

KEMIAN LAITOS
JYVÄSKYLÄN YLIOPISTO

Karboksyylaatti-ionien käytöstä katalyyssissä

Pro Gradu -tutkielma

Jyväskylän yliopisto

Kemian laitos

28.8.2023

Arttu Lähde



JYVÄSKYLÄN YLIOPISTO

Tiivistelmä

Tämän *pro gradu* -tutkielman kirjallinen osa käsittelee karboksylaatti-ioneja katalyysissä. Tutkielman alkupäässä käsitellään karboksylaattikatalyysiä ja karboksylaatti-ioneja stoikiometrisina reagensseina. Tämän jälkeen esitellään aminohappo proliinin käyttöä bifunktionaalisenä katalyyttinä. Karboksylaattianionin merkitystä vastaionina käsitellään tutkielman loppupuolella niin kiraalisissa aminohapposuoloissa kuin muidenkin kiraalisten kationien kanssa. Kirjallisessa osassa käydään myös läpi kirjallisuusesimerkkejä Mannich- ja atsa-Favorskii -reaktioista, joita kokeellisessa osassa pyrittiin toistamaan karboksylaattikatalysoituina.

Kokeellisessa osassa pyrittiin tutkimaan tetrametyyliammoniumpivalaatin (TMAP) käyttöä katalyyttisenä emäksenä. Atsa-Favorskii -reaktion tuotteita ei saatu käytettävissä olevassa ajassa syntetisoitua. Vaihtoehtoisten nukleofiilien kokeileminen Mannich-reaktiossa johti *tert*-butyyli (3-okso-1-fenyyl-2-(trimetyylisilyyli)butyyli)karbamaatin syntetisointiin. Kun nukleofiiliksi vaihdettiin malononitriili, saatiin valmistettua onnistuneesti *tert*-butyyli (2,2-disyano-1-fenylietyyli)karbamaattia, *tert*-butyyli (2,2-disyano-1-(4-(trifluorometyyli)fenyyli)etyyli)karbamaattia ja *tert*-butyyli (2,2-disyano-1-(4-metoksifenyyli)etyyli)karbamaattia kohtalaisin tai hyvin saannoin. Lähtöaineen suojaryhmän vaihtaminen johti eliminaatioon ja 2-bentsylideenimalononitriilin syntymiseen.

Esipuhe

Tämä *pro gradu* -tutkielma suoritettiin Jyväskylän yliopiston kemian laitoksella orgaanisen kemian laitoksella professori Petri Pihkon tutkimusryhmässä vuoden 2022 marraskuun ja vuoden 2023 heinäkuun välisenä aikana. Tutkielman ohjasivat prof. Pihko ja väitöskirjatutkija Anton Bannykh. Tarkastajina toimivat Pihko ja FT Anniina Kiesilä. Kauhajoen kulttuurisäätiö on tukenut tämän opinnäytetyön kirjoitusprosessia apurahalla.

Työn aihe valikoitui oman kiinnostukseni perusteella ja sen pohjalla on Bannyukhin väitöskirjatutkimus. Kirjallisessa osassa käsiteltävät asiat valittiin siten, että ne ovat kokeellisen osan kannalta relevantteja. Tutkielman kirjallisuus on alan tieteellisistä julkaisuista ja se haettiin pääasiassa Reaxys-tietokantaa hyödyntäen. Hakusanoina käytettiin esimerkiksi *carboxylate catalysis*, *aza-Favorskii reaction*, *Mannich reaction* ja *ion-pair reagent*. Reaxys-tietokannan piirtotyökalu oli tiedonhaussa merkittävä apuväline.

Haluan osoittaa kiitollisuuteni ohjaajilleni Anton Bannykhille ja Petri Pihkolle mahdollisuudesta tähän mielenkiintoiseen projektiin ja kaikesta heidän avustaan projektin aikana. Kiitän yhteisesti koko Pihko groupia inspiroivista ja opettavaisista keskusteluista ja mukavista hetkistä, niin kahvihuoneessa kuin sen ulkopuolellakin. Anniina Kiesilää kiitän toisena tarkastajana toimimisen lisäksi lukuisten massaspektrien mittauksista. Kauhajoen kulttuurisäätiötä kiitän suuresti saamastani apurahasta. Erityinen kiitos saamastani rohkaisusta ja tuesta kuuluu perheelleni, ystäväilleni ja tietenkin Ilonalle.

Jyväskylässä 12.7.2023

Arttu Lähde

Sisällysluettelo

Tiivistelmä.....	iii
Esipuhe	iv
Sisällysluettelo	v
Käytetyt lyhenteet	vii
KIRJALLINEN OSA	1
1 Johdanto	1
2 Karboksylaattisuolat ionisina emäskatalyytteinä	2
3 Karboksylaatti-ionit stoikiometrisina reagensseina.....	5
4 Proliini bifunktionaalisenä katalyyttinä.....	16
4.1 Proliinilla katalysoidut asymmetriset aldol-reaktiot	17
4.2 Proliinilla katalysoidut asymmetriset Mannich-reaktiot	20
4.3 Michael-reaktioiden iminium- ja enamiinikatalyyysi proliinilla.....	25
5 Karboksylaattianioni katalyyssissä	28
5.1 Kiraaliset aminohapposuolat katalyyteinä ketonien syanosilyloinnissa	28
5.2 Karboksylaattianioni kiraalisen kationin vastaionina.....	30
5.2.1 Kvaternäärysten ammoniumkationien vastaioneina aldehydien syanoinnissa.....	30
5.2.2 Karboksylaatit oniumionin vastaionina Mannich-reaktiossa	33
6 Imiinien atsa-Favorskii -reaktiot	37
7 Imiinien Mannich reaktiot.....	40
KOKEELLINEN OSA	43
8 Kokeellisen työn tarkoitus.....	43
9 Kokeelliset tulokset	43
10 Kokeelliset menetelmät	48
10.1 <i>tert</i> -butyyli (3-okso-1-fenyyl-2-(trimetyylisilyyli)butyyli)karbamaatti (11)	48
10.2 2-bentsylideenimalononitriili (13).....	49
10.3 <i>tert</i> -butyyli (2,2-disyano-1-fenyylietyyli)karbamaatti (14).....	50
10.4 <i>tert</i> -butyyli (2,2-disyano-1-(4-(trifluorometyyli)fenyyli)etyyli)-karbamaatti (15).....	51

10.5 <i>tert</i> -butyyli (2,2-disyano-1-(4-metoksifenyyli)etyyli)karbamaatti (16).....	52
11. Yhteenveto.....	53
Kirjallisuus	54
Liitteet	62

Käytetyt lyhenteet

Ac	asettaatti
AcOH	etikkahappo, <i>acetic acid</i>
Boc	<i>tert</i> -butyylikarboonyyli
DBU	1,8-diatsabisykloundek-7-eeni
DCE	dikloorietaani
DCM	dikloorimetaani
DFT	Tiheysfunktionaaliteoria, <i>Density Functional Theory</i>
DMF	dimetyyliformamidi
DMSO	dimetyylisulfoksidi
dr	diastereomeerien suhde
ECI	Δ^3, Δ^2 -enoyyli-koentsyymi A-isomeraasi
ekviv.	ekvivalentti
Et	etyyli
Et ₃ N	trietyyliamiini
EtOAc	etyyliasettaatti
EtOH	etanoli
GC	kaasukromatografia
HMPA	heksametyylifosforiamidi
<i>in situ</i>	alkuperäisessä paikassa
<i>in vivo</i>	eliössä tehty tutkimus
<i>i</i> PrOH	isopropyylialkoholi
Kat.	katalyytti
KHMDS	kaliumbis(trimetyylisilyyli)amidi
KSI	ketosteroidi-isomeraasi

LDA	litiumdi-isopropyylimidi
Me	metyyli
MeCN	asetonitriili
MeOH	metanoli
mol	mooli
mol-%	mooliprosentti
MTBE	metyylitertiäributyylieetteri
<i>n</i> -Pr	propyyli, <i>normal propyl</i>
NAC	asetyylikysteiniini
NMR	ydinmagneettinen resonanssi, <i>nuclear magnetic resonance</i>
NOE	ytimen Overhauser-efekti, <i>nuclear Overhauser effect</i>
Ph	fenyyl
Piv	pivalaatti
PMPNH ₂	<i>p</i> -anisidiini
rt	huoneenlämpötila, <i>room temperature</i>
<i>saks.</i>	saksaksi
TMAP	tetrametyyliammoniumpivalaatti
TMGP	tetrametyyliguanidiniumpivalaatti
THF	tetrahydrofuraani
til-%	tilavuusprosentti
TLC	ohutlevykromatografia, <i>thin-layer chromatography</i>
TMS	trimetyylisilyyli
TMSCN	trimetyylisilyylisyanidi
Tol-H	tolueeni
Ts	tosyyli

KIRJALLINEN OSA

1 Johdanto

Monien orgaanisten synteesimenetelmien haasteena on niiden tarvitsemien katalyyttien hinta¹, haitallisuus² tai myrkyllisyys³. Halvempien ja turvallisempien katalyyttien kehittäminen on jo saanut aikaan yrityksiä esimerkiksi Wittig-reaktion modernisoimiseksi.⁴ Vähemmän ja turvallisempaa jätettä tuottavat menetelmät ovat vihreää kemiaa parhaimmillaan ja erittäin tervetulleita vaihtoehtoja perinteisten menetelmien rinnalle. Uudet miedoissa olosuhteissa toimivat katalyytit tekevät reaktioista myös osaltaan helpommin skaalattavia.

Tämän *pro gradu* -tutkielman kirjallisessa osassa tutustutaan karboksylaattien käyttöön katalyysissä. Aminohappo proliinilla havaittu karboksylaattisivuketjun muodostama kiehtova vetysidosverkko on saanut tutkijat hyödyntämään ilmiötä myös muualla. Karboksylaattianionin on todettu olevan saannon kannalta loistava vastaioni kvaternäärisille kationeille enantioselektiivisessä katalyysissä.⁵ Niiden on myös todettu olevan merkittävässä osassa reaktioiden saannon ja enantioselektiivisyyden kannalta.⁶ Tämä on merkittävä havainto, sillä asymmetristen reaktioiden enantioylimäärä on orgaanisessa synteesissä saantoon verrattava merkittävä tekijä synteesin onnistumista arvioidessa.

Kokeellisessa osassa pyritään toistamaan kirjallisuudessa tunnettuja *N*-*boc*-imiinien reaktioita tetrametyyliammoniumpivalaattilla (TMAP) katalysoituna. Aluksi keskitytään *atsa*-Favorskii -reaktioon imiinin ja alkyynin välillä. Kokeet eri nukleofiileillä johtavat yrityksiin optimoida Mannich-reaktiota ensin γ -butyrolaktonin ja lopulta malononitriilin kanssa. Työn taustalla on ajatus siitä, että karboksylaatit saattaisivatkin olla ajateltua parempia emäskatalyyttejä vedettömissä ja aproottisissa olosuhteissa.⁷

2 Karboksylaattisuolat ionisina emäskatalyytteinä

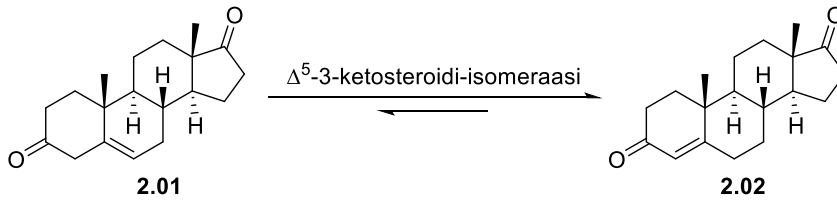
Karboksylaattikatalysoidussa reaktiossa karboksylaatti-ioni osallistuu joko reaktion initiaatiovaiheeseen tai sen katalyyttiseen sykliin. Karboksylaatit voivat toimia reaktioissa joko emäksinä tai nukleofiileina. Tutkimusten ja aihetta kohtaan heränneen kiinnostuksen taustalla on havainto esterien, tioesterien ja ketonien enolisoitumisesta elävissä organismeissa.⁷

Tavallisesti nämä reaktiot vaativat laboratorio-olosuhteissa vahvojen emästen, kuten litiumdiisopropyyliamidin (LDA) tai kaliumbis(trimetyylisilaani)amidin KHMDS käyttöä. Sen sijaan *in vivo* samat reaktiot tapahtuvat entsyymaattisesti heikkojen karboksylaatti-ionien toimiessa katalyyttisinä emäksinä.⁷ Näiden entsyymaattisten reaktioiden etenemisestä tiedetään, että sitraattisyntaasi⁸ ja ketosteroidi-isomeraasi (KSI)⁹ käyttävät asparagiinihapon deprotonoitunutta sivuketjua emäksinä. Krotonaasit¹⁰ käyttävät emäksinä joko asparagiinihapon tai glutamiinihapon karboksylaattisivuketjuja.⁷ Esimerkiksi ihmisen mitokondrion Δ^3, Δ^2 -enoyyli-KoA-isomeraasin (ECI) aktiivisessa kohdassa katalyyttinen emäs on glutamaattijäännös (Glu136, kaavio 1). Kaavion 1 β, γ -tyydyttymättömien KoA-tioesterien isomeroitireaktiossa Glu136 protonoi substraatin γ -hiilen.⁷

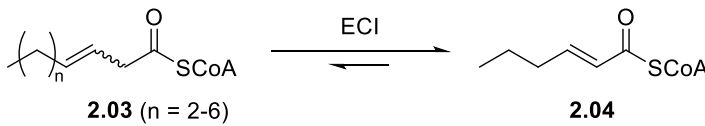
Karboksylaatit ovat heikkoja emäksiä ($pK_a(\text{vesi})=4,0^{11}$ (Asp) ja $pK_a(\text{vesi})=4,4^{11}$ (Glu)). Tioesterien ja ketonien α -protonien pK_a -arvot sen sijaan ovat noin 18-21¹². Emästen ei siis pitäisi olla riittävän vahvoja deprotonoidakseen karbonyyliyhdisteitä α -asemasta. Entsyymaattisten reaktioiden on arveltu toimivan niiden oksianionikolon ansiosta. Näin ollen se joko tasapainottaisi muodostuvaa enolaattia vetysitoutumisen kautta tai *O*-protonoisi enolaatin aiheuttaen enolaatin muodostumisen.¹²

Ketosteroidi-isomeraasin oksianionikolon on tutkimuksissa havaittu olevan reaktioon vain kohtuullisesti vaikuttava tekijä. Se nostaa reaktionopeuden 10^3 -kertaiseksi. Niinpä voidaan päätellä entsyymin hydrofobisen sitovan onkalon ja emäskatalyyysin itsessään riittävän 10^9 -kertaisen reaktionopeuden saavuttamiseen, kun verrataan reaktionopeuteen vedessä.¹³ Nämä aiemmat tulokset puhuvat sen puolesta, että karboksylaatit voisivatkin olla vedettömissä ja aproottisissa olosuhteissa luultua vahvempia emäksiä.⁷

a) Ketosteroidi-isomeraasin (KSI) katalysoima reaktio

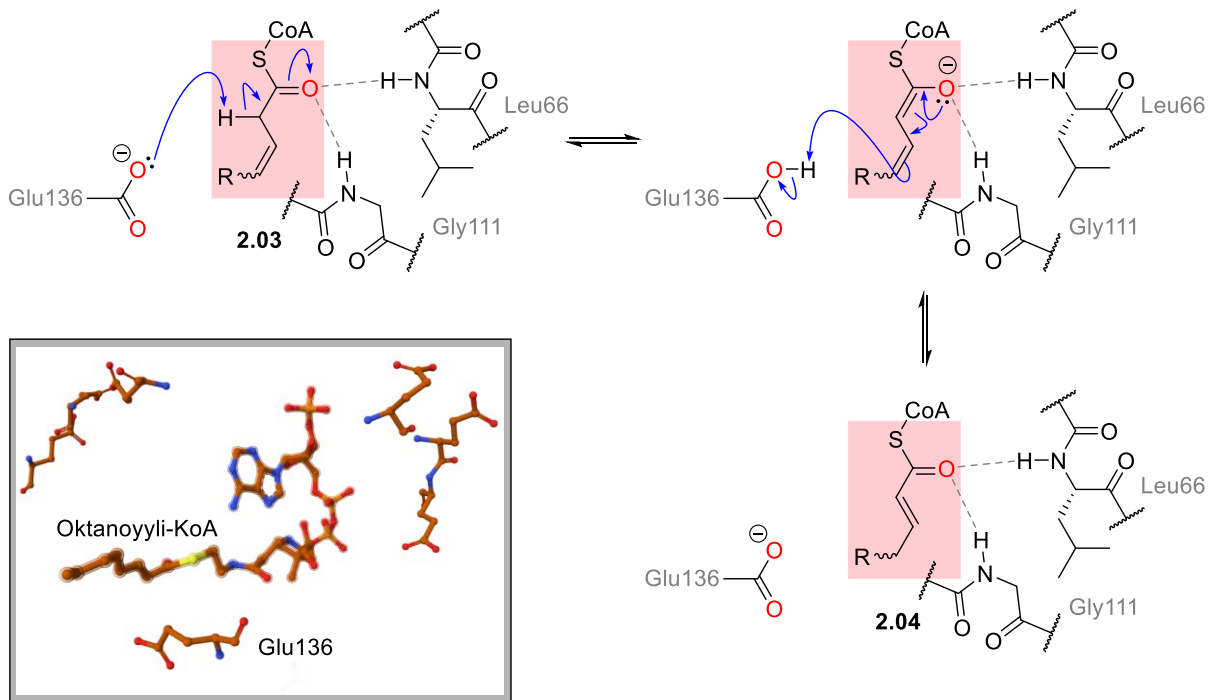


a) enoyyli-isomeraasin (ECI) katalysoima reaktio



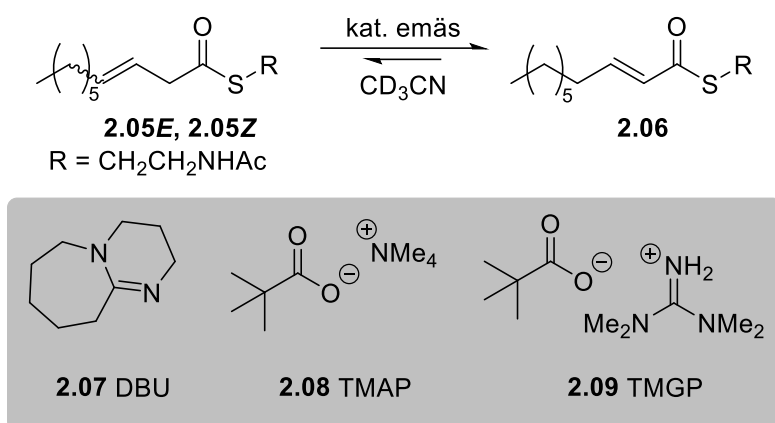
sekä E että Z isomeereja
voidaan käyttää substraatteina

c) Ehdotettu reaktiomekanismi ECI katalysoimalle isomeroinnille



Kaavio 1. Isomerointireaktiot a) ketosteroidi-isomeraasilla (KSI) ja b) enoyyli-KoA-isomeraasilla (ECI) katalysoituna ja c) ehdotettu reaktiomekanismi ECI-katalysoidulle β,γ -tyydyttymättömien KoA-tioestereiden isomeroinnille.⁷ Lisäksi substraattianalogi oktanoyyli-KoA ja Glu136 Δ^3,Δ^2 -enoyyli-KoA-isomeraasin kiderakenteessa (1SG4).^{14,15}

Riuttamäki *et al.*⁷ tutkivat vuonna 2022 yksinkertaisten karboksylaattisuolojen käyttöä katalyyttisinä emäksinä. Ryhmä päätti jäljitellä Δ^3,Δ^2 -enoyyli-koentsyymi A-isomeraasin (ECI) reaktiomekanismia (kaavio 1). He käyttivät luonnosta mallia ottavaa systeemiä, jossa oli substraatteina asetylikysteiiniamiini (NAC) tioestereitä.



Kaavio 2. NAC-tioesterien katalysoitu isomerisointi.⁷

Ryhmä onnistui katalysoimaan β,γ -tyydyttymättömien tioesterien isomerisointumisen niiden α,β -tyydyttymättömiin muotoihin (kaavio 2). Glumaatin sijaan emäkseksi valikoitui tetrametyyliammoniumpivalaatti (TMAP) **2.08** tai tetrametyyliguanidiniumpivalaatti (TMGP) **2.09**. Vertailun vuoksi käytettiin myös ei-ionisia emäksiä, DBU:a **2.07** ja trietyyliamiinia. Isomerisoinnissa käytettiin sekä *E*- että *Z*-isomeereja.⁷

Isomerointireaktioissa käytettiin ensin emäksenä trietyyliamiinia, mutta reaktiot olivat erittäin hitaita. Tioesterille **2.05E** reaktion päätyminen tasapainotilaan kesti 50 päivää ja tioesterille **2.05Z** 30 päivää. Vahvemmillä emäksillä tehdyistä kokeista (taulukko 1) havaitaan, että emäksestä riippumatta **2.05Z** reagoi **2.05E** nopeammin. Kun katalyyttinä käytettiin DBU:a, oli ero reaktionopeudessa lähes kymmenkertainen (taulukko 1, kokeet 1 ja 4). DBU aiheutti nopeasti tuotteen hajoamista, mikä vaikeutti reaktion kertaluvun mittaamista.⁷

Taulukko 1. Isomerointireaktion reaktionopeudet eri substraateille ja katalyyteillä.⁷

Koe	Substraatti	Katalyytti	Reaktionopeus ($\text{mmol}^{-1} \text{s}^{-1}$)	Reaktioaika (h)
1	2.05E	DBU	$1,23 \pm 0,05$	2
2	2.05E	TMAP	$0,15 \pm 0,003$	16
3	2.05E	TMGP	$0,04 \pm 0,02$	16
4	2.05Z	DBU	$10,5 \pm 0,49$	0,35
5	2.05Z	TMAP	$5,47 \pm 1,12$	0,35
6	2.05Z	TMGP	$0,20 \pm 0,36$	16

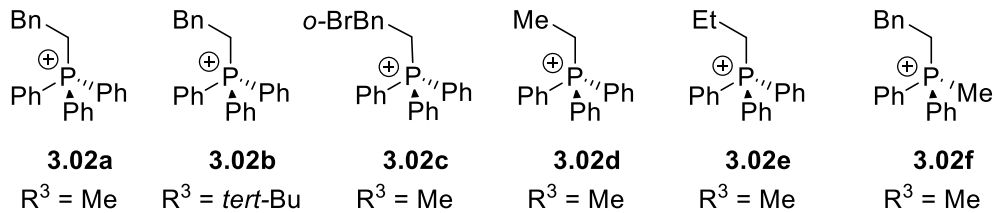
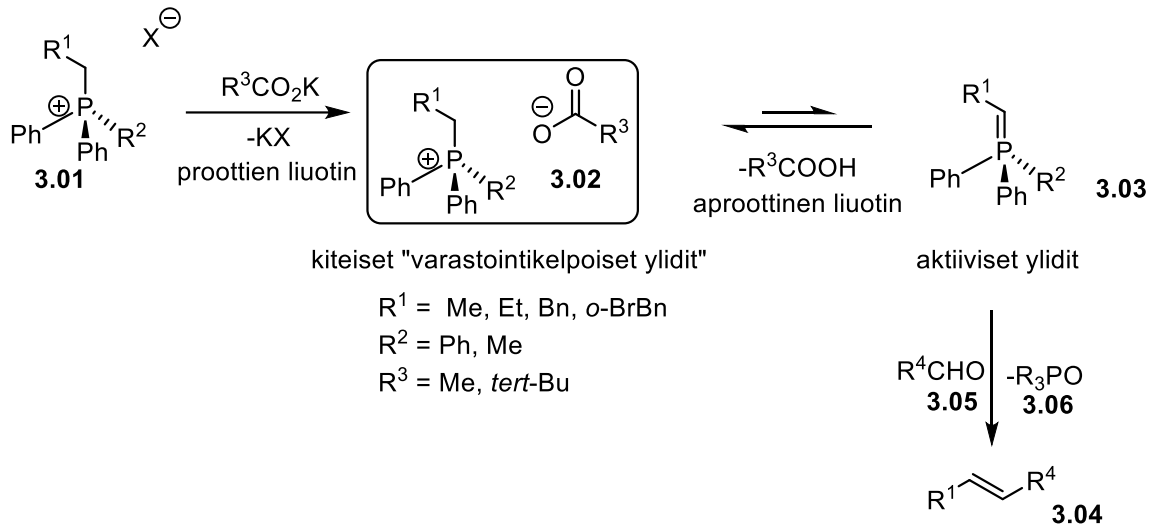
TMAP (**2.08**) aiheutti **2.05Z**:n isomeroitumisen yli 30 kertaa nopeammin, kuin **2.05E**:n isomeroitumisen (taulukko 1, kokeet 2 ja 5). TMAP aiheutti myös merkittävästi DBU:a vähemmän tuotteen hajoamista. Reaktionopeuden ero ei ole yhtä merkittävä TMGP (**2.09**) tapauksessa (taulukko 1, kokeet 3 ja 6). Karboksylaattikatalyyteistä TMAP (**2.08**) osoittautui TMGP:a (**2.09**) tehokkaammaksi.⁷

Asetaatin ja DBU:n pK_a -arvot (23,8 ja 24,3 asetonitriilissä)¹⁶ ovat lähellä toisiaan. Tieto on yhtäpitävä mitatun kokeellisen datan kanssa, sillä DBU:lla katalysoitu reaktio on nopeampi, mutta TMAP kykenee tuottamaan hyvin vertailukelpoisia tuloksia (taulukko 1, kokeet 1 vs 2 ja 4 vs 5.) Vedessä mitatut pK_a -arvot ovat kaukana toisistaan (4,8¹⁷ ja 11,9¹⁸), eivätkä siten ole luotettava informaation lähde reaktiivisuutta ennustettaessa.⁷

3 Karboksylaatti-ionit stoikiometrisina reagensseina

Nikitin *et al.*⁴ julkaisivat vuonna 2021 täysin uudenlaisia katalyyttejä Wittig-reaktiossa käytettäväksi. Perinteisten vahvojen emästen sijaan ryhmä käytti fosfoniumkarboksylaatteja, joiden avulla aldehydien ja hemiasetaalien olefinaatio on mahdollista kvalitatiivisesti. Ylidien muodostuminen suoraan niitä vastaavista kvaternäärisistä fosforiumsuoloista on havaittu kokeellisesti jo 60-luvulla.¹⁹ Holloczki *et al.*²⁰ julkaisemat DFT-tulokset osoittavat, että kvaternääristen fosfoniumkationien muodostamat ioniset yhdisteet, kuten $[\text{Ph}_3\text{PR}]^+ \text{PhO}^-$, todennäköisesti muodostavat liuoksessa vastaavan ylidin fenolin matalammasta pK_a -arvosta huolimatta.

Nikitin ryhmään⁴ kiinnostui kvaternääristen fosforiumkationien ja lievästi emäksisten anionien muodostamien ioniparien tutkimisesta aiemman Wittig-olefinaatiota käsittelevän tutkimuksensa yhteydessä.²¹ Näiden ”varastomiskelpoisten ylidien” valtava potentiaali synteesissä rohkaisi tutkijoita kehittämään yleisen menetelmän (kaavio 3.) *Eigenbase*-reagenssien (*saks.* oma emäs) valmistamiseksi.⁴



Kaavio 3. Eigenbase-olefinaatio ja muodostetut katalyytit⁴

Avaintekijä *Eigenbase*-reaktioiden onnistumisessa on kvaternäärisen fosfoniumkationin happamuus suhteessa anionikomponentin emäksisyyteen. Mikäli emäs on liian heikko, ei saavuteta järkevää reaktionopeutta Wittig-reaktiolle. Jos taas emäs on liian vahva, *in situ* deprotonointi johtaa reaktiivisen ylidin erottumiseen. Tällöin ei saada haluttua huoneenlämmössä stabiilia tuotetta. Niinpä näille yhdisteille sopivat anionit ovat karboksylaatteja.⁴

Ensimmäiset kokeet keskittyivät sellaisiin suoloihin, joilla on riittävän korkea happamuus tasapainotilassa (esimerkiksi $[\text{PhCH}_2\text{PPh}_3]^+$ metyleeniryhmän pK_a DMSO:ssa on 17,4²²). Tällöin suolan sisäiset happo-emäs -vuorovaikutukset todennäköisesti muodostavat pieniä määriä semistabiloituja ylidejä bentsyylisestä fosforiumkationista reaktion alkupisteeksi. Anonia valitessaan ryhmä piti saatavuutta ja puhtautta yhtä tärkeinä tekijöinä. Tietty emäkset, kuten imidatsolaatti tai fenoksidi on helppo valmistaa imidatsolista tai fenolista, mutta vapaa hydroksidi tai kosteus tuotteessa aiheuttavat ongelmia reaktiossa. Kvaternääristen fosforiumkationien hydrolyysi on peruuttamaton ja tuottaa fosfiinioksidia. Sen sijaan alkalimetallikarboksylaatteja on saatavilla vedettöminä reagensseina. Ne ovat halpoja ja sopivasti emäksisiä sisäsyntyisiä anioneja.⁴

Etikkahapon pK_a DMSO:ssa mitattuna on 12,3, eli $[\text{PhCH}_2\text{PPh}_3]^+$ -kationia alempi. Niinpä uusien ioniparireagenssien valmistuksessa päädyttiin käyttämään asetaatti-iona. Kun BnPPH_3Br :n liuokseen kuivassa etanolissa lisättiin yksi ekvivalentti kaliumasetaattia ja poistettiin KBr , saatiin kiteinen katalyytti **3.02a** tuotettua 99 % saannolla (kaavio 3). Vaikka asetaatti **3.02a** on valkoista kiteistä ainetta, sen liuoksilla aprottisissa liuottimissa on karakteristinen vaaleankeltainen sävy. Tämä saattaa johtua jatkuvista protoninsiirroista, jotka johtavat pienen määrän aktiivista ylidia syntymiseen liuoksessa. NOE-spektroskopian avulla havaitut pitkän matkan vuorovaikutukset avaruudessa tukevat ajatusta ioniparista systeemissä.⁴

Kiteisen kvaternäärisen fosfoniumasetaatin **3.02a** onnistunutta eristämistä seurasi muidenkin karboksylaattien **3.02b-f** valmistaminen erinomaisin saannoin. **3.02a** tavoin muutkin asetaattireagenssit valmistettiin etanolissa ja saostettiin eetteristä 2–10 mmol skaalassa. Pivalaattireagenssi **3.02b**:n valmistus vaati MTBE:n käyttöä ja se on muutenkin hieman muista poikkeava. Pivalaatti valittiin anioniksi sen hieman emäksisemmän ($pK_a(\text{DMSO})=12,9^{23}$) luonteen ja suuremman koon vuoksi. Katalyytissä **3.02b** on kooltaan lähempänä kationia oleva *tert*- BuCOO^- -anioni ja se on riittävän stabiili hyllyssä säilytettäväksi normaalissa huoneilmassa. Sen sijaan katalyytit **3.02a**, **3.02c** ja **3.02f**, joissa anionina on asetaatti, ovat hygroskooppisia. Huone ilman kosteusvaihtelu altistaa ne hitaalle hydrolyysille. Pivalaatit ovat kuitenkin huomattavasti asetaatteja kalliimpia, joten niiden houkuttelevia hyötyjä tulee vielä punnita tarkoin.⁴

Ainakin osittain bentsaldehydin liukoisuudesta johtuen THF osoittautui parhaaksi liuottimeksi. Reaktioiden optimointia kaikilla *Eigenbase*-katalyyteillä **3.02** jatkettiin käyttämällä liuottimena THF:a (taulukot 2 ja 3).⁴ Olefinaation laajuus (taulukko 2) osoittaa, miten tehokkaita katalyyttejä bentsyyliiset *Eigenbase*-reagenssit **3.02a** ja **3.02b** ovat reaktioissa aromaattisten, heteroaromaattisten ja alifaattisten aldehydien kanssa.

Asetaatilla **3.02a** (taulukko 2, kokeet 1–8) ja pivalaatilla **3.02b** (taulukko 2, kokeet 9–12) saatiin tuotteet **3.04a-k** hyvillä saannoilla. Kaiken kaikkiaan voidaan todeta, että elektronitiheyttä luovuttavat ryhmät aldehydissä helpottavat prosessia (taulukko 2, kokeet 2 ja 5) elektronitiheyttä vastaanottaviin ryhmiin verrattuna (taulukko 2, kokeet 3, 11 ja 12). *Eigenbase*-menetelmän käytön edut tulevat selvästi esiin, kun käytetään vähemmän yleisiä Wittig-substraatteja. Niitä ovat esimerkiksi aromaattiset hydroksyyliiryhmät (taulukko 2, kokeet

3 ja 11) ja enolisoituvat aldehydit (taulukko 2, kokeet 4 ja 7). Näissä kokeissa havaittiin hyvin vähän kondensaatiotuotteita, mikä johtuu karboksylaattien luontaisesti miedommasta emäksisyydestä yleisiin Wittig-olosuhteisiin verrattuna.⁴

Taulukko 2. Aldehydien olefinaatioita ionipariregenseilla **3.02a**^a ja **3.02b**⁴

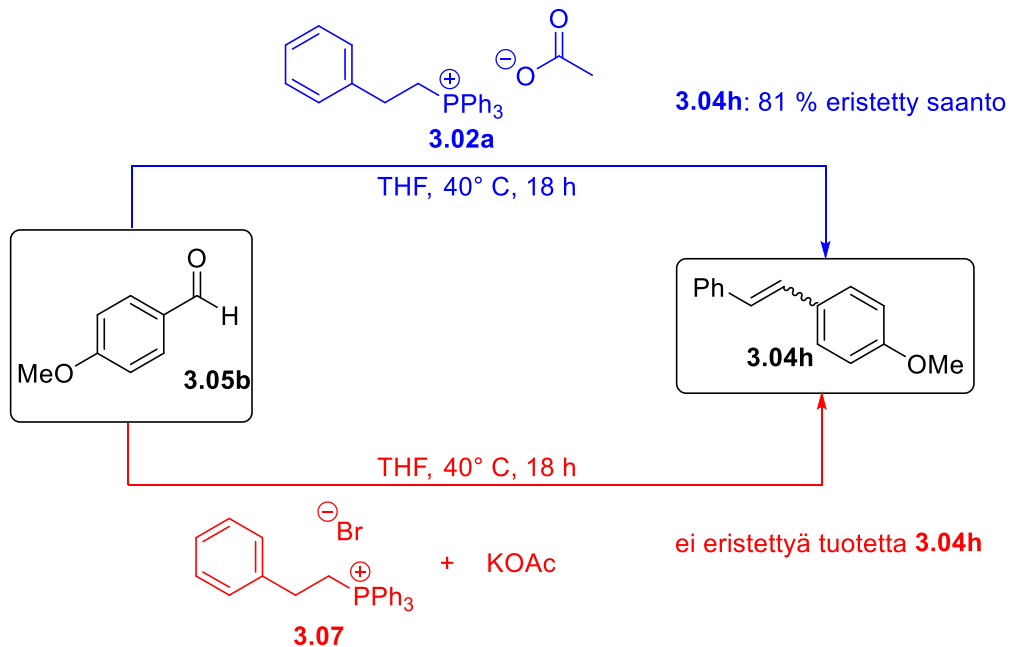
$$\text{R}^2\text{-CHO} \xrightarrow[\text{THF, 40}^\circ\text{C, 18-72 h}]{\text{3.02}} \text{Ph-CH=CH-R}^2$$

3.05 **3.04**

Koe	3.02	Tuote 3.04	Saanto (%) ^b	Z/E ^c	
1	3.02a		3.04a	95	42:58
2	3.02a		3.04b	97	68:32
3	3.02a		3.04c	75	5:95
4	3.02a		3.04d	88	8:92
5 ^d	3.02a		3.04e	96	43:57
6 ^e	3.02a		3.04f	82	70:30
7	3.02a		3.04g	88	30:70
8	3.02a		3.04h	81	39:61
9	3.02b		3.04a	90	38:62
10 ^e	3.02b		3.04i	86	37:63
11	3.02b		4.04j	95	5:95
12	3.02b		3.04k	75	38:62

^aKäytettiin 2 ekvivalenttia. ^bEristetty saanto. ^cMitattu ¹H NMR avulla. ^drt, 20 h. ^e50° C.

Ero ioniparireagenssien ja vaihtoehdoisen menetelmän välillä osoittaa uusien reagenssien hyödyt selkeästi. Kun kvaternääristä fosfoniumbromidia käytettiin yhdessä alkalimetalliasetaatin kanssa, ei haluttua tuotetta saatu eristettyä lainkaan (kaavio 4). Sen sijaan käyttämällä katalyyttinä *Eigenbase*-reagenssia **3.02b**, oli reaktion eristetty saanto tuotteelle **3.04h** 81 %. Ryhmä toteaa tämän perusteella, että asetaattianionin täytyy olla läsnä ioniparissa, jotta olefinaatio olisi toimiva.⁴



Kaavio 4. Olefinaation vertailu katalyytillä **3.02a** ja lisätyllä kaliumasetaatilla tehtynä⁴

Olefinoinnit *o*-halogenoidulla bentsyylifosfoniumasetaattireagenssilla **3.02c** (taulukko 3, kokeet 1-4) osoittavat selvästi heikosti emäksisten ioniparireagenssien hyödyt vahvoihin emäksiin verrattuna. Vahvat emäkset aiheuttavat helposti useita sivutuotteita. Esimerkiksi asetaldehydiä olefinoimalla saadaan aikaan **3.04m** todella korkealla saannolla. Steerisesti ahdas kaksinkertainen *orto*-substituutio onnistui odotetusti, kun *o*-nitrobentsaldehydi (taulukko 3, koe 4) saatiin reagoimaan *Z*-stilbeeniksi.⁴

Taulukko 3. Aldehydien olefinaatioita ioniparireagensseilla **c-f**.⁴

$$\text{R}^2\text{-CHO} \xrightarrow[\text{THF, 40}^\circ\text{C, 18-72 h}]{\text{3.02}} \text{Ph-CH=CH-R}^2$$

Koe	3.02	Tuote 3.05	Saanto (%) ^a	Z/E ^b	
1	3.02c		3.04l	86	55:45
2	3.02c		3.04m	88	50:50
3	3.02c		3.04n	86	37:63
4 ^c	3.02c		3.04o	98	76:24
5 ^d	3.02d		3.04p	25	-
6 ^d	3.02d		3.04q	20	-
7	3.02e		3.04m	79	65:35
8 ^e	3.02e		3.04r	66	85:15
9 ^e	3.02e		3.04s	72	50:50
10	3.02e		3.04t	88	69:31
11 ^f	3.02f		3.04e	90	33:67
12 ^g	3.02f		3.04u	86	80:20

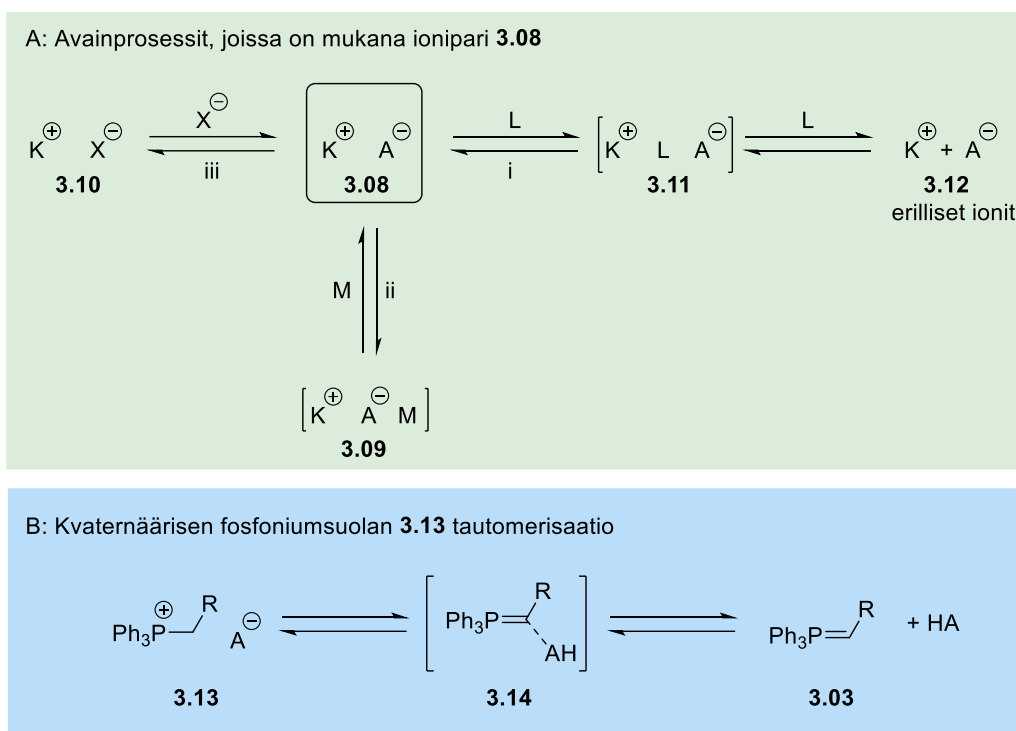
^aEristetty saanto. ^bMitattu ¹H NMR avulla. ^c6 h. ^d50°C, 72 h. ^e50°C, 24 h. ^frt, 24 h. ^grt, 72 h.

Onnistumiset katalyyteillä **3.02a-c** saivat ryhmän kokeilemaan katalyytteinä myös *n*-alkyyleistä johdettuja kvaternäärisiä fosforiumkarboksylaatteja. Tällöin mekanismeissa olisi välivaiheena epästabiileja ylidejä, jotka periaatteessa vaatisivat paljon karboksylaatteja emäksisemmän sisäsyntyisen anionin. Reaktiot asetaatilla **3.02d** tuottivatkin vaatimattomat saannot (taulukko 3, kokeet 5 ja 6), mistä pääteltiin tarvittavan vahvemman emäksen. Tulokset verrattuna tunnetun metyylikarbonaattireagenssin³ käyttäytymiseen viittaavat siihen, että asetaattia käytettäessä sivutuotteena syntyvän hiilihapon peruuttamaton hajoaminen on reaktiota ajava voima.⁴

Nikitin *et al.*²⁴ julkaisivat vuonna 2022 artikkelin, jossa pohtivat ionipareja ilmiönä, niiden tautomerisoitumista liuksissa, kiinteän olomuodon rakennetta ja aiemmin julkaisemansa olefinaation⁴ mekanismeja. Ioniparien kemia on viime vuosina noussut kiinnostavaksi tutkimusaiheeksi. Niiden anionin ja kationin väliset vahvat elektrostaattiset vuorovaikutukset tekevät niistä aktiivisia organokatalyyttejä^{5,25} ja niitä voidaan käyttää ionisissa nesteissä²⁶. Ryhmän aiemmat fosfoniumyhdisteitä koskevat tutkimukset ovat keskittyneet halogeenisitoutumiseen²⁷, elektronivaihtoon²⁸ ja niiden avainrooliin Arbuzov-tyyppisissä reaktioissa²⁹.

Ylidien muodostumisesta suoraan kvaternäärisen fosfoniumkationin sisältävistä ionipareista on sekä kokeellista³⁰ että teoreettista²⁰ näyttöä. Siitä huolimatta näiden ioniparien tautomerisoitumista välituotteen **3.14** kautta (kaavio 5) on tutkittu varsin vähän.²⁴ Perosa *et al.*³ saivat aikaan tehokkaan vinyloinnin ioniparireagenssilla, joka koostui PPh_3Me^+ -kationista ja metyylikarbonaattianionista. Havaittu protoninsiirto liuksessa ja aiemmin mitattua³ lyhyempi (3,195 Å ja 2,147 Å) $[\text{CH}^--\text{O}]$ vuorovaikutus tuotteen kiderakenteessa korostavat vetysitoutumisen merkitystä reaktiossa.²⁴

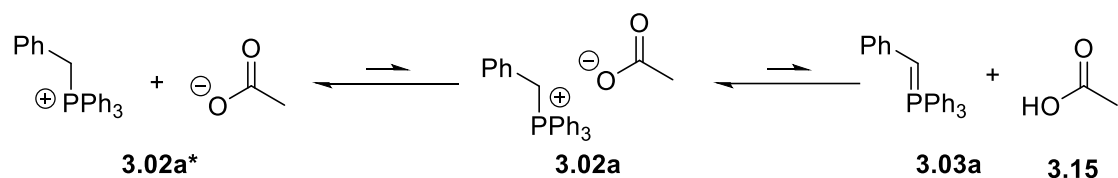
Kineettisten ja laskennallisten tutkimusten avulla ryhmä tavoitteli syvempää mekanistista ymmärrystä aiemmin julkaisemastaan⁴ Wittig-olefinaatiosta. Erityisesti tutkimuskohteena oli selvittää, miten heikosti emäksiset karboksylaattianionit voivat katalysoida reaktioita ylidivälivaiheen kautta järkevässä ajassa.²⁴



Kaavio 5. A: (i) Liuottimen L vaikutuksesta syntyy kaksi erillistä ionia vapaata ionia; (ii) molekyylikompleksin **3.09** muodostuminen; (iii) metateesi anionin X^- kanssa aiheuttaa uuden ioniparin **3.10**. B: Fosfoniumsuolan **3.13** protoninsiirto ylidiksi **3.03**.²⁴

Katalyytin reagoimisen kompleksiksi **3.14** (kaavio 5, B) tiedettiin⁴ jo olevan erittäin tärkeää *Eigenbase*-reagenssien toiminnalle. Lisäksi tiedettiin, että dynaamisessa tasapainossa voi olla pieniä määriä ylidia **3.03**.⁴ Tutkijoita kiinnostava seikka oli, miten fosfoniumkarboksylaateilla saatiin aikaan hyviä tuloksia, vaikka erot ioniparien pK_a -arvoissa olivat reaktioille epäsuotuisat (n. 5–10 yksikköä). Reaktiota haluttiin tutkia sekä mekanistisesta että termodynaamisesta näkökulmasta.

Ylidin muodostuminen katalyytin **3.02a** liuoksessa DMSO:ssa (kaavio 6) voidaan kuvata kahden prosessi summana: fosfoniumkationin dissosiaatio ja asetaattianionin protonoituminen. Katalyytille **3.02a** tämä tarkoittaa tasapainovakiota $K_T = 8 \cdot 10^{-6}$, eli noin 0,3 % vapaan ylidin muodostumista liuokseen. Fosforylidien ominaisuuksien vuoksi näinkin pienen määrän voi olettaa olevan silmin havaittava.²⁴



$$K_T = \frac{[\text{AcOH}]}{[\text{AcO}^-][\text{H}^+]} \cdot \frac{[\mathbf{3.03a}][\text{H}^+]}{[\mathbf{3.02a}^*]} = \frac{K_a(\mathbf{3.02a}^*)}{K_a(\text{AcOH})} = 8 \cdot 10^{-6}$$

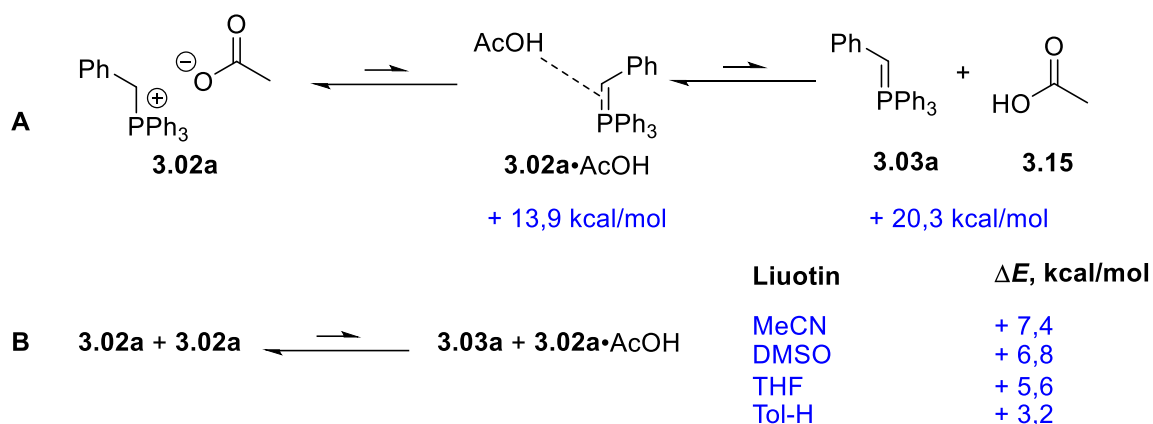
Kaavio 6. Protoninsiirron tasapainovakion arvioinnissa käytetty yksinkertaistettu prosessi ja arvio katalyytin **3.02a** tasapainovakiosta DMSO:ssa.²⁴

Fosfoniumasetaatin liuos etanolissa on väritön. Aproottisen ja poolittoman liuottimen, dietyylieetterin, lisääminen aiheuttaa ohimenevän kirkkaan keltaisen värin. Muutamassa sekunnissa reaktioliuokseen saostuu kiinteää valkoista ainetta. Ryhmä uskoo ilmiön havaitsemisen olevan merkittävä ioniparireagenssien toiminnan ymmärtämisen kannalta. Ioninen muoto vaikuttaisi olevan vallitseva poolisissa proottisissa liuottimissa ja ioniparien olevan tasapainossa muodostuvien ylidien kanssa poolittomassa ympäristössä.²⁴

Kiteisen aineen rakenne tutkittiin röntgenkristallografisesti ja sen todettiin olevan kiinteä ioninen **3.02a**•EtOH. Fosfoniumkationin bentsyyllisen protonin ja asetaatin hapen välinen etäisyys (2,147 Å), joka on kirjallisuudessa aiemmin raportoitua³ (3,195 Å) paljon lyhyempi, on osoitus voimakkaasta vetysitoutumisesta ja viittaa tautomeriaan liuoksessa. Päätelmä on yhtenevä aiempien **3.02a** käyttäytymisestä tehtyjen havaintojen kanssa proottisessa ja aproottisessa ympäristössä. Ioninen rakenne säilyy poolisessa proottisessa ympäristössä ja vähemmän poolisissa liuottimissa esiintyy pieniä määriä yliditautomeeria.²⁴

Eigenbase-olefinaation protoninsiirtoja (kaavio 5) tarkasteltiin tarkemmin DFT-laskujen avulla. Välituotteiden (kaavio 7) suhteelliset energiat laskettuaan ryhmä pystyi sulkemaan muutaman vaihtoehdon varsin luotettavasti pois. Vapaan ylidin **3.03a** ja etikkahapon muodostuminen ei ole energeettisesti suotuisaa. Epätodennäköistä on myös vetysidoskompleksin **3.03a**•AcOH muodostuminen (A, kaavio 7). Sen sijaan bimolekylaarinen prosessi (B, kaavio 7), johon osallistuu kaksi **3.02a** molekyyliä on vähemmän energiaa kuluttava. Tämän **3.02a**•AcOH tuottavan reaktion reaktiiovakio 30 °C:n lämpötilassa (n. 10⁻⁵)

on myös huomattavan lähellä kaavion 6 yksinkertaistetun happo-emäs -reaktion reaktiivakiota. Liuottimen poolisuuden havaittiin odotetusti vaikuttavan reaktion energiavalleihin.²⁴



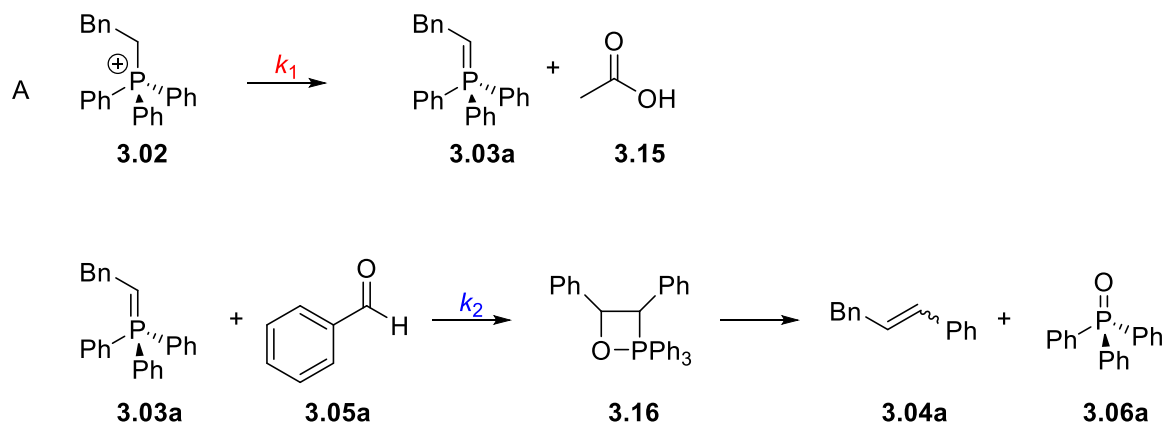
Kaavio 7. Protoninsiirron tarkastelua laskennallisesti. A: unimolekulaarinen prosessi on energeettisesti erittäin epäsuotuisa. B: Bimolekulaarisen tautomerisointiprosessin energiavallisuus riippuu voimakkaasti liuottimen poolisuudesta.²⁴

Ryhmän aiemmissa kokeissa⁴ oli havaittu, että kun käytettiin kaksi ekvivalenttia katalyyttiä, reaktioaika lyheni merkittävästi. Tämäkin tieto tukee esitettyä vähemmän reaktiivisista vetysitoutuneista $[\text{AcOH} \cdots \text{OAc}]^-$ -molekyyleistä koostuvan diasetaatin $3.02a \cdot \text{AcOH}$ osallisuutta reaktiossa.

Mahdollisten taustareaktioiden tutkiminen osoitti, että esimerkiksi bentsaldehydi **3.05a** todennäköisesti muodostaa heikon esikompleksin katalyytin kanssa ja tästä saattaa aiheutua saturaatiotyyppinen reaktion nopeusvakio. Tärkein huomio kuitenkin oli, että **3.02a** katalysoitu bentsaldehydin olefiinaatio, jossa syntyy monien vaiheiden jälkeen etikkahappoa ja fosfiinioksidia, on voimakkaasti eksoterminen ($\Delta E = -26,1$ kcal/mol DMSO:ssa). Kineettiset ja laskennalliset kokeet osoittivat nopeasti reaktion seuraavan monimutkaista nopeusyhtälöä.²⁴

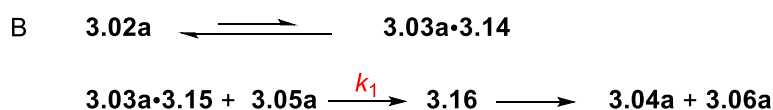
Reaktiolle tutkittiin laskennallisesti vaihtoehtoisia mekanismeja (kaavio 8). Vaihtoehdossa A jo kaaviossa 6 esitetty katalyytin **3.02a** protoninsiirto on reaktionopeuden määrittävä vaihe. Tällöin reaktion on ensimmäistä kertalukua (punainen k_1). Tilanne ei kuitenkaan vastaa

todellisuutta, sillä kokeellisesti havaittiin aldehydin konsentraation vaikuttavan reaktion nopeuteen.²⁴ Kineettiset kokeet osoittivat, ettei reaktio ole myöskään toista kertalukua. Näin ollen myös vaihtoehto B (kaavio 8) ei ole mahdollinen. Siinä reaktionopeuden määrittävä vaihe (punainen k) on oksafosfetaanin **3.16** muodostuminen. Vaihtoehto B ei lisäksi onnistunut selittämään kokeellisesti havaittua bentsaldehydin **3.05a** saturaatioefektiä.²⁴



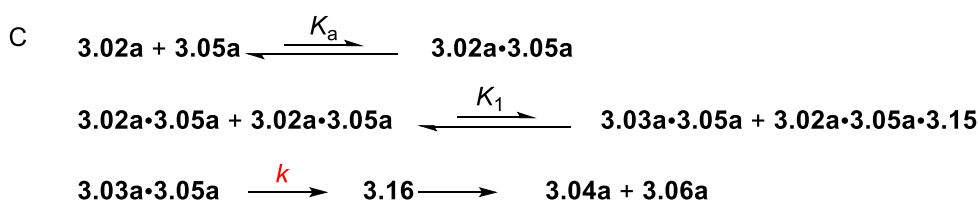
$$\text{Reaktion nopeus} = k_1[\mathbf{3.02a}]$$

1. kertaluku



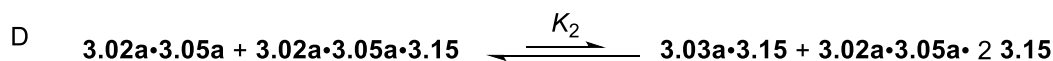
$$\text{Reaktion nopeus} = kK[\mathbf{3.02a}][\mathbf{3.05a}]$$

2. kertaluku



$$\text{Reaktion nopeus} = kK_1[\mathbf{3.02a}]^2/[\mathbf{3.15}]$$

2. kertaluku ja tuoteinhibitio



2. kertaluku ja tuoteinhibitio

Kaavio 8. Vaihtoehtoisia mekanismeja bentsaldehydin olefinaatiolle.²⁴

Vaihtoehdossa C on otettu huomioon katalyytin ja bentsaldehydin muodostaman kompleksin **3.02a**•**3.05a** bimolekylaarinen tasapaino pienen määrän ylidi-aldehydiä **3.03a**•**3.05a** kanssa.

Ylidi reagoi edelleen reaktionopeuden määrittävässä vaiheessa (punainen *k*) oksafosfetaaniksi **3.16**. Koska etikkahappo **3.15** muodostuu myös, on se tässä reaktiossa inhibiittori. Etikkahappoa on mukana reaktiossa myös diasetaatteina **3.02a•3.15** ja **3.02a•3.05a•3.15**, mikä johtaa monimutkaiseen reaktionopeusyhtälöön. Tässä kokeellisten havaintojen kanssa yhtenevässä nopeusyhtälössä on mukana tuotteen inhibition termi $1/[AcOH]$. Vaihtoehto D kuvaa tilannetta, jossa reaktiossa on mukana oligoasetaatteja **3.02a•(n)3.15**. Kaavion 8 esimerkissä $n=2$.²⁴

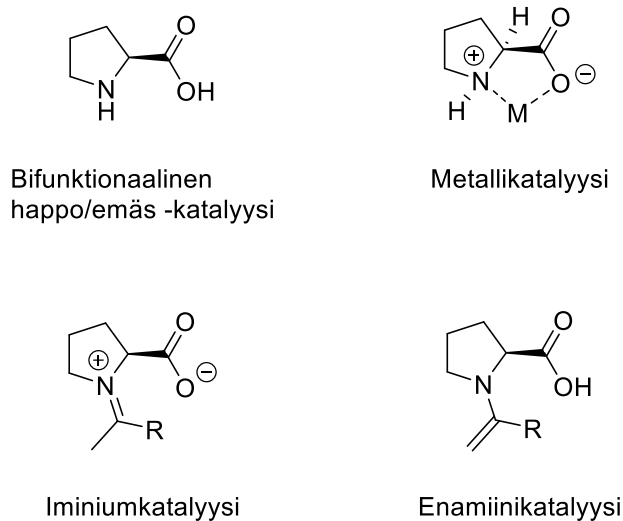
Uusien *Eigenbase*-reagenssien onnistunut käyttö synteesissä on siis riippuvainen niiden protoninsiirroista liuoksessa. Se on monimutkainen prosessi, johon vaikuttaa anionin emäksisyys, kationin happamuus ja niiden muodostaman ioniparin rakenne. Havaitut monimutkainen reaktionopeuslaki ja tuotteen inhibitio ovat yhtäpitäviä laskennallisten tulosten kanssa ja tukevat ehdotettua hypoteesia mekanismista. Mekanismi koostuu protoninsiirtoreaktioista, joita seuraa tavanomainen olefinaatio. Tällaiset dynaamiset prosessit muistuttavat muiden oniumsuolojen uniikkia kemiaa, joka on luultavasti seurausta niiden elektronirakenteesta.²⁴

4 Prolini bifunktionaalisenä katalyyttinä

Enantioselektiiviseen katalyysiin on olemassa useita mahdollisia keinoja. Aminohappo proliini on osoittautunut monikäyttöiseksi katalyytiksi, sillä sitä on hyödynnetty ainakin osana asymmetristä Robinsonin annulaatiota³¹, organokatalyyttinä aldol-^{32–36}, Mannich³⁷-, Michael³⁸- ja Baylis-Hilman reaktioissa³⁹ ja elektrofiilisessä α -aminoinnissa⁴⁰. Prolinien monikäyttöisyyttä katalyyttinä havainnollistetaan kuvassa 1.⁴¹

Kiinnostusta proliinin käyttämiseen katalyysissä selittävät monet tekijät. Se on halpa, myrkytön ja kiraalinen molekyyli, jonka molempia enantiomeereja on kaupallisesti saatavilla. Lisäksi proliini on bifunktionaalinen. Siinä on sekä amiini- että karboksyyli-ryhmä, joista kumpikin voi toimia niin haponäkin kuin emäksenäkin. Kaksihampaisuus tarjoaa proliinille mahdollisuuden myös katalyyttisesti aktiivisten metallikompleksien muodostamiseen.^{33,41} Muista aminohapoista proliinin erottaa sen uniikki rakenne. Prolini on syklinen, pyrrolidiinipohjainen

ja sekundäärinen. Tämän vuoksi sen amiinin pK_a -arvo on primäärisiin aminohappoihin verraten korkeampi (Asp = 9,60, Glu = 9,67 ja Prol = 10,60).^{41,42}



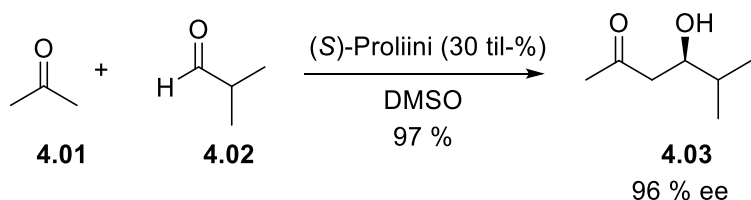
Kuva 1. Proliinin erilaisia vaikutustapoja katalyyysissä.⁴¹

Prolini muodostaa iminiumioneja ja enamiineja karbonyyliyhdisteiden kanssa muita aminohappoja helpommin. Muihin aminohappoihin verrattuna proliinin merkittävin erityispiirre onkin sen kyky tehokkaaseen iminium- ja enamiinivälivaiheisiin perustuvaan aminokatalyyysiin.⁴³

4.1 Proliinilla katalysoidut asymmetriset aldol-reaktiot

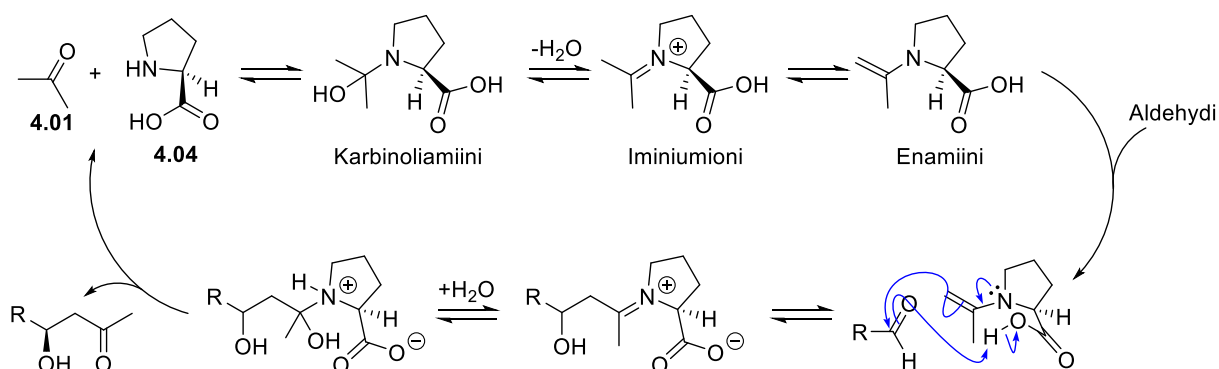
Barbas ja Lerner³³ julkaisivat vuonna 2000 ensimmäiset proliinilla katalysoidut intermolekulaariset asymmetriset aldol-reaktiot. Vastaavaa ei ollut aiemmin tehty intermolekulaarisesti millään muulla metallittomalla pienmolekyyliekatalyytillä. Huolimatta proliinin yleensä heikosta reaktiivisuudesta aldehydien kanssa, saatiin reaktioita ketonin ja aldehydin välillä onnistumaan kohtalaisesti ja erinomaisesti käyttämällä suurta ylimäärää ketonia. Esimerkiksi asetonin (30 til-%, 27 ekviv.) ja isobutyryyaldehydin reaktiossa DMSO:ssa sekä saanto että ee olivat erinomaiset (kaavio 9). Huomionarvoista reaktioissa on se, etteivät

reaktiot vaadi inertejä olosuhteita ja ne tapahtuvat huoneenlämmössä. Reaktiot ovat myös mahdollisesti skaalattavissa teollisuuteen ja vesiliukoinen katalyytti on helposti uutettavissa reaktioliuoksesta.³³



Kaavio 9. Asetonin ja isobutyryyaldehydin aldol-reaktio proliinilla katalysoituna.

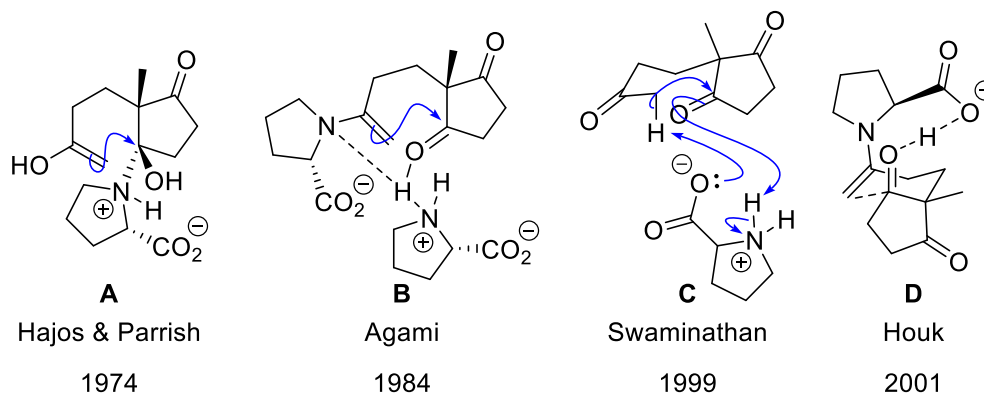
Listin ja Barbasin kehittämälle proliinin katalysoimalle intermolekulaariselle aldol-reaktiolle³³ esitetty mekanismi⁴⁴ pohjautuu aldolaasimekanismiin, jossa on mukana karbinoliamiini-, imiini- tai iminium- ja enamiinivälituotteet. Kyseisessä reaktiotyypissä katalyyttisesti aktiivisia funktionaalisia ryhmiä ovat lysiisin ϵ -aminoryhmä ja joukko avustavia Brønsted-katalyyttejä, joita tarvitaan monivaiheisen mekanismin useisiin protoninsiirtoihin. Proliinilla katalysoidussa reaktiossa proliinin pyrrolidiini toimii katalyyttisenä amiinina ja karboksylaattiosa Brønsted-katalyyttinä protoninsiirroissa (kaavio 10).⁴¹



Kaavio 10. Mekanismi proliinilla katalysoidulle suoralle asymmetriselle aldol-reaktiolle.³³

Vuonna 1971 julkaistu⁴⁵ proliinilla katalysoitu asymmetrinen intramolekulaarinen aldol syklistaatio tunnetaan kirjallisuudessa nimellä Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert -reaktio. Sitä on usein käytetty steroidirungon rakentamiseen⁴¹, mutta sitä on hyödynnetty myös totaalisynteesissä.⁴⁶ Hajos ja Parrish³² ymmärsivät, että heidän tuloksensa näyttävät

yksinkertaistetulta biologiselta systeemiltä, jossa (*S*)-proliini toimii entsyymien tavoin. Niinpä he hylkäsivät aldolaasi-tyyppisen mekanismin. Stoikiometrisella määrällä ^{18}O -leimattua vettä tehdyt kokeet tukivat ehdotettua mekanismia, jossa enantiotooppinen renkaan karbonyyliryhmä aktivoidaan karbonyyliamiinina. Tässä mekanismissa hiili-hiili -sidos muodostuu nukleofiilisessä substituutioreaktiossa sivuketjun enolin kanssa.³² (A kaaviossa 11)

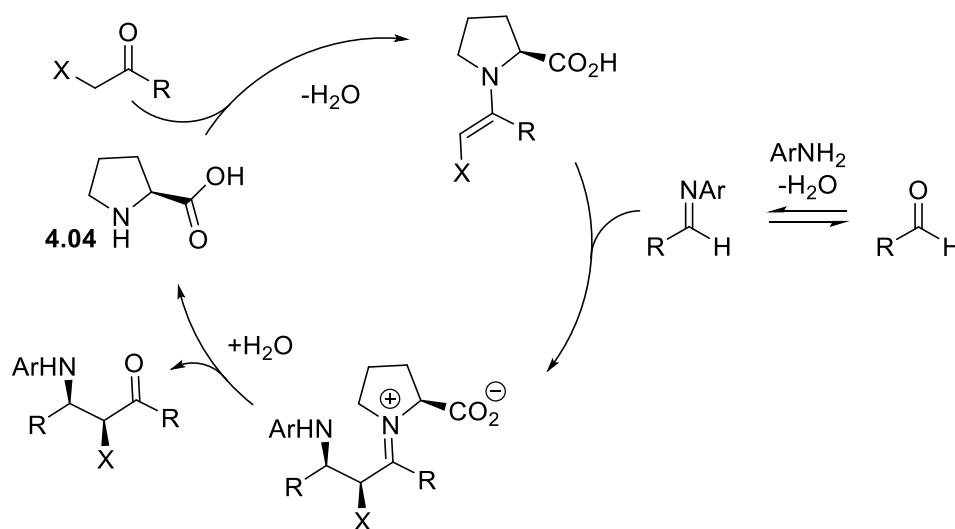


Kaavio 11. Vaihtoehtoisia mekanismeja Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert -reaktiolle^{32,34,36,47}

Agami *et al.*⁴⁷ esittivät vaihtoehtoisen mekanismin (kaavio 11, **B**), jossa reaktion enantioselektiivisyyden määrittävään vaiheeseen osallistuu kaksi proliinimolekyyliä. Koska proliini ei ole täysin liukoinen orgaanisiin liuottimiin, myös heterogeenistä katalyyysiä, bifunktionaalista happo-emäs -reaktiota³⁶ on ehdotettu mekanismiksi (kaavio 11, **C**). Houk *et al.*³⁴ ehdottama mekanismi (kaavio 11, **D**) tukee alkuperäistä ajatusta intramolekulaarisesta aldolisaatiosta ja selittää enantioselektiivisyyden. Agamin ryhmän⁴⁷ kokeissa havaittu epälineaarinen vaikutus oli heikko. Barbas *et al.*⁴⁸ eivät kokeissaan sitä havainneet ja myös List *et al.*⁴⁹ tekemät kinetiikkakokeet todistavat yhden proliinimolekyylin osallistumisen puolesta. List *et al.* arvelevat,⁵⁰ että kokeellisten tulosten erojen takana on, ainakin osittain, käytetyt menetelmät. Enantioylimäärän määrittäminen on heidän käyttämänsä kiraalisen HPLC:n avulla Agami *et al.*⁴⁷ hyödyntämää optisen kierron mittausta tarkempi menetelmä.⁴⁹ Listin ryhmä todisti, että ^{18}O -leimatulla vedellä tehdyissä kokeissa ^{18}O -leima esiintyy tuotteessa odotetussa paikassa. Tämä tukee enamiinimekanismia (kaavio 11, **D**).⁵⁰

4.2 Proliinilla katalysoidut asymmetriset Mannich-reaktiot

Asymmetriset katalysoidut Mannich-reaktiot ovat tyypillisesti olleet epäsuoria ja vaatineet imiini- ja enolireagenssien valmistamista etukäteen.⁵¹ List *et al.*³⁷ onnistuivat vuonna 2002 proliinin avulla harvinaisessa katalyyttisessä asymmetrisessä usean komponentin reaktiossa. Ehdotetussa mekanismissa (kaavio 12) vaihe, jossa hiili-hiili-sidos muodostuu, on enantioselektiivisyyden määrittävä vaihe. Imiini- ja enamiinivälivaiheet muodostuvat aldehydistä ja ketonista *in situ* kahdessa erillisessä tasapainoreaktiossa. Positiivinen reaktiovakio tukee mekanismissa esiintyvää proliini-enamiinin nukleofiilistä additiota imiiniin.³⁴ Taulukossa 1 on nähtävillä useiden erilaisten ketonien reaktioita *p*-anisidiinin (**4.05**) (PMPNH₂) ja *p*-nitrobentsaldehydin (**4.06**) kanssa.³⁷

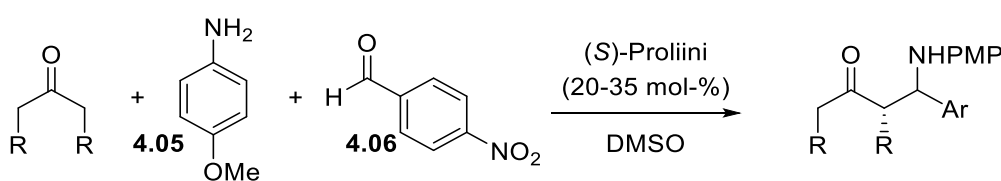

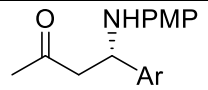
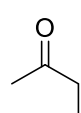
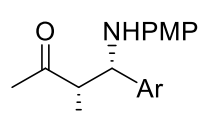
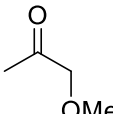
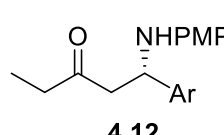
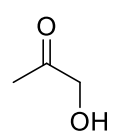
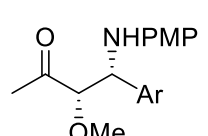
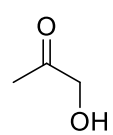
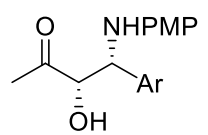


Kaavio 12. Ehdotettu mekanismi kolmen komponentin Mannich-reaktiolle.⁴¹

Reaktiossa merkille pantavaa on, että siinä voidaan käyttää sekä aromaattisia että alifaattisia aldehydejä. Aromaattisten aldehydien reaktiot johtavat tavallisesti hyviin enantioylimääriin ja kohtalaisiin saantoihin^{33,52}. Merkittävin ero proliinilla katalysoitujen aldol- ja Mannich-reaktioiden, kuin myös muiden asymmetristen Mannich-reaktioiden välillä on aldehydikomponentti. Proliinilla katalysoidussa reaktiossa α -suoraketjuiset aldehydit osoittautuivat tehokkaiksi substraateiksi. Tällöin liuottimena käytettiin DMSO:n sijaan asetonia (taulukko 5).³³

Hydroksiasetonilla (**4.09**) saatujen erinomaisten regio-, diastereo- ja enantioselektiivisyyden (taulukko 4) vuoksi sen reaktiivisuutta tutkittiin eri aromaattisten aldehydien ja isobutyryyaldehydin kanssa (taulukko 6).³⁷ Pääasiassa reaktioiden saanto ja diastereoselektiivisyys olivat hyviä ja regioselektiivisyys erinomainen. Enantioselektiivisyys oli tavallisesti, aldehydikomponentin elektronisesta luonteesta riippuen, erittäin korkea, jopa yli 99 %. Enantioselektiivisyyden ja Hammett σ_p -arvojen välillä havaittiin hyvä korrelaatio ja reaktiovakiolla ρ saatiin aikaan lineaarinen Hammett-sovitus.³⁷

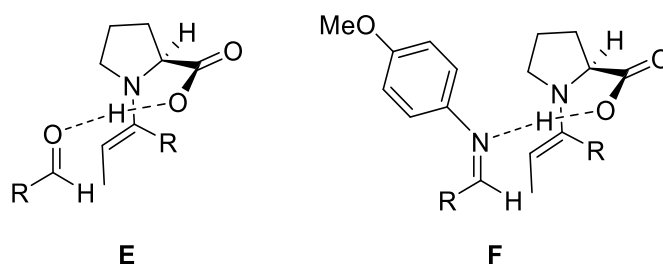
Taulukko 4. Proliinilla katalysoituja asymmetrisiä Mannich-reaktioita³⁷

Ketoni	Tuote	Saanto (%)	de (%)	ee (%)
				
 4.01	 4.10	50	-	94
 4.07	 4.11 (2,5 : 1)	96	>95	99
 4.08	 4.12	93	-	94
 4.09	 4.13	92	>95	98
 4.09	 4.14	92	>95	>99

Taulukko 5. Proliinilla katalysoidun Mannich-reaktio eri aldehydikomponenteilla³⁷

R	Saanto (%)	ee (%)
	74	73
	90	93
	82	75
	60	80
	80	93
	35	96
	56	70

Proliinin katalysoimissa Mannich-reaktioissa on kiehtovaa niiden stereoselektiivisyys. Diastereo- ja enantioselektiivisyydet ovat proliinin katalysoimiin intermolekulaarisiin aldol-reaktioihin verrattuna päinvastaiset. Alun perin tämä selitettiin (*Z*)-imiinien siirtymätiloilla, mutta tasapainon on ¹H NMR-mittauksissa havaittu olevan todella voimakkaasti (*E*)-imiinien puolella. Niinpä, vaikka (*Z*)-imiinejä ei voidakaan sulkea pois, näyttäisivät (*E*)-imiinit olevan reaktio mekanismissa aktiivisia.⁴¹ Erot aldol- (**E**) ja Mannich-reaktioiden (**F**) selektiivisyydessä selittävät siirtymät esitetään kuvassa 2.



Kuva 2. Ehdotetut proliinilla katalysoitujen aldol- ja Mannich-reaktioiden siirtymätilat.⁴¹

Taulukko 6. Proliinilla katalysoituja asymmetrisia Mannich-reaktioita hydroksiasetonilla³⁷

R	Saanto (%)	dr	ee (%)
	92	20:1	>99
	88	15:1	99
	90	15:1	98
	79	8:1	94
	83	9:1	93
	85	5:1	86
	88	3:1	61
	57	17:1	65

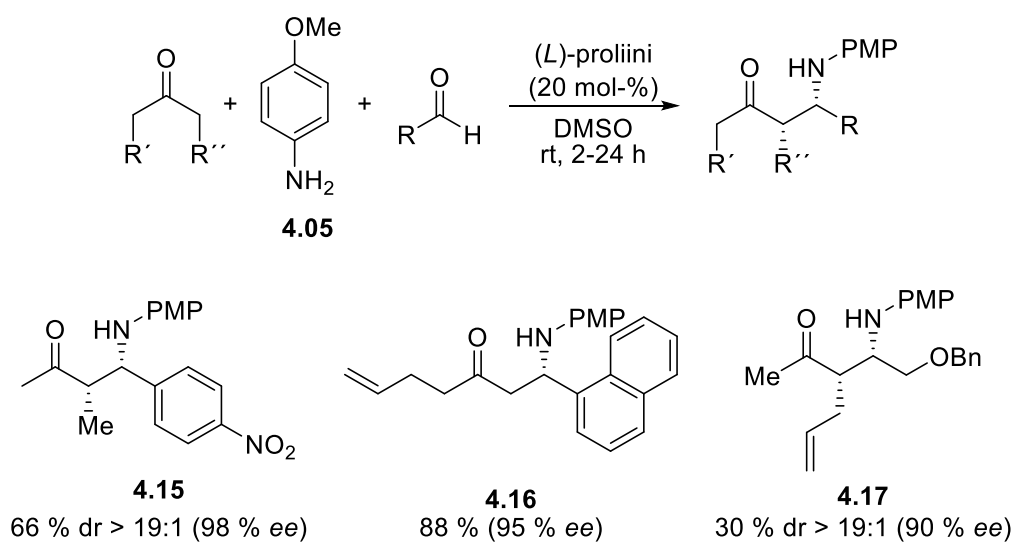
Kemistit etsivät usein inspiraatiota luonnosta, sillä sieltä on helppo löytää lähes rajattomasti stereokemialtaan monimutkaisia molekyyliä. Ymmärtääkseen paremmin, miten luonto kykenee näitä rakenteita luomaan, Barbas ryhmineen pyrki matkimaan luonnon aldolaasientsyymejä. Synteettisestä näkökulmasta aldolaasien vetovoima perustuu niiden kykyyn katalysoida aldol-reaktioita miedoissa olosuhteissa usein myös suojaamattomista polysubstituoiduista substraateista. Tämä ei ole asymmetriselle aldol-reaktiolle tavallista.^{53,54}

Ideaali katalyytti olisi sellainen, joka muodostaa enamiineja mistä tahansa määrästä aldehydejä tai ketoneja. Ideaalisti sidoksenmuodostusreaktioita voitaisiin ajaa myös aldol-reaktiolle tyypillistä karbonyylielektrofiilivalikoimaa laajemmin. Koska nämä katalyytit muodostavat imiinejä osana reaktiomekanismissaan, on elektrofiilisessä katalyyssissä odotettavissa monenlaisia reaktioita nukleofiilien kanssa. Kuvatun kaltaista vasta-ainetta voisi kuvata

esimerkiksi avoimen aktiivisen kohdan (engl. *open-active site*) katalyyttiseksi vasta-aineeksi.⁵⁴ Barbas *et al.*⁵³ havaitsivatkin, että aldolaasivasta-ainetta katalyyttinä käyttäen voitiin aikaansaada molekyylien sisäisiä ja niiden välisiä aldol-reaktioita. Lisäksi onnistuttiin imiinikatalyyysin avulla dekarboksyloinneissa ja tietyissä Michael-reaktioissa.⁵³

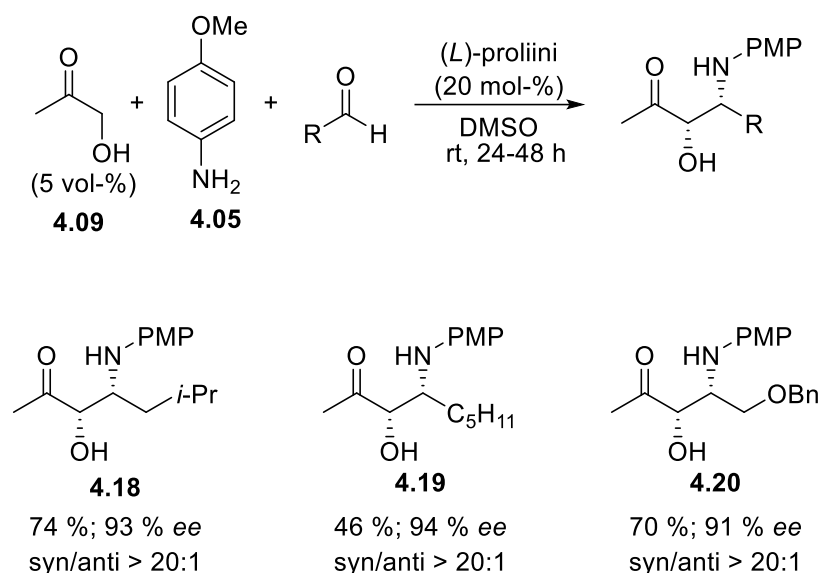
Kiinnostus organokatalyyysiin ryhmällä heräsi, kun aldolaasivasta-aineiden tutkimuksissa tehtiin vertailevia kokeita L-proliinilla. Tutkimuksissa havaittiin tutkittavien intramolekulaaristen reaktioiden etenevän, aldolaasivasta-aineilla katalysoitujen reaktioiden tapaan, enamiinireaktiomekanismin kautta. Mekanistinen samankaltaisuus johti ryhmän perehtymään proliiniin käyttämiseen katalyyttinä tarkemmin.⁵³

Ryhmä ymmärsi, että koska enamiinit muodostettiin sen tutkimissa reaktioissa *in situ*, voisi amiineilla katalysoitua reaktiota laajentaa ja käyttää imiiniä akseptorina. Reaktiota tutkittiin ensin asetonilla ja useilla erilaisilla aldimiineilla.⁵⁵ Aldimiinien valmistaminen *o*-anisidiinistä, sykloheksaanikarboksyylialdehydistä ja isobutyryialdehydistä osoittautui vaikeaksi ja ryhmä vaihtoi lähestymistapaa. Yhdessä astiassa suoritettava Mannich-reaktio 1:1 suhteella aldehydiä ja *p*-anisidiinia tuotti L-proliinilla katalysoituna haluttuja tuotteita 30-88 % saannoilla ja 40-98 % enantioylimäärällä (kaavio 13).^{54,56}



Kaavio 13. Kolmen komponentin Mannich-reaktio yhdessä astiassa.^{54,56}

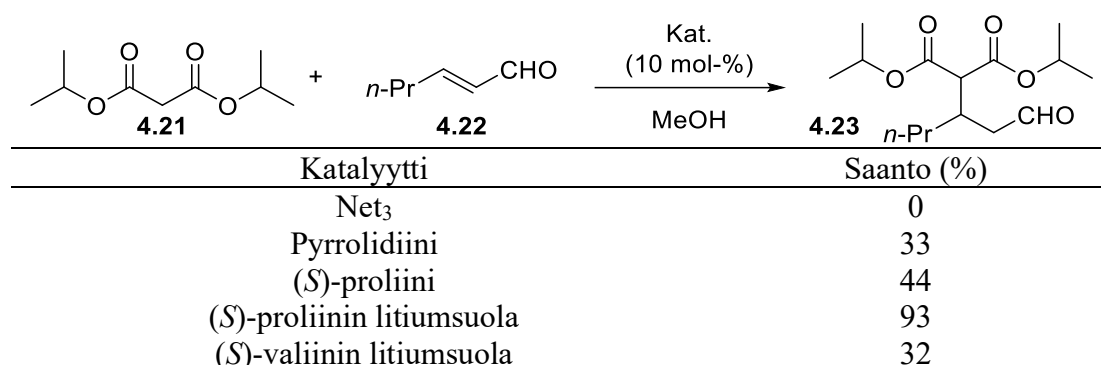
Kaavion 13 reaktiossa voidaan käyttää aromaattisia ja niin lineaarisia kuin haarautuneitakin alifaattisia aldehydejä. Reaktiossa syntyi lähes yksinomaan *syn*-diastereomeeria. Kolmen komponentin Mannich-reaktiossa voidaan käyttää donorina myös hydroksiasetonia (kaavio 14). Kaikissa tapauksissa muodostui visinaalinen *syn*-hydroksiaminoyhdiste ainoana paikkaisomeerina. Diastereoselektiivisyys ja enantioselektiivisyys olivat erinomaiset.⁵⁴



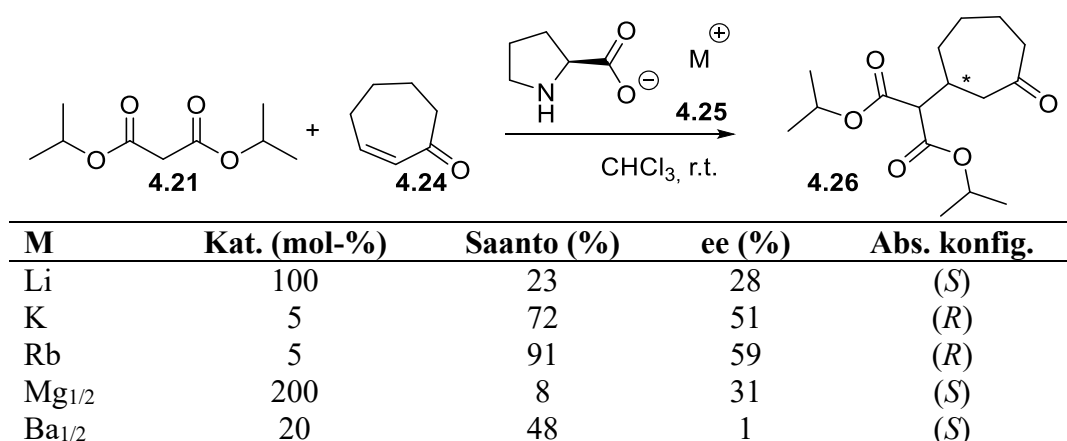
Kaavio 14. Visinaalisten *syn*-aminoalkolien muodostaminen hydroksiasetonista.⁵⁴

4.3 Michael-reaktioiden iminium- ja enamiinikatalyysi proliinilla

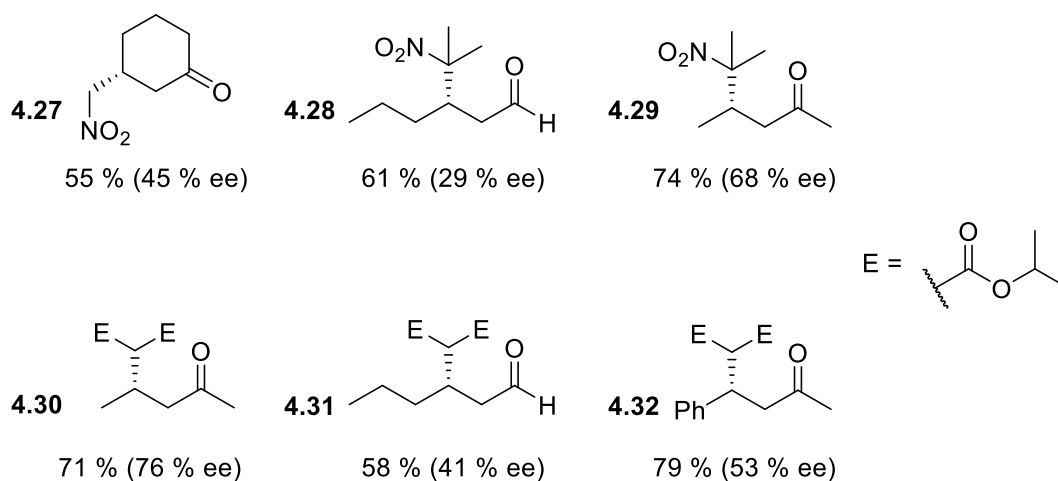
Yamaguchi *et al.*³⁸ tutkivat malonaattien Michael-additiota α,β -tyydyttymättömiin aldehydeihin sekundäärisillä amiineilla katalysoituna. Tutkimuksissa havaittiin (taulukko 7) trietyyliamiinin ja *N*-metyyliproliinin olevan katalyytteinä tehottomia. Huomiota herättävä havainto on myös proliinin litiumsuolan tehokkuus aminohappoon itseensä verrattuna.³⁸

Taulukko 7. Yamaguchi *et al.*³⁸ kokeet di-isopropyylimalonaatin Michael-reaktion katalyyteille.

Ryhmä on toistanut litiumproliinaatilla katalysoidun reaktion useita kertoja monilla erilaisilla α,β -tyydyttymättömillä aldehydeillä hyvillä saannoilla. Tuotteina saatiin kuitenkin vain raseemisia seoksia. Reaktioista saatiin asymmetrisiä vaihtamalla liuotin metanolista kloroformiksi. Useita metalli- ja ammoniumproliinaateilla tehtyjen kokeiden jälkeen enantioselektiivisyyden ja saannon todettiin olevan parhaat proliinin rubidiumsuolalla (taulukko 8). Proliinin litium- ja maa-alkalimetallisuoloilla absoluuttinen konfiguraatio vaihtui.³⁸

Taulukko 8. Di-isopropyylimalonaatin Michael-reaktiossa kokeiltuja metalliproliinaatteja³⁸

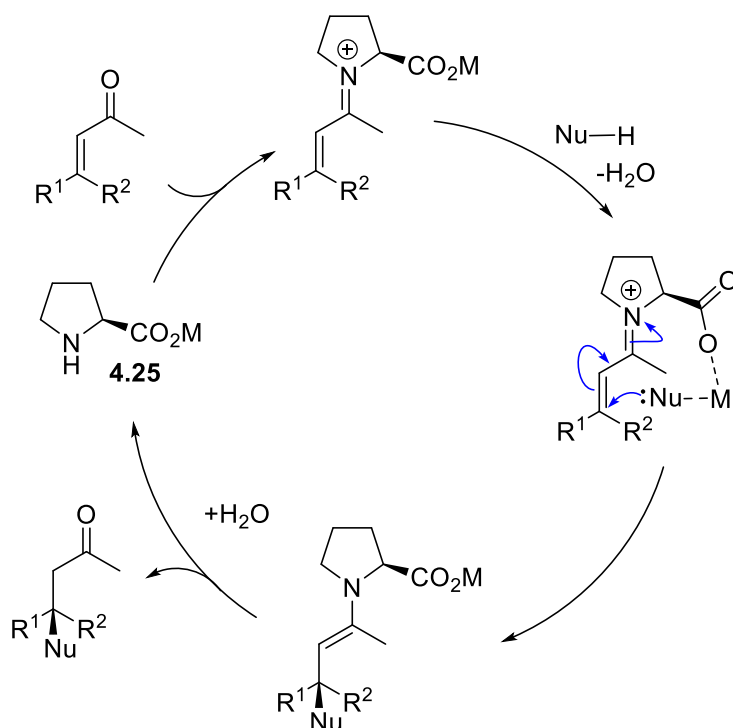
Optimoiduilla reaktio-olosuhteilla saatiin aikaan di-isopropyylimalonaatin (**15**) ja nitroalkanien reaktioita α,β -tyydyttymättömiin aldehydeihin ja ketoneihin hyvillä saannoilla ja enantioylimäärillä.³⁸ Valikoituja tuotteita on esitetty kuvassa 3. Proliinin rubidiumsuolalla katalysoitua Yamaguchi-Michael-reaktiota on käytetty selektiivisen serotoniinin takaisinotto inhibiittorin synteesissä.⁵⁷



Kuva 3. Valikoituja tuotteita Yamaguchi *et al.*³⁸ Michael-additioista.

On todennäköistä, että metalliprolinaattien reaktiot kulkevat iminiummekanismin (kaavio 15) kautta.⁴¹ Yamaguchi *et al.*³⁸ keräävät todisteet osoittavat muun muassa tertiääristen amiinien, kuten *N*-metyyliproliinien olevan tehottomia katalyyttejä. On myös todettu, ettei (*E*)-4-fenyyli-3-buten-noni reagoi, mutta sen iminiumsuola muodostaa välittömästi Michael-tuotteen dimetyylimalonaatin kanssa. Näin ollen uskotaan proliinien olevan kaksitoiminen katalyytti, jonka sekundäärinen amiini toimii iminiumkatalyyssissä. Karboksylaattiosa on kokatalyytti, joka sitoo metallin kautta nukleofilisen nitronaatti- tai malonaattianionin. Samalla määrättyneen myös enantioselektiivisyys.⁴¹

Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert -reaktion tapaan on julkaistu myös enamiinivälivaiheeseen pohjautuva proliinilla katalysoitu Mannich reaktio⁵⁸. Reaktiot vaativat stoikiometrisen määrän katalyyttiä ja pitkän, jopa 40 vuorokauden, reaktioajan. Tuotteita saatiin aikaan vain vaatimattomin enantioylimäärin. Syytä aldol- ja Mannich-reaktioita heikompiin tuloksiin ei ole esitetty kirjallisuudessa.⁴¹ Aldehydien ja imiinien vapaa elektronipari saattaa olla ainakin osittain syynä enantioselektiivisyyteen. Vapaan elektroniparin myötä proliinienamiinivälituotteen ja proliinin karboksyylihapon välillä tapahtuu vetysitoutumista. Teoriaa tukee aldol- ja Mannich-reaktioiden heikentynyt enantioselektiivisyys proottisissa liuottimissa. Proliinien katalysoimissa Michael-reaktioissa sen sijaan havaitaan enantioselektiivisyyden parantuminen metanolia liuottimena käytettäessä.⁴¹



Kaavio 15. Metalliprolinaateilla katalysoitujen Michael-reaktioiden mahdollinen mekanismi⁴¹

5 Karboksylaattianioni katalyysissä

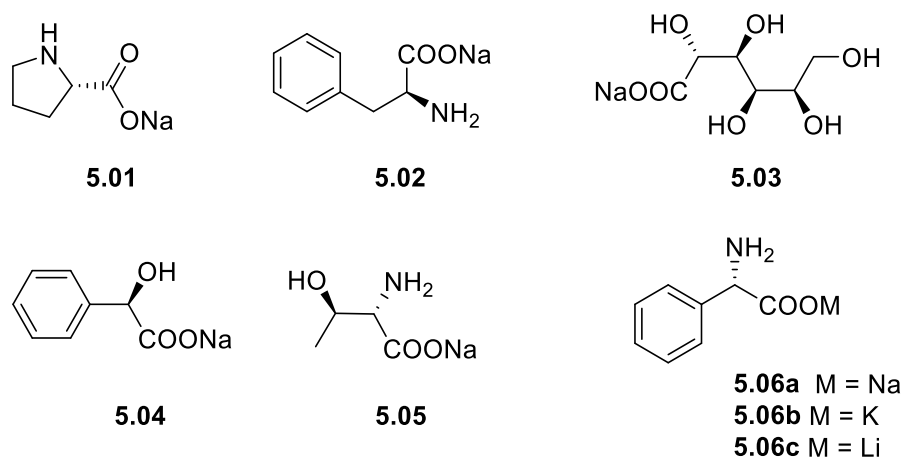
5.1 Kiraaliset aminohapposuolat katalyyteinä ketonien syanosilyloinnissa

Homokiraaliset syanohydrinit ovat mielenkiintosa tutkimuskohteita, sillä niiden avulla voidaan päästä käsiksi useisiin monipuolisiin välituotteisiin.⁵⁹ Yrityksiä niiden valmistamiseksi enantioselektiivisesti aldehydeistä, ketoneista ja asetaaleista on julkaistu, mutta tutkimuskohteena sitä pidetään yleisesti haastavana.⁶⁰ Valtaosa mentelmistä syanohydrinien valmistamiseksi ketoneista perustuu metalliin kiinnitettyihin kiraalisiin ligandeihin, kiinanpuusta saataviin alkaloideihin tai tioureakatalyytteihin.⁵⁹

Feng *et al.*⁵⁹ kokeilivat aiemmin julkaistua menetelmäänsä⁶¹ tertiääristen syanohydrinien valmistamiseksi kiraalisilla aminohapoilla, joita on runsaasti saatavilla. Kyseessä on ensimmäinen asymmetrinen syanosilylointi ketoneille, joka on katalysoitu kiraalisella orgaanisella suolalla. Alustavissa kokeissa selvisi, että *L*-fenyylylglysiinin natriumsuola **5.06a** on tehokas katalyytti, jonka avulla haluttua tuotetta saatiin aikaan kohtalaisella 44 %

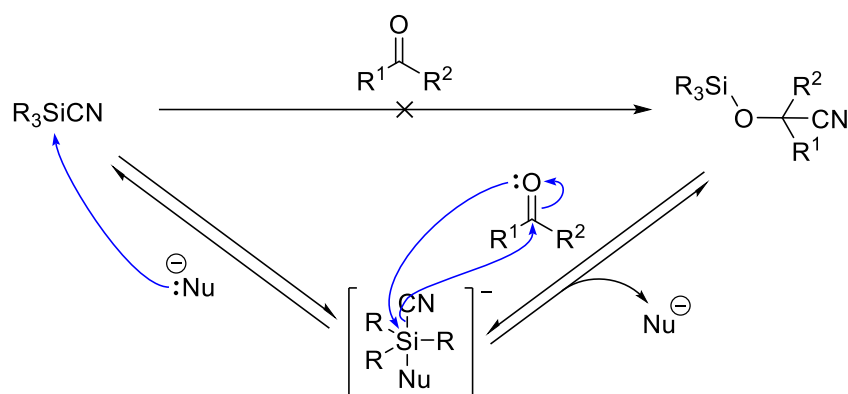
enantiomeeriylimäärällä. Kokeilluista katalyyteistä (kuva 4) **5.06a** osoittautui parhaaksi. Muiden reaktioparametrien optimointi johti myös enantioselektiivisyyden paranemiseen (taulukko 6).

L-proliinin tiedettiin olevan laajalti käytetty katalyytti⁴¹. Sen natriumsuola **5.01** johti kuitenkin raseemisen tuotteen syntymiseen. Huomattiin, että *L*-fenyylimiglysiinin **5.06** sekä primäärinen amiiniosa, että sen metalli-karboksyylaatti -osa olivat katalyyttisen aktiivisuuden ja asymmetrisen induktion kannalta merkittäviä. *L*-fenyylimiglysiinin litium- ja kaliumsuolat olivat natriumsuolaa vähemmän tehokkaita katalyyttejä ja johtivat raseemisen seoksen syntymiseen.



Kuva 4. Feng *et al.*⁵⁹ ketonien syanosilyloinnissa käyttämät katalyytit

R₃SiX-tyyppisiä piiyhdisteitä voidaan aktivoida nukleofiileillä, kuten RCO₂⁻, RO⁻, *N*-oksidi tai HMPA.^{62,63} Mekanismi (kaavio 16) etenee hypervalentin penta- tai heksakoordinoituneen välivaiheen kautta. Tässä tapauksessa hypervalentin silikaattivälituotteen uskotaan syntyvän katalyytin **5.06a** karboksylaatin ja TMSCN:n välisestä vuorovaikutuksesta. Hypervalentin piin luovuttamat elektronit nimittäin nostavat syanoryhmän nukleofiilisuutta. Tämä välivaihe on silyloinnin kannalta oleellinen, sillä sen reaktio karbonyyliyhdisteen kanssa johtaa välittömään silylointiin ja tuotteen syntymiseen. Ryhmä suoritti NMR-kokeita testatakseen mekanisia ja mittaukset tukivat heidän oletustaan.⁵⁹

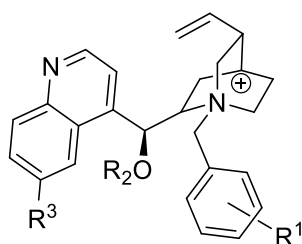


Kaavio 16. Organopiiyhdisteiden aktivointi nukleofiilillä katalyytillä.⁵⁹

5.2 Karboksylaattianioni kiraalisen kationin vastaionina

5.2.1 Kvaternääristen ammoniumkationien vastaioneina aldehydien syanoinnissa

Feng *et al.*⁶⁴ julkaisivat vuonna 2007 ensimmäisen organokatalysoidun enantioselektiivisen syanoinnin aldehydeille. Ryhmä oli jo aiemmin julkaissut kiraalisiin ammoniumsuoloihin ja *N*-oksidiin perustuvan ketoneille soveltuvan menetelmän⁶⁵ syanosilylointiin. Niinpä he arvelivat Lewisin emäksen lisäyksen laajentavan menetelmän käyttökelpoisuuden aldehydien reaktioon etyyliisyanoformiaatin kanssa. Ryhmä tutki useita kinkoniini- ja kinidiinipohjaisia kiraalisia kvaternäärisiä ammoniumsuoloja (kuva 5.)⁶⁴




- 5.07a:** $R^1 = 4\text{-O}_2\text{N}$, $R^2 = \text{allyyli}$, $R^3 = \text{H}$, $X = \text{Br}$
5.07b: $R^1 = 4\text{-O}_2\text{N}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{H}$, $X = \text{Br}$
5.07c: $R^1 = 2,3,4\text{-trifluoro}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{MeO}$, $X = \text{Br}$
5.07d: $R^1 = 4\text{-CF}_3$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{MeO}$, $X = \text{Br}$
5.07e: $R^1 = 4\text{-O}_2\text{N}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{MeO}$, $X = \text{Br}$
5.07f: $R^1 = 3,4,5\text{-trifluoro}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{MeO}$, $X = \text{Br}$
5.07g: $R^1 = 3,5\text{-bis}(\text{CF}_3)$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{MeO}$, $X = \text{Br}$
5.07h: $R^1 = 3,5\text{-bis}(\text{CF}_3)$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{MeO}$, $X = \text{MeCOO}$

Kuva 5. Feng *et al.*⁶⁴ käyttämät katalyytit

Alustavissa tutkimuksissa tutkittiin etyyliisanoformiaatin **5.09** additiota bentsaldehydiin **5.08** kiraalisen ammoniumsulan **5.07g** (10 mol-%) ja *N,N*-dimetyylianiiliini-*N*-oksidin (10 mol-%) läsnäollessa. Haluttua tuotetta saatiin aikaan 63 % saannolla ja 40 % enantioylimäärällä 48 tunnissa -15° C lämpötilassa. Havaittiin, ettei **5.07g** kykene yksin katalysoimaan reaktiota. Kun *N,N*-dimetyylianiiliini-*N*-oksidi vaihdettiin trietyyliamiiniin, reaktio eteni loppuun kymmenessä tunnissa 43 % enantioylimäärällä (taulukko 9).⁶⁴

Kinidiinirungolla havaittiin olevan tuntuva merkitys enantioselektiivisyyteen kinkoniinirunkoon verrattuna (taulukko 9, kokeet 2 ja 5). Kinidiinin hydroksyyliiryhmä (taulukko 9, kokeet 1 ja 2) bentsyylibromidin elektroneja puoleensavetävä ryhmä (taulukko 9, kokeet 3–7) olivat erittäin tärkeitä kiraalisuuden säätelyssä. Kinidiinistä ja 3,5-bis(trifluorometyyli)bentsyylibromidista johdettu katalyytti **5.07g** tuotti parhaan tuloksen. Vaihtamalla anioni bromidista asetaatiksi reaktion nopeus parani merkittävästi (taulukko 9, kokeet 7 ja 8).⁶⁴

Taulukko 9. Bentsaldehydin katalysoitu asymmetrininen syanointi⁶⁴.



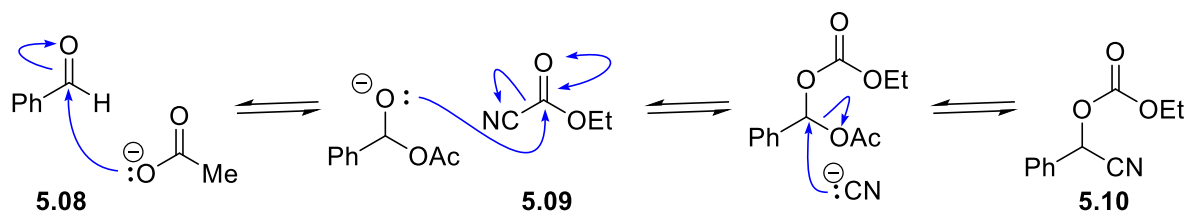
Koe	Katalyytti	Aika (h)	ee ^b (%)
1	5.07a	10	6
2	5.07b	10	13
3	5.07c	10	13
4	5.07d	10	17
5	5.07e	10	19
6	5.07f	10	24
7	5.07g	10	43
8	5.07h	1	44

^aKaikissa reaktioissa käytettiin 0,1 mmol bentsaldehydiä (**5.08**) ja 0,15 mmol etyyliisanoformiaattia (**5.09**). Liuottimena käytettiin 1 ml kloroformia ja lämpötila oli -15° C. Kaikkien reaktioiden saanto oli kvantitatiivinen.

^bMääritettiin HPLC avulla. Absoluuttinen konfiguraatio oli *R*, mikä todettiin optisen rotaation perusteella.

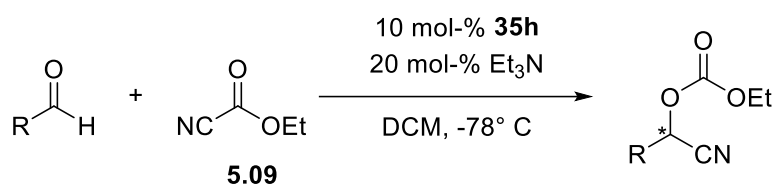
Bentsaldehydillä saatujen hyvien tulosten rohkaisemana ryhmä kokeili optimoitua menetelmää useille muillekin aldehydeille (taulukko 10). Lähes kaikki aromaattiset aldehydit tuottivat kohtalaisen tai erinomaisen saannon (jopa 97 %) ja bentsaldehydiin verrattuna samankaltaisen

enantioylimäärän (jopa 72 %). Reaktion mekanismi ei ole tunnettu, mutta tutkijat epäilevät trietyyliamiinin toimivan Lewis emäksenä, joka aktivoi etyyliisanoformiaatin. Kvaternäärisen ammoniumsuolan he uskovat aktivoivan karbonyyliryhmää.⁶⁴ Yksinkertaistettu mekanismi on esitetty kaaviossa 17.



Kaavio 17. Hypoteettinen mekanismi Feng *et al.*⁶⁴ syanoformuloinnille.

Metyyliryhmä bentsaldehydin *orto*-, *para*- tai *meta*-asemassa osoitti vaikuttavan vain vähän enantioselektiivisyyteen, mutta merkittävästi reaktioaikaan (taulukko 10, kokeet 2–4). Halogeenisubstituoitu bentsaldehydi, 1-naftaldehydi ja piperonaali antoivat toisiaan vastaavat tulokset (taulukko 10, kokeet 5, 6, 8 ja 10). *p*-metoksibentsaldehydin reaktiossa saanto oli muihin verrattuna heikompi, mutta enantioselektiivisyys parempi (taulukko 10, koe 9). 2-naftaldehydin enantioylimäärä oli paras (72 %) ja se saatiin nostettua 95 %:iin uudelleenkitetyttämällä (taulukko 10, koe 7). Alifaattisten aldehydien tulokset eivät onnistuneet toivotusti.⁶⁴

Taulukko 10. Aldehydien reaktioita Feng *et al.*⁶⁴ optimoimalla menetelmällä.

Koe	Aldehydi	Aika (h)	Saanto ^b (%)	ee ^c (%), (konfig.) ^d
1	Bentsaldehydi	17	96	67 (<i>R</i>)
2	2-metyylibentsaldehydi	29	97	65
3	3-metyylibentsaldehydi	66	96	65 (<i>R</i>)
4	4-metyylibentsaldehydi	93	85	67 (<i>R</i>)
5	4-fluorobentsaldehydi	48	82	63 (<i>R</i>)
6	4-klooribentsaldehydi	40	61	61 (<i>R</i>)
7	2-naftaldehydi	48	70	72 (95) ^e
8	1-naftaldehydi	48	80	61 (<i>S</i>)
9	4-metoksibentsaldehydi	160	65	70 (<i>R</i>)
10	Piperonaali	70	57	61

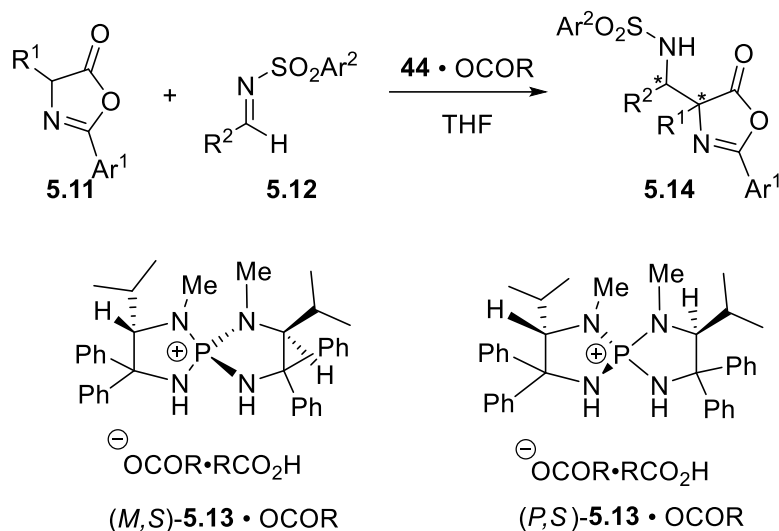
^a Ellei toisin ole ilmoitettu, kaikissa reaktioissa käytettiin 0,1 mmol aldehydiä ja 0,15 mmol etyyllisanoformiaattia (**5.09**). Liuotinta käytettiin 2 ml ja reaktio suoritettiin -78°C :n lämpötilassa. ^bEristetty saanto. ^cMääritettiin HPLC avulla. ^dMääritettiin vertaamalla mitattua optista rotaatiota kirjallisuuteen. ^eKäytettiin 30 mol-% Et_3N :a

5.2.2 Karboksylaattit oniumionin vastaionina Mannich-reaktiossa

Orgaanisten ioniparien käyttäminen katalyysissä on kiinnostavaa niin akateemisessa kuin teollisessakin mielessä. Erityisesti kiraalisten ja ei-raseemisten oniumsuolojen käyttö on ollut tutkimuskohteena.⁵ Onium on yleisnimitys kationeille, jotka ovat muodostuneet hydriiden protonituessa. Esimerkiksi ammonium (H_4N^+), hydronium (H_3O^+) ja sulfonium (H_3S^+) ovat oniumioneja. Nimitystä käytetään kuitenkin myös silloin, kun vetyatomi on korvautunut jollain univalentilla ryhmällä. Tällaisia yhdisteitä ovat muun muassa dikloorifluoronium (Cl_2F^+) ja klooritrimetyylifosfonium [$\text{Cl}(\text{CH}_3)_3\text{P}^+$].⁶⁶ Sen lisäksi, että anioniosalla on merkittävä rooli suolan varauksen neutraloinnissa, ei sen merkitystä katalyysin tehokkuuteen tai stereoselektiivisyyteen ole juuri tutkittu.⁵

Ooi *et al.*⁵ kiinnostuivat tutkimaan mahdollisuutta uudenlaisen kvaternäärisiin oniumioneihin pohjautuvan katalyysimenetelmän luomisesta. Katalyytin primäärirakenteeksi valittiin aiemmin asymmetriseen Henry-reaktioon⁶⁷ käytetty tetra-aminofosfiumkationi ja anioniksi karboksylaatti-ioni. Valittujen karboksyylihappojen $\text{p}K_{\text{a}}$ -arvoista (3,75-5,03 vedessä) johtuen tutkittavaksi reaktioksi valikoitui suora stereoselektiivinen Mannich-reaktio oksatsol-5-onien

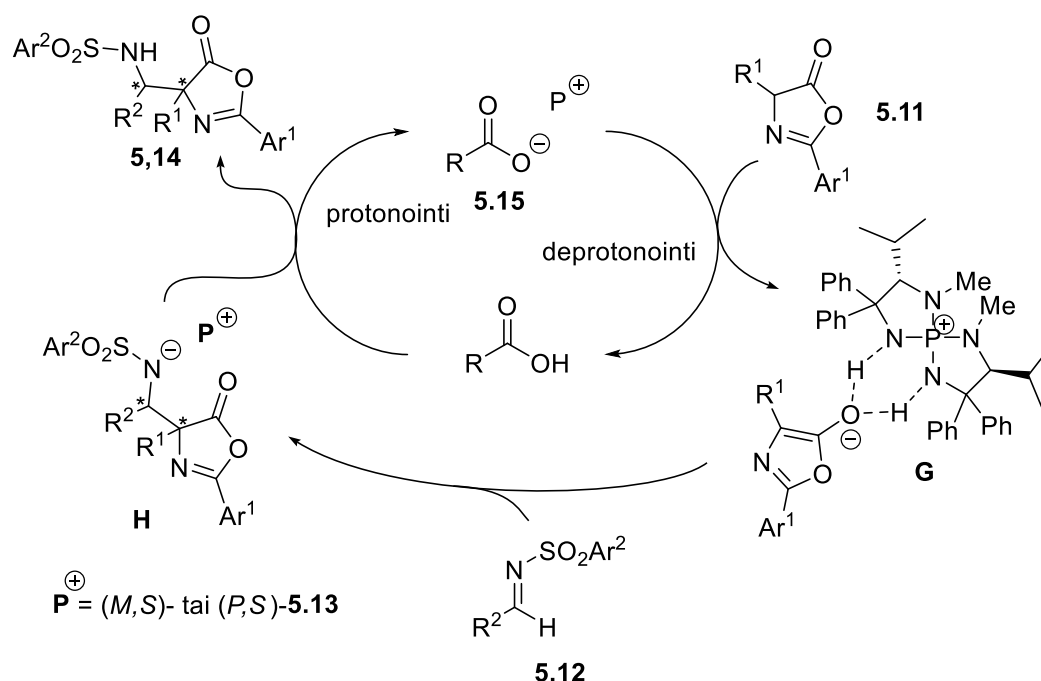
ja sulfonyyli-imiinien välillä (kaavio 18). Tällaisen Mannich-reaktion avulla ajateltiin tulevaisuudessa mahdollisesti voitavan valmistaa eri tavoin suojattuja, optisesti aktiivisia α,β -diaminohappoja,⁶⁸ joissa on α -tetrasubstituoitu stereokeskus.⁵



Kaavio 18. Ooi *et al.*⁵ tutkima Mannich-reaktio ja käytetty katalyytti

Odotetussa katalyyttisessä syklissä (kaavio 19) emäksinen karboksylaattianioni irrottaa laktonin metiiniprotonin, mistä seuraa kiraalisen fosfoniumenolaatin syntyminen. Geometrisesti identtisen ioniparin pakottaminen vaikutti olevan enantiokontrollin kannalta merkittävää. Tämä sai ryhmän ajattelemaan, että se voisi minimoida sekundääristä vuorovaikutusta fosfoniumkationin ja enolaattianionin välillä hyödyntämällä vetysidosverkkoa (G). Tavoitteeseen pyrittiin alkyloimalla katalyytin **5.13** kiraalista aminofosfoniumosaa selektiivisesti. Vetysidosverkosta seuraava stereoselektiivinen sidosten muodostuminen imiinin kanssa johtaisi täten fosfoniumsulfonamidiin **H**. Fosfoniumkarboksylaatti palautuu ja tuote syntyy karboksyylihapon nopeasti protonoidessa välituotteen.⁵

Hypoteesia kokeiltiin fenyylialaniinista johdetun laktonin **5.11a** ja *N*-tosyyli-imiinin **5.12a** reaktiolla THF:ssä -40° C:n lämpötilassa. Katalyyttinä käytettiin ioninvaihdolla (M,S)-**5.13**•Cl:sta valmistettua (M,S)-**5.13**•OCHO (taulukko 11). 3,5 tunnin reaktion jälkeen haluttua tuotetta **5.14a** oli saatu melkein kvantitatiivisesti syn/anti-suhteella 1,3:1.⁵



Kaavio 19. Ooi *et al.*⁵ ehdottama mekanismi Mannich-reaktiolle

Taulukko 11. Katalyytin stereokemian ja anioniosan vaikutus Mannich-reaktiossa.⁵

Katalyytti	Aika (h)	syn/anti	ee (%)
(<i>M,S</i>)-5.13·OCOH	3,5	1,3:1	6
(<i>M,S</i>)-5.13·OAc	2	1,2:1	5
(<i>M,S</i>)-5.13·OPiv	0,5	1,3:1	6
(<i>P,S</i>)-5.13·OPiv	1	1,6:1	60

Anionin vaihtaminen asetaatiksi [(*M,S*)-5.13·OAc] ja myöhemmin pivalaatiksi [(*M,S*)-5.13·OPiv] lyhensi reaktioaikaa huomattavasti, muttei kuitenkaan vaikuttanut stereoselektiivisyyteen (taulukko 10). Tämä tukee vahvasti ehdotettua (kaavio 8) protonointi-deprotonointi -ketjua. Toinen kiinnostava havainto on, että enantioselektiivisyys parani erittäin paljon vaihtamalla katalyytin tetra-aminofosfiumkationin kiraalisuutta. Katalyytillä (*P,S*)-5.13·OPiv saatiin tällöin *syn*-5.14a-tuotetta 60 % enantioylimäärällä.⁵

Valtava ero enantioselektiivisyydessä selittyy eroissa katalyytin **5.13** vetysitoutumisessa. Röntgenmittaukset paljastivat (*M,S*)-isomeerin kahden NH-protonin olevan vastakkaisilla puolilla, jolloin ne vuorovaikuttavat kloridin ja veden kanssa. (*P,S*)-isomeerilla kyseiset protonit ovat sen sijaan samalla puolella ja vuorovaikuttavat anionin kanssa yhtäaikaisesti. Paremman enantioselektiivisyyden takana on siis (*P,S*)-isomeerin paremmin järjestäytynyt ioniparin muodostus ja vetysidosten suurempi määrä.⁵

Reaktion optimoinnissa keskityttiin seuraavaksi aromaattisten substituenttien Ar¹ ja Ar² vaikutukseen substraateissa **5.11** ja **5.12**. Kun laktoniin **5.11** lisättiin elektronitiheyttä luovuttavia metoksisubstituoituja fenyyliryhmiä, enantioselektiivisyys parani (taulukko 12, kokeet 1–3). Ryhmä⁵ selittää tämän happiatomin lisääntyneellä elektronitiheydellä ja näin ollen enolaatin muodostamalla vahvemalla ioniparilla.

Imiinin **5.12** sulfonyylisubstituentin Ar² vaikutuksia tutkittaessa havaittiin sillä olevan merkittävä vaikutus stereoselektiivisyyteen, kun Ar¹ laktonissa **5.11** oli 3,4,5-trimetoksifenyyl. Synteettisessä mielessä hyödyllinen diastereoselektiivisyys ja erinomainen enantioselektiivisyys saavutettiin käyttämällä 2,5-ksylyylisulfonyyli-imiinä (taulukko 12, kokeet 3–6). Paras stereokemian kontrolli saavutettiin laskemalla lämpötila –50 °C:seen (taulukko 12, koe 7).⁵

Taulukko 12. Suojaryhmien vaikutus stereoselektiivisyyteen Mannich-reaktiossa.⁵

Koe	Ar ¹ (42)	Ar ² (43)	Aika (h)	Saanto ^b (%)	dr ^c (syn/anti)	ee ^d (%)	Tuote
1	<i>p</i> -metoksifenyyl	<i>p</i> -tolyyl	7	97	2,2:1	64	5.14b
2	<i>o</i> -metoksifenyyl	<i>p</i> -tolyyl	30	89	2,2:1	65	5.14c
3	3,4,5-trimetoksifenyyl	<i>p</i> -tolyyl	5	98	2,6:1	75	5.14d
4	3,4,5-metoksifenyyl	mesityyl	9	99	2,9:1	93	5.14e
5	3,4,5-metoksifenyyl	2,4-ksylyyl	9	97	4,5:1	96	5.14f
6	3,4,5-metoksifenyyl	2,5-ksylyyl	9	95	6,7:1	95	5.14g
7	3,4,5-metoksifenyyl	2,5-ksylyyl	20	99	7,1:1	97	5.14g

R¹- ja R² -ryhmien vaikutusta (*P,S*)-**5.13**•OPiv-katalysoituun Mannich-reaktioon kokeiltiin taulukossa 13 esitetyin tuloksien. Menetelmä toimi hyvin erilaisille alifaattisille imiineille ja jopa asetaldehydin johdannaiselle (taulukko 13, kokeet 7–9). Fenyylialaniinin johdannaisella saatujen lupaavien tulosten kannustama kokeiltiin muitakin α -aminohapoista johdettuja laktoneja hyvin tuloksien (taulukko 13, kokeet 8 ja 9). Aromaattiselle imiinille menetelmä ei ollut tehokas (taulukko 13, koe 10.)⁵

Taulukko 13. Ooi *et al.*⁵ kehittämän Mannich reaktion substraattikokeet.

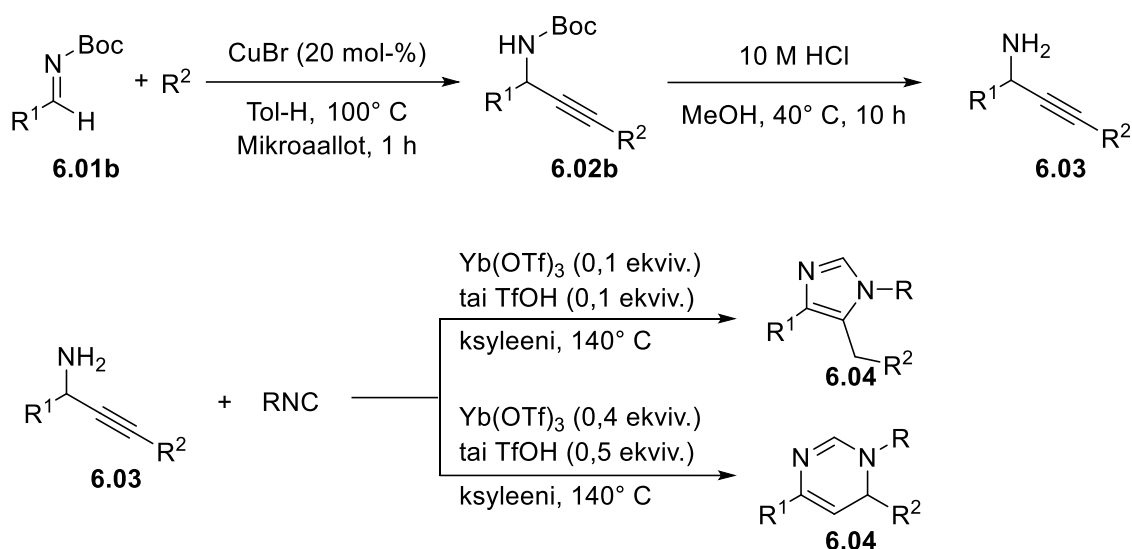
Koe	Ar ¹ (42)	Ar ² (43)	Aika (h)	Saanto ^b (%)	dr ^c (syn/anti)	ee ^d (%)	Tuote
1	PhCH ₂	CH ₃	12	91	4,5:1	92	5.14h
2	PhCH ₂	CH ₃ (CH ₂) ₇	20	92	6,6:1	96	5.14i
3	PhCH ₂	CH ₂ =CH(CH ₂) ₈	21	99	7,6:1	96	5.14j
4	PhCH ₂	PhCH ₂ OCH ₂	14	98	5,3:1	95	5.14k
5	PhCH ₂	PhCO ₂ CH ₂	24	88	12:1	93	5.14l
6	PhCH ₂	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	17	94	4,4:1	95	5.14m
7	PhCH ₂	Heksaani	37	98	2,3:1	90	5.14n
8	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	PhCH ₂ CH ₂	15	99	7,8:1	96	5.14o
9	CH ₃ OCH ₂	PhCH ₂	14	97	3,1:1	90	5.14p
10	PhCH ₂	Ph	41	98	1,1:1	15	5.14q

6 Imiinien atsa-Favorskii -reaktiot

Propargyyliamiinit ovat kiinnostavia rakenneyksiköitä, joita löytyy muun muassa biologisesti aktiivisista yhdisteistä ja niiden totaalisynteeseistä⁶⁹. Niitä ja niiden johdannaisia on käytetty monipuolisesti tyyppiä sisältävien luonnonaineiden ja bioaktiivisten yhdisteiden synteesissä^{70,71}.

Eniten käytetty tapa propargyyliamiinien valmistamiseksi on ollut suora nukleofiilinen additio imiiniin tai enamiiniin esimerkiksi Grignard-reagenssilla tai organolitiumreagenssilla⁷². Näiden menetelmien haasteena kuitenkin on se, että ne vaativat kuivat olosuhteet ja matalan lämpötilan.¹ Siirtymämetallikatalysoitujen reaktioiden^{73,74} haasteena sen sijaan ovat niiden pitkät reaktioajat ja kustannukset. Lisäksi siirtymämetallikatalyytit aiheuttavat haasteita, sillä ne ovat myrkyllisiä ja ympäristölle haitallisia.² Kokeellisessa osassa pyritään aluksi katalysoimaan atsa-Favorskii -reaktiota käyttäen kvaternääristä karboksylaattisuolaa katalyyttinä.

Zhu *et al.*⁷⁵ ovat hyödyntäneet syntetisoimiaan (kaavio 20) primäärisiä propargyyliamiineja [3+2] ja [4+2] heteroannulaatioissa isonitriilien kanssa. Tutkimuksissa havaittiin, että reaktion kulkua voitiin hallita muuttamalla katalyytin määrää. 0,1 ekvivalenttia katalyyttiä tuotti ainoastaan imidatsoleja **6.04** [3+2] sykloadditiolla. Suurempi määrä katalyyttiä (0,4 ekv. ($\text{Yb}(\text{OTf})_3$ tai 0,5 ekv. TfOH) muuten samoissa olosuhteissa tuotti 1,6-dihydropyrimidiiniä **6.05** hyvällä tai erinomaisella saannolla [4+2] sykloadditiolla (kaavio 20).

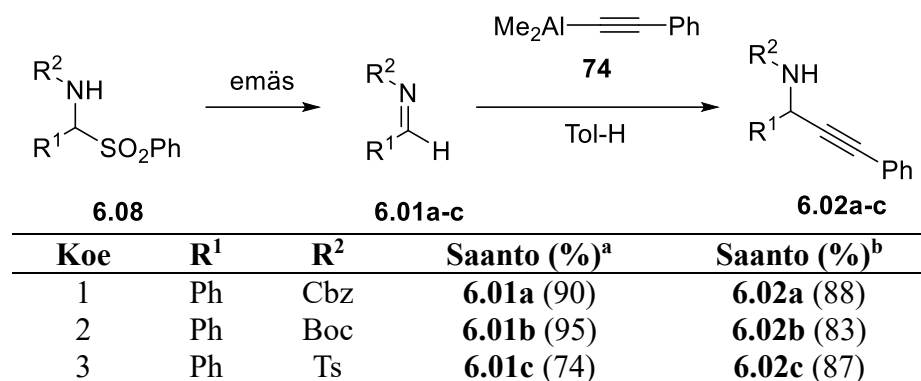


Kaavio 20. Propargyyliamiinien synteesi ja heteroannulaatio.⁷⁵

Lee & Lee¹ ovat syntetisoineet propargyyliamiineja dimetyylialkynyylialumiinireagenssin avulla. Lopullinen optimoitu menetelmä kiertää epästabiliin *N*-aktivoitujen imiinien valmistamisen, sillä ne valmistetaan *in situ* vastaavista *N*-aktioiduista α -aminosulfoneista.

N-aktivoitujen imiinien käsittely oli odotetusti vaikeaa. Ne hajosivat pylväskromatografisessa puhdistuksessa eivätkä säilyneet kovinkaan hyvin. Siitä huolimatta haluttuja tuotteita saatiin aikaan 64–79 % saannoilla (taulukko 14, kokeet 1–3).¹

Taulukko 14. *N*-aktivoitujen α -amidosulfonien reaktio aktivoituiksi imiineiksi ja niiden alkynylointi vastaaviksi propargyyliamiineiksi.¹

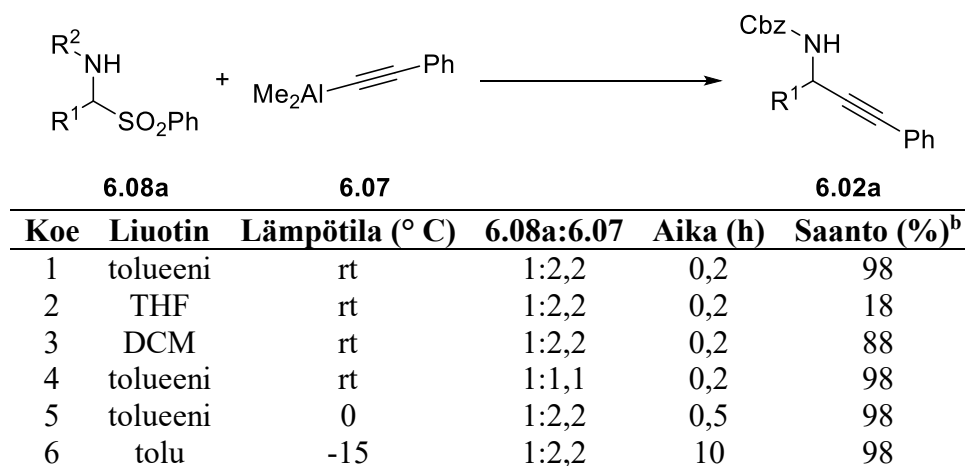


^aRaakatuotteiden saanto ^bEristetty saanto ^cOlosuhteet **6.08a/6.08b**: K₂CO₃ (1:5), THF, refluksointi, 15 h

^dOlosuhteet **6.08c**: NaHCO₃ (1:5), H₂O/DCM, rt, 3 h

Tiedetään⁷⁶, että *N*-aktivoituista α -amidosulfoneista voi Lewisin hapon läsnäollessa muodostua erittäin reaktiivisia *N*-asyyli-iminiumioneja. Niinpä ryhmä kehitti menetelmän suoralle nukleofiiliselle additiolle käyttämällä 2,2 ekvivalenttia **6.07** reaktiossa. Taulukon 15 tuloksista erityisesti huomioitava on THF:n soveltumattomuus liuottimeksi (koe 2). Tutkijat uskovat kloorattujen hiilivetyjen, kuten DCM ja dikloorietaani (DCE) olevan hyviä vaihtoehtoisia liuottimia, sillä α -amidosulfonit eivät aina liukene tolueneeni hyvin.¹

Taulukko 15. Propargyyliamiinien valmistaminen suoralla nukleofiilisella additiolla ja reaktion optimointi eri liuottimia kokeillen.^{a,1}



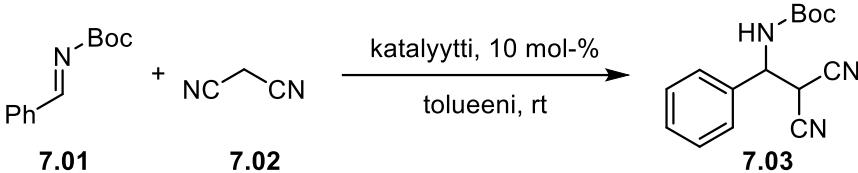
^aKaikissa reaktiossa käytettiin 1 mmol **6.08a** ml:ssa liuotinta. ^bEristetty saanto

7 Imiinien Mannich reaktiot

Enantioselektiivinen Mannich-reaktio on atomiekonominen hiili-hiili -sidoksen muodostusreaktio, joka mahdollistaa β -aminokarbonyylien funktionalisoinnin monipuolisesti.⁷⁷ 1,3-dikarbonyyliyhdisteiden Mannich-reaktiot olivat kuitenkin käytännössä rajattuja enoneihin⁷⁸, estereihin⁷⁹ ja nitroalkaaneihin⁸⁰. Malononitriili tunnetaan tärkeänä donorina, mutta sen käyttöä oli 2010-luvun alussa tutkittu vain harvoissa julkaisuissa^{81,82}. Sitten esimerkiksi rodium- ja palladiumkomplekseja on onnistuttu käyttämään katalyytteinä näissä reaktioissa.⁸³ Mannich-reaktio malononitriilin ja heikosti reaktiivisten imiinien välillä on haastava, sillä imiinin enolisointi on haastavaa eikä reaktiossa voi hyödyntää enamiinikatalyysiä.⁸⁴ Tämän *pro gradu* -tutkielman kokeellisessa osassa reaktioita pyritään katalysoimaan kvaternäärisellä karboksylaattisuolalla.

Malononitriilin ja *N*-*boc*-imiinien välisessä Mannich-reaktiossa syntyy β -aminomalononitriilejä. Niiden valmistaminen asymmetrisesti on ollut kiinnostava ja haastava aihe modernissa orgaanisessa synteessissä ja lääkeainekemiassa.⁸⁵ Ne ovat nimittäin helppo väylä biologisesti aktiivisten ja tärkeiden β -aminohappojen ja β -aminoamidien valmistamiseksi.⁸⁶ Myös esimerkiksi asymmetrisessä synteessissä ligandeina käytetyt 1,3-diamiinit voidaan helposti syntetisoida β -aminomalononitriileistä.⁸⁷

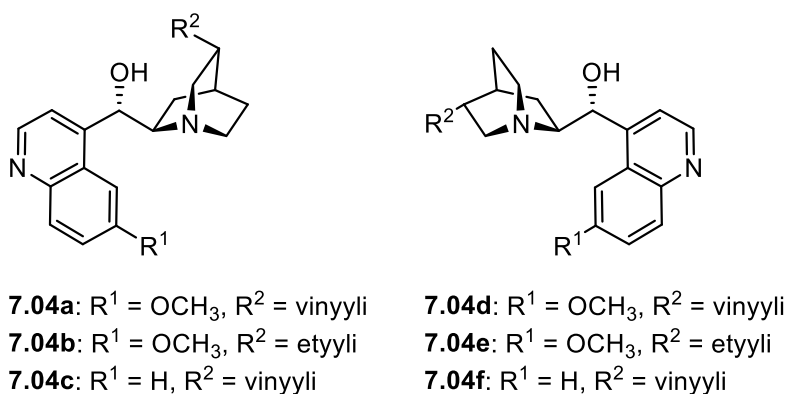
Yi *et al.*⁸⁴ tutkivat vuonna 2012 *N*-*boc*-imiinien reaktiivisuutta malononitriilin kanssa. Alussa reaktiota kokeiltiin tolueenissa proliiniamidin katalysoimana. Kun 10 h reaktion jälkeen lähes lainkaan lähtöaineita ei ollut kulunut (taulukko 16, koe 1), päätettiin katalyytti vaihtaa prolinoliksi. Reaktion saanto jäi 35 %:iin, eikä se ollut enantioselektiivinen (taulukko 16, koe 2). Helposti saatavilla olevilla alkaloideilla (kuva 5) reaktio eteni loppuun asti erinomaisilla saannoilla ja hyvillä enantioselektiivisyyksillä (taulukko 16, kokeet 3–8). Kaikista kokeilluista katalyyteistä kinkoniini **7.04c** osoittautui parhaaksi, sillä se tuotti 97 % saannon ja 67 % enantioselektiivisyyden (taulukko 16, koe 5).⁸⁴

Taulukko 16. Mannich-reaktion katalyytin optimointi^a.⁸⁴


Koe	Katalyytti	Aika (h)	Saanto ^b (%)	ee ^c (%)
1	L-proliiniamidi	10	-	-
2	L-prolinoli	8	35	6
3	7.04a	6	95	46
4	7.04b	6	96	-25
5	7.04c	6	97	63
6	7.04d	6	96	-33
7	7.04e	6	98	27
8	7.04f	6	92	-52

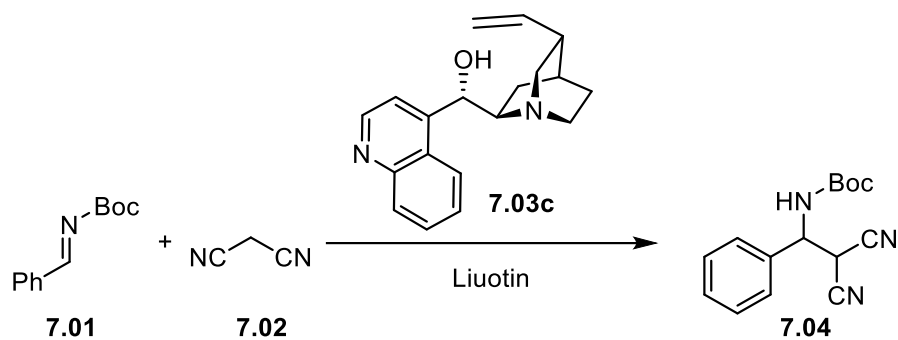
^aReaktio-olosuhteet: **7.01** (0,5 mmol), **7.02** (0,6 mmol) ja katalyytti (1 mol-%), 2 ml tolueenissa huoneenlämpötilassa. ^bEristetty saanto, ^cMääritetty kiraalisella HPLC:lla.

Reaktio-olosuhteet optimoitiin katalyytille **7.04c** kokeilemalla eri liuottimia ja vaihtelemalla katalyytin määrää (taulukko 17). DCM osoittautui hyvän saannon ja korkeamman enantioselektiivisyyden perusteella parhaaksi liuottimeksi (taulukko 19, koe 2).



Kuva 5. Mannich-reaktiossa käytetyt alkaloidit.⁸⁴

Kun katalyytin määrä pudotettiin 1 %:iin, havaittiin saannossa pieni lasku ja enantioselektiivisyyden paraneminen (taulukko 17, koe 9). Kun lämpötila laskettiin -60° C:een ja reaktioaika nostettiin 12 tuntiin, saatiin haluttua tuotetta 83 % enantioylimäärällä. (taulukko 17, koe 12).⁸⁴

Taulukko 17. Mannich-reaktion olosuhteiden optimointi^a.⁸⁴

Koe	Lataus (%)	Liuotin	Aika (h)	Lämpötila (° C)	Saanto ^b (%)	ee ^c (%)
1	10	Tol-H	6	rt	97	63
2	10	DCM	6	rt	96	70
3	10	DCE	6	rt	95	68
4	10	EtOH	6	rt	24	8
5	10	THF	6	rt	60	9
6	10	MeCN	6	rt	85	36
7	10	Heksaani	6	rt	30	7
8	0,5	DCM	24	rt	70	50
9	1	DCM	6	rt	92	74
10	5	DCM	6	rt	96	70
11	20	DCM	6	rt	98	71
12 ^d	1	DCM	12	-60	90	83

^aReaktio-olosuhteet: **7.01** (0,5 mmol), **7.02** (0,6 mmol) ja katalyytti **7.04c**, 2 ml liuottimessa huoneenlämpötilassa.

^bEristetty saanto, ^cMääritetty kiraalisella HPLC:lla. ^dReaktio-olosuhteet: **7.01** (0,5 mmol), **7.02** (0,6 mmol) ja katalyytti **7.04c**, 2 ml DCM:ssa -60° C:ssa.

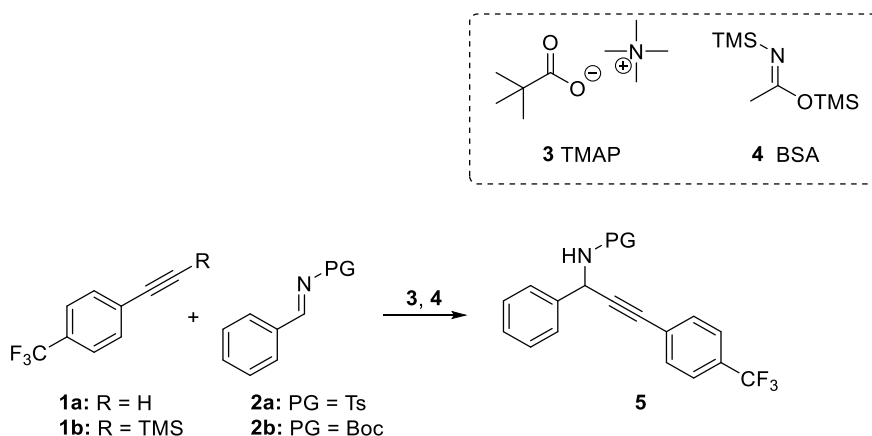
KOKEELLINEN OSA

8 Kokeellisen työn tarkoitus

Tämän työn tarkoituksena oli selvittää tetrametyyliammoniumpivalaatin (TMAP) käyttömahdollisuuksia katalyyttinä orgaanisessa synteesissä. Työ aloitettiin tutkimalla asetyleenien deprotonointia ja niiden reaktiivisuutta Boc- ja Ts-suojattujen imiinin kanssa. Tutkimuksia laajennettiin *tert*-butyyliasetaatin, dimetyylimalonaatin, γ -butyrolaktonin ja malononitriilin käyttöön nukleofiileinä reaktiossa asetyleenien sijaan. Malononitriilin havaittiin soveltuvan suoraan Mannich-tyyppiseen reaktioon Boc-suojattujen imiinin kanssa, sillä haluttuja tuotteita saatiin aikaan kohtalaisi ja hyvin saannoin. Karboksylaattikatalyyysi mahdollistaa aiempaa miedommat olosuhteet organokatalyyysissä.

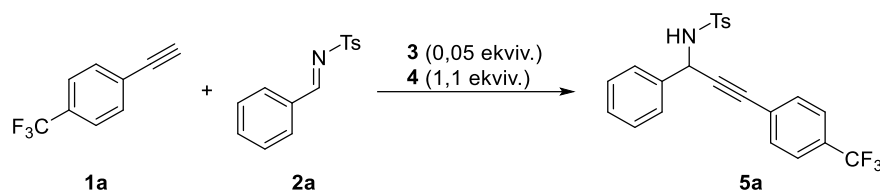
9 Kokeelliset tulokset

Kokeellinen työskentely aloitettiin yrittämällä atsa-Favorskii -reaktiota (kaavio 1.) asetyleenin **1a** ja imiinin **2a** välille. Katalyyttinä reaktiossa käytettiin TMAP **3** ja BSA **4**. Useista yrityksistä (taulukko 1) huolimatta haluttua tuotetta ei saatu syntymään lainkaan. Useimmiten reaktiota ei joko tapahtunut lainkaan, tai lähtöaineet hajoivat reaktiossa. Puhdistetuista reaktioista voitiin tavallisesti ^1H NMR-mittauksissa havaita sivutuotteena syntyneen TMS-substituoitua asetyleeniä.



Kaavio 1. Yritetty atsa-Favorskii -reaktio.

Taulukko 1. Atsa-Favorskii -reaktiolle aluksi kokeillut reaktio-olosuhteet

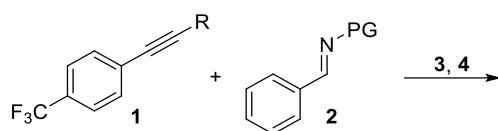


Koe	1 (ekviv.)	2 (ekviv.)	Aika (h)	Lämpötila (° C)	Liutin	5
1	1,0	1,5	4	-20	MeCN	0 %
2	1,0	1,5	20	0 => 20	MeCN	0 %
3	1,0	1,5	36	40 => 80	MeCN	0 %
4	1,0	1,5	72	40	MeCN	0 %
5	1,0	1,5	72	40	DCM	0 %
6	-	1,5	72	40	MeCN	0 %
7	1,0	1,5	17	110	DMSO	0 %
8	1,0	1,5	17	110	Tol-H	0 %

Huomattiin, että 80 °C lämpötilassa reaktiossa syntyi tuntematonta voimakkaasti fluoresoivaa yhdistettä (taulukko 1, koe 3). Sitä syntyi kuitenkin niin vähän, ettei sen karakterisointi luotettavasti onnistunut. Uutta yllättävää sivutuotetta yritettiin valmistaa taulukon 2 mukaisesti. Ei-toivotun sivutuotteen, TMS-substituoidun asetyleenin, syntyminen kilpailevana reaktiona yritettiin estää käyttämällä valmiiksi lähtöaineena asetyleeniä **1b** (taulukko 2, koe 3).

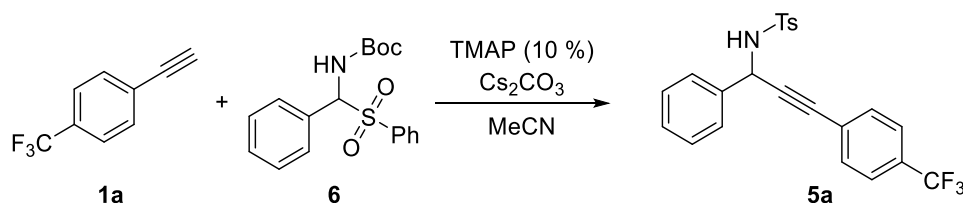
Yllättäen muodostuneen fluoresoivan sivutuotteen saantoa pyrittiin parantamaan kokeilemalla reaktiolle erilaisia lähtöaineiden suhteita 40° C:een lämpötilassa (taulukko 2, kokeet 5–10). Kokeissa ei havaittu fluoresoivan sivutuotteen syntymistä. Vaikka haluttua tuotetta vastaava täplä tulikin näkyviin TLC-levyllä (taulukko 2, kokeet 1 ja 2), fluoresoivaa sivutuotetta ei saatu eristettyä riittävästi sen luotettavaan analysointiin. Havaittiin, ettei valmiiksi TMS-substituoidun asetyleenin käyttäminen parantanut saantoa lainkaan. Mitään reaktiota ei ollut havaittavissa ilman BSA:n läsnäoloa reaktioseoksessa (taulukko 2, koe 3).

Taulukko 2. Atsa-Favorskii -reaktio, jossa yritettiin tuottaa fluoresoivaa sivutuotetta uudelleen



Koe	1 (ekviv.)	2 (ekviv.)	3 (ekviv.)	4 (ekviv.)	Aika (h)	T (° C)	Tulos
1	1,0 1a	1,5 2a	0,05	1,1	42	80	Fluoresoiva sivutuote
2	1,0 1a	2,0 2a	0,05	1,1	18 h	80	Fluoresoiva sivutuote
3	1,0 1b	1,0 2a	0,10	-	72 h	40	Ei reaktiota
4	1,0 1a	1,1 2a	0,10	1,1	72 h	20	Ei reaktiota
5	1,0 1a	1,1 2b	10	1,5	24	40	47 % 1b (0 % 5)
6	1,5 1a	1,0 2a	5	1,1	48	40	Ei reaktiota
7	1,0 1a	2,0 2a	5	1,1	48	40	46 % BSA (4)
8	1,0 1a	1,0 2a	5	1,1	48	40	Ei reaktiota
9	1,0 1a	2,5 2a	5	1,5	17	40	Lähtöaineiden hajoaminen
10	1,0 1a	2,5 2a	5	1,5	23	40	Lähtöaineiden hajoaminen

Boc-suojatun imiinin **2b** muodostamista *in situ* kokeiltiin käyttämällä lähtöaineena sen prekursoria **6** ja lisäämällä reaktioseokseen cesiumkarbonaattia. Hieman yllättäen, cesiumkarbonaatti aiheutti ainoastaan lähtöaineiden hajoamisen.

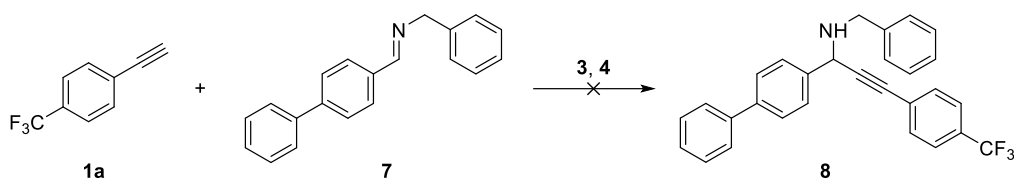
Taulukko 3. Atsa-Favorskii -reaktion yritykset siten, että imiini **2b** muodostettiin *in situ*.

Koe	1a (ekviv.)	6 (ekviv.)	CS ₂ CO ₃ (ekviv.)	4 (ekviv.)	Aika (h)	T (° C)	5a
1	1,0	-	-	1,1	72	20 => 80	0 %
2	1,0	1,0	-	3,0	24	80	0 %
3	1,0	1,0	1,5	1,5	24	80	0 %
4	1,0	1,0	1,5	-	24	80	0 %

Prekursorista saatiin kyllä TLC ja ¹H NMR perusteella aikaan haluttu lähtöaine *in situ*, mutta näissä taulukossa 3 kuvatuissa olosuhteissa ei havaittu muita toivotunlaisia tuloksia. Todettiin,

ettei prekursorin käyttäminen helpottanut tilannetta varsinaisen ongelman kanssa. Haluttua Favorskii-tuotetta ei syntynyt lainkaan ja kiinnostavan sivutuotteenkaan syntymistä ei havaittu.

Eroja imiinien reaktiivisuudessa kokeiltiin kaavion 2 mukaisesti. Kiinteät **7** (87 mg, 320 μmol , 1,07 ekviv.) ja **3** (6,7 mg, 38 μmol , 0,13 ekviv.) punnittiin Kimax-putkeen, huuhdottiin argonilla ja lisättiin 1 ml kuivaa asetonitriiliä. Lisättiin asetyleeni **1a** (49 μl , 300 μmol , 1,00 ekviv.) ja BSA **4** (110 μl , 450 μmol , 1,50 ekviv.). Jätettiin siniseksi muuttunut liuos reagoimaan yön yli. TLC perusteella arvioitiin, ettei reaktiota ollut tapahtunut, vaikka liuoksen väri oli muuttunut vihreäksi. Lämpötila nostettiin huoneenlämmöstä 40° C:seen ja jätettiin reagoimaan yön yli. Aamulla reaktioliuos oli tumma oranssi. Mitattiin ^1H NMR ja todettiin lähtöaineiden hajooneen.

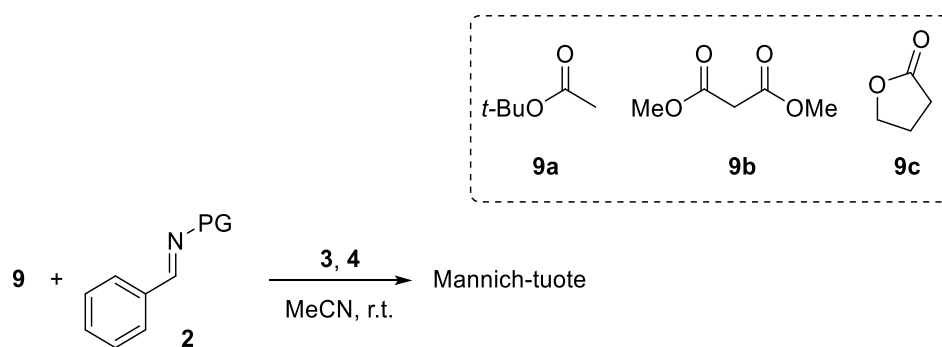


Kaavio 2. Yritys käyttää imiiniä **7** Atsa-Favorskii -reaktiossa

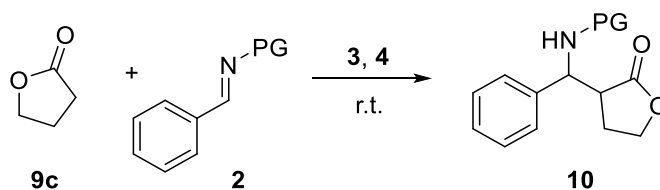
Koska työn kokeellisen osan tarkoituksena oli tutkia TMAP:n käyttöä katalyyttinä miedoissa olosuhteissa, päätettiin asetyleenien sijaan kokeilla muita nukleofiilejä. Iminien **2a** ja **2b** reaktiivisuutta kokeiltiin taulukossa 4 kuvatuin reaktio-olosuhtein.

Taulukon 4 reaktioissa havaittiin, että lähtöaineet **9a** ja **9b** eivät tuottaneet Mannich-tuotteita (taulukko 4, kokeet 1, 2 ja 4). Kyseiset lähtöaineet kyllä kuluivat reaktioissa loppuun, mutta ^1H NMR-mittauksissa ei havaittu halutuille yhdisteille tai lähtöaineille tunnusomaisia piikkejä. Sen sijaan γ -butyrolaktonin (**9c**) reaktioissa (taulukko 4, kokeet 3 ja 5) voitiin ^1H NMR-perusteella havaita kanelitriilin muodostumista. Niinpä päätettiin tehdä taulukon 5 kokeet γ -butyrolaktonin reaktiivisuuden selvittämiseksi. Yhtä poikkeusta lukuunottamatta reaktioita ei havaittu. Asetonitriilissä tehdyssä reaktiossa (taulukko 5, koe 3), jossa oli mukana BSA (**4**), syntyi 57 % kanelinitriiliä ^1H NMR-mittausten perusteella.

Taulukko 4. Yritetyt Mannich-reaktiot uusilla nukleofiileillä



Koe	9 (ekviv.)	2 (ekviv.)	3 (mol-%)	4 (ekviv.)	Aika (h)	Saanto (%)
1	1,0 9a	1,0	10	1,5	48	0
2	1,0 9b	1,0	10	1,5	48	0
3	1,0 9c	1,0	10	1,5	48	0
4	1,0 9b	1,0	10	1,5	24	0
5	1,0 9c	1,0	10	1,5	4	0

Taulukko 5. Yritetyt Mannich-reaktiot γ -butyrolaktonilla (**9c**)

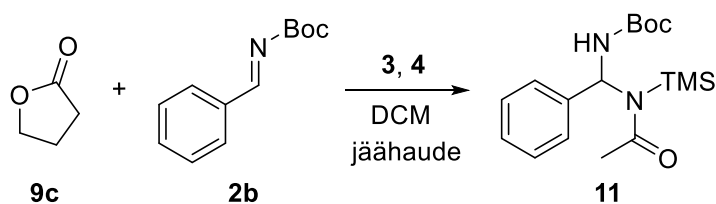
Koe	9c (ekviv.)	2 (ekviv.)	3 (mol-%)	4 (ekviv.)	Liutin	Aika	10
1	1,0	1,0 2a	10	-	MeCN	2 d	0 %
2	1,0	1,0 2b	10	-	MeCN	2 d	0 %
3	1,0	1,0 2b	10	1,5	MeCN	2,5 h	0 %
4	1,0	1,0 2b	10	1,5	DCM	24 h	0 %
5	1,0	1,0 2b	10	-	DCM	7 d	0 %
6	-	1,0 2b	10	-	MeCN	5 d	0 %

10 Kokeelliset menetelmät

Kaikki reaktiot, ellei toisin ilmoitettu, suoritettiin ilmalta ja kosteudelta suojattuna argonatmosfäärissä. Käytetyt lasiastiat kuivattiin uunissa tai kuumailmapuhaltimella ja kuivat liuottimet (MeCN, DCM, DMSO ja Tol-H) otettiin MBraun SPS-800 -liuotinkuivausjärjestelmästä. Muita reagensseja ja HPLC-laatuksia liuottimia ei käsitelty ennen niiden käyttöä. Reaktioiden seuranta ja R_f -arvojen laskenta tehtiin Merck silica gel F254 (200–400 mesh) -levyjen avulla. TLC-levyjen värjäykseen käytettiin ninhydriinia, kaliumpermanganaattia ja hydratsiinia. Tuotteiden puhdistuksessa käytettiin Merck silica gel 60 (230–400 mesh) -silikaa tai Teledyne Isco Combiflash R_f -laitetta ja RediSep R_f Gold (400-632 mesh) -kolonnia.

NMR-spektrien mittauksessa käytettiin Bruker Advance III 300 MHz ja Bruker Advance III 500 MHz -spektrometreja 303° K lämpötilassa. Spektrien siirtymät on ilmoitettu ppm-asteikolla suhteessa deuterioimattomaan jäännösluottimeen (^1H NMR CDCl_3 : $\delta = 7,26$ ppm ja ^{13}C NMR CDCl_3 $\delta = 77,16$ ppm. IR-spektrit mitattiin Bruker Tensor 27 FTIR-spektrometrillä. Tarkan massan määrittäminen tehtiin Agilent 6560 ESI-IM-QTOF-massaspektrometrillä Jyväskylän yliopiston kemian laitoksen massaspektrometripalveluiden toimesta. Tuotteiden sulamispisteet määritettiin Bibby-Stuart Scientific SMP3 -sulamispistemittarilla.

10.1 *tert*-butyyli (3-okso-1-fenylyli-2-(trimetyylisilyyli)butyyli)karbamaatti (11)



TMAP:n (3, 7,4 mg, 42 μmol , 0,14 ekviv.) liuokseen DCM:ssa (0,7 ml) lisättiin pipetillä 2b 66 mg (320 μmol , 1,04 ekviv.). Sekoitus käynnistettiin. γ -butyrolaktoni 9c (24 μl , 310 μmol ,

1,00 ekviv.) lisättiin ruiskulla ja reaktioliuos asetettiin jäähauteeseen. Kylmään reaktioseokseen lisättiin BSA 4 (110 µl, 450 µmol, 1,44 ekviv.). Seosta sekoitettiin 2,5 h, minkä jälkeen lisättiin vettä (10 ml) ja seos uutettiin etyyliasetaatilla (3×10 ml). Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin (Na₂SO₄), suodatettiin ja konsentroidtiin. Jäännös puhdistettiin Combiflash-laitteella.

Vihertävä öljy, 74 mg, (71 %)

R_f (EtOAc/*n*-heksaani 1:4) = 0,24

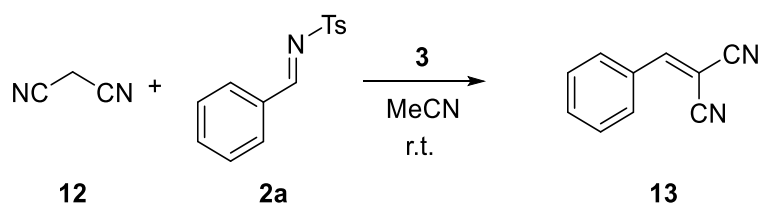
IR(cm⁻¹): 3401, 3325, 2976, 1687, 1671, 1550, 1508, 1367, 1315, 1248, 1159, 1077, 845, 735, 694, 600, 531

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,54 – 7,28 (m, 5H), 7,25 – 7,18 (m, 1H), 6,37 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 2,06 (s, 3H), 1.41 (s, 9H), 0.37 (s, 9H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 169,6; 157,7; 140,7; 128,5; 127,2; 125,2; 81,1; 61,7; 28,4; 23,4; 0,6

HRMS(ESI⁺): [M+Na]⁺ ionille [C₁₇H₂₈N₂O₃SiNa]⁺ laskettu *m/z* 359,1761; mitattu *m/z* 359,1759; Δ = 0,2 mDa

10.2 2-bentsylideenimalononitriili (13)



Kiinteät lähtöaineet **12** (46 mg, 690 µmol, 1,10 ekviv.), **2a** (164 mg, 630 µmol, 1,0 ekviv.) ja **3** (12 mg, 69 µmol, 0,11 ekviv.) liuotettiin kuivaan asetonitriiliin (1,0 ml). Muodostunutta väritöntä seosta sekoitettiin 23 h. Seokseen lisättiin vettä (10 ml) ja seos uutettiin etyyliasetaatilla (3×10 ml). Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin (Na₂SO₄), suodatettiin ja konsentroidtiin. Jäännös puhdistettiin Combiflash-laitteella.

Valkoinen kiinteä aine, 61 mg (63 %)

R_f (EtOAc/*n*-heksaani 1:4) = 0,48

Sp. = 78–84° C (kirjallisuus:⁸⁸ 80–82 ° C)

IR(cm⁻¹): 2300, 2222, 1587, 1565, 1489, 1449, 1295, 1230, 1214, 1185, 1163, 1100, 1068, 957, 831, 775, 754, 676, 615, 518, 424

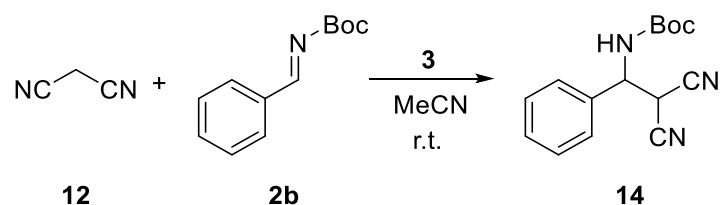
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,95–7,87 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,68 – 7,59 (m, 1H), 7,57 – 7,50 (m, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 160,0; 134,7; 131,1; 130,9; 129,8; 113,8; 112,7; 83,1

HRMS(ESI⁺): [M+H]⁺ ionille [C₁₀H₇N₂]⁺ laskettu *m/z* 155,0604; mitattu *m/z* 155,0606; Δ = 0,2 mDa

Mitattu data vastasi kirjallisuutta.⁸⁹

10.3 *tert*-butyyli (2,2-disyano-1-fenyylietyyli)karbamaatti (14)



Kiinteät lähtöaineet **12** (20 mg, 300 μmol, 1,00 ekviv.) ja **3** (5,5 mg, 31 μmol, 0,10 ekviv.) liuotettiin 1,0 ml kuivaa asetonitriiliä. Punnittiin **2b** (66 mg, 320 μmol, 1,07 ekviv.) pipetillä ja sekoitettiin huoneenlämmössä 23 tuntia. Seokseen lisättiin vettä (10 ml) ja seos uutettiin etyyliasetaatilla (3×10 ml). Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin (Na₂SO₄), suodatettiin ja konsentroititiin. Jäännös puhdistettiin Combiflash-laitteella.

Tumma öljy, 70 mg (85 %)

R_f (EtOAc/*n*-heksaani 1:4) = 0,34

IR(cm⁻¹): 3336, 2980, 2908, 1697, 1512, 1496, 1367, 1247, 1156, 1051, 1023, 882. 754, 700

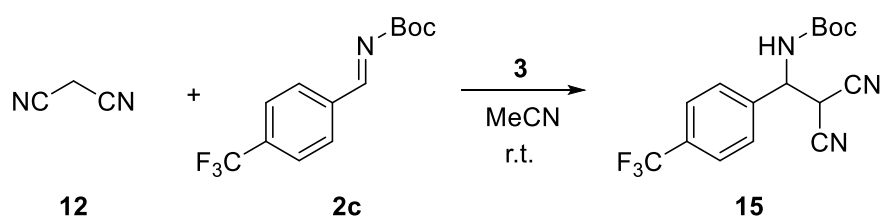
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,54 – 7,36 (m, 5H), 5,42 (leveä s/pilkkoutumaton m, 1H), 5,13 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,77 (leveä s, 1H), 1,47 (s, 9H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 155,0; 130,2; 129,6; 127,1; 111,2; 111,0; 81,9; 55,7; 29,8; 28,3

HRMS(ESI+): $[M+Na]^+$ ionille $[C_{15}H_{17}N_3O_2Na]^+$ laskettu m/z 294,1213; mitattu m/z 294,1213;
 $\Delta = 0,0$ mDa

Mitattu data vastasi kirjallisuutta.⁸³

10.4 *tert*-butyyli (2,2-disyano-1-(4-(trifluorometyyli)fenyyl)etyyli)- karbamaatti (15)



Kiinteät lähtöaineet **12** (31 mg, 470 μmol , 1,56 ekviv.), **2c** (82 mg, 300 μmol , 1,0 ekviv.) ja **3** (6 mg, 34 μmol , 0,11 ekviv.) liuotettiin 1,0 ml kuivaa asetonitriiliä ja sekoitettiin huoneenlämmössä 21 tuntia. Seokseen lisättiin vettä (10 ml) ja seos uutettiin etyyliasetaatilla (3 \times 10 ml). Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin (Na_2SO_4), suodatettiin ja konsentroidtiin. Jäännös puhdistettiin Combiflash-laitteella.

Valkoinen jauhe, 67 mg (66 %)

$R_f(\text{EtOAc}/n\text{-heksaani } 1:4) = 0,36$

Sp. = 120–122° C

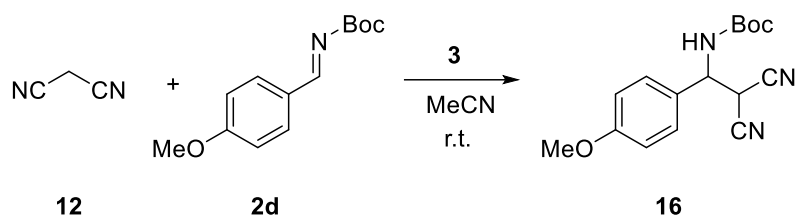
IR(cm^{-1}) 3375, 2981, 2930, 1690, 1510, 1325, 1250, 1131, 1018, 828, 613

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,72 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,60 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 5,41 (leveä s/pilkkoutumaton m, 1H), 5,23 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,75 (leveä s, 1H), 1,45 (s, 9H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 154,8; 137,8; 132,5 (q, $J = 33,0$ Hz), 127,8; 126,6 (q, $J = 3,7$ Hz), 123,6 (q, $J = 272,5$ Hz), 111,0; 110,7; 82,4; 55,3; 29,8; 28,2

HRMS(ESI+): $[M+Na]^+$ ionille $[C_{16}H_{16}N_3O_2F_3Na]^+$ laskettu m/z 362,1087; mitattu m/z 362,1099; $\Delta = 1,2$ mDa

10.5 *tert*-butyyli (2,2-disyano-1-(4-metoksifenyyli)etyyli)karbamaatti (16)



Kiinteät lähtöaineet **12** (24 mg, 360 μmol , 1,05 ekviv.), **2d** (80 mg, 340 μmol , 1,0 ekviv.) ja **3** (7,3 mg, 42 μmol , 0,12 ekviv.) liuotettiin 1,0 ml kuivaa asetonitriiliä ja sekoitettiin huoneenlämmössä 24 tuntia. Seokseen lisättiin vettä (10 ml) ja seos uutettiin etyyliasetaatilla (3 \times 10 ml). Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin (Na_2SO_4), suodatettiin ja konsentroidtiin. Jäännös puhdistettiin Combiflash-laitteella.

Valkoinen jauhe, 62 mg (61 %)

R_f (EtOAc/*n*-heksaani 1:4) = 0,26

Sp. = 95–122° C

IR(cm^{-1}): 2979, 2934, 1697, 1503, 1245, 1156, 1029, 753

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,40 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,97 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 5,24 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 5,02 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,79 (leveä s, 1H), 3,83 (s, 3H), 1,47 (s, 9H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 161,0; 155,1; 128,5; 125,9; 115,0; 111,4; 111,1; 81,9; 55,5; 29,9; 28,3

HRMS(ESI⁺): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ionille $[\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{Na}]^+$ laskettu m/z 324,1319 ; mitattu m/z 324,1328; $\Delta = 0,9$ mDa

Mitattu data vastasi kirjallisuutta.⁸³

11. Yhteenveto

Tämän *pro gradu* -tutkielman kirjallisessa osassa perehdyttiin karboksylaatti-ionien merkitykseen katalyysissa. On todettu, että aminohappo proliinilla havaittu laaja karboksylaattianionien aikaansaama vetysidosverkko on merkittävässä roolissa niin saannon kuin enantioylimääränkin kannalta. Ilmiö tunnetaan myös silloin, kun karboksylaatti on katalyytin kvaternäärisen kationin vastaionina. Tuoreet tutkimustulokset osoittavat myös, että karboksylaattianioni on vedettömissä ja aproottisissa olosuhteissa paljon luultua voimakkaampi emäs ja että sitä voidaan käyttää jopa tunnettujen menetelmien sijaan tehokkuudesta tinkimättä.

Kokeellisessa osassa kartoitettiin tetrametyyliammoniumpivalaatin (TMAP) käyttömahdollisuuksia katalyyttisenä emäksenä kuivissa ja aproottisissa olosuhteissa. Tarkoituksena oli valmistaa atsa-Favorskii -tuotteita *N*-*boc*-imiineistä ja alkyyneistä ja Mannich-tuotteita *N*-*boc*-imiineistä ja useista erilaisista nukleofiileista.

Atsa-Favorskii -reaktiot eivät onnistuneet toivotulla tavalla. Yleensä mitään reaktiota ei joko tapahtunut tai tuloksena saatiin lähtöaineiden hajoaminen. Todennäköinen syy lähtöaineiden hajoamiselle on avustavana emäksenä käytetty BSA 4. TMAP 3 ei itsessään vaikuttanut olevan riittävän vahva emäs katalysoimaan kyseistä reaktiota, mutta BSA läsnäolo reaktiossa ei lukuisista yrityksistä huolimatta tuottanut toivotunlaista tulosta. Tulevaisuudessa jokin BSA:n hieman vähemmän reaktiivinen johdannainen voi olla vastaus ongelmaan.

Mannich-reaktioita yritettäessä useimmat yritetyt nukleofiilit eivät olleet riittävän happamia reagoimaan TMAP:n kanssa. γ -butyrolaktoni antoi hieman toivoa onnistuneesta reaktiosta ja lopulta malononitriili tuotti haluttuja tuotteita. Aika ei riittänyt kovinkaan laajan substraattivalikoiman tutkimiseen, mutta kaiken kaikkiaan projektissa onnistuttiin saamaan aikaan kirjallisuudesta tuttu reaktio uudella katalyyttisysteemillä. On mahdollista, että malononitriilin protoni on niin hapan, ettei katalyyttiä tarvita lainkaan. Tämä asia jää mielenkiintoiseksi tutkimuskohteeksi tulevaisuuteen.

Kirjallisuus

1. Lee, J. H. ja Lee, S. H., Efficient Synthesis of N -Carbamoylpropargylamines from α -Amido Sulfones Using Dimethylalkynylaluminum Reagents, *Synth.*, **2022**, *54*, 2233–2241.
2. Egorova, K. S. ja Ananikov, V. P., Toxicity of Metal Compounds: Knowledge and Myths, *Organometallics*, **2017**, *36*, 4071–4090.
3. Cattelan, L.; Noè, M.; Selva, M.; Demitri, N. ja Perosa, A., Methyltriphenylphosphonium Methylcarbonate, an All-In-One Wittig Vinylation Reagent, *ChemSusChem*, **2015**, *8*, 3963–3966.
4. Vetter, A. C.; Gilheany, D. G. ja Nikitin, K., Wittig Olefination Using Phosphonium Ion-Pair Reagents Incorporating an Endogenous Base, *Org. Lett.*, **2021**, *23*, 1457–1462.
5. Uraguchi, D.; Ueki, Y. ja Ooi, T., Chiral tetraaminophosphonium carboxylate-catalyzed direct mannich-type reaction, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 14088–14089.
6. Auria-Luna, F.; Marqués-López, E.; Gimeno, M.; Alegre-Requena, J. V ja Herrera, R., Understanding chiral proton organocatalysis using cinchonium derivatives, **2023**.
7. Riuttamäki, S.; Laczkó, G.; Madarász, Á.; Földes, T.; Pápai, I.; Bannykh, A. ja Pihko, P. M., Carboxylate catalyzed isomerization of β,γ -unsaturated NAC thioesters, *ChemRxiv*, **2022**.
8. Mulholland, A. J. ja Richards, W. G., Acetyl-CoA Enolization in Citrate Synthase: A Quantum Mechanical/Molecular Mechanical (QM/MM) Study.
9. Pollack, R. M., Enzymatic mechanisms for catalysis of enolization: ketosteroid isomerase, *Bioorg. Chem.*, **2004**, *32*, 341–353.
10. Hamed, R. B.; Batchelar, E. T.; Clifton, I. J. ja Schofield, C. J., Mechanisms and structures of crotonase superfamily enzymes - How nature controls enolate and oxyanion reactivity, *Cell. Mol. Life Sci.*, **2008**, *65*, 2507–2527.
11. Harms, M. J.; Castañeda, C. A.; Schlessman, J. L.; Sue, G. R.; Isom, D. G.; Cannon, B. R. ja García-Moreno E., B., The pKa values of acidic and basic residues buried at the same internal location in a protein are governed by different factors, *J. Mol. Biol.*, **2009**, *389*, 34.
12. Gerlt, J. A. ja Gassman, P. G., An explanation for rapid enzyme-catalyzed proton abstraction from carbon acids: Importance of late transition states in concerted

- mechanisms, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 11552–11568.
13. Schwans, J. P.; Sunden, F.; Gonzalez, A.; Tsai, Y. ja Herschlag, D., Evaluating the catalytic contribution from the oxyanion hole in ketosteroid isomerase, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 20052–20055.
 14. Partanen, S. T.; Novikov, D. K.; Popov, A. N.; Mursula, A. M.; Kalervo Hiltunen, J. ja Wierenga, R. K., The 1.3 Å Crystal Structure of Human Mitochondrial Δ^3 - Δ^2 -Enoyl-CoA Isomerase Shows a Novel Mode of Binding for the Fatty Acyl Group, *J. Mol. Biol.*, **2004**, *342*, 1197–1208.
 15. RCSB PDB - 1SG4: Crystal structure of human mitochondrial delta3-delta2-enoyl-CoA isomerase, <https://www.rcsb.org/structure/1sg4> (11.8.2023).
 16. Tshepelevitsh, S.; Kütt, A.; Lõkov, M.; Kaljurand, I.; Saame, J.; Heering, A.; Plieger, P. G.; Vianello, R. ja Leito, I., On the Basicity of Organic Bases in Different Media, *European J. Org. Chem.*, **2019**, 2019, 6735–6748.
 17. Kaupmees, K.; Trummal, A. ja Leito, I., Basicities of strong bases in water: A computational study, *Croat. Chem. Acta*, **2014**, *87*, 385–395.
 18. Barrón, D.; Butí, S.; Ruiz, M. ja Barbosa, J., Preferential solvation in the THF-water mixtures. Dissociation constants of acid components of pH reference materials, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **1999**, *1*, 295–298.
 19. Miller, N. E., A Pyrolytic Synthesis of Ylides. Isolation of Trimethylphosphinetrimethylsilylmethylene, *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 390–391.
 20. Firaha, D. S.; Gibalova, A. V. ja Hollóczki, O., Basic Phosphonium Ionic Liquids as Wittig Reagents, *ACS Omega*, **2017**, *2*, 2901–2911.
 21. Dunne, E. C.; Coyne, É. J.; Crowley, P. B. ja Gilheany, D. G., Co-operative ortho-effects on the Wittig reaction. Interpretation of stereoselectivity in the reaction of ortho-halo-substituted benzaldehydes and benzyliidenetriphenylphosphoranes, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 2449–2453.
 22. Zhang, X. M. ja Bordwell, F. G., Equilibrium Acidities and Homolytic Bond Dissociation Energies of the Acidic Carbon-Hydrogen Bonds in P-Substituted Triphenylphosphonium Cations, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 968–972.
 23. Martin, K.; Nõges, J.; Haav, K.; Kadam, S. A.; Pung, A. ja Leito, I., Exploring Selectivity of 22 Acyclic Urea-, Carbazole- and Indolocarbazole-Based Receptors towards 11

- Monocarboxylates, *European J. Org. Chem.*, **2017**, 2017, 5231–5237.
24. Vetter, A. C.; Müller-Bunz, H.; Muldoon, J. ja Nikitin, K., Quaternary Phosphonium Carboxylates: Structure, Dynamics and Intriguing Olefination Mechanism, *Synth.*, **2022**, *54*, 1745–1752.
 25. Uraguchi, D.; Ueki, Y. ja Ooi, T., Chiral organic ion pair catalysts assembled through a hydrogen-bonding network, *Science (80-.)*, **2009**, *326*, 120–123.
 26. Lee, T. B.; Oh, S.; Gohndrone, T. R.; Morales-Collazo, O.; Seo, S.; Brennecke, J. F. ja Schneider, W. F., CO₂ Chemistry of Phenolate-Based Ionic Liquids, *J. Phys. Chem. B*, **2016**, *120*, 1509–1517.
 27. Nikitin, K.; Müller-Bunz, H. ja Gilheany, D., Direct evidence of a multicentre halogen bond: Unexpected contraction of the P-XXX-P fragment in triphenylphosphine dihalides, *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, 1434–1436.
 28. Nikitin, K.; Jennings, E. V.; Al Sulaimi, S.; Ortin, Y. ja Gilheany, D. G., Dynamic Cross-Exchange in Halophosphonium Species: Direct Observation of Stereochemical Inversion in the Course of an S_N2 Process, *Angew. Chemie - Int. Ed.*, **2018**, *57*, 1480–1484.
 29. Nikitin, K.; Müller-Bunz, H.; Muldoon, J. ja Gilheany, D. G., Mysterious Decomposition of Alkoxyphosphonium Chlorides: Postulated Involvement of the HCl₂ Anion and Its Capture in the Solid State, *Chem. - A Eur. J.*, **2017**, *23*, 4794–4802.
 30. Ando, W. ja Sekiguchi, A., Direct Synthesis of Terminal Olefins from Ketones. Application of (Chloromethyl)trimethylsilane to a Wittig Reaction, *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 413–415.
 31. Yamada, S. ichi ja Otani, G., Asymmetric synthesis with amino acid II asymmetric synthesis of optically active 4,4-disubstituted-cyclohexenone, *Tetrahedron Lett.*, **1969**, *10*, 4237–4240.
 32. Hajos, Z. G. ja Parrish, D. R., Asymmetric synthesis of bicyclic intermediates of natural product chemistry, *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 1615–1621.
 33. List, B.; Lerner, R. A. ja Barbas, C. F., Proline-catalyzed direct asymmetric aldol reactions, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 2395–2396.
 34. Bahmanyar, S. ja Houk, K. N., The origin of stereoselectivity in proline-catalyzed intramolecular aldol reactions, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 12911–12912.

35. Agami, C.; Puchot, C. ja Sevestre, H., Is the mechanism of the proline-catalyzed enantioselective aldol reaction related to biochemical processes ?, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 1501–1504.
36. Rajagopal, D.; Moni, M. S.; Subramanian, S. ja Swaminathan, S., Proline mediated asymmetric ketol cyclization: A template reaction, *Tetrahedron Asymmetry*, **1999**, *10*, 1631–1634.
37. List, B.; Pojarliev, P.; Biller, W. T. ja Martin, H. J., The proline-catalyzed direct asymmetric three-component Mannich reaction: Scope, optimization, and application to the highly enantioselective synthesis of 1,2-amino alcohols, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 827–833.
38. Yamaguchi, M.; Yokota, N. ja Minami, T., The Michael addition of dimethyl malonate to α,β -unsaturated aldehydes catalysed by proline lithium salt, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1991**, 1088–1089.
39. Shi, M.; Jiang, J. K. ja Li, C. Q., Lewis base and L-proline co-catalyzed Baylis-Hillman reaction of arylaldehydes with methyl vinyl ketone, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 127–130.
40. List, B., Direct catalytic asymmetric alpha-amination of aldehydes, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 5656–5657.
41. List, B., Proline-catalyzed asymmetric reactions, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 5573–5590.
42. McGraw-Hill Higher Education, pKa and pI values, <https://www.chem.ucalgary.ca/courses/351/Carey5th/Ch27/ch27-1-4-2.html> (27.8.2023).
43. List, B., Asymmetric aminocatalysis, *Synlett*, **2001**, 1675–1686.
44. Heine, A.; DeSantis, G.; Luz, J. G.; Mitchell, M.; Wong, C. H. ja Witson, I. A., Observation of covalent intermediates in an enzyme mechanism at atomic resolution, *Science (80-.)*, **2001**, *294*, 369–374.
45. Hajos, Z. G. ja Parrish, D. R., German patent, DE 2102623, 1971.
46. Danishefsky, S. J.; Masters, J. J.; Young, W. B.; Link, J. T.; Snyder, L. B.; Magee, T. V.; Jung, D. K.; Isaacs, R. C. A.; Bornmann, W. G.; Alaimo, C. A.; Coburn, C. A. ja Di Grandi, M. J., Total synthesis of baccatin III and taxol, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 2843–2859.

47. Agami, C.; Meynier, F.; Puchot, C.; Guilhem, J. ja Pascard, C., Stereochemistry-59: New insights into the mechanism of the proline-catalyzed asymmetric robinson cyclization; structure of two intermediates. asymmetric dehydration, *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 1031–1038.
48. Sakthivel, K.; Notz, W.; Bui, T. ja Barbas, C. F., Amino acid catalyzed direct asymmetric aldol reactions: A bioorganic approach to catalytic asymmetric carbon-carbon bond-forming reactions, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 5260–5267.
49. Hoang, L.; Bahmanyar, S.; Houk, K. N. ja List, B., Kinetic and stereochemical evidence for the involvement of only one proline molecule in the transition states of proline-catalyzed intra- and intermolecular aldol reactions, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 16–17.
50. List, B.; Hoang, L. ja Martin, H. J., New mechanistic studies on the proline-catalyzed aldol reaction, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **2004**, *101*, 5839–5842.
51. Yamasaki, S.; Iida, T. ja Shibasaki, M., Direct catalytic asymmetric Mannich reaction of unmodified ketones: Cooperative catalysis of an AlLibis(binaphthoxide) complex and $\text{La}(\text{OTf})_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$, *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 8857–8867.
52. Betancort, J. M. ja Barbas, C. F., Catalytic direct asymmetric Michael reactions: Taming naked aldehyde donors, *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 3737–3740.
53. Zhong, G.; Hoffmann, T.; Lerner, R. A.; Danishefsky, S. ja Barbas, C. F., Antibody-catalyzed enantioselective Robinson annulation, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 8131–8132.
54. Notz, W.; Tanaka, F. ja Barbas, C. F., Enamine-based organocatalysis with proline and diamines: The development of direct catalytic asymmetric aldol, Mannich, Michael, and Diels-Alder reactions, *Acc. Chem. Res.*, **2004**, *37*, 580–591.
55. Notz, W.; Sakthivel, K.; Bui, T.; Zhong, G. ja Barbas, C. F., Amine-catalyzed direct asymmetric Mannich-type reactions, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 199–201.
56. Notz, W.; Watanabe, S. I.; Chowdari, N. S.; Zhong, G.; Betancort, J. M.; Tanaka, F. ja Barbas, C. F., The scope of the direct proline-catalyzed asymmetric addition of ketones to imines, *Adv. Synth. Catal.*, **2004**, *346*, 1131–1140.
57. De Ferra, L. ja Massardo, P., Process for the preparation of 3-substituted 4-phenyl-piperidine derivative, US 6444822 B1, 2002.

58. Hirai, Y.; Terada, T.; Yamazaki, T. ja Momose, T., Heterocycles in asymmetric synthesis. Part 1. Construction of the chiral building blocks for enantioselective alkaloid synthesis via an asymmetric intramolecular Michael reaction, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1992**, 509–516.
59. Liu, X.; Qin, B.; Zhou, X.; He, B. ja Feng, X., Catalytic asymmetric cyanosilylation of ketones by a chiral amino acid salt, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 12224–12225.
60. Gregory, R. J. H., Cyanohydrins in Nature and the Laboratory: Biology, Preparations, and Synthetic Applications, *Chem. Rev.*, **1999**, *99*, 3649–3682.
61. Chen, F. X. ja Feng, X., Synthesis of racemic tertiary cyanohydrins, *Synlett*, **2005**, 892–899.
62. Liu, B.; Feng, X.; Chen, F.; Zhang, G.; Cui, X. ja Jiang, Y., Enantioselective Strecker reaction promoted by chiral N-oxides, *Synlett*, **2001**, *2001*, 1551–1554.
63. Chuit, C.; Corriu, R. J. P.; Reye, C. ja Young, J. C., Reactivity of Penta- and Hexacoordinate Silicon Compounds and Their Role as Reaction Intermediates, *Chem. Rev.*, **1993**, *93*, 1371–1448.
64. Peng, D.; Zhou, H.; Liu, X.; Wang, L.; Chen, S. ja Feng, X., Enantioselective cyanoformylation of aldehydes catalyzed by a chiral quaternary ammonium salt and triethylamine, *Synlett*, **2007**, 2448–2450.
65. Zhou, H.; Chen, F. X.; Qin, B.; Feng, X. ja Zhang, G., Cyanosilylation of ketones catalyzed by quaternary ammonium salt and N-oxide, *Synlett*, **2004**, 1077–1079.
66. McNaught, A. D. ja Wilkinson, A., Onium Compounds. Teoksessa: *The IUPAC Compendium of Chemical Terminology*, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1997, s. 4291.
67. Uraguchi, D.; Sakaki, S. ja Ooi, T., Chiral tetraaminophosphonium salt-mediated asymmetric direct Henry reaction, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 12392–12393.
68. Viso, A.; Fernández de la Pradilla, R.; García, A. ja Flores, A., α,β -diamino acids: Biological significance and synthetic approaches, *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 3167–3196.
69. Trost, B. M.; Chung, C. K. ja Pinkerton, A. B., Stereocontrolled total synthesis of (+)-streptazolin by a palladium-catalyzed reductive diyne cyclization, *Angew. Chemie - Int. Ed.*, **2004**, *43*, 4327–4329.

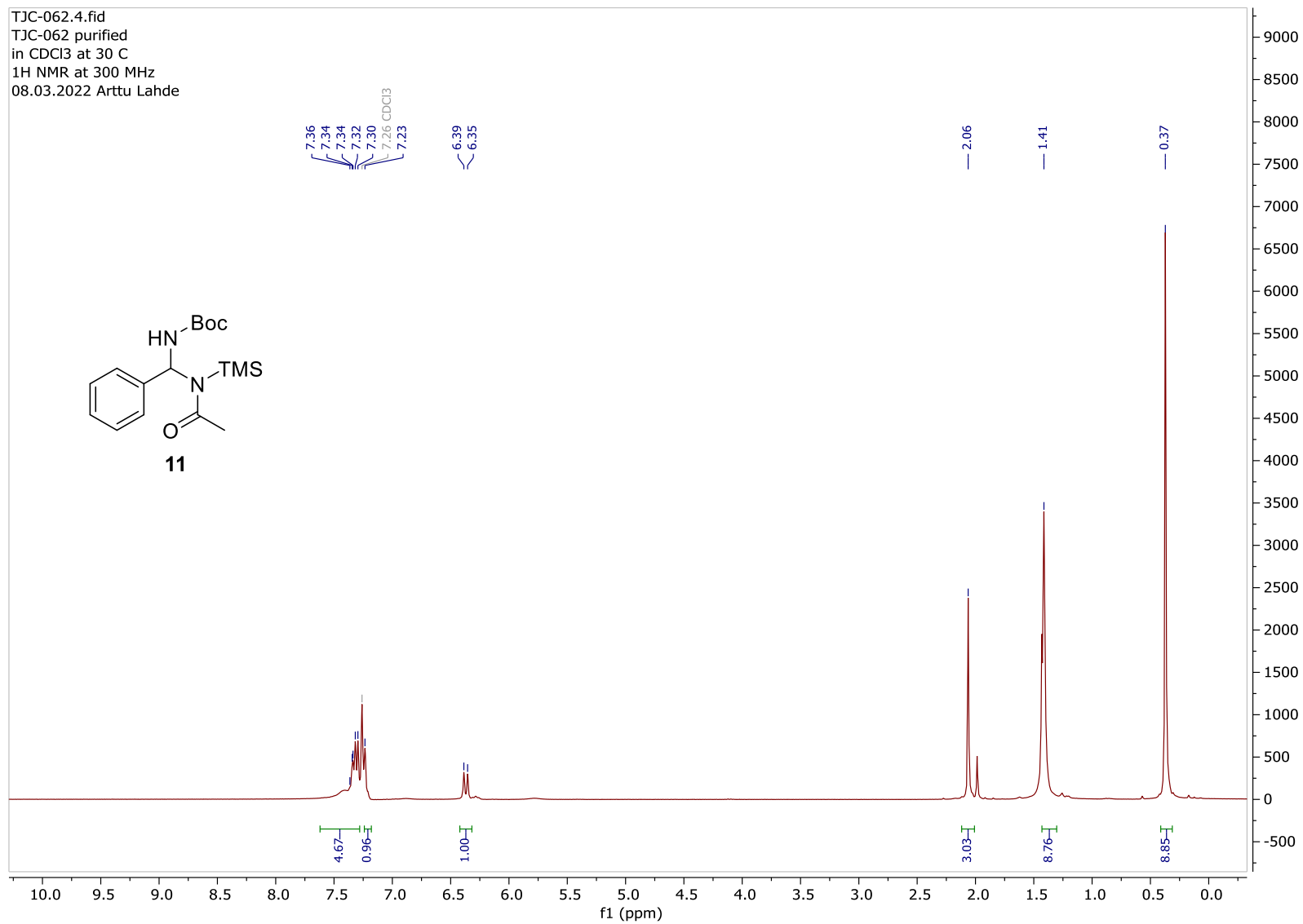
70. Fleming, J. J. ja Du Bois, J., A synthesis of (+)-saxitoxin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 3926–3927.
71. Yamamoto, Y.; Hayashi, H.; Saigoku, T. ja Nishiyama, H., Domino coupling relay approach to polycyclic pyrrole-2-carboxylates, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 10804–10805.
72. Verrier, C.; Carret, S. ja Poisson, J. F., Asymmetric addition of alkoxy ethynyl anion to chiral N-sulfinyl imines, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 5122–5125.
73. Li, Z. ja Li, C. J., CuBr-catalyzed efficient alkynylation of sp³ C-H bonds adjacent to a nitrogen atom, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 11810–11811.
74. Blay, G.; Cardona, L.; Pedro, J. R. ja Sanz-Marco, A., Enantioselective zinc-mediated conjugate addition of terminal alkynes to enones, *Chem. - A Eur. J.*, **2012**, *18*, 12966–12969.
75. Tong, S.; Wang, Q.; Wang, M. X. ja Zhu, J., Switchable [3+2] and [4+2] Heteroannulation of Primary Propargylamines with Isonitriles to Imidazoles and 1,6-Dihydropyrimidines: Catalyst Loading Enabled Reaction Divergence, *Chem. - A Eur. J.*, **2016**, *22*, 8332–8338.
76. Petrini, M. ja Torregiani, E., TiCl₄-promoted addition of nucleophiles to open chain α -amidoalkylphenyl sulfones, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 5999–6003.
77. Arrayás, R. G. ja Carretero, J. C., Catalytic asymmetric direct mannich reaction: A powerful tool for the synthesis of α,β -diamino acids, *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, *38*, 1940–1948.
78. Hatano, M.; Horibe, T. ja Ishihara, K., Chiral lithium(I) binaphtholate salts for the enantioselective direct Mannich-type reaction with a change of syn/anti and absolute stereochemistry, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 56–57.
79. Song, J.; Wang, Y. ja Deng, L., The Mannich reaction of malonates with simple imines catalyzed by bifunctional cinchona alkaloids: Enantioselective synthesis of β -amino acids, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 6048–6049.
80. Bernardi, L.; Fini, F.; Herrera, R. P.; Ricci, A. ja Sgarzani, V., Enantioselective aza-Henry reaction using cinchona organocatalysts, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 375–380.
81. Taylor, M. S. ja Jacobsen, E. N., Enantioselective Michael additions to α,β -unsaturated imides catalyzed by a salen-al complex, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 11204–11205.

82. Taylor, M. S.; Zalatan, D. N.; Lerchner, A. M. ja Jacobsen, E. N., Highly enantioselective conjugate additions to α,β -unsaturated ketones catalyzed by a (salen)Al complex, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 1313–1317.
83. Arai, T.; Moribatake, T. ja Masu, H., Chiral Bis(imidazolidine)-Derived NCN Pincer Rh Complex for Catalytic Asymmetric Mannich Reaction of Malononitrile with N-Boc Imines, *Chem. - A Eur. J.*, **2015**, *21*, 10671–10675.
84. Lu, Z.; Xie, C.; Zhou, W.; Duan, Z.; Han, J. ja Pan, Y., Cinchona alkaloid-catalyzed asymmetric direct mannich reaction of malononitrile to imine for synthesis of β -amino malononitrile, *Chinese J. Chem.*, **2012**, *30*, 2333–2337.
85. Nemoto, H.; Ma, R.; Kawamura, T.; Kamiya, M. ja Shibuya, M., Synthesis of α -amino acid precursors directly from aldehydes using masked acyl cyanide reagents and N,O-dialkylated hydroxylamines, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 6038–6043.
86. Chen, Y. C.; Xue, D.; Deng, J. G.; Cui, X.; Zhu, J. ja Jiang, Y. Z., Efficient asymmetric transfer hydrogenation of activated olefins catalyzed by ruthenium amido complexes, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 1555–1558.
87. Hirose, T.; Sugawara, K. ja Kodama, K., Switching of enantioselectivity in the catalytic addition of diethylzinc to aldehydes by regioisomeric chiral 1,3-amino sulfonamide ligands, *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 5413–5428.
88. Sultana, S.; Kumar, G.; Sarma, L. S.; Venkatramu, V. ja Gangi Reddy, N. C., Nitrogen-Doped TiO₂ Nanotubes-Catalyzed Synthesis of Small D- π -A-Type Knoevenagel Adducts and β -Enaminones, *European J. Org. Chem.*, **2023**, *26*.
89. Li, Q.; Wang, X.; Yu, Y.; Chen, Y. ja Dai, L., Tailoring a magnetically separable NiFe₂O₄nanoparticle catalyst for Knoevenagel condensation, *Tetrahedron*, **2016**, *72*, 8358–8363.

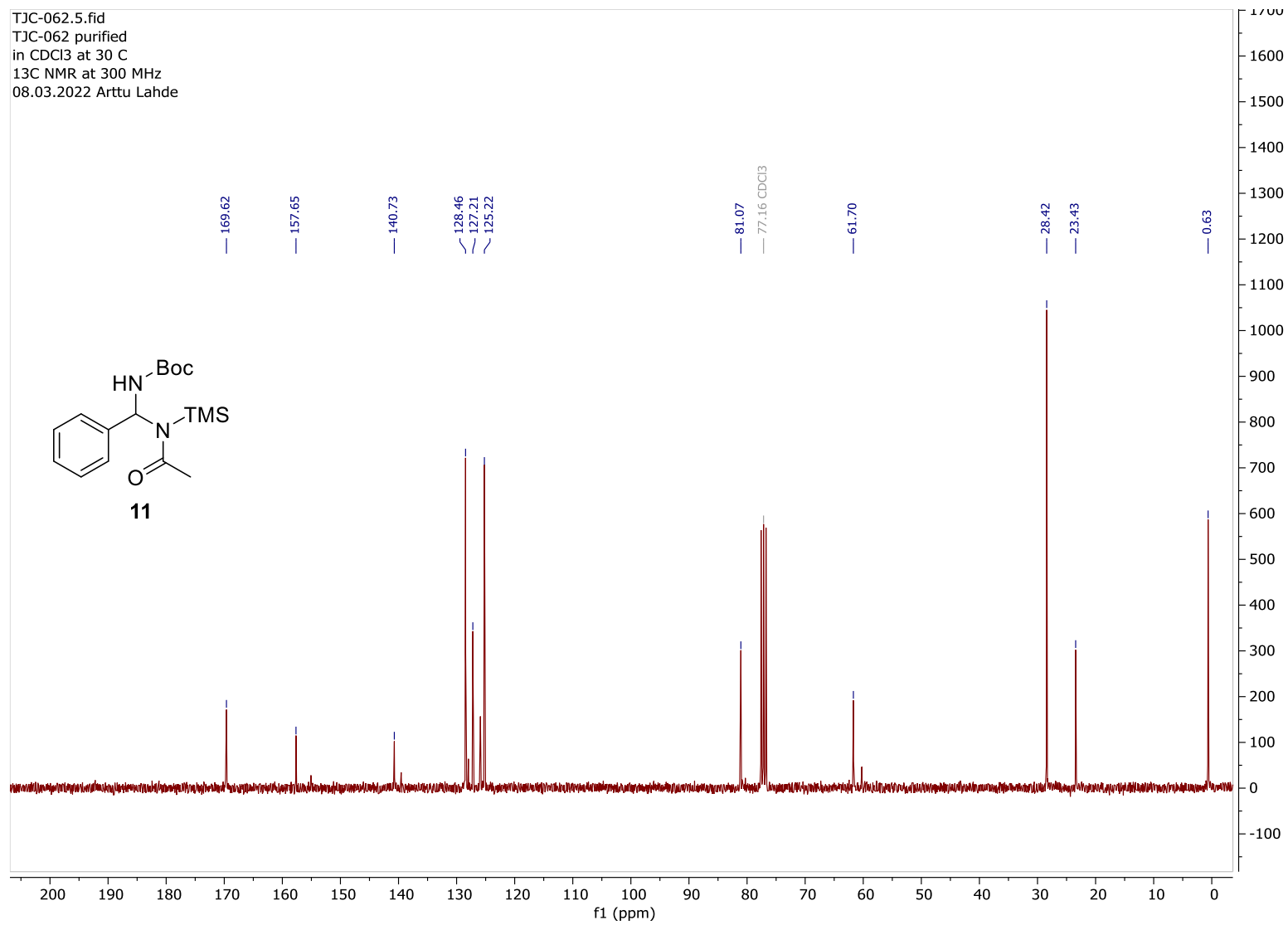
Liitteet

1. *tert*-butyyli (3-okso-1-fenyyl-2-(trimetyylisilyyli)butyyli)karbamaatin (**11**) ^1H NMR-spektri
2. *tert*-butyyli (3-okso-1-fenyyl-2-(trimetyylisilyyli)butyyli)karbamaatin (**11**) ^{13}C NMR-spektri
3. *tert*-butyyli (3-okso-1-fenyyl-2-(trimetyylisilyyli)butyyli)karbamaatin (**11**) IR-spektri
4. 2-bentsylideenimalononitriilin (**13**) ^1H NMR-spektri
5. 2-bentsylideenimalononitriilin (**13**) ^{13}C NMR-spektri
6. 2-bentsylideenimalononitriilin (**13**) IR-spektri
7. *tert*-butyyli (2,2-disyano-1-fenylietyyli)karbamaatin (**14**) ^1H NMR-spektri
8. *tert*-butyyli (2,2-disyano-1-fenylietyyli)karbamaatin (**14**) ^{13}C NMR-spektri
9. *tert*-butyyli (2,2-disyano-1-fenylietyyli)karbamaatin (**14**) IR-spektri
10. *tert*-butyyli (2,2-disyano-1-(4-(trifluorometyyli)fenyyli)etyyli)karbamaatin (**15**) ^1H NMR-spektri
11. *tert*-butyyli (2,2-disyano-1-(4-(trifluorometyyli)fenyyli)etyyli)karbamaatin (**15**) ^{13}C NMR-spektri
12. *tert*-butyyli (2,2-disyano-1-(4-(trifluorometyyli)fenyyli)etyyli)karbamaatin (**15**) IR-spektri
13. *tert*-butyyli (2,2-disyano-1-(4-metoksifenyyli)etyyli)karbamaatin (**16**) ^1H NMR-spektri
14. *tert*-butyyli (2,2-disyano-1-(4-metoksifenyyli)etyyli)karbamaatin (**16**) ^{13}C NMR-spektri
15. *tert*-butyyli (2,2-disyano-1-(4-metoksifenyyli)etyyli)karbamaatin (**16**) IR-spektri

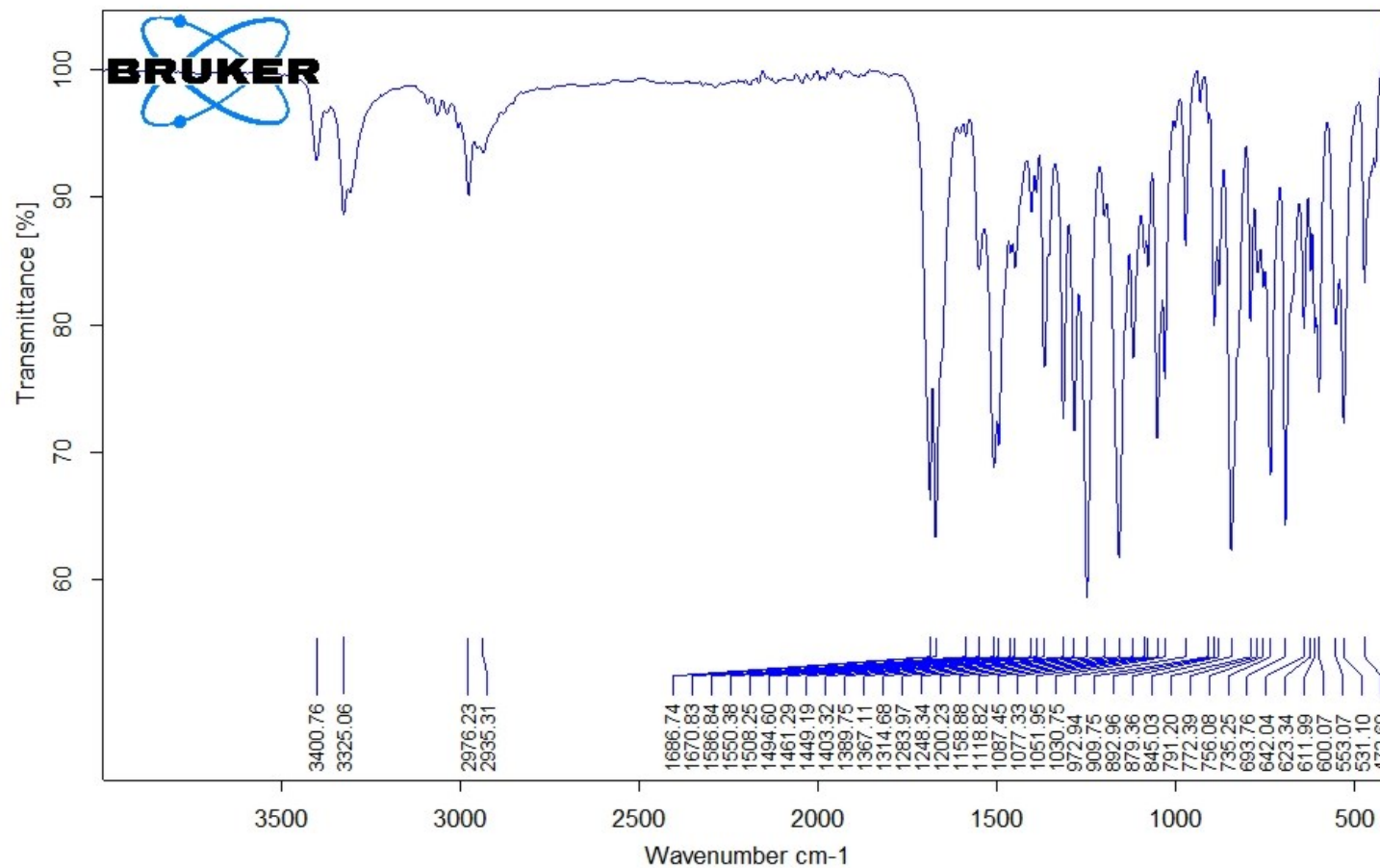
Liite 1: yhdisteen **11** ^1H NMR-spektri



Liite 2: yhdisteen **11** ^{13}C NMR-spektri

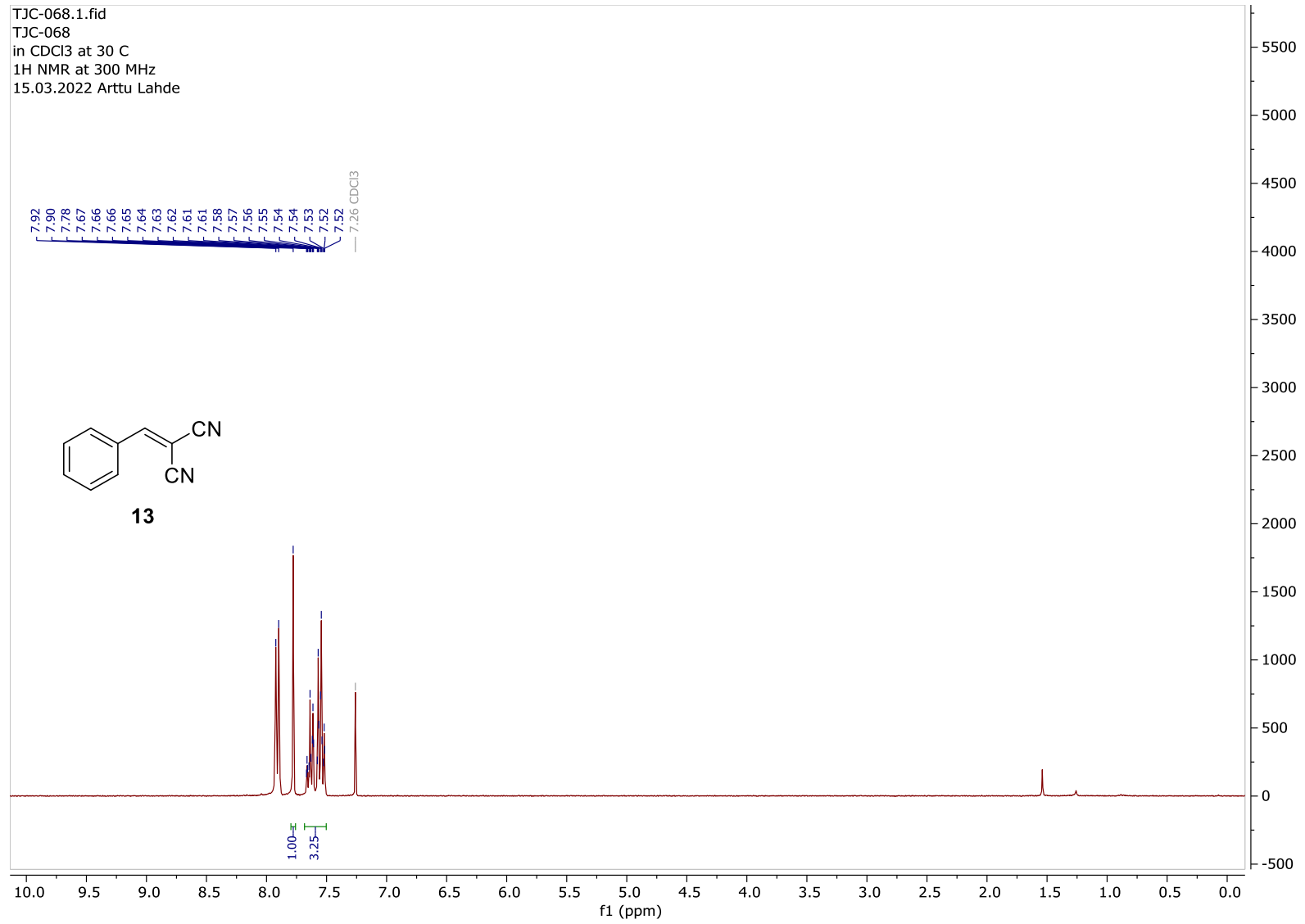


Liite 3: yhdisteen 11 IR-spektri

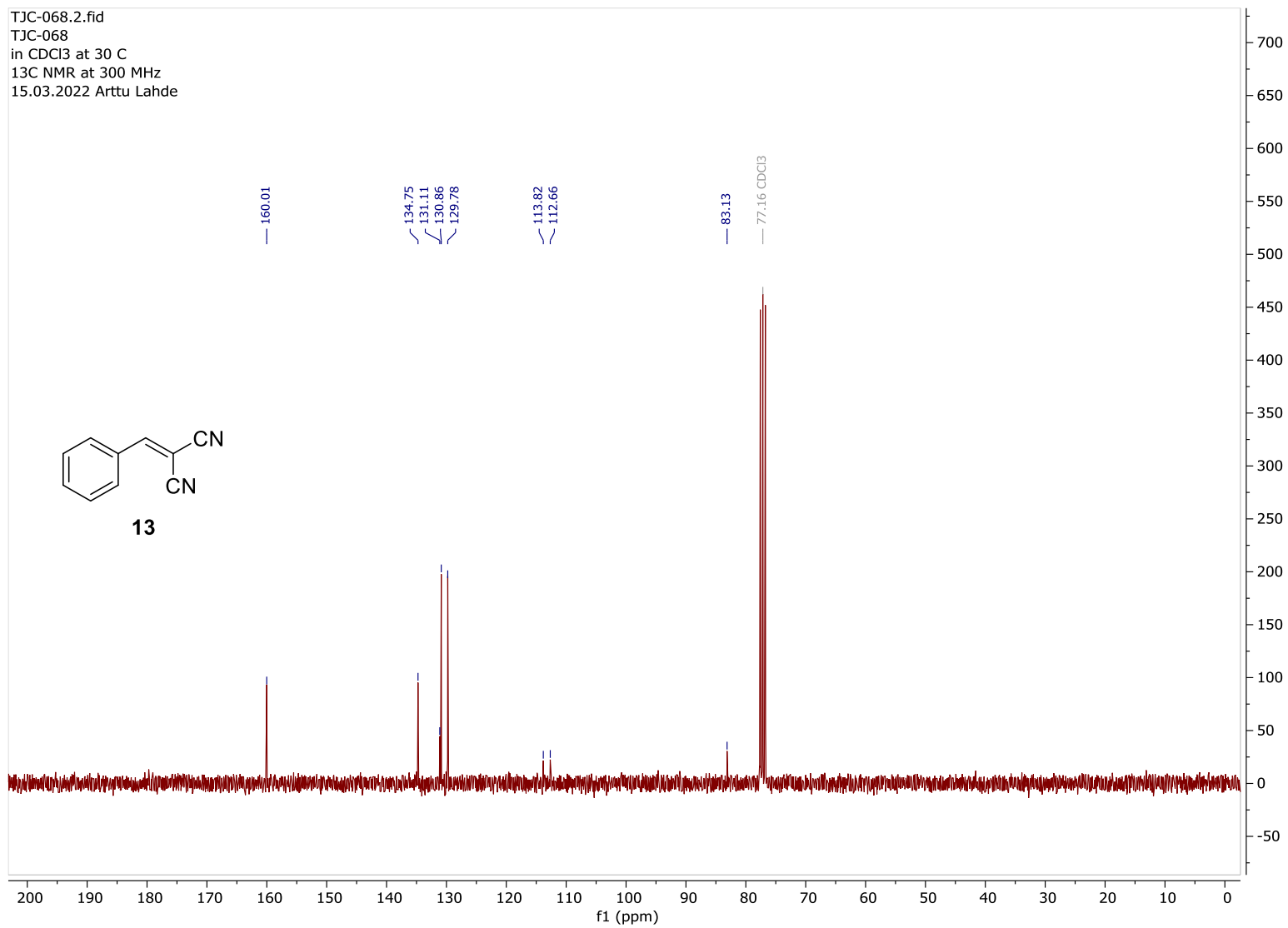


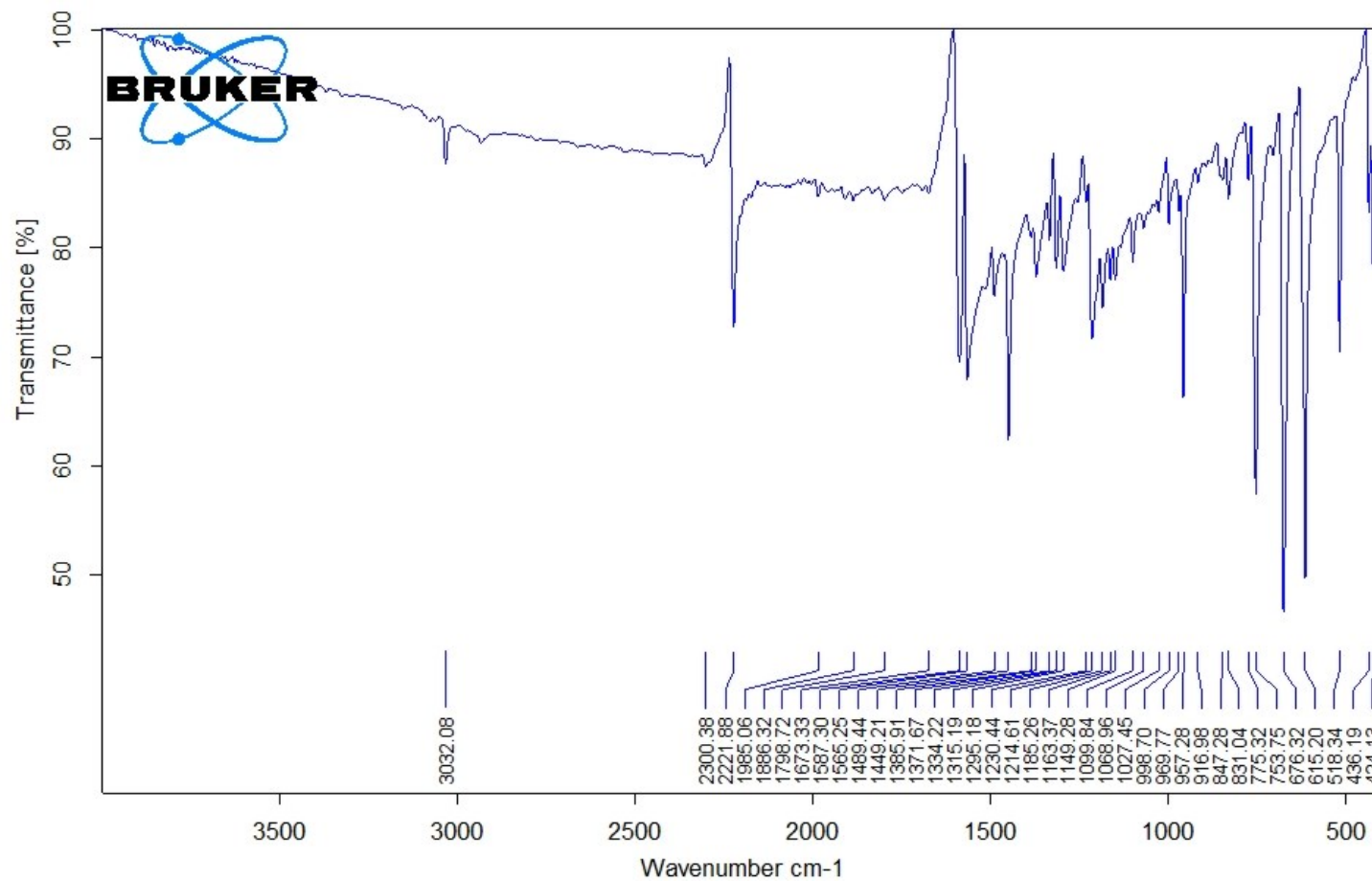
C:\OPUS_7.0.129\MEAS\LouhelainenJ\Test.1330	TJC-062	Instrument type and / or accessory	16.3.2023
---	---------	------------------------------------	-----------

Liite 4: yhdisteen **13** ¹H NMR-spektri



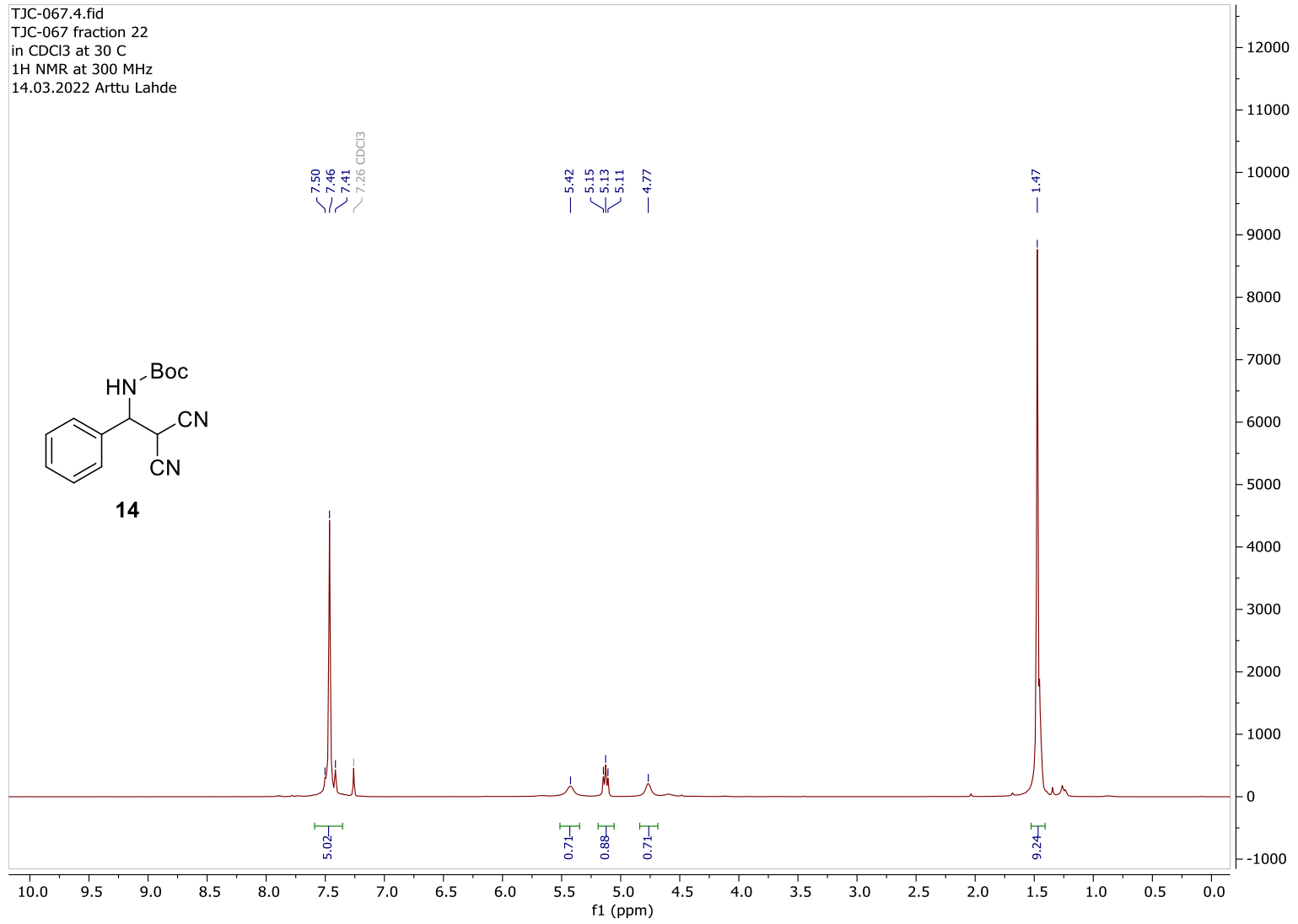
Liite 5: yhdisteen **13** ^{13}C NMR-spektri



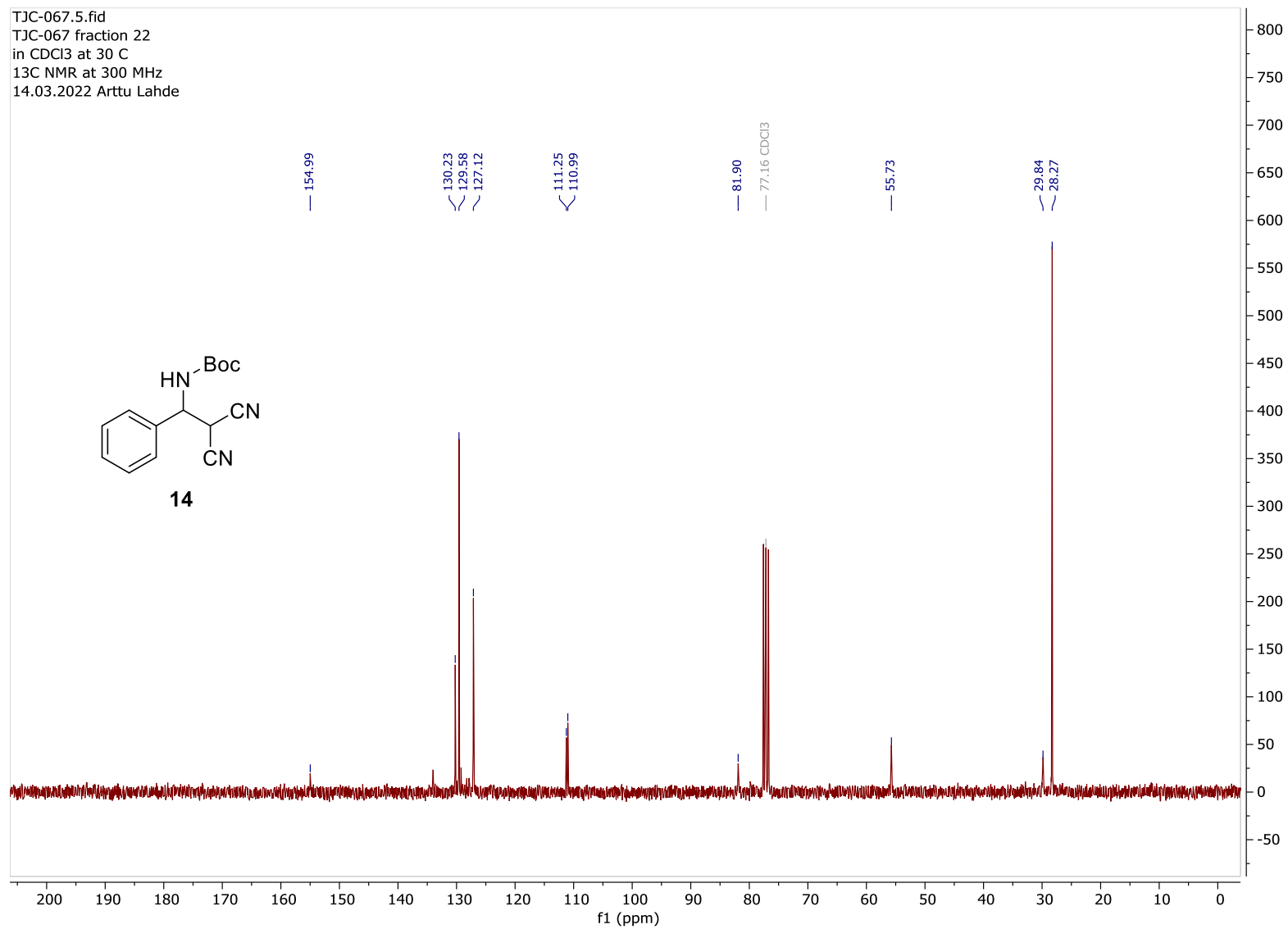


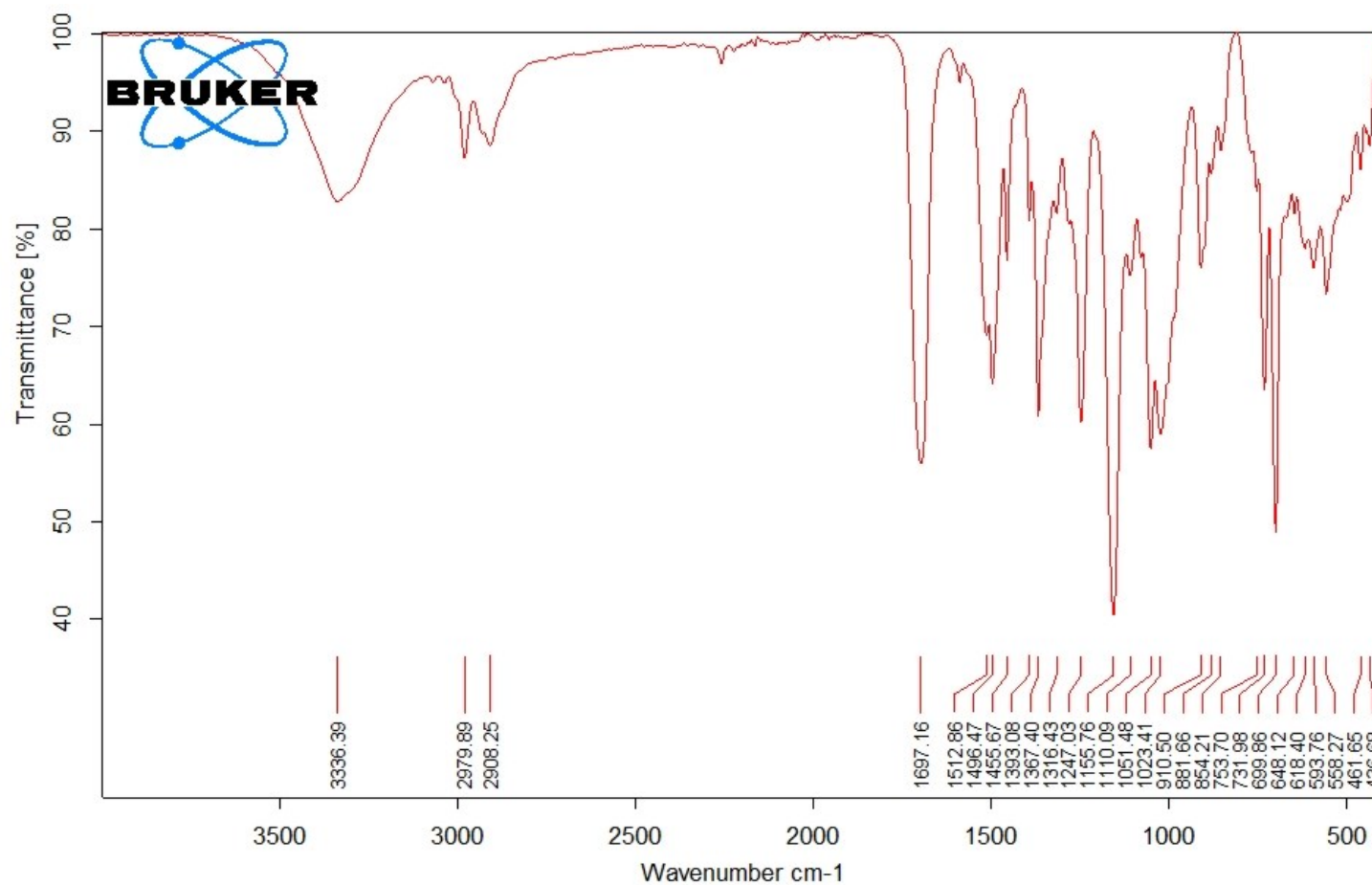
C:\OPUS_7.0.129\MEAS\LouhelainenJ\Test.1331	TJC-068	Instrument type and / or accessory	16.3.2023
---	---------	------------------------------------	-----------

Liite 7: yhdisteen **14** ^1H NMR-spektri



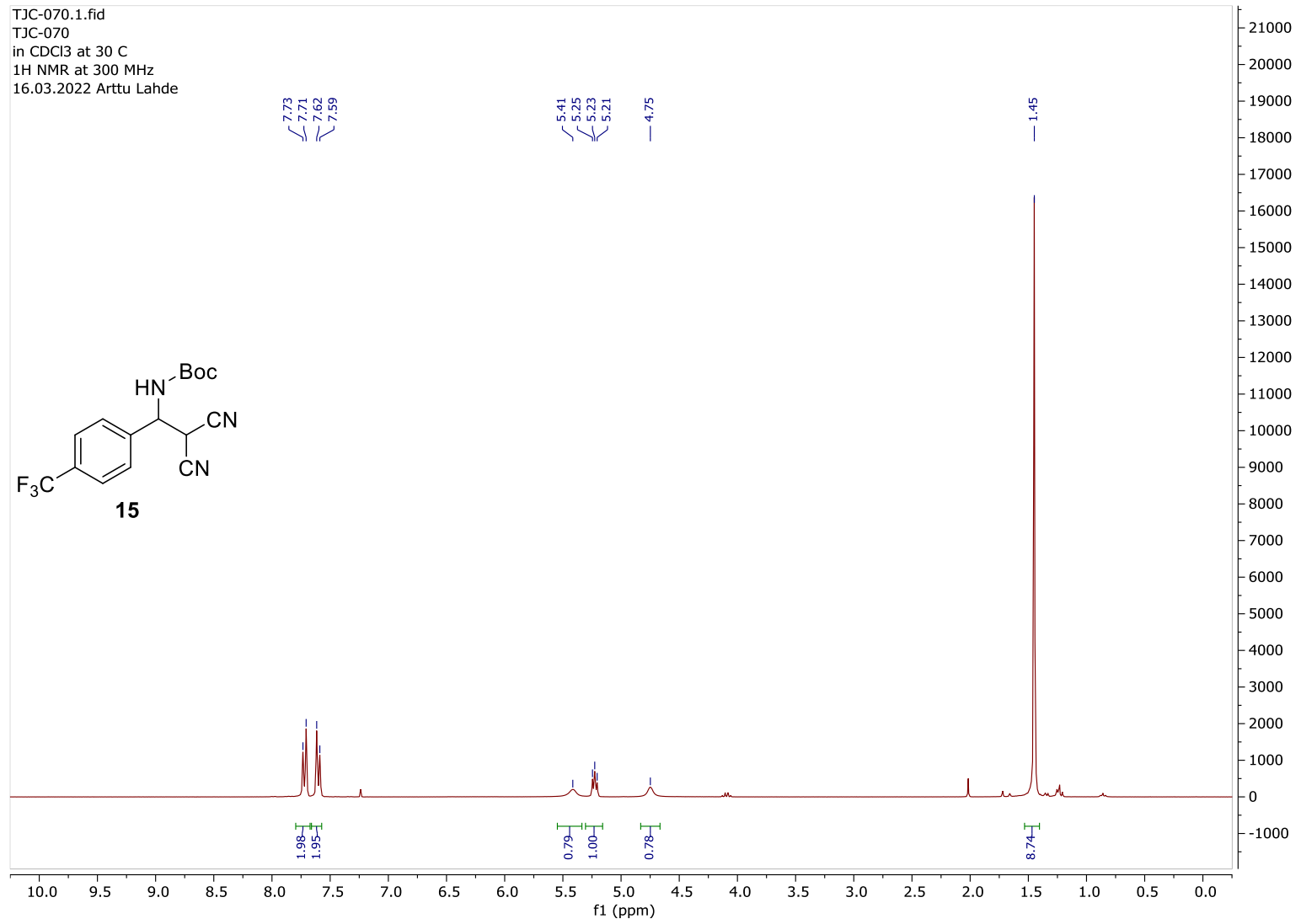
Liite 8: yhdisteen **14** ^{13}C NMR-spektri



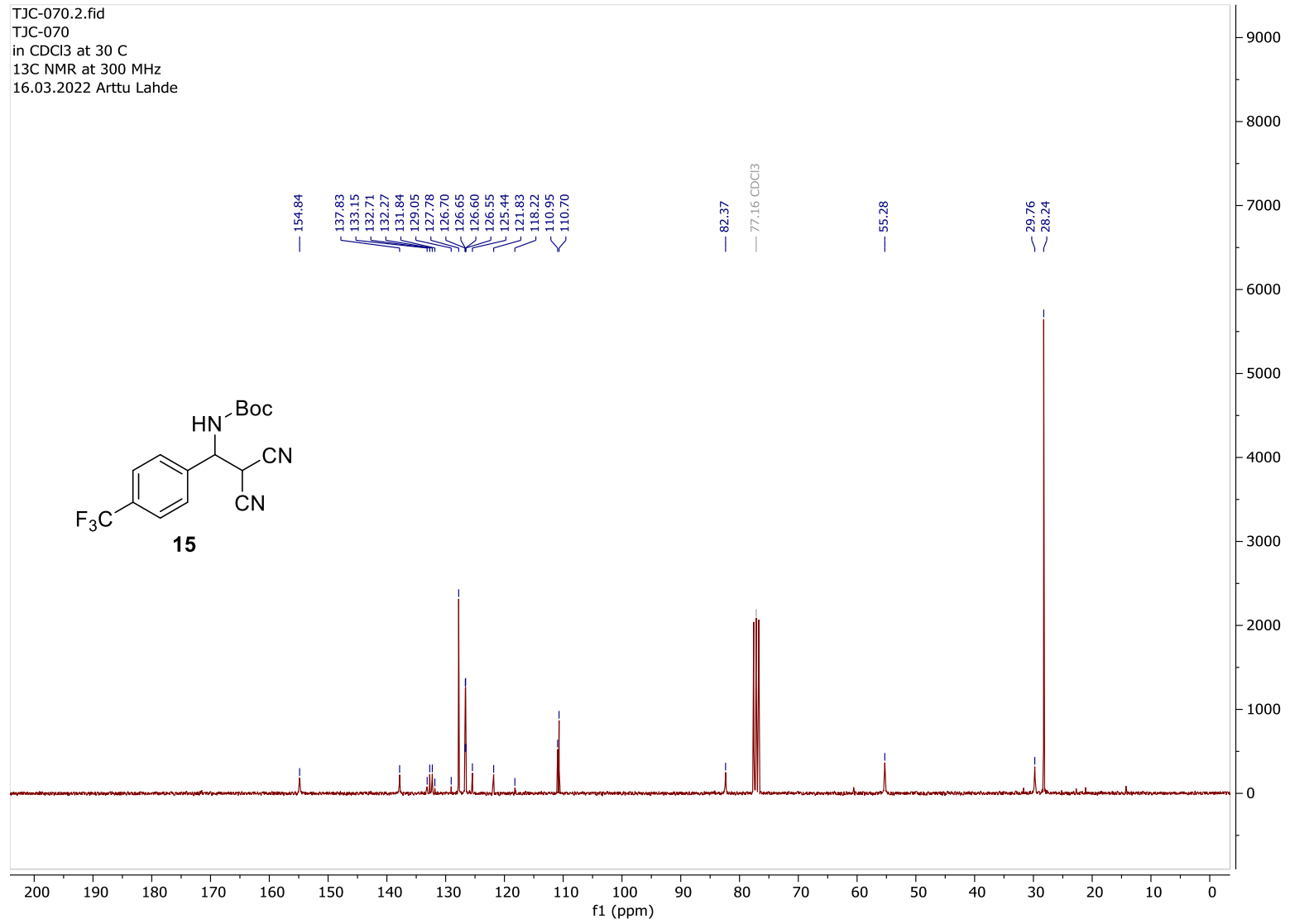


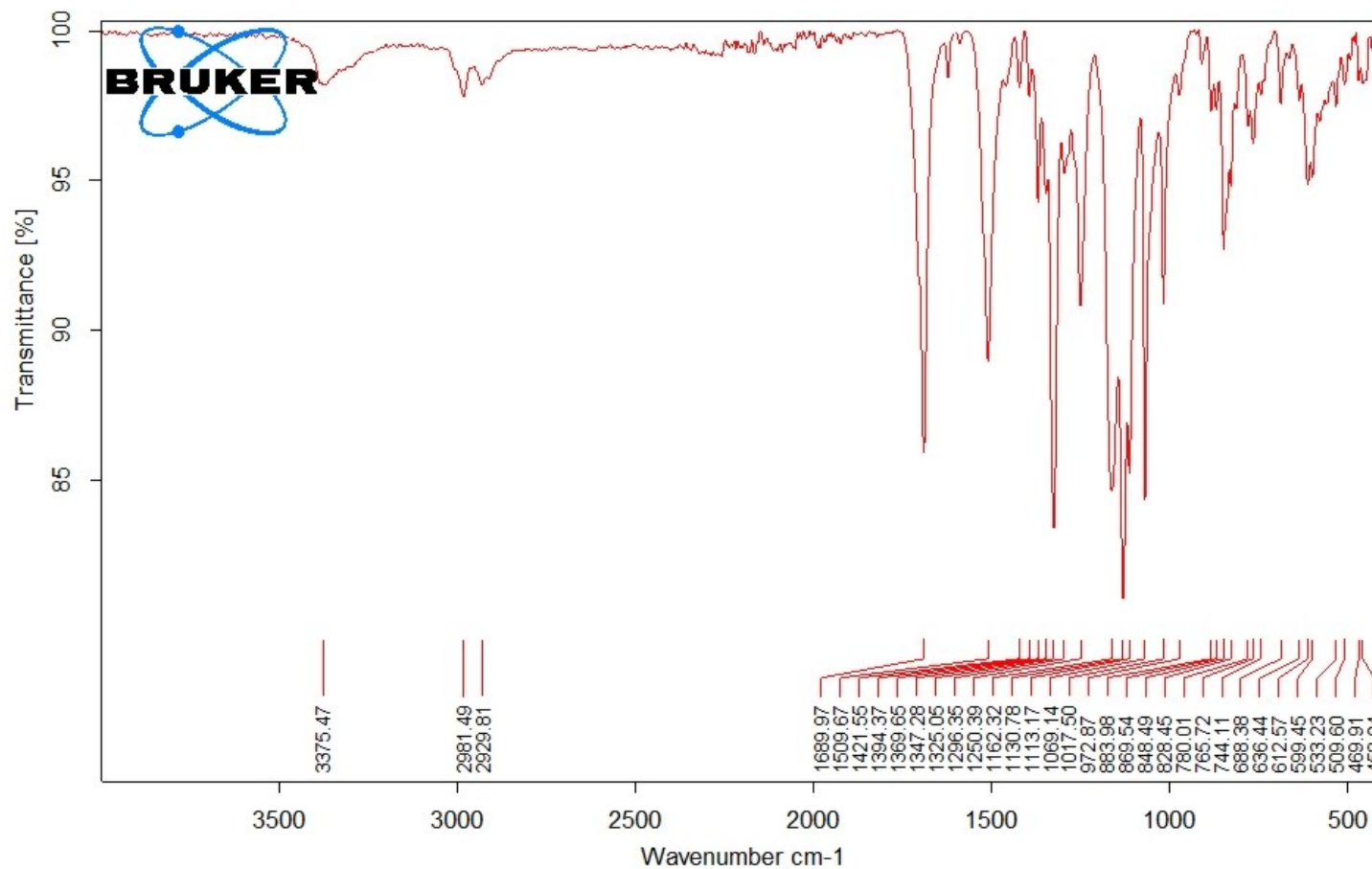
C:\OPUS_7.0.129\MEAS\LouhelainenJ\Test.1329	TJC-067	Instrument type and / or accessory	16.3.2023
---	---------	------------------------------------	-----------

Liite 10: yhdisteen **15** ^1H NMR-spektri



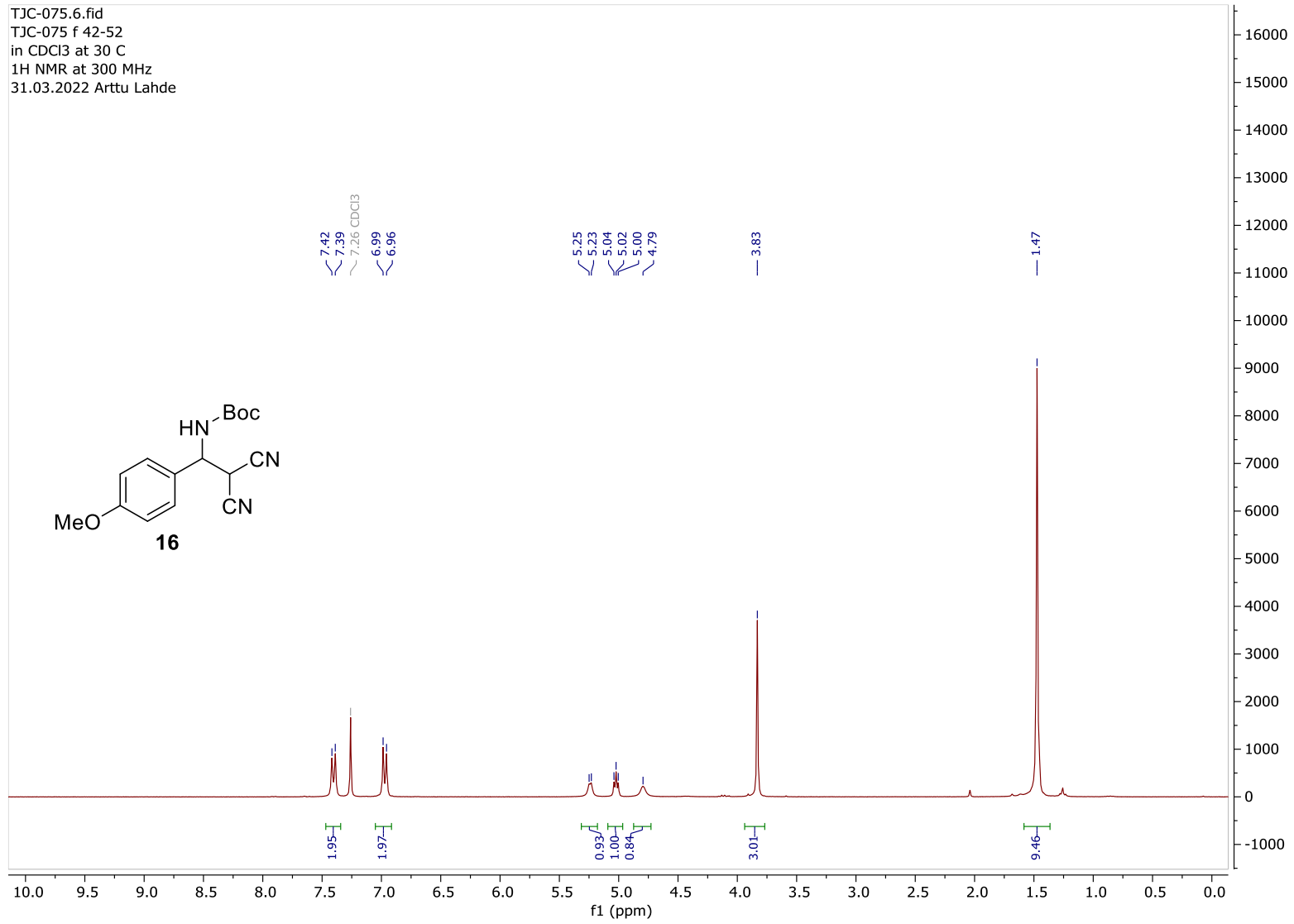
Liite 11: yhdisteen **15** ^{13}C NMR-spektri



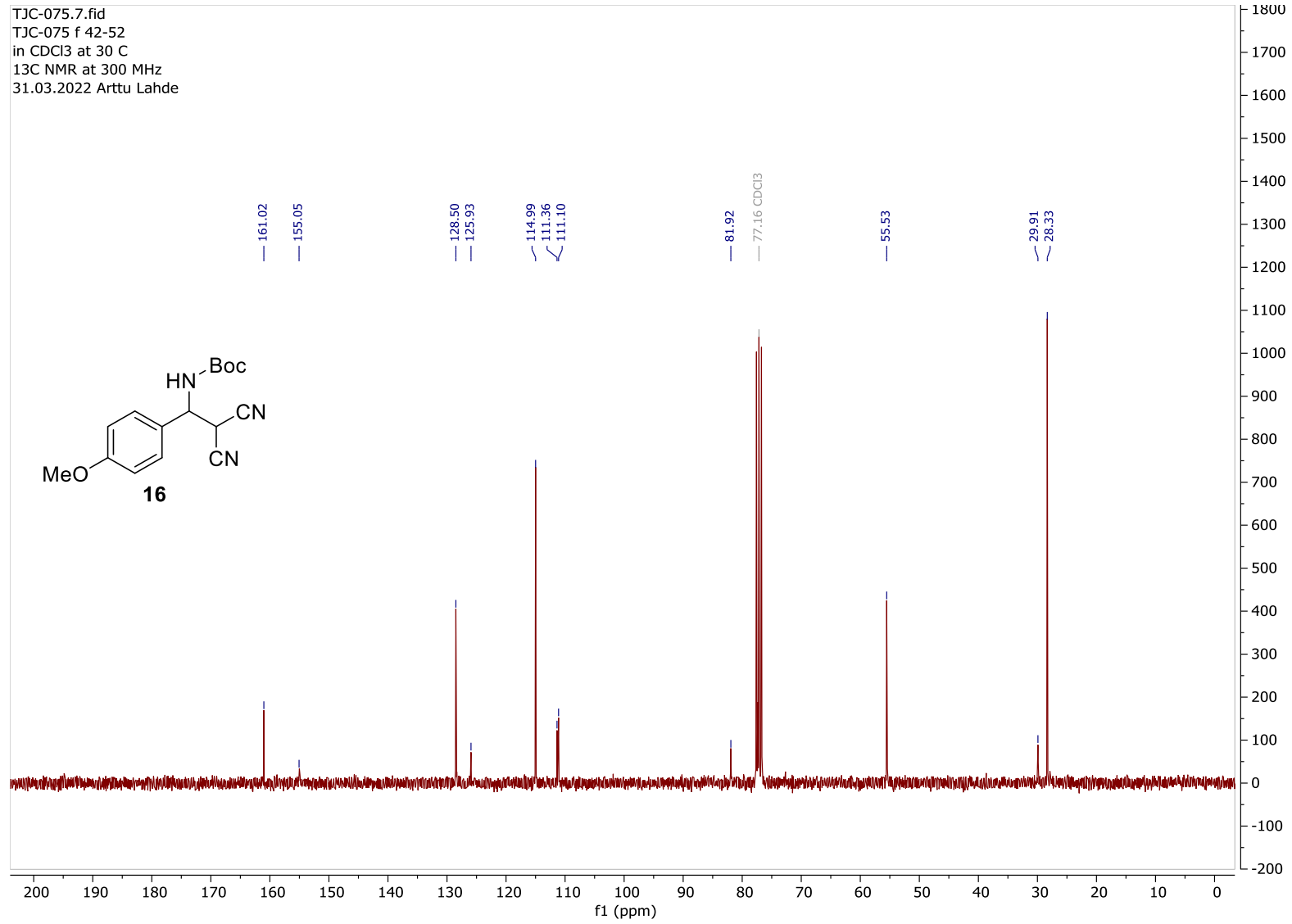


C:\OPUS_7.0.129\MEAS\LouhelainenJ\Test.1332	TJC-070	Instrument type and / or accessory	17.3.2023
---	---------	------------------------------------	-----------

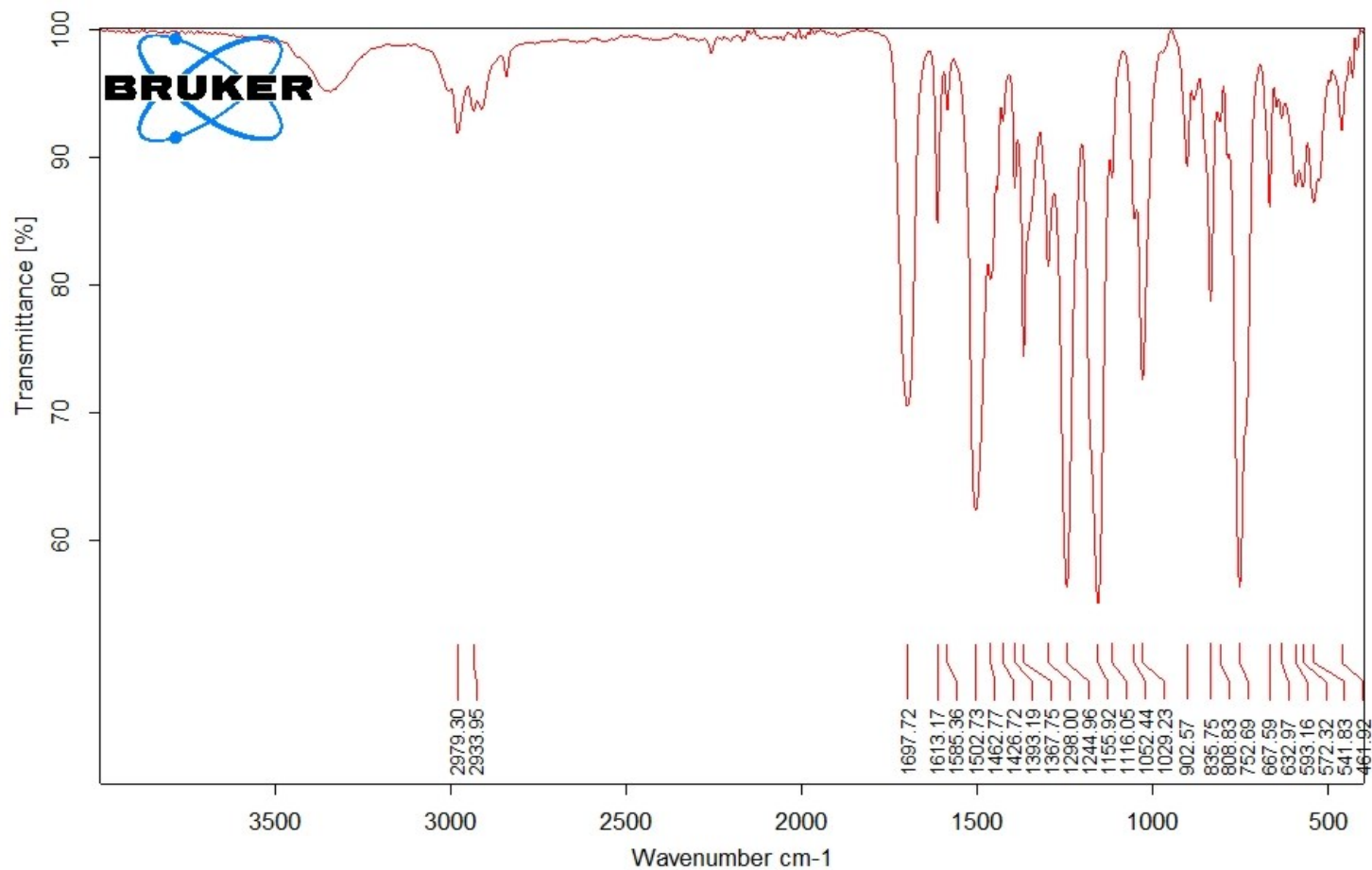
Liite 13: yhdisteen **16** ^1H NMR-spektri



Liite 14: yhdisteen **16** ^{13}C NMR-spektri



Liite 15: yhdisteen 16 IR-spektri



C:\OPUS_7.0.129\MEAS\LouhelainenJ\Test.1356	TJC-075	Instrument type and / or accessory	30.3.2023
---	---------	------------------------------------	-----------