



N-Haloreagenssit ja Halogeenisidos Orgaanisessa Synteessissä

Jyväskylän yliopisto
Kemian laitos
30.07.2023
Joonas Komulainen
joonas.s.komulainen@student.jyu.fi

Tiivistelmä

Tutkielman lähtökohdaksi ja perspektiiviksi on valittu heterosyklisen synteessin. Kirjallinen osio on kirjoitettu 2022-2023, käsittelee *N*-substituoituja haloreagensseja ja niiden käyttöä halosyklisointireaktioissa, erityisesti halosyklisointireaktioissa sekä halolaktonisoinnissa. Lisäksi tutkielma käsittelee halogeenisidosta, erityisesti sovellusmahdollisuuksien osalta synteessissä. Johdannossa lukija perehdytetään *N*-haloreagenssien perusteisiin ja sitä seuraavassa halogeenisidokappaleessa halogeenisidoksen perusteisiin. *N*-haloreagenssikappaleessa käydään kirjallisuuden pohjalta läpi käytetyimpiä *N*-haloreagensseja, kuten *N*-halosukkinimidit, *N*-halosakariinit, *N*-halohtalimidit, *N*-halosulfonamidit ja 1,3-halohydantoinit, joita voidaan käyttää halosyklisointireaktioissa. Halosyklisointikappaleessa esitetään regioselektiivisyyttä ennustavat Baldwinin renkaansulkemissäännöt ja nomenklatuuri. Halosyklisointireaktioihin ja -laktonisointiin esitetään stereoselektiivisyyden selittävät mekanismit ja aiheita käsitellään kirjallisuusesimerkkien kautta, erityisesti katalysoiduissa asymmetrisissä reaktioissa. Lisäksi mukana on haloaminosyklisointeja, alleenien halosyklisointeja, halokarbosyklisointeja ja valittuja radikaalisia halosyklisointeja. Halosyklisointireaktioita hyödyntävä luonnonaineen (-)-sentrolobiinin kokonaissynteesi esitetään havainnollistamaan asymmetristä syklisointireaktiota orgaanisessa synteessissä. Samoin halolaktonisoinnin osalta esitetään luonnonaineiden (-)-herbaarihapon, (-)-gossonorolin ja (-)-boiviniaani B:n kokonaissynteesit. Haloaminosyklisoinnista esitetään (-)-kimonantiinin ja halokarbosyklisoinnista (+)-boschnialaktonin kokonaissynteesi. Tutkielman loppupuolella käydään kirjallisuuden pohjalta läpi halogeenisidoksen käyttökohteita orgaanisessa synteessissä, erityisesti katalyysin ja asymmetrisen kokatalyysin osalta. Lisäksi halogeenisidoksen biologisia ja lääketieteellisiä ominaisuuksia käsitellään lyhyesti.

Kokeellinen osio käsittelee 2016-2017 suoritetun projektin aineistoa. Projektin tavoitteena oli tutkia *N*-halosukkinimidien tai *N*-halosakariinien ja pyridiini-*N*-oksidien välille muodostuvan halogeenisidokseen kompleksin katalyyttistä aktiivisuutta halosyklisointireaktioihin. Tuloksena halolaktonisointireaktioista saatiin hieman korkeampia saantoja (parhaillaan 97 % vs. 84 % kontrolli) ja yhteensä kuusi eri jodilaktonituotetta. Pyridiini-*N*-oksidin halogeenisidoksen ei kuitenkaan havaittu vaikuttavan halolaktonisointireaktion regio- tai enantioselektiivisyyteen (¹H NMR) verrattuna kontrolliin. Toisin sanottuna asymmetristä katalyyysiä ei projektissa saavutettu. Lisäksi projektissa syntetisoitiin ja pylväskromatografian avulla eroteltiin useita alkeenihappoja laktonisointikokeiden lähtöaineiksi. Suurin osa käytetyistä alkeenihapoista ei reaktioolosuhteissa laktonisoitunut ja niidenkin rakenteet on tutkielmassa raportoitu.

Esipuhe

Pro Gradu-tutkielma koostuu kahdesta erillisestä osiosta, jotka on aloitettu OPS-siirtymäajan molemmin puolin. Kokeellinen osio on tehty erikoistyöprojektina Rakesh Puttreddy, PhD, ohjauksessa vuosina 2016-2017 ja kirjoitettu puhtaaksi 2021. Kirjallinen osio on kirjoitettu professori Kari Rissanen ohjauksessa vuosien 2021-2023 aikana. Kiitän professori Kari Rissasta tutkielman ohjaamisesta sekä kärsivällisyydestä. Kiitän Arto Valkosta tutkielman tarkistamisesta ja kattavasta palautteesta. Tutkielman kirjallinen osio on suomenkielinen, mutta kokeellinen osio on englanninkielinen ja kuva-, kaavio- sekä molekyylinumerointi alkaa kielen vaihtuessa alusta. Kokeellinen osio on aikanaan aloitettu erikoistyönä ja kirjoitettu erilliseksi, itsenäiseksi kokonaisuudeksi ja liitetty tutkielmaan pitkälti sellaisenaan.

The experimental work that is presented herein was conducted in June-December of 2016. The report itself was mostly written later in 2021. I thank Professor Kari Rissanen, for his patience, guidance and the opportunity to be included in his research group during the project. I thank Rakesh Puttreddy, PhD, for interesting talks, showing me the ropes around our lab, valuable guidance, the synthesis of all *N*-oxides and some alkenoic acids. I thank Tanja Lahtinen, for guidance, support and access to the dark room where we performed light sensitive reactions. I wish to extend my gratitude to the entire Rissanen research group. The Academy of Finland is acknowledged for project funding. I thank my family and friends, for their support.

Sisällysluettelo (Table of Contents)

Tiivistelmä	i
Esipuhe	ii
Sisällysluettelo (Table of Contents)	iii
Lyhenteet	v
KIRJALLINEN OSIO	1
1 Johdanto	1
2 Halogeenisidos	3
3 <i>N</i>-Haloreagenssit	7
3.1 <i>N</i> -Haloamiinit	11
3.2 <i>N</i> -Haloamidit	12
3.3 <i>N</i> -Haloimidit	14
3.3.1 <i>N</i> -Halosakariinit	15
4 Halosyklisointireaktiot	16
4.1 Halosykloetteröinti	17
4.1.1 Asymmetrinen halosykloetteröinti	17
4.1.2 Käyttö kokonaissynteessissä	20
(-)-Sentrolobiini	20
4.2 Halolaktonisointi	21
4.2.1 Asymmetrinen halolaktonisointi	21
4.2.2 Käyttö kokonaissynteessissä	25
(-)-Herbaarihappo	25
(-)-Gossonoroli ja (-)-Boivinianiini B	26
4.3 Haloaminosyklisointi	27
4.3.1 Asymmetrinen haloaminosyklisointi	27
4.3.2 Käyttö kokonaissynteessissä	29
(-)-Kimonantiini	29
4.4 Alleenien halosyklisointi	30
4.5 Halokarbosyklisointi	31
4.5.1 Asymmetrinen halokarbosyklisointi	31
4.5.2 Käyttö kokonaissynteessissä	33
(+)-Boschnialaktoni	33
4.6 Radikaalinen halosyklisointi	34
5 Halogeenisidos synteessissä	36
5.1 Organokatalyyysi	37
5.2 Asymmetrinen organokatalyyysi	43
5.3 Halogeenisidos biologiassa	47
6 Yhteenveto	52

EXPERIMENTAL SECTION	53
7 Introduction	53
8 Catalytic activity experiments	55
8.1 Experimental procedure	57
8.2 Reagents	57
8.3 Halolactonization reaction optimisation	57
8.4 Iodolactonization of 4-pentenoic acid	58
8.5 Iodolactonization of 2,2-diphenylpent-4-enoic acid	62
8.6 Halolactonization of exo-5-norbornenecarboxylic acid	62
8.7 Iodolactonization of 1-allylcyclohexane-1-carboxylic acid	63
8.8 Iodolactonization of 2-((3-methylbut-2-en-1-yl)oxy)benzoic acid	64
8.9 Iodolactonization of 2-(allyloxy)-3,5-di-tert-butylbenzoic acid	65
8.10 Iodocycloetherification	65
8.11 Aromatic halogenation of 1,3-benzodioxole	66
8.12 Unsuccessful reactions	67
8.12.1 Insufficient data	67
8.13 Chromatography and purification	68
8.14 Characterisation	68
9 Synthetic work	69
9.1 Reagents	69
9.2 Synthesis of 2,2-diphenylpent-4-enoic acid	69
9.3 Synthesis of 1-allylcyclohexane-1-carboxylic acid	70
9.4 Synthesis of 1-allyl-1H-indole-2-carboxylic acid	71
9.5 Synthesis of methyl-2-iodobenzoate	72
9.6 Chromatography	72
9.7 Characterisation	72
10 Discussion	75
10.1 Project overview	75
10.2 Accuracy of the results	75
10.3 Further research	76
11 Conclusions	76
Kirjallisuus (References)	78

Lyhenteet

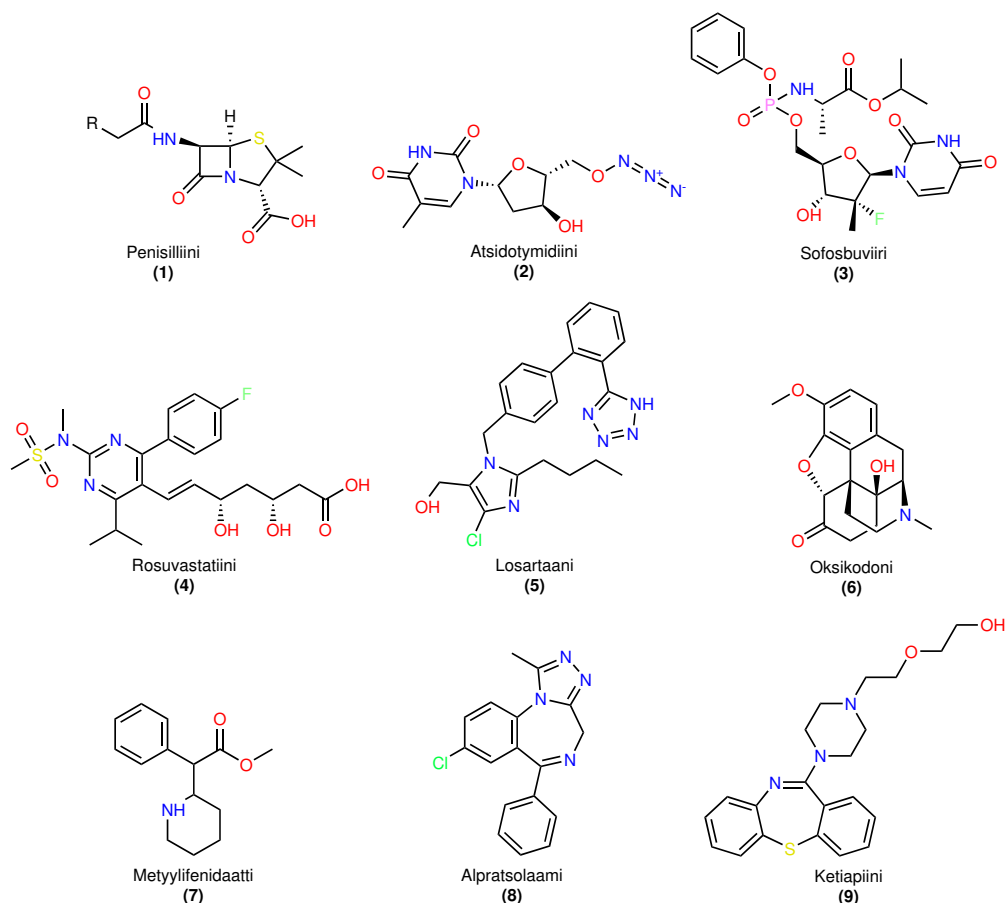
(DHQD)₂PHAL	Hydrokinidiini-1,4-ftalatsinidiyylidieetteri
2m2b	2-Metyyli-2-buteeni
acac	Asetyyliasetonaatti
anti	Antiperiplanaarinen konformeeri
atm	atmosfääripaine, 101325 Pa
AIBN	Atsobisisobutyronitriili
BnBr	Bentsyylibromidi
BnSH	Bentsyylimerkaptani
Boc	tert-Butoksikarbonyyli[<i>tert</i> -Butoksikarbonyyli]
BXB	Biologinen halogeenisidos
Cbz	Bentsyylikloroformaatti
dba	Dibentsylideeniasetoni
DCM	Dikloorimetaani
de	Diastereoylimäärä
DFT	Tiheysfunktionaaliteoria
DMF	Dimetyyliformamidi
DMM	Dipropyleeniglykolidimetyylieetteri
DMSO	Dimetyylisulfoksidi
dr	Diastereomeerinen suhde
EDTA	Etyleenidiamiinitetraetikkahappo
ee	Enantioylimäärä
er	Enantiomeerinen suhde
Et₂O	Dietyylieetteri
EWG	Elektroneja puoleensavetävä ryhmä
HB	Vetysidos
KX	Kaliumhalidi
L-PiPr₂	Kiraalinen N,N-dioksidiligandi (Feng)[Kiraalinen <i>N,N</i> -dioksidiligandi (Feng)]
LiAlH₄	Litiumalumiinihydridi
LiBH₄	Litiumboorihydridi
MS	Molekyyliseula
NAAA	Nukleofiliavusteinen alkeenin aktivointi
NaOMe	Natriummetoksidi

NMR	Ydinmagneettinen resonanssispektroskopia
NOESY	Ytimen Overhauser-ilmiö-spektroskopia
NTf₂	Triflimidaatti
Nu	Nukleofiili
Ph₃PO	Trifenyylifosfiinioksidi
PhCO₂H	Bentsoehappo
PPh₃P	Trifenyylifosfiini
SiPh₃	Trifenyylisilaani
syn	Synperiplanaarinen konformeeri
t-BuOCl	tert-Butyylihypokloriitti [<i>tert</i> -Butyylihypokloriitti]
TBDPS	tert-Butyylidifenyylisilyyli [<i>tert</i> -Butyylidifenyylisilyyli]
TBHP	tert-Butyylihydroperoksidi [<i>tert</i> -Butyylihydroperoksidi]
TEMPO	(2,2,6,6-Tetrametyylipiperidin-1-yyli)oksidanyyli
TFA	Trifluoretikkahappo
THF	Tetrahydrofuraani
TMS	Trimetyylisilyyli
TsCl	4-Tolueenisulfonyylikloridi
TTMSS	Tris(trimetyylisilyyli)silaani
XB	Halogeenisidos
XRD	Röntgendiffraktio

KIRJALLINEN OSIO

1 Johdanto

Lukuisat biologisesti aktiiviset molekyylit ovat heterosykkejä eli sisältävät kahden tai useamman alkuaineen atomin rengasrakenteissaan. Tyypillisiä renkaan heteroatomeja ovat N, O ja S, mutta myös P, Fe, Mg ja Se sisältäviä heterosykkejä tunnetaan.¹ Heterosyklirenkailla on tärkeä rooli monien luonnollisten molekyylien rakenteissa, kuten DNA, RNA, klorofylli, hemoglobiini ja useat vitamiinit.² Uusista markkinoille tulevista lääkeaineista noin 90 % luokitellaan heterosykeihin.³ Heterosyklisten lääkeaineiden (Kuva 1) kuten penisilliinin (1), atsidotymidiinin (2), sofosbuviirin (3) ja rosuvastatiinin (4) kehitystä voidaankin pitää lääketieteellisesti hyvin merkittävänä.⁴ Kuvassa 1 on esitetty myös esimerkkejä muista moderneista heterosyklisistä reseptilääkkeistä⁵, kuten verenpainelääke losartaani (5), kipulääke oksikodoni (6), ADD-lääke metyylyfenidaatti (7), rauhoittava lääke alpratsolaami (8) ja antipsykoottinen lääke ketiapiini (9). Heterosyklisyhdisteiden teolliset sovelluskohteet⁶ ovat mm. väriaineina, muoveina, elintarvikkeiden lisäaineina sekä antioksidantteina.



Kuva 1. Esimerkkejä lääkinnällisesti merkittävistä heterosykeistä.^{4,5}

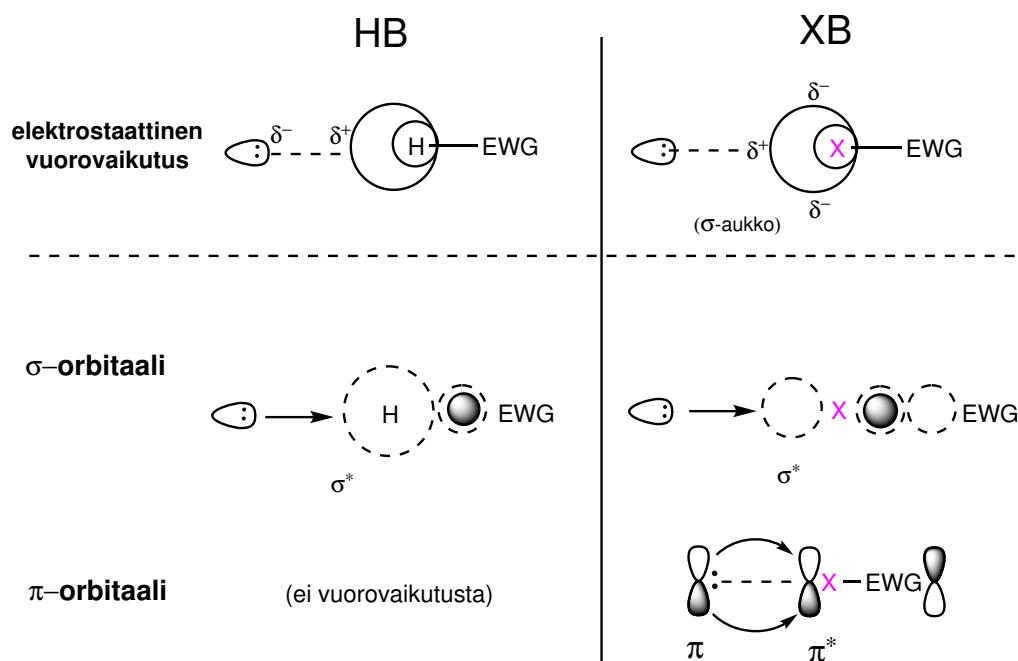
Heterosyklisten yhdisteiden synteesi on tärkeimpiä orgaanisen kemian osa-alueita ja erilaisia synteeseireittejä monimutkaisille heterosykleille on kehitetty⁷ ja kehitetään jatkossakin. Etenkin katalysoidut, heterosyklejä asymmetrisesti valmistavat reaktiot ovat hyödyllisiä lääke- ja luonnonaineiden synteestistrategioissa. Tutkielmassa keskitytään *N*-haloreagenssien käyttöön orgaanisessa synteesissä, erityisesti halosyklisointireaktioiden kautta. Halosyklisointireaktiossa tapahtuu samanaikaisesti syklisointi ja halogenointi. *N*-haloreagenssit ovat helposti käsiteltäviä, huoneenlämmössä kiinteässä olomuodossa olevia, stabiileja reagensseja, joita voidaan käyttää miedoissa reaktio-olosuhteissa.⁸ Molekulaaristen dihalogeenien (X_2) merkittävä ongelma reagensseina on niiden haitallisuus ja käsittelyn vaikeus.

Halogeenit tunnetaan kemiassa elektronegatiivisuudestaan ja korkean elektronitiheyden vuoksi niiden tiedetään toimivan reaktioissa nukleofiileinä. Halogeeniatomin kovalenttinen sidos toiseen atomiin kuitenkin aiheuttaa halogeeniatomille varauksen anisotropisen jakautumisen, muodostaen positiivisesti varautuneen ns. σ -aukon kovalenttisen sidoksen vastakkaiselle puolelle. Anisotropisen varausjakauman σ -aukko vetää puoleensa nukleofiilejä, muodostaen vetysidosta (HB) muistuttavia ei-kovalenttisiä sidoksia. Tämä halogeeniatomien toinen luonne on raportoitu jo 1900-luvulla, mutta vasta äskettäin ilmiö on tieteellisesti hyväksytty ja aihetta on ryhdytty tutkimaan kattavasti.

2 Halogeenisidos

Halogeenisidos (XB) on ei-kovalenttinen vuorovaikutus, joka voi muodostua halogeeniatomin elektrofiilisen alueen ja toisen, tai saman molekyylin, nukleofiilisen atomin välille. Halogeeni XB:ksessa on Cl, Br tai I, mutta harvemmin F. Halogeenisidoksen vahvuus on halogeenista riippuvainen ja noudattaa järjestystä $I > Br > Cl$. Halogeenisidoksen luonteen neljänä pääkoh- tana pidetään:¹⁰ 1) σ -aukon vastakkaista direktionaalisuutta, 2) sidoksen säädettävyyttä ($X = I, Br, Cl$), 3) hydrofobisuutta ja 4) XB-donorin atomidimensioita (van Der Waals).

Usein XB:ta ja HB:ta on verrattu toisiinsa samankaltaisuuksiensa vuoksi, mutta 2020 julkais- tu artikkeli⁹ XB:n π -orbitaalivuorovaikutuksesta huomauttaa orbitaaliluonteiden oleellisesta erosta. π -Orbitaalivuorovaikutuksen vuoksi XB:ta kehoitetaan vertaamaan HB:ta mieluummin metallikoordinaatiosidokseen. Elektrostaattiset ja orbitaalien väliset vuorovaikutukset HB:ssa ja XB:ssa on kuvattu kaaviossa 1. Elektrostaattinen ja σ -vuorovaikutus ovat toisiinsa verrat- tavissa, mutta HB:lla π -orbitaaliluonnetta ei ole ollenkaan. π -Orbitaalin mahdollinen vaikutus tulisikin XB-kompleksien suunnittelussa ottaa huomioon.



Kaavio 1. Vertailu vetysidoksen (HB) ja halogeenisidoksen (XB) vuorovaikutuksista.⁹

Fysikaalisella tasolla XB:n heikoista vuorovaikutuksista ei ole täydellistä konsensusta¹⁰, mut- ta mainittujen XB:n vuorovaikusten lisäksi merkitystä vaikuttaisi olevan polarisaatiolla, va- rauksensiirolla ja dispersiolla. Nykyinen malli vuorovaikutuksista perustuu DFT-mallinnuksen (density functional theory) perusteella tehtyihin johtopäätöksiin. Halogeenisidokseen liittyvien fysikaalisten voimien syntyperä on kvanttimekaniikassa ja tarkimmat DFT-SAPT-mallinnukset

(symmetry-adapted perturbation theory) on saatu huomioimalla neljän komponentin energiat, jotka ovat sähköstaattisuus (E^{ES}), induktio (E^I), dispersio (E^D) ja repulsio (E^{ER}).¹⁰ XB:ksen direktionaalisuutta ja sidospituuksia on tutkittu ja raportoitu¹¹ suhteellisen kattavasti, mutta tutkielmassa lukuarvoja ei käsitellä syvällisemmin. Direktionaalisuuden on rationalisoitu perustuvan elektronitiheyden siirtymisestä R–X:n hajoittavalle orbitaalille ($n \rightarrow \sigma^*$) kovalenttisen sidoksen muodostuessa.¹⁰ Halogeenisidokseen osallistuvalla halogeeniatomille on ominaista vaurusjakauman anisotrooppisuus, jota σ -aukon malli kuvaa halogeeniatomin kovalenttisen sidoksen vastakkaisella positiivisen elektrostaattisuuden alueella.¹² Vastaavaa anisotrooppisuutta tai σ -aukkoa ei HB:lla ole, vaikka positiivinen osittausvaraus lokalisoituukin elektroneja puoleensavetävän ryhmän (EWG) vastakkaiselle puolelle (Kaavio 1).

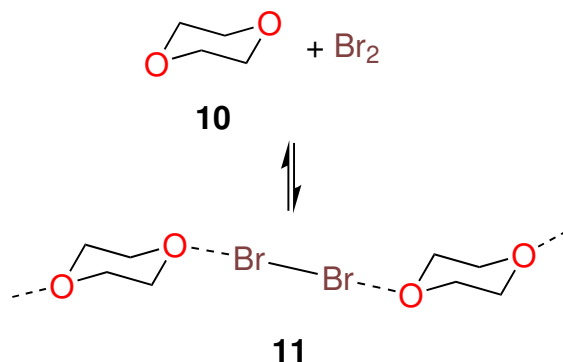
Halogeenisidoksessa ($X \cdots B$) vapaan elektroniparin sisältävä Lewisin emäs (esim. amiini, pyridiini) vuorovaikuttaa halogeenin elektronivajeisen osan kanssa ja XB:n olemassaoloa voidaan karkeasti arvioida seuraavan suhdeyhtälön¹³ avulla.

$$R_{XB} = \frac{d_{XB}}{X_{vdw} + B_{vdw}}$$

Yhtälössä d_{XB} on halogeenisidoksen donorin (X) ja akseptorin (B) välinen mitattu etäisyys (ångströmeinä) ja $X_{vdw} + B_{vdw}$ on donorin ja akseptorin van der Waals -säteiden summa. Yhtälössä käytetään Bondin julkaisemia sidospituuksia¹⁴ ja tyypillinen R_{XB} -suhde on luokkaa 0.8-0.9 (pienempi suhdeluku viittaa vahvempaan halogeenisitoutumiseen). Lasketut R_{XB} arvot eivät aina korreloi todellisen vuorovaikutuksen vahvuuden kanssa.¹³ Halogeenisitoutuneessa kompleksissa donorilla ja akseptorilla ei viitata tyypillisiin elektronidonoriin ja -akseptoriin vaan elektronidonori on XB:n akseptori ja elektroniakseptori on XB:n donori (halogeeni).

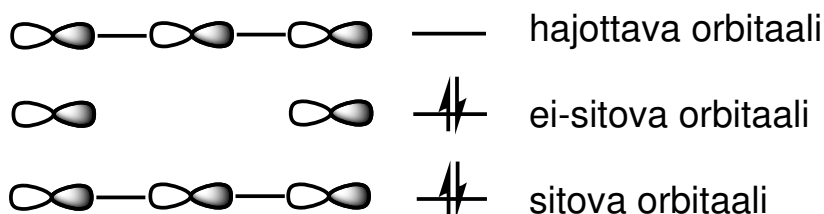
Norjalainen fysikaalinen kemisti Odd Hassel on raportoinut¹⁵ 1,4-dioksaanin (**10**) ja Br₂:n välisen halogeenisidoksen ominaisuuksista jo 1954. Hassel mittasi sidospituuksia kristallografisesti ja osoitti 1,4-dioksaanin ja bromin välisen sidoksen (2.71 Å) olevan teoreettista van der Waals -säteiden summaa (3.35 Å) lyhyempi. Hassel raportoi myös O–Br ja Br–Br siduskulmien olevan noin 180°. 1,4-dioksaanin (**10**) ja Br₂:n välinen XB-kompleksi **11** on esitetty kaaviossa 2.

Hasselin aikaan vuorovaikutusta ei kuitenkaan nimitetty halogeenisidokseksi. Vuonna 1968 julkaistussa katsausartikkelissa¹⁶ donoriakseptorikompleksien luokittelua kehoitetaan uudistamaan ja vasta viimeisten vuosikymmenten aikana termi on vakiintunut, noustessaan uudestaan pinnalle. IUPAC on julkaissut suosituksensa halogeenisidoksen määritelmästä 2013.¹⁷



Kaavio 2. 1,4-dioksaanin (**10**) ja Br₂:n välinen XB-kompleksi **11**.¹⁵

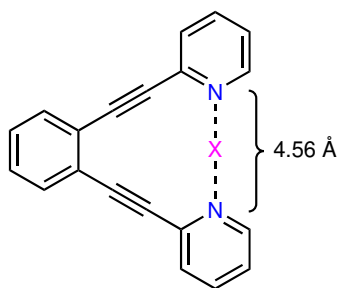
Halogeenisitoutuneen kompleksin stabiilisuus ja samalla halogeeni(I):n reaktiivisuus on verrannollinen halonium-ioniin $I^+ > Br^+ > Cl^+$ huomioimatta mahdollisia steerisiä vaikutuksia. Kaksikeskuksinen halogeenisidos on muotoa $R-X \cdots D$ ja sisältää yhden halogeenin ja yhden Lewisin emäksen ja halogeeniatomin elektronikonfiguraatio on $s^2p_x^2p_y^2p_z^1$.¹² Kolmikeskuksisessa XB:ssä halogeeniatomi toimii samanaikaisesti donorina kahdelle Lewisin emäkselle (akseptorille). Kolmikeskuksinen XB on muotoa $[D \cdots X \cdots D]^+$ ja keskiössä olevan halogeeniatomin elektronikonfiguraatio on $s^2p_x^2p_y^2p_z^0$.¹⁸ Lewisin emästen vapaiden elektroniparienn kanssa vuorovaikuttaa tyhjä p_z^0 -orbitaali. Pimentel-Rundle-teorian mukaisesti XB voidaan luokitella kolmikeskuksiseksi neljän elektronin sidokseksi ($3c-4e$)¹⁹ (Kuva 2).



Kuva 2. Kolmikeskuksisen neljän elektronin sidoksen ($3c-4e$) molekyyliorbitaalipopulaatiot.¹⁹

Teoreettisten DFT-laskujen perusteella dynaaminen tasapaino kaksi- ja kolmekeskuksisten XB:ien välillä mahdollistuu donori-donori-etäisyyden kasvaessa yli 4.88 Å.²⁰ Kuvassa 3 on esitetty jäykkä XB-kompleksi **12**, missä donorien etäisyys (r_{NN}) on rakenteellisesti optimoitu kolmikeskuksiselle XB:lle.

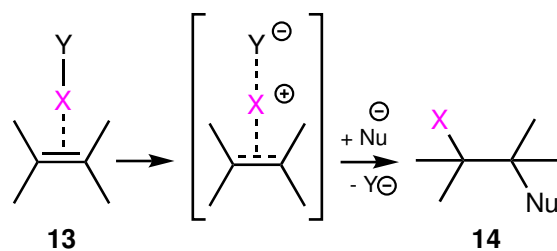
Kolmikeskuksiset halogeenisidoskompleksit ovat käytännöllisiä mietoja halogenointireagensseja. Alkeenin **13** elektrofiilisessä halogenoinnissa (Kaavio 3) muodostuvan kolmikeskuksisen halogeenisitoutuneen välivaiheen epäillään olevan tärkeässä mekanistisessä roolissa, mutta mekanismia ei tarkasti tunneta.¹⁸ Reaktiivinen XB-välivaihe romahtaa nukleofilin hyökätessä, muodostaen halohydriniä **14**. Halogeenisidosten sovelluksista on raportoitu synteesissä, katalyysissä,



12

Kuva 3. Esimerkki jäykästä 3c-4e optimoidusta XB-kompleksista **12**.²⁰

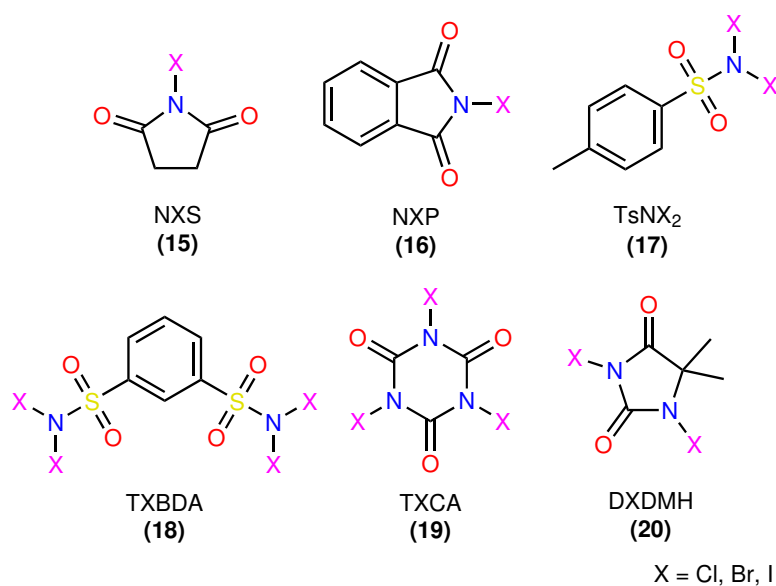
kiderakenteiden muodostamisessa, supramolekulaaristen systeemien rakentamisessa, materiaalikemiassa ja lääkeainekemiassa.^{10,21}



Kaavio 3. Alkeenin **13** elektrofilinen halogenointi, jonka välivaiheessa on 3c-4e XB-kompleksi.¹⁸

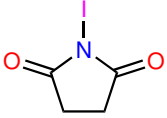
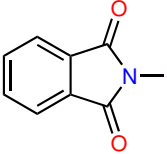
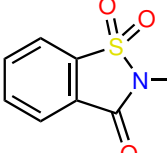
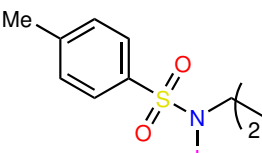
3 *N*-Haloreagenssit

N-Haloreagenssit ovat orgaanisia yhdisteitä, joissa halogeeniatomi on sitoutunut typpiin ($-N-X$). Yleisesti *N*-haloreagensseja on käytetty halogenointi-, hapetus- ja suojausreaktioissa. *N*-Haloreagensseilla pystytään muodostamaan ainakin $C-X$ -, $C-O$ - ja $C=O$ -sidoksia.²² Esimerkkejä synteesissä käytettävistä *N*-haloreagensseista (Kuva 4) ovat *N*-halosukkinimidit (**15**), *N*-halo-ftalaatit (**16**), *N,N*-dihalosulfonamidit (**17**), *N,N,N',N'*-tetrahalobentseeni-1,3-disulfonamidit (**18**), trihalo-isosyanuurihapot (**19**) ja 1,3-dihalo-5,5-dimetyylihydantoiinit (**20**). Reagenssien $N-X$ -sidoksen typpiin on elektrofiilinen ja reaktiivisuus verrattavissa karbonyyliin tai sulfonyyliin.²² Reaktiivisuus avaa mahdollisuuksia *N*-haloreagenssien käytölle synteesissä, tyypillisesti reagensseista muodostuvien haloniumionien X^+ tai halogeeniradikaalien X^\bullet muodostumisen kautta. Taulukoissa 1-3 on kokoelma joitain käytetyimpiä *N*-jodi-, *N*-bromi- ja *N*-kloorireagensseja.^{8,23} *N*-Fluorireagenssit on jätetty tutkielman ulkopuolelle.

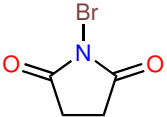
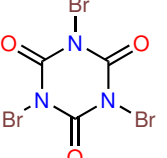
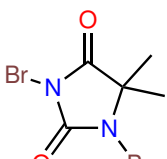


Kuva 4. Esimerkkejä synteesissä käytetyistä *N*-haloreagensseista.²²

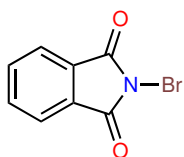
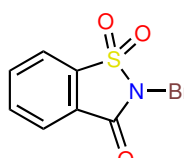
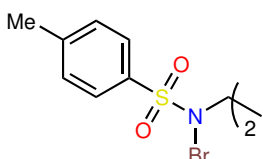
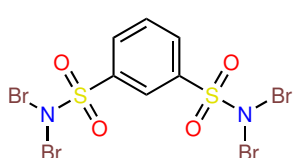
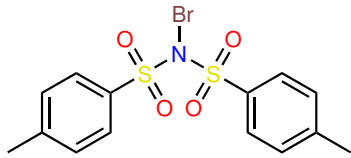
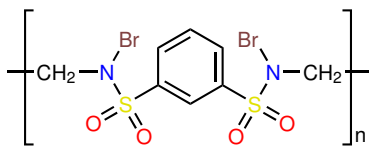
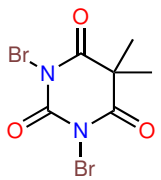
Taulukko 1. *N*-Jodireagensseja.^{8,23}

Rakenne	Lyhenne	Nimi	M (g/mol)
 <p>21</p>	NIS	<i>N</i> -jodisukkinimidi	224.9
 <p>22</p>	NIP	<i>N</i> -jodiftaali-imidi	273.03
 <p>23</p>	NISac	<i>N</i> -jodisakariini	309.08
 <p>24</p>	NIBTS	<i>N,N'</i> -dijodi- <i>N,N'</i> -1,2-etaanidiyylibis(<i>p</i> -tolueenisulfonamidi)	620.26

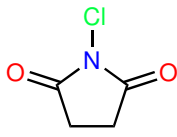
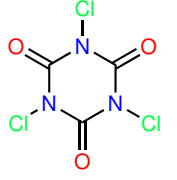
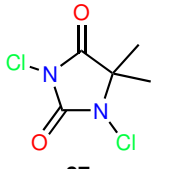
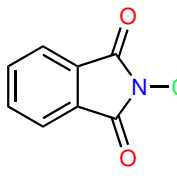
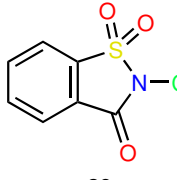
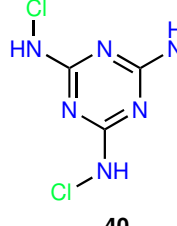
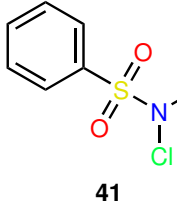
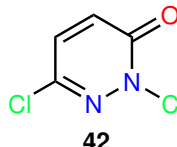
Taulukko 2. *N*-Bromireagensseja.^{8,23}

Rakenne	Lyhenne	Nimi	M (g/mol)
 <p>25</p>	NBS	<i>N</i> -bromisukkinimidi	177.99
 <p>26</p>	TBCA	tribromi-isosyanuurihappo	365.76
 <p>27</p>	DBDMH, DBH	1,3-dibromi-5,5-dimetyylihydantoiini	285.92

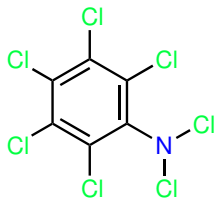
Taulukko 2. *N*-Bromireagensseja^{8,23} jatkuu.

Rakenne	Lyhenne	Nimi	M (g/mol)
 <p>28</p>	NBP	<i>N</i> -bromiftaali-imidi	226.03
 <p>29</p>	NBSac	<i>N</i> -bromisakariini	262.08
 <p>30</p>	NBBTS	<i>N,N'</i> -dibromi- <i>N,N'</i> -1,2-etaanidiyylibis(<i>p</i> -tolueenisulfonamidi)	526.26
 <p>31</p>	TBBDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetrabromibentseeni-1,3-disulfonamidi	551.84
 <p>32</p>	NBBTA	<i>N</i> -bromi-bis(<i>p</i> -tolueenisulfonyyli)amiini	404.29
 <p>33</p>	PBBS	poly- <i>N</i> -bromi-bentseeni-1,3-sulfonamidi	$n \times 420.09$
 <p>34</p>	-	1,3-dibromi-5,5-dietyylibarbituraattihappo	313.93

Taulukko 3. *N*-Kloorireagensseja.^{8,23}

Rakenne	Lyhenne	Nimi	M (g/mol)
 <p>35</p>	NCS	<i>N</i> -kloorisukkinimidi	133.53
 <p>36</p>	TCCA	trikloori-isosyanuurihappo	232.40
 <p>37</p>	DCDMH, DCH	1,3-dikloori-5,5-dimetyyli- hydantoiini	197.02
 <p>38</p>	NCP	<i>N</i> -klooriftaali-imidi	181.58
 <p>39</p>	NCSac	<i>N</i> -kloorisakariini	217.62
 <p>40</p>	TCM	trikloorimelaniini	229.45
 <p>41</p>	2-NsNCl ₂	<i>N,N</i> - diklooribentseenisulfon- amidi	226.07
 <p>42</p>	-	2,6-diklooripyridatsin- 3(2H)-oni	164.97

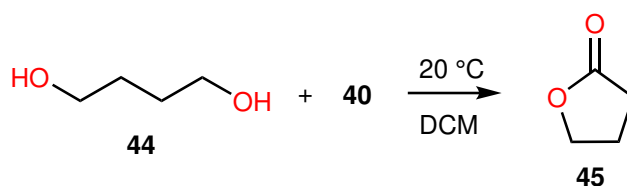
Taulukko 3. *N*-Kloorireagensseja^{8,23} jatkuu.

Rakenne	Lyhenne	Nimi	M (g/mol)
 <p style="text-align: center;">43</p>	-	<i>N,N</i> ,2,3,4,5,6-heptakloorianiliini	334.22

Kappaleessa käydään seuraavaksi läpi *N*-haloamiinien, -amidien, -imidien ja -sakariinien ominaisuuksia sekä valmistusta ja halosyklisointikappaleessa keskitytään yksityiskohtaisemmin niiden käyttöön heterosyklisen synteesissä.

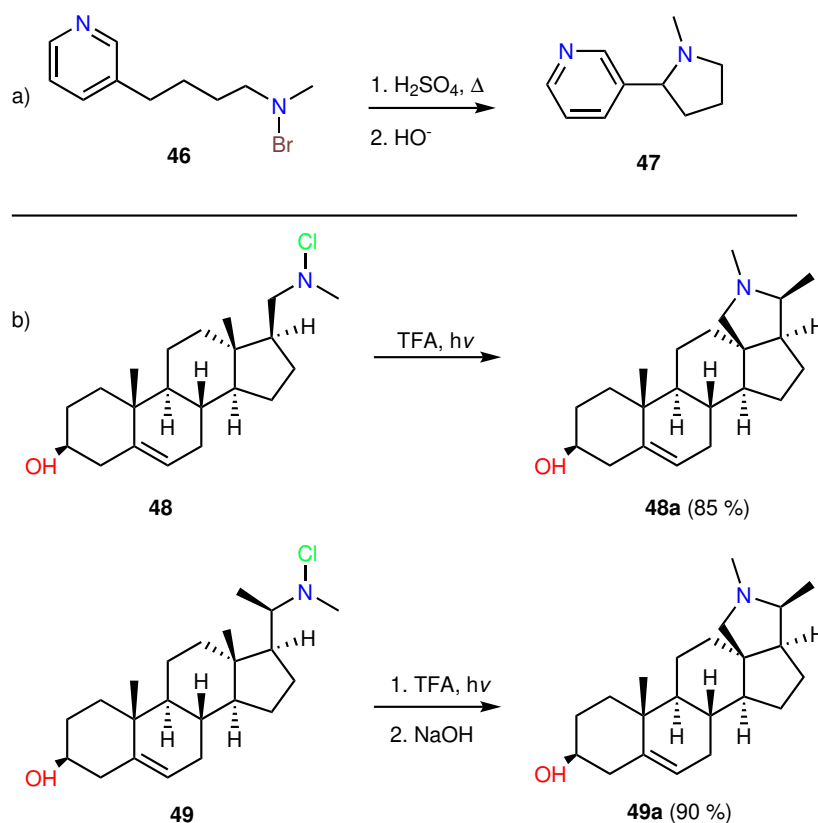
3.1 *N*-Haloamiinit

N-Haloamiinien (R–N–X) käyttö orgaanisessa synteesissä on verrattain harvinaista. *N*-haloamiineja voidaan kuitenkin pitää mahdollisena haloniumionien lähteenä. Esimerkiksi TCM:a (**40**) tai heptakloorianiliinia **43** voitaisiin käyttää Cl⁺-ionin muodostamiseen. Kirjallisuudessa diolin **44** on raportoitu²⁴ syklisoituvan furanoniksi **45** käyttämällä TCM:ia (**40**) dikloorimetaanissa (DCM) (Kaavio 5). Tässä TCM:n (**40**) rooli kuitenkin ei ole halogenointi.



Kaavio 5. Diolin **44** syklisointi furanoniksi **45**.²⁴

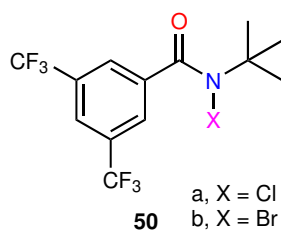
Hofmann-Löfflerin reaktio on 1800-luvun lopulla kehitetty vahvan hapon (H₂SO₄ tai TFA) vaativa reaktio, jossa *N*-haloamiini syklisoituu pyrrolidiiniksi tai piperidiiniksi. Reaktiota on sovellettu mm. syklisoimalla *N*-bromi-*N*-metyyli-4-(pyridin-3-yyli)butaani-1-amiini (**46**) nikotiiniksi (**47**) (Kaavio 6a).²⁵ Toisena reaktion merkittävänä sovelluksena mainittakoon esiasteista **48** ja **49** steroidisten konessiinijohdannaisista **48a** ja **49a** valmistaminen (Kaavio 6b) hyvällä saannolla.²⁶ Hofmann-Löfflerin reaktiota on sittemmin pyritty muokkaamaan käyttökelpoiseksi miedommassa olosuhteissa²⁷ ja *N*-haloamiini on usein korvattu muulla *N*-haloreagenssilla.



Kaavio 6. a) Nikotiini.²⁵ b) Konessiinijohdannaiset.²⁶

3.2 *N*-Haloamidit

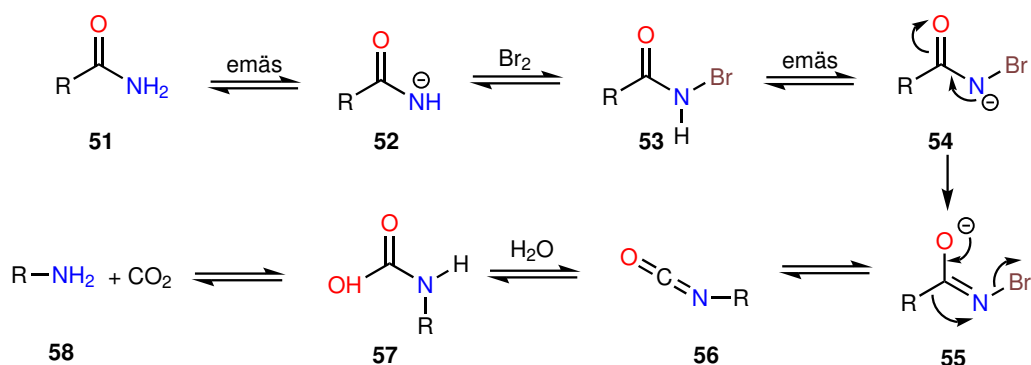
N-Haloamidit ($\text{O}=\text{C}-\text{N}-\text{X}$) tunnetaan elektrofilisista ja radikaaleja muodostavista halogeenointireaktioistaan.²⁸ Klooratut polyolefinit ovat teollisesti merkittäviä ja tavallisesti klooraukseen on käytetty erittäin myrkyllistä Cl_2 -kaasua. *N*-Klooriamidi- **50a** ja *N*-bromiamidiyhdistettä **50b** (Kuva 5) käyttämällä on raportoitu²⁹ polyetyleenin (PE) ja polypropyleenin (PP) halogeenoinnista miedoissa olosuhteissa.



Kuva 5. Polyolefinien klooraukseen käytetty *N*-haloamidi **50**.²⁹

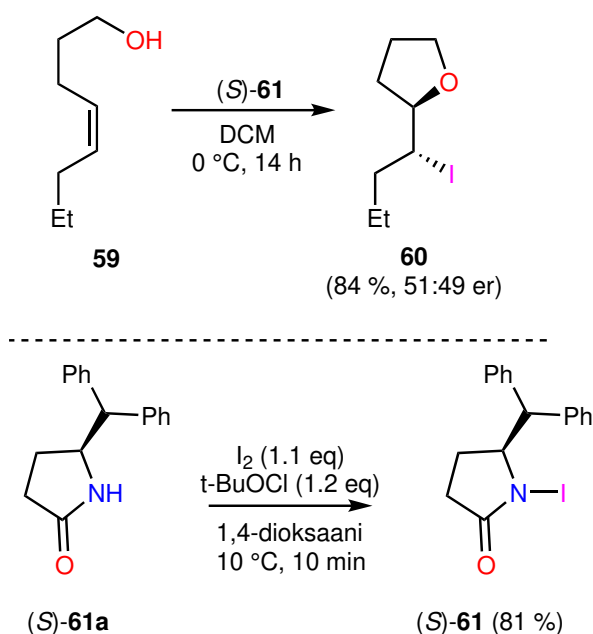
Hofmannin toisiintuminen³⁰ on reaktio, jolla valmistetaan amidista **51** *N*-haloamidin **53** kautta amiinia **58** (Kaavio 7). Toisiintumisreaktion mekanismissa emäs poistaa amidin **51** happaman protonin, muodostaen anionia **52**, josta bromataan *N*-haloamidia **53**. Emäs poistaa *N*-haloamidilta edelleen protonin, muodostaen bromiamidin anionia **54**, jolta karbonyylin R-ryhmä toisiintuu bromiamidin tyypelle välivaiheeseen **55**, jonka poistuva Br-atomi antaa isosy-

anaattia **56**. Isosyanaatista **56** muodostuu karbamidihappoa **57** veden nukleofilisen addition seurauksena. Viimeiseksi karbamidihappo **57** menettää CO₂:n muodostaen amiinia **58**.



Kaavio 7. Hofmannin toisiintumisreaktion mekanismi.³⁰

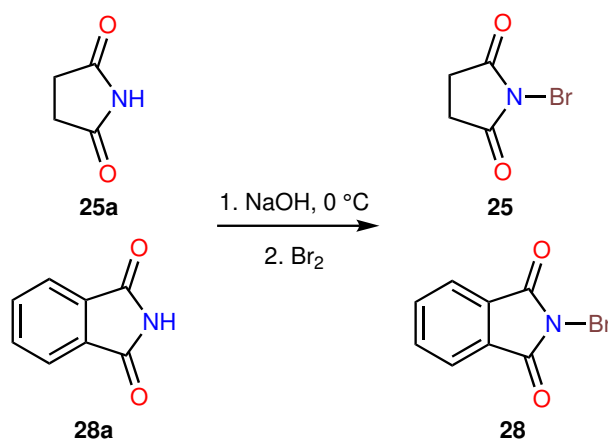
Tyypilliset asymmetriset halosyklisointireaktiot vaativat toimiakseen katalyytin. Kiraalisten *N*-haloamidien tuloksista oktenolin **59** sykloetteröinnissä on raportoitu,³¹ mutta niilläkään enantioselektiivisyyttä ei saavutettu ilman katalyyttia (Kaavio 8), vaan furaania **60** muodostui raseemisesti (er 51:49). Kiraalisia *N*-haloamideja (*S*)-**61** valmistettiin halogenoimalla kiraalisia amidilähtöaineita (*S*)-**61a**. Tulokset vahvistavat katalyytin merkitystä enantioselektiivisessä sykloisointimekanismissa.



Kaavio 8. Kiraalisten *N*-haloamidien käyttö halosyklisointireaktiossa ja niiden valmistus.³¹

3.3 *N*-Haloimidit

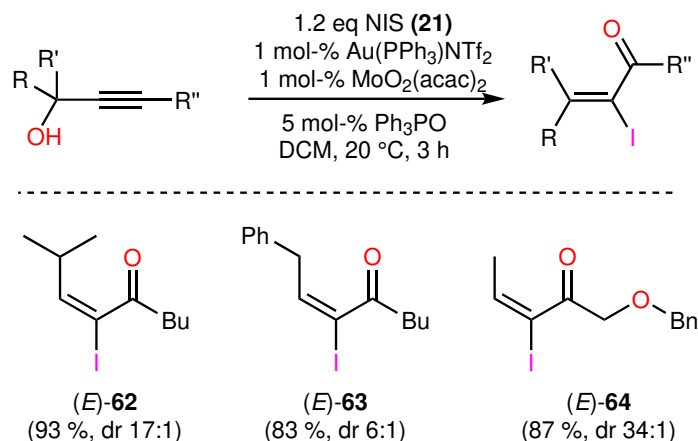
N-Haloimideistä tutkielman kannalta oleellisimpia reagensseja ovat NXS:t (**15**) ja *N*-halosakariinit (NXSac). Myös NXP:t (**16**) ja DXDMH:t (**20**) ovat verrattain käytettyjä *N*-haloimidejä. *N*-haloimidien, tai edes *N*-halosukkinimidien, vaikutusala³² on kokonaisuudessaan liian laaja kattavasti tutkielmaan koottavaksi. Elektrofilisten halogenointien lisäksi NXS:t (**15**) osallistuvat mm. hapetus-, toisiintumis-, suojaus- ja suojauksen poistoreaktioihin.²² Bromiyhdisteet NBS (**25**) ja NBP (**28**) voidaan raportoidusti³³ valmistaa tai regeneroida niiden sukkinimidi- **25a** tai ftaali-imidiesiasteistaan **28a** (Kaavio 9) miedoissa olosuhteissa, vaikkakin Br₂-neste on myrkyllistä. Samaa menetelmää voisi oletettavasti käyttää muiden NXS:ien (**15**) valmistamiseen tai regenerointiin. Halogenointireagensseja regeneroimalla voidaan panostaa vihreän kemian tavoitteisiin.



Kaavio 9. NBS:n ja NBP:n valmistusmenetelmä.³³

Halogeenien kemian perusteella voisi olettaa, että kaikki NXS:t (**15**) toimivat hapetusreaktiossa amiinien kanssa muodostaen uuden kovalenttisen N–X-sidoksen. Oletus pätee kuitenkin raportoidusti³⁴ ainoastaan NCS:lle (**35**). Esimerkiksi NIS:n (**21**) ja NBS:n (**25**) kohdalla on NMR- ja kristallografiatutkimuksilla osoitettu amiiniin muodostuvan ei-kovalenttisiä XB-komplekseja. Myös muualla kirjallisuudessa on raportoitu NXS:ien (**15**) muodostamista XB:ista.³⁵

On raportoitu, että NXS:t (**15**) ja DXDMH:t (**20**) sopivat elektrofilisiin aromaattisiin halogenaatioihin.³⁶ Samoin NXS:t raportoidusti³⁷ α -halogenoivat ketoneja ilman katalyyttia DM-SO:ssa. Lisäksi regioselektiivisessä fotokemiallisessa amidien C–H-aminaatioissa on käytetty onnistuneesti³⁸ *N*-haloimidejä. Kokonaissynteesien kannalta hyödyllisenä esimerkkinä mainittakoon NIS:n (**21**) käyttö diastereoselektiivisessä Au/Mo bimetallikatalysoidussa α,β -tyydyttymättömien α -jodiketonien **62–64** synteesissä (Kaavio 10).³⁹ Trifenyylifosfinioksidin (Ph₃PO) rooli reaktiossa on estää ei-toivotun enoni-/enaalisivutuotteen muodostuminen.

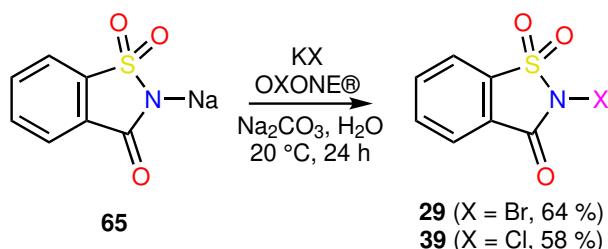


Kaavio 10. NIS (**21**) α -jodiketonien diastereoselektiivisessä **62-64** synteesissä.³⁹

3.3.1 *N*-Halosakariinit

N-Halosakariinit (NXSac) ovat niiden analogisia NXS:eja (**15**) elektrofilisempia,⁴⁰ mutta ominaisuuksiltaan hyvin samankaltaisia. NXSac:eilla on muodostettu C–X, C–O ja C=O-sidoksia.⁴¹ N–X-sidoksen polaarisuuden ja *N*-anionin korkeamman stabiloinnin myötä NXSac:eja voidaan käyttää hyvänä haloniumionien lähteenä hapetusreaktioissa. NXSac:eja on käytetty mm. aldehydien, alkoholien, glykolin, α -amino- ja -hydroksihappojen mietoon hapetukseen.⁴² Halogenoiteja on raportoidusti tehty aromaattisille yhdisteille, allyylisille, bentsyylisille ja α -karbonyylisille positioille.⁴³

Klassisesti NXSac:eja on valmistettu halogenoimalla sakariinin natriumsuoloja (**65**) dihalogeenilla (X₂). Modernimpi valmistustapa, jolla vältetään myrkyllisten dihalogeenien käsittely, korvaa X₂:n kaliumhalidilla (KX). Reaktiota on raportoidusti⁴⁴ käytetty ainakin NBSac:n (**29**) ja NCSac:n (**39**) valmistamiseen (Kaavio 11) hyvin miedoissa olosuhteissa. Kaupallisen OXONE:n rooli reaktiossa on haloniumanionin muodostamisessa *in situ*.



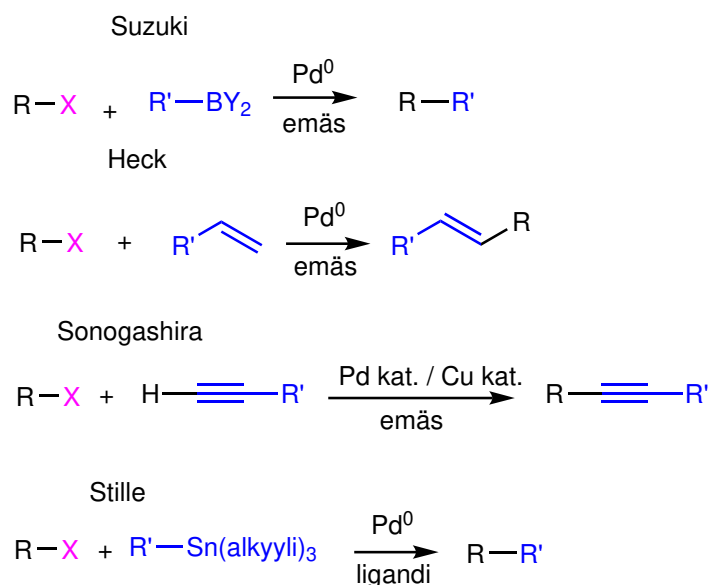
Kaavio 11. NXSac:en vihreän kemian mukaisempi valmistusmenetelmä.⁴⁴

Esitetty valmistusmenetelmä on aiempia tunnettuja prosesseja turvallisempi, olosuhteiltaan miedompi, vihreään kemiaan soveltuvampi ja skaalattavissa ylöspäin. Paremmin tunnettujen NXS:en (**15**) tavoin myös NXSac:t muodostavat raportoidusti⁴⁵ vahvoja XB:ia.

4 Halosyklisointireaktiot

Halosyklisointireaktioita ja muodostavat renkaan halogeeni- ja happiatomin additiolla C=C-sidokseen. Halosyklisointireaktioiden ja halolaktonisoinnin ero on, että ensimmäinen muodostaa eetterirenkaan ja toinen muodostaa laktonirenkaan. Lisäksi tutkielmassa käsitellään haloaminosyklisointia, joitain alleenien halosyklisointireaktioita, halokarbosyklisointia ja tiettyjä radikaalisia halosyklisointireaktioita. Syklisointireaktioissa *N*-haloreagenssien käytön etuina pidetään korkeaa atomi- ja reaktiovaihe-ekonomiaa sekä lähtöaineiden suhteellisen hyvää saatavuutta. Parhaimmillaan useita haluttuja sidoksia pystytään muodostamaan yhdellä kaskadireaktiolla.²²

Reaktiossa sitoutuvan halogeeniatomin kautta synteesiä pystytään jatkamaan esimerkiksi metallikatalysoitujen Suzuki-, Heck-, Sonogashira- ja Stille-kytkentäreaktioiden avulla (Kaavio 12). Uusille heterosyklisen stereoselektiivisille strategioille on modernissa kokonaissynteisissä edelleen kysyntää.



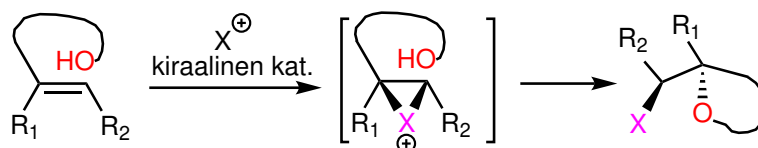
Kaavio 12. Halogeeniatomiin kohdistuvia ristikytkentäreaktioita.

Syklisointireaktioiden regioselectiivisyys voidaan ennustaa Baldwinin sääntöjen⁴⁶ perusteella. Baldwinin nomenklatuuri on muotoa *5-exo-tet*, missä *luku* on atomien lukumäärä muodostu- neessa renkaassa, *endo/exo* riippuen onko renkaan sulkeutumisessa katkennut sidos muodostuvan renkaan sisä- (*endo*) vai ulkopuolella (*exo*). Kohdeatomien *tet*-, *trig*- tai *dig*-geometria riippuen siitä onko elektrofiilinen hiili tetraedrinen (sp^3), trigonaalinen (sp^2) vai diagonaalinen (sp). Enantioselektiivisten halosyklisointien strategia perustuu usein haloniumionin enantio- meerin kanssa selektiivisesti reagoivan kiraalisen nukleofilin käyttöön. Toisena vaihtoehtona

sekä haloreagenssin että nukleofiilin kaksoisaktivointiin on käytetty kiraalisia organokatalyyttejä, kuten bis-*Cinchona*-alkaloidit, aminotiokarbamaatit, fosfiinihapot jne.^{47,48}

4.1 Halosykloetteröinti

Halosykloetteröinnissä enolista ja haloniumionin lähteestä muodostuu intramolekulaarisesti syklinen eetteri. Katalysoituja asymmetrisia halosykloetteröintejä on kehitetty ja niillä saavutettu 95:5 er.⁴⁹ Erilaisista substraateista ja käytetystä halogeenista ($X = \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) riippuen asymmetrinen syklisointi ei kuitenkaan aina onnistu suoraviivaisesti samalla tavalla.^{50,51} Yleinen asymmetrinen enolin halosykloetteröintireaktio on esitetty kaaviossa 13.



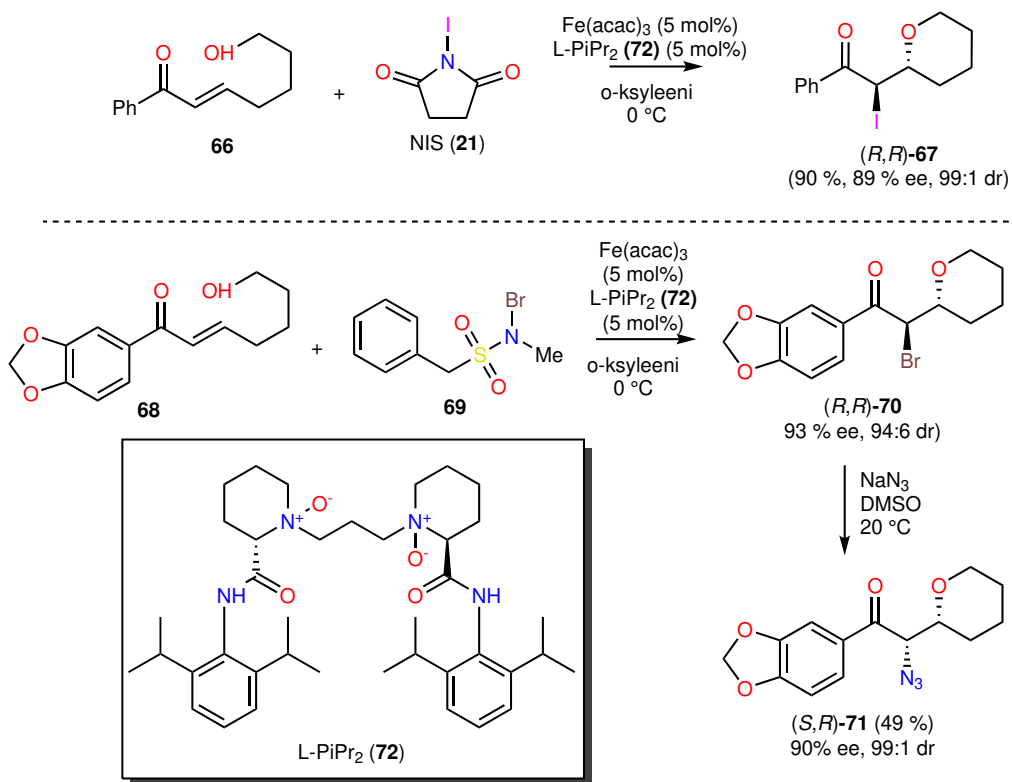
Kaavio 13. Yleinen enolin halosykloetteröinti ja oletettu välivaihe.⁴⁹

Seuraavaksi kappaleessa käydään läpi kirjallisuudesta poimittuja asymmetrisia halosykloetteröintireaktioita.

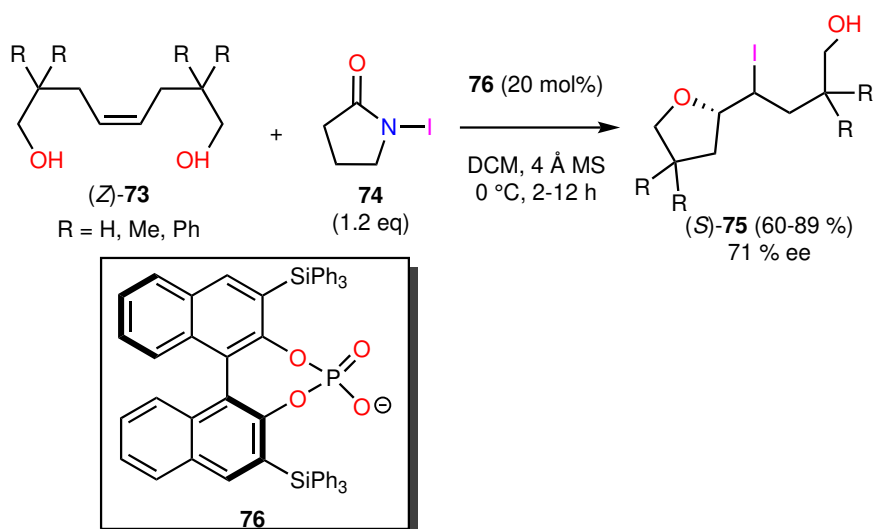
4.1.1 Asymmetrinen halosykloetteröinti

Raportoidusti⁵² heptenoni **66** pystytään *6-exo*-sykloisoimaan käyttämällä NIS:a (**21**), ja kiraalista katalyyttiä **72** rautapohjaisen Fe(acac)₃:n kanssa muodostaen halosykloetteriä (*R,R*)-**67** enantioselektiivisesti. Reaktiota on hyödynnetty bentsodioksolisubstituoidun enonin **68** haloeetteröinnissä bromi-*N*-sulfonamidilla **69** ja tuotteeseen (*R,R*)-**70** on jatkoksi natriumatsidilla demonstroitu konfiguraation inversio tuotteessa (*S,R*)-**71** (Kaavio 14).

Enantioselektiivinen (*Z*)-okteenidiolin **73** jodieetteröinti jodi-*N*-amidilla **74** on raportoitu⁵¹. Sykloisointua tuotetta (*S*)-**75** saatiin parhaimmillaan 89 % saannolla ja 71 % enantioylimäärällä (Kaavio 15). Enantioselektiivisyys saavutettiin aksiaalisesti kiraalista BINOL-pohjaista katalyyttiä **76** käyttämällä. Samaa BINOL-pohjaista katalyyttiä on raportoidusti^{47,53} käytetty myöhemmin muualla.

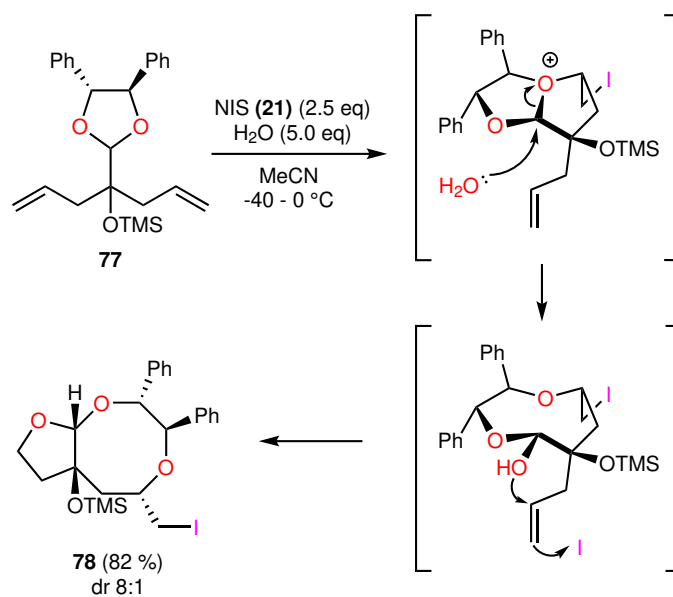


Kaavio 14. Asymmetrinen *6-exo* halosykloetteröinti kiraalisella katalyytillä **72** ja reaktion hyödyntämisesimerkki.⁵²



Kaavio 15. (*Z*)-(73)-okteenidiolin asymmetrinen *5-exo*-jodisykloetteröinti aksiaalisesti kiraalisella BINOP-katalyytillä **76**.⁵¹

Jodisykloetteröintiä NIS:lla (**21**) on raportoidusti⁵⁴ onnistuttu käyttämään myös kaksi C=C-sidosta syklisoivassa kaskadireaktiossa. Reaktio ja sen mahdollinen mekanismi on esitetty kaaviossa 16. Tapahtuakseen kaskadi vaatii vesimolekyylin nukleofilisen hyökkäyksen ja jäähdytystä, mutta ei katalyyttiä. Aluksi jodoidun 1,6-heptadieenin **77** C=C-sidoksen terminaalinen hiili sulkee eetterirenkaan, muodostaen bisyklisen välivaiheen ja O⁺-kationin, jonka vastakkaiseen hiileen H₂O hyökkää nukleofilisesti, laajentaen bisyklin diokso-oktaaniksi **78**.

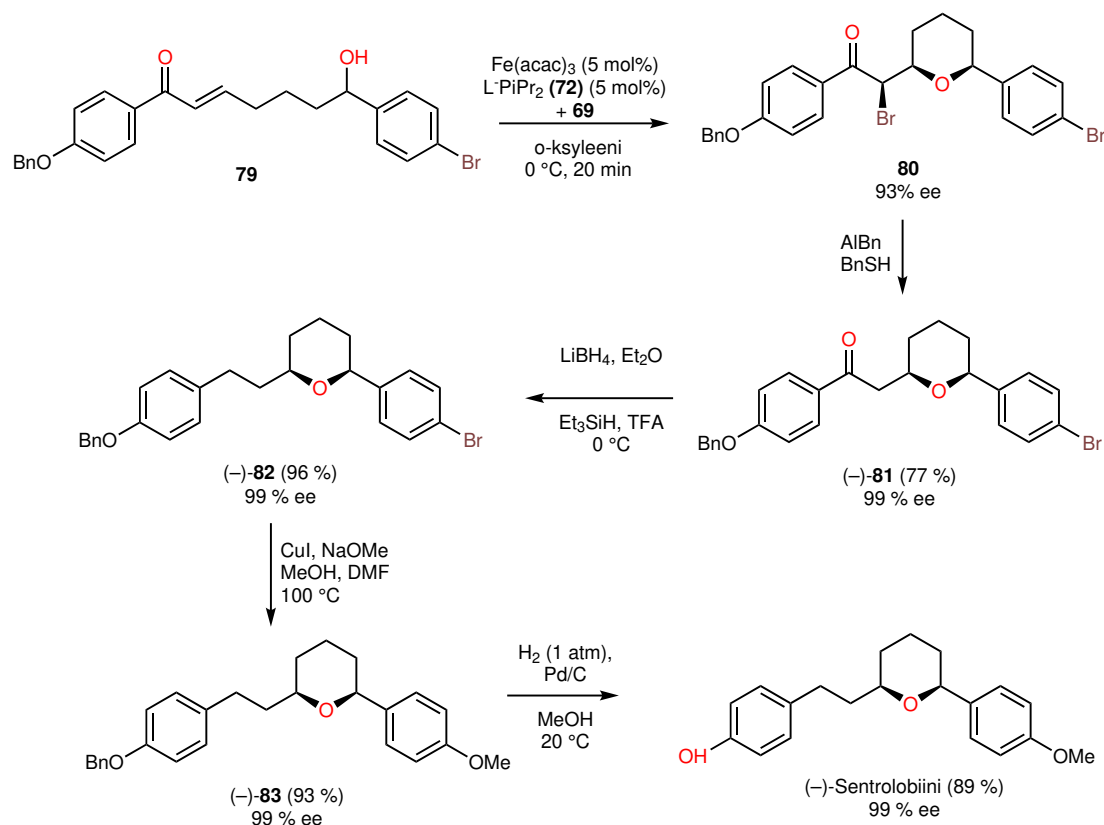


Kaavio 16. Jodisykloetteröintikaskadi ja mahdollinen mekanismi.⁵⁴

4.1.2 Käyttö kokonaissynteisissä

(-)-Sentrolobiini

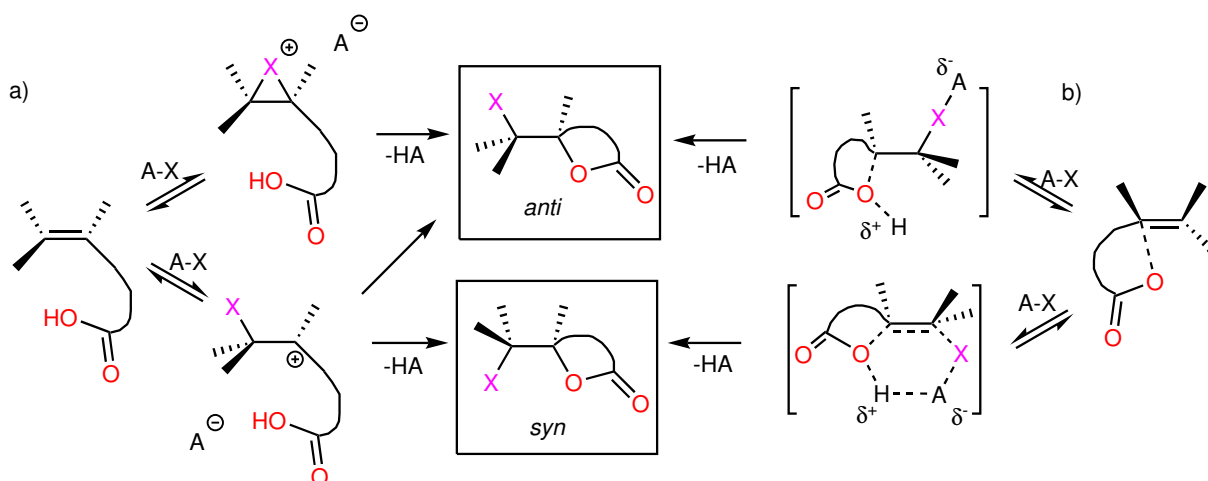
Aiemmin esitettyä enantioselektiivistä L-PiPr₂ (**72**)/Fe(acac)₂-katalysoitua prosessia on käytetty brasilialaisesta *Centrolobium robustum*-sydänpuusta eristetyn (-)-Sentrolobiinin kokonaissynteesiin. (-)-Sentrolobiinilla on tulehdusta lievittäviä ja antibakteerisia ominaisuuksia.⁵² Synteisissä heptenonista **79** bromisulfonamidia **69** käyttämällä sykloetterituotetta **80** muodostui 93 % enantioylimäärällä. **80**:n debromauksesta saatiin (-)-**15** 50 % saannolla, joka uudelleenkitetyttiin 99 % enantioylimäärään. (-)-**15** käsiteltiin LiBH₄:lla ennen Et₃SiH:n ja TFA:n lisäystä ja (-)-**16** saatiin 96 % saannolla (99 % ee). Viimeiseksi Ullmann-ristikytKentäreaktiolla NaOMe:n ja CuI:n kanssa sekä bentsyyliuojauksen poiston jälkeen saatiin (-)-Sentrolobiinia 89 % saannolla ja 99 % ee.



Kaavio 17. (-)-Sentrolobiinin kokonaissynteesi.⁵²

4.2 Halolaktonisointi

Halolaktonisointi on yksi alkeeneilla yleisimmin käytetyistä elektrofilisistä additioista. Mekanismissä on klassisesti pidetty kaksivaiheisena ja sisältävän haloniumionin X^+ välivaiheen ensimmäisessä nopeuden määrittävässä reaktiovaiheessa. Kationinen välituote muodostuu $C=C$ -kaksoissidokseen sitoen elektrofilisen halogeeniatomin ja sitten nukleofiili hyökkää positiivisesti varautuneeseen välivaiheeseen, vieden additioreaktion loppuun (Kaavio 18a). Nukleofiili voi olla peräisin halogeenilähteestä, liuottimesta tai substituentista. Riippuen substituentista ja reaktio-olosuhteissa, kationinen välituote luokitellaan halonium- tai β -halokarbeniumioniksi. Jos lähtöaineena käytetty alkeeni on prokiraalinen ja jos halogeenielektrofiili ja nukleofiili eroavat toisistaan, voi reaktiosta muodostua jopa kahdeksaa diastereomeeriä.⁵⁵ Tuoreemmissa tutkimuksissa on raportoitu⁵⁶ ns. NAAA-mekanismiin (Nukleofiliavusteinen alkeenin aktivointi) ja klassisen yhtenäismekanismista (Kaavio 18b).



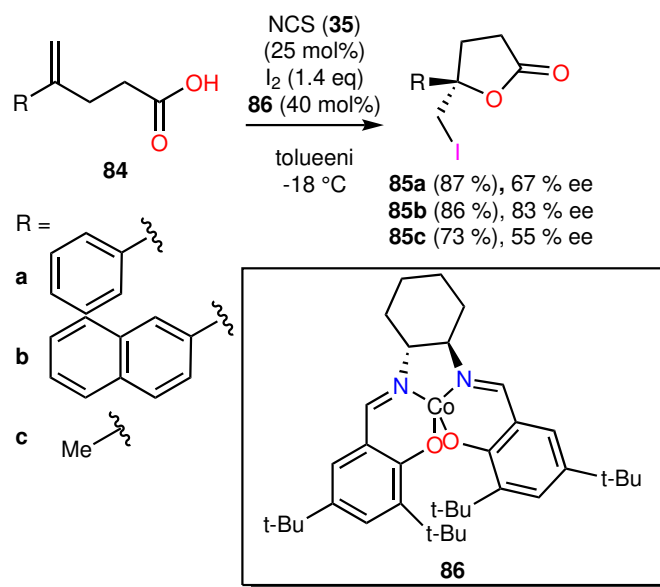
Kaavio 18. a) Halolaktonisoinnin klassinen mekanismi. b) NAAA-mekanismi.⁵⁵

Kun haloniumioni muodostuu, hyökkäys sen takapuolelle voi johtaa ainoastaan anti-diastereomeeriin. Syn-diastereomeerin muodostumisen voi selittää β -halokarbeniumionin tai NAAA-mekanismin kautta. Laskennallisten tulosten^{55,56} perusteella yhtenäismekanismi on joissain tapauksissa suotuisampi, mutta silloinkin β -halokarbeniumionin ja halogeenilähteen vasta-anionin stabilisointi vie reaktiota takaisin kohti klassista kaksivaiheista mekanismia.

4.2.1 Asymmetrinen halolaktonisointi

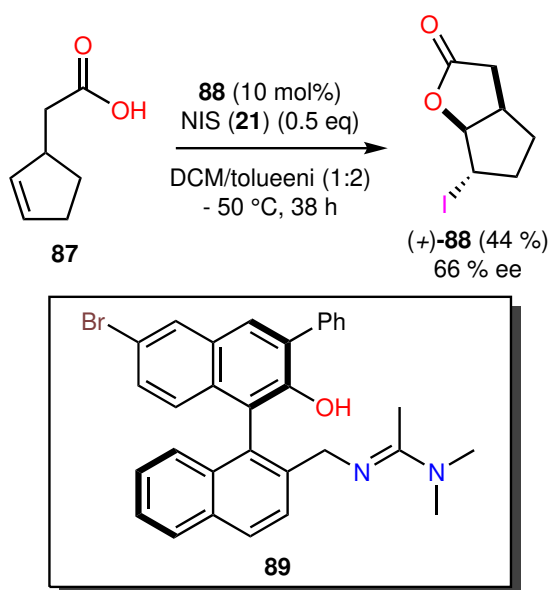
Keskinkertaisen enantioselektiivisyyden antavasta *5-exo*-jodilaktonisaatiosta on raportoitu⁵⁷ alkeenihiapoille **84a-c** (Kaavio 19). Laktonituotteen **85** enantioylimäärän nähtiin paranevan lisäämällä alkeenihiappoon aromaattinen substituentti **84a,b**, mutta metyyli-substituoitu **84c** antoi lähes raseemisen tuotteen. Katalyyttinä käytettiin kiraalista salen-Co^{II}-kompleksia **86**.

Aromaattisen substituentin vaikutus enantioselektiivisyyteen voidaan selittää sen elektronisilla π - π -vuorovaikutuksilla katalyytin kanssa.



Kaavio 19. Jodilaktonisointi ja substituentin vaikutus enantioselektiivisyyteen.⁵⁷

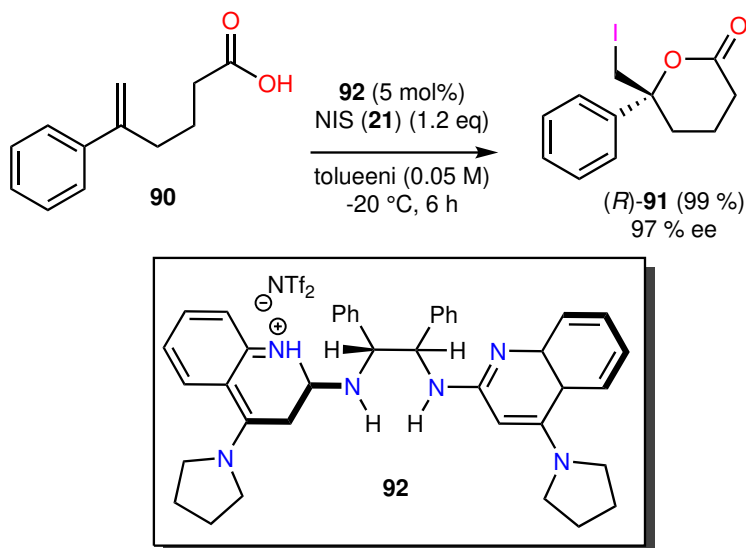
Alkeenihaposta **87** on raportoidusti⁵⁸ laktonisoitu NIS:lla (**21**) bisyklistä tuotetta (+)-**88** (Kaavio 20). Enantioylimäärä ei ole erityisen hyvä, mutta tuotteenmolempia enantiomeerejä voidaan kerrotusti hyödyntää syntoneina. Käytetty aksiaalisesi kiraalinen katalyytti **89** oli raportoidusti⁵⁸ ensimmäinen katalyytti, jolla asymmetrinen halolaktonisointi on onnistunut sekä jodilla että bromilla.



Kaavio 20. Bisyklin muodostava halolaktonisointi.⁵⁸

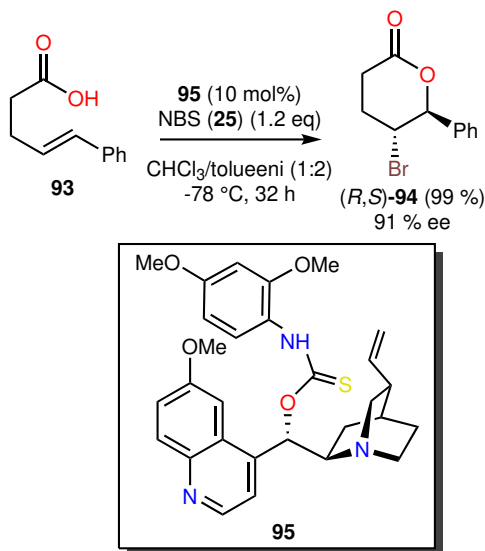
Asymmetrinen *6-exo*-halolaktonisointi on raportoitu⁵⁹ alkeenihapolle **90** käyttämällä NIS:a

(21). Laktonituotetta (*R*)-**91** saatiin parhaillaan 99 % saannolla ja hyvällä 97 % ee (Kaavio 21). Aksiaalisesti kiraalisen katalyytin **92** kanssa kokeiltiin eri vastaioneja, joista NTf₂ osoittautui reaktiolle optimaaliseksi. Myös katalyytin lataus ja toluenin konsentraatio oli optimoitu. Tässäkin reaktiossa komponenttien π - π -vuorovaikutuksilla on hyvin todennäköinen rooli enantioselektiivisyydessä.



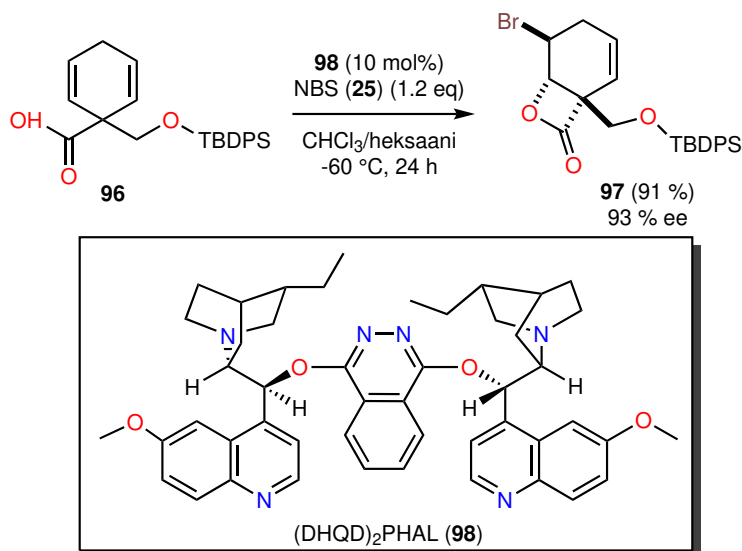
Kaavio 21. Asymmetrinen *6-exo*-halolaktonisointi.⁵⁹

Myös harvinaisempia *6-endo*⁶⁰- ja *4-endo*⁶¹-Halolaktonisointeja on raportoitu. Tyypillisesti *endo*-regioselektiivisyys on halolaktonisoinneissa ollut haastavampaa⁶² saavuttaa. Regioselektiivisyyden lisäksi laktonisointi onnistui asymmetrisesti. *6-endo*-halolaktonisoinnissa fenyylisubstituoitu alkeenihappo **93** bromattiin NBS:lla (**25**) ja haluttu (*R,S*)-laktoni saatiin 91 % ee (Kaavio 22). Katalyyttinä käytettiin bis-*Cinchona*-alkaloidipohjaista **95**.



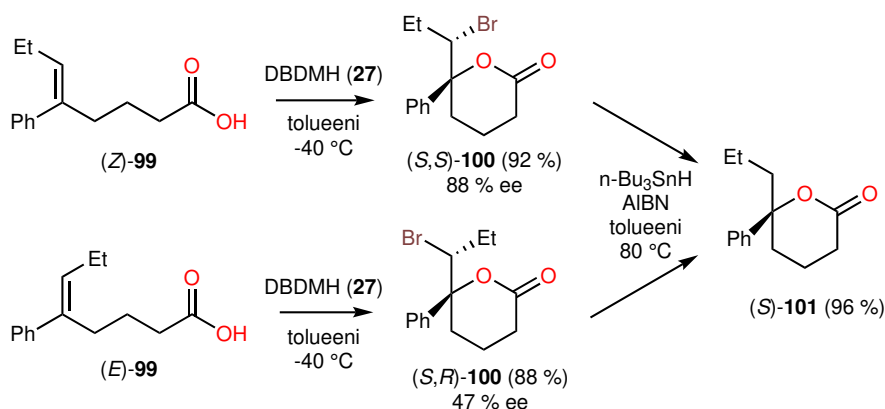
Kaavio 22. Asymmetrinen *6-endo*-halolaktonisaatio bis-*Cinchona*-alkaloidikatalyytillä **95**.⁶⁰

Myös 4-*endo*-halolaktonisointiin sykloheksadienihapolle **96** käytettiin NBS:a (**25**) ja 4-renkainen laktonituote **97** saatiin 91 % saannolla ja 93 % ee (Kaavio 23). Katalyyttinä käytettiin kaupallista (DHQD)₂PHAL:ä (**98**).



Kaavio 23. Asymmetrinen 4-*endo*-halolaktonisointi kaupallisella katalyytillä **98**.⁶¹

(*E*)- ja (*Z*)-alkeenihappojen laktonisointia on tutkittu ilman katalyyttiä ja raportoidusti⁶³ lähtöaineen geometrialla on huomattava vaikutus enantioselektiivisyyteen. Alkeenihaposta (*E*)-**99** bromilaktonia **100** muodostui 88 % ee, kun taas alkeenihaposta (*Z*)-**99** ainoastaan 47 % ee. Laktonisointiin käytettiin tässä reaktiossa DBDMH:a (**27**). Molemmista tuotteista bromin pelkistys kuitenkin lopulta johti enantiopuhtaaseen laktoniin (*S*)-**101** (Kaavio 24). Tulosten perusteella (*Z*)-alkeenit antavat korkeamman enantioselektivyyden (88 % ee), mutta myös (*E*)-alkeenihapot suosivat intramolekulaariseen bromolaktonisoitumiseen geometrisesti samaa puolta (47 % ee).

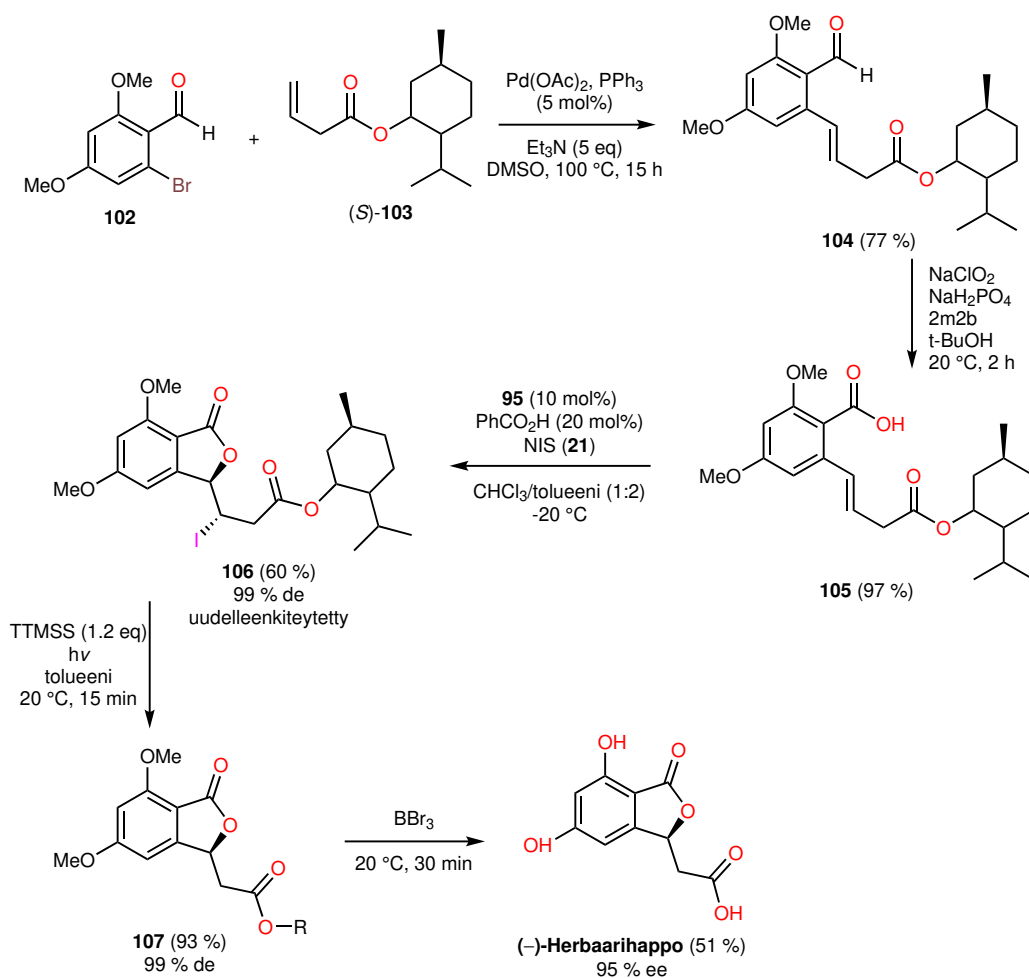


Kaavio 24. (*E*)- ja (*Z*)-alkeenihappojen bromilaktonisointikokeet ilman katalyyssiä.⁶³

4.2.2 Käyttö kokonaissynteisissä

Katalyyttistä asymmetristä halolaktonisointia ei hyödynnetä luonnontuotteiden synteesissä erityisen runsaasti, johon pääsy lienee lähtöaineiden substituenttirajoituksissa. Tyypillisesti ai-noastaan aromaattisesti substituoidut alkeenihiappolähtöaineet johtavat hyvin korkeaan enantioselektiivisyyteen.

(-)-Herbaarihappo



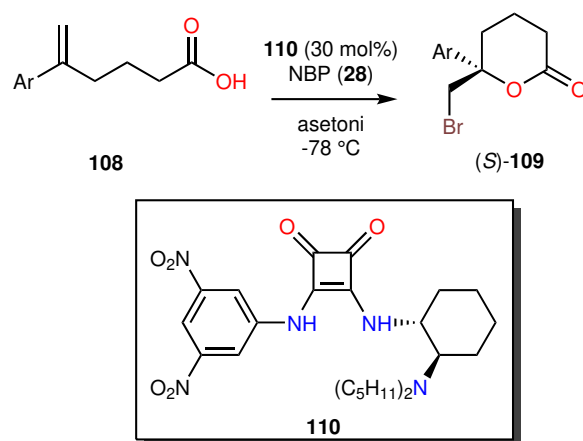
Kaavio 25. (-)-Herbaarihapon kokonaissynteesi.⁶⁴

Käyttäen laktonisointiin aiemmin esiteltyä bis-*Cinchona*-alkaloidipohjaista katalyyttiä **95** on julkaistu⁶⁴ *Lamellodysidea herbacea*-merilevästä eristetyn (-)-Herbaarihapon kokonaissynteesi (Kaavio 25). Aluksi aryylibromidi **102** ja menthylijohdannainen (*S*)-**103** ristikytettiin Heck-reaktiolla, muodostaen bentsaldehydiä **104**, joka hapetettiin natriumkloriitilla karboksyylihapoksi **105**. Aromaattinen bromaus kilpaili toivotun laktonisoinnin kanssa, joten katalyytin **95** kanssa käytettiin NIS:a (**21**), muodostaen toivottua jodilaktonia **106** uudelleenkitetytynä 99 % de. Jodilaktonin **106** konfiguraatio raportoidusti⁶⁴ varmistettiin myös röntgenkristallografian

(XRD) avulla. Radikaalinen pelkistys suoritettiin säteilyttämällä laktonia **106** TTMSS:n kanssa tolueenissa ja saatiin isobentsofuranoni **107**. Samanaikainen (+)-mentyyliiryhmän pilkkominen esteristä ja aromaattisten metyylietterien demetylointi booritribromidilla antoi kohteena olevan (-)-Herbaarihapon 51 % saannolla ja erittäin hyvällä enantiopuhtaudella 95 %. Synteesi demonstroi regio- ja diastereoselektiivisen polun halogenoituihin isobentsofuranoneihin.

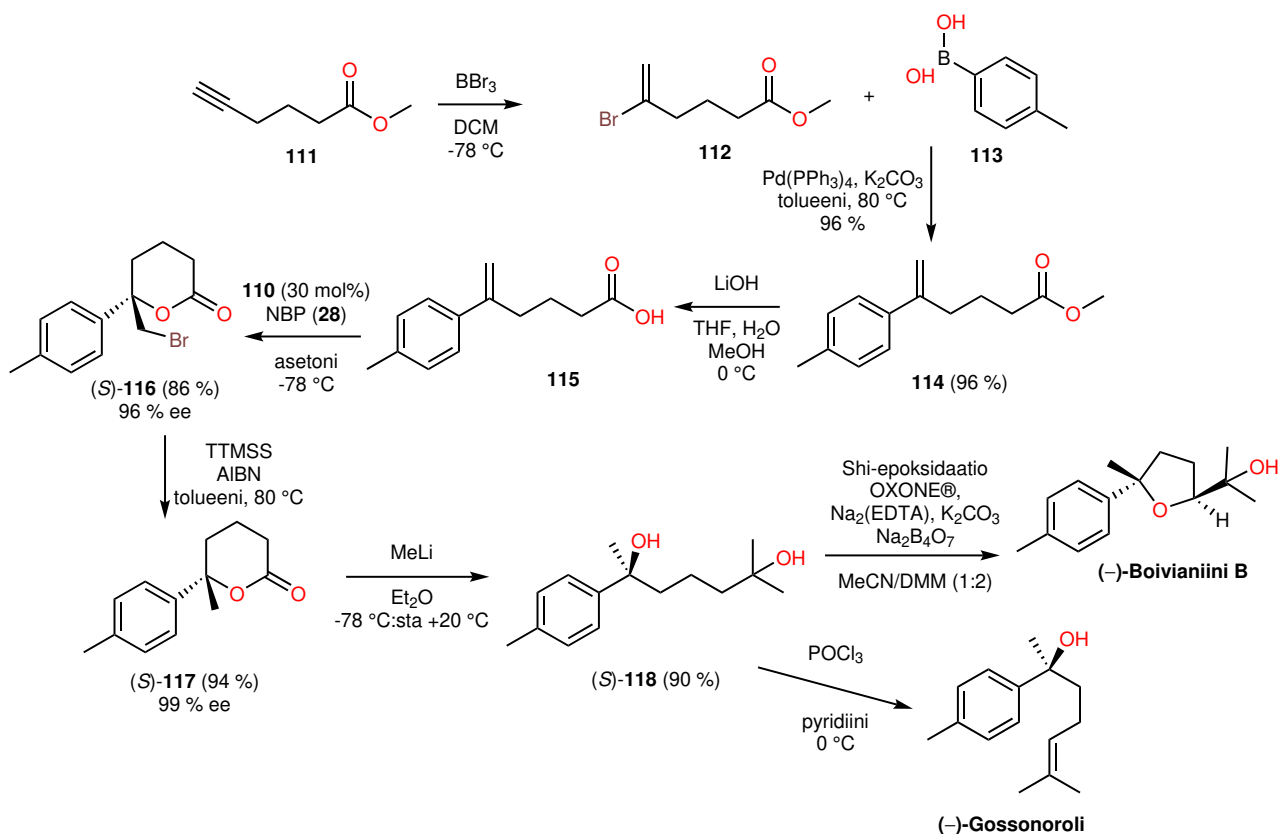
(-)-Gossonoroli ja (-)-Boivinianiini B

Seskviterpenoidien (-)-gossonorolin ja (-)-boivinianiini B:n kokonaissynteesi on julkaistu.⁶⁵ Näillä luonnonaineilla on todettu biologista aktiivisuutta mm. malariaa ja syöpää vastaan sekä antimykoottisia ominaisuuksia.⁶⁵ Synteesissä käytettiin *6-exo*-bromolaktonisointia karboksyylihaposta **108** kiraalisen laktonin **109** valmistamiseen asymmetrisesti (uudelleenkiteytetty 96 % ee). Halogenointiin käytettiin NBP:a (**28**) ja katalyyttinä squaramidipohjaista **110** (Kaavio 26).



Kaavio 26. *6-exo*-Bromolaktonisointi squaramidikatalyytillä.⁶⁵

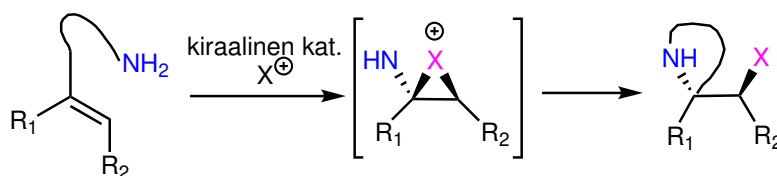
Kokonaissynteesissä (Kaavio 27) lähdettiin kaupallisesti saatavan metyyliesterin **111** haloboraatiosta, muodostaen bromiheksenoaattia **112**, jolle käytettiin Suzuki-kytkentäreaktiota *p*-tolylyliboorihapolla **113**, muodostaen enoaattia **114**, joka muunnettiin LiOH:lla alkeenihapoksi **115**, johon käyttäen *6-exo*-bromolaktonisointia saatiin uudelleenkiteytettynä haluttua pyranonia (*S*)-**116**. Saadun pyranonin (*S*)-**116** radikaalinen pelkistys TTMSS:lla ja AIBN:lla muodosti yhdisteen (*S*)-**117** uudelleenkiteytettynä. Tähän lisättiin ylimäärä LiOH:ia katkaisemaan laktonirengas, muodostaen diolia (*S*)-**118**. Nyt riippuen halutusta lopputuotteesta (*S*)-**118**:lle tehtiin Shi-epoksidaatio, jota seuraa intramolekulaarinen happokatalysoitu syklisointi muodostaen (-)-Boivinianiini B:n, tai lisättiin fosforioksidikloridi pyridiinissä 0 °C:ssa ja saatiin tuotteeksi (-)-Gossonoroli.



Kaavio 27. (-)-Gossorolin ja (-)-Boivinianiini B:n kokonaissynteesi.⁶⁵

4.3 Haloaminosyklisointi

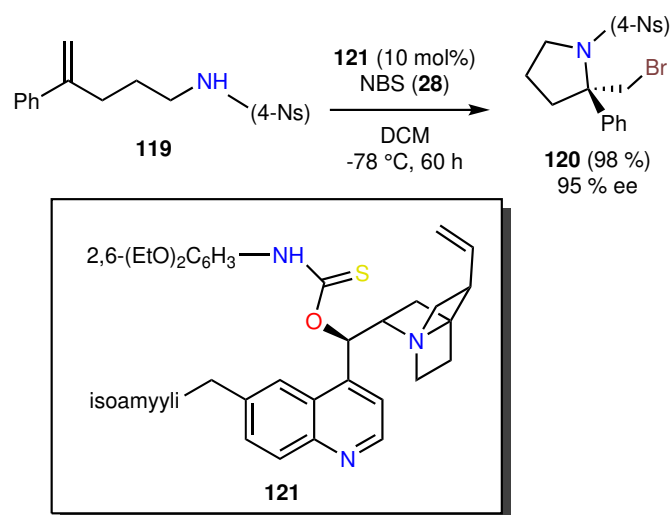
N-Heterosyklisiä rakenteita, kuten pyrrolidiinia ja piperidiiniä löytyy useiden luonnon- ja lääkeaineiden rakenteista.⁶⁶ Tyydyttämättömien amiinien haloaminosyklisointia on käytetty mm. alkaloidien kokonaissynteesissä. Yleinen haloaminosyklisointi on esitetty kaaviossa 28 ja mekanismi vastaa halosykloetteröintiä.



Kaavio 28. Intramolekulaarinen haloaminosyklisointi.

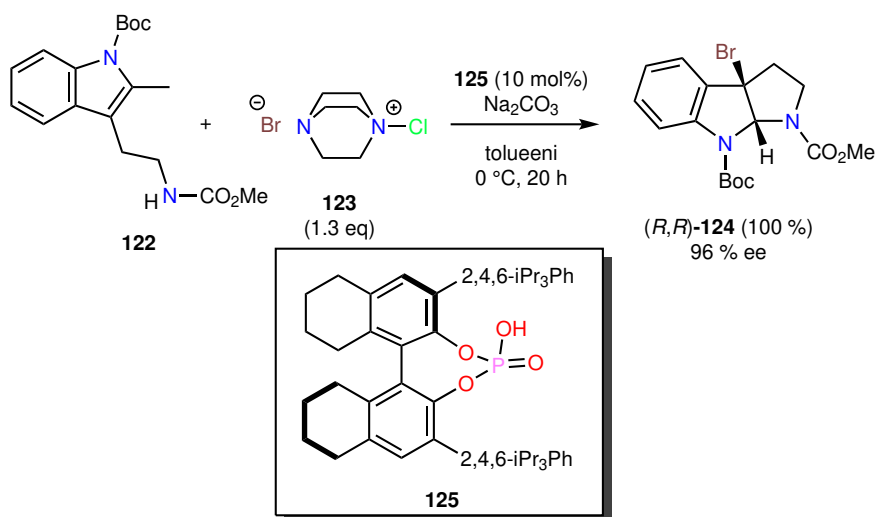
4.3.1 Asymmetrinen haloaminosyklisointi

Ensimmäinen asymmetrinen *5-exo* bromiaminosyklisointi käyttäen aminotiokarbamaattikatalyyttiä on raportoitu⁶⁷ vuonna 2011. Reaktin enantioselektiivisyys optimoitiin lähtöaineen ja katalyytin substraattien suhteen. Amiinin **119** bromaukseen käytettiin NBS:a (**25**) ja *5-exo*-tuotetta **120** saatiin hyvällä 98 % saannolla sekä 95 % ee (Kaavio 29). Raportoidusti⁶⁷ katalyytin **121** kiraliakeskuksen inversiolla tuotteen ee myös kääntyi -93 %.



Kaavio 29. 5-exo haloaminosyklisointi.⁶⁷

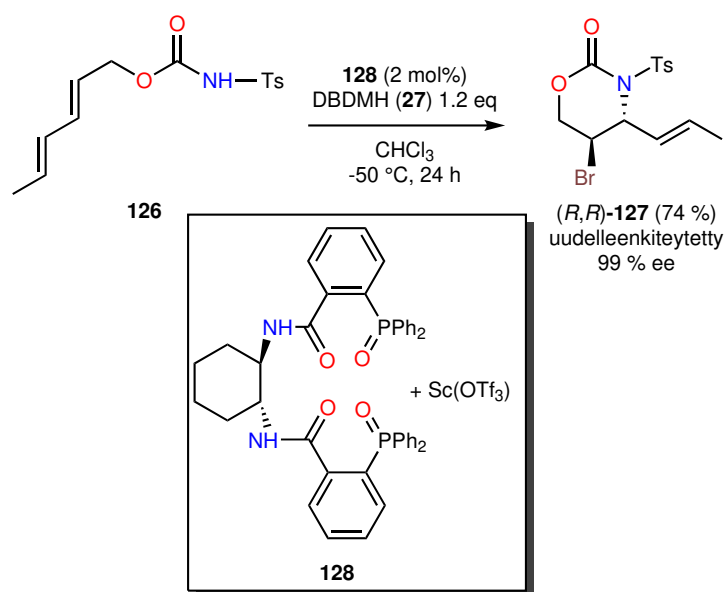
Myös *5-endo* haloaminosyklisointi on raportoitu⁶⁸ ja sitä on käytetty mm. tryptamiinien asymmetriseen bromisyklisointiin. Tryptamiinin enantioselektiivinen syklisointi mahdollistaa erilaisen monoterpeenisten indolialkaloidien synteesin. Reaktiossa suojattu tryptamiini **122** bromattiin DABCO:n ammoniumsuolapohjaisella bromireagenssilla **123**. Syklisoitua tryptamiinia **124** saatiin kvantitatiivisella saannolla ja 96 % ee (Kaavio 30). Reaktion katalyyttina toimi aksiaalisesti kiraalinen BINOP-pohjainen **125**. Emäksenä reaktiossa käytettiin NaHCO₃:a.



Kaavio 30. Suojatun tryptamiinin **122** asymmetrinen *5-endo* bromisyklisointi.⁶⁸

Asymmetrinen *6-endo* haloaminosyklisointi on harvinaisempi, mutta raportoidusti⁶⁹ 2,4-dienyyli-*N*-tosyylikarbamaatteja on onnistuttu bromiaminosyklisoimaan. Optimoidessa reaktiota saatiin usein *5-exo*-sivutuotetta. Optimoitua reaktiota käytettiin lopulta myös grammaskaalalla. Tosyylikarbamaatti **126** bromattiin DBDMH:lla **27** ja *(R,R)*-**127** saatiin 74 % saannolla ja 99 % ee (Kaavio 31). Katalyyttina käytettiin fosfiinipohjaista **128**:a joka vaati aktivoituakseen

Sc(OTf₃):a.

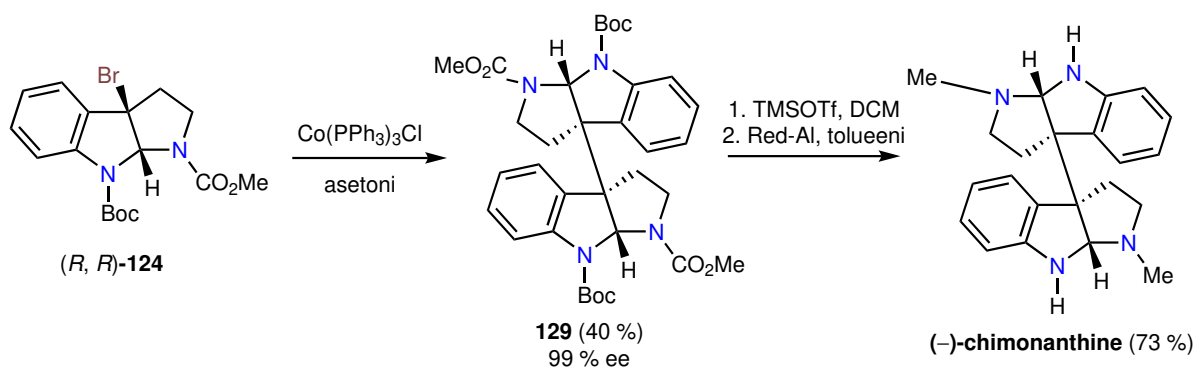


Kaavio 31. Asymmetrinen *6-endo* bromiaminosyklisointi.⁶⁹

4.3.2 Käyttö kokonaissynteessä

(-)-Kimonantiini

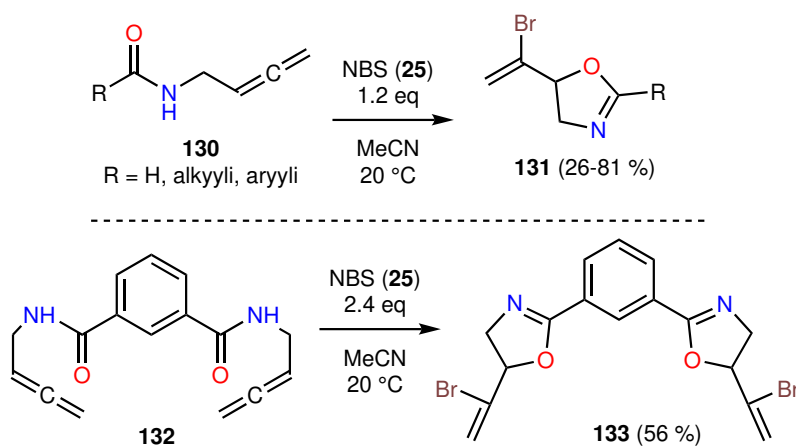
(-)-Kimonantiini on *Chimonanthus praecox*-kukasta eristetty pyrrolidiinialkaloidi, joka inhiboi tyrosinaasia ja tyrosiiniin liittyvää proteiini-1 mRNA:n ilmentymistä, inhiboiden melanogeneesiä.⁷⁰ Aiempaa suojatun tryptamiinin **122** *5-endo* bromisyklisointia on käytetty (-)-Kimonantiinin kokonaissynteesiin yhteensä neljän vaiheen polussa. Syklisoitu (*R,R*)-**124** homodimeroitii Co(PPh₃)₃Cl:n katalysoimana antaen bispyrroloindoliinia **129** 40 % saannolla. Seuraavaksi suojausryhmä *tert*-butoksykarbonyyli (Boc) poistettiin TMSOTf:lla ja metyylikarbamaatit (CO₂Me) pelkistettiin kaupallisella Red-Al-reagenssilla. (-)-Kimonantiini saatiin 73 % saannolla yhteensä neljällä reaktiovaiheella.⁶⁸



Kaavio 32. (-)-Kimonantiinin kokonaissynteesi lähtien syklisoidusta tryptamiinista **124**.⁶⁸

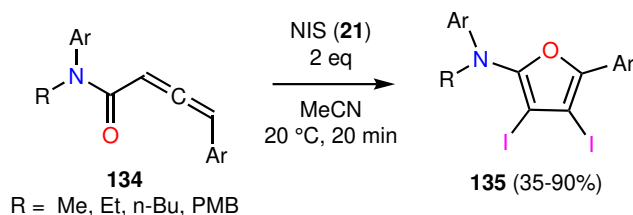
4.4 Alleenien halosyklisointi

Alleenit sisältävät kaksi peräkkäistä C=C-sidosta. Funktionalisoitujen alleenien halosyklisoinnilla on pystytty muodostamaan luonnon- tai lääkeaineiden synteesiä varten hyödyllisiä rakenteita, kuten oksatsoliineja ja indoleita.²² *N*-(Buta-2,3-dienyyli)amidien (**130**) on raportoitu⁷¹ syklisoituvan NBS:lla (**25**) oksatsoliineiksi **131** huoneenlämmössä (Kaavio 33). Vastaavalla reaktiolla demonstroitiin tuplabromisyklisointi lähtöaineelle **132**, muodostaen bisokatsoliinia **133** 56 % saannolla.⁷¹



Kaavio 33. Alleenien bromisyklisointi oksatsoliineiksi.⁷¹

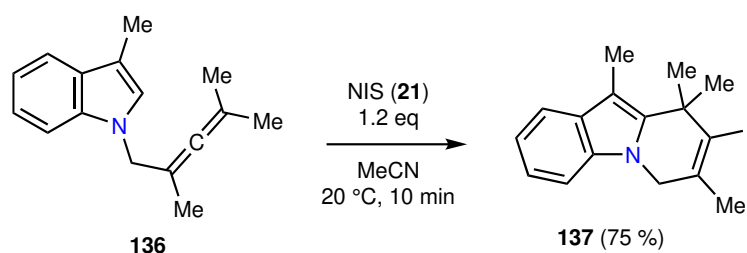
N-Substituoitujen dieniamidien **134** on raportoitu⁷² huoneenlämmössä syklisoituvan NIS:lla (**21**) dijodifuraaneiksi **135** (Kaavio 34). Substituentista riippuen saanto oli 35-90 %.



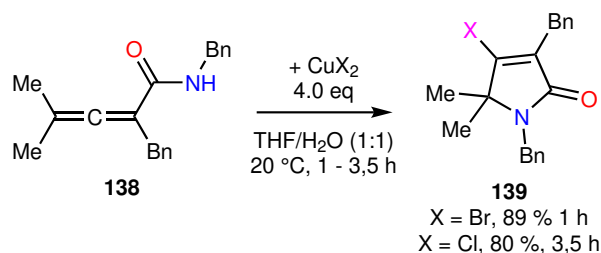
Kaavio 34. Dienaamidien syklisointi dijodifuraaneiksi.⁷²

Myös *N*-allenyli-indolien ja -pyrrolien syklisointi NIS:lla (**21**) on raportoitu.⁷³ Indoli **136** syklisoitui NIS:lla (**21**) huoneenlämmössä **137**:ksi 75 % saannolla (Kaavio 35). Käyttämällä metyyliryhmien tilalla eri substituentteja raportoitiin lisäksi muita tuotteita saannoilla 37-75 %.⁷³

Vastaavia reaktioita on raportoitu⁷⁴ käyttämällä halogeenilähteenä kuparihalideja CuX₂. Dieeniamidi **138** syklisoitiin kuparibromidin tai -kloridin avulla ja pyrrolonituotteita **139** saatiin kohtuullisen hyvillä saannoilla (80-89 %) huoneenlämmössä (Kaavio 36). Reaktioaika oli kuitenkin selvästi *N*-haloreagensseja hitaampi 1-3,5 h ja käytetty CuX₂:n ekvivalentti oli 4.0.



Kaavio 35. *N*-allynyyli-indolien jodisyklisointi.⁷³



Kaavio 36. Dieeniamidin **138** syklistyminen pyrroloneiksi **139** CuX_2 :lla.⁷⁴

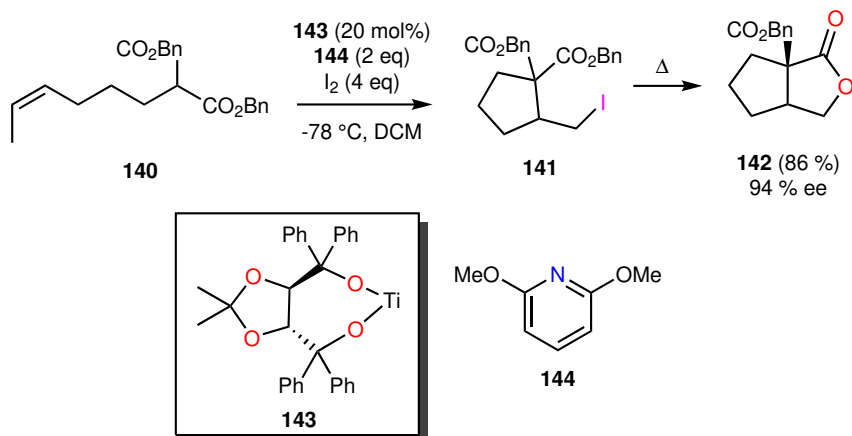
4.5 Halokarbosyklisointi

Karbosyklisointi on syklistyminenreaktio, jossa muodostuvasta renkaasta heteroatomi korvataan hiilellä. Karbosykliä valmistavat strategiat ovat yksi suurimmista haasteista syklisten luonnonaineiden kokonaissynteesissä.⁴⁷ Julkaisuja halokarbosyklisoinnista on olemassa verrattain niukasti.

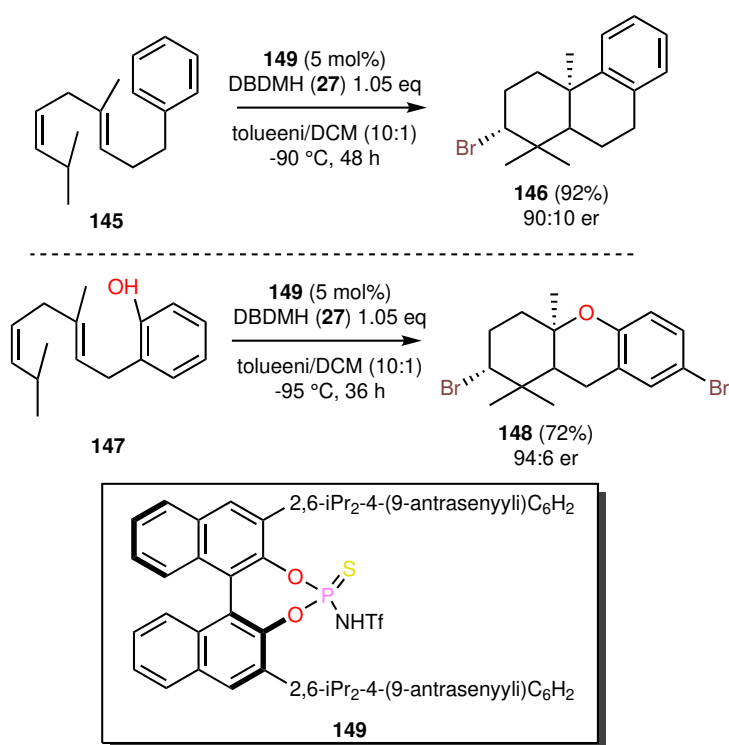
4.5.1 Asymmetrinen halokarbosyklisointi

Vuonna 1995 on raportoitu⁷⁵ katalyyttinen asymmetrinen jodikarbosyklisointi dieenille **140**, muodostaen syklistä välituotetta **141** ja sitten lämmittämällä bisyklistä laktonia **142** 86 % saannolla ja 94 % ee (Kaavio 37). Reaktion katalyyttinä käytettiin kiraalista titaaniaalkoksidia **143** ja lisäaineena 2,6-dimetoksyipyridiiniä (**144**), jonka rooli oli toimia reaktiossa HI-siepparina.

Polyeenien asymmetristä elektrofilistä halokarbosyklisointia polysyklisten terpenoidien synteesiä varten on tutkittu. Raportoidusti⁷⁶ geranylibentseeni **145** syklistyttiin DBDMH:lla (**27**) antaen diastereomeeripuhdasta tuotetta **146** 92 % saannolla ja 90:10 er (Kaavio 38). Myös geranyylifenolin **147** bromikarbosyklisointi onnistui vastaavalla tavalla optimoiduissa reaktioolosuhteissa, muodostaen tuotteen **148** 72 % saannolla ja 94:6 er. Asymmetrisen reaktion katalyyttinä toimi BINOP-pohjainen aksiaalisesti kiraalinen **149**.



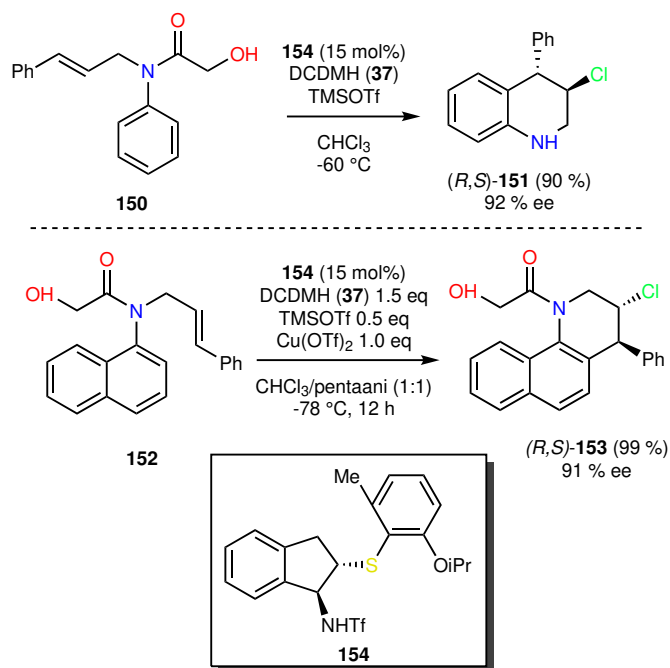
Kaavio 37. Asymmetrinen dieenin **140** jodikarbosyklisointi.⁷⁵



Kaavio 38. Asymmetrinen geranylibentseenien bromikarbosyklisointi.⁷⁶

Tuorempana esimerkkinä kloorikarbosyklisointia on raportoidusti⁷⁷ käytetty kiraalisten bentsofuusioitujen *N*-heterosyklien valmistamiseen. Reaktioiden optimointivaiheessa muodostui usein sivutuotteita, mutta sivureaktiot onnistuttiin sammuttamaan TMSOTf ja Cu(OTf)₂ lisäaineita käyttämällä. *N*-Asetyylihydroksidin rooli lähtöaineessa oli ainoastaan suojaryhmänä. *N*-Fenyliasetamidi **150** kloorikarbosyklisoitui DCDMH:lla (**37**) kvinoliiniksi (*R,S*)-**151** 90 % saannolla ja 92 % ee (Kaavio 39). Vastaava reaktio toistettiin mm. lähtöaineella **152**, josta sivureaktion sammuttaminen vaati TMSOTf:n lisäksi toisen lisäaineen, eli Cu(OTf)₂:n. Kvinoliinituotetta (*R,S*)-**153** muodostui lopulta ainoana tuotteena 99 % saannolla ja 91 % ee. Enantioselektiivisyyttä ohjasi saman tutkimusryhmän aiemmin kehittämä aromaattinen, sul-

fidipohjainen, kiraalinen katalyytti **154**.

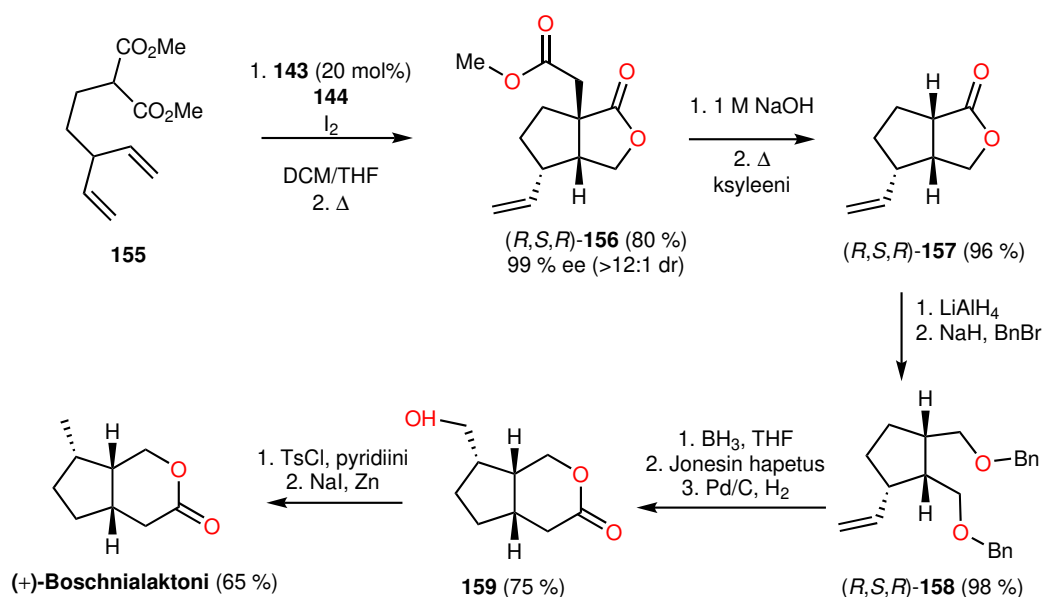


Kaavio 39. Asymmetrinen kloorikarbosyklisointi.⁷⁷

4.5.2 Käyttö kokonaissynteisissä

(+)-Boschnialaktoni

(+)-Boschnialaktoni on Tyynenmeren luoteisosan lauhkeassa sademetsässä kasvavasta, holoparasiittisesta *Boschniakia rossica*-näivekasvista eristetty terpeenilaktoni, jolla on hyönteisiä houkuttelevia ja myrkyttäviä ominaisuuksia.⁷⁸ Käyttäen kaavion 37 mukaista prosessia on sama tutkimusryhmä raportoinut (+)-Boschnialaktonin kokonaissynteisin. Dieeni **155** jodikarbosyklisoitiin bisykliseksi laktoniksi **156**, joka dekarboksyloitiin ja pelkistettiin, muodostaen **157**. Laktoni katkaistiin dioliksi ja suojattiin Bn-ryhmällä, muodostaen **158**. Terminaalinen C=C-sidos hydroboorattiin/hapetettiin ja suojatut alkoholit muunnettiin Jonesin hapetuksella takaisin laktoniksi, jonka jälkeen suojaavat Bn-ryhmät pelkistettiin Pd/C:lla, muodostaen **159**. Lopulta TsCl:n ja NaI/Zn:n avulla pelkistettiin OH ja saatiin (+)-Boschnialaktonia 65 % saannolla ja hyvällä ee (Kaavio 40).

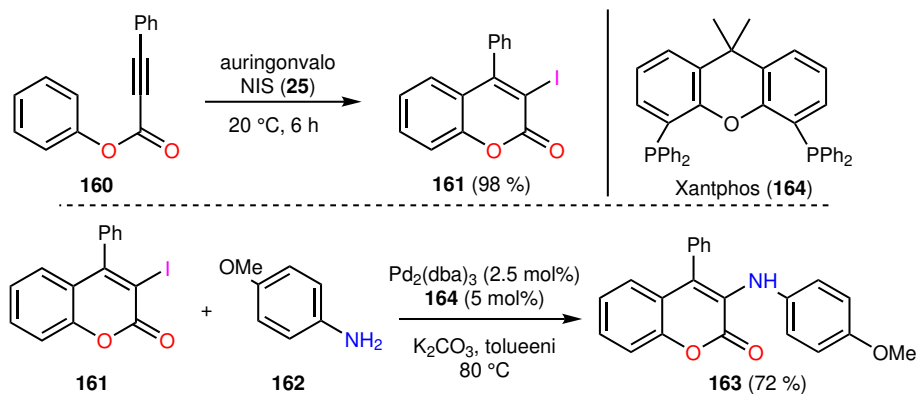


Kaavio 40. (+)-Boschnialaktonin kokonaissynteesi.⁷⁹

4.6 Radikaalinen halosyklisointi

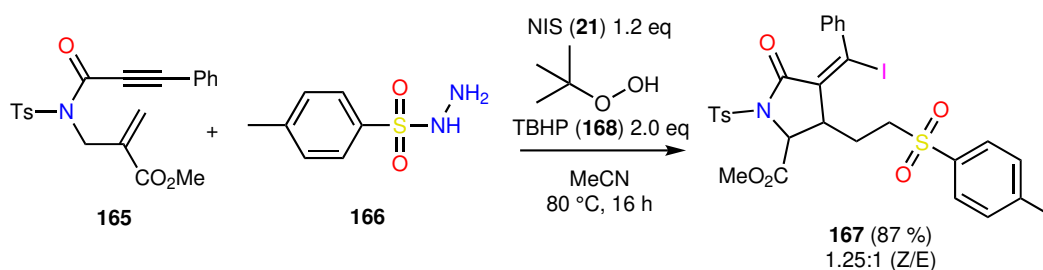
Radikaalisessa halosyklisoinnissa radikaali aktivoi haloniumionin ja käynnistää halosyklisointireaktion.²² Esimerkiksi kromenoja on raportoidusti⁸⁰ valmistettu radikaalisella halosyklisoinnilla. Reaktioon oli kokeiltu myös LED-valoa, mutta auringonvalo osoittautui optimaaliseksi. Fenyylipropiolaatti **160** jodisyklosoitiin NIS:lla (**21**), muodostaen kromenonia **161** (Kaavio 41). Auringonvalo aktivoi radikaalin ja samalla reaktio on esimerkki miedoissa reaktio-olosuhteissa tapahtuvasta halosyklisoinnista sekä vihreästä kemiasta. Reaktio raportoidusti⁸⁰ tukahtui lisäämällä reaktioseokseen TEMPO:a radikaalisieppariksi, varmistaen oletetun radikaaliprosessin. Reaktion soveltamista laajempien heterosykliden rakentamisessa on demonstroitu saadun kromenonin **161** ja *p*-anisidiinin (**162**) Buchwald-Hartwig-aminaatiolla C–N-ristikytkeytyn kromenonin **163** valmistamiseen (Kaavio 41). Xantphos **164** on kaksihampainen organofosforiyhdiste.

Kaskadityyppisestä radikaalisesta halosyklisoinnista on raportoitu⁸¹ 1,6-enyyneille. Yhdessä reaktiovaiheessa muodostuu kolme uutta sidosta (C–S, C–C, C–X). Radikaalisen syklisoinnin käynnistää aromaattinen sulfonyyliradikaali ja se vaatii lisäksi *tert*-butyylihydroperoksidia (**168**). Reaktiossa enyyni **165** ja sulfonyylihydratsidi **166** kytkeytyvät ja enyyni syklisoituu NIS:lla (**21**) muodostaen laktaamia **167** 87 % saannolla, suosien lievästi *Z*-isomeerin muodostumista (Kaavio 42). Laktaamirakenteita muodostavilla reaktioilla on potentiaalisia sovelluskohteita luonnon- ja lääkeaineiden synteesissä. Raportoidusti⁸¹ reaktio onnistui myös NBS:lla



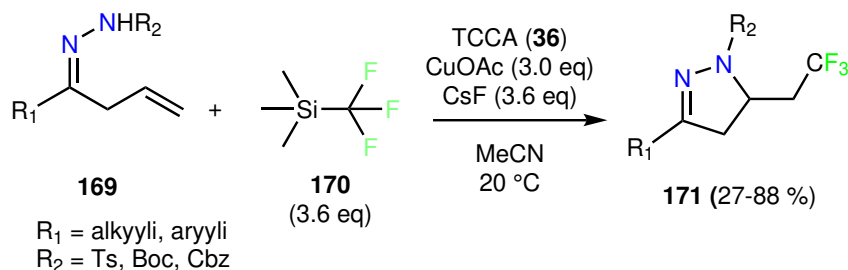
Kaavio 41. Radikaalinen halosyklisointi ja reaktiota hyödyntävä C–N-ristikytKentä.⁸⁰

(25), mutta ei NCS:lla (35).



Kaavio 42. C–S-, C–C- ja C–X-sidokset muodostava radikaalinen halolaktamisointikaskadi.⁸¹

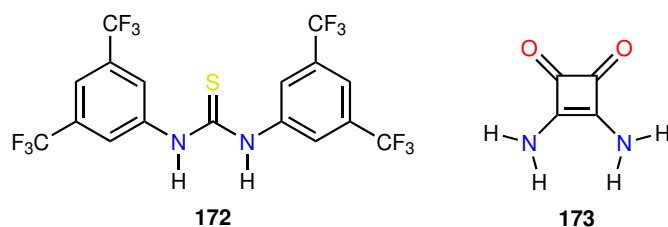
Tyydyttömättömien hydratsonien **169** on raportoitu^{22,82} sykloisoituvan kaskadityyppisesti TCCA:lla (**36**) ja trimetyyli(trifluori)silaanilla (**170**) huoneenlämmössä pyratsoleiksi **171** 47-88 % saannoilla, substituenteista riippuen (Kaavio 43). Reaktio sammui reaktioseokseen TEMPO:a radikaalisieppariksi lisäämällä.



Kaavio 43. Hydratsonien radikaalinen kaskadisyyklisointuminen pyratsoleiksi.^{22,82}

5 Halogeenisidos synteessissä

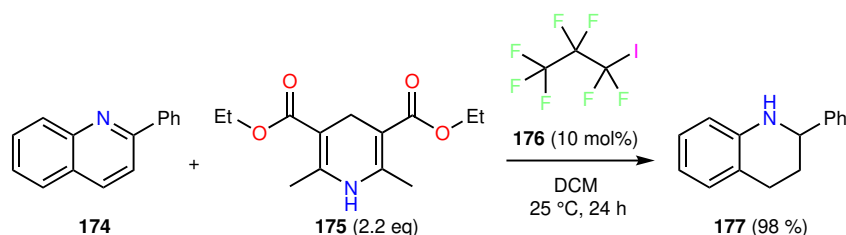
Molekulaarisen jodin I₂ tiedetään katalysoivan lukuisia orgaanisia reaktioita kuten karbonyyliryhmillä Streckerin reaktioissa, asetaalin muodostumis- ja katkaisureaktioissa, imiinin muodostumisessa ja Michael-additioissa. Tämän katalyyysin tarkkaa mekanismia ei tunneta, mutta katalyyttisen aktiivisuuden epäillään pääasiassa johtuvan I₂:n Lewisin happamuudesta.¹⁰ Tässä tarkasteltavaa XB-katalyyysiä on usein verrattu HB-katalyyysiin, mutta tuoreemmassa julkaisussa⁹ kehoitetaan vertaamaan XB:ta mielummin koordinaatiometalleihin, sidoksen π-luonteen vuoksi. Halogeenisidoksen muodostuminen aktivoi XB-donorin sekä XB-akseptoria ja molempia voidaan hyödyntää synteessissä.⁸³ Vuorovaikutuksen direktionaalisuutta voidaan hyödyntää XB-donorimolekyylin suunnittelussa ja siten substraattiselektiivisyydessä. Lisäksi XB-donorit on mahdollista suunnitella hydrofobisiksi vuorovaikutuksen vahvuutta vähentämättä. Poolittomissa liuottimissa XB-donorit ovat yleisesti HB-donoreita liukoisempia ja liukoisuutta voidaan parantaa pitkällä alkyyliketjuilla. Pooliset liuottimet aiheuttavat HB-donoreilla usein kilpailua donori-/akseptorivuorovaikutukseen. Halogeeniatomit ovat pehmeämpiä Lewisin happoja ja kooltaan vetyä isompia. Halogeeniatomin valinnalla I, Br, Cl, F voidaan suoraan kontrolloida XB-vuorovaikutuksen tarkoituksenmukaista vahvuutta.¹⁰ Kuvassa 7 on esitetty tyypilliset kaksihampaiset tiourea- **172** ja squaramidipohjaiset **173** HB-katalyytit, jotka ovat varmasti inspiroineet monihampaisten XB-donorien kehitystä.



Kuva 7. Kaksihampaiset tiourea- **172** ja squaramidipohjaiset **173** HB-katalyytit.

Ensimmäisestä tarkoituksellisesta orgaanisen XB-donorin käytöstä katalyyssissä on oletetusti virheellisesti raportoitu⁸⁴ vuonna 2008. 2-Fenyylikvinoni (**174**) pelkistettiin Hantzschin esterillä **175** käyttäen oletettuna katalyyttinä jodiperfluorialkaania **176** (Kaavio 44). Pelkistettyä kvinoliiniin tuotetta **177** saatiin 98 % saannolla. Suoritettujen NMR-analyysien perusteella katalyytin **176** halogeeniatomit muodostivat XB:n kvinoliinin **174** typpiin. XB:n roolia katalyyssissä tutkittiin lisäämällä reaktioon TEMPOa kilpailevaksi XB-akseptoriksi, jolloin katalyyttinen aktiivisuus reaktiossa odotetusti pieneni. Selkeä XB:ksen muodostuminen kvinoliineihin on raportoitu⁸⁵ myös XRD-kiderakenteissa.

Myöhemmin on raportoitu⁸⁶ kattavista DFT-tuloksista ja reaktiokokeista, joiden mukaan reak-



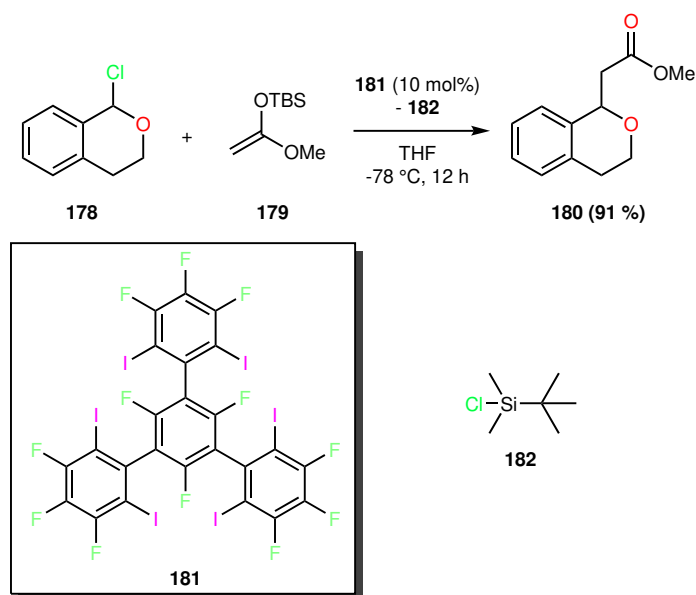
Kaavio 44. 2-Fenyylikvinonin pelkistys.⁸⁴

tion nopeuden määrittävä enamiinivälivaiheen jodi-imidatsoliniumin Brønstedin happokatalyyssi kilpailee XB-polun kanssa.⁸⁷ Saatujen DFT-tulosten perusteella todettiin, että Brønstedin hapon katalyyttinen polku on nopeampi, eikä kvinoliinien pelkistys Hantzschin esterillä ole mielekäs reaktio XB-katalyyysin demonstroiintiin. Kokonaisuudessaan tuloksista korostuu, XRD:n ja NMR:n rinnalla, XB-katalyyysien kontrollireaktioiden tärkeä rooli. Alustavasti XB-katalyyssia puoltavia *in silico* DFT-tuloksia on julkaistu⁸⁸ mm. Diels-Alder-reaktiolle, Claisenin toisiintumiselle sekä Cope-hydroaminaatiolle. DFT onkin enenevässä määrin tärkeä työkalu modernissa katalyyssisuunnittelussa. Tuorempia katsausartikkeleita XB-katalyyysista on julkaistu 2019^{89,90} ja 2020⁹¹.

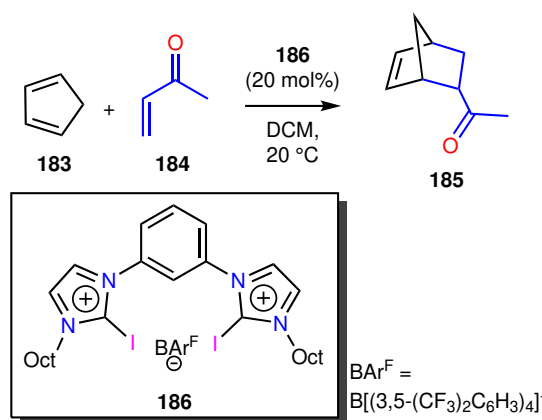
5.1 Organokatalyyysi

Huberin ryhmä on pitkään ollut tuottelias⁹² XB-katalyyysin saralla, erityisesti monihampaisten XB-donorien osalta. Vuonna 2013 Huberin ryhmä raportoi⁹³ tunnetusti ensimmäisen C–C-sidoksen muodostavan XB-katalysoidun reaktion. Reaktiossa 1-kloori-isokromaanista (**178**) ja silyyliketeeniasetaaleista (**179**) muodostuu esterituote **180** hyvällä 91 % saannolla (Kaavio 45). Reaktion monihampainen, neutraali XB-donori **181** antoi kokeilluista katalyyteistä parhaan saannon ja THF osoittautui optimaaliseksi liuottimeksi. Sivutuotteena reaktiossa käytetystä suojausryhmästä muodostui TBSCl (**182**). Analogisella jodioimattomalla katalyytillä reaktiota ei tapahtunut ollenkaan. Vahvoja XB-akseptoreita (20 mol-% tetrabutyyliammoniumkloridi) lisäämällä reaktion huomattiin sammuvan, vahvistaen XB-katalyyysin roolia reaktiossa.

Myöhemmin Huberin ryhmä on raportoinut⁹⁴ dikationisten XB-donorien katalysoivan vasta-anionien kanssa Diels-Alderin reaktiota huoneenlämmössä aktivoimalla neutraaleja karbonyylejä. Reaktiossa dieenistä **183** ja karbonyylista **184** muodostui bisyklinen tuote **185** (Kaavio 46). Reaktio on tyypillinen Diels-Alder-vertailutesti (benchmark). Huberin suunnittelema katalyytti **186** muodostuu ioniparista ja XB-donori on rakenteeltaan kaksihampainen.



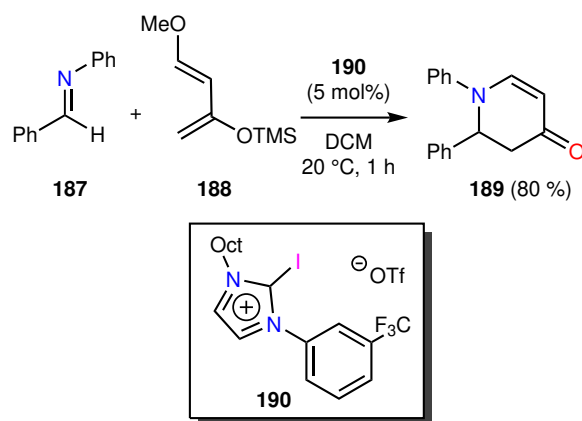
Kaavio 45. C–C-sidoksen muodostava XB-katalysoitu reaktio.⁹³



Kaavio 46. Huberin XB-katalysoitu Diels-Alder-benchmark.⁹⁴

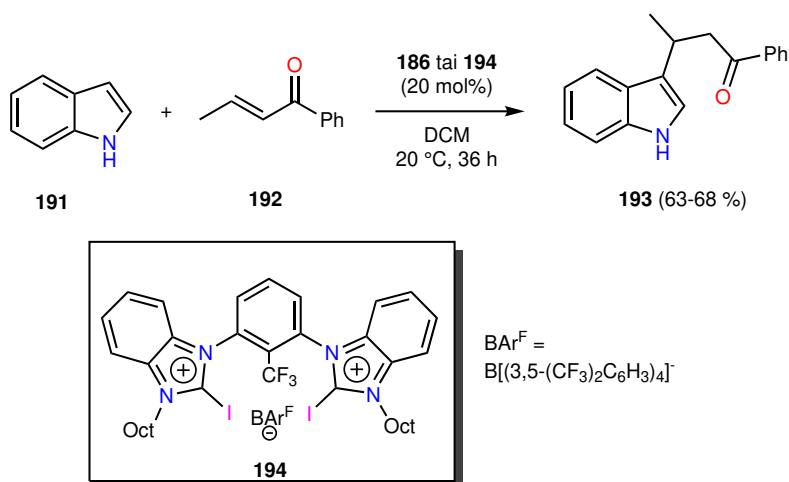
Pian Huberin Diels-Alderin jälkeen myös XB-katalysoitu atsa-Diels-Alderin reaktio aldimiinille **187** Danishefskyn dieenin **188** kanssa huoneenlämmössä on raportoitu.⁹⁵ Pyridinonituotetta **189** muodostui XB-katalyysin myötä 80 % saannolla (Kaavio 47). Ilman katalyytin CF_3 -ryhmää (EWG), oli saanto matalampi 57 % ja jos katalyytin jodi korvattiin vedyllä, ei reaktiota tapahtunut ollenkaan. Käytetty imidatsoliumkatalyytti **190** muodostuu ioniparista ja XB-donori on yksihampainen. Piilotetun Brønsted-happokatalyysin (TfOH) mahdollisuus suljettiin pois K_2CO_3 :n lisäyksellä reaktioseokseen. Lewis-emäskatalyysin osallistuminen Danishefsky-dieenin **188** aktivoimiseen suljettiin pois lisäämällä reaktioon $n\text{-Bu}_4\text{NOTf}$. Lisäksi XB-katalyysiä tuki se, että reaktion katalyysi näytti sammuvan lisäämällä Cl^- -anionia.⁹⁵

Huberin ryhmä on myöhemmin raportoinut⁹⁶ XB-katalysoidun Michaelin additioreaktion, käyttäen samaa XB-donorikonseptiaan. Tässä benchmark-reaktiossa indolia **191** käytettiin Michaelin donorina ja α,β -tyydyttymätön karbonyyli **192** oli Michaelin akseptori (Kaavio 48). Yh-



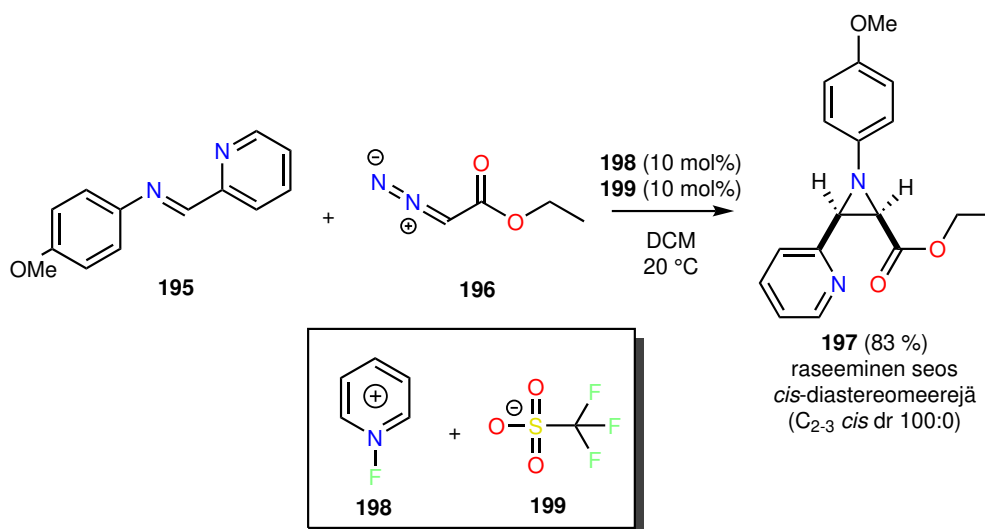
Kaavio 47. XB-katalysoitu atsa-Diels-Alder.⁹⁵

teensä yhdeksää analogista yksi- tai kaksihampaista katalyyttiä kokeiltiin, joista halogenoimattomilla HB-katalyyteillä tuotetta muodostui 0-6 %, yksihampaisilla halogeenikatalyyteillä 9-14 % ja parhaimmillaan em. kaksihampaisella katalyytillä **186** 63 % sekä kehitetyllä kaksihampaisella katalyytillä **194** korkein saanto oli 68 % indolituotteelle **193** ja lisäksi tuote muodostui nopeammin. Halogeenivalinnan mukaan saannot olivat odotetusti luokkaa I > Br > Cl.



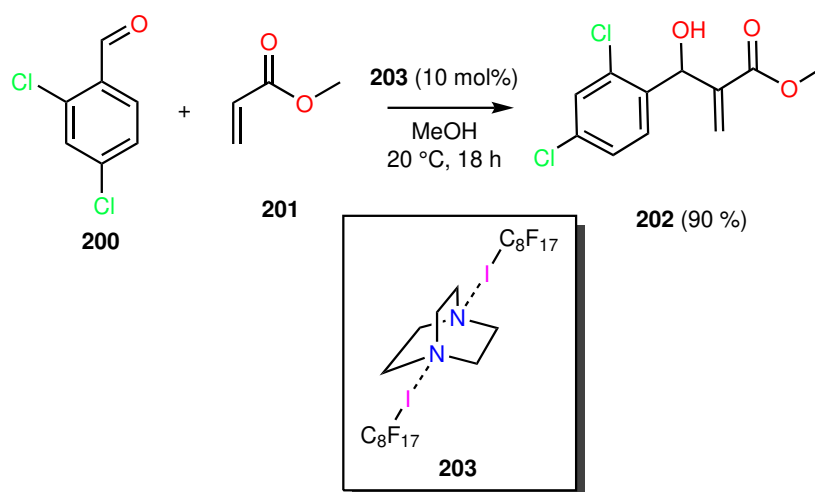
Kaavio 48. XB-katalysoitu Michaelin additio.⁹⁵

N-Fluoripyridiinitriflaatista muodostuvaa fluorikationia F⁺ on raportoidusti⁹⁷ käytetty katalyyttinä *N*-substituoidun atsiridiinin **197** synteesissä (Kaavio 49) *N*-substituoiduista imiinisistä **195** ja etyylidiatsoasetaatista (**196**). Kationisen F⁺:n oletetaan muodostavan vahvan XB:n imiinin kanssa, aktivoiden etyylidiatsoasetatin (**196**) nukleofilistä hyökkäystä. Atsiriinituotetta **197** muodostui 83 % saannolla raseemisesti (er 50:50) ja 100 % cis-C_{2,3} (dr 100:0). Etuna verrattuna Lewis- ja Brønsted-happoihin, F⁺:n luonne sallii happoherkkien suoja- tai funktionaalisten ryhmien käytön.⁹⁷ Reaktiion katalyytti F⁺ generoitiin fluoripyridiinin (**198**) ja trifluorimetaanisulfonaatin (**199**) välisestä ioniparista.



Kaavio 49. F⁺:n XB-aktivoima *N*-substituoidun atsiridiinin synteesi.⁹⁷

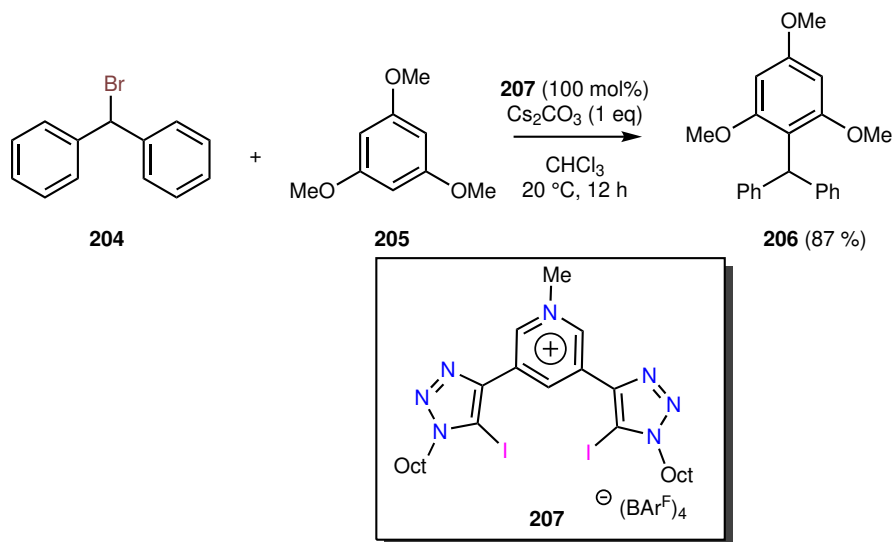
Morita–Baylis–Hillman-reaktio on XB-katalysoituna raportoitu⁹⁸ aldehydin **200** ja Michael-akseptorin **201** välillä, muodostaen akrylaattia **202** 90 % saannolla (Kaavio 50). Katalyyttinä käytettiin DABCO-pohjaista XB-kompleksia **203** ja raportoidusti katalyytti voidaan suodattaa ulos reaktiosta, säilyttäen aktiivisuutensa n. viiteen reaktioon.⁹⁸ Reaktio on esimerkki XB-katalyyysin käytöstä vihreän kemian tavoitteisiin.



Kaavio 50. XB-katalysoitu Morita-Baylis-Hillman-reaktio.⁹⁸

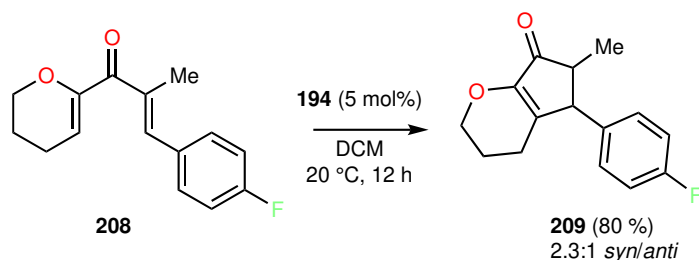
Friedel-Craftsin alkylointi -benchmark XB-katalysoituna on myös raportoitu.⁹⁹ Dibentseenistä **204** ja trimetoksibentseenistä **205** muodostui tuotetta **206** parhaillaan 87 % saannolla (Kaavio 51). Reaktiossa kokeiltiin eri vastaionien vaikutusta XB-donoriin, joista (BAr^F)₄ antoi parhaan saannon. Emästä Cs₂CO₃ lisättiin reaktioon sammuttamaan mahdollisen piilotetun happokatalyyysin. Lisäksi Brønstedin happokatalyyysin mahdollisuutta sulki pois se, että reaktion saanto jäi alle 5 % käyttämällä aktivointiin trifluorimetaanisulfonihappoa (HOTf) ilman XB-

donoria.



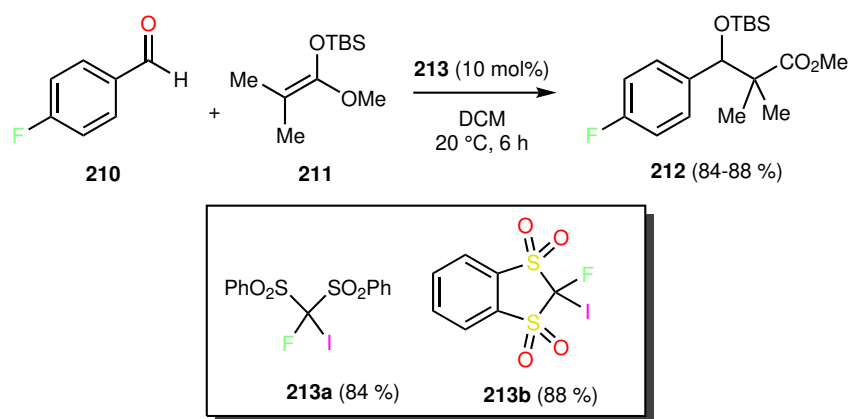
Kaavio 51. Friedel-Crafts-benchmark XB-katalysoituna.⁹⁹

Tyypillisesti miedoilla Lewisin tai Brønstedin hapoilla katalysoitu Nazarovin syklistointi on raportoitu¹⁰⁰ myös XB-katalysoituna. Lähtöaine **208** syklistoitui pyranoniksi **209** XB-katalyysillä parhaimmillaan 80 % saannolla käyttäen em. kaksihampaista XB-donoria **194** (Kaavio 52). Ongelmallista reaktiossa oli se, että myös I₂ tai HOTf katalysoi reaktiota 95 % saannolla, mutta analysoimalla reaktion välivaiheita oli XB-katalyysin oma polku todennäköinen. Lisäksi I₂ tai HOTf antoivat pyranonituotteen **209** korkeammalla 23:1 tai 6.5:1 *syn/anti*-suhteella vrt. XB-katalyysin 2.3:1. Myös XB-donorin mahdollinen hajoaminen molekulaariseksi jodiksi (I₂) reaktion aikana suljettiin pois.¹⁰⁰



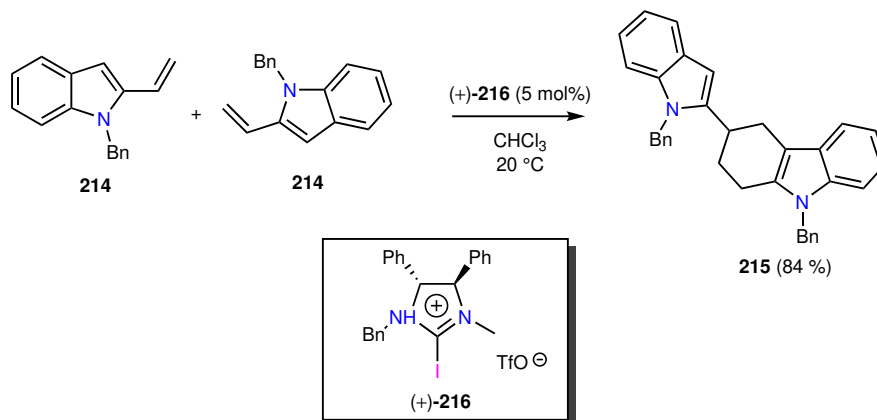
Kaavio 52. XB-katalysoitu Nazarovin syklistointi¹⁰⁰

Mukaiyama-aldoliadditio on myös raportoitu XB-katalysoituna.¹⁰¹ Tyypillisesti Mukaiyama-aldoliadditiota on käytetty Lewisin hapon katalysoimana. Karbonyylistä **210** ja silyylieniolietteristä **211** muodostui reaktiossa dimetyylipropanoaaattia **212** 84-88 % saannolla (Kaavio 53). Katalyyttinä käytettiin neutraaleja XB-donoreita **213a** ja **213b**, jotka oli suunniteltu analogisten (jodittomien) HB-katalyysiyhdisteiden pohjalta.



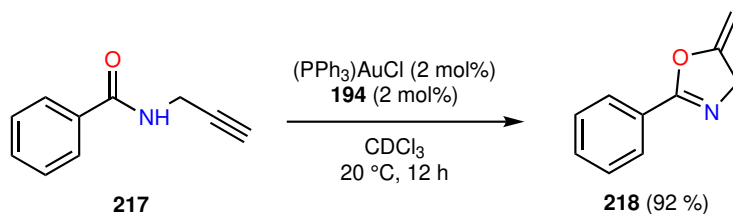
Kaavio 53. XB-katalysoitu Mukaiyama-aldoliadditio.¹⁰¹

Harvinaisempänä esimerkkinä XB:n π -vuorovaikutuksen käytöstä katalyysissä on raportoitu¹⁰² [4+2]-sykloadditio. Alkenyyli-indolin **214** [4+2]-sykloadditio itsensä kanssa muodosti karbatsolia **215** 84 % saannolla (Kaavio 54). Raportoidusti kationinen, kiraalinen, imidatsoliniumpohjainen XB-donori **216** antoi reaktiokokeissa parhaan saannon ja samalla esti dimeerisivutuotteiden muodostumisen. Lähtöaineena olevien alkenyyli-indolien aromaattisia substituentteja muuttamalla pystyttiin kontrolloimaan myös reaktion diastereoselektiivisyyttä. Teoreettinen DFT-laskenta tuki oletettua XB:ksen C–X π -aktiivointia.¹⁰²



Kaavio 54. XB-katalysoitu indolien **214** [4+2]-sykloadditio.¹⁰²

Toinen harvinaisempi esimerkki on raportoidusta¹⁰³ metalli-XB-kokatalysoidusta reaktiosta, jossa bentsamidista **217** syklistoitui oksatsoliinia **218** 92 % saannolla (Kaavio 55). Reaktion metallikatalyytti on AuCl:n kulta(I), jonka XB-donori **194** aktivoi. Tässä tarkoituksessa XB-katalyysin käyttö ei kuitenkaan ole optimaalista, sillä käyttämällä **194**:n vasta-anionin BAr^F_4 :n kanssa halogeenin sijasta Na^+ :a saanto oli korkeampi 95 %.¹⁰³ Joka tapauksessa tuloksia voidaan pitää osoituksena XB-metalli-kokatalyysin mahdollisuuksista.

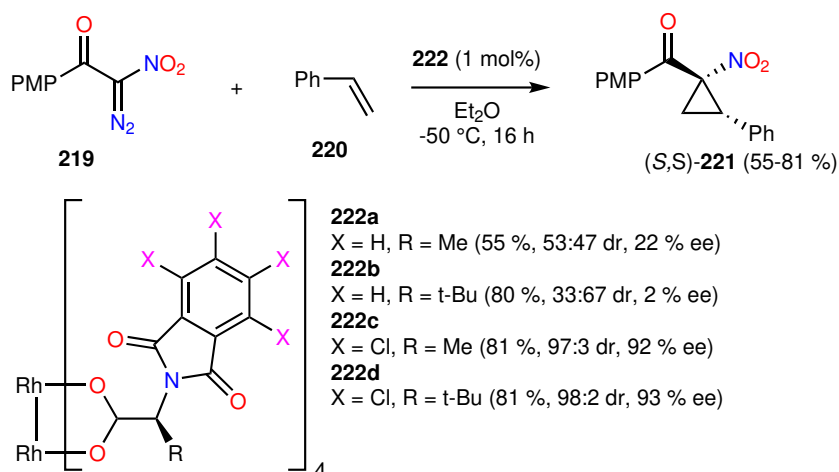


Kaavio 55. Metalli-XB-kokatalysoitu amidin sykklisointi.¹⁰³

5.2 Asymmetrinen organokatalyysi

Puhtaasti XB:stä aiheutuva enantioselektiivisyys on jokseenkin hankala konsepti: XB-vuorovaikutuksen heikkous, halogeeniatomin (tyypillisesti I) atomisäde, kovalenttisen R–X-sidoksen pituus ja R–X···LB:n direktionaalisuus (LB = Lewisin emäs) ovat tekijöitä, joiden myötä XB-donorin selkärangan (R) kiraalinen informaatio tulee etäälle kohteena olevasta Lewisin emäksestä. Stereoselektiivisen XB-donorin suunnittelu on siis lähtökohtaisesti haastavaa. Tyypillinen ratkaisu ongelmaan on käyttää XB-donoria reaktiossa kokatalyyttinä, esimerkiksi Brønstedin emäksen kanssa. Kokatalyyttisestä systeemistä on kuitenkin huomattavasti vaikeampaa osoittaa tai todistaa XB-donorille ominainen katalyyttinen aktiivisuus.⁸⁹

Vuonna 2009 on raportoitu¹⁰⁴ alkeiden **219** enantioselektiivinen syklopropanaatio α -nitrodiatsoasetofenonin **220** kanssa, muodostaen syklopropyyliä tuotetta (*S,S*)-**221** (Kaavio 56). Reaktion katalyyttinä käytettiin halogenoimattomia ja halogenoituja Rh-karboksylaatteja **222**. Klooratut Rh-karboksylaattit **222c** ja **222d** antoivat hyviä enantio- (92-93 %) ja *cis-trans*-diastereoselektiivisyyksiä (97:3-98:2 dr).

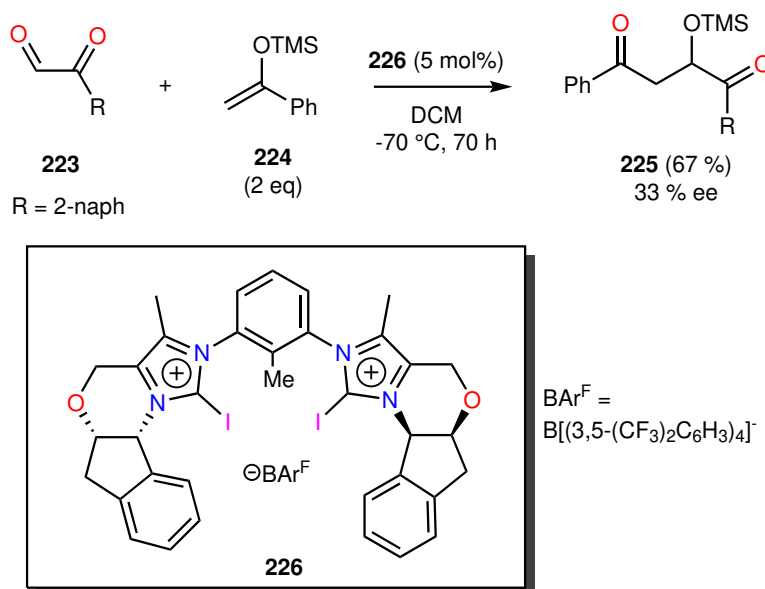


Kaavio 56. Halogenoitujen Rh-karboksylaattien katalysoima asymmetrinen syklopropanaatio.¹⁰⁴

Saatujen XRD-kiderakenteen ja NOESY-NMR-spektrien perusteella klooratut Rh-karboksylaattit stabilisoivat enantioselektiivisyyden mahdollistavaa konformaatiota XB:llä. Reaktiosta saata-

vat tuotteet ovat optisesti aktiivisten *cis*-syklopropani- α -aminohappojen käytännöllisiä esias-
teita.¹⁰⁴ Alkuperäisessä julkaisussa ei mainita XB-katalyysejä.

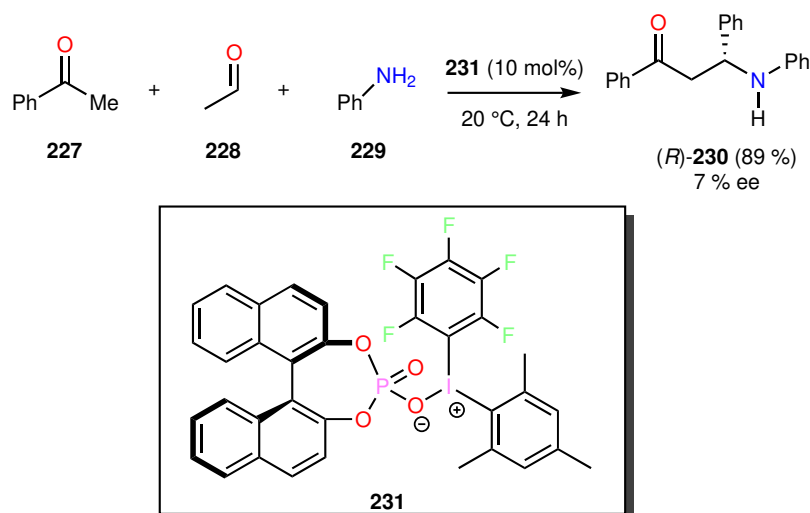
Huberin kehittämää kaksihampaista, kiraalista XB-donoria käyttämällä on vuonna 2020 rapor-
toitu¹⁰⁵ ensimmäinen puhtaasti XB-katalysoitu enantioselektiivinen Mukaiyama-aldoliadditio.
Karbonyylistä **223** ja silyylieniolieetteristä **224** muodostui pentaanidionia **225** 67 % saannolla
ja 33 % ee (Kaavio 57). Enantioylimäärä on epäkäytännöllisen vaatimaton, mutta merkittävä
virstanpylväs XB-katalyyssin kehitykselle. Katalyytissä **226** on reaktiota aktivoiva kaksihampai-
nen jodi-imidatsoliumydin ja ulommat sivuketjut on siltaavaan fenyylin metyyliisubstituentilla
lukittu *syn*-konfiguraatioihinsa. Ilman katalyyttiä tai korvaamalla katalyytin jodit vedyllä ei
reaktiota raportoidusti tapahtunut.¹⁰⁵



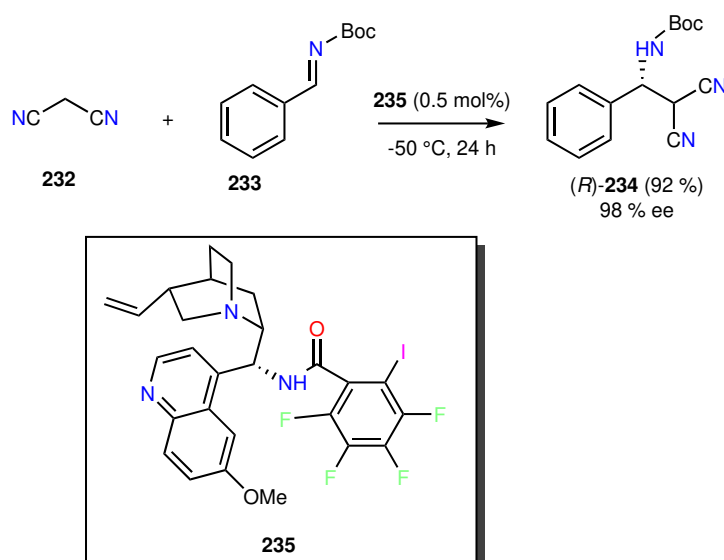
Kaavio 57. Asymmetrinen XB-katalysoitu Mukaiyama-aldoliadditio. 33 % ee.¹⁰⁵

Diaryyliiodisuoloja on raportoidusti¹⁰⁶ vuonna 2015 käytetty katalyyttinä kolmen komponentin
Mannichin reaktiossa. Asetofenonista (**227**), asetaldehydistä (**228**) ja aniliinista (**229**) muodos-
tui propanonituotetta **230** 89 % saannolla ja matalalla 7 % ee (Kaavio 58). Katalyyttinä reak-
tiossa käytettiin fosfiinipohjaisen BINOP:n ja diaryyliodoniumin ioniparia **231**. Alkuperäisessä
julkaisussa ei mainita XB-katalyysejä, vaan tulokset on esitetty Lewisin hapon katalyyssinä.

Noin kolme vuotta myöhemmin on raportoitu¹⁰⁷ kahden komponentin XB-avusteinen asym-
metrinen Mannichin reaktio. Reaktiossa 2-isosyanoasetonitriilistä (**232**) ja karbamaatista **233**
muodostui (*R*)-karbamaattituotetta **234** 92 % saannolla ja hyvällä 98 % ee (Kaavio 59). Ka-
talyyttinä reaktiossa käytettiin halogenoitua *cinchona*-alkaloidipohjaista **235** ja NMR-tulosten
perusteella kyseessä oli amiiniemäksen ja XB:n kokatalyyssi.

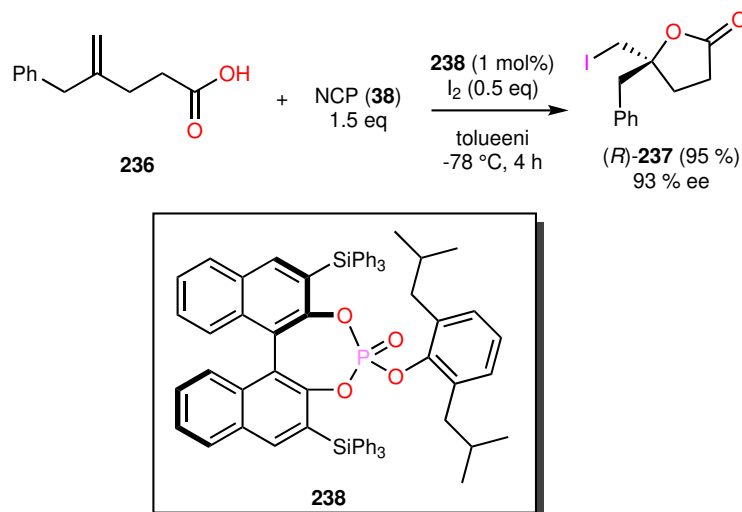


Kaavio 58. XB-katalysoitu kolmen komponentin Mannichin reaktio. 7 % ee.¹⁰⁶



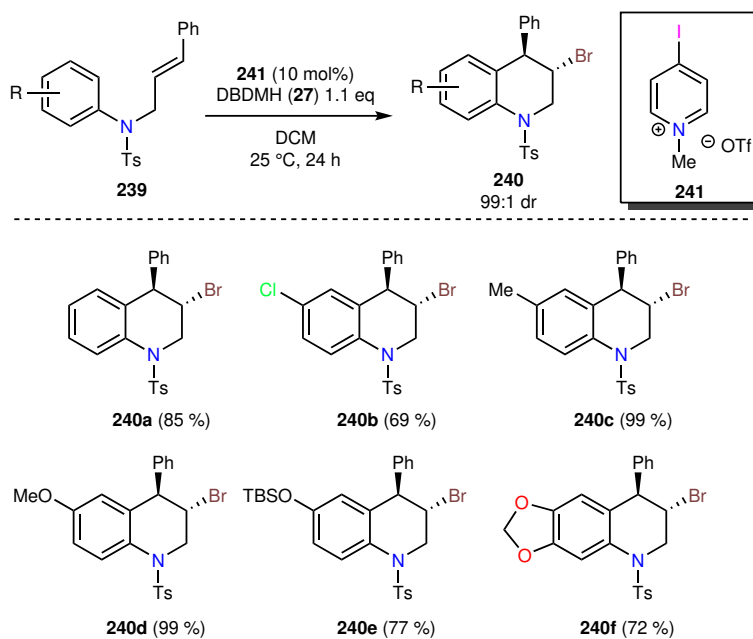
Kaavio 59. Asymmetrinen XB-kokatalysoitu Mannichin reaktio.¹⁰⁷

Katalysoitujen halolaktonisointireaktioiden mekanismeissa XB:ksen roolia on tutkittu enenevis- sä määrin. Vuonna 2014 on raportoitu asymmetrinen jodilaktonisointireaktio 4-substituoiduille 4-penteenihapoille (**236**) käyttämällä 1.5 eq NCP:a (**38**) ja 0.5 eq I₂:a, muodostaen jodilaktonia (*R*)-**237** korkealla 95 % saannolla ja 93 % ee (Kaavio 60). Reaktioon enantioselektiivisyyden antava katalyytti oli aksiaalisesti kiraalinen BINOP-pohjainen **238**. Raportoidusti mekanis- mikokeet osoittivat NCP:n (**38**) ja I₂:n kokatalysoivan reaktiota, siten että Lewisin happona NCP (**38**) XB:n kautta aktivoi ja lisäksi hapettaa I₂:n, generoiden I⁺-ionin.¹⁰⁸ Reagensseista NCP:n (**38**) ja I₂:n välinen aktiivisuus optimoitiin sekoittamalla niitä keskenään -40 °C tolu- eenissa ennen varsinaiseen reaktioseokseen lisäystä. Enantioselektiivisyyteen riitti matala 1 % lataus BINOP-katalyyttiä **238**. Vastaavien NXS:ien (**15**) XB-mekanismista halosyklisointumis- reaktioissa on tuorempi julkaisu esimerkiksi vuodelta 2021³⁴.



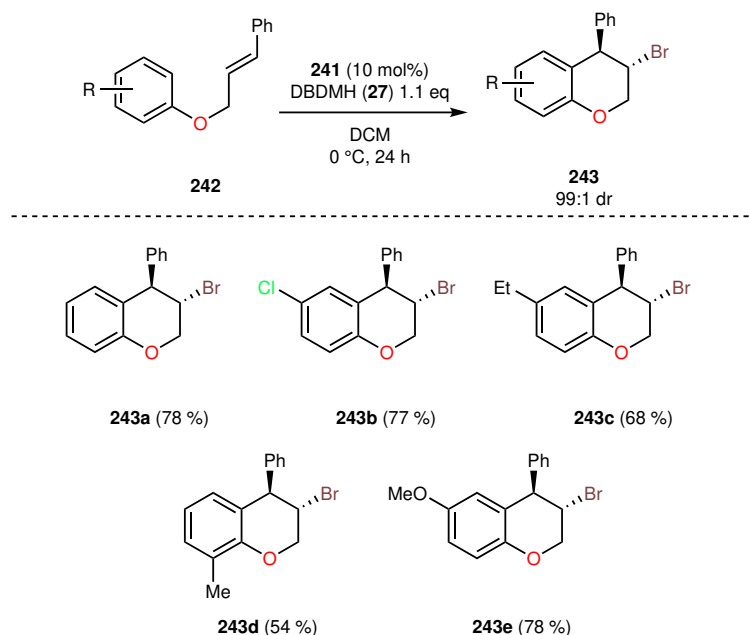
Kaavio 60. Asymmetrinen XB-kokatalysoitu halolaktonisointi.¹⁰⁸

Tunnetusti ensimmäinen ilman elektronirikkaita areeneja organokatalysoitu diastereoselektiivinen halosyklisointi on raportoitu¹⁰⁹ vuonna 2018 käyttämällä XB-katalyyttinä *N*-metyyli-4-jodipyridiniumtriflaattia (**241**). Reaktiossa *N*-kinnamyylisulfonamideja **239** bromikarbosyklisoiittiin DBDMH:lla (**27**) muodostaen kvinoliinituotteita **240** erittäin hyvällä 99:1 dr (Kaavio 61). Reaktion vaikutusalaa on esitetty kvinoliineille **240a-f**.



Kaavio 61. XB-katalysoitu *N*-kinnamyylisulfonamidien bromikarbosyklisointi.¹⁰⁹

Samaa bromikarbosyklisointia käytettiin myös *O*-kinnamyylifenyyliettereille (**242**) muodostaen kromaani tuotteita **242** erittäin hyvällä 99:1 dr (Kaavio 62). Reaktion vaikutusalaa on esitetty kromaani tuotteille **242a-e**.



Kaavio 62. XB-katalysoitu *O*-kinnamyylifenyylietterien bromikarbosyklisointi.¹⁰⁹

5.3 Halogeenisidos biologiassa

Biologian klassisessa kirjallisuudessa ensisijaisesti merkittäviä atomeja ovat C, H, O ja N. Toisijaisten atomien ollessa S, P, Fe, Zn ja Se. Viimeisen vuosikymmenen aikana julkaistun kirjallisuuden myötä voisi odottaa kalkogeeni-, pniktogeeni- ja tetrel-sidosten löytävän paikkansa HB:n rinnalla, mutta tyypillisesti em. sidosten atomeilla on ainoastaan tukirooli HB-donorin kovalenttisena kumppanina (esim. O–H, N–H, S–H, C–H). Halogeeniatomeja ei yleensä löydy biologisesti merkittävien atomien listasta ollenkaan ja XB:n biologisen relevanssin osoittamiseksi niiden täytyy osoittaa täyttävän ainakin seuraavat kolme kriteeriä:¹¹⁰

- 1) vaikuttaa biologiseen toimintaan,
- 2) vaikuttaa biomolekyylien biologista toimintaa määrittäviin rakenteisiin ja stabiiliuksiin, ja
- 3) energiat ovat riittävän suuria ollakseen merkityksellisiä vaikuttaessaan biologisiin rakenteisiin ja toimintoihin.

Vuonna 2021 raportoitu¹¹⁰ proteiinitietokannan (PDB) haku tuotti yli 100 tulosta, joissa kiderakenne sisältää huomiotta jääneen lyhyen biologisen halogeenisidoksen (BXB). BXB-kiderakenteiden tarkempi analyysi tuotti seuraavat neljä johtopäätöstä:

- 1) useimmat BXB:t olivat kliinisesti merkittävien proteiinien ligandeissa
- 2) BXB:t osoittavat pääasiassa karbonyylien happiatomeihin XB-akseptoreina polypeptidiselkärangoissaan

3) joiden kanssa muut funktionaaliset ryhmät mukaan lukien aromaattiset aminohapot ja vesimolekyylit voivat muodostaa BXB-vuorovaikutuksia

4) BXB:ket voivat jakaa yhteisen HB- ja XB-akseptorin, jolloin HB- ja XB-vuorovaikutukset ovat toisiinsa ortogonaalisia (geometrisesti kohtisuorassa) ja termodynaamisesti itsenäisiä.

Vastaavia PDB-hakuja on tehty jo vuosina 2004¹¹¹ ja 2009¹¹². Tietokannasta etsittiin lyhyen etäisyyden C–X···O välisiä vuorovaikutuksia (missä X = I, Br, Cl, I ja X···O < van der Waals-säteiden summa). C–X välisten vuorovaikutusten osumat löytyivät halogenoiduista nukleotideista tai lääkeaineista ja happiatomit olivat nukleeeinihapoissa, proteiineissa tai niiden ligandeissa. Suurin osa löydetyistä lyhyen etäisyyden vuorovaikutuksista oli O–C välillä ja usein sisälsi C–X···O-sidoskulmia 165–180° rajoissa. Alle 165° sidoskulmilla vuorovaikutuksessa oli mukana myös C–O:n π -elektronit.¹¹¹ Vuonna 2009¹¹² PDB:n halogenoitujen rakenteiden määrä oli kasvanut yhdeksänkertaiseksi. Nyt etsittiin lyhyen etäisyyden C–X···Y välisiä vuorovaikutuksia (missä Y = O, N, S tai π -elektroneja) ja jälleen yleisimmät osumat olivat O–C välisiä, mutta merkittävä määrä osumista saatiin myös π -elektroneille, kuten esimerkiksi veren hyytymiseen liittyvän seriiniproteaasi thrombiinin Tyr228-osion aromaattisen renkaan C–Cl··· π -vuorovaikutus. Esille nostettiin myös BXB:ksen amfoterismi, eli suunnitteen lineaarinen C–X···Y välinen vuorovaikutus yhdistettynä HB:lla X-atomin lateraaliseen sivuun.¹¹²

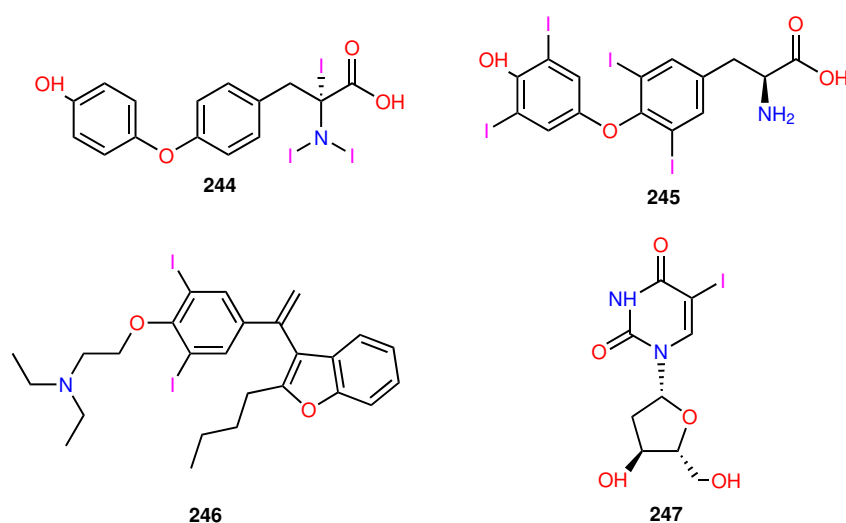
Intramolekulaarista XB- ja HB-vertailua on tehty DNA:n Holliday-liitosten konformaatioisomeereilla. Kristallografisesti osoitettiin Br···O-vuorovaikutusten olevan vastaavia N–H···O stabiilimpia ja ohjaavan konformationaalista isomerisaatiota tehokkaammin, jota voidaan soveltaa esimerkiksi nanoteknologisten DNA-liitosten suunnittelussa.¹¹³ Proteiini-ligandi-vuorovaikutuksessa sitoutumisen on osoitettu olevan vahvempi entsyymiin katepsiini L (hCatL) inhibiittoreilla, joiden O–C välisessä vuorovaikutuksessa oleva H-atomi korvattiin halogeenilla I, Br, Cl.¹¹⁴ Luonnollisella diterpeenillä paklitakseli-kemoterapialäkkeellä (taxol) on osoitettu olevan Br···O kyky muodostaa BXB:ia mikrotubuluksiin. Paklitakseli toimii stabilisoimalla mikrotubuluksia depolymerisaatiota vastaan, eli BXB:lla on potentiaalisesti merkittävä rooli sen sitoutumisessa.¹¹⁵ Tietokanta-analyysien, kvantti- ja molekyylimekaanisten (QM/MM) optimointien sekä energialaskennan kautta on myös osoitettu, että luonnollisten nukleeeinihappojen ja niiden eikovalenttisten ligandien BXB-vuorovaikutuksia on aliarvioitu.¹¹⁶

Tietokanta-analyysien, DNA-liitosten ym. tutkimusten sarjalla voidaan osoittaa, että BXB:t täyttävät ainakin kaksi ensimmäistä biologisen relevanssin kriteeriä. Halogeeniatomin moder-

niin biologiseen mallinnukseen on kehitetty kosinityyppinen funktio, johon sisältyy atomin positiivinen ja negatiivinen varaus. Sama kosinifunktio van der Waals-säteille mallintaa σ -aukon polaarisuutta ja anisotropiaa siten, että atomi sallii XB-akseptorin lähestymisen. Yhdessä komponentit muodostavat ns. voimakenttä-BXB-mallin (ffBXB)¹¹⁷, jolla on onnistuneesti mallinnettu esim. DNA-liitosten energeettistä käyttäytymistä.

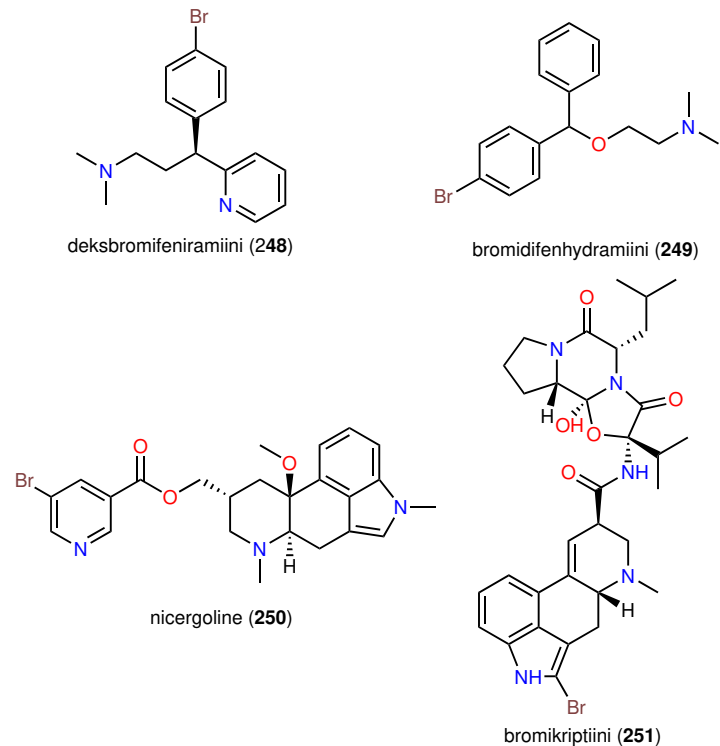
Lääkeaineissa BXB:lla on selkeä rooli esim. biopolymeerien kuten DNA:n ja proteiinien halogenoitujen substraattien tunnistamisessa.^{111,113,114,118} Kiinalaisen Pen-Ts'ao-Chingin jo 2700 e.a.a. kirjoittamien¹¹⁹ tekstien perusteella struuman hoitoon on käytetty merilevää, jonka lääketieteellinen vaikutus on nykyisin perusteltavissa jodin ravintotarpeella kilpirauhashormoni tyroksiinia varten. Tyroksiinireseptorilla on tunnetusti¹²⁰ BXB:een perustuva kyky erottaa tri- ja tetra-substituoidut tyroksiinit toisistaan.

Noin 20 % kaikista lääkeaineista on halogenoituja. Ennen kuin BXB:n merkitys ymmärrettiin halogeeniatomien roolin näissä yhdisteissä oletettiin liittyvän lipofilisiin ja induktiivisiin ominaisuuksiin. Jodin sisältäviä lääkeaineita on esitetty kuvassa 8 ja bromin sisältäviä lääkeaineita kuvissa 9 ja 10.¹²¹ Jodia käytetään tunnetusti radiolääkkeissä, mutta sitä ei tutkielmassa käsitellä. Kaksi merkittävää jodilääkettä ovat kilpirauhashormonit trijodityroniini (**244**) ja L-tyroksiini (**245**). Täysin eri tarkoitukseen käytettäviä jodilääkkeitä ovat esim. amiodaroni (**246**), luokan III rytmihäiriöitä estävä aine, jolla on melko ainutlaatuinen profiili hengenvaarallisen toistuvan kammiovärinän tai hemodynaamisesti epästabiilin kammiotakykardian hoitoon sekä idoksuridiini (**247**), joka on nukleosidianalogi (pyrimidiiniantimetaboliitti), jota käytetään herpes simplex -keratiitin hoitoon.

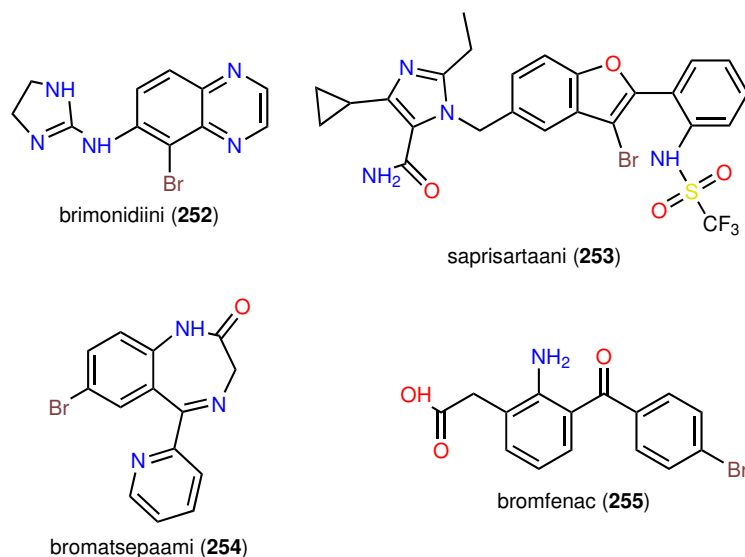


Kuva 8. Valittuja jodin sisältäviä lääkeaineita.¹²¹

Bromia sisältävien lääkeaineiden tunnettuja klinisiä kohteita ovat mm. histamiini H1-reseptori (**248**, **249**), α_1 adrenerginen reseptori (**250**), dopamiini D2-reseptori (**251**), α_2 adrenerginen reseptori (**252**), AT1-reseptori (**253**), GABA-reseptori (**254**) ja COX-1/2 (**255**).



Kuva 9. Valittuja bromin sisältäviä lääkeaineita.¹²¹



Kuva 10. Lisää bromin sisältäviä lääkeaineita.¹²¹

Lääkinnällisten ominaisuuksien lisäksi on tärkeää ymmärtää myös halogeenien roolia sairauksissa. Oksidatiivinen halogenointi nukleiini- ja aminohapoista solujen peroksidaasien toimesta on liitetty tulehdusvasteisiin, kuten astmaan.¹²² Mono- ja dihalotyrosiinia muodostuu eosinofiili-

ja myeloperoksidaasin oksidatiivisesta halogenaatiosta ja näitä aminohappoja pidetään merk-
kiaineina Parkinsonin taudille.¹²³

Selvästi BXB:lla on merkitystä biologian ja lääkekemian alueilla: proteiini-ligandivuorovaikutukset, biomolekyylien tunnistaminen ja kokoaminen, konformaation stabilointi, lääkesuunnittelu, proteiinien laskostaminen, telakointiprosessit, jne. Lääkekemiassa BXB:ksen ja σ -aukon mahdollisuuksia ja vaikutuksia tutkitaan enenevässä määrin ja sovellusten voidaan odottaa laajentuvan. Lisäksi halogeenien mallinnusmenetelmien voidaan odottaa modernisoituvan lähivuosina.

6 Yhteenveto

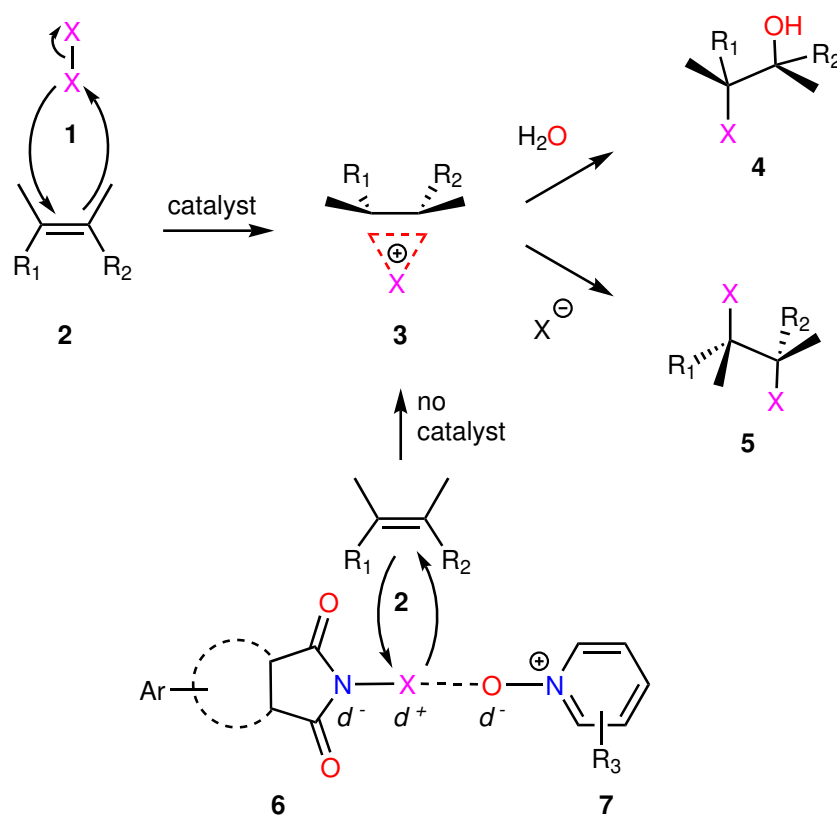
Orgaanista synteettistä kemiaa tarvitaan väriaineiden, lääkeaineiden, kosmetiikan, maatalouden kemikaalien ja korkean teknologian materiaalien tuottamiseen. Maailman raaka-ainevarannot ovat rajallisia ja vaihtoehtoisia synteesi- ja katalyyssimenetelmiä tullaan tarvitsemaan. Halogeenireagensseja on käytetty orgaanisessa synteessissä jo pitkään ja modernimmat *N*-haloreagenssit, kuten *N*-halosukkinimidit, -sakariinit ja hydantoinit ovat aktiivisessa käytössä. Halosyklisointireaktioilla on käyttökohteita heterosyklarisen synteessin ja demonstroidusti mm. luonnonaineiden kokonaissynteessissä ja parhaimmillaan halosyklisoinnin atomieconomia on erinomainen. Tyypillisesti halogeeniatomi halutaan kuitenkin lopulta poistaa syklisoidusta tuotteesta, alentaen atomieconomiaa. Tutkielmassa käytiin läpi halosyklisointireaktioita, -laktonisointi, -aminosyklisointi ja -karbosyklisointi. Lisäksi esitettiin valittuja alleenien halosyklisointeja ja radikaaliprosesseja mukaan lukien kaskadityyppisiä halosyklisointireaktioita. Asymmetrisille halosyklisointireaktioille tyypillisiä katalyyttejä ovat bis-*Cinchona*-alkaloidit, aminotiokarbamaatit, BINOP-fosfiinihapot sekä (DHQD)₂PHAL.

Tutkielmassa käytiin läpi halogeenisidoksen perusteet ja valittuja XB-organokatalyyssin kohteita. Asymmetrinen puhdas XB-katalyyssi ei ole toistaiseksi sillä tasolla, että sen rutiinikäyttö olisi mielekästä, mutta kehitystä tapahtuu jatkuvasti. Luonteensa vuoksi (R–X···LB) XB:n kautta kiraalista informaatiota on suhteellisen vaikeaa viedä tarpeeksi lähelle kohteena olevaa Lewisin emästä (LB). Kokatalyyttisissä systeemeissä XB-katalyyssillä on päästy erittäin hyviin stereoselektiivisyyksiin, mutta kokatalyyttisessä systeemissä XB:n tarkkaa roolia mekanismiin on vaikeampaa analysoida. *N*-Haloreagenssien halosyklisointimekanismeja on tuoreimmassa julkaisuissa uudistettu huomioon ottaen mahdollisten XB:ien muodostumista. Toistaiseksi huomauttamatta jääneitä XB:ksia voi edelleen myös löytyä vanhemmasta kirjallisuudesta. Demonstroidusti XB-kokatalyyssiä on käytetty erilaisissa systeemeissä, kuten Lewisin emästen, Brønstedin emästen ja metallikatalyyttien kanssa. Teoriassa XB:n vuorovaikutus on mahdollista rakentaa HB:n vastaiseksi tai myötäiseksi kokatalyyttiseen systeemiin. Kaiken kaikkiaan XB-katalyyssin suunnittelu on yhä paljon vaikeampaa kuin todeta jälkikäteen XB:n olleen todennäköisenä osana reaktiomekanismia. Biologisen halogeenisidoksen ja yleisemmin σ -aukon vuorovaikutus on enenevässä määrin esillä alan julkaisussa.

EXPERIMENTAL SECTION

7 Introduction

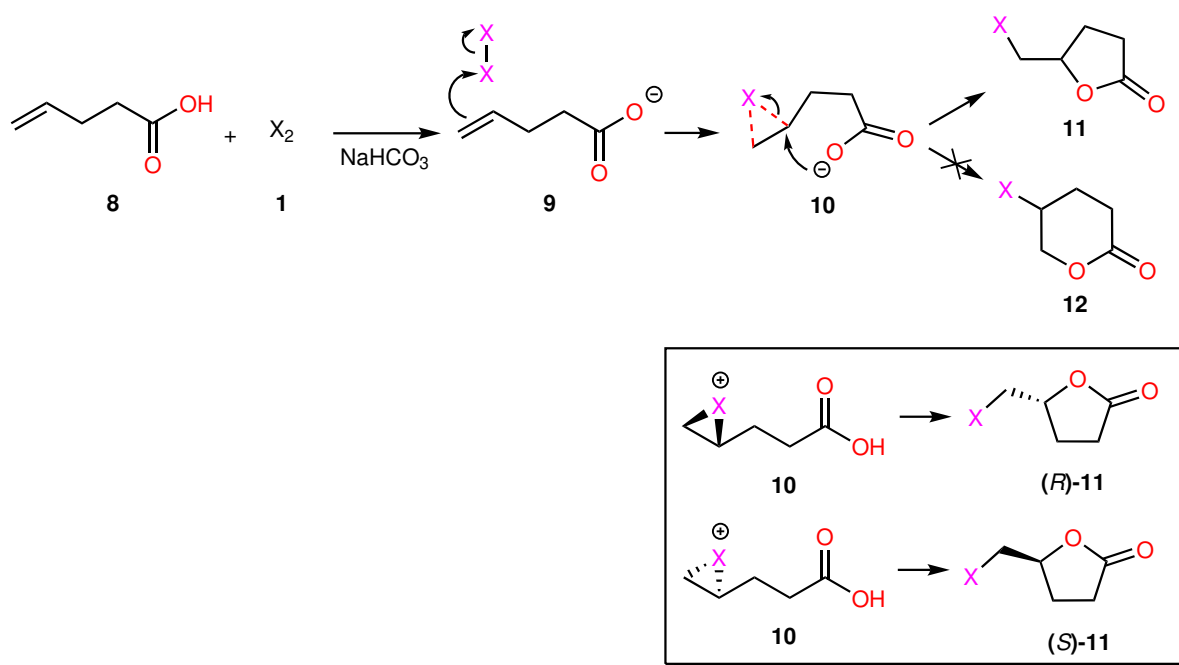
The addition of electrophilic halogens X_2 (**1**) to alkenes **2**, or the formation of a polarized halonium ion (**3**) is one of the oldest known reactions (Scheme 1). The reaction between a nucleophilic moiety and a polarized electrophilic halogen ($X = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) provides valuable synthetic intermediates to access further functionality, such as halohydrins (**4**), dihalides (**5**) and halolactams (Scheme 1). Alternatively to molecular halogens X_2 (**1**), *N*-haloimides (**6**) are highly competent reagents for halolactonization reactions, and numerous reports¹²⁴ have demonstrated the reactivity of these compounds by using metal-catalysts. For example, simple *N*-iodosuccinimide (NIS) could show remarkable selectivity and improved yields by changing various Lewis base catalysts¹²⁵. Scheme 1 shows the classical halogenation of alkenes and halogen bonding between an *N*-haloimide **6** as the halogen bond donor and a pyridine *N*-oxide **7** as the halogen bond acceptor.



Scheme 1. Alkene reaction with a halogen species and halonium ion formation.^{45,124,125}

The regioselectivity of halolactonization reactions can be predicted using Baldwin's rules.⁴⁶ Scheme 2 shows the mechanism of halolactonization using 4-pentenoic acid (**8**), X_2 (**1**) and

a weak base such as NaHCO_3 to deprotonate the carboxylic acid. According to the rules, 5-exo-tet ring closures leading to the cyclic ester (halolactone) **11** are favored while 6-endo-tet ring closures leading to the pyranone **12** are disfavored.⁴⁶ The halolactone **11** and pyranone **12** contain chiral centers at their C5 ring closure positions. Considering the formation of halolactone **11**, its halogenated intermediate **10** always receives the halonium ion X^+ to cleave its double bond in *cis* configuration (Scheme 2). The deprotonated carboxylic acid will attack from the opposite side and thus the cyclized product will always have its halogen atom X and the formed C–O bond in *trans* configuration. As shown in Scheme 2, two lactone enantiomers (*R*)-**11** and (*S*)-**11** can be obtained, the same being true for pyranone **12**. Several reagent and substrate controlled strategies¹²⁴ have been disclosed to achieve asymmetric or regioselective halolactonizations.



Scheme 2. Mechanism of preferred ring closure⁴⁶ and stereochemistry.

N-oxides or amine oxides are compounds derived from tertiary amines by attaching an oxygen atom to the nitrogen atom $\text{R}_3\text{N}^+\text{O}^-$.¹²⁶ A halogen bond occurs when a halogen atom's electrophilic region is inter- or intramolecularly attracted towards a nucleophilic region.¹⁰ In this project, we hoped to highlight novel frontiers where the ultra-polarization of a halogen atom for additional discoveries exist, aiming for improved reactions of halolactonization in mild conditions and regio- or stereoselective control with simple organic reagents. These advances were driven largely from the preliminary observations of halonium ion formation, observed between halogen bonding pyridine *N*-oxides and *N*-haloimides with systematic studies purely based on electronic and substituent effects.⁴⁵

8 Catalytic activity experiments

Halogen initiated halocyclization reactions are well studied in the literature.^{124,125} In this project commercially available or synthesised alkenoic acids were halolactonized and -cyclized using *N*-haloimides with pyridine *N*-oxides. The polarization of a halonium ion depends both on the lability of N–X bond, and the basicity of pyridine *N*-oxides. A selection of commercially available *N*-haloreagents **13-20** is presented in Figure 1. The reactivity of the formed halonium ion can thus be controlled by the selection of donor-acceptor combination.

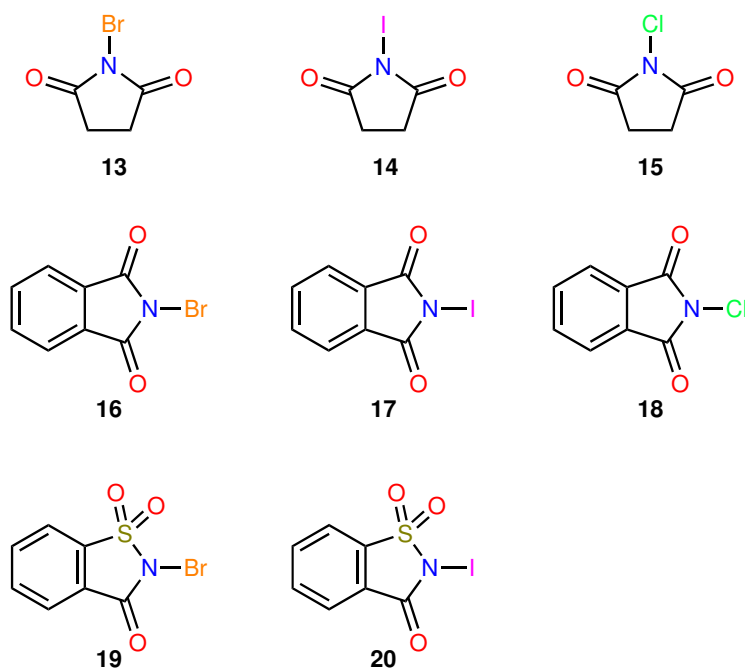


Figure 1. Commercially available *N*-haloreagents.

From the *N*-haloreagents in Figure 1, initially NBS (**13**) and NIS (**14**) were used, with NIS (**14**) showing better performance. NCS (**15**), NBT (**16**), NIT (**17**) and NBSac (**19**) were not used. NCT (**18**) and NISac (**20**) were briefly used. Our selection of 2- and 4-monosubstituted pyridine *N*-oxides **21-27** are listed in Table 1 and 2,6-disubstituted pyridine *N*-oxides **28-32** in Table 2 along with the simple trimethylamine *N*-oxide (**33**).

Table 1. Our 2- and 4-substituted pyridine *N*-oxides

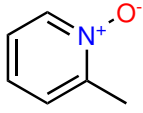
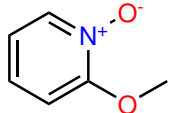
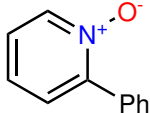
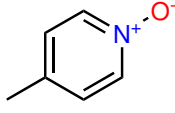
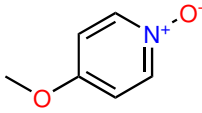
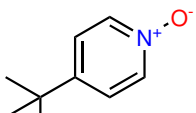
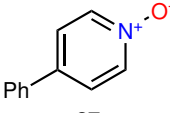
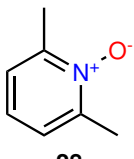
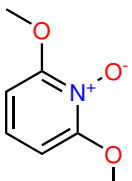
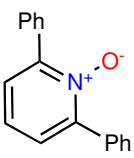
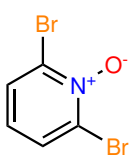
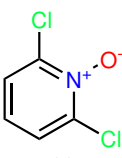

<i>N</i> -Oxide	name	<i>N</i> -Oxide	name
	2-methylpyridine 1-oxide		2-methoxypyridine 1-oxide
21		22	
	2-phenylpyridine 1-oxide		4-methylpyridine 1-oxide
23		24	
	4-methoxypyridine 1-oxide		4-tertbutylpyridine 1-oxide
25		26	
	4-phenylpyridine 1-oxide		
27			

Table 2. Our disubstituted pyridine *N*-oxides and tri-methylamine *N*-oxide.

<i>N</i> -Oxide	name	<i>N</i> -Oxide	name
	2,4-methylpyridine 1-oxide		2,6-dimethoxypyridine 1-oxide
28		29	
	2,6-diphenylpyridine 1-oxide		2,6-dibromopyridine 1-oxide
30		31	
	2,6-dichloropyridine 1-oxide		trimethylamine oxide
32		33	

8.1 Experimental procedure

Glassware was oven dried before use. To a 5 ml sample vial, *N*-halosuccinimide and pyridine *N*-oxide were added. Alkenoic acid (starting material) was weighed into a separate vial and dissolved in 4.0 ml of anhydrous dichloromethane (DCM) and transferred to the 5 ml sample vial. Reactions were performed in a dark room, at room temperature, under argon, using magnetic stirring and the vials were wrapped in aluminum foil. A control reaction containing no *N*-oxide was ran alongside initial reactions. The scale was originally set to 20.0 mg, but was adjusted (20.0 μ l) to increase the accuracy of measuring liquid starting materials. Reactions were monitored by TLC and products characterised by NMR. The halolactonized or -cyclized products were extracted using flash chromatography in a pencil column, solvent was evaporated using a rotary evaporator and the flasks were placed under vacuum. The anhydrous DCM was obtained from an MBraun SPS-800 solvent purification system. Additional information about our chromatography and NMR equipment are included in their respective sections.

8.2 Reagents

A list of commercially available reagents used in our halolactonization experiments is presented in Table 3. The remaining halolactonization starting materials and pyridine *N*-oxides not listed herein were synthesised from commercially available reagents, but some reagent information is missing.

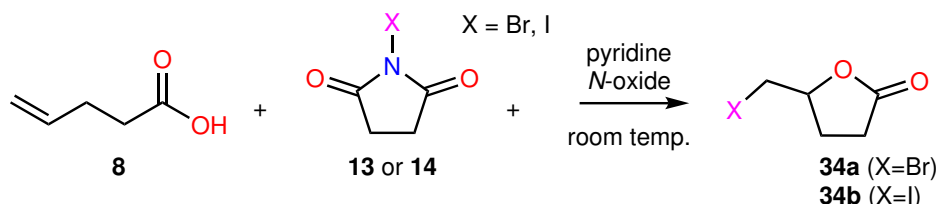
Table 3. A list of commercially available reagents used in our halolactonizations.

Reagent	Vendor	Purity (%)	CAS
4-Pentenoic acid	Sigma-Aldrich	97	591-80-0
<i>exo</i> -5-Norbornenecarboxylic acid	Sigma-Aldrich	97	934-30-5
<i>N</i> -Iodosuccinimide	Sigma-Aldrich	95	516-12-1
<i>N</i> -Bromosuccinimide	Sigma-Aldrich	99	128-08-5
2-Methylpyridine <i>N</i> -oxide	Sigma-Aldrich	96	931-19-1
4-Methylpyridine <i>N</i> -oxide	Sigma-Aldrich	98	1003-67-4
2-Methoxypyridine <i>N</i> -oxide	Sigma-Aldrich	98	1628-89-3
4-Methoxypyridine <i>N</i> -oxide	Sigma-Aldrich	97	620-08-6

8.3 Halolactonization reaction optimisation

Starting with the halolactonization of 4-pentenoic acid **8** we used NBS (**13**) and NIS (**14**) to trial the pyridine *N*-oxides ranging from 0.1 to 0.9 equivalents. The reaction is shown in Scheme 3. DCM was used as the solvent in practically all reactions. Acetone, chloroform and acetonitrile

were additionally tested as solvents, producing similar results. We wanted to use exactly 1.0 eq of the *N*-haloimide (halogen bond donor), but for optimization checks it was increased to 1.2 eq to clearly visualize consumption of the starting material on TLC. The equivalents of the pyridine *N*-oxides (halogen bond acceptor) ranged from 0.0001 to 0.9 eq, but for the subsequent experiments we generally used either 0.1 or 0.5 eq of pyridine *N*-oxides.



Scheme 3. Halolactonization of 4-pentenoic acid.

From the results in Table 4, all of the reactions not showing completion by TLC were discarded. Seeing how 1.2 equivalents of NBS (**13**) or NIS (**14**) showed full consumption of 4-pentenoic acid (**8**), the scale was increased to 50.0 mg and the reaction between **8** and 1.2 eq of NIS (**14**) completed in under 45 minutes. The lactone product **34a** was column purified, retrieved in quantitative yield and confirmed by NMR.

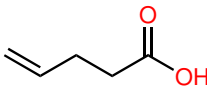
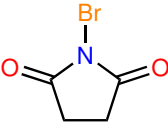
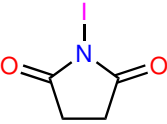
The NMR results did not suggest altered regioselectivity or asymmetric product formation from any of our reactions using pyridine *N*-oxides. A stack of spectra is presented in appendix 1 for comparison. All subsequent halolactonization and -cyclization products should be considered as being racemic. We had planned to use HPLC to study product stereochemistry in more detail, but in the end did not.

8.4 Iodolactonization of 4-pentenoic acid

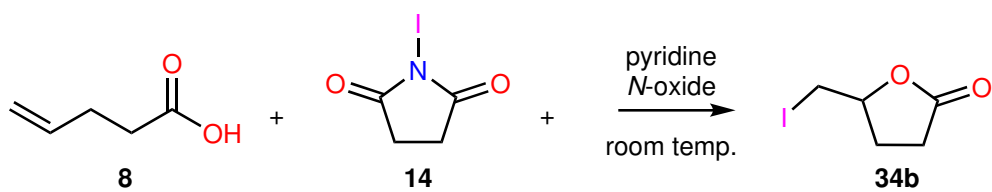
To study the effect of our pyridine *N*-oxides on 4-pentenoic acid (**8**) iodolactonization (Scheme 4) more closely, we chose to use NIS (**14**) to compare the reaction yields as it consumed the starting material faster than NBS (**13**). Bromolactonization is often less used due to the fact that electrophilic addition of bromine to an alkene, can compete with the bromolactonization reaction and reduce the yield of the desired lactone.¹²⁷ NISac (**20**) showed the fastest consumption but was generally not used due to its higher price.

The iodolactonization yields are presented in Table 5. All reactions with a time of 24 h used 20.4 μl of starting material which causes some inaccuracy in measuring the liquid compound. All later reactions were corrected to use exactly 20.0 μl of starting material allowing better accuracy.

Table 4. Initial halolactonization experiments of 4-pentenoic acid.

			<i>N</i> -oxide (eq)	complete	time	solv.
1.0 eq	1.0 eq	-	none	no	17 h	DCM
1.0 eq	-	1.0 eq	none	no	3 h	DCM
1.0 eq	1.2 eq	-	none	yes	3 h	DCM
1.0 eq	-	1.2 eq	none	yes	1 h	DCM
1.0 eq	1.0 eq	-	31 (0.1)	no	17 h	DCM
1.0 eq	1.0 eq	-	31 (0.2)	no	17 h	DCM
1.0 eq	1.0 eq	-	31 (0.3)	no	17 h	DCM
1.0 eq	1.0 eq	-	31 (0.4)	no	17 h	DCM
1.0 eq	1.0 eq	-	31 (0.5)	no	17 h	DCM
1.0 eq	1.0 eq	-	31 (0.6)	no	17 h	DCM
1.0 eq	1.0 eq	-	31 (0.7)	no	17 h	DCM
1.0 eq	1.0 eq	-	31 (0.8)	no	17 h	DCM
1.0 eq	1.0 eq	-	31 (0.9)	no	17 h	DCM
1.0 eq	1.0 eq	-	32 (0.1)	no	3 h	DCM
1.0 eq	1.0 eq	-	32 (0.2)	no	3 h	DCM
1.0 eq	1.0 eq	-	32 (0.3)	no	3 h	DCM
1.0 eq	1.0 eq	-	32 (0.4)	no	3 h	DCM
1.0 eq	1.0 eq	-	32 (0.5)	no	3 h	DCM
1.0 eq	1.0 eq	-	32 (0.6)	no	3 h	DCM
1.0 eq	1.0 eq	-	32 (0.7)	no	3 h	DCM
1.0 eq	1.0 eq	-	32 (0.8)	no	3 h	DCM
1.0 eq	1.0 eq	-	32 (0.9)	no	3 h	DCM
1.0 eq	-	1.0 eq	32 (0.1)	no	3 h	DCM
1.0 eq	-	1.0 eq	32 (0.2)	no	3 h	DCM
1.0 eq	-	1.0 eq	32 (0.3)	no	3 h	DCM
1.0 eq	-	1.0 eq	32 (0.4)	no	3 h	DCM
1.0 eq	-	1.0 eq	32 (0.5)	no	3 h	DCM

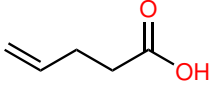
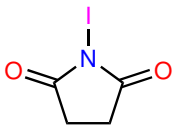
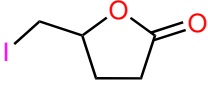
NISac (**20**) (1.2 eq) consumed starting material in under 30 minutes.



Scheme 4. Iodolactonization of 4-pentenoic acid.

Some yields show clear deviations and should be excluded. Interestingly all our pyridine *N*-oxides improved the iodolactone yield slightly, in comparison to the control reactions. However, the difference is small and the results are not thoroughly consistent with the pyridine *N*-oxide equivalents.

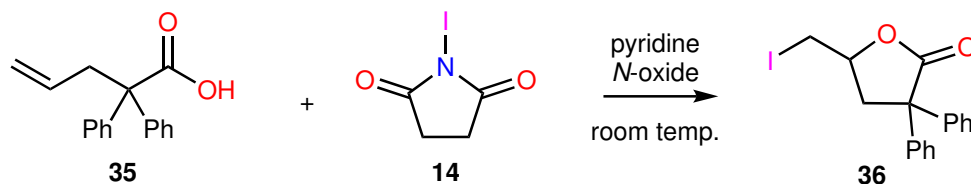
Table 5. Iodolactonization of 4-pentenoic acid.

		<i>N</i> -oxide	eq		time	solv.
1.0 eq	1.0 eq	none	-	84 %	24 h	DCM
1.0 eq	1.0 eq	none	-	88 %	24 h	DCM
1.0 eq	1.0 eq	none	-	60* %	24 h	DCM
1.0 eq	1.0 eq	none	-	84 %	30 min	DCM
1.0 eq	1.0 eq	none	-	84 %	30 min	DCM
1.0 eq	1.0 eq	21	0.1	92 %	24 h	DCM
1.0 eq	1.0 eq	22	0.1	103* %	30 min	DCM
1.0 eq	1.0 eq	22	0.1	84 %	30 min	DCM
1.0 eq	1.0 eq	22	0.05	90 %	30 min	DCM
1.0 eq	1.0 eq	22	0.01	97 %	30 min	DCM
1.0 eq	1.0 eq	23	0.1	94 %	24 h	DCM
1.0 eq	1.0 eq	24	0.1	95 %	24 h	DCM
1.0 eq	1.0 eq	24	0.1	95 %	30 min	DCM
1.0 eq	1.0 eq	25	0.1	100* %	24 h	DCM
1.0 eq	1.0 eq	25	0.1	88 %	30 min	DCM
1.0 eq	1.0 eq	25	0.05	95 %	30 min	DCM
1.0 eq	1.0 eq	25	0.01	88 %	30 min	DCM
1.0 eq	1.0 eq	25	0.005	90 %	1 h	DCM
1.0 eq	1.0 eq	25	0.001	90 %	1 h	DCM
1.0 eq	1.0 eq	25	0.0005	88 %	1 h	DCM
1.0 eq	1.0 eq	25	0.0001	84 %	1 h	DCM
1.0 eq	1.0 eq	26	0.1	95 %	24 h	DCM
1.0 eq	1.0 eq	26	0.1	72* %	30 min	DCM
1.0 eq	1.0 eq	27	0.1	92 %	24 h	DCM
1.0 eq	1.0 eq	28	0.1	86 %	24 h	DCM
1.0 eq	1.0 eq	29	0.1	96 %	24 h	DCM
1.0 eq	1.0 eq	29	0.05	97 %	30 min	DCM
1.0 eq	1.0 eq	29	0.01	93 %	30 min	DCM
1.0 eq	1.0 eq	30	0.1	87 %	24 h	DCM
1.0 eq	1.0 eq	31	0.1	85 %	24 h	DCM
1.0 eq	1.0 eq	32	0.1	88 %	24 h	DCM

Yields with *: measurement errors. Reactions of 24 h least accurate.

8.5 Iodolactonization of 2,2-diphenylpent-4-enoic acid

Continuing to a more substituted analog we performed similar iodolactonization reactions on 2,2-diphenylpent-4-enoic acid **35**. The reaction is shown in Scheme 5.



Scheme 5. Iodolactonization of 2,2-diphenyl-4-enoic acid.

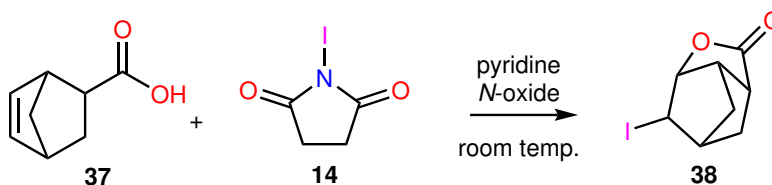
The yields for the lactone **36** are presented in Table 6. Obtained yields were consistent with the results of our earlier 4-pentenoic acid (**8**) lactonization experiments.

Table 6. Iodolactonization of 2,2-diphenylpent-4-enoic acid.

		<i>N</i> -oxide	eq		time	solv.
1.0 eq	1.0 eq	none	-	84 %	15 min	DCM
1.0 eq	1.0 eq	21	0.1	84 %	15 min	DCM
1.0 eq	1.0 eq	25	0.1	87 %	15 min	DCM
1.0 eq	1.0 eq	33	0.1	87 %	15 min	DCM

8.6 Halolactonization of exo-5-norbornenecarboxylic acid

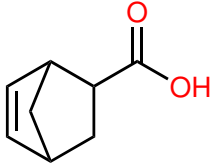
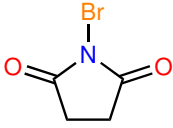
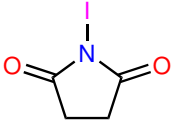
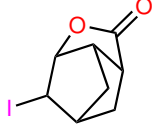
Continuing to a bicyclic analog, we used the commercially available exo-5-Norbornenecarboxylic acid **37** as our starting material. The reaction producing the halogenated lactone **38** is presented in Scheme 6.



Scheme 6. Iodolactonization of exo-5-Norbornenecarboxylic acid.

Additional bromolactonization reactions were performed using NBS (**13**). All yields are presented in Table 7.

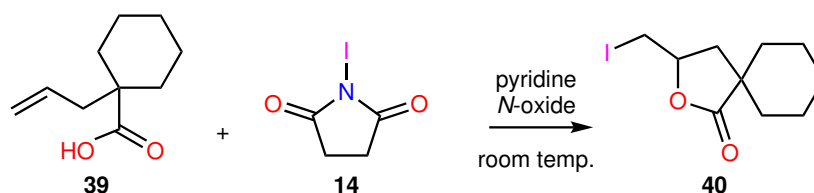
Table 7. Halolactonization of *exo*-5-Norbornenecarboxylic acid.

			<i>N</i> -oxide (eq)		time	solv.
1.0 eq	-	1.0 eq	none	5.2 %	2 h	DCM
1.0 eq	-	1.0 eq	21 (0.1)	10.5 %	2 h	DCM
1.0 eq	-	1.0 eq	24 (0.1)	10.5 %	2 h	DCM
1.0 eq	-	1.0 eq	25 (0.1)	2.6 %	2 h	DCM
1.0 eq	-	1.0 eq	30 (0.1)	10.5 %	2 h	DCM
1.0 eq	1.0 eq	-	none	13.4 %	16 h	DCM
1.0 eq	1.0 eq	-	22 (0.2)	13.2 %	16 h	DCM
1.0 eq	1.0 eq	-	25 (0.2)	8.3 %	16 h	DCM
1.0 eq	-	1.0 eq	none	35.8 %	36 h	DCM
1.0 eq	-	1.0 eq	25 (0.1)	40.3 %	36 h	DCM
1.0 eq	-	1.0 eq	25 (0.5)	40.0 %	36 h	DCM
1.0 eq	-	1.0 eq	30 (0.1)	42.1 %	36 h	DCM
1.0 eq	-	1.0 eq	30 (0.5)	47.6 %	36 h	DCM

This reaction from a bicyclic starting material required a longer time in comparison with the previous experiments. Initial entries (time under 36 h) in Table 7 were dried under vacuum, but later entries (time of 36 h) were not, likely meaning that the yields for the latter entries are somewhat exaggerated by residual solvent. The obtained yields were low. There was a problem with product stability or volatility in the vacuum. We were concerned that the vacuum evaporated our product or otherwise the low yield stemmed from the reaction time. The reaction was not studied further. TLC and NMR analysis suggested a single product.

8.7 Iodolactonization of 1-allylcyclohexane-1-carboxylic acid

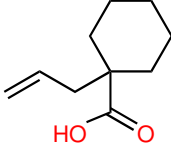
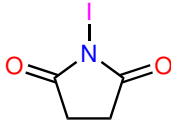
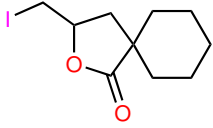
Another analog, 1-allylcyclohexane-1-carboxylic acid (**39**) was iodolactonized as previously. The reaction is shown in Scheme 7 producing lactone **40**.

**Scheme 7.** Iodolactonization of 1-allylcyclohexane-1-carboxylic acid.

This reaction was performed in the presence of only two different pyridine *N*-oxides, **25** and

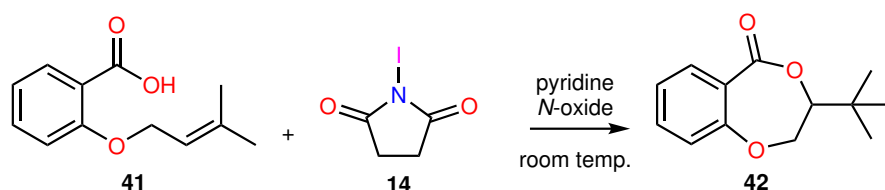
30. The yields are presented in Table 8 and they were very consistent with earlier yields.

Table 8. Iodolactonization of 1-allylcyclohexane-1-carboxylic acid.

		<i>N</i> -oxide	eq		time	solv.
1.0 eq	1.0 eq	25	0.1	81 %	15 min	DCM
1.0 eq	1.0 eq	30	0.1	83 %	15 min	DCM

8.8 Iodolactonization of 2-((3-methylbut-2-en-1-yl)oxy)benzoic acid

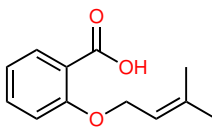
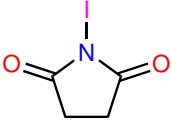
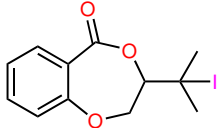
Now beginning to differ from the analogs of 4-pentenoic acid (**8**), we subjected 2-((3-methylbut-2-en-1-yl)oxy)benzoic acid (**41**) to an iodolactonization using NIS (**14**). The reaction is shown in Scheme 8.



Scheme 8. Iodolactonization 2-((3-methylbut-2-en-1-yl)oxy)benzoic acid.

The yields of the cyclized product, 3-(2-iodopropan-2-yl)-2,3-dihydro-5H-benzo[*e*][1,4]dioxepin-5-one (**42**) are presented in Table 9.

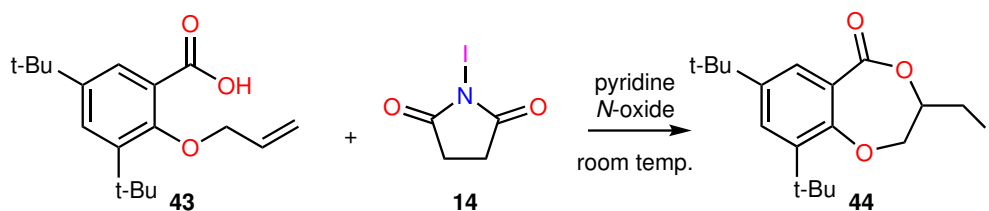
Table 9. Iodocyclization of 2-((3-methylbut-2-en-1-yl)oxy)benzoic acid.

		<i>N</i> -oxide	eq		time	solv.
1.0 eq	1.2 eq	25	0.5	92 %	1 h	DCM
1.0 eq	1.0 eq	25	0.1	89 %	1 h	DCM

This reaction was performed using pyridine *N*-oxide **25** with 1.0 or 1.2 eq of NIS (**14**). The yield was expectedly higher when using 1.2 eq.

8.9 Iodolactonization of 2-(allyloxy)-3,5-di-tert-butylbenzoic acid

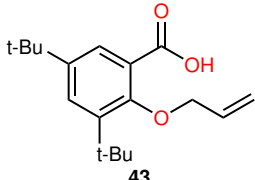
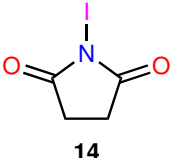
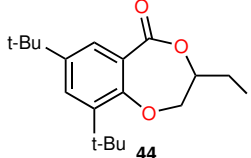
The previous reaction was then performed using a tert-butyl substituted benzoic acid analog **43** as the starting material with 1.0 eq of NIS (**14**). The reaction is shown in Scheme 9.



Scheme 9. Iodolactonization of 2-(allyloxy)-3,5-di-tert-butylbenzoic acid.

The yields of the cyclized 7,9-di-tert-butyl-3-(iodomethyl)-2,3-dihydro-5H-benzo[*e*][1,4]dioxepin-5-one product **44** are shown in Table 10.

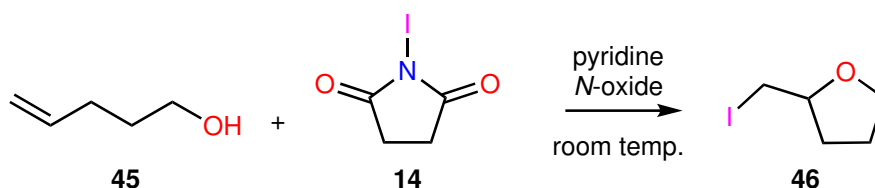
Table 10. Iodocyclization of 2-(allyloxy)-3,5-di-tert-butylbenzoic acid.

		<i>N</i> -oxide	eq		time	solv.
1.0 eq	1.0 eq	25	0.1	44 %	48 h	DCM
1.0 eq	1.0 eq	30	0.1	44 %	48 h	DCM

8.10 Iodocycloetherification

Halocycloetherification was not studied extensively, but the following two starting materials showed a clear iodinated product formation. The reactions and expected products are shown in Schemes 10 and 11.

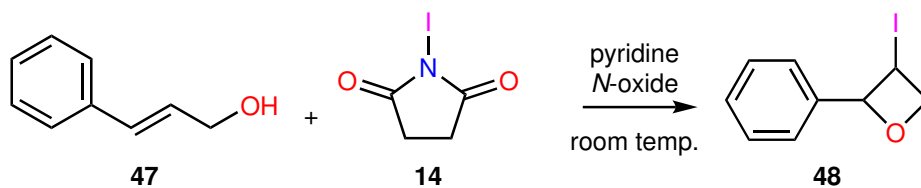
Using 4-penten-1-ol (**45**) as the starting material the iodinated cyclic ether **46** is expected.



Scheme 10. Halocycloetherification of 4-penten-1-ol.

Using cinnamyl alcohol (**47**) as the starting material the iodinated cyclic ether **48** is expected.

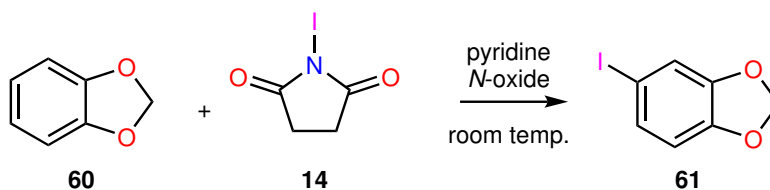
In both cases a product was visible on TLC, but no further analysis was performed.



Scheme 11. Halocycloetherification of cinnamic alcohol.

8.11 Aromatic halogenation of 1,3-benzodioxole

Aromatic halogenation was not the focus of our project, but the halogenation of 1,3-benzodioxole (**60**) is included because it was one of the initial reactions that led to beginning the project altogether. No analysis of the expected iodinated product **61** from Scheme 12 was done in this project. The reaction completed under 1 h 35 minutes using 1.2 eq of NIS (**14**) and under 30 minutes using 1.2 eq of NISac (**20**), without a catalyst. Using 1.0 eq of NIS (**14**) or NISac (**20**) did not completely consume the starting material. These reactions were performed at 0 °C instead of room temperature.



Scheme 12. Halogenation of 1,3-benzodioxole.

The product(s) may have been analyzed and studied further, but aromatic halogenation was not a high priority in the project. We were mostly interested to see if this reaction would not complete in the absence of a pyridine *N*-oxide, but it did.

8.12 Unsuccessful reactions

Many of the trialed starting materials did not react with the *N*-haloimides. Either no product was obtained or the product spot was so weak on TLC that no further analysis was done, prioritizing experiments with new starting materials. None of the reactions shown in Schemes 2 and 3 consumed the starting materials **51-60**. A key idea of the project was to force such a reaction to completion by introducing the pyridine *N*-oxide as a catalyst, but this was not successful.

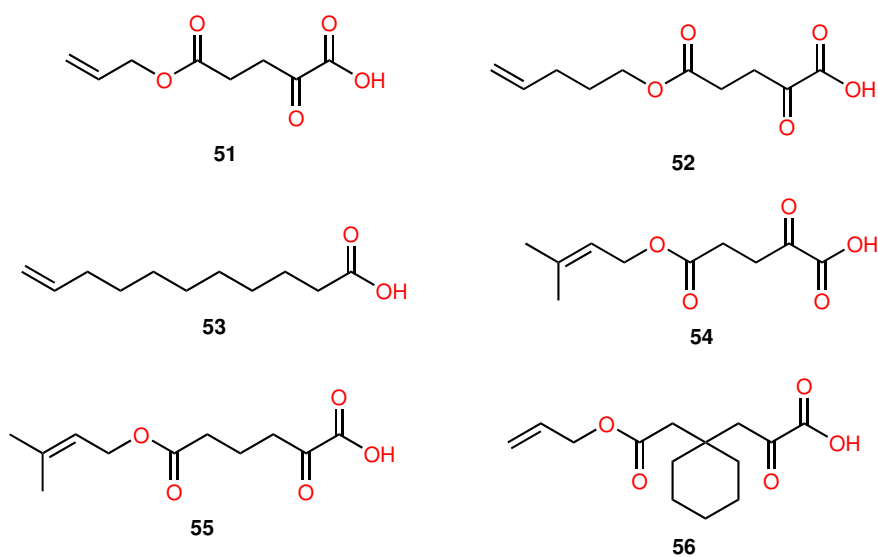


Figure 2. Starting materials where no products were obtained.

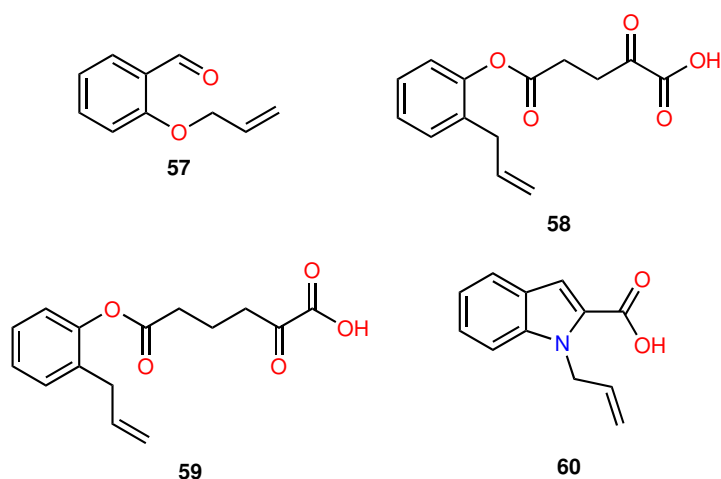


Figure 3. Additional starting materials where no product was obtained.

8.12.1 Insufficient data

Additional starting materials **61-63** shown in Figure 4 were very briefly tested with and without the pyridine *N*-oxide, and according to TLC a product is formed, but our data for these three

reactions is insufficient for any further discussion.

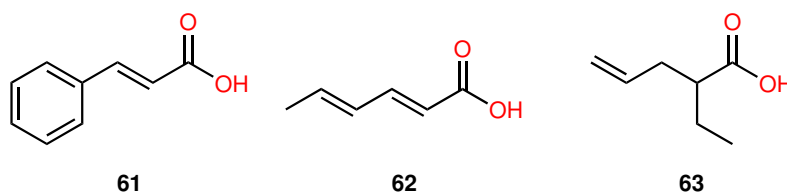


Figure 4. Starting materials with insufficient data.

8.13 Chromatography and purification

The catalytic reactions were monitored using thin layer chromatography (TLC) using Merck silica gel F254 plates. Eluent systems EtOAc/hexane and MeOH/DCM (both 1:9 v/v) were used. Visualisation by either I₂ or KMnO₄ under UV light ($\lambda = 254$ nm). A problem with visualizing consumption by TLC is that the starting material often has a similar R_f value to the succinimide (NHS) that is formed from an NIS (**14**) molecule.

Product purification was performed by column chromatography in a pencil column using Merck silica gel 60. Pure product fractions were collected and the solvent was evaporated by a rotary evaporator and the flasks were placed under vacuum.

8.14 Characterisation

Product purity and structures were confirmed by ¹H NMR spectra. The NMR spectra were measured on a Bruker Avance III 300 MHz spectrometer. Chemical shifts are calibrated using the residual undeuterated solvent CHCl₃ (¹H NMR $\delta = 7.26$ ppm). Coupling constants *J* are presented in Hz.

5-(iodomethyl)dihydrofuran-2(3H)-one (34b) ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.56 (appar. qd, *J* = 7.1, 4.3 Hz, 1H), 3.42 (dd, *J* = 10.4, 4.3 Hz, 1H), 3.30 (dd, *J* = 10.4, 7.3 Hz, 1H), 2.75 – 2.39 (m, 3H), 2.11 – 1.91 (m, 1H).

6-iodohexahydro-2H-3,5-methanocyclopenta[*b*]furan-2-one (38) ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.14 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.04 – 1.95 (m, 1H), 1.61 – 1.51 (m, 2H), 1.46 – 1.22 (m, 4H), 1.08 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H).

3-(iodomethyl)-2-oxaspiro[4.5]decane (40) ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.50 – 4.35 (m, 1H), 3.42 (dd, *J* = 10.2, 4.6 Hz, 1H), 3.26 (dd, *J* = 10.2, 7.4 Hz, 1H), 2.51 (dd, *J* = 13.1, 6.5 Hz, 1H), 2.02 – 1.08 (m, 12H).

The spectra are included in appendices 2, 3 and 4. The spectra for iodinated products **36**, **42** and **44** are regrettably not presented. The missing spectra have either been lost or had not been measured before the project concluded.

Obtained chemical shifts were compared to simulated values at nmrdb.org.¹²⁸

9 Synthetic work

Additional alkenoic acid starting materials were synthesised to be used for our halogenation experiments. Commercially available reagents and HPLC grade solvents were used. The syntheses are presented here.

9.1 Reagents

A list of commercially available reagents used in our alkenoic acid syntheses is presented in Table 11.

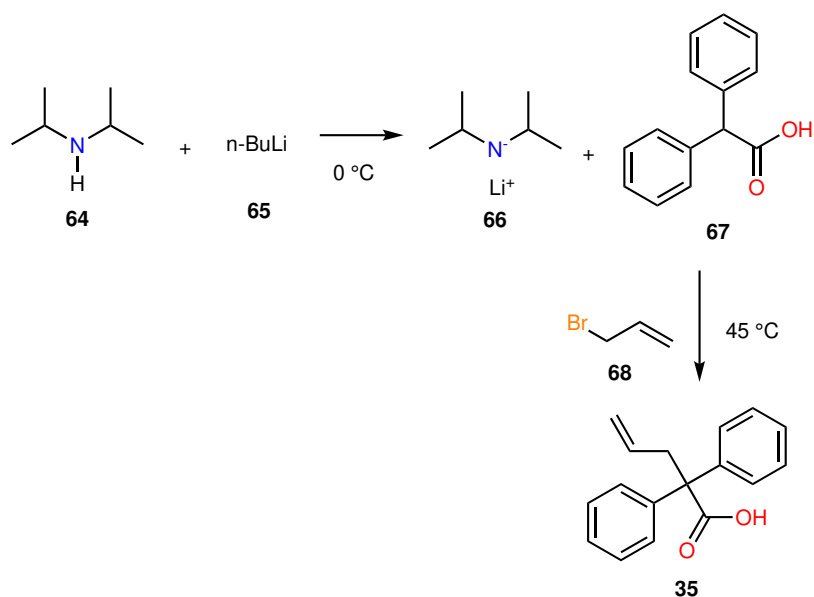
Table 11. A list of commercially available reagents used in our alkenoic acid syntheses.

Reagent	Vendor	Purity (%)	CAS
Allyl bromide	Sigma-Aldrich	97	106-95-6
Cyclohexanecarboxylic acid	Sigma-Aldrich	98	98-89-5
Diphenylacetic acid	Sigma-Aldrich	99	117-34-0
Ethyl indole-2-carboxylate	Sigma-Aldrich	97	3770-50-1
Diisopropylamine	Sigma-Aldrich	1 M in THF/hexanes	4111-54-0
<i>n</i> -Butyllithium	Sigma-Aldrich	1.6 M in hexanes	109-72-8

9.2 Synthesis of 2,2-diphenylpent-4-enoic acid

Prepared according to a reported literature procedure.¹²⁹

To a solution of diisopropylamine (**64**) (5.3 mL, 38 mmol) in THF (9 mL) at 0 °C was dropwise added *n*-BuLi (**65**) (1.63 M in hexane, 23 mL, 37 mmol), and the mixture was stirred at 0 °C for 1 h. To the solution was added diphenylacetic acid (**67**) (3.18 g, 15.0 mmol) in THF (18 mL), producing a bright yellow colour, and the mixture was stirred at 45 °C for 2 h. Then allyl bromide (**68**) (2.6 mL, 30 mmol) was slowly added and the resulting colourless mixture was stirred at 45 °C overnight. H₂O was added to the mixture and the aqueous layer was washed with Et₂O three times. The aqueous layer was acidified with aq. HCl, and extracted with

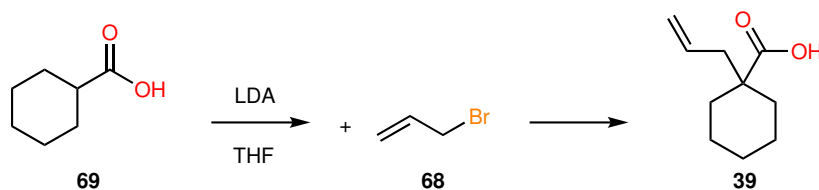


Scheme 13. Synthesis of 2,2-diphenylpent-4-enoic acid.

Et₂O (100 ml) three times. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated on a rotary evaporator. The concentrate was recrystallised in CHCl₃/hexane (50:50) and again in pure hexane. Pure yield 0.6299 g, 16.6 %.

9.3 Synthesis of 1-allylcyclohexane-1-carboxylic acid

Prepared according to a reported literature procedure.¹³⁰

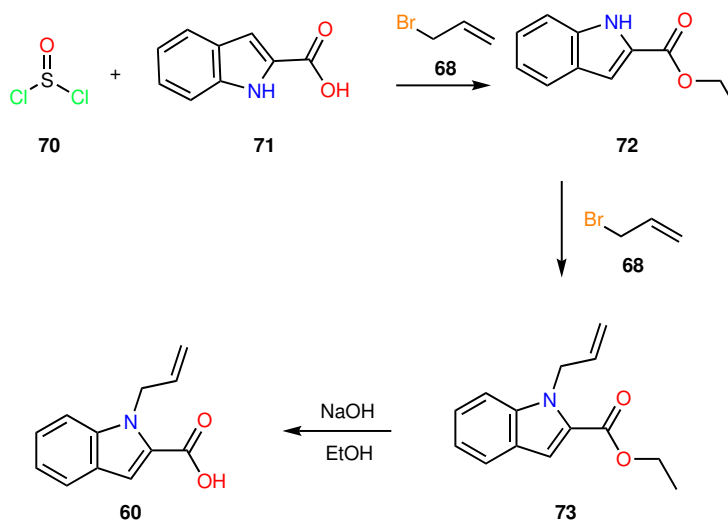


Scheme 14. Synthesis of 1-allylcyclohexane-1-carboxylic acid.

A solution containing cyclohexanecarboxylic acid (**69**) (3.306 mmol, 0.4 eq) in dry THF (5 ml) was added to LDA (**64**) (8.266 mmol, 1.0 eq) in THF (25 ml) at 0 °C. The suspension was stirred for 1 h at 25 °C and 0.5 h at 60 °C. The mixture was cooled down to 0 °C and 3-bromoprop-1-ene (**70**) (8.266 mmol, 1.0 eq) was added and the reaction was stirred for 2 h at 60 °C. The resulting mixture was poured into ice-cold H₂O (50 ml) and washed with Et₂O (50 ml) three times. The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered, concentrated on a rotary evaporator and placed under vacuum. The 1-allylcyclohexane-1-carboxylic acid (**39**) product was purified using column chromatography. Pure yield 0.21 g, 7.6 %.

9.4 Synthesis of 1-allyl-1H-indole-2-carboxylic acid

Prepared according to a reported literature procedure.¹³¹

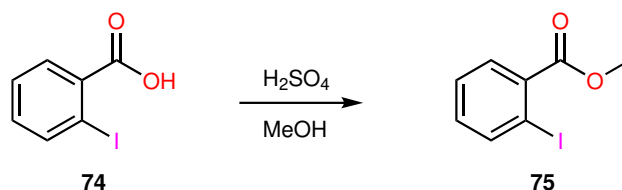


Scheme 15. Synthesis of 1-allyl-1H-indole-2-carboxylic acid.

Synthesis in 3 steps. Thionyl chloride (**70**) (6.644 g, 4.056 ml, 55.845 mmol) was added dropwise to a suspension of 1H-indole-2-carboxylic acid (**71**) (5.0 g, 31.0250 mmol) in absolute ethanol (64 ml) at -5 °C, turning the colour from orange to white to brown. The mixture was allowed to thaw and was then refluxed overnight. The ethyl 1H-indole-2-carboxylate (**72**) intermediate was crystallized and washed with H₂O and cyclohexanes and then dried using NaSO₄. Next this intermediate **72** (4.5596 g, 24.1 mmol) was dissolved in DMF (50 ml) and NaH (0.6362 g, 26.51 mmol) dissolved in DMF (15 ml) was added dropwise, turning the colour from clear to white, at -5 °C. Then allyl bromide (**68**) (4.082 g, 2.916 ml, 33.74 mmol) was added dropwise and the mixture was refluxed over an oil bath at 160 °C for 2 hours. After cooling the organic layer was extracted in Et₂O while the aqueous phase was washed 3 times with Et₂O. The resulting layers were combined with H₂O and brine, filtrated through NaSO₄ and placed in a rotary evaporator. The resulting ethyl 1-allyl-indole-2-carboxylate (**73**) (1.0 eq) intermediate was then dissolved in EtOH (75 ml) to which NaOH (1.0 eq, 1 M) was added. The mixture was refluxed for 2 hours, allowed to cool to room temperature and 75 ml of H₂O was added, washed using Et₂O five times, acidified to pH=2 with 2 M HCl, extracted with EtOAc three times, dried over NaSO₄, filtered through cotton and concentrated on a rotary evaporator. The solid product 1-allyl-1H-indole-2-carboxylic acid (**60**) was obtained after several crystallization attempts in a fridge. Pure yield 0.380 g, 6.5 %.

9.5 Synthesis of methyl-2-iodobenzoate

Prepared according to a reported literature procedure.¹³²



Scheme 16. Synthesis of methyl-2-iodobenzoate.

To a solution of 2-iodobenzoic acid (**74**) (15.0 g, 60 mmol) in methanol (200 ml) was dropwise added H₂SO₄ (8.8 ml) and the mixture was refluxed for 19 hours, cooled down to room temperature and most of the methanol was evaporated by a rotary evaporator. The aqueous phase was extracted two times with DCM (150 ml each) and the organic layer was washed with bicarbonate and H₂O three times (100 ml each). The organic layer was then dried over NaSO₄, placed on a rotary evaporator and under vacuum. The methyl-2-iodobenzoate (**75**) product was isolated as an oily liquid. Pure yield 7.69 g, 48.5 %.

9.6 Chromatography

The synthesized alkenoic acid products were purified using column chromatography in EtOAc/hexane or MeOH/DCM eluent systems and 100 ml fractions. Separation was monitored by TLC and fractions containing any starting material were discarded. Often this led to discarding fractions containing both product and starting material. Similar *R_f* values and the hydrogen bonding of the carboxylic acid starting materials to the products makes column separation somewhat difficult. Compared to the cited literature procedures, we obtained very low purified yields. Repeating the column with mixed fractions, instead of discarding, would improve yields. The eluent gradient could also be optimized further. For the purpose of our 20mg scale catalysis project the low yields were not a major concern and we always prioritized purity over yield.

9.7 Characterisation

Purity and structures of the synthesised alkenoic acids were confirmed by ¹H, and sometimes ¹³C NMR and IR spectra. The NMR spectra were measured on a Bruker Avance III 300 MHz spectrometer. Chemical shifts are calibrated using the residual undeuterated solvent CHCl₃ (¹H NMR δ = 7.26 ppm, ¹³C NMR δ = 77.16 ppm). The ¹³C NMR were measured at 75 MHz. Coupling constants *J* are presented in Hz. IR spectra were measured on a Bruker Alpha

FTIR spectroscope with a standard KBr beamsplitter. All of the spectra mentioned herein are included in appendices 5-14, including two starting materials (**41** and **43**) whose synthesis was not detailed. **41** and **43** were the only two starting materials synthesised outside of this project that gave a clear product in our catalysis experiments, and their spectra are therefore included.

2,2-diphenylpent-4-enoic acid (35)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.31 (m, $J = 4.5$ Hz, 8H), 7.28 (appar. tt, $J = 3.0$ Hz, 2H), 5.69 – 5.53 (appar. ddt, 1H), 5.01 – 4.90 (m, 2H), 3.19 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H). Note that the CDCl_3 peak overlaps aromatic regions.

1-allylcyclohexane-1-carboxylic acid (39)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.86 – 5.66 (m, 1H), 5.11 – 5.00 (m, 2H), 2.29 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.14 – 1.02 (m, 10H).

2-((3-methylbut-2-en-1-yl)oxy)benzoic acid (41)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.83 (s, 1H), 7.85 (dd, $J = 8.0, 1.8$ Hz, 1H), 7.44 (ddd, $J = 8.7, 7.3, 1.8$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 8.4, 1.1$ Hz, 1H), 6.86 (ddd, $J = 8.1, 7.2, 1.2$ Hz, 1H), 5.47 (dddd, $J = 7.2, 5.8, 2.9, 1.4$ Hz, 1H), 4.85 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.95 – 1.75 (m, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.34, 161.80, 140.21, 135.67, 130.16, 119.20, 118.19, 117.67, 112.90, 62.33, 25.94, 18.28.

The IR spectrum for **41** can be found in appendix 9.

2-(allyloxy)-3,5-di-tert-butylbenzoic acid (43)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.11 (ddt, $J = 16.2, 10.7, 5.4$ Hz, 1H), 5.51 (dd, $J = 17.2, 1.6$ Hz, 1H), 5.36 (dd, $J = 10.5, 1.4$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.33 (s, 9H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 168.20, 155.58, 147.15, 143.09, 132.51, 130.22, 127.88, 123.45, 118.91, 35.73, 34.88, 31.45, 31.24.

ethyl 1-allyl-1H-indole-2-carboxylate (73)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (dt, $J = 8.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.46 – 7.09 (m, 4H), 6.14 – 5.92 (m, 1H), 5.10 (dt, $J = 10.4, 1.5$ Hz, 1H), 4.98 – 4.84 (m, 1H), 4.39 (dq, $J = 12.9, 7.1$ Hz, 2H), 1.41 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). Note low purity and the CDCl_3 peak also overlaps aromatic region. Multiplicities are not accurate due to purity.

The IR spectrum for **73** can be found in appendix 13.

methyl 2-iodobenzoate (75)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.99 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H),

7.40 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.14 (td, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H).

Obtained chemical shifts were compared to simulated values at nmrdb.org.¹²⁸

10 Discussion

According to a thorough review published by Resnati *et al.* some advantages of a halogen bonding catalyst over hydrogen bonding include allowing higher directionality, being a hydrophobic alternative, allowing tuning of the interaction strength by choosing I, Br, Cl, F. Halogens are more polarizable and classified as softer Lewis acids.¹⁰ The first use of a halogen bonded donor was published in 2008 in the reduction of 2-phenylquinoline by Hantzsch ester catalyzed halo-perfluoroalkanes.⁸⁴ In 2013 the first C–C formation catalyzed by a halogen bonded complex was disclosed.⁹³ *In silico* designs based on DFT (density functional theory) calculations of halogen bonding organocatalysts for Diels-Alder reactions, Claisen rearrangements and Cope hydroaminations have also been published.⁸⁸

10.1 Project overview

4-Pentenoic acid (**8**) was our most studied starting material in iodolactonization reactions with NIS (**14**). From Table 5, the control lactonization yield of 4-pentenoic acid (**8**) without catalysis was 84 %. All yields with a pyridine *N*-oxide added to the mixture were higher than the control, highest being 97 %. The yields suggest a benefit towards the generation of a halonium ion from the halogen bonded complex between NIS (**14**) and pyridine *N*-oxides. Notably the yield was always higher than control when one of our pyridine *N*-oxides was included.

Rather than improved yields, our aim was towards products with different selectivity for ring closure or asymmetric catalysis. In our experiments the ring closure never deviated from *exo*, regardless of the introduction of the halogen bonding pyridine *N*-oxides in the mixture. We did not detect any structural difference between the control lactone and the catalyzed lactone and we did not achieve asymmetric halolactonization or -cyclization (see appendix 1 stacked NMR spectra). We had planned an array of additional, longer chained, more substituted alkenoic acid starting materials for further studies with potential for diastereoselectivity, but there was not enough time to synthesize and column purify everything. The exact enantiomeric ratio of our lactone product was regrettably not determined.

10.2 Accuracy of the results

Weighing the solid compounds includes an error margin of ± 0.01 mg. Measuring the liquid compounds includes an error margin of ± 0.1 μ l. The control yield from the reaction of 4-pentenoic acid (**8**) is a good indicator of our experiment accuracy, being a constant 84 % in all

of our reliable experiments. A safe error margin for our yield-%s with pyridine *N*-oxides is ± 1 %. In retrospect, an accuracy closer to ± 0.1 % may have been more desirable. The ^1H NMR multiplicities and coupling constants (J) should be regarded as approximate, not definitive.

10.3 Further research

Chlorine and fluorine related reactions had not been reported with pyridine *N*-oxides and any attempts would increase the novelty of a project. The Lewis acidity of a halogen bond donor increases with the size ($\text{I} > \text{Br} > \text{Cl} \gg \text{F}$) of the interacting halogen. Baldwin's rules for ring closure apply when the nucleophile can attack the bond at an ideal angle, 180° for exo-tet, 109° for exo-trig and 120° for endo-dig⁴⁶ and the directionality of the halogen bonding complex should be designed with this in mind. DFT calculations are playing an increasing role in the development of halogen bonded catalysis in more recent publications.^{89,133} Chiral HPLC would be an important tool to more closely study enantio- or diastereoselectivity in asymmetric synthesis.

11 Conclusions

Iodolactonization is a widely studied cyclofunctionalization method. Pyridine *N*-oxides and *N*-haloimides have been shown to form a halogen bonded complex. Halolactonization and -cyclization reactions were performed in the presence of a halogen bonded complex between pyridine *N*-oxides **21-32** and NIS (**14**), using alkenoic acids as starting materials, most being analogous to 4-pentenoic acid (**8**). NIS (**14**) was our most studied *N*-haloimide (halogen bond donor). 4-pentenoic acid (**8**) was our most extensively studied starting material, its control yield was 84 % and its highest yield was 97 %. The 97 % yields were obtained in the presence of 0.01 eq of 2-methoxypyridine *N*-oxide (**22**) and similarly with 0.05 eq of 2,6-dimethoxypyridine *N*-oxide (**29**). Accordingly in the literature a stronger halogen bond donor has also been correlated with higher yields in aza-Diels-Alder reactions.⁹⁵ By reducing the equivalent of a pyridine *N*-oxide down to 0.0001 eq our yield was observed return to that of the control. In all experiments the yields were slightly improved. However, the pyridine *N*-oxide equivalents and their nucleophilic strength did not always clearly correlate with our obtained yields. 0.05 eq seemed more effective than 0.5 eq. The scope of our iodolactonization project is presented in Scheme 5.

The results suggest a small improvement to yields when using pyridine *N*-oxides halogen bon-

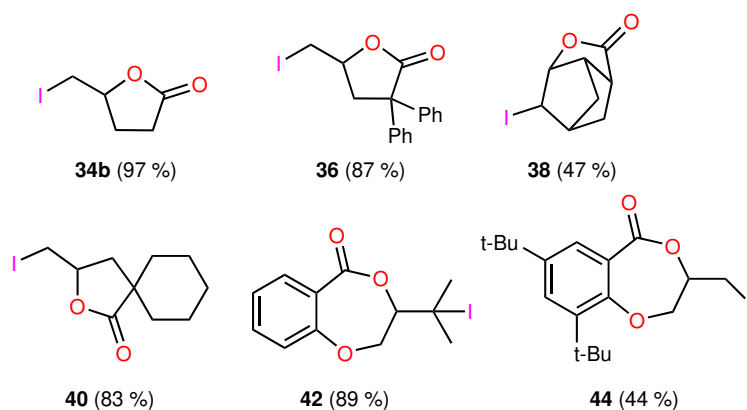


Figure 5. Scope of our iodolactonizations incl. pyridine *N*-oxides.

ded to the *N*-halosuccinimides. The benefit is due to the halogen bonded complex's enhanced generation of the iodonium ion. However the yield can be practically improved by using the *N*-halosuccinimide itself in excess, up to quantitative yields.^{124,125} We were more interested to detect changes in cyclization regio- or enantioselectivity or to discover a cyclization that would require the halogen bonding pyridine *N*-oxide to complete. In the end no novel products or unexpected selectivity were detected in our reactions. Reported procedures exist^{124,125} to perform halolactonization reactions asymmetrically or to control the exo/endo selectivity in the presence of various Lewis base catalysts. These thermodynamic reactions generally have lower baseline yields, even while using up to 1.3 equivalents of an *N*-halosuccinimide.¹²⁴ The introduction of pyridine *N*-oxides could be more beneficial for the purpose of improving such yields, instead of our reaction conditions. Moving forward, catalytic activity towards enantio- or diastereoselectivity would be far more impactful than an improvement in yields or reaction times. Tuning the halogen bonding towards stereoselectivity via pure halogen bonding would likely require introducing chirality within the *N*-oxide or introducing an additional chiral cocatalyst. After selective catalysis is achieved it will be beneficial to perform all reactions at reduced temperature (-45 to -78 °C) to suppress any uncatalyzed reaction. Reduced temperature has a side effect of decreasing the solubility of *N*-iodosuccinimides in DCM.

Kirjallisuus (References)

- [1] a) Barton, D., Ollis, W.D., *Comprehensive Organic Chemistry*, 1. painos, Pergamon Press, Oxford, Englanti, **1979**, 357.; b) Reddy, P. V. G., Kiran, Y. B. R., Reddy, C. S., Reddy, D. C., *Chem. Pharm. Bull.*, **2004**, *52*, 307–310.; c) Abdel-Hafez, S. H., *Eur. J. Med. Chem.*, **2008**, *43*, 1971–1977.
- [2] a) Walsh, C. T., *Tetrahedron Letters*, **2015**, *56 (23)*, 3075-3081.; b) Dua, R., Dua, R., Shrivastava, S., Sonwane, S.K., Srivastava, S. K., *Adv. Biol. Res.*, **2011**, *5*, 120–144.; c) Fürst, P., Stehle, P., *J. Nutr.*, **2004**, *134*, 1558–1565.; d) Brian, P. W., *Proc. R. Soc. London – Biol. Sci.*, **1978**, *200*, 231–243.; e) Blunt, J. W., Copp, B. R., Keyzers, R. A., Munro, M. H. G., Prinsep, M. R. P., *Nat. Prod. Rep.*, **2016**, *33*, 382–431.
- [3] Kabir, E., Uzzaman, M., *Results Chem.*, **2022**, *4*, 100606-100617.
- [4] a) Taylor, A. P., Robinson, R. P., Fobian, Y. M., Blakemore, D. C., Jones, L. H., Fadeyi, O. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 6611-6637.; b) Cabrele, C., Reiser, O., *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 10109-10125.; c) Meanwell, N. A., *Adv. Heterocycl. Chem.* **2017**, *123*, 245-361.; d) Martins, P., Jesus, J., Santos, S., Raposo, L. R., Roma-Rodrigues, C., Baptista, P. V., Fernandes, A. R., *Molecules* **2015**, *20*, 16852-16891.
- [5] Heravi M., Zadsirjan, V., Prescribed drugs containing nitrogen heterocycles: an overview, *RSC Adv.*, **2020**, *10*, 44247-44311.
- [6] Nylund, K., Johansson, P., Puterova, Z., Krutosikova, A., *Heterocyclic Compounds: Synthesis, Properties and Applications*, Nova Science Publishers, Hauppauge, New York, **2010**.; Murphree, S. S., *Progress in Heterocyclic Chemistry Vol. 22*, Eds: Gribble, G., Joule, J., Elsevier, Oxford, **2011**, 21.
- [7] a) Cella, R., Stefani, H. A., *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 2619-2641.; b) Vo, C-V. T., Bode, J. W., *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2809-2815.; c) Wu, X-F., Neumann, H., Beller, M., *Chem. Rev.*, **2013**, *113*, 1-35.; d) Dubrovskiy, A. V., Markina, N. A., Larock, R. C., *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 191-218.; e) Elwahy, A. H. M., Shaaban, M. R., *RSC Adv.* **2015**, *5*, 75659-75710.; f) Stepien, M., Gonka, E., Zyla, M., Sprutta, N., *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 3479-3716.
- [8] a) Minakata, S., *Acc. Chem. Res.*, **2009**, *42 (8)*, 1172-1182.; b) Kolvani, E., Ghorbani-Choghamarani, A., Salehi, P., Shirini, F., Zolfigol, M. A., *J. Iran. Chem. Soc.* **2007**, *4*, 126-174.; c) Veisi, H., Ghorbani-Vaghei, R., Zolfigol, M. A. *Org. Prep. Proced. Int.* **2011**, *43*, 489-540.

- [9] Kellett, C. W., Kennepohl, P., Berlinguette, C. P., *Nature Communications*, **2020**, *11*, 3310-3318.
- [10] Gabriella Cavallo, G., Pierangelo Metrangolo, P., Milani, R., Pilati, T., Priimagi, A., Resnati, G., Terraneo, G., *Chem. Rev.*, **2016**, *116*, 2478-2601.
- [11] Lommerse, J. P. M., Stone, A. J., Taylor, R., Allen, F. H., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118* (13), 3108–3116.
- [12] Clark, T., Hennemann, M., Murray, J. S., Politzer, P., *J. Mol. Model.*, **2007**, *13*, 291–296.
- [13] Rissanen K., Haukka M., *Top. Curr. Chem.*, **2015**, *359*, 77-90.
- [14] Bondi, A., *J. Phys. Chem.*, **1964**, *68*, 441-451.
- [15] Hassel, O., Hvoslef, J., *Acta Chem. Scand.*, **1954**, *8* (5), 873.
- [16] Bent, H. A., *Chem. Rev.*, **1968**, *68* (5), 587–648.
- [17] Desiraju, G. R., Ho, P. S., Kloo, L., Legon, A. C., Marquardt, R., Metrangolo, P., Politzer, P., Resnati, G., Rissanen, K., *Pure Appl. Chem.*, **2013**, *85* (8), 1711-1713.
- [18] Turunen, L., Erdélyi, M., The Three-Center Halogen Bond, *Halogen Bonding in Solution*, Huber. S., Ed., Wiley-VCH GmbH, **2021**, 121-151.
- [19] a) Lin, G. H. Y., Hope, H., *Acta Cryst.*, **1972**, *B28*, 643-646.; b) Rundle, R. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 112-113.; c) Crabtree, R. H., *Chem. Soc. Rev.*, **2017**, *46*, 1720-1729.
- [20] Lindblad, S., Mehmeti, K., Veiga, A. X., Nekoueishahraki, B., Gräfenstein, J., Erdélyi, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, *140*, 13503-13513.
- [21] a) Mukherjee, A., Tothadi, S., Desiraju, G. R., *Acc. Chem. Res.*, **2014**, *47*, 2514–2524.; b) Gilday, L. C., Robinson, S. W., Barendt, T. A., Matthew J. Langton, M. J., Mullaney, B. R., Beer, P. D., *Chem. Rev.*, **2015**, *115*, 7118–7195.; c) Priimagi, A., Cavallo, G., Metrangolo, P., Resnati, G. *Acc. Chem. Res.*, **2013** *46*, 2686–2695.; d) Scholfield, M. R., Zanden, C. M. V., Carter, M., Ho, P. S., *Protein Sci.*, **2013**, *22*, 139–152.; e) Parisini, E., Metrangolo, P., Pilati, T., Resnati, G., Terraneo, G., *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 2267–2278.; f) Breugst, M., von der Heiden, D., Schmauck, J., *Synthesis*, **2017**, *49*, 3224–3236.; g) Bulfield, D., Huber, S. M., *Chem. Eur. J.*, **2016**, *22*, 14434–14450.
- [22] De Andrade, V. S. C., de Mattos, M. C. S., *Synthesis*, **2019**, *51*, 1841-1870.

- [23] Veisi, H., Ghorbani-Vaghei, R., Zolfigol, M. A., *Organic Preparations and Procedures International*, **2011**, *43* (6), 489-540.
- [24] Kondo, S. Ohira, M. Kawasoe, S., Kunisada, H., Yuki, Y., *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 5003-5004.
- [25] Löffler, K., Freytag, C., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1909**, *42* (3), 3427-3438.; Löffler, K., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1910**, *43* (2), 2035-2048.
- [26] a) Van De Woude, G., van Hove, L., *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1973**, *82* (1-2), 49-62.; b) Van De Woude, G., van Hove, L., *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1975**, *84* (10), 911-922.; c) Van De Woude, G., Biesemans, M., van Hove, L., *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1980**, *89* (11), 993-1000.
- [27] Hernández, R., Rivera, A., Salazar, J. A., Suárez, E., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1980**, *20*, 958-959.
- [28] a) Ranganathan, S., Muraleedharan, K. M., Vaish, N. K., Jayaraman, N., *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 5273-5308.; b) Hennecke, U., Wald, T., Rösner, C., Robert, T., Oestreich, M., *Comprehensive Organic Synthesis Vol. 7*, 2. painos, Eds: Molander, G. A., Knochel, P., Elsevier, Oxford, **2014**, ss. 638-691.
- [29] Plummer, C. M., Zhou, H., Zhu, W., Huang, H., Liua, L., Chen, Y., *Polym. Chem.*, **2018**, *9*, 1309-1317.
- [30] a) Everett, W., Lane, J., *Org. React.*, **1946**, *3*, 267-306.; b) Clayden, J., *Organic Chemistry*, 2. painos, **2007**, Oxford University Press Inc., s. 1073.
- [31] Hennecke, U., Müller, C. H., Daniliuc, C. G., *Eur. J. Org. Chem.*, **2017**, *3*, 484-490.
- [32] a) Kovacic, P., Lowery, M. K., Field, K. W., *Chem. Rev.*, **1970**, *70*, 639-665.; b) Koval, I. V., *Russ. J. Org. Chem.*, **2002**, *38*, 301-337.; c) Sui, X-F., Yuan, J-Y., Zhou, M., He, Y-H., *Chinese J. Org. Chem.*, **2006** *26*, 1518-1524.
- [33] Huo, S., Wu, R., Li, M., Chen, H., Zuo, W., *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2020**, *59* (52), 22690-22695.
- [34] Li, J., Kwon, E., Lear, M. J., Hayashi, Y., *Helv. Chim. Acta*, **2021**, *104* (9), 1-10.
- [35] a) Anyfanti., G., Antonio Bauzá, A., Gentiluomo, L., Rodrigues, J., Portalone, G., Fronteira, A., Rissanen, K., Puttreddy, R., *Front. Chem.*, **2021**, *9*, 623595.; b) Apih, T., Gregorovic, A., Zagar, V., Seliger, J., *Chem. Phys.*, **2019**, *523*, 12-17.; c) Raatikainen, K., Rissanen, K., *Cryst. Eng. Comm.*, **2011**, *13* (23), 6972-6977.

- [36] Lorpaiboon, W., Bovonsombat, P., *Org. Biomol. Chem.*, **2021**, *19*, 7518-7534.
- [37] Sreedhar, B., Reddy, P. S., Madhavi, M., *Synth. Commun.*, **2007**, *37*, 4149-4156.
- [38] Pan, P., Elmasry, J., Oscorima, T., Cooke, M. V., Laulhé, S., *Org. Lett.* **2021**, *23*, 9, 3389–3393.
- [39] Ye L., Zhang, L., *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 3646-3649.
- [40] Dolenc, D., *Synlett*, **2000**, *4*, 544–546.
- [41] Sharma, K., Jain, I., Sharma, V. K., *Oxid. Commun.*, **2015**, *38* (2), 631-647.
- [42] a) Khan, M.U., Verma, J.K., Nigam, S.K., Parihar, S.S., Dwiverdi, H. P., *Oxid. Commun.*, **1998**, *21* (3), 362–368.; b) Sharma, V.K., Sharma, K., Gupta, H.D., Gupta, P.P., *Oxid. Commun.*, **1995**, *18* (4), 395–406.; c) Manoharan, V., Venkatasubramanian, N., *J. Indian Chem. Soc.*, **1986**, *63* (6), 613–615.; d) Bachhawat, J.M., Mathur, N.K., *Indian J. Chem.*, **1971**, *9* (12), 1335–1336.
- [43] a) Manikyamba P., Sundaram, E. V., *Indian J. Chem.*, **1980**, *19A* (11), 1122–1124.; b) Zajc, B., *J. Org. Chem.*, **1999**, *64* (6), 1902–1907.; c) Mozek, I., Sket, B., *Synth. Commun.*, **1992**, *22* (17), 2513–2520.; d) Bachhawat, J. M., Koul, A .K., Prashad, B., Ramegowd, N. S., Narang, C. K., Mathur, N. K., *Indian J. Chem.*, **1973**, *11* (6), 609–610.; e) Sanchez, E. I., Fumarola, M. J., *J. Org. Chem.*, **1982**, *47* (8), 1588–1590.; f) Panchatsharam, V. S., Sundaram, S., Venkatasubramanian, N., *Indian J. Chem.* **1981**, *20A* (5), 469–472.
- [44] De Souza, S. P. L., Da Silva, J. F. M., De Mattos, M. C. S., *Synth. Commun.*, **2006**, *33* (6), 935-939.
- [45] a) Puttreddy, R., Jurček, O., Bhowmik, S., Mäkelä, T., Rissanen, K., *Chem. Commun.*, **2016**, *52*, 2338-2341.; b) Puttreddy, R., Rautiainen, J. M., Mäkelä, T., Rissanen, K., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, *58*, 18610-18618.
- [46] a) Gilmore, K., Mohamed, R. K., Alabugin, I. V., *WIREs Comput. Mol. Sci.*, **2016**, *6*, 487–514.; b) Gilmore, K., Alabugin, I.V., *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 6513-6556.; c) Baldwin, J. E., *J. C. S. Chem. Commun.*, **1976**, *384*, 734-736.
- [47] Yan, J., Zhou, Z., He, Q., Chen, G., Wei, H., Xie, W., *Org. Chem. Front.*, **2022**, *9*, 499-516.
- [48] (a) Davis, F. A., Zhou, P., Murphy, C. K., *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 3971-3974.; (b) Duhamel, L., Plé, G.; Angibaud, P., *Synth. Commun.*, **1993**, *23*, 2423-2433.; (c) Hajra, S., Bhowmick, M., Maji, B., Sinha, D., *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 4872-4876.; (d) Whitehead,

- D. C., Staples, R. J., Borhan, B., *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 656-658.; e) Kawato, Y., Hamashima, Y., *Synlett*, *29*, 1257-1271.
- [49] Soltanzadeh, B., Jaganathan, A., Staples, R. J., Borhan B., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54* (33), 9517–9522.
- [50] a) Ke, Z., Tan, C. K., Chen F., Yeung Y. Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 5627-5630. b) Müller, C. H., Rösner, C., Hennecke, U., *Chem. Asian J.*, **2014**, *9*, 2162-2169. c) Tay D. W., Leung G. Y., Yeung, Y. Y., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 5161-5164. d) Zeng, X., Miao, C., Wang, S., Xia, C., Sun, W., *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, 2418-2420.
- [51] Hennecke, U., Müller, C. H., Fröhlich, R., *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 860-863.
- [52] Zhou, P., Cai, Y., Zhong, X., Luo, W., Kang, T., Li, J., Liu, X., Lin, L., Feng, X., *ACS Catal.*, **2016**, *6* (11), 7778-7783.
- [53] a) Huang, D., Wang, H., Xue, F., Guan, H., Li, L., Peng, X., Shi, Y., *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 6350-6353. b) Denmark, S. E., Burk, M. T., *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 256-259.
- [54] Fujioka, H., *Synlett*, **2012**, *23*, 825-836.
- [55] Van Lommel, R., Bock, J., Daniliuc, C. G., Hennecke, U., De Proft, F., *Chem. Sci.*, **2021**, *12*, 7746-7757.
- [56] Yousefi, R., Sarkar, A., Ashtekar, K. D., Whitehead, D. C., Kakeshpour, T., Holmes, D., Reed, P., Jackson, J. E., Borhan, B., *J. Am. Chem. Soc.*, **2020**, *142*, 7179–7189.; b) Marzijarani, N. S., R. Yousefi, R., Jaganathan, A., Ashtekar, K. D., Jackson, J. E., Borhan, B., *Chem. Sci.*, **2018**, *9*, 2898–2908.; c) Ashtekar, K. D., Vetticatt, M., Yousefi, R., Jackson, J. E., Borhan, B., *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, *138*, 8114–8119.
- [57] a) Ning, Z., Jin, R., Ding, J., Gao, L., *Synlett*, **2009**, 2291-2294.; b) Ning, Z., Ding, J., Jin, R., Kang, C., Cheng, Y., Gao, L., *Chem. Res. Chin. Univ.*, **2011**, *27*, 45.
- [58] a) Fang, C., Paull, D. H., Hethcox, J. C., Shugrue, C. R., Martin S. F., *Org Lett.*, **2012**, *14* (24), 6290–6293.; b) Seeman, M., Schöller, M., Kudis, S., Helmchen, G., *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 2122–2127.
- [59] Dobish, M. C., Johnston, J. N., *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 6068–6071.
- [60] Tan, C. K., Zhou, L., Yeung, Y-Y., *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 2738–2741.

- [61] Ikeuchi, K., Ido, S., Yoshimura, S., Asakawa, T., Inai, M., Hamashima, Y., Kan, T., *Org. Lett.*, **2012**, *14* (23), 6016-6019.
- [62] Denmark, S. E., Burk, M. T., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **2010**, *107* (48), 20655-20715.
- [63] Murai, K., Nakamura, A., Matsushita, T., Shimura, M., Fujioka, H., *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 8448-8453.
- [64] Gelat, F., Lebrun, S., Henry, N., Agbossou-Niedercorn, F., Michon, C., Deniau, E., *Synlett*, **2017**, *28*, 225–230.
- [65] Aursnes, M., Tungen, J. E., Hansen, T. V., *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 8287-8295.
- [66] a) O'Hagan, D., *Nat. Prod. Rep.*, **2000**, *17*, 435–446.; b) Felpin, F-X., Lebreton, J., *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, *19*, 3693-3712; c) Wen-Fang, X., Xian-Chao, C., Qiang, W., Hao, F., *Curr. Med. Chem.*, **2008**, *15*, 374–385.
- [67] Zhou, L., Chen, C., Tan, C. K., Yeung, Y-Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133* (24), 9164–9167.
- [68] Xie, W. Q., Jiang, G. D., Liu, H., Hu, J. D., Pan, X. X., Zhang, H., Wan, X. L., Lai, Y. S., Ma, D. W., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2013**, *52*, 12924–12927.
- [69] Huang, H., Pan, H., Cai, Y., Liu, M., Tiana, H., Shi, Y., *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, *13*, 3566-3570.
- [70] Morikawa, T., Nakanishi, Y., Ninomiya, K., Matsuda, H., Nakashima, S., Miki, H., Miyashita, Y., Yoshikawa, M., Hayakawa, T., Muraoka, O., *J. Nat. Med.*, **2014**, *68* (3), 539-549.
- [71] Wang, N., Chen, B., Ma, S., *Adv. Synth. Catal.*, **2014**, *356*, 485-492.
- [72] Li, G., Zhang-Negrerie, D., Du, Y., *Synthesis*, **2017**, *49*, 2917-2927.
- [73] Grandclaudeon, C., Michelet, V., Toullec, P. Y., *Synlett*, **2018**, *29*, 310-313.
- [74] Ma, S., Xie, H., *Org. Lett.*, **2000**, *2* (24), 3801–3803.
- [75] Inoue, T., Kitagawa, O., Ochiai, O., Shimt, M., Taguchi, T., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36* (5), 9333-9336.
- [76] Samanta, R. C., Yamamoto, H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, *139* (4), 1460–1463.
- [77] Luo, J., Zhang, Y., Zhong, F., Zhao, X., *CCS Chem.*, **2022**, *4* (5), 1486-1498.

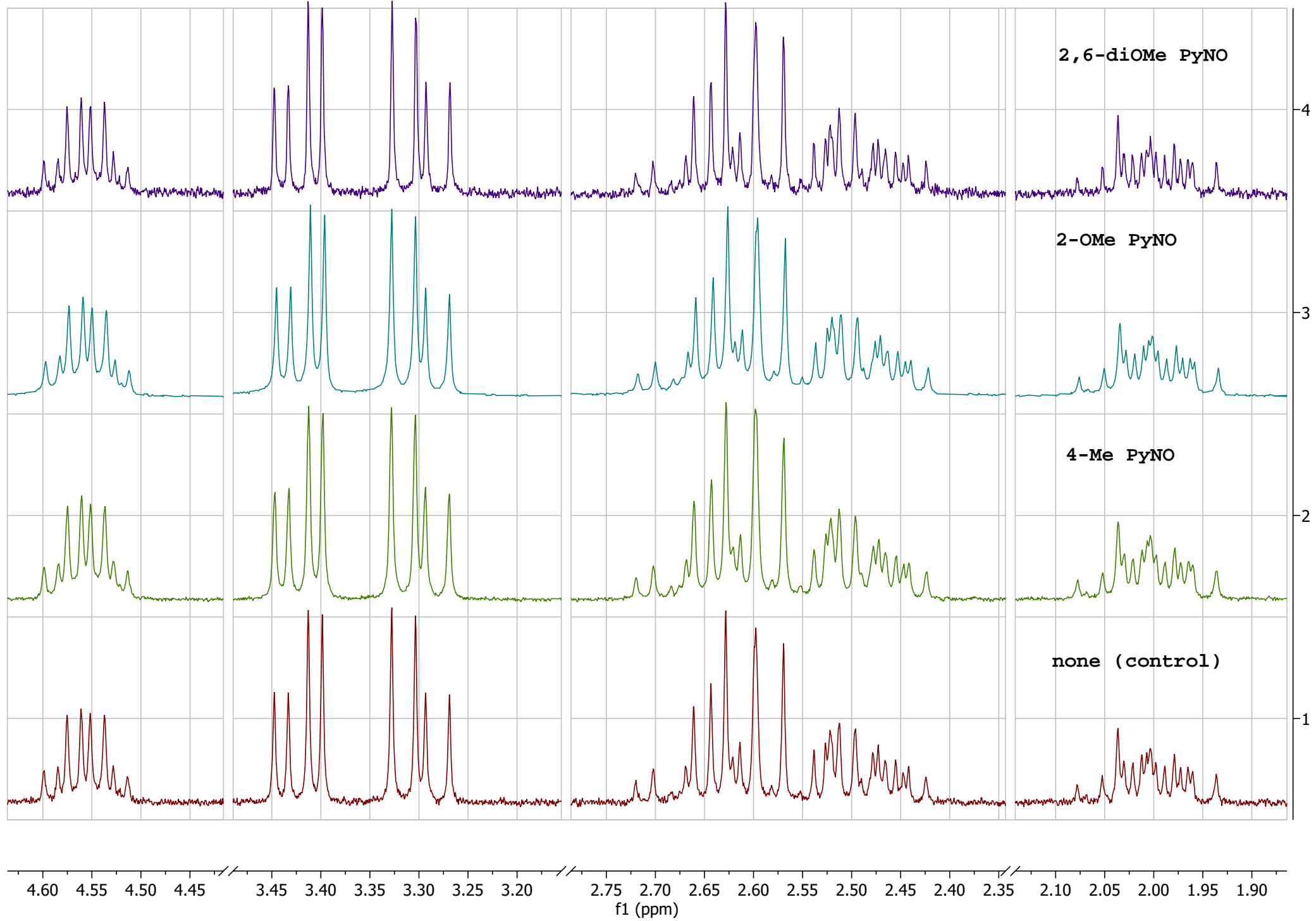
- [78] Sakan, T., Hayashi, Y., Honda, Y., Shono, T., Nakajima, M., Kato, M., *Tetrahedron*, **1967**, *23*, 4635–4652.
- [79] Inoue, T., Kitagawa, O., Saito, A., Taguchi, T., *J. Org. Chem.*, **1997**, *62* (21), 7384–7389.
- [80] Ni, S., Cao, J., Mei, H., Han, J., Li, S., Pan, Y., *Green Chem.*, **2016**, *18*, 3935–3939.
- [81] Cao, X., Cheng, X., Xuan, J., *Org. Lett.*, **2018**, *20* (2), 449–452.
- [82] Chang, B., Su, Y., Huang, D., Wang, K-H., Zhang, W., Shi, Y., Zhang, X., Hu, Y., *J. Org. Chem.*, **2018**, *83*, 4365–4374.
- [83] Suter, R., Huber, S. M., Exploration of Halogen Bonding for the Catalysis of Organic Reactions, *Supramolecular Catalysis New Directions and Developments*, Eds. Van Leeuwen, P., Raynal, M., **2022**, Wiley-VCH, ss. 413–426.
- [84] Bruckmann, A., Pena, M. A., Bölm, C., *Synlett*, **2008**, *6*, 900–902.
- [85] Sun, Y., Li, Y., Li, X., Zeng, Y., *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2022**, *24*, 6690–6698.
- [86] Ser, C. T., Yang, H., Wong, M. W., *J. Org. Chem.*, **2019**, *84* (16), 10338–10348.
- [87] a) Yang, H., Wong, M. W., *J. Phys. Chem. A*, **2019**, *123* (47), 10303–10314.; b) He, W., Ge, Y-C., Tan, C-H., *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 3244–3247.; c) Zong, L., Tan, C-H., *Acc. Chem. Res.*, **2017**, *50*, 842–856.
- [88] Kee, C. W., Wong, M. W., *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 7459–7470.
- [89] Sutar, R. L., Huber, S. M., *ACS Catal.*, **2019**, *9* (10), 9622–9639.
- [90] Bamberger, J., Ostler, F., Mancheño, O. G., *ChemCatChem*, **2019**, *11*, 5198–5211.
- [91] Kaasik, M., Kanger, T., *Front. Chem.*, **2020**, *8* (599064), 1–18.
- [92] a) Walter, S. M., Kniep, F., Herdtweck, E., Huber, S. M., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2011**, *50*, 7187–7191.; b) Kniep, F., Walter, S. M., Herdtweck, E., Huber, S. M., *Chem. - Eur. J.*, **2012**, *18*, 1306–1310.; c) Kniep, F., Rout, L., Walter, S. M., Bensch, H. K. V., Jungbauer, S. H., Herdtweck, E., Huber, S. M., *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 9299–9301.; d) Walter, S. M., Kniep, F., Rout, L., Schmidtchen, F. P., Herdtweck, E., Huber, S. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 8507–8512.; e) Walter, S. M., Jungbauer, S. H., Kniep, F., Schindler, S., Herdtweck, E., Huber, S. M., *J. Fluorine Chem.*, **2013**, *150*, 14–20.
- [93] Kniep, F., Jungbauer, S. H., Zhang, Q., Walter, S. M., Schindler, S., Schnapperelle, I., Herdtweck, E., Huber, S. M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 7028–7032.

- [94] Jungbauer, S. H., Walter, S. M., Schindler, S., Rout, L., Kniep, F., Huber, S. M., *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 6281-6284.
- [95] Takeda, Y., Hisakuni, D., Lin, C-H., Minakata, S., *Org. Lett.* **2015**, *17* (2), 318–321.
- [96] Gliese, J-P., Jungbauer, S. H., Huber, S. M., *Chem. Commun.*, **2017**, *53*, 12052-12055.
- [97] Bew, S. P., Fairhurst, S. A., Hughes, D. L., Legentil, L., Liddle, J., Pesce, P., Nigudkar, S., Wilson, M. A., *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 4552-4555.
- [98] Dordonne, S., Crousse, B., Bonnet-Delpon, D., Legros, J., *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 5855-5857.
- [99] Dreger, A., Engelage, E., Mallick, B., Beer, P. D., Huber, S. M., *Chem. Commun.*, **2018**, *54*, 4013-4016.
- [100] Dreger, A., Wonner, P., Engelage, E., Walter, S. M., Stoll, R., Huber, S. M., *Chem. Commun.*, **2019**, *55*, 8262-8265.
- [101] Matsuzaki, K., Uno, H., Tokunaga, E., Shibata, N., *ACS Catal.*, **2018**, *8*, 66016605.
- [102] Kuwano, S., Suzuki, T., Yamanaka, M., Tsutsumi, R., Arai, T., *Angew. Chem. Int. ed.*, **2019**, *58*, 10220-10224.
- [103] Wolf, J., Huber, F., Erochok, N. *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, *59*, 16496–16500.
- [104] Lindsay, V. N. G., Lin, W., Charette, A. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 16383-16385.
- [105] Sutar, R. L., Engelage, E., Stoll, R., Huber, S. M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, *59*, 1-6.
- [106] Zhang, Y., Han, J., Liu, Z-J., *RSC Adv.*, **2015**, *5*, 25485-25488.
- [107] Kuwano, S., Suzuki, T., Hosaka, Y., Arai, T., *Chem. Commun.*, **2018**, *54*, 3847-3850.
- [108] Nakatsuji, H., Sawamura, Y., Sakakura, A., Ishihara, K., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6974-6977.
- [109] Chan, Y. C., Yeung, Y. Y., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, *57*, 3483-3487.
- [110] Czarny, R. S., Ho, A. N., Ho, P. S., *Chem. Rec.*, **2021**, *21*, 1240-1251.
- [111] Auffinger, P., Hays, F. A., Westhof, E., Ho, P. S., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2004**, *101*, 16789-16794.
- [112] Lu, Y. Wang, Y., Zhu, W., *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2010**, *12*, 4543-4551.

- [113] a) Voth, A. R., Khuu, P., Oishi, K., Ho, P. S., *Nat. Chem.*, **2009**, *1*, 74-79.; b) Voth, A. R., Hays, F. A., Ho, P. S., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2007**, *104*, 6188-6193.
- [114] Hardegger, L. A., Kuhn, B., Spinnler, B., Anselm, L., Ecabert, R., Stihle, M., Gsell, B., Thoma, R., Diez, J., Benz, J., Plancher, J-M., Hartmann, G., Banner, D. W., Haap, W., Diederich, F., *Angew. Chem.*, **2011**, *123*, 329-334.
- [115] a) Jiang, Y., Alcaraz, A. A., Chen, J-M., Kobayashi, H., Lu, Y. J., Snyder, J. P., *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, 1891-1899.; b) P. B. Schiff, J. Fant, S. B. Horwitz, *Nature*, **1979**, 277, 665-667.
- [116] Mu, K., Zhu, Z., Abula, A., Peng, C., Zhu, W., Xu, Z., *J. Med. Chem.*, **2022**, *65*, 4424-4435.
- [117] a) Carter, M., Rappe, A. K., Ho, P. S., *J. Chem. Theory Comput.*, **2012**, *8*, 2461–2473.; b) Scholfield, M. R., Ford, M. C., Zanden, C. M. V., Billman, M. M., Ho, P. S., Rappe, A. K., *J. Phys. Chem.*, **2015**, *119*, 9140–9149.; c) Ford, M. C., Ho, P. S., *J. Med. Chem.*, **2016**, *59*, 1655–1670.
- [118] a) Scholfield, M. R., Zanden, C. M. V., Carter, M., Ho, P. S., *Protein Sci.*, **2013**, *22*, 139-152.; b) Parisini, E., Metrangolo, P., Pilati, T., Resnati, G., Terraneo, G., *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 2267-2278. c) Kraut, D. A., Churchill, M. J., Dawson, P. E., Herschlag, D., *ACS Chem. Biol.*, **2009**, *4*, 269-273.
- [119] Ho, P. S., *Future Med. Chem.*, **2017**, *9*, 637–640.
- [120] a) Wojtczak, A., Cody, V., Luft, J. R., Pangborn, W., *Acta Crystallogr.*, **2001**, *D57*, 1061–1070.; b) Scholfield, M. R., Zanden, C. M., Carter, M., Ho, P. S., *Protein Sci.*, **2013**, *22*, 139–152.
- [121] Wilcken, R., Zimmermann, M. O., Lange, A., Joerger, A. C., Boeckler, F. M., *J. Med. Chem.*, **2013**, *56*, 1363-1388.
- [122] Wu, W., Samoszuk, M. K., Comhair, S. A. A., Thomassen, M. J., Farver, C. F., Dweik, R. A., Kavuru, M. S., Erzurum, S. C., Hazen, S. L., *J. Clin. Invest.*, **2000**, *105*, 1455–1463.
- [123] a) Bachi, A., Dalle-Donne, I., Scaloni, A., *Chem. Rev.*, **2013**, *113*, 596–698.; b) Austin E. F., *J. Clin. Neurol.*, **2015**, *2* (10), 1082-1091.
- [124] Snyder, S. A, Treitler, D. S., Brucks, A. P., *Aldrichimica ACTA*, **2011**, *44*, 27-39.
- [125] Denmark, S. E, Burk, M. T., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **2010**, *107*, 20655-20660.

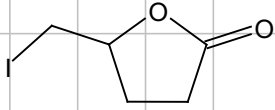
- [126] IUPAC. *Compendium of Chemical Terminology*, 2nd ed. Compiled by McNaught, A.D. Wilkinson, A., Blackwell Scientific Publications, Oxford, **1997**. Online version created by Chalk, S.J., **2019**. ISBN 0-9678550-9-8. <https://doi.org/10.1351/goldbook>.
- [127] Brown, R. S., *Acc. Chem. Res.*, **1997**, *30*, 131–137.
- [128] a) Banfi, D., Patiny, L., *Chimia*, **2008**, *62* (4), 280-281.; b) Castillo, A. M., Patiny, L., Wist, J., *J. Magn. Reson.*, **2011**, *209*, 123-130.; c) Aires-de-Sousa, J., Hemmer, M., Gasteiger, J., *Anal. Chem.*, **2002**, *74* (1), 80-90.; d) Binev, Y., Marques, M. M. B., Aires-de-Sousa, J., *J. Chem. Inf. Model.*, **2007**, *47* (6), 2089–2097.
- [129] Nakamoto, M., Nishimura, T., *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 13466-13469.
- [130] Kang, Y-B., Chen, X-M., Yao, C-Z., Ning, X-S., *Chem. Commun.*, **2016**, *52*, 6193-6196.
- [131] Tsotinis, A., Afroudakis, P. A., Davidson, K., Prashar, A., Sugden, D., *J. Med. Chem.*, **2007**, *50*, 6436-6440.
- [132] Azevedo, C. M. G., Afonso, C. M. M., Soares, J. X., Reis, S., Sousa, D., Lima, R. T., Vasconcelos, M. H., Pedro, M., Barbosa, J., Gales, L., Pinto, M. M. M., *Eur. J. Med. Chem.*, **2013**, *69*, 810.
- [133] Yang, H., Wong, M. H., *Molecules*, **2020**, *25*, 1045-1070.

APPENDIX 1.

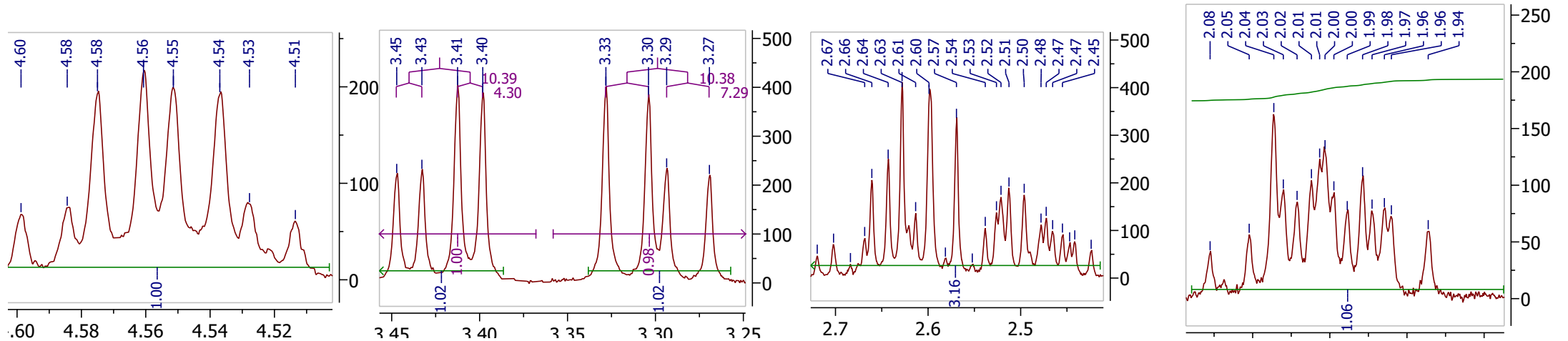
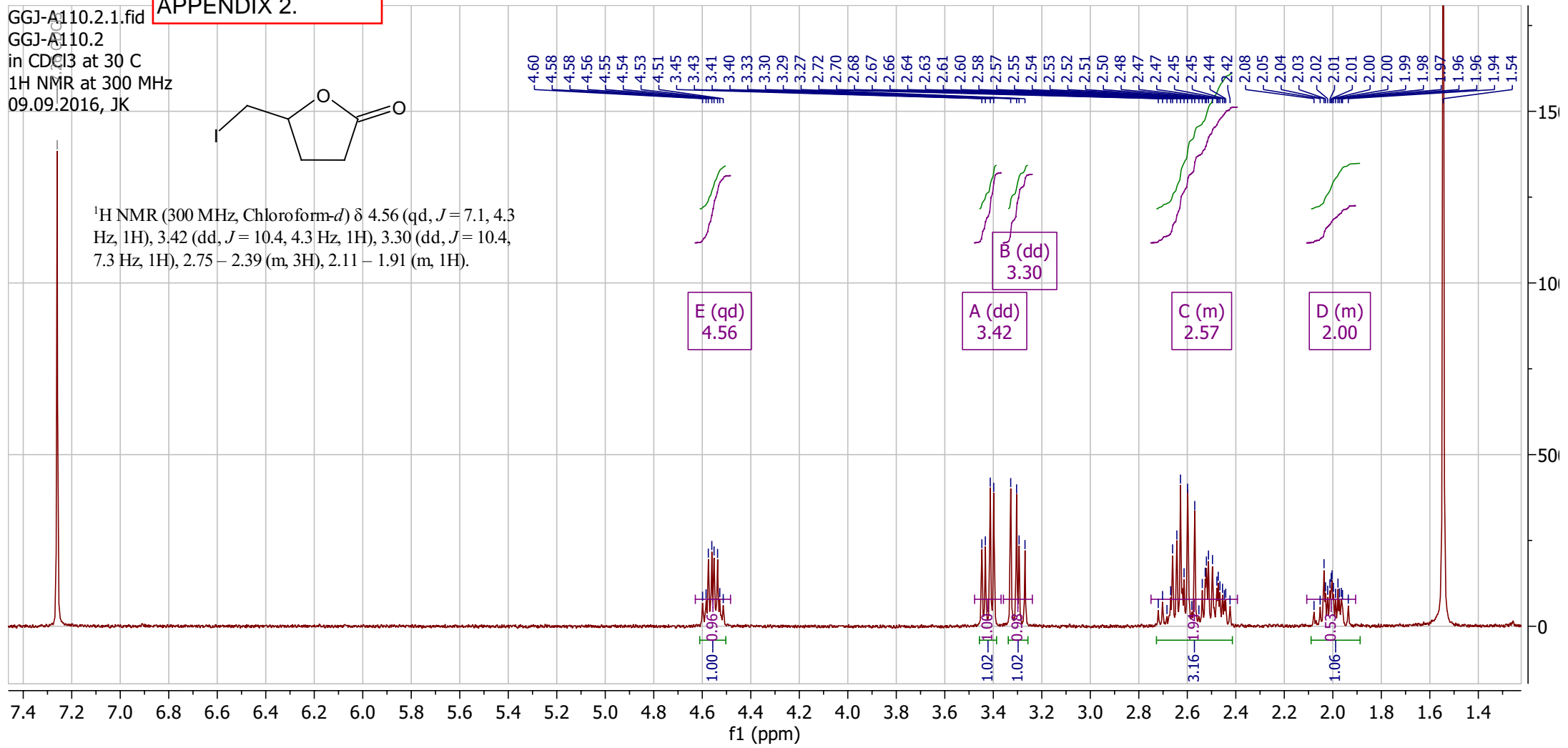


APPENDIX 2.

GGJ-A110.2.1.fid
GGJ-A110.2
in CDCl₃ at 30 C
1H NMR at 300 MHz
09.09.2016, JK

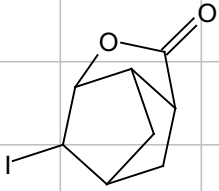


¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 4.56 (qd, $J = 7.1, 4.3$ Hz, 1H), 3.42 (dd, $J = 10.4, 4.3$ Hz, 1H), 3.30 (dd, $J = 10.4, 7.3$ Hz, 1H), 2.75 – 2.39 (m, 3H), 2.11 – 1.91 (m, 1H).

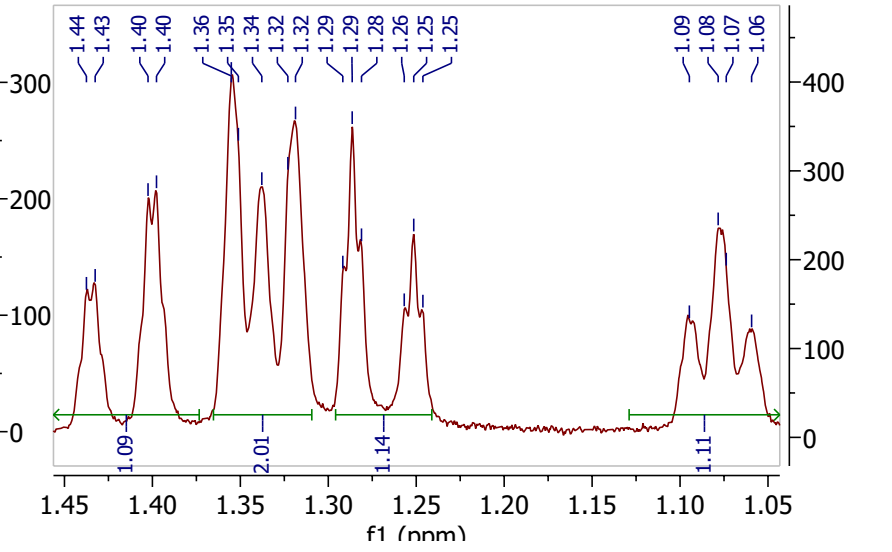
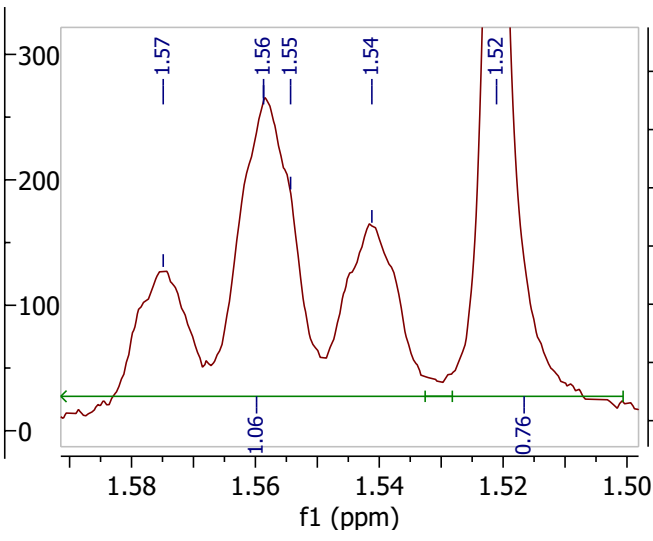
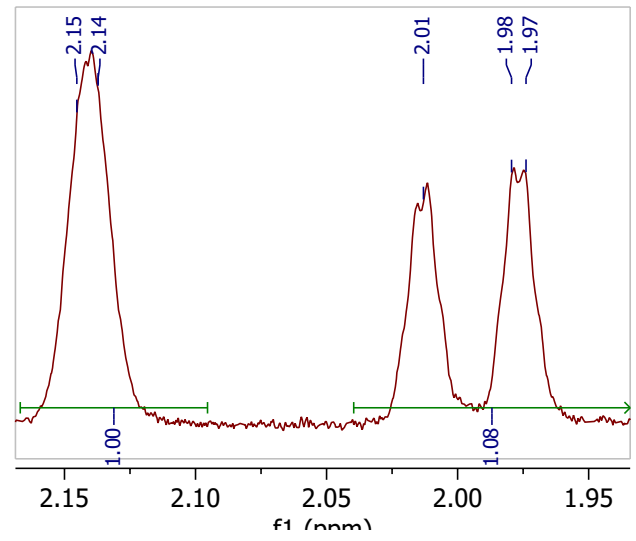
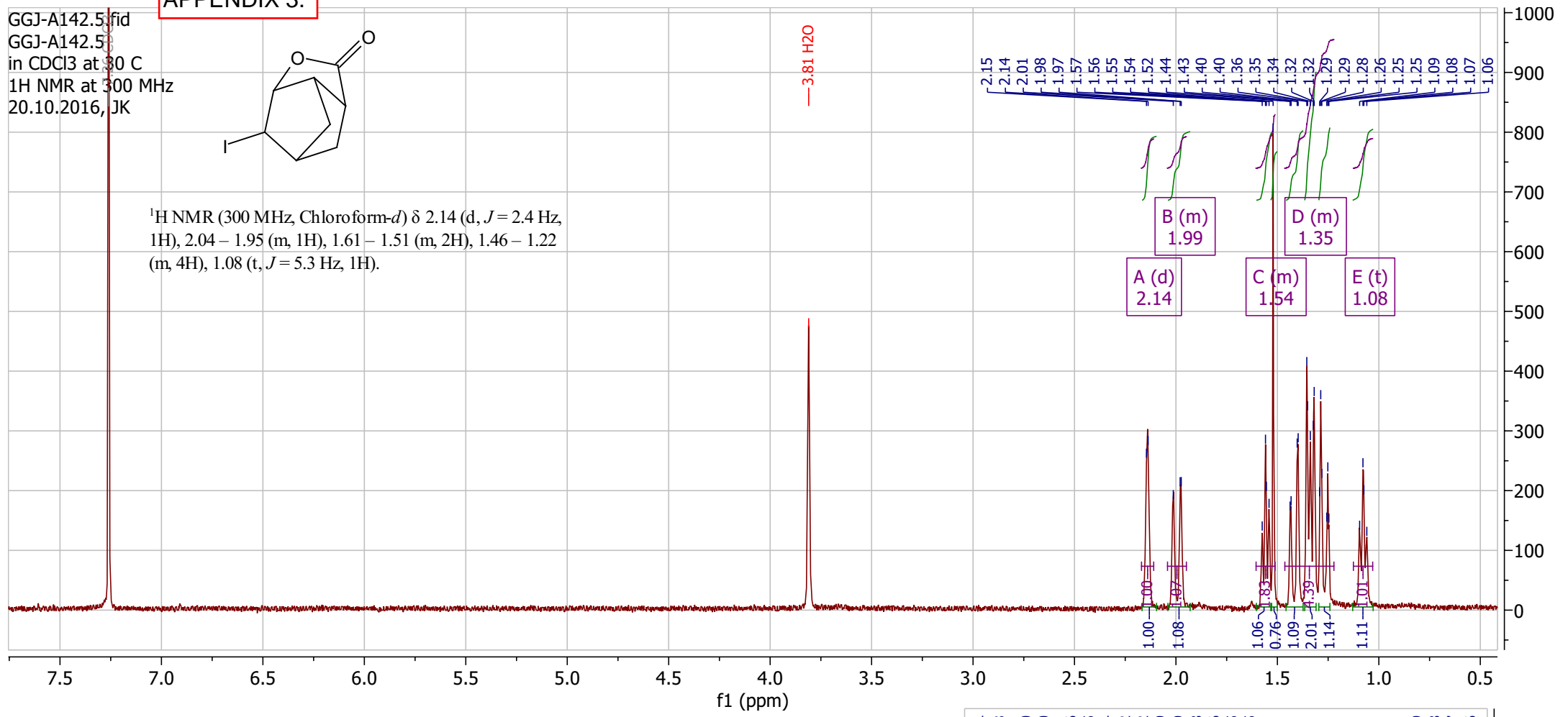


APPENDIX 3.

GGJ-A142.5.fid
 GGJ-A142.5
 in CDCl3 at 30 C
 1H NMR at 300 MHz
 20.10.2016, JK

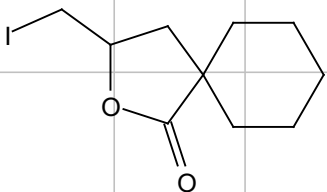


¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 2.14 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.04 – 1.95 (m, 1H), 1.61 – 1.51 (m, 2H), 1.46 – 1.22 (m, 4H), 1.08 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H).

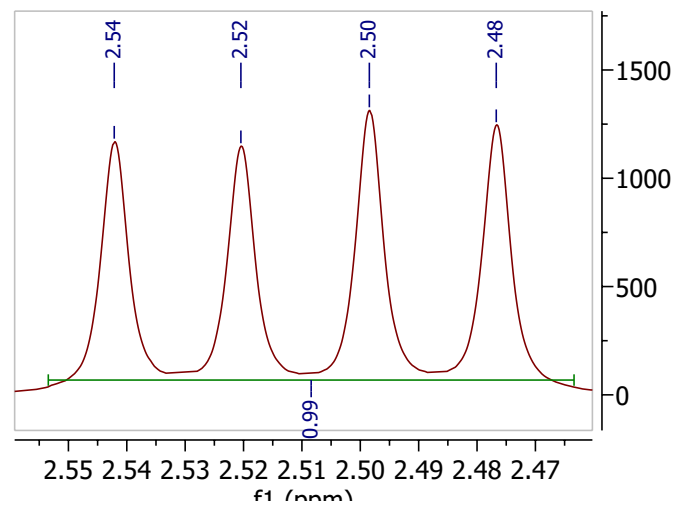
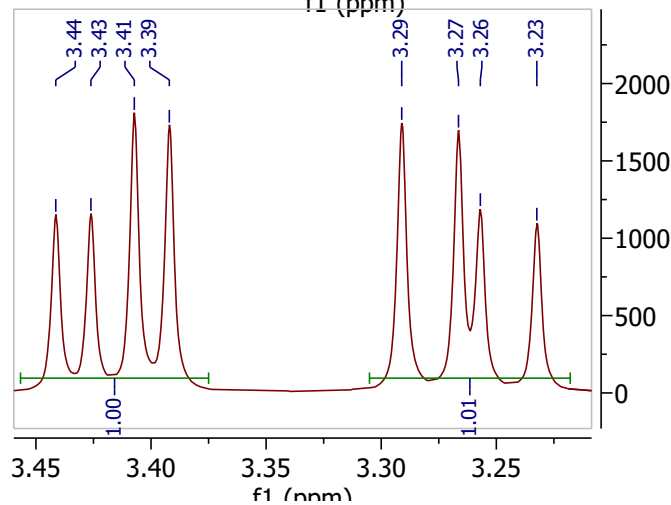
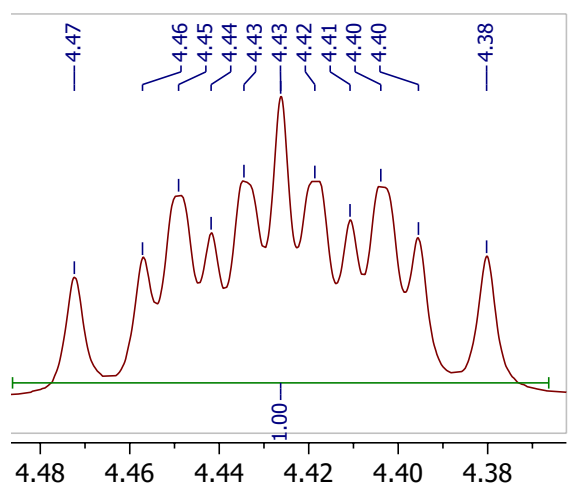
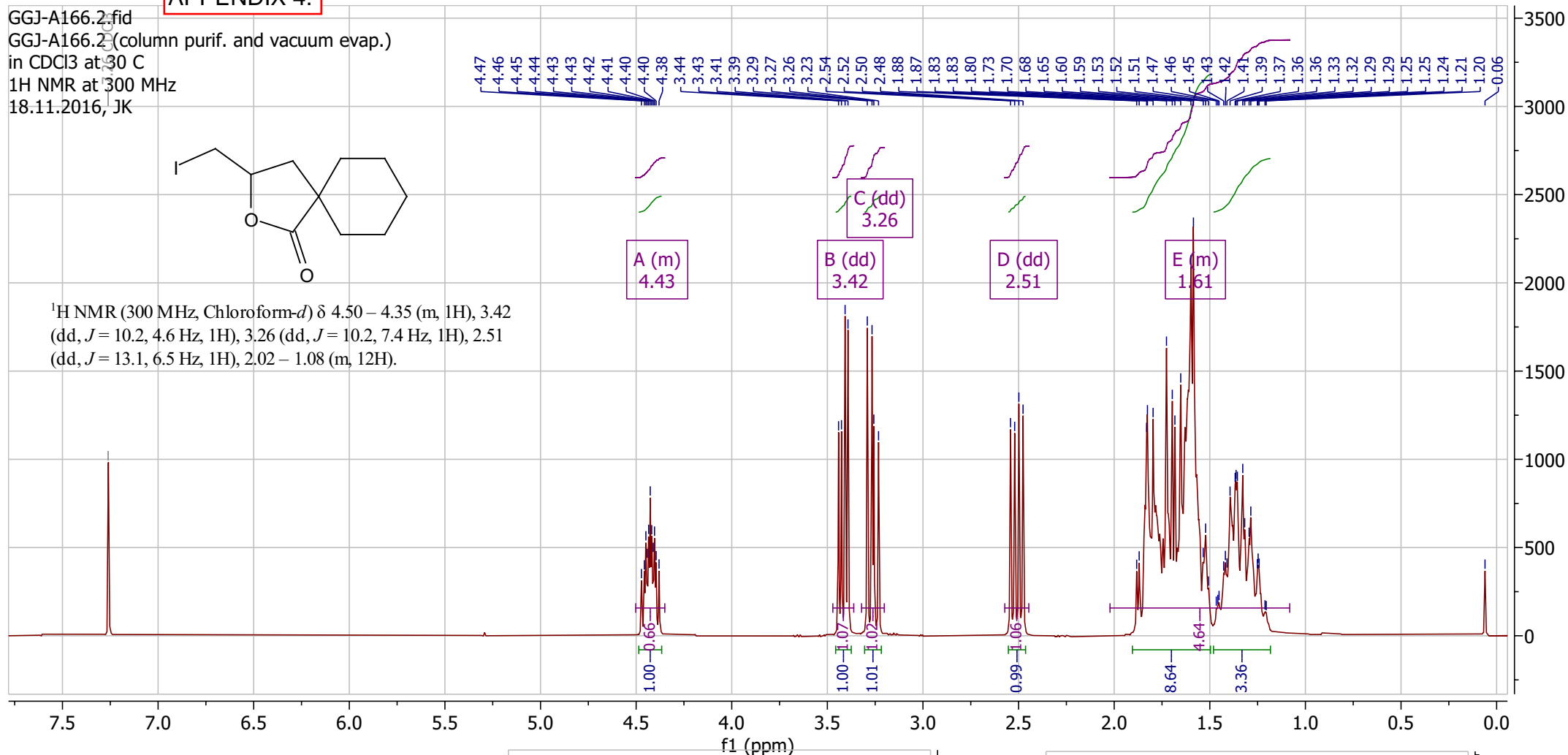


APPENDIX 4.

GGJ-A166.2.fid
 GGJ-A166.2 (column purif. and vacuum evap.)
 in CDCl₃ at 30 C
¹H NMR at 300 MHz
 18.11.2016, JK

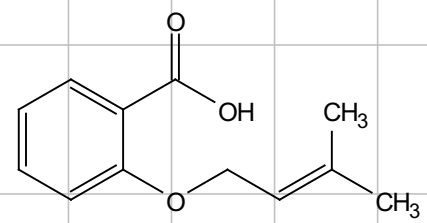
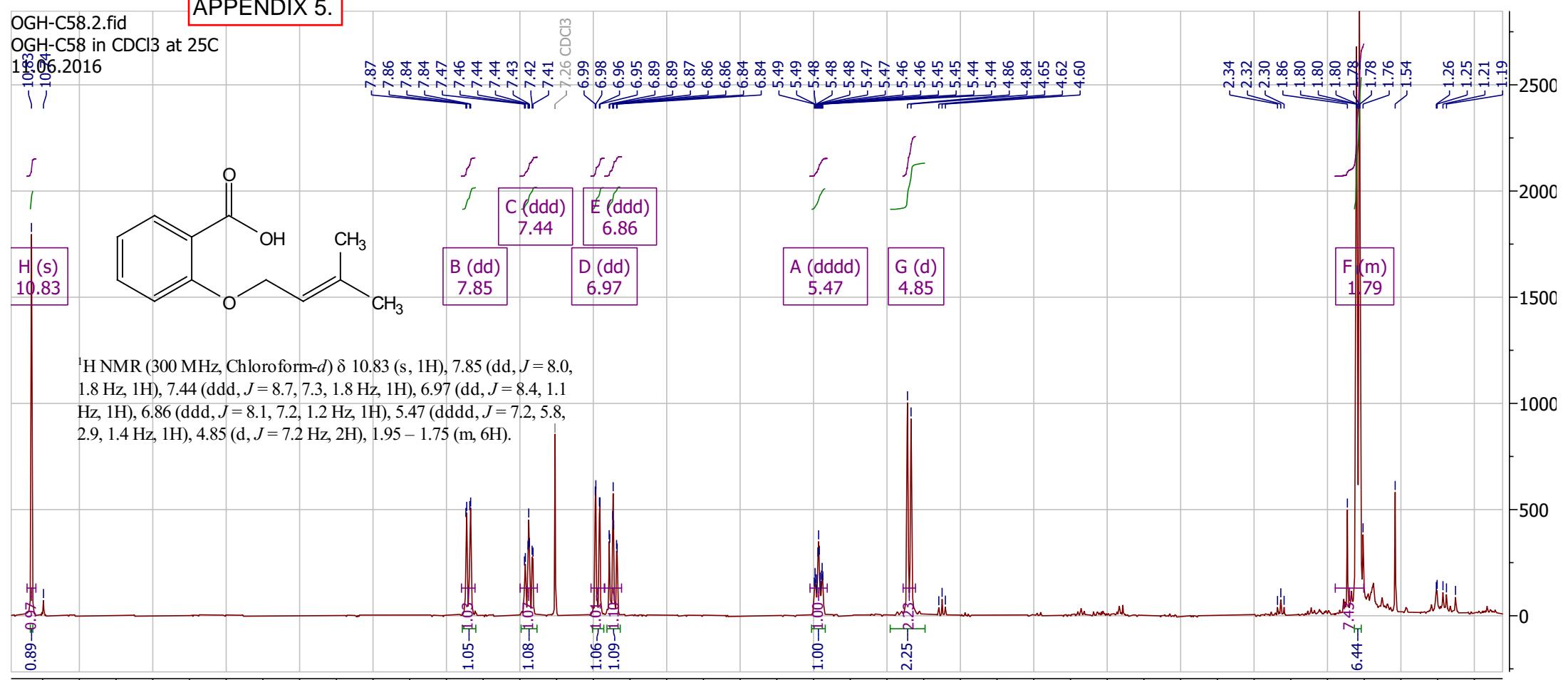


¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 4.50 – 4.35 (m, 1H), 3.42 (dd, *J* = 10.2, 4.6 Hz, 1H), 3.26 (dd, *J* = 10.2, 7.4 Hz, 1H), 2.51 (dd, *J* = 13.1, 6.5 Hz, 1H), 2.02 – 1.08 (m, 12H).

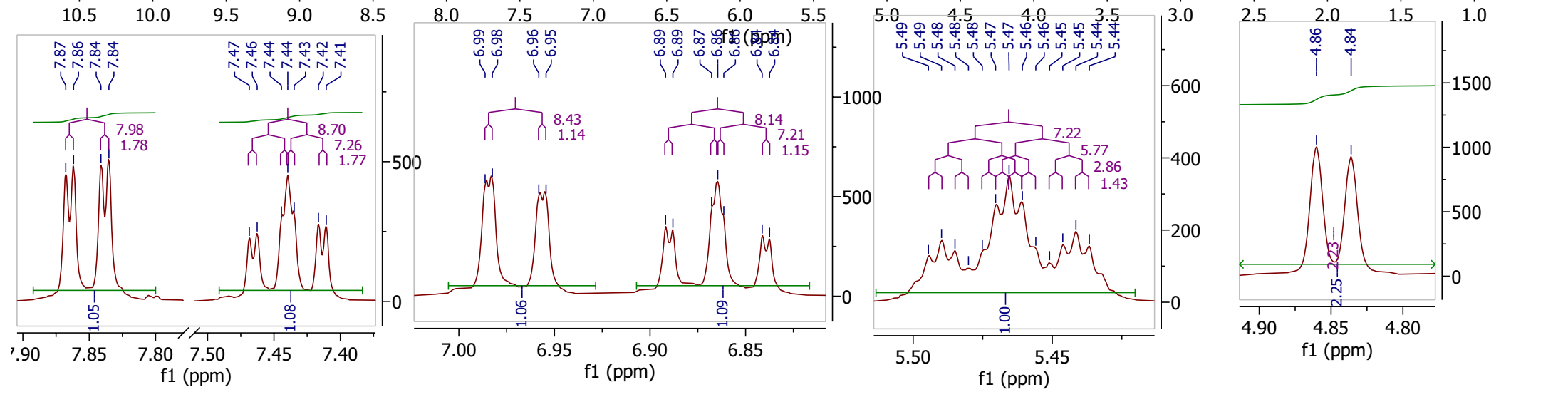


APPENDIX 5.

OGH-C58.2.fid
 OGH-C58 in CDCl3 at 25C
 16.06.2016



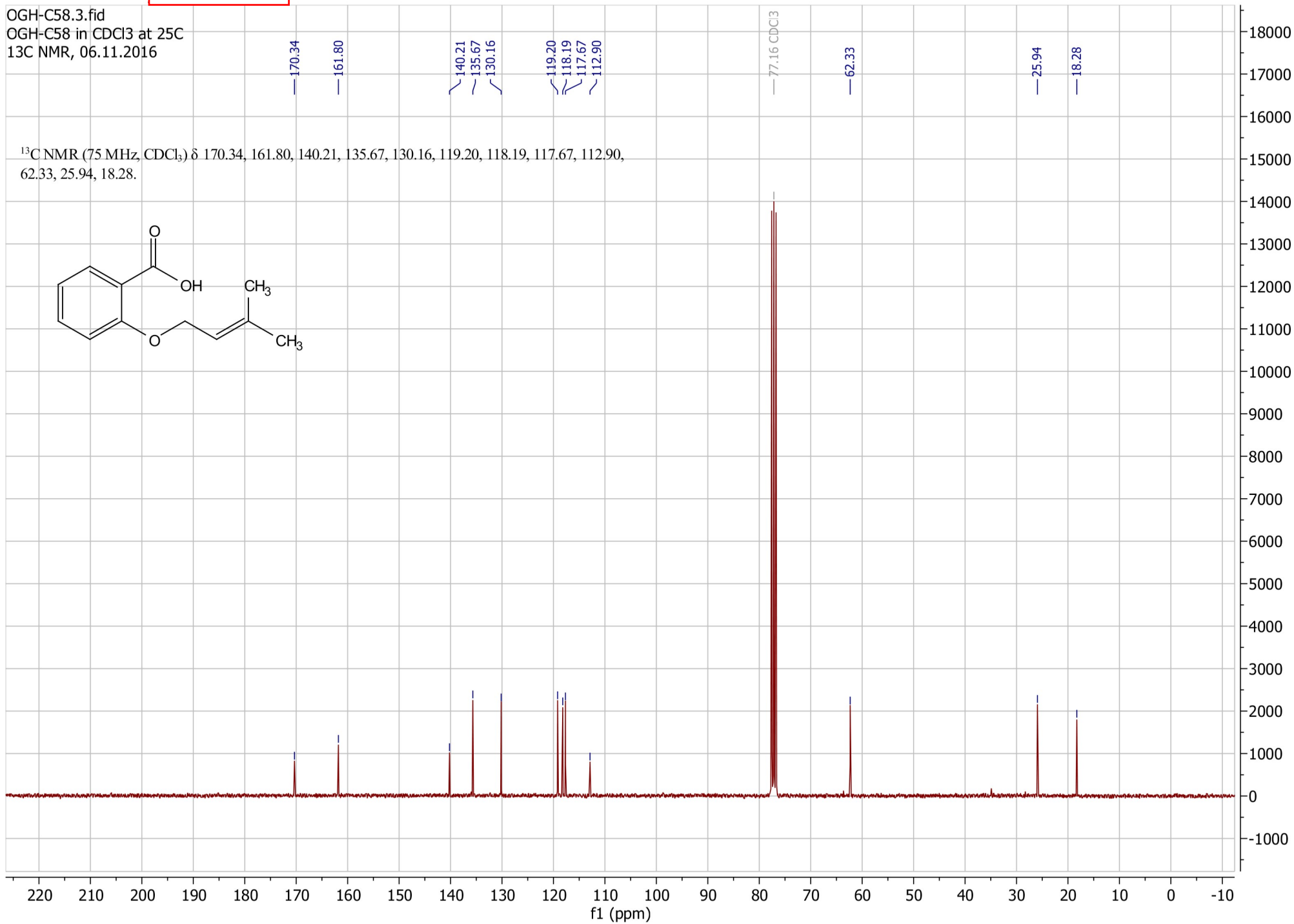
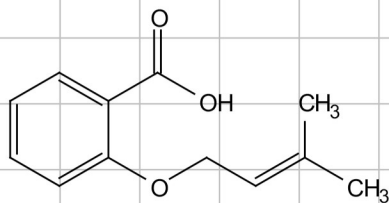
¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.83 (s, 1H), 7.85 (dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.44 (ddd, *J* = 8.7, 7.3, 1.8 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 8.4, 1.1 Hz, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 8.1, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 5.47 (dddd, *J* = 7.2, 5.8, 2.9, 1.4 Hz, 1H), 4.85 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.95 – 1.75 (m, 6H).



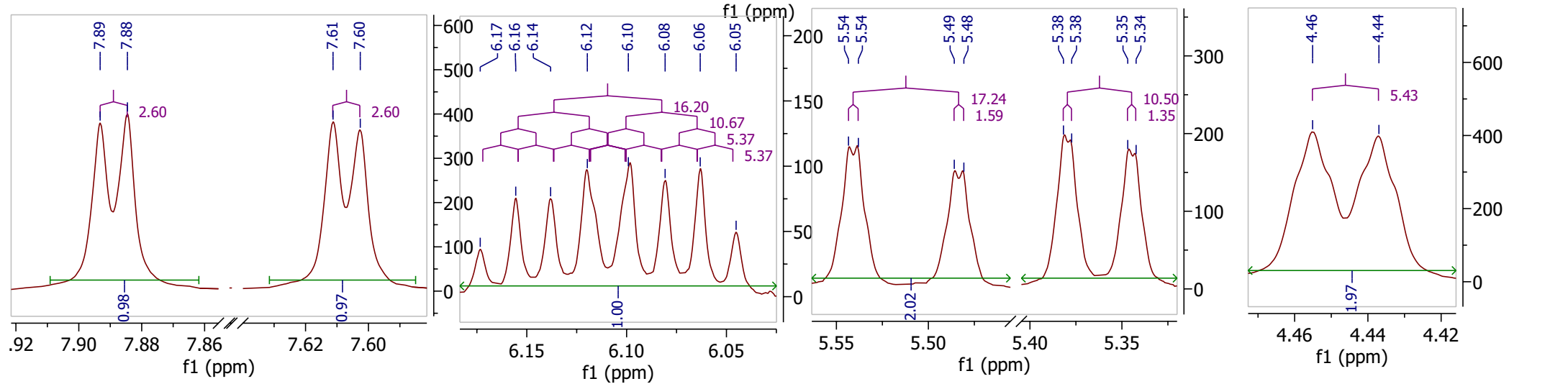
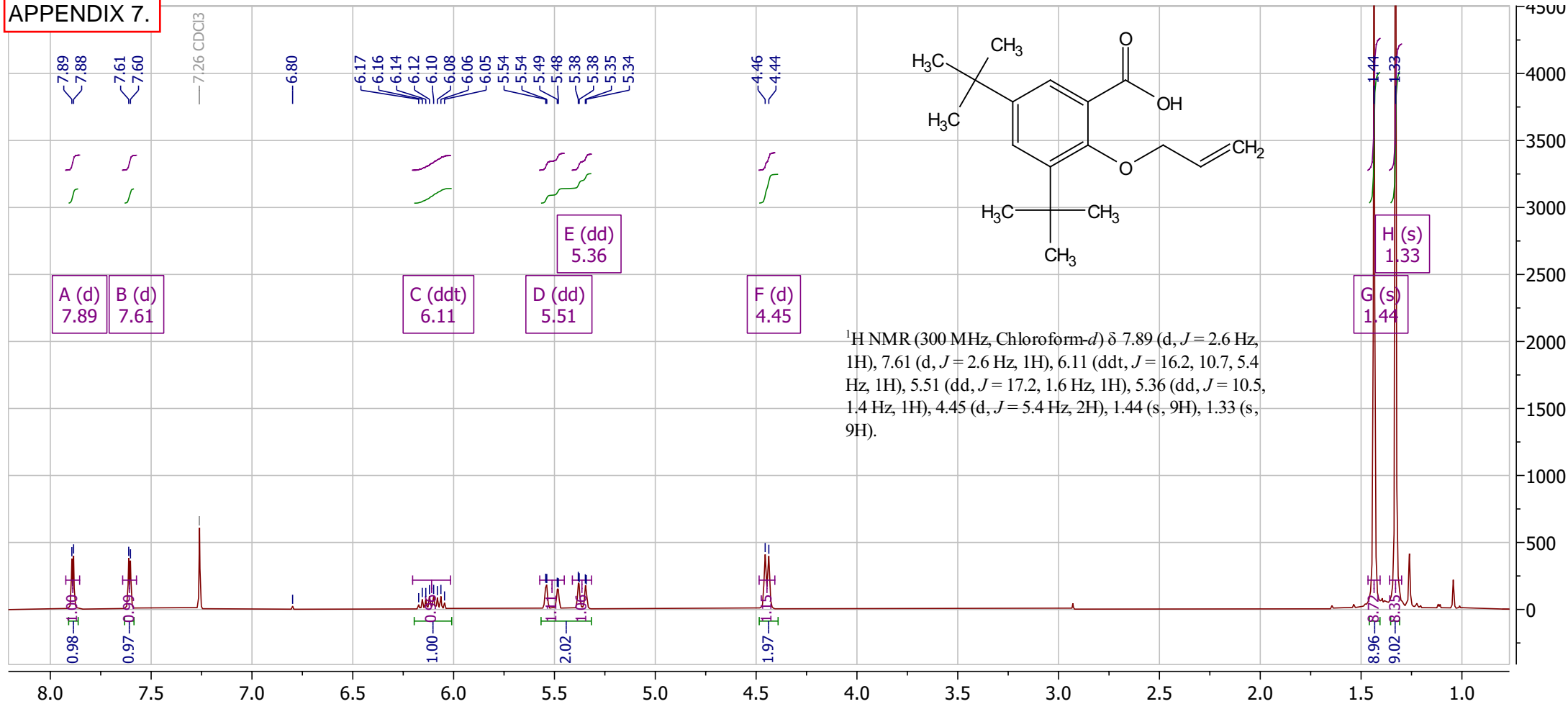
APPENDIX 6.

OGH-C58.3.fid
OGH-C58 in CDCl₃ at 25C
13C NMR, 06.11.2016

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170.34, 161.80, 140.21, 135.67, 130.16, 119.20, 118.19, 117.67, 112.90, 62.33, 25.94, 18.28.



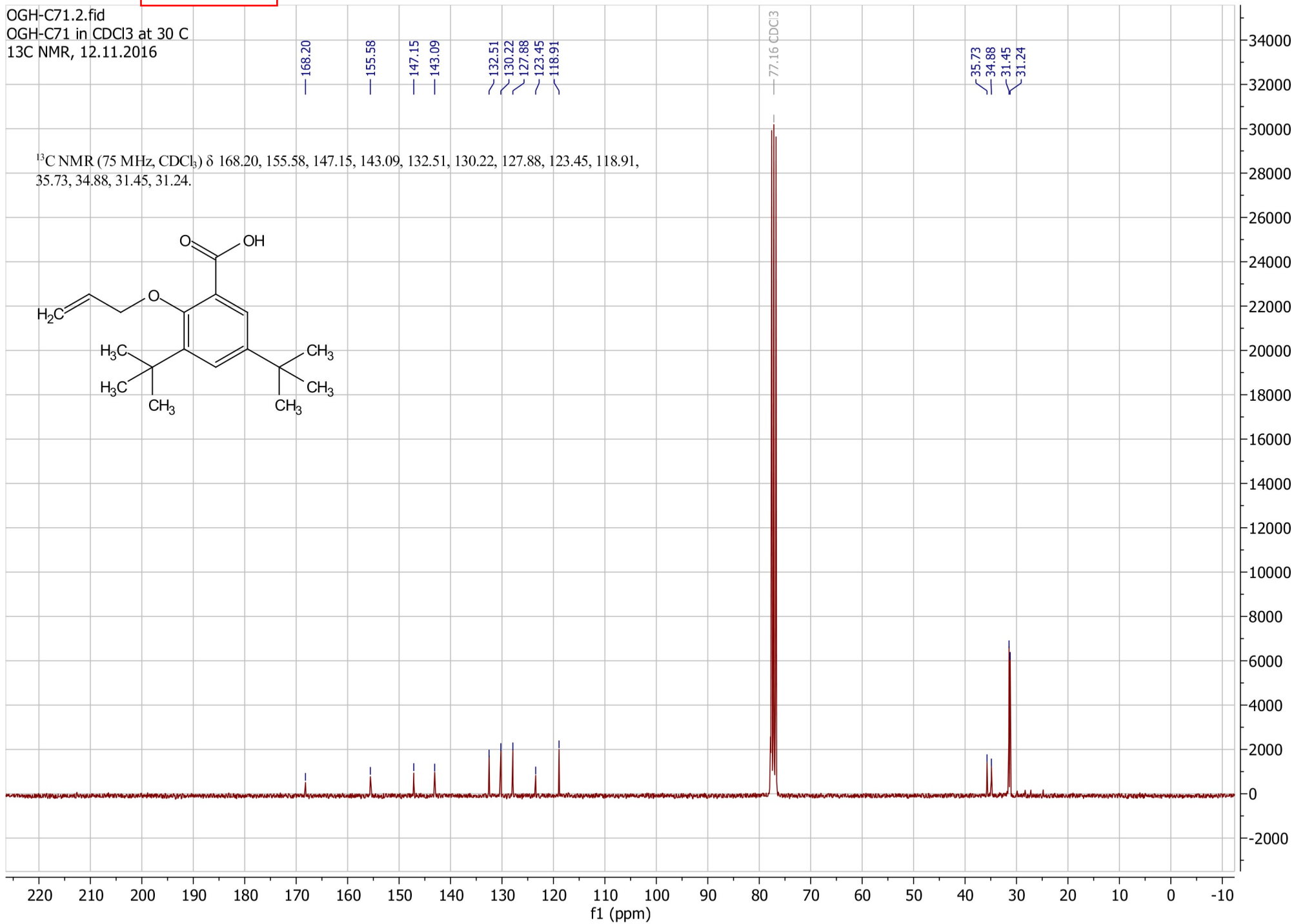
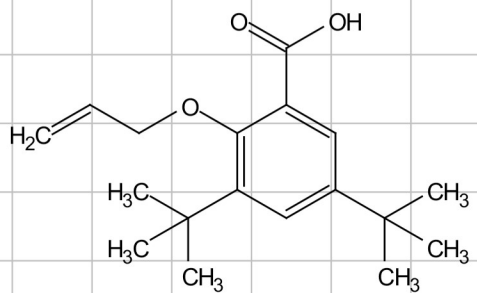
APPENDIX 7.

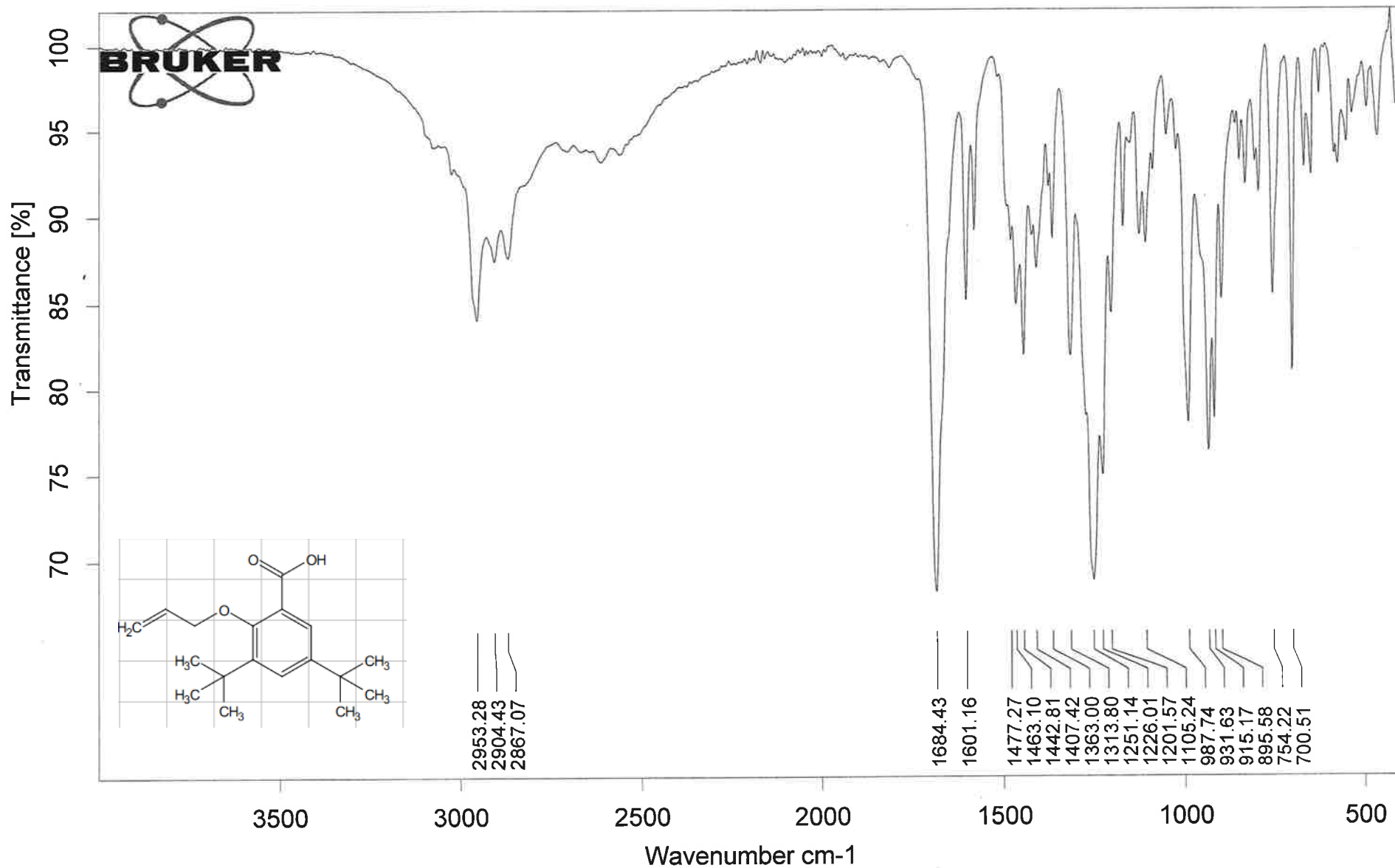


APPENDIX 8.

OGH-C71.2.fid
OGH-C71 in CDCl₃ at 30 C
13C NMR, 12.11.2016

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 168.20, 155.58, 147.15, 143.09, 132.51, 130.22, 127.88, 123.45, 118.91, 35.73, 34.88, 31.45, 31.24.

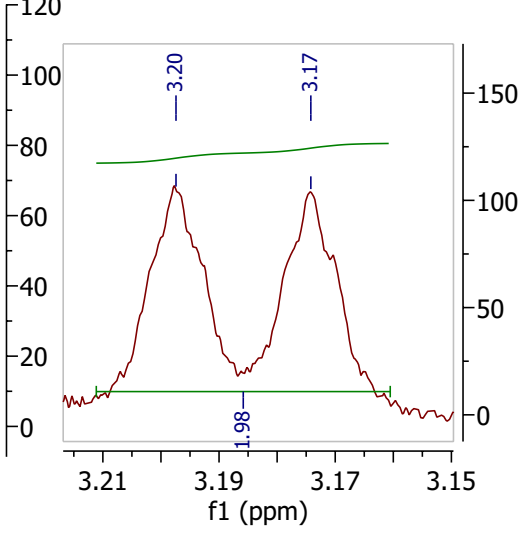
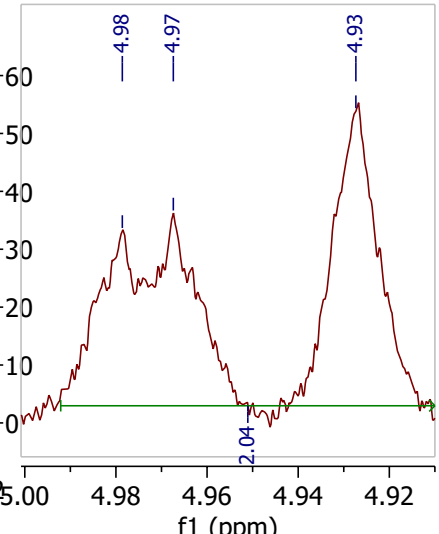
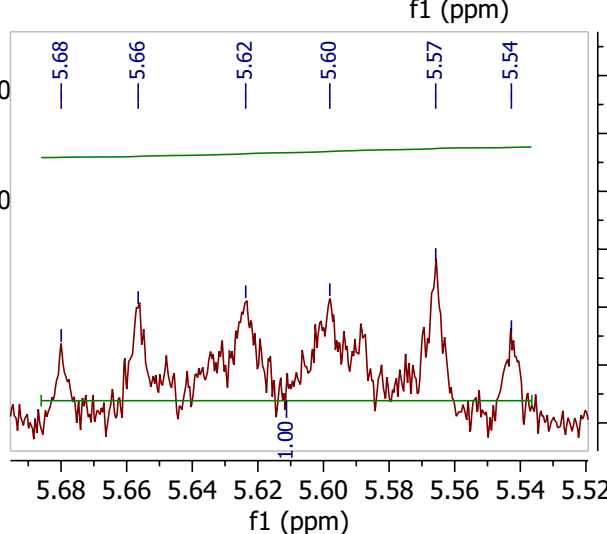
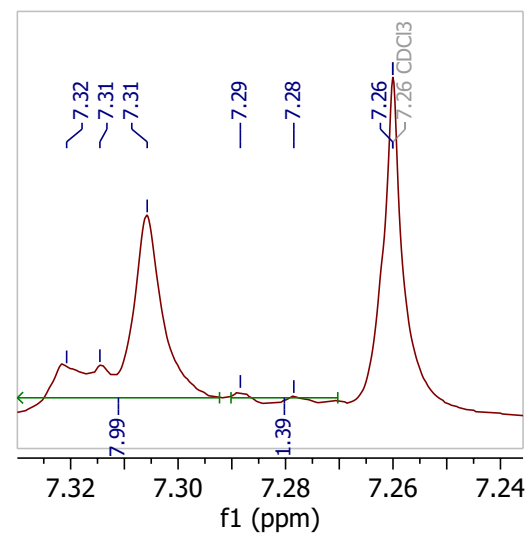
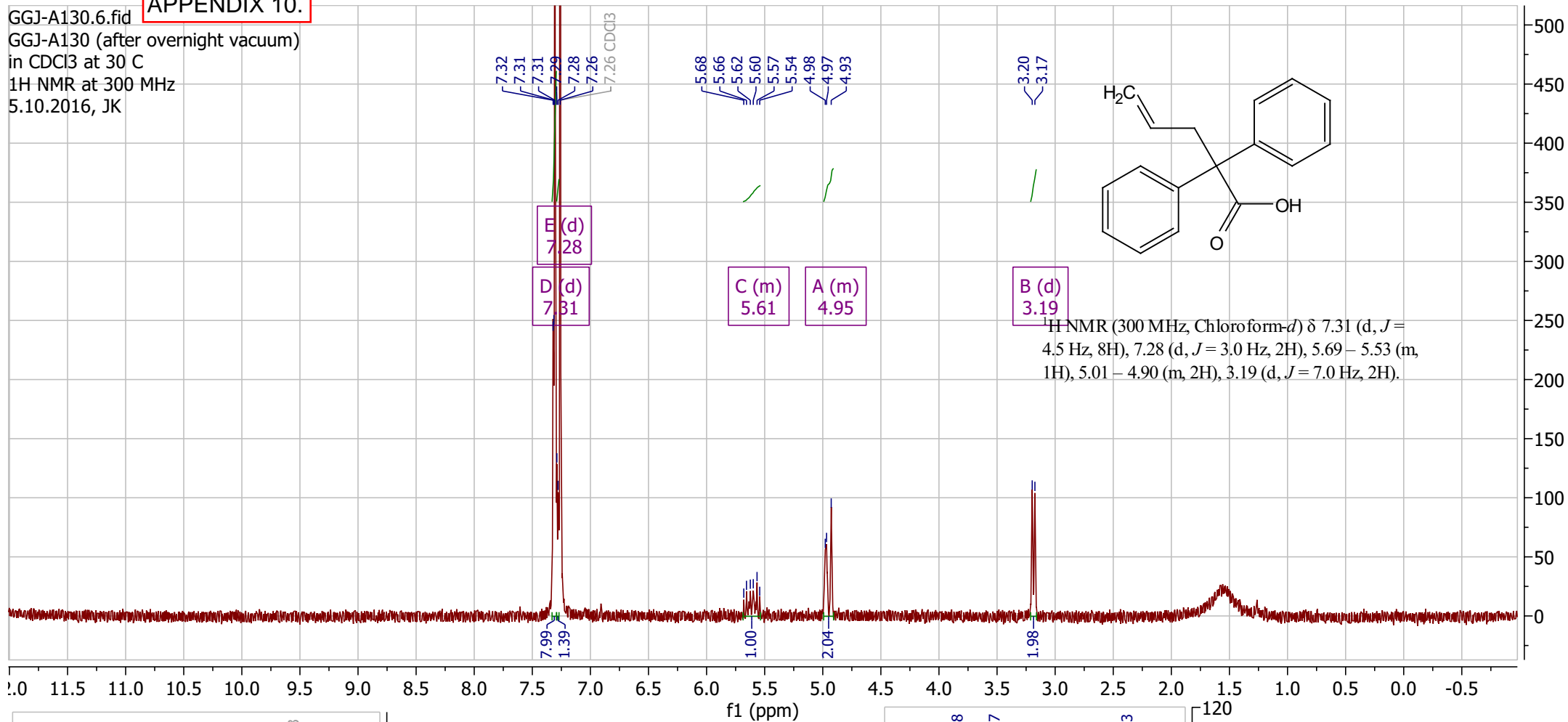




C:\OPUS_7.0.129\MEAS\C71.0	C71	Instrument type and / or accessory	15.12.2016
----------------------------	-----	------------------------------------	------------

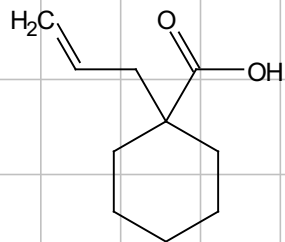
APPENDIX 10.

GGJ-A130.6.fid
 GGJ-A130 (after overnight vacuum)
 in CDCl₃ at 30 C
 1H NMR at 300 MHz
 5.10.2016, JK

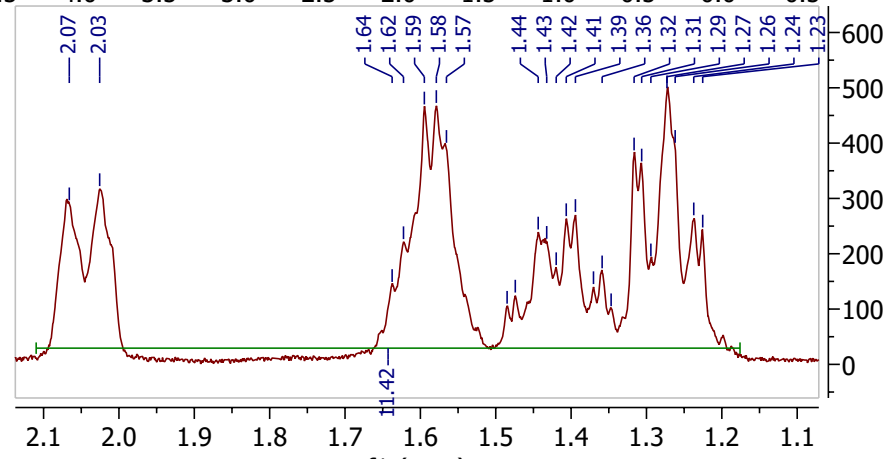
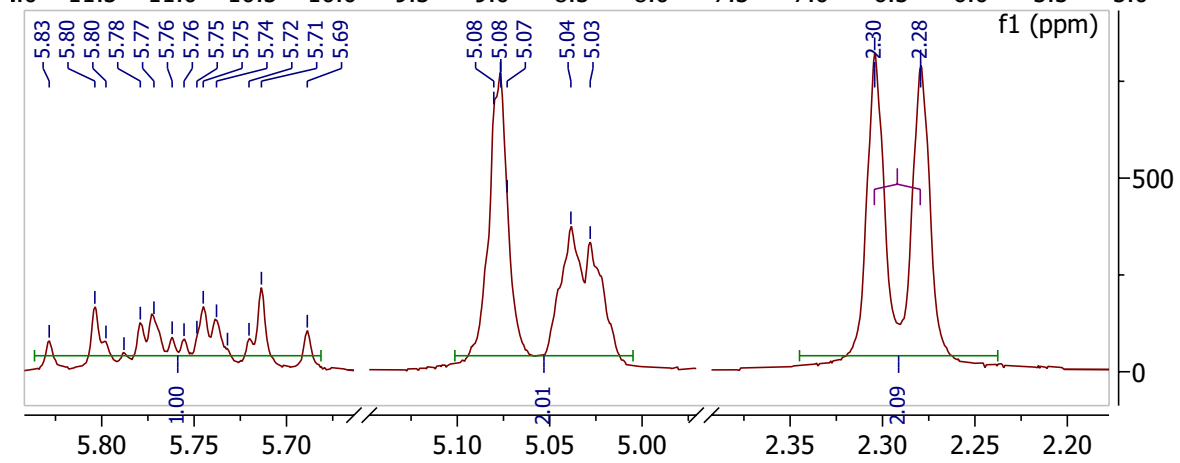
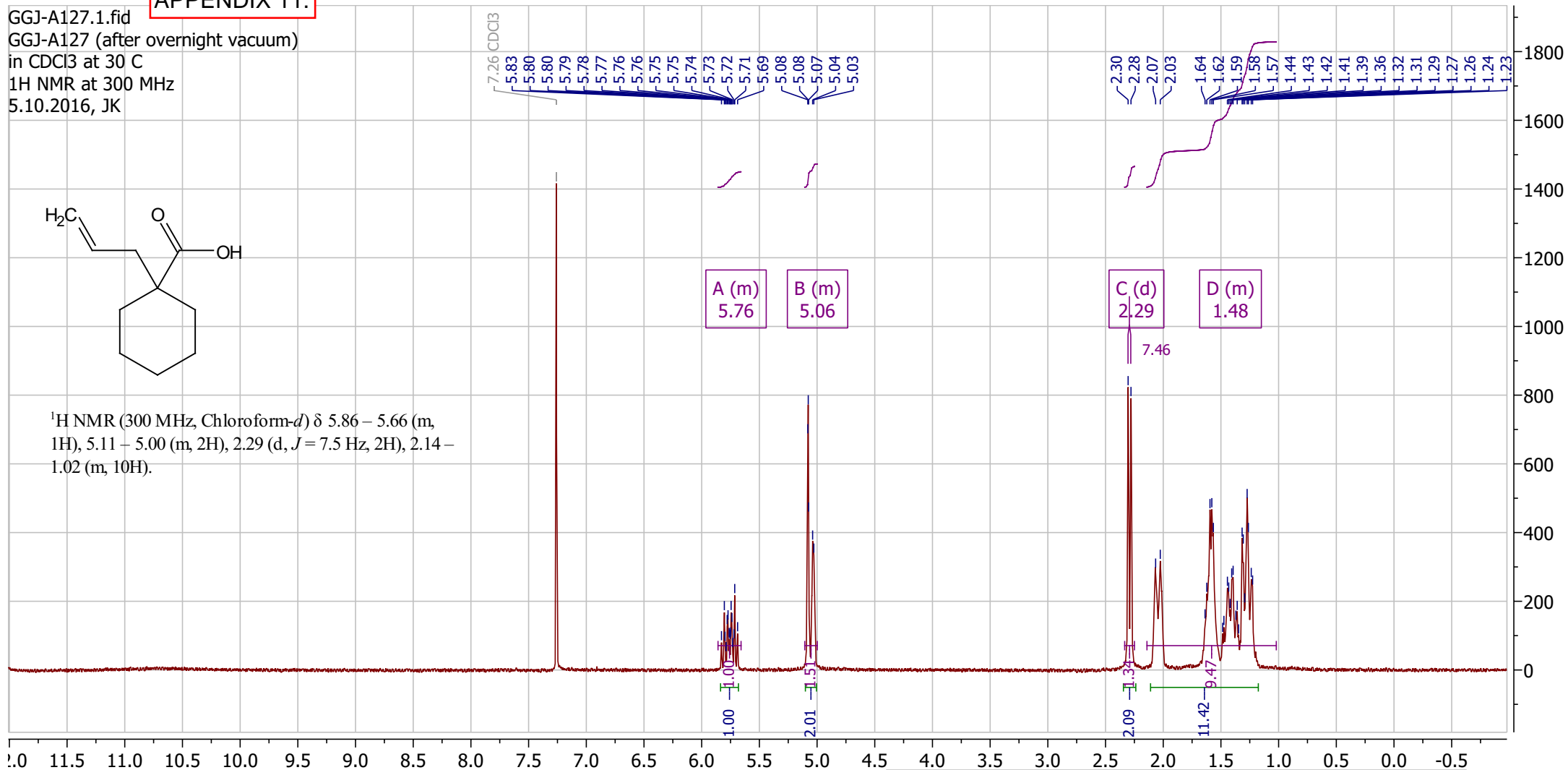


APPENDIX 11.

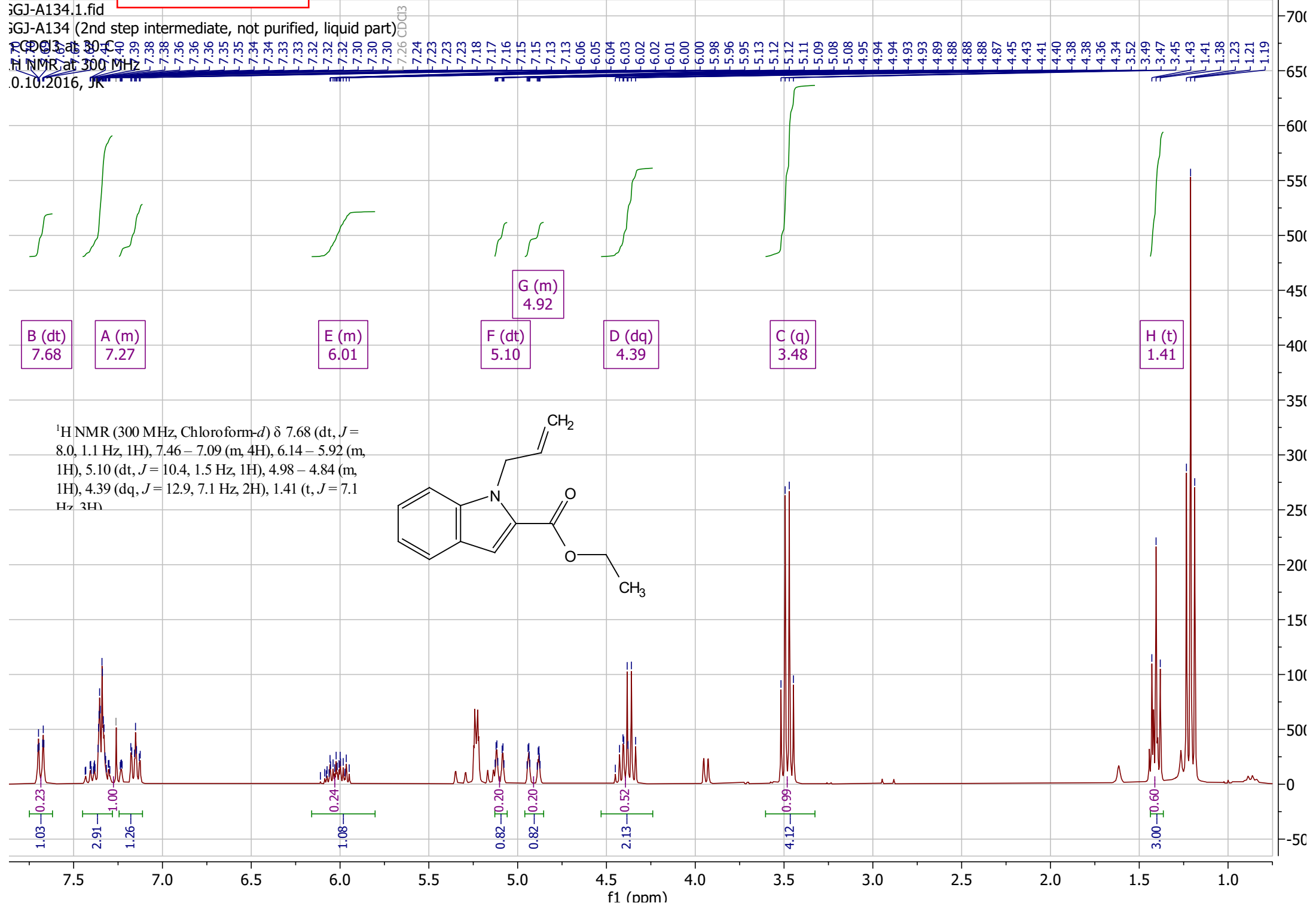
GGJ-A127.1.fid
 GGJ-A127 (after overnight vacuum)
 in CDCl₃ at 30 C
¹H NMR at 300 MHz
 5.10.2016, JK

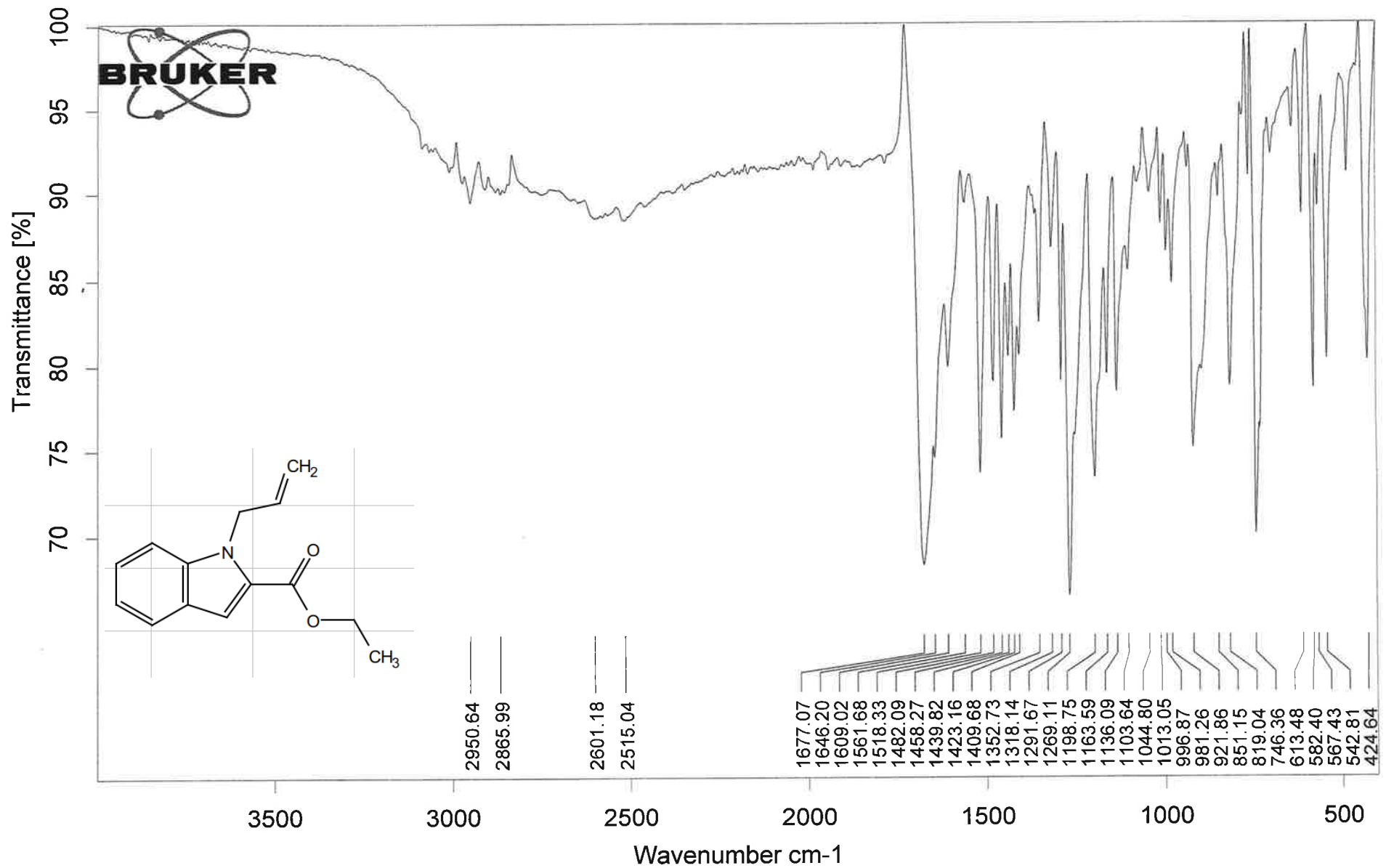


¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.86 – 5.66 (m, 1H), 5.11 – 5.00 (m, 2H), 2.29 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.14 – 1.02 (m, 10H).



APPENDIX 12.

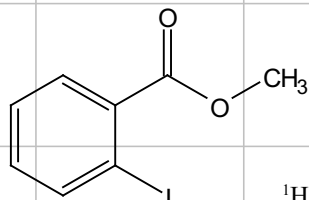
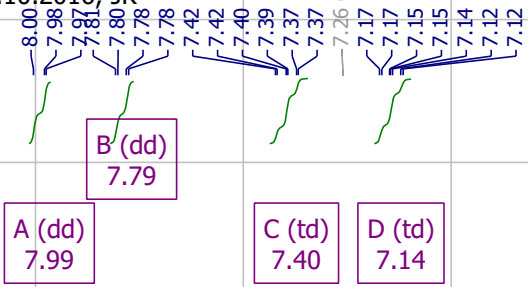




C:\OPUS_7.0.129\MEAS\GGJ-A136.0	GGJ-A136	Instrument type and / or accessory	15.12.2016
---------------------------------	----------	------------------------------------	------------

APPENDIX 14.

GGJ-A119.2.fid
 GGJ-A119 (after workup and vacuum)
 in CDCl₃ at 30 C
¹H NMR at 300 MHz
 1.10.2016, JK



¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.99 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.40 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.14 (td, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H).

