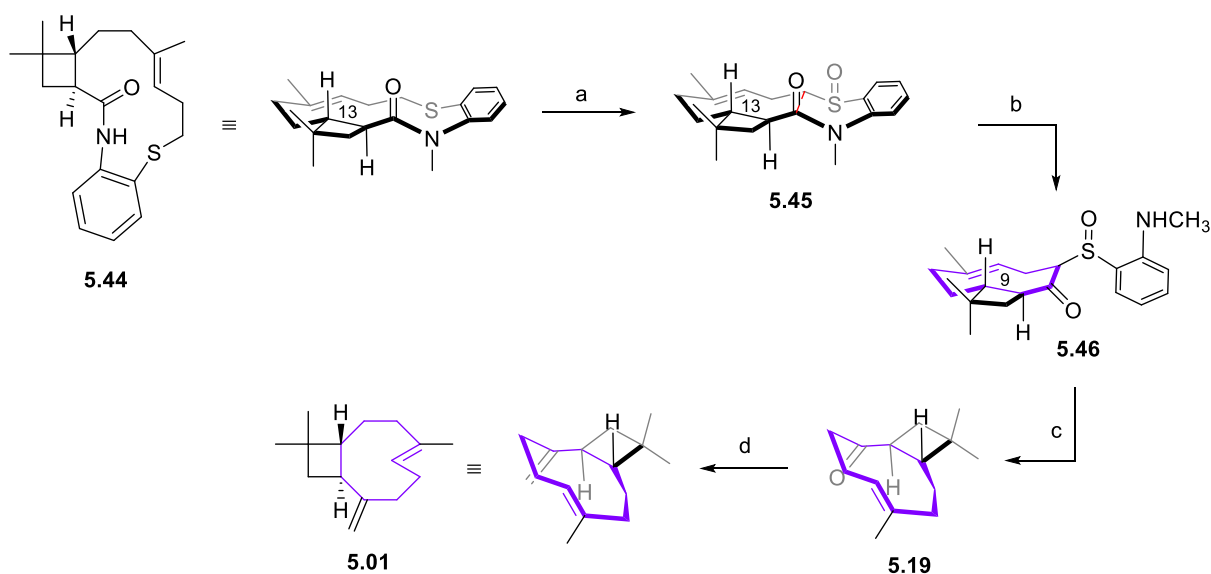
**Kaavio 27.** 13-jäsenisen syklin **5.30** transannulaatioreaktio 9-jäseniseksi renkaaksi **5.31** ja muokkaus *cis*- $\beta$ -karyofylleeniksi **5.02**. **a)** NaIO<sub>4</sub>, MeOH, H<sub>2</sub>O, 0 °C; **b)** LDA, THF, -78 °C; **c)** alumiinialmalgaami, EtOH/H<sub>2</sub>O (9:1); **d)** (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>COH, rt.; **e)** n-BuLi, trifenyylimetyyli fosfonium-jodidi, THF, 0 °C.

Alkoholia **5.27**, jossa kaksoissidos on (*E*)-konfiguraatiossa, pyrittiin muokkaamaan *trans*- $\beta$ -karyofylleenin syklononeenirengasrakenteeksi, tässä kuitenkin onnistumatta. Renkaanpienennysreaktioon tarvittavan 13-jäsenisen rengasrakenteen syntetisoiminen vaati erilaisen synteesireitin, jonka lähtöaineeksi valittiin syklobuteenijohdannainen **5.33**. Asetaatin **5.34** additioreaktion myötä syklobutaanirenkaan tertiääriset vedyt saadaan *trans*-konfiguraatioon toisiinsa nähden (**5.35**). Hydrolysoinnin, dekarboksylaation ja esteröinnin jälkeen karboksyyliesteristä **5.36** tehdään alkoholi, joka suojataan silyloimalla (**5.37**). Sivuketjun pidentämiseksi ja kaksoissidoksen asentamiseksi sulfonin  $\alpha$ -asema deprotonoidaan n-butyylilithiumilla, joka mahdollistaa nukleofiilisen substituution bentsyylin **5.38** kanssa, jonka kaksoissidos on halutussa (*E*)-konfiguraatiossa. Silyylisuojausten poiston, desulfuroinnin ja Jones-oksidation myötä saadaan karboksyylihappo **5.41**. Seuraavat vaiheet tehdään kuten *cis*- $\beta$ -karyofylleenin synteesissäkin. Amidin **5.42** muodostaminen, bentsyyliyhdyntöjen poistossa muodostuvan alkoholin mesylointi (**5.43**) ja lopulta syklisaatio 13-jäseniseksi renkaaksi **5.44**. Nämä reaktiot on esitetty kaaviossa 28.



**Kaavio 28.** Transannulaatioreaktioon tarvittavan 13-jäsenen prekursorimolekyylin **5.44** syntetisointi **a)**  $\text{KO}t\text{Bu}$ , **5.34**, THF, rt. **b)** KOH,  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ , refluksointi; **c)** pyridiini, refluksointi; **d)**  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , DMSO, asetoni, refluksointi, 61,5 % (yhteinen saanto vaiheista a, b, c, d); **e)**  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ , 0 °C; **f)** TBDMSCl, imidatsoli, DMF, rt., 97,1 %, (yhteinen saanto vaiheista e, f); **g)** **5.38**, HMPA,  $n\text{-BuLi}$ , heksaani, THF, -78 °C, 99,5 %; **h)** TBAF, THF, rt. 97,5 %; **i)** natriumamalgaami,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , 84,2 %, **j)**  $\text{CrO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (aq.), asetoni; **k)** oksalyylikloridi, bentseeni, rt.; **l)** **5.25**,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , THF, 0 C, kvant.; **m)**  $\text{CH}_3\text{SCH}_3$ , etikkahappoanhydridi,  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , 0 C, **n)**  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeOH, 0 °C; **o)**  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DCM, 0 °C; **p)**  $\text{KO}t\text{Bu}$ ,  $(\text{CH}_3)_3\text{OH}$  dioksaani, 60 °C.

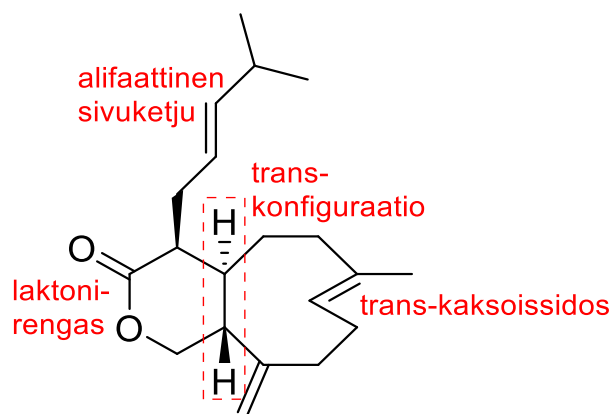
Kuten *cis*- $\beta$ -karyofylleenin synteesissäkin, yhdisteen **5.44** sulfidiryhmä hapetetaan sulfoksidiksi **5.45**. 9-renkaan syklisaatio (yhdiste **5.46**) tehdään myös LDA:n avulla, sillä erolla, että se vaatii tapahtuakseen lisäksi heksametyylifosforamidia. Desulfurointi ja Wittig-reaktio antavat halutun tuotteen *trans*- $\beta$ -karyofylleeni **5.01**, kaavion 29 mukaisesti.



**Kaavio 29.** 13-jäsenisen syklin **5.44** transannulaatioreaktio 9-jäseniseksi renkaaksi **5.45** ja muokkaus *trans*- $\beta$ -karyofylleeniksi **5.01**. **a)** NaIO<sub>4</sub>, MeOH, H<sub>2</sub>O, 0 °C; **b)** HMPA, LDA, THF, -78 °C; **c)** natriumamalgamaami, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, **d)** n-BuLi, trifenyylimetyylifosfonium-jodidi, THF, 0 °C.

### 5.3 Korakseniolidi A:n totaalisynteesi hyödyntäen fragmentaatiota

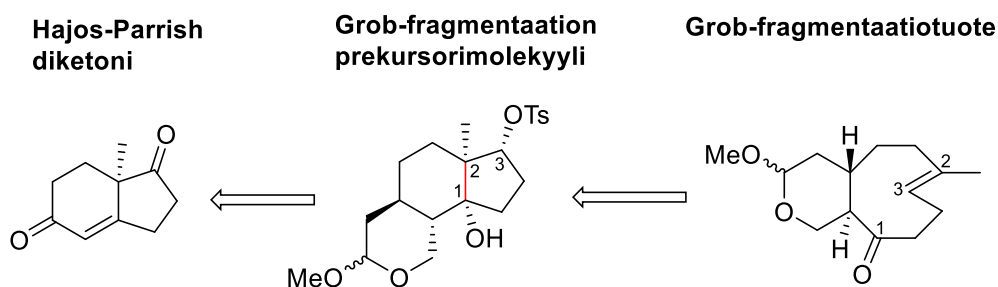
Erilaiset meressä elävät organismit ovat jo kauan olleet kiinnostava lähde erilaisten uusien luonnonaineiden löytämiselle ja eristämiseksi. Korakseniolidi A (**5.47**) on punakorallista vuonna 1981 eristetty luonnonaine. Renneberg tutkimusryhmineen julkaisi vuonna 2000 korakseniolidi A:n totaalisynteesin, jossa on hyödynnetty Grob-fragmentaatiota kyseisessä molekyylissä olevan 9-renkaan valmistamiseksi.<sup>41</sup> Kuten kuvasta 15 huomataan, rakenne on 9-renkaan osalta täysin yhtenevä *trans*- $\beta$ -karyofylleenin kanssa. Syklononeenirengasrakenteeseen on fuusioituneena 6-jäseninen laktonirengas, johon on kiinnittyneenä sivuketju. Renkaiden väliseen siltaavaan sidokseen kiinnittyneet vedyt ovat *trans*-konfiguraatiossa, aivan kuten  $\beta$ -karyofylleenin rakenteessakin.



5.47

**Kuva 15.** Korakseniolidi A:n rakenne.

Ei olekaan lainkaan sattumaa, että korakseniolidi A:n totaalisynteesissä on käytetty samantyyppistä synteesistrategiaa 9-renkaan muodostamiseen, kuin Coreyn ryhmineen raportoiman  $\beta$ -karyofylleenin totaalisynteesissä. Molemmissa molekyyleissä oleva syklononeenirengasrakenne on ideaalinen synteesikohde Grob-fragmentaatiota ajatellen. Kun käytetään kappaleessa 4.1.1 kuvailtua hyvin tyypillistä Grob-fragmentaation prekursorimolekyyliä, kuten Renneberg tutkimusryhmineen on tehnyt, päästään fragmentaatioreaktiossa hyvin lähelle haluttua korakseniolidi A:n syklononeenirengasrakennetta. Tyypillinen Grob-fragmentaation prekursorimolekyyli sisältää siis 5,6-bisyklisen rengasrakenteen, jossa OH-ryhmä on sillanpääasemassa ja tästä sillanpäähiilestä laskettuna kolmannessa hiilessä toisella puolella siltaavaa sidosta on liitettyä hyvä lähtevä ryhmä, kuten kaaviossa 30 on esitetty. Grob-fragmentaation tapahtuessa OH-ryhmästä muodostuu karbonyyliryhmä ja hiilen 2 ja 3 välille muodostuu kaksoissidos. Karbonyyliryhmästä myöhemmin muokattava eksosyklinen metyleeniryhmä ja kaksoissidos saadaan välittömästi oikeisiin asemiin toisiinsa nähden. Rennebergin tutkimusryhmineen esittelemässä synteesireitissä sopiva prekursorimolekyyli voidaan muokata helposti valmistettavasta Hajos-Parrish diketonista, joka sisältää jo valmiiksi halutun 5,6-bisyklisen rakenteen.



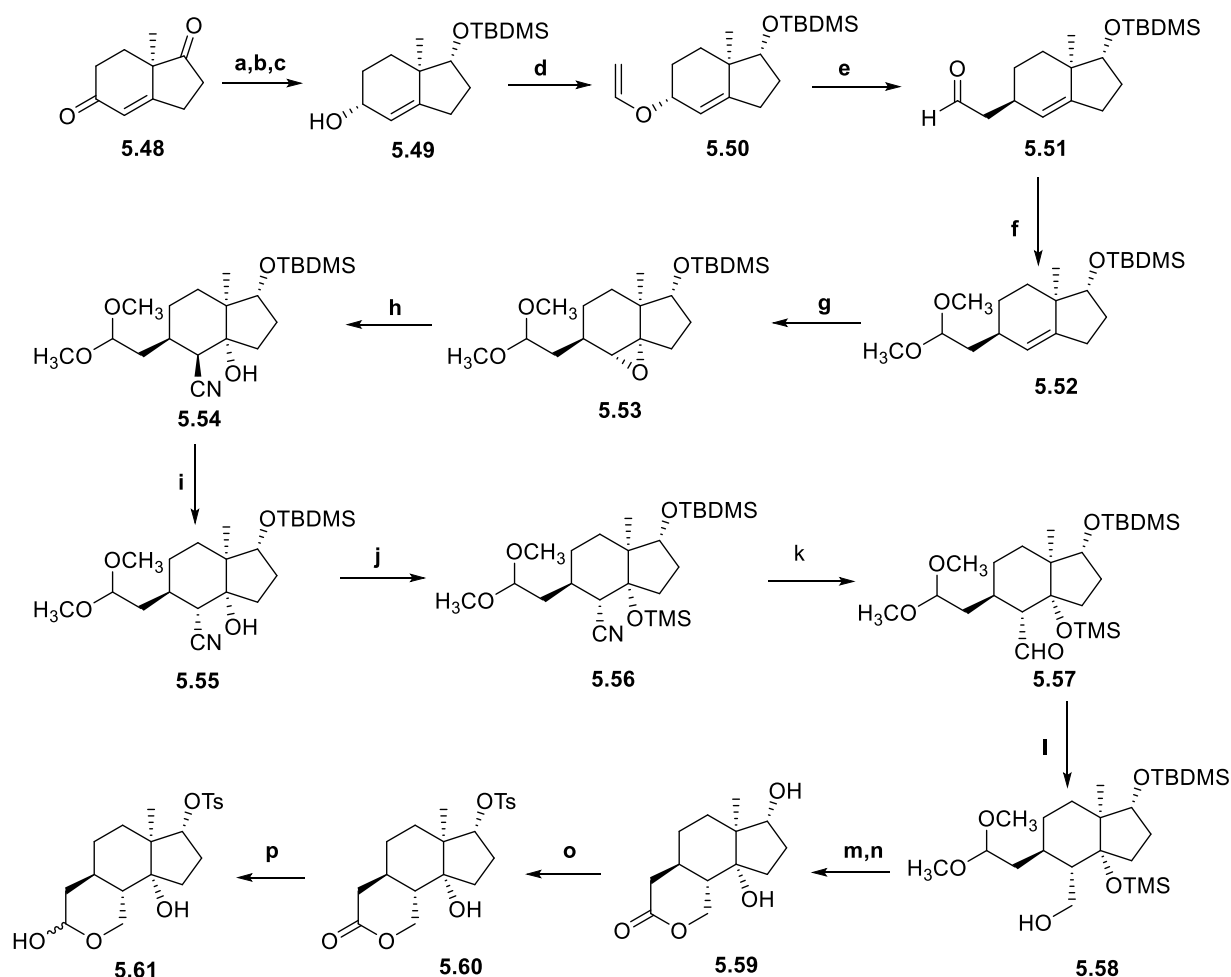
**Kaavio 30.** Synteesistrategia korakseniolidi A:n rungon valmistamiseksi, johon Renneberg tutkimusryhmineen päätyi.

Ylempänä listattujen syiden myötä on helppoa huomata, miksi Grob-fragmentaatio sopii erittäin hyvin sekä *trans*- $\beta$ -karyofylleenissä että korakseniolidi A:ssa havaittavan syklononeenirengsrakenteen syntetisointiin. Sen menestyksenkäs käyttö  $\beta$ -karyofylleenin synteesissä on varmasti merkittävä syy, miksi Renneberg ryhmineen on kallistunut siihen nojaavan synteesireitin toteuttamisen suuntaan. Suurin osa prekursorimolekyylin syntetisointiin tarvittavista vaiheista koostuu laktonirenkaan muodostamisesta eikä niinkään fragmentaatioon tarvittavan rakenteen muodostamisesta, kun sen valmistaminen aloitetaan Hajos-Parrish ketonista. Syklononeenirengsrakenteen valmistaminen fragmentaatiolla voidaan puolestaan toteuttaa erinomaisella selektiivisyydellä ja hyvällä saannolla.

Toisaalta korakseniolidi A:n ja  $\beta$ -karyofylleenin rakenteet eivät ole haastavimmasta päästä, kun tutkitaan erilaisia luonnonaineita laajemmassa skaalassa. Ne ovat 9-renkaan sisältäviä bisyklisiä yhdisteitä, jotka eivät sisällä huomattavaa määrää stereogeenisiä keskuksia. Tällaisten luonnonaineiden synteesissä eliminaatiotyypinen Grob-fragmentaatio on vahva synteesistrategia. Kun siirrytään kohti haastavampia polysyklisiä rakenteita, sen heikkoudet synteesistrategiana tulevat esiin.

Tarvittavan prekursorimolekyylin valmistus aloitetaan Hajos-Parrish diketonista **5.48**, joka voitiin valmistaa kolmella reaktiovaiheella tunnetun menetelmän mukaisesti 61 %:n saannolla. Kemoselektiivinen ketoniryhmän pelkistys, syntyneen alkoholin suojaus ja enonin pelkistys antaa alkoholin **5.49**. Se voidaan eetteröidä allyyliseksi vinyylieetteriksi **5.50**. [1,3]-sigmatrooppinen toisiintuminen muokkaa sivuketjun orientaation molekyylin tason vastakkaiselle puolelle suhteessa muihin ryhmiin muodostaen aldehydin **5.51**. Aldehydin suojaus, epoksidointi ja epoksidiryhmän avaus antaa tuotteen **5.54**, jossa nitriliryhmä ja OH-ryhmä ovat *trans*-konfiguraatiossa keskenään. Epimerisaation avulla ne voidaan asettaa samalle puolelle molekyylin tasoa (**5.55**, *cis*-konfiguraatio, termodynaamisesti stabiilimpi isomeeri),

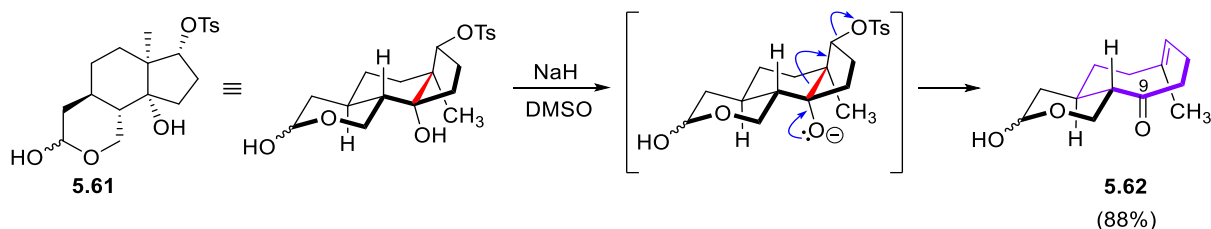
siten, että ne ovat vastakkaisella puolella molekyylin tasoa dimetoksietyyliryhmään nähden. Tämä on tärkeää, jotta laktonirengas voidaan myöhemmin syklisoida oikeaan konfiguraatioon. Alkoholiryhmä suojataan ja nitriliryhmä pelkistetään ensin aldehydiksi ja lopulta alkoholiksi **5.58**. Seuraavaksi muodostetaan laktonirengas. Reaktio HCl:n kanssa muodostaa asetaalista hemiasetaalin ja desilyloi suojatut alkoholiryhmät. Hopeakarbonaatti hapettaa primäärisen alkoholin aldehydiksi, joka voi muodostaa laktolin, joka lopulta hapettuu laktoniksi **5.59**. Tämä mahdollistaa sekundäärisen alkoholin muuttamisen hyväksi lähteväksi ryhmäksi tosyylilordin avulla fragmentaatioreaktiota varten (**5.60**), jonka jälkeen laktoni voidaan pelkistää takaisin laktoliksi **5.61**. Tämä on tärkeää, jotta karbonyylin pelkistäminen metyleeniryhmäksi on mahdollista myöhemmässä vaiheessa (kaavio 33). Edellä kuvailtu synteesireitti on havainnollistettu kaaviossa 31.



**Kaavio 31.** Synteesireitti Grob-fragmentaatioon tarvittavan prekursorimolekyylin valmistamiseksi **5.61** valmistamiseksi. **a)** NaBH<sub>4</sub>, EtOH, -10-5 °C (94%); **b)** TBDMSCl, imidatsoli, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (82%); **c)** LiAlH<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O, -78 °C (90%); **d)** C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OC<sub>2</sub>H<sub>3</sub>, Hg(OAc)<sub>2</sub>, 40 °C (80%); **e)** Mg(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> (83%); **f)** CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, montmorilloniittisavi K-10, Et<sub>2</sub>O (98%); **g)** m-CPBA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -5-0 °C (80%); **h)** LiCN, THF, refluksointi (84%); **i)** KOH, EtOH

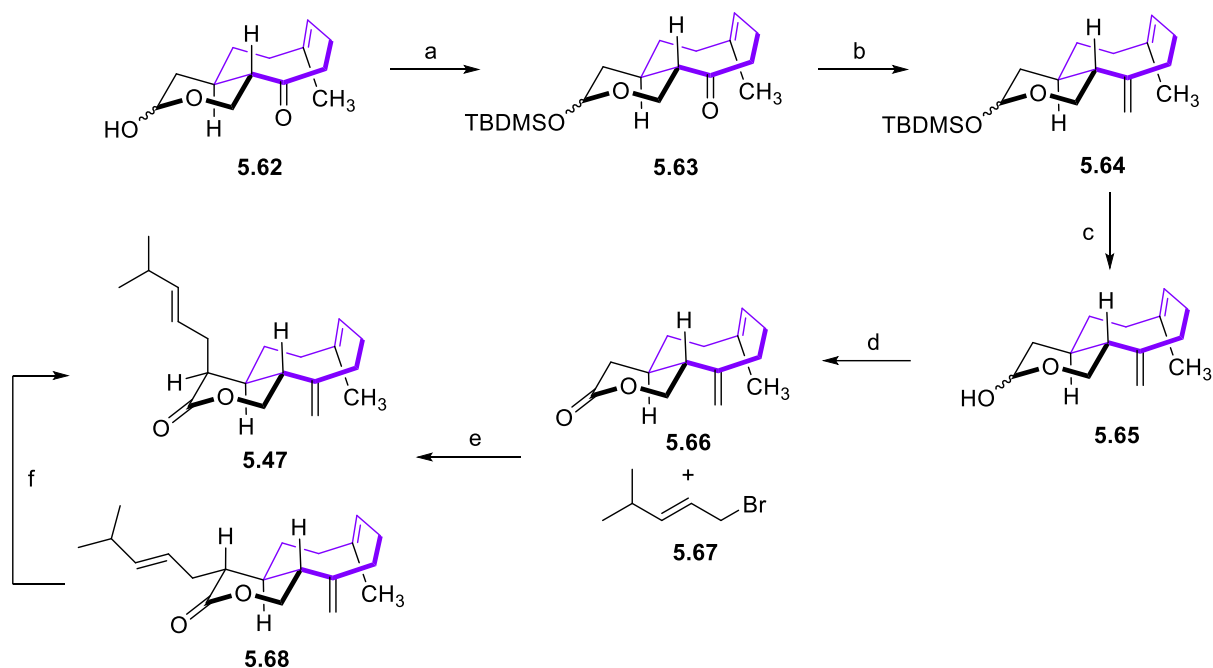
(69%); **j**) TMSCl, imidatsoli, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (99%); **k**) DIBALH, heksaani (76%); **l**) NaBH<sub>4</sub>, EtOH, -10 °C (89%); ; **m**) HCl, THF; **n**) Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> seliitissä, bentseeni, refluksointi (61% vaiheille m ja n); **o**) TsCl, pyridiini, CHCl<sub>3</sub>, (92%); **p**) DIBALH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -65 °C (98%).

Seuraavaksi on vuorossa hyvin tärkeä vaihe eli syklononeenirengasrakenteen **5.62** muodostaminen Grob-fragmentaation avulla, joka on esitelty kaaviossa 32. Siihen on havainnollistettu mahdollinen konformaatio, johon prekursorimolekyyli **5.61** voi asettua, mahdollistaen fragmentaatioreaktion sekä varmistaen, että reaktiossa syntyvän kaksoissidos asettuu *trans*-konfiguraatioon. Reaktio tapahtuu Grob-fragmentaatiolle tyypillisesti hyvällä saannolla ja erinomaisella selektiivisyydellä.



**Kaavio 32.** Korakseniolidi A:n syklononeenirengasrakenteen **5.63** syntetisointi Grob-fragmentaation avulla

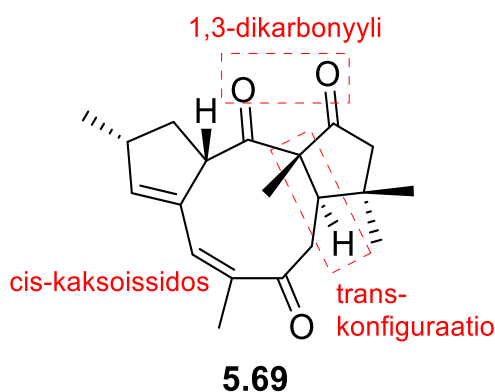
Lopulta vuorossa oli puuttuvien funktionaalisten ryhmien asentaminen paikalleen. Karbonyyliryhmän pelkistämistä metyleeniryhmäksi kokeiltiin myös laktolia **5.62** vastaavalla laktonilla, mikä ei tuottanut lainkaan haluttua dieeniä. Laktolin alkoholiryhmän suojaaminen ja Tebbe-olefinaatio antaa dieenin **5.64**. Alkoholiryhmän suojaus poistetaan, jonka jälkeen se voidaan hapettaa laktoniksi **5.66**. Laktonin ketoniryhmän  $\alpha$ -asemassa olevan hiilen deprotonaatio ja sen myötä tapahtuva substituutioreaktio primääriseen alkyylihalidin **5.67** kanssa antaa tuotteeksi korakseniolidi A:n (**5.47**) ja sen diastereomeeriä **5.68** suhteessa 1:5,7. Ne voidaan erottaa toisistaan ja diastereomeeriä **5.68** voidaan muokata haluttuun konfiguraatioon emäksen, TBD:n avulla. Nämä välivaiheet on esitetty kaaviossa 33.



**Kaavio 33.** Reitti korakseniolidi A:n (**5.47**) synteesin loppuunsaattamiseksi **a**) TBDMSCl, imidatsoli,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (98 %); **b**)  $\text{TiCp}_2\text{CH}_2\text{ClAlMe}_3$ , THF, pyridiini,  $-5\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$  (70 %); **c**) TBAF, THF (85 %); **d**)  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  seliitissä, bentseeni,  $60\text{ }^\circ\text{C}$  (89 %); **e**) LDA, 1-bromo-4-methyylipent-2eeni, THF, DMPU,  $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow -69\text{ }^\circ\text{C}$  (50 %); **f**) TBD, tolueni (80 %).

#### 5.4 Jatrofatrionin totaalisynteesi hyödyntäen fragmentaatiota

Jatrofatrioni on alun perin *Jatropha macrorhiza* -nimisen kasvin juurista eristetty luonnonaine. Se on trisyklinen diterpeeni, joka on osoittanut antileukeemista aktiivisuutta. Paquette tutkimusryhmineen julkaisi vuonna 2002 ensimmäisen jatrofatrionin totaalisynteesin, jossa on hyödynnetty Grob-fragmentaatiota 9-renkaan muodostamiseksi.<sup>42</sup> Jatrofatrioni koostuu kolmesta toisiinsa fuusioituneesta renkaasta muodostaen 5/9/5-rengassysteemin ja sisältää useita eri funktionaalisuuksia, joilla on tietty stereokemia, kuten kuvasta 16 nähdään.



**Kuva 16.** Jatrofatrionin rakenne

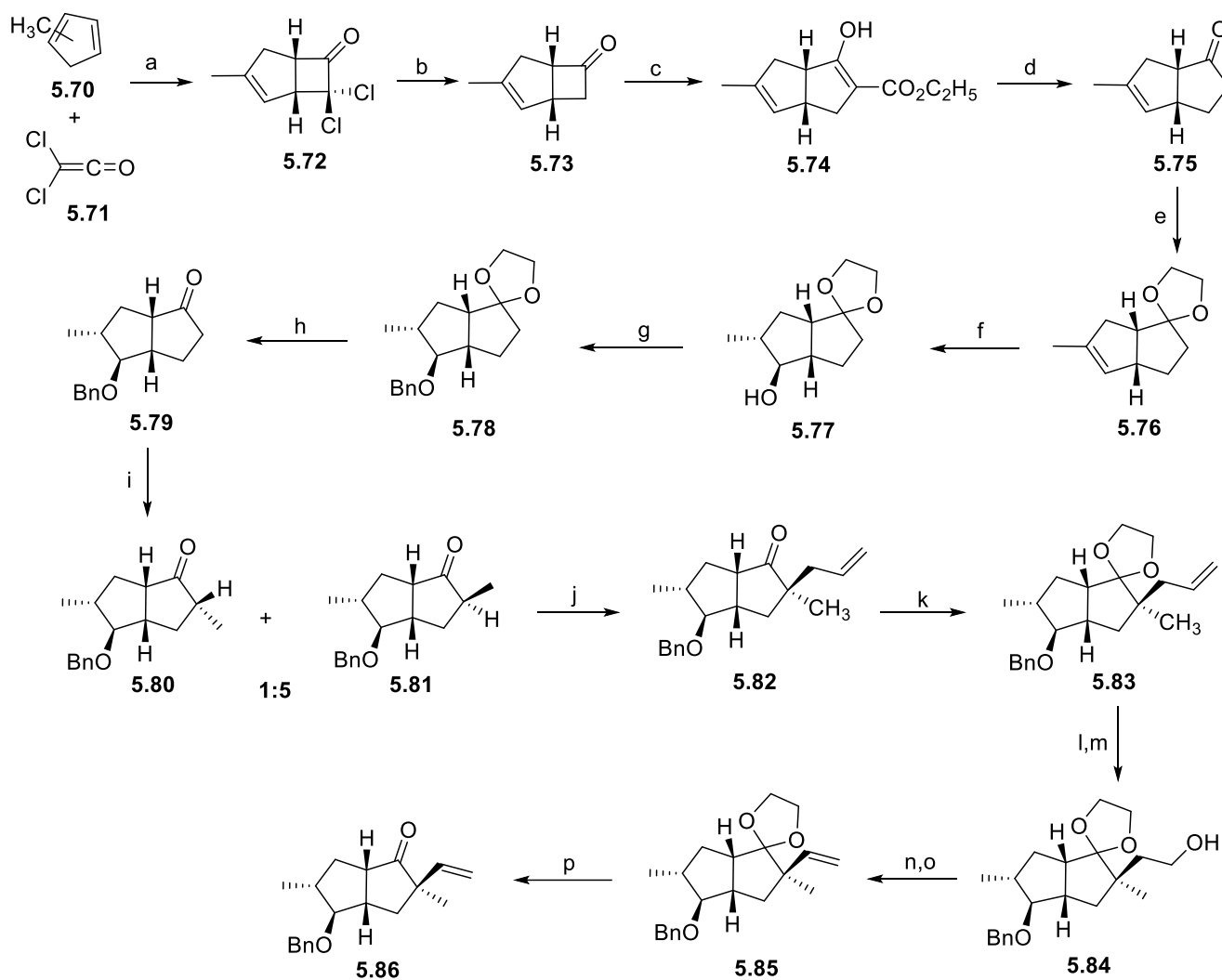


Paquette ryhmineen tutki strategioita jatrofatrionin syntetisoimiseksi. Aiheen tiimoilta he ovat julkaisseet useampiakin artikkeleita, jotka käsittelevät strategiaa trisyklisen 5/9/5-rengassysteemin valmistamiseksi.<sup>43,44</sup> Niiden perusteella vaikuttaa siltä, että päätyminen 9-renkaan valmistamiseen renkaanlaajennusreaktiota hyödyntämällä oli melko luonteva lähestymistapa. Tämä on kenties ajankuva. Samankaltaisesti kuin  $\beta$ -karyofylleenin kohdalla, ei todennäköisesti jatrofatrionin totaalisynteesinkään aikaan ollut kehitetty moniakaan toimivia renkaansulkureaktioita 9-renkaiden valmistamiseksi. Vaikuttaa siltä, että kehitys tällä saralla on todella kiihtynyt vasta 2000-luvun puolella.

Synteesistrategian suunnittelussa Paquette ryhmineen päätyi Grob-fragmentaatioon 9-renkaan muodostamiseksi. Tämän julkaisun aikaan kyse on ollut jo hyvin luotettavasta ja tutkitusta reaktiosta syklononeenirenkaiden valmistamiseksi, joka tarjoaa mahdollisuuden kontrolloida 9-renkaaseen syntyvän kaksoissidoksen konfiguraatiota. Jotta Grob-fragmentaatiota voidaan hyödyntää, on tärkeää ensin muodostaa tetrasyklinen välituote, joka voi toimia lähtöaineena Grob-fragmentaatioissa. Tätä varten Paquetten ryhmineen suunnitelma oli syntetisoida kaksi eri fragmenttia, jotka voidaan liittää ensin toisiinsa ja tästä saadulle tuotteelle voidaan tehdä oksy Cope -toisiintuminen, jonka avulla saadaan muodostettua tetrasyklinen rakenne. Saatua rakennetta voidaan edelleen muokata niin, että se on hyvä lähtöaine Grob-fragmentaatiota varten.

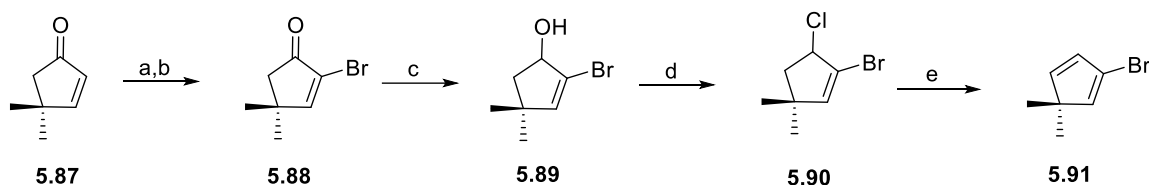
Huomionarvoista on kuitenkin tetrasyklisen välituotteen syntetisoimisen vaikeus. Vaaditaan todella monta eri reaktiovaihetta, jotta toisiinsa liitettävät fragmentit saadaan ensin valmistettua ja lopulta liitettyä toisiinsa siten, että saatua tuotetta voidaan hyödyntää Grob-fragmentaatioissa syklononeenirengasrakenteen valmistamiseksi. Tätä havainnollistavat kaaviot 34, 35 ja 36. Saavutettu tetrasyklinen rakenne **5.100** (kaavio 36) on jo itsessään haastava kohde totaalisynteesille. Tämä seikka havainnollistaa hyvin Grob-fragmentaation heikkouksia synteesistrategiana. Vaikka jatrofatrionin haastavan rakenteen syntetisointi on itsessään vaikuttava saavutus, ei tämänkaltaista synteesistrategiaa voida pitää kovinkaan hyvänä nykypäivän standardeilla tarkasteltuna. Tämä myös alleviivaa huutavaa pulaa tehokkaammille ja monikäyttöisemmille renkaansulkureaktioille, joita voidaan tehokkaasti ja monipuolisesti hyödyntää myös keskikokoisten renkaiden syntetisoinnissa. Onneksi kehitystä tällä saralla on tehty yhä enenevässä määrin.

Ensimmäisen tarvittavan fragmentin alkaa kaupallisesti saatavilla olevan metyylysyklopentadieenin **5.70** (2 + 2) sykloadditiosta diklooriketeenin **5.71** kanssa, josta saadaan bisyklinen sykloadditiotuote **5.72**. Sen siltaavan sidoksen vedyt ovat *cis*-konfiguraatiossa, mikä on tärkeää lopputuotteen stereokemian kannalta. Deklooraus, renkaanlaajennusreaktio ja dekarboksylaatio antavat ketonin **5.75**. Ketoni suojataan, kaksoissidos pelkistetään regio- ja stereoselektiivisesti alkoholiksi, joka bentsyloidaan ja karbonyyliryhmän suojaus poistetaan (yhdiste **5.79**) Karbonyylin  $\alpha$ -aseman metylointi antaa isomeerien **5.80** ja **5.81** seoksen suhteessa 1:5, jota käytetään sellaisenaan seuraavassa vaiheessa. Karbonyylin  $\alpha$ -asema deprotonoidaan jolloin allyylibromidin kanssa tapahtuva substituutioreaktio antaa yhdisteen **5.82**. Lopulta on jäljellä allyylisen substituentin muokkaaminen vinyyliryhmäksi myöhemmässä vaiheessa tapahtuvaa syklisaatioreaktiota varten. Karbonyyliryhmä suojataan (tuote **5.83**) jonka jälkeen tehdään Lemieux-Johnson-hapetus, josta saadaan alkoholi **5.84**. Tämän jälkeen tapahtuu Grieco-eliminaatio, jossa primäärisen alkoholin sisältävä sivuketju muutetaan vinyyliryhmäksi (**5.85**) ja lopulta karbonyylin suojaus voidaan poistaa antaen ensimmäisen tarvittavan fragmentin **5.86**. Tämä synteesireitti on esitelty kaaviossa 34.



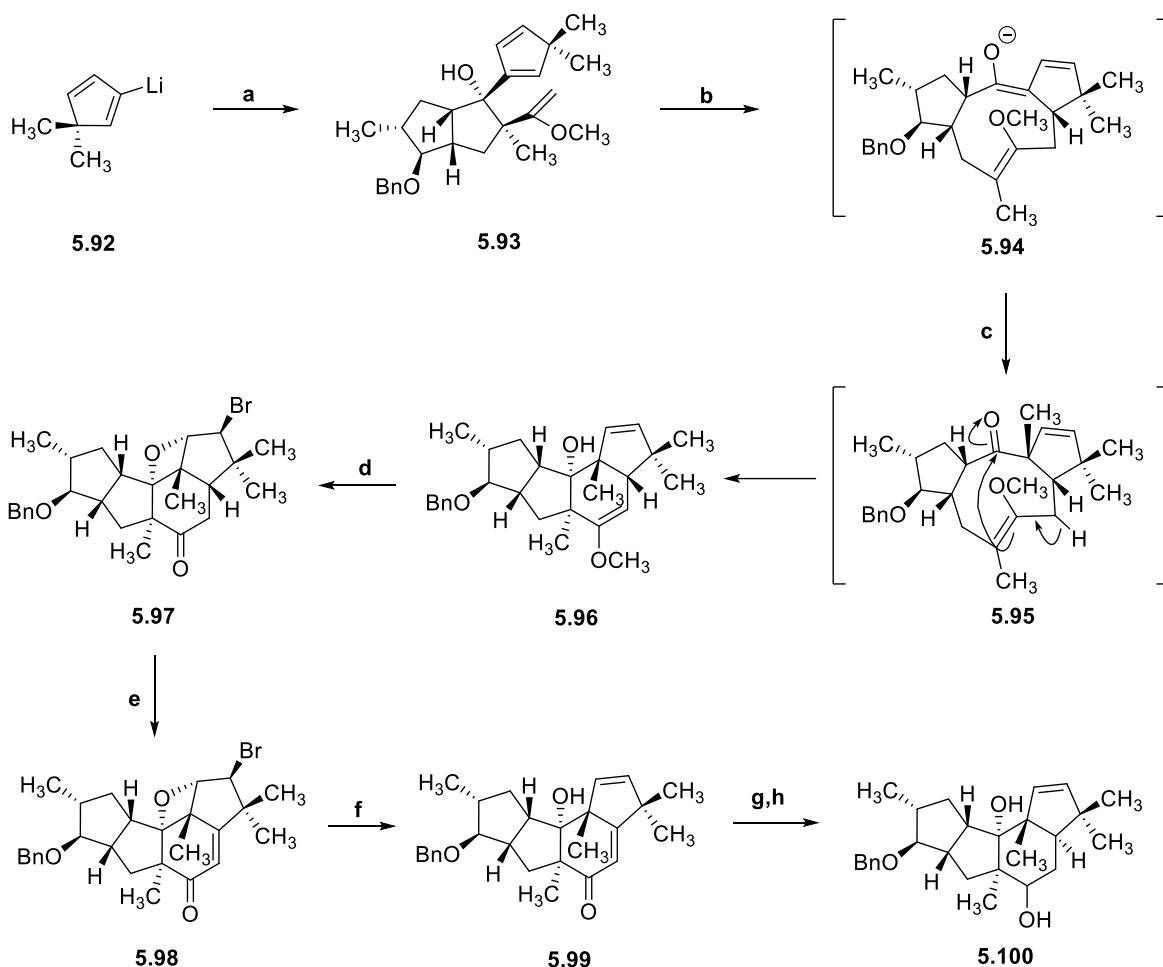
**Kaavio 34.** Tetrasyklisen välituotteen valmistamiseen tarvittavan fragmentin **5.86** valmistaminen. **a)**  $\text{Cl}_2\text{CHCOCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , heksaani; **b)**  $\text{Zn}$ ,  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ , THF,  $\Delta$ , 48 h; **c)**  $\text{SbCl}_5$ ,  $\text{N}_2\text{CHCOOC}_2\text{H}_5$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , sitten  $\text{NaHCO}_3$ ; **d)**  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , dioksaani,  $\Delta$ , 24 h; **e)** *p*-TsOH 2-etyyli-2-metyyli, 1,3-dioksaani; **f)**  $\text{BH}_3$ , THF, sitten  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{NaOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ; **g)**  $\text{NaH}$ ,  $\text{BnBr}$ , THF; **h)** *p*-TsOH, asetoni,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\Delta$ ; **i)**  $\text{LDA}$ ,  $\text{CH}_3\text{I}$ , THF, HMPA; **j)**  $\text{KHMDS}$ , allyylibromidi, THF; **k)** etyleeniglykoli, *p*-TsOH,  $\text{C}_6\text{H}_6$ ; **l)**  $\text{OsO}_4$ ,  $\text{NaIO}_4$ , dioksaani,  $\text{H}_2\text{O}$ ; **m)**  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; **n)** 2-nitrofenyyliseleenisyanaatti,  $(n\text{-Bu})_3\text{P}$ , THF; **o)**  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , THF; **p)** *p*-TsOH, asetoni,  $\text{H}_2\text{O}$ .

Toisen tarvittavan fragmentin syntetisointi alkaa bromoenonin **5.88** muodostamisesta kaupallisesti saatavilla olevasta 4,4-dimetyylisyklopentenonista **5.87**. Seuraavaksi Luche-pelkistyksen avulla muodostetaan allyylinen alkoholi **5.89**. Reaktio metaanisulfonyylikloridin ja trietyyliamiinin kanssa tuottaa yhdisteen **5.90**, joka puolestaan on altis eliminaatioreaktiolle, josta saadaan tuote **5.91**. Tämä synteesireitti on havainnollistettu kaaviossa 35.



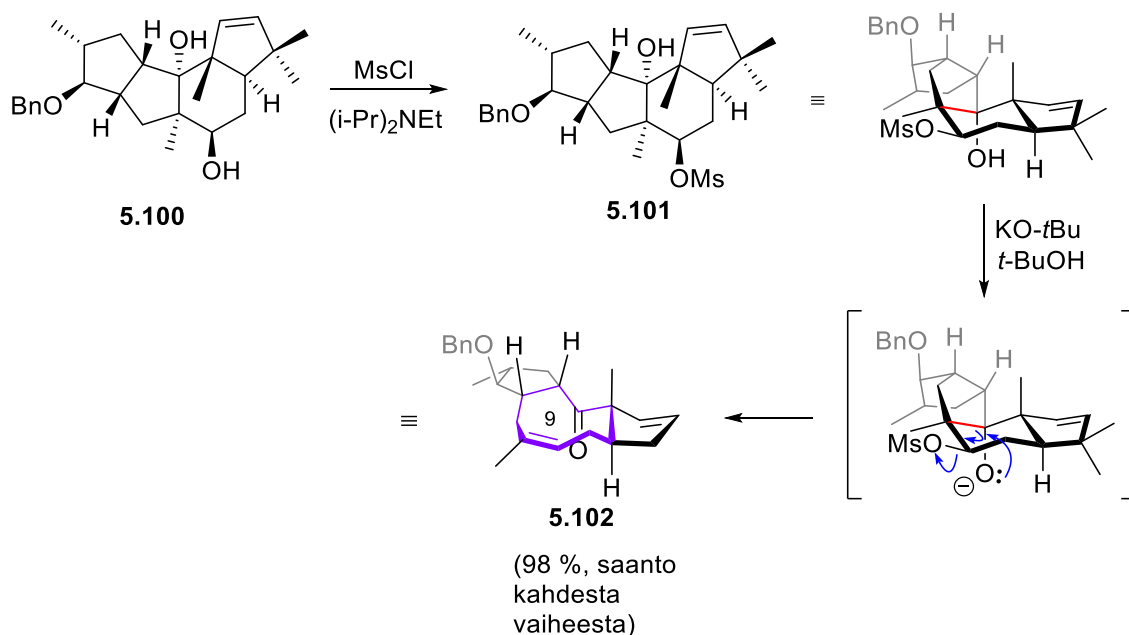
**Kaavio 35.** Tetrasyklisen välituotteen tarvittavan fragmentin **5.40** valmistaminen. a) Br<sub>2</sub>, Et<sub>3</sub>N, CCl<sub>4</sub>; (b) Zn, CH<sub>3</sub>OH, NH<sub>4</sub>Cl, THF, Δ; (c) NaBH<sub>4</sub>, CH<sub>3</sub>OH, CeCl<sub>3</sub>·7 H<sub>2</sub>O; (d) CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (e) DBU, DMF, Δ

Lopulta vuorossa on valmistettujen fragmenttien liittäminen toisiinsa tetrasykliseksi prekursorimolekyyliksi. Fragmentista **5.91** voidaan korvata bromi litiumilla, jolloin saadaan tuote **5.92**, joka voidaan liittää cerium(III)kloridin avulla aiemmin valmistettuun fragmenttiin fragmenttiin **5.86**, jolloin saadaan tuote **5.93**. Sille tehdään oksy-Cope-toisiintuminen, josta saatava enolaattianioni **5.94** voidaan metyloida tuotteeksi **5.95**, jolle tehdään transannulaarinen syklisaatioreaktio ja muodostetaan tetrasyklinen tuote **5.96**. Reaktiossa syntyneen siltaavan sidoksen vety ja metyyliryhmä ovat *cis*-konfiguraatiossa toisiinsa nähden, mikä ei vastaa toivottua stereokemiaa. Tämä voidaan korjata reaktioiden d-h avulla, jolloin saadaan tuote **5.100**. Nämä reaktiot on esitetty kaaviossa 36.



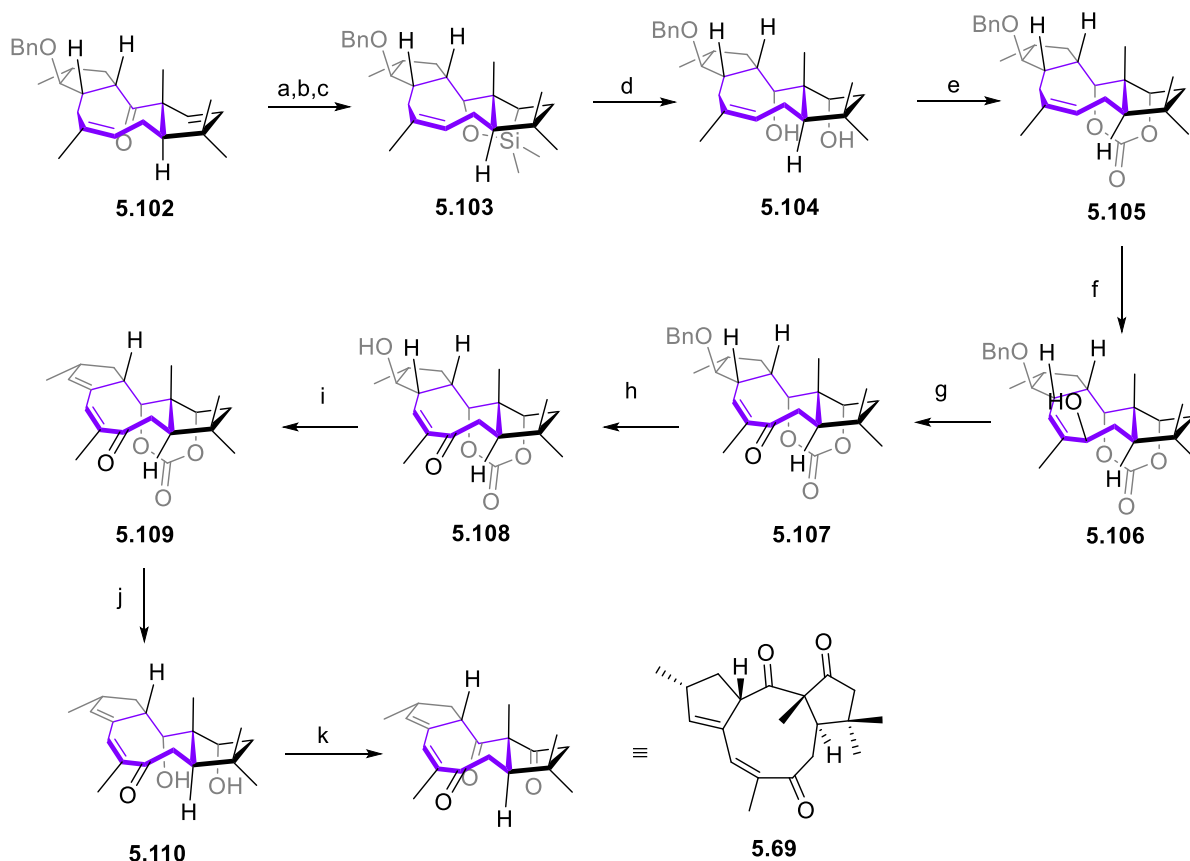
**Kaavio 36.** a)  $\text{CeCl}_3$ , THF,  $-70\text{ }^\circ\text{C}$ ; **5.35**; b)  $\text{KO}t\text{-Bu}$ , 18-kruunu-6, THF,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ ; c)  $\text{CH}_3\text{I}$ ; d) *p*-TsOH, asetoni,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\Delta$ ; d) NBS, THF,  $\text{H}_2\text{O}$ ; e) LiBr,  $\text{Li}_2\text{CO}_3$ , DMF,  $\Delta$ ; f)  $\text{H}_2$ , 10% Pd/C,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ; g)  $\text{LiAlH}_4$ , CuI, HMPA, h)  $\text{LiAlH}_4$ , eetteri, 88 %.

Tarvittava 5/9/5-trisyklinen rakenne valmistetaan Grob-fragmentaatiolla. Tetrasyklisen prekursorimolekyylin **5.101** sekundäärinen alkoholi mesyloidaan hyväksi lähteväksi ryhmäksi, jonka jälkeen emäs deprotonoi tertiäärisen alkoholin ja aikaansaa Grob-fragmentaation, jonka mekanismi on esitetty kaaviossa 37. Reaktiossa syntyy syklononeenijohdannainen **5.102**. Kaavioon on hahmoteltu mahdollinen konformaatio, johon tetrasyklinen prekursorimolekyyli voi asettua siten, että se mahdollistaa fragmentaatioreaktion tapahtumisen erinomaisella selektiivisyydellä ja saannolla.



**Kaavio 37.** Jatrofatrionin valmistamiseen tarvittavan 5/9/5-trisyklisen rakenteen **5.102** syntetisointi Grob-fragmentaation avulla. Grob-fragmentaation mekanismi on esitetty kaaviossa.

Synteesin loppuunvienti on esitetty kaaviossa 38. Grob-fragmentaatiosta saadulle ketonille **5.102** tehdään intramolekulaarinen hydrosilylaatio (**5.103**), jonka jälkeen se voidaan pelkistää dioliksi **5.104**. Dioli suojataan (**5.105**) jonka jälkeen kaksoissidos voidaan hapettaa siten, että saadaan allyylinen alkoholi **5.106**, joka puolestaan voidaan hapettaa vastaavaksi enoniksi **5.107**. Tämä vaihe on tärkeä, jotta kaksoissidos saadaan asennettua oikeaan kohtaan 9-rengasta. Bentsyyliiryhmä eliminoidaan vastaavaksi alkoholiksi **5.108** joka pelkistetään dieeniksi **5.109**. Alkoholiryhmien suojaus voidaan poistaa, jonka jälkeen dioli voidaan hapettaa jatrofatrioniksi **5.69**.



**Kaavio 38.** a)  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ; b)  $\text{Me}_2\text{SiHCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ; c)  $\text{H}_2\text{PtCl}$ , HMDS, THF (80 %, yhteinen saanto vaiheista a, b, c.); d)  $\text{H}_2\text{O}_2$ , KF,  $\text{KHCO}_3$ , DMF, 93 %; e)  $\text{Im}_2\text{CO}$ , bentseeni, 97 %; f)  $\text{Hg}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_3$ , bentseeni, 77%; g) TPAP, NMO,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 94 % h)  $\text{BCl}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 85 %; i)  $\text{Im}_2\text{C}=\text{S}$ , 1,2- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_4$ , 37 %; j)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ , 88 %; k) IBX, DMSO, 69 %.

## 6 Yhteenveto

Useiden mielenkiintoisten luonnonainemolekyylien runko sisältää 9-jäsenisen syklononeeni- tai syklononadieenirengsarakenteen. Syklononeenit ja syklononadieenit ovat keskikokoisia tyydyttymättömiä hiilivetyrenkaita, jotka ovat tyypillisesti melko jännittyneitä rakenteita. Eräs niiden tunnusomaisin molekyylin sisäinen vuorovaikutus on transannulaarinen vuorovaikutus. Tämä on seurausta muun muassa renkaan koosta, renkaassa on verrattain suuri määrä jäseniä mutta sen sisään jäävä tila on ahdas lievittääkseen esimerkiksi erilaisten substituenttien törmäämisestä aiheutuvia destabiloivia vuorovaikutuksia. Tästä syystä syklononeeneille ja syklononadieeneille voidaan tyypillisesti määrittää useampi matalaenerginen konformaatio joiden välillä renkaan muoto vaihtelee. Erilaisten substituenttien ja funktionaalisuuksien avulla rengsarakenteesta voidaan tehdä kuitenkin jäykempi, mikä mahdollistaa esimerkiksi kemiallisen reaktion stereokontrollin, kun tällaista jäykäksi funktionalisoitua syklononeeni- tai syklononadieenirakennetta käytetään prekursorimolekyylinä. 9-jäsenisessä renkaassa esiintyvä

jännitys tekee siitä erinomaisen prekursorimolekyylin myös transannulaatioreaktioille, joita syklononeenirungon sisältäville molekyyleille on raportoitu kirjallisuudessa.

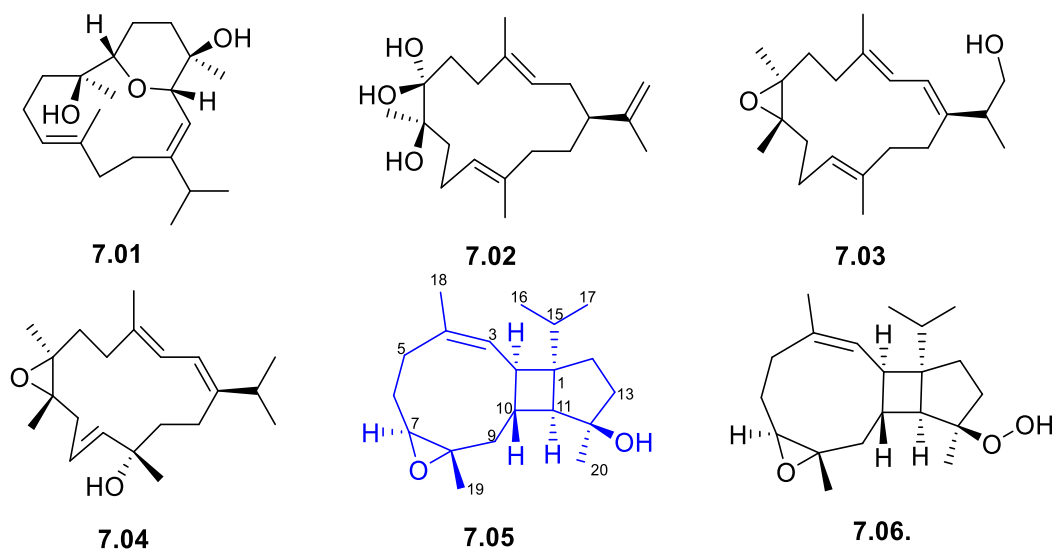
9-jäsenisten renkaiden syntetisointiin liittyy useita termodynaamisia ja kineettisiä haasteita, mikä tekee niiden syntetisoinnista haastavaa. Asyklisten komponenttien syklisointi 9-jäseniseksi renkaaksi renkaansulkureaktion avulla on yhä tänäkin päivänä haasteellista. Ratkaisuja on pyritty löytämään muun muassa erilaisista renkaanlaajennus- ja renkaanpienennysreaktioista. Fragmentaatioreaktioita on onnistuneesti hyödynnetty syklononeeni- ja syklononadieenirenkaan sisältävien rakenteiden syntetisoinnissa. Erityisesti Grob-fragmentaatio tunnetaan tehokkaana synteestrategiana, joka mahdollistaa syntetisoitavan syklononeeni- tai syklononadieenin stereokontrollin erinomaisella saannolla. Kun siirrytään kohti monimutkaisempien molekyylin synteesiä, tämän strategian puutteet liittyen tarvittavan prekursorimolekyylin syntetisoinnin haastavuuteen tulevat esiin. Näitä haasteita voidaan pyrkiä ratkaisemaan esimerkiksi erilaisten kaskadi-/dominotyypisten reaktioiden avulla. Myös makrosyklien transannulaatiota voidaan pyrkiä hyödyntämään syklononeeni- ja syklononadieenirakenteiden syntetisoinnissa termodynamiikkaan ja kinetiikkaan liittyvien haasteiden välttämiseksi. Tästä synteestrategiasta on kuitenkin hyvin vähän esimerkkejä kirjallisuudessa. Totaalisynteesin näkökulmasta edellä mainittujen synteestrategioiden heikkous on ehdottomasti tarvittavan prekursorimolekyylin valmistamisen haastavuus. Esimerkkejä niiden käyttämisestä syklononeeni- tai syklononadieenirakenteen sisältävien molekyylin synteesissä ei viime vuosilta juurikaan löydy vaan fokus on suunnattu tehokkaampien renkaansulkureaktioiden kehittämiseen ja hyödyntämiseen.



**KOKEELLINEN OSA**

## 7 Johdanto

Vuonna 2021 julkaistun artikkelin mukaan Li tutkimusryhmineen eristi Etelä-Kiinan merellä esiintyvistä *Sinularia*-sukuun kuuluvasta pehmytkorallista, *Sinularia humilisista*, kuusi uutta diterpenoidia **7.01-7.06**, jotka on esitetty kuvassa 17, sekä kahdeksan jo tunnettua diterpenoidia.<sup>45</sup> Jo aiemmin on tiedetty, että kyseiseen sukuun kuuluvat pehmytkorallit sisältävät biologisesti aktiivisia yhdisteitä, mikä tekee niistä mielenkiintoisen tutkimuskohteen. Ryhmä määrittä eristettyjen yhdisteiden rakenteen ja stereokemian. Uusien eristettyjen yhdisteiden rakenteet osoittautuivat erikoisiksi. Humilisiini E (**7.05**) ja F (**7.06**) sisältävät hyvin epätyypillisen tetradekahydrosyklopenta[3',4']syklobuta[1',2':4,5]syklonona[1,2-b]oksireeni-rengassysteemin, jossa on toisiinsa fuusioituneet 5-, 4- ja 9-renkaat sisältäen useita eri funktionaalisuuksia.



**Kuva 17.** Li tutkimusryhmineen eristi kuusi uutta diterpenoidia **7.01–7.06**.<sup>45</sup> Sinisellä korostettu yhdiste **7.05** on humilisiini E.

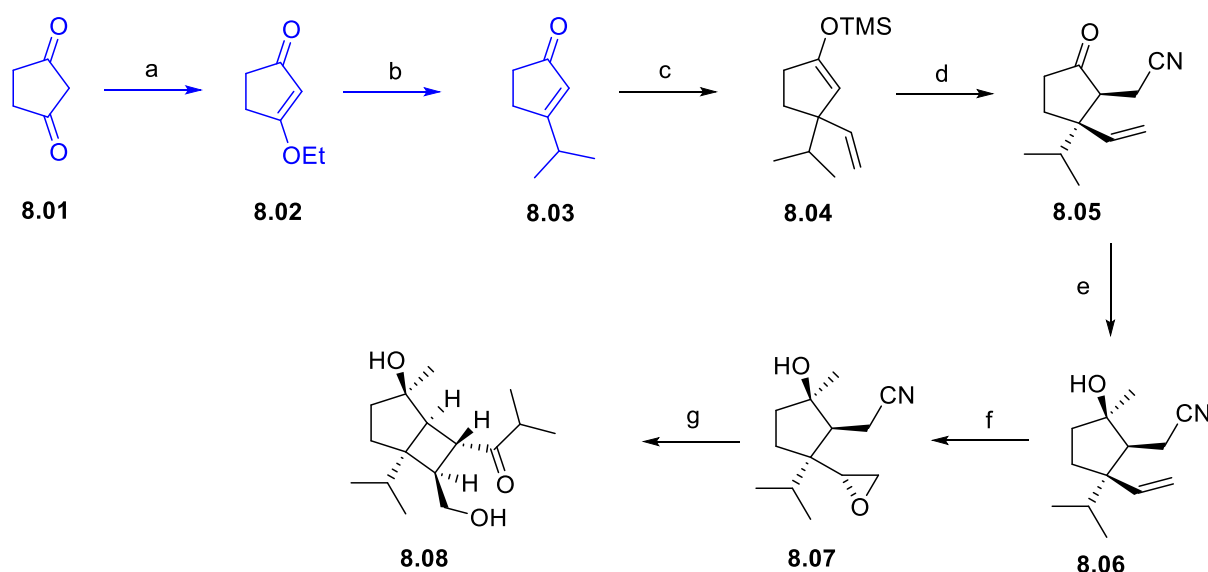
Humilisiini E:n jännittynyt 9/4/5-rengsarakenne tekee siitä äärimmäisen mielenkiintoisen totaalisynteesikohteen. Sillä on seitsemän stereogeenistä keskusta, joista neljä sijaitsee syklobutaanirenkaassa. Yksi näistä on kvaternäärinen hiili C1. Tähän sillanpäähiiileen liittyneen isopropyyliryhmän luoma steerinen este ja 9-renkaan epoksidi ja tertiäärinen olefiini tarjoavat paljon haasteita synteesiä ajatellen. Tällaisten monimutkaisten polysyklisten yhdisteiden syntetisointiin tarvitaan enemmän toimivia metodeja.

Tässä *pro gradu* –tutkielmassa oli tarkoituksena optimoida olemassa olevaa reittiä humilisiini E:n neli- ja viisirenkaista muodostuvan rungon valmistamiseksi, sekä löytää vaihtoehtoinen

reitti siihen. Vaihtoehdoisen reitin tavoitteena oli pyrkiä valmistamaan tarvittavat funktionaalisuudet sisältävä bisyklinen rakenne, joka koostuu kahdesta toisiinsa fuusioituneesta viisirenkaasta. Tällaista molekyyliä voitaisiin muokata eteenpäin kohti haluttua humilisiini E:n rungon rakennetta ja mahdollisesti käyttää sitä osana humilisiini E:n totaalisynteesiä.

## 8 Aiemmin toteutetun synteesisuunnitelman optimointi

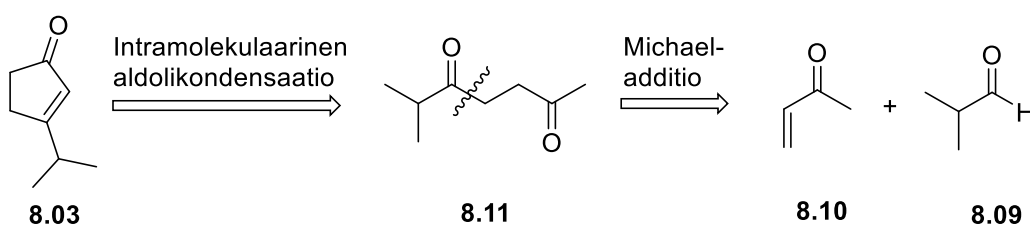
Samassa tutkimusryhmässä työskentelevän FT Rajanish Pallerlan väitöskirjassa<sup>46</sup> on julkaistu eräs reitti humilisiini E:n rungon syntetisoimiseksi. Siinä neli- ja viisirenkaasta muodostuvan rungon valmistamiseksi hyödynnettiin yksinkertaista syklopentanonirunkoa, joka funktionalisoitiin siten, että se sisältää epoksidi- ja nitiiliryhmät. Nämä kaksi funktionaalisuutta reagoivat keskenään syklistaatioreaktiossa, aikaansaaden halutun nelirenkaan. Julkaistu synteesireitti on havainnollistettu kaaviossa 39. Tässä *pro gradu* -tutkielmassa on keskitytty synteesireitin sinisellä merkittyyn alkupäähän.



**Kaavio 39.** FT Rajanish Pallerlan väitöskirjassa julkaistu synteesireitti humilisiini E:n rungon syntetisoimiseksi. **a)** *p*TsOH, EtOH, refluksointi; **b)** CuBr·Me<sub>2</sub>S, *i*PrMgCl, HMPA, TMSCl, THF, -78 °C; **c)** ViMgBr, CuBr·Me<sub>2</sub>S, TMSCl, HMPA, Me<sub>2</sub>EtN, THF, -78 °C; **d)** MeLi, TEA, BrCH<sub>2</sub>CN, THF, -50 °C → rt.; **e)** MeMgBr, THF, -10 °C → rt.; **f)** NaHCO<sub>3</sub>, Oksoni, asetoni/H<sub>2</sub>O (1:1), 0 °C; **g)** *i*PrMgCl, THF, rt.

Pallerlan väitöskirjassa perehdyttiin moniin erilaisiin metodeihin syntetisoida tarvittavat välituotteet. Näistä kaaviossa 39 näkyvät reaktiot oli todettu parhaiten toimiviksi. Tavoitteenamme oli tuottaa lähtöaineita suuressa skaalassa synteesisuunnitelman toteuttamisen

tarpeisiin myöhempiä vaiheita varten toistamalla Pallerlan väitöskirjassa julkaistun synteesisuunnitelman vaiheet a ja b, sekä kokeilla vaihtoehtoista tapaa syntetisoida välivaihemolekyylisi isopropyylysyklopentenoni **8.03**. Synteesisuunnitelman vaihe b vaatii haastavat reaktio-olosuhteet ilma- ja kosteusherkkien reagenssien käytön takia. Lisäksi reaktiossa käytetään heksametyylifosforiamidia (HMPA), joka on karsinogeeni. Muun muassa nämä seikat antoivat motivaation kokeilla myös vaihtoehtoista tapaa. Ajatuksena oli käyttää yksinkertaisia lähtöaineita, metyyliivinyyliketonia **8.10** ja isobutyryrialdehydiä **8.09**. Nämä liittyvät toisiinsa Michael-additiolla ja saatu diketoni syklistoituu intramolekulaarisella aldolikondensaatiolla halutuksi tuotteeksi, isopropyylysyklopentenoniksi **8.03**. Nämä vaiheet on esitetty kaaviossa 40.



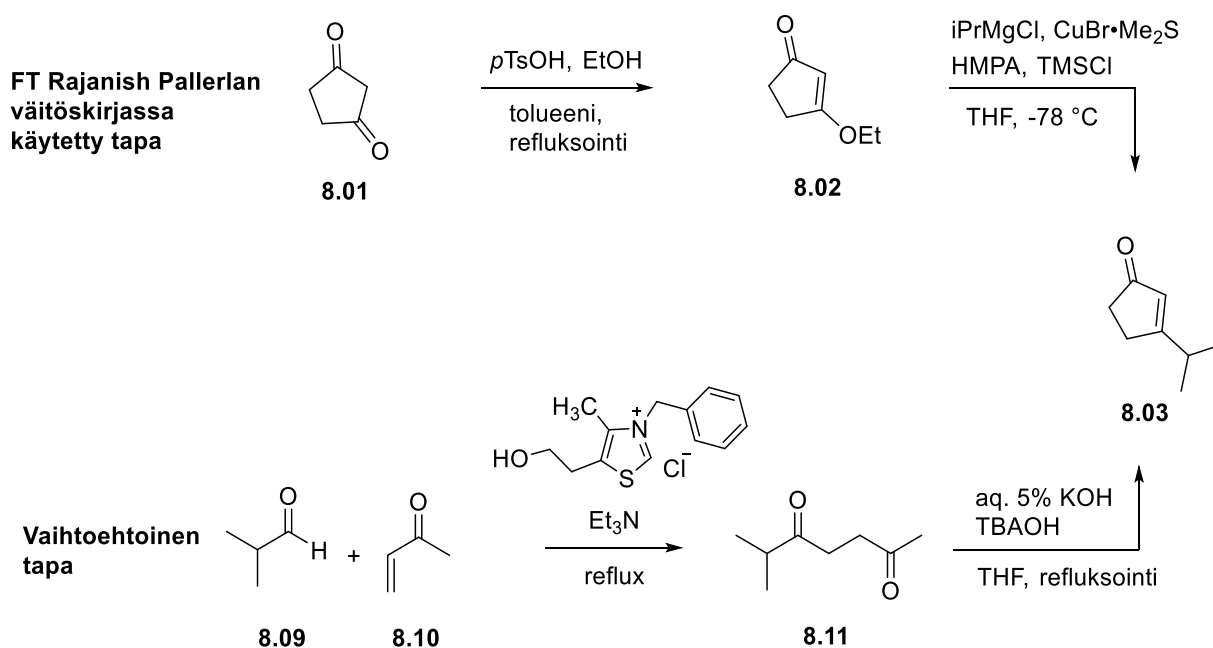
**Kaavio 40.** Retrosynteesikaavio isopropyylysyklopentenonin **8.03** valmistamiseksi.

## 8.1 Optimoinnin toteutus

Isopropyylysyklopentenonia syntetisoitiin Pallerlan väitöskirjassa käytetyn tavan mukaisesti. 1,3-syklopentadionin **8.01** refluksointi etanolin ja p-tolueenisulfonihapon läsnäollessa antaa alkoksienonin **8.02**. Kupari-katalysoitu 1,4-additio isopropyyylimagnesiumkloridin kanssa antaa tuotteeksi halutun isopropyylysyklopentenonin **8.03**. Tämä reitti on toimiva ja hyväsaantoinen tapa syntetisoida tarvittava syklopentaanijohdannainen, jota voidaan hyödyntää humilisiini E:n rungon synteesin myöhemmissä vaiheissa. Kuitenkin, kuten ylempänä todettiin, 1,4-additio vaatii toimiakseen haastavat reaktio-olosuhteet. Reaktiossa tulee varmistaa käytettävien välineiden ja reagenssien kuivuus sekä suojata reagenssit ilmalta, jotta se toimii. Tämä on hyvin aikaa vievä prosessi.

Hyvän synteesireitin ominaisuuksia ovat muun muassa skaalattavuus ja helppo toteutettavuus. Näitä asioita silmällä pitäen oli perusteltua kokeilla myös toista tapaa syntetisoida haluttu isopropyylysyklopentenoni **8.03**. Kaupallisesti saatavilla olevista lähtöaineista, metyyliivinyyliketonista **8.10** ja isobutyryrialdehydistä **8.09** voidaan Michael-addition avulla syntetisoida diketoni **8.11**. Reaktio pystyttiin toteuttamaan heti melko isolla skaalalla ja

kohtuullisella saannolla (6,31 g, 62 %). Seuraavan vaiheen, intramolekulaarisen aldolikondensaation, toteuttaminen osoittautuikin puolestaan melko haastavaksi. Muutamasta yrityksestä huolimatta reaktion saanto jäi hyvin alhaiseksi verrattuna kirjallisuudessa raportoituun saantoon (14–34 % vs. 71 %). Eräänä haasteena oli reaktion käsittely. Osa tuotteesta jäi vesifaasiin, siitäkin huolimatta, että uuttamisessa käytettiin hyvin poolistakin liuotinta, kuten kloroformia. Reaktiota kokeiltiin myös sammuttaa kaliumbisulfaatilla uuttamisen helpottamiseksi. Vesifaasin värin ja TLC:n perusteella tämä auttoi siirtämään suurimman osan tuotteesta orgaaniseen faasiin mutta siltikin reaktion saanto jäi jopa alhaisemmaksi kuin ilman reaktion sammuttamista kaliumbisulfaatilla. Eräs selittävä syy on tuotteen haihtuvuus, jolloin tuotetta todennäköisesti häviää haihdutettaessa rotavaporilla mutta tämäkään ei yksin voi selittää reaktion huonoa saantoa. Tällaisenaan tämä reitti ei tarjoa hyvää ja käyttökelpoista vaihtoehtoa isopropyylysyklopentenonin synteesille. Molemmat synteesireitit isopropyylysyklopentenonin **8.03** syntetisoimiseksi on esitetty kaaviossa 41.



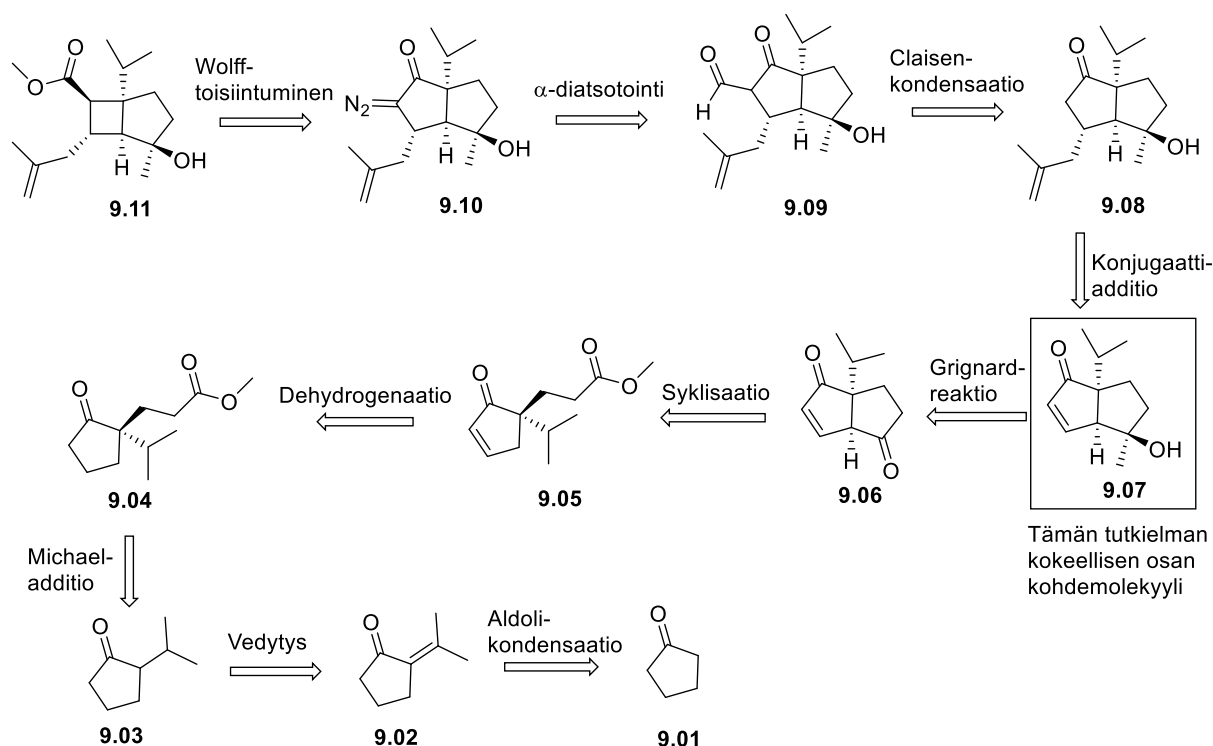
**Kaavio 41.** Käytetyt synteesireitit isopropyylysyklopentenonin valmistamiseksi.

Ajallisista syistä vaihtoehtoisen tavan optimointiin ei päätetty käyttää enempää resursseja vaan keskityttiin syntetisoimaan isopropyylysyklopentenonia Pallerlan väitöskirjassa suositun tavan mukaisesti. Syntetisoitu isopropyylysyklopentenoni luovutettiin eteenpäin, jotta sitä pystyttiin hyödyntämään kaaviossa 39 näkyvän synteesisuunnitelman myöhemmissä vaiheissa. Nämä reaktiot on käsitelty tarkemmin erillisessä raportissa.

## 9 Vaihtoehtoinen synteesisuunnitelma

Heathcock ja Tice syntetisoivat vuonna 1980 julkaistun artikkelin mukaan hyvin samankaltaisen bisyklisen rakenteen kuin yhdisteessä **9.06**.<sup>47</sup> Tämä toimi inspiraationa synteesisuunnitelmalle. Kuten artikkelissakin, kriittinen sykliisaatioreaktio haluttiin aikaansaada käsittelemällä  $\alpha$ -,  $\beta$ -tyydyttymätöntä ketonia **9.05** Lewis-hapolla. Syntynyt bisyklinen diketoni **9.06** pelkistettäisiin regioselektiivisesti alkoholiksi **9.07** lisäämällä metyyliiryhmä Grignard-reaktion avulla. Sykliisaatioon tarvittava  $\alpha$ -,  $\beta$ -tyydyttymätön ketoni **9.05** aikaansaataisiin dehydrogenaatiolla tuotteesta **9.04**. Tuotteen **9.04** aikaansaamiseksi käytettäisiin yksinkertaista lähtöainetta, syklopentanonia **9.01**. Siihen lisättäisiin aldolikondensaation avulla isopropylideeniryhmä (tuote **9.02**), joka pelkistettäisiin isopropyyliksi, jolloin saataisiin tuote **9.03**. Siihen voitaisiin lisätä metyyliakrylaattiryhmä Michael-addition avulla, jolloin saadaan yhdiste **9.04**.

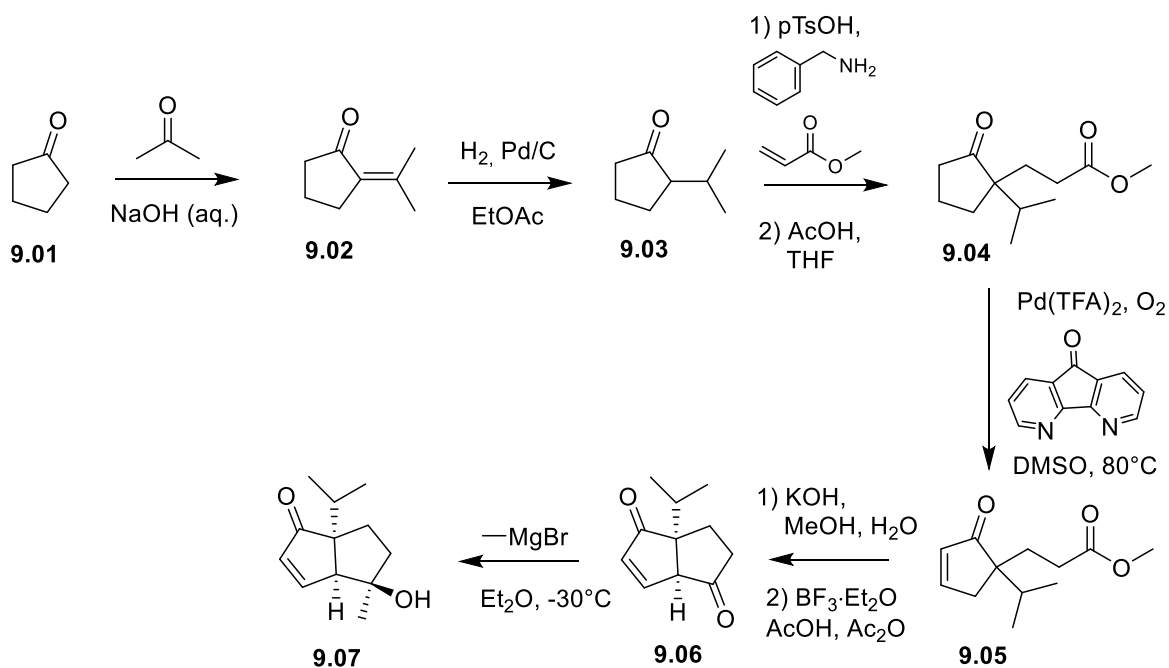
Retrosynteesikaavioon on havainnollistettu myös seuraavat vaiheet, joiden avulla saavuttaisiin yhdisteeseen **9.11**, joka sisältää humilisiini E:n rungon rakenteen. Tämä havainnollistaa mielenkiintoa syntetisoida yhdiste **9.07**. Konjugaattiaddition avulla siihen voitaisiin lisätä isobutyleeniryhmä, joka antaisi tuotteen **9.08**. Claisen-kondensaation avulla voitaisiin lisätä aldehydiryhmä karbonyyliryhmän alfa-asemaan (yhdiste **9.09**), jonka jälkeen voitaisiin suorittaa  $\alpha$ -diatsotointi, joka antaisi tuotteen **9.10**. Lopulta Wolff-toisiintumisen avulla voitaisiin suorittaa renkaanpienennysreaktio, jolloin saavuttaisiin yhdisteeseen **9.11**, jolla on haluttu bisyklinen 4- ja 5-renkaasta koostuva rakenne, kuten humilisiini E:ssä. Retrosynteettinen suunnitelma on esitetty kaaviossa 42.



**Kaavio 42.** Vaihtohtoisen synteesisuunnitelman retrosynteesikaavio.

## 9.1 Vaihtohtoisen synteesisuunnitelman toteutus

Synteesisuunnitelman toteutus päätettiin aloittaa lähtöaineena toimivan syklopentanonin **9.01** ja asetonin välisellä emäskatalysoidulla aldolikondensaatiolla enonin **9.02** aikaansaamiseksi. Saadun enonin kaksoissidos vedytettiin katalyyttisesti Pd/C:n avulla tuotteeksi **9.03**. Metyyliakrylaatin lisäykseen Michael-addition avulla pohdittiin erilaisia reaktio-olosuhteita. Toimivaksi metodiksi osoittautui ketonin muuttaminen imiiniksi, johon metyyliakrylaatti voitiin lisätä Michael-additiolla ja lopulta imiini voitiin hydrolysoida takaisin ketoniksi **9.04**. Myös seuraavassa reaktiovaiheessa kokeiltiin erilaisia olosuhteita, joista lopulta päädyttiin käyttämään palladiumkatalysoitua dehydrogenaatiota. Siinä käytetään 4,5-diatsafluoren-9-onia ligandina tuotteen **9.05** aikaansaamiseksi. Syklisaatioreaktiota varten esteriryhmä hydrolysoitiin karboksyylihapoksi, jota käsiteltiin booritrifluoridilla happamissa olosuhteissa, jolloin enonista muodostuu dienolaatti. Se voi hyökätä karboksyylihapon elektrofiiliseen hiileen, muodostaen bisyklisen tuotteen **9.06**. Lopulta Grignard-reaktion avulla diketonin toinen karbonyyliryhmä voitiin pelkistää alkoholiksi ja lisätä metyyliiryhmä, mikä antaa tuotteen **9.07**. Tämä synteesireitti on esitetty kaaviossa 43.

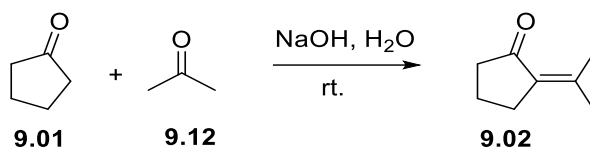


**Kaavio 43.** Vaihtoehtoinen synteesisuunnitelma humilisiini E:n rungon syntetisointiin tarvittavan välivaihemolekyylin **9.07** valmistamiseksi.

### 9.1.2 Aldolikondensaatio

Synteesireitin ensimmäisenä vaiheena oli emäskatalysoitu syklopentanonin **9.01** ja asetonin **9.12** välinen aldolikondensaatioreaktio (kaavio 44). Tähän reaktioon päädyttiin lähtöaineiden edullisuuden takia, sekä siksi, että reaktio voitiin tehdä hyvin suuressa mittakaavassa, varmistaen lähtöaineen riittävyyden myöhempiä vaiheita varten. Reaktion suorittamiseen käytettiin aiemmin kirjallisuudessa raportoituja olosuhteita.<sup>48</sup> Saannot jäivät kuitenkin huomattavasti alhaisemmiksi aiemmin raportoiduista (25–32 % vs. 61 %). Tarkastelu TLC:n mukaan vaikutti siltä, että reaktio ei mene täysin loppuun silloinkaan, kun reaktion annettiin edetä lähes kaksi vuorokautta. Lisäksi raakatuotteen puhdistamiseen käytettiin vakuumitislautua. Tislatessa havaittiin, että tuotetta alkoi tislautua jo raportoitua alhaisemmassa lämpötilassa ja paineessa. Toisaalta osa tuotteesta jäi tislaukolviin ja lämpötilan ja paineen kasvattaminen jäljellä olevan tuotteen talteen ottamiseksi toi mukanaan myös epäpuhtauksia. Tuotteen puhdistamista yritettiin myös kromatografisesti, joka odotettavasti osoittautui huonoksi keinoksi tuotteen haihtuvuuden takia. Lopulta päädyttiin jatkamaan hieman epäpuhtaalla tuotteella ja puhdistaa tuote myöhemmässä reaktiovaiheessa.

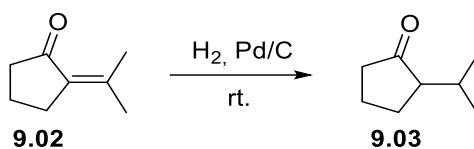




**Kaavio 44.** Enonin **9.02** synteesi.

### 9.1.3 Vedytys

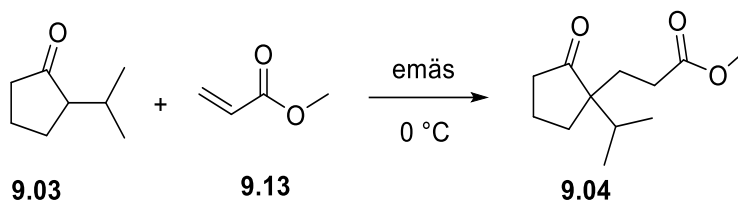
Seuraavaksi suoritettiin vedytys (kaavio 45), joka toimi odotetun lailla tyypillisissä vedytysolosuhteissa. Liuottimena käytettiin etyyliasettaattia. Vaikka reaktion saanto on hyvä (~80 %), se voisi olla vielä paljon parempi. Kyseessä on reaktio, jossa ei tyypillisesti synny epäpuhtauksia, kuten ei tässäkin tapauksessa. Eräs ongelma on tuotteen haihtuvuus ja käytetty liuotin, sillä liuotinta haihduttaessa myös osa tuotteesta haihtuu. Toisaalta on hyvin vaikeaa saada tuotteesta täysin kuivaa. Eräs vaihtoehto saannon parantamiseksi olisi kokeilla helpommin haihtuvaa liuotinta vedytyksessä, kuten dietyylieetteriä. Tätä ei kuitenkaan päädytty kokeilemaan tätä tutkielmaa varten. Edellisestä vaiheesta jääneiden epäpuhtauksien sekä liuottimen poistamiseksi tuote vakuumitislattiin. Tuotetta saatiin puhdistettua mutta kaikesta liuottimesta ei siltikään päästy eroon.



**Kaavio 45.** Isopropyylisyklopentanonin **9.03** synteesi.

### 9.1.4 Metyyliakrylaatin lisäys Michael-addition avulla

Metyyliakrylaatin **9.13** Michael-additioon kokeiltiin muutamia erilaisia reaktio-olosuhteita, jotka on esitetty taulukossa 7. Alkuperäinen ajatus oli käyttää emäskatalysoitua reaktiota (kaavio 46). Emäksenä kokeiltiin sekä kalium-*tert*-butoksidia, että natriummetoksidia. Mikään kokeilluista reaktioista ei antanut haluttua tuotetta. Kun kalium-*tert*-butoksidia käytettiin 1,1 ekvivalenttia, saatiin tuote, johon metyyliakrylaatti oli todennäköisesti liittynyt useamman kerran. Kun kalium-*tert*-butoksidia käytettiin 0,1 ekvivalenttia, vain lähtöainetta saatiin eristettyä.

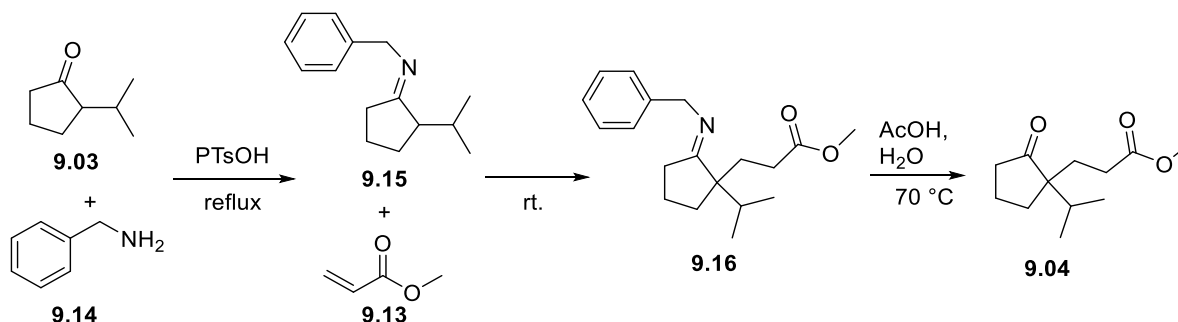


**Kaavio 46.** Yritys syntetisoida diketoni **9.04**.

**Taulukko 7.** Kaaviossa 48 esitetyn Michael-addition tekemiseen kokeillut olosuhteet.

Reaktio	Emäs	Ekviv.	Saanto
<b>1</b>	NaOMe	1,1	-
<b>2</b>	KO $t$ Bu	1,1	-
<b>3</b>	KO $t$ Bu	0,1	-

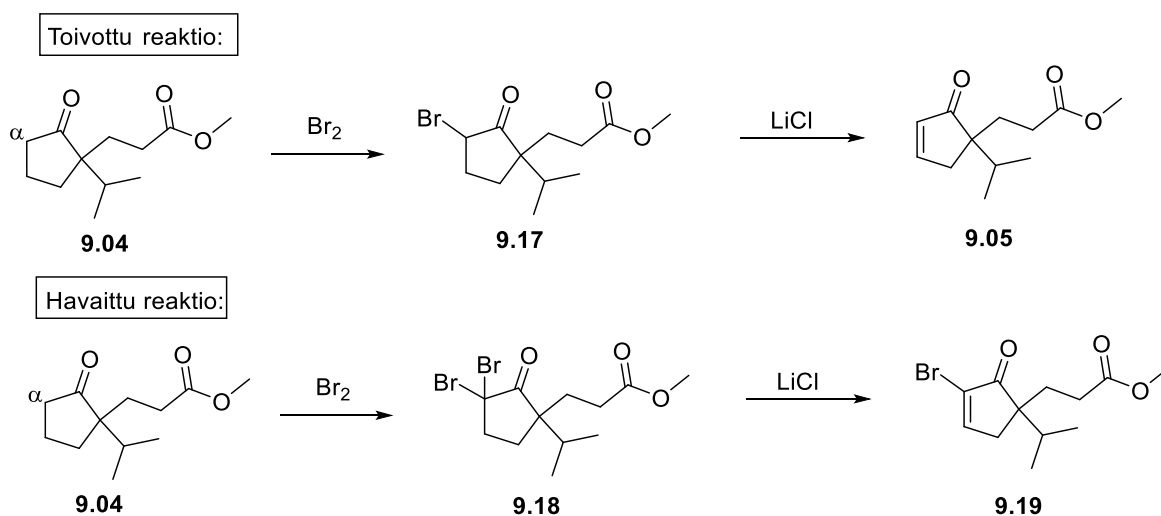
On mahdollista, että optimoimalla kalium-*tert*-butoksidin määrää haluttua tuotetta olisi voitu valmistaa. Tutkielmaan käytettävän ajan rajallisuus kuitenkin pakotti tutkimaan vaihtoehtoisia reaktioita samanaikaisesti. Kirjallisuudesta löytyy raportteja imiinien ja elektrofiilisten alkeenien välisistä Michael-tyyppisistä additioreaktioista.<sup>49</sup> Tämän myötä päätettiin kokeilla ketonin muuttamista imiiniksi **9.15** bentsyyliamiinin **9.14** avulla ja lisäämään metyyliakrylaatti sitten. Tämän jälkeen imiini hydrolysoitiin takaisin ketoniksi (kaavio 47). Haluttua tuotetta saatiin eristettyä mutta melko huonolla saannolla (~27 %). Metyyliakrylaatin lisäyksen jälkeen reaktiossa muodostuu TLC:n perusteella suuri määrä epäpuhtauksia. Eräs vaihtoehto saannon parantamiseksi olisi kokeilla kiraalista imiiniä, joiden Michael-additioille nukleofiilisten alkeenien kanssa on raportoitu erittäin hyviä saantoja ja selektiivisyyksiä.<sup>50</sup> Saantoa voi selittää myös toisaalta se, että edellisestä vaiheesta saatuun tuotteeseen **9.03**, joka on tämän reaktion lähtöaine, oli jäänyt jonkin verran liuotinta, jota ei onnistuttu poistamaan yrityksistä huolimatta. Metyyliakrylaatin lisäyksen jälkeen saatu imiini **9.16** voidaan hydrolysoida diketoniksi **9.04**.



**Kaavio 47.** Diketonin **9.04** synteesi.

### 9.1.5 Dehydrogenaatio

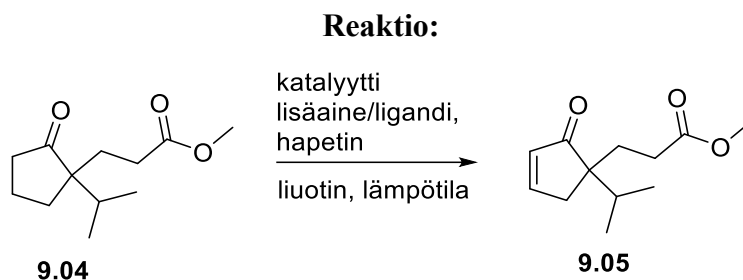
Seuraavana haasteena synteesisuunnitelmassa oli ketonin muuttaminen enoniksi dehydrogenaation avulla. Tavoitteena oli liittää ketonin  $\alpha$ -asemaan bromiatomi (tuote **9.17**) ja tämän jälkeen pelkistää litiumkloridilla, jolloin molekyylistä lohkeaa vetybromidi antaen tuotteen **9.05** (kaavio 48). Näin ei kuitenkaan tapahtunut. Ongelmaksi muodostui lähtöaineen **9.04** dibromautuminen. Todennäköisesti reaktiossa ketonin  $\alpha$ -aseman liittyy kaksi bromiatomia, jolloin pelkistäminen johtaa enoniin, joka sisältää bromiatomin ketonin  $\alpha$ -asemassa (tuote **9.19**). Tällaista reaktiota kokeiltiin useissa eri olosuhteissa, mutta jokaisella kerralla syntyi myös disubstituoitunutta välituotetta **9.18**. Reaktiota oli vaikeaa seurata TLC:n avulla, sillä monosubstitoitunut ja disubstitoitunut välituote eivät eronneet toisistaan TLC-levyllä.  $^1\text{H}$  NMR-spektrin mittaus reaktioseoksesta paljasti molempien tuotteiden läsnäolon reaktioseoksessa. Pelkistämisen jälkeen haluttu tuote pyrittiin erottamaan kromatografisesti bromin sisältävästä tuotteesta mutta tässä ei onnistuttu.



**Kaavio 48.** Yritys syntetisoida enoni **9.05**. Ylempänä tavoitellut reaktiot, alempana reaktiot, jotka havaittiin tapahtuvan ja antoivat epätoivotun tuotteen **9.19**.

Vaikeudet yllä olevassa strategiassa pakottivat suuntaamaan katseen kohti muita vaihtoehtoja. Kirjallisuudesta löytyy esimerkkejä, joissa on muodostettu enoneja vastaavista karbonyyliyhdisteistä  $\alpha$ -,  $\beta$ -dehydrogenaation avulla. Tutkimusryhmän sisältä saatiin apua kirjallisuuden läpikäymisessä, minkä perusteella päädyttiin kokeilemaan kolmea eri metodia, jotka on esitetty taulukossa 8.

**Taulukko 8.** Mahdolliset olosuhteet diketonin hapettamiseen enoniksi. Metodi 2 osoittautui toimivaksi ja sitä päädyttiin käyttämään dehydrogenaatioreaktiossa.



Metodi	Käytetty katalyytti	Lisäaine/ligandi	Liuotin (laimennus)	Lämpötila	Hapetin
1 <sup>51</sup>	Pd(TFA) <sub>2</sub> (0,1 ekviv.)	AcOH (5 ekviv.)	iPrOH (1 M)	rt. → 50 °C	<i>tert</i> -butyyli-peroksi-bentsoaatti
1 <sup>51</sup>	Pd(TFA) <sub>2</sub> (0,1 ekviv.)	<i>p</i> -TsOH (20 mol-%)	iPrOH (1 M)	rt. → 50 °C	<i>tert</i> -butyyli-peroksi-bentsoaatti
2 <sup>52</sup>	<b>Pd(TFA)<sub>2</sub> (0,1 ekviv.)</b>	<b>4,5-diatsafluoren-9- oni (0,1 ekviv.)</b>	<b>DMSO (0,8 M)</b>	<b>80 °C</b>	<b>O<sub>2</sub></b>
3 <sup>53</sup>	Pd(OAc) <sub>2</sub> (0,1 ekviv.)	TFA (1 ekviv.)	DMSO (0,1 M)	80 °C	O <sub>2</sub>

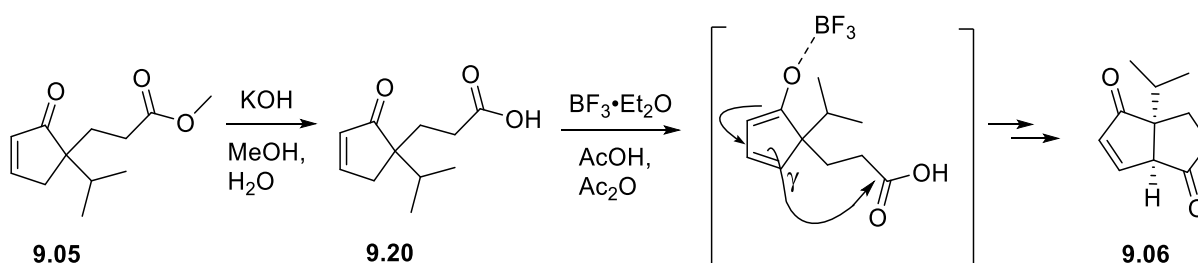
Ensimmäisenä yritettiin hyödyntää metodia 1, jota haluttiin kokeilla kahdella eri hapolla, etikkahapolla ja tolueenisulfonihapolla. Kun reaktioiden etenemistä tarkasteltiin TLC:llä, havaittiin molemmilla levyillä lähtöaineen yläpuolelle syntyvä UV-aktiivinen täplä, joka ei värjäytynyt kaliumpermanganaatilla. Oli odotettavissa, että halutulla tuotteella olisi alhaisempi  $R_f$ -arvo kuin lähtöaineella ja se värjäytyisi välittömästi permanganaattiin kastaessa kaksoissidoksen takia. Tästä pystyttiin päättelemään, että levyllä havaittu täplä ei ollut haluttua tuotetta. Reaktioseoksen lämpötilaa päätettiin vielä nostaa huoneenlämmöstä 50 °C:een ja tarkkailla reaktiota parin tunnin ajan mahdollisten muutosten varalta mutta TLC-levyllä ei havaittu muutoksia.

Seuraavaksi päätettiin siirtyä kokeilemaan metodeja 2 ja 3. Tällä kertaa molempien reaktioiden tarkastelu TLC:n avulla osoitti, että reaktioseoksessa syntyy tuotetta, jolla on alhaisempi  $R_f$ -

arvo kuin lähtöaineella ja joka värjäytyy välittömästi kaliumpermanganaatilla. Reaktioseoksista yritettiin mitata  $^1\text{H}$  NMR-spektri mutta DMSO:n läsnäolo vaikeutti spektrin tarkastelua siten, että oli vaikeaa päätellä oliko syntynyt tuote todella haluttu tuote. Tuotteen eristäminen reaktioseoksista kromatografisesti vahvisti, että kyseessä oli todella haluttu tuote. Huomionarvoista on kuitenkin se, että kumpikaan näistä reaktioista ei edennyt loppuun yli vuorokaudessa. Kun katalyyttiä käytettiin 0,1 ekvivalenttia, saannot olivat varsin huonoja (~20 %). Reaktio metodilla 2 toistettiin myöhemmin käyttämällä katalyyttiä 0,25 ekviv. ja 0,3 ekviv. jolloin saannot olivat 47 % ja 66 %, tässä järjestyksessä. Vaikuttaa siis siltä, että ainakin metodi 2 vaatii melko suuren määrän katalyyttiä antaakseen tyydyttäviä saantoja. Toisaalta olisi voinut olla aiheellista pidentää reaktioaikaa ja tarkastella paraneeko saanto tällä tavalla. Yli 26 tunnin reaktioaikoja ei kuitenkaan päädytty kokeilemaan. Ajallisista syistä emme myöskään perehtyneet tässä tutkielmassa siihen, olisiko esimerkiksi metodi 3 ollut tehokkaampi vaihtoehto. Tarkastelu TLC:n perusteella ei kuitenkaan antanut aihetta uskoa niin.

### 9.1.6 Syklisaatio

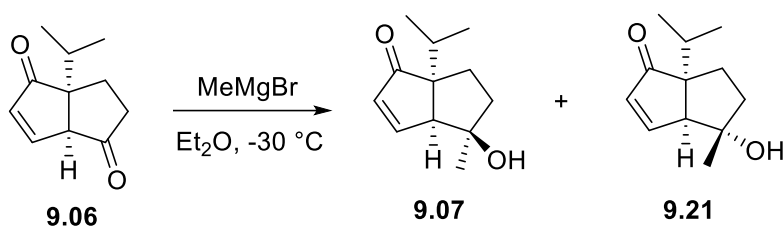
Seuraavana oli vuorossa synteesisuunnitelman kannalta kenties kriittisin vaihe eli molekyylin intramolekulaarinen syklisaatio bisykliseksi rakenteeksi **9.06**. Kyseessä oli kaksivaiheinen reaktiosarja, jossa ensin lähtöaineen eetteriryhmä hydrolysoidaan hapon, kaliumhydroksidin, avulla karboksyylihapoksi **9.20**. Saatu enonihappo reagoitetaan happamissa olosuhteissa booritrifluoridin kanssa, joka toimii Lewis-happona.  $\text{BF}_3$  koordinoituu enonin ketonihapteen, jolloin muodostuu dienolaatti, kuten kaaviosta 49 nähdään. Tällainen konjugoitunut dienolaatti voi hyökätä  $\gamma$ -hiilen kautta karboksyylihapon hiileen, jolloin tapahtuu intramolekulaarinen syklisaatioreaktio. Haluttua syklisaatiotuotetta **9.06** onnistuttiin eristämään.



**Kaavio 49.** Bisyklisen diketonin **9.06** synteesi ja syklisaation mekanismi.

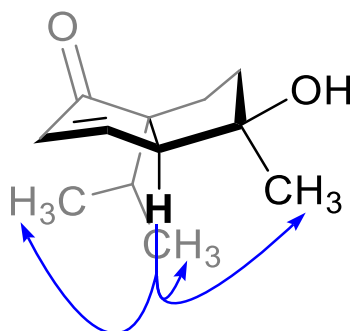
### 9.1.7 Grignard-reaktio

Tämän tutkielman kokeellisen osan viimeisenä reaktiona kokeiltiin syklisoidun diketonin **9.06** regioselektiivistä metylointia ja pelkistämistä alkoholiksi **9.07** suorittamalla Grignard-reaktio metyyylimagnesiumbromidin kanssa (kaavio 50). Huolena tässä reaktiossa oli molempien ketonien pelkistyminen alkoholeiksi. Toisaalta ajateltiin, että isopropyylin aiheuttama steerinen este suojaa toista ketonia siten, että se ei pelkisty reaktiossa, kuten toivottiin. Kun reaktiota tarkasteltiin TLC:llä, huomattiin reaktioseoksessa syntyvän kahta tuotetta, joilla oli matalammat  $R_f$ -arvot, kuin lähtöaineella. Vaikka reaktio ei edennyt loppuun asti, päätettiin se sammuttaa ja eristää saadut tuotteet. Reaktiossa syntyi haluttua tuotetta **9.07** ja sen diastereomeeriä **9.21**.



**Kaavio 50.** alkoholin **9.07** ja sen diastereomeerin **9.21** synteesi.

Kromatografisen puhdistuksen jälkeen diastereomeerejä saatiin eristettyä toisistaan suhteessa 6:1. Stereokemia varmistettiin mittaamalla NOESY-spektri. Tuotteen **9.07** tärkeimmät diagnostiset piikit on esitetty kuvassa 18.

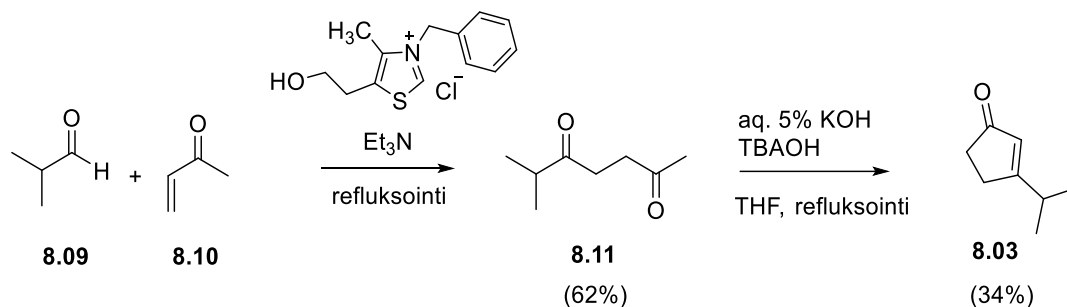


**Kuva 18.** Yhdisteen **9.07** NOESY-spektrin tärkeimmät diagnostiset piikit

## 10 Yhteenveto

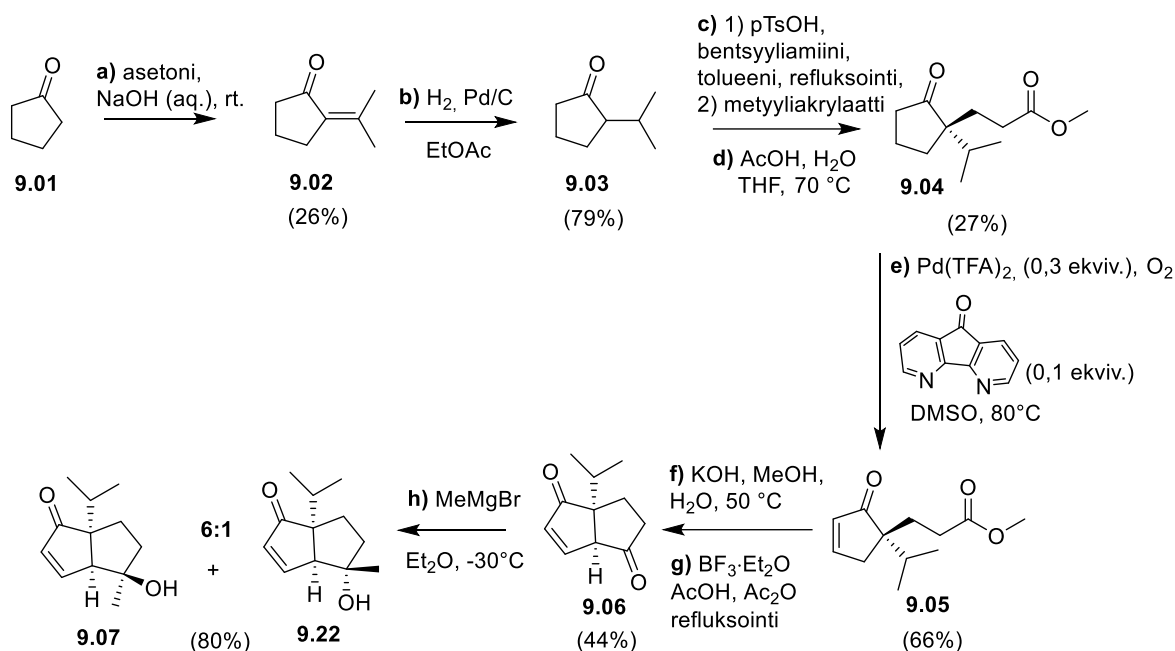
Tämän *pro gradu*-tutkielman kokeellisessa osassa pyrittiin optimoimaan aiemmin toteutettua reittiä humilisiini E:n rungon syntetisoimiseksi sekä löytämään kokonaan vaihtoehtoinen reitti kohti humilisiini E:n 4- ja 5-renkaasta koostuvaa runkoa. Aiemmin toteutetun synteesireitin kahdelle ensimmäiselle reaktiolle isopropyylisyklopentenonin syntetisoimiseksi pyrittiin

löytämään helpommin toteutettavat vaihtoehdot, jotka on esitetty kaaviossa 51. Isopropyylisyklopentenonia **8.03** onnistuttiin syntetisoimaan myös vaihtoehdoisen reitin avulla mutta huonolla saannolla. Tätä reittiä voitaisiin mahdollisesti optimoida, mutta tällaisenaan se ei tarjoa parempaa vaihtoehtoa tarvittavan isopropyylisyklopentenonin valmistamiseksi.



**Kaavio 51.** Vaihtoehtoinen synteisireitti, jota kokeiltiin isopropyylisyklopentenonin (**8.03**) syntetisoimiseksi.

Vaihtoehdoisen reitin kohdemolekyyliksi valittiin kahdesta 5-renkaasta koostuva bisyklinen molekyyli **9.07**. Tästä molekyylistä voitaisiin myöhemmin jatkaa eteenpäin ja neljän reaktiovaiheen avulla syntetisoida humilisiini E:n runko, mikä tekee yhdisteestä **9.07** tärkeän välituotteen. Lähtöaineena käytetään yksinkertaista syklopentanonia, josta aldolikondensaation avulla saadaan syntetisoitua enoni **9.02**, joka puolestaan voidaan hapettaa isopropyylisyklopentanoniksi **9.03**. Yhdisteen **9.04** saavuttamiseksi kokeiltiin muutamia eri reaktioita, joista toimivaksi osoittautui ketonin muuttaminen imiiniksi, johon Michael-additio voidaan tehdä ja saatu Michael-additiotuote hydrolysoidaan ketoniksi. Myös vaiheen e) dehydrogenaatioreaktioon jouduttiin kokeilemaan useita eri olosuhteita. Lopulta Pd(TFA)<sub>2</sub>-katalysoitu hapetusreaktio antoi halutun enonin **9.05**. Se voitiin Lewis-hapon avulla syklistoida tuotteeksi **9.06**, joka voitiin regioselektiivisesti pelkistää alkoholiksi **9.07**. Tämä reitti on esitetty kaaviossa 52.



**Kaavio 52.** Toteutettu synteesireitti yhdisteen **9.07** syntetisoimiseksi, joka tarjoaa potentiaalisen reitin kohti humilisiini E:n rungon synteesiä.

Tavoite vaihtoehtoisen synteesireitin löytämisestä kohti humilisiini E:n runkoa saavutettiin. Toteutettu synteesireitti on toimiva, skaalattavissa ylöspäin ja potentiaalinen vaihtoehto käytettäväksi osana humilisiini E:n totaalisynteesiä. Osassa reaktioista saannot ovat keskinkertaisia, jopa huonoja, mikä kertoo siitä, että tällaisenaan ne vaativat vielä optimointia. Vedytysreaktion saantoa voitaisiin parantaa esimerkiksi vaihtamalla käytetty liuotin etyyliasetaatista johonkin helpommin haihtuvaan, kuten dietyylieetteriin. Michael-additiossa voitaisiin kokeilla käyttää kiraalista imiiniä, joille on kirjallisuudessa raportoitu erinomaisia saantoja ja selektiivisyyksiä Michael-additioreaktioissa.<sup>50</sup> Dehydrogenaatioreaktiossa voitaisiin kokeilla esimerkiksi lisätä käytetyn katalyytin määrää tai reaktioaikaa ja selvittää, auttaisiko se ajamaan reaktion loppuun asti.

## 11 Kokeelliset menetelmät

Kaikki kokeellisen osan reaktiot suoritettiin argonkaasukehän alla. Reaktioissa käytettiin uunissa kuivattuja lasiastioita sekä MBraun SPS-800-liuotinkuivausjärjestelmästä otettuja kuivia liuottimia, ellei toisin mainita. Reaktioiden seuraamiseen TLC:llä ja R<sub>F</sub>-arvojen laskemiseen käytettiin Merck silica gel F254 (200–400 mesh) -levyjä. TLC-levyt värjättiin

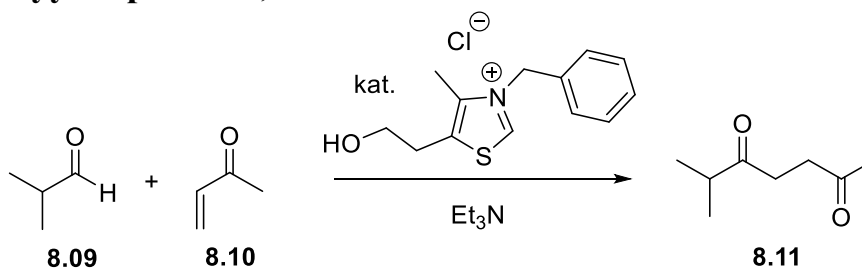


kaliumpermanganaattiliuoksella (4 g  $\text{KMnO}_4$ , 30 g  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 7,5 ml 1M NaOH, 450 ml  $\text{H}_2\text{O}$ ). Tuotteet puhdistettiin flash-kromatografisesti Merck silica gel 60 (230–400 mesh) -silikalla.

NMR-mittaukset suoritettiin Bruker Avance III 300 MHz - ja Bruker Avance 500 MHz -spektrometreillä 30 °C:n lämpötilassa. Piikkien siirtymät ilmoitettiin ppm:nä suhteessa deuteroidun liuottimen siirtymään. IR-spektrit mitattiin Bruker Tensor 27 FTIR -spektrometrillä. Yhdisteiden tarkat massat määritettiin Agilent 6560 Ion Mobility Q-TOF-massaspektrometrillä.

## 11.1 Aiemmin toteutetun synteisireitin optimointiin liittyvät reaktiot

### 11.1.1 6-metyyliheptaani-2,5-dioni



Metyylivinylyliketonin **8.10** (6,21 ml, 1 ekviv., 71,34 mmol), isobutyryialdehydin **8.09** (6,51 ml, 1 ekviv., 71,34 mmol), katalyytin (1,92 g, 0,1 ekviv., 7,13 mmol) ja trietyyliamiinin (6,46 ml, 0,6 ekviv., 42,80 mmol) seos lämmitettiin paineputkessa 80 °C:een ja annettiin sekoittua 20 h. Reaktioseoksen annettiin jäähtyä huoneenlämpöön, jonka jälkeen lisättiin kylläistä  $\text{NaHCO}_3$ :n vesiliuosta, kunnes kiinteä aines oli kokonaan liuennut. Seosta uutettiin dietyylieetterillä (3×20 ml), yhdistetyt orgaaniset faasit kuivattiin  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ :llä ja liuotin haihdutettiin rotavaporilla. Raakatuote puhdistettiin pylväskromatografiolla ( $\text{Et}_2\text{O}$ :pentaani, 10 % gradientti).

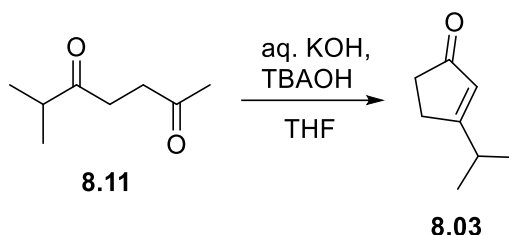
Saanto: 6,32 g (62 %)

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,70–2,64 (m, 4H), 2,59 (osittain peittynyt septetti,  $J = 6,9$  Hz), 2,13 (s, 3H), 1,06 (d,  $J = 7,0$  Hz, 6H)

$^{13}\text{C}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 213,4, 207,5, 41,0, 37,1, 34,1, 30,2, 18,5

$^1\text{H}$  NMR ja  $^{13}\text{C}$  NMR-spektrit vastaavat kirjallisuudessa raportoituja arvoja.<sup>54</sup>

### 11.1.2 3-isopropyylisyklopent-2-en-1-oni



6-metyyliheptaani-2,5-dionin **8.11** (1 g, 1 ekviv., 7,0 mmol), 5% KOH:n vesiliuoksen (25 ml) ja tetrabutyyliammoniumhydroksidin (katalyyttinen määrä) liuosta THF:ssä (20 ml) refluksoitii 20 h. Lämmitys lopetettiin ja reaktioseoksen annettiin jäähtyä huoneenlämpöön. Lisättiin 20 ml vettä ja THF haihdutettiin rotavaporilla. Reaktioseosta uutettiin dietyylieetterillä (5×20 ml), DCM:llä (3×20 ml) ja lopulta kloroformilla (20 ml), jotta tuote saataisiin siirrettyä orgaaniseen faasiin. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin kylläisellä suolavedellä, kuivattiin Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:llä ja raakatuote puhdistettiin kromatografisesti Combiflashilla (Et<sub>2</sub>O:pentaani, 40 % gradientti).

Saanto: 0,30 g (34 %)

R<sub>f</sub> (40 % EtOAc/heksaani): 0,47

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5,92 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 2,67-2,58 (m, 3H), 2,41-2,37 (m, 2H), 1,17 (d, *J* = 6,9 Hz, 6 H)

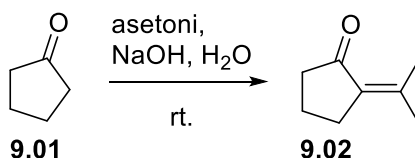
<sup>1</sup>H NMR-spektrissä havaittiin myös dietyylieetteriä: 3,46 (q, CH<sub>2</sub>), 1,19 (t, CH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 210,4, 188,7, 128,0, 35,5, 32,4, 29,7, 21,1

<sup>1</sup>H NMR- ja <sup>13</sup>C NMR-spektrit vastaavat kirjallisuudessa esitettyjä arvoja.<sup>54,55</sup>

## 11.2 Vaihtoehtoisen synteesisireitin reaktiot

### 11.2.1 2-Isopropyylideenisyklopentanoni



Natriumhydroksidin (20 g, 0,5 mol, 1,25 ekviv.) liuokseen vedessä (660 ml) lisättiin tipoitain ja samanaikaisesti syklopentanoni **9.01** (35,4 ml, 0,4 mol, 1 ekviv.) sekä asetoni (108,8 ml, 1,47

mol, 3,67 ekviv.) huoneenlämmössä ja reaktiota sekoitettiin 20 h. Reaktioseosta uutettiin dietyylieetterin ja pentaanin seoksella (1:1, 3×100 ml). Jäljelle jäänyt reaktioseos neutraloitiin etikkahapolla ja uutettiin dietyylieetterin ja pentaanin seoksella (1:1, 3×100 ml) Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:llä ja liuotin haihdutettiin pois. Raakatuote puhdistettiin vakuunitislaamalla, kiehumispiste 89–100 °C, paine 28–33 mbar. (HUOM! Tuotetta tislautuu pieniä määriä ulos jo alhaisemmassa lämpötilassa ja korkeammassa paineessa. Kun lämpötilaa nostetaan tuotteen talteenottamiseksi, mukaan tulee epäpuhtauksia. Epäpuhdasta tuotetta päätettiin käyttää seuraavassa vaiheessa ja tislata uudestaan vedytyksen jälkeen.)

Saanto: 12,6 g (26 %)

R<sub>f</sub> (20 % EtOAc/heksaani): 0,56

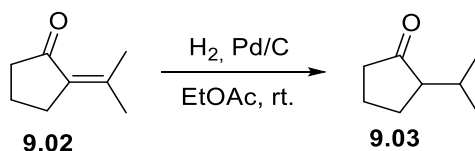
IR (KBr): 823, 1003, 1182, 1263, 1367, 1411, 1440, 1630, 1704, 1746, 2909, 2964

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,56 (tt, *J* = 7,2, 1,7 Hz, 2H), 2,27 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,82 (osittain peittynyt kvint, *J* = 7,6 Hz, 2 H) 1,80 (s, 3H)

<sup>13</sup>C NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 207,9, 147,3, 131,2, 40,8, 29,7, 24,7, 20,6, 19,6

<sup>1</sup>H NMR- ja <sup>13</sup>C NMR-spektrit vastaavat kirjallisuudessa esitettyjä arvoja.<sup>56,57</sup>

### 11.2.2 2-isopropyylisyklopentan-1-oni



2-isopropylideenisyklopentanonin **9.02** (6,2 g, 49,93 mmol, 1 ekviv.) liuokseen etyyliasetaatissa (30 ml) lisättiin Pd/C (300 mg, 5 %) huoneenlämmössä. Syntynyttä suspensiota sekoitettiin samalla kun reaktiokolvi huuhdeltiin ensin argonilla (3× vakuumi/argon) ja sen jälkeen vedyllä (3× vakuumi/vety) siten, että kolviin jäi vetykaasukehä. Reaktiota sekoitettiin huoneenlämmössä 22 h. Kun reaktio oli edennyt loppuun, reaktiokolvi huuhdeltiin argonilla (3× vakuumi/argon), reaktioseos suodatettiin seliitin läpi etyyliasetaatilla (5×10 ml) ja liuotin haihdutettiin rotavaporilla. Edellisestä vaiheesta jääneiden epäpuhtauksien ja jäljelle jääneen liuottimen poistamiseksi vedytetty tuote vakuunitislattiin, kiehumispiste 85–86 °C, paine 50 mbar, kaikkea liuotinta ja epäpuhtauksia ei kuitenkaan onnistuttu poistamaan.

Saanto: 4,98 g (79 %)

R<sub>f</sub> (20 % EtOAc/heksaani): 0,48

IR (KBr): 826, 931, 1151, 1270, 1467, 1733, 2338, 2874, 2959

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,32-2,21 (m, 1H), 2,17-2,08 (m, 1H), 2,07-1,94 (m, 4H), 1,80-1,62 (m, 2H), 0,97 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 0,80 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H)

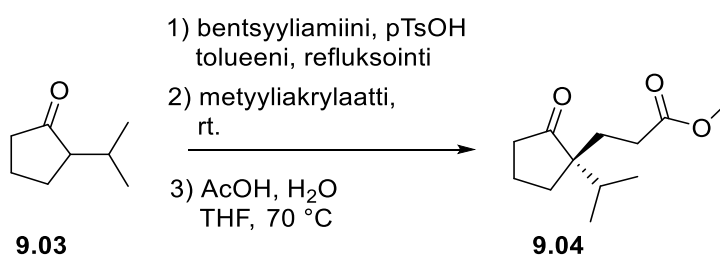
$^1\text{H}$  NMR-spektrissä havaittiin myös etyyliasettaattia: 4,10 (q,  $\text{CH}_2$ ), 2,02 (s,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ) 1,24 (t,  $\text{CH}_3$ )

$^{13}\text{C}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 221,1, 55,2, 39,3, 27,5, 24,8, 21,2, 20,7, 18,5.

$^{13}\text{C}$  NMR-spektrissä havaittiin myös etyyliasettaattia: 171,2,60,5, 21,1, 14,3

$^1\text{H}$  NMR ja  $^{13}\text{C}$  NMR-spektrit vastaavat kirjallisuudessa raportoituja arvoja.<sup>58</sup>

### 11.2.3 Metyyli-3-(1-isopropyli-2-oksosyklopentyli)propanoaatti



2-isopropyyliisoklopentan-1-onin **9.03** (3,0 g, 26,15 mmol, 1 ekviv.), bentsyyliamiinin (2,86 ml, 16,15 mmol 1,1 ekviv.) ja p-tolueenisulfonihapon (katalyyttinen määrä) seosta tolueenissa (25 ml) refluksoitii 4,5 h käyttäen Dean-Stark-laitetta. Reaktioseoksen annettiin jäähtyä huoneenlämpöön ja haihtuvat yhdisteet haihdutettiin rotavaporilla. Jäljelle jääneeseen seokseen lisättiin metyyliakrylaatti (17,9 ml, 8,29 ekviv. 197,07 mmol) ja reaktiota sekoitettiin 66 h huoneenlämmössä. Tämän jälkeen lisättiin 10 % etikkahapon vesiliuosta (13,6 ml) ja THF (9 ml) ja näin saatu reaktioseos lämmitettiin 70 °C:een ja sekoitettiin 24 h. Reaktio sammutettiin kylläisellä  $\text{NaHCO}_3$ :n vesiliuksella, uutettiin DCM:llä (4×15 ml) ja yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin kylläisellä  $\text{NaHCO}_3$ :n vesiliuksella (30 ml), kuivattiin  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ :llä liuotin haihdutettiin ja raakatuote puhdistettiin kromatografisesti Combiflashilla (EtOAc/heksaani, 20 % gradientti).

Saanto: 1,38 g (27 %)

$R_f$  (20 % EtOAc/heksaani): 0,43

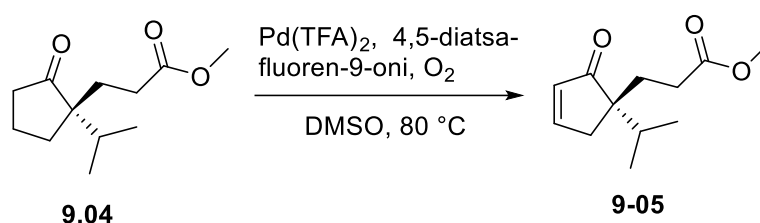
IR (KBr): 997, 1031, 1169, 1201, 1370, 1436, 1728, 2877, 2959  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,65 (s, 3H), 2,40-2,22 (m, 3H), 2,13 (dd,  $J = 18,5, 9,5$  Hz, 1H), 2,05-1,92 (m, 2H), 1,91-1,84 (m, 2H), 1,79 (ddd,  $J = 10,2, 6,3, 4,4$  Hz, 2H), 1,66-1,57 (m, 1H), 0,85 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 0,79 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H)

$^{13}\text{C}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 223,0, 174,2, 54,1, 51,7, 39,5, 30,1, 30,0, 29,2, 28,7, 18,8, 18,3, 17,1

HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  laskettu  $[\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Na}]^+$  235,1305; mitattu 235,1305

### 11.2.4 Metyyli-3-(1-isopropyyli-2-oksosyklopent-3-en-1-yyli)propanoaatti



$\text{Pd(TFA)}_2$ :n (0,24 g, 0,71 mmol, 0,3 ekv.) ja diatsa-4,5-fluoren-9-onin (0,043 g, 0,24 mmol, 0,1 ekv.) seosta DMSO:ssa (2,94 ml) kuplitettiin hapella minuutin ajan, jonka jälkeen lisättiin metyyli-3-(1-isopropyyli-2-oksosyklopentyyli)propanoaatti **9.04** (0,5 g, 2,36 mmol, 1 ekv.) huoneenlämmössä. Reaktioseos lämmitettiin 80 °C:een ja sekoitettiin happikaasun alla 26 h. Reaktioseos suodatettiin seliitin läpi dietyylieetterillä (4×10 ml) ja yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin jääkylmällä vedellä (2×20 ml) DMSO:n poistamiseksi. Orgaaninen faasi kuivattiin  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ :llä ja liuotin haihdutettiin. Raakatuote puhdistettiin kromatografisesti Combiflashilla. (EtOAc:heksaani, 30 % gradientti).

Saanto: 0,33 g (66 %)

$R_f$  (30 % EtOAc/heksaani): 0,38

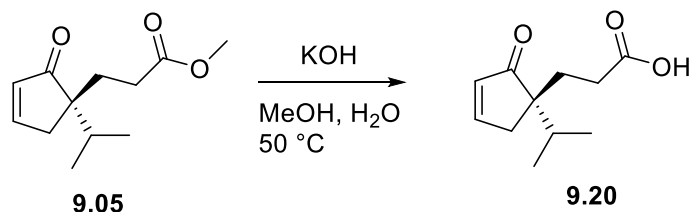
IR (KBr): 670, 815, 1165, 1198, 1696, 1435, 1735, 2876, 2960  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,69 (dt,  $J = 5,8, 2,6$  Hz, 1H), 6,14 (dt,  $J = 5,8, 2,1$  Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,64 (dt,  $J = 19,7, 2,4$  Hz, 1H), 2,26 (dt,  $J = 19,6, 2,4$  Hz, 1H), 2,17 (näennäinen t,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 1,97 (osittain peittynyt sept.,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 1,91-1,82 (m, 2H), 0,92 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 0,71 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 214,3, 174,0, 163,8, 134,9, 52,7, 51,8, 37,1, 32,6, 31,0, 28,9, 17,6, 17,5

HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  laskettu  $[\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Na}]^+$  233,11482; mitattu 233,1146;  $\Delta = 0,2$  mDa.

### 11.2.5 3-(1-isopropyyli-2-oksosyklopent-3-en-1-yyli)propionihappo

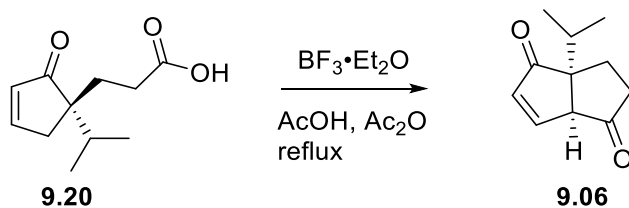


KOH:n (0,1 g, 1,78 mmol, 1,25 ekviv.), metanolin (10 ml) ja veden (2 ml) liuokseen lisättiin metyyli-3-(1-isopropyyli-2-oksosyklopent-3-en-1-yyli)propanoaatti **9.05** (0,3 g, 1,43 mmol, 1 ekviv.) huoneenlämmössä. Reaktioseos lämmitettiin 50 °C:seen, jossa sitä sekoitettiin 19 h. Reaktioseoksen annettiin jäähtyä huoneenlämpöön ja haihtuvat yhdisteet haihdutettiin rotavaporilla. Lisättiin 20 ml kylläistä suolavettä, josta saatu seos happamoitettiin 2M HCl:llä siten, että sen pH oli ~1. Seosta uutettiin kloroformilla (4×15 ml), yhdistetyt orgaaniset faasit kuivattiin Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:llä ja liuotin haihdutettiin. Saatu raakatuote, 3-(1-isopropyyli-2-oksosyklopent-3-en-1-yyli)propionihappo, käytettiin sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

Saanto: 0,33 g (119 %, massatase)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,70 (dt, *J* = 5,8, 2,7 Hz, 1H), 6,16 (dt, *J* = 5,8, 2,0 Hz, 1H), 2,65 (dt, *J* = 19,8, 2,4 Hz, 1H) 2,24 (osittain peittynyt dt, *J* = 15,2, 2,4 Hz, 1H), 2,22 (t, *J* = 8,3 Hz, 2H), 1,98 (osittain peittynyt sept., *J* = 6,8 Hz, 1H), 1,92-1,79 (m, 2H), 0,92 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,72 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

### 11.2.6 3a-isopropyyli-2,3,3a,6a-tetrahydropentaleeni-1,4-dioni



Etikkahapon (5,66 ml) ja etikkahappoanhydridin (0,56 ml) liuokseen lisättiin edellisestä vaiheesta saatu raakatuote, 3-(1-isopropyyli-2-oksosyklopent-3-en-1-yyli)propionihappo **9.20** (0,33 g, 1 ekviv., 1,70 mmol) joiden muodostamaa liuosta refluksoititiin 0,5 h 120 °C:ssa. Lisättiin BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (0,34 mmol, 2,77 mmol, 1,63 ekviv.) ja refluksointia jatkettiin 4 h. Reaktio sammutettiin lisäämällä kylläistä NaHCO<sub>3</sub>:n vesiliuosta sekä kiinteää NaHCO<sub>3</sub>:a, kunnes kuplinta loppui. Saatu seos uutettiin dietyylieetterillä (4×15 ml), yhdistetyt orgaaniset kerrokset

kuivattiin Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:llä ja liuotin haihdutettiin. Saatu raakatuote puhdistettiin kromatografisesti Combiflashilla (EtOAc:heksaani, 35 % gradientti).

Saanto 0,13 g (44 %)

R<sub>f</sub> (30 % EtOAc/heksaani): 0,44

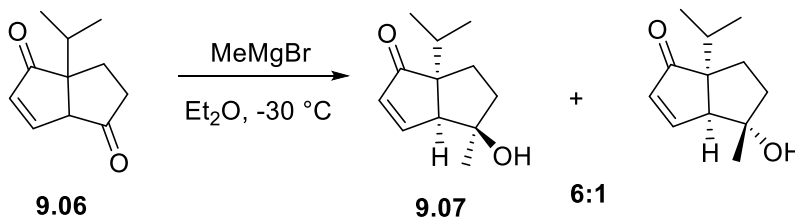
IR (KBr): 817, 1130, 1583, 1702, 1741, 2877, 2964 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,56 (dd, *J* = 5,3, 3,7, 1H), 6,23 (dd, *J* = 5,4, 1,8 Hz, 1H), 3,28 (s, 1H), 2,36 (dt, *J* = 18,1, 10,2 Hz, 1H), 2,29 – 2,23 (m, 1H), 2,17 (ddd, *J* = 13,1, 9,7, 3,4 Hz, 1H), 2,02 (kvint., *J* = 6,7 Hz, 1H), 1,95 (ddd, *J* = 13,3, 10,7, 9,0 Hz, 1H), 0,90 (t, *J* = 6,8 Hz, 6H)

<sup>13</sup>C NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 213,1, 212,9, 159,5, 135,6, 60,0, 59,2, 36,9, 33,8, 27,4, 18,3, 17,5

HRMS (ESI<sup>+</sup>): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> laskettu [C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>H]<sup>+</sup> 179,1067; mitattu 179,1062; Δ = 0,5 mDa.

### 11.2.7 4-hydroksi-6a-isopropyyli-4-metyyli-4,5,6,6a-tetrahydropentaleeni-1(3a*H*)-oni



3a-isopropyyli-2,3,3a,6a-tetrahydropentaleeni-1,4-dionin **9.06** (130 mg, 0,73 mmol, 1 ekviv.) liuokseen kuivassa dietyylieetterissä (6,95 ml) lisättiin tipoitain MeMgBr (0,22 ml, 0,66 mmol, 0,9 ekviv.) -30 °C:ssa ja reaktiota sekoitettiin tässä lämpötilassa 2,5 h. Reaktio sammutettiin NH<sub>4</sub>Cl:n kylläisellä vesiliuoksella ja uutettiin eetterillä (3×15 ml). Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:llä ja liuotin haihdutettiin. Reaktiossa syntyy päätuotetta ja sen diastereomeeriä. Raakatuote puhdistettiin kromatografisesti Combiflashilla. (EtOAc:heksaani, 20% gradientti). Puhtaita diastereomeerejä saatiin erotettua toisistaan suhteessa 6:1.

Saanto: 80 % (diastereomeerien seos, laskettu jäljelle jääneen lähtöaineen määrän, 26 mg, perusteella.)

R<sub>f</sub> (30 % EtOAc/heksaani): 0,12

IR (KBr): 824, 981, 1124, 1183, 1388, 1461, 1685, 2874, 2960, 3434 cm<sup>-1</sup>

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,70 (dd,  $J = 5,8, 3,1$  Hz, 1H), 6,17 (dd,  $J = 5,8, 1,6$  Hz, 1H), 2,75 (dd,  $J = 2,5, 1,5$  Hz, 1H), 1,96 (s, 1H), 1,79 (tdd,  $J = 11,05, 6,9, 3,0$  Hz, 2H), 1,62 – 1,48 (m, 3H), 1,37 (s, 3H) 0,84 (t,  $J = 6,5$  Hz, 6H)

$^{13}\text{C}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  215,2, 164,9, 135,4, 78,8, 61,1, 59,7, 38,7, 34,0, 29,7, 28,8, 18,5, 17,8

HRMS (ESI+):  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  laskettu  $[\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Na}]^+$  217,1199; mitattu 217,1202;  $\Delta = 0,3$  mDa.

Sivudiastereomeerin NMR-karakterisointi:

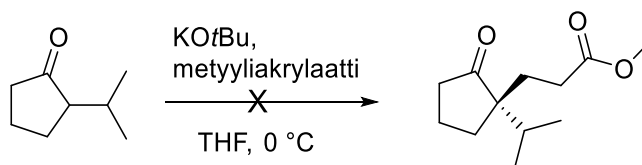
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,55 (dd,  $J = 5,8, 3,1$  Hz, 1H), 6,16 (dd,  $J = 5,8, 1,8$  Hz, 1H), 2,83 (dt,  $J = 3,0, 1,5$  Hz, 1H), 1,99 (ddd,  $J = 24,9, 13,1, 7,7$  Hz, 2H), 1,84 (dd,  $J = 12,8, 6,8$  Hz, 1H), 1,54 (dd,  $J = 13,4, 6,5$  Hz, 1H), 1,43-1,36 (m, 1H), 1,34 (s, 3H), 1,27-1,23 (m, 1H), 0,91 (t,  $J = 6,8, 1,9$  Hz, 6H)

$^{13}\text{C}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 215,6, 163,4, 136,0, 79,9, 62,7, 62,2, 38,3, 33,8, 31,0, 26,0, 18,6, 18,2

## 11.3 Yritetyt reaktiot

### 11.3.1 Metyyli-3-(1-isopropyyli-2-oksosyklopentyyli)propanoatti

#### Yritys 1)

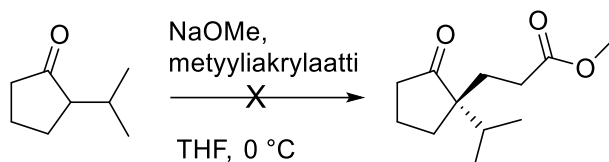


KOtBu:n (0,098 g, 1,1 ekviv., 0,87 mmol) liuokseen kuivassa THF:ssä (1 ml) lisättiin 2-isopropyyliisoklopentan-1-onin (0,1 g, 1 ekviv. 0,79 mmol) liuos kuivassa THF:ssä (4 ml) 0 °C:ssa. Reaktioseosta sekoitettiin 30 min tässä lämpötilassa. Metyyliakrylaatti (1,1 ml, 1,5 ekviv. 1,19 mmol) lisättiin tipoitain 0 °C:ssa. Reaktioseoksen hitaasti lämmitettiin takaisin huoneenlämpöön samalla sekoittaen 20,5 h. Reaktio sammutettiin kylläisellä  $\text{NH}_4\text{Cl}$ :n vesiliuoksella ja uutettiin dietyylieetterillä. (4×8 ml). Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ :llä ja liuotin haihdutettiin rotavaporilla. Raakatuote puhdistettiin kromatografisesti Combiflashilla. ( $\text{Et}_2\text{O}$ :pentaani, 30 % gradientti). Tuotteesta mitattiin  $^{13}\text{C}$  NMR-spektri, jossa esiintyneiden piikkien määrän perusteella pääteltiin, että metyyliakrylaatti oli liittynyt lähtöaineeseen useamman kuin yhden kerran.



Reaktio toistettiin käyttämällä kalium-*tert*-butoksidia 0,1 ekvivalenttia, jolloin vain lähtöainetta onnistuttiin eristämään, eikä haluttua tuotetta havaittu.

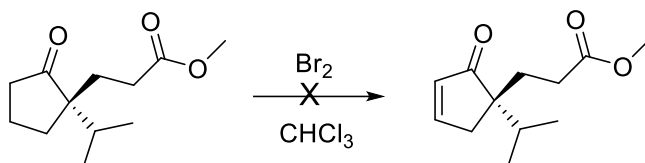
### Yritys 2)



NaOMe:n (0,047 g, 1,1 ekviv., 0,87 mmol) liuokseen kuivassa THF:ssä (1 ml) lisättiin 2-isopropyyliisoklopentan-1-onin (0,1 g, 1 ekviv. 0,79 mmol) liuos kuivassa THF:ssä (4 ml) 0 °C:ssa. Reaktioseosta sekoitettiin 30 min tässä lämpötilassa. Metyyliakrylaatti (1,1 ml, 1,5 ekviv. 1,19 mmol) lisättiin tipoittain 0°C:ssa. Reaktioseoksen hitaasti lämmitä takaisin huoneenlämpöön samalla sekoittaen 20,5 h. Reaktio sammutettiin kylläisellä NH<sub>4</sub>Cl:n vesiliuoksella ja uutettiin dietyylieetterillä. (4×8 ml). Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:llä ja liuotin haihdutettiin rotavaporilla. Raakatuote puhdistettiin kromatografisesti Combiflashilla. (Et<sub>2</sub>O:pentaani, 30 % gradientti). Vain lähtöainetta onnistuttiin eristämään, eikä haluttua tuotetta havaittu.

### 11.3.2 Metyyli-3-(1-isopropyyli-2-oksosyklopent-3-en-1-yyli)propanoaatti

#### Yritys 1)



Metyyli-3-(1-isopropyyli-2-oksosyklopentyyli)propanoaatin (0,2 g, 1 ekviv., 0,94 mmol) liuokseen kloroformissa (10 ml) lisättiin Br<sub>2</sub>:n (0,05 ml, 1,1 ekviv., 1,04 mmol) liuos kloroformissa (2 ml) tipoittain 15 minuutin ajan samalla sekoittaen huoneenlämmössä. Reaktiota sekoitettiin 3,5 h. Reaktio ei vaikuttanut TLC:n perusteella edenneen, minkä takia lisättiin bromiliuosta 50 µl. Reaktiota sekoitettiin 20 h huoneenlämmössä. Reaktio sammutettiin kylläisellä natriumdisulfiitin vesiliuoksella. Reaktioseos pestiin kylläisellä NaHCO<sub>3</sub>:n vesiliuoksella (2×10 ml) ja kylläisellä suolavedellä (2×10 ml), orgaaninen kerros kuivattiin

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:llä ja liuotin haihdutettiin. Saatu raakatuote käytettiin sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

Edellisestä vaiheesta saadun raakatuotteen (0,32 g) liuokseen DMF:ssä (9 ml) lisättiin LiCl (0,22 g) huoneenlämmössä. Reaktioseosta refluksoititiin 3 h. Reaktioseos kaadettiin jääkylmään veteen ja uutettiin dietyylieetterillä (6×15 ml). Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin kylläisellä NaHCO<sub>3</sub>:n vesiliuoksella (2×30 ml) ja kylläisellä suolavedellä (2×30 ml), kuivattiin Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:llä ja liuotin haihdutettiin rotavaporilla. Raakatuote puhdistettiin kromatografisesti Combiflashilla (EtOAc/heksaani, 20 % gradientti). Eristetyn tuotteen <sup>13</sup>C NMR-spektrissä havaittiin kaksi olefiinistä hiiltä siirtymillä  $\delta = 160,7$  ppm ja  $\delta = 125,8$  ppm, josta voitiin päätellä, että dehydrogenaatioreaktio tapahtui. <sup>1</sup>H NMR-spektrissä havaitaan kuitenkin vain yksi vety olefiinisella alueella kemiallisella siirtymällä  $\delta = 7,75$  ppm. DEPT-135 NMR-spektrissä ei nähty lainkaan <sup>13</sup>C NMR-spektrissä havaittua piikkiä siirtymällä  $\delta = 125,8$  ppm. Piikki kemiallisella siirtymällä  $\delta = 160,7$  ppm havaitaan ja sen vaihe on positiivinen. Näiden tietojen perusteella pääteltiin, että lähtöaineen renkaassa olevan ketonin  $\alpha$ -asema dibromautuu ja pelkistyksessä ketonin  $\alpha$ -asemaan jää bromiatomi.

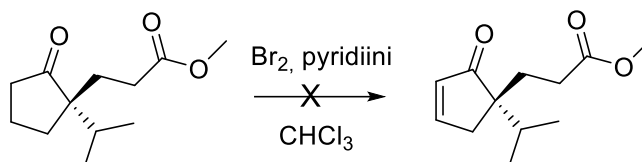
## Yritys 2)

Metyyli-3-(1-isopropyli-2-oksosyklopentyli)propanoaatin (0,2 g, 1 ekviv., 0,94 mmol) liuokseen kloroformissa (10 ml) lisättiin Br<sub>2</sub> (0,048 ml, 1 ekviv., 0,94 mmol) tipoitain samalla sekoittaen huoneenlämmössä. Reaktiota sekoitettiin 19 h. Reaktioseoksesta mitattiin <sup>1</sup>H NMR-spektri, jossa havaitaan muun muassa multipletti kemiallisella siirtymällä  $\delta = 0,78$ – $0,92$  ppm. Multipletin muodon perusteella pääteltiin sen koostuvan useammasta toisiinsa yhdistyneestä dupletista, jotka syntyvät seurauksena isopropyyliryhmän läsnäolosta molekyylissä. Tästä pääteltiin reaktioseoksen sisältävän sekä dibromattua että monobromattua tuotetta. Tämä selittäisi miksi ei havaittu kahta erillistä ja selkeää duplettia, kuten halutun tuotteen <sup>1</sup>H NMR-spektrissä nähdään. Reaktio sammutettiin kylläisellä natriumdisulfiitin vesiliuoksella. Reaktioseos pestiin kylläisellä NaHCO<sub>3</sub>:n vesiliuoksella (2×10 ml) ja kylläisellä suolavedellä (2×10 ml), orgaaninen kerros kuivattiin Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:llä ja liuotin haihdutettiin. Saatu raakatuote käytettiin sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

Edellisestä vaiheesta saadun raakatuotteen (0,25 g) liuokseen DMF:ssä (7 ml) lisättiin LiCl (0,17 g) huoneenlämmössä. Reaktioseosta refluksoititiin 16 h. Reaktioseos kaadettiin jääkylmään veteen ja uutettiin dietyylieetterillä (5×20 ml). Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin kylläisellä NaHCO<sub>3</sub>:n vesiliuoksella (2×20 ml) ja kylläisellä suolavedellä (2×20 ml),

kuivattiin  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ :llä ja liuotin haihdutettiin rotavaporilla. Raakatuote puhdistettiin kromatografisesti Combiflashilla (EtOAc/heksaani, 20 % gradientti). Haluttua enonia ja bromin sisältävää enonia ei onnistuttu erottamaan toisistaan.

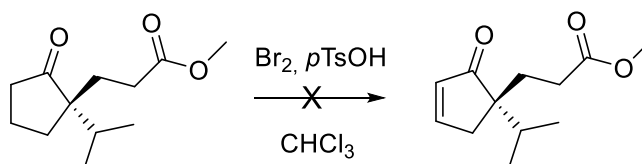
### Yritys 3)



Pyridiinin (0,042 ml, 1,1 ekviv., 0,52 mmol) sekaan lisättiin  $\text{Br}_2$  (0,027 ml, 1,1 ekviv. 0,52 mmol) tipoittain  $0\text{ }^\circ\text{C}$ :ssa muodostaen kiinteän aineen. Metyyli-3-(1-isopropyyli-2-oksosyklopentyyli)propanoaatin (0,1 g, 1 ekviv., 0,47 mmol) liuos DCM:ssä (5 ml) lisättiin tipoittain  $0\text{ }^\circ\text{C}$ :ssa. Reaktiota sekoitettiin 68 h huoneenlämmössä. Reaktioseos pestiin kylläisellä  $\text{NaHCO}_3$ :n vesiliuoksella (10 ml) ja kylläisellä suolavedellä (10 ml) ja liuotin haihdutettiin rotavaporilla, josta saatu raakatuote käytettiin sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

Edellisestä vaiheesta saadun raakatuotteen (0,08 g) liuokseen DMF:ssä (4 ml) lisättiin LiCl (0,054 g) huoneenlämmössä ja reaktioseosta refluksoitettiin 20,5 h. Reaktioseos kaadettiin jääkylmään veteen ja uutettiin dietyylieetterillä ( $5 \times 15$  ml). Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin kylläisellä  $\text{NaHCO}_3$ :n vesiliuoksella ( $2 \times 30$  ml) ja kylläisellä suolavedellä ( $2 \times 30$  ml), kuivattiin  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ :llä ja liuotin haihdutettiin rotavaporilla. Raakatuote puhdistettiin kromatografisesti Combiflashilla (EtOAc/heksaani, 20 % gradientti). Vain lähtöainetta onnistuttiin eristämään eikä haluttua tuotetta havaittu syntyvän reaktiossa lainkaan.

### Yritys 4)

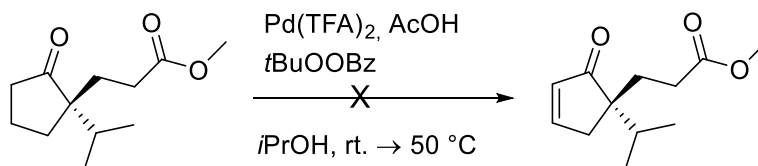


Metyyli-3-(1-isopropyyli-2-oksosyklopentyyli)propanoaatin (0,1 g, 1 ekviv., 0,47 mmol) ja pTsOH:n (0,009 g, 0,1 ekviv., 0,047 mmol) liuokseen kloroformissa (10 ml) lisättiin  $\text{Br}_2$  (0,025 ml, 1 ekviv., 0,47 mmol) tipoittain samalla sekoittaen huoneenlämmössä. Reaktiota sekoitettiin 5,5 h. Reaktioseoksesta mitattiin  $^1\text{H}$  NMR-spektri, josta tehtiin samat havainnot, kuin yrityksessä 2. Tämän perusteella pääteltiin reaktioseoksessa olevan sekä dibromattua

tuotetta, että monobromattua tuotetta. Reaktio sammutettiin kylläisellä natriumdisulfiitin vesiliuoksella. Reaktioseos pestiin kylläisellä  $\text{NaHCO}_3$ :n vesiliuoksella ( $2 \times 10$  ml) ja kylläisellä suolavedellä ( $2 \times 10$  ml), orgaaninen kerros kuivattiin  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ :llä ja liuotin haihdutettiin. Saatu raakatuote käytettiin sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

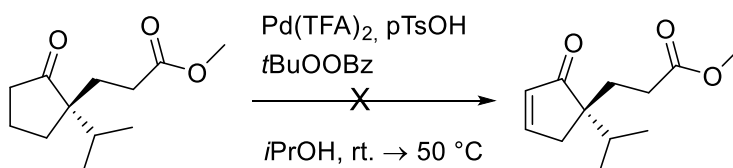
Edellisestä vaiheesta saadun raakatuotteen (0,12 g) liuokseen DMF:ssä (4 ml) lisättiin LiCl (0,082 g) huoneenlämmössä ja reaktioseosta refluksoitettiin 16 h. Reaktioseos kaadettiin jääkylmään veteen ja uutettiin dietyylieetterillä ( $5 \times 15$  ml). Yhdistetyt orgaaniset kerrokset pestiin kylläisellä  $\text{NaHCO}_3$ :n vesiliuoksella ( $2 \times 30$  ml) ja kylläisellä suolavedellä ( $2 \times 30$  ml), kuivattiin  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ :llä ja liuotin haihdutettiin rotavaporilla. Raakatuote puhdistettiin kromatografisesti Combiflashilla (EtOAc/heksaani, 20 % gradientti). Haluttua enonia ja bromin sisältävää enonia ei onnistuttu erottamaan toisistaan.

### Yritys 5)



$\text{Pd}(\text{TFA})_2$ :n (0,008 g, 0,1 ekviv., 0,024 mmol) suspensioon 2-propanolissa (2,36 ml) lisättiin huoneenlämmössä AcOH (0,067 ml, 5 ekviv., 1,18 mmol), metyyli-3-(1-isopropyyli-2-oksosyklopentyyli)propanoaaatti (0,05 g, 1 ekviv., 0,24 mmol) ja tBuOOBz (0,058 ml, 1,3 ekviv., 0,31 mmol), tässä järjestyksessä. Reaktiota sekoitettiin huoneenlämmössä 4 h, jonka jälkeen se lämmitettiin  $50\text{ }^\circ\text{C}$ :seen ja sekoitusta jatkettiin 1,5 h. TLC:n perusteella voitiin päätellä, että reaktiossa ei synny lainkaan haluttua tuotetta.

### Yritys 6)



$\text{Pd}(\text{TFA})_2$ :n (0,008 g, 0,1 ekviv., 0,024 mmol) suspensioon 2-propanolissa (2,36 ml) lisättiin huoneenlämmössä *p*-TsOH (0,034 g, 0,6 ekviv., 0,14 mmol), metyyli-3-(1-isopropyyli-2-

okso syklopentyyli)propanoaatti (0,05 g, 1 ekv., 0,24 mmol) ja tBuOOBz (0,058 ml, 1,3 ekv., 0,31 mmol), tässä järjestyksessä. Reaktiota sekoitettiin huoneenlämmössä 4 h, jonka jälkeen se lämmitettiin 50 °C:seen ja sekoitusta jatkettiin 1,5 h. TLC:n perusteella voitiin päätellä, että reaktiossa ei synny lainkaan haluttua tuotetta.

## Kirjallisuus

1. Huber, T.; Wildermuth, R. E. and Magauer, T., 9-Membered Carbocycles: Strategies and Tactics for their Synthesis, *Chem Eur J*, **2018**, *24*, 12107–12120.
2. Donald, J. R. and Unsworth, W. P., Ring-Expansion Reactions in the Synthesis of Macrocycles and Medium-Sized Rings, *Chemistry – A European Journal*, **2017**, *23*, 8780–8799.
3. Dragojlovic, V., Conformational analysis of cycloalkanes, *ChemTexts*, **2015**, *1*, 1–30.
4. Appavoo, S. D.; Huh, S.; Diaz, D. B. and Yudin, A. K., Conformational Control of Macrocycles by Remote Structural Modification Focus Review, **2019**.
5. Hoffmann, R. W., Flexible Molecules with Defined Shape—Conformational Design, *Angew Chem Int Ed Engl*, **1992**, *31*, 1124–1134.
6. Smith, M.; March, J. and Smith, M. B., *March's advanced organic chemistry : reactions, mechanisms, and structure*, John Wiley & Sons, Incorporated, Chicester, 2013.
7. Mazzanti, A. and Casarini, D., Recent trends in conformational analysis, *Wiley Interdiscip Rev Comput Mol Sci*, **2012**, *2*, 613–641.
8. Pracht, P.; Bohle, F. and Grimme, S., Automated exploration of the low-energy chemical space with fast quantum chemical methods, *Phys Chem Chem Phys*, **2020**, *22*, 7169–7192.
9. Deb, T.; Tu, J. and Franzini, R. M., Mechanisms and Substituent Effects of Metal-Free Bioorthogonal Reactions, *Chem Rev*, **2021**, *121*, 6850–6914.
10. Nasipuri, D., *Stereochemistry of Organic Compounds : Principles and Applications*, New Academic Science, Tunbridge Wells, UNITED KINGDOM, 2011.
11. Glaser, R.; Shiftan, D.; Levi-Roso, G.; Ergaz, I.; Geresh, S. and Drouin, M., cis-Cyclononene Conformational Families and a Crystallographic Example of a Skew-Chair-Boat Type-2 Conformation, *J Org Chem*, **2002**, *67*, 5486–5496.
12. Yavari, I.; Kabiri-Fard, H. and Moradi, S., Am1 study of Conformational properties of (E)-Cyclononene†, <https://doi.org/10.3184/030823400103167769>, **2019**, 384–385.
13. Yavari, I.; Amiri, R. and Haghdaei, M., Ab Initio Study of Conformational Properties of (Z,Z)-, (E,Z)-, and (E,E)-Cyclonona-1,5-dienes, *Monatshefte für Chemie / Chemical Monthly 2004 135:8*, **2004**, *135*, 937–950.

14. Roberts, J. D. and Caserio, M. C., *Basic Principles of Organic Chemistry*, Benjamin, 1977.
15. Cope, A. C.; Banholzer, K.; Keller, H.; Pawson, B. A.; Whang, J. J. and Winkler, H. J. S., Molecular Asymmetry of Olefins. III. Optical Stability of trans-Cyclononene and trans-Cyclodecene1, *J Am Chem Soc*, **1965**, *87*, 3644–3649.
16. Pawar, D. M.; Miggins, S. D.; Smith, S. v. and Noe, E. A., Conformational study of cis-cyclononene by dynamic NMR spectroscopy and computational methods, *J Org Chem*, **1999**, *64*, 2418–2421.
17. Tomooka, K.; Ezawa, T.; Inoue, H.; Uehara, K. and Igawa, K., Dynamic chirality of (E)-5-cyclononen-1-one and its enolate, *J Am Chem Soc*, **2011**, *133*, 1754–1756.
18. Anet, F. A. L. and Yavari, I., Conformational Properties of cis,cis-1,5-Cyclononadiene. Dynamic Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy and Iterative Force-Field Calculations, *J Am Chem Soc*, **1977**, *99*, 6496–6499.
19. Connell, A. C. and Whitham, G. H., trans-Cycloalkenes. Part 12. trans,trans- and cis,trans-Cyclonona-1,5-diene, *J Chem Soc Perkin 1*, **1983**, 995–1000.
20. Hubner, M.; Rissom, B. and Fitjer, L., Conformation and Dynamics of (–)-β-Caryophyllene, *Helv Chim Acta*, **1997**, *80*, 1972–1982.
21. Iqbal, M.; Black, R. J. G.; Winn, J.; Reeder, A. T.; Blake, A. J. and Clarke, P. A., Studies on transannulation reactions across a nine-membered ring: the synthesis of natural product-like structures, *Org Biomol Chem*, **2011**, *9*, 5062–5078.
22. Clarke, P. A.; Black, R. J. G. and Iqbal, M., Investigation of transannulation reactions across a cyclononene ring, *Synlett*, **2010**, *2010*, 543–546.
23. Clarke, P. A.; Grist, M. and Ebden, M., An iodocyclisation/elimination approach to a DEF-ring core of FR182877, *Tetrahedron Lett*, **2004**, *45*, 927–929.
24. Drahl, M. A.; Akhmedov, N. G. and Williams, L. J., Selective conversion of an enantioenriched cyclononadienone to the xeniolide, xenibellol, and florldide cores: an integrated routing strategy, *Tetrahedron Lett*, **2011**, *52*, 325–328.
25. Lekky, A.; Ruengsatra, T.; Ruchirawat, S. and Ploypradith, P., Stereoselective Convergent Synthesis of Tetrahydro-5 H-benzo[c]fluorene via Nine-Membered Ring-Closing Metathesis and Transannular Acid-Mediated Cyclization/Nucleophilic Addition, *J Org Chem*, **2019**, *84*, 5277–5291.
26. Illuminati, G. and Mandolini, L., Ring Closure Reactions of Bifunctional Chain Molecules, *Acc Chem Res*, **1981**, *14*, 95–102.

27. Galli, C.; Illuminati, G.; Mandolini, L. and Tamborra, P., Ring-Closure Reactions. 7.1 Kinetics and Activation Parameters of Lactone Formation in the Range of 3- to 23-Membered Rings, *J Am Chem Soc*, **1977**, *99*, 2591–2597.
28. Huber, T.; Weisheit, L. and Magauer, T., Synthesis of Xenia diterpenoids and related metabolites isolated from marine organisms, *Beilstein Journal of Organic Chemistry* *11*:273, **2015**, *11*, 2521–2539.
29. Hoang, T. T.; Dudley, G. B. and Williams, L. J., *Fragmentation Reactions*, Elsevier Ltd, 2014, vol. 6.
30. Kirby, A. J., *Stereoelectronic Effects*, Oxford University Press, Oxford, 1996.
31. Mandal, D. K., *Stereochemistry and Organic Reactions: Conformation, Configuration, Stereoelectronic Effects and Asymmetric Synthesis*, Elsevier Science, 2021.
32. Wharton, P. S., Stereospecific Synthesis of 6-Methyl- trans-5-cyclodecenone, *J Org Chem*, **1961**, *26*, 4781–4782.
33. Wharton, P. S. and Hiegel, G. A., Fragmentation of 1,10-Decalindiol Monotosylates, *J Org Chem*, **1965**, *30*, 3254–3257.
34. Thornton, P. D. and Burnell, D. J., A Pauson-Khand and ring-expansion approach to the aquarane ring system, *Org Lett*, **2006**, *8*, 3195–3198.
35. Larionov, O. V. and Corey, E. J., An unconventional approach to the enantioselective synthesis of caryophylloids, *J Am Chem Soc*, **2008**, *130*, 2954–2955.
36. Boivin, J.; Pothier, J.; Ramos, L. and Zard, S. Z., An expeditious construction of 9-membered rings, *Tetrahedron Lett*, **1999**, *40*, 9239–9241.
37. McCarroll, A. J. and Walton, J. C., Programming Organic Molecules: Design and Management of Organic Syntheses through Free-Radical Cascade Processes, *Angew Chem Int Ed*, **2001**, *40*, 2224–2248.
38. Molander, G. A.; Le Huérou, Y. and Brown, G. A., Sequenced reactions with samarium(II) iodide. Sequential intramolecular Barbier cyclization/Grob fragmentation for the synthesis of medium-sized carbocycles, *J Org Chem*, **2001**, *66*, 4511–4516.
39. Ohtsuka, Y. and Oishi, T., An effective synthesis of Medium-Ring Ketones, *Tetrahedron Lett*, **1979**, *46*, 4487–4490.
40. Corey, E. J.; Mitra, R. B. and Uda, H., Total Synthesis of d,l-Caryophyllene and d,l-Isocaryophyllene, *J Am Chem Soc*, **1964**, *86*, 485–492.
41. Renneberg, D.; Pfander, H. and Leumann, C. J., Total synthesis of coraxeniolide-A, *J Org Chem*, **2000**, *65*, 9069–9079.



42. Paquette, L. A.; Yang, J. and Long, Y. O., Concerning the antileukemic agent jatrophatrione: The first total synthesis of a [5.9.5] tricyclic diterpene, *J Am Chem Soc*, **2002**, *124*, 6542–6543.
43. Paquette, L. A.; Nakatani, S.; Zydowsky, T. M.; Edmondson, S. D.; Sun, L. Q. and Skerlj, R., Studies Directed toward the Synthesis of the Unusual Antileukemic Diterpene Jatrophatrione. 1. A Solution to the Problem of Chirality Merger during Elaboration of the Entire Carbocyclic Framework, *J Org Chem*, **1999**, *64*, 3244–3254.
44. Paquette, L. A.; Edmondson, S. D.; Monck, N. and Rogers, R. D., Studies Directed toward the Synthesis of the Unusual Antileukemic Diterpene Jatrophatrione. 2. Functionalization of Advanced Polycyclic Precursors to the 9-Epi and 8,9-Dehydro Congeners, *J Org Chem*, **1999**, *64*, 3255–3265.
45. Sun, L. L.; Li, W. S.; Li, J.; Zhang, H. Y.; Yao, L. G.; Luo, H.; Guo, Y. W. and Li, X. W., Uncommon Diterpenoids from the South China Sea Soft Coral *Sinularia humilis* and Their Stereochemistry, *J Org Chem*, **2021**, *86*, 3367–3376.
46. Pallerla, R. R., Studies Towards Synthesis of Favipiravir & Humilisin E, *JYU dissertations*, **2023**.
47. Tice, C. M. and Heathcock, C. H., Synthesis of Sesquiterpene Antitumor Lactones. 8.1 An Approach to the Synthesis of Pseudoguianolides Based on Oxy-Cope Rearrangement, *J Org Chem*, **1981**, *46*, 9–13.
48. Berthelot, P.; Vaccher, C.; Devergnies, M.; Flouquet, N. and Debaert, M., Synthesis and studies of piperidinone, the major metabolite of a new antidepressant drug S 3344, *J Heterocycl Chem*, **1988**, *25*, 1525–1529.
49. Alves, J. C. F.; Simas, A. B. C. and Costa, P. R. R., Formal enantioselective synthesis of (+)-vincamine. The first enantioselective route to (+)-3,14-epivincamine and its enantiomer, *Tetrahedron Asymmetry*, **1999**, *10*, 297–306.
50. d'Angelo, J.; Desmaële, D.; Dumas, F. and Guingant, A., The asymmetric Michael addition reactions using chiral imines, *Tetrahedron Asymmetry*, **1992**, *3*, 459–505.
51. Leskinen, M. V.; Madarász, Á.; Yip, K.-T.; Vuorinen, A.; Pápai, I.; Neuvonen, A. J. and Pihko, P. M., Cross-Dehydrogenative Couplings between Indoles and  $\beta$ -Keto Esters: Ligand-Assisted Ligand Tautomerization and Dehydrogenation via a Proton-Assisted Electron Transfer to Pd(II), *J Am Chem Soc*, **2014**, *136*, 6453–6462.
52. Diao, T.; Wadzinski, T. J. and Stahl, S. S., Direct aerobic  $\alpha,\beta$ -dehydrogenation of aldehydes and ketones with a Pd(TFA)<sub>2</sub>/4,5-diazafluorenone catalyst, *Chem Sci*, **2012**, *3*, 887–891.
53. Pan, G.-F.; Zhu, X.-Q.; Guo, R.-L.; Gao, Y.-R. and Wang, Y.-Q., Synthesis of Enones and Enals via Dehydrogenation of Saturated Ketones and Aldehydes, *Adv Synth Catal*, **2018**, *360*, 4774–4783.

54. Cohen, T.; Zhang, B. and Cherkauskas, J. P., A general preparative method for carbonyl-protected  $\gamma$ -lithioketones via reductive lithiation. Synthetic uses of the bishomoenolate equivalents, *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 11569–11584.
55. Kats-Kagan, R. and Herzon, S. B., The Discovery of a Novel Route to Highly Substituted  $\alpha$ -Tropolones Enables Expedient Entry to the Core of the Gukulenins, *Org Lett*, **2015**, *17*, 2030–2033.
56. Ono, N.; Tamura, R.; Eto, H.; Hamamoto, I.; Nakatsuka, T.; Hayami, J. and Kaji, A., A new olefin synthesis. Synchronous elimination of nitro and ester groups or nitro and keto groups from  $\beta$ -nitro esters or  $\beta$ -nitro ketones, *J Org Chem*, **1983**, *48*, 3678–3684.
57. Krauss, S. R. and Smith, S. G., Kinetics and mechanism of the conjugate addition of lithium dimethylcuprate to  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones, *J Am Chem Soc*, **1981**, *103*, 141–148.
58. Xing, D. and Dong, G., Branched-Selective Intermolecular Ketone  $\alpha$ -Alkylation with Unactivated Alkenes via an Enamide Directing Strategy, *J Am Chem Soc*, **2017**, *139*, 13664–13667.

## Liitteet

- LIITE 1: Diketonin **8.11**  $^1\text{H}$  NMR-spektri
- LIITE 2: Diketonin **8.11**  $^{13}\text{C}$  NMR-spektri
- LIITE 3: Isopropyylisyklopentenonin **8.03**  $^1\text{H}$  NMR-spektri
- LIITE 4: Isopropyylisyklopentenonin **8.03**  $^{13}\text{C}$  NMR-spektri
- LIITE 5: Isopropylideenisyklopentanonin **9.02**  $^1\text{H}$  NMR-spektri
- LIITE 6: Isopropylideenisyklopentanonin **9.02**  $^{13}\text{C}$  NMR-spektri
- LIITE 7: Isopropylideenisyklopentanonin **9.02** IR-spektri
- LIITE 8: Isopropyylisyklopentanonin **9.03**  $^1\text{H}$  NMR-spektri
- LIITE 9: Isopropyylisyklopentanonin **9.03**  $^{13}\text{C}$  NMR-spektri
- LIITE 10: Isopropyylisyklopentanonin **9.03** IR-spektri
- LIITE 11: Diketonin **9.04**  $^1\text{H}$  NMR-spektri
- LIITE 12: Diketonin **9.04**  $^{13}\text{C}$  NMR-spektri
- LIITE 13: Diketonin **9.04** DEPT-135 NMR-spektri
- LIITE 14: Diketonin **9.04** IR-spektri
- LIITE 15: Enonin **9.05**  $^1\text{H}$  NMR-spektri
- LIITE 16: Enonin **9.05**  $^{13}\text{C}$  NMR-spektri
- LIITE 17: Enonin **9.05** DEPT-135 NMR-spektri
- LIITE 18: Enonin **9.05** IR-spektri
- LIITE 19: Enonihapon **9.20**  $^1\text{H}$  NMR-spektri
- LIITE 20: Bisyklisen diketonin **9.06**  $^1\text{H}$  NMR-spektri
- LIITE 21: Bisyklisen diketonin **9.06**  $^{13}\text{C}$  NMR-spektri
- LIITE 22: Bisyklisen diketonin **9.06** DEPT-135 NMR-spektri
- LIITE 23: Bisyklisen diketonin **9.06** IR-spektri
- LIITE 24: Alkoholin **9.07**  $^1\text{H}$  NMR-spektri
- LIITE 25: Alkoholin **9.07**  $^{13}\text{C}$  NMR-spektri
- LIITE 26: Alkoholin **9.07** DEPT-135 NMR-spektri
- LIITE 27: Alkoholin **9.07** IR-spektri
- LIITE 28: Alkoholin **9.07** NOESY-spektri
- LIITE 29: Sivudiastereomeerin **9.21**  $^1\text{H}$  NMR-spektri
- LIITE 30: Sivudiastereomeerin **9.21**  $^{13}\text{C}$  NMR-spektri

