

Lewis-emäskatalysoidut pelkistysreaktiot

Pro gradu -tutkielma

Jyväskylän yliopisto

Kemian laitos

1.6.2020

Roope Suvinen

Tiivistelmä

Työn kirjallisessa osassa tarkasteltiin erilaisia orgaanisia Lewis-emäsyhdisteitä ja tapoja mitata niiden voimakkuuksia. Tutkielmassa käsiteltiin myös Lewis-emästen luokittelua niiden orbitaalivuorovaikutuksien mukaan erilaisten Lewis-happojen kanssa. Tutkielman toisessa osassa käsiteltiin karbonyylien, imiinien sekä tyydyttymättömien yhdisteiden Lewis-emäskatalysoituja hydridipelkistysreaktioita. Tutkielmassa vertailtiin eri Lewis-emästen ominaisuuksia ja niiden kemiallisia vaikutuksia silaani-, boori-, ja tinahydridipelkistimiin.

Työn kokeellisessa osassa syntetisoitiin neljä erilaista Lewis-emäsalayksikköä sekä kolme erilaista synteettistä ketoreduktaasimimeettikatalyyttiä. Katalyyttien selektiivisyyttä ja pelkistystehokkuutta tutkittiin sykloheksyyylimetyyliketonin pelkistysreaktiossa. Pelkistystuotteiden enantiomeerisuhteet *er* kolmella eri katalyytillä olivat 65:35, 63:37 ja 62:38. Lopuksi tarkasteltiin kyseisien tuloksien pohjalta Lewis-emäsalayksiköiden substituenttien vaikutusta katalyytin selektiivisyyteen. Huomattiin, että kyseisten Lewis-emäsalayksiköiden substituentit eivät vaikuta katalyytin selektiivisyyteen huomattavasti.

Esipuhe

Työ suoritettiin 2019 kevät- ja syyslukukauden aikana Jyväskylän yliopiston kemian laitoksen rakenne- ja synteetikemian osastolla. Tutkielman kokeellinen osa suoritettiin Jyväskylän yliopiston myöntämällä kolmen kuukauden harjoittelutukirahalla.

Työn ohjaajina toimivat tutkijatohtori Toni Metsänen sekä professori Petri Pihko. Pro gradun kokeellisessa osassa jatkettiin LuK Toni Väisäsen tutkimustulosten pohjalta uusien SyKe-katalyyttien synteesiä ja niiden katalysoimia pelkistysreaktioita. Kirjallisessa osassa käsitellään tyydyttymättömien yhdisteiden, karbonyyliyhdisteiden ja imiinien Lewis-emäskatalysoituja pelkistysreaktioita.

Iso kiitos ohjaajilleni Toni Metsäselle ja Petri Pihkolle mainiosta opetuksesta ja ohjauksesta. Heidän ansiostansa, olen saanut erinomaiset eväät jatkaa uraani orgaanisen synteetikemian parissa. Kiitos myös kaikille Pihko-ryhmän jäsenille, joiden kanssa olen voinut jakaa tämän prosessin ylä- ja alamäet. Lisäksi kiitän professori Kari Rissasta työni tarkastamisesta. Kiitos myös Jyväskylän yliopistolle, joka mahdollisti rahoituksen kokeellisen osan parissa.

Lopuksi kiitos perheelleni ja erityisesti rakkaalle vaimolleni, joka on tukenut minua näinä erityisinä aikoina.

Jyväskylässä 1.6.2020

Roope Suvinen

Sisällysluettelo

Tiivistelmä.....	i
Esipuhe	ii
Lyhenteet ja vierasperäiset sanat	v
Kirjallinen osa.....	vii
1. Johdanto	1
1.1 Lewis-emäksiä.....	3
1.2 Lewis-emäs katalyysi ja reaktiivisuus	4
1.2.1 n- π^* vuorovaikutus.....	5
1.2.2 n- σ^* vuorovaikutus.....	6
1.3 Lewis-emästen luokittelu ja vahvuuksien määrittäminen.....	7
1.3.1 Luovutusnumero, donoriluku.....	8
1.3.2 Fotometrisesti määritetyt Lewis-emäsvahvuudet	11
1.3.3 Vetysidoksien vahvuuksien määrittäminen termodynaamisesti ja spektrometrisesti	11
1.3.4 Kovat ja pehmeät Lewis-emäkset	12
2. Lewis-emäskatalysoidut pelkistysreaktiot.....	14
2.1 Silyylihydridit.....	15
2.1.1 Silaaniyhdisteiden hypervalenttius	15
2.1.1.1 Hypervalenttisuuden selitys d-orbitaalien avulla.....	16
2.1.1.2 p-orbitaaliteoria	17
2.1.2 Imiinien ja karbonyyliyhdisteiden pelkistysreaktiot	18
2.1.2.1 Aminohappojohdannaiset Lewis-emäskatalyytteinä.....	19
2.1.2.2 Pikolinamidijohdannaiset Lewis-emäskatalyytteinä	23
2.1.2.3 Muut katalyytit	25
2.1.3 Tyydyttymättömien yhdisteiden pelkistykset	27
2.2 Boorihydridit	30
2.2.1 Karbonyyliyhdisteiden ja imiinien pelkistykset.....	32
2.2.1.1 Oksatsaborolidiinikatalyytit	32
2.2.1.2 Pinakoliboraanikatalyytit	35
2.2.2 Tyydyttymättömien yhdisteiden pelkistykset	37
2.3 Tinahydridit	40
2.3.1 Karbonyylien ja imiinien pelkistykset	41
3. Turhautuneet Lewis-parit	45
3.1 FLP-katalysoituja pelkistysreaktioita	46

4.	Yhteenveto	49
5.	Johdanto	53
6.	Synteettiset foldameerikatalyytit.....	54
6.1	Synteettiset ketoreduktaasimimeetit ja niiden käyttö pelkistysreaktioissa.....	59
6.1.1	Aikaisemmat tulokset.....	61
6.1.2	Lewis-emäksen substituentin elektroniset vaikutukset	62
7.	Tulokset.....	64
7.1	Emäsalayksiköiden synteesi	66
7.2	Kiraalisten emäs-alayksiköiden synteesi ainoalkoholeista.....	66
7.3	Alkyylisten Lewis-emäs-alayksiköiden synteesi.....	69
7.4	SyKe-katalyytin synteesi	70
7.5	SyKe-katalysoidut pelkistysreaktiot	71
8.	Yhteenveto	73
9.	Syntetisoidut yhdisteet	75
10.	Lähdeluettelo	91
	Liitteet.....	101

Lyhenteet ja vierasperäiset sanat

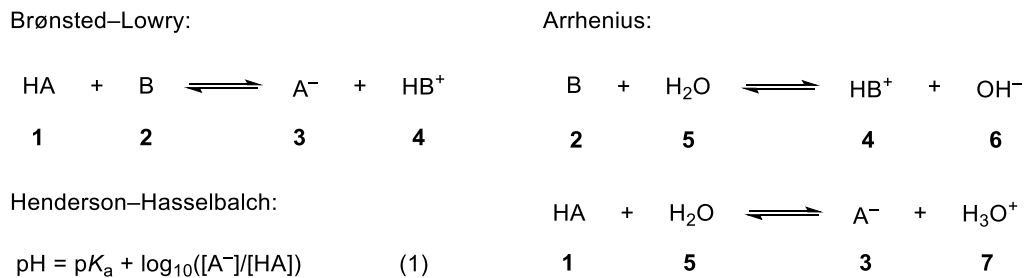
AIBN	atsobisisobutyronitriili
AN	akseptorinumero (<i>acceptor number</i>)
App. s	näennäinen singletti
9-BBN	9-borabisyklo(3.3.1)nonaani
Boc	<i>tert</i> -Butoksikarbonyyli
Bn	bentsyyli
Br.s	leveä singletti
CBS	Corey–Bakshi–Shibata
Cy	sykloheksaani
dppf	1,1'-ferroseenidiyyli-bis(difenyylifosfiini)
DCM	dikloorimetaani
DMA	<i>N,N</i> -dimetyyliasetamidi
DMPU	<i>N,N'</i> -dimetyylipropyleeniurea
DN	luovutusnumero, <i>Donicity number</i>
E _a	aktivaatioenergia
ekv.	ekvivalentti
EtOAc	etyyliasettaatti
ETR	elektronitiheyttä luovuttava ryhmä
HA	Brønsted-happo
HB	Brønsted-emäs
HBPIn	pinakoliboraani
Hfacac	heksafluoroasetyyliasetoni

Heks.	heksaani
hl	huoneenlämpö
HMPA	heksametyylifosforiamidi
HMPT	heksametyylifosforitriamidi
HOMO	korkein miehitetty molekyyliorbitaali, <i>highest occupied molecular orbital</i>
HSAB	Kovat/Pehmeät happo-emäs -teoria, <i>hard and soft acids and bases</i>
LE	Lewis-emäs
LH	Lewis-happo
LUMO	matalin miehittämätön molekyyliorbitaali, <i>lowest unoccupied molecular orbital</i>
NMR	ydinmagneettinen resonanssi, <i>nuclear magnetic resonance</i>
Ph	fenyyliryhmä
PMB	<i>p</i> -metoksibentsyyli
Refl.	refluksointi
rl.	reaktiolämpötila
<i>ST</i>	siirtymätila
SyKe	synteettinen ketoreduktaasimimeetti
TASF	tris(dimetyyliamino)sulfoniumdifluorotrimetyylisilikaatti
TFA	trifluoroetikkahappo
THF	tetrahydrofuraani
TLC	ohutlevykromatografia, <i>thin layer chromatography</i>
TMSCl	trimetyylisilyylikloridi

Kirjallinen osa

1. Johdanto

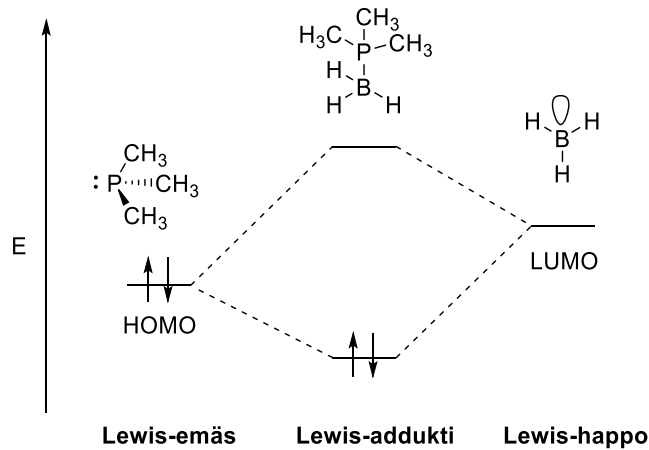
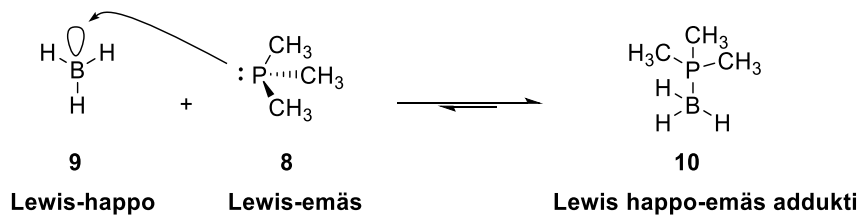
Happojen ja emäksien määrittelyyn on kehitetty lukuisia eri teorioita vuosien varrella. Yksi näistä on yleisesti tunnettu Brønsted–Lowry-teoria, jonka keskeisin käsite on, että happo **1** toimii protoninluovuttajana ja emäs **2** protonin vastaanottajana.^{1,2,3} Hapon luovuttaessa protonin happo muuttuu vastaavaksi vastinemäkseksi **3**, ja emäksen vastaanottaessa protonin se muuttuu vastinhapoksi **4**. Arrheniuksen teoriassa taas emäksen **2** tai hapon **1** reagoi vedessä veden **5** kanssa muodostuu ioni. Kun emäs ottaa vastaan protonin vedeltä, vedestä muodostuu hydroksidi-ioni **6**. Kun taas happo luovuttaa protonin vedelle, muodostuu oksonium-ioni **7**³ (kaavio 1). Ionien muodostumisen välillä vallitsee tasapainoreaktio, joka riippuu hapon tai emäksen vahvuudesta. Näitä vahvuuksia voidaan ilmaista tasapainovakioiden avulla, joista saadaan määritettyä eri yhdisteiden pK_a -arvoja. Nämä pK_a -arvot kertovat, kuinka helposti yhdiste voi luovuttaa protonin. Yhtälö, jolla voidaan kokeellisesti määrittää happo-emäs reaktion tasapainokonsentraatioiden avulla pK_a -arvoja, kutsutaan yleisemmin Henderson–Hasselbalch yhtälöksi (1).^{4,5}



Kaavio 1. Brønsted–Lowry-teorian hapon ja emäksen välinen protoninsiirtoreaktio.

Arrheniuksen ehdottamassa teoriassa happo **1** tai emäs **2** vuorovaikuttaa vesimolekyylin **5** kanssa muodostaen joko oksonium- **7** tai hydroksidi-ionin **6**.

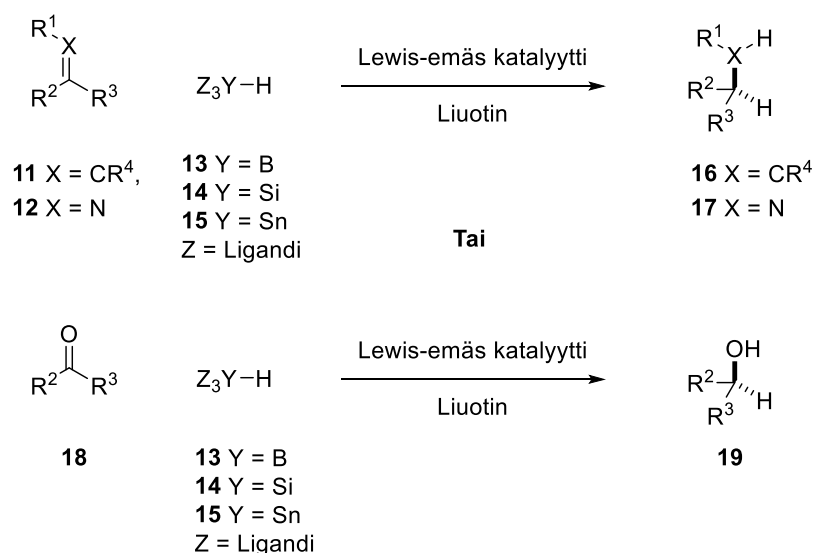
Vuonna 1923 Gilbert N. Lewis ehdotti uutta teoriaa, jossa Brønsted–Lowryn ehdottaman protoninsiirron sijaan tarkasteltaisiin elektronien ja orbitaalien vuorovaikutusta. Teorian mukaan Lewis-emäs **8** toimii elektroniparin luovuttajana (donori) ja Lewis-happo **9** vastaanottajana (akseptori).⁶ Molekyyliorbitaaliteorian mukaan, Lewis-hapoilla on vapaa matalaenerginen molekyyliorbitaali (LUMO), joka vuorovaikuttaa Lewis-emäksen korkeimmalla energiatasolla olevan miehitetyn molekyyliorbitaalin (HOMO) elektroniparin kanssa. Molekyyliorbitaalien vuorovaikuttaessa, muodostuu Lewis-addukti **10**, jonka molekyyliorbitaali on matalemmalla energiatilalla kuin erillään olevien yhdisteiden orbitaalit (Kaavio 2).



Kaavio 2. Lewis-emäksen **8** HOMO-atomiorbitaalien vuorovaikutus Lewis-hapon **9** LUMO-atomiorbitaalien kanssa. Lewis happo-emäsadduktin **10** muodostuessa molekyyliorbitaali on matalammalla energiatilalla kuin erikseen olevat yhdisteet, tehden adduktista stabiilimman yhdisteen.⁶

Lewis-emäs-happo vuorovaikutuksesta on tullut oiva työväline orgaanisessa synteesikemiassa. Lewis-emäskatalyyttejä voidaan käyttää muun muassa yhdisteiden hiili–hiili kytkentäreaktioissa^{7,8,9}, aldoliadditioihin¹⁰ ja pelkistysreaktioihin^{11,12}.

Katalysoitujen reaktioiden perusideana on Lewis-happo-emäs-adduktin muodostus, joka voi johtaa substraatin tai pelkistimen kemiallisten ominaisuuksien muutoksiin, esimerkiksi kasvattamalla Lewis-hapon elektro- tai nukleofiilisyyttä. Adduktin muodostuminen voi siis kasvattaa reaktionopeutta tai parantaa selektiivisyyttä. Tämän Pro gradu -tutkielman aiheena on tarkastella erilaisia Lewis-emäskatalysoituja pelkistysreaktioita sekä miten Lewis-emäskatalyytit vaikuttavat silaani-, boori-, ja tinahydridipelkistimiin (kaavio 3). Lopuksi tarkastellaan turhautuneiden Lewis-parien käyttöä pelkistysreaktioissa.

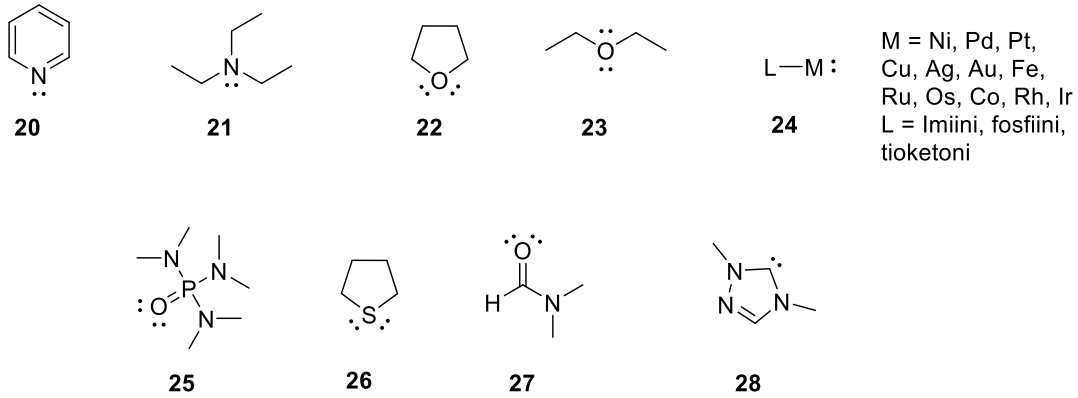


Kaavio 3. Tämän Pro gradun aihe: Lewis-emäskatalysoidut imiinien **11**, tyydyttymättömien yhdisteiden **12** ja karbonyylien **18** erilaiset hydridipelkistykset

1.1 Lewis-emäksiä

Lewis-emäksiksi voidaan luokitella molekyylit tai ionit, joiden korkeimmalla miehitetyllä molekyyliorbitalilla (HOMO) on elektronipari, joka voi vuorovaikuttaa tyhjän molekyyliorbitalin kanssa. Näitä kutsutaan tyypillisesti n-, σ - tai π -tyypin donoreiksi. Yleisimpiä donoreita löytyy ryhmistä 15 ja 16, kuten typpi, happi, fosfori ja rikki (kuva 2). Poikkeuksellisesti Lewis-emäksinä voivat toimia myös nukleofiiliset siirtymämetallit¹³, metallit¹⁴ sekä erilaiset nukleofiiliset karbeenit¹⁵. Monet liuottimet voivat toimia myös Lewis-emäksinä orgaanisissa reaktioissa. Erityisesti pyridiini¹⁶ **20**, dimetyyliformamidi¹⁷ **27** ja HMPA¹⁸ **25** ovat nostattaneet suosiotaan Lewis-emäksisinä aktivaattoreina.

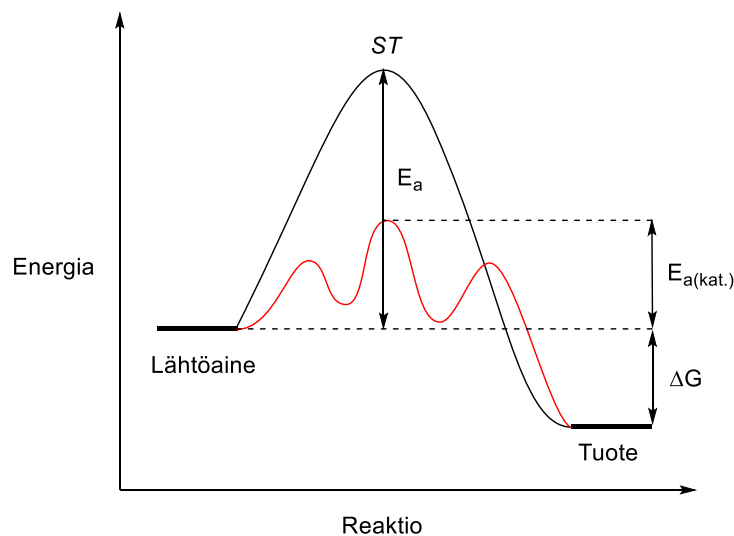
Lewis-hapoiksi taas luokitellaan yhdisteet, joilla on tyhjä orbitaali, joka voi vastaanottaa elektroniparin. Niitä voidaan luokitella myös n-, σ - tai π -tyypin akseptoreiksi. Yleisimpiä orgaanisessa synteesikemiassa käytettäviä pelkistimenä toimivia Lewis-happamia yhdisteitä ovat muun muassa erilaiset boraanit¹⁹ ja silaanit²⁰. Lewis-hapot toimivat katalyytteinä useissa eri orgaanisissa reaktioissa.^{21,22}



Kuva 2. Esimerkkejä orgaanisessa synteesissä käytettävistä Lewis-emäksistä. Vapaat elektroniparit vuorovaikuttavat Lewis-hapon tyhjän molekyyliorbitaalin kanssa. Monet Lewis-emäksistä toimivat yleisinä liuottimina orgaanisessa kemiassa kuten pyridiini **20**, HMPA **25** ja DMF **27**.

1.2 Lewis-emäs katalyysi ja reaktiivisuus

Lewis-emäs katalyysi voidaan määritellä seuraavasti: Lewis-emäskatalyysi on prosessi, jossa Lewis-emäksen (donori) elektronipari kasvattaa reaktionopeutta vuorovaikuttamalla joko reagenssin tai substraatin kanssa (akseptori). Adduktin muodostus johtaa elektronitiheyden siirtymiseen donorilta akseptorille, mikä takaa akseptorin kemialliset ominaisuudet muuttuvat. Tällä tarkoitetaan sitä, että katalyytti pystyy kasvattamaan reaktion reaktionopeutta tai alentamaan reaktionopeutta rajoittavan siirtymän energiatilaa (kuva 3).



Kuva 3. Eksotermisen reaktion katalysoimaton ja katalysoitu reaktio (punaisella). Katalysoidussa reaktiossa katalyytti alentaa reaktionopeutta rajoittavan siirtymätilan energiaa.

Lewis-emäs katalyytti ei itsessään kulu tai muutu kemiallisen reaktion aikana, minkä takia reaktioissa käytettävä Lewis-emäksen määrä on katalyyttinen, ei stoikiometrinen. Lewis-emäskatalyytiä ei kuitenkaan pidä sekoittaa ligandikatalyyysiin, jossa ligandin kiinnittyminen keskusmetalliin kasvattaa metallikatalysoidun reaktion reaktionopeutta.²³ Lewis-emäskatalysoidussa reaktiossa Lewis-emäksen liittyminen Lewis-happamaan reagenssiin tekee reaktiosta katalyyttisen. Tuotteen muodostuessa Lewis-emäskatalyytti irtoaa takaisin katalyyttiseen sykliin, toisin kuin ligandikatalyyysissä ligandi pysyy kiinni substraatissa tai reagenssissa.

Lewis-emästen välisien ominaisuuksien eroavaisuuden takia olisi järkevää pystyä luokittelemaan Lewis-happo-emäs vuorovaikutukset tiettyihin kategorioihin. Jensenin ehdottamassa mallissa kaikki Lewis-happo-emäs vuorovaikutukset voidaan luokitella niiden vuorovaikuttavien orbitaalien avulla: n -, σ -, π -, n^* -, σ^* -, π^* -orbitaaleihin.²⁴ Nämä kuusi orbitaalia voivat muodostaa yhdeksän erilaista vuorovaikutustyyppiä, jossa kolme erilaista akseptoriorbitaalia voi vuorovaikuttaa kolmen erilaisen donoriorbitaalin kanssa (taulukko 1). Näistä vuorovaikutuksista kaksi ovat tärkeitä katalyyysin näkökulmasta: $n-\pi^*$ ja $n-\sigma^*$ vuorovaikutukset. Lewis-emäskatalyyysissä donorin HOMO-orbitaalin vapaa elektronipari n vuorovaikuttaa Lewis-hapon LUMO-orbitaalin kanssa, jotka ovat yhdisteestä riippuen hajottavia σ^* - tai π^* -orbitaaleja.

Taulukko 1. Erilaiset Lewis-emäsdonorin ja Lewis-happoakseptorin vuorovaikutukset²⁴

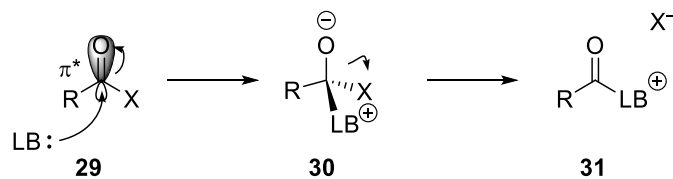
Donori	Akseptori		
	n^*	σ^*	π^*
n	$n-n^*$	$n-\sigma^*$	$n-\pi^*$
σ	$\sigma-n^*$	$\sigma-\sigma^*$	$\sigma-\pi^*$
π	$\pi-n^*$	$\pi-\sigma^*$	$\pi-\pi^*$

1.2.1 $n-\pi^*$ vuorovaikutus

Lewis-emäksen elektronipari vuorovaikuttaa akseptoriatomin π^* -orbitaalin kanssa muodostaen kovalenttisen σ -sidoksen emäksen ja akseptoriatomin välille. Näitä Lewis-emäksien kanssa

reagoivia yhdisteitä ovat muun muassa erilaiset tyydyttymättömät hiilivedyt, karbonyyliyhdisteet, imiinit ja amidit.

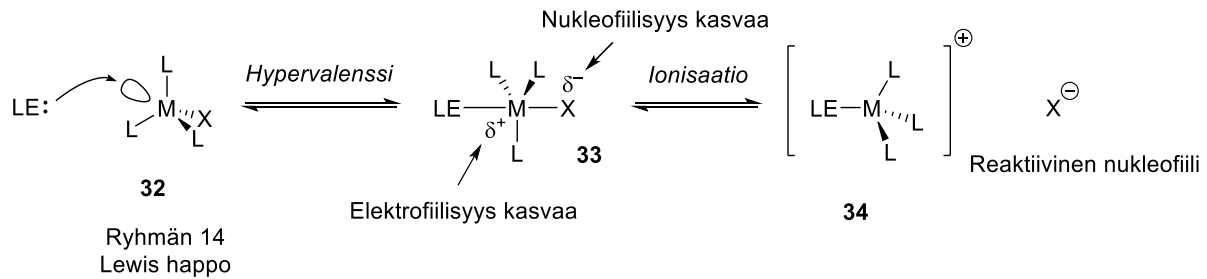
Yleisin esimerkki $n-\pi^*$ -vuorovaikutuksesta katalyysissä on Lewis-emäksen hyökkäys karbonyylihiileen, jossa hapen ja hiilen välinen kaksoissidoksen π -sidoks katkeaa. Lewis-emäksen hyökätessä muodostuu tetraedrinen kahtaisioni **30**, jolla on nukleofiilisempi happiatomi kuin alkuperäisessä yhdisteessä **29**. Kahtaisioni voi reagoida edelleen siten, että lähtevä ryhmä, kuten kloridi-ioni, lohkeaa (kaavio 4). Näin ollen muodostuneella uudella yhdisteellä **31** karbonyyliryhmä on elektrofiilisempi kuin alkuperäisellä yhdisteellä **29**.



Kaavio 4. $n-\pi^*$ orbitaalien vuorovaikutus, joka johtaa sidoksen katkeamiseen.

1.2.2 $n-\sigma^*$ vuorovaikutus

Lewis-emästen ja elektronivajaiden pääryhmän organometallien tai siirtymämetallien välistä vuorovaikutusta voidaan kuvata $n-\sigma^*$ -vuorovaikutuksena. Lewis-emäksen n -orbitaali ja Lewis-hapon σ^* -orbitaali peittävät toisiaan, jolloin muodostuu uusi orbitaali ja muodostaan yksinkertainen kovalenttinen sidos. Jensenin ehdotetussa mallissa $n-\sigma^*$ vuorovaikutus johtaa Lewis-hapon viereisten sidosten polarisaatioon. Efekti vähentää elektronitiheyttä Lewis-hapon **33** keskusatomilta samalla kasvattaen viereisten atomien elektronitiheyttä, minkä takia niiden nukleofiilisyyttä kasvaa (kaavio 5). Tällainen $n-\sigma^*$ vuorovaikutus on yleistä monissa Lewis-emäs katalysoiduissa pelkistysreaktioissa, kuten boori- ja silyylihydridin aktivaatioissa, jossa jo valmiiksi elektronegatiivista olevaa ligandia voidaan aktivoida Lewis-emäksen ja hapon välisellä $n-\sigma^*$ vuorovaikutuksella.



Kaavio 5. $n-\sigma^*$ vuorovaikutus Lewis-emäksen ja hapon välillä. Hypervalentin adduktiin **33** muodostuessa Lewis-hapon keskusatomien elektronitiheys pienenee ja perifeeraalisen sidoksen elektronitiheys kasvaa polarisaation johdosta. Ääritapauksessa voi muodostua ionipari **34**.

Lewis-emäksen vahvuudesta riippuen viereisten atomien vahva polarisaatio voi johtaa ioniparin muodostukseen, jossa on positiivisesti varautunut Lewis-happo-emäs addukti ja negatiivisesti varautunut reaktiivinen nukleofiili (esimerkiksi hydridi-ioni H^-). Näiden tyyppisten vuorovaikutusten tärkeä ominaisuus on, että Lewis-happo akseptorit voivat kasvattaa niiden koordinaatiolukuaan yli oktettisäännön ja saavuttaa hypervalenttisen tilan. $n-\sigma^*$ vuorovaikutuksen voidaan kuvitella jatkumona hypervalenttisen tilan ja ionisoidun tilan välillä. Silaaniyhdisteiden hypervalenttiutta käsitellään tarkemmin kappaleessa 2.1.1.

1.3 Lewis-emästen luokittelu ja vahvuuksien määrittäminen

Jotta voitaisiin ymmärtää, millä tavalla Lewis-happo-emäs vuorovaikutukset vaikuttavat reaktiivisuuteen, olisi tärkeää pystyä luokittelemaan Lewis-emäkset tiettyihin kategorioihin tai vahvuusjärjestykseen. Aikaisemmin mainitussa Jensenin määritelmässä Lewis-happo-emäs-vuorovaikutus perustuu atomi- tai molekyyliorbitalien välisiin vuorovaikutuksiin. Tämän määritelmän mukaan suurin osa Lewis-emäksistä olisi n -tyypin donoreita (vapaa elektronipari) ja Lewis-hapot n -, σ^* - tai π^* -akseptoreita. Tämä malli ei kuitenkaan ota huomioon Lewis-emäksien välisiä rakenteellisia ja elektronisia eroja, jotka vaikuttavat reaktionopeuteen tai termodynamiikkaan. Vaikka donoriatomien tunnistaminen on helppoa, ongelmana on kuitenkin määrittää niiden sitoutumisen vahvuus akseptoriatomiin.

Lewis-emästen vahvuuksia on hankala määrittää tarkasti. Lewis-emästen luokitteluun perustuu lukuisia ongelmia, kuten referenssiyhdisteen valitseminen tiettyyn akseptoriatomiin, kuten Brønsted-happojen ja emäksien vahvuuksien määrittämisessä. Käytännössä on olemassa yhtä monta Lewis-happamuuden tai Lewis-emäksisyyden skaalaa kuin mahdollisia

referenssiyhdisteitä on olemassa. Tästä hankaluudesta huolimatta Lewis-emäksien vahvuuksien määrittäminen on kehitetty useita erilaisia metodeja.²⁵

Useat Lewis-emäkset ovat orgaanisia liuottimia, jolloin niiden fysikaaliset ominaisuudet voidaan määrittää kokeellisesti. Esimerkkejä näistä ovat Troutonin vakio (π), joka on jonkin nesteen normaalin kiehumispisteen höyrystymisentropia, sekä dielektrinen vakio eli permittiivisyys (ϵ), joka kuvaa yhdisteen sähkönjohtavuutta. Näitä vakioita on käytetty useissa kokeellisissa määrittämissä vertailuarvoina määrittäessä Lewis-emäksien vahvuuksia.²⁶ Vakioden määrittäminen ei kuitenkaan ota huomioon kemiallisia tai rakenteellisia ominaisuuksia huomioon yhdisteiden väliltä, joka on katalyysireaktioiden kannalta olennainen näkökulma. Näiden lisäksi Lewis-emäksisyyden määrittämisessä täytyisi ottaa huomioon yhdisteiden geometria, steriset efektit, liuottimen vaikutus sekä Lewis-hapon ja emäksen väliset mahdolliset kemialliset sivureaktiot.

Stabiilin Lewis-adduktin muodostumista voidaan tarkastella reaktion termodynamiikan näkökulmasta kalorimetrisesti. Toinen tapa on havaita erillisten komponenttien ja adduktien välisiä spektrometrisiä muutoksia. Kolmas tapa perustuu reaktioluoksen värimuutoksen voimakkuuden havainnointiin fotometrisesti Lewis-happo-emäs adduktin muodostumisreaktiossa. Lewis-emäksisyyttä voidaan myös määrittää määrittämällä adduktien muodostumisen tasapainovakiot suoraan esimerkiksi NMR:n avulla, jossa adduktin muodostumisreaktioista tasapainovakiot voidaan muuntaa vertailukelpoisiksi Gibbsin energioiksi.

1.3.1 Luovutusnumero, donoriluku

Gutmannin kehittämä skaala Lewis-emäksille kuvaa niiden vahvuutta luovutusnumeron avulla (Donor number, DN).²⁷ DN-arvo on kvantitatiivinen mittari, jonka arvon suuruus määrittää, kuinka helposti yhdiste pystyy luovuttamaan elektroniparin akseptorille. Lewis-hapolle voidaan taas määrittää akseptorinnumero (Acceptor number, AN), joka kertoo Lewis-hapon kyvykkyyden ottaa vastaan elektronitiheyttä.²⁸ DN-arvon perusteella voidaan arvioida Lewis-emäksen ja hapon välisen vuorovaikutuksen vahvuutta.

DN-skaala perustuu kahteen erilaiseen kokeelliseen menetelmään: kalorimetrisen mittauksen, jossa antimoniperklooraatti **35** (SbCl_5) Lewis-emäksen adduktin muodostumisen entalpia mittaukseen 1,1-dikloroetaanissa sekä NMR-spektroskopiaan, jossa havaitaan ²³Na-

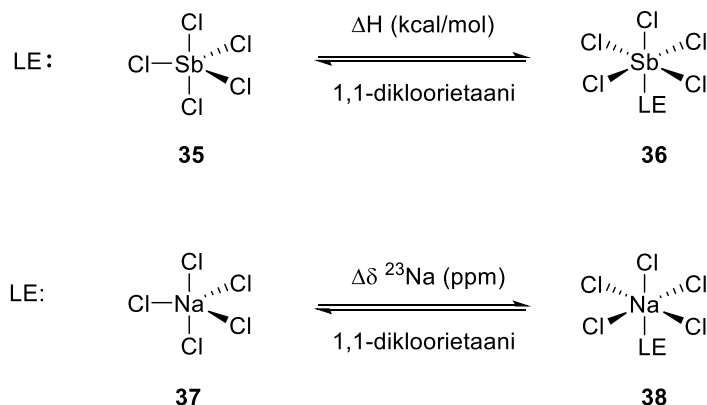
ytimen kemiallisen siirtymän δ muutos Lewis-emäksen ja NaClO_4 välisessä adduktin muodostuksessa (Taulukko 2). Kemiallisen siirtymän muutos on havaittu olevan lineaarisesti riippuvainen liuottimen DN-arvosta.²⁹

Ongelma kyseisessä kalorimetrisessä metodissa on se, että mittaukset eivät ota huomioon muun muassa Lewis-emäksen mahdollisia steerisesti estäviä rakenteita, mahdollisia sivureaktioita emäksen ja hapon välillä sekä erilaisia vuorovaikutuksia SbCl_5 ja liuottimien välillä. Ongelmat kuitenkin kohdistuvat vain erittäin heikkoihin tai erittäin vahvoihin Lewis-emäksiin kuin yleisesti kaikkiin eikä niiden perusteella voi tehdä johtopäätöstä menetelmän toimimattomuudesta yleisesti.

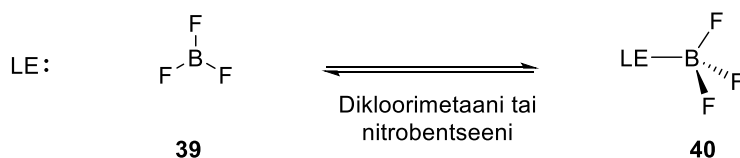
Lewis-emäksen ja hapon välisten sivureaktioiden aiheuttamia häiriöitä voidaan minimoida suorittamalla kalorimetriset mittaukset kahdessa eri liuottimessa, suorittamalla kontrollikokeita ja minimoida steeristen esteiden vaikutukset käyttämällä pienikokoisempaa Lewis-happoa. Näistä esimerkkinä Marian ja Galin mittaamat Lewis-happo-emäs adduktin muodostumisentalpiat, joissa he käyttivät pienikokoista booritrifluoridia **37** Lewis-happona sekä toistivat entalpian mittaukset dikloorimetaanissa ja nitrobenseenissä, saavuttaen samat kvalitatiiviset lopputulokset kuin Gutmann (taulukko 2).³⁰ Alla olevassa taulukossa on vertailtu kahdella eri metodilla määritettyjen DN-arvoja sekä niiden korrelaatioita dielektriseen vakioon ja kyseisten yhdisteiden pK_a -arvoihin.

Taulukko 2. A. Gutmannin metodissa antimoniperklooraatin **35** ja Lewis-emäksen välisen adduktin muodostumisen entalpiian määrittäminen kalorimetrisesti sekä NMR-spektrometriset määrittäykset.²⁷ B. Maria ja Galin metodissa Lewis-happona toimii pienempi yhdiste trifluoroboraatti **39**.³⁰ Taulukossa on myös yhdisteiden dielektrisyysvakio ϵ sekä pK_a -arvot

A. Gutmann



B. Maria ja Gal



- Pienikokoisempi Lewis-happo
- Kaksi eri mittausta eri liuottimissa
- Kontrollikokeet

Rivi	Emäs	$\epsilon^{(a)}$	$pK_a^{(b)}$	DN (A)	DN (B)
1	NEt ₃	2,4	10,8	61,0	135,9
2	Et ₂ O	4,2	-3,8	19,2	77,9
3	EtOAc	6,0	-4,0	17,1	75,6
4	Pyridiini	12,9	5,2	33,1	128,1
5	Asetoni	20,6	-2,9	17,0	76,0
6	HMPA	29,6	-	38,8	117,5
7	Asetonitriili	35,9	-10,0	14,1	60,4
8	DMF	36,7	-1,2	26,6	110,5
9	DMSO	46,5	-1,8	29,8	105,3

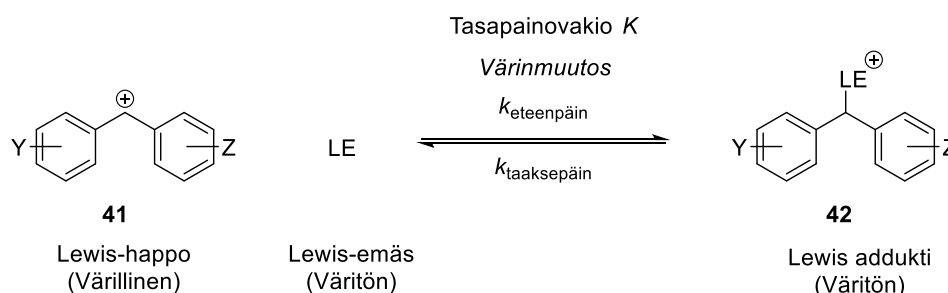
a. Suhteellinen permittiivisyys (dielektrinen vakio, 23 °C)

b. Yhdisteiden pK_a -arvot vedessä

1.3.2 Fotometrisesti määritetyt Lewis-emäsvahvuudet

Lewis-emästen vahvuuksia voidaan tarkastella myös nopeus- ja tasapainovakioiden riippuvuuksien avulla. Fotometrinen määrittäminen perustuu Lewis-emästen ja happojen tasapainovakioiden korrelaatioiden vertailuihin.³¹

Lewis-hapoksi valitaan yhdiste, joka pystyy reagoimaan mahdollisimman monen erilaisen Lewis-emäksen kanssa muodostaen Lewis-happo-emäs adduktin. Yksi käytetyistä Lewis-hapoista ovat erilaiset substituoidut bentshydryliumionit **41**, jotka ovat värillisiä yhdisteitä vapaina ioneina. Lewis-emäksen koordinoituessa Lewis-happoon liuos muuttuu värittömäksi. Tämä värinmuutos voidaan mitata fotometrisesti, jonka avulla saadaan laskettua happo-emäs adduktin muodostumisen tasapainovakio. Vakioiden avulla voidaan määrittää Lewis-emäksisyyksien vahvuus suhteessa tiettyyn referenssihappoon. Jotta yhdisteen steristen esteiden vaikutus voidaan pitää vakiona, ainoastaan käytetään *meta*- tai *para*-substituoituja bentshydrylium ioneita tasapainon määrittämiseen.



Kaavio 6. Erilaisia *meta*- tai *para*-substituoituja bentshydryliumioneita **41** käytetään referenssi-Lewis-happoina Lewis-emästen vahvuuksien määrittämisessä.³¹

1.3.3 Vetysidoksien vahvuuksien määrittäminen termodynaamisesti ja spektrometrisesti

Yhdisteiden väliset vetysidokset voidaan myös luokitella Lewis-happo-emäs vuorovaikutuksiksi. Yleisimpiä vetysidosdonoreita sisältäviä ryhmiä on esimerkiksi erilaisissa alkoholeissa, fenyyleissä, pyrrolleissa ja sekundäärisissä amiineissa, joiden elektronegatiiviseen atomiin on sitoutunut vety ($X-H$). Vetysidosakseptoreiksi luokitellaan taas yhdisteet, joilla on vapaa elektronipari kuten erilaiset amiinit ja ketonit. Lewis-happo-emäs adduktin muodostuessa nettoelektroniheyden siirto tapahtuu Lewis-emäksen HOMO-

orbitaalilta hapon LUMO-orbitaalille. Vuorovaikutus muuttaa viereisten atomien sidoslouonnetta riippuen Lewis-emäksen ja hapon luonteesta.

Vetysidosdonori on Lewis-happo, joka vastaanottaa elektronitiheyttä ja vetysidosakseptori on Lewis-emäs, joka luovuttaa elektronitiheyttä. Näin ollen vetysitoutunutta kompleksia voidaan pitää yhtenä Lewis-happo-emäs adduktin muodoista. Vetysidoksen muodostuessa, akseptorin ei-sitovan (n) tai π -sidoksen elektronipari vuorovaikuttaa donorin X–H-sidoksen σ^* -orbitaalin kanssa.

Lewis-emäksen vahvuuksia voidaan mitata IR-spektrometrisesti X–H-sidoksen aaltoluvun muutoksella. Muutoksesta voidaan määrittää vetysidosmuodostumisen tasapainovakio (yhtälö 2 ja 3).³² Nämä pK_{HB} -arvot voidaan muuttaa Gibbsin-energioiksi yhtälöiden 4 ja 5 avulla. Gibbsin energioiden ja Lewis-emästen vahvuuksien välille muodostuu selvä lineaarinen korrelaatio.³³ Hydroksidiryhmän omaava 4-fluorofenoli **43** osoittautui mainioksi yhdisteeksi, jonka avulla vetysidosten vahvuutta eri Lewis-emäsyhdisteiden kanssa pystyttiin mittaamaan (Kaavio 7).



$$K_c = \frac{[Addukti]}{[Fenoli][LE]} \quad (2)$$

$$pK_{HB} = \log_{10}(K_c) \quad (3)$$

$$\Delta G_c^\circ = -RT \ln(10) pK_{LEX} \quad (4)$$

$$\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ \quad (5)$$

Kaavio 7. 4-fluorofenolin **43** ja Lewis-emäksen välistä vetysitoutumista voidaan mitata spektrometrisesti.³² Reaktio- tasapainovakion avulla voidaan määrittää Gibbsin energia.³³

1.3.4 Kovat ja pehmeät Lewis-emäkset

Lewis-emäkset voidaan myös jaotella kahteen eri kategoriaan, pehmeisiin ja koviin Lewis-emäksiin. Luokittelu perustuu vuonna 1963 Pearsonin ehdottamaan happo-emäs-teoriaan³⁴, jossa pehmeät emäkset ovat kooltaan suurempia ja omaavat matalaenergisien HOMO-orbitaalin

(HSAB-teoria, *Hard and Soft Acids Bases*). Kovat emäkset ovat kooltaan pieniä neutraaleja, helposti polarisoituvia yhdisteitä sekä omaavat korkeaenergisien HOMO-orbitaalien. Pehmeät hapot ovat yleensä isokokoisia, niillä on pieni positiivinen varaus sekä niillä on matalaenerginen LUMO-orbitaali. Kovat hapot ovat taas pienikokoisia, korkean positiivisen varauksen omaavia sekä niillä on korkeaenerginen LUMO-orbitaali.

Kovat emäkset reagoivat helposti kovien happojen kanssa, jolloin emäksen ja hapon välille muodostuvan sidoksen luonne on enemmän ioninen kuin kovalenttinen. Pehmeät emäkset suosivat pehmeitä happoja ja niiden keskinäinen sitoutuminen on luonteeltaan kovalenttista, jos kemiallinen sidos muodostuu. Alla olevaan taulukkoon on listattu muutama esimerkki kovista ja pehmeistä hapoista/emäksistä (taulukko 3).

Taulukko 3. Esimerkkejä kovista ja pehmeistä emäksistä ja hapoista³⁴

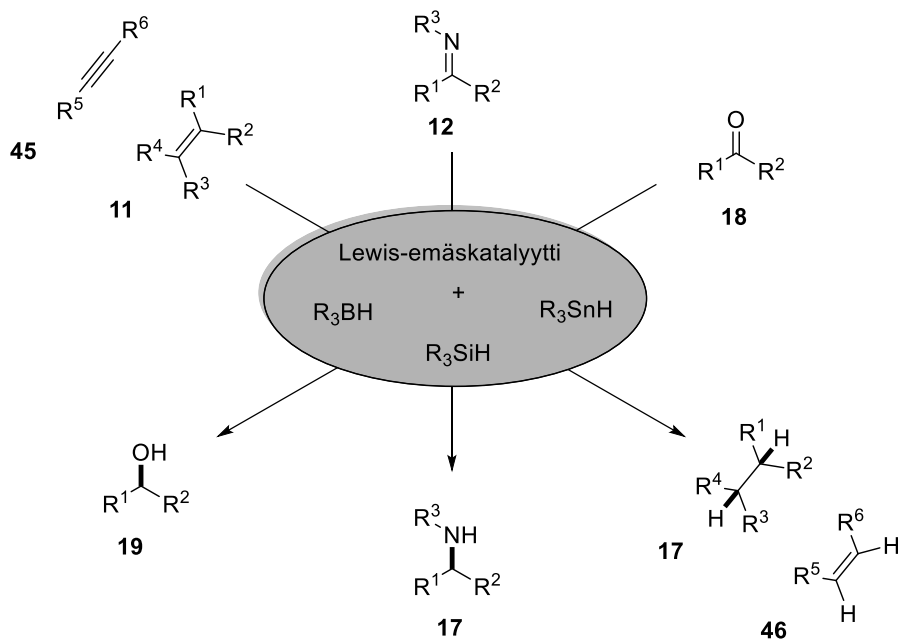
Tyyppi	Ominaisuudet	Esimerkkejä
Pehmät hapot	Isokokoinen atomisäde Pieni positiivinen varaus Matalaenerginen LUMO Täysi orbitaali valenssikuorella	Cu^+ , Ag^+ , Hg^+ , Hg^{2+} , Pd^{2+} , Pt^{2+} , Cd^{2+} BH_3 , $\text{Fe}(0)$,
Kovat hapot	Pienikokoinen atomisäde Korkea positiivinen varaus Korkeaenerginen LUMO Tyhjä orbitaali valenssikuorella	H^+ , K^+ , Na^+ , Li^+ Mg^{2+} , Ca^{2+} , Sn^{2+} , AlMe_3 , BCl_3 , BF_3 , $\text{B}(\text{OR})_3$
Pehmeät emäkset	Suurikokoinen atomisäde Matalaenerginen HOMO Pienempi elektronegatiivisuus Helposti polarisoituva	H^- , CN^- , I^- , $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$, S^{2-} , R_2S , RSH , R_3P
Kovat emäkset	Pienikokoinen atomisäde Korkeaenerginen HOMO Korkea elektronegatiivisuus Huonosti polarisoituva	OH^- , F^- , Cl^- , RO^- SO_4^{2-} , CO_3^{2-} NH_3 , RNH_2 , ROH , H_2O

HSAB-teoriaa voidaan käyttää esimerkiksi selittämään siirtymämetallien reaktiivisuutta³⁵, reaktiomekanismeja tai erilaisten yhdisteiden liukoisuutta³⁶. Toksikologiassa teorian avulla voidaan arvioida erilaisten yhdisteiden sytotoksisuutta arvioimalla nukleofiilisten ja elektrofiilisten välisiä kovalenttisia reaktioita solussa.³⁷

2. Lewis-emäskatalysoidut pelkistysreaktiot

Lewis-emäkset katalysoivat muun muassa tyydyttymättömien yhdisteiden (**11** ja **45**), imiiniin (**12**) tai karbonyyliin (**18**) selektiivisiä pelkistysreaktioita (kaavio 8). Monet pelkistysreaktiot voidaan suorittaa erilaisilla hydridipelkistimillä, joiden aktivaattoreina käytetään erilaisia organokatalyyttisiä Lewis-emäksiä. Aktivaatio perustuu Lewis-emäksen elektroniparin ja Lewis-happaman pelkistimen tyhjän orbitaalin väliseen vuorovaikutukseen, joka johtaa Lewis-adduktiin muodostumiseen. Aktivaation takia pelkistimen kemialliset ominaisuudet muuttuvat. Esimerkiksi pelkistimen hydridin nukleofiilisyys voi kasvaa, jolloin pelkistimestä tulee reaktiivisempi.

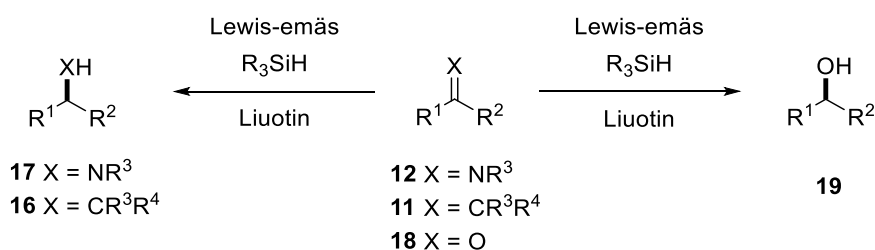
Sopivia Lewis-emäksillä aktivoitavia hydridejä ovat muun muassa erilaiset boori-, alumiini-, tina- sekä erilaiset silyylihydridit. Silyylihydridit voivat muodostaa penta- ja heksavalentteja silaaneja kompleksoituessaan Lewis-emästen kanssa. Tätä hypervalenssia voidaan käyttää hyväksi erilaisissa pelkistysreaktioissa, jossa muodostuneen Lewis-emäsaktivoidun hypervalentin pelkistimen avulla voidaan pelkistää erilaisia yhdisteitä tehokkaasti ja selektiivisesti.



Kaavio 8. Erilaisia Lewis-emäskatalysoituja hydridipelkistysreaktioita.

2.1 Silyylihydridit

Silyylihydridit tai hydrosilaanit ovat joukko orgaanisia yhdisteitä, joiden avulla voidaan pelkistää erilaisia yhdisteitä. Hydrosilaanien polarisoidun $\text{Si}^{\delta+}-\text{H}^{\delta-}$ -sidoksen ansiosta ne toimivat erinomaisina pelkistysreagensseina. Monet silaaniyhdisteet tarvitsevat jonkinlaisen aktivaattoriligandin toimiakseen. Esimerkiksi alkyylisten tai aryylisten silaanien tapauksissa pelkistysreaktiot vaativat usein joko siirtymämetallikompleksi-katalyytin tai Lewis-hapon, joka aktivoi elektrofiilisen substraatin. Kuitenkin Lewis-happamimmat trikloori- tai trialkoksisilaanit voidaan aktivoida Lewis-emäksellä, joka voi olla esimerkiksi ioni tai aproottinen polaarinen liuotin, kuten HMPA **25** tai DMF **27**. Lewis-emäsaktivoituja silyylihydrideitä voidaan käyttää imiinien, karbonyyliin ja tyydyttymättömien yhdisteiden pelkistykseen (kaavio 9).



Kaavio 9. Tyydyttymättömien yhdisteiden **11**, imiinien **12** ja karbonyyliin **18** Lewis-emäskatalysoidut silyylihydridipelkistykset

2.1.1 Silaaniyhdisteiden hypervalenttius

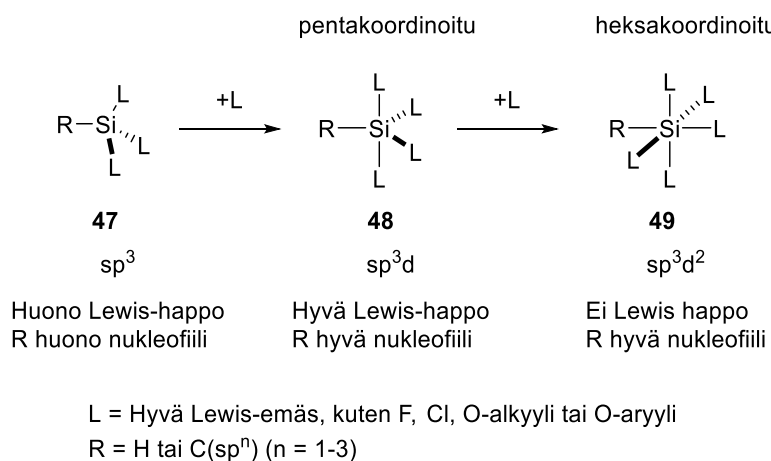
Pääryhmän 14 alkuaineet muodostavat normaalisti neljä sidosta täyttäen elektroniset vaatimukset ulkokuoren oktetin saavuttamiseksi. Kuitenkin Lewis-happaman piiyhdisteen reagoitessa toisen yhdisteen kanssa, esimerkiksi Lewis-emäksen kanssa, se voi muodostaa uuden reaktiivisen adduktin stabiilin happo-emäs-adduktin sijaan. Tämä näyttäisi rikkovan Langmuir–Lewis oktetisääntöä, jossa piiatomi voi muodostaa neljän sidoksen sijaan 5,6 tai jopa 7 sidosta. Tätä ilmiötä kutsutaan yleisemmin hypervalenssiksi. Hypervalenttius on esitetty lukuisia eri selityksiä ja teorioita, mutta eniten tukea ovat saaneet d-orbitaaliteoria sekä p-orbitaaliteoria.

2.1.1.1 Hypervalenttiuden selitys d-orbitaalien avulla

Hypervalenttiuden syytä on selitetty käyttämällä analogiaa siirtymämetallien kompleksoitumiselle. Aikaisempien näkemysten^{38,39} mukaan pii-atomin 3d-orbitaalit osallistuvat hypervalenttien muodostukseen samalla tavalla kuin siirtymämetallit.

Valenssisidosteorian mukaan piin koordinaatioluvun kasvaessa neljästä viiteen, muodostuu sp^3d -hybridisaatio (**48**, pentakoordinoitu), jolloin pentakoordinoitun piikeskuksen elektropositiivisuus kasvaa, mikä tekee siitä paremman Lewis-hapon. Samalla viereisen ligandin R elektronegatiivisuus kasvaa, tehden siitä nukleofiilisemmän ligandin. Koordinaatioluvun kasvaessa viidestä kuuteen, piiatomille muodostuu sp^3d^2 -hybridisaatio (**49**, heksakoordinoitu). Tässä tapauksessa viereinen ligandi R olisi edelleen hyvä nukleofiili, mutta heksakoordinoituneella piiatomilla ei ole enää tyhjää orbitaalia, minkä takia yhdiste menettää Lewis-happamuutensa (Kaavio 10).

Piikeskuksen elektropositiivisuuden kasvu on ilmiönä juuri päinvastainen, mitä voitaisiin olettaa. Ligandin tuoman elektroniparin lokalisoituminen piikeskukselle, voisi odottaa, että piikeskuksen elektronegatiivisuus kasvaisi. Piikeskus kuitenkin tulee sitä elektropositiivisemmaksi, mitä enemmän siihen kiinnittyy ligandeja. Pii ei kuitenkaan ole siirtymämetalli, minkä takia d-orbitaalimallin antama kuva piistä siirtymämetallien kaltaisena alkuaineena tekee mallista yleisesti kritisoidun ja hataran.

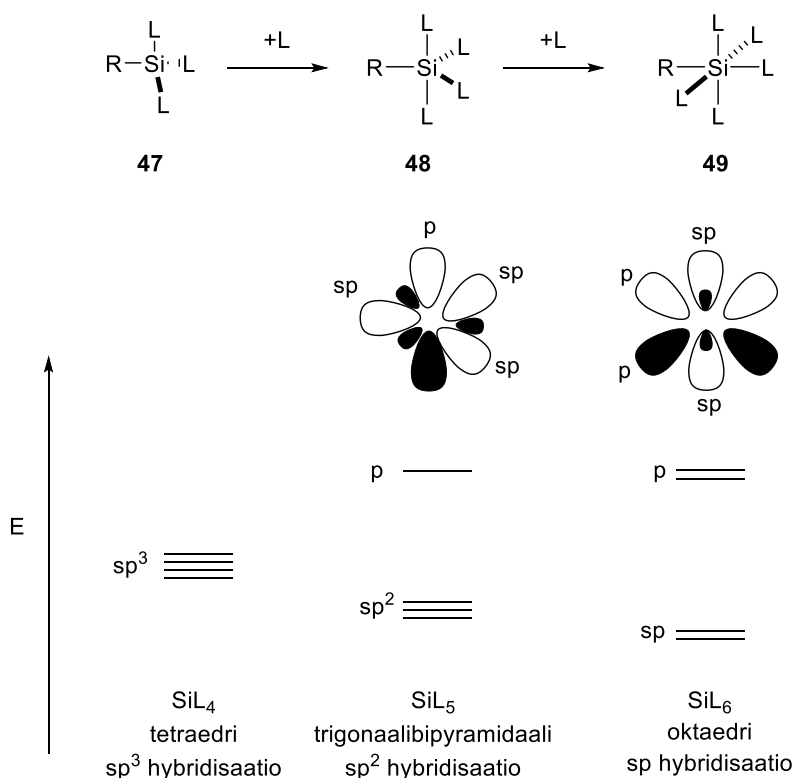


Kaavio 10. Erilaisten hypervalenttien piiyhdisteiden koordinaatioluku ja sen vaikutus piikeskukseen ja muiden ligandien elektrokemiallisiin ominaisuuksiin.^{38,39}

2.1.1.2 p-orbitaaliteoria

p-orbitaaliteoria on nykyaikaisen tutkimuksen mukaan realistisempi kuvaus hypervalenttien yhdisteiden muodostumisesta.^{40,41} Valenssisidosteorian mukaan pentakoordinoidun piiyhdisteen **48** muodostuessa pii-atomin p-orbitaali vuorovaikuttaa ligandin vapaan elektroniparin kanssa, muodostaen hypervalentin 3c-4e sidoksen. Piiatomi hybridisoituu sp^2 -hybridisaatiolle. Heksakoordinoituneen yhdisteen muodostuessa, pii-atomin toinen p-orbitaali muodostaa uuden hypervalentin sidoksen, jonka seurauksena muodostuu sp -hybridisaatiolla oleva oktaedri **49**. Hypervalenttien sidosten muodostuessa hybridiorbitaalien sp^2 - ja sp energiat alenevat huomattavasti verrattuna sp^3 -hybridiorbitaaliin (kaavio 11).

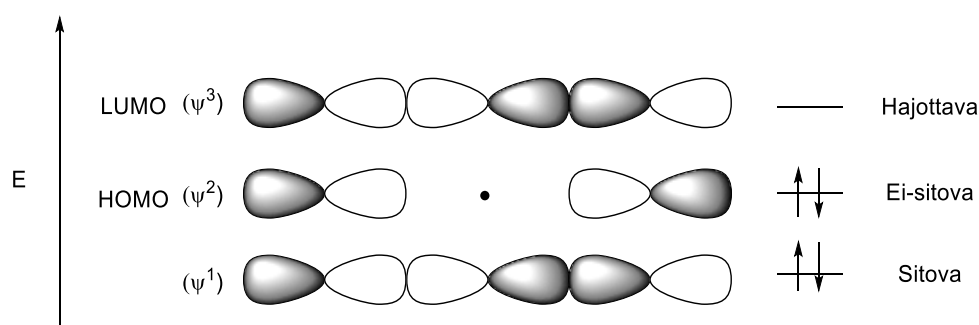
Piikeskuksen elektronitiheys pitäisi kasvaa, kun siihen liitetään elektronirikkaita ligandeja, mutta kuitenkin havaittiin päinvastainen efekti, jossa elektronitiheys pienenee ptytimessä ja ligandissa taas kasvaa.⁴¹ Tämä johtuu siitä, että hypervalentin yhdisteen muodostuessa p-symmetriset orbitaalit alentavat efektiivisesti kovalenttisesti sitoutumiseen vaikuttavien orbitaalien ja p-symmetristen p orbitaalien välistä energiaeroa. σ -akseptoriligandit suosivat hypervalentteja sidoksia ja σ -donorit suosivat kovalenttisten sidosten muodostumista piin sp^2 - tai sp -orbitaalien kanssa.



Kaavio 11. Hypervalentin silaaniyhdisteen sitoutuminen ja p-orbitaalien vuorovaikutus hybridisoituneiden sidoksien energioihin.¹¹

Hypervalentit sidokset ovat luonnostaan elektronirikkaita ligandien ympäriltä ja elektronivajaita keskusatomista. Kolmen atomiorbitaalin yhdistelmä muodostaa kolme molekyyliorbitaalia: sitovan (Ψ^1), ei-sitovan (Ψ^2) ja hajottavan (Ψ^3) orbitaalin. Hybridiorbitaalit muodostuvat akseptoriatomin σ -orbitaalin ja donoriatomien n-orbitaalin elektronien vuorovaikutuksesta.

Akseptorin miehitetty σ -orbitaali ja donorin miehitetty p-orbitaali muodostavat hybridiorbitaaliparin n (ei-sitova orbitaali). Tämän hybridiorbitaalin HOMO (Ψ^2) sisältää noodin keskusatomissa, joka lokalisoi elektronitiheyttä viereisille atomeille, minkä takia keskusatomien elektropositiivisuus kasvaa (Kuva 4). Polarisaation vahvuus kasvaa, kun donorin vahvuus kasvaa, mikä lisää Ψ^1 - ja Ψ^2 -orbitaalien energiaväliä. Ääritapauksessa tämä voi johtaa ionisaatioon ja kationisen yhdisteen muodostumiseen. Ligandin elektronegatiivisuus vaikuttaa myös polarisaation vahvuuteen.



Kuva 4. 3c-4e yhdisteen molekyyliorbitaalidiagrammi. Hybridiorbitaalin HOMO-orbitaali Ψ^2 sisältää solmutason, joka lokalisoi elektronitiheyttä viereisille atomeille poispäin piikeskuksesta.¹¹

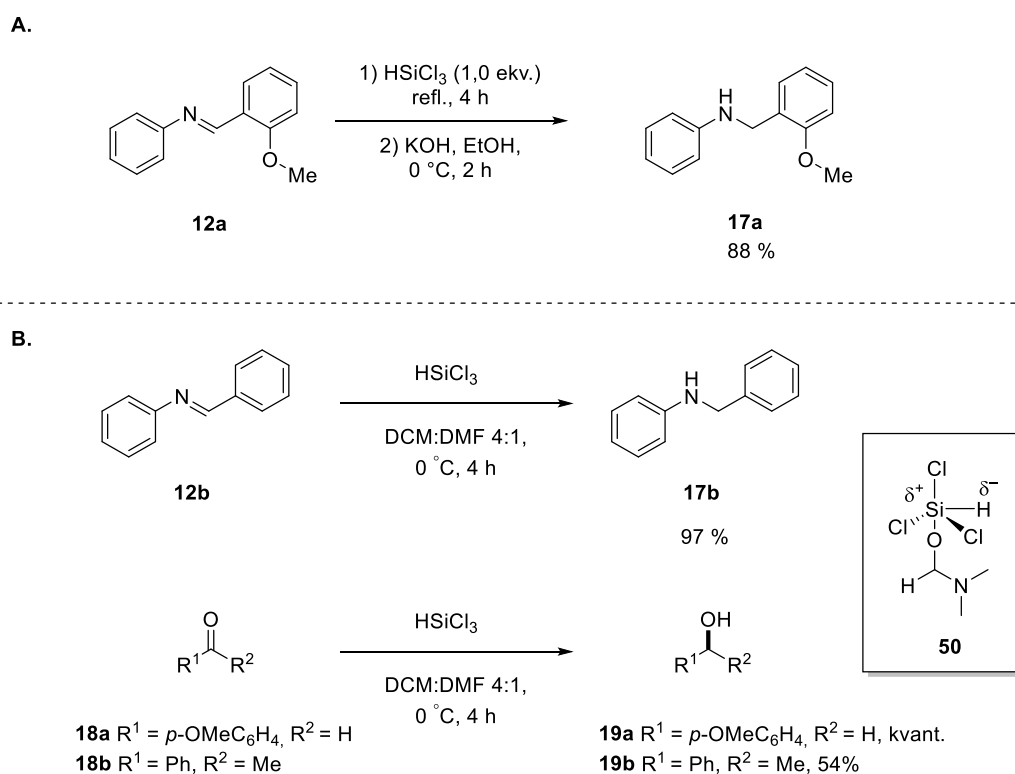
Kyseisten orbitaalivuorovaikutuksien takia hypervalentit organosilaanit toimivat erinomaisina hybrididonoreina. Penta- tai heksakoordinoituneissa piiyhdisteissä orbitaalivuorovaikutukset vaikuttavat Si–R ja Si–L sidoksiin pidentävästi, joka edesauttaa negatiivisesti varautuneen ryhmän (karbanionin tai hydridin) siirtoa akseptorille. Tätä ligandien tai muiden ryhmien vahvaa osittaisvarausta voidaan käyttää hyödyksi orgaanisissa reaktioissa kuten esimerkiksi pelkistysreaktioissa.

2.1.2 Imiinien ja karbonyyliyhdisteiden pelkistysreaktiot

Amiineja sisältäviä yhdisteitä saadaan esimerkiksi pelkistämällä erilaisia imiiniiryhmiä. Pelkistimenä voidaan käyttää muun muassa silyylihydrideitä. Pelkistimien tehokkuuteen ja

selektiivisyyteen voidaan vaikuttaa erilaisilla Lewis-emäskatalyyteillä $n-\sigma^*$ -vuorovaikutuksen kautta. Karbonyyliryhmien ja imiinien samankaltaisten kemiallisten ominaisuuksien takia niiden pelkistäminen samanlaisilla metodeilla on hyvin yleistä.

Ensimmäiset Lewis-emäskatalysoidut imiinien pelkistysreaktiot on raportoitu vuonna 1982, jossa on pelkistetty trikloorisilaanilla asetonitriilissä (A, kaavio 12).⁴² Vuosia myöhemmin (1996) huomattiin, että trikloorisilyylihydridi pelkisti hyvillä saannoilla imiinejä sekä karbonyyliryhmiä DMF-liuottimessa.⁴³ Tutkimuksessa pääteltiin, että DMF toimii Lewis-emäksenä, joka koordinoituu trikloorisilaaniin muodostaen aktiivisen pentavalentti silyylihydridiyhdisteen **50** (B, kaavio 12).

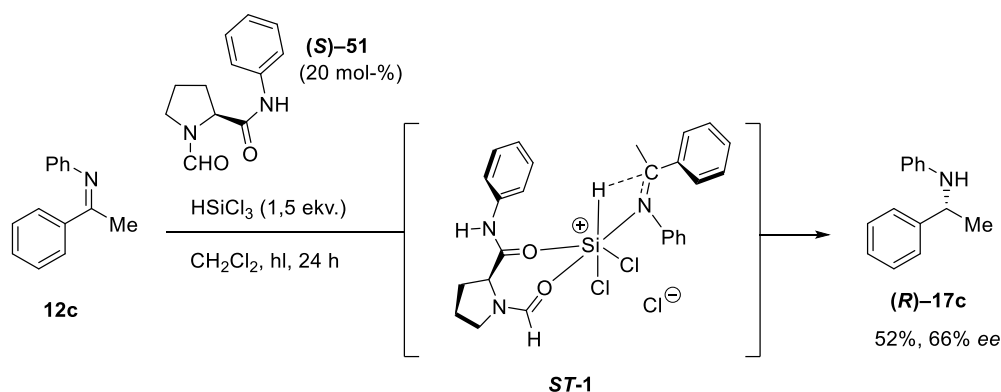


Kaavio 12. A. Iminin **12a** pelkistys trikloorisilaanin ja asetonitriilin avulla.⁴² B. DMF-katalysoidut imiinin **12b** ja karbonyylien **18a** ja **18b** trikloorisilaanihydridipelkistykset. DMF kompleksoituu trikloorisilaaniin, muodostaen Lewis-adduktin **50**.⁴³

2.1.2.1 Aminohappojohdannaiset Lewis-emäskatalyyteinä

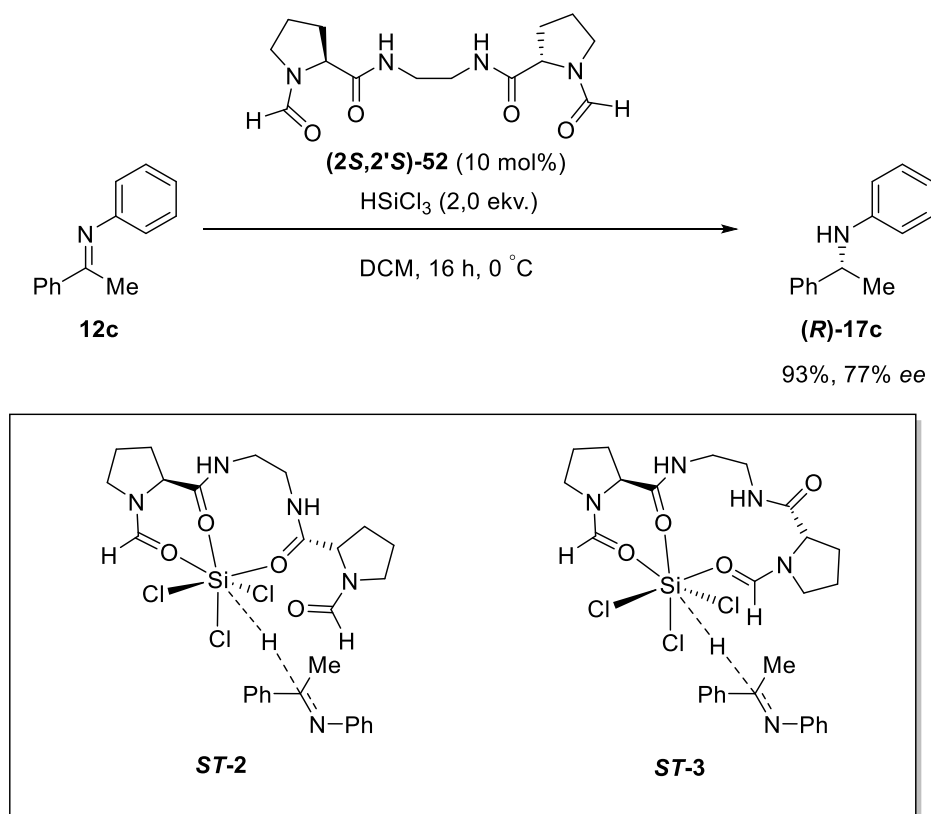
Ensimmäiset (*S*)-proliinijohdannaiskatalysoidut asymmetriset imiinien pelkistykset raportoitiin vuonna 2001 käyttämällä Lewis-emäskatalyyttiä (*S*)-**51**.⁴⁴ Bidentaatti Lewis-emäskatalyytti koordinoituu silyylihydridiin kahden karbonyyliryhmän hapen avulla kasvattaen piiatomin

Lewis-happamuutta (**ST-1**, Kaavio 13). Silyylihydridin luontaisen Lewis-happamuuden takia se voi koordinoitua myös imiinin tyypin vetäen elektronitiheyttä puoleensa. Tämä efekti tekee hydridin hyökkäyksestä energeettisesti vieläkin edullisemmän. Reaktion siirtymätila **ST-1** on aika avoin, joten hydridin hyökkäyksen arvellaan tapahtuvan helposti substraatin **12c** kummalta puolen tahansa. Tämä selittäisi reaktion matalan selektiivisyyden (66% *ee*).



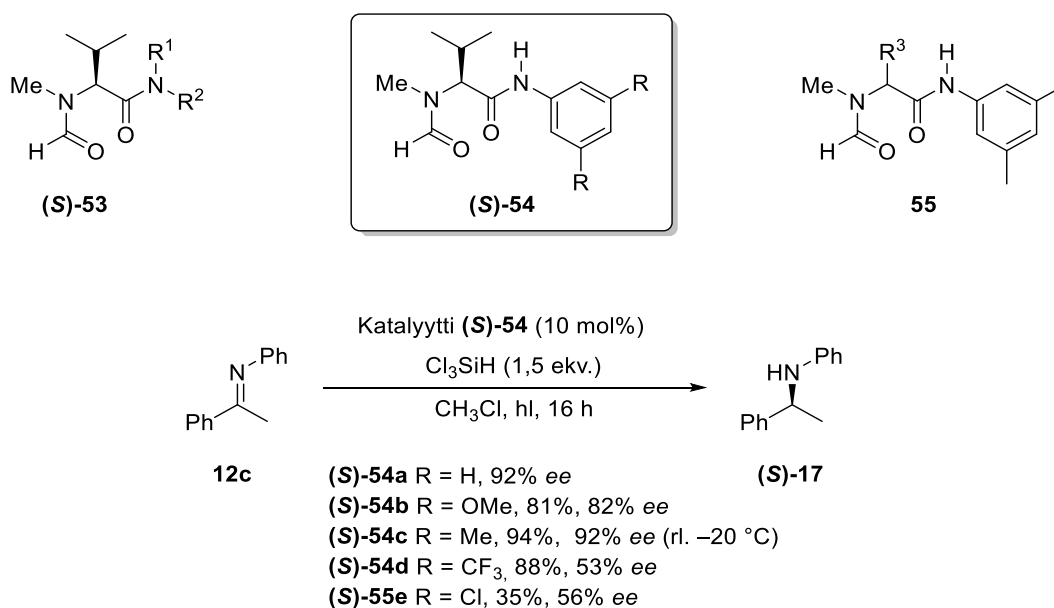
Kaavio 13. Imiinin **12c** asymmetrinen Lewis-emäskatalysoitu pelkistys. Ehdotettu mekanismi siirtymätilan **ST-1** kautta tapahtuva pelkistysreaktio.⁴⁴

Proliinijohdannaiskatalyytistä **51** on kehitetty myös pidempiketjuisia C_2 -symmetrisiä Lewis-emäskatalyyttejä.⁴⁵ Parhaaksi katalyytiksi valikoitui (**2S,2'S**)-**52**, jossa amidiryhmät ja *N*-formamidiryhmät ovat kauempana toisistaan. Katalyytin (**2S,2'S**)-**52** sisältää neljä mahdollista Lewis-emäsdonoria, jotka voivat kelatoitua trikloorisilaaniin. Katalyytillä (**2S,2'S**)-**52** saavutettiin hieman parempi selektiivisyys imiinin **12c** pelkistyksessä kuin katalyytillä (**S**)-**51** (kaavio 14). Katalyytin selektiivisyyttä todennäköisesti parantaa tehokkaampi koordinoituminen trikloorisilaaniin, jossa formamidi- ja amidiryhmät voisivat koordinoitua trikloorisilaaniin, muodostaen heptavalentin silyylihydridin. Mahdollisia siirtymätiloja voisi muodostua kahdella eri tapaa (**ST-2** ja **ST-3**, kaavio 14).



Kaavio 14. C_2 -symmetrisen proliinijohdannaisen **52** katalysoima imiinin **12c** pelkistys sekä mahdolliset siirtymätilat **ST-2** ja **ST-3** heptavalentin silyylihydridiyhdisteen muodostumiselle pelkistysreaktiossa.⁴⁵

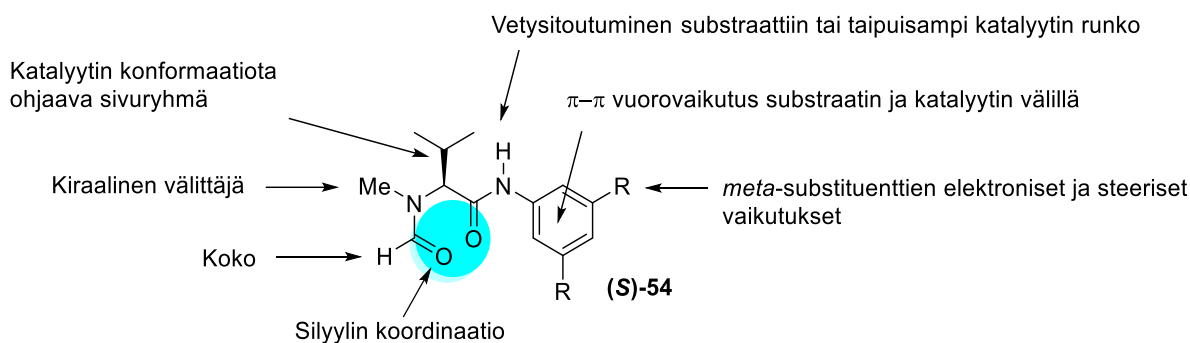
Toisiin merkittäviin kiraalisiin Lewis-emäskatalyytteihin kuuluvat erilaiset *N*-metyyli-L-aminohappojohdannaispohjaiset Lewis-emäskatalyytit **(S)-53**, **(S)-54** ja **(S)-55**, joilla saavutettiin hyvä enantioselektiivisyyksiä imiinien **12c** pelkistysreaktioissa.⁴⁶ Parhaiten toimivat katalyytit **(S)-54a** ja **(S)-54c**, joiden aryyliyhmissä 3,5-asemassa olivat vedyt tai metyyli. Pelkistysreaktiossa katalyytin kummatkin amidiryhmät aktivoivat trikloorisilaania, jolloin muodostuu reaktiivisesti aktiivinen heksavalentti silyylihydridiyhdiste (Kaavio 15).



Kaavio 15. *N*-metyyli-L-aminohappojohdannaiskatalysoitu imiinin **12c** pelkistysreaktio.⁴⁶

Nämä formamidikatalyytit ovat katalyyysin kannalta mielenkiintoisia yhdisteitä. Näiden katalyyttien enantioselektiivisyyteen ja tehokkuuteen voidaan vaikuttaa pienillä rakenteellisilla muutoksilla. Tutkimuksessa pääteltiin aikaisempien havaintojen perusteella^{47,48}, että katalyytin aryyliamidin ja imiinin aryylin välille muodostuu todennäköisesti selektiivisyyttä ohjaava π - π -vuorovaikutus, joka vaikuttaa imiinin fasiaaliseen suuntautumiseen. Näin ollen katalyytin selektiivisyys toimii erinomaisesti ainoastaan *N*-aryylisiin imiineihin.

Aryyliamidiosan donorivahvuuteen vaikuttavat aryyliamidin substituentit. Esimerkiksi elektronitheyttä puoleensavetävillä *meta*-substituenteilla enantioselektiivisyys lähes puolittui, kun taas elektronitheyttä luovuttavilla ryhmillä enantioselektiivisyys kasvoi huomattavasti. Substituentit voivat steerisesti ohjata pelkistettävää imiiniä, jotka edesauttavat hydridin hyökkäystä vain tietystä suunnasta. Myös isokokoiset substituentit (esimerkiksi metyyliryhmät) anilidirenkaassa voivat estää renkaan pyörimisen, joka voi vaikuttaa katalyytin ja imiinin välisen π - π -vuorovaikutuksen muodostumiseen (kuva 5).

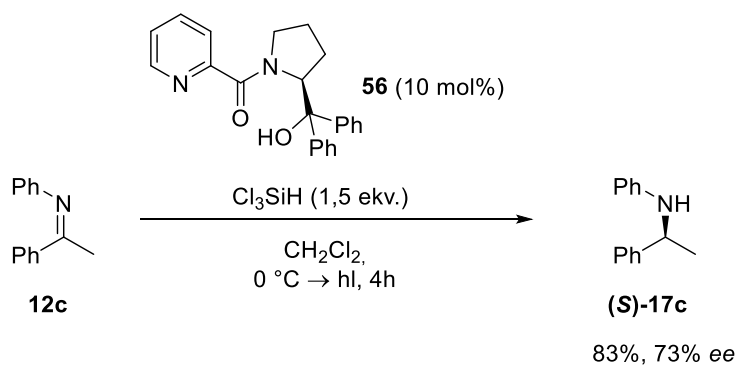


Kuva 5. Formamidikatalyytin (**S**)-**54** selektiivisyyteen ja tehokkuuteen vaikuttaa anilidiiniryhmän substituentit sekä katalyytin rungon funktionaaliset ryhmät.⁴⁶

Sekundääristen anilidien N–H sidos on ilmeisen tärkeä pelkistysreaktioiden kannalta, koska se muodostaa todennäköisesti vetysidoksen substraatin kanssa tai tekee katalyytin rungosta taipuisamman. Katalyytin sivuryhmä ohjaa katalyytin konformaatiomuutoksia, jotka vaikuttavat kiraalisen tuotteen muodostumiseen. Parhaiten näistä toimii L-valiinista syntetisoidun katalyytin isopropaanisivuryhmä. C=O donorin Lewis-emäsvahvuuteen vaikuttaa viereisten substituenttien koot ja elektroniset vaikutukset. Lewis-emäksisten amidiryhmien täytyisi olla sopivan pieniä ja elektroneutraaleja katalyyttisen aktiivisuuden säilyttämiseksi. Näin ollen selektiivisimmäksi katalyytiksi valikoitui yhdiste, jossa on amidiryhmässä *N*-metyyliryhmä, joka ilmeisemmin ohjaa formamidiryhmän spatiaalista suuntautumista kasvattaen katalyytin selektiivisyyttä.

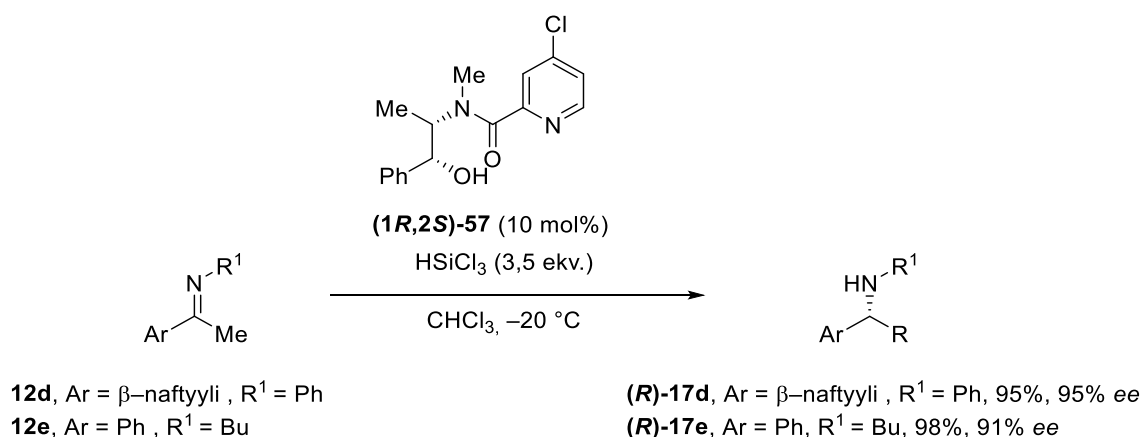
2.1.2.2 Pikolinamidijohdannaiset Lewis-emäskatalyytteinä

Myös pikoliinipohjaisten Lewis-emäskatalyyttien käyttö imiinien pelkistyksessä on herättänyt kiinnostusta tutkijoissa. Ensimmäiset pikolinamidijohdannaisen **56** katalysoimat imiinien pelkistysreaktiot raportoitiin vuonna 2006, jonka avulla saatiin muodostettua nopealla reaktioajalla ja keskinkertaisella selektiivisyydellä sekundäärisiä amiineja (kaavio 16).⁴⁹



Kaavio 16. Esimerkki pikoliiniamidijohdannaisen **56** katalysoimasta imiiniin **12c** pelkistysreaktiosta.⁴⁹

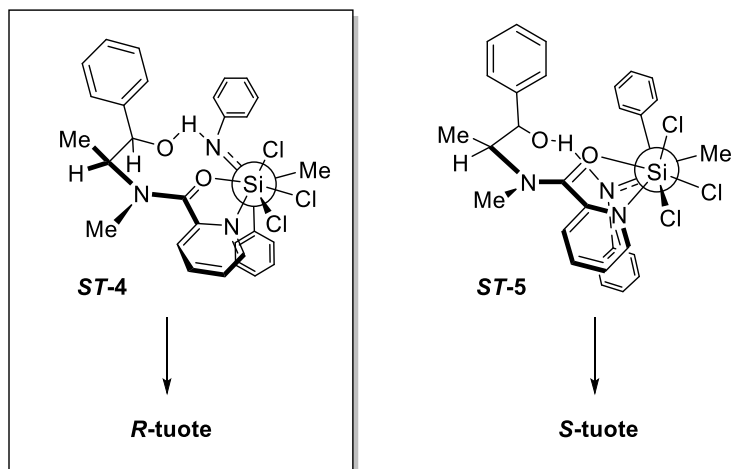
Vaikka kyseisellä katalyytillä ei saavutettu samoja selektiivisyyksiä kuin katalyytillä **(S)-54**, löydös oli silti merkittävä Lewis-emäskatalyyysin kannalta. Pikolinamidikatalyytit osoittivat, että *N*-formyyliiryhmä ei välttämättä ole keskeisin donorina toimiva ryhmä Lewis-emäskatalysoiduissa pelkistysreaktioissa. Pikoliiniamidikatalyytillä **(1R,2S)-57**, voidaan pelkistää myös *N*-aryylisten imiinien lisäksi *N*-alkyyliisiä hyvillä enantioselektiivisyyksillä (kaavio 17).⁵⁰



Kaavio 17. Pikoliiniamidijohdannaiskatalysoidun **(1R,2S)-57** *N*-aryylisten **12d** ja *N*-alkyyliisen **12e** imiinien selektiiviset pelkistysreaktiot.⁵⁰

Uusien pikoliinijohdannaisien katalyyttien kehityksen myötä pystyttiin selvittämään niiden katalyyttisten aktiivisuuksien perusta. Selektiivisyyden ja tehokkuuden arvellaan johtuvan katalyytin pyridiinin tyypiatomin sekä amidin karbonyylihapen kompleksoitumisesta trikloorisilaaniin. Imiinin ja katalyytin hydroksyyliiryhmän välinen vetysidos mahdollisesti ohjaa substraattia, jolloin hydridin hyökkäys tapahtuu selektiivisesti vain toiselta puolelta. Selektiivisyyttä ohjaa myös katalyytin amidityyppä ja stereokeskuksessa kiinni olevat

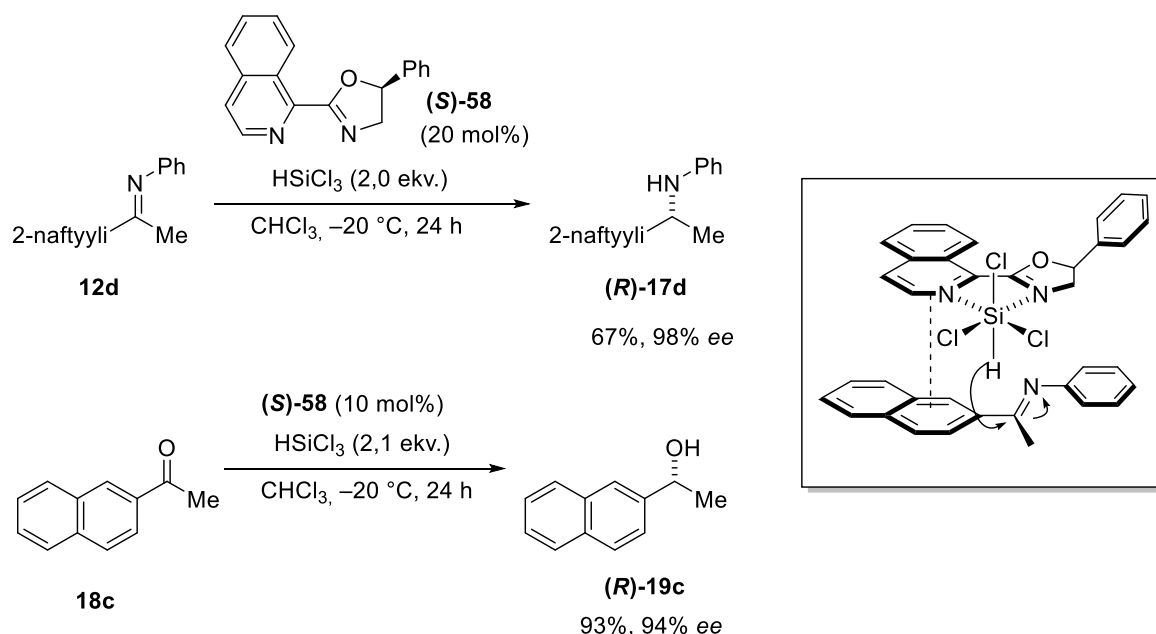
metyyliryhmät, jotka ovat ilmeisemmin sopivan kokoisia reaktion enantioselektiivisyyden kannalta (kuva 6).⁵⁰



Kuva 6. Pelkistystä edeltävät ehdotetut siirtymätilat *ST-4* ja *ST-5* Lewis-emäskatalysoidun *N*-aryyllisen ketoimiinin **12c** pelkistysreaktiossa, jossa reaktio suosii *R*-enantiomeerin muodostusta.⁵⁰

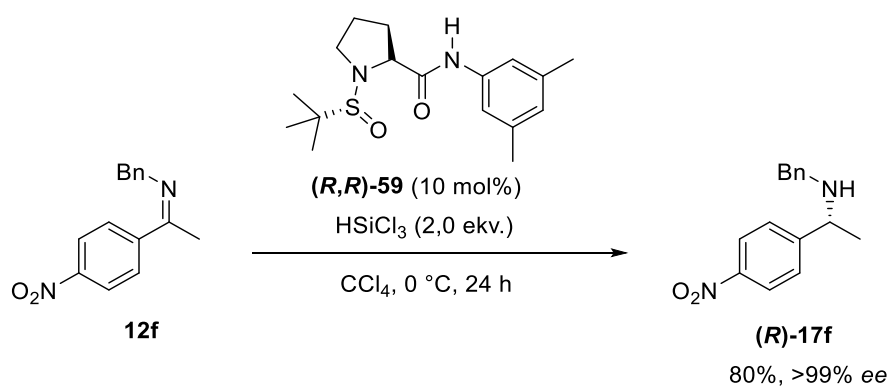
2.1.2.3 Muut katalyytit

Oksatsoliinipohjaista kiraalista katalyyttiä (*S*)-**58** voidaan käyttää niin ketonien kuin imiinien selektiiviseen pelkistykseen.⁵¹ Ehdotetussa reaktiomekanismissa silyylihydridin aktivaatio tapahtuu pyridyylioksatsoliinin (*S*)-**58** tyypiatomeiden koordinoituessa silyylihydridin pii-keskukseen, jolloin muodostuu heksakoordinoitu silyylihydridi. Samalla tavalla kuin katalyytissä (*S*)-**54**, oksatsoliinjohdannaisessa katalyytissä π - π vuorovaikutus ohjaa pelkistettävän substraatin asentoa, joka mahdollistaa *si*-fasiaalisen hydridin hyökkäyksen (kaavio 18).



Kaavio 18. Imiinin **12d** ja ketonin **18c** selektiivinen pelkistys oksatsoliinijohdannaisella katalyytillä **(S)-58**. Ehdotetussa reaktiomekanismissa katalyytin typen vapaat elektroniparit kompleksoituvat trikloorisilaaniin muodostaen aktiivisen heksavalentin pelkistimen.⁵¹

Trikloorisilaaneja voidaan aktivoida myös *C*- ja *S*-kiraalisilla sulfoksidiyhdisteillä.⁵² Selektiivisimmäksi katalyytiksi valikoitui **(R,R)-59**, jonka aryyli ryhmässä 3,5-asemassa olevat metyyli ryhmät (kaavio 19). Katalyytit soveltuvat aryylisten imiinien lisäksi alkyylisten imiinien pelkistysreaktioihin.⁵³



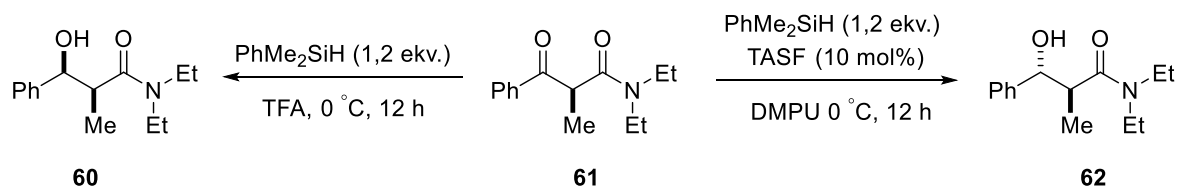
Kaavio 19. Sulfidiamidikatalysoima **(R,R)-59** imiinin **12f** selektiivinen pelkistys.⁵²

Vuonna 1982 havaittiin fluoridi-ionien aktivoivan silyylihydridipelkistimiä karbonyyli ryhmien pelkistyksissä.^{54,55} Sopivalla fluoridilähteellä ja polaaraisella liuottimella voidaan muodostaa 1,2-dioleja ja 2-aminoalkoholeja erittäin diastereoselektiivisesti.⁵⁶

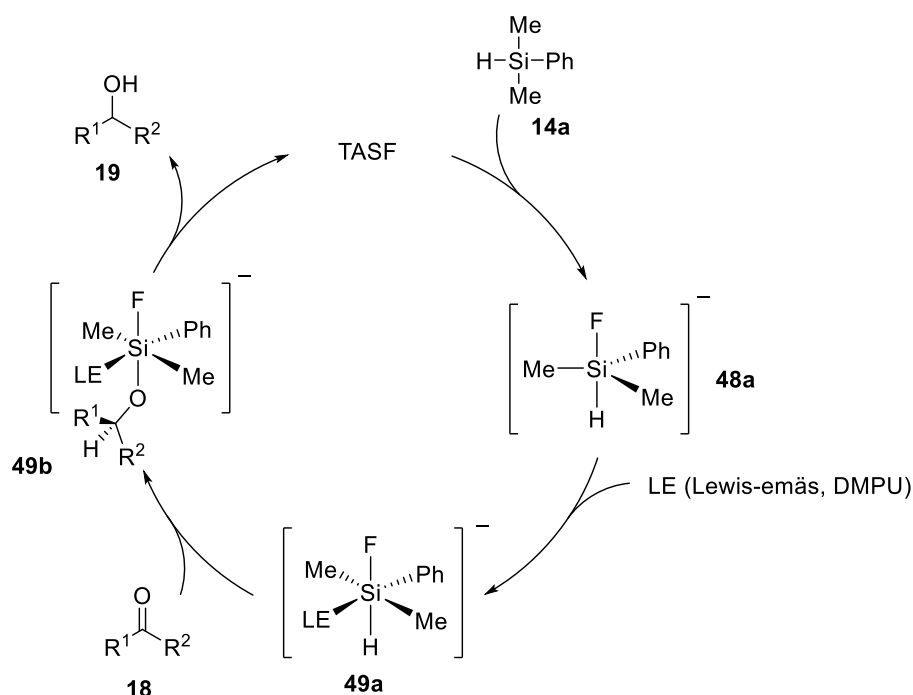
Samalla menetelmällä voidaan pelkistää myös erilaisia α -substituoituja- β -ketoamiineja. Pelkistysreaktioissa fluoridilähteen (TASF) läsnäollessa voidaan tuottaa amidialkoholeja **62**

korkealla *anti*-diastereoselektiivisyydellä (A, kaavio 20).⁵⁷ Pelkistysreaktion mekanismin tutkimuksessa kävi ilmi, että fluoridin lisäksi vahva Lewis-emäksinen polaarinen liuotin koordinoituu silyylihydridiin muodostaen heksavalentin piyhdisteen. Reaktiossa syntyy päätuotteena *anti*-diastereomeeriä (B, kaavio 20).^{56,58}

A.

98%, *syn/anti* > 99:198%, *antisyn* > 99:1

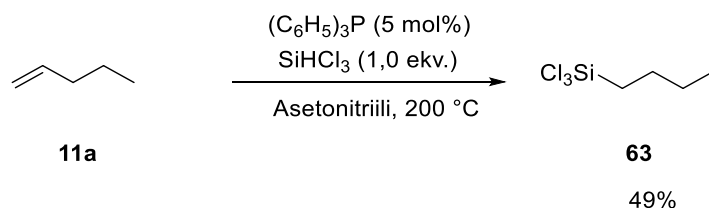
B.



Kaavio 20. A. Fluoridi-ionikatalysoidut α -substituoitujen- β -ketoamiinien selektiiviset pelkistykset.⁵⁷ B. Ehdotettu katalyyttinen sykli fluoridi-ionin katalysoiman ketonin **18** selektiivisen silyylihydridipelkistykseen. *anti*-selektiivisyyttä todennäköisesti ohjaa silyylihydridiin koordinoitua Lewis-emäs.^{11,56,58}

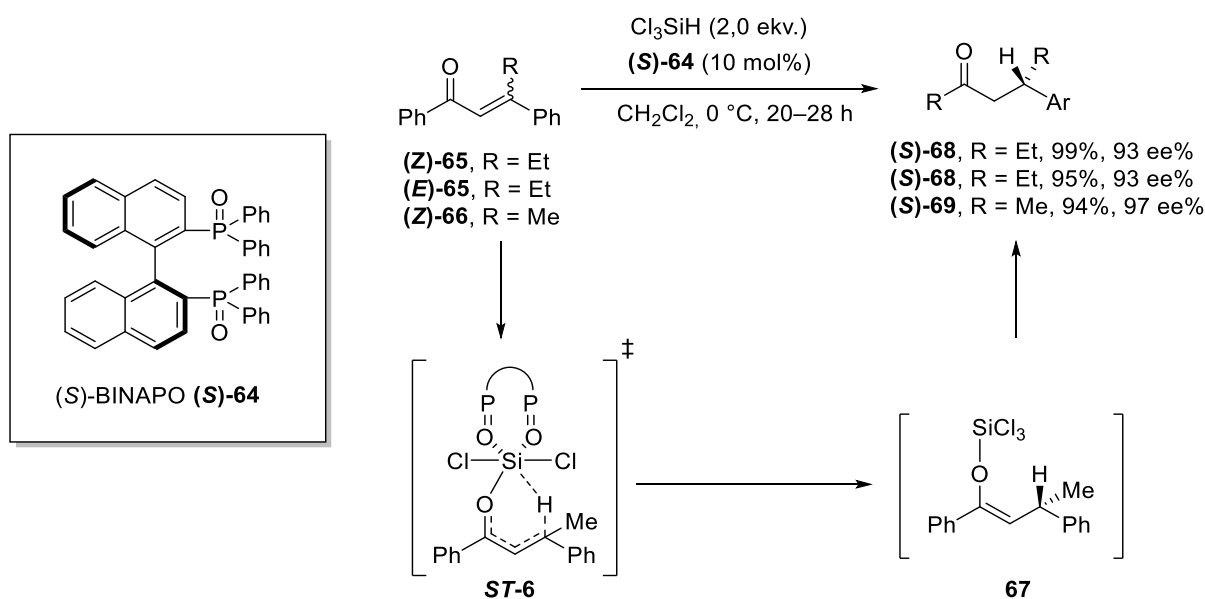
2.1.3 Tyydyttymättömien yhdisteiden pelkistykset

Tyydyttymättömien yhdisteiden pelkistykseen voidaan myös käyttää silyylihydridejä. Ensimmäisiä onnistuneita alkeenen Lewis-emäskatalysoituja silyylihydridipelkistyksiä on raportoitu vuonna 1962, missä Lewis-emäksinä käytettiin erilaisia tertiäärisiä amiineja ja fosfiineja (Kaavio 21).⁵⁹



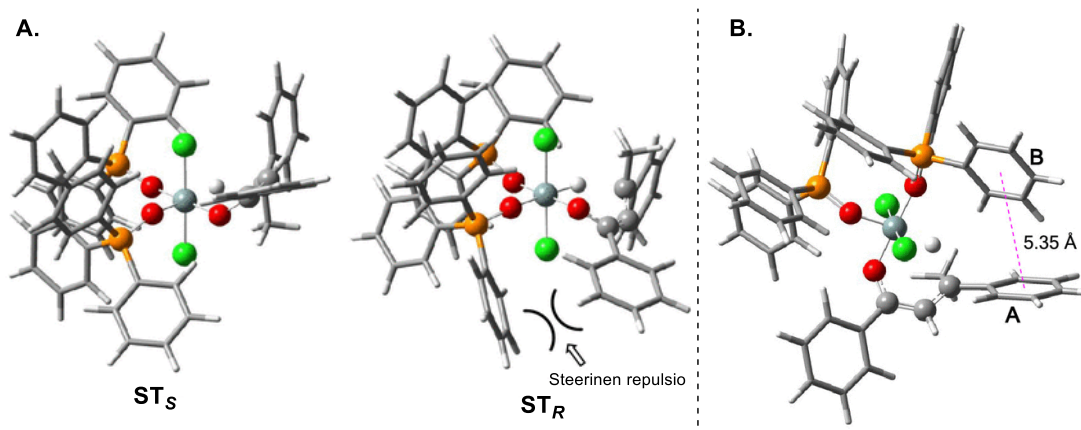
Kaavio 21. 1-Penteenin **11a** trikloorisilaanipelkistys tertiäärisen fosfiinin katalysoimana.⁵⁹

α,β -Tyydyttymättömiä ketoneja voidaan pelkistää esimerkiksi heksametyylifosforiamidin (HMPA) katalysoimana.¹⁸ Samojen yhdisteiden pelkistysreaktioissa käytettiin myös kiraalisia bisfosfiinidioksidikatalyyttejä (**(S)**-**64**).⁶⁰ Reaktiossa Lewis-emäsaktivoitu hydridi hyökkää enonin β -hiileen, jolloin muodostuu enolaattiväliaine, josta lopulta muodostuu tyydyttynyt ketoni protonaation jälkeen (kaavio 22). NMR-tutkimukset viittasivat siihen, että pelkistysreaktio etenee syklisen kuusirenkaisen siirtymätilan **ST-1** kautta, jossa Lewis-emäsaktivoitu silyylihydridi kompleksoituu substraatin kanssa.



Kaavio 22. Enonien enantioselektiivinen konjugaattipelkistys kiraalisen Lewis-emäksen (**(S)**-**64**) katalysoimana sekä ehdotettu reaktiomekanismi siirtymätilan **ST-6** kautta, jossa R = Me.⁶⁰

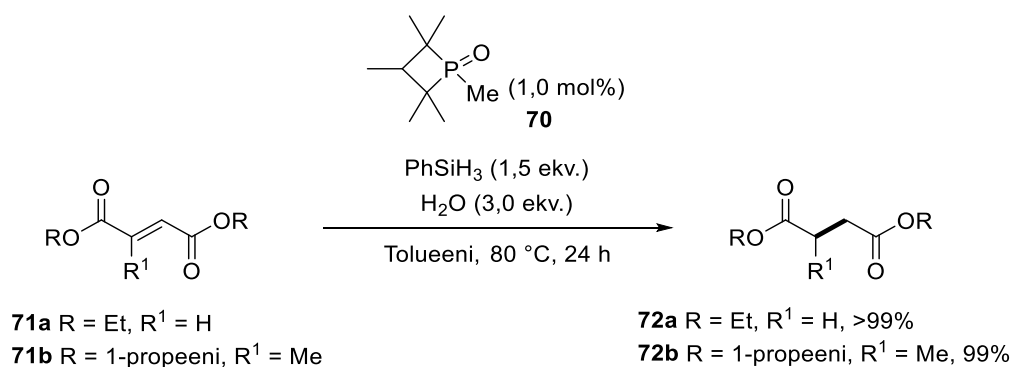
Katalyytin fenyyliryhmän ja fenyyliketonein välinen steerinen hylkimisvoima ST_R -siirtymätilassa estää pelkistysreaktiota tapahtumasta. Kyseisen takia katalyytti suosii ST_S kautta tapahtuvaa pelkistystä, jossa fenyyliryhmä ja fenyyliketoni ovat avaruudellisesti kauempana toisistaan (A, Kuva 7). Sen lisäksi havaittavissa oli substraatin β -fenyylin ja katalyytin P-fenyylirenkaan välillä heikko π - π vuorovaikutus (B, kuva 7), minkä takia reaktio suosii enoneja, joilla on aryyyliryhmä β -asemassa.



Kuva 7. A. Katalyytin ja substraatin välinen hylkimisvoiman takia reaktio suosii ST_S - siirtymätilaa. B. π - π vuorovaikutuksen takia, reaktio suosii β -aryylisubstituoituja enoneita.

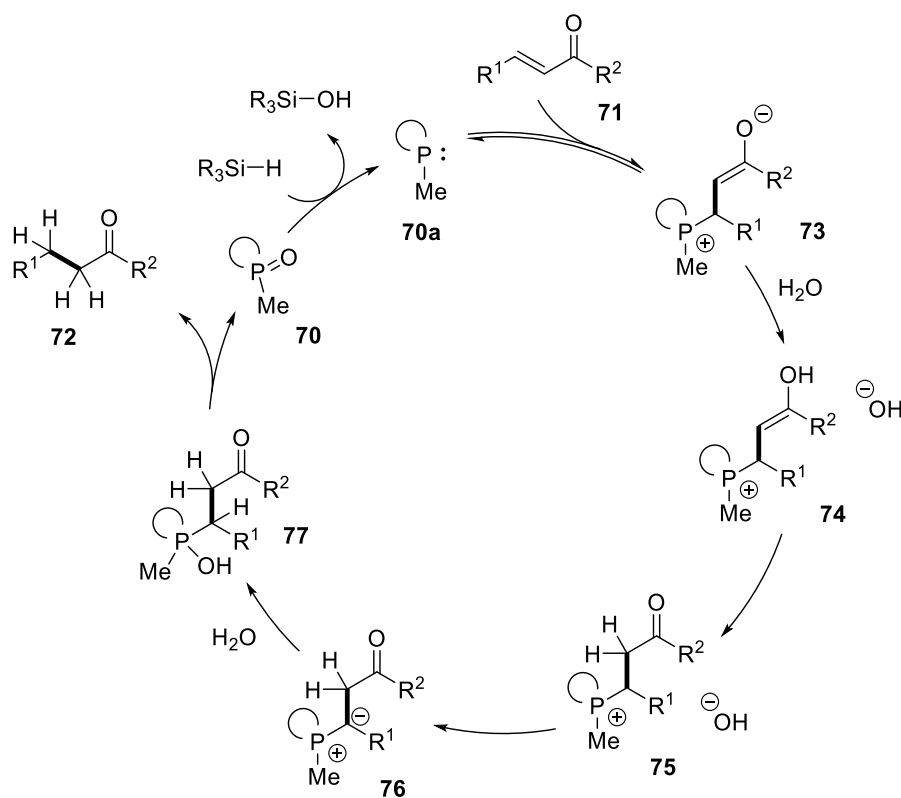
(Copyright © 2019, American Chemical Society).⁶⁰

Yksi esimerkki Lewis-emäskatalysoidusta n - π^* -vuorovaikutuksesta on erilaisten kaksois- tai kolmoissidosten aktivoiminen Lewis-emäksen avulla. Tyydyttymättömien karbonyyliyhdisteiden hiili–hiili-kaksoissidos voidaan pelkistää käyttämällä fosfetaanioksidikatalyyttiä **70** aktivoivana Lewis-emäksenä.⁶¹ Reaktiossa organosilaani pelkistää fosfetaanioksidikatalyytin uudelleen käytettäväksi. Protonilähteenä reaktiossa toimii vesi (kaavio 23).



Kaavio 23. Fosfetaanioksidin **70** katalysoimat alkeeniin pelkistysreaktiot.⁶¹

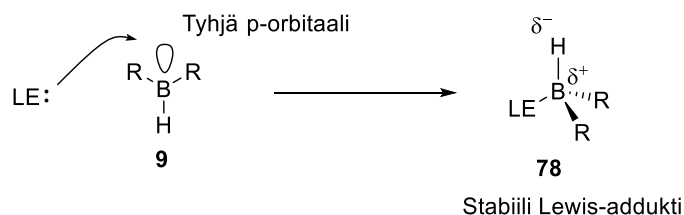
Reaktiomekanismi voidaan jakaa neljään eri vaiheeseen: 1) fosfetaanioksidin pelkistys silyylihydridillä, 2) fosfaaniyhdisteen Michael-additio alkeenin **71** kanssa ja 3) ylidin **76** muodostuminen protonaation ja deprotonaation seurauksena. Lopuksi 4) ylidin hydrolyysin avulla saadaan tuote **72** ja fosfaanioksidi **70**, joka pelkistetään silyylihydridillä takaisin kiertoon (kaavio 24).^{61,62}



Kaavio 24. Ehdotettu nelivaiheinen reaktiomekanismi. Reaktio voidaan jakaa neljään eri vaiheeseen: katalyytin **70** pelkistys, Michael-additio, ylidin **76** muodostus ja hydrolyysi.⁶¹

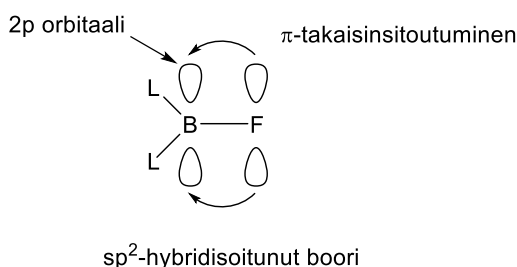
2.2 Boorihydridit

Boorihydrideiden yksi tyypillinen ominaisuus on niiden Lewis-happamuus, joka johtuu sen tyhjästä $2p$ -orbitaalista. Tämä mahdollistaa boorin erinomaisen kyvyn vastaanottaa elektroniparin erilaisilta Lewis-emäksiltä, kuten esimerkiksi ammoniakkiin⁶³, karbeenin⁶⁴ tai dimetyylisulfidin⁶⁵ kanssa. Boorihydridin vedyillä on hieman korkeampi elektronegatiivisuus (2,1) kuin boorilla (2,0), minkä takia boorin ja vedyn välinen sidos $B^{\delta+}-H^{\delta-}$ on polarisoitunut. Siksiäpä boorissa olevia vetyjä kutsutaan yleisimmin hydrideiksi, joilla on nukleofiilistä luonnetta. Boraanipelkistimet eivät itsessään ei tuota enantioselektiivisesti pelkistystuotteita, vaan se tarvitsee kiraalisen katalyytin selektiivisyyden parantamiseksi. Trivalenttien boorihydrideiden luontainen Lewis-happamuus luo erittäin hyvät olosuhteet Lewis-happo-emäs adduktin muodostukselle (kaavio 25).



Kaavio 25. Lewis-emäksen vapaa elektronipari vuorovaikuttaa boorin tyhjän p-orbitaalin kanssa muodostaen stabiilimman Lewis-happo-emäs adduktin **78**, joka toimii erinomaisena hydridinluovuttajana.

Boorilla on kolme valenssielektronia ulkokuorella. Oktettisäännön mukaisesti oletetaan, että boorin elektronikuori täyttyy muodostaessaan kolme kovalenttista sidosta muiden atomien kanssa käyttäen sp^2 -hybridiorbitaaleja, mutta kuitenkin muodostavat neljäsidoksia yhdisteitä (esimerkiksi Lewis-emästen kanssa). Lewis-emäkset aiheuttavat boorin uudelleenhybridisoitumisen sp^3 -hybridisaatiolle, kun Lewis-emäkset häiritsevät trigonaalisen booriyhdisteen π -sidosta.⁶⁶ Tämän takia elektronivajaa sp^2 -boori ei noudata elektronirakenteen oktetisääntöjä, kun taas Lewis-happo-emäs addukti noudattaa. Lewis-emäkset vuorovaikuttavat $n-\sigma^*$ -vuorovaikutuksen avulla. Näin ollen boorin hydrideistä tulee nukleofiilisemmat, jotka soveltuvat erinomaisesti erilaisten yhdisteiden pelkistysreaktioihin.



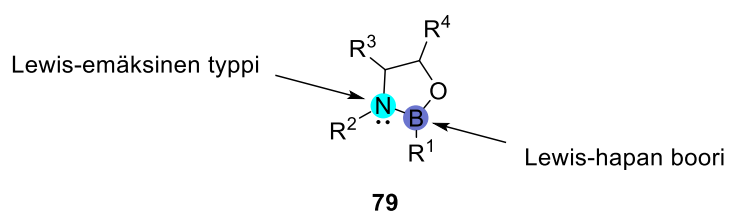
Kuva 8. Lewis-happaman boorin π -takaisinsitoutumisefekti ligandin kanssa.

Boorissa kiinni olevat ligandit vaikuttavat boorin Lewis-happamuuteen. Esimerkiksi boorin halogenideissa, Lewis-happamuus kasvaa seuraavassa järjestyksessä $BBr_3 > BCl_3 > BF_3$.⁶⁷ Tämä tuntuu olevan vastoin sitä oletusta, missä elektronegatiivisempi fluori tekisi boorikeskuksesta Lewis-happamamman kuin esimerkiksi bromi tai kloori. Ilmiö johtuu boorin ja halogeenin välisestä π -takaisinsitoutumisefektiä (kuva 8). Halogeeniligandi ilmeisemmin luovuttaa π -elektronitiheyttä sp^2 -hybridisoituneen boorin 2p-orbitaalille. Erityisesti fluori indusoi efektiä, koska sen orbitaalit ovat energioiltaan ja kooltaan hyvin lähellä boorin 2p-orbitaaleja.⁶⁶ π -Takaisinsitoutumisen ansiosta boori–halogeeni sidoksella on kaksoissidoksen luonnetta.

2.2.1 Karbonyyliyhdisteiden ja imiinien pelkistykset

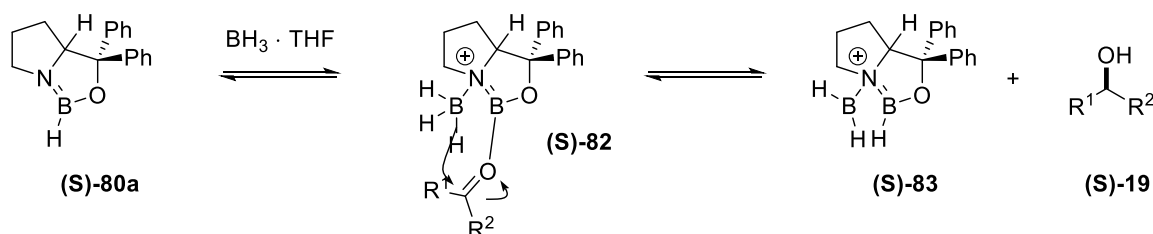
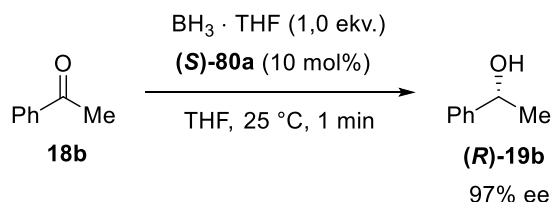
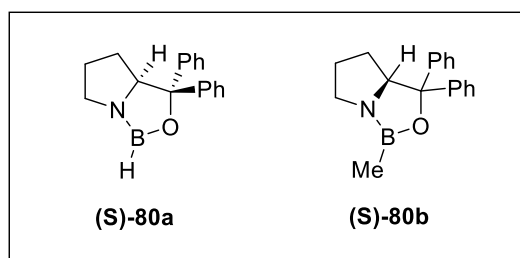
2.2.1.1 Oksatsaborolidiinikatalyytit

Yhdisteiden pelkistysreaktioissa voidaan käyttää myös erilaisia oksatsaborolidiinikatalyyttejä **79**. Ne koostuvat viisirenkaisesta katalyyttisesti aktiivisesta N=B–O -osasta, jonka ympärille katalyytin runko rakentuu. Katalyyysin näkökulmasta mielenkiinto kohdistuu katalyytin bifunktionaalisuuteen, jossa Lewis-emäksinen typpi toimii pelkistimen aktivaattorina ja Lewis-hapan boori koordinoituu substraattiin tehostaen pelkistysreaktiota ja selektiivisyyttä (kuva 9).



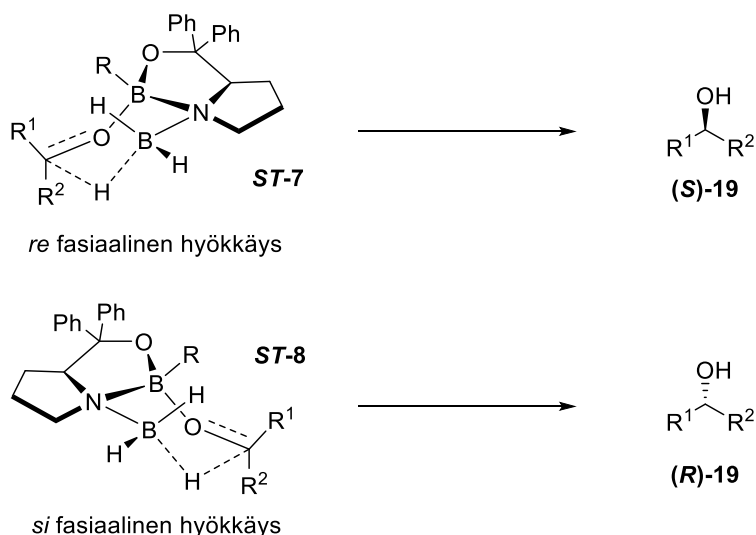
Kuva 9. Oksatsaborolidiinin **79** bifunktionaalisuus. Viisirenkaisen oksatsoliiniyhdisteen katalyyttisesti aktiivinen N=B–O osa koostuu Lewis-happamasta boorista ja Lewis-emäksisestä typestä

Ensimmäiset proliinijohdannaiset Lewis-emäskatalysoidut ketonien pelkistysreaktiot on raportoitu vuonna 1987. Coreyn, Bakshin ja Shibatan kehittämä oksatsaborolidiiniyhdiste **80a** (CBS-katalyytti) toimii bifunktionaalisenä katalyyttinä, joka sisältää boorihydridiä aktivoivan Lewis-emäksen ja substraattiin koordinoituvan Lewis-hapon (kaavio 26).⁶⁸ CBS-katalyytti on myös enantioselektiivinen alkyyliketoneiden pelkistyksissä.



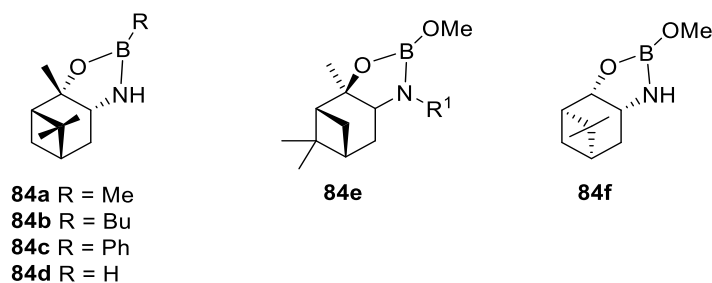
Kaavio 26. CBS-katalysoitu asetofenonin **18b** selektiivinen pelkistys. Kiraalinen CBS-katalyytti **(S)-80a** toimii bifunktionaalisenä yhdisteenä, jossa Lewis-emäksinen tyyppi aktivoi boorihydridiä sekä Lewis-hapan boori substraattia ohjaten pelkistysreaktion selektiivisyyttä.⁶⁸

Ehdotetussa reaktiomekanismissa aluksi boorihydridin kompleksoituminen tapahtuu katalyytin tyypeen, jonka jälkeen karbonyyliryhmän happi koordinoituu oksatsaborolidiin booriatomiin ja lopuksi hydridin hyökkäys tapahtuu koordinoituneesta boraanista karbonyyliryhmään syklistä kuusirenkaisen siirtymätilan kautta. Katalyytin selektiivisyys perustuu katalyytin sivuryhmien aiheuttamaan steeriseen efektiin. Katalyytin sivuryhmät ohjaavat substraatin sitoutumista minimoiden steerisiä vuorovaikutuksia. Näin ollen substraatin karbonyyliryhmän hiili asettuu avaruudellisesti asentoon, jossa boraanin hydridi hyökkää substraattiin suosien fasiaalista hydridinsiirtoa. Kiraalisen katalyytin *(S)*-enantiomeeri tuottaa *(R)*-alkoholeja *si*-fasiaalisella hydridinsiirtoa. Kiraalisen katalyytin *(S)*-enantiomeeri tuottaa *(R)*-alkoholeja *si*-fasiaalisella hydridin hyökkäyksellä, kun *(R)*-enantiomeeri tuottaa *(S)*-alkoholeja *re*-fasiaalisella hydridin hyökkäyksellä (Kaavio 27).^{69,70,71}

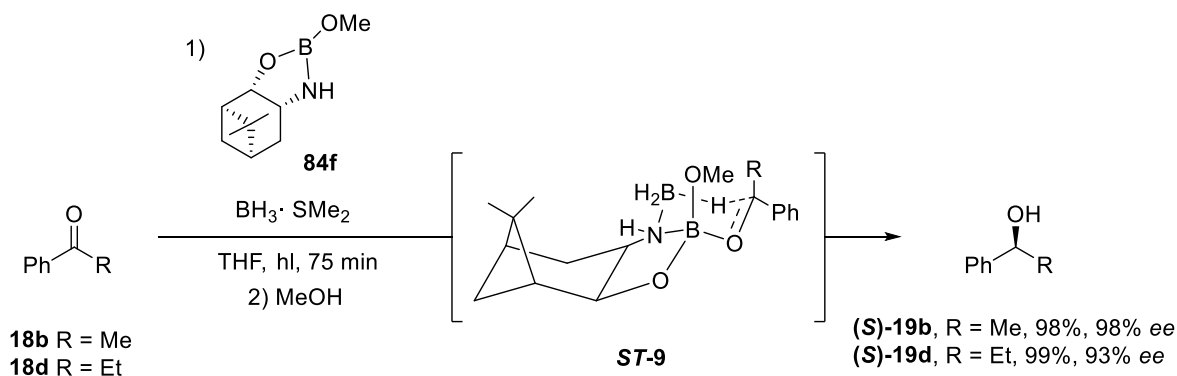


Kaavio 27. CBS-katalysoidussa ketonin pelkistyksessä hydridin hyökkäys tapahtuu joko *re* fasiaalisesti (**ST-7**), jolloin pelkistystuotteena saadaan (*S*)-enantiomeeri. *Si* fasiaalisessa hydridin hyökkäyksestä muodostuu (*R*)-enantiomeeri (**ST-8**).⁷²

Oksatsaborolidiinikatalyyttejä voidaan myös valmistaa erilaisista α - ja β -pineenijohdannaisista (kuva 10). Pineenistä valmistetut yhdisteet muodostavat erilaisten boraattien tai boronaattien kanssa oksatsaborolidiinikomplekseja kuten **84e**, jotka toimivat bifunktionaalina ketonin sekä hydridilähteen aktivaattorina. Katalyytin ja boraanin reaktiossa muodostuneet Lewis-adduktit toimivat prokiraalisten ketonien stereoselektiivisissä pelkistyksissä (kaavio 28).^{73,74,75} *In situ* muodostetulla katalyytillä **84f** saadaan sekundäärisiä alkoholeja (**S**)-**19** korkeilla enantioselektiivisyyksillä ja saanoilla, riippuen karbonyyliyhdisteen substituenteista. Reaktiomekanismia on tutkittu DFT-laskuilla, jossa huomattiin katalyytin selektiivisyyteen vaikuttavan booriyhdisteen ja pelkistettävän ketonin substituenttien steeriset tekijät.⁷⁶ Hydridin hyökkäys BH_3 -yhdisteeltä tapahtuu joko *Si*- tai *Re*-fasiaalisesti karbonyylisubstraattiin kuusirenkaisen siirtymätilan kautta.



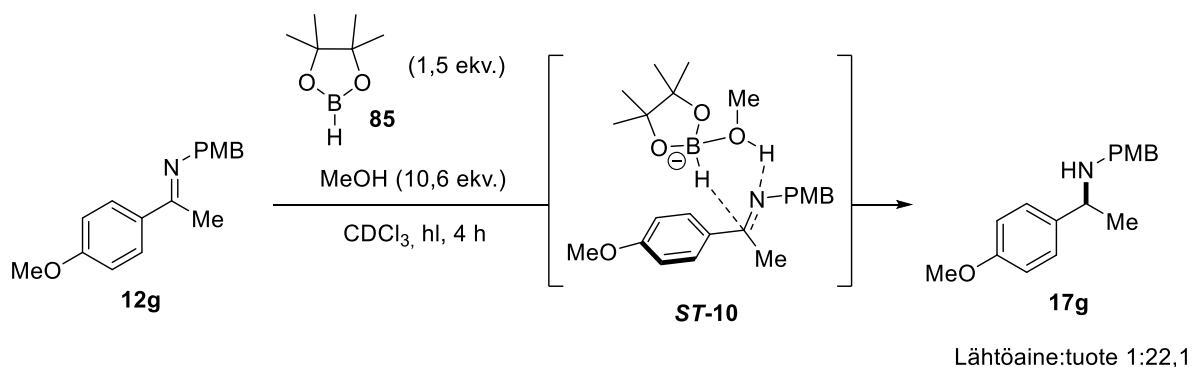
Kuva 10. α - ja β -pineenijohdannaisista muodostetut kiraaliset bifunktionaaliset oksatsaborolidiinikatalyytit **84**.



Kaavio 28. Prokiraalisten ketonien **18** pelkistyksessä katalyytti **84f** voidaan muodostaa *in situ* trimetyyliboraatista ja α -pineenijohdannaisesta aminoalkoholista. Ehdotetussa reaktiomekanismissa pelkistysreaktio etenee kuusirenkaisen siirtymätilan **ST-9** kautta, jossa katalyytin Lewis-hapan boori aktivoi ketonia ja Lewis-emäs tyyppi boorihydridiä.⁷⁴

2.2.1.2 Pinakoliboraanikatalyytit

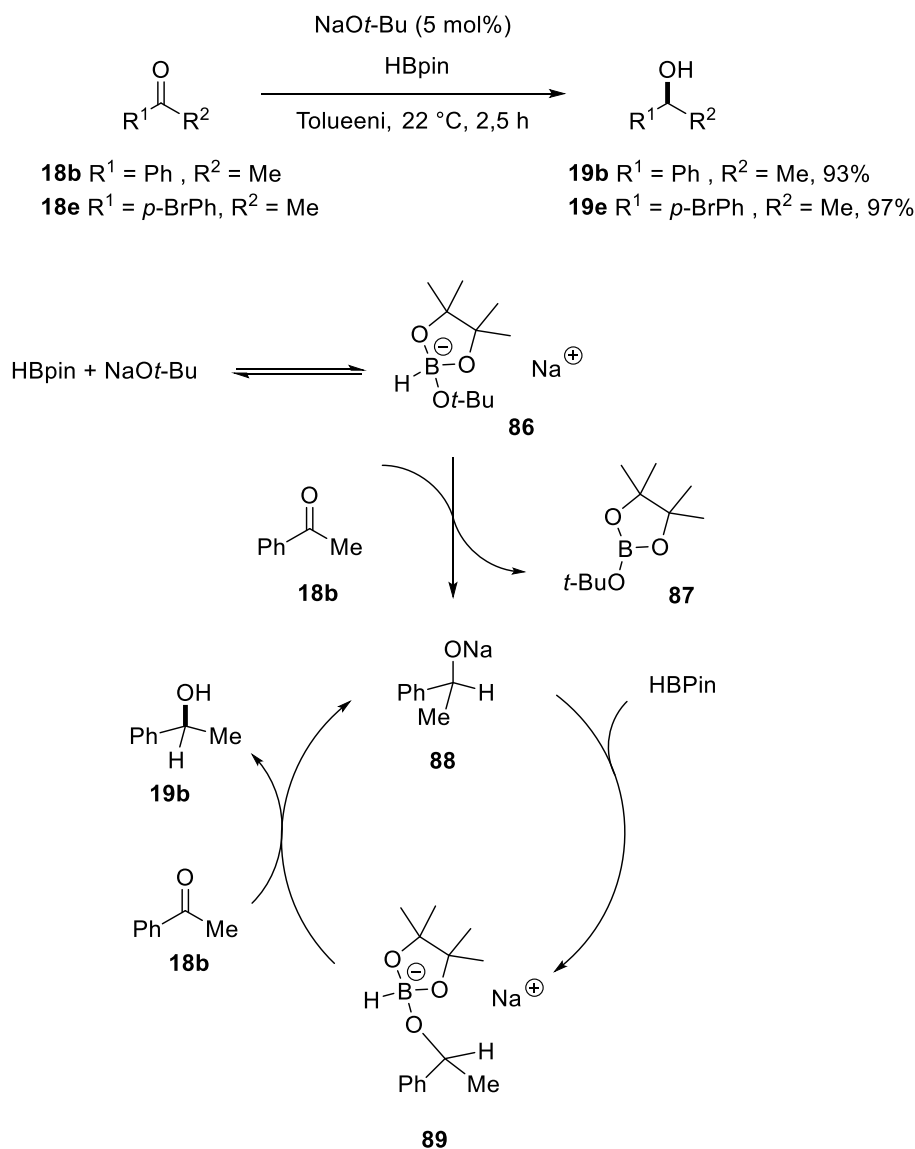
Oksatsaborolidiinikatalyyttien lisäksi karbonyyliin ja imiinin pelkistykseen voidaan käyttää pinakoliboraania **85** (HBpin). Ne ovat viisirenkaisia boorihydridiyhdisteitä, joita käytetään yleensä yhdisteiden hydroboraatioon siirtymämetallien katalysoimana.^{19,77} Pinakoliboraanin **85** on raportoitu pelkistävän ilman liuotinta ja katalyyttiä erilaisia aldehydejä erinomaisilla saannoilla.⁷⁸ Imiinin pelkistykseen tämä metodi ei kuitenkaan ollut ideaalinen. Myöhemmin tutkimuksissa huomattiin, että pelkistystuotteita muodostui, jos reaktioon lisää stoikiometrisen määrän polaarista proottista liuotinta (Kaavio 29).⁷⁹



Kaavio 29. *N*-PMB suojatun imiinin **12g** pelkistysreaktio. Polaarinen liuotin (metanoli) aktivoi pinakoliboraania **85** sekä imiiniä, minkä takia pelkistysreaktio etenee todennäköisesti kuusirenkaisen siirtymätilan **ST-10** kautta.⁷⁹

Ehdotetussa reaktiomekanismissa *N*-alkyyllisen imiinin pelkistysreaktiossa liuotin kompleksoituu pinakoliboraaniin **85**, joka aktivoi boraanin hydridiä. Samanaikaisesti liuottimen ja imiinin typen välille muodostuu vetysidos, jolloin pelkistysreaktio todennäköisesti etenisi kuusirenkaisen siirtymätilan kautta, tuottaen sekundäärisiä amiineja. Metodi ei kuitenkaan soveltunut imiinien stereoselektiiviseen pelkistykseen.

Pinakoliboraaneita voidaan aktivoida myös alkoksidilla, jonka avulla voidaan pelkistää erilaisia asetofenonijohdannaisia hyvillä saannoilla (kaavio 30).⁸⁰ Ehdotetussa reaktiomekanismissa, pinakoliboraani aktivoidaan natrium *tert*-butoksidilla, jonka aktivoitunut hydridi hyökkää substraattiin **18b** muodostaen α -alkoksidin **88**, joka puolestaan aktivoi toisen ekvivalentin pinakoliboraania. Tämä kompleksi **89** hyökkää hydridillä substraatin karbonyyleen, jolloin syntyy alkoholituote **19e**. Reaktiossa natrium *tert*-butoksidin lisäksi α -fenyylietyylialkoksidi **88** toimii varsinaisena Lewis-emäksenä, joka aktivoi kompleksin **89** hydridiä.

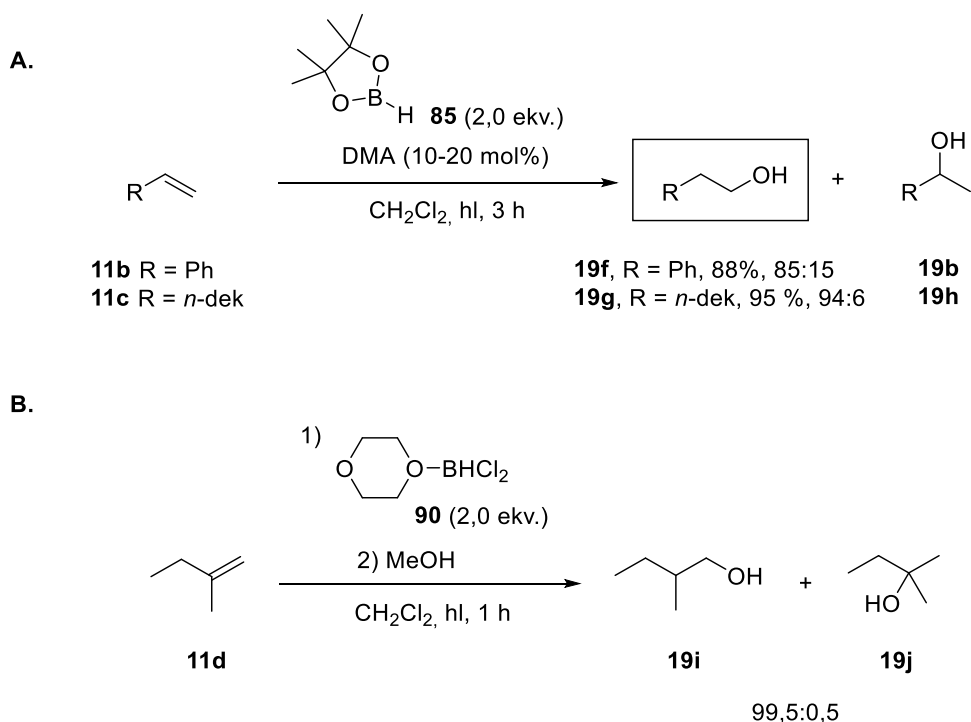


Kaavio 30. Aryylisten ketonien natrium *tert*-butoksidikatalysoidut pinakoliboraanipelkistykset sekä ehdotettu katalyyttisen syklin reaktiomekanismi asetofenonin pelkistysreaktiolle. Lewis-emäksenä toimii myös α -fenyylieetyylialkoksidi **88**, joka aktivoi toista ekvivalenttia pinakoliboraania.⁸⁰

2.2.2 Tyydyttämättömien yhdisteiden pelkistykset

Kaksois- ja kolmoissidoksia voidaan myös pelkistää erilaisilla boorihydridireagensseilla. Muodollisesti hydroboraatiota voidaan käsitellä pelkistysreaktiona, jos yhdisteeseen muodostunutta boraania ei hapeteta alkoholiksi tai ketoniksi asti. Hydroboorausreaktioissa boorihydridien aktivaattoreina on usein käytetty erilaisia siirtymämetalleja ja lantanoideja.^{81,82} Boorihydridien kanssa voidaan käyttää myös orgaanisia Lewis-emäskatalyyttejä, joiden avulla

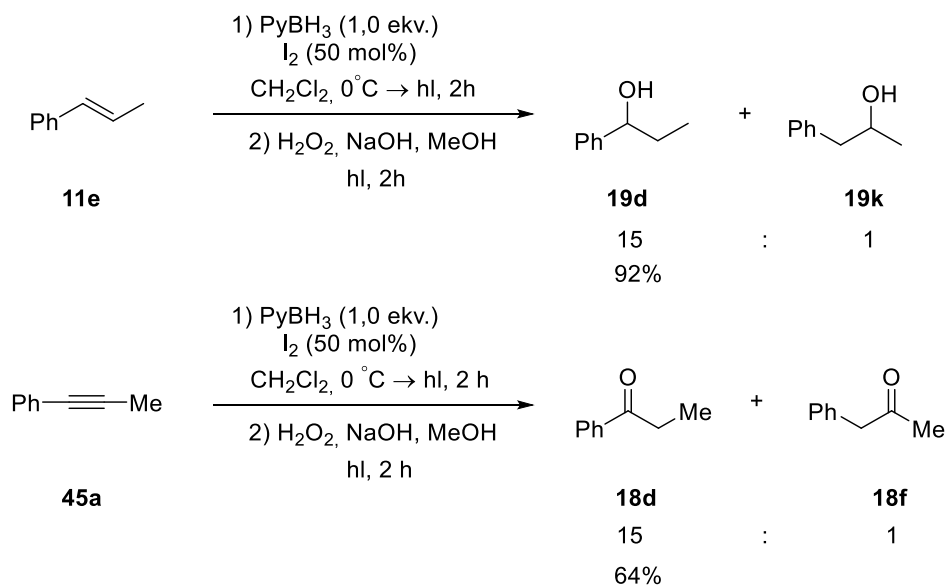
voidaan ohjata boorihydridien selektiivisyyttä sekä tehokkuutta. Vuonna 1996 on raportoitu alkeeniin hydroboraatioista, joissa Lewis-emäksenä käytettiin *N,N*-dimetyyliasetamidia (DMA). Metodilla pystyttiin hydrobooraamaan erilaisia mono-, di-, tri-, ja tetrasubstituoituja alkeeneja regioselektiivisesti huoneenlämmössä (A, kaavio 31).⁸³ Dioksaani huomattiin aktivoivan myös diklooriboraania terminaalisten alkeeniin pelkistysreaktioissa (B, Kaavio 31).⁸⁴



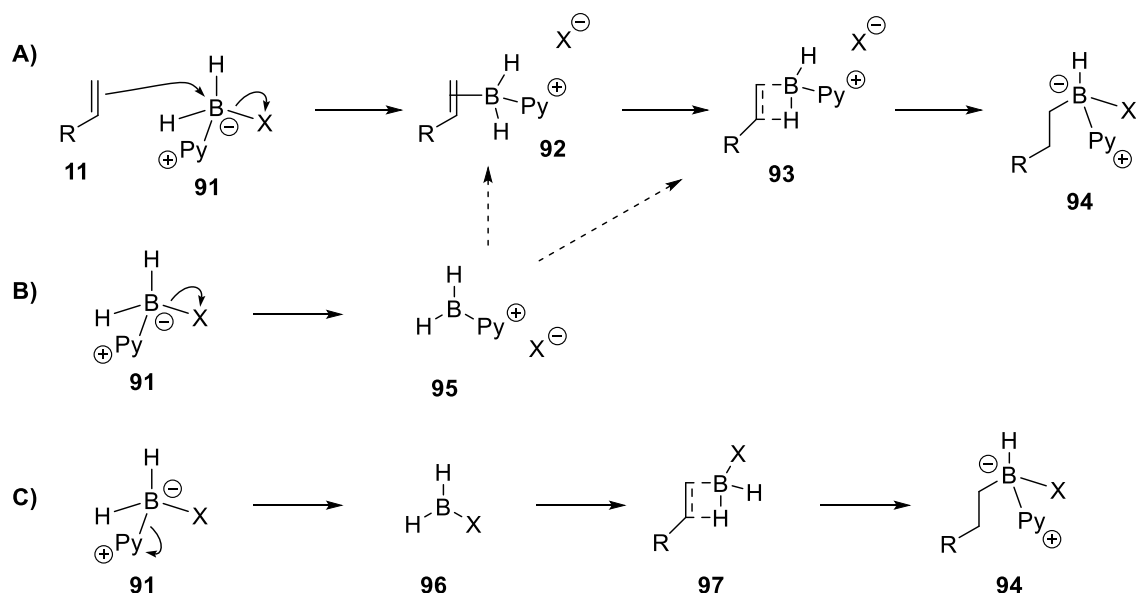
Kaavio 31. A. *N,N*-dimetyyliasetamidikatalysoitu alkeeniin **11** pelkistysreaktiot.⁸³ B.

Dioksaani-katalysoitu 2-metyyli-1-buteeniin **11d** hydroboraatio.⁸⁴

Boraanin aktivointiin voidaan käyttää myös pyridiiniä (Py).^{85,86} Pyridiinin katalysoimana boraani reagoi hydroboraatioreaktiossa alkeeniin lisäksi myös erilaisten alkyynien kanssa. Reaktioista saatiin kohtalaisia saantoja ja regioselektiivisyyksiä (kaavio 32).⁸⁷ Pyridiini-boraanikompleksin ongelmana kuitenkin on se, että yhdiste on erittäin stabiili, minkä takia se tarvitsee 75–100 °C lämmityksen boraanin dissosiaation. Tämä ongelma voidaan ratkaista korvaamalla yksi boraanin hydrideistä hyvällä lähtevällä ryhmällä (X = I, Br, OTf, NTf₂), joka mahdollistaa tehokkaamman hydroboraation.



Mahdolliset reaktioreitit alkeenin hydroboraatioon



Kaavio 32. Pyridiinkatalysoitu β -metyylistyreenin **11e** ja alkyynin **45a** regioselektiiviset pelkistysreaktiot sekä kolme eri mahdollista reaktioreittiä alkeenin hydrobooraukselle.⁸⁷

Reaktiolle on ehdotettu kolme erilaista reaktioreittiä. Reitissä A, reaktio tapahtuisi S_N2 -reaktion mukaisesti, jossa aktivoitu boraaniyhdiste **91** kompleksoituu alkeeniin **11** muodostaen π -kompleksin **92**, jonka jälkeen muodostuu nelirenkainen siirtymätila **93**. Lopulta pelkistystuote **94** muodostuisi intramolekulaarisen hydroboraation kautta (A, Kaavio 32). Toinen vaihtoehto on, että reaktio etenee S_N1 -tyyppisellä heterolyysillä, josta seuraa 4-keskuksinen samanlainen B–H additio, joka johtaa yhdisteeseen **94** (B, kaavio 32)

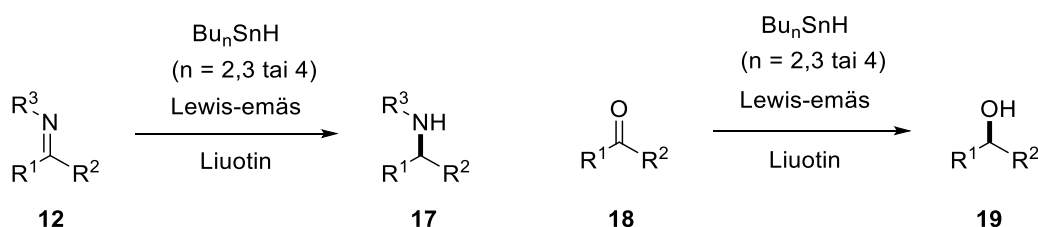
Kolmas vaihtoehto on yhdisteen **91** dissosiaatio BH_2X :ksi, josta seuraisi tavanomainen hydroboraatio. Lopuksi pyridiinin kanssa kompleksoituminen johtaisi tuotteen **94**

muodostumiseen (C, kaavio 32). Riippuen reaktiomekanismista, pelkistykseen edellytyksenä on käyttää tyydyttymättömiä amiineja ja fosfiiniboraaneja, jotka ovat välttämättömiä intramolekulaariselle hydroboraatioille.⁸⁸

2.3 Tinahydridit

Tinahydridit eli stannaanit ovat joukko epäorgaanisia yhdisteitä, joita voidaan käyttää muun muassa enaleiden ja enoleiden syklistaatioissa⁸⁹ sekä alkoholiyhdisteiden Barton–McCombie deoksygenaatioissa.⁹⁰ Näiden reaktioiden lisäksi tinahydridit toimivat pelkistiminä erilaisissa reaktioissa. Toisin kuin silaani- tai boorihydridipelkistysreaktiot, tinahydridireaktiot perustuvat mekanismiltaan suurimmaksi osaksi radikaalireaktioihin. Tinahydridit ovat erittäin hyviä radikaalipelkistimiä tinan ja vedyn välisen heikon ei-ionisen sidoksen takia, joka voi katketa homolyttisesti. Radikaalireaktio voidaan käynnistää esimerkiksi UV-säteilyllä tai yhdisteellä kuten atsobisisobutyronitriilillä (AIBN).⁹¹ Yksi tinahydridiin perustuviin radikaalireaktioiden ongelmana on niiden myrkyllisyys^{92,93} sekä tinahydridien sivutuotteiden poisto reaktioseoksesta, jota voi muodostua stoikiometrisiä määriä. Sivutuotteet voivat tehdä puhdistuksista vaativampaa.

Radikaalipelkistysreaktioille on olemassa vaihtoehtoinen ja helpompi tapa tuottaa pelkistettyjä tuotteita: Lewis-emäskatalysoidut tinahydridipelkistykset. Tinahydridit eivät välttämättä ole itsessään reaktiivisia, vaan vaativat myös Lewis-emäs aktivaattorin. Lewis-emäsaktivaattoreina voi toimia esimerkiksi polaarinen aproottiset liuottimet kuten HMPA tai erilaiset anionit kuten fluoridi- tai syanidi-ionit. Lewis-emäs aktivoituja tinahydridejä voidaan käyttää erilaisten imiinien **12** ja karbonyyliryhmien **18** selektiivisiin pelkistyksiin (kaavio 34).



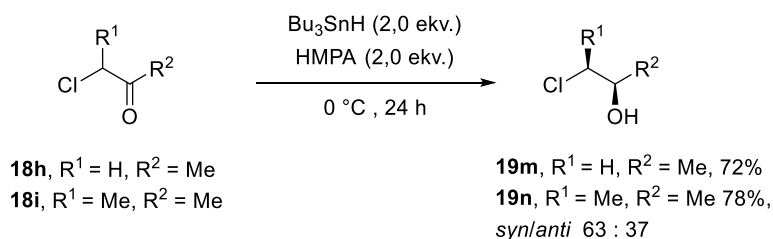
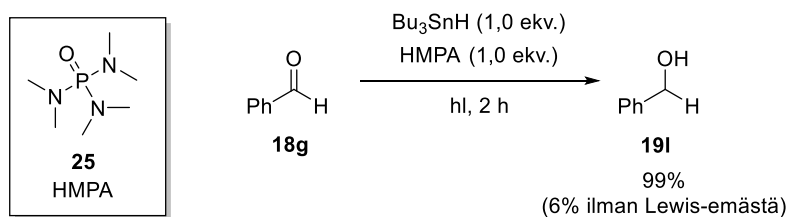
Kaavio 34. Lewis-emäskatalysoidut karbonyylien **18** ja imiinien **12** tinahydridipelkistykset.

2.3.1 Karbonyylien ja imiinien pelkistykset

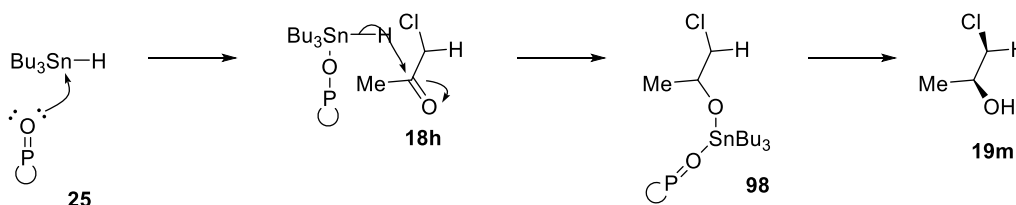
Tributyylitinahydridiä Bu_3SnH voidaan käyttää aldehydien⁹⁴ sekä α -klooriketonien⁹⁵ kemoselektiiviseen pelkistykseen. Tutkimuksissa huomattiin pelkän tinahydridipelkistimen olleen tehoton, mutta Lewis-emäksisen HMPA:n lisäyksen ansiosta reaktiot tuottivat kemoselektiivisesti alkoholeja korkealla saannolla (A, kaavio 35). Korkeasta kemoselektiivisyydestä huolimatta yhdisteen **18h** pelkistyksissä saavutettiin vain kohtalainen selektiivisyys, jolloin kyseinen metodi ei sovellu selektiivisiin α -kloorikarbonyylien pelkistykseen.

Tutkimuksessa ehdotettiin reaktiomekanismiksi Lewis-emäs aktivoituneen tinahydridin toimiessa hydridilähteenä. Hydridihyökkäyksen jälkeen organotina-alkoksidi **97** muodostuu vapaan tributyylitinan reagoidessa substraatin hapen kanssa (B, Kaavio 35). Radikaalireaktioissa tinahydridit toimivat myös dehalogenoivina yhdisteinä, minkä takia kemoselektiivisyys pienenee huomattavasti.⁹⁶ Lewis-emäskatalyytti taas mahdollistaa karbonyyliryhmien pelkistyksen, vaikka läsnä olisikin halogeeniryhmiä (C, kaavio 35).

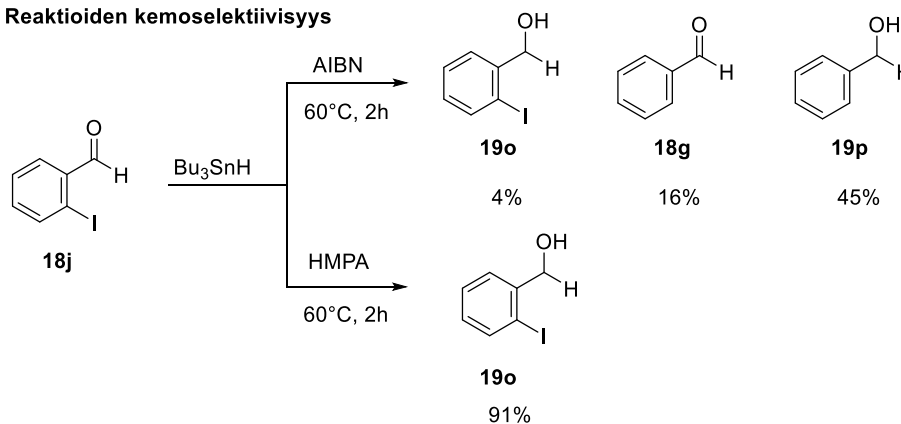
A. Lewis-emäskatalysoidut tinahydridipelkistykset



B. Lewis-emäs aktivaatio



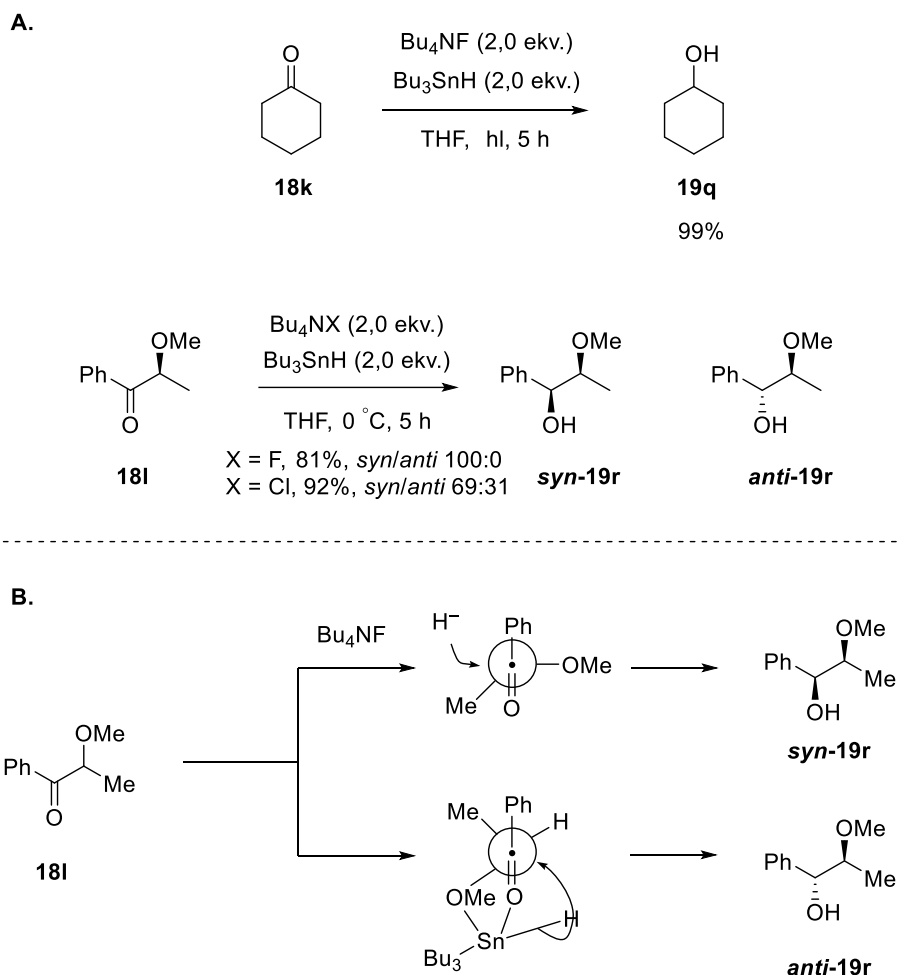
C. Reaktioiden kemoselektiivisyys



Kaavio 35. A. Lewis-emäskatalysoitu bentsaldehydin **18g** ja α -klorokarboonylien **18h** ja **18i** tributyylitinahydridipelkistykset. B. Ehdotettu reaktiomekanismi. Fosforiyhdisteen happi aktivoi tinahydridiä, mikä tekee hydridin hyökkäyksestä energettisesti edullisempaa. C. Esimerkkinä 2-Iodobentsaldehydin **18j** Lewis-emäskatalysoidulla pelkistysreaktiolla saavutetaan parempi kemoselektiivisyys kuin radikaalireaktiolla.^{94,95}

Inaktivoituneiden ketoneiden pelkistykseen voidaan käyttää HMPA:n sijasta erilaisia tetrabutyyliammoniumhalideja. Metodi soveltuu erinomaisesti alkyylisten ketoneiden ja α -metoksiopropiofenonin pelkistykseen. Tetrabutyyliammoniumhalideilla saavutettiin erinomaisen kemoselektiivisyyden lisäksi myös diastereoselektiivisyydet α -metoksiopropiofenonin **18l** pelkistyksessä (A, Kaavio 36).⁹⁷ Korkea *syn*-selektiivisyys voidaan selittää Felkin–Ahn mallin

avulla.⁹⁸ Reaktiossa ammoniumsuolat luovuttavat elektronitiheyttä tinahydridille, mikä madaltaa tinakeskuksen Lewis-happamuutta. Tämä vuorovaikutus estää tinan ja metoksihapon mahdollista kelatoitumista, joka estää *anti*-diastereomeerin muodostumista (B, Kaavio 36).



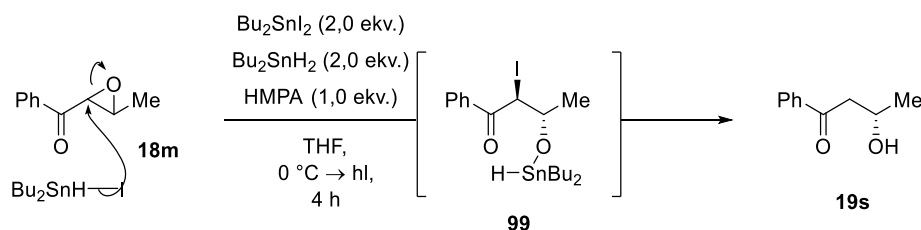
Kaavio 36. A. Ketoneiden selektiivinen pelkistys halogeeniaktivaattoreilla.⁹⁷ B. Reaktion *syn*-selektiivisyys Felkin–Ahn-mallilla kuvattuna.⁹⁸ Ammoniumsuolat alentavat tinakeskuksen happamuutta, joka estää tinan kelatoitumista substraatin kanssa. Tämä johtaa korkeaan *syn*-selektiivisyyteen

Dibutyylitinahydridit soveltuvat myös α,β -epoksiketoneiden **18m-o** pelkistykseen. Pelkistykset ovat kemo-, regio- tai stereoselektiivisiä riippuen tinahydridiin kompleksoituneesta halogeenin kemiallisesta luonteesta.⁹⁹ Jodin aktivoimassa tinahydridiä, epoksirengas hajoaa ja tuotteeksi muodostuu erilaisia aldoleita (A, Kaavio 37).¹⁰⁰ Samanlainen ilmiö oli havaittavissa kloorin substituentilla.¹⁰¹ Ilmeisemmin kloorin ja jodin nukleofiilisyyden takia oksiraanirengas aukeaa.

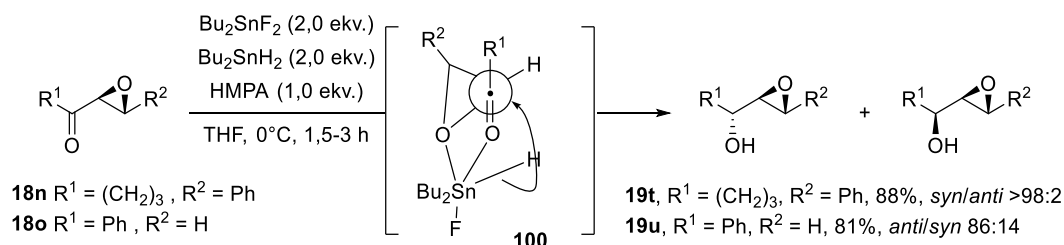
Bu₂SnFH yhdessä HMPA:n kanssa pelkisti α,β -epoksiketoneja ilman, että rengasrakenne hajoaa. Jopa reaktiivisten terminaalisen epoksidin **18o** omaavat karbonyyliyhdisteet havaittiin toimivan. Pelkistysreaktio suosi *anti*-diastereomeeriä. *anti*-Selektiivistä reaktiota on selitetty

Cramin kelaatiomallin avulla, missä hydridin hyökkäys tapahtuu kaksoissidoksen vähemmän steerisesti estyneemmälle puolelle (B, kaavio 37).¹⁰² Fluoriatomin korkean elektronegatiivisuuden ansiosta, tinakeskuksen Lewis-happamuus kasvaa, jolloin reaktiossa todennäköisesti muodostuu tiheästi koordinoitunut kelaatti.¹⁰²

A.



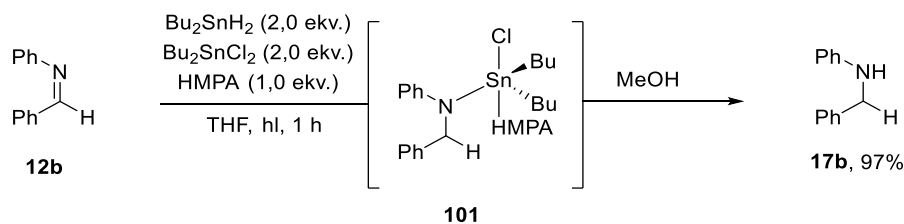
B.



Kaavio 37. Halogeenikatalysoidut α,β -epoksiketoniin **18m-o** selektiiviset tinahydridipelkistykset. A. Halogeenin nukleofiilisyyden takia epoksirenkaan aukeaminen on todennäköisin reaktioreitti.¹⁰⁰ B. Vähemmän nukleofiilisemmät halogeenit katalysoivat α,β -epoksiketoniin karbonyyliryhmän selektiivistä pelkistystä, jossa reaktio etenee todennäköisesti kelaatin muodostuksen kautta.¹⁰²

Vaikkakin Bu_2SnClH ei ole ideaali pelkistin epoksiketoneiden pelkistysreaktioissa, sitä voidaan käyttää erilaisten imiinien pelkistykseen.^{103,104} Kloorisubstituentti ei itsessään kiihdytä pelkistysreaktiota, vaan vaatii myös toisen Lewis-emäksen toimiakseen, kuten HMPA:n. ¹¹⁹Sn NMR-spektroskopisen datan perusteella havaittiin HMPA:n kompleksoituessa tinahydridikompleksiin, muodostuu viisikoordinoitunut trigonisen bipyramidin tinahydridikompleksi, jossa elektronegatiiviset ligandit Cl ja HMPA ovat apikaalisessa asennossa ja Sn–H sidos ekvatoriaalisessa asennossa samalla tavalla kuin hyperkoordinoituneessa silaaniyhdisteessä (Si–H). Metodilla voidaan pelkistää esimerkiksi N-aryylisiä imiineitä erinomaisilla saannoilla (kaavio 38).

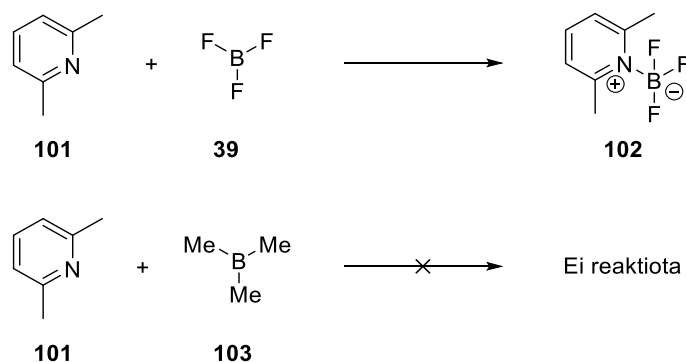
Vaikkakin pelkistysreaktion mekanismia ei tarkoin tunneta, arvelaan, että tinahydrideen hydrididonorin voimakkuus on matala, minkä takia iminiumsuolan muodostuminen ennen hydridin hyökkäystä on välttämätön reaktion etenemiselle.



Kaavio 38. Lewis-emäskatalysoitu imiinin **12b** tinahydridipelkistys.¹⁰³

3. Turhautuneet Lewis-parit

Tyypillisesti Lewis-hapot ja emäkset reagoivat keskenään muodostaakseen Lewis-adduktin datiiivin sidoksen avulla. Joissakin tapauksissa Lewis-emästen ja happojen keskinäinen reaktio on estynyt. Esimerkiksi lutidiinin **101** ja boraaniyhdisteiden välisiä adduktin muodostuksien tutkimuksessa huomattiin, että trifluoriboraani **39** ja lutidiini muodosti klassisen Lewis-adduktin **102**, kun taas lutidiinin **101** ja trimetyyliboraanin **103** välistä reaktiota ei kuitenkaan havaittu (Kaavio 39). Tämä johtuu siitä, että klassisen adduktin muodostusta inhiboi trimetyyliboraanin metyyliryhmät, jotka luovat steerisen esteen pyridiinin ja boraanin välille.^{105,106}



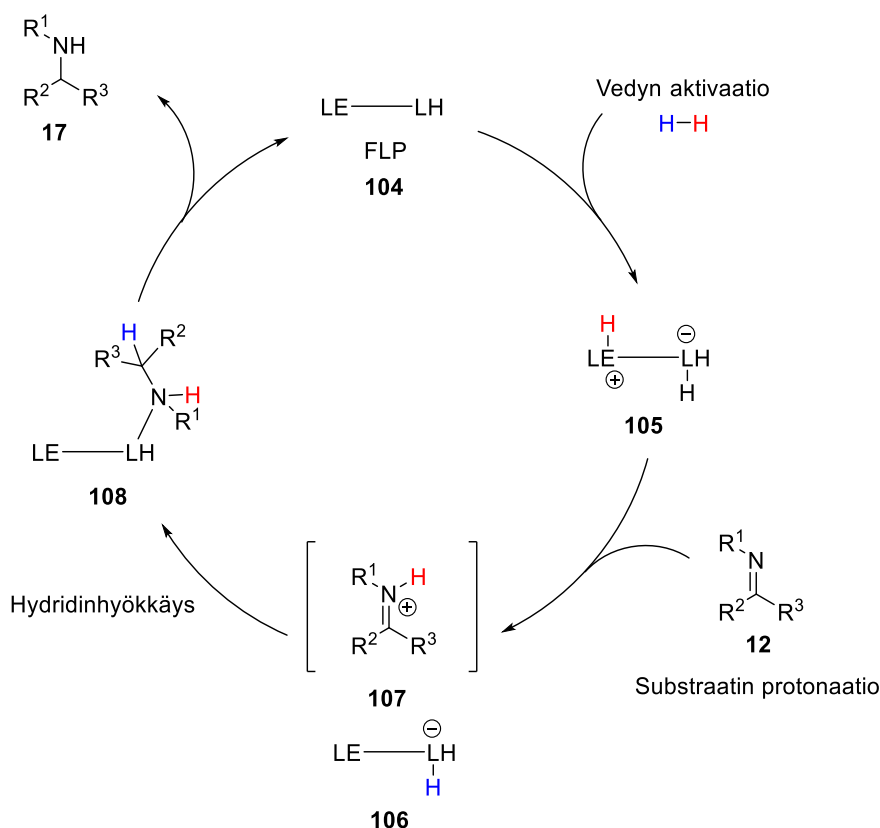
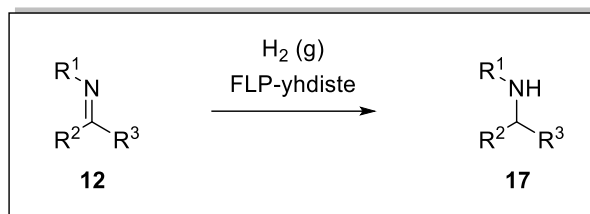
Kaavio 39. Lutidiinin **101** ja boraaniyhdisteiden adduktin muodostus. Trimetyyliboraanin **103** ja lutidiinin välistä adduktia ei muodostu trimetyyliboraanin steerisesti estävien metyyliryhmien takia. Kuitenkin yhdisteet saattavat vuorovaikuttaa toisiinsa heikkojen vuorovaikutusten avulla, joiden avulla voidaan aktivoida pieniä yhdisteitä, kuten vetyä.

Tämä oli yksi ensimmäisistä havainnoista Lewis-pareista, joita kutsutaan yleisemmin turhautuneiksi Lewis-emäspareiksi (Frustrated Lewis pairs, FLP). Ne ovat yhdistepareja, jotka eivät pysty muodostamaan datiiivia sidosta hapon ja emäksen välille. Sen sijaan ne muodostavat

ioniparin reagoidessaan esimerkiksi vedyn kanssa. Tämä ilmiö mahdollistaa uudenlaisten reaktioiden käytön orgaanisessa synteetikemiassa. Yksi yleisimmistä käyttökohteista ovat erilaiset hydrausreaktio, jossa turhautuneet FLP-yhdisteet aktivoivat vetyä.¹⁰⁷

3.1 FLP-katalysoituja pelkistysreaktioita

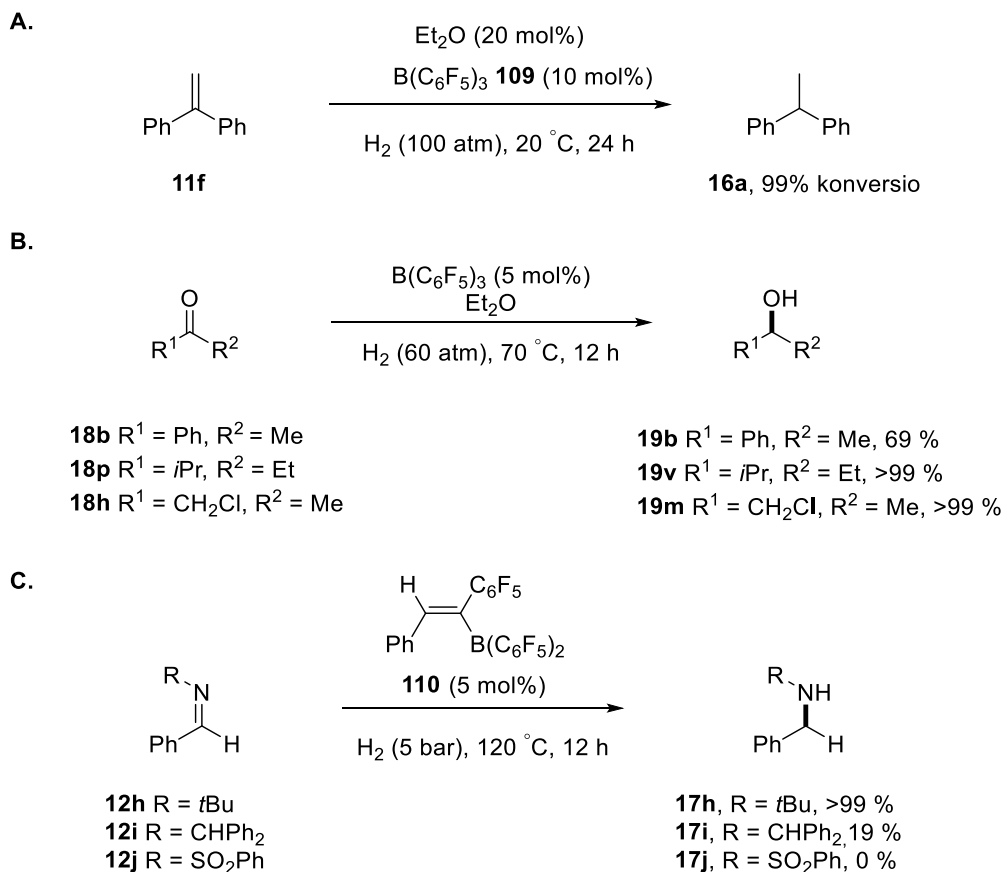
Vaikkakin FLP-parien rakenne vaihtelee laajalti, hydrauksen reaktiomekanismin perusperiaate on sama. Alla olevassa kaaviossa on käytetty imiiniä esimerkisubstraattina, FLP-hydrauksen toimintaperiaatteen selittämiseksi. Reaktio koostuu turhautuneen Lewis-parin muodostuksesta **104**, vedyn aktivaatiosta, substraatin **12** protonaatiosta ja lopuksi hydridin hyökkäyksestä (kaavio 40).¹⁰⁷ Turhautuneen Lewis-parin muodostuksen ehtona on käyttää steerisesti isokokoisia Lewis-emäksiä ja happoja, joiden välille ei steeristen esteiden takia voi muodostua perinteistä Lewis-happo-emäs-adduktia. Yleisesti ottaen vedyn aktivaatio perustuu vedyn heterolyttiseen katkeamiseen, jolloin FLP-yhdisteen Lewis-emäsosa protonoituu ja Lewis-happoon muodostuu hydridi, jonka ansiosta muodostuu ionipari FLP.^{108,109,110,111}



Kaavio 40. Lewisparikatalysoidun toimintaperiaate. Vedyn aktivaatio, jonka seurauksena Lewis-emäs protonoituu ja Lewis-happo ottaa vastaan hydridin. Lewis-emäsosa protonoi substraatin, jonka jälkeen hydridin hyökkäys tapahtuu Lewis-hapolta. Lopuksi substraatti irtaoo FLP:stä ja muodostuu pelkistetty tuote. Lewispari palaa takaisin katalyyttiseen sykliin.¹⁰⁷

Turhautuneita Lewis-pareja käytetään karbonyylien¹¹², imiinien¹¹³ ja tyydyttymättömien yhdisteiden hydruukseen¹¹⁴. Yksi yleisimmistä turhautuneiden Lewis-parien muodostuksessa käytettävistä booriyhdisteistä on $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ **109**. Esimerkiksi terminaalisten alkeenien ja karbonyyliryhmien hydrogenaatioissa vedyn heterolyttinen katkeaminen johtaa ioniparin muodostukseen. Ioniparin kationina toimii kaksi toisistaan protonilla kiinni olevaa dietyylieetteriä, sekä anioninen booriyhdiste. Tämän muodostuneen FLP:n avulla saavutettiin pelkistystuotteita erinomaisilla saannoilla (A ja B, Kaavio 41).

Alkenyyliboraanit **110** pelkistivät erilaisia imiinejä vaihtelevilla saannolla (C, Kaavio 41). Tutkimuksen perustella huomattiin, että hydridinsiirto iminiumkationille on riippuvainen substraatin steerisistä tekijöistä. Myös pienentynyt Lewis-emäksisyys katalyytin typpikeskuksilla ei johda tehokkaaseen vedyn aktivaatioon, mikä vaikuttaa pelkistysreaktion tehokkuuteen.



Kaavio 41. FLP-katalysoituja tyydyttymättömien yhdisteiden¹¹⁴, karbonyylien¹¹² ja imiinien¹¹³ hydrausreaktioita.

Hydrausreaktiot vaativat suhteellisen pitkän ajan sekä reaktion saannot olivat vaihtelevia riippuen pelkistettävän substraatin muista funktionaalisista ryhmistä. FLP-katalyytit ovat kustannustehokas ja vihreämpi vaihtoehto siirtymämetallikatalyyteille. Tosin FLP-hydraukset vaativat pidemmän reaktioajan verrattuna nykyisiin käytettäviin siirtymämetallikatalyytteihin.¹¹⁵

4. Yhteenveto

G.N. Lewisin teoria vuonna 1923 sai aikaan käänteen orgaanisessa synteetikemialla ja katalyyseissä. Happojen ja emäksien määrittäminen on aikaisemmin pohjautunut yhdisteiden väliseen protoninsiirtoon, mutta Lewis-teoria laajensi happojen ja emäksien määrittämistä orbitaalien ja elektronien välisiin vuorovaikutuksiin. Lewis-happo määritellään yhdisteeksi, joka toimii elektroniparin vastaanottajana (akseptorina) ja Lewis-emäs elektroniparin luovuttajana (donorina). Lewis-hapon ja emäksen vuorovaikutuksessa, muodostuu Lewis-addukti, jonka miehitetty molekyyliorbitaali on energialtaan matalemmalla energialla kuin erillään olevien yhdisteiden orbitaalit. Lewis-emäskatalyyssi perustuu katalyytin kykyyn muuttamaan akseptorin kemiallisia ominaisuuksia niin, että katalyytti pystyy kasvattamaan reaktion reaktionopeutta tai alentamaan reaktionopeutta rajoittavan siirtymän energiatilaa.

Lewis-emäksien vahvuutta voidaan määrittää lukuisilla eri tavoilla ja metodeilla. Näistä keskeisimmät ovat esimerkiksi kalorimetriset, spektro- ja fotometriset sekä termodynaamiset määrittäykset. Vaikka Lewis-emäksien vahvuuksille ei voida antaa yhtä ainoaa taulukkoarvoa, kuitenkin eri metodien arvot ovat kvalitatiivisesti samankaltaisia.

Lewis-emäkset tarjoavat katalyyttisesti mielenkiintoisia näkökulmia orgaaniseen synteetikemiaan. Lewis-emäskatalyyseillä voidaan mahdollisesti korvata monien siirtymämetallien tai lantanoidien katalysoimia reaktioita, jotka olisivat vihreän kemian kannalta erinomainen vaihtoehto. Erilaiset Lewis-emäsyhdisteet ovat mahdollistaneet muun muassa erilaisten karbonyyliyhdisteiden, alkeenien ja imiinien selektiivisen sekä tehokkaan pelkistysreaktiot.

Lewis-emäs katalyyssi voidaan määrittää Jensenin mallilla, jossa Lewis-emäksien ja happojen väliset vuorovaikutukset voidaan kategorisoida orbitaalien vuorovaikutuksien mukaan. Näistä katalyyseistä kannalta tärkeimmät ovat $n-\pi^*$ ja $n-\sigma^*$ vuorovaikutukset.

Lewis-emäskatalysoituissa silyylihydridipelkistyksissä katalyytin koordinoituminen silyylihydridiin nostaa pelkistimen koordinaatiolukua. Hypervalentin silyylihydridin johdosta hydridin nukleofiilisyyttä kasvaa, joka tekee pelkistysreaktioista tehokkaamman. Katalyytit voivat kompleksoida substraattiin lukuisilla eri tavoilla sekä ohjata selektiivisyyttä erilaisilla heikoilla vuorovaikutuksilla kuten vetysidoksilla, $\pi-\pi$, tai elektrostaattisilla vuorovaikutuksilla.

Lewiskatalysoidut boorihydridipelkistykset perustuvat pitkälti bifunktionaalisten Lewis-emästen käyttöön, jossa katalyytit aktivoivat pelkistintä ja substraattia samanaikaisesti. Lewis-emäksen ja Lewis-happaman boorin välinen $n-\sigma^*$ -vuorovaikutus kasvattaa boorissa kiinni olevan hydridin nukleofiilistä luonnetta, mikä tekee hydridistä reaktiivisemman. Kiraalisten Lewis-emäksien ja substraattien välisten ohjaavien vuorovaikutusten ansiosta erilaisia kiraalisia pelkistystuotteita voidaan tuottaa korkeilla selektiivisyysuhteilla.

Alkyylisten tinahydridien radikaalipelkistysreaktiot voidaan korvata Lewis-emäskatalyyseillä. Lewis-emäksinä usein käytetään erilaisia halogeeneja, joiden avulla voidaan säädellä tinakeskuksen Lewis-happamuutta ja sitä kautta pelkistimen stereo-, kemo-, tai regioselektiivisyyttä. Halogeenien lisäksi erilaiset polaariset liuottimet vaikuttavat myös tinahydridin tehokkuuteen ja selektiivisyyteen. Lewis-emäkset tarjoavat vaihtoehdoisen tavan radikaalireaktioille, joiden ansiosta pelkistysreaktiot voidaan suorittaa miedoissa olosuhteissa.

Turhautuneet Lewis-parit tarjoavat vaihtoehdoisen tavan yhdisteiden hydrogenaatioihin. FLP-yhdisteiden luontainen kyky aktivoida pieniä molekyyliä kuten vetyä on nostattanut monen orgaanisen kemistin huomion. FLP:t tarjoavatkin metallivapaan tavan yhdisteiden vedytykseen, minkä ansiosta FLP-hydrogenaatioita on tutkittu laajalti usean vuosikymmenen ajan. FLP-yhdisteiden muodostus perustuu Lewis-emäksen ja Lewis-hapon välisiin steerisiin esteisiin, jolloin klassista dativista sidosta ei pääse muodostumaan. Nämä turhautuneet Lewis-parit voivat kuitenkin säilyttää katalyyttisen aktiivisuutensa, joita voidaan käyttää hyödyksi erilaisissa reaktioissa.

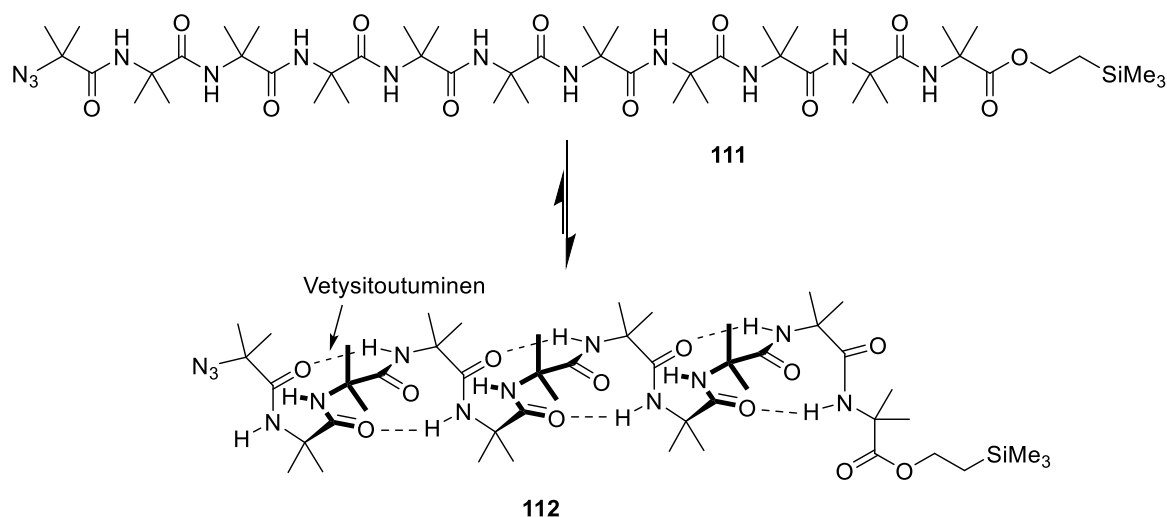
Kokeellinen osa

5. Johdanto

Foldameerit ovat yhdisteitä, jotka laskostuvat intramolekulaaristen vuorovaikutusten avulla tiettyyn kolmiulotteiseen muotoon.^{116,117} Foldameereja ovat muun muassa aminohappojen muodostamat pitkät peptidiketjut, jotka järjestäytyvät kolmiulotteiseen muotoon ketjujen välisten vuorovaikutusten avulla muodostaen toimivan proteiinin.¹¹⁸ Aminohappoyksiköiden välisiä vuorovaikutuksia ovat esimerkiksi vetysidokset¹¹⁹, kovalenttisesti muodostuneet rikkisillat¹²⁰ tai hydrofobiset vuorovaikutukset¹²¹.

Proteiinien tehtäviä soluissa on muun muassa katalysoida solussa tapahtuvia kemiallisia reaktioita¹¹⁸, toimia yhdisteiden kuljettimina solukalvossa¹²² tai tukea solun rakennetta¹²³. Vääränlainen laskostuminen johtaa proteiinin väärään muotoon ja näin ollen vääränlaiseen toimintaan tai denaturaatioon.¹²⁴ Väärin laskostunut proteiini voi haitata solujen toimintaa, joka voi johtaa eliölle haitalliseen sairauteen kuten Alzheimerin- tai Parkinsonin tautiin.¹²⁵

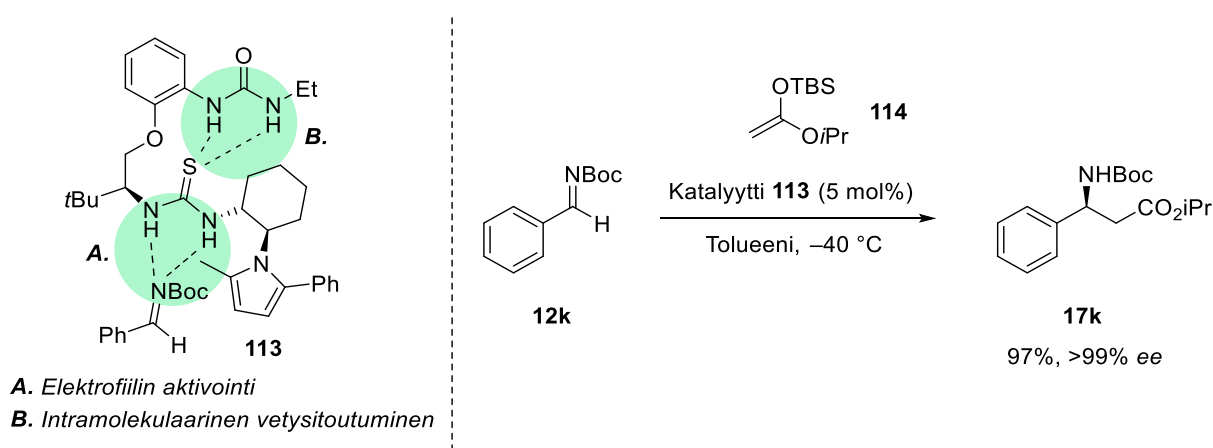
Synteettisiä proteiineja tai entsyymeitä voidaan muodostaa erilaisista funktionaalisista aminohapoista, joiden välisillä heikoilla vuorovaikutuksilla pystytään muodostamaan laskostuneita foldameeriyhdisteitä (Kaavio 42).^{126,127} Niitä voidaan käyttää katalyytteinä orgaanisissa reaktioissa, kuten β -hydroksiketoneiden hydrolyysissä¹²⁸ tai C–C sidosten muodostuksessa¹²⁹. Foldameeriyhdisteiden toiminnan kannalta on tärkeää suunnitella rakenne, joka laskostuu niin, että yhdiste toimii halutulla tavalla.



Kaavio 42. Esimerkki synteettisestä laskostuneesta foldameerista: 2-aminoisovoihapon polymeeri **111** ja vetysidosten muodostumisen ansiosta oleva foldameerimuoto **111**.¹²⁷

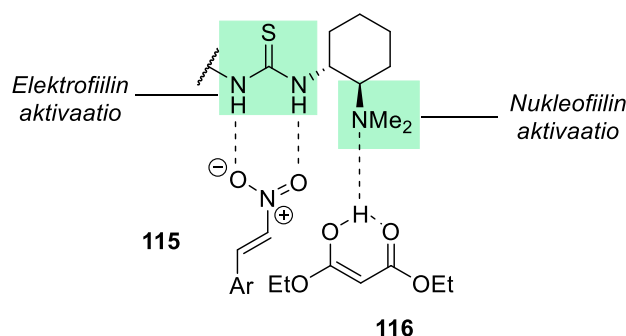
6. Synteettiset foldameerikatalyytit

Smithin tutkimusryhmä syntetisoi foldameeriyhdisteen¹³⁰ **113**, joka koostuu tiourea- ja ureaosasta sekä amino-alkoholiosasta. Katalyytin aktiivisuus perustuu tioureaan ja substraatin välille muodostuviin vetysidoksiin, jotka aktivoivat elektrofiiliä vetämällä elektronitiheyttä puoleensa. Tämä efekti vahvistuu katalyytin urean ja tioureaan välille muodostuvien intramolekulaaristen vetysidosten ansiosta. Samojen vetysidosten ansiosta katalyytti laskostuu sille ominaiseen muotoonsa, jolloin muodostuu otollinen kiinnittymisalue substraatille. Foldameeri katalysoi selektiivisesti *N*-Boc suojattujen imiinien ja β -ketoestereiden välisiä Mukayama-Mannich-reaktiota (kaavio 43).



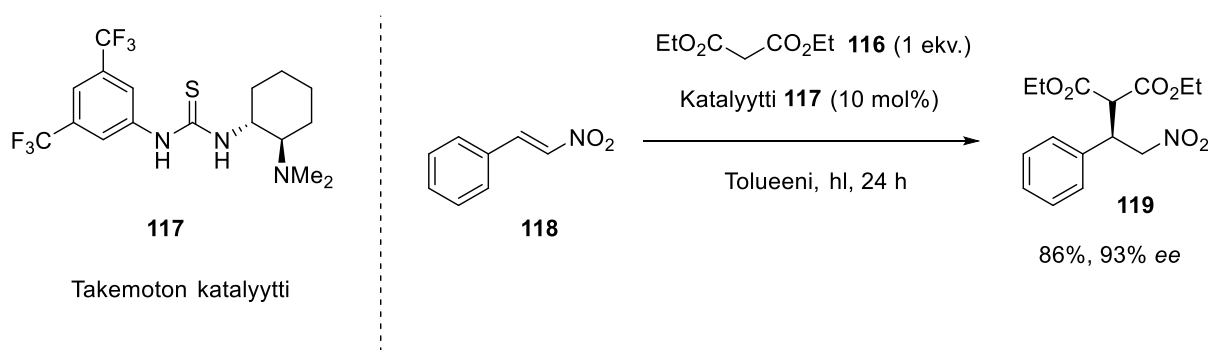
Kaavio 43. Smithin katalyytin **113** katalysoima Mukayama–Mannich-reaktio. Katalyytin ja *N*-Boc suojatun imiinin **12k** väliset vetysidokset tekevät hiilestä elektrofiilisemmän.

Toinen mielenkiintoinen katalyyttinen ominaisuus on bifunktionaalisuus. Katalyytin bifunktionaalisuudella tarkoitetaan ominaisuutta, jossa katalyytin kaksi eri osaa osallistuvat samanaikaisesti reaktioon alentaen aktivaatioenergiaa (Kuva 11).¹³¹ Kuten esimerkiksi alla olevassa kuvassa esitetty katalyytti voi aktivoida samanaikaisesti elektrofiiliä tioureaan vetysidosdonoreilla sekä aktivoida nukleofiiliä emäsosalla.



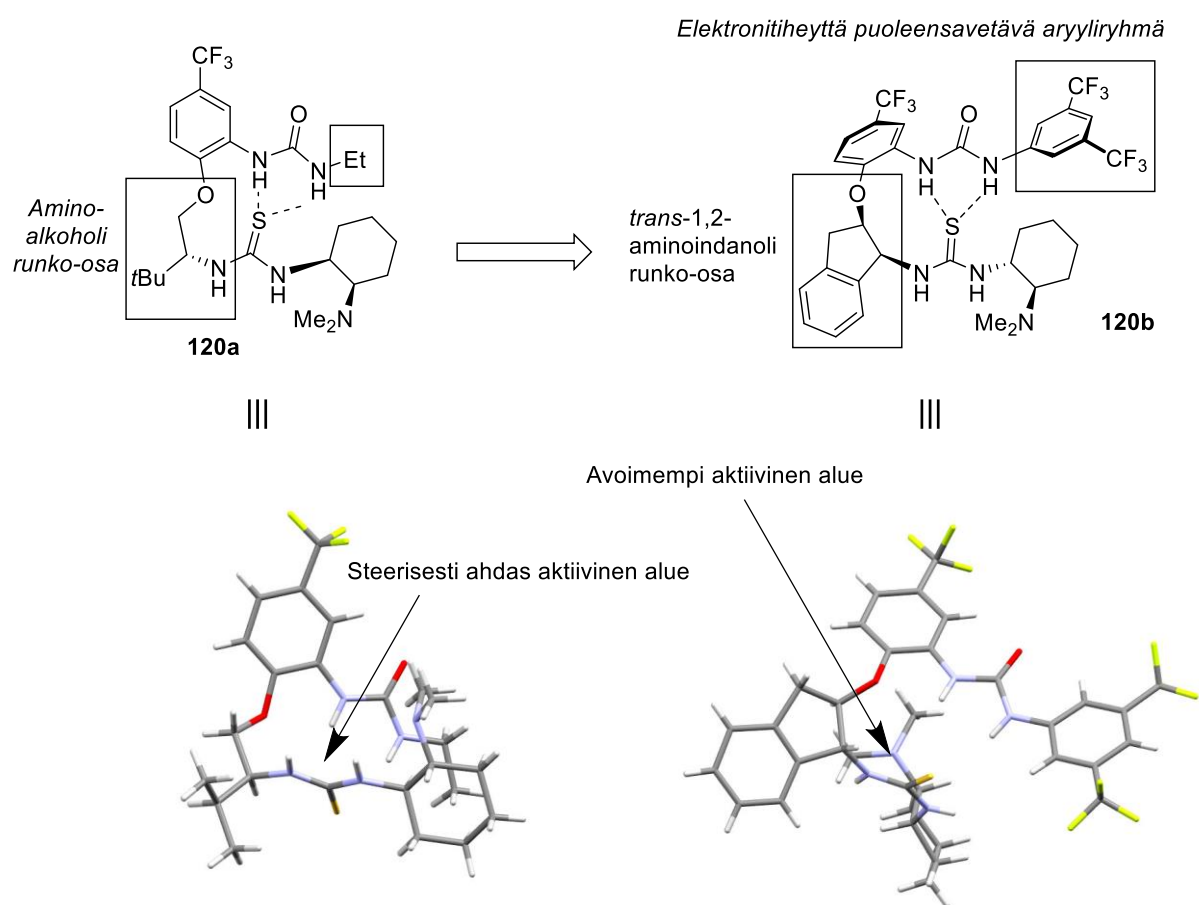
Kuva 11. Katalyytin bifunktionaalisuus. Elektrofiilin ja aktivoitun karbonyylin sitoutumisesta katalyyttiin. Tioureaan vetysidosten muodostuminen nitroryhmän kanssa kasvattaa hiilen elektrofiilisyyttä edesauttaen nukleofiilistä hyökkäystä hiileen.¹³¹

Takemoton¹³² kehittämä bifunktionaalinen katalyytti **117** sisältää elektrofiilejä aktivoivan vetysidosdonorin sekä Brønsted-emäs amiinin, jotka pystyy deprotonoimaan sopivia nukleofiilejä kuten aktivoituja karbonyyliyhdisteitä.¹³³ Takemoton katalyytti katalysoi malonaattien **116** ja nitro-olefiinien **118** välisiä Michael-additiota, jonka avulla pystyttiin tuottamaan erilaisia nitro-alkaaneja enantioselektiivisesti (Kaavio 44). Katalyytin ongelmana kuitenkin on elektro- ja nukleofiilin välinen kilpailu samasta vetysidosdonorista, minkä takia elektrofiilin aktivaatio pienenee reaktiossa.¹³³ Tämä johtuu katalyytin rakenteesta, missä kummatkin substraatit pystyvät vuorovaikuttamaan helposti tioureaan vetyjen kanssa, muodostamalla vetysidokset.



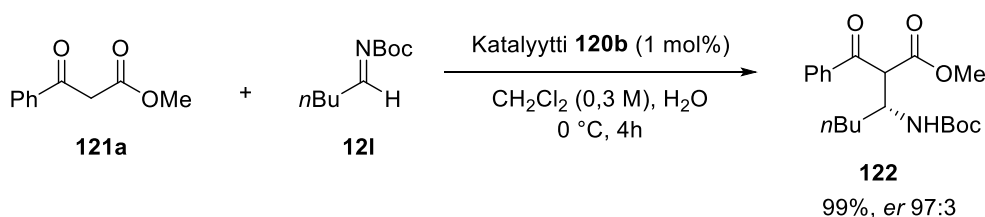
Kaavio 44. Takemoton bifunktionaalisen katalyytin katalysoima Michael reaktio.

Vuonna 2012 Pihkon ryhmä kehitti uuden foldameerikatalyytin¹³⁴ **120a**, joka perustuu aikaisempiin syntetisoituihin Takemoton **117** bifunktionaaliseen tioureakatalyyttiin sekä Smithin foldameerikatalyyttiin **113** (kuva 12). He huomasivat katalyytin **120a** etyyli-ureaosan taipuvan tioureaan päälle, vaikeuttaen kahden substraatin kiinnittymisen aktiiviseen kohtaan. Ratkaisuna ongelmaan he korvasivat katalyytin amino-alkoholi runko-osan jäykemmällä *trans*-1,2-aminoindanoli runko-osalla, joka mahdollistaa foldameerikatalyytin erilaisen muodon, muodostaen sopivamman aktiivisen kohdan substraateille (kuva 13).



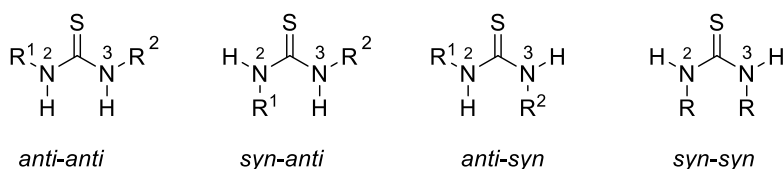
Kuva 12. Paranneltu foldameerikatalyytti **120b** pohjautuen Smithin katalyyttiin **113** ja Takemoton bifunktionaaliseen katalyyttiin **117**. Katalyyttien kiderakenteista huomataan, että katalyytin **120a** (YEKNUZ) aktiivinen kohta on steerisesti estynyt.¹³⁴ Katalyytissä **120b** (YEKPAH) kiderakenteesta huomataan aktiivisen kohdan olevan huomattavasti avoimempi.

He korvasivat myös Smithin katalyytin etyyliryhmän elektronitiheyttä voimakkaasti puoleensavetävällä aryyliiryhmällä, jonka tarkoituksena on tehostaa intramolekulaaristen vetysidosten voimakkuutta. Tuloksena saatiin paranneltu bifunktionaalinen foldameerikatalyytti **120b**, joka katalysoi aromaattisten lisäksi myös alifaattisten imiinien ja β -keto-estereiden välisiä Mannich-reaktiota enantioselektiivisesti (Kaavio 45).



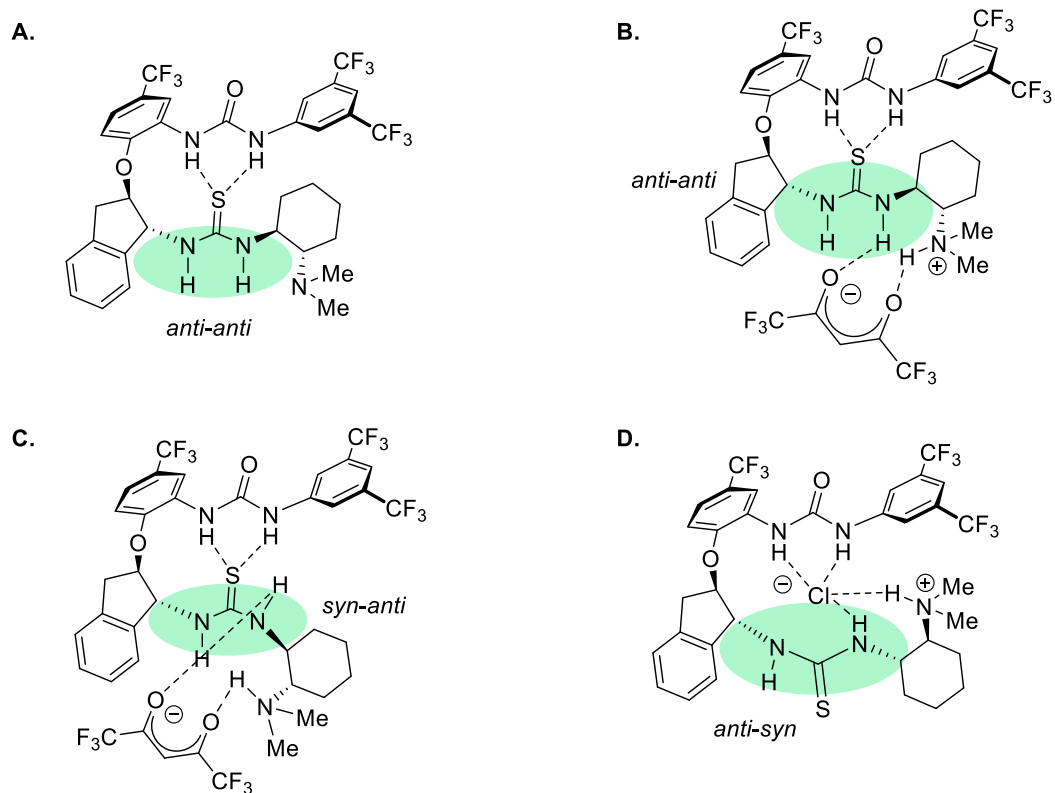
Kaavio 45. Foldameerikatalyytin **120b** katalysoima imiinin **121** ja β -keto-esterin **121a** välinen enantioselektiivinen Mannich-reaktio.¹⁰⁷

Myöhemmissä tutkimuksissa¹³⁵ osoitettiin, että alkuperäisen foldameerikatalyytin **120b** tehokkuus ei pelkästään johdu intramolekulaaristen vetysidosten muodostamasta elektrostaattisesta vuorovaikutuksesta. Tehokkuuteen vaikutti myös yhdisteen erilainen laskostuminen niin, että aktiivinen keskus on sopiva substraatille. Tioureaosa voi muodostaa neljä erilaista konformeeriä *anti-anti*, *syn-anti*, *anti-syn* ja *syn-syn*, jotka vaikuttavat katalyytin muotoon ja näin ollen substraattien kiinnittymiseen (kuva 13).^{136,137}



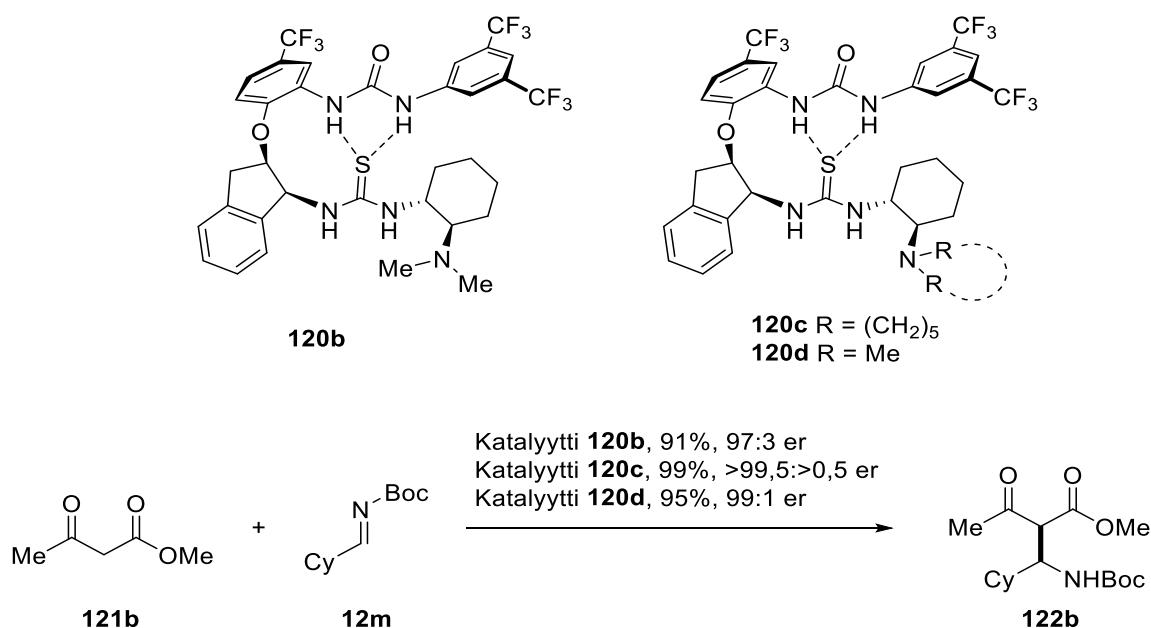
Kuva 13. Tioureaosan neljä eri konformeeriä. *Syn-syn*-konformeeri on epätodennäköinen isokokoisilla R-ryhmillä.

Katalyyttien laskostumiseen vaikutti erilaisten suolojen sitoutuminen katalyyttiin. Huomattiin, että alkuperäisesti havaitun laskostuneen katalyytin (ns. ”natiivi muoto”) intramolekulaariset vetysidokset pysyivät ennallaan heksafluoroasetyyliasetoni- (hfacac) tai trifluoroetikkahapposuolojen sitoutuessa aktiiviseen kohtaan, jolloin tioureaosan konformeeri oli energeettisesti suotuisa *anti-anti*-konfomeeri (A ja B, Kuva 14). Tutkimuksessa kuitenkin huomattiin, että katalyytti muodostaa myös energeettisesti epävakampaa *syn-anti*-konformeeriä (C, Kuva 14). Uudentyyppisen katalyytin laskostuminen huomattiin, kun läsnä oli suolahappoa. Katalyytin vetysidokset muodostuvat vastinanionin (Cl^-) ympärille, jolloin alkuperäinen intramolekulaariset vetysidokset urean- ja tioureaosan välillä katkeavat. Anioni-reseptorilaskoksen muodostuessa tioureaosa suosii *anti-syn*-konformeeriä (D, Kuva 14).



Kuva 14. Foldameerikatalyytin **120b** eri konformeerit.¹³⁵

Katalyyttien **120b-d** selektiivisyyksiä testattiin β -ketoestereiden ja imiinin välistä välisellä Mannich-reaktiolla ja huomattiin, että katalyytillä **120c** saavutettiin parempi saanto ja selektiivisyys kuin katalyyteillä **120b** ja **120d** (kaavio 46). Ryhmä huomasi, että erilaiset anionit voivat vaikuttaa katalyytin muotoon huomattavasti. Tämä johti päätelmään, että erilaisien anioneiden tai suolojen avulla voitaisiin säädellä foldameerikatalyytin rakennetta.



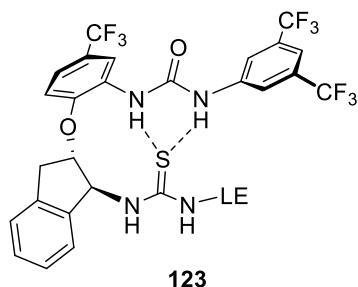
Kaavio 46. Foldameerikatalyyttien **120b-d** katalysoimat β -ketoesterin **121b** ja *N*-Boc suojatun imiinin **12m** väliset Mannich-reaktiot.¹³⁵

6.1 Synteettiset ketoreduktaasimimeetit ja niiden käyttö pelkistysreaktioissa

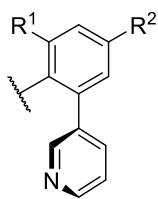
Synteettiset ketoreduktaasimimeetit **123** (SyKe), ovat foldameeriyhdisteitä jotka perustuvat aikaisempaan syntetisoituun foldameerikatalyyttiin **120b**, jota on käytetty enantioselektiivisissä Mannich-reaktioissa (Kaavio 45).^{138,139} SyKe-katalyytit ovat entsyymejä matkivia foldameeriyhdisteitä, jotka koostuvat samasta runko-osasta kuin foldameerikatalyytti **120b**, mutta tertiäärinen amiini on korvattu Lewis-emäsalayksiköllä (kuva 15).

Tässä työssä katalyytin tehokkuutta pyritään optimoimaan linkittämällä sopiva Lewis-emäsalayksikkö sen runko-osaan. Katalyytin pelkistystehokkuuteen ja selektiivisyyteen vaikuttaa muun muassa Lewis-emäsalayksikön koko, rakenne sekä substituenttien aiheuttamat elektroniset vuorovaikutukset.

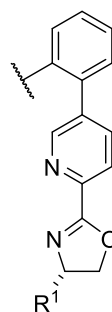
SyKe-katalyytti



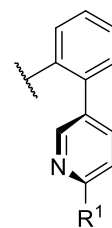
Lewis-emäsalayksiköitä (LE)



- 124a** R¹ = H, R² = H
124b R¹ = H, R² = Cl
124c R¹ = H, R² = Me
124d R¹ = Me, R² = Me



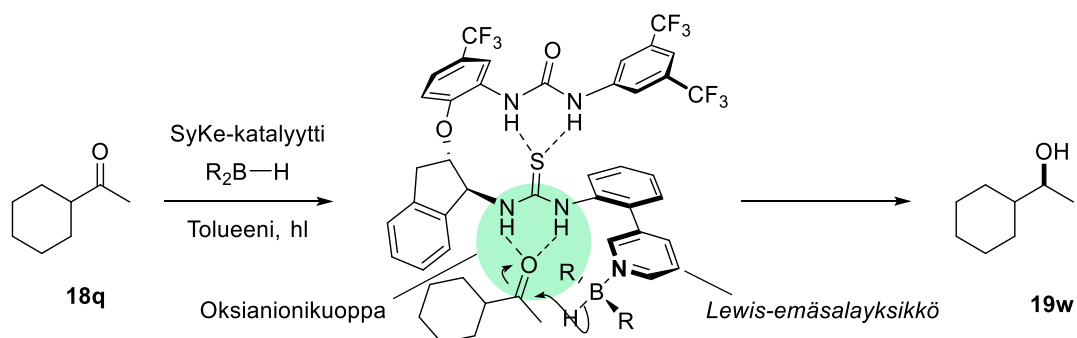
- 125a** R¹ = Ph
125b R¹ = Bn
125c R¹ = *i*-Pr



- 126a** R¹ = *i*-Pr
126b R¹ = Cy

Kuva 15. Tämän Pro gradu -projektin kohdemolekyylit: Synteettinen ketoreduktaasikatalyytti **123** erilaisilla Lewis-emäsalayksiköillä **124-126**

Katalyytin toiminta perustuu samalla tavalla sen bifunktionaalisuuteen. Tioureaosan vedyt pystyvät aktivoimaan karbonyyliryhmiä, tehden karbonyylihiilestä elektrofiilisemmän. Katalyytin urean ja tioureaosan välille muodostuvat intramolekulaariset vetysidokset vahvistavat tätä efektiä. Lewis-emäsalayksikön tarkoituksena on aktivoida Lewis-happoa tekemällä sen substituentista (hydridistä) vahvemman nukleofiilin.¹⁴⁰ Katalyytin tioureaan päähän kiinnitetty Lewis-emäsalayksikkö koostuu sopivan kokoisesta aniliini-pyridiinirengassysteemistä, jossa pyridiinin typpi toimii Lewis-emäksenä. Lewis-emäs ja Lewis-happo muodostavat happo-emäsadduktin, joka osallistuu pelkistysreaktioon (kaavio 47). Katalyytin enantioselektiivisyyteen pyritään vaikuttamaan Lewis-emäsalayksikön rakennetta muokkaamalla. Sopivan pituisella ja jäykällä emäsosalla voitaisiin mahdollisesti vaikuttaa substraatin ja hydridilähteen väliseen vuorovaikutukseen, niin että nukleofiilin hyökkäys tapahtuisi ainoastaan karbonyylihiilen toiselta puolelta.



Kaavio 47. Bifunktionaalisen SyKe-katalyytin toimintaperiaate sykloheksyylimetyyliketonin **18q** pelkistyksessä. Katalyytin tioureaan vetyjen ja karbonyylihapen vapaiden elektroniparien välille muodostuvat vetysidokset tekevät karbonyylihiilestä elektrofiilisemmän. Samanaikaisesti Lewis-emäsosa aktivoi hydridipelkistintä tehden hydridistä vahvemman nukleofiilin.

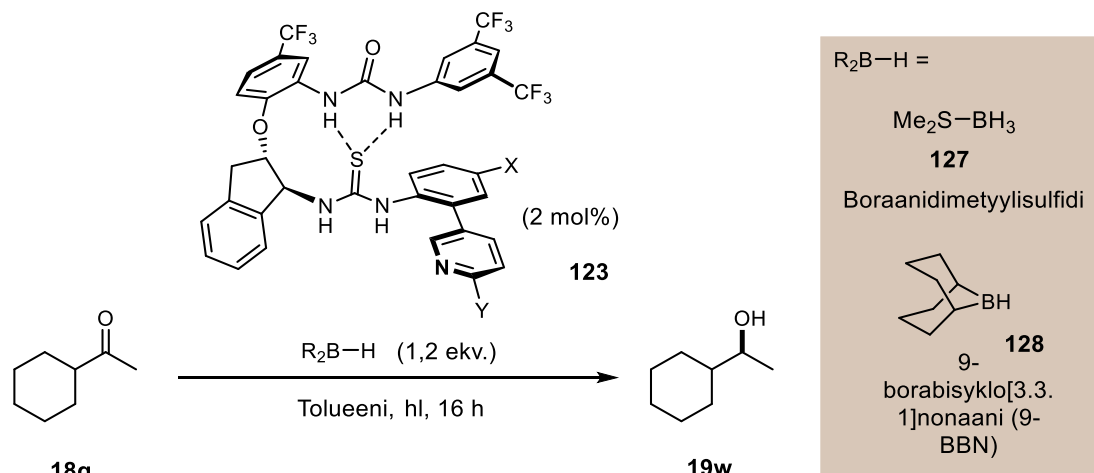
6.1.1 Aikaisemmat tulokset

Toni Väisäsen Pro gradu -projektissa vuonna 2019 syntetisoitiin erilaisia SyKe-katalyyttejä ja Lewis-emäsalayksiköitä. Katalyyttien pelkistystehokkuutta testattiin sykloheksyylimetyyliketonin pelkistyksissä kahdella eri hydridipelkistimellä.¹⁴¹ Pelkistysreaktiot suoritettiin yhdeksällä erilaisella katalyytillä, joiden hydridilähteinä käytettiin boraani-dimetyylisulfidia **127** ja 9-borabisyklo[3.3.1]nonaania **128** (9-BBN) (taulukko 4).

Isokokoisemmalla 9-BBN-pelkistimellä saavutettiin keskinkertaiset enantioselektiivisyydet katalyyteillä **123j** ja **123p**, joiden emäs-alayksiköiden *para*-asemassa suhteessa amiiniryhmään olivat kiinni elektronitiheyttä puoleensavetävä trifluorometyyli-ryhmä tai elektronitiheyttä luovuttava metoksi-ryhmä (rivit 10 ja 16, taulukko 4).

Pelkistysreaktioiden perusteella voidaan päätellä, että katalyytin emäs-alayksiköiden substituentit ja hydridilähde vaikuttavat reaktion enantioselektiivisyyteen. Parhaiten sykloheksyylimetyyliketonin pelkistykseen sopivat katalyytit, joiden Lewis-emäsalayksiköiden *para*-asemassa amiiniryhmän suhteen olivat voimakkaasti elektronitiheyttä luovuttavia tai puoleensavetäviä substituentteja.

Taulukko 4. Toni Väisäsen suorittamat SyKe-katalysoidut sykloheksyylimetyyliketonin pelkistykset boraanihydridillä sekä 9-BBN:lla¹⁴¹



Rivi	Katalyytti 123	X	Y	Pelkistin	er ^a
1	a	CF ₃	H	BH ₃ · SMe ₂	51:49
2	b	CF ₃	Me	BH ₃ · SMe ₂	50:50
3	c	CF ₃	<i>t</i> -Bu	BH ₃ · SMe ₂	50:50
4	d	H	H	BH ₃ · SMe ₂	51:49
5	e	H	Me	BH ₃ · SMe ₂	50:50
6	f	H	<i>t</i> -Bu	BH ₃ · SMe ₂	50:50
7	g	OMe	H	BH ₃ · SMe ₂	52:48
8	h	OMe	Me	BH ₃ · SMe ₂	51:49
9	i	OMe	<i>t</i> -Bu	BH ₃ · SMe ₂	51:49
10	j	CF ₃	H	9-BBN	61:39
11	k	CF ₃	Me	9-BBN	50:50
12	l	CF ₃	<i>t</i> -Bu	9-BBN	50:50
13	m	H	H	9-BBN	55:45
14	n	H	Me	9-BBN	50:50
15	o	H	<i>t</i> -Bu	9-BBN	50:50
16	p	OMe	H	9-BBN	67:33
17	q	OMe	Me	9-BBN	51:49
18	r	OMe	<i>t</i> -Bu	9-BBN	50:50

a. Enantiomeerisuhteet määritetty kaasukromatografialla. Lämpötila 75 °C, virtausnopeus 1,88 ml/min, kantajakaasuna helium, kolonni Astec CHIRALDEX® B-DM

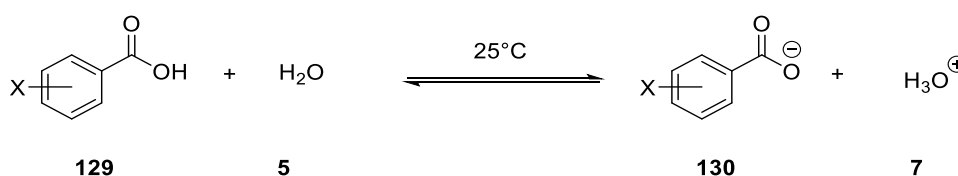
6.1.2 Lewis-emäksen substituentin elektroniset vaikutukset

Yksi katalyytin selektiivisyyteen vaikuttavista asioista on Lewis-emäsalayksikön para-asemassa suhteessa amiiniryhmään olevien substituenttien elektroninen efekti, joka vaikuttaa katalyytin ja substraatin väliseen sitoutumiseen. Substituentit voivat luovuttaa joko elektronitiheyttä konjugoituun π -systeemiin tai vetää elektronitiheyttä puoleensa resonanssin tai induktion kautta.

Elektronisen efektin vaikutusta reaktionopeuteen voidaan tarkastella Hammett-yhtälössä käytettäviä σ^p -arvon suuruuksia. Hammett σ -arvot ovat kokeellisesti määritettyjä vakioita, jotka kuuluvat Hammett-yhtälöön (1). Vakiot ovat määritetty kokeellisesti erilaisten *meta*- tai *para*-substituoidujen bentsoehappojen **129** ionisaationopeuksien avulla, joita on verrattu tavalliseen bentsoehapon ionisoitumisnopeuteen (kaavio 48). Substituentit itsessään eivät osallistu reaktioon, vaan vaikuttavat elektronisen efektin kautta karboksyylihapon happamuuteen ja näin ollen reaktionopeuteen sekä tasapainoon.¹⁴²

$$\log\left(\frac{k}{k_0}\right) = \rho\sigma, \quad (1)$$

missä k on *para*- tai *meta*-substituoidun bentsoehapon nopeusvakio, k_0 on bentsoehapon ionisaationopeus 25°C lämpötilassa, ρ on vakio, joka riippuu reaktiityypistä. σ on kokeellisesti määritetty vakio, joka riippuu bentsoehapon *para*- tai *meta*-substituentista.



Kaavio 48. Substituoidun karboksyylihapon **129** ionisaatioreaktio.¹⁴²

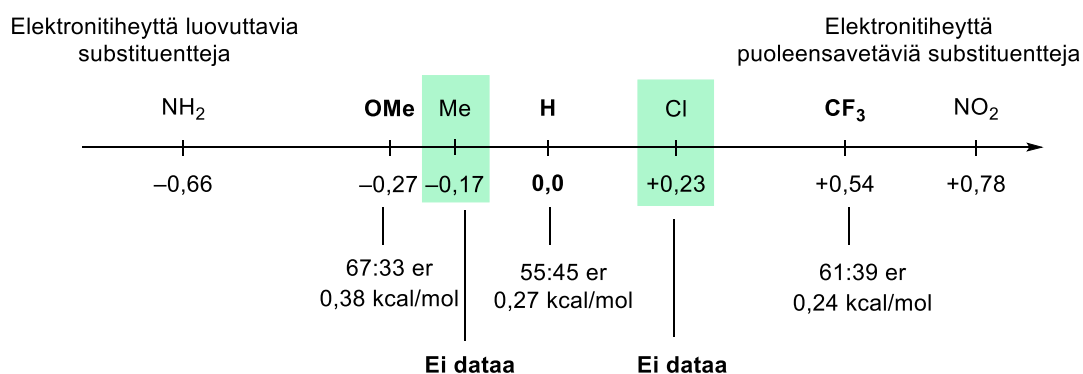
σ^p -arvojen ja enantioselektiivisyyden välisen lineaarisen korrelaation määrittämisessä voidaan muodostaa kuvaaja, jossa Gibbsin energia voidaan esittää σ^p -arvon funktiona. Gibbsin energia määritellään yhtälön (2) mukaisesti

$$\Delta\Delta G^\ddagger = -RT\ln(K) = -RT\ln\left(\frac{\text{enantioomeeri A}}{\text{enantioomeeri B}}\right), \quad (2)$$

missä $R = 8,314 \text{ J mol}^{-1}\text{K}^{-1}$ ja $T =$ reaktiolämpötila. Tasapainovakio K voidaan ilmaista enantiomeerisuhteina. Enantiomeeri A on se enantiomeeri, jota muodostuu reaktiossa vähemmän kuin enantiomeeri B:tä.

Tässä tapauksessa tarkastelemme *para*-substituentin σ^p -arvoja, jonka positiivinen σ -arvo kertoo substituentin olevan elektroneja puoleensavetävä ryhmä, kun taas negatiivinen σ -arvo kertoo substituentin olevan elektroniheyttä luovuttava ryhmä.¹⁴³ Yllä olevien SyKe-katalyyttien selektiivisyyttä pelkistysreaktioissa voidaan vertailla *para*-asemassa amiiniryhmän suhteen olevien substituenttien σ^p -arvoja ja pelkistystuotteiden enantiomeerisuhteita. Huomattiin, että trifluorometyyliryhmä ($\sigma^p = +0,54$) ja metoksiyhmän ($\sigma^p = -0,27$) antoivat paremman enantiomeerisuhteen kuin vety-substituentti ($\sigma^p = 0,0$) (kuva 16). Vety-substituentilla saavutettiin yllättävästi matala enantiomeerisuhte, jonka syytä

ei tiedetä. Kolmen datapisteen perusteella ei voi vielä sanoa, onko σ^p -arvojen ja katalyytin selektiivisyyden välillä korrelaatiota. Hypoteesina voidaan pitää, että *para*-substituenttien elektroniset efektit vaikuttavat katalyytin enantioselektiivisyyteen. Jotta korrelaatio voitaisiin selvittää, tarvitaan trifluorometyyli- ja metoksisubstituenttien väliltä uusia datapisteitä, kuten metyyli- ja kloorisubstituenttien vaikutukset.



Kuva 16. Erilaisten SyKe-katalysoitujen pelkistysreaktioissa saatujen tuotteiden enantiomeerisuhteet. Kuvassa on myös ilmoitettu *para*-asemassa olevien funktionaalisten ryhmien σ^p - ja Gibbsin energia-arvot

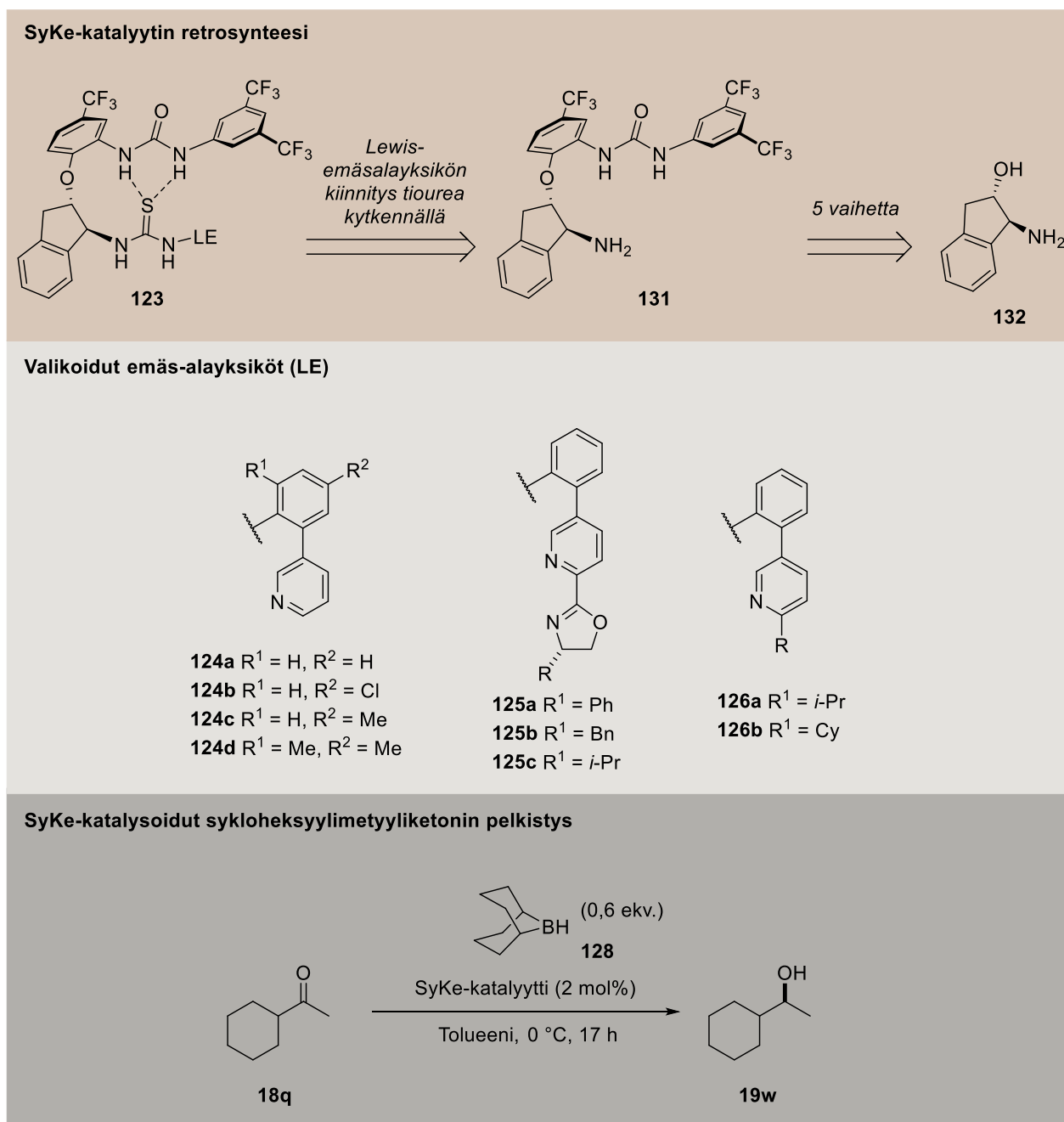
7. Tulokset

Uusien SyKe-katalyyttien synteesi aloitettiin edellä mainittujen tulosten ja hypoteesin pohjalta (Kuva 16). Lewis-emäsalayksiköiden synteisiin valittiin yhdisteitä, joiden *para*-asemassa suhteessa amiiniryhmään olisi erilaisia elektronitiheyttä vetäviä ja luovuttavia ryhmiä. Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää metyyli- ja kloorisubstituenttien vaikutus SyKe-katalysoiduissa pelkistysreaktioissa sekä selvittää, onko Hammett- σ^p -arvojen ja selektiivisyyden välillä selvää korrelaatiota.

Uusien katalyyttien lisäksi katalyytti **123m** syntetisoitiin uudelleen, sen selektiivisyyden varmentamiseksi. Aniliini-pyridiiniemäsosien **124** lisäksi pyrittiin syntetisoimaan kolme kiraalista emäs-alayksikköä **125** sekä kaksi alkyylisiä pyridiini-aniliini emäs-alayksikköä **126**. Lopuksi sykloheksyyli-metyyliketonin **18q** pelkistyskokeet toistettiin samoilla olosuhteilla ja pelkistimellä kuin aikaisemmin¹⁴¹.

Emäsosat liitettiin aikaisemmin syntetisoidun katalyytin runko-osaan **123** deprotonoimalla emäsosan amiiniryhmä natriumhydridillä, jonka jälkeen deprotonoitunut amiini hyökkää isotiosyanaattiin muodostaen valmiin katalyytin. Katalyytin runko-osan synteesi voidaan

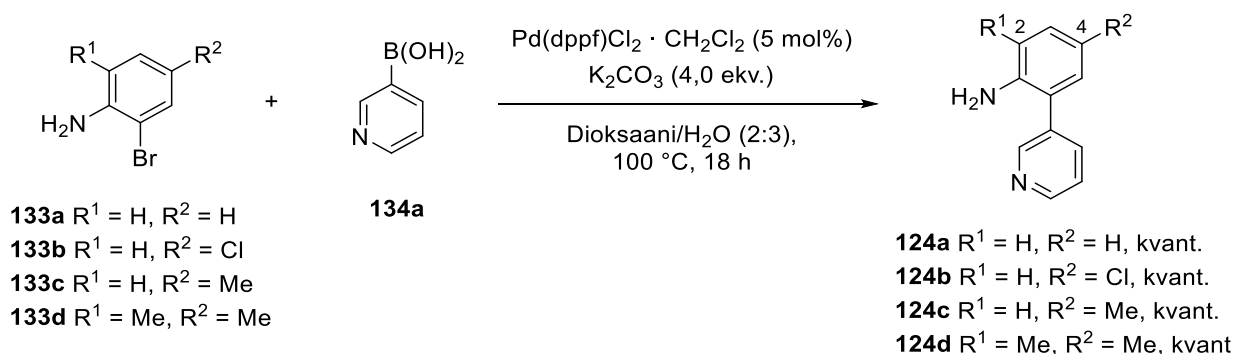
suorittaa useiden grammojen mittakaavassa. Runko-osan **123** synteesireitti kattaa viisi vaihetta¹³⁸ (kaavio 49). Tässä Pro gradu projektissa keskityttiin erilaisien emäsosien synteesiin ja valmiiden katalyyttien enantioselektiivisyyden määrittämiseen alkyylisen ketonin pelkistysreaktiossa.



Kaavio 49. SyKe-katalyytin **123** retrosynteesireitti, erilaisia Lewis-emäsalayksiköitä sekä SyKe-katalysoitu sykloheksyylimetyyliketonin pelkistys

7.1 Emäsalayksiköiden synteesi

Ensimmäisessä vaiheessa syntetisoitiin neljä erilaista Lewis-emäsalayksikköä (kaavio 50). Emäsosien synteessissä käytettiin Suzuki-kytkentämenetelmää hiili–hiili-sidosten muodostamiselle.¹⁴⁴ Emäsosiksi valittiin yhdisteitä, jotka saattaisivat olla sopivan pituisia ja jäykkiä rakenteeltaan, jotta pelkistimen aktivaatio olisi mahdollisimman tehokasta. Lewis-emäsyhdisteiksi valikoitui aniliini-pyridiiniyhdisteitä erilaisilla 2- ja 4- asemissa aniliinirenkaassa olevilla substituenteilla. Kaikkien emäsosien reaktiot tuottivat kvantitatiivisen saannon tuotteita. NMR analyysi osoitti yhdisteissä kiinni olevan dioksaania ja etyyliasettaattia.

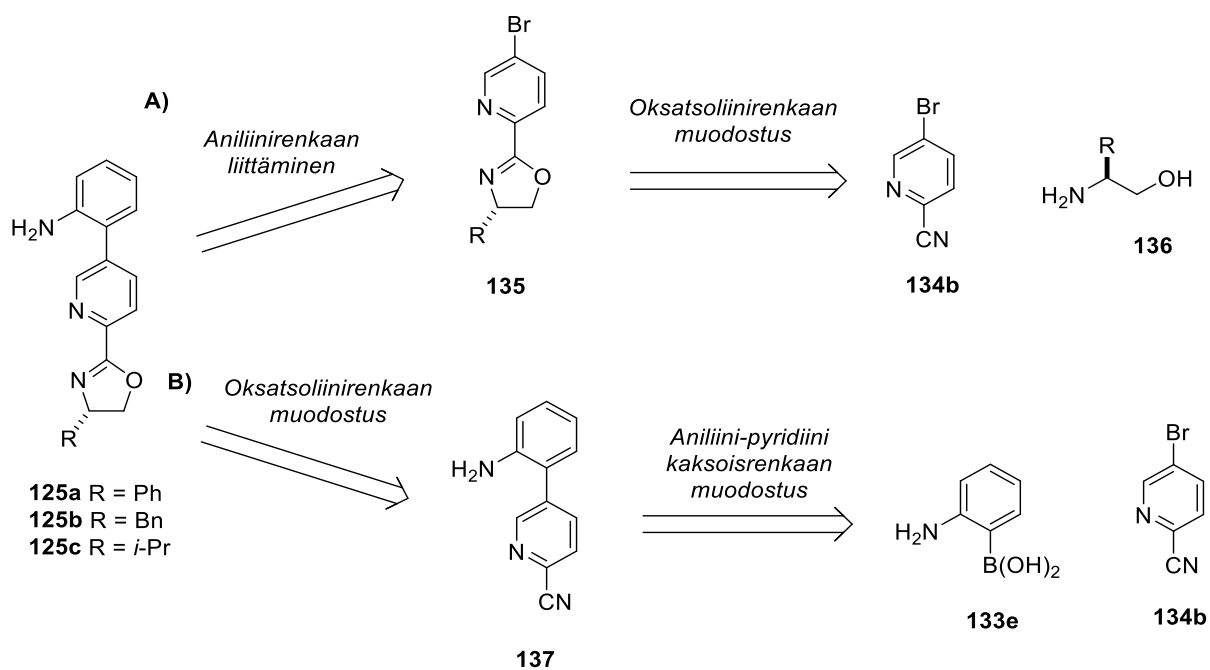


Kaavio 50. Emäsalayksikköjen **124** synteesi Suzuki–kytkentäreaktioilla.

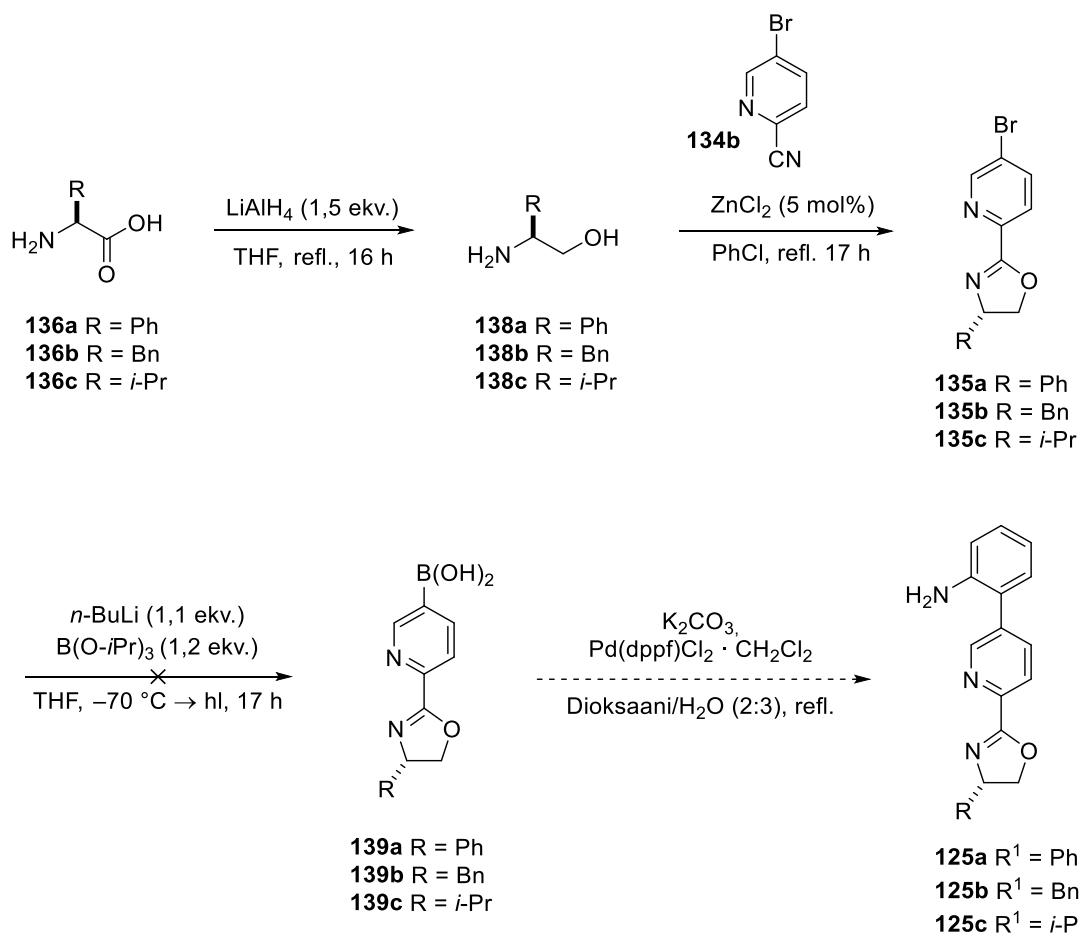
7.2 Kiraalisten emäs-alayksiköiden synteesi aminoalkoholeista

Aniliini-pyridiini-emäsyhdisteiden lisäksi pyrittiin syntetisoimaan kolme erilaista kiraalista Lewis-emäsalayksikköä **125**. Emäsalayksiköt koostuvat pyridiini- ja aniliinirenkaan lisäksi aminoalkoholista syntetisoidusta kiraalisesta viisirenkaisesta oksatsoliinirenkaasta. Kiraalisen emäsosan synteesiä voidaan lähestyä kolmella erilaisella reitillä (kaavio 51).

Reitissä A aminoalkoholi liitetään syanopyridiiniin, jolloin muodostuu pyridyylioksatsoliiniyhdiste **135**. Yhdisteeseen lopuksi aniliiniyhdiste liitettäisiin Suzuki-kytkentäreaktiolla (A, Kaavio 51). Toinen vaihtoehto on ensiksi liittää aniliini- ja pyridiinirengas Suzuki-kytkentäreaktiolla, jolloin lopuksi aminoalkoholi ja pyridiinin syanoryhmä muodostaisi oksatsoliinirenkaan (B, Kaavio 51).



Kaavio 51. Retrosynteesireitit kiraalisten emäs-alayksiköiden synteesiin. Reitissä A aminoalkoholi **136** ja 2-syanopyridiini **134b** muodostaa pyridyyliokstatsoliiniyhdisteen **135**, jonka jälkeen aniliinirengas liitetään, jolloin saadaan yhdiste **125**. Reitissä B aniliini- **133e** ja pyridiinirenkaan **134b** välille muodostetaan hiili–hiili-sidos, jonka jälkeen aminoalkoholi **136** liitetään yhdisteeseen **137**, jolloin saadaan kiraalinen oksatsoliini Lewis-emäs **125**.



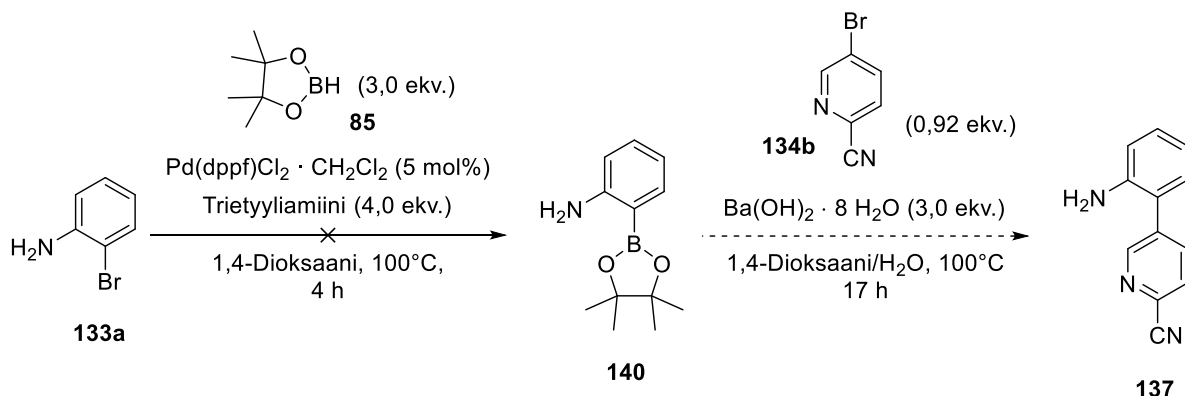
Kaavio 52. Kiraalisten emäs-alayksiköiden **125** synteesireitti (Reitti A).

Kiraalisten Lewis-emästen synteesi aloitettiin pelkistämällä kaupallisesti saatavia enantiopuhtaita aminohappoja L-valiinia, L-fenyyialaniinia ja D-fenyyloglysiiniä litiumalumiinihydridillä (kaavio 52). Litiumalumiinihydridin etuna muihin pelkistimiin verrattuina tuotteen helppo puhdistus. Sammutuksen jälkeen reaktioseos suodatettiin ja pestiin, jonka jälkeen aminoalkoholi voitiin käyttää seuraavassa reaktiossa.

Pyridyylioksatsoliiniyhdisteiden **135** synteesissä käytettiin aikaisemmin tunnettua synteesimenetelmää,¹⁴⁵ jossa tehtiin 3-bromo-6-syanopyridiinin ja β -aminoalkoholin välinen kytkentäreaktio sinkki(II)kloridi katalysoimana (kaavio 52). Seuraavassa vaiheessa pyridyylioksatsoliiniyhdisteiden **135** booraus ja litiointi epäonnistui useista yrityksistä huolimatta. Reaktiossa oksatsoliinirengas voi reagoida litioinnin aikana *n*-butyyllitiumin kanssa, jolloin oksatsoliinirengas aukeaa.^{146,147} Näin ollen kyseinen synteesireitti kiraalisille Lewis-emäs-alayksiköille oli hylättävä.

Kiraalisen emäs-alayksikön muodostukseen kokeiltiin vaihtoehtoista synteesireittiä B (kaavio 53). Synteesi aloitettiin tekemällä hiili–hiili-sidos ensin pyridiini- ja aniliinirenkaan välille käyttämällä tunnettua menetelmää.¹⁴⁸ Tällä tavoin synteesin viimeiseksi vaiheeksi pyrittiin jättämään oksatsoliinirenkaan muodostus, jotta organometallin hyökkäykseltä

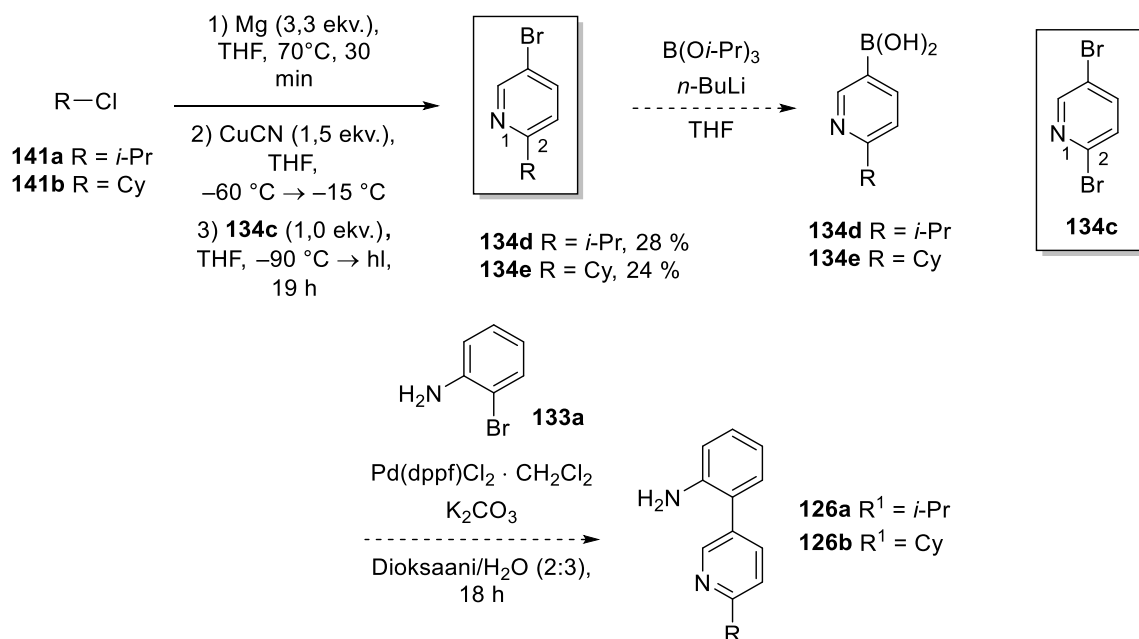
renkaaseen välttyttäisiin. Reaktio ei kahdesta yrityksestä huolimatta onnistunut. NMR-spektrit osoittivat ainoastaan lähtöaineiden läsnäolon yli vuorokauden reaktioajan jälkeen.



Kaavio 53. Aniliini- ja pyridiinirengaan liittäminen kaksivaiheisen reaktion avulla (Reitti B).

7.3 Alkyylisten Lewis-emäs-alayksiköiden synteesi

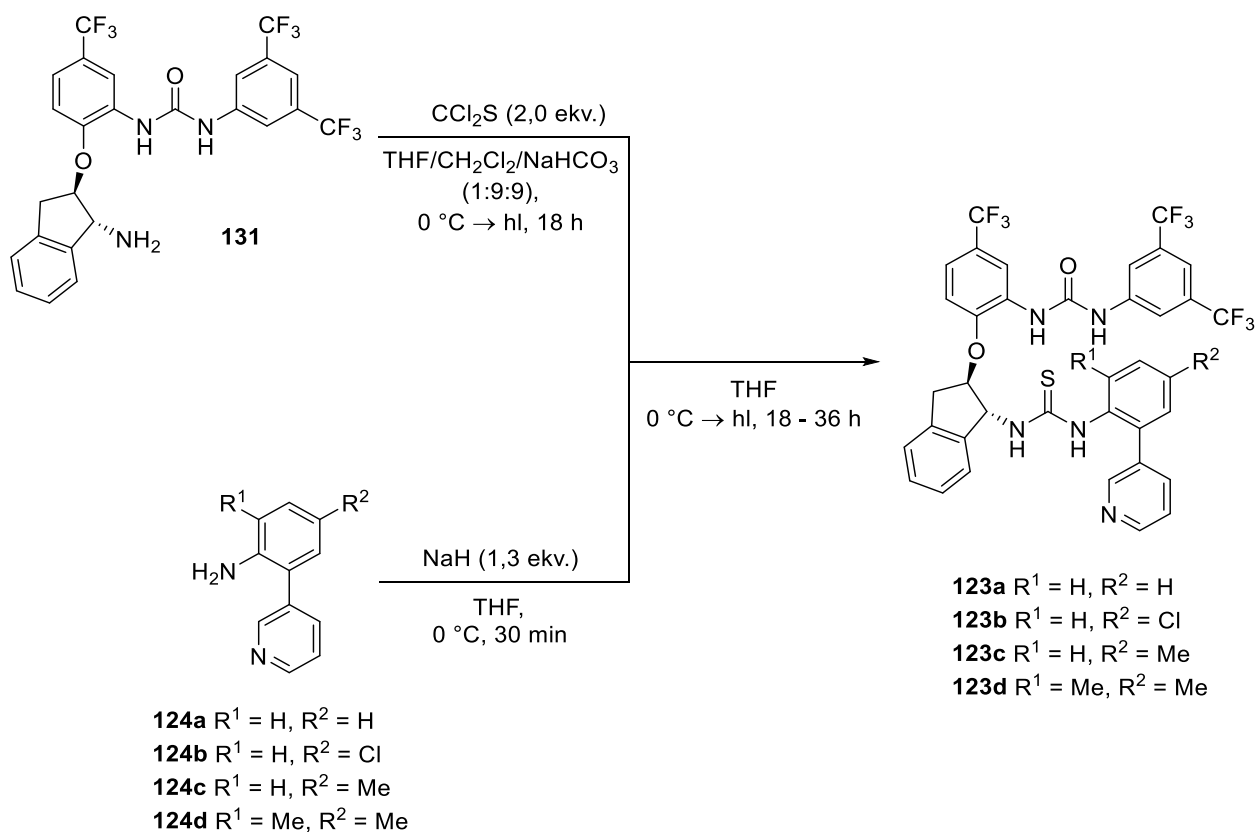
Alkyylisten Lewis-emäsalayksiköiden synteesi aloitettiin tekemällä kaksi erilaista alkyylistä-pyridiinirengasosaa **134**. Synteesi aloitettiin muodostamalla Grignardin reagenssi alkyylikloridista ja magnesiumista, jonka jälkeen siitä muodostetaan organokupraatti kupari(I)syanidilla. Lopuksi 2,4-dibromipyridiini reagoi organokupraatin kanssa muodostaen hiili–hiili-sidoksen alkyylin ja pyridiinin välille.¹⁴⁹ 19 tunnin sekoituksen jälkeen reaktio oli kulunut loppuun, ja tuotteen puhdistuksen jälkeen saatiin pyridyylialkyyliyhdiste (kaavio 54). Yhdiste **134e** NMR:än mukaan oli edelleenkin epäpuhdas puhdistuksesta huolimatta, mutta spektreistä oli tulkittavissa tuotteen muodostuneen (liite 12). Alkyylisten emäs-alayksiköiden synteestistä lopulta luovuttiin, kun aikaisemmissa tutkimuksissa havaittiin niiden olleen epäselektiivisiä alkyylisten ketoneiden pelkistysreaktioissa (taulukko 4).



Kaavio 54. Alkyylisten Lewis-emäsalayksiköiden **126** synteesireitti

7.4 SyKe-katalyytin synteesi

SyKe-katalyytti muodostettiin käyttämällä jo valmiiksi syntetisoitua katalyytin runko-osaa,¹³⁴ johon emäsalayksiköt kiinnitettiin. Reaktion aluksi katalyytin runko-osan **131** amiiniryhmään muodostettiin tioureaosa ja lopuksi natriumhydridillä deprotonoitu emäsalayksikkö **124** liitettiin katalyytin runkoon **131**. TLC-analyysit osoittivat jokaisen katalyytin reaktioseoksessa paljon epäpuhtauksia, minkä takia raakatuote puhdistettiin pylväskromatografialla. Puhdistuksen tuloksena saatiin toimivia SyKe-katalyyttejä keskinkertaisilla saannoilla (kaavio 55).



Kaavio 55. SyKe-katalyytin **123** synteesi. Syntetisoidut Lewis-emäsalayksiköt **124** kiinnitetään SyKe-katalyytin runko-osaan **131**

SyKe-katalyytin **123b**, jonka emäs-alayksikössä R^2 -asemassa oleva kloori tarvitsi pidemmän reaktioajan (36 h). Suhteessa amiiniryhmään *para*-asemassa oleva kloori vetää induktiivisen efektin takia elektronihiyyttä puoleensa, joka heikentää deprotonoidun amiiniryhmän nukleofiilisyyttä samalla hidastaen deprotonoidun emäsalayksikön sekä tiofoureaosan välistä reaktiota. Katalyytin **123d** muodostus epäonnistui useasta yrityksestä ja pitkistä reaktioajoista huolimatta. Todennäköisesti Lewis-emäs alayksikön **124d** metyyliiryhmät luovat steerisen esteen emäksen ja katalyytin rungon välille, jolloin reaktio ei toiminut.

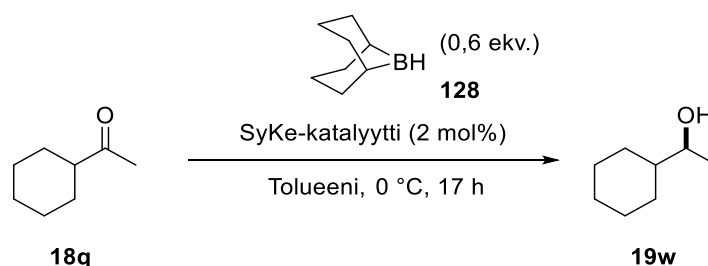
7.5 SyKe-katalysoidut pelkistysreaktiot

SyKe-katalysoidun pelkistysreaktion enantioselektiivisyyttä tutkittiin sykloheksaanimetyyliketonin **18q** pelkistyksillä. Reaktio-olosuhteissa käytettiin samoja olosuhteita kuin aikaisemmissa pelkistysreaktioissa¹⁴¹, jotta tulokset olisivat vertailukelpoisia. Pelkistysreaktiot toistettiin samoilla katalyyteillä ja reaktio-olosuhteilla, jotta kaasukromatografialla määritetyt enantiomeerisuhteet olisivat luotettavia. Pelkistysreaktioiden

jälkeen alkoholituotteet silyloitiin bis(trimetyylisilyyli)asetamidilla (BSA), yhdisteiden liikkuvuuden parantamiseksi.¹⁵⁰

Enantioselektiivisin katalyytti oli **123b**, jonka 4-asemassa oli elektronitheyttä puoleensavetävä kloorisubstituentti (rivi 2, Taulukko 5). Katalyytit **123a** ja **123c** olivat yhtä selektiivisiä tuottaen alkoholituotteita enantioselektiivisyydellä 63:37 (Rivi 1 ja 3, taulukko 5). Katalyytillä **123a** (H–H) saavutettiin korkeampi enantioselektiivisyys (rivi 1, taulukko 5), kuin aikaisemman tutkimuksen pelkistyksessä (taulukko 4). Pelkistysreaktiot toistettiin samoilla katalyyteillä ja olosuhteilla. Tuotteiden enantiomeerisuhteet pysyivät lähestulkoon samana. Enantiomeerisuhteista laskettiin keskiarvo ja tulokset ovat taulukoitu alla olevaan taulukkoon. Enantiomeerisuhteiden perusteella pelkistysreaktiot ovat toistettavissa ja tulokset luotettavia.

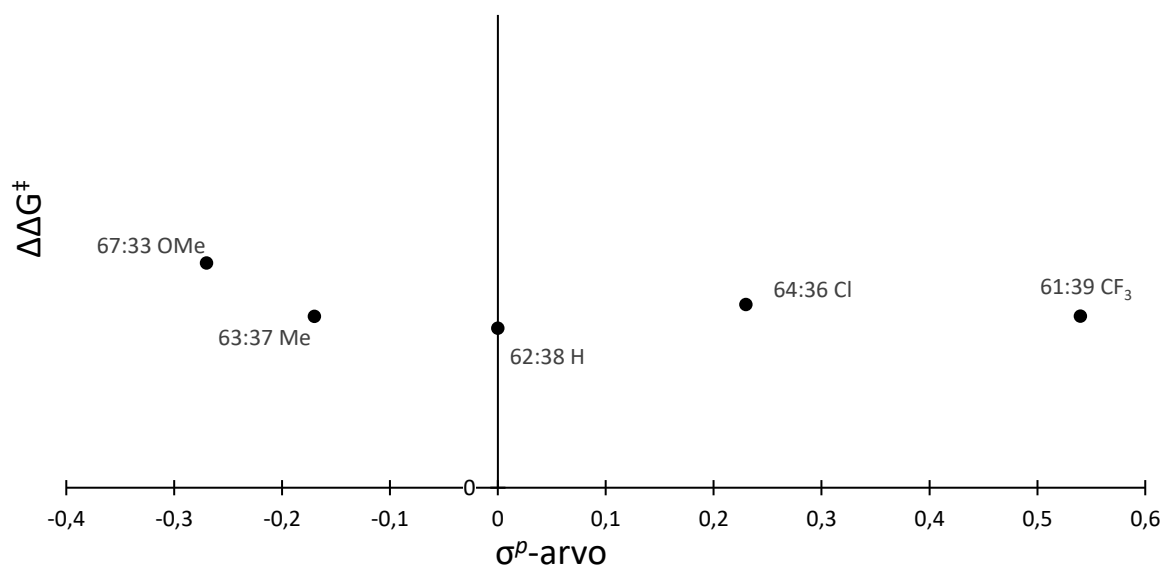
Taulukko 5. SyKe-katalysoitu alkyyliketoinin pelkistysreaktio, tuotteiden enantiomeerisuhteet er ja katalyyttien Lewis-emäsalayksiköiden *para*-substituenttien σ^p -arvot



Rivi	Katalyytti	Reaktio 1 er	Reaktio 2 er	er _{k.a}	σ^p
1	123a	63:37	60:40	62:38	0
2	123b	66:34	64:36	65:35	+0,23
3	123c	63:37	63:37	63:37	-0,17

Katalyytillä **123b**, jonka Lewis-emäsalayksikön *para*-asemassa suhteessa amiiniryhmään oleva kloorilla saavutettiin parempi selektiivisyys kuin *para*-trifluorometyylisubstituentilla, vaikkakin kloorin σ^p -arvo on pienempi kuin trifluorometyylin (rivi 5 ja 6, taulukko 6). Toisaalta metyyliiryhmän omaava katalyytin **123c** selektiivisyys oli pienempi kuin metoksiiryhmän omaavan katalyytin **123b**, jona σ^p -arvo on negatiivisempi kuin metyylin (rivi 1 ja 2, taulukko 6). Jokaiselle pelkistysreaktiolle Gibbsin energiat saadaan laskettua käyttämällä yhtälöä (2). Esimerkilaskuna käytetty pelkistysreaktiota, jonka *para*-substituenttina oli metyyli. Tuotteiden enantiomeerisuhteeksi saatiin 63:37. Saatujen datapisteiden jälkeen, voidaan muodostaa kuvaaja Gibbsin energiat σ^p -arvojen funktiona (Taulukko 6)

$$\Delta\Delta G^\ddagger = -8,314 \frac{\text{J}}{\text{molK}} \cdot 273,15 \text{ K} \cdot \ln\left(\frac{37}{63}\right) = 1208,648 \frac{\text{J}}{\text{mol}} \approx 1,21 \frac{\text{kJ}}{\text{mol}} \approx 0,29 \frac{\text{kcal}}{\text{mol}}$$

Taulukko 6. *para*-Substituenttien Hammett σ^p -arvot suhteessa Gibbsin energioihin

Rivi	Substituentti	er	σ^p	$\Delta\Delta G^\ddagger$ (kcal/mol)
1	OMe	67:33	-0,27	0,38
2	Me	63:37	-0,17	0,29
3	H	62:38	0,0	0,27
4	Cl	64:35	+0,23	0,31
5	CF ₃	61:39	+0,54	0,24

Kuvaajasta huomataan, että $\Delta\Delta G^\ddagger$ ja σ^p -arvojen välinen lineaarinen korrelaatio on erittäin heikko, josta voidaan vetää johtopäätös, että Lewis-emäsalayksiköiden *para*-substituenttien elektroninen vaikutus katalyytin selektiivisyyteen on pieni. Todennäköisesti substituentit saattavat vaikuttaa heikkojen vuorovaikutusten kautta katalyytin laskostumiseen, samalla tavalla kuin katalyyttien **120b**, **118c** ja **118d** laskostumiseen vaikuttaa rungon rakenne sekä tertiääriseen amiiniosan substituentit.¹³⁹ Katalyytin laskoksen muoto taas vaikuttaa katalyytin tehokkuuteen ja selektiivisyyteen.

8. Yhteenveto

Työssä onnistuttiin syntetisoimaan neljä erilaista pyridiini-aniliini-emäsalayksikköä, kolme uutta erilaista pyridyylisatsoliiniyhdistettä sekä kolme erilaista SyKe-katalyyttiä. SyKe-

katalysoidut sykloheksyyylimetyyliketonin pelkistykset toistettiin, jotta tulokset olisivat vertailukelpoisia. Reaktio-olosuhteina käytettiin samoja parametreja kuin aiemmassa tutkimuksessa.

Aniliinipyridiini-emäsosien synteesissä Suzuki-kytkentäreaktio palladiumkatalyytillä toimi erinomaisesti. Reaktion etuna oli muun muassa nopeus sekä puhtaus. Tuotteita ei tarvinnut puhdistaa synteesin jälkeen, vaan ne voitiin käyttää sellaisenaan seuraavassa vaiheessa.

Aminoalkoholeista muodostettujen oksatsoliinipyridyyliyhdisteiden **135** synteesi onnistui hyvillä saannoilla, mutta lopullisen aniliinirengasyhdisteen **133a** liittäminen runkoon epäonnistui. Syynä voi olla labiili oksatsoliinirengas, joka hajoaa reaktion aikana. Emäsosien synteesin toinen lähestymistapa olisi liittää pyridiini- ja aniliiniyhdiste ensin, jonka jälkeen oksatsoliinirengas muodostettaisi viimeiseksi (Kaavio 51).

Alkyylisten emäsosien synteesin ensimmäinen vaihe onnistui kummankin substituentin osalta (Kaavio 54). Emäsosien synteesistä lopulta luovuttiin aikaisemmissa tutkimuksissa todettujen katalyyttien vaatimattomien selektiivisyyksien takia (Taulukko 4). SyKe-katalysoiduissa pelkistysreaktioissa alkyyliyhdyt 2-asemassa luo steerisen esteen hybridilähteen ja pyridiinin vapaan elektroniparin välille, jolloin katalysoidut pelkistysreaktiot tuottivat alkoholeja epäselektiivisesti.

Kolmen eri SyKe-katalyyttien synteesi onnistuivat hyvillä saannoilla, mutta pylväskromatografiapuhdistuksesta huolimatta katalyyteissä oli joitakin epäpuhtauksia, jotka näkyivät NMR-spektreissä. Emäsalayksikkö, jonka R²-asemassa oli elektronitiheyttä puoleensavetävä kloorisubstituentti, tarvitsi pidemmän reaktioajan (36 h). Emäsosan **124d** (Me-Me) liittäminen SyKe-katalyytin runkoon epäonnistui useista yrityksistä huolimatta. Emäsosan metyyliyhdyt R²-asemissa todennäköisesti luo steerisen esteen katalyytin runko-osan ja emäsosan välille, jolloin reaktio estyy. Usean yrityksen ja pitkästä reaktioajasta huolimatta katalyyttiä ei havaittu NMR:än avulla.

Kaikkien kolmen SyKe-katalysoidut pelkistysreaktiot tuottivat alkoholiyhdisteen keskinkertaisilla selektiivisyyksillä (taulukko 5). Paras enantioselektiivisyys saavutettiin **123b** katalyytillä (2, taulukko 5), jonka emäs-alayksikön aniliinirengaan *para*-asemassa substituenttina oli elektronitiheyttä puoleensavetävä kloori. Kyseinen induktiivinen efekti kasvattaa tioureaan vetyatomien elektrofiilisyyttä, jolloin karbonyylisubstituentin vapaiden elektroniparien ja tioureaan vetyatomien välinen sidon vahvistuisi. Ei kuitenkaan tiedetä vaikuttavatko nämä substituentit suoraan katalyytin laskostumiseen vai pelkistettävän ja katalyytin väliseen vuorovaikutukseen. Näiden tutkimustuloksien perusteella

enantioselektiivisyys näyttäisi paranevan, mitä voimakkaampi elektronitiheyttä luovuttava substituentti on kiinni Lewis-emäsalayksikön 4-asemassa suhteessa amiiniryhmään.

Jatkotutkimuksissa voisi syntetisoida uusia Lewis-emäskatalyyttejä erilaisilla substitueinteilla ja rakenteilla. Katalyytin Lewis-emäsalayksiköiksi voitaisiin valita myös täysin uudenlaisia emäsoasia, joiden rakenne ja koko poikkeaisi jo syntetisoiduista emäsoisista. Pelkistysreaktioiden substraattivalikoimaa voitaisiin myös laajentaa muihin alkyylisiin ja aryyliisiin ketoneihin. Rakenneanalyttisessä tutkimuksessa voitaisiin selvittää Lewis-emäsalayksiköiden ja niiden emäksissä kiinni olevien substituenttien vaikutus foldameerikatalyytin laskostumiseen. Rakennetutkimuksen avulla saataisiin enemmän tietoa substraatin ja katalyytin välisistä vuorovaikutuksista.

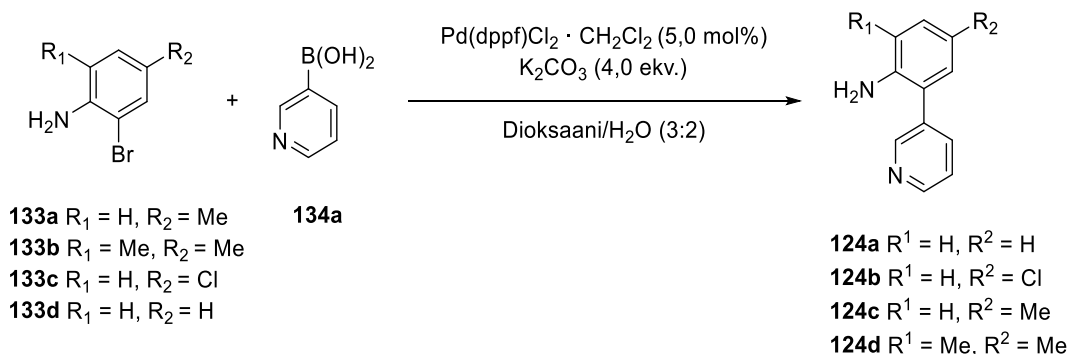
9. Syntetisoidut yhdisteet

Yleiset toimintaohjeet

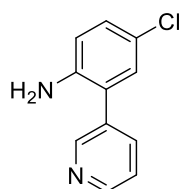
Kaikki reaktiot suoritettiin argonatmosfäärissä uunissa tai lämpöpuhaltimella kuivatuissa astioissa. THF ja dietyylieetteri olivat MBraun MB-SPS-800 liuotinkuivausjärjestelmästä. Kaikki muut reagenssit ja liuottimet käytettiin sellaisenaan kuin ne oli toimittajalta saatu. TLC analyysit suoritettiin käyttäen Merck silikageeliä F254 (230-400 mesh). TLC-levyjen värjäysaineena käytettiin vanilliinia (2,5 g vanilliini, 100 ml EtOH, 1 ml H₂SO₄) tai kaliumpermanganaattia (4 g KMnO₄, 30 g K₂CO₃, 7,5 ml 1 M NaOH, 450 ml H₂O). Tuotteiden sulamispisteet määritettiin Stuart Scientific SMP3-sulamispistemittarilla. IR-spektrit mitattiin Bruker Alpha FTIR-spektrometrillä. NMR-spektrit mitattiin Bruker Avance III HD 300 MHz ja Bruker Avance III 500 MHz -spektrometreillä. Kemialliset siirtymät spektreissä on ilmoitettu ppm-asteikolla suhteessa deuterioimattomaan jäännösluottimeen, joka oli kalibroitu sisäisen standardin suhteen (¹H NMR CHCl₃: δ = 7,26 ppm ja ¹³C NMR CDCl₃: δ = 77,16 ppm; ¹H NMR CDHCl₂: δ = 5,32 ppm ja ¹³C NMR CD₂Cl₂: δ 53,84 ppm)¹⁵¹. Yhdisteiden puhdistuksessa käytettiin Teledyne ISCO Combiflash® R_f 200 UV/VIS automaattista pylväskromatografia. Yhdisteiden tarkat massat mitattiin Agilent 6500 Ion Mobility Q-TOF MS –massaspektrometrillä. Pelkistystuotteiden enantiomeerisuhteet määritettiin Agilent Technologies 7820A kaasukromatografilla, jossa käytettiin SUPELCO Astec CHIRALDEX® B-DM –kolonnia.

Yleiset synteesisimenetelmät

Emäsosien Suzuki-kytkentäreaktion yleinen synteesisimenetelmä



Bromoaniliini **133** (6,0 mmol, 1,0 ekv.), pyridiiniboorihappo **134a** (7,8 mmol, 1,3 ekv.), palladiumkatalyytti (0,30 mmol, 5,0 mol%) sekä kaliumkarbonaatti (24 mmol, 4,0 ekv.) liuotettiin argonkuplitettuun dioksaani/vesi -liuokseen (3:2, 0,15 M). Reaktiota sekoitettiin 100 °C lämpötilassa argonatmosfääriin alla yön yli. Reaktio sammutettiin vedellä (10 ml), jonka jälkeen reaktioseos suodatettiin. Raakatuote uutettiin etyyliasetaatilla (3 × 30 ml) ja kylläisellä NaHCO₃ liuoksella (1 × 30 ml). Orgaaninen faasi kuivattiin natriumsulfaatilla, jonka jälkeen tuote suodatettiin ja liuottimet haihdutettiin.



124b
 $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ClN}_2$
 $M = 204,66 \text{ g/mol}$

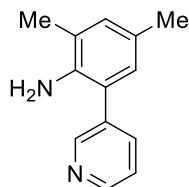
Bromoaniliini **133b** (1,2 g, 6,0 mmol, 1,0 ekv.), pyridiiniboorihappo **134a** (0,96 g, 7,8 mmol, 1,3 ekv.)

Tumma öljy, 1,45 g (kvant.).

R_f (Heks./EtOAc) 1:4) = 0,18; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,71 (s, 1 H), 8,64 ($J = 3,6 \text{ Hz}$, d, 1H), 7,77 ($J = 7,9 \text{ Hz}$, d, 1H), 7,39 ($J = 7,8, 5,4 \text{ Hz}$, dd, 1H), 7,15 ($J = 8,5, 2,4 \text{ Hz}$, dd, 1H), 7,08 ($J = 2,4 \text{ Hz}$, d, 1H), 6,71 ($J = 8,5 \text{ Hz}$, d, 1H), 3,70 (s, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 149,6, 148,6, 142,6, 136,3, 134,0, 129,8, 128,9, 124,6, 123,5, 122,9, 116,9; IR (ATR): 3427,

3302, 3186, 3022, 1638, 1566, 1489, 1471, 1415, 1400, 1299, 1270, 1256, 1095, 1011, 854, 707, 656, 622, 569, 437 cm^{-1} ;

Mitattu data vastasi kirjallisuuservoja.¹⁵²



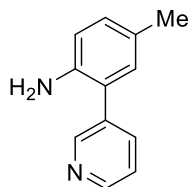
124d
 $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2$
 $M = 198,27 \text{ g/mol}$

Bromoaniliini **133d** (1,2 g, 6,0 mmol, 1,0 ekv.), pyridiiniboorihappo **134a** (960 mg, 7,8 mmol, 1,3 ekv.)

Tumma öljy, 1,52 g (kvant.).

R_f (Heks./EtOAc 1:1) = 0,18; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8,72 (s, 1H), 8,60 (d, $J = 4,1 \text{ Hz}$, 1H), 7,86 (d, $J = 7,8 \text{ Hz}$, 1H), 7,42 (dd, $J = 7,6, 4,8 \text{ Hz}$, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,21 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 149,9, 147,9, 139,3, 136,3, 135,6, 131,0, 128,4, 127,0, 123,24, 123,19, 122,6, 20,0, 17,5; IR (ATR): 3420, 3330, 3225, 2903, 1630, 1479, 1404, 1026, 865, 815, 713, 624, 566 cm^{-1} .

Mitattu data vastasi kirjallisuuservoja.¹⁵³



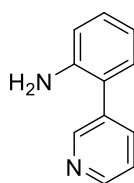
124c
 $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2$
 $M = 184,24 \text{ g/mol}$

Bromoaniliini **133c** (1,1 g, 6,0 mmol, 1,0 ekv.), pyridiinihappo **134a** (960 mg, 7,8 mmol, 1,3 ekv.)

Tumma öljy, 1,12 g (kvant.).

R_f (Heks./EtOAc 1:4) = 0,18; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8,71 (s, 1H), 8,59 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 7,7, 4,9$, 1H), 7,01 (dd, $J = 8,1, 1,5$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,49 (s, 2H), 2,28 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 150,2, 148,5, 141,4, 136,6, 135,5, 131,1, 130,0, 128,3, 124,0, 123,6, 116,2, 20,5; IR (ATR): 3325, 3205, 3021, 2917, 2859, 1623, 1504, 1472, 1400, 1298, 1283, 1023, 813, 714, 620, 486 cm^{-1} .

Mitattu data vastasi kirjallisuusarvoja.¹⁵²



133a

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2$
 $M = 170,22$ g/mol

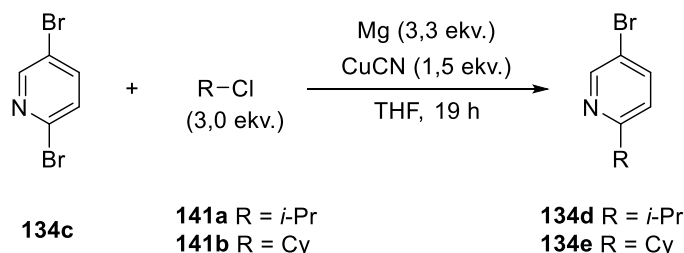
Bromoaniliini **133a** (1,0 g, 6,0 mmol, 1,0 ekv.), pyridiiniboorihappo **134a** (960 mg, 7,8 mmol, 1,3 ekv.)

Tumma öljy, 1,02 g (99 %).

R_f (Heks./EtOAc 1:4) = 0,18; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8,72 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,60 (dd, $J = 4,9, 1,5$ Hz, 1H), 7,80 (dt, $J = 4,8, 1,5$ Hz, 1H), 7,39 – 7,34 (m, 1H), 7,20 (ddd, $J = 8,2, 7,5, 1,6$ Hz, 1H), 7,11 (dd, $J = 7,6, 1,4$ Hz, 1H), 6,85, (td, $J = 7,5, 1,1$ Hz, 1H), 6,78 (dd, $J = 8,0, 0,74$ Hz, 1H); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 149,5, 147,7, 143,8, 136,0, 135,0, 130,0, 128,8, 123,0, 122,98, 118,1, 115,4; IR (ATR): 3325, 3202, 3026, 1617, 1497, 1472, 1450, 1406, 1299, 999, 747, 714, 484 cm^{-1} ;

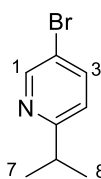
Mitattu data vastasi kirjallisuusarvoja.¹⁵²

Alkyylisten pyridiinyhdisteiden synteesimenetelmä



Magnesiumjauhe (0,40 g, 17 mmol, 3,3 ekv.) aktivoitiin kuumentamalla vakuuissa ja suspentoitiin kuivaan THF:iin (15 ml). Kloorialkaaniyhdiste (1,2 g, 15 mmol, 3,0 ekv.) lisättiin tipoittain seokseen ja annettiin reagoida 70 °C lämpötilassa magnesiumin kanssa 30 minuuttia muodostaen Grignardin reagenssin. Grignardin reagenssi lisättiin tipoittain kupari(I)syanidin (0,67 g, 7,5 mmol, 1,5 ekv.) kuivaan THF:in (15 ml) suspensioon –60 °C lämpötilassa. Reaktioon annettiin edetä –15 °C lämpötilaan, jonka jälkeen lämpötila alennettiin –90 °C. 2,5-dibromopyridiini (5,0 mmol, 1,0 ekv.) liuotettiin kuivaan THF:iin (5 ml) ja lisättiin tipoittain reaktioseokseen. Reaktioon annettiin edetä huoneenlämpöön yön yli.

Reaktio sammutettiin 25% ammoniakiliuoksella (10 ml). Raakatuote suodatettiin Celiten® läpi ja pestiin metyyli-*tert*-butyylieetterillä (TBME). Orgaaninen faasi uutettiin kylläisellä suolaliuoksella. Vesifaasi uutettiin TBME:llä (2 × 15 ml). Orgaaniset faasit yhdistettiin ja pestiin kylläisellä ammoniumkloridiliuoksella (2 × 15 ml) ja kylläisellä suolaliuoksella (15 ml). Orgaaninen faasi kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja konsentroidtiin. Raakatuote puhdistettiin automaattisella pylväskromatografiolla (Heks./EtOAc. 98:2 → 5:95).



134d
 $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{BrN}$
 $M = 200,08 \text{ g/mol}$

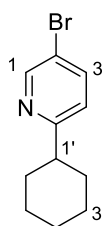
2,5-dibromopyridiini **134c** (1,2 g, 5,0 mmol, 1,0 ekv.), isopropylikloridi **141a** (1,2 mg, 15 mmol, 3,0 ekv.)

Kellertävä öljy, 280 mg (28 %).

R_f (Heks./EtOAc 4:1) = 0,68; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8,57 (d, $J = 2,4 \text{ Hz}$, 1H, H-1), 7,70 (dd, $J = 8,4, 2,4 \text{ Hz}$, H-3), 7,06, (d, $J = 8,4 \text{ Hz}$, 1H, H-4), 3,02 (sept. $J = 6,9 \text{ Hz}$, 1H, H-6), 1,27

(d, $J = 7,0$ Hz, 6H, H-7 ja H-8); ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 162,7 (C-5), 149,3 (C-1), 139,6 (C-3), 127,8 (C-2), 116,6 (C-4), 30,6 (C-6), 22,5 (C-7 ja C-8); IR (ATR): 3325, 3202, 3026, 1617, 1497, 1472, 1450, 1406, 1299, 999, 747, 714, 484 cm^{-1} ;

Yhdisteen ^{13}C -signaalit määritettiin $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HSQC- ja $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HMBC –NMR avulla.



134e

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{BrN}$
M = 240,14 g/mol

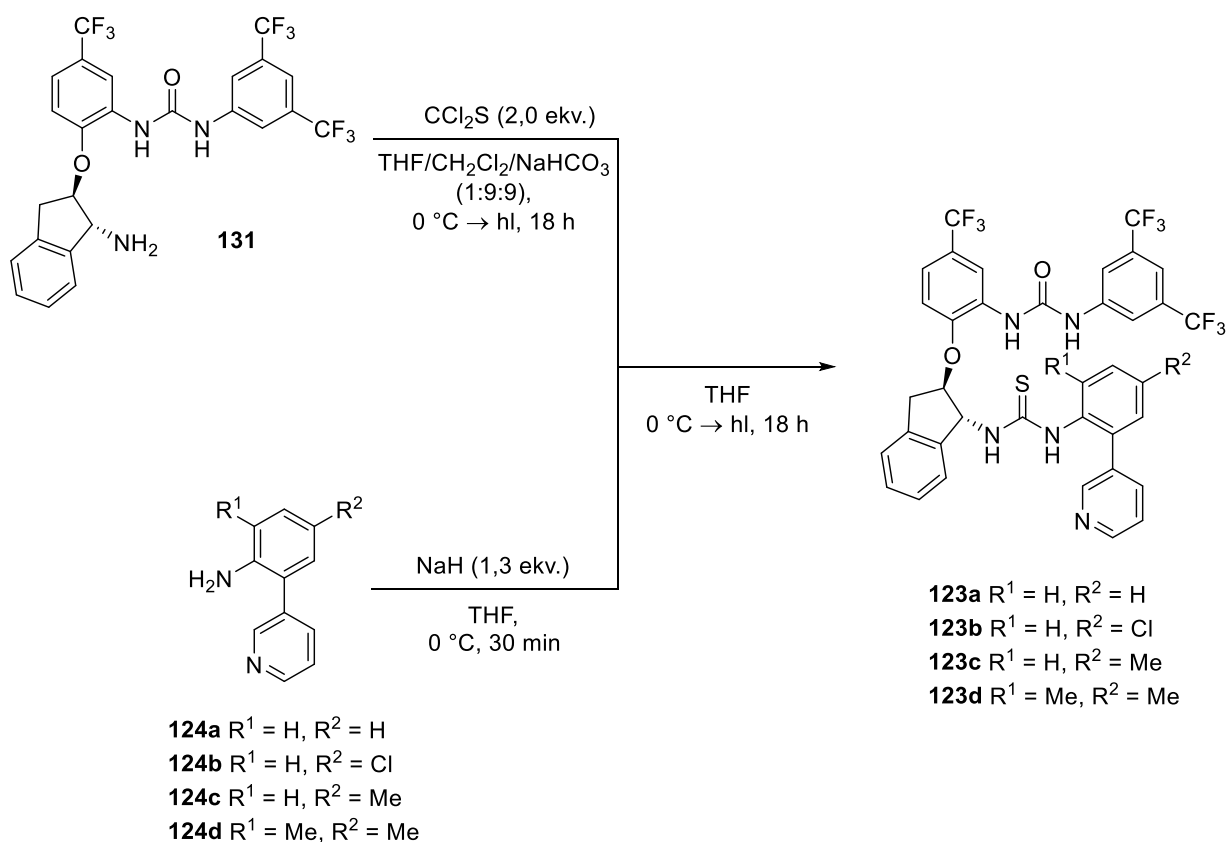
2,5-dibromopyridiini **134c** (1,2 g, 5,0 mmol, 1,0 ekv.), klorosykloheksaani **141b** (1,2 mg, 15 mmol, 3,0 ekv.)

Kellertävä öljy, 290 mg (24 %).

R_f (Heks./EtOAc 4:1) = 0,71; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,50 (s, 1H, H-1), 7,61 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H, H-3), 6,96 (br.s, 1H, H-4), 2,64 – 2,54 (m, 1H, H-1'), 1,48 – 1,17 (m, 10H, H-2'-6'); ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 165,1 (C-5), 150,1 (C-1), 138,9 (C-3), 122,4 (C-4), 117,7 (C-2), 46,0 (C-1'), 32,8 (C-2' ja C-6'), 26,5 (C-4'), 26,0 (C-3' ja C-5'); IR (ATR): 3325, 3202, 3026, 1617, 1497, 1472, 1450, 1406, 1299, 999, 747, 714, 484 cm^{-1} ;

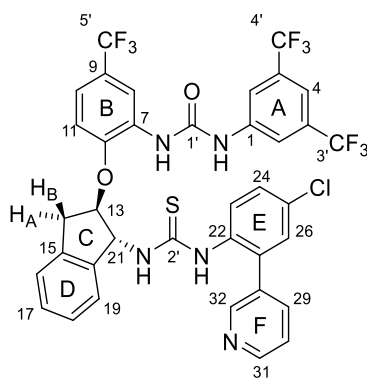
NMR on seos reaktiotuotteesta ja lähtöaineista **134c**, **141b** ja **134e**. Signaalit ovat osittain päällekkäisiä

SyKe-katalyyttien synteesi



Amiini **131** (0,50 mmol, 1,0 ekv.) suspendoidiin $\text{DCM}/\text{THF}/\text{NaHCO}_3$ (4,5 / 0,5 / 4,5 ml) (kyll. aq.) liuokseen. Reaktioseos jäähdytettiin 0 °C lämpötilaan. Sekoitus pysäytettiin ja tiosfosgeeni (1,0 mmol, 2,0 ekv.) lisättiin orgaaniseen faasiin. Sekoitusta jatkettiin, jonka jälkeen reaktion annettiin edetä neljä tuntia huoneenlämpöiseksi. Reaktioseos uutettiin dikloorimetaanilla (3 × 10 ml), orgaaniset faasit yhdistettiin ja pestiin kylläisellä natriumkloridiliuoksella (30 ml). Orgaaninen faasi kuivattiin natriumsulfaatilla. Raakatuote suodatettiin ja konsentroidiin.

Amiini **124** (0,60 mmol, 1,2 ekv.) liuotettiin kuivaan THF:ään (5 ml). Natriumhydriä (0,65 mmol, 1,3 ekv.) lisättiin reaktioseokseen, jonka jälkeen reaktion annettiin edetä 30 minuuttia 0 °C lämpötilassa, kunnes vetykaasun muodostusta ei enää havaittu. Reaktioseos lisättiin raakatuotteen kuivaan THF-liuokseen (15 ml) 0 °C lämpötilassa. Reaktion annettiin edetä yön yli huoneenlämpöiseksi. Reaktio sammutettiin vedellä (15 ml). Reaktioseos uutettiin etyyliasetaatilla (3 × 10 ml), orgaaniset faasit yhdistettiin ja pestiin kylläisellä natriumkloridiliuoksella (15 ml). Orgaaninen faasi kuivattiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja konsentroidiin. Raakatuote puhdistettiin automaattisella pylväskromatografiolla (Heks./EtOAc 90:10 → 0:100).

**123b**C₃₇H₂₅ClF₉N₅O₂S

M = 809,13 g/mol

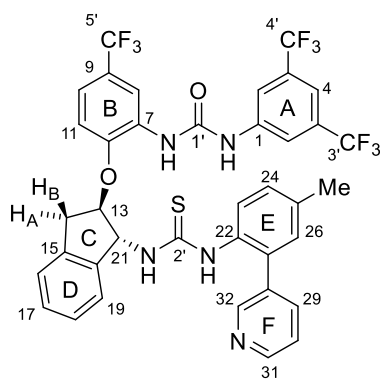
Amiini **131** (280 mg, 0,50 mmol, 1,0 ekv.), amiini **124b** (120 mg, 0,60 mmol, 1,2 ekv.)

Ruskea kiinteä, 280 mg (69 %)

R_f (Heks./EtOAc 1:1) = 0,50; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8,82 (s, 1H, NH), 8,77 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H, H-8), 8,38 (br.s, 1H, H-32), 8,21 (br.s, 1H, NH), 8,17 (s, 1H, NH), 8,10 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H, H-31), 8,07 (s, 2H, H-2 ja H-6), 7,58 (dt, $J = 7,8, 2,0$ Hz, 1H, H-29), 7,52 (s, 1H, H-4), 7,44 – 7,40 (m, 1H, H-24), 7,35 (br.s, 1H, H-26), 7,31 – 7,26 (m, 5H, H-10, H-16, H-17, H-18 ja H-19), 7,05 (d, $J = 7,6$, 1H, H-23), 7,02 (dd, $J = 7,5, 5,1$ Hz, 1H, H-30), 6,96 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, H-11), 6,73 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H, H-21), 6,33 (br.s, 1H, NH), 4,29 (q, $J = 7,8$ Hz, 1H, H-13), 3,62 (dd, $J = 15,3, 7,4$ Hz, 1H, H_A-14), 3,16 (dd, $J = 15,2, 9,0$ Hz, 1H, H_B-14);

^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 182,4 (C-2'), 152,28 (C-12), 152,27 (C-1'), 149,9 (C-31), 149,4 (C-7), 149,0 (C-32), 141,4 (C-1), 138,2 (C-25), 138,1 (C-15), 137,1 (C-20), 136,0 (C-29), 135,8 (C-27), 132,70 (C-28), 132,28 ($J = 33$ Hz, C-3 ja C-5) 131,8 (C-26), 130,8 (C-22), 130,6 (C-24), 129,6 (C-Ar), 128,3 (C-Ar), 126,0 (C-Ar), 124,8 ($J = 33$ Hz, C-9), 123,9 ($J = 273,4$ Hz, C-3' ja C-4'), 123,7 (C-30), 122,9 (C-23), 119,5 ($J = 3,5$ Hz, C-10), 118,5 ($J = 3,5$ Hz, C-2 ja C-6), 116,0 ($J = 3,5$ Hz, C-4), 115,4 ($J = 3,5$ Hz, C-8), 113,1 (C-11), 89,8 (C-13), 65,7 (C-21), 37,2 (C-14);

IR (ATR): 3325, 3202, 3026, 1617, 1497, 1472, 1450, 1406, 1299, 999, 747, 714, 484 cm^{-1} ; s.p = 147 – 149 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -80,0$ ($c = 1,0$, DCM); HRMS (ESI⁺): m/z laskettu ionille $[\text{C}_{37}\text{H}_{26}\text{ClF}_9\text{N}_5\text{O}_2\text{S}]^+$ 810,1347, mitattu 810,1343, $\Delta = 0,49$ ppm

**123c**

$C_{38}H_{28}F_9N_5O_2S$
 $M = 789,18 \text{ g/mol}$

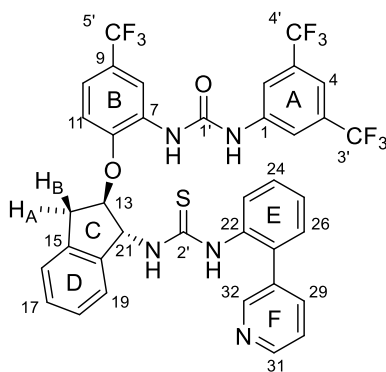
Amiini **131** (280 mg, 0,50 mmol, 1,0 ekv.), amiini **124c** (110 mg, 0,60 mmol, 1,2 ekv.)

Ruskea kiinteä, 240 mg (62 %)

R_f (Heks./EtOAc 1:1) = 0,53; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ; ^{13}C (126 MHz, $CDCl_3$) δ 8,93 (br.s, 1H, NH), 8,79 (d, $J = 1,8 \text{ Hz}$, 1H, H-8), 8,47 (d, $J = 1,7 \text{ Hz}$, 1H, H-32), 8,21 (br.s, 1H, NH), 8,12 (s, 2H, H-2 ja H-6), 8,07 (d, $J = 3,8 \text{ Hz}$, 1H, H-31), 7,97 (br.s, 1H, NH), 7,57 (dt, $J = 7,8, 1,9 \text{ Hz}$, 1H, H-29), 7,53 (s, 1H, H-4), 7,33 – 7,26 (m, 6H, H-11, H-16–19 ja H-24), 7,20 (s, 1H, H-26), 7,04 (d, $J = 7,4 \text{ Hz}$, 1H, H-23), 6,97 (dd, $J = 7,7, 5,0 \text{ Hz}$, 1H, H-30), 6,95 (d, $J = 8,5 \text{ Hz}$, 1H, H-10), 6,71 (t, $J = 8,7 \text{ Hz}$, 1H, H-21), 6,18 (br.s, 1H, NH), 4,24 (q, $J = 8,3 \text{ Hz}$, 1H, H-13), 3,61 (dd, $J = 15,3, 7,3 \text{ Hz}$, 1H, H_A -14), 3,14 (dd, $J = 15,1, 8,9 \text{ Hz}$, 1H, H_B -14), 2,36 (s, 3H, H-Me);

^{13}C (126 MHz, $CDCl_3$) 181,2 (C-2'), 152,4 (C-12), 149,5 (C-31), 149,4 (C-7), 149,3 (C-32), 141,6 (C-1), 141,1 (C-25), 138,3 (C-15), 137,3 (C-20), 136,5 (C-27), 135,6 (C-29), 133,7 (C-28), 132,7 (C-26), 132,4 ($J = 32,8$, C-3 ja C-5), 131,4 (C-Ar), 130,9 (C-22), 129,5 (C-24), 128,9 (C-Ar), 128,2 (C-Ar), 125,96 (C-Ar), 125,92 (C-Ar), 123,9 ($J = 271 \text{ Hz}$, C-3' ja C-4'), 123,4 (C-30), 123,0 (C-23), 119,5 ($J = 3,7 \text{ Hz}$, C-10), 118,6 ($J = 3,3 \text{ Hz}$, C-2 ja C-6), 115,9 ($J = 3,6 \text{ Hz}$, C-4), 115,4 ($J = 3,0 \text{ Hz}$, C-8), 113,1 (C-11), 89,8 (C-13), 65,7 (C-21), 37,2 (C-14), 21,2 (C-Me)

IR (ATR): 3325, 3202, 3026, 1617, 1497, 1472, 1450, 1406, 1299, 999, 747, 714, 484 cm^{-1} ; $s.p = 146 - 148 \text{ }^\circ C$; $[\alpha]_D^{20} = -48$ ($c = 0,93$, DCM); HRMS (ESI⁺): m/z laskettu ionille $[C_{38}H_{29}F_9N_5O_2S]^+$ 790,1893, mitattu 790,1884, $\Delta = 1,14 \text{ ppm}$

**123a**C₃₇H₂₆F₉N₅O₂S

M = 775,69 g/mol

Amiini **131** (280 mg, 0,50 mmol, 1,0 ekv.), amiini **124a** (0,10 g, 0,60 mmol, 1,2 ekv.)

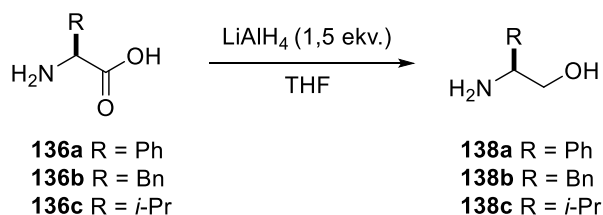
Ruskea kiinteä, 150 mg (39 %)

R_f (Heks./EtOAc 1:1) = 0,47; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl₃) δ 9,03 (s, 1H, NH), 8,74 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H, H-8), 8,32 (s, 1H, NH), 8,18 (s, 1H, H-32), 8,04 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H, H-31), 8,00 (s, 2H, H-2, H-6), 7,57 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, H-29), 7,47 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H, H-23), 7,44 (s, 1H, H-4), 7,41 – 7,36 (m, 1H, H-25), 7,30 – 7,21 (m, 5H, H-16–19 ja H-24), 7,24 (app. d, $J = 9,4$ Hz, 1H, H-11), 7,04 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H, H-26), 7,00 (dd, $J = 7,4, 5,0$ Hz, 1H, H-30), 6,94 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, H-10), 6,69 (s, 1H, NH), 6,76 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H, H-21), 4,31 (q, $J = 8,2$ Hz, 1H, H-13), 3,58 (dd, $J = 15,2, 7,4$ Hz, 1H, H_A-14), 3,17 (dd, $J = 15,2, 9,0$ Hz, 1H, H_B-14);

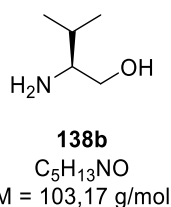
^{13}C (126 MHz, CDCl₃) δ 182,7 (C-2'), 152,4 (C-12), 149,6 (C-7), 148,9 (C-32), 148,7 (C-31), 141,4 (C-1), 138,1 (C-15), 137,4 (C-20), 136,7 (C-29), 136,0 (C-27), 134,5 (C-28), 132,1 ($J = 33,2$ Hz, C-3 ja C-5), 131,5 (C-Ar), 129,7 (C-22), 129,40 (C-23), 129,36 (C-25), 129,30 (C-24 ja C-Ar), 128,7 (C-1'), 128,1 (C-Ar), 125,9 (C-Ar), 124,8 ($J = 273$ Hz, C-5'), 124,7 ($J = 32,4$ Hz, C-9), 123,80 ($J = 273$ Hz, C-3', C-4'), 123,81 (C-30), 123,80 ($J = 273$ Hz, C-5') 122,9 (C-26), 119,5 ($J = 4,4$ Hz, C-10), 118,4 ($J = 3,7$ Hz, C-2, C-6), 115,8 ($J = 3,5$ Hz, C-4), 115,2 ($J = 3,7$ Hz, C-8), 113,3 (C-11), 90,3 (C-13), 65,4 (C-21), 37,2 (C-14)

IR (ATR): 3325, 3202, 3026, 1617, 1497, 1472, 1450, 1406, 1299, 999, 747, 714, 484 cm⁻¹; s.p = 139 – 141 °C; $[\alpha]_D^{20} = -149$ ($c = 0,51$, DCM); HRMS (ESI⁺): m/z laskettu ionille [C₃₇H₂₇F₉N₅O₂S]⁺: 776,1737, mitattu 776,1727, $\Delta = 1,29$ ppm.

Aminohappojen yleinen pelkistysmenetelmä



Litiumalumiinihydridi (15 mmol, 1,5 ekv.) liuotettiin kuivaan THF:ään (30 ml), muodostaen suspension. Suspensio viilennettiin 0°C asteeseen, jonka jälkeen aminohappo **136** (10 mmol, 1,0 ekv.) lisättiin suspensioon vähän kerrallaan. Reaktioseoksen annettiin lämmetä huoneenlämpöiseksi, jonka jälkeen refluksoitettiin 16 tuntia. Reaktioseos viilennettiin jälleen 0 °C lämpötilaan, jonka jälkeen se laimennettiin dietyylieetterillä (50 ml). Reaktio sammutettiin lisäämällä aluksi vettä tipoittain (1 pisara/min, 0,60 ml), natriumhydroksidia 1 M (1 pisara/min, 0,60 ml) ja sen jälkeen vedellä (1,2 ml). Tuote suodatettiin ja pestiin dietyylieetterillä (60 ml), jonka jälkeen orgaaninen faasi kuivattiin natriumsulfaatilla. Tuote suodatettiin ja liuottimet haihdutettiin.

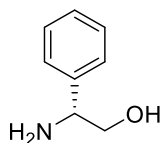


L-valiini **136c** (1,2 g, 10 mmol, 1,0 ekv.).

Keltainen öljy, 830 mg (81 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,62 (dd, $J = 10,6, 3,9$ Hz, 1H), 3,29 (dd, $J = 10,4, 8,8$ Hz, 1H), 2,55 (ddd, $J = 8,5, 5,5, 3,9$ Hz, 1H), 2,13 (br.s, 3 $\text{NH}_2 + \text{OH}$), 1,57, (sekst, $J = 6,7$ Hz, 1H), 0,92 (d, $J = 3,5$ Hz, 3H), 0,89 (d, $J = 3,5$ Hz, 3H); IR (ATR): 3288, 2958, 2872, 1590, 1466, 1367, 1050, 872, 754 cm^{-1} .

Mitattu data vastasi kirjallisuusarvoja.¹⁵⁴



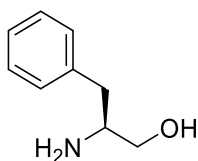
138a
 $C_8H_{11}NO$
 $M = 137,18 \text{ g/mol}$

D-fenyyliglysiini **136a** (0,91 g, 6,0 mmol, 1,0 ekv.).

Keltainen öljy, 630 mg (76 %).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,38 – 7,28 (m, 5H), 4,06 (dd, $J = 8,3, 4,4$ Hz, 1H), 3,75 (dd, $J = 8,3, 4,4$ Hz, 1H), 3,57 (dd, $J = 10,3, 8,3$, 1H), 2,15 (br.s, 3H, $NH_2 + OH$); IR (ATR): 3356, 3298, 3023, 2918, 2821, 1575, 1493, 1453, 1338, 1122, 1088, 1063, 973, 961, 834, 752, 697, 591, 553, 418 cm^{-1} .

Mitattu data vastasi kirjallisuussarvoja.¹⁵⁵



138b
 $C_9H_{13}NO$
 $M = 151,21 \text{ g/mol}$

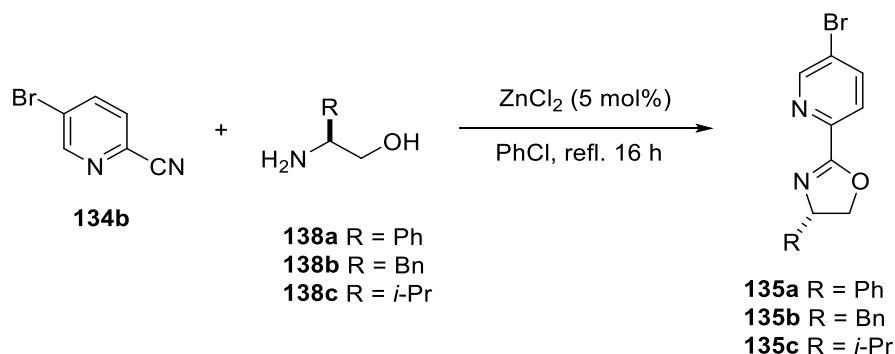
L-fenyylialaniini **136b** (0,99 g, 6,0 mmol, 1,0 ekv.).

Keltainen öljy, 850 mg (93 %).

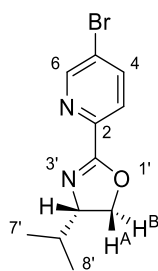
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,37 – 7,11 (m, 5H), 3,64 (dd, $J = 10,6, 3,9$ Hz, 1H), 3,38 (dd, $J = 10,6, 7,1$, 1H), 3,12 (dddd, $J = 12,4, 7,3, 5,2, 4,1$ Hz, 1H), 2,80 (dd, $J = 13,4, 5,2$ Hz, 1H), 2,53 (dd, $J = 13,5, 8,6$ Hz, 1H), 1,89 (leveä s., 3 $NH_2 + OH$); IR (ATR): 3329 3273, 2908, 2839 (leveä), 1664 (leveä), 1602, 1493, 1452, 1075, 1046, 1027, 754, 697, 529 cm^{-1} .

Mitattu data vastasi kirjallisuussarvoja.¹⁵⁶

Oksatsoliinipyridylien yleinen synteesimenetelmä



5-Bromopikolinonitriili **134b** (2,0 mmol, 1,0 ekv.), aminoalkoholi **138** (3,0 mmol, 1,5 ekv.) sekä kuumapuhaltimella aktivoitu sinkki(II)kloridi (0,1 mmol, 0,05 ekv.) liuotettiin klooribentseeniin (5 ml). Reaktioseosta refluksoitettiin yön yli. Liuos konsentroidtiin ja jäännössakka liuotettiin dikloorimetaaniin (5 ml). Reaktioseos pestiin kylläisellä natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella (2,5 ml) ja vedellä (4,0 ml). Vesifaasi uutettiin dikloorimetaanilla (3 × 5 ml), jonka jälkeen orgaaninen faasi kerättiin talteen ja kuivatettiin natriumsulfaatilla. Raakatuote konsentroidtiin, jonka jälkeen se puhdistettiin pylväskromatografialla (Heks./EtOAc/Et₃N 79:19:2 → 49:49:2).



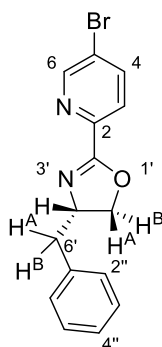
135c
 $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}$
 $M = 269,14 \text{ g/mol}$

Pyridiini **134b** (370 mg, 2,0 mol, 1,0 ekv.) ja L-valinoli **138c** (310 mg, 3,0 mmol, 1,5 ekv.)

Valkoinen kiinteä, 340 mg (64 %).

R_f (Heks./EtOAc 1:1) = 0,36; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,76, (dd, $J = 2,2, 0,7 \text{ Hz}$, 1H, H-6), 7,98 (d, $J = 8,4 \text{ Hz}$, 1H, H-3), 7,91 (dd, $J = 7,9, 2,2 \text{ Hz}$, 1H, H-4), 4,52 (t, $J = 8,3 \text{ Hz}$, 1H, $\text{H}^{\text{A}}-5'$), 4,26 – 4,12 (m, 2H, $\text{H}^{\text{B}}-5'$, H-4'), 1,90 (sept., $J = 6,6 \text{ Hz}$, 1H, H-6'), 1,05 (d, $J = 6,8 \text{ Hz}$, 3H, H-8'/7'), 0,95 (d, $J = 6,8 \text{ Hz}$, 3H, H-8'/7'); ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 161,8 (C-2'), 150,8 (C-6), 145,3 (C-2), 139,2 (C-4), 125,0 (C-3), 123,1 (C-5), 73,0 (C-4'), 71,0 (C-5'), 32,7

(C-6'), 19,0 (C-7'/8'), 18,2 (C-7'/8'); IR (ATR): 3039, 2959, 2889, 2869, 1637, 1459, 1381, 1093, 1004, 858, 666, 630, 534 cm^{-1} ; sp. = 95 – 97 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -58$ ($c = 1,0$, DCM); HRMS (ESI⁺): m/z laskettu ionille $[\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{NaO}]^+$: 291,01090, mitattu 291,00750, $\Delta = 11,7$ ppm.

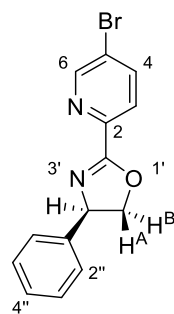


135b
 $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}$
 $M = 317,19$ g/mol

Pyridiini **134b** (370 mg, 2,0 mmol, 1,0 ekv.) ja L-fenyylialanoli **138b** (450 mg, 3,0 mmol, 1,5 ekv.)

Beige kiinteä, 340 mg (64 %).

R_f (Heks./EtOAc 1:1) = 0,32; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,77 (dd, $J = 1,9, 0,8$ Hz, 1H, H-6), 7,95 (dd, $J = 8,6, 0,9$ Hz, 1H, H-3) 7,91 (dd, $J = 8,4, 2,0$ Hz, 1H, H-4), 7,34 – 7,21 (m, 5H, Ar), 4,66 (ddd, $J = 9,1, 8,0, 5,2$ Hz, 1H, H-4'), 4,45 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H, H^A-5'), 4,23 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H, H^B-5'), 3,28 (dd, $J = 13,8, 5,1$ Hz, 1H, H^B-6'), 2,78 (dd, $J = 13,8, 8,8$ Hz, 1H, H^A-6'); ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 162,3 (C-2'), 150,8 (C-6), 45,1 (C-2), 139,2 (C-4), 137,5 (C-6), 129,1 (C-2''), 128,5 (C-3''), 126,5 (C-4''), 125,0 (C-3), 123,2 (C-5), 72,5 (C-5'), 68,1 (C-4'), 41,5 (C-6); IR (ATR): 3038, 2922, 2896, 1634, 1458, 1382, 1350, 1237, 1126, 1089, 1005, 960, 918, 851, 738, 699, 673, 630, 515 cm^{-1} ; sp. = 88 – 90 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -23$ ($c = 10$, DCM); HRMS (ESI⁺): m/z laskettu ionille $[\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{ONa}]^+$: 354,98428, mitattu 354,97980, $\Delta = 12,6$ ppm.

**135a**

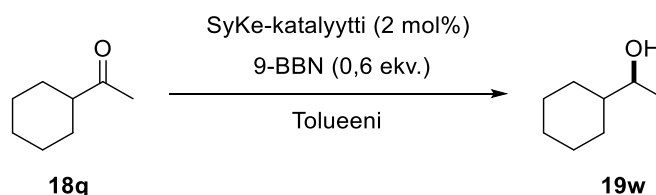
$C_{14}H_{11}BrN_2O$
 M = 303,16 g/mol

Pyridiini **134b** (370 mg, 2,0 mmol, 1,0 ekv.) ja L-fenyyliglysinoli **138a** (410 mg, 3,0 mmol, 1,5 ekv.)

Beige kiinteä, 480 mg (79 %).

R_f (Heks./EtOAc 1:1) = 0,36; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,79 (d, J = 1,7 Hz, 1H, H-6), 8,06 (dd, J = 8,4, 0,7 Hz, 1H, H-3), 7,94 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H, H-4), 7,39 – 7,30 (m, 5H, Ar) 5,45 (dd, J = 10,3 8,6 Hz, 1H, H-4'), 4,90 (dd, J = 10,2, 8,6 Hz, 1H, H^A-5'), 4,40 (t, J = 8,6 Hz, 1H, H^B-5'); ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) δ 163,4 (C-2'), 151,1 (C-6), 145,2 (C-2), 141,7 (C-1''), 139,5 (C-4), 129,0 (C-3''), 128,0 (C-4''), 126,9 (C-2''), 125,5 (C-3), 123,6 (C-5), 75,6 (C-5'), 70,6 (C-4'); IR (ATR): 3379 (leveä), 3060, 3028, 2920, 1674, 1631, 1453, 1383, 1097, 1082, 1004, 937, 748, 674, 627, 537, 452 cm^{-1} ; sp. = 79 – 81 °C; $[\alpha]_D^{20}$ = +26 (c = 0,57, DCM); HRMS (ESI⁺): m/z laskettu ionille $[C_{14}H_{11}BrN_2NaO]^+$: 324,99525, mitattu 324,99210, Δ = 9,69 ppm.

SyKe-katalysoidut sykloheksyylimetyyliketonin pelkistysreaktiot



Sykloheksyylimetyyliketoni **18q** (0,50 mmol, 1,0 ekv.) ja SyKe-katalyytti (0,01 mmol, 2 mol%) liuotettiin kuivaan tolueniin (3 ml) 0 °C lämpötilassa, jonka jälkeen 9-BBN (0,30 mmol, 0,60 ekv.) lisättiin. Reaktion annettiin edetä 0 °C lämpötilassa noin puoli tuntia, jonka jälkeen jäähaude poistettiin ja annettiin reagoida yön yli huoneenlämmössä. Reaktio sammutettiin 1 M natriumhydroksidiliuoksella (2,5 ml), uutettiin etyyliasetaatilla (4 × 10 ml), sekä pestiin

natriumkloridin vesiliuoksella (30 ml), kuivattiin natriumsulfaatilla ja konsentroidiin. Pelkistystuotteeksi saatiin kirkas öljy.

Enantiomeerisuhteiden määrittämiseksi pelkistystuotteista valmistettiin näytteet kaasukromatografiaa varten. Tuote laimennettiin dikloorimetaaniin (10 ml), jonka jälkeen liuokseen lisättiin *N,O*-bis(trimetyylisilyyli)asetamidia (BSA) ja annettiin reagoida noin 5-10 minuuttia. Näyte suodatettiin silika- ja Celite[®]-kerroksen läpi. Pelkistysreaktiot ja enantiomeerisuhteiden määrittämiset toistettiin tulosten varmistamiseksi (taulukko 7).

Taulukko 7. SyKe-katalysoidun sykloheksyyylimetyyliketonin pelkistystuotteiden enantiomeerisuhteet

Rivi	Katalyytti	er^{a,b}
1	123c	63:37
2	123c	63:37
3	123a	60:40
4	123a	63:37
5	123b	66:34
6	123b	64:36

a. Enantiomeerien retentioajat $t_{R^A} = 17,03$ min ja $t_{R^B} = 17,54$ min

b. Lämpötila 75 °C, virtausnopeus 1,88 ml/min, kantajakaasuna helium, kolonni Astec CHIRALDEX[®] B-DM

10. Lähdeluettelo

1. Brønsted, J. N., Einige Bemerkungen über den Begriff der Säuren und Basen, *Recl. des Trav. Chim. des Pays-Bas*, **1923**, 42, 718–728.
2. Lowry, T. M., The uniqueness of hydrogen, *J. Soc. Chem. Ind.*, **1923**, 42, 43–47.
3. Paik, S. H., Understanding the relationship among Arrhenius, Brønsted-Lowry, and Lewis theories, *J. Chem. Educ.*, **2015**, 92, 1484–1489.
4. Henderson, L. J., Concerning the relationship between the strength of acids and their capacity to preserve neutrality, *Am. J. Physiol. Content*, **1908**, 21, 173–179.
5. Hasselbalch, K. A., Die Berechnung der Wasserstoffzahl des blutes auf der freien und gebundenen Kohlensäure desselben, und die Sauerstoffbindung des Blutes als Funktion der Wasserstoffzahl, *Biochem. Z.*, **1916**, 112–144.
6. Lowry, T. M., Valence and the structure of atoms and molecules. By Prof. G. N. Lewis. Pp. 172. American Chemical Monograph Series. New York: The Chemical Catalog Co., Inc., 1923., *J. Soc. Chem. Ind.*, **1924**, 43, 17–17.
7. Farina, V. ja Krishnan, B., Large Rate Accelerations in the Stille Reaction with Tri-2-furylphosphine and Triphenylarsine as Palladium Ligands: Mechanistic and Synthetic Implications, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 9585–9595.
8. Brekan, J. A.; Chernyak, D.; White, K. L. ja Scheidt, K. A., Lewis base-promoted carbon-carbon sp^3 - sp^3 coupling reactions of α -silyl silylethers, *Chem. Sci.*, **2012**, 3, 1205–1210.
9. Bödl, M. ja Fleischer, I., Dehydrative Coupling of Benzylic Alcohols Catalyzed by Brønsted Acid/Lewis Base, *European J. Org. Chem.*, **2019**, 2019, 5856–5861.
10. Denmark, S. E.; Wong, K. T. ja Stavenger, R. A., The chemistry of trichlorosilyl enolates. 2. Highly-selective asymmetric aldol additions of ketone enolates, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 2333–2334.
11. Denmark, S. E. ja Beutner, G. L., Lewis Base Catalysis in Organic Synthesis, *Angew. Chemie Int. Ed.*, **2008**, 47, 1560–1638.
12. Guizzetti, S. ja Benaglia, M., Trichlorosilane-Mediated Stereoselective Reduction of C=N Bonds, *European J. Org. Chem.*, **2010**, 2010, 5529–5541.
13. Braunschweig, H. ja Dewhurst, R. D., Transition metals as Lewis bases: "z-Type" boron ligands and metal-to-boron dative bonding, *Dalt. Trans.*, **2011**, 40, 549–558.
14. Bauer, J.; Braunschweig, H. ja Dewhurst, R. D., Metal-only lewis pairs with transition metal lewis bases, *Chem. Rev.*, **2012**, 112, 4329–4346.
15. Enders, D. ja Balensiefer, T., Nucleophilic carbenes in asymmetric organocatalysis, *Acc. Chem. Res.*, **2004**, 37, 534–541.
16. Pakkirisamy, T.; Venkatasubbaiah, K.; Kassel, W. S.; Rheingold, A. L. ja Jäkle, F., Examination of the pyridine binding to the bifunctional lewis acid B,B'-diphenyldiboradiferrocene, *Organometallics*, **2008**, 27, 3056–3064.
17. Patschinski, P.; Zhang, C. ja Zipse, H., The Lewis Base-Catalyzed Silylation of

- Alcohols—A Mechanistic Analysis, *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 8348–8357.
18. Sugiura, M.; Sato, N.; Kotani, S. ja Nakajima, M., Lewis base-catalyzed conjugate reduction and reductive aldol reaction of α,β -unsaturated ketones using trichlorosilane, *Chem. Commun.*, **2008**, 4309.
 19. Lawson, J. R. ja Melen, R. L., Recent developments and applications of Lewis acidic boron reagents. 2017, ss. 1–27.
 20. Walker, J. C. L.; Klare, H. F. T. ja Oestreich, M., Cationic silicon Lewis acids in catalysis, *Nat. Rev. Chem.*, **2020**, *4*, 54–62.
 21. Corma, A. ja García, H., Lewis acids: From conventional homogeneous to green homogeneous and heterogeneous catalysis, *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 4307–4365.
 22. Qiu, R.; Chen, Y.; Yin, S. F.; Xu, X. ja Au, C. T., A mini-review on air-stable organometallic Lewis acids: Synthesis, characterization, and catalytic application in organic synthesis, *RSC Adv.*, **2012**, *2*, 10774–10793.
 23. Berrisford, D. J.; Bolm, C. ja Sharpless, K. B., Ligand-Accelerated Catalysis, *Angew. Chemie Int. Ed. English*, **1995**, *34*, 1059–1070.
 24. Jensen, W. B., The Lewis acid-base definitions: a status report, *Chem. Rev.*, **1978**, *78*, 1–22.
 25. Laurence, C.; Graton, J. ja Gal, J. F., An overview of Lewis basicity and affinity scales, *J. Chem. Educ.*, **2011**, *88*, 1651–1657.
 26. Reichardt, C., *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, Wiley-VCH, 1988.
 27. Gutmann, V., Empirical parameters for donor and acceptor properties of solvents, *Electrochim. Acta*, **1976**, *21*, 661–670.
 28. Mayer, U.; Gutmann, V. ja Gerger, W., The acceptor number - A quantitative empirical parameter for the electrophilic properties of solvents, *Monatshefte für Chemie*, **1975**, *106*, 1235–1257.
 29. Erlich, R. H. ja Popov, A. I., Spectroscopic Studies of Ionic Solvation. X. a Study of the Solvation of Sodium Ions in Nonaqueous Solvents by ^{23}Na Nuclear Magnetic Resonance, *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 5620–5623.
 30. Maria, P. C. ja Gal, J. F., A Lewis basicity scale for nonprotogenic solvents: Enthalpies of complex formation with boron trifluoride in dichloromethane, *J. Phys. Chem.*, **1985**, *89*, 1296–1304.
 31. Mayr, H.; Ammer, J.; Baidya, M.; Maji, B.; Nigst, T. A.; Ofial, A. R. ja Singer, T., Scales of Lewis basicities toward C-centered Lewis acids (Carbocations), *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, *137*, 2580–2599.
 32. Laurence, C.; Brameld, K. A.; Graton, J.; Le Questel, J. Y. ja Renault, E., The pK_{BHX} database: Toward a better understanding of hydrogen-bond basicity for medicinal chemists, *J. Med. Chem.*, **2009**, *52*, 4073–4086.
 33. Laurence, C.; Graton, J.; Berthelot, M.; Besseau, F.; Le Questel, J. Y.; Luçon, M.; Ouvrard, C.; Planchat, A. ja Renault, E., An enthalpic scale of hydrogen-bond basicity. 4. Carbon π bases, oxygen bases, and miscellaneous second-row, third-row, and fourth-row bases and a survey of the 4-fluorophenol affinity scale, *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*,

- 4105–4123.
34. Pearson, R. G., Hard and Soft Acids and Bases, *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 3533–3539.
 35. Crawford, P. ja Hu, P., Reactivity of the 4d transition metals toward N hydrogenation and NH dissociation: A DFT-based HSAB analysis, *J. Phys. Chem. B*, **2006**, 110, 4157–4161.
 36. Beerbower, A. ja B. Jensen, W., The HSAB principle and extended solubility theory, *Inorganica Chim. Acta*, **1983**, 75, 193–197.
 37. LoPachin, R. M.; Gavin, T.; DeCaprio, A. ja Barber, D. S., Application of the Hard and Soft, Acids and Bases (HSAB) theory to toxicant - Target interactions, *Chem. Res. Toxicol.*, **2012**, 25, 239–251.
 38. Stone, F. G. A. ja Seyferth, D., The chemistry of silicon involving probable use of d-type orbitals, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **1955**, 1, 112–118.
 39. Rendler, S. ja Oestreich, M., Hypervalent silicon as a reactive site in selective bond-forming processes, *Synthesis*, **2005**, 1727–1747.
 40. Musher, J. I., The Chemistry of Hypervalent Molecules, *Angew. Chemie Int. Ed. English*, **1969**, 8, 54–68.
 41. Curnow, O. J., A Simple Qualitative Molecular-Orbital/Valence-Bond Description of the Bonding in Main Group "Hypervalent" Molecules, *J. Chem. Educ.*, **1998**, 75, 910.
 42. Benkeser, R. A. ja Snyder, D. C., Trichlorosilane-imine complexes. A new method for the reduction of imines to amines, *J. Organomet. Chem.*, **1982**, 225, 107–115.
 43. Kobayashi, S.; Yasuda, M. ja Hachiya, I., Trichlorosilane-dimethylformamide (Cl₃SiH-DMF) as an efficient reducing agent. Reduction of aldehydes and imines and reductive amination of aldehydes under mild conditions using hypervalent hydridosilicates, *Chem. Lett.*, **1996**, 407–408.
 44. Iwasaki, F.; Onomura, O.; Mishima, K.; Kanematsu, T.; Maki, T. ja Matsumura, Y., First chemo- and stereoselective reduction of imines using trichlorosilane activated with N-formylpyrrolidine derivatives, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 2525–2527.
 45. Wang, Z.; Wei, S.; Wang, C. ja Sun, J., Enantioselective hydrosilylation of ketimines catalyzed by Lewis basic C₂-symmetric chiral tetraamide, *Tetrahedron Asymmetry*, **2007**, 18, 705–709.
 46. Malkov, A. V.; Stončius, S.; MacDougall, K. N.; Mariani, A.; McGeoch, G. D. ja Kočovský, P., Formamides derived from N-methyl amino acids serve as new chiral organocatalysts in the enantioselective reduction of aromatic ketimines with trichlorosilane, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 264–284.
 47. Malkov, A. V.; Bell, M.; Castelluzzo, F. ja Kočovský, P., METHOX: A new pyridine N-oxide organocatalyst for the asymmetric allylation of aldehydes with allyltrichlorosilanes, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 3219–3222.
 48. Malkov, A. V.; Dufková, L.; Farrugia, L. ja Kočovský, P., Quinox, a quinoline-type N-oxide, as organocatalyst in the asymmetric allylation of aromatic aldehydes with allyltrichlorosilanes: The role of arene-arene interactions, *Angew. Chemie - Int. Ed.*, **2003**, 42, 3674–3677.

49. Onomura, O.; Kouchi, Y.; Iwasaki, F. ja Matsumura, Y., New organic activators for the enantioselective reduction of aromatic imines with trichlorosilane, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 3751–3754.
50. Guizzetti, S.; Benaglia, M.; Cozzi, F. ja Annunziata, R., Chiral Lewis base promoted trichlorosilane reduction of ketimines. An enantioselective organocatalytic synthesis of chiral amines, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 6354–6363.
51. Malkov, A. V.; Liddon, A. J. P. S.; Ramírez-López, P.; Bendová, L.; Haigh, D. ja Kočovský, P., Remote Chiral Induction in the Organocatalytic Hydrosilylation of Aromatic Ketones and Ketimines, *Angew. Chemie Int. Ed.*, **2006**, *45*, 1432–1435.
52. Pei, D.; Wang, Z.; Wei, S.; Zhang, Y. ja Sun, J., S-chiral sulfinamides as highly enantioselective organocatalysts, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 5913–5915.
53. Wang, C.; Wu, X.; Zhou, L. ja Sun, J., A Highly Enantioselective Organocatalytic Method for Reduction of Aromatic *N*-Alkyl Ketimines, *Chem. - A Eur. J.*, **2008**, *14*, 8789–8792.
54. Boyer, J.; Corriu, R. J. P.; Perz, R. ja Reye, C., Catalyse heterogene en presence de sels et sans solvant. II. Hydrosilylation d'aldehydes et de cetonnes satures et α,β ethyleniques, *J. Organomet. Chem.*, **1979**, *172*, 143–152.
55. Corriu, R. J. P.; Perz, R. ja Reye, C., Activation of silicon-hydrogen, silicon-oxygen, silicon-nitrogen bonds in heterogeneous phase. Some new methods in organic synthesis, *Tetrahedron*, **1983**, *39*, 999–1009.
56. Fujita, M. ja Hiyama, T., Highly Diastereocontrolled Reduction of Ketones by means of Hydrosilanes. Practical Synthesis of Optically Active 1,2-Diols and 2-Amino Alcohols of Threo or Erythro Configuration, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 4629–4630.
57. Fujita, M. ja Hiyama, T., Highly Stereoselective Reduction of α -Substituted β -Keto Amides by Means of Hydrosilane/ F^- and Hydrosilane/ H^+ Reagent. A Practical Approach to Aldols of Both Threo and Erythro Configurations, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 8294–8296.
58. Fujita, M. ja Hiyama, T., Mechanistic aspects of fluoride ion-catalyzed reduction of carbonyl compounds with hydrosilanes, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 2263–2264.
59. Pike, R. A., Base-Catalyzed Additions of Trichlorosilane to Hydrocarbon Olefins, *J. Org. Chem.*, **1962**, *27*, 2186–2190.
60. Sugiura, M.; Ashikari, Y.; Takahashi, Y.; Yamaguchi, K.; Kotani, S. ja Nakajima, M., Lewis Base-Catalyzed Enantioselective Conjugate Reduction of β,β -Disubstituted α,β -Unsaturated Ketones with Trichlorosilane: *E/Z*-Isomerization, Regioselectivity, and Synthetic Applications, *J. Org. Chem.*, **2019**, *84*, 11458–11473.
61. Longwitz, L. ja Werner, T., Reduction of Activated Alkenes by P^{III}/P^V Redox Cycling Catalysis, *Angew. Chemie Int. Ed.*, **2020**, *59*, 2760–2763.
62. Byrne, P. A. ja Gilheany, D. G., The Mechanism of Phosphonium Ylide Alcoholysis and Hydrolysis: Concerted Addition of the O–H Bond Across the P=C Bond, *Chem. - A Eur. J.*, **2016**, *22*, 9140–9154.
63. Ramachandran, P. V. ja Gagare, P. D., Preparation of ammonia borane in high yield and purity, methanolysis, and regeneration, *Inorg. Chem.*, **2007**, *46*, 7810–7817.

64. Damodaran, K.; Li, X.; Pan, X. ja Curran, D. P., Dynamic behavior of N-heterocyclic carbene boranes: Boron-carbene bonds in B, B -disubstituted N, N -dimethylimidazol-2-ylidene boranes have substantial rotation barriers, *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 4465–4469.
65. Beaun, L. M.; Bhaun, R. A.; Crissman, H. R.; Oppelman, M. ja Adams, R. M., Dimethyl Sulfide-Borane. A Convenient Hydroborating Agent, *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 2388–2389.
66. Cid, J.; Carbó, J. J. ja Fernández, E., Disclosing the Structure/Activity Correlation in Trivalent Boron-Containing Compounds: A Tendency Map, *Chem. - A Eur. J.*, **2012**, *18*, 12794–12802.
67. Frenking, G.; Fau, S.; Marchand, C. M. ja Grützmacher, H., The π -donor ability of the halogens in cations and neutral molecules. A theoretical study of AX_3^+ , AH_2X^+ , YX_3 and YH_2X (A = C, Si, Ge, Sn, Pb; Y = B, Al, Ga, In, Tl; X = F, Cl, Br, I), *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 6648–6655.
68. Corey, E. J.; Bakshi, R. K. ja Shibata, S., Highly enantioselective borane reduction of ketones catalyzed by chiral oxazaborolidines. Mechanism and synthetic implications, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 5551–5553.
69. Jones, D. K.; Liotta, D. C.; Shinkai, I. ja Mathre, D. J., Origins of the Enantioselectivity Observed in Oxazaborolidine-Catalyzed Reductions of Ketones, *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 799–801.
70. Quallich, G. J.; Blake, J. F. ja Woodall, T. M., A combined synthetic and ab initio study of chiral oxazaborolidines structure and enantioselectivity relationships, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 8516–8525.
71. Corey, E. J. ja Helal, C. J., Reduction of carbonyl compounds with chiral oxazaborolidine catalysts: A new paradigm for enantioselective catalysis and a powerful new synthetic method, *Angew. Chemie - Int. Ed.*, **1998**, *37*, 1986–2012.
72. Cho, B. T., Recent development and improvement for boron hydride-based catalytic asymmetric reduction of unsymmetrical ketones, *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, *38*, 443–452.
73. Masui, M. ja Shioiri, T., A Practical Method for Asymmetric Borane Reduction of Prochiral Ketones Using Chiral Amino Alcohols and Trimethyl Borate, *Synlett*, **1997**, *1*, 273–274.
74. Krzemiński, M. P. ja Wojtczak, A., Chiral terpene auxiliaries. Part 1: Highly enantioselective reduction of ketones with borane catalyzed by an oxazaborolidine derived from (-)- β -pinene, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 8299–8302.
75. Hobuß, D.; Baro, A.; Laschat, S. ja Frey, W., Catalytic enantioselective borane reduction of arylketones with pinene-derived amino alcohols, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 1635–1640.
76. Kettouche, H. S., A DFT study on the reaction mechanism of enantioselective reduction of ketones with borane catalyzed by a B-methoxy-oxazaborolidine catalyst derived from (-)- β -pinene, *J. Mol. Model.*, **2020**, *26*, 1–11.
77. Chong, C. C. ja Kinjo, R., Catalytic hydroboration of carbonyl derivatives, imines, and carbon dioxide, *ACS Catal.*, **2015**, *5*, 3238–3259.
78. Stachowiak, H.; Kaźmierczak, J.; Kuciński, K. ja Hreczycho, G., Catalyst-free and solvent-free hydroboration of aldehydes, *Green Chem.*, **2018**, *20*, 1738–1742.

79. Huchenski, B. S. N. ja Speed, A. W. H., Protic additives or impurities promote imine reduction with pinacolborane, *Org. Biomol. Chem.*, **2019**, *17*, 1999–2004.
80. Query, I. P.; Squier, P. A.; Larson, E. M.; Isley, N. A. ja Clark, T. B., Alkoxide-catalyzed reduction of ketones with pinacolborane, *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 6452–6456.
81. Männig, D. ja Nöth, H., Catalytic Hydroboration with Rhodium Complexes, *Angew. Chemie Int. Ed. English*, **1985**, *24*, 878–879.
82. Burgess, K. ja Ohlmeyer, M. J., Transition-Metal-Promoted Hydroborations of Alkenes, Emerging Methodology for Organic Transformations, *Chem. Rev.*, **1991**, *91*, 1179–1191.
83. Garrett, C. E. ja Fu, G. C., Hydroboration of olefins with catecholborane at room temperature in the presence of N,N-dimethylacetamide, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 3224–3225.
84. Kanth, J. V. B. ja Brown, H. C., Hydroboration. 97. Synthesis of new exceptional chloroborane-Lewis base adducts for hydroboration. Dioxane-monochloroborane as a superior reagent for the selective hydroboration of terminal alkenes, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 5359–5365.
85. Hawthorne, M. F., Preparation of Trialkylboranes or Primary Alcohols from Pyridine-Borane and Terminal Olefins, *J. Org. Chem.*, **1958**, *23*, 1788–1790.
86. Brown, H. C.; Snover, J. A.; Zweifel, G.; Murray, K. J. ja Murray, L. J., Hydroboration. V. A Study of Convenient New Preparative Procedures for the Hydroboration of Olefins, *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 4233–4241.
87. Clay, J. M. ja Vedejs, E., Hydroboration with pyridine borane at room temperature, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 5766–5767.
88. Scheideman, M.; Shapland, P. ja Vedejs, E., A mechanistic alternative for the intramolecular hydroboration of homoallylic amine and phosphine borane complexes, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 10502–10503.
89. Hays, D. S. ja Fu, G. C., Organotin hydride catalyzed carbon-carbon bond formation: Radical-mediated reductive cyclization of enals and enones, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 4–5.
90. Lopez, R. M.; Hays, D. S. ja Fu, G. C., Bu₃SnH-catalyzed Barton-McCombie deoxygenation of alcohols, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 6949–6950.
91. Studer, A. ja Amrein, S., Tin hydride substitutes in reductive radical chain reactions, *Synthesis (Stuttg.)*, **2002**, 2002, 835–849.
92. Ingham, R. K.; Rosenberg, S. D. ja Gilman, H., Organotin compounds, *Chem. Rev.*, **1960**, *60*, 459–539.
93. Boyer, I. J., Toxicity of dibutyltin, tributyltin and other organotin compounds to humans and to experimental animals, *Toxicology*, **1989**, *55*, 253–298.
94. Shibata, I.; Yoshida, T.; Baba, A. ja Matsuda, H., Reduction of Aldehyde with Tributyltin Hydride-HMPA Combined System, *Chem. Lett.*, **1989**, *18*, 619–622.
95. Shibata, I.; Suzuki, T.; Baba, A. ja Matsuda, H., Reduction of α -chlorocarbonyl compounds by the tributyltin hydride-phosphine oxide combined system. Chemoselective reduction of the carbonyl group, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1988**,

- 882–883.
96. Kuivila, H. G.; Menapace, L. W. ja Warner, C. R., Reduction of Alkyl Halides by Organotin Hydrides. Evidence for a Free Radical Mechanism, *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 3584–3586.
 97. Shibata, I.; Yoshida, T.; Baba, A. ja Matsuda, H., Characteristic Reduction of Ketones by Bu_3SnH – Bu_4NX System, *Chem. Lett.*, **1991**, *20*, 307–310.
 98. Chérest, M.; Felkin, H. ja Prudent, N., Torsional strain involving partial bonds. The stereochemistry of the lithium aluminium hydride reduction of some simple open-chain ketones, *Tetrahedron Lett.*, **1968**, *9*, 2199–2204.
 99. Kawakami, T.; Shibata, I.; Baba, A. ja Matsuda, H., Chemo- and Stereoselective Carbonyl Reduction of α,β -Epoxy Ketones by Bu_2SnFH , *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 7608–7609.
 100. Kawakami, T.; Shibata, I. ja Baba, A., NMR studies of three types of highly coordinated organotin hydrides: Chemo-, regio-, and stereoselective reduction of 2,3-epoxy ketones, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 82–87.
 101. Shibata, I.; Yoshimura, N.; Baba, A. ja Matsuda, H., Remarkable dependency of the regioselectivity in the ring opening of α,β -epoxyketones upon tin halide-Lewis base complexes as catalysts, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 7149–7152.
 102. Cram, D. J. ja Elhafez, F. A. A., Studies in Stereochemistry. X. The Rule of “Steric Control of Asymmetric Induction” in the Syntheses of Acyclic Systems, *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, *74*, 5828–5835.
 103. Kawakami, T.; Sugimoto, T.; Shibata, I.; Baba, A.; Matsuda, H. ja Sonoda, N., Highly Coordinated Tin Hydrides: A Novel Synthesis of Tertiary Amines via Hydrostannation of Imines, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 2677–2682.
 104. Shibata, I.; Moriuchi-Kawakami, T.; Tanizawa, D.; Suwa, T.; Sugiyama, E.; Matsuda, H. ja Baba, A., Chemoselective Reductions of Imino Groups by Dibutyltin Chloride Hydride Complex, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 383–385.
 105. Brown, H. C.; Schlesinger, H. I. ja Cardon, S. Z., Studies in Stereochemistry. I. Steric Strains as a Factor in the Relative Stability of Some Coördination Compounds of Boron, *J. Am. Chem. Soc.*, **1942**, *64*, 325–329.
 106. Brown, H. C. ja Kanner, B., Preparation and Reactions of 2,6-Di-*i*-butylpyridine and Related Hindered Bases. A Case of Steric Hindrance toward the Proton, *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 986–992.
 107. Lam, J.; Szkop, K. M.; Mosaferi, E. ja Stephan, D. W., FLP catalysis: Main group hydrogenations of organic unsaturated substrates, *Chem. Soc. Rev.*, **2019**, *48*, 3592–3612.
 108. Rokob, T. A.; Hamza, A.; Stirling, A.; Soós, T. ja Pápai, I., Turning Frustration into Bond Activation: A Theoretical Mechanistic Study on Heterolytic Hydrogen Splitting by Frustrated Lewis Pairs, *Angew. Chemie Int. Ed.*, **2008**, *47*, 2435–2438.
 109. Rokob, T. A.; Hamza, A.; Stirling, A. ja Pápai, I., On the mechanism of $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ -catalyzed direct hydrogenation of imines: Inherent and thermally induced frustration, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 2029–2036.

110. Hamza, A.; Stirling, A.; András Rokob, T. ja Pápai, I., Mechanism of hydrogen activation by frustrated Lewis pairs: A molecular orbital approach, *Int. J. Quantum Chem.*, **2009**, *109*, 2416–2425.
111. Liu, L.; Lukose, B.; Jaque, P. ja Ensing, B., Reaction mechanism of hydrogen activation by frustrated Lewis pairs, *Green Energy Environ.*, **2019**, *4*, 20–28.
112. Mahdi, T. ja Stephan, D. W., Enabling catalytic ketone hydrogenation by frustrated Lewis pairs, *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 15809–15812.
113. Reddy, J. S.; Xu, B. H.; Mahdi, T.; Fröhlich, R.; Kehr, G.; Stephan, D. W. ja Erker, G., Alkenylborane-derived frustrated Lewis pairs: Metal-free catalytic hydrogenation reactions of electron-deficient alkenes, *Organometallics*, **2012**, *31*, 5638–5649.
114. Hounjet, L. J.; Bannwarth, C.; Garon, C. N.; Caputo, C. B.; Grimme, S. ja Stephan, D. W., Combinations of Ethers and B(C₆F₅)₃ Function as Hydrogenation Catalysts, *Angew. Chemie Int. Ed.*, **2013**, *52*, 7492–7495.
115. Wang, D. ja Astruc, D., The Golden Age of Transfer Hydrogenation, *Chem. Rev.*, **2015**, *115*, 6621–6686.
116. Hill, D. J.; Mio, M. J.; Prince, R. B.; Hughes, T. S. ja Moore, J. S., A Field Guide to Foldamers, *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, 3893–4012.
117. Horne, W. S. ja Gellman, S. H., Foldamers with Heterogeneous Backbones, *Acc. Chem. Res.*, **2008**, *41*, 1399–1408.
118. Gellman, S. H., Foldamers: A Manifesto, *Acc. Chem. Res.*, **1998**, *31*, 173–180.
119. Bowie, J. U., Membrane protein folding: How important are hydrogen bonds?, *Curr. Opin. Struct. Biol.*, **2011**, *21*, 42–49.
120. Sevier, C. S. ja Kaiser, C. A., Formation and transfer of disulphide bonds in living cells, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **2002**, *3*, 836–847.
121. Wiggins, P. M., Hydrophobic hydration, hydrophobic forces and protein folding, *Phys. A Stat. Mech. its Appl.*, **1997**, *238*, 113–128.
122. Perland, E. ja Fredriksson, R., Classification Systems of Secondary Active Transporters, *Trends Pharmacol. Sci.*, **2017**, *38*, 305–315.
123. Fletcher, D. A. ja Mullins, R. D., Cell mechanics and the cytoskeleton, *Nature*, **2010**, *463*, 485–492.
124. Thomas, P. J.; Qu, B. H. ja Pedersen, P. L., Defective protein folding as a basis of human disease, *Trends Biochem. Sci.*, **1995**, *20*, 456–459.
125. Forloni, G.; Terreni, L.; Bertani, I.; Fogliarino, S.; Invernizzi, R.; Assini, A.; Ribizzi, G.; Negro, A.; Calabrese, E.; Volonté, M. A.; Mariani, C.; Franceschi, M.; Tabaton, M. ja Bertoli, A., Protein misfolding in Alzheimer's and Parkinson's disease: Genetics and molecular mechanisms, *Neurobiol. Aging*, **2002**, *23*, 957–976.
126. Cai, W.; Wang, G.-T.; Xu, Y.-X.; Jiang, X.-K. ja Li, Z.-T., Vesicles and Organogels from Foldamers: A Solvent-Modulated Self-Assembling Process, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 6936–6937.
127. Le Bailly, B. A. F. ja Clayden, J., Dynamic foldamer chemistry, *Chem. Commun.*, **2016**,

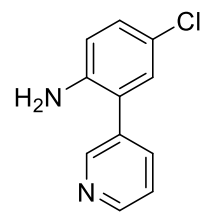
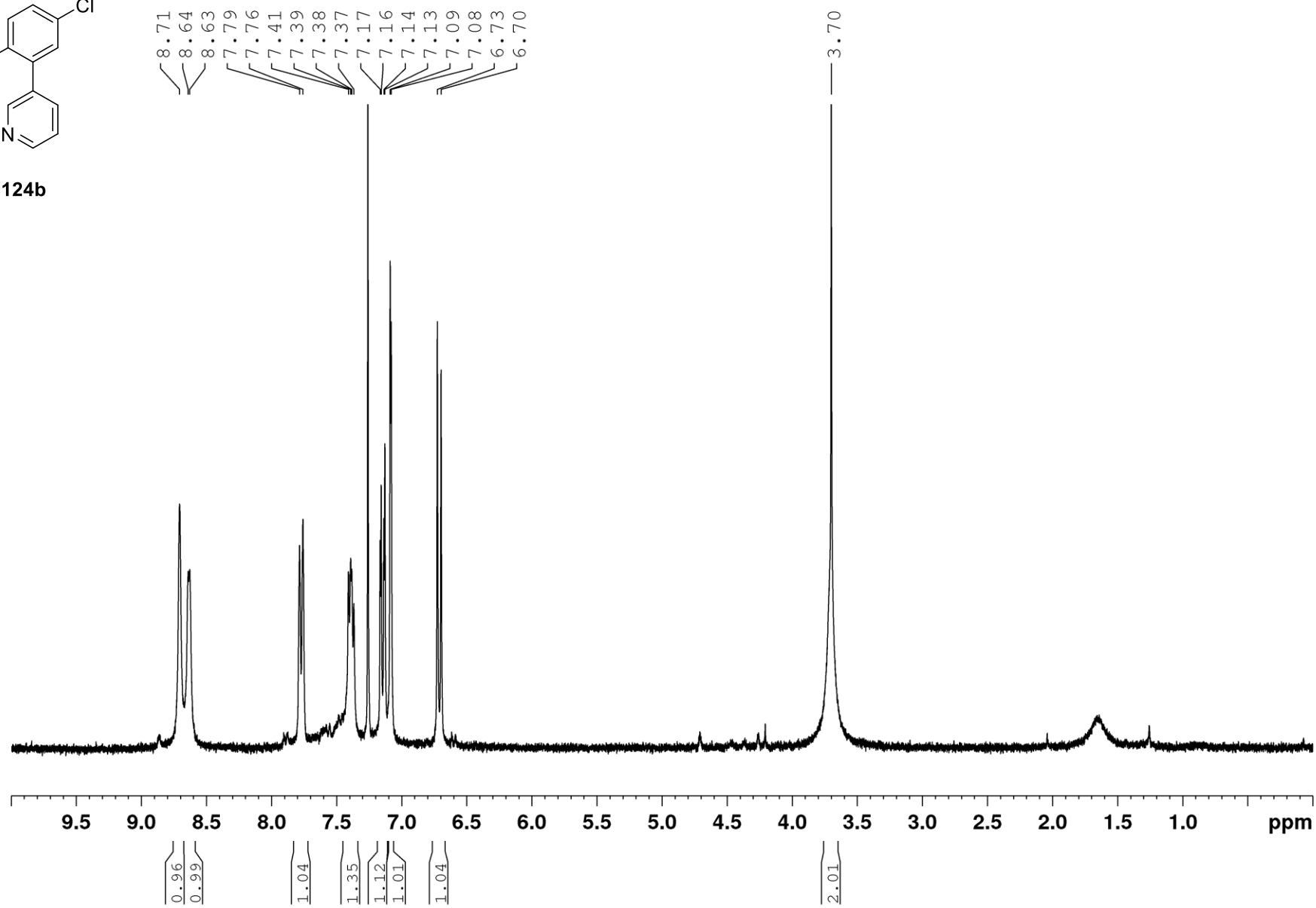
- 52, 4852–4863.
128. Müller, M. M.; Windsor, M. A.; Pomerantz, W. C.; Gellman, S. H. ja Hilvert, D., A Rationally Designed Aldolase Foldamer, *Angew. Chemie Int. Ed.*, **2009**, *48*, 922–925.
 129. Bécart, D.; Diemer, V.; Salaün, A.; Oiarbide, M.; Nelli, Y. R.; Kauffmann, B.; Fischer, L.; Palomo, C. ja Guichard, G., Helical Oligourea Foldamers as Powerful Hydrogen Bonding Catalysts for Enantioselective C–C Bond-Forming Reactions, *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, *139*, 12524–12532.
 130. Jones, C. R.; Dan Pantoş, G.; Morrison, A. J. ja Smith, M. D., Plagiarizing Proteins: Enhancing Efficiency in Asymmetric Hydrogen-Bonding Catalysis through Positive Cooperativity, *Angew. Chemie*, **2009**, *121*, 7527–7530.
 131. Okino, T.; Hoashi, Y.; Furukawa, T.; Xu, X. ja Takemoto, Y., Enantio- and Diastereoselective Michael Reaction of 1,3-Dicarbonyl Compounds to Nitroolefins Catalyzed by a Bifunctional Thiourea, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 119–125.
 132. Okino, T.; Hoashi, Y. ja Takemoto, Y., Enantioselective Michael Reaction of Malonates to Nitroolefins Catalyzed by Bifunctional Organocatalysts, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 12672–12673.
 133. Hamza, A.; Schubert, G.; Soós, T. ja Pápai, I., Theoretical studies on the bifunctionality of chiral thiourea-based organocatalysts: Competing routes to C-C bond formation, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 13151–13160.
 134. Probst, N.; Madarász, Ú.; Valkonen, A.; Pápai, I.; Rissanen, K.; Neuvonen, A. ja Pihko, P. M., Cooperative assistance in bifunctional organocatalysis: Enantioselective mannich reactions with aliphatic and aromatic imines, *Angew. Chemie - Int. Ed.*, **2012**, *51*, 8495–8499.
 135. Neuvonen, A. J.; Noutsias, D.; Topić, F.; Rissanen, K.; Földes, T.; Pápai, I. ja Pihko, P. M., Dynamic Refolding of Ion-Pair Catalysts in Response to Different Anions, *J. Org. Chem.*, **2019**, *84*, 15009–15019.
 136. Supady, A.; Hecht, S. ja Baldauf, C., About Underappreciated Yet Active Conformations of Thiourea Organocatalysts, *Org. Lett.*, **2017**, *19*, 4199–4202.
 137. Luchini, G.; Ascough, D. M. H.; Alegre-Requena, J. V.; Gouverneur, V. ja Paton, R. S., Data-mining the diaryl(thio)urea conformational landscape: Understanding the contrasting behavior of ureas and thioureas with quantum chemistry, *Tetrahedron*, **2019**, *75*, 697–702.
 138. Probst, N.; Madarász, Á.; Valkonen, A.; Pápai, I.; Rissanen, K.; Neuvonen, A. ja Pihko, P. M., Cooperative assistance in bifunctional organocatalysis: Enantioselective mannich reactions with aliphatic and aromatic imines, *Angew. Chemie - Int. Ed.*, **2012**, *51*, 8495–8499.
 139. Neuvonen, A. J. ja Pihko, P. M., Enantioselective Mannich reaction of β -keto esters with aromatic and aliphatic imines using a cooperatively assisted bifunctional catalyst, *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 5152–5155.
 140. Denmark, S. E. ja Beutner, G. L., Lewis Base Catalysis in Organic Synthesis, *Angew. Chemie Int. Ed.*, **2008**, *47*, 1560–1638.
 141. Väisänen, T., *Pro gradu (kirjoitus vaiheesa)*, Jyväskylän yliopisto, 2020.

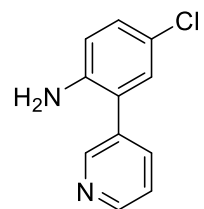
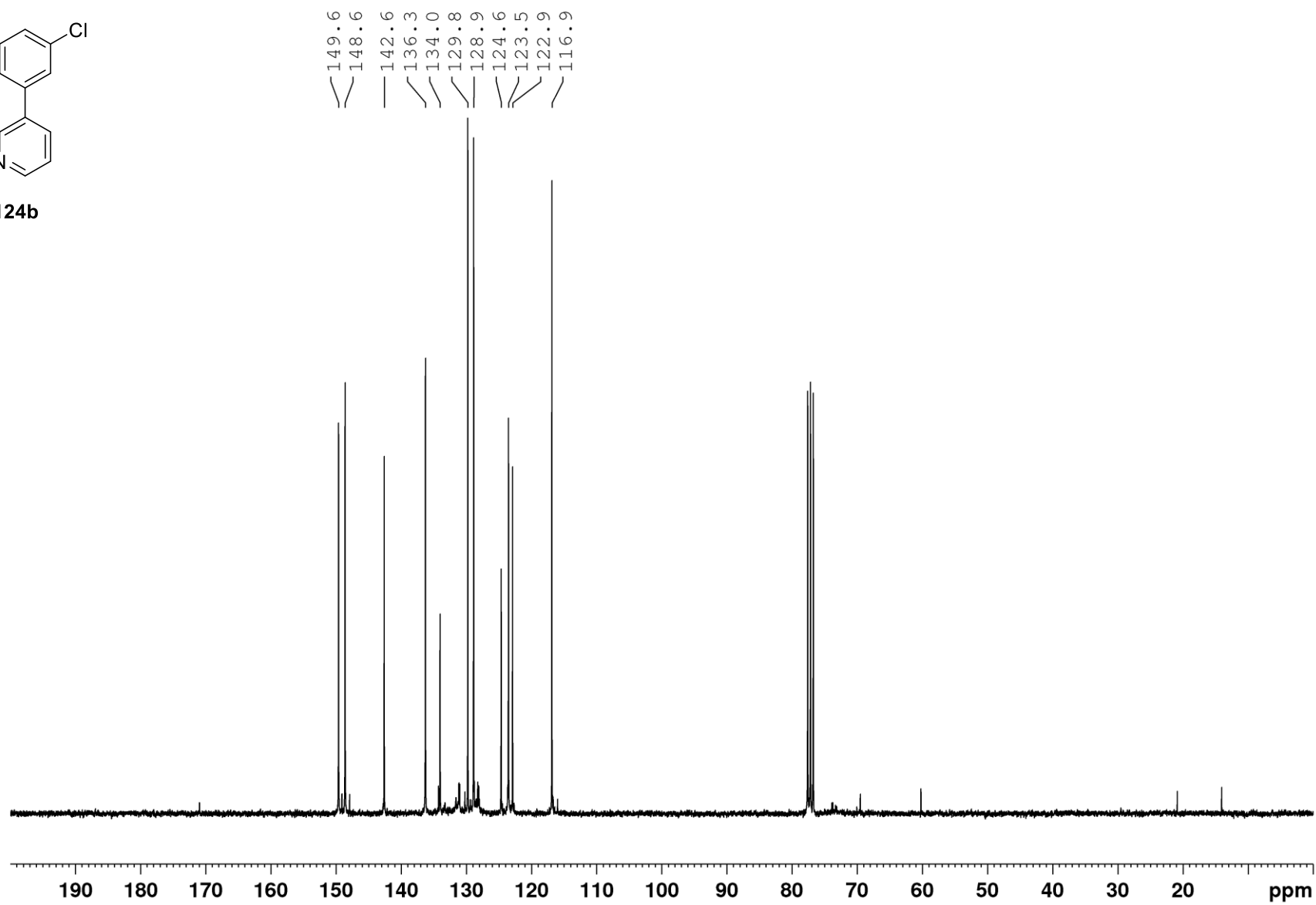
142. Hammett, L. P., The Effect of Structure upon the Reactions of Organic Compounds. Benzene Derivatives, *J. Am. Chem. Soc.*, **1937**, *59*, 96–103.
143. Hansch, C.; Leo, A. ja Taft, R. W., A survey of Hammett substituent constants and resonance and field parameters, *Chem. Rev.*, **1991**, *91*, 165–195.
144. Miyaura, N.; Yamada, K. ja Suzuki, A., A new stereospecific cross-coupling by the palladium-catalyzed reaction of 1-alkenylboranes with 1-alkenyl or 1-alkynyl halides, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, *20*, 3437–3440.
145. Bolm, C.; Weickhardt, K.; Zehnder, M. ja Ranff, T., Synthesis of Optically Active Bis(2-oxazolines): Crystal Structure of a 1,2-Bis(2-oxazoliny)benzene ZnCl₂ Complex, *Chem. Ber.*, **1991**, *124*, 1173–1180.
146. Fry, E. M., Oxazoline ring-opening, *J. Org. Chem.*, **1950**, *15*, 802–806.
147. Fazio, M. J., Nucleophilic Ring Opening of 2-Oxazolines with Amines: A Convenient Synthesis for Unsymmetrically Substituted Ethylenediamines, *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 4889–4893.
148. Kuninobu, Y.; Ida, H.; Nishi, M. ja Kanai, M., A meta-selective C-H borylation directed by a secondary interaction between ligand and substrate, *Nat. Chem.*, **2015**, *7*, 712–717.
149. Yoshikai, N. ja Nakamura, E., Mechanisms of Nucleophilic Organocopper(I) Reactions, *Chem. Rev.*, **2012**, *112*, 2339–2372.
150. Escrig-Doménech, A.; Simó-Alfonso, E. F.; Herrero-Martínez, J. M. ja Ramis-Ramos, G., Derivatization of hydroxyl functional groups for liquid chromatography and capillary electroseparation, *J. Chromatogr. A*, **2013**, *1296*, 140–156.
151. Fulmer, G. R.; Miller, A. J. M.; Sherden, N. H.; Gottlieb, H. E.; Nudelman, A.; Stoltz, B. M.; Bercaw, J. E. ja Goldberg, K. I., NMR Chemical Shifts of Trace Impurities: Common Laboratory Solvents, Organics, and Gases in Deuterated Solvents Relevant to the Organometallic Chemist, *Organometallics*, **2010**, *29*, 2176–2179.
152. Pumphrey, A. L.; Dong, H. ja Driver, T. G., Rh^{II}-catalyzed synthesis of α -, β -, or δ -carboline from aryl azides, *Angew. Chemie - Int. Ed.*, **2012**, *51*, 5920–5923.
153. Dong, H.; Latka, R. T. ja Driver, T. G., Ruthenium-catalyzed γ -carboline ion formation from aryl azides; Synthesis of dimebolin, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 2726–2729.
154. Fatino, A.; Weese, C.; Valdez, S.; Jiménez-Somarribas, A. ja Rafferty, R. J., Synthetic studies towards lagunamide C: Polyketide assembly investigations, *Tetrahedron Lett.*, **2018**, 624–627.
155. Wang, H.-Y.; Huang, K.; De Jesús, M.; Espinosa, S.; Piñero-Santiago, L. E.; Barnes, C. L. ja Ortiz-Marciales, M., Synthesis of enantiopure 1,2-azido and 1,2-amino alcohols via regio- and stereoselective ring-opening of enantiopure epoxides by sodium azide in hot water, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2016**, *27*, 91–100.
156. Kitir, B.; Baldry, M.; Ingmer, H. ja Olsen, C. A., Total synthesis and structural validation of cyclodepsipeptides solonamide A and B, *Tetrahedron*, **2014**, *70*, 7721–7732.

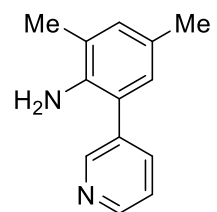
Liitteet

- Liite 1** Lewis-emäsalayksikön **124b** ^1H NMR-spektri
- Liite 2** Lewis-emäsalayksikön **124b** ^{13}C NMR-spektri
- Liite 3** Lewis-emäsalayksikön **124d** ^1H NMR-spektri
- Liite 4** Lewis-emäsalayksikön **124d** ^{13}C NMR-spektri
- Liite 5** Lewis-emäsalayksikön **124c** ^1H NMR-spektri
- Liite 6** Lewis-emäsalayksikön **124c** ^{13}C NMR-spektri
- Liite 7** Lewis-emäsalayksikön **124a** ^1H NMR-spektri
- Liite 8** Lewis-emäsalayksikön **124a** ^{13}C NMR-spektri
- Liite 9** Alkyylisen pyridiiniemäksen **134d** ^1H NMR-spektri
- Liite 10** Alkyylisen pyridiiniemäksen **134d** HSQC NMR-spektri
- Liite 11** Alkyylisen pyridiiniemäksen **134d** HMBC NMR-spektri
- Liite 12** Alkyylisen pyridiiniemäksen **134e** ^1H NMR-spektri
- Liite 13** Alkyylisen pyridiiniemäksen **134e** ^{13}C NMR-spektri
- Liite 14** SyKe-katalyytin **123b** ^1H NMR-spektri
- Liite 15** SyKe-katalyytin **123b** ^{13}C NMR-spektri
- Liite 16** SyKe-katalyytin **123b** ^{19}F NMR-spektri
- Liite 17** SyKe-katalyytin **123c** ^1H NMR-spektri
- Liite 18** SyKe-katalyytin **123c** ^{13}C NMR-spektri
- Liite 19** SyKe-katalyytin **123c** ^{19}F NMR-spektri
- Liite 20** SyKe-katalyytin **123a** ^1H NMR-spektri
- Liite 21** SyKe-katalyytin **123a** ^{13}C NMR-spektri
- Liite 22** SyKe-katalyytin **123a** ^{19}F NMR-spektri

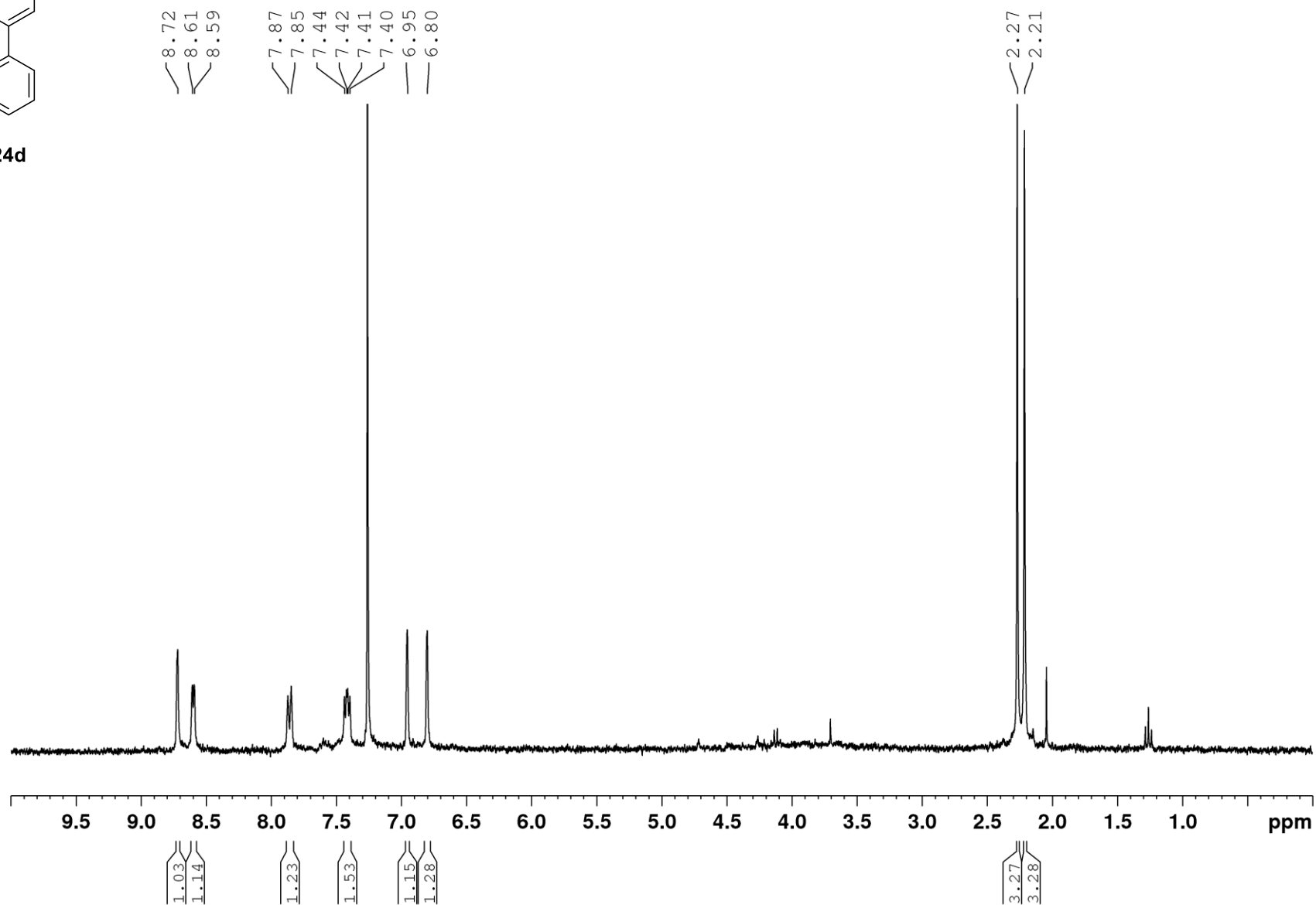
- Liite 23** L-valinolin **138c** ^1H NMR-spektri
- Liite 24** L-fenyyliglysinolin **138a** ^1H NMR-spektri
- Liite 25** L-fenyylialaninolin **138b** ^1H NMR-spektri
- Liite 26** Oksatsoliinipyridyyli emäs-alaosan **135c** ^1H NMR-spektri
- Liite 27** Oksatsoliinipyridyyli emäs-alaosan **135c** ^{13}C NMR-spektri
- Liite 28** Oksatsoliinipyridyyli emäs-alaosan **135b** ^1H NMR-spektri
- Liite 29** Oksatsoliinipyridyyli emäs-alaosan **135b** ^{13}C NMR-spektri
- Liite 30** Oksatsoliinipyridyyli emäs-alaosan **135b** NOE NMR-spektri
- Liite 31** Oksatsoliinipyridyyli emäs-alaosan **135a** ^1H NMR-spektri
- Liite 32** Oksatsoliinipyridyyli emäs-alaosan **135a** ^{13}C NMR-spektri

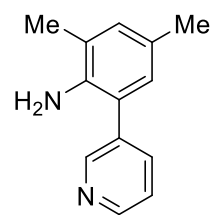
$^1\text{H-NMR}$ 300 MHz**124b**

^{13}C -NMR 75 MHz**124b**

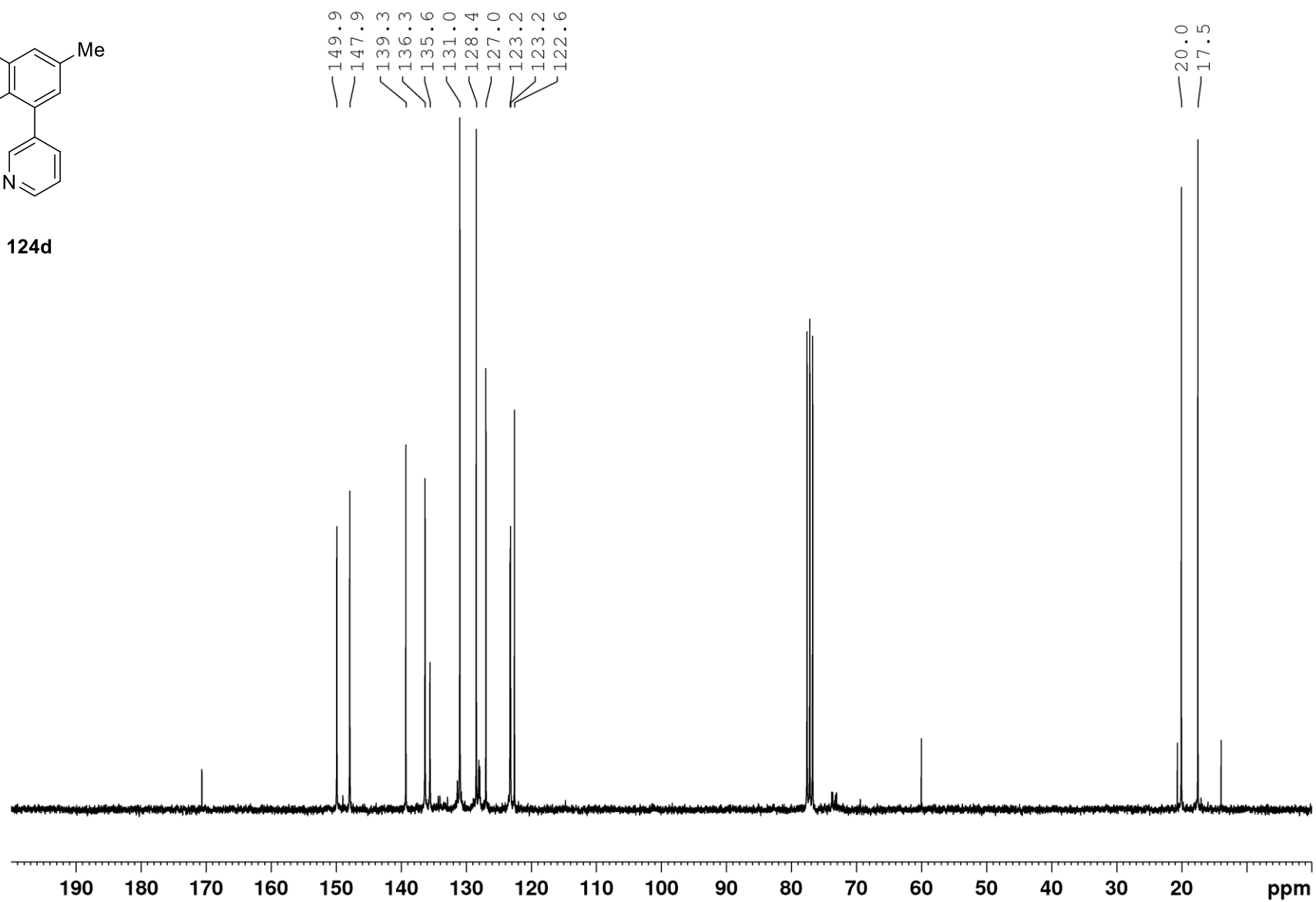
¹H-NMR 300 MHz

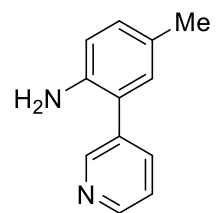
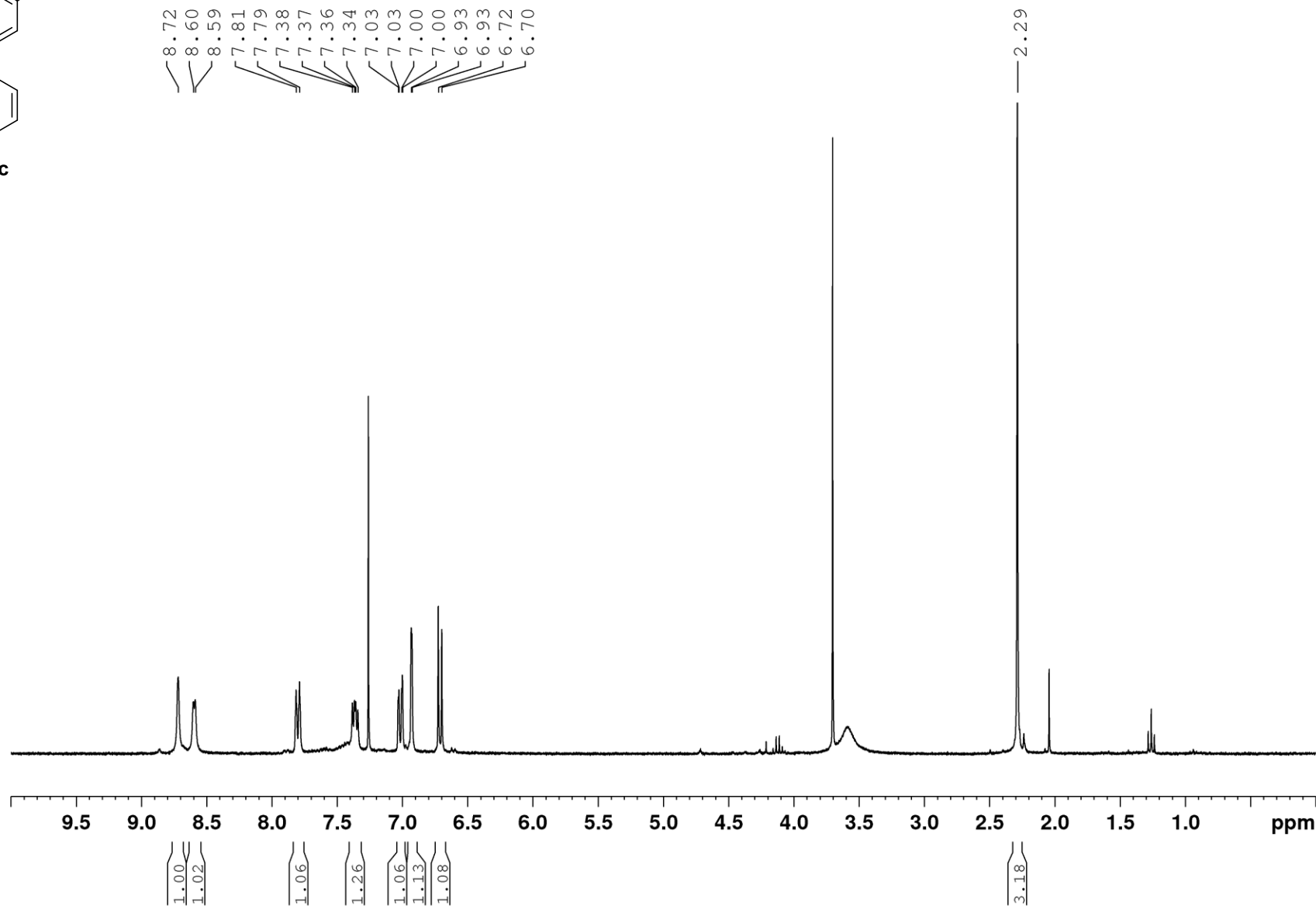
124d

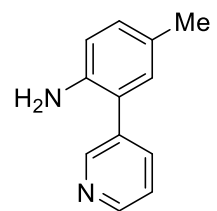
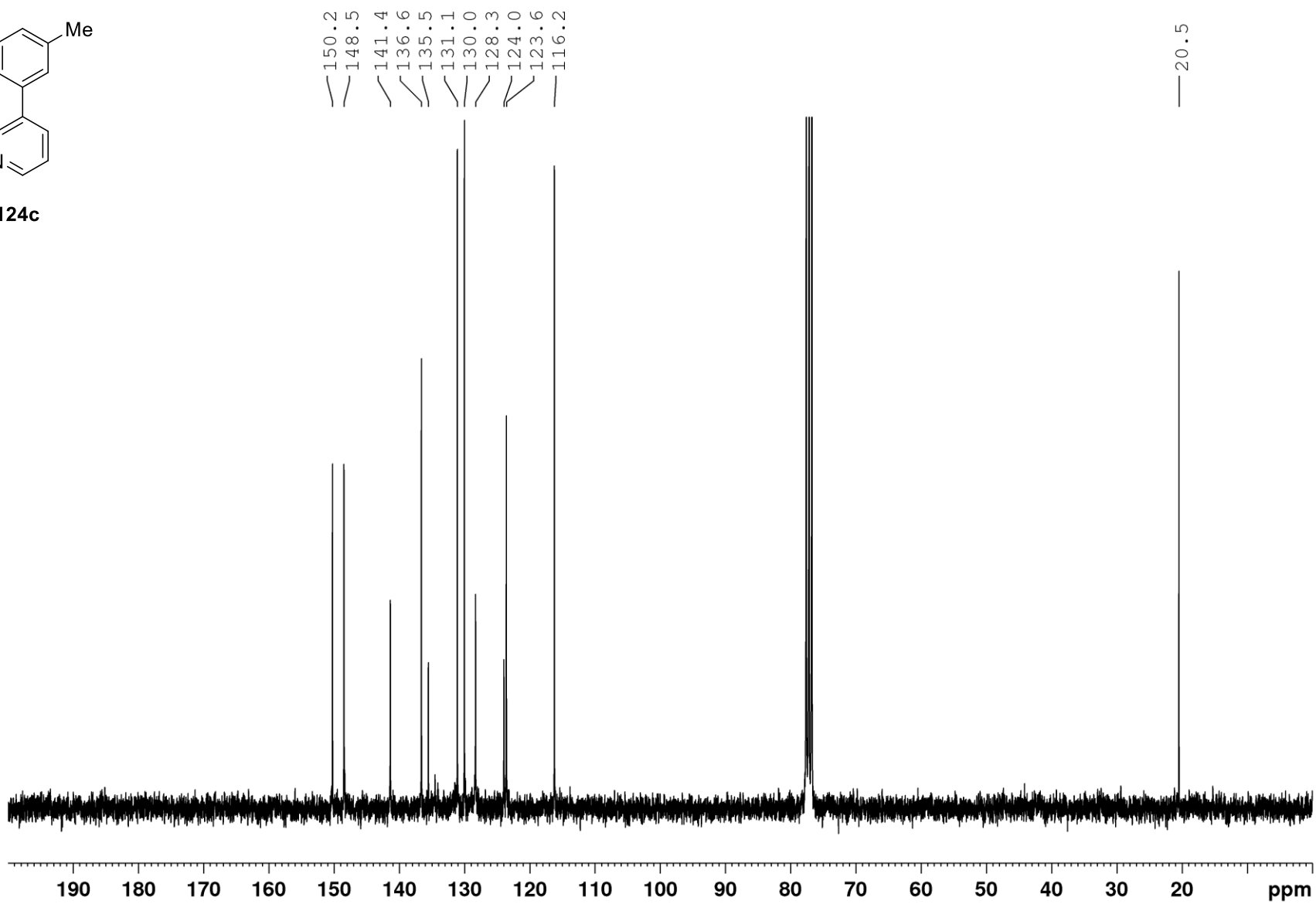


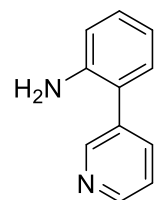
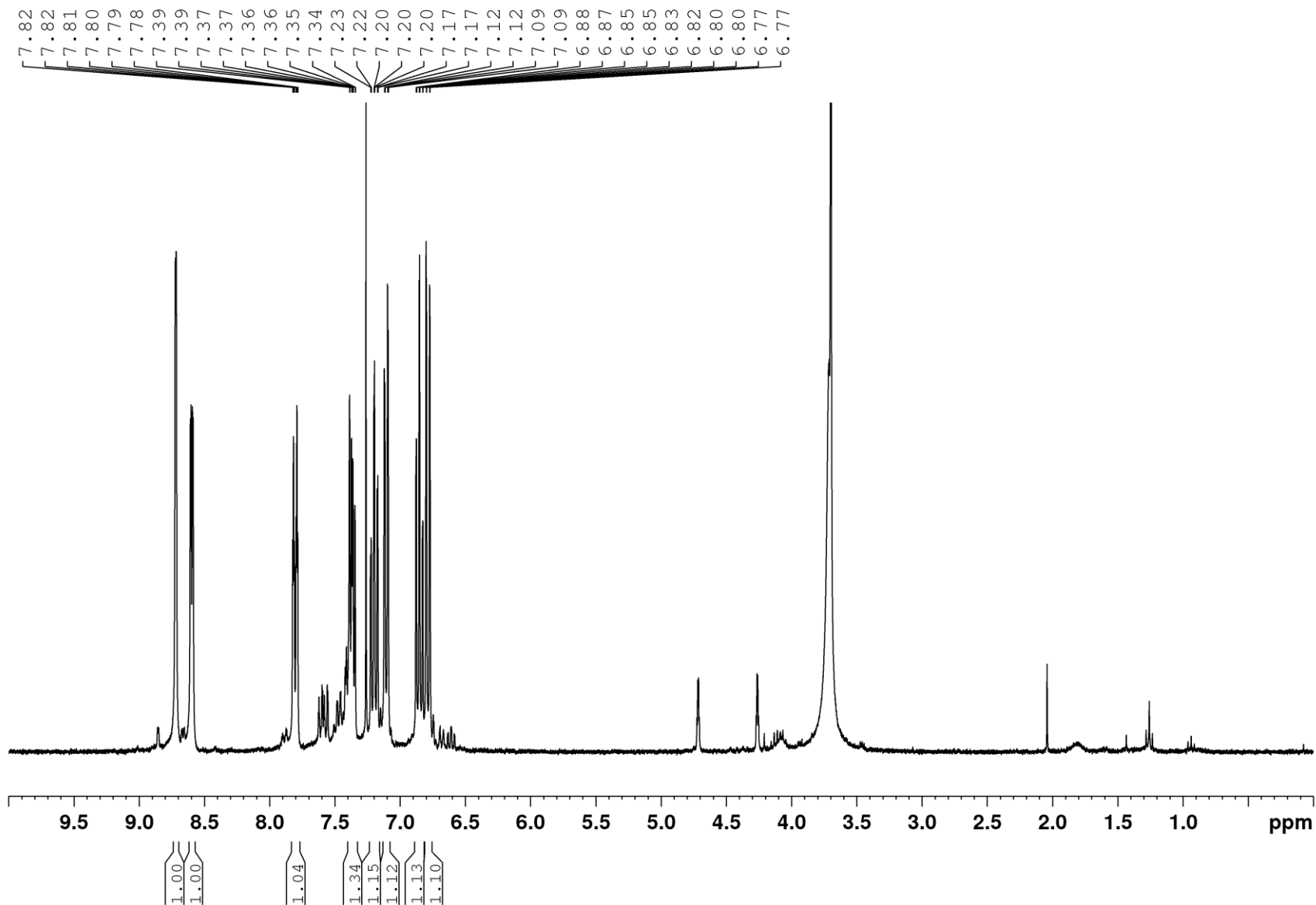
^{13}C -NMR 75 MHz

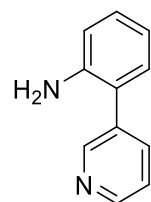
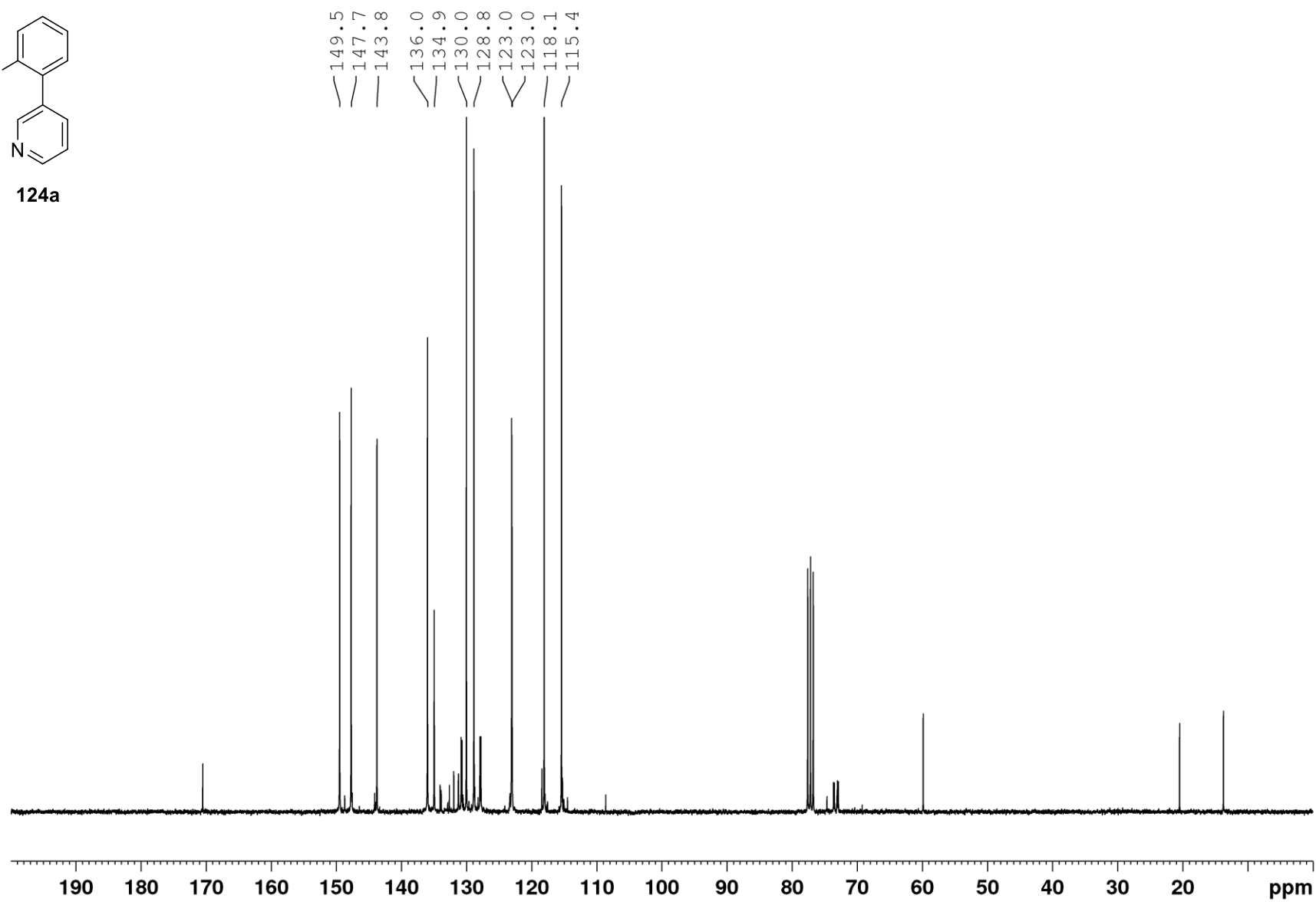
124d

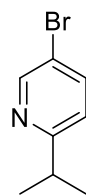


¹H-NMR 300 MHz**124c**

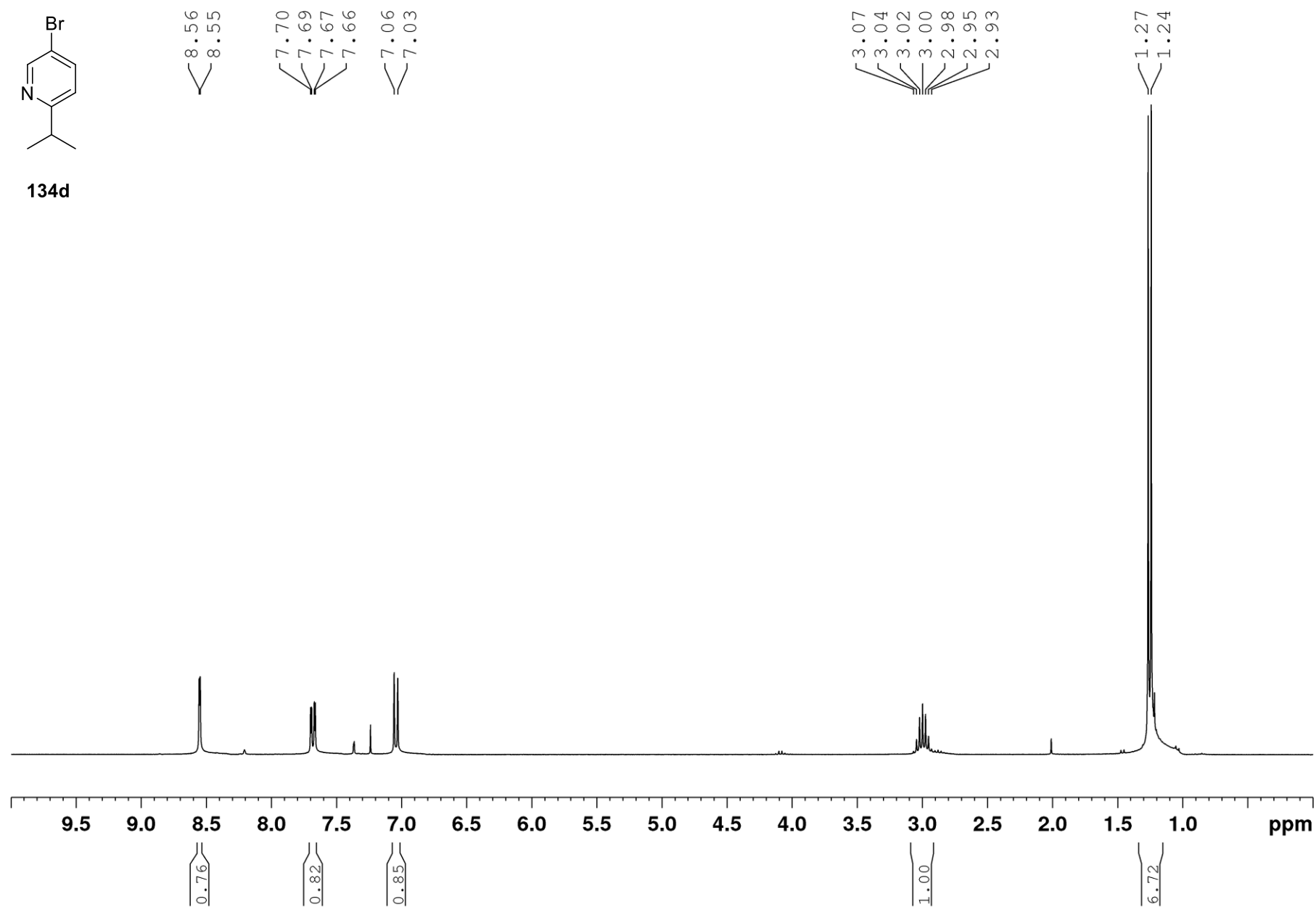
^{13}C -NMR 75 MHz**124c**

¹H-NMR 300 MHz**124a**

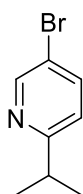
^{13}C -NMR 75 MHz**124a**

¹H-NMR 500 MHz

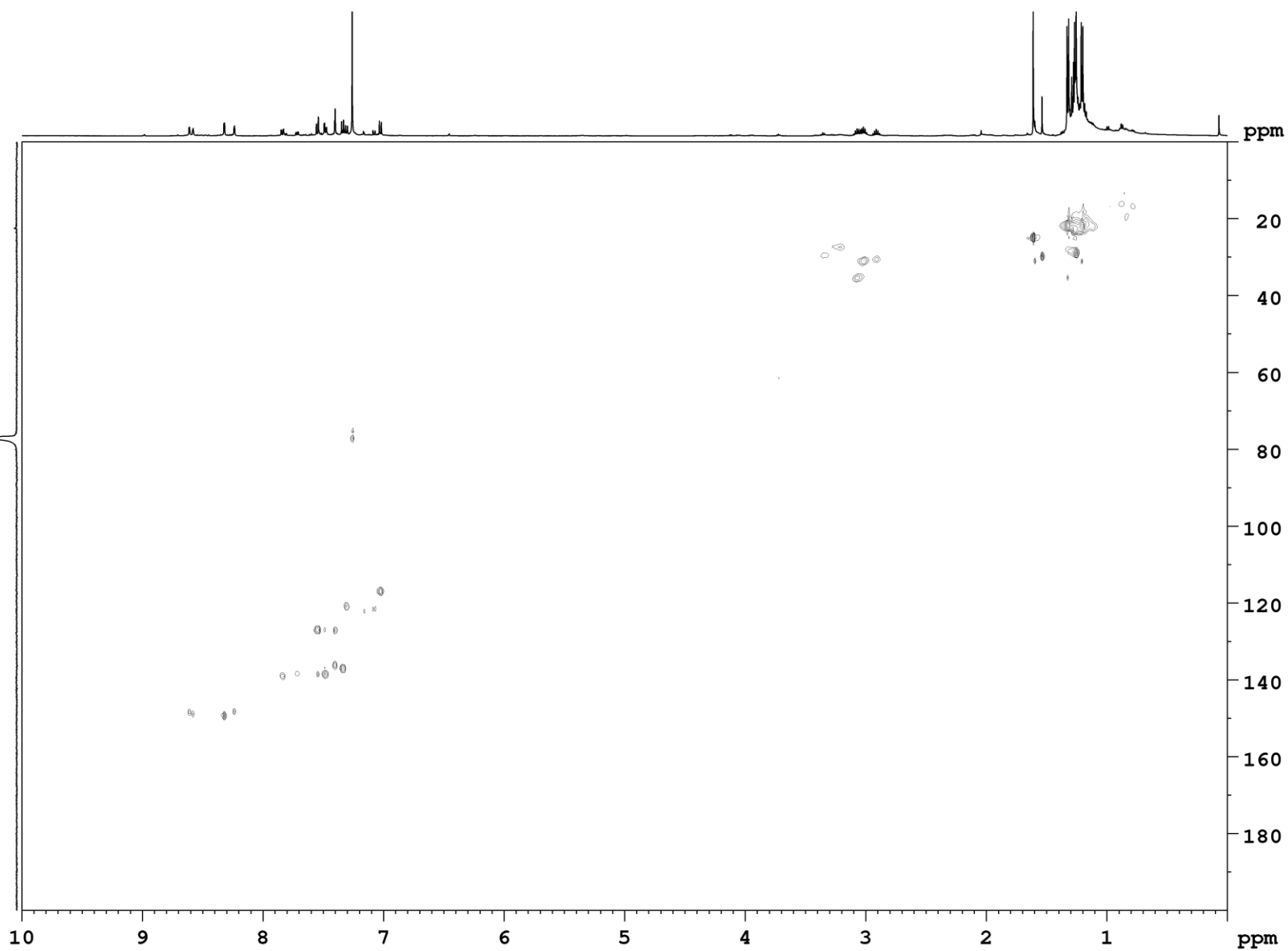
134d

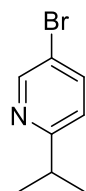
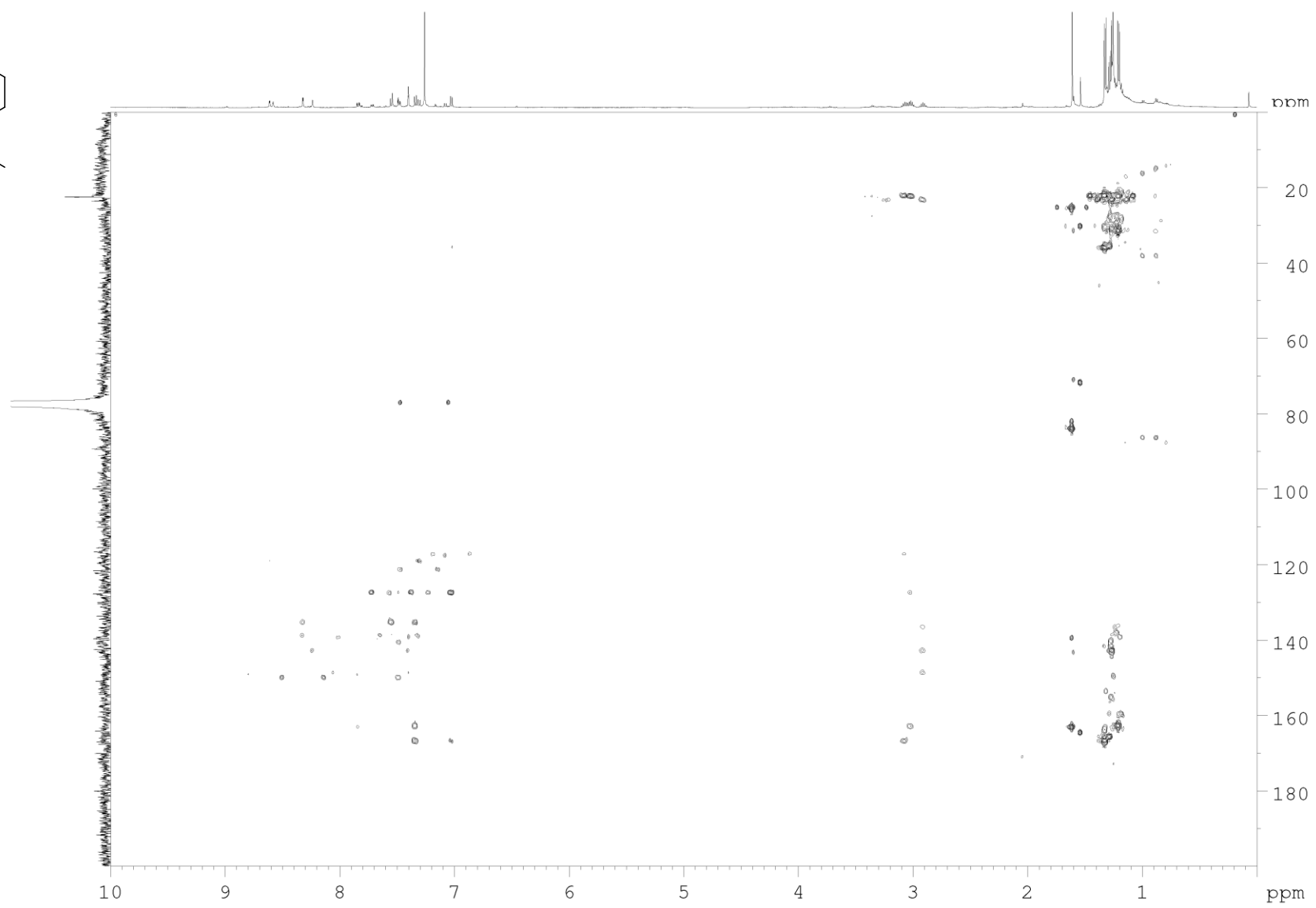


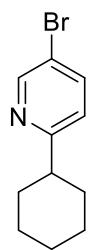
1H,13C-HSQC



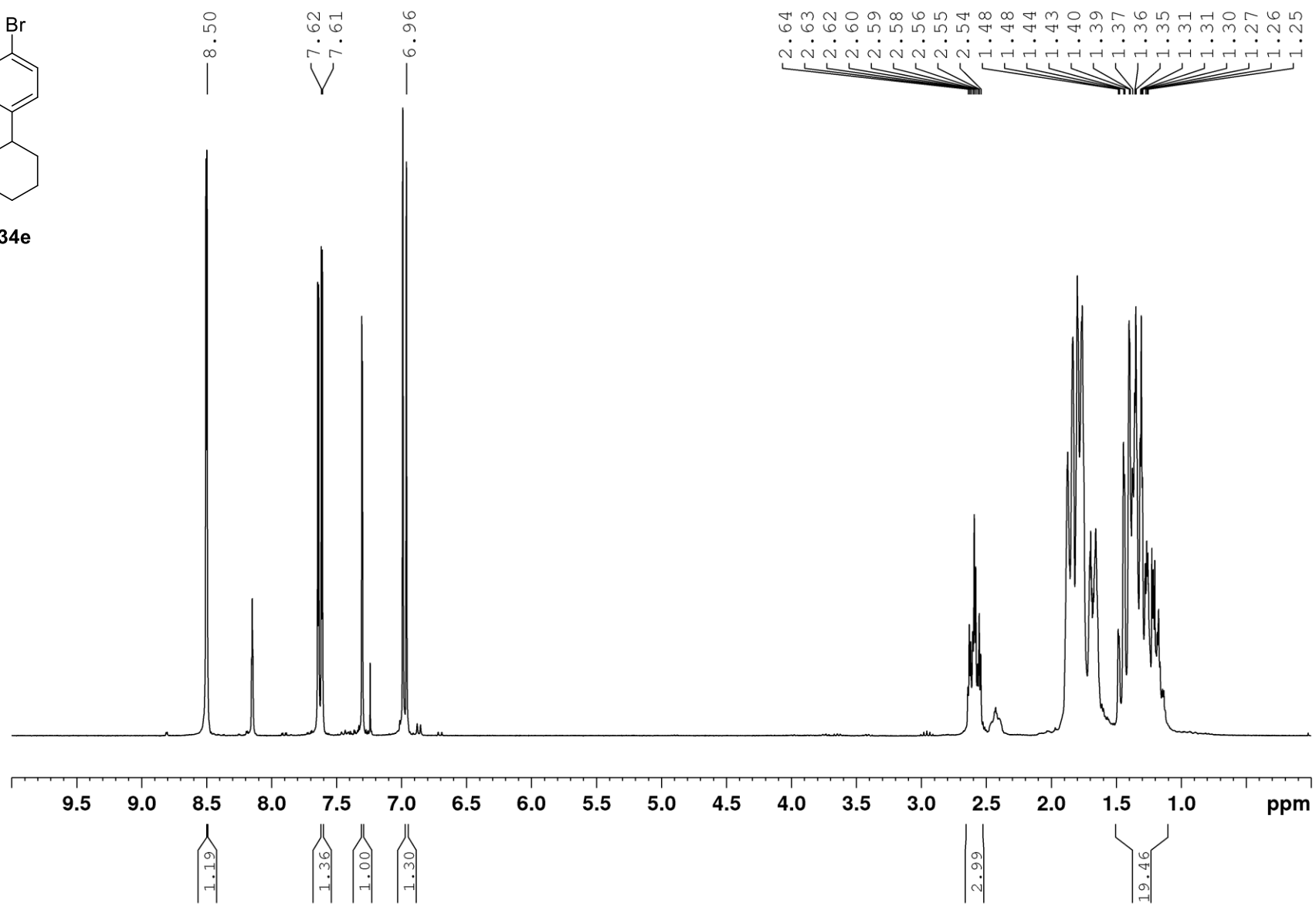
134d

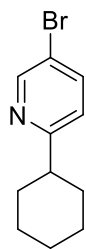
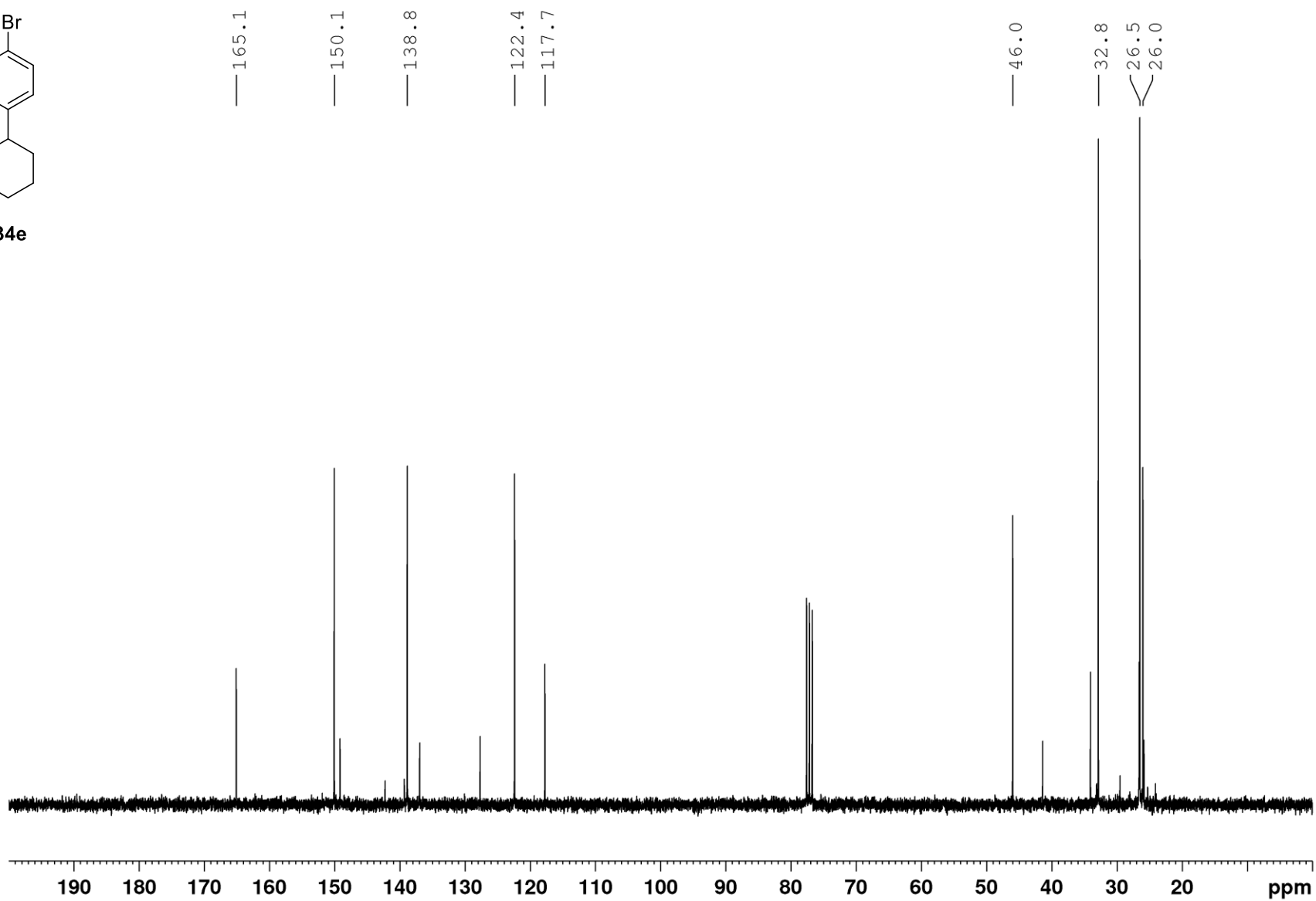


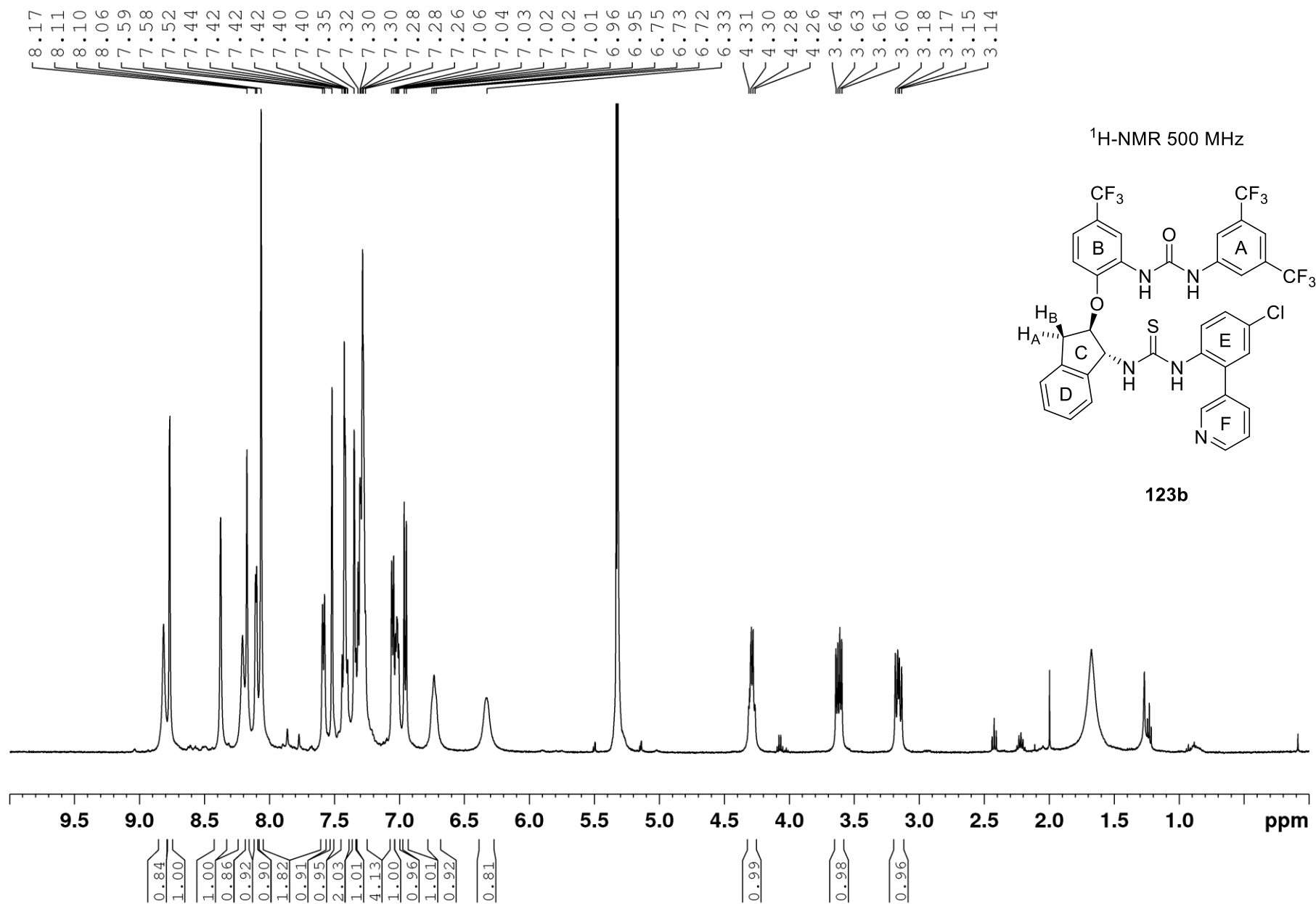
$^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -HMBC**134d**

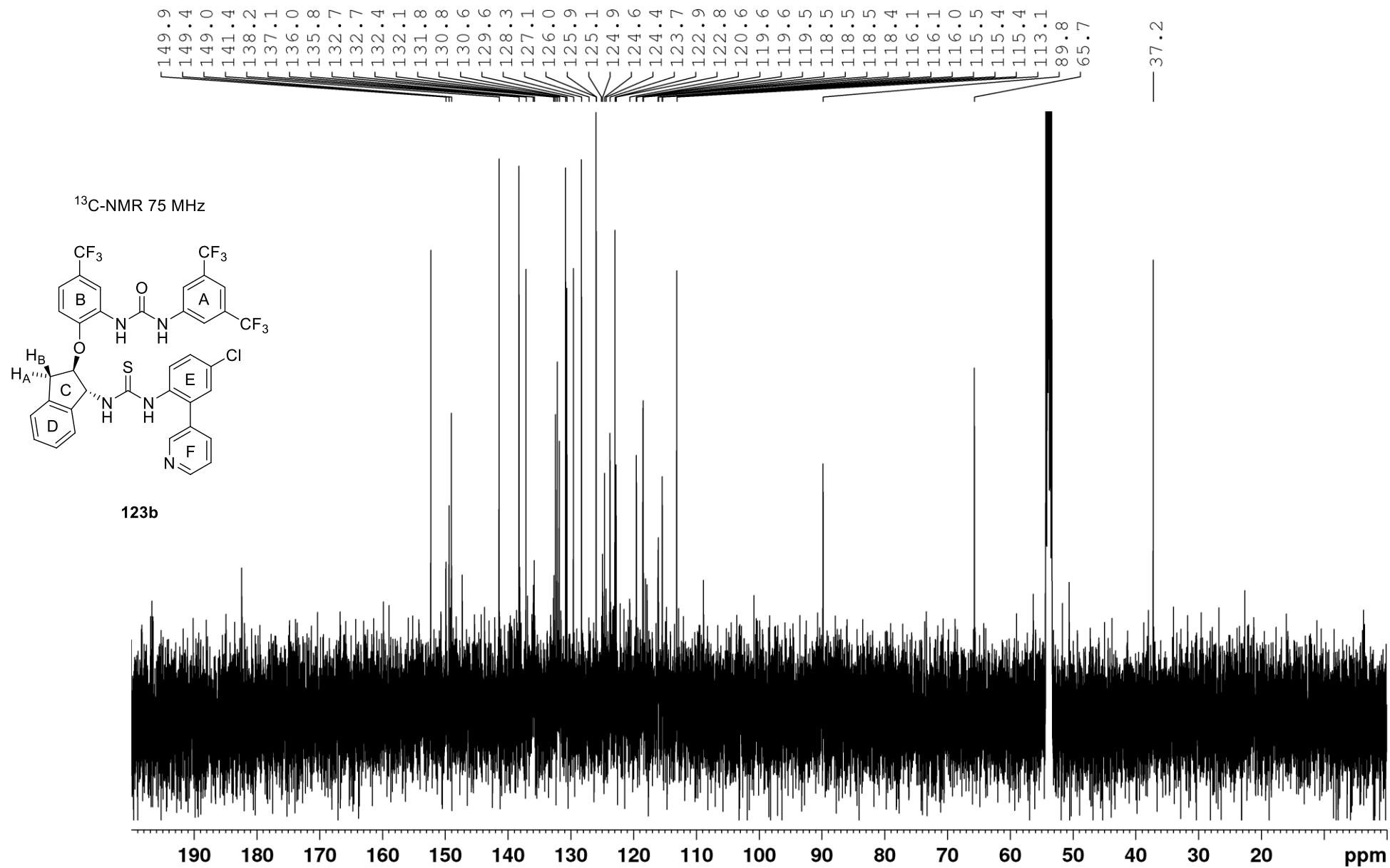
¹H-NMR 300 MHz

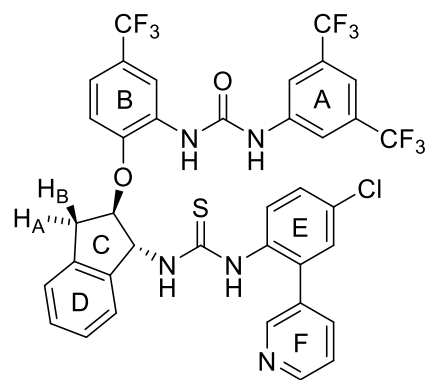
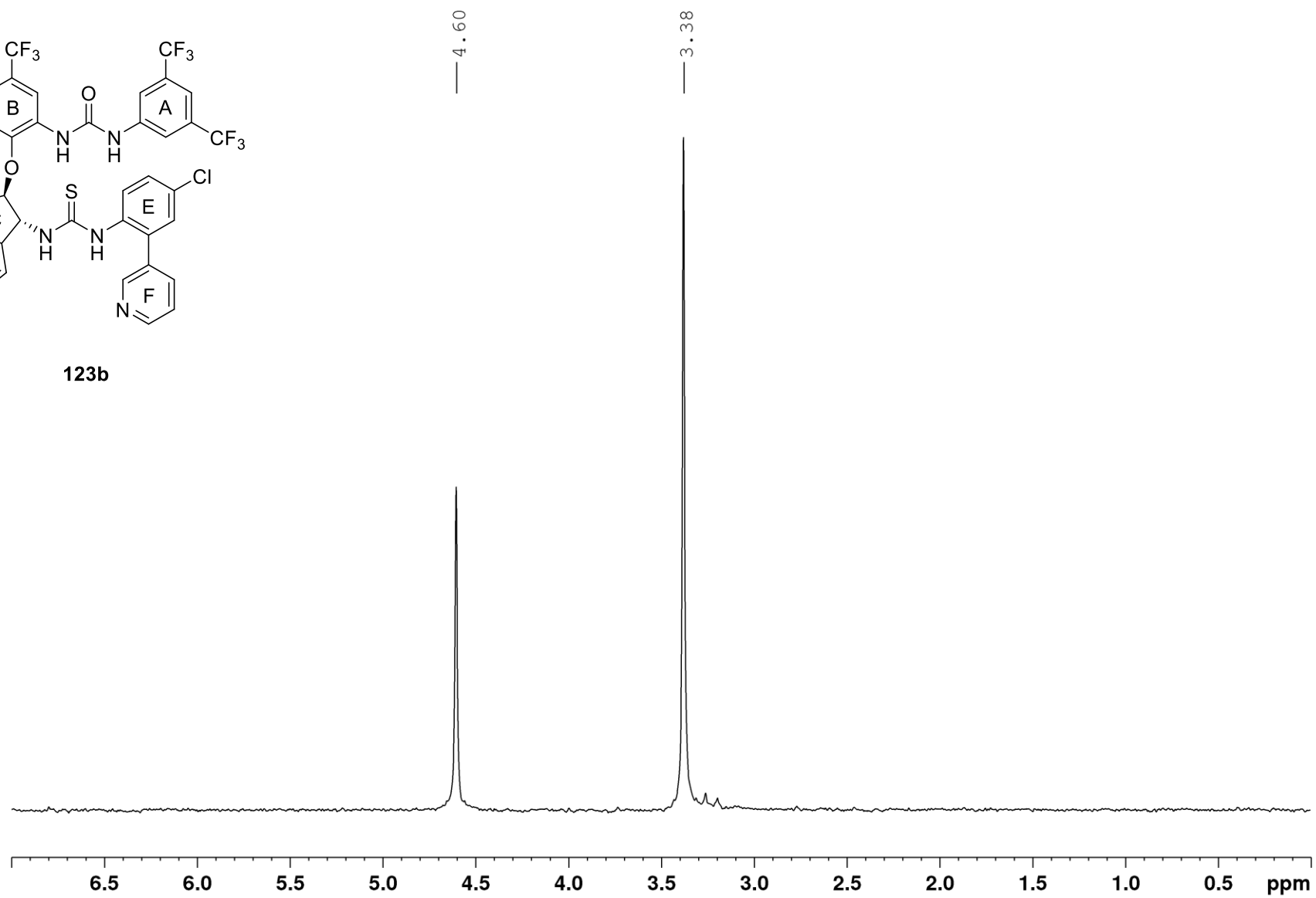
134e

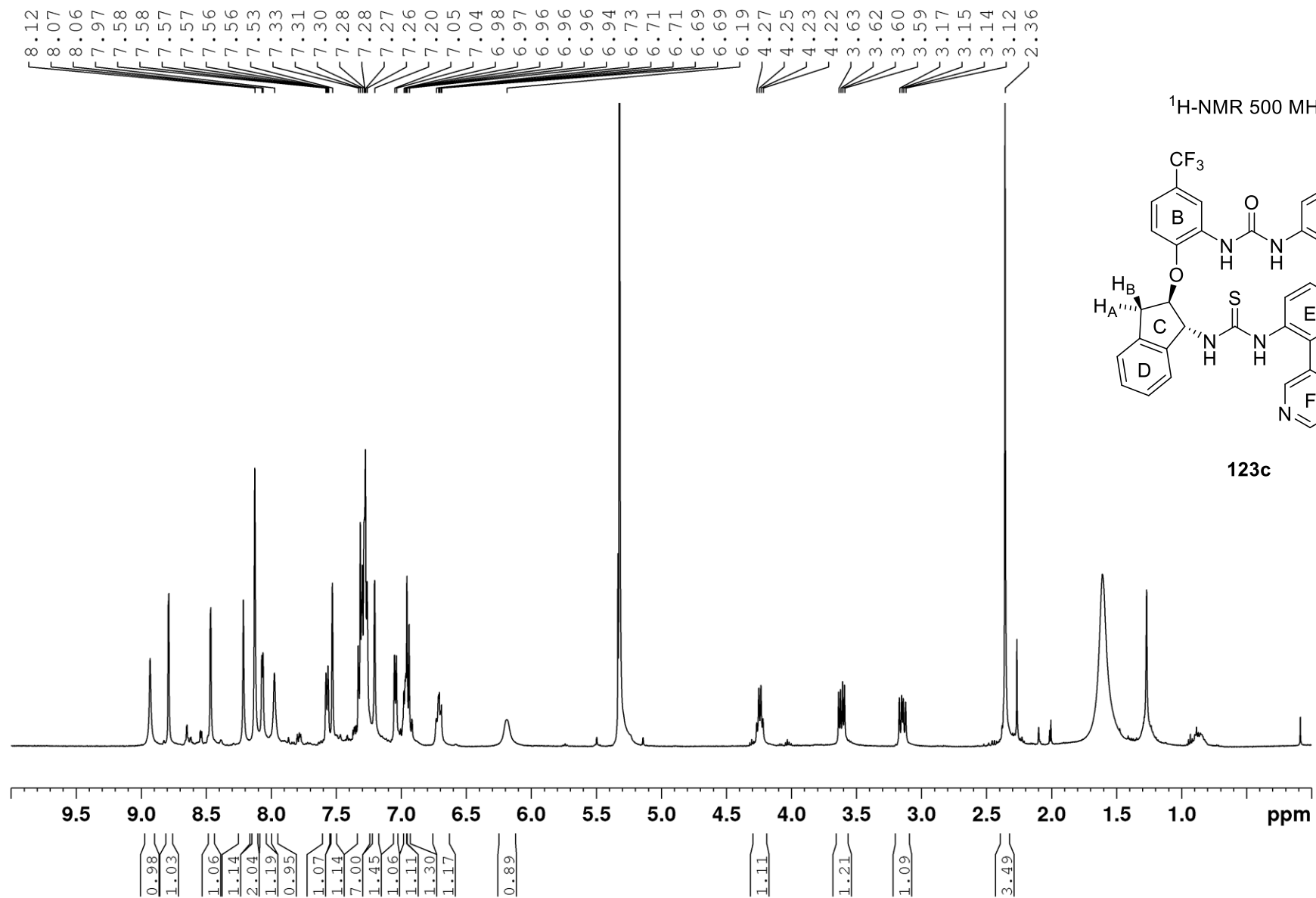


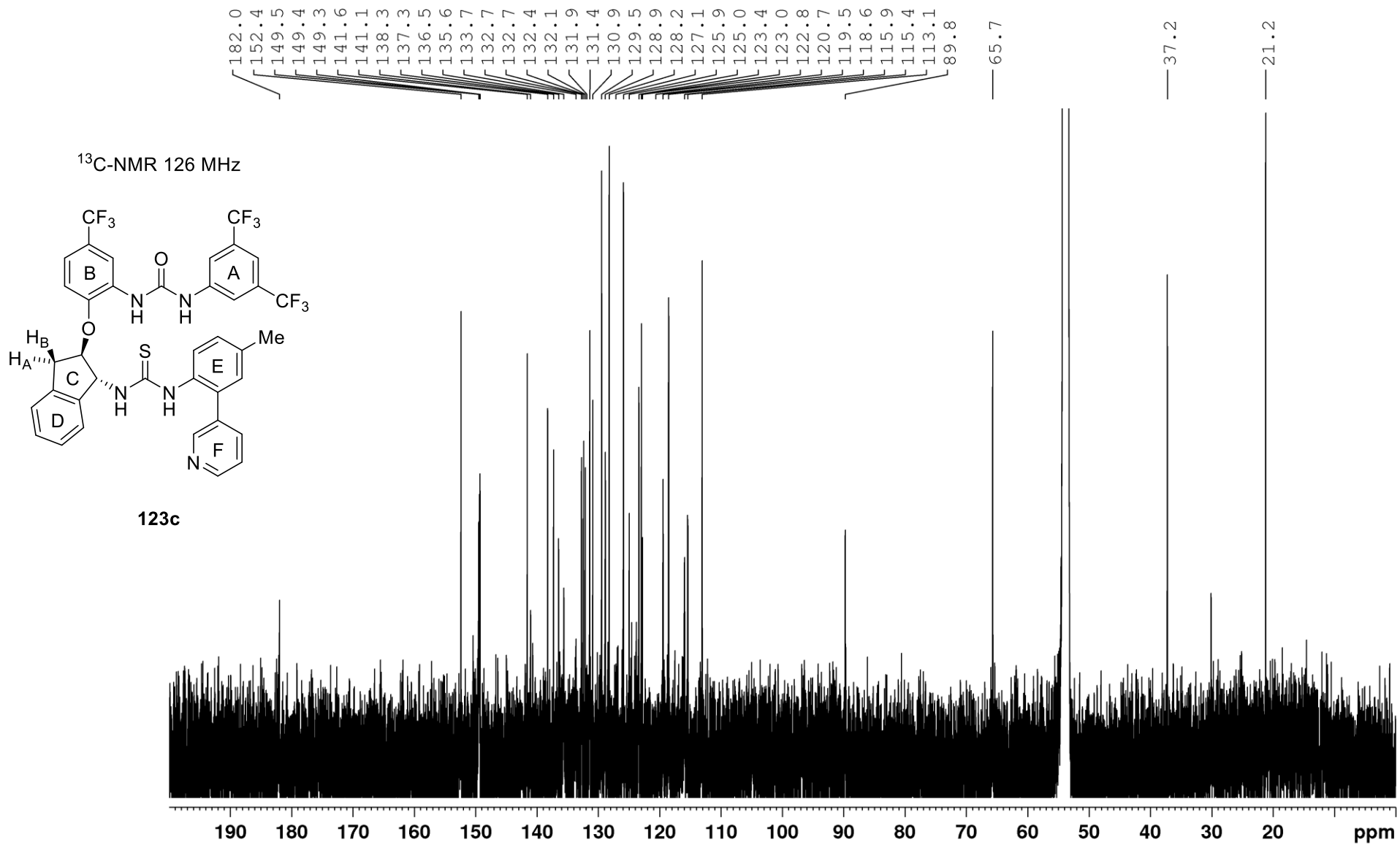
^{13}C -NMR 126 MHz**134e**

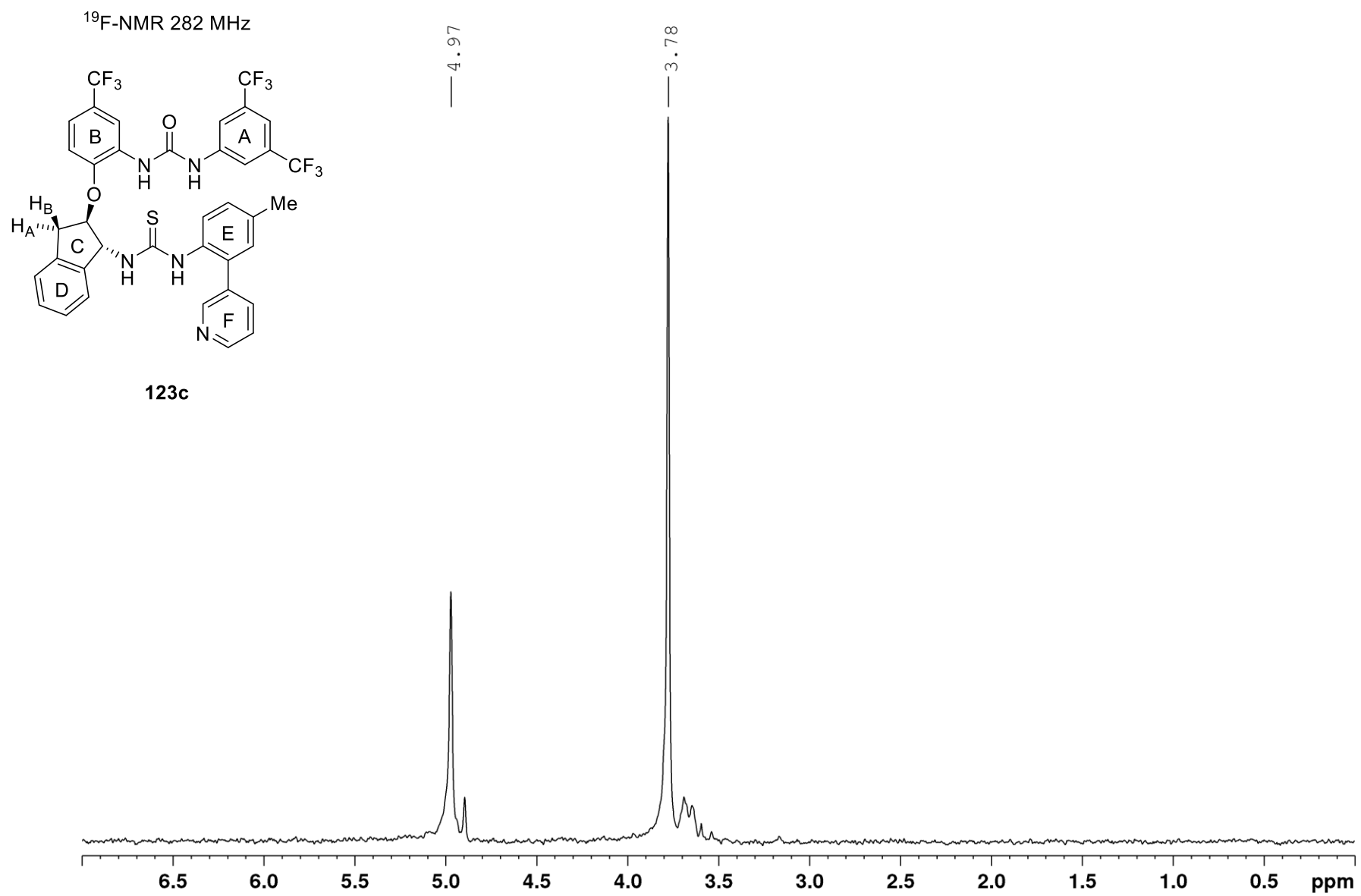


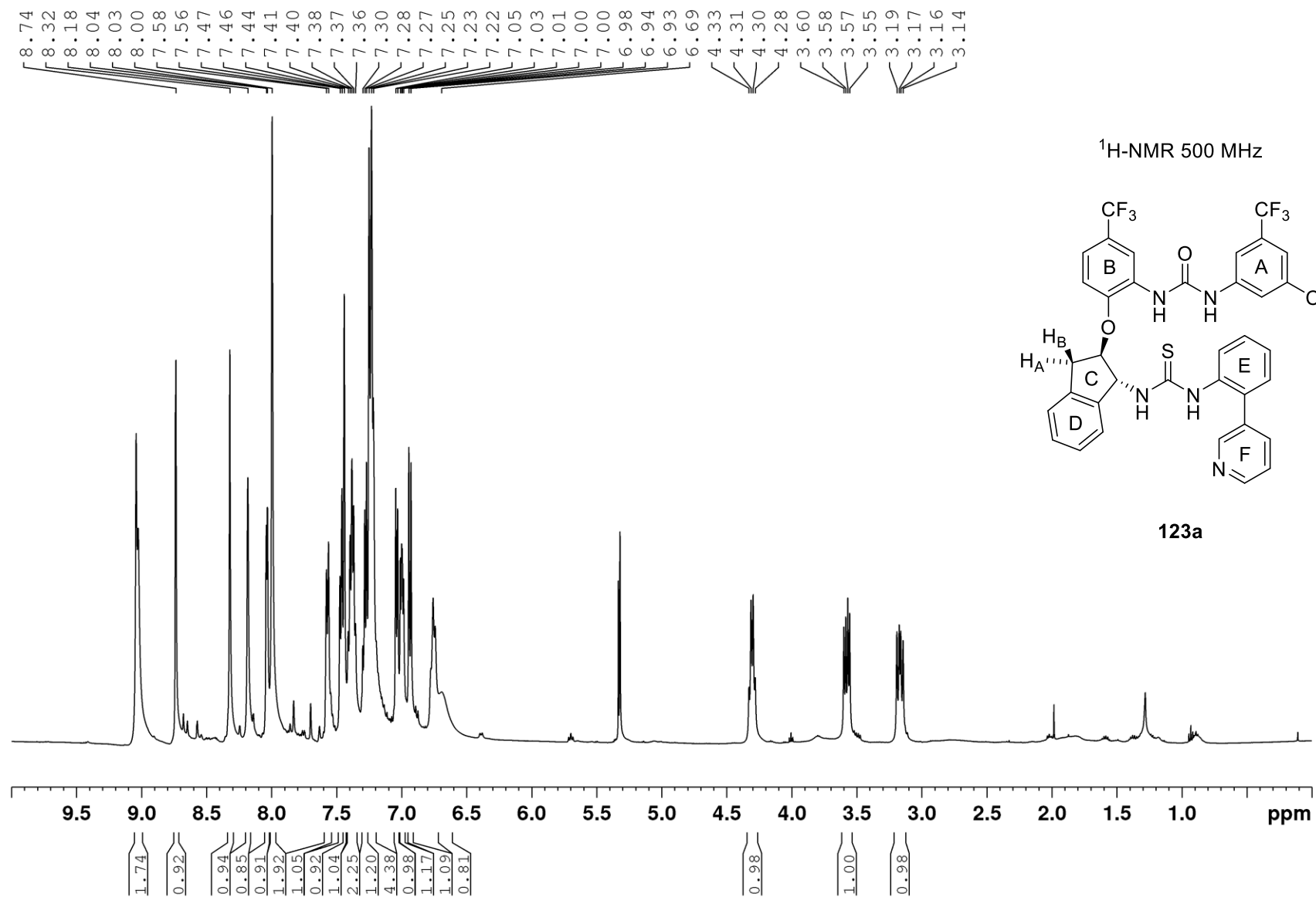


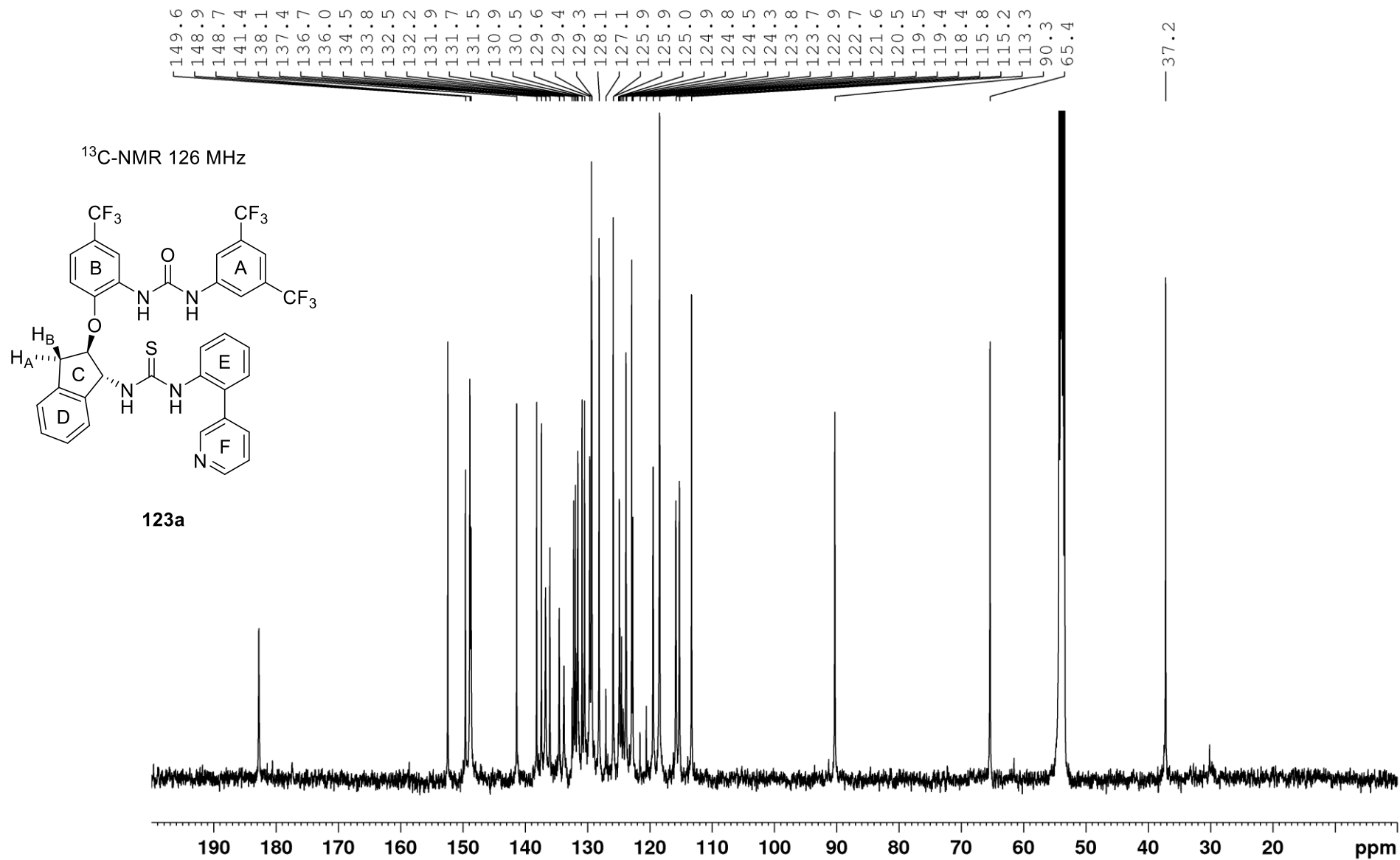
¹⁹F-NMR 282 MHz**123b**

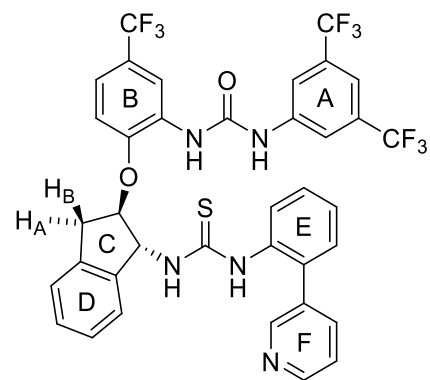
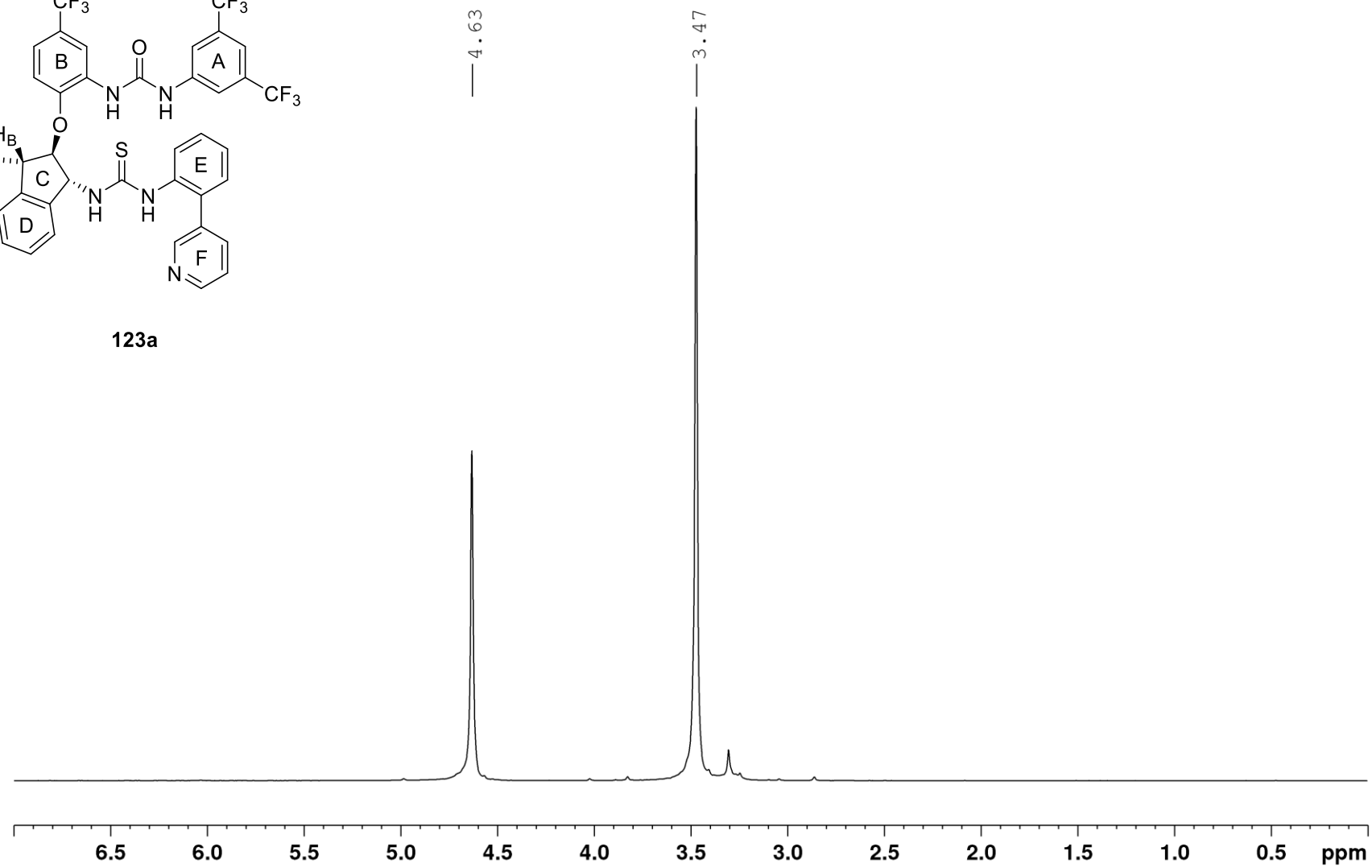


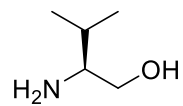




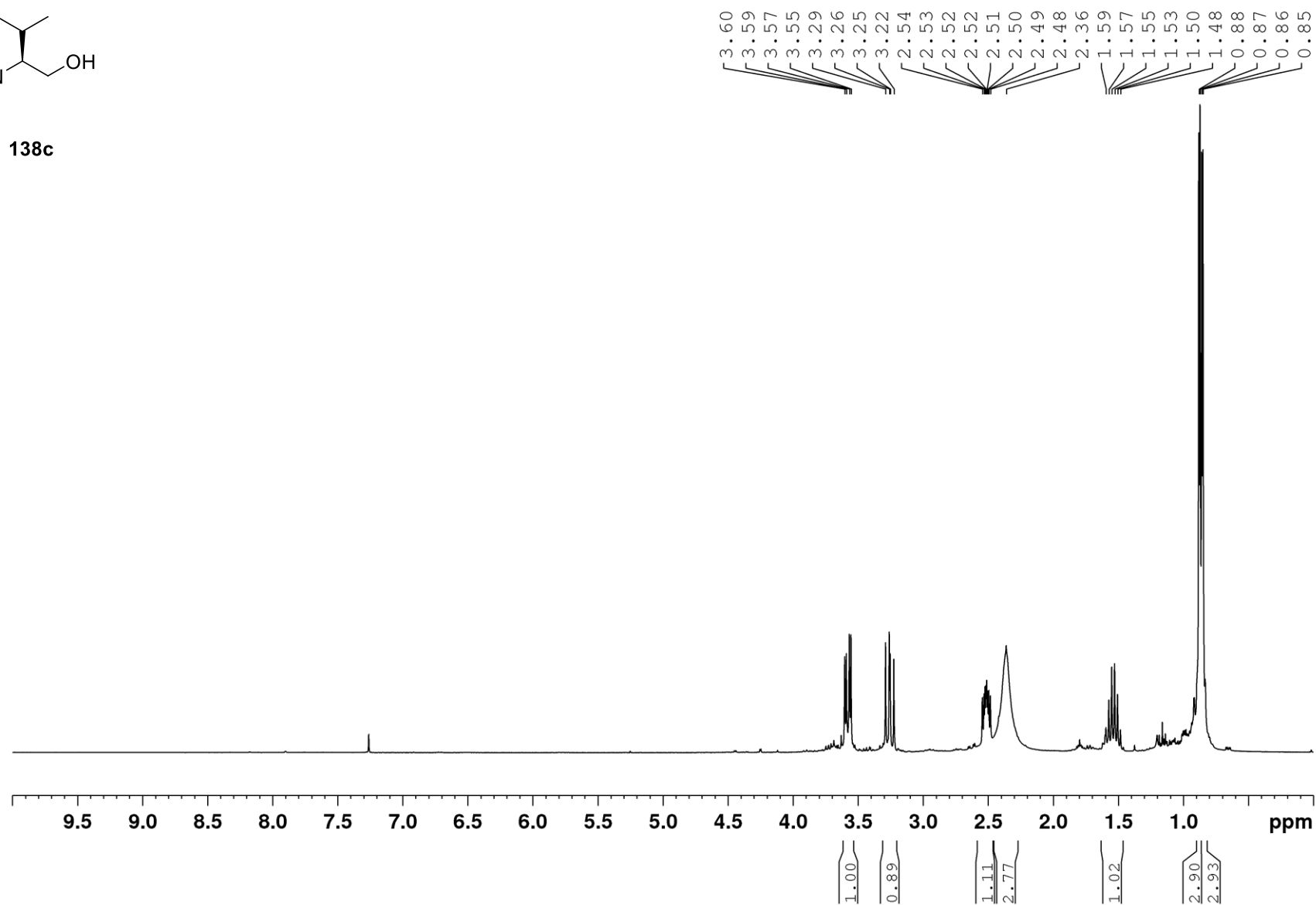


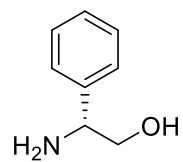


¹⁹F-NMR 282 MHz**123a**

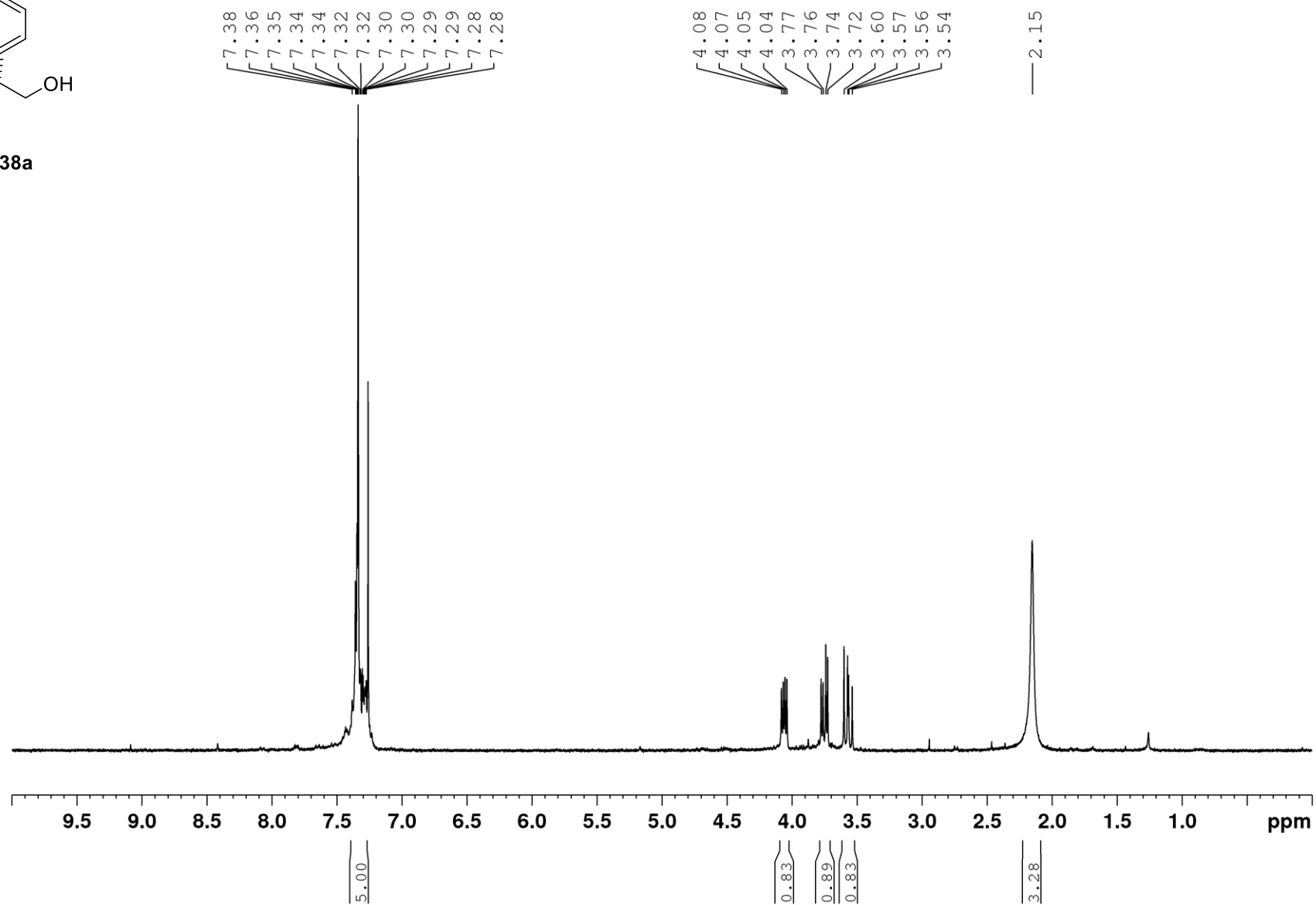
$^1\text{H-NMR}$ 300 MHz

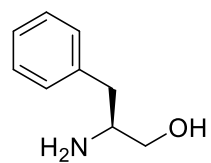
138c



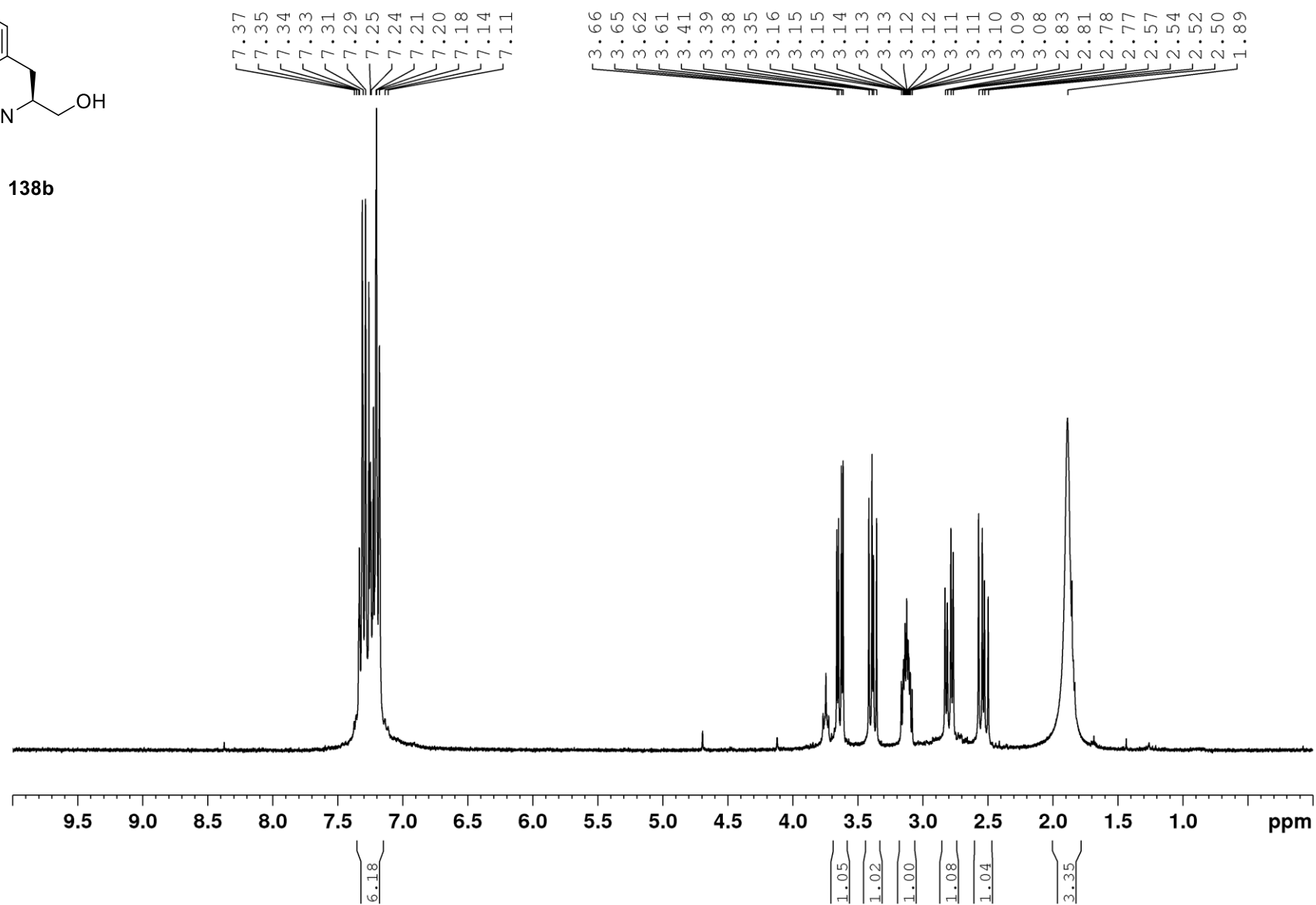
$^1\text{H-NMR}$ 300 MHz

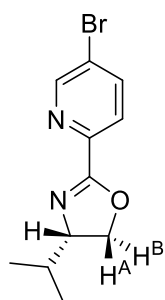
138a



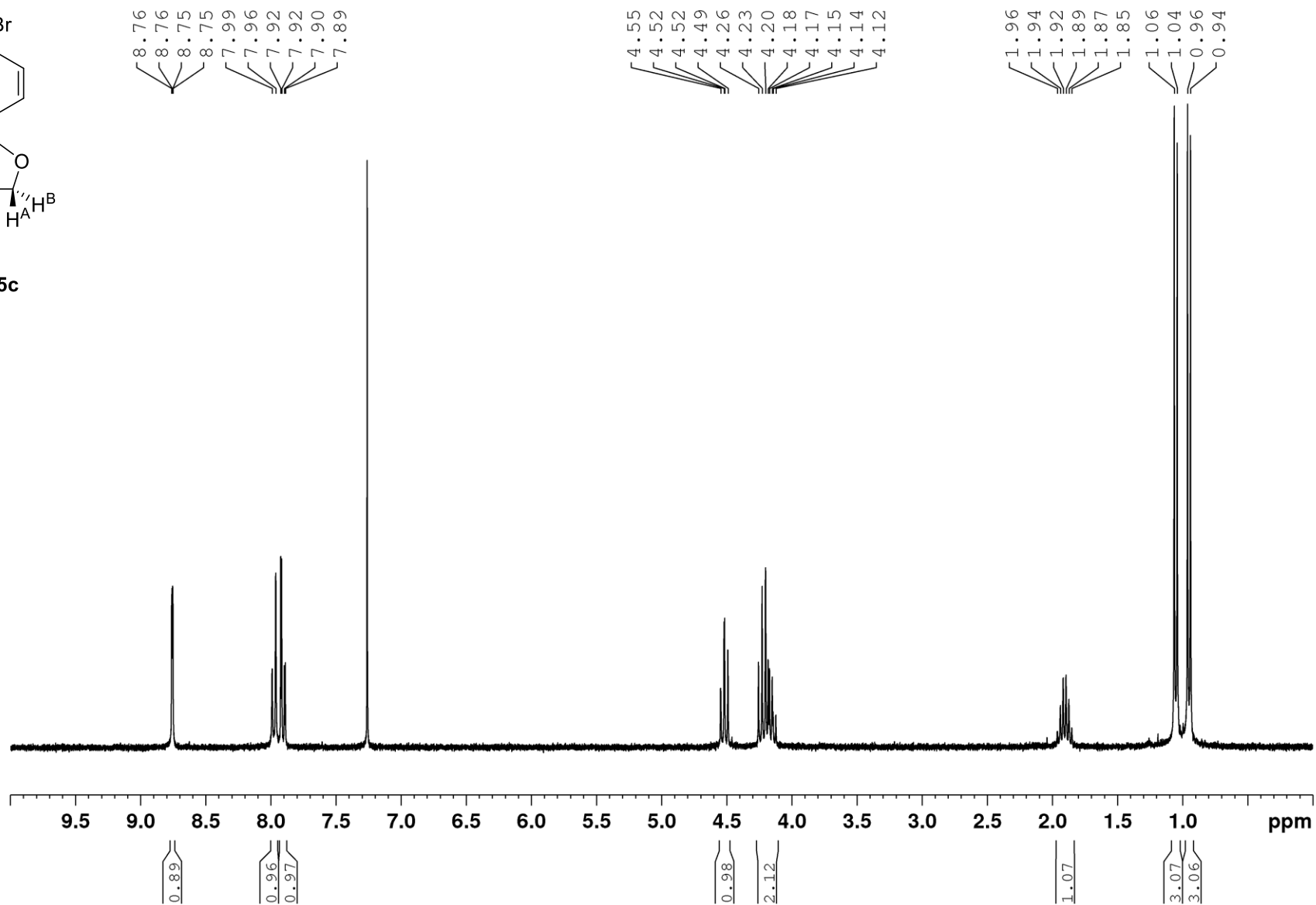
¹H-NMR 300 MHz

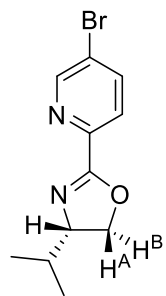
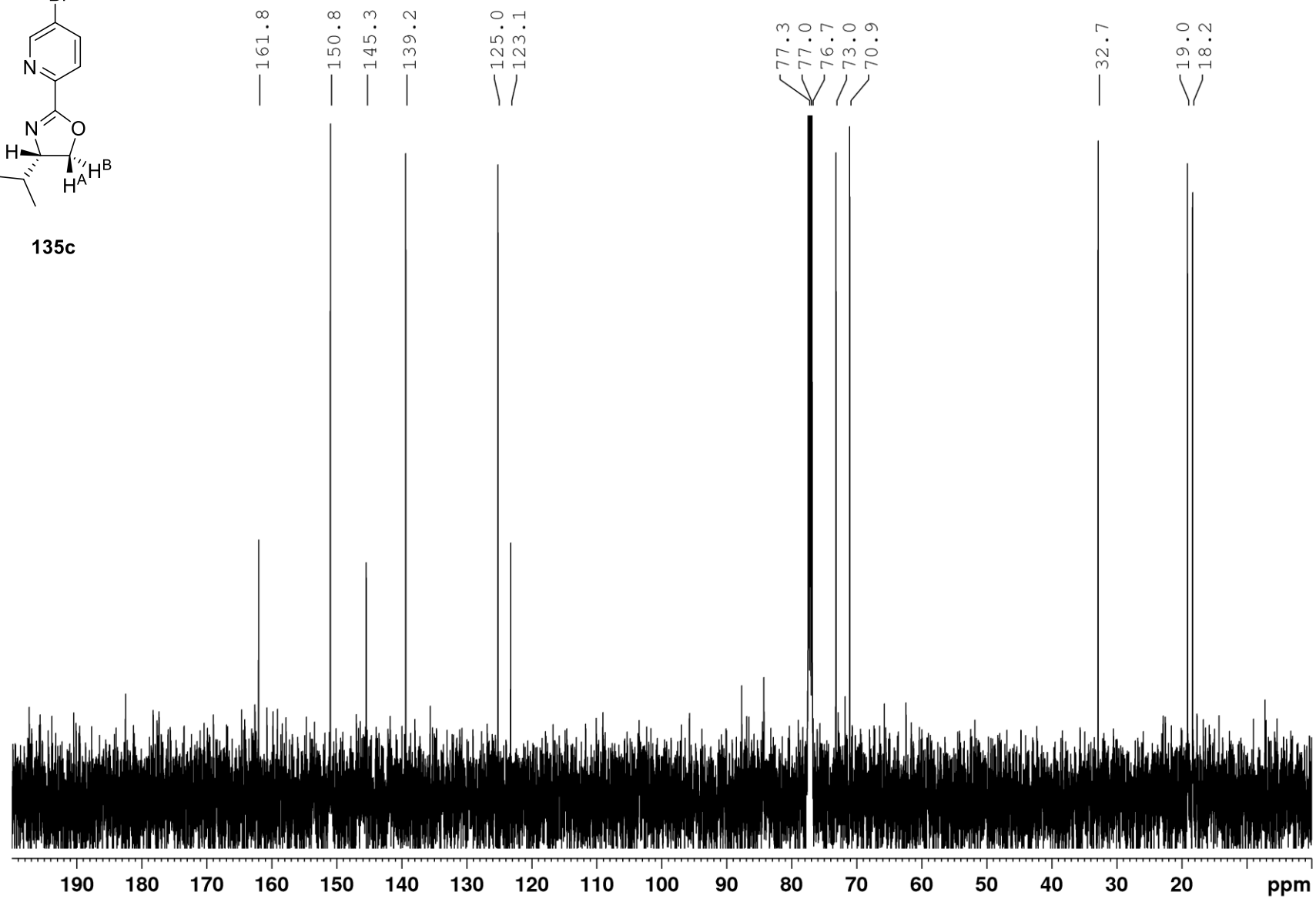
138b

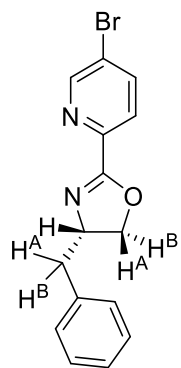


$^1\text{H-NMR}$ 300 MHz

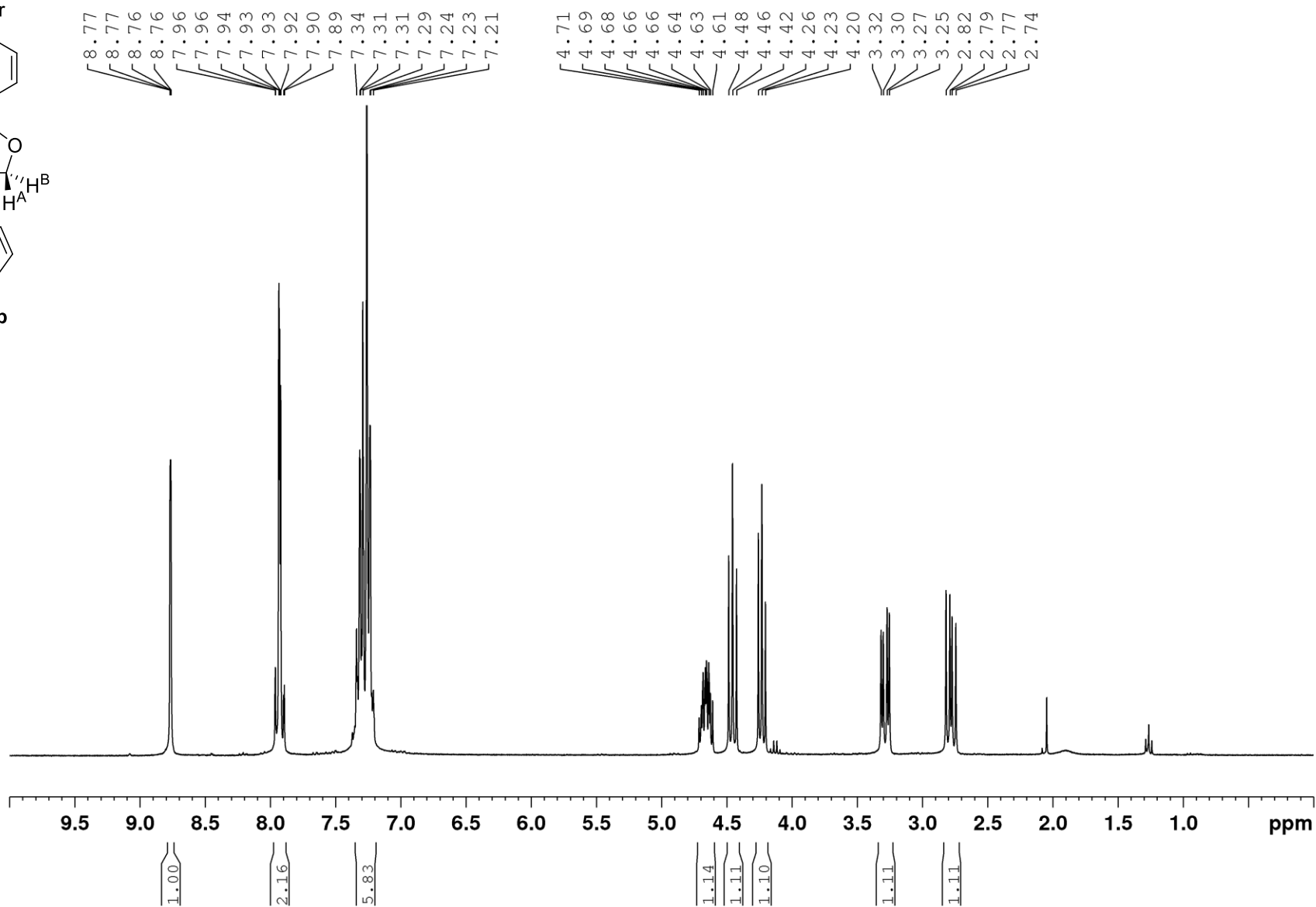
135c

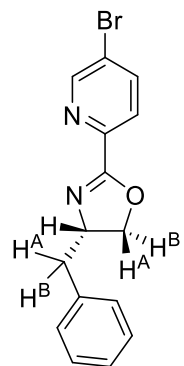
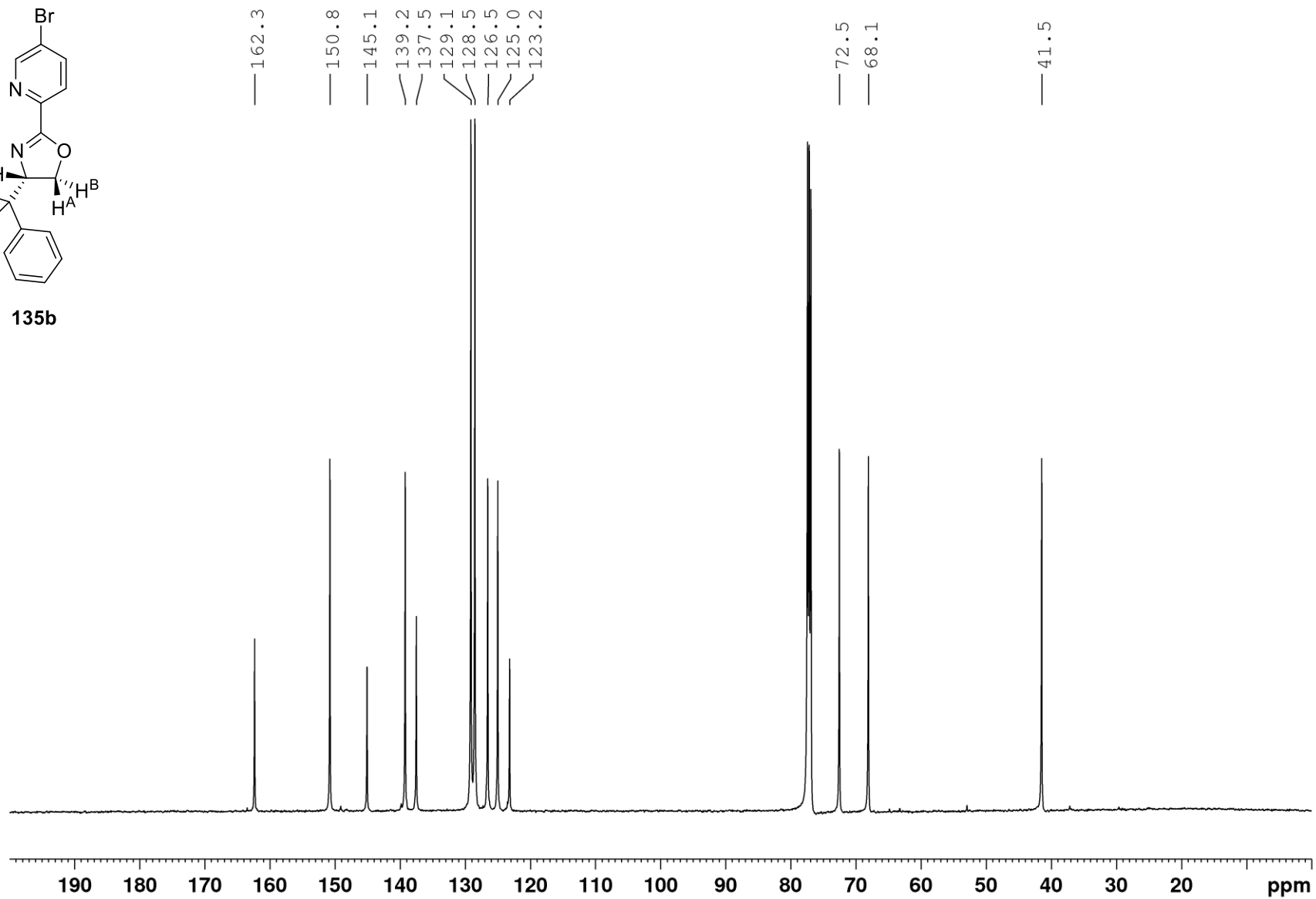


^{13}C -NMR 125 MHz**135c**

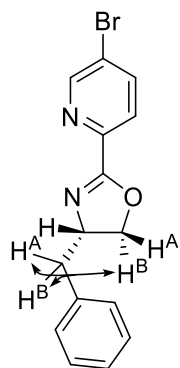
$^1\text{H-NMR}$ 300 MHz

135b

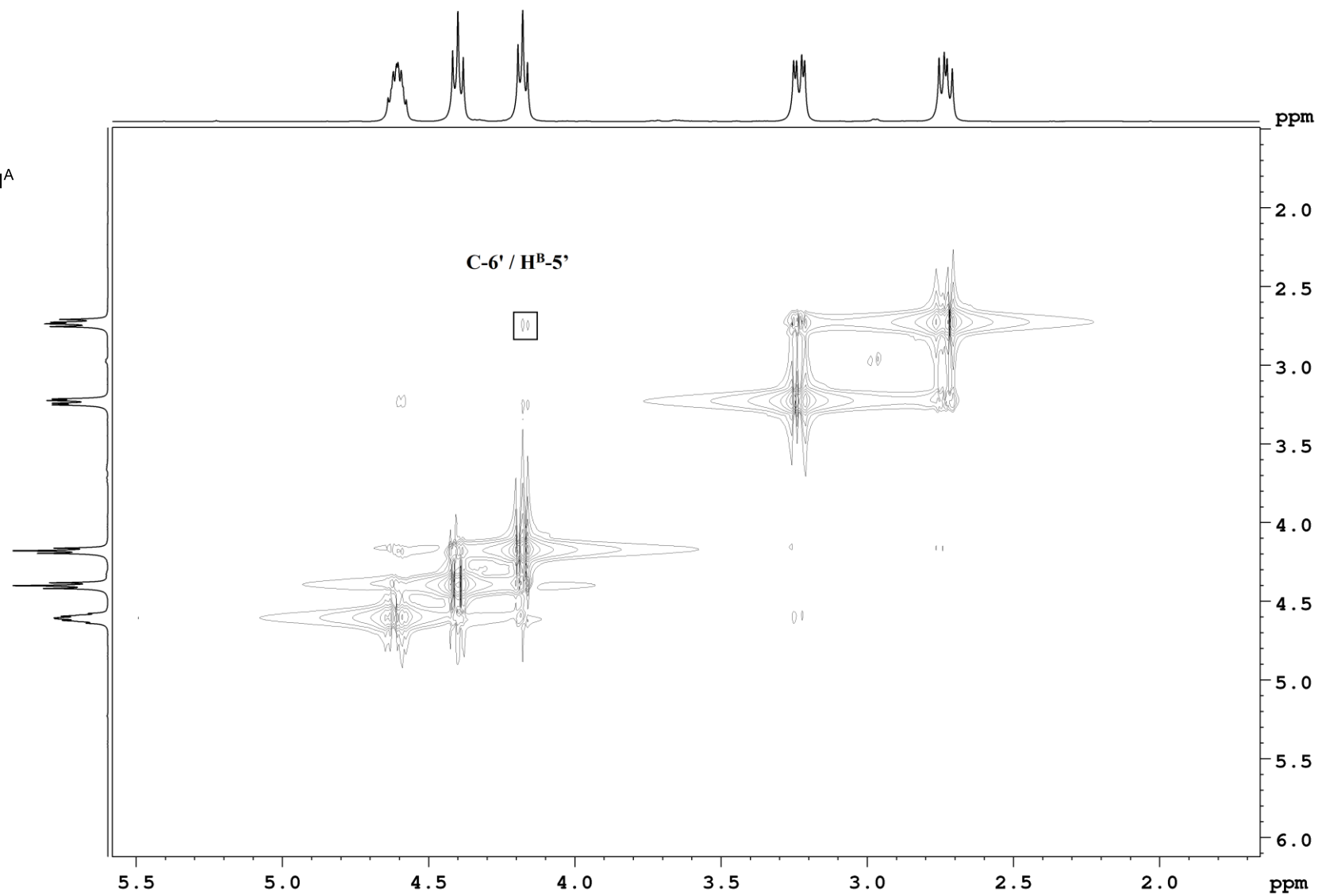


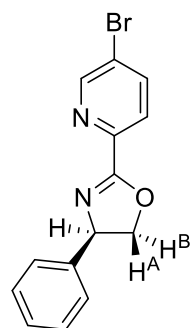
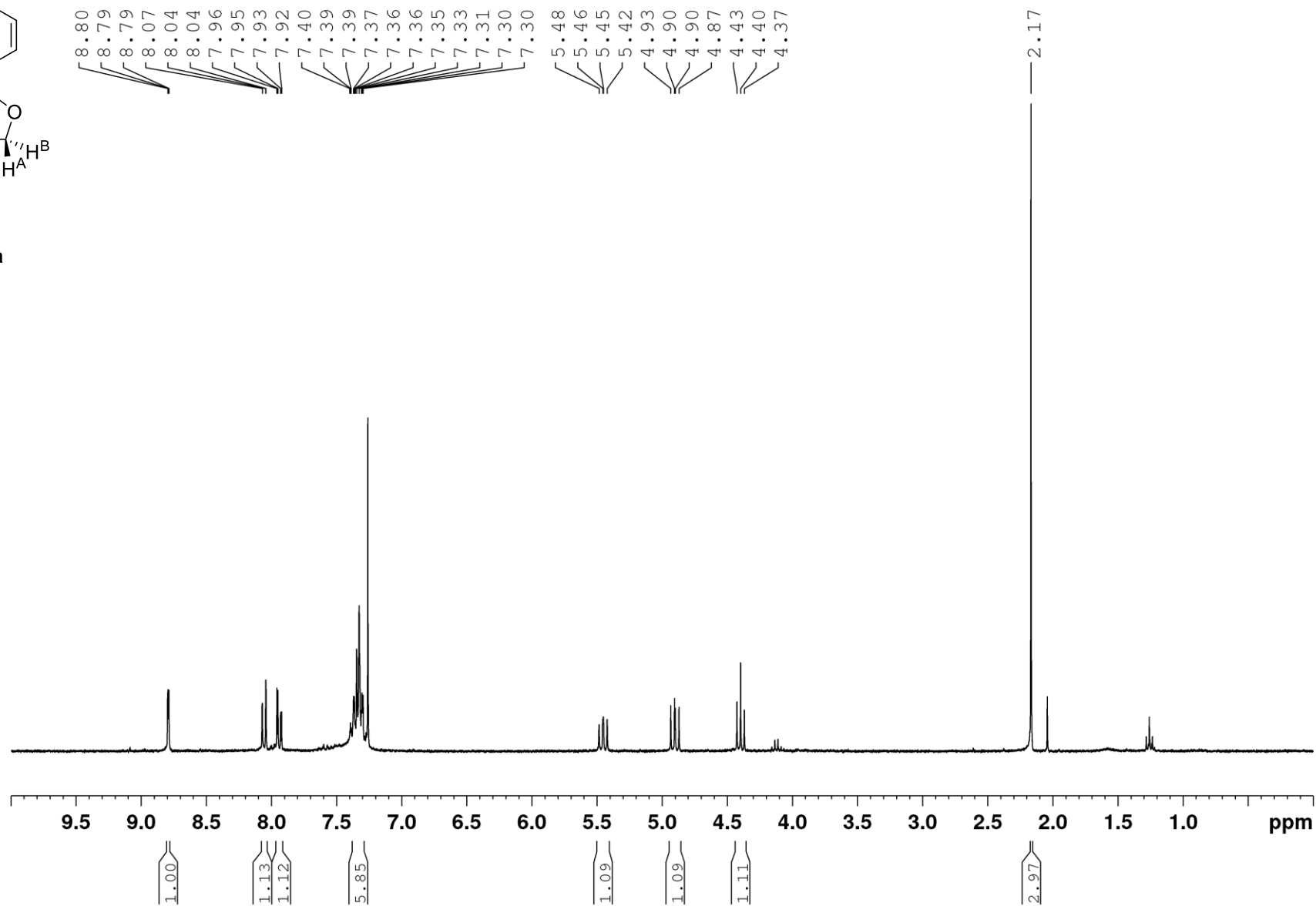
^{13}C -NMR 125 MHz**135b**

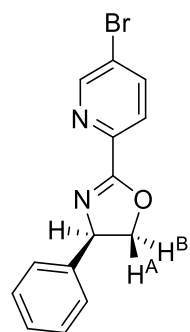
1H,1H-NOE



135b



$^1\text{H-NMR}$ 300 MHz**135a**

^{13}C -NMR 125 MHz

135a

