KEMIAN LAITOS
JYVÄSKYLÄN YLIOPISTO

Fenyyli-ja metoksifenyylisubstituoidut karbokationit katalyytteinä

Kandidaatintutkielma
Jyväskylän yliopisto
Kemian laitos
16.3.2018
Työnohjaajat: Petri Pihko ja Juha Siitonen
Elina Taskinen

Tiivistelmä

Karbokationit ovat orgaanisia molekyylejä, joissa on positiivisesti varautunut hiiliatomi. Hybridisaatioteoria selittää karbokationien luonnetta ja kolmiulotteista rakennetta keskushiilen sp^2-hybridisaatiolla, jossa hiiliatomin hybridisoitumaton p-orbitaali levittäytyy kolmen hybridiorbitaalin muodostaman tason ylä- ja alapuolille. Hybridisoitumaton p-orbitaali ei kuitenkaan ole täysin eristyksissä hybridisoituneista sidosorbitaaleista vaan se vastaanottaa helposti elektronitiheyttä keskushiileen sitoutuneilta substituenteilta. Mitä enemmän substituentit luovuttavat elektronitiheyttä positiivisesti varautuneelle hiiliatomille, sitä enemmän elektronitiheyttä siirtyy myös hybridisoitumattomalle p-orbitaalille stabiloittaen karbokationia. Näin ollen karbokationien reaktiivisuuteen voidaan vaikuttaa huomattavasti muokkaamalla sp^2- hybridisoituneeseen hiileen sitoutuvia substituentteja.

Karbokationien tyhjä p–orbitaali voi vastaanottaa elektronitiheyttä myös muilta molekyyleiltä. Karbokationit ovatkin Lewis-emäksiä, joita voidaan käyttää katalyytteinä kemiallisissa reaktioissa aktivoimaan elektrofiilejä nukleofiilien hyökkäyksille.

Kandidaatintutkielmani kirjallisessa osassa käydään läpi karbokationien reaktiivisuuteen vaikuttavia tekijöitä sekä tarkastellaan karbokationien käyttöä katalyytteinä tunnetuissa kemiallisissa reaktioissa. Kokeellisessa osassa puolestaan syntetisoitiin trifenyylimetylium tetrafluoroboraattia vastaavaa bromidia sekä kahta metoksifenyylisubstituoitua karbokationia, (4-metoksifenyyli)difenyylimetylium fluoroboraattia ja tris(4-metoksifenyyli)metylium tetrafluoroboraattia. Käytetyt synteesireitit pohjautuivat pääosin aikaisemmin kirjallisuudessa kuvailtuihin reitteihin, joita kuitenkin muokattiin tutkimuksen edellyttämillä tavoilla.

Sisällys

Tiivistelmä i

Sisällys i

Esipuhe iii

KIRJALLINEN OSA 1

1. Johdanto 2

2. Teoria 3

2.1 Karbokationit 3

2.2 Karbokationien rakenne 4

2.3 Karbokationien varauksen delokalisaatio 6

2.4 Karbokationit katalyytteinä 8

2.5 Elektronitiheyttä luovuttavien ryhmien vaikutus karbokationien stabiilisuuksiin 10

2.6 Steeristen tekijöiden vaikutukset karbokationien stabiilisuuksiin 11

3. Käytännön sovelluksia 12

3.1 Diels–Alder -reaktiot 12

3.1.1 Akroleiini, sen metyylijohdannaiset ja metyylivinyyliketoni 14

3.1.2 Kanelialdehydi 18

3.1.3 Akrylonitriili ja metyyliakrylaatti 19

3.2 Atsa-Diels–Alder -reaktiot 20

3.3 Heteroeenireaktiot 23

3.4 Konjugaattiadditio 24

3.5 Halogenaatiot 28

3.6 Epoksidien toisiintuminen 30

4. Karbokationikatalyyttien tulevaisuus 31

5. Yhteenveto 32

KOKEELLINEN OSA 34
6. Työn tarkoitus 35
7. Bromitrifenyylimetaani (TrBr) 35
8. (4-Metoksifenyyli)difenyykabenium tetrafluoroboraatti ($MMTrBF_4$) 35
8.1 Alkoholin valmistus Grignard- reaktiolla 36
8.2 Alkoholin bromaus 36
8.3 Alkoholin muuttaminen karbokationiksi 37
9. Tris(4-metoksifenyyli)karbenium tetrafluoroboraatti ($TMTrBF_4$) 37
9.1 Metyylianisaatin valmistus Fischerin esteröinnillä 38
9.2 Alkoholin valmistus Grignard- reaktiolla 38
9.3 Alkoholituotteen bromaus 39
9.4 Bromituotteen hydrolyysi 39
9.5 Karbokationin muodostaminen 39
10. Yhteenveto 40
11. Synteesiohjeet 41
11.1 Yleiset toimintaohjeet 41
11.2 Bromitrifenyylimetaani 41
11.3 (4-Metoksifenyyli)difenyylimetanoli 42
11.4 (4-Metoksi)difenyylibromidi 43
11.5 (4-Metoksifenyyli)difenyylimetylium tetrafluoroboraatti 43
11.6 Metyyli-4-metoksibentsoaatti 44
11.7 Tris(4-metoksifenyyli)metanoli 45
11.8 Tris(4-metoksifenyyli)bromidi 45
11.9 Tris(4-metoksifenyyli)bromidi hydrolyysi tris(4-metoksifenyyli)metanoliksi 46
11.10 Tris(4-Metoksifenyyli)metylium tetrafluoroboraatti 47

12. Kirjallisuus 48
Liitteet 52

Esipuhe

Tämä kandidaatintutkielma käsittelee stabiileja karbokationeja, molekyylejä, joiden olemassaoloon en vielä hetki sitten uskonut. Kandidaatin tutkimusprojekti toteutettiin kevään 2017 aikana professori Petri Pihkon tutkimusryhmässä. Tutkimusprojektin kirjallinen osa kirjoitettiin kevään 2017 aikana ja hiottiin lopulliseen muotoonsa seuraavan lukuvuoden kuluessa. Sekä tutkielmani kokeellinen että kirjallinen osa perustuvat pitkälti ruotsalaisen Johan Franzénin tutkimusryhmän julkaisemiin artikkeleihin, joiden tueksi on kuitenkin etsitty lisää tietoa useista eri lähteistä.

Matkani luonnontieteiden kandidaatiksi ei ole ollut suoraviivainen ja etukäteen tunnettu, vaan polkuni on sisältänyt paljon mutkia ja käännekohtia, joissa oikeiden ihmisten läsnäolo on ollut äärimmäisen tärkeää. Ensimmäisenä heistä haluan kiittää rakkaita vanhempiani, jotka ovat tukeneet ja kannustaneet minua opiskeluissani ala-asteelta lähtien. Kiitos lukioaikaiselle kemian opettajalleni Eila Hämäläiselle, joka johdatti minut kemian maailmaan ja ohjasi minua oikeaan suuntaan ammatinvalinnassani. Lukioystävilleni suuret kiitokset siitä, että olette jaksaneet kuunnella kompuroinneistani aiheiden parissa, jotka eivät välttämättä ole aina avautuneet teille täysin. Jyväskylästä saamiani ystäviä haluan kiittää useista hienoista hetkistä opiskelujen ohessa sekä siitä yhteishengestä, joka on auttanut jaksamaan vaikeidenkin vaiheiden yli.

Kandiprojektiini liittyen suuret kiitokset professori Petri Pihkolle, joka antoi mahdollisuuden suorittaa tutkielmani hänen valvonnassaan. Koko Pihko Groupia haluan kiittää saamastani lämpimästä vastaanotosta ja siitä, että olen saanut olla osa yhteisöänne tämän kevään ajan. Erityiskiitokset laboratoriotyöskentelyäni ohjanneelle Juha Siitoselle kaikista opettamistasi asioista sekä siitä innostuksesta kemiaa kohtaan, jota säteilet ympärillesi. Opintojeni alusta asti olet ollut esikuvani ja toivon, että voisin vielä jonakin päivänä kasvaa vertaiseksesi kemistiksi.

KIRJALLINEN OSA

1. Johdanto

Ihmiskunta on hyödyntänyt katalyyttejä sivilisaatiomme alkuajoista lähtien. Varhaisimpana katalyyttien sovelluskohteena voidaan pitää käymisprosessia, jossa sokerista tuotetaan alkoholia anaerobisesti hiivan entsyymien avulla.[1,2] Useiden käyttämällä valmistettujen elintarvikkeiden juuret ulottuvatkin kauemmas kuin historioitsijat ovat voineet niitä seurata. Alkuaikoina ihmisten suhde kemiallisiin reaktioihin sekä niiden katalyytteihin oli kuitenkin vain välineellinen ja niitä hyödynnettiin ilman asioiden syvällisempää ymmärrystä.[1]

Epäorgaaniset katalyytit nousivat ihmiskunnan tietoisuuteen vasta huomattavasti entsymaattisia myöhemmin. Ensimmäinen maininta epäorgaanisten katalyyttien käytöstä on vuodelta 1552 Valerius Corduksen kirjoituksesta, jossa hän kuvailee käyttäneensä rikkihappoa muuttaessaan alkoholia eetteriksi. Seuraava edistysaskel tapahtui 1700- ja 1800- lukujen vaihteessa, kun useat tutkijat havaitsivat tiettyjen metalleiden, kuten platinan, nopeuttavan reaktioita kulumatta itse prosesseissa. Ilmiötä ei kuitenkaan vielä osattu selittää, ja siihen johtavista tekijöistä oltiin hyvin erimielisiä. Varsinaisen katalyyttien tutkimuksen katsotaankin alkaneen vasta vuonna 1835, kun Jöns Jacob Berzelius määritteli katalyytin käsitteen laajan kokeellisen aineistonsa pohjalta.[1]

Katalyyttien kehitys on koko historiansa ajan seuraillut yleismaailmallisia tapahtumia. Yksinkertaisten ruoanvalmistusprosessien jälkeen katalyyttejä alettiin hyödyntää suuremmassa mittakaavassa lannoitteiden valmistuksessa sekä kemianteollisuuden tarpeiden täyttämisessä. Ensimmäisen maailmansodan aikana katalyyttien pääasialliseksi käyttökohteeksi muodostui typpipohjaisten räjähdysaineiden synteesi, kun taas toisessa maailmansodassa liittoutuneet käyttivät katalyyttisillä reaktioilla valmistettuja polttoaineita energianlähteenään.[1]

Sotien jälkeen katalyysin kehitys oli nopeaa ja monet nykyisinkin käytössä olevat prosessit, kuten synteettisten muovien valmistus polymerisaatiolla, otettiin käyttöön. 1970-luvulla ympäristön saastumisen myötä alettiin kiinnittää entistä enemmän huomiota kemiallisten prosessien ympäristöystävällisyyteen, jolloin katalyytit valjastettiin muun muassa teollisuuden ja liikenteen päästöjen puhdistamiseen. Pyrkimys kestävään kemi-

aan oli ensiaskel kohti modernia kemianteollisuutta, jossa katalyysiä hyödynnetään lähes jokaisessa prosessissa.[1]

Tänä päivänä katalyyteillä on erittäin merkittävä rooli yhteiskunnassamme ja nykyisenlaista hyvinvointia onkin lähes mahdotonta kuvitella ilman menneiden vuosikymmenten edistysaskeleita katalyysin saralla. Katalyyttisiä reaktioita käytetään monissa tärkeissä teollisissa prosesseissa muun muassa petrokemian, farmasian ja polymeerikemian aloilla.[3] Nykyisin käytössä olevien epäorgaanisten katalyyttien ongelma on kuitenkin niiden valmistuksessa tarvittavat palladiumin, platinan, ruteniumin ja iridiumin kaltaiset harvinaiset metallit sekä jalometallit, kuten kulta.[4, 5] Katalyyttien kustannusten laskemiseksi sekä ympäristöystävällisyyden parantamiseksi onkin viimeaikoina kehitelty edullisempiin metalleihin, kuten rautaan, perustuvia katalyyttejä. Toinen uusi katalyysin tutkimuskohde ovat epämetalleja, esimerkiksi hiiltä, hyödyntävät katalyytit.[4]

2. Teoria

2.1 Karbokationit

Karbokationit ovat ioneja, joiden rakenteessa esiintyy muodollista positiivista varausta kantava hiiliatomi. Karbokationit syntyvät usein hiilen ja jonkin sitä elektronegatiivisemman atomin, kuten halogeenin, välisen kovalenttisen sidoksen heterolyysillä. Heterolyysin seurauksena sidoselektronit jäävät heteroatomille ja hiiliatomi saa elektronivajauksesta johtuvan positiivisen varauksen.[6]

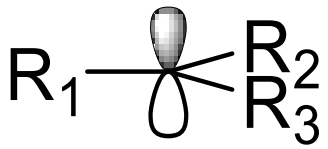
Etenkin oppimateriaaleissa karbokationeja pidetään kuitenkin lähinnä reaktioiden epästabiileina välitiloina, joiden opetetaan syntyvän ja hajoavan reaktion kuluessa ilman mahdollisuutta eristää niitä reaktioseoksesta.[7] Esimerkiksi Clayden *et. al*. toteavat oppikirjassaan *Organic chemistry* tertiäärisiä karbokationeja esitellessään:”These carbocations are *relatively* stable as far as carbocations go. But you would not be able to keep even these ’stable’ carbocations in a bottle on the shelf.”[8] Useimpien karbokationien kohdalla tämä väite pitääkin paikkaansa, mutta uusimmissa tutkimuksissa on onnistuttu valmistamaan karbokationeja, jotka ovat säilyneet hajoamatta jopa kuukausia oikeissa olosuhteissa sopivan vastinanionin kanssa. Karbokationien kohdalla oikeat olosuhteet tarkoittavat useimmiten säilyttämistä argonilmakehän alla kosteudelta suojattuna, jotta

karbokationit eivät pääse reagoimaan ilman hapen tai vesihöyryn kanssa. Myös vastinanionin valintaan on syytä kiinnittää huomiota, sillä karbokationit reagoivat helposti minkä tahansa toisen molekyylin kanssa, jolloin valmistetut karbokationit tuhoutuvat. Vastinanioniksi tarvitaankin siis molekyylejä, jotka eivät reagoi karbokationien kanssa esimerkiksi steerisen estyneisyyden vuoksi. Eräs tällainen vastinanioni on tetrafluoroboraatti BF_4^-.[7]

2.2 Karbokationien rakenne

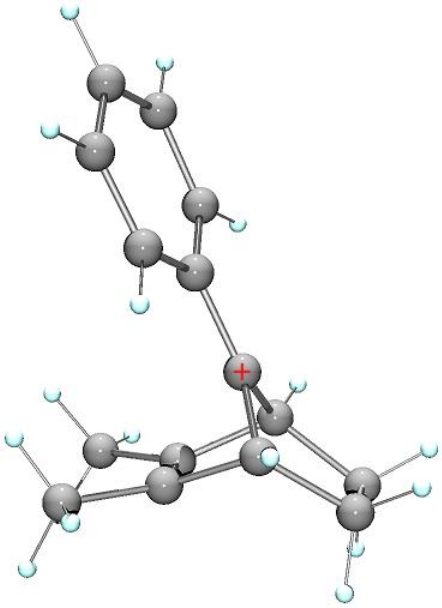
Lewis–teoria tarjoaa yhden selityksen karbokationien positiiviselle varaukselle. Teorian mukaan varaukseton hiiliatomi muodostaa neljä kovalenttista sidosta muihin atomeihin, jolloin se saavuttaa uloimmalle elektronikuorelleen kahdeksan elektronin muodostaman oktettirakenteen. Karbokationien keskushiilen ympärillä kovalenttisia sidoksia on kuitenkin vain kolme, jolloin sillä on laskennallisesti viisi negatiivisesti varautunutta elektronia kumoamassa ytimen kuuden protonin varausta. Karbokationien positiivinen varaus voidaankin näin selittää hiilen kovalenttisten sidosten määrällä.[6]

Karbokationin elektronivajaus vaikuttaa huomattavasti molekyylin kolmiulotteiseen muotoon. Positiivisesti varautuneen hiiliatomin vaikutus havaitaan erityisen selvästi asyklisissä molekyyleissä, joissa kolme hiiliatomiin sitoutunutta ryhmää muodostavat tason avaruuteen. Planaarisen rakenteen synty selitetään usein hybridisaatioteorialla, jonka mukaan positiivisesti varautuneen hiilen kolme sp^2–hybridiorbitaalia asettuvat samaan tasoon sidoskulmien ollessa ideaalitilanteessa 90°. Näiden hybridiorbitaalien lisäksi hiiliatomilla on yksi tyhjä p-orbitaali, joka levittäytyy muodostuneen tason ylä- ja alapuolelle (kuva 1).[6] Edellä mainittu rakenne mahdollistaa molekyylin pääsyn energiaminimiin, jossa sidoselektronien väliset repulsiot ovat mahdollisimman pienet.



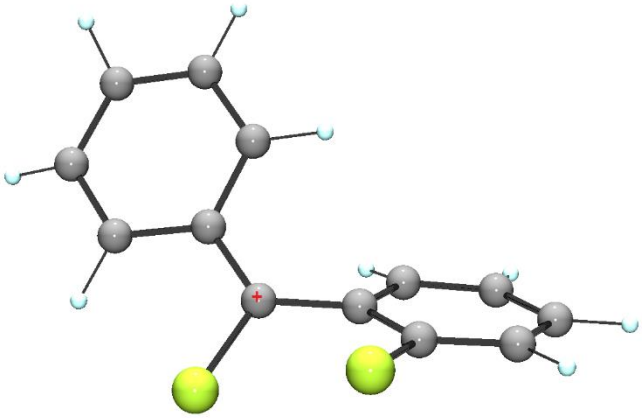
Kuva 1: Asyklisten karbokationien sp^2–hybridisoituneen hiilen geometria.

Kaikki karbokationit eivät kuitenkaan ole järjestäytyneet täydelliseen tasoon sp^2–hybridisoituneen hiilensä suhteen. Syklisissä molekyyleissä vähintään kaksi keskushiileen liittyneistä substituenteista on yhteydessä toisiinsa hiiliketjun välityksellä. Näissä tilanteissa rengasrakenne lukitsee sp^2–hybridisoituneeseen hiileen sitoutuneet atomit tiettyyn kulmaan, jolloin keskushiilen geometria voi vääntyä (kuva 2).[9]



Kuva 2: Karbokationin keskushiilen tasomaisen rakenteen taipuminen toisiinsa sitoutuneiden substituenttien vaikutuksesta.[9]

Rengasrakenteen lisäksi myös keskushiileen liittyneet suurikokoiset atomit voivat aiheuttaa poikkeamia ideaalitilateesta. Suurikokoisten atomien elektroniverho levittäytyy melko kauas ytimen ympäristöön aiheuttaen repulsiota läheisten substituenttien kanssa, jolloin karbokationin rakenne voi vääntyä ja keskushiilen sidoskulmat poikkeavat ideaalisista. Tällainen tilanne on esimerkiksi 1-kloori-2-(kloori(fenyyli)metyyli)bentseenin rakenteessa, jossa keskushiileen sitoutunut klooriatomi pakottaa bentseenirenkaat osittain taipumaan pois tasosta (kuva 3).[10]

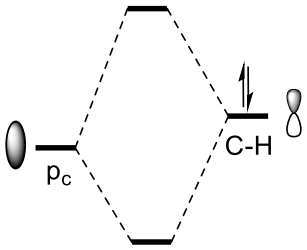


Kuva 3: Karbokationin ideaalisten sidoskulmien taipuminen suurikokoisen substituentin vuoksi.[10]

2.3 Karbokationien varauksen delokalisaatio

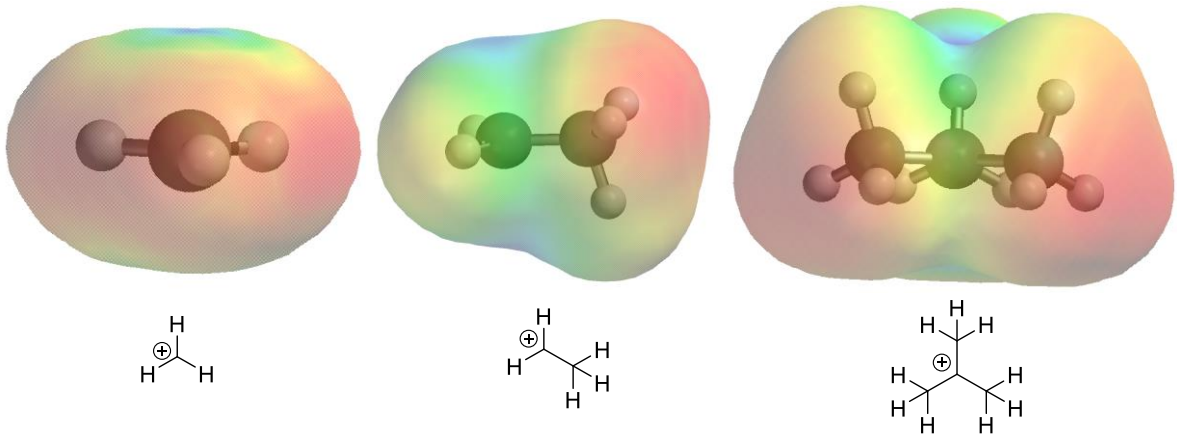
Vaikka karbokationien rakenteissa positiivinen varaus piirretään usein hiiliatomille, todellisuudessa varaus pyrkii aina delokalisoitumaan koko molekyylin yli. Varauksen delokalisoitumista lisäävät elektronitiheyttä luovuttavat ryhmät, jotka voivat työntää elektronitiheyttään kemiallisissa reaktioissa syntyneille uusille elektronivajaille orbitaaleille.

Hiilivetyketjut ovat hyvin yleisiä, joskin melko heikkoja elektronitiheyttä luovuttavia ryhmiä. Sivuketjun koon kasvaessa yhä useampi C–H σ–sidos voi vuorovaikuttaa hiilen tyhjän p–orbitaalin kanssa, jolloin muodostuvan orbitaalin energia laskee entisestään. Hiilivetyketjun C–H -sidosorbitaalilla olevien elektronien siirtyminen syntyneelle matalaenergiselle orbitaalille puolestaan stabiloittaa koko molekyyliä (kuva 4).



Kuva 4: Energiadiagrammi keskushiilen tyhjän p-orbitaalin ja sivuketjun C–H σ- sidoksen elektroniparin välillä.

Vuorovaikutuksesta aiheutuva elektronitiheyden delokalisaatio voidaan havaita myös laskennallisesti esimerkiksi vertailemalla metyylikarbokationin ja sitä enemmän substituoitujen karbokationien elektronitiheyskarttoja keskenään (kuva 5).

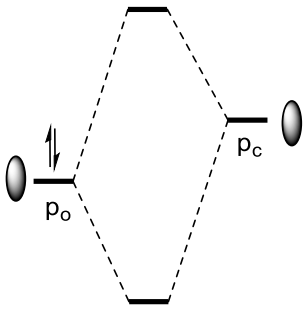


Kuva 5: Karbokationien elektronitiheyden jakautuminen substituenttien koon kasvaessa. Rakenteet piirretty Spartan Student –ohjelmalla ja optimoitu RHF/PM3-teorian tasolla. Varauspinnat on esitetty iso-arvolla 0,002.

Hiilestä ja vedystä koostuvien substituenttien elektronitiheyttä luovuttava ominaisuus korostuu, mikäli ne muodostavat aromaattisia rakenteita. Aromaattisissa yhdisteissä sp^2–hybridisoituneet hiiliatomit muodostavat π-orbitaalisysteemin, johon ne luovuttavat parittomat elektroninsa. Mikäli karbokationin tyhjä p–orbitaali on samassa tasossa konjugoituneen π-orbitaalirakenteen kanssa, se voi yhdistyä aromaattiseen systeemiin, jolloin eletronitiheyttä delokalisoituu myös sen yli.[6]

Hiilivetysubstituenttien lisäksi myös karbokationien rakenteeseen liittyneet heteroatomit, kuten happi ja typpi, luovuttavat helposti elektronitiheyttä elektronivajaalle hiilelle ja stabiloivat karbokationia. Resonanssisidosteoriassa tällaisille molekyyleille voidaankin piirtää kaksi resonanssirakennetta, joista toisessa positiivinen varaus on hiilellä ja toisessa hapella.[6] Nämä resonanssirakenteet kuvaavat kuitenkin elektronitiheyden delokalisaation kahta ääripäätä, ja molekyylin kokeellisesti havaittava rakenne on jotakin niiden väliltä.

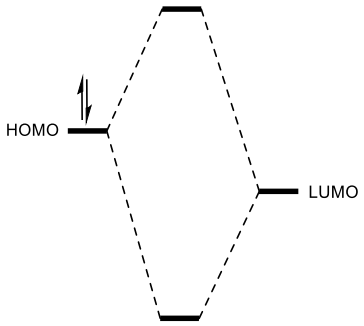
Todellisuudessa heteroatomeja sisältävien karbokationien varauksen delokalisoituminen tapahtuu orbitaalivuorovaikutusten vuoksi. Sekä hapella että typellä on vapaan elektroniparin sisältävä atomiorbitaali, joka voi muotonsa ja energiansa puolesta konjugoitua hiilen p-orbitaalin kanssa. Vuorovaikutuksen seurauksena hapen ja hiilen välille syntyy p–orbitaalia matalaenergisempi sidosorbitaali, jolle elektronipari voi siirtyä (kuva 7). Tällöin hapen vapaa elektronipari löytyy entistä suuremmalla todennäköisyydellä atomien välisestä osasta avaruutta ja elektroniparin sanotaan delokalisoituneen. Resonanssisidosteoriassa puolestaan tällaista lisääntynyttä elektronitiheyttä hapen ja hiilen välillä kuvataan kaksoissidoksella.



Kuva 7: Energiadiagrammi hapen vapaan elektroniparin sisältävän orbitaalin ja hiilen tyhjän p–orbitaalin välisestä vuorovaikutuksesta.

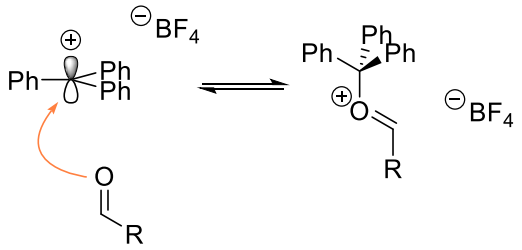
2.4 Karbokationit katalyytteinä

Karbokationien matalaenerginen p-tyyppinen orbitaali voi vastaanottaa elektronitiheyttä paitsi suoraan hiiliatomiin sitoutuneilta substituenteilta myös toisilta molekyyleiltä. Monissa tapauksissa karbokationien p–orbitaali on koko molekyylin LUMO -orbitaali, jonka vuorovaikuttaessa toisen molekyylin HOMO -orbitaalin kanssa syntyy uusi, aikaisempia matalaenergisempi orbitaali, jolle HOMO -orbitaalin elektronit asettuvat (kuva 8).



Kuva 8: Karbokationin LUMO -orbitaalin vuorovaiktus toisen molekyylin HOMO –orbitaalin kanssa.

Hiiliatomin matalaenergisen p-tyyppisen orbitaalin vuoksi karbokationit ovat erittäin voimakkaita elektrofiilejä, jotka voivat vastaanottaa elektronitiheyttä monilta muilta molekyyleiltä. Tällaisen vuorovaikutuksen seurauksena karbokationien elektronitiheys kasvaa, kun taas karbokationeihin liittyneistä molekyyleistä tulee elektronivajaita ja niihin voidaan hyökätä jollakin toisella nukleofiililllä (kuva 9). Nukleofiilin hyökättyä karbokationiin liittyneeseen molekyyliin syntynyt addukti irtoaa karbokationista, jolloin karbokationi palautuu alkutilaansa. Tällä mekanismilla karbokationit voivat katalyyttisesti aktivoida molekyylejä nukleofiilien hyökkäyksille.[11]



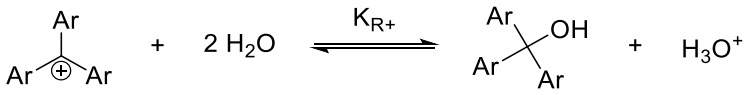
Kuva 9: Karbokationin ja nukleofiilin välinen vuorovaikutus, joka muuttaa nukleofiilin elektrofiiliseksi.[11]

Karbokationeihin perustuvien katalyyttien kehittämisessä on kuitenkin ollut useita hidastavia tekijöitä. Kuten jo aikaisemmin on todettu, karbokationien eristämistä reaktioseoksista pidettiin pitkään lähes mahdottomana tehtävänä ja sen vuoksi karbokationeja tutkittaessa keskityttiin vain *in situ* muodostuviin yhdisteisiin. Lisäksi kemiallisia reaktioita katalysoivien molekyylien tunnistaminen on osoittautunut vaikeaksi, sillä reaktioseoksissa on usein monia molekyylejä, jotka voivat katalysoida reaktioita. Lisähaastetta katalyytin tunnistamiseen tuovat sivureaktioissa syntyvät Brønsted-hapot ja alkuperäisten katalyyttien hajoamistuotteet, jotka voivat myös katalysoida reaktioita. Sopivaa katalyyttiä etsittäessä tai uutta katalyyttiä kehitettäessä olisikin siis tärkeää voida luotettavasti poistaa tutkituista reaktioista kaikki ei-toivotut katalyytit. Ennalta tuntemattomien sivutuotteiden kohdalla tämä voi olla erittäin haastavaa, mutta Brønstedin happokatalyyttien mahdollisuus on helppoa poissulkea neutraloimalla syntyneet hapot reaktioseoksesta. Tähän tarkoitukseen käytetään usein suurikokoisia steerisesti estyneitä emäksiä, kuten 2,6-di-*tert*-butyylipyridiiniä (DBPy), jotka eivät voi toimia reaktioissa nukleofiileinä.[7]

Karbokationien käyttöä katalyytteinä on alettu tutkia enenevässä määrin vasta viimevuosien aikana. Erityisesti ruotsalainen Johan Franzén ryhmineen on saavuttanut merkittäviä tuloksia karbokationikatalyyteillään. Ryhmä aloitti katalyysin tutkimuksensa Diels–Alder -reaktioista ja on myöhemmin soveltanut karbokationeja onnistuneesti myös moniin muihin reaktioihin, kuten halogenaatioihin ja epoksidien toisiintumisiin. Ryhmän tutkimuksissa karbokationien on havaittu olevan erittäin tehokkaita katalyyttejä: monissa tapauksissa lähtöaineet on saatu reagoimaan täydellisesti ja saannot ovat olleet korkeita, jopa kvantitatiivisia. Lisäksi tarvittavien katalyyttien määrät ovat olleet erittäin pieniä, tyypillisesti vain muutamia mooliprosentteja.[11]

2.5 Elektronitiheyttä luovuttavien ryhmien vaikutus karbokationien stabiilisuuksiin

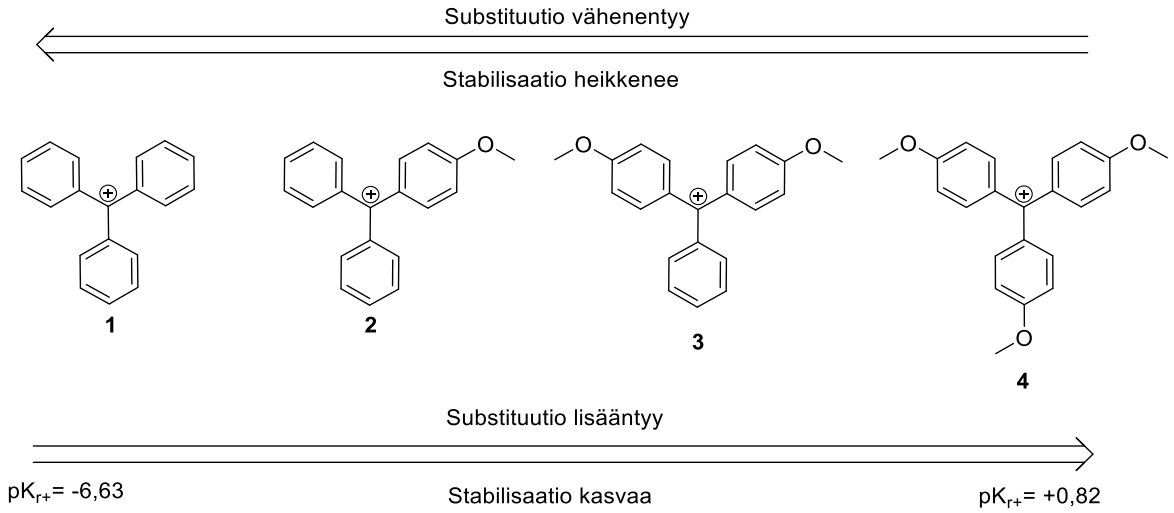
Karbokationien katalyyttinen teho perustuu siis niiden matalaenergiseen p–orbitaaliin. p–Orbitaalin elektronitiheyden lisääntyessä orbitaalin energia nousee, jolloin karbokationi on stabiilimpi eikä reagoi yhtä helposti muiden molekyylien kanssa. Karbokationien stabiilisuuksia voidaankin vertailla keskenään suhteellisilla pK_{R+} -arvoilla, jotka on määritelty yhtälöillä (1) ja (2).[11]



(1)

$$pK_{R+} = -\log K_{R+} \qquad (2)$$

Karbokationien stabiilisuuksia ja sitä kautta niiden katalyyttisiä ominaisuuksia voidaan helposti muuttaa vaihtamalla elektronivajaaseen hiileen sitoutuvia substituentteja. Elektronitiheyttä luovuttavat ryhmät stabiloivat karbokationien tyhjää p_c-orbitaalia ja näin ollen vähentävät karbokationien reaktiivisuutta. Erityisen selkeästi vaikutus havaitaan lisättäessä metoksiryhmiä fenyylisubstituoitujen karbokationien *para*-asemaan (kuva 10).[11]



Kuva 10: Substituution vaikutus karbokationien stabiilisuuteen.[11, 12]

Karbokationien stabiilisuus vaikuttaa myös huomattavasti olosuhteisiin, joita molekyylit kestävät. Reaktiivisin trifenyylikarbokationi **1** hajoaa kosketuksissa ilman kanssa eikä sitä voida säilyttää pakastimessa typpiatmosfäärissä. Sen sijaan uudelleenkiteyttämällä DCM/Et_2O - liuoksesta kationin katalyyttisen tehon ei havaittu kärsineen. Karbokationi **1** ei myöskään kestä reaktioseoksen lämmittämistä, vaan molekyyli menettää katalyyttisen tehonsa mahdollisten sivureaktioiden kautta. Vähemmän reaktiiviset karbokationit **2**, **3** ja **4** eivät puolestaan ole kovinkaan ilmaherkkiä eivätkä hajoa säilytettäessä pakastimessa. Nämä karbokationit kestävät myös lämmittämistä, molekyylit **2** ja **3** 40°C:een ja molekyyli **4** jopa 60°C lämpötilaan asti.[11]

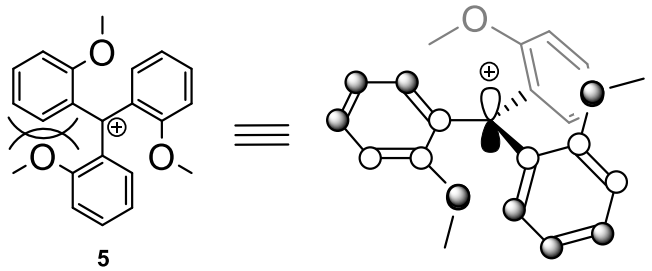
2.6 Steeristen tekijöiden vaikutukset karbokationien stabiilisuuksiin

Karbokationien stabiilisuuteen voidaan vaikuttaa paitsi elektronitiheyttä luovuttavien substituenttien avulla myös steerisillä tekijöillä. Metoksisivuketjujen lisääminen fenyyliryhmien *para*–asemaan stabiloi karbokationeja huomattavasti, mutta *orto*–asemassa stabiloiva vaikutus on selvästi heikompi. *Orto*–substituenttien vähäisemmän stabiloivan vaikutuksen vuoksi karbokationin **5** onkin havaittu vastaavan reaktiivisuudeltaan karbokationia **2** molekyylien huomattavasta substituutioerosta huolimatta.[11]

Orto–substituoidun karbokationin alhaisempi stabiilisuus *para*–substituoituihin analogeihin verrattuna selittyy *orto*–efektillä. *Orto*–efekti on seurausta molekyylin *orto*–asemiin liittyneiden suurikokoisten substituenttien välisestä steerisestä estyneisyydestä,

mikä pakottaa molekyylin vääntymään pois planaarisesta rakenteestaan. Tällöin aromaattisen renkaan π-orbitaalisysteemin vuorovaikutus muiden renkaaseen sitoutuneiden substituenttien kanssa heikentyy ja molekyylistä tulee vähemmän stabiili.[13]

Metoksifenyylisubstituoitujen karbokationien tapauksessa *orto*–efekti aiheutuu metoksiryhmien steerisistä vuorovaikutuksista viereisten aromaattisten renkaiden kanssa (kuva 11). Suuren kokonsa vuoksi *orto*–asemassa olevat metoksiryhmät pakottavat aryyliryhmät vääntymään propellimaiseen konformaatioon toisiinsa nähden. Molekyylin rakenteen taipumisen vuoksi aryyliryhmän konjugoitunut π-orbitaalisysteemi joutuu eri tasoon hiilen p-orbitaalin kanssa, jolloin niiden välinen vuorovaikutus heikentyy. Tämän seurauksena elektronitiheys ei pääse delokalisoitumaan karbokationin elektronivajaalle hiilelle ja molekyylistä tulee reaktiivisempi.[11]



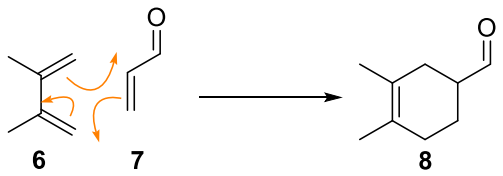
Kuva 11: *Orto*–substituoidun trimetoksikarbokationin aryyliryhmien taipuminen steerisen esteen vuoksi.[11]

3. Käytännön sovelluksia

Karbokationeilla on onnistuttu katalysoimaan monia eri tyyppisiä reaktioita, joista suurimmassa osassa toisena lähtöaineena on ollut jokin karbonyyliyhdiste. Kaikissa tutkimuksissa on otettu huomioon karbokationien mahdollinen hajoaminen ilman hapen ja kosteuden vaikutuksesta.

3.1 Diels–Alder -reaktiot

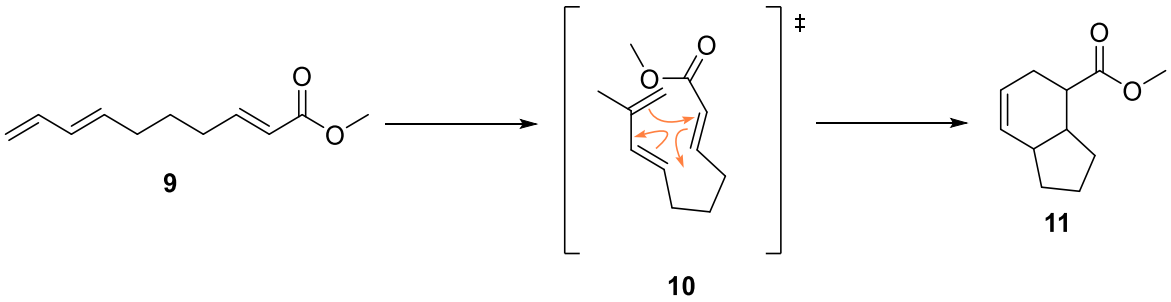
Diels–Alder -reaktioissa konjugoitunut dieeni reagoi dienofiilin, kanssa muodostaen adduktituotteen. Yleiskuva Diels–Alder -reaktiosta on esitetty kaaviossa 1.[14]



Kaavio 1: Geneerinen Diels–Alder reaktio.[13]

Diels–Alder reaktiossa sekä nukleofiilisyys että elektrofiilisyys aiheutuvat lähtöaineiden π-orbitaalisysteemeistä.[14] Useimmissa Diels–Alder -reaktioissa dieeni on elektronirikas ja dienofiili elektroniköyhä, mutta tunnetaan myös reaktioita, joissa dieenin ja dienofiilin elektronitiheydet ovat toisinpäin.[15] Elektronirikkaan ja elektroniköyhän molekyylin rooleista riippumatta Diels–Alder -reaktio on aina perisyklinen eli vanhojen sidosten hajoaminen ja uusien muodostuminen tapahtuvat yhdessä vaiheessa.[16]

Diels–Alder -reaktioissa lähtöaineiden välille muodostuu kaksi σ-sidosta, jolloin reaktiotuotteeseen syntyy yksi uusi rengasrakenne. Suoraketjuisten lähtöaineiden reaktiossa muodostuva tuote on aina monosyklinen, kun taas toisen tai molempien lähtöaineiden ollessa syklisiä syntyvässä adduktissa on useampia tosiinsa fuusioituneita renkaita. Polysyklisiä tuotteita saadaan myös intramolekulaarisissa Diels–Alder-reaktioissa, joissa perinteisen kuusirenkaan lisäksi dieenin ja dienofiilin yhdistävä hiilivetyketju muodostaa renkaan (kaavio 2).[17]



Kaavio 2: Intramolekulaarinen Diels–Alder -reaktio.[17]

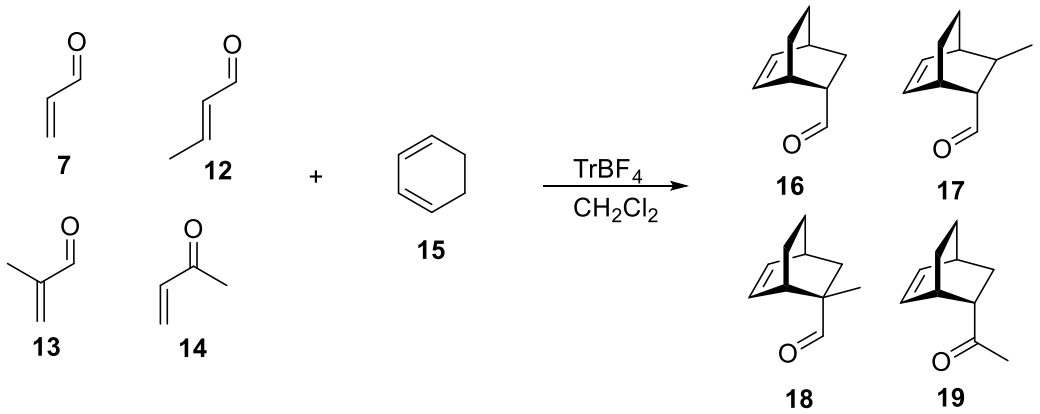
Diels–Alder -reaktioiden nopeuteen vaikuttavat sekä steeriset että elektroniset tekijät. Jotta reaktio voisi tapahtua, dieenin täytyy olla vähemmän suotuisassa s-*cis*-konformaatiossa. Energeettisesti dieenit pyrkivät kuitenkin asettumaan aina s-*trans*-konformaatioon, jossa ne voivat minimoida molekyyliin syntyvän steerisen jännityksen. Tämän vuoksi s-*cis*-konformaatioon vaikkapa rengasrakenteen vuoksi pakotetut dieenit ovat erityisen reaktiivisia. Reaktionopeutta voidaan lisätä edelleen elektroniköyhällä

dienofiilillä, jossa kaksoissidoksen viereisessä hiilessä on jokin elektronegatiivinen atomi tai esimerkiksi happea, typpeä tai halogeeneja sisältävä rakenne. Tällainen ryhmä voi konjugoitua läheisen π-sidosorbitaalin kanssa ja vetää siltä elektronitiheyttä puoleensa.[14]

3.1.1 Akroleiini, sen metyylijohdannaiset ja metyylivinyyliketoni

Useiden aldehydien sekä metyylivinyyliketonin Diels–Alder -reaktiota sykloheksadieenin (**15**) kanssa voitiin katalysoida reaktiivisimmalla karbokationilla **1** (taulukko 1).[7]

Taulukko 1: Akroleiinin tyyppisten aldehydien ja metyylivinyyliketonin Diels–Alder –reaktio sykloheksadieenin kanssa.[7]



Rivi	Dienofiili	Katalyytin määrä (mol%)	Aika (h)	Tuote	Konversio (%)	endo/ekso	Saanto (%)
1	**7**	0,1	48	**16**	85	50:1	–
2	**7**	0,2	48	**16**	100	> 99:1	94
3	**7**	0,5	1	**16**	100	> 99:1	kvantitatiivinen
4	**12**	5,0	36	**17**	60	50:1	45
5	**13**	5,0	36	**18**	95	10:1	60
6	**14**	0,2	72	**19**	88	7:1	75

Erityisen huomionarvoista saaduissa tuloksissa on dienofiilin **7** reaktiot, joissa 0,5 mol%:lla katalyyttiä saavutettiin kvantitatiivinen saanto ja vielä 200 ppm määrä riitti 94% saantoon. Lisäksi tuotteen diastereomeerinen puhtaus viittasi reaktion tapahtuneen

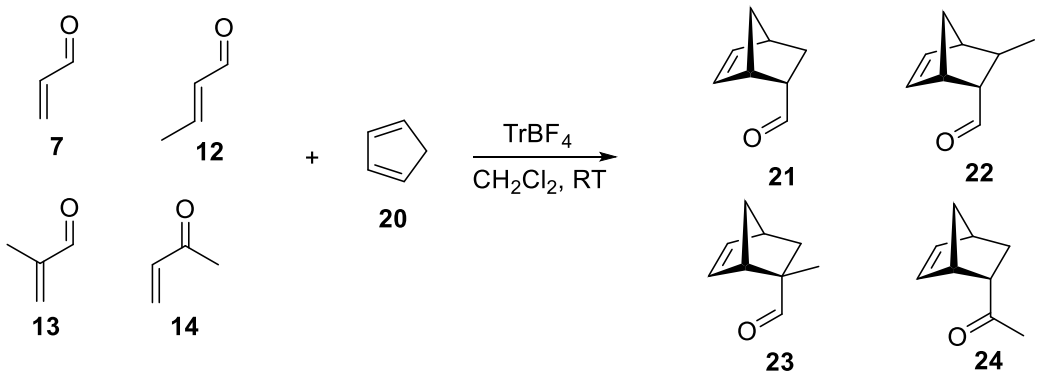
selektiivisesti Diels– Alder -reaktioille tyypillisellä endo-additiolla (taulukko 1, rivit 2 ja 3). Katalyytin määrän vähentäminen edelleen 0,1 mol% johti vielä 85 % konversioon kahden vuorokauden kuluessa, minkä jälkeen reaktio pysähtyi ilmeisesti katalyytin hajoamisen tai inhibition seurauksena (taulukko 1, rivi 1).[7]

Jo pienillä reaktion lähtöaineiden muokkauksilla oli huomattavia vaikutuksia. Yhden metyylisivuketjun lisäys akroleiinin α- tai β- hiileen hidasti reaktiota huomattavasti (taulukko 1, rivit 4 ja 5). Aikaisempien alle 1 mol% katalyyttiannoksen sijaan karbokationia jouduttiin lisäämään jopa 5,0 mol% ja tästä huolimatta reaktioon kului 36 tuntia. Myös sykloheksadieenin polymerisaatio aiheutti ongelmia, joita voitiin kuitenkin jonkin verran kiertää suorittamalla reaktiot alhaisissa lämpötiloissa. –78°C kylmähauteessa reaktio eteni kohtuullisilla 45 % ja 60 % saannoilla (taulukko 1, rivit 4 ja 5).[7]

Vaihdettaessa metyylisubstituoidut akroleiinijohdannaiset metyylivinyyliketoniin (**14**) reaktion saanto parani 75 %:iin. Huomionarvoista kuitenkin on, että tarvittu reaktioaika pidentyi huomattavasti ja reaktion endo/eksoselektiivisyys jäi melko matalaksi (taulukko 1, rivi 6).[7]

Sykloheksadieeniä (**15**) reaktiivisempi syklopentadieeni (**20**) reagoi Diels-Alder -reaktiossa huomattavasti ensinmainittua nopeammin dienofiilistä riippumatta (taulukko 2).[7]

Taulukko 2: Akroleiinin tyyppisten aldehydien ja metyylivinyyliketonin Diels–Alder –reaktio syklopentadieenin kanssa.[7]

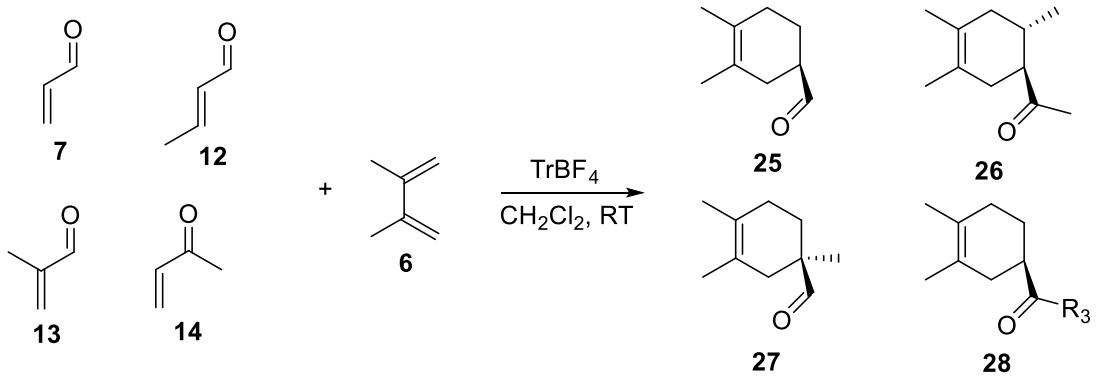


Rivi	Dienofiili	Katalyytin määrä (mol%)	Aika (h)	Tuote	Konversio (%)	endo/ekso	Saanto (%)
1	**7**	0,1	16	**21**	100	> 99:1	kvantitatiivinen
2	**12**	0,1	16	**22**	100	49:1	kvantitatiivinen
3	**12**	0,05	72	**22**	95	49:1	91
4	**12**	0,01	72	**22**	63	49:1	–
5	**13**	0,1	16	**23**	100	1:5	kvantitatiivinen
6	**14**	0,1	16	**24**	100	13:1	kvantitatiivinen

Syklopentadieenin (**20**) kanssa kaikki dienofiilit saatiin reagoimaan kvantitatiivisella saannolla (taulukko 2). Krotonaalin (**12**) reaktiossa karbokationin määrää voitiin laskea jopa 500 ppm:n asti, jolloin haluttua adduktia saatiin eristettyä edelleen 91 % saannolla (taulukko 2, rivi 3). Vähentämällä katalyytin määrää edelleen 200 ppm:n saatiin reaktiosta vielä 63 % konversio ennen katalyytin deaktivoitumista (taulukko 2, rivi 4).[7]

Akroleiinin ja sen metyylijohdannaisten Diels–Alder -reaktioita oli mahdollista toteuttaa myös asyklisellä dieenillä **6** (taulukko 3).[7]

Taulukko 3: Akroleiinin tyyppisten aldehydien ja metyylivinyyliketonin Diels–Alder –reaktio 2,3-dimetyylibutadieenin kanssa.[7]



Rivi	Dienofiili	Katalyytin määrä (mol%)	Aika (h)	Tuote	Konversio (%)	Saanto (%)
1	**7**	0,1	48	**25**	100	kvantitatiivinen
2	**7**	0,05	72	**25**	62	–
3	**12**	1,0	16	**26**	100	94
4	**13**	0,1	16	**27**	100	87
5	**14**	0,2	16	**28**	100	94

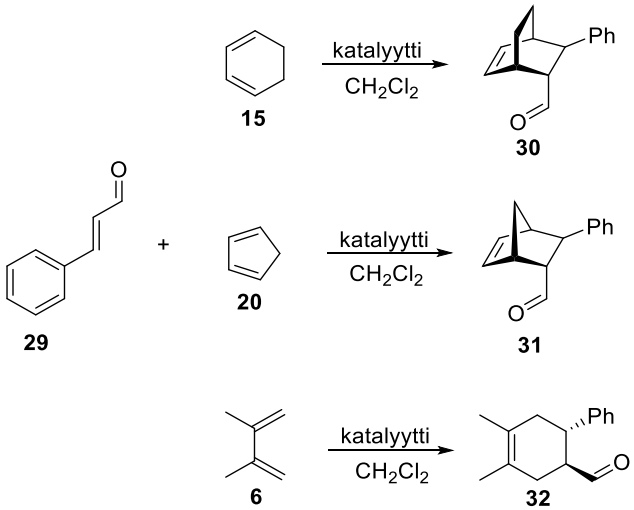
Akroleiini (**7**) reagoi 2,3- dimetyylibutadieenin (**6**) kanssa kvantitatiivisesti käytettäessä 0,1 mol%:n katalyyttiä 1 (taulukko 3, rivi 1). Metyloitujen akroleiinijohdannaisten **12** ja **13** sekä ketonin **14** kanssa reaktioiden saannot olivat erinomaisia tarvittavan katalyytin määrän pysyessä edelleen melko alhaisella tasolla (taulukko 3, rivit 2-4).[7]

Karbokationeihin perustuvien katalyyttien lisäksi lähtöaineiden **7**, **12**, **13** ja **14** ja dieenien **15**, **20** ja **6** Diels–Alder -reaktioihin on viimeisten vuosien aikana kehitetty paljon uusia metallikatalyyttejä. Nämä katalyytit perustuvat usein raskasmetalliin, kuten erbiumiin tai volframiin, joihin on koordinaatiosidoksella liitetty hiilivetysubstituentteja. Karbokationeihin verrattuna nämä uudet metallikatalyytit johtivat lähtöaineiden nopeaan konversioon jo muutaman tunnin kuluessa. Nopeasta konversiosta huolimatta metallikatalyyteillä saavutetut saannot jäivät monissa reaktioissa karbokationien vastaavia alhaisimmiksi. Lisäksi tarvittavien metallikatalyyttien määrä vaihteli useimmiten 3,0–5,0 mol% välillä ja näin ollen oli korkeampi kuin tarvittavien karbokationien määrä.[18-20]

3.1.2 Kanelialdehydi

Akroleiiniä muistuttava kanelialdehydi (**29**) reagoi dienofiilejä **9**, **10**, **11** ja **12** huomattavasti hitaammin kaikkien dieenien **15**, **20** ja **6** kanssa. (taulukko 4).[7]

Taulukko 4: Kanelialdehydin Diels–Alder –reaktio kolmen eri dieenin kanssa.[7]



Rivi	Dieeni	Kata-lyytti	Katalyyt-tin määrä (mol%)	T (°C)	Aika (h)	Tuote	Konversio (%)	endo/ ekso	Saanto (mol%)
1	**15**	**1**	20	r.t.	24	**30**	4	–	–
2	**15**	**1**	20	40	24	**30**	7	–	–
3	**15**	**1**	20	60	24	**30**	0	–	–
4	**15**	**4**	20	r.t.	120	**30**	0	–	–
5	**15**	**4**	5,0	40	16	**30**	56	> 99:1	22
6	**15**	**4**	1,0	80	16	**30**	10	–	–
7	**20**	**1**	1–10	r.t.	72	**31**	0	13:1	–
8	**20**	**4**	0,25	r.t.	96	**31**	100	16:1	85
9	**6**	**1**	1,0	r.t.	18	**32**	14	–	–
10	**6**	**4**	1,0	40	18	**32**	82	–	74

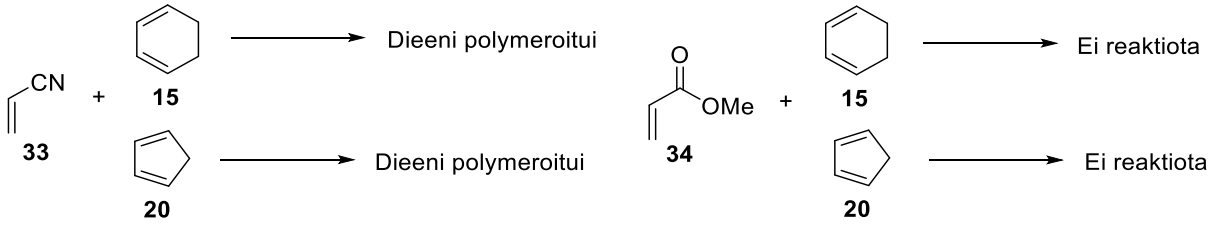
Toisin kuin akroleiinin ja sen metyylijohdannaisten tapauksessa $TrBF_4$ (**1**) ei katalysoinut kanelialdehydin (**29**) reaktioita dieenien (**15**) eikä (**20**) kanssa lainkaan (taulukko 4, rivit 1–3 ja 7). Lähtöaineen **29** kuluminen voitiin kuitenkin havaita vaihdettaessa karbo-

kationi **1** enemmän substituoituun karbokationiin **4**, mutta sykloheksadieenin (**15**) kanssa reaktion saanto jäi alhaiseksi suuresta katalyytin määrästä huolimatta (taulukko 4, rivi 5). Sykloheksadieeniä reaktiivisemman syklopentadieenin tapauksessa puolestaan katalyytin **4** määrää voitiin jopa laskea 0,25 mol% asti saannon pysyessä edelleen korkeana (taulukko 4, rivi 8). Sama karbokationi katalysoi myös kanelialdehydin reaktiota dieenin **6** kanssa hyvällä saannolla (taulukko 4, rivi 10).[7]

Kokeellisesti havaitut reaktiivisuuserot kanelialdehydin (**29**) ja muiden aldehydien **7**, **12** ja **13** välillä voidaan selittää molekyylien rakenteellisilla eroavaisuuksilla. Kanelialdehydissä (**29**) on molekyylin β- hiileen liittynyt aromaattinen bentseenirengas, joka voi vuorovaikuttaa viereisen kaksoissidoksen π-orbitaalin kanssa. Näin bentseenirenkaasta voi delokalisoitua elektronitiheyttä α- ja β-hiilien väliseen kaksoissidokseen, minkä vuoksi sidoksesta tulee vähemmän reaktiivinen.

3.1.3 Akrylonitriili ja metyyliakrylaatti

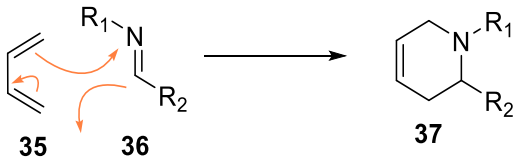
Huolimatta useista onnistuneista akroleiinin ja sen rakenneanalogien Diels–Alder –reaktioista, akrylonitriili (**33**) ja metyyliakrylaatti (**34**) eivät muodostaneet toivottuja addukteja (kaavio3). Huomionarvoista kuitenkin oli dieenien **15** ja **20** käyttäytyminen: lähtöaineen **33** reaktioseoksessa dieenit polymeroituivat nopeasti, kun taas lähtöaineen **34** läsnä ollessa minkäänlaista reaktiota ei havaittu. Ilmiön pääteltiin perustuvan reagenssien **33** ja **34** heteroatomien vapaiden elektroniparien vuorovaikutuksiin karbokationin tyhjän p-orbitaalin kanssa. Akryylinitriilin (**33**) typpi kykenee luovuttamaan karbokationille vain vähän elektronitiheyttä, minkä vuoksi karbokationi voi edelleen vastaanottaa elektronitiheyttä dieeniltä katalysoiden sen polymeroitumista. Metyyliakrylaatin (**34**) esterihappi puolestaan voi luovuttaa karbokationille elektronitiheyttä sen verran, että dieenin polymeroituminen estyy. Tämä vuorovaikutus ei kuitenkaan laske karbokationin LUMO-orbitaalin energiaa riittävästi, jotta dienofiilin ja dieenin välillä voisi tapahtua toivottu Diels–Alder -reaktio.[7]



Kaavio 3: Akrylonitriilin ja metyyliakrylaatin toimimattomat Diels-Alder reaktiot syk-loheksadieenin ja syklopentadieenin kanssa.[7]

3.2 Atsa-Diels–Alder -reaktiot

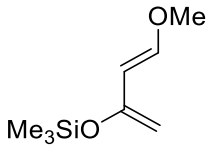
Atsa-Diels–Alder -reaktiot ovat Diels–Alder -reaktioiden analogeja, joissa joko dieenissä, dienofiilissä tai molemmissa on typpiatomi (kaavio 4).[21]



Kaavio 4: Esimerkki atsa-Diels–Alder –reaktiosta.[22]

Atsa-Diels–Alder -reaktiot ovat erityisen käyttökelpoisia luonnonainesynteeseissä, joissa niiden avulla voidaan muodostaa typpeä sisältäviä heterosyklejä.[22] Reaktioiden laajan mittakaavan hyödyntämistä on kuitenkin rajoittanut imiinien heikko soveltuvuus dienofiileiksi.[11] Ongelman aiheuttaja on hiilen ja typen välinen kaksoissidos, joka on hiili-hiili -kaksoissidosta huomattavasti lyhyempi ja vahvempi. Orbitaalitasolla tämä tarkoittaa hiilen ja typen välisen sitovan π-orbitaalin matalaenergisyyttä ja sitä vastaavan hajottavan π*-orbitaalin korkeaenergisyyttä hiiliatomien välisiin kaksoissidoksiin verrattuna.

Hiilen ja heteroatomin välisen kaksoissidoksen vahvuudesta aiheutuvaa haastetta on pyritty kiertämään käyttämällä reaktioissa Lewisin happokatalyyttiä sekä Danishefsky-tyyppisiä dieenejä (kuva 12). Danishefsky-tyyppisisten dieenien rakenteessa oleva happiatomi voi konjugoitua vapaan eletkroniparinsa avulla hiili-hiili -kaksoissidosten π-sidosorbitaaleihin ja luovuttaa elektronitiheyttä koko molekyylin yli. Näin dieenistä tulee elektronirikas ja reaktiivinen.[11, 22]

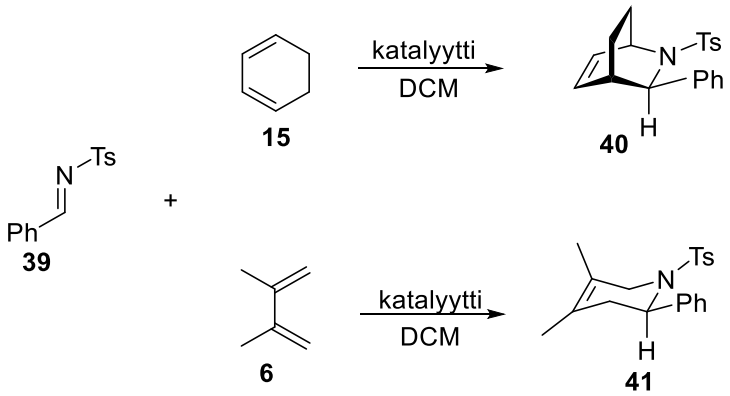


38

Kuva 12: Esimerkki Danishefskyn dieenistä.[22]

Myös karbokationien havaittiin katalysoivan atsa-Diels–Alder -reaktioita erittäin tehokkaasti (taulukko 5).[11]

Taulukko 5: *N*-tosyyli-imiinin atsa-Diels–Alder –reaktio.[11]



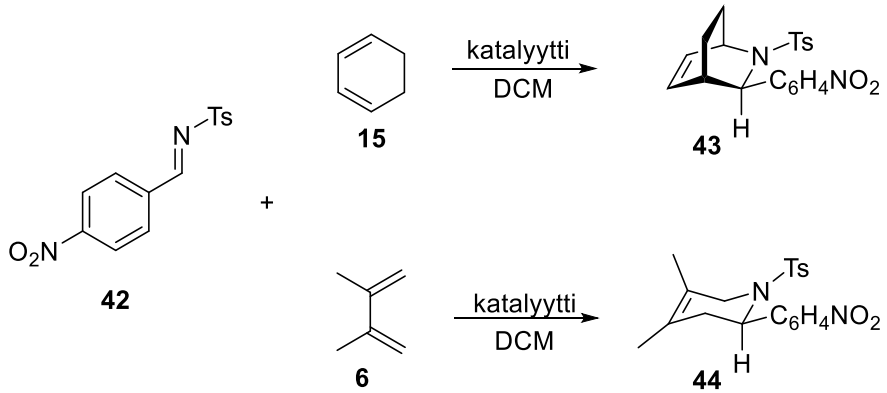
Rivi	Dieeni	Karbo-kationi	Karbokationin määrä (mol%)	Aika (h)	Tuote	Konversio (%)	endo/ ekso	Saanto (%)
1	**15**	**1**	0,2	16	–	0	–	–
2	**15**	**2**	2,0	6	**40**	97	5:1	70
3	**6**	**1**	0,05	16	–	0	–	–
4	**6**	**1**	0,2	1,5	**41**	100	5:1	kvantitatiivinen

Atsa-Diels–Alder -reaktioihin liittyvät reaktiivisuusongelmat ilmenivät hyvin *N*-tosyyli-imiinin (**39**) ja sykloheksadieenin (**15**) välisessä reaktiossa, jossa lähtöaineet eivät reagoineet lainkaan 0,2 mol% katalyytin määrällä (taulukko 5, rivi 1). Reaktio saatiin kuitenkin etenemään melko hyvällä saannolla karbokationin **2** avustuksella nostamalla katalyytin määrää 2,0 mol%:iin ja lämpötilaa 40°C:een (taulukko 5, rivi 2). Myös dieenin

vaihtaminen asykliseen lähtöaineeseen **6** paransi reaktion saantoa ja tässä tapauksessa katalyyttinä voitiin jälleen käyttää karbokationia **1** 0,2 mol% määrällä (taulukko 5, rivi 4).[11]

Dienofiilin **39** elektronitiheyttä ja reaktiivisuutta voitiin muuttaa lisäämällä nitroryhmä molekyylissä olevan bentseenirenkaan *para*–asemaan (taulukko 6).[11]

Taulukko 6: *N*-tosyyli-4-nitrobentsaldimiinin atsa-Diels–Alder -reaktiot.[11]



Rivi	Dieeni	Karbokationi	Karbokationin määrä (mol%)	Aika (h)	Tuote	Konversio (%)	endo/ ekso	Saanto (%)
1	**15**	**1**	5,0	0,5	**43**	100	3:1	65
2	**6**	**1**	0,2	16	**44**	23	–	–

Suurestakin katalyyttimäärästä huolimatta nitrobentsaldimiini **42** antoi sykloheksadieenin (**15**) kanssa vain 65 % saannon lähtöaineen täydestä konversiosta huolimatta (taulukko 6, rivi 1). Todennäköistä onkin, että lähtöaine **42** reagoi jossakin sivureaktiossa. Vaihettaessa dieeniä vähemmän reaktiiviseen 2,3-dimetyylibutadieenin (**6**) lähtöaineen konversio laski edelleen eikä haluttua lopputuotetta enää havaittu lainkaan (taulukko 2, rivi 2).[11]

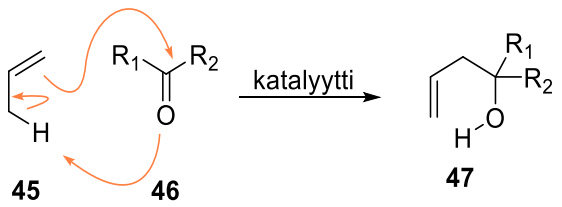
N-tosyyli-4-nitrobentsaldimiidi (**42**) oli siis huomattavasti vähemmän reaktiivinen atsa-Diels–Alder -reaktioissa kuin *N*-tosyyli-imiini (**39**). Tulos oli yllättävä, sillä nitrobentsaldimiidi **42** on huomattavasti elektroniköyhempi kuin imiini **39** ja siksi sen voisi kuvitella reagoivan nopeammin. Reaktioita tutkinut ryhmä päätteli tulostensa pohjalta, että

nitrobentsaldimiidin **39** heikompi nukleofiilisyys laskee aktivoituneen substraatti-katalyyttikompleksin konsentraatiota ja hidastaa näin reaktiota.[11]

Metallikatalyyteistä kobolttikomplekseja on myöskin hyödynnetty typpiyhdisteiden **39** ja **42** atsa-Diels–Alder -reaktioissa dieenin **6** kanssa. Kobolttikomplekseista suurikokoisimmat, erityisesti [Co(TPP)]SbF_6, katalysoivat reaktioita tehokkaasti. Karbokationikatalyytteihin verrattuna reaktioajoissa ei ollut suuriakaan eroja, mutta tarvittavan katalyytin määrä oli kobolttikomplekseilla 1,0 mol%.[23] Huomioitaessa kuitenkin karbokationikatalyyttien edullisuus ja hyvä saatavuus, niiden voidaan katsoa tarjoavan varteenotettavan vaihtoehdon myös atsa-Diels–Alder -reaktioiden katalyysiin.

3.3 Heteroeenireaktiot

Eenireaktiot ovat mekanismiltaan analogisia Diels–Alder -reaktioiden kanssa. Diels–Alder -reaktioista poiketen eenireaktiot tapahtuvat kuitenkin monotyydyttymättömillä eeneillä ja enofiileillä, minkä vuoksi reagenssien välille muodostuu vain yksi uusi σ-sidos (kaavio 5). Toisin kuin Diels–Alder -reaktioilla, eenireaktioilla ei voida muodostaa uusia rengasrakenteita lähtöaineiden välille.[24]

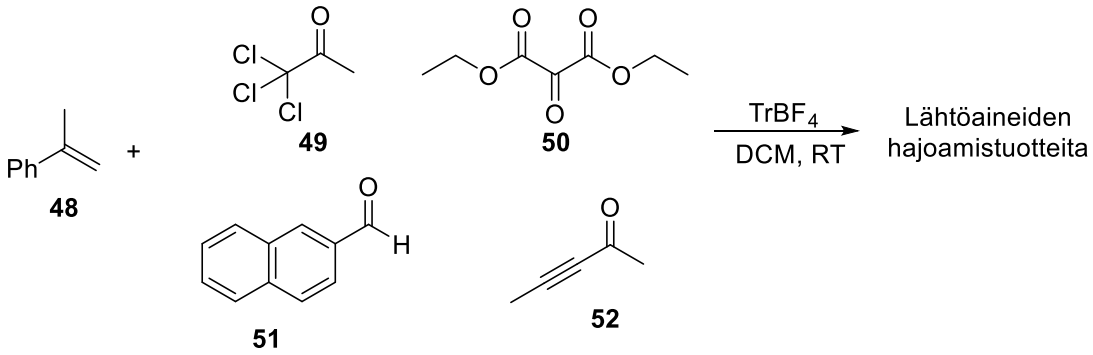


Kaavio 5: Heteroeenireaktion mekanismi.

Heteroeenireaktioissa joko eenissä, enofiilissä tai niissä molemmissa on jokin heteroatomi.[24] Jos reagoivaksi enofiiliksi valitaan karbonyyliyhdiste, heteroeenireaktioilla on mahdollista valmistaa orgaanisessa syntetiikassa tärkeitä homoallyylisiä alkoholeja. Heteroeenireaktiot suoritetaankin useimmiten elektronitiheyttä puoleensa vetävien ryhmien aktivoimilla karbonyyliyhdisteillä Lewisin happojen katalysoimana.[11]

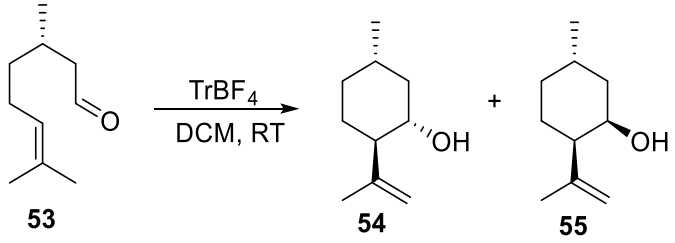
Karbokationikatalyyttejä tutkittaessa havaittiin, ettei edes reaktiivisin niistä, $TrBF_4$ (**1**), pystynyt katalysoimaan α-metyylistyreenin heteroeenireaktioita. Toivottujen tuotteiden

muodostumisen sijaan reaktioseoksessa havaittiin vain lähtöaineiden hajoamista (kaavio 6).[11]



Kaavio 6: $TrBF_4$:n katalysoimia heteroeenireaktioita.[11]

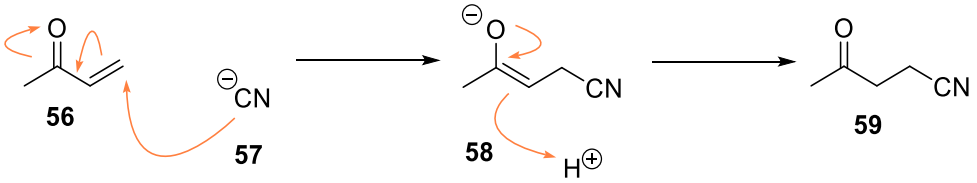
Sama karbokationi katalysoi kuitenkin jossakin määrin intramolekulaatista reaktiota, jossa (–)-sitronellaalista muodostettiin (+)-isopulegolia ja (+)-neoisopulegolia. Reaktiotuotteen kahta epimeeriä saatiin 4:1 suhteessa kokonaissaannon ollessa 67 % (kaavio 7). [11]



Kaavio 7: (–) -sitronellaalin intramolekulaarinen heteroeenireaktio.[11]

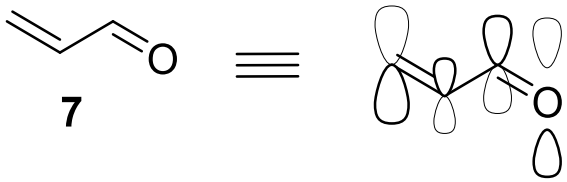
3.4 Konjugaattiadditio

Konjugaattiadditiossa eli Michael–additioissa nukleofiili hyökkää tyydyttymättömässä karbonyyliyhdisteessä olevaan α- ja β-hiilten väliseen kaksoissidokseen ja muodostaa adduktin (kaavio 8).[25]



Kaavio 8: Konjugaattiaddition mekanismi.

Useista karbonyylihiileen tapahtuvista additio- ja substituutioreaktioista poiketen konjugaattiadditiossa nukleofiilin reaktiivinen kohta onkin siis sen C–C π–sidos. α- ja β-hiilten välisen kaksoissidoksen reaktiivisuus voidaan helposti selittää molekyyliorbitaalien avulla. Tyydyttymättömässä karbonyyliyhdisteessä karbonyylihapen vapaa elektronipari voi konjugoitua sp^2 -hybridisoituneiden hiiliatomien p-orbitaalien kanssa, jolloin muodostuu laaja miehitetty π-orbitaalisysteemi. Tätä miehitettyä orbitaalia vastaa miehittämätön π*-orbitaali, joka on molekyylin LUMO -orbitaali. Hapen ja hiilen elektronegatiivisuuseroista johtuen konjugoituneen systeemin β-hiilellä on suurin kontribuutio kyseiseen orbitaaliin, minkä vuoksi nukleofiilin hyökkäys tapahtuu todennäköisimmin juuri siihen (kuva 12).[26]

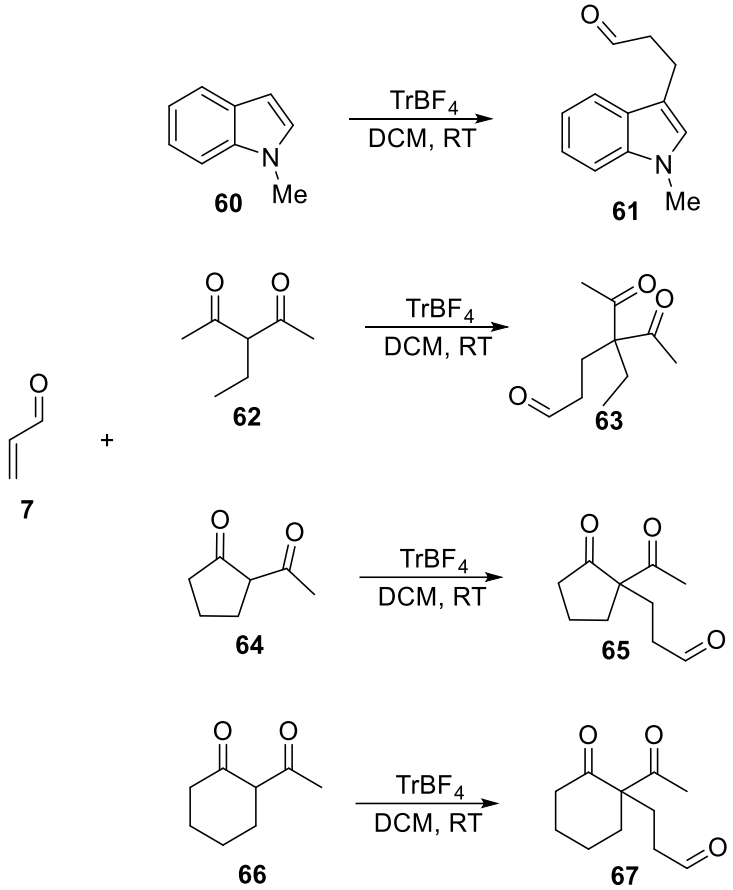


Kuva 12: Akroleiinin LUMO-orbitaali.[26]

Konjugaattiadditioita on perinteisesti katalysoitu Brønstedin hapoilla tai emäksillä, jotka aktivoivat toista reaktion lähtöaineista. Happokatalyytin läsnä ollessa elektrofiilinä toimivan karbonyyliyhdisteen happiatomi protonoituu, jolloin molekyylistä tulee entistäkin elektroniköyhempi. Emäskatalyytti puolestaan toimii deprotonoimalla nukleofiilin, josta tulee elektronitiheyden kasvaessa reaktiivisempi. Myös Lewisin hapot ja emäkset voivat toimia konjugaattiadditioiden katalyytteinä analogisilla mekanismeilla. Lewisin happojen ja emästen katalysoidessa reaktioita lähtöaineiden aktivaatio tapahtuu kuitenkin orbitaalien välittämän eletronitiheyden jakautumisen avulla.

Karbokationeista $TrBF_4$ (**1**) katalysoi muiden Lewis-happojen tavoin akroleiinin konjugaattiadditioita monien nukleofiilien kanssa (taulukko 7).[11]

Taulukko 7: Akroleiinin konjugaattiadditio eri nukleofiilien kanssa.[11]

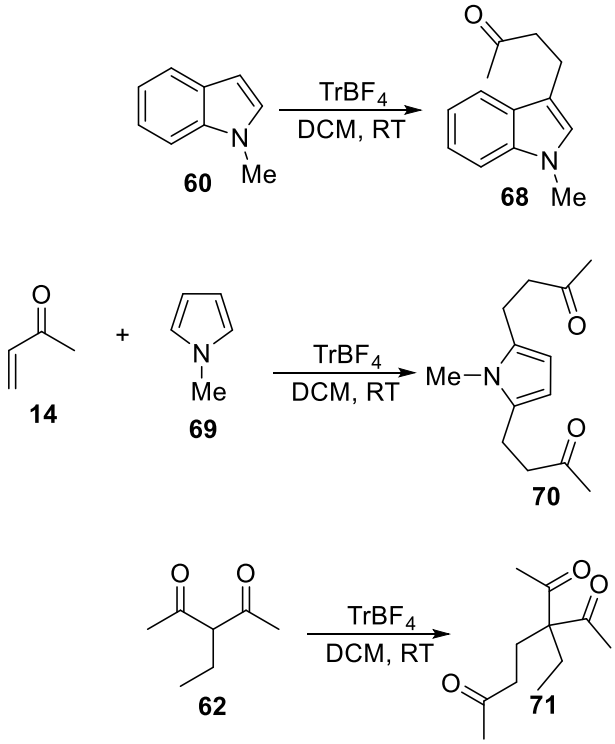


Rivi	Nukleofiili	Katalyytin määrä (mol%)	Aika (h)	Tuote	Konversio (%)	Saanto (%)
1	**60**	0,5	160	**61**	92	–
2	**60**	1,0	18	**61**	100	kvantitatiivinen
3	**62**	1,0	14	**63**	100	60
4	**64**	3,0	4,5	**65**	100	kvantitatiivinen
5	**66**	3,0	2	**67**	100	63

Tutkimuksissa sopivaksi katalyytin määräksi havaittiin 1,0 mol% nukleofiileille **60** ja **62** sekä 3,0 mol% nukleofiileille **64** ja **66**. Näissä reaktio-olosuhteissa akroleiini saavutti täyden konversion alle vuorokauden kuluessa (taulukko 7, rivit 2–5). Täydellinen konversio johti kvantitatiivisiin saantoihin nukleofiilien **60** ja **64** kohdalla, kun taas nukleofiilien **62** ja **66** reaktioissa konversio jäi noin 60 %:iin.[11]

$TrBF_4$ (**1**) katalysoi konjugaattiadditiota myös metyylivinyyliketonin tapauksessa (taulukko 8).[11]

Taulukko 8: Metyylivinyyliketonin konjugaattiadditio. [11]



Rivi	Nukleofiili	Katalyytin määrä (mol%)	Aika (h)	Tuote	Konversio (%)	Saanto (%)
1	**60**	0,5	24	**68**	20	–
2	**60**	2,0	24	**68**	100	kvantitatiivinen
3	**69**	2,0	–	**70**	100	51
4	**62**	2,0	–	**71**	100	kvantitatiivinen

Reaktioita tutkittaessa sopivaksi katalyytin määräksi havaittiin 2,0 mol%, jolla ketoni **14** saavutti täyden konversion nukleofiilistä riippumatta (taulukko 8, rivit 2–4). Tämän lisäksi kyseisten reaktioiden saannot olivat kvantitatiivisia nukleofiiliä **69** lukuun ottamatta.[11]

Verrattaessa karbokationien katalyyttistä tehoa muihin konjugaatioadditiossa käytettyihin katalyytteihin niiden huomattiin olevan hyvin tehokkaita sekä katalyytin määrän että reaktion saannon suhteen mitattuna. Esimerkiksi akroleiinin (**7**) reaktiota nukleofiilin **60**

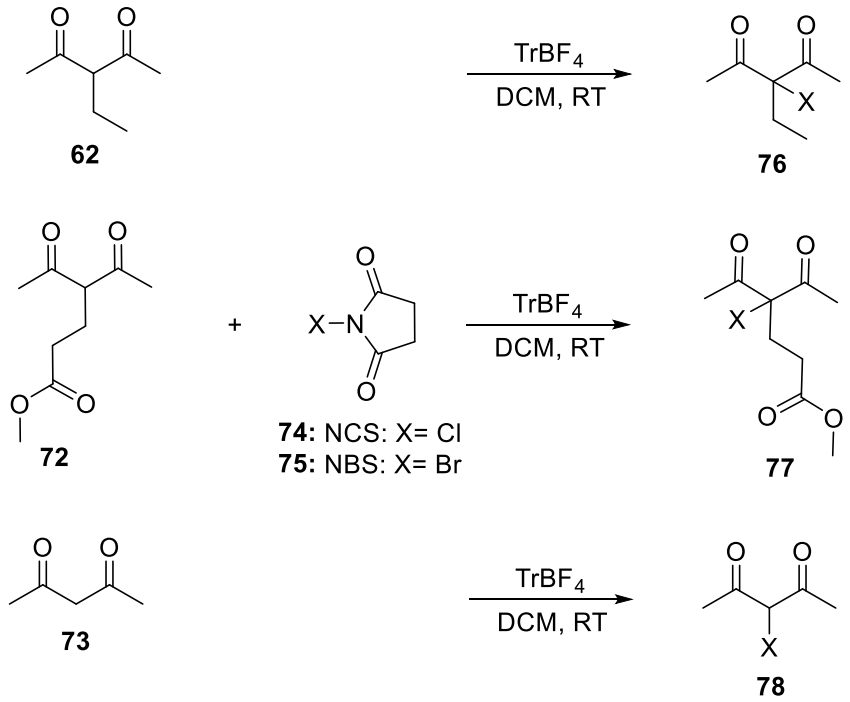
kanssa voidaan katalysoida trifluorietikkahapolla, jolloin 3,0 mol% katalyyttisellä määrällä saavutettiin hieman alle 90 % saanto.[27] Samansuuntaisiin saantoihin päästiin myös indiumkatalyytillä ($InBr_3$) optimoiduissa olosuhteissa, mutta reaktioissa tarvittavan katalyytin määrä oli jopa 10 mol%.[28]

Ketonin (**14**) ja nukleofiilin **60** välisen reaktion katalyysiin on olemassa karbokationeja paremmin soveltuvia katalyyttejä. Tällaisilla katalyyteillä on saavutettu karbokationien katalysoimiin reaktioihin verrattavia saantoja huomattavasti pienemmillä katalyytin määrilla ja lyhyemmillä reaktioajoilla. Esimerkiksi $HfCl_4$-katalyytti antaa 99 % saannon 0,1 mol% määrällä 20 minuutin kuluessa, kun taas PS-Sc –katalyytiä tarvitaan 1,0 mol% samaiseen saantoon 4 tunnin reaktioajalla.[29, 30]

3.5 Halogenaatiot

Halogenaatioissa lähtöaineessa oleva vetyatomi tai funtionaalinen ryhmä korvataan halogeenilla. Halogenaatiot voivat edetä radikaalimekanismin välityksellä tai lähtöaineiden σ-sidosten heterolyysillä.[31] Halogenaatioreaktioilla tuotetut α-klooratut hiiliyhdisteet ovat erityisen tärkeitä orgaanisen syntetiikan välituotteita.[11] Näiden molekyylien sisältämä kloori on hyvä lähtevä ryhmä, mikä mahdollistaa sen korvaamisen monilla muilla funktionaalisilla ryhmillä.[32] Radikaalivälituotteiden reaktiivisuuden vuoksi reaktiot tapahtuvat usein täysin ilman katalyyttiä, mutta erityisesti *N*-halosukkinimidien reaktioita on perinteisesti katalysoitu Lewisin happojen avulla (taulukko 9).[11]

Taulukko 9: Diketonien halogenointi *N*-halosukkinimideillä.[11]



Rivi	Nukleofiili	NXS	Katalyytin määrä (mol%)	Aika (h)	Tuote	Konversio (%)	Saanto (%)
1	**62**	**74**	3,0	24	**76**	100	92
2	**72**	**74**	3,0	24	**77**	100	kvantitatiivinen
3	**73**	**74**	3,0	24	**78**	100	50
4	**62**	**75**	3,0	24	**76**	100	60
5	**72**	**75**	3,0	7,5	**77**	100	kvantitatiivinen

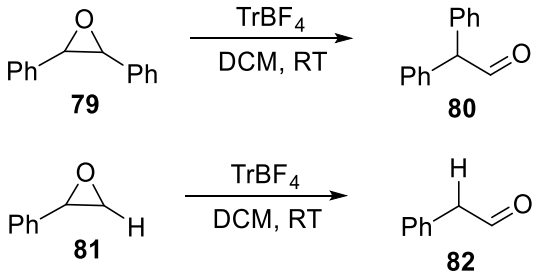
Karbokationeista erityisesti $TrBF_4$:n (**1**) havaittiin toimivan halogenaatioreaktioiden katalyyttinä (taulukko 9). Ilman katalyyttiäkin reaktiot saavuttivat selkeästi havaittavan 23–44 % konversion, mutta 3,0 mol% kationia **1** nosti lähtöaineiden konversion 100 %:iin ja muodostuneita lopputuotteita voitiin eristää korkeilla saannoilla. Erityisen hyvin karbokationit katalysoivat esterisivuketjuisen diketonin **72** reaktioita, joissa saavutettiin kvantitatiivinen saanto sekä NCS:n (**74**) että NBS:n (**75**) kanssa (taulukko 9, rivit 1 ja 4). Etyylisivuketjuinenkin lähtöaine **62** reagoi kloorausreagenssin **74** kanssa 92 % saannolla, kun vastaavan bromausreagenssin **75** kanssa reaktiossa syntyi 60 % haluttua lopputuotetta (taulukko 9, rivit 2 ja 5). Substituoimaton diketoni **73** osoittautui vähiten reaktiiviseksi ja saanto jäi vain 50 % NBS:n (**75**) kanssa (taulukko 9, rivi 3).[11]

3.6 Epoksidien toisiintuminen

Epoksidirenkaat ovat kolmiulotteiselta muodoltaan kahden hiilen ja hapen muodostamia tasoja. Syklisestä rakenteesta johtuen epoksidien C–O–C kulma on 60° ja poikkeaa näin ollen huomattavasti hapen ideaalisesta 109,5° sidoskulmasta. Tämä aiheuttaa epoksidirenkaaseen huomattavaa rengasjännitystä, joka tekee epoksideista muita eettereitä huomattavasti reaktiivisempia. Epoksidien reaktioille onkin tyypillistä renkaan avautuminen joko nukleofiilin hyökkäyksen tai rakenteen sisäisen toisiintumisen seurauksena. Epoksidirenkaita avaamalla voidaan muodostaa monia happea sisältäviä funktionaalisia ryhmiä, kuten alkoholeja, aldehydejä sekä ketoneja.[33]

Epoksidien avausreaktioihin lisätään usein jotakin Lewis- happoa, joka toimii reaktiossa katalyyttinä protonoimalla epoksidirenkaan happiatomin. Karbokationeista erityisesti $TrBF_4$ **1** soveltui hyvin katalysoimaan *trans*-1,2-difenyylioksiraanin **79** sekä fenyylioksiraanin **81** Meinwaldin toisiintumista (taulukko 10).[11]

Taulukko 10: Epoksidien toisiintumisreaktioita.[11]



Rivi	Epoksidi	Karbokationi	Karbokationin määrä (mol%)	Aika (min)	Tuote	Konversio (%)	Saanto (%)
1	**79**	**1**	1,0	5	**80**	100	kvantitatiivinen
2	**79**	**1**	0,5	240	**80**	23	–
3	**79**	**2**	1,0	5	**80**	9	–
4	**79**	**2**	1,0	240	**80**	100	–
5	**79**	**3**	1,0	240	**80**	4	–
6	**81**	**1**	10	5	**82**	100	52

Käytetyn karbokationikatalyytin reaktiivisuudella oli huomattavia vaikutuksia reaktionopeuteen ja konversioon. 1,0 mol% reaktiivisinta karbokationia **1** riitti lähtöaineen **79** täydelliseen konversioon sekä kvantitatiiviseen saantoon viiden minuutin kuluessa. Kuten epoksidien substituenttien migraationopeuksista voidaan ennustaa, reaktion lopputuotteena saatiin puhtaasti 1,2-aryylisiirtymällä muodostunutta aldehydiä **80** (taulukko 10, rivi 1). Stabiilimmat metoksifenyylisubstituoidut karbokationit **2** ja **3** katalysoivat epoksidin **79** reaktioita huomattavasti heikommin. Karbokationi **2** katalysoi lähtöaineen **79** 9 % konversion viidessä minuutissa ja antoi täydellisen konversion reaktioajan pidentyessä, kun taas karbokationi **3** puolestaan johti neljän tunnin reaktioajan jälkeen vain 4 % konversioon (taulukko 10, rivit 3–5).[11]

Vaihdettaessa epoksidirenkaan toinen fenyylisivuryhmä vetyyn reaktion selektiivisyys heikkeni merkittävästi ja sivutuotteita alkoi syntyä huomattavia määriä. Reaktion spesifisyyttä yritettiin tuloksetta parantaa suorittamalla reaktio alhaisessa lämpötilassa (-78°C), laimeammassa liuoksessa sekä vaihtamalla katalyyttiä karbokationista **1** vähemmän reaktiivisiin karbokationeihin **2** tai **3**. Lopulta parhaiksi reaktio-olosuhteiksi havaittiin huoneenlämpötilassa suoritettu reaktio, jossa katalyyttiä **1** käytettiin 10 mol%. Näin suoritettuna epoksidin **81** täysi konversio saavutettiin viidessä minuutissa ja sivutuotteiden joukosta puhdistetun päätuotteen **82** saantoprosentiksi saatiin 52 % (taulukko 10, rivi 6).[11]

Epoksidien toisiintumisreaktion aiemmissa tutkimuksissa on löydetty erittäin tehokkaita katalyyttejä. Esimerkiksi 2000- luvun alkupuolella tehdyissä tutkimuksissa epoksidien **79** ja **81** toisiintumisreaktioita katalysoitiin vismuttitriflaatilla ($Bi(OTf)_3 \cdot xH_2O$) erittäin lupaavin tuloksin. Vismuttitriflaatin katalysoimat reaktiot etenivät päätökseensä alle puolessa tunnissa, vaikka katalyytin määrä reaktioseoksessa oli vain 0,1 mol%. Lisäksi näiden reaktioiden saannot olivat korkeita erityisesti epoksidin **79** kohdalla.[34]

4. Karbokationikatalyyttien tulevaisuus

Maapallon väkiluvun on ennustettu kasvavan 8,5 miljardiin vuoteen 2030 mennessä ja edelleen 9,7 miljardiin 2050- luvulle siirryttäessä.[35] Väkiluvun kasvu aiheuttaa suuria haasteita teollisille prosesseille, joiden pitäisi pystyä tuottamaan riittävästi energiaa, lääkkeitä sekä kulutustavaroita kaikkien tarpeisiin. Samanaikaisesti ihmiskunnan täytyi-

si muokata toimintaansa ympäristöystävällisempään suuntaan ja vähentää teollisuuden sekä yksittäisten henkilöiden aiheuttamia päästöjä. Lienee selvää, ettei näihin tavoitteisiin ole mahdollista päästä ilman katalyyttejä, ja katalyyttien käytön ennustetaankin kasvavan voimakkaasti tulevien vuosikymmenten aikana. Monet nykyisin käytössä olevat katalyytit perustuvat kuitenkin harvinaisiin metalleihin, joiden saatavuus ja hinta voivat nousta ongelmaksi katalyyttien tarpeen kasvaessa.

Edullisempia ja helpommin saatavilla olevia katalyyttejä etsittäessä karbokationit voivat tarjota potentiaalisen suunnan tulevaisuuden kehitystyölle. Tähänastisissa tutkimuksissa on jo pystytty osoittamaan karbokationien soveltuvan useiden yksinkertaisten reaktioiden katalyyteiksi ja saavutettuja tutkimustuloksia voidaankin pitää rohkaisevina karbokationikatalyyttien jatkokehitystä ajatellen.[7, 11]

5. Yhteenveto

Karbokationeissa on positiivisesti varautunut hiiliatomi, joka muodostaa kolme kovalenttista sidosta tavanomaisen neljän sijaan. Tällainen hiiliatomi sitoo substituenttinsa tasomaiseen rakenteeseen, jonka ylä- ja alapuolille levittäytyy hiilen tyhjä p–orbitaali. p–Orbitaalinsa avulla elektronivajaa hiiliatomi voi konjugoitua muiden yksiköiden, esimerkiksi heteroatomien vapaan elektroniparin, kanssa, minkä seurauksena elektronitiheyttä siirtyy myös hiilen tyhjälle orbitaalille. Tämän vuorovaikutuksen seurauksena molekyyliin muodostuu uusia kaksoissidosluonnetta omaavia orbitaaleja, ja elektronivajaan hiilen LUMO-orbitaalin energia laskee.

Karbokationien stabiilisuuksia voidaan muunnella muokkaamalla sp^2-hybridisoituneeseen hiileen sitoutuneita substituentteja. Elektronitiheyttä luovuttavat ryhmät stabiloivat karbokationeja elektronisen efektin avulla. Karbokationien reaktiivisuuteen on kuitenkin mahdollista vaikuttaa myös steerisillä efekteillä häiritsemällä karbokationien tyhjän p-orbitaalin konjugoitumista molekyylin muiden orbitaalien kanssa.

Karbokationien tyhjä p-orbitaali voi vastaanottaa elektronitiheyttä paitsi elektronivajaaseen hiileen sitoutuneilta substituenteilta, myös toisilta molekyyleiltä. Vastaanottaessaan elektronitiheyttä muilta molekyyleiltä karbokationit tekevät niistä entistä elektroniköyhempiä ja näin aktivoivat niitä nukleofiilien hyökkäyksille. Tämän ominaisuutensa

ansiosta karbokationeja voidaan hyödyntää katalyytteinä. Tähän mennessä karbokationeja on käytetty katalysoimaan monia karbonyyliyhdisteille tapahtuvia reaktioita, muun muassa Diels–Alder -reaktioita, Michael–additioita, heteroeenireaktioita ja halogenaatioita. Tutkimuksissa saadut tulokset ovat olleet erittäin rohkaisevia ja karbokationien soveltamista katalyytteinä tullaan todennäköisesti kartoittamaan tulevaisuudessa lisää niiden edullisuuden ja varman saatavuuden vuoksi.

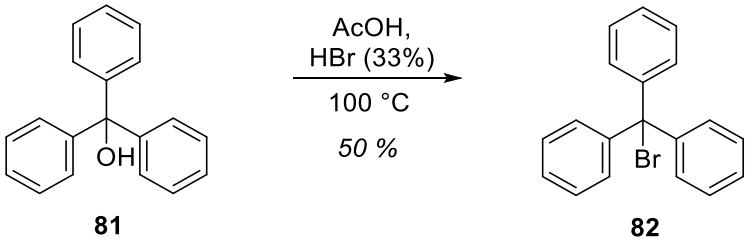
KOKEELLINEN OSA

6. Työn tarkoitus

Kandidaatin tutkielmani kokeellisessa osuudessa syntetisoitiin Johan Franzénin tutkimusryhmän valmistamia ja karakterisoimia fenyyli- ja metoksifenyylikarbokationeja tai niiden esiasteita. Näitä yhdisteitä on tarkoitus käyttää professori Petri Pihkon tutkimusryhmässä Diels–Alder -reaktioissa, joissa tavalliset katalyytit eivät toimi riittävän hyvin. Synteesireittien pohjana käytettiin pääosin Franzénin tutkimusryhmän kuvailemia työvaiheita, joista kuitenkin joissakin kohdin poikettiin esimerkiksi tuotteen puhdistamiseksi tai synteesissä tarvittavien lähtöaineiden valmistamiseksi.

7. Bromitrifenyylimetaani (TrBr)

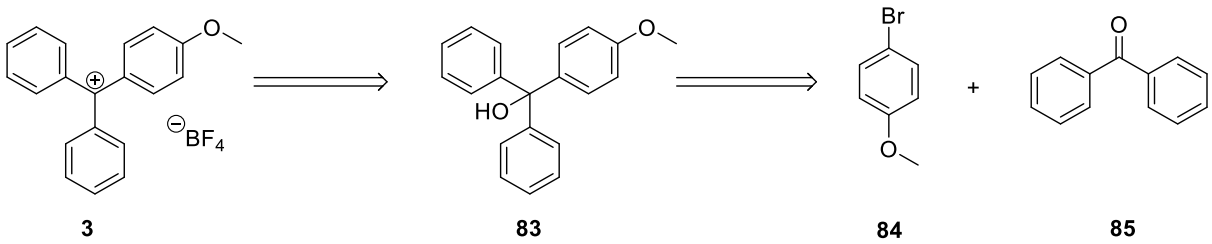
Bromotrifenyylimetaania valmistettiin kirjallisuudessa esitetyllä synteesireitillä kuumentamalla trifenyylimetanolia etikkahapon ja 33% vetybromihapon seoksessa (kaavio 9). Uudelleenkiteytyksen jälkeen puhdasta bromotrifenyylimetanolia eristettiin 50 % saannolla.



Kaavio 9: Trifenyylimetanolin bromaus.

8. (4-Metoksifenyyli)difenyylikarbenium tetrafluoroboraatti ($MMTrBF_4$)

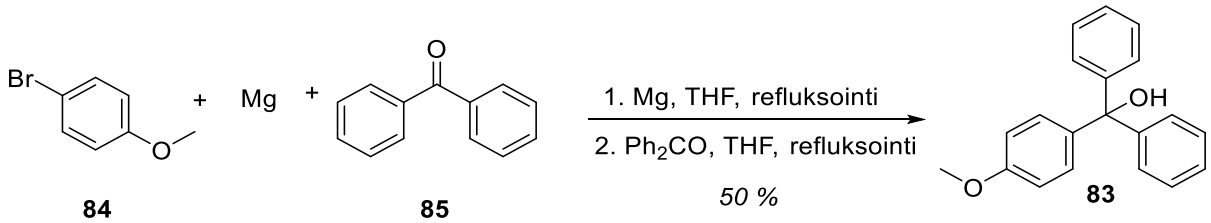
$MMTrBF_4$ (**3**) syntetisoitiin kaksivaiheisessa reaktiossa kaaviossa 10 esitetyn synteesisuunnitelman mukaisesti.



Kaavio 10: (4-Metoksifenyyli)difenyylimetyylikationin retrosynteesi.

8.1 Alkoholin valmistus Grignard- reaktiolla

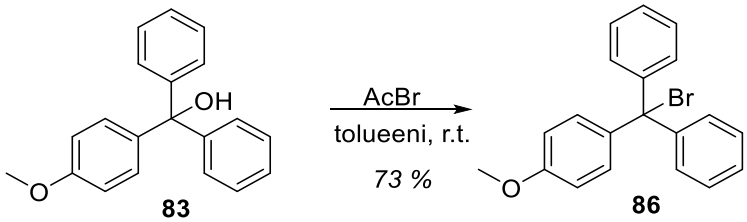
Karbokationin **3** synteesi aloitettiin valmistamalla (4-metoksifenyyli)difenyylimetanolia (**83**) 4-bromoanisolista (**84**) tehdyn Grignard-reagenssin ja bentsofenonin (**85**) välisellä reaktiolla (kaavio 11). Magnesiumista ja lähtöaineesta **84** valmistettu Grignardin reagenssi ei muodostunut reaktiolle tyypillisellä voimakkuudella, vaan reaktion käynnistämiseksi magnesiumia jouduttiin aktivoimaan sublimoimalla varovasti yksi kide jodia. Aktivoinnista huolimatta reaktio tapahtui erittäin hitaasti ja reaktiokolvin lämpeneminen olikin ainoa reaktiosta havaittavissa oleva merkki. Refluksoinnin aikana voitiin kuitenkin havaita magnesiumin kuluminen liuoksesta, mikä vahvisti reaktion etenevän. Toisen lähtöaineen **85** lisäämisen ja uuden refluksoinnin jälkeen alkoholituote **83** eristettiin flash-kromatografisen puhdistuksen jälkeen kellertävänä öljynä 21 % saannolla.



Kaavio 11: 4- Bromoanisolin ja bentsofenonin välinen Grignard- reaktio.

8.2 Alkoholin bromaus

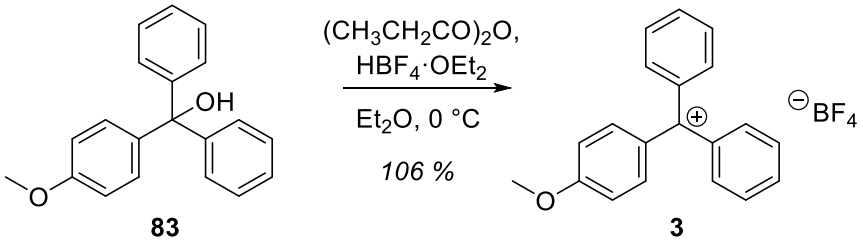
Kaaviossa 11 esitetyn Grignard- reaktion lopputuotteena saatu alkoholi **83** oli kirjallisuuden kuvaamasta värittömästä kiinteästä aineesta poiketen kellertävä öljy, joka ^{1}H-NMR spektrin perusteella sisälsi jäämiä liuottimista. Liuottimien poistamiseksi alkoholi päätettiin muuttaa paremmin kiteytyvään bromidimuotoon, josta edelleen hydrolysoimalla olisi mahdollista saada puhtaampaa alkoholituotetta **83**. Hieman yllättäen bromausreaktion havaittiin etenevän jo huoneen lämpötilassa, ja kolmen tunnin sekoituksen jälkeen ^{1}H- ja ^{13}C -NMR -spektrit osoittivat reaktion edenneen loppuun asti. Haluttu bromituote **86** kiteytyi liuottimien haihdutuksen jälkeen 99 % saannolla ilman merkittäviä epäpuhtauksia (kaavio 12).



Kaavio 12: (4-Metoksifenyyli)difenyylimetanolin bromausreaktio.

8.3 Alkoholin muuttaminen karbokationiksi

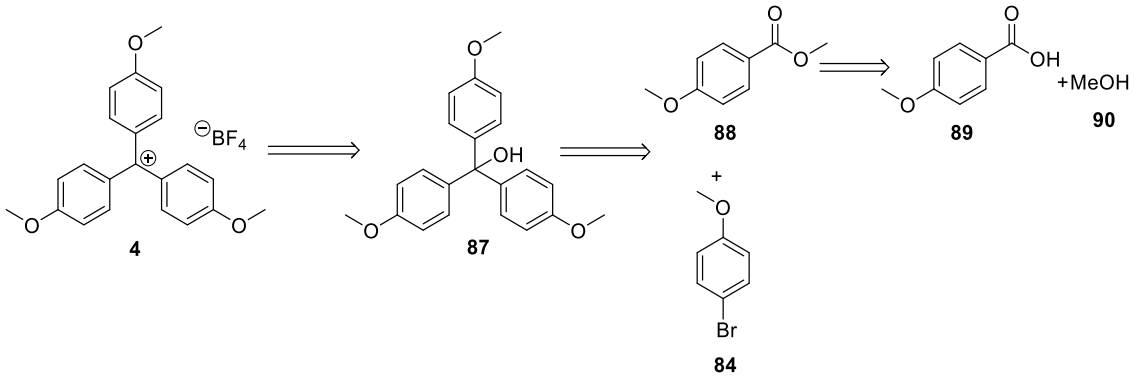
Onnistuneesta bromausreaktiosta huolimatta lopullinen karbokationi päätettiin valmistaa kaupallisella alkoholilla **83**. Lähtöainetta liuotettiin kuivaan dietyylieetteriin, minkä jälkeen liuokseen lisättiin propionianhydridi. Välittömästi fluoroboorihapon ensimmäisten pisaroiden lisäämisen jälkeen reaktioseos muuttui kirkkaan oranssiksi, ja samanaikaisesti havaittiin kiteiden muodostumista. Karbokationituotetta **3** käsiteltiin erityistä varovaisuutta noudattaen argonilmakehän alla imusuodatuksen ja vakuumikuivauksen ajan, joiden jälkeen se siirrettiin säilytykseen huoneenlämpötilaiseen eksikaattoriin. Tuotteen massatase oli 106 % eli tuotteeseen oli jäänyt epäpuhtauksia, jotka tunnistettiin ^{1}H NMR-spektrin perusteella liuotinjäämiksi (kaavio 13).



Kaavio 13: (4-Metoksifenyyli)difenyylimetanolin muuttaminen vastaavaksi karbokationiksi.

9. Tris(4-metoksifenyyli)karbenium tetrafluoroboraatti ($TMTrBF_4$)

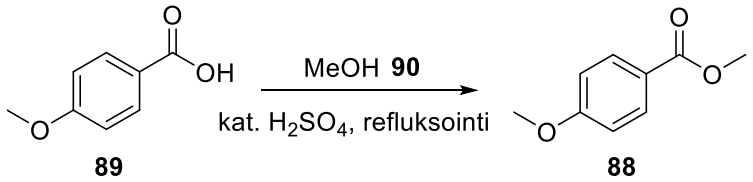
$TMTrBF_4$:n (**4**) synteesin suunniteltiin tapahtuvan kolmessa vaiheessa kaavion 14 osoittamalla tavalla. Retrosynteettisesti karbokationi **4** päätettiin tehdä vastaavasta alkoholista **87**, joka puolestaan olisi valmistettu Grignard-reaktiolla 4-bromoanisolista (**84**) ja metyylianisaatista (**88**). Metyylianisaatti (**88**) puolestaan muodostettaisiin Fischerin esteröinnillä 4-metoksibentsoehaposta (**89**) ja metanolista (**90**).



Kaavio 14: Tris(4-metoksifenyyli)karbenium tetrafluoroboraatin retrosynteesi.

9.1 Metyylianisaatin valmistus Fischerin esteröinnillä

Synteesireitin ensimmäisessä vaiheessa valmistettiin alkoholin **87** muodostamista varten tarvittavaa metyyli-4-metoksibentsoaattia **88**. Lähtöaineen **88** valmistus toteutettiin Fischerin esteröinnillä 4-metoksibentsoehaposta **89** ja metanolista **90** rikkihappokatalyytin läsnäollessa. Tuotteena saatiin vaaleaa kiinteää ainetta 58 % saannolla (kaavio 15).

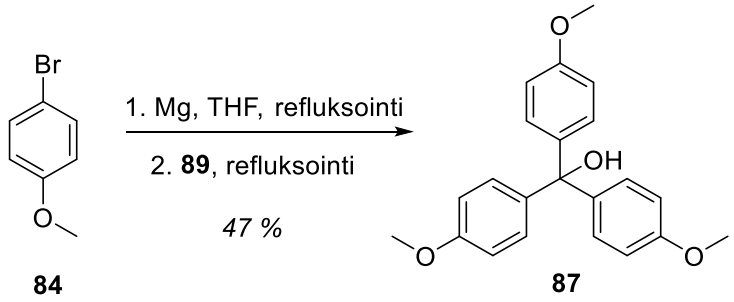


Kaavio 15: Metyyli-4-metoksibentsoaatin synteesi.

9.2 Alkoholin valmistus Grignard- reaktiolla

Fischerin esteröinnillä valmistettu lähtöaine **88** käytettiin kokonaisuudessaan seuraavan synteesiaskeleen Grignard- reaktioon, jolla tuotettiin tris(4-metoksifenyyli)metanolia (**87**). Tälläkään kertaa magnesium ei juuri reagoinut lähtöaineen **84** kanssa huoneen lämpötilassa, mutta Grignard- reagenssin muodostuminen saatiin kuitenkin käynnistettyä reaktioseosta refluksoimalla.

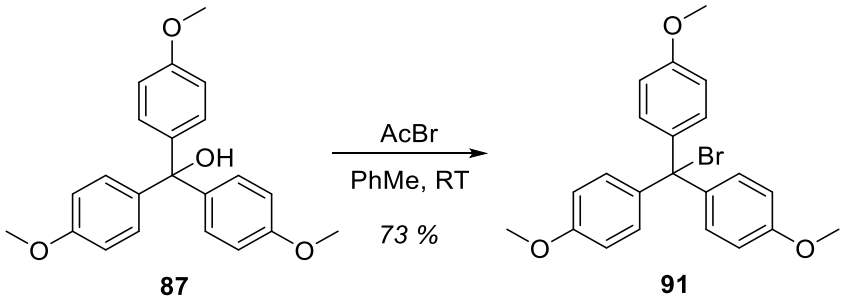
Valmistetun Grignardin reagenssin ja lähtöaineen **88** välisessä reaktiossa oli niin ikään haasteita, kun liuottimena käytetty THF haihtui reaktioseoksesta refluksoinnin aikana. Tämän seurauksena reaktiokolvin pohjalle jäi musta pehmeä ja venyvä aines, joka liuotettiin mahdollisen reaktiotuotteen eristämiseksi. Liuoksesta erotettiin orgaaninen faasi, jonka pesun ja kuivauksen jälkeen alkoholituotetta **87** saatiin eristettyä rubiininpunaisena viskoosina öljynä 47 % saannolla (kaavio 16).



Kaavio 16: Tris(4-metoksifenyyli)metanolin valmistus Grignard- reaktiolla.

9.3 Alkoholituotteen bromaus

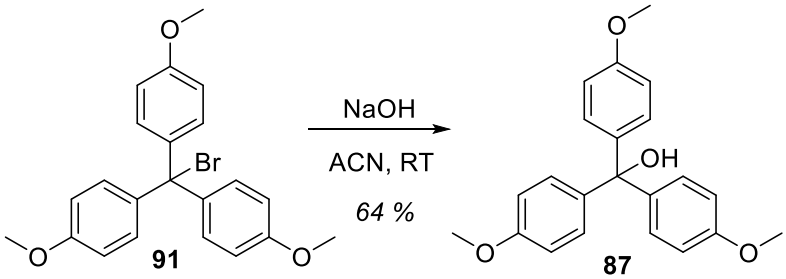
Kirjallisuuden kuvauksesta poiketen valmistettu alkoholi **87** oli öljymäinen kiinteän aineen sijaan. ^{1}H-NMR -spektrin perusteella tuotteen **87** pääteltiin sisältävän epäpuhtautena liuotinjäämiä, jotka estivät aineen kiteytymistä. Liuotinjäämät päätettiin poistaa muuttamalla alkoholi **87** paremmin kiteytyvään bromidimuotoon, jonka hydrolyysituotteena voitaisiin saada puhtaampaa tuotetta **87**. Bromausreaktiosta saatiinkin tuotettua karmiininpunaista bromidia **91** kiinteänä aineena 73 % saannolla (kaavio 17).



Kaavio 17: Tris(4-metoksifenyyli)metanolin bromaus.

9.4 Bromituotteen hydrolyysi

Edellisen reaktion bromituote **91** hydrolysoitiin takaisin vastaavaksi alkoholiksi **87** emäksisissä olosuhteissa. Reaktiossa muodostui kellertävää öljyä 64 % saannolla (kaavio 18). Useista yrityksistä huolimatta alkoholia ei tälläkään kertaa onnistuttu kiteyttämään ja ^{1}H-NMR osoitti tuotteen sisältävän jälleen jäämiä liuottimista.



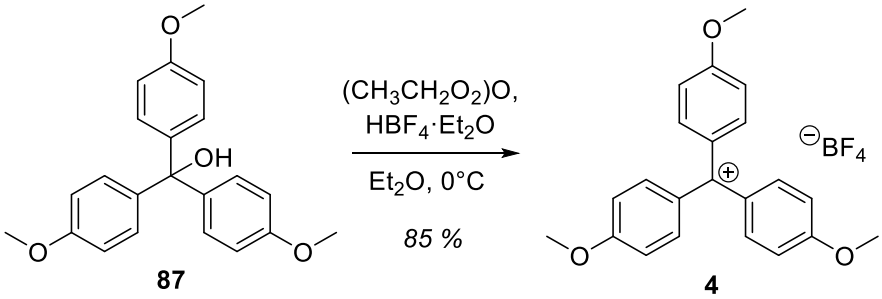
Kaavio 18: Tris(4-metoksifenyyli)bromidin hydrolyysi.

9.5 Karbokationin muodostaminen

Vaikka alkoholi **87** sisälsi bromidin hydrolyysin jälkeen pieniä määriä epäpuhtauksia, karbokationin **4** synteesin viimeinen vaihe päätettiin kuitenkin suorittaa. Kellertävä alkoholi **87** liukeni hyvin dietyylieetteriin, kun taas kolvin reunoille jääneet valkoiset ki-

teet eivät liuenneet lämmityksestä huolimatta. Liukoisuuseroista johtuen valkoisten kiteiden pääteltiin olevan alkoholiin **87** jäänyttä epäpuhtautta, joka kirjallisuuden perusteella luultavasti on *N*-trifenyyliasetamidia.

Synteesireitin lopputuotetta **4** valmistettiin dietyylieetteriin liuenneesta alkoholista **87**, propionianhydridistä ja fluoroboorihaposta. Välittömästi ensimmäisten fluoroboorihappopisaroiden lisäyksen jälkeen liuos muuttui karmiininpunaiseksi ja kiteiden muodostumista havaittiin. Sekoitusta jatkettiin kuitenkin vielä 150 minuuttia, minkä jälkeen syntynyt saostuma imusuodatettiin argonilmakehän alla. Pesujen ja kuivatusten jälkeen tuotetta **4** saatiin karmiininpunaisina kiteinä 85 % saannolla (kaavio 19).



Kaavio 19: Tris(4-metoksifenyyli)metylium tetrafluoroboraatin synteesin viimeinen vaihe.

10. Yhteenveto

Tutkimusprojektin aikana valmistettiin lyhyillä synteesireiteillä kahta kirjallisuudessa kuvattua metoksifenyylisubstituoitua karbokationia. Synteesireittien kokonaissaannot (22 % ja 11 %) jäivät lopulta melko alhaisiksi reittien pituuteen verrattuna, mutta jo pienillä reaktio-olosuhteiden muutoksilla saantoja olisi todennäköisesti melko helppoa parantaa.

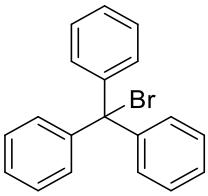
Tutkimusprojektissa onnistuttiin paitsi syntetisoimaan halutut kohdemolekyylit, opittiin myös paljon uusia tekniikoita sekä ongelmanratkaisutaitoja. Projektin aikana syntetisoituja karbokationeja käytettiin myöhemmin katalysoimaan muita professori Petri Pihkon tutkimusryhmässä tutkittuja reaktioita. Näin saatiin sekä uutta tietoa karbokationien katalyyttisistä ominaisuuksista että uusia vaihtoehtoisia katalyyttejä ryhmän käyttöön.

11. Synteesien kuvaus

11.1 Yleiset toimintaohjeet

Kaikki reaktiot suoritettiin hapelta ja kosteudelta suojattuna argonilmakehän alla, mikäli toisin ei ole mainittu. Ilma- ja kosteusherkissä synteeseissä käytettiin vähintään 12 tuntia 120°C:ssa uunissa kuivatettuja lasiastioita. Synteeseissä käytetyt kuivat liuottimet, dietyylieetteri ja DCM, otettiin MBraun SPS-800– liuotinkuivausjärjestelmästä. Muita reagensseja ja liuottimia käytettiin valmistajien (VWR sekä Sigma Aldrich) toimittamassa muodossa. ^{1}H- ja ^{13}C- NMR spektrit mitattiin Bruker Avance 300 spektrometrillä 30°C lämpötilassa käyttäen liuottimena $CDCl_3$:a. NMR- spektrien piikkien kemialliset siirtymät ilmoitetaan ppm:nä suhteutettuna liuottimen siirtymiin (δ_H 7,26 ppm ja δ_C 77,0 ppm). IR- spektrit mitattiin Bruker Tensor 27 FTIR– spektrometrillä ja sulamispisteet Bibby-Stuart Scientific SMP3– laitteella. Reaktioiden seuraamiseen käytettiin edellä mainittua NMR– spektrometriä.

11.2 Bromitrifenyylimetaani (82)



82

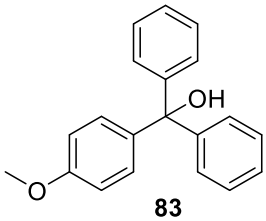
Trifenyylimetanoli (260 mg, 1000 μmol, 100 mol%) liuotettiin etikkahappoon (5,2 ml). Sekoitettuun liuokseen lisättiin 33 % vetybromidihappoa (0,78 ml, 14 mmol, 1442 mol%), ja reaktiota refluksoitiin 1 h. Refluksoinnin aikana reaktioseoksen väri muuttui haalean keltaisesta kirkkaan keltaiseksi. Reaktioseos jäähdytettiin jäähauteessa ja syntynyt kiinteä aine imusuodatettiin. Sakka pestiin suodattimella vedellä (2 x 10 ml) ja heksaanilla (2 x 10 ml). Tuote kuivattiin yön yli korkeavakuumissa, minkä jälkeen se uudelleenkiteytettiin heksaanista (7 ml). Tuoteena saatiin valkoisia kiteitä (160 mg, 50 %).

sp. 139–140°C (Kirj[36]:151–153°C);

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 7.28–7.24 (15H, m);

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 145.8, 130.8, 128.1, 128.0, 127.8, 127.4;
IR (ATR, film, cm^{-1}): 3461, 3060, 1597, 1488, 1444, 1319, 1157, 1080, 1032, 1010, 931, 913, 890, 756, 694, 637, 624, 582, 504, 447.
NMR-spektridata vastasi kirjallisuutta.[36]

11.3 (4-Metoksifenyyli)difenyylimetanoli (83)

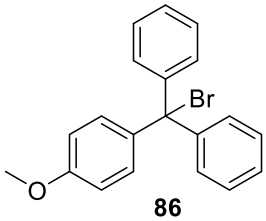


83

Magnesiumjauhe (0,37 mg, 15 mmol, 100 mol%) aktivoitiin sublimoittamalla yksi kide jodia, jolloin muodostui Mg–I -kompleksi, joka reagoi helpommin seuranneessa Grignard-reaktiossa. Aktivoitu magnesiumjauhe sekoitettiin kuivaan THF:iin (6 ml). 4- Bromoanisoli (7,0 ml, 14, mmol, 100 mol%) lisättiin hitaasti pisaroittain voimakkaasti sekoitettuun liuokseen. Lisäyksen jälkeen suspensiota refluksoitiin 30 min, jonka jälkeen seos jäähdytettiin huoneenlämpöön. Bentsofenonin (2,5 g, 14 mmol, 100 mol%) liuos kuivassa tetrahydrofuraanissa (7 ml) lisättiin näin saatuun reaktioseokseen pisaroittain. Lisäyksen jälkeen reaktioseosta refluksoitiin 2 h. Reaktio sammutettiin lisäämällä 2M HCl (10 ml) kunnes seoksen pohjalle muodostunut saostuma liukeni. Reaktioseos uutettiin etyyliasetaatilla (2 x 15 ml). Yhdistetyt orgaaniset faasit pestiin natriumvetykarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella (15 ml), veden (10 ml) ja kylläisen suolaliuoksen (7 ml) seoksella sekä kylläisellä suolaliuoksella (15 ml). Orgaaninen faasi kuivattiin natriumsulfaatilla ja konsentroitiin. Raakatuote puhdistettiin pylväskromatografialla (5 % EtOAc/Hex → 50 % EtOAc/Hex). Tuotteena saatiin kellertävää öljyä (3,0 g, 21 %).
sp. 65–67°C (Kirj[37]: 71–77°C);
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 7.31–7.27 (10H, m), 7.17 (2H, AA'BB', J_{AB} = 9.0 Hz, $J_{AA'}$ = 5.3 Hz), 6.84 (2H, AA'BB', J_{AB} = 9.0 Hz, $J_{AA'}$ = 5.3 Hz), 3.80 (3H, s), 2.73 (1H, br.s.);
^{13}C-NMR (75 MHz, CDCl3): 158.9, 147.3, 139.4, 132.4, 129.4, 128.0, 128.0, 127.3, 115.9, 113.4, 113.0, 81.9, 60.5, 55.6, 55.4;

IR (ATR, film, cm^{-1}): 3463, 3059, 1606, 1509, 1489, 1444, 1297, 1253, 1179, 1154, 1031, 1001, 934, 892, 827, 795, 755, 697, 642, 632, 594, 579, 449.
NMR-spektridata vastasi kirjallisuutta.[37]

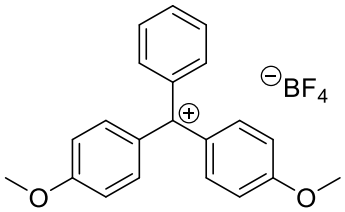
11.4 (4-Metoksifenyyli)difenyylibromidi (86)



86

(4-Metoksifenyyli)difenyylimetanoli (2,0 g, 6,9 mmol, 100 mol%) liuotettiin kuivaan tolueeniin (20 ml) ja asetyylibromidi (1,3 ml, 17 mmol, 250 mol%) lisättiin liuokseen. Sekoitusta jatkettiin huoneenlämmössä 3 h, minkä jälkeen tuote konsentroitiin ja kuivattiin yön yli korkeavakuumissa. Bromidituote oli kermanvalkoinen kuohkea sakka (2,4 g, 99 %).
sp. 142–143°C (Kirj[37]: 140–142°C);
^{1}H-NMR (300 MHz, CDCl3): 7.27–7.24 (10H, m), 7.18 (2H, AA'BB', J_{AB}= 9.0 Hz, $J_{AA'}$=5.4 Hz), 6.78 (2H, AA'BB', J_{AB}= 9.0 Hz, $J_{AA'}$=5.4 Hz), 3.80 (3H, s), 3.34 (1H, s);
^{13}C-NMR (75 MHz, CDCl3): 131.8, 130.6, 127.7, 127.5, 112.8, 77.32, 76.5;
IR (ATR, filmi, cm^{-1}): 2390, 1605, 1508, 1488, 1462, 1444, 1414, 1300, 1253, 1213, 1180, 1158, 1143, 1123, 1080, 1027, 1001, 894, 836, 797, 788, 757, 736, 717, 696, 650, 633, 618, 578, 535.

11.5 (4-Metoksifenyyli)difenyylimetylium tetrafluoroboraatti (3)



3

(4-Metoksifenyyli)difenylimetanoli (1,0 g, 3,5 mmol, 100 mol%) liuotettiin kuivaan dietyylieetteriin (7 ml) ja jäähdytettiin 0°C. Propionianhydridi (1,6 ml, 13 mmol, 360 mol%) lisättiin liuokseen. Tetrafluoroboorihappo (1,1 ml, 15 mmol, 440 mol%)

lisättiin pisaroittain voimakkaasti sekoitettuun liuokseen. Reaktioseos muuttui kirkkaan oranssiksi ensimmäisten pisaroiden lisäyksen jälkeen ja hienojakoisen sakan havaittiin muodostuvan. Sekoitusta jatkettiin 3 h, jonka jälkeen sakka imusuodatettiin argonkehän alla ja kuivattiin korkeavakuumissa yön yli. Tuotteena saatiin oranssi kiinteä aine (1,0 g, 110 %).

sp. 193–195°C (Kirj[37]: 194–195°C);

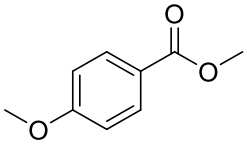
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 8.00 (2H, $^{3}J_{H,H}$ = 7.54 Hz), 7.87 (2H, AA'BB', J_{AB} = 9.12 Hz, $J_{AA'}$ = 5.1 Hz), 7.75 (4H, $^{3}J_{H,H}$ = 7.54 Hz), 7.56-7.52 (6H, m), 4.32 (3H, s);

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 147.7, 139.1, 138.7, 133.3, 129.7, 119.1, 58.7;

IR (ATR, film, cm^{-1}): 3066, 1603, 1577, 1481, 1450, 1358, 1320, 1296, 1281, 1186, 1171, 1161, 1105, 1063, 1031, 991, 910, 854, 819, 795, 764, 745, 703, 695, 634, 608, 576, 533, 518, 496, 455, 444, 406.

NMR-spektridata vastasi kirjallisuutta.[37]

11.6 Metyyli-4-metoksibentsoaatti (88)



88

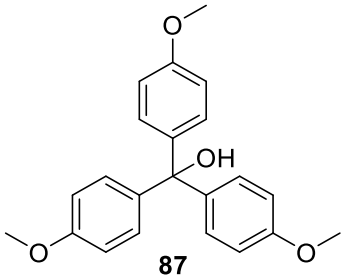
4- Metoksibentsoehappo (2,2 g, 14 mmol, 100 mol%) liuotettiin metanoliin (5,2 ml, 130 mmol, 890 mol%) ja liuokseen lisättiin rikkihappoa (12 M, 1,2 µl). Seosta refluksoitiin 3 h, jonka jälkeen reaktio sammutettiin vedellä (15 ml). Seosta uutettiin dikloorimetaanilla (1 x 15 ml). Orgaaninen faasi pestiin natriumvetykarbonaatilla (15 ml, 7 % vesiliuos), sekä vedellä (15 ml). Orgaaninen faasi kuivattiin natriumsulfaatilla ja konsentroitiin. Tuotteena saatiin vaaleita kiteitä (1,4 g, 58 %).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 7.99 (2H, AA'BB', J_{AB} = 9.2 Hz, $J_{AA'}$ = 5.0 Hz), 6.90 (2H, AA'BB', J_{AB} = 9.2 Hz, $J_{AA'}$ = 5.0 Hz), 3.88 (3H, s), 3.85 (3H, s);

^{13}C- NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 166.7, 163.2, 131.5, 122.6, 113.5, 55.3, 51.7.

NMR-spektridata vastasi kirjallisuutta.[38]

11.7 Tris(4-metoksifenyyli)metanoli (87)



87

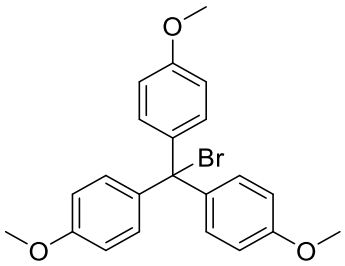
Magnesiumin (0,56 g, 23 mmol, 200 mol%) ja kuivan THF:in (6 ml) refluksoivaan seokseen lisättiin 4-bromoanisolia (2,1 ml, 17 mmol, 200 mol%) hitaasti pisaroittain. Lisäyksen jälkeen reaktioseosta refluksoitiin 90 min. Seos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja metyyli-4-metoksibentsoaatti (1,4 g, 8,3 mmol, 100 mol%) lisättiin hitaasti pisaroittain. Refluksoinnin jälkeen reaktioastian pohjalle jäänyt kiinteähkö aine liuotettiin veden (n. 7 ml), suolahapon (n. 10 ml) ja dietyylieetterin (n. 7 ml) seokseen. Reaktioseosta uutettiin dietyylieetterillä (2 x 15 ml). Yhdistetyt orgaaniset faasit pestiin natriumvetykarbonaatin kylläisellä vesiliuoksella (15 ml), veden (10 ml) ja kylläisen suolaliuoksen seoksella (7 ml) sekä kylläisellä suolaliuoksella (15 ml). Orgaaninen faasi kuivattiin natriumsulfaatilla ja konsentroitiin, minkä jälkeen se kuivattiin yön yli korkeavakuumissa. Tuotteena saatiin rubiininpunainen öljy (1,4 g, 47 %).

^{1}H- NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 7.18 (6H, AA'BB', J_{AB} = 9.0 Hz, $J_{AA'}$ = 5.3 Hz), 6.83 (6H, AA'BB', J_{AB} = 9,0 Hz, $J_{AA'}$ = 5,3 Hz), 3.80 (9H, s), 2.67 (1H, s);

^{13}C- NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 158.7, 139.2, 129.2, 113.2, 81.7, 55.4.

NMR-spektridata vastasi kirjallisuutta.[37]

11.8 Tris(4-metoksifenyyli)bromidi (91)



91

Tris(4-metoksifenyyli)metanoli (1,4 g, 3,9 mmol, 100 mol%) liuotettiin kuivaan tolueeniin (10 ml) ja liuokseen lisättiin asetyylibromidia (0,96 ml, 11 mmol, 300 mol%). Liuoksen väri muuttui välittömästi lisäyksen jälkeen kellertävästä verenpunaiseksi ja liuok-

seen ilmestyi punaista sakkaa. Sekoitusta jatkettiin huoneenlämmössä 2 h. Muodostunut sakka imusuodatettiin ja pestiin heksaanilla (3 x 15 ml) suodattimella. Tuotteena saatiin karmiininpunainen kiinteä aine (1,2 g, 73 %).

sp. 114–117°C;

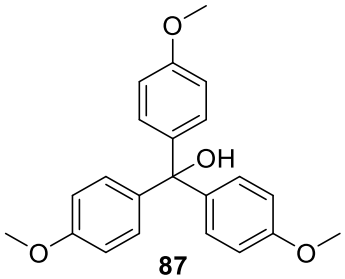
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 7.58 (6H, AA'BB', J_{AB} = 9.02 Hz, $J_{AA'}$ = 4.12 Hz), 7.33 (6H, AA'BB', J_{AB} = 9.02 Hz, $J_{AA'}$ = 4.12 Hz), 4.12 (9H, s);

^{13}C-NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 170.2, 142.7, 131.9, 116.6, 57.3;

IR (ATR, film, cm^{-1}): 2980, 2941, 2073, 1577, 1503, 1434, 1360, 1310, 1267, 1156, 1122, 1005, 916, 844, 764, 619, 570, 539, 416;

HRMS-THI: Fragmentoitui massaspektriä mitattaessa.

11.9 Tris(4-metoksifenyyli)bromidin (91) hydrolyysi tris(4-metoksifenyyli) metanoliksi (87)

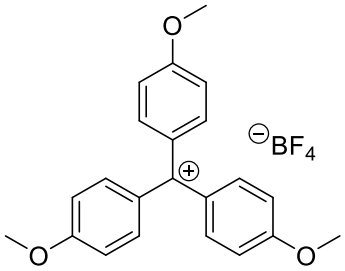


Tris(4-metoksifenyyli)bromidi (0,51 g, 1,2 mmol, 100 mol%) liuotettiin asetonitriiliin (25 ml). Liuokseen lisättiin natriumhydroksidia (0,7 ml, 37 mmol, 3000 mol%). Sekoitusta jatkettiin huoneenlämmössä 90 min, minkä jälkeen reaktio sammutettiin vedellä (20 ml). Reaktioseosta uutettiin dietyylieetterillä (3 x 15 ml). Yhdistetyt orgaaniset faasit pestiin vedellä (3 x 15 ml) ja kuivattiin natriumsulfaatilla. Orgaaninen faasi konsentroitiin ja kuivattiin yön yli korkeavakuumissa. Tuotteena saatiin kellertävä öljy (0,28 g, 64 %).

^{1}H- NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 7.16 (6H, AA'BB', J_{AB} = 9.10 Hz, $J_{AA'}$ = 5.14 Hz), 6.82 (6H, AA'BB', J_{AB} = 9.10 Hz, $J_{AA'}$ = 5.14 Hz), 3.80 (9H, s), 2.6 (1H, s);

^{13}C- NMR (75 Hz, $CDCl_3$): Yhdisteelle tunnusomaiset piikit 128.9 ja 113.1.[37]

11.10 Tris(4-Metoksifenyyli)metylium tetrafluoroboraatti (4)



4

Tris(4-metoksifenyyli)metanoli (0,28 g, 0,79 mmol, 100 mol%) liuotettiin kuivaan dietyylieetteriin (15ml) ja liuos jäähdytettiin 0°C:een. Propionianhydridi (0,8 ml, 6,3 mmol, 450 mol%) lisättiin. Tetrafluoroboorihappo (0,5 ml, 6,9 mmol, 200 mol%) lisättiin hitaasti pisaroittain voimakkaasti sekoitettuun reaktioseokseen. Liuos muuttui ensimmäisten pisaroiden lisäyksen jälkeen karmiininpunaiseksi. Sekoitusta jatkettiin vielä 90 min. Syntynyt sakka imusuodatettiin argonin alla ja kuivattiin yön yli korkeavakuumissa. Tuotteena saatiin karmiininpunainen kiinteä aine (0,22 g, 85 %).

sp. 174–176°C (Kirj[37]: 188–189°C);

^{1}H- NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 7.56 (6H, AA'BB', J_{AB} = 9.0 Hz, $J_{AA'}$ = 5.06 Hz), 7.29 (6H, J_{AB} = 9.0 Hz, $J_{AA'}$ = 5.06 Hz), 4.10 (9 H, s);

^{13}C- NMR (75 MHz, $CDCl_3$): 192.0, 170.4, 142.7, 131.9, 116.5, 56.9;

IR (ATR, film, cm^{-1}): 3104, 2995, 2941, 2848.3, 2715, 2599, 2338.2, 2081, 1993, 1785, 1572, 1461, 1441, 1358, 1315, 1268, 1154, 995, 915, 843, 764.3, 669, 570, 508, 416.

NMR-spektridata vastasi kirjallisuutta.[37]

12. Kirjallisuus

1. Lindström, B. ja Pettersson, L., A brief history of catalysis, *Cattech*, **2003**, *7*, 130-138.

2. Hagman, A. ja Piskur, J., A Study on the Fundamental Mechanism and the Evolutionary Driving Forces behind Aerobic Fermentation in Yeast, *Plos One*, **2015**, *10*, https://doi.org10.1371/journal.pone.0116942.

3. Ball, P., Catalysis: Facing the future: —an interview with Gerhard Ertl and Avelino Corma, *NSR*, **2015**, *2*, 202-204.

4. Xiao-Zhi, L., The new breed of cutting-edge catalysts, *Nature*, **2016**, *537*,156-158.

5. Freyschlag, C. ja Madix, R., Precious metal magic: catalytic wizardy, *Mater. Today*, **2011**, *14*, 134-142.

6. Naredla, R. ja Klumpp, D., Contemporary Carbocation Chemistry: Applications in Organic Synthesis, *Chem. Rev.*, **2013**, *113*, 6905-6948

7. Bah, J. ja Franzén, J., Carbocations as Lewis Acid Catalysts in Diels–Alder and Michael Addition Reactions, *Chem. Eur. J.*, **2014**, *20*, 1066-1072.

8. Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. ja Wothers, P., *Organic Chemistry*, 1. painos, Oxford University Press, Oxford, 2001, ss. 408-410.

9. Laube T., X-Ray Crystal Structures of Carbocations Stabilized by Bridging or Hyperconjugation, *Acc. Chem. Res.*, **1995**, *28*, 399-405.

10. Laube T.; Bannwart, E. ja Hollenstein, S., Chlorine Back-Donation in the Crystal Structure of a Chloro-Substituted Carbocation, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 1731-1733.

11. Bah, J.; Naidu, V.R.; Teske, J. ja Franzén, J., Carbocations as Lewis Acid Catalysts: Reactivity and Scope, *Adv. Synth. Catal.*, **2015**, *357*, 148-158.

12. Deno, N.C.; Jaruzelski, J.J ja Schriesheim, A., Carbonium Ions. I. An Acidity Function (C_0) Derived from Arylcarbonium Ion Equilibria, *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, *77*, 3044-3051.

13. Otyepková, E.; Nevecna, T.; Kulhánek, J. ja Exner, O., Ortho effect and steric inhibition of resonance: Basicities of methyl-substituted acetophenones, *J. Phys. Org. Chem.*, **2003**, *16*, 721-725.

14. Fringuelli, F.; Piermatti, O.; Pizzo, F. ja Vaggaro, L., Recent Advances in Lewis Acid Catalyzed Diesl–Alder Reactionsin Aqueous Media, *Chem. Eur. J.*, **2001**, 439-455.

15. Png, Z.; Zeng, H.; Ye, Q. ja Xu, J., Inverse-Electron Demand Diels–Alder Reactions: Principles and Applications, *Chem. Asian J.*, **2017**, *12*, 2142-2159.

16. Goldstein, E.; Beno, B. ja Houk, K.N., Density functional theory prediction of the relative energies and isotope effects for the concerted and stepwise mechanisms of the Diels–Alder reaction of butadiene and ethylene, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 6036-6043.

17. Brieger, G. ja Bennet, J., The intramolecular Diels–Alder reaction, *Chem. Rev.*, **1980**, *80*, 63-97.

18. Bortolini, O.; De Nino, A.; Garofalo, A.; Maiuolo, L.; Procopio, A. ja Russo, B., Erbium triflate in ionic liquids: A recyclable system of improving selectivity in Diels–Alder reactions, *Appl. Catal. A*, **2010**, *372*, 124-129.

19. Chen, I.; Young, J. ja Yu, S.J., Recyclable organotungsten Lewis acid and microwave assisted Diels–Alder reactions in water and in ionic liquids, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 11903-11909.

20. De Nino, A.; Bortolini, O.; Maiuolo, L.; Garofalo, A.; Russo, B. ja Sindona, G., A sustainable procedure for highly enantioselective organocatalyzed Diels–Alder cycloadditions in homogeneous ionic liquid/water phase, *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 1415-1417.

21. Cao, M.; Green, N. ja Xu, S., Application of the aza-Diels–Alder reaction in the synthesis of natural products, *Org. Biomol. Chem.*, **2017**, 11-21.

22. Danishefsky, S. ja Kitahara, T., Useful Diene for the Diels–Alder reaction, *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 7807-7808.

23. Wakabayashi, R.; Kurahashi T. ja Matsubara, S., Cobalt(III) porphyrin catalyzed aza-Diels–Alder reaction, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 4794–4797.

24. Mikami, K. ja Shimizu, M., Asymmetric Ene Reactions in Organic Synthesis, *Chem. Rev.*, **1992**, *92*, 1021-1050.

25. Costa, A., Arthur Michael (1853–1942), *J. Chem. Educ.*, **1971**, *48*, 243-246.

26. Alston, P. ja Shillady, D., A Reexamination of the Origin of Regioselectivity in the Dimerization of Acrolein. A Frontier Orbital Approach, *J. Org. Chem*, **1974**, *39*, 3402-3406.

27. Schiffner, J.; Wöste, T. ja Oestreich, M., Enantioselective Fujiwara–Moritani indole and pyrrole annulations catalyzed by chiral palladium(II)–NicOx complexes, *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, *2010*, 174–182.

28. Ping, L.; Chen, W.; Ren, K. ja Wang, L., Highly efficient InBr3 catalyzed Michael addition of indoles to α,β-unsaturated esters, *Chin. J. Chem.*, **2010**, *28*, 2399–2403.

29. Iimura, S.; Manabe, K. ja Kobayashi, S., Hydrophobic polymer-supported scandium catalyst for carbon–carbon bond-forming reactions in water, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 7673-7678.

30. Kawatsura, M.; Aburatani, S. ja Uenishi, J., Catalytic conjugate addition of hetero-cyc-lic compounds to α,β-unsaturated carbonyl compounds by hafnium salts and scan-dium salts, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 4172-4177.

31. Baciocci, E.; Clementi, S. ja Sebastiani, G., Side-chain halogenation of 2,3-dimethylbenzofuran. Competition between ionic and free radical reactions. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1974**, *15*, 1882-1884.

32. Stirling, J.M., Leaving groups and Nucleofugality in Elimination and Other Organic Reactions, *Acc.Chem. Res.*, **1979**, *12*, 198-203.

33. Jürgens, E.; Wucher, B.; Rominger, F.; Tornroos, K. ja Kunz, D., Selective rearrangement of terminal epoxides into methylketones catalyzed by a nucleophilic rhodium-NCH-pincer complex, *ChemComm*, **2015**, *51*, 1897-1900.

34. Bhatia, K.A.; Eash, K.J.; Leonard, N.M.; Oswald, M.C. ja Mohan, R.S., A facile and efficient method for the rearrangement of aryl-substituted epoxides to aldehydes and ketones using bismuth triflate, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 8129-8132.

35. World population projected to reach 9.7 billion by 2050, http://www.un.org/en/development/desa/news/population/2015-report.html, United Nations (9.4.2017).

36. Norman, R.O.C. ja Thomas C.B., The synthesis of two 3,3,3-triarylpropenes and two 2-methyl-3,3,3-triarylpropene, *J. Chem. Soc. C. Org.*, **1967**, *0*, 1115-1120.

37. Horn M. ja Mayr, H., Stabilities of Trityl-Protected substrates: The wide mechanistic spectrum of trityl ester hydrolyses, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 7469-7477.

38. Yongke, H. ja Bindong, L., Efficient and selective palladium-catalyzed direct oxidative esterification of benzylic alcohols under aerobic conditions, *Tetrahedron*, **2017**, *73*, 7301-7307.

Liitteet

LIITE 1: Bromitrifenyylimetaanin (TrBr) ^{1}H- ja ^{13}C NMR-spektrit.

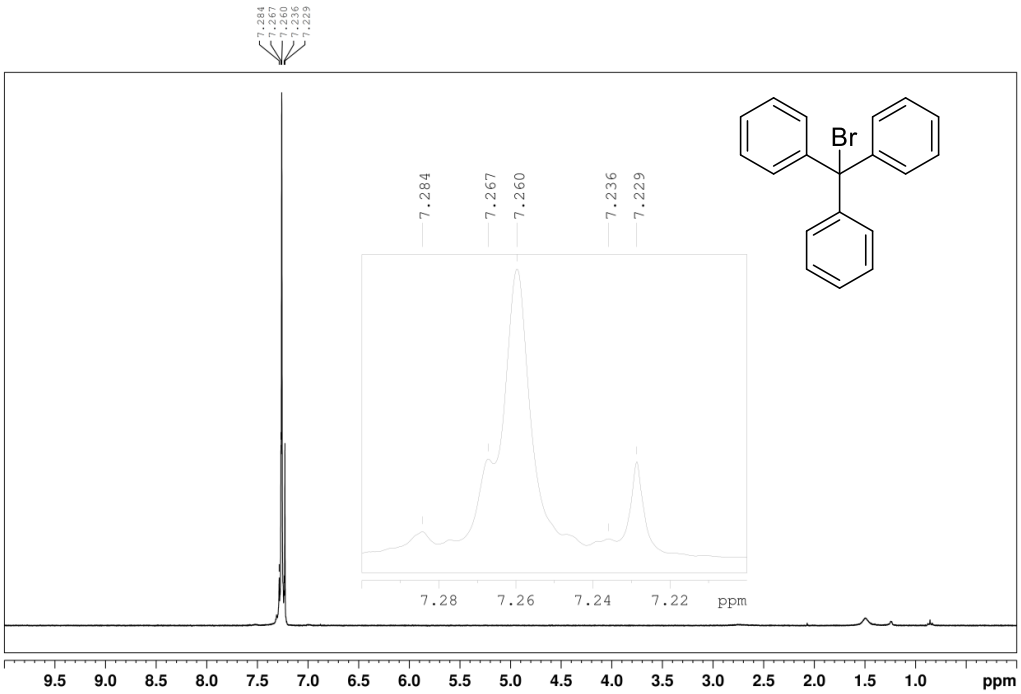
LIITE 2: (4-Metoksifenyyli)difenyylimetylium tetrafluoroboraatin ($MMTrBF_4$) ^{1}H- ja ^{13}C NMR-spektrit.

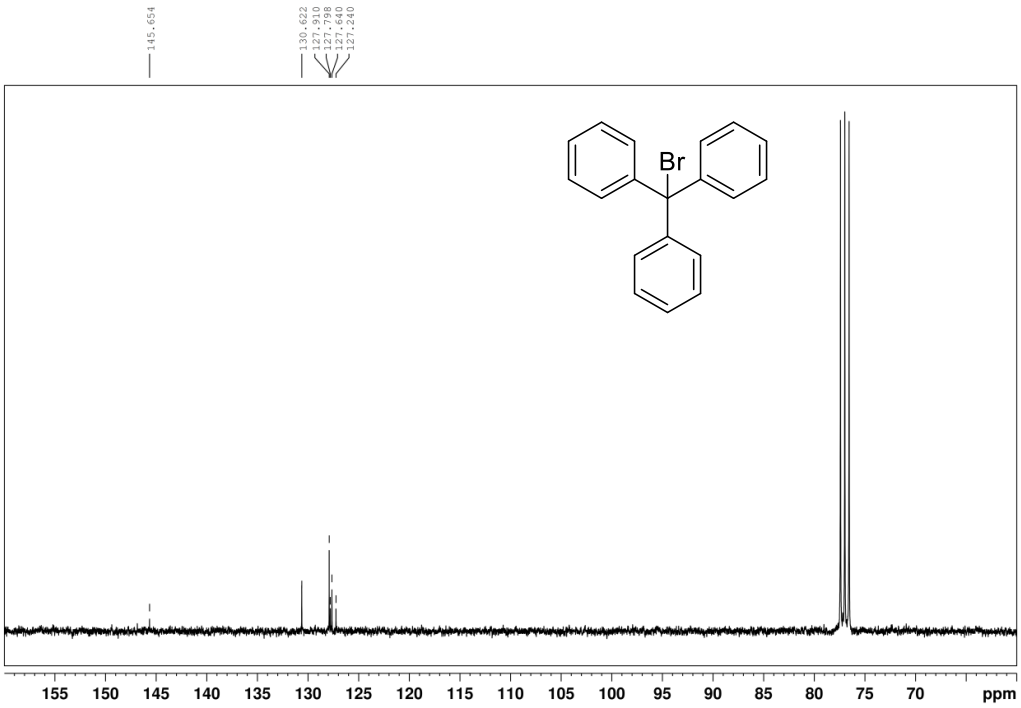
LIITE 3: (4-Metoksifenyyli)difenyylibromidin (TMTrBr) ^{1}H- ja ^{13}C NMR-spektrit.

LIITE 4: Tris(4-Metoksifenyyli)metylium tetrafluoroboraatin ($TMTrBF_4$) ^{1}H- ja ^{13}C NMR-spektrit.

LIITE 1

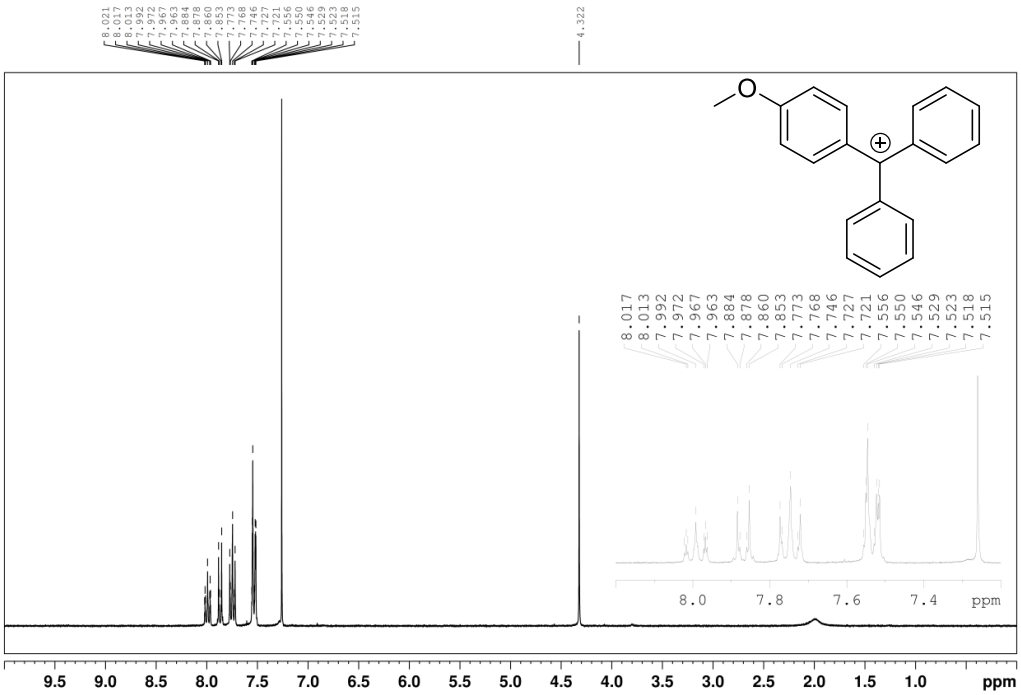
Bromitrifenyylimetaanin (TrBr) ^{1}H- ja ^{13}C NMR-spektrit.

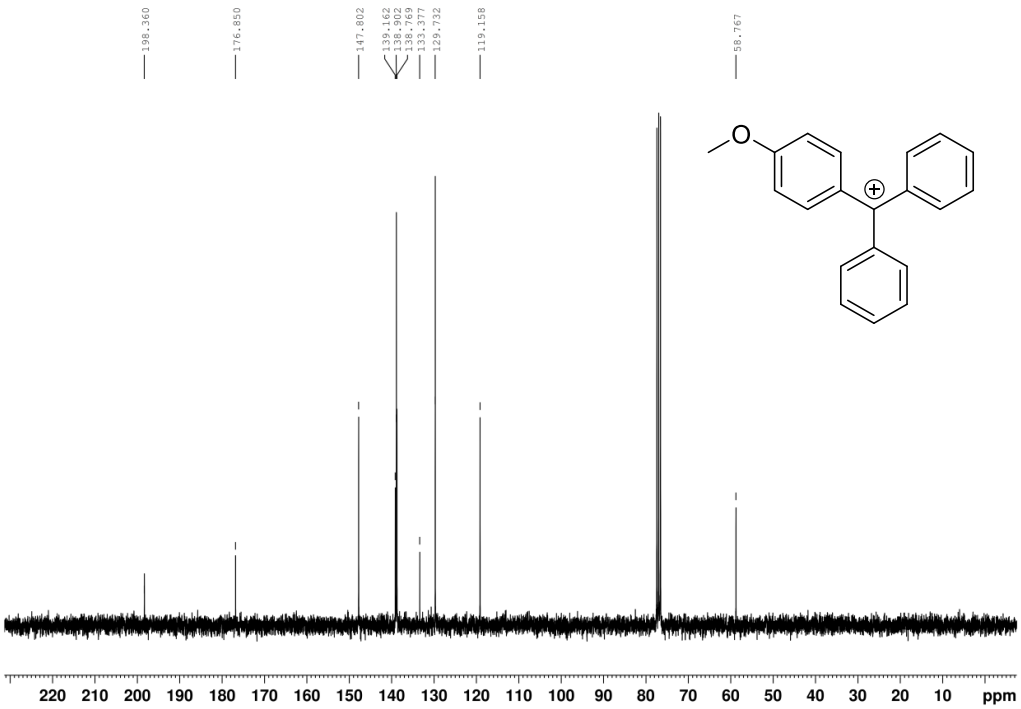




LIITE 2

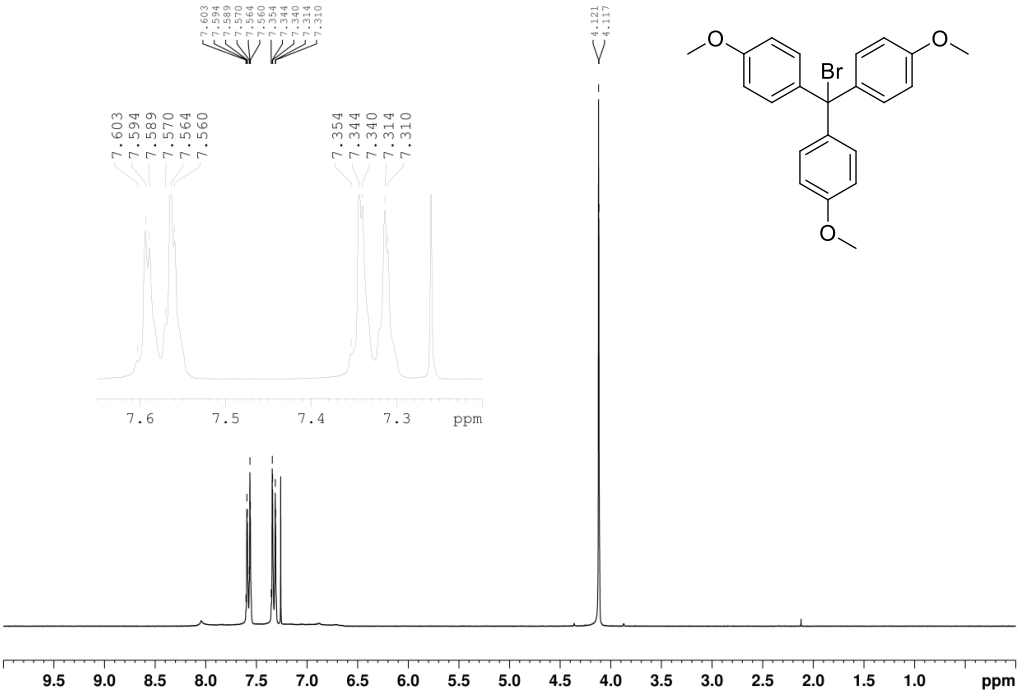
(4-Metoksifenyyli)difenyylimetylium tetrafluoroboraatin ($MMTrBF_4$) ^{1}H- ja ^{13}C NMR-spektrit.

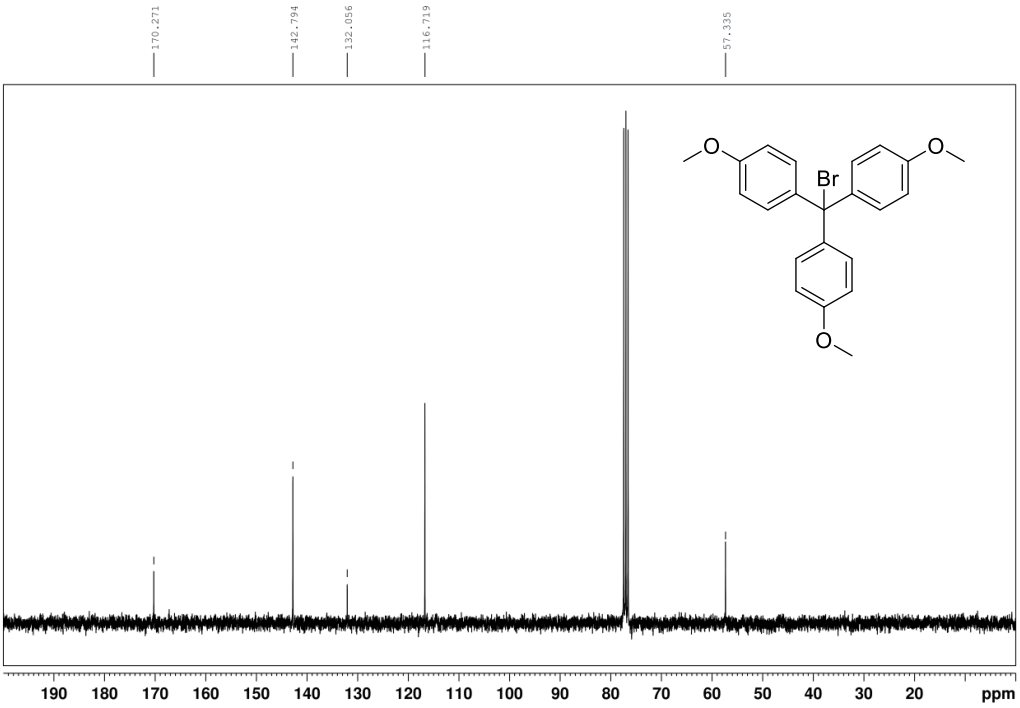


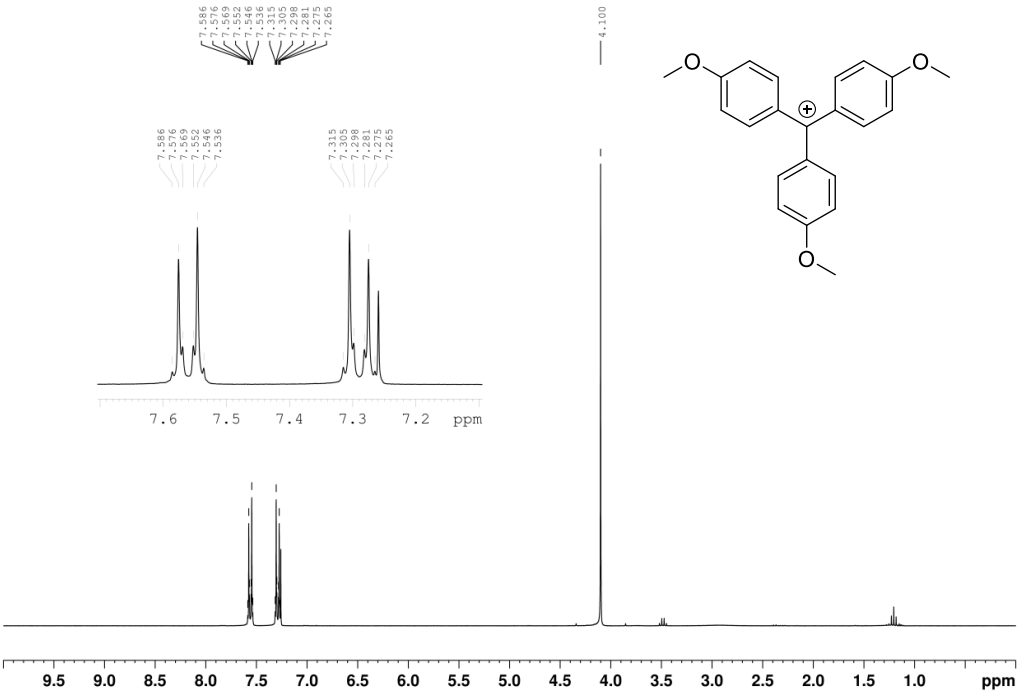
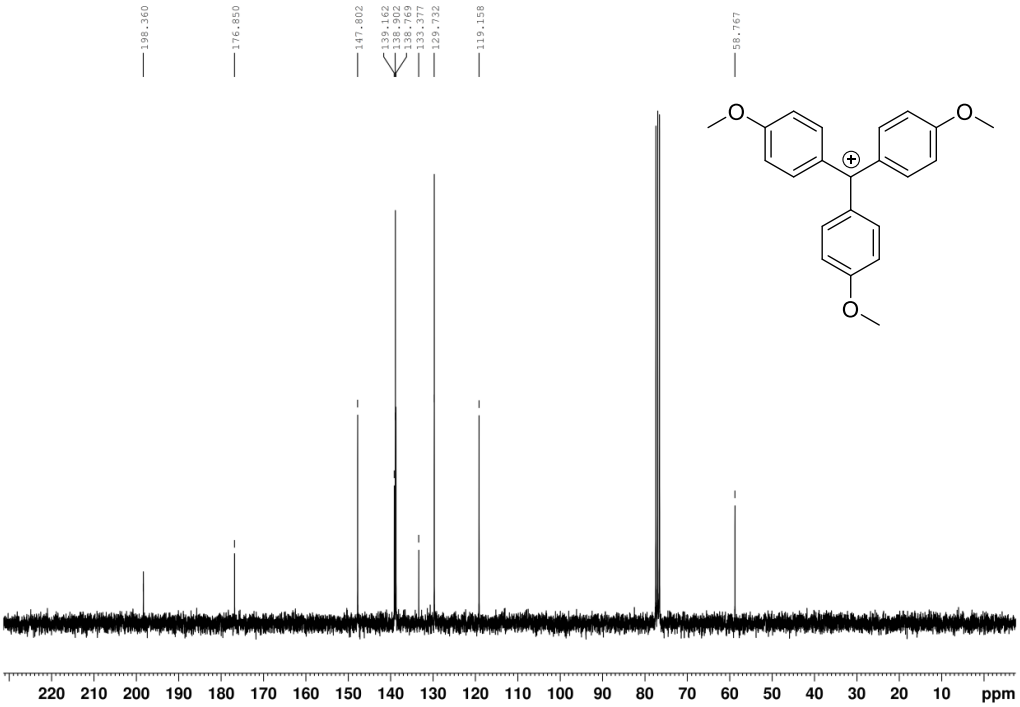


LIITE 3

(4-Metoksifenyyli)difenyylibromidin (TMTrBr) ^{1}H- ja ^{13}C NMR-spektrit.





LIITE 4

Tris(4-Metoksifenyyli)metylium tetrafluoroboraatin ($TMTrBF_4$) ^{1}H- ja ^{13}C NMR-spektrit.