

KEMIAN LAITOS
JYVÄSKYLÄN YLIOPISTO

PRO GRADU -TUTKIELMA

**Substituoitujen aryylirenkaiden ohjattu *orto*-litiointi
ja sen hyödyntäminen valterioni C:n kokonaissynteesissä**



JYVÄSKYLÄN YLIOPISTO

Elina Taskinen

01.06.2020

Kemian laitos

Jyväskylän yliopisto

Tiivistelmä

Tämän Pro Gradu -tutkielman kirjallinen osa käsittelee ohjattua *orto*-litiointia ja sen sovelluksia orgaanisessa synteetikemiassa. Lähtöaineiden kohdalla aihe on rajattu koskemaan substituoituja aryyliareneja, kun taas emästen kohdalla keskitytään organolitiumyhdisteisiin. Tehtyjen rajausten pohjana toimi kokeellisessa osassa tehty tutkimus, jota kirjallisen osan aihevalinnan haluttiin tukevan parhaalla mahdollisella tavalla. Tutkielman tiedonhakuun käytettiin pääosin Reaxysia sekä Google Scholaria.

Ohjattu *orto*-litiointi on pitkään tunnettu reaktio, joka on osoittautunut erittäin hyödylliseksi synteetikemian työkaluksi. Ohjattu *orto*-litiointi on kuitenkin todella riippuvainen käytetyistä reagensseista sekä reaktio-olosuhteista, ja näiden tekijöiden vaikutuksia reaktioon käsitelläänkin tutkielmassani perusteellisesti. Tämän lisäksi käydään läpi litiointia ohjaavia ryhmiä sekä vertaillaan näiden ryhmien heikkouksia ja vahvuuksia. Useista ohjattua *orto*-litiointia käsittelevistä tutkimuksista huolimatta tutkijat eivät ole päässeet yksimielisyyteen reaktion mekanismeista, minkä vuoksi reaktiolle ehdotettuja mekanismeja tarkastellaankin niitä tukevien tutkimusten kanssa. Kirjallisen osan lopuksi käydään vielä läpi joitakin esimerkkejä ohjatun *orto*-litiointin käytöstä osana luonnonaineiden kokonaissynteesiä tai lääkeainesynteesiä.

Tutkielmani kokeellisessa osassa keskitytään ohjatun *orto*-litiointin soveltamiseen valterioni C:n kokonaissynteesiin tähtäävässä tutkimuksessa. Tämän 4-kinolonialkaloidin oksabisyklistisen rungon synteesi on jo aikaisemmin toteutettu Mari-Ella Mäkisen opinnäytetyönä, ja näin saadut tulokset toimivat myös oman tutkimukseni lähtökohtana. Luonnonaineen viimeistelemiseksi runkorakenteen aromaattiseen renkaaseen täytyisi saada liitettyä esteriryhmä, mitä päätettiin yrittää ohjatun *orto*-litiointin avulla. Useista yrityksistä huolimatta tätä lähestymistapaa ei kuitenkaan saatu toimimaan, minkä vuoksi tutkimuksessa siirryttiin tarkastelemaan aromaattisen renkaan jodausta sekä palladiumkatalysoitua suoraa C_{Ar}-H-sidoksen aktivoointia vaihtoehtoisina keinoina. Nämäkin tutkimukset eivät lopulta johtaneet haluttuun tuotteeseen, ja kokeellisen osan lopussa pohditaankin seuraavia mahdollisia lähestymistapoja *orto*-aseman funktionalisoimiseksi.

Esipuhe

Tämä opinnäytetyö on suoritettu Jyväskylän yliopiston kemian laitoksella orgaanisen kemian osastolla syksyn 2019 ja kevään 2020 aikana. Graduni ohjaajina toimivat prof. Petri Pihko, jonka ryhmässä työ suoritettiin, sekä FaT. Teppo Leino. Tutkielmani aiheeksi valikoitui valterioni C:n kokonaissynteesi oman kiinnostukseni perusteella.

Jyväskylässä viettämäni vuodet ovat opettaneet minulle paljon, mutta kenties tärkeimpänä oppina vien mukaan heränneen innostukseni kemiaa kohtaan sekä jatkuvan paloni kehittyä kemistinä. Haluan vilpittömästi kiittää kaikkia niitä ihmisiä, jotka ovat välittäneet kemiaan kohdistuvaa intohimoaan eteenpäin ja kannustaneet minua etenemään valitsemallani tiellä. Perhettäni haluan kiittää koko opintojeni aikaisesta ehdottomasta tuesta kaikilla elämän osa-alueilla. Lukioaikaisia ystäviäni kiitän yhdessä saaduista hienoista kokemuksista sekä kiinnostuksesta aiheita kohtaan, jotka ovat varmasti usein tuntuneet teille hyvinkin kaukaisilta. Kemiaa kanssani opiskelleita ihmisiä haluan kiittää yhteisistä hetkistä opiskelujen parissa ja opiskelijaelämässä.

Graduprojektini on kaikista haasteistaan huolimatta vahvistanut paloani kemiaan, ja haluan kiittää prof. Petri Pihkoa saamistani vapaista käsistä graduni aiheen sekä toteutuksen suhteen. Koko Pihko Groupille haluan välittää kiitokseni saamastani avusta ja mukavista hetkistä niin laboratoriossa kuin sen ulkopuolellakin. Nimeltä haluan kiittää graduni toista ohjaajaa FaT. Teppo Leinoa, FT. Kaisa Helttusta graduni toisena tarkastajana toimimisesta ja laboratorioteknikko Johanna Hiidenheimoa massaspektrien mittaamisesta. Erityiskiitokseni haluan vielä osoittaa Toni Metsäselle kaikesta tuesta kuluneiden vuosien aikana sekä antamastasi johduksesta organometallikemiaan.

“Until you spread your wings, you’ll have no idea how far you can fly.”

–Napoleon Bonaparte–

Sisällysluettelo

Tiivistelmä.....	i
Esipuhe	ii
Sisällysluettelo	iii
Käytetyt lyhenteet	vi
KIRJALLINEN OSA	1
1 Johdanto	2
2 Organolitiumyhdisteet.....	2
2.1 Organolitiumyhdisteiden rakenne.....	2
2.2 Organolitiumyhdisteiden emäksisyys.....	4
2.3 Organolitiumyhdisteiden aggregaatio.....	7
3 Liuottimet, lämpötila ja lisäliuottimina lisättävät apuaineet	10
3.1 Liuottimen vaikutus litointireaktion regiokemiaan	10
3.2 Lisäliuottimina lisättävät apuaineet	11
3.3 Liuotinsysteemin vaikutus organolitiumemästen aggregaatioon	13
3.4 Liuotinsysteemin vaikutus butyyllitiumreagenssien stabiilisuuteen	15
4 Elektrofiilit	17
4.1 Hiilielektrofiilit.....	17
4.2 Heteroatomeja sisältävät elektrofiilit.....	18
4.3 Halogeeniä sisältäviä elektrofiilejä.....	20
5 Ohjaavat ryhmät	22
5.1 Typpeä sisältävät ohjaavat ryhmät	22
5.2 Happea sisältävät ohjaavat ryhmät	25
5.3 Halogeenit ohjaavina ryhminä.....	26
5.4 Happea sekä typpeä sisältävät ohjaavat ryhmät	28
5.5 Piitä, rikkiä ja fosforia sisältäviä ohjaavia ryhmiä	31
5.6 Yhteenveto ohjaavista ryhmistä.....	33

6	Reaktiomekanismin tutkimus	34
6.1	Kineettinen isotooppiefekti.....	34
6.2	NMR-kinetiikka.....	36
6.3	Suhteelliset reaktionopeudet ja reaktionopeusyhtälö	38
6.4	Yksikideröntgenkristallografiset tutkimukset.....	40
6.5	Laskennalliset tutkimukset	41
6.5.1	Bauerin kompleksaatiomallit.....	41
6.5.2	Collumin induktiivisen efektin mallinnus	43
6.5.3	Schleyerin kineettisesti edistetty metallointi.....	44
6.5.4	Yhteenveto laskennallisista tutkimuksista	46
6.6	Yhteenveto reaktiomekanismin tutkimuksesta.....	47
7	Ohjattu <i>orto</i> -litiointi (luonnonaine)synteesissä.....	48
7.1	Losartaanin synteesi	48
7.2	(±)-Skopadulsiinihappo B:n kokonaissynteesi	49
7.3	(±)-Kakalolin kokonaissynteesi	50
7.4	Deoksyerytrolakkiinin kokonaissynteesi.....	51
7.5	(±)-Averuufinin kokonaissynteesi	53
7.6	(±)-Pankratistatiinin kokonaissynteesi	54
8	Ohjattu <i>orto-meta'</i> -ja <i>meta-meta'</i> -metallointi –seuraava askel?.....	55
9	Yhteenveto	58
KOKEELLINEN OSA		60
1	Johdanto	61
2	Malliaineiden synteesit.....	65
2.1	Metoksimetyylikarbamaatti 42	65
2.1.1	Bentsosuberoinin nitraus	66
2.1.2	Ketonin pelkistys.....	66
2.1.3	MOM-esterin muodostus.....	67
2.1.4	Aromaattisen nitroryhmän pelkistys ja aniliinin Boc-suojaus	68

2.2	Imiinisuojattu alkoholi 52	70
3	<i>Orto</i> -litiointikokeet.....	72
4	Jodauskokeet	73
5	Pd-katalysoitu suora C–H _{Ar} sidoksen aktivointi	75
6	Tulevaisuuden näkymiä.....	76
7	Yhteenveto	77
8	Kokeelliset menetelmät	78
8.1	Metoksimetyylikarbamaatin 42 synteesi	78
8.1.1	3-Nitro-6,7,8,9-tetrahydro-5 <i>H</i> -bentso[7]annule-5-none (28).....	78
8.1.2	3-Nitro-6,7,8,9-tetrahydro-5 <i>H</i> -bentso[7]annule-5-noli (39)	79
8.1.3	9-(Metoksimetoksi)-2-nitro-6,7,8,9-tetrahydro-5 <i>H</i> -bentso[7]annuleeni (40)	80
8.1.4	<i>tert</i> -Butyyli (9-(metoksimetoksi)-6,7,8,9-tetrahydro-5 <i>H</i> -bentso[7]annule-2-nyyli)-karbamaatti (42)	81
8.2	Imiinisuojatun alkoholin 47 synteesi	82
8.2.1	<i>tert</i> -Butyyli (9-hydroksy-6,7,8,9-tetrahydro-5 <i>H</i> -bentso[7]annule-2-nyyli)-karbamaatti (45)	82
8.2.2	3-Amino-6,7,8,9-tetrahydro-5 <i>H</i> -bentso[7]-annule-5-noli (46)	83
8.2.3	(<i>E</i>)-3-((2,2-Dimetyylipropylideeni)amino)-6,7,8,9-tetrahydro-5 <i>H</i> -bentso[7]-annule-5-nolin (47) yritetty synteesi	83
8.3	Litiointikokeet	84
8.3.1	<i>tert</i> -Butyyli metoksiasetaatti(9-(metoksimetoksi)-6,7,8,9-tetrahydro-5 <i>H</i> -bentso[7]annule-2-nyyli)-karbamaatin (49) synteesi	84
8.3.2	Metoksimetyylikarbamaatin 42 litiointi, menetelmä A.....	85
8.3.3	Metoksimetyylikarbamaatin 42 litiointi, menetelmä B.....	85
8.3.4	Hydroksyylikarbamaatin 45 litiointi	85
8.4	Jodauskokeet.....	86
8.5	Pd-katalysoidut C–H _{Ar} aktivointikokeet.....	86
	Kirjallisuus	87
	Liitteet	100

Käytetyt lyhenteet

ACN	asetonitriili
AcOH	etikkahappo
AIBN	atsobisisobutyronitriili
AIM	atomit molekyylissä (laskennallisen kemian menetelmä)
Ar	aryyli, substituoitu bentseenirengas
B3LYP	Becke, 3-parametria, Lee–Yang–Parr (laskennallisen kemian menetelmä)
Boc	<i>tert</i> -butyylioksidikarbonyyli
Boc ₂ O	di- <i>tert</i> -butyyli dikarbonaatti
br	leveä
BuLi	butyyllitium
Bz	bentsyyli ryhmä
CDCl ₃	kloroformi- <i>d</i> ₃
CD ₃ OD	metanoli- <i>d</i> ₄
CIPE	kompleksin indusoima läheisysefekti (complex induced proximity effect)
ClCO ₂ Me	metyylikloroformiaatti
d	dubletti
dd	dubletin dubletti
D ₂ O	deuteriumoksidi, deuteroitu vesi
DABCO	1,4-diatsabisyklo[2.2.2]oktaani
DCM	dikloorimetaani
DEM	dimetoksietaani
DFT	tiheysfunktionaaliteoria (laskennallinen kemia)
DMAP	4-dimetyyliaminopyridiini
DMBU	<i>N,N'</i> -dimetyylipropyleeniurea
DMF	dimetyyliformamidi
DMG	metallointia ohjaava ryhmä (directing metalation group)
DOM	ohjattu <i>orto</i> -metallointi
DomM	ohjattu <i>orto-meta'</i> -metallointi
DmmM	ohjattu <i>meta-meta'</i> -metallointi
E	elektrofiilinen ryhmä
E ⁺	reaktion elektrofiili
engl.	englanniksi

ESI	elektronisuihkuionisaatio
Et	etyyli
<i>et. al</i>	ja muut
Et ₂ O	dietyylieetteri
EtOAc	etyyliasetaatti
EtOH	etanoli
EWG	elektronitiheyttä puoleensavetävä ryhmä
FTIR	Fourier-muunnettu infrapunaspektroskopia
h	tunti
HF	Hartree–Fock-menetelmä (laskennallinen kemia)
HMPA	heksametyylifosforiamidi
HRMS	korkean resoluution massaspektrometria (high resolution mass spectrometry)
<i>in situ</i>	samanaikaisesti
IPA	isopropyylialkoholi
IPP	integroitu projektoitu populaatio (laskennallisen kemian menetelmä)
<i>i</i> -Pr	isopropyyli
kvant.	kvantitatiivinen saanto
LDA	litiumdi-isopropyyliamidi
LTMDA	litium- <i>N,N,N'</i> -trimetyylietyleenidiamiini
LiTMP	litiumtetrametyylipiperidiini
Me	metyyli
MgBr	magnesiumbromidi, Grignard-reagenssin reaktiivinen osa
MeOH	metanoli
MesLi	mesityyllilitium
min	minuutti
MOM	metoksimetyylieetteri
MOMCl	kloorimetyylimetyylieetteri
MP3	Møller–Plesset-perturbaatioteoria (laskennallinen kemia)
MW	mikroaaltoreaktori
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butyylilitium
NBS	<i>N</i> -bromisukkinimidi
NCBr	syanogeenibromidi
NCS	<i>N</i> -kloorisukkinimidi
NFPY	<i>N</i> -fluoripyridiini
NFSI	<i>N</i> -fluoribentseenisulfonimidi

NIS	<i>N</i> -jodisukkinimidi
NMR	ydinmagneettinen resonanssispektroskopia
NIP	luonnollinen populaation analyysi (laskennallisen kemian menetelmä)
Ph	fenyyl
pivOH	pivalihappo
PMDTA	<i>N,N,N',N'',N'''</i> -pentametyyli-dietyleemitriamiini
QTOF	kvadrupoli lentoajan analysaattori
R	orgaaninen sivuketju
RaNi	Raney Nickel -katalyytti
RI-NMR	nopean injektion NMR
rt	huoneenlämpötila (room temperature)
saks.	saksaksi
<i>sek</i> -BuLi	<i>sek</i> -butyyllitium
sp	sulamispiste
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyyli
TBS	<i>tert</i> -butyyli-dimetyyli
TBSCl	<i>tert</i> -butyyli-dimetyylikloridi
<i>tert</i> -BuLi	<i>tert</i> -butyyllitium
Tf	triflaatti
TFA	trifluoretikkahappo
TFAA	trifluoretikkahapon anhydridi
THF	tetrahydrofuraani
TLC	ohutlevykromatografia
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetrametyyli-etyleenidiamiini
TMSCl	trimetyylisilyylikloridi
TsN ₃	<i>para</i> -tolueenisulfoniatsidi

KIRJALLINEN OSA

1 Johdanto

Ohjattu *orto*-litiointi (DOM) löydettiin samanaikaisesti sekä Gilmanin että Wittigin tutkimusryhmissä vuosien 1939 ja 1940 aikana, jolloin anisolin ja *n*-butyyllitiumin välisen reaktion havaittiin johtavan yllättäen anisolin *orto*-aseman deprotonoitumiseen.^{1,2} Nämä ensimmäiset havainnot nousivat pian koko akateemisen maailman tietoisuuteen, minkä jälkeen ohjatun *orto*-litioinnin tutkimus lähti laajenemaan hyvin nopealla tahdilla. Monet tutkijat näkivät ohjatun *orto*-litioinnin käyttökelpoisena työkaluna synteetikemistiassa, sillä se mahdollisti aikaisemmin käytössä olleen halogenoinnin ja sitä seuraavan metalli-halogenivaihdon korvaamisen yhdellä reaktiolla. Osa tutkijoista piti reaktiota jopa niin merkittävänä, että he katsoivat sen edustavan ”uuden aromaattisen kemian” (saks. Neue Aromatenchemie) alkupistettä.³ Löydetty reaktio herätti kiinnostusta myös mekanisminsa puolesta, ja pian mekanismille olikin muodostunut kolme toistensa kanssa kilpailevaa ehdotusta: litiumemäksen ja ohjaavien ryhmien välisen esikompleksaation kautta kulkeva CIPE-mekanismi, *orto*-protonien happamoitumiseen perustuva mekanismi sekä vetyatomien siirron kautta etenevä mekanismi.⁴⁻⁶ Vuosien kuluessa ohjatun *orto*-litioinnin mekanismin tutkimuksesta saatu tieto on lisääntynyt merkittävästi, mutta saadut tutkimustulokset ovat olleet hyvin ristiriitaisia keskenään eikä yksikään mekanismi ole saavuttanut koko tutkimuskentän täyttä tukea.

Pitkästä historiastaan huolimatta ohjatun *orto*-litioinnin tutkimus on pysynyt aktiivisena näihin päiviin asti. Vuosikymmenten aikana erityisesti ohjaavien ryhmien määrä ja moninaisuus on kasvanut huomattavasti, mikä on mahdollistanut yhä uusien molekyylien käytön litioinnin lähtöaineina. Ohjattu *orto*-litiointi ei myöskään ole jäänyt ainoastaan akateemisten tutkimusten kohteeksi, vaan reaktion on osoitettu toimivan myös teollisessa mittakaavasta.⁷

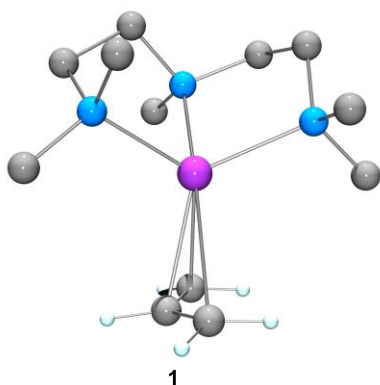
2 Organolitiumyhdisteet

2.1 Organolitiumyhdisteiden rakenne

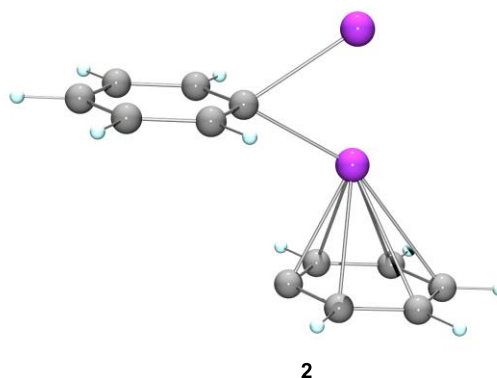
Organolitiumyhdisteissä litium on sitoutunut orgaaniseen ligandiin joko hiilen tai jonkin muun epämetalliatomin välityksellä. Perinteisesti organolitiumyhdisteiden on katsottu olevan suurimmaksi osaksi ionisia yhdisteitä, ja useiden eri laskennallisten menetelmien (Streitwieserin IPP HF/SS+d, Weinholdin NPA MP4(SDQ)/6-31+G* sekä Baderin AIM HF/6-

31G**) avulla Li–C-sidoksessa onkin määritetty olevan 80–90 % ioniluonnetta.⁸ Litiumin ja epämetalliatomin sidoksen ioniluonne lisääntyy edelleen epämetallien elektronegatiivisuuden kasvaessa, ja Li–N sidoksen onkin laskettu olevan jopa 95 % ioninen.⁹ Li–O-sidoksia, joita voi muodostua esimerkiksi karbonyyliryhmän enolisoituessa, pidetään puolestaan täysin ionisina.¹⁰ Mikäli organolitiumyhdisteet ovat suurimmaksi osaksi tai lähes täysin ionisia, keskusmetallina toimivan litiumin ja orgaanisen ligandin välinen sidos voi olla lokalisoituneen sidoksen sijaan myös korkeamman koordinaatioluvun sidos. Esimerkkejä litiumin ja orgaanisen ligandin välisistä koordinaatiosidoksista onkin saatu muun muassa Weissin ja Olbrichtin tutkimusryhmistä, joissa on onnistuttu määrittämään kiderakenteet organolitiumyhdisteiden η^3 - ja η^6 -komplekseille (kuva 1).^{11,12} Näiden rakenteiden lisäksi propynyyliligandiin sitoutuneesta litiumista on voitu tunnistaa myös välimuotoisia komplekseja, kun taas aromaattisten ligandien kanssa muodostuvien Li–C_{Ar}-sidosten on useissa tapauksissa havaittu olevan täysin lokalisoituneita.^{13,14} Yksittäisissä ligandeissa tapahtuvan delokalisaation lisäksi monet organolitiumyhdisteet pyrkivät jakamaan varauksiaan aggregoitumalla (luku 2.3) Delokalisaation ohella organolitiumyhdisteiden stabiilisuuteen vaikuttaa kuitenkin monet muutkin tekijät kuten litiumiin sitoutuvan epämetalliatomin luonne, litiumin ja orgaanisen ligandin orbitaalien energiaerot sekä kompleksin steeriset tekijät.

a) Litiumin η^3 -sitoutuminen propynyyliligandiin



b) Litiumin η^6 -sitoutuminen bentsyylliligandiin



Kuva 1: Mitatut kiderakenteet a) litiumin η^3 -koordinaatiosta propynyyliligandiin sekä b) litiumin η^6 -koordinaatiosta bentsyylliligandiin.^{11,12} Alkuperäiset rakenteet haettu CDCC-tietokannasta tunnisteilla FOBHAF 1158023 ja PUDLUV 1238766. Yhdisteen **1** typpiligandin vedyt poistettu rakenteen selkeyttämiseksi.

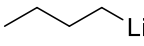
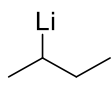
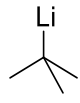
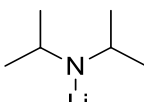
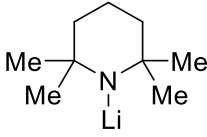
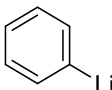
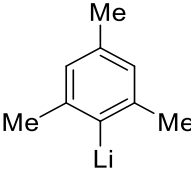
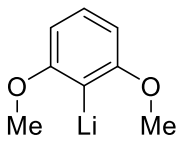
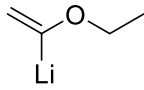
Organolitiumyhdisteiden ioninen luonne ei kuitenkaan ole täysin yhteneväinen kaikkien niiden ominaisuuksien kanssa. Monet organolitiumyhdisteet ovat esimerkiksi liukoisia täysin poolittomiin liuottimiin, kuten heksaaniin tai pentaaniin. Laskennallisten tulostensa (DFT,

BP86-menetelmä, TZ2P-kantajoukko) pohjalta Bickelhaupt ryhmineen päätyikin vuonna 2006 ehdottamaan malliaineena käytetyn monomeerisen metyyllitiumin Li–C-sidoksessa olevan jopa 60 % kovalenttista luonnetta, joskin sidos olisi edelleen erittäin voimakkaasti polarisoitunut.⁸ Ryhmä päätteli sidoksen kovalenttinen luonteen olevan seurausta metyyli- ja litiumradikaalien SOMO-orbitaalien vuorovaikutuksesta. Metyyllitiumin Li–C-sidoksen homolyyttisen hajoamisen ehdotettiin myös olevan heterolyyttistä hajoamista energeettisesti edullisempaa, mikä johtaisi radikaalituotteiden syntyyn. Reaktioseosta tarkasteltaessa käytettyjen reagenssien kovalenttinen tai ioninen luonne riippuu kuitenkin useista tekijöistä ja on, kuten Bickelhaupt artikkelissaan toteaa, koko reaktiosysteemin ominaisuus. Tämän vuoksi kaasufaasissa lasketun monomeerisen metyyllitiumin Li–C-sidoksen taipumusta homolyyttiseen hajoamiseen ei välttämättä voida havaita kokeellisesti. Li–C-sidosten luonne riippuu myös erittäin paljon orgaanisen ligandin muusta rakenteesta. Metyyllitium on erittäin yksinkertainen molekyyli, joka ei kykenisi stabiloimaan ainoaan hiileensä muodostuvaa negatiivista varausta juuri lainkaan. Sen sijaan konjugaation kautta stabiloituvan propynyyliligandin orbitaalit ovat huomattavasti metyylliligandin orbitaaleja matalaenergisiä, mikä kasvattaa energiaeroa litiumin orbitaalien kanssa. Tämä puolestaan johtaa sidoksen ioniluonteen lisääntymiseen, mikä voidaan havaita selkeästi esimerkiksi propynyylitiumin kiderakenteesta **1**. Edellinen esimerkki osoittaa myös sen, miten pienet muutokset organolitiumyhdisteiden rakenteessa vaikuttavat todella merkittävästi Li–C-sidoksen luonteeseen eikä yksinkertaisella malliaineella laskettuja tuloksia näin ollen voida suoraan laajentaa koskemaan kaikkia organolitiumyhdisteitä. Bickelhauptin ryhmän tutkimustulokset vahvistavat kuitenkin jo kauan olemassa ollutta käsitystä Li–C-sidoksen osittaisesta kovalenttisesta luonteesta ja osoittavat, ettei nykyisten tutkimustulosten pohjalta voida määrittää Li–C-sidoksen sidoslunnetta täysin aukottomasti.

2.2 Organolitiumyhdisteiden emäksisyys

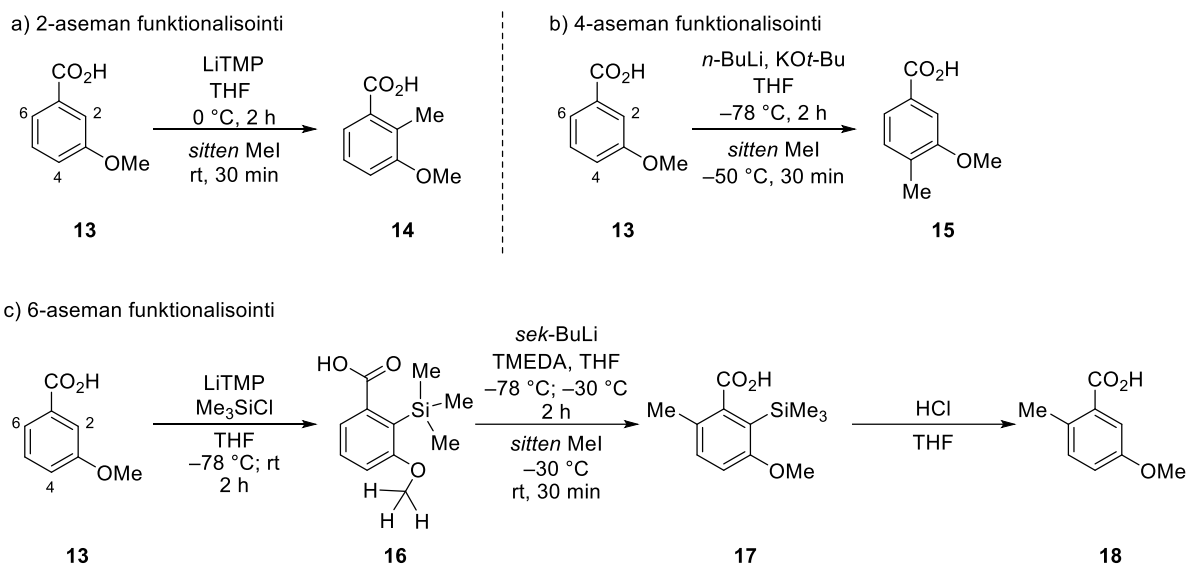
Organolitiumyhdisteessä oleva osittain ioninen Li–C-sidos on kohtalaisen heikko, ja molekyylissä oleva litium korvautuukin helposti esimerkiksi protonilla. Tämä tekee monista organolitiumyhdisteistä voimakkaasti emäksisiä, joilla voidaan poistaa esimerkiksi aromaattisia protoneja ($pK_a \approx 43$). Emäksisyyden lisäksi organolitiumyhdisteiden reaktiivisuutta määrittää paljon myös niiden aggregoituminen, mikä puolestaan riippuu käytetyn emäksen lisäksi myös reaktion liuottimesta.¹⁵ Yleisesti käytössä olevia organolitiumemäksiä sekä niiden pK_a -arvoja on koottu taulukkoon 1.^{16–19}

Taulukko 1: Yleisimpiä *orto*-litioinnissa käytettyjä litiumemäksiä ja niiden pK_a -arvoja.^{16–19}

Emäs	Rakenne	pK_a
Metyylilitium (MeLi)	Me—Li 3	42
<i>n</i> -Butyylilitium (<i>n</i> -BuLi)	 4	50
<i>sek</i> -Butyylilitium (<i>sek</i> -BuLi)	 5	53
<i>tert</i> -Butyylilitium (<i>tert</i> -BuLi)	 6	56
Litiumdi-isopropyliamidi (LDA)	 7	34
Litiumtetrametyylipiperidiini (LiTMP)	 8	37
Fenyylilitium (PhLi)	 9	42
Mesityylilitium (MesLi)	 10	—
2-metoksi-6- (metoksimetyyli)fenyyllitium	 11	—
Etoksinyyllitium	 12	—

Taulukossa 1 esitetyistä emäksistä erityisesti butyyllitiumreagenssit **4–6**, litiumdiisopropyyliamidi (LDA, **7**), litiumtetrametyylipiperidiini (LiTMP, **8**) ja mesityyllitium (MesLi, **10**) ovat vakiintuneet käyttöön ohjatuissa *orto*-litiointireaktioissa kaupallisuutensa, sopivan reaktiivisuutensa sekä kirjallisuudesta löytyvien aikaisempien esimerkkien ansiosta. Butyyllitiumien ja LDA:n reaktiivisuutta voidaan edelleen lisätä käyttämällä niitä yhdessä kalium-*tert*-butoksidin kanssa, jolloin reaktioseokseen muodostuu Schlosserin emäksinä tunnettuja superemäksisiä reagensseja.^{19,20} Harvemmin käytettyjä litiointireagensseja sen sijaan on esimerkiksi etoksivinyyllitium (**12**), jota voidaan muodostaa reaktiokseen *in situ* etyyliivinyylieetteristä sekä butyyllitiumemäksestä.¹⁸

Taulukossa 1 esitettyjen organolitiumemästen steeriset ominaisuudet eroavat myös paljon toisistaan. Emästen steeriset ominaisuudet ovat erityisen tärkeitä reaktioissa, joiden lähtöaineissa on useita erilaisissa steerisissä ympäristössä olevia happamia protoneja. Tällöin reaktion regioselektiivisyys voi määräytyä nimenomaan lähtöaineen ja organolitiumemäksen steeristen tekijöiden vaikutuksesta. Tämä on havaittu esimerkiksi Mortierin ja Nguyen tutkimusryhmien yhteistyönä tehdyissä *meta*-anisiliinihapon (**13**) litiointikokeissa (kaavio 1).²¹ Käsiteltäessä lähtöainetta **13** LiTMP:lla (**8**) litiointi ohjautui täysin selektiivisesti substituenttien väliseen 2-asemaan molempien ohjaavien ryhmien yhteisvaikutuksen vuoksi (kaavio 1, a). *n*-Butyyllitiumista valmistettu Schlosserin emäs puolestaan johti tuotteen **15**, joka syntyi reaktioseokseen muodostuneen emäksen hyökätessä metoksiryhmän steerisesti vähemmän estyneelle puolelle (kaavio 1, b). Myös 6-asemasta funktionalisoitua tuotetta **18** voitiin valmistaa kahdessa vaiheessa, mikäli voimakkaimmin aktivoitu 2-asema suojattiin silyyliryhmällä ennen *sek*-butyyllitiumin ja varsinaisen elektrofiilin lisäystä (kaavio 1, c). Silyylisuojatun välivaiheen **16** litiointin regiokemia on myös kiinnostava, sillä substituutio vaikuttaa tapahtuvan metoksiryhmää heikommin ohjaavan karboksyyli ryhmän viereiseen asemaan. Onkin mahdollista, että steerisesti suurikokoinen silyyliryhmä pakottaa metoksiryhmän taipumaan 4-aseman eteen siirtymätilassa **16**, jolloin steeriset tekijät ohjaavat deprotonaation aryyli renkaan 6-asemaan.

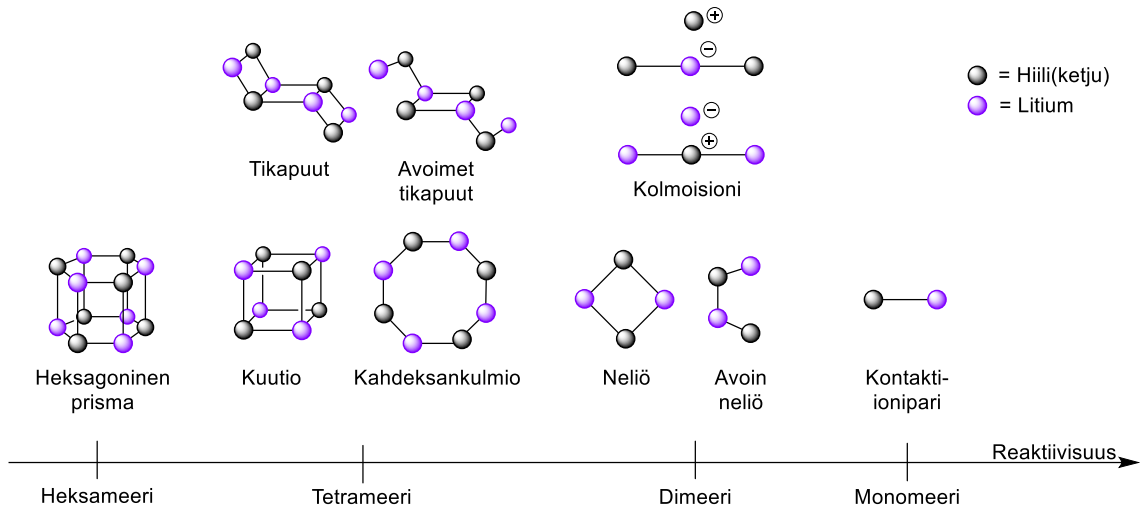


Kaavio 1: *meta*-Anisiliinihapon selektiivinen funktionalisointi a) 2-asemasta, b) 4-asemasta ja c) 6-asemasta.²¹

Edellä esitelty tapaus on vain yksi esimerkki valinnaisen paikkaselektiivisyyden (engl. *optimal site selectivity*) periaatteesta.²² Tämän periaatteen mukaan useampia steerisesti ja elektronisesti erilaisia kohtia sisältävien molekyylien reaktioiden regioselektiivisyyttä voidaan säädellä muiden reagenssien ja reaktio-olosuhteiden avulla. Ohjattujen *orto*-litointireaktioiden tapauksessa valinnaiseen paikkaselektiivisyyteen vaikuttavat erityisesti käytetty emäs, valittu liuotin sekä reaktioon lisätyt apuaineet.^{21,23,24} Näiden tekijöiden avulla reaktioiden regioselektiivisyyttä on mahdollista säädellä muun muassa erilaisissa steerisissä ympäristöissä olevien aromaattisten protonien välillä sekä aromaattisten ja alifaattisten protonien välillä.^{21,25,26}

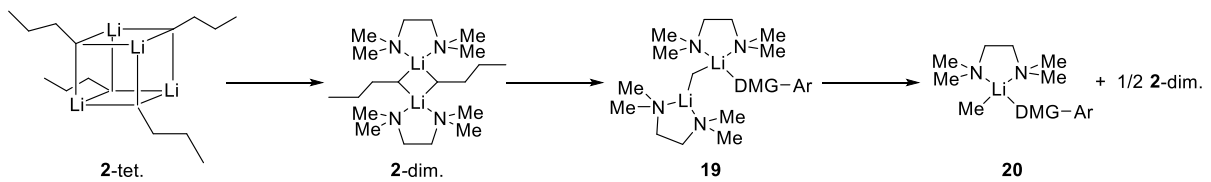
2.3 Organolitiumyhdisteiden aggregaatio

Organolitiumemästen aggregaatio vaikuttaa merkittävästi organolitiumemästen todelliseen steeriseen kokoon sekä reaktiivisuuteen. Pienikokoiset organolitiumemäkset, kuten *n*-butyyllitium muodostavat usein korkean koordinaatioluvun aggregaatteja, kun taas steerisesti suuri-kokoisemmat emäkset, kuten *tert*-butyyllitium, saattavat esiintyä jopa monomeerinä.^{27,28} Emäksen steeristen tekijöiden lisäksi aggregaatioon vaikuttaa todella paljon myös käytetty liuotin, mikä on tärkeä tekijä erityisesti reaktioiden kannalta (ks. luku 4.3). Organolitiumemästen aggregaattien rakenteita on tunnistettu erityisesti yksikideröntgenkristallografian avulla, ja näiden tutkimusten tuloksia on koottu kuvaan 2.^{15,29}



Kuva 2: Butyyllitiumreagenssien aggregaattien rakenteita.¹⁵

Aggregaattien muuttumista toisikseen on tutkittu laskennallisesti Saán vuonna 2002 julkaisemassa tutkimuksessa.³⁰ DFT:llä (B3LYP/6-31+G*) ja (HF/6-31-G*) laskettujen mekanismien perusteella *n*-butyyllitiumin kuutiollisen tetrameerin **2-tet** todettiin hajoavan dimeereiksi **2-dim**. suoraan dissosioitumalla (kaavio 2). Sen sijaan dimeerin ehdotettiin hajoavan aromaattiseen lähtöaineeseen sitoutuneeksi monomeeriksi **20** liuottimen käynnistämällä assosiativisella kompleksaatiolla, jonka oletettiin kulkevan avoimen siirtymätilan **19** kautta. Saá:n laskennallisissa tutkimuksissa mallinnettu dissosiaatio on kuitenkin ristiriidassa useiden kokeellisten tutkimusten kanssa, joissa *n*-butyyllitiumin monomeeriä ei ole voitu havaita.^{17,31} Toisaalta Collumin vuonna 2000 julkaisemassa tutkimuksessa litointireaktion nopeuden todettiin olevan hieman riippuvainen käytetystä liuottimesta, mille Saán mallintama reaktiomekanismi voisi tarjota mahdollisen selityksen (ks. luku 6.3).⁵

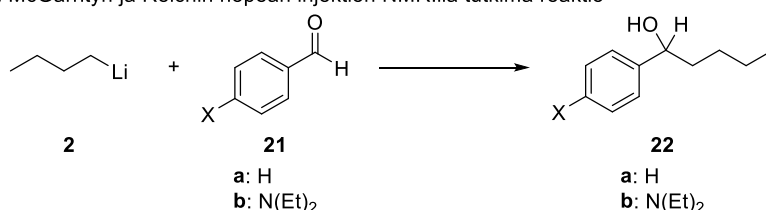


Kaavio 2: Saán mallintama tetrameerin dissosiaatio dimeereiksi ja dimeerin hajoaminen monomeereiksi.¹¹

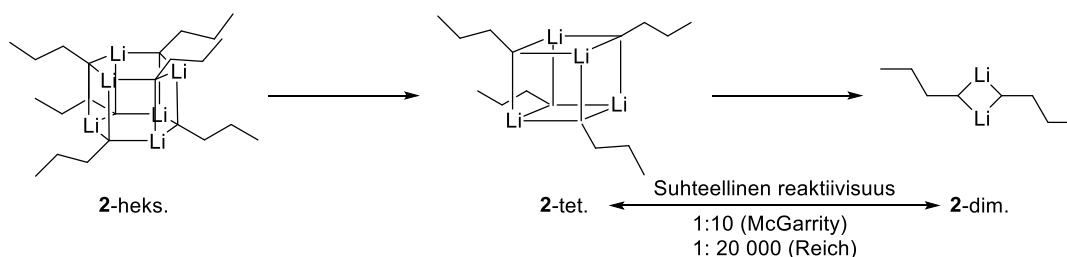
Aggregoitumisen vaikutusta organolitiumemästen reaktiivisuuteen ja sitä kautta deprotonaatioiden reaktionopeuteen on puolestaan tutkittu kohtalaisen kattavasti *n*-butyyllitiumin ja bentsaldehydin nopean injektion NMR-kokeilla (RI-NMR). Ensimmäisissä McGarrityn ryhmän vuonna 1985 tekemissä kokeissa *n*-butyyllitiumin dimeerin havaittiin olevan muodostu-

neista aggregaateista selkeästi reaktiivisin, mutta myös tetrameerin raportoitiin reagoineen aromaattisen lähtöaineen **21a** kanssa (kaavio 3, a).³¹ Vaikka McGarrityn tutkimus oli aikansa nähden edistyskellinen, jätti se kuitenkin paljon approksimaatioiden varaan. Tämän vuoksi Reichin tutkimusryhmä päätti vuonna 2005 jatkaa saman reaktion tutkimista uudenlaisen laitteistonsa avulla, jonka alhainen toimintalämpötila ($-130\text{ }^{\circ}\text{C}$) mahdollisti aiempaa tarkempien mittaustulosten keräämisen.¹⁷ Uudet tutkimukset vahvistivat dimeerimuodon olevan tetrameeriä reaktiivisempi, mutta Reichin tutkimusryhmä päätyi arvioimaan reaktiivisuuseron olevan vähintään 20 000-kertainen McGarrityn ehdottamaan 10-kertaiseen eroon verrattuna (kaavio 3, b). Tukea suurelle reaktiivisuuserolle antoi erityisesti bentsaldehydiä vähemmän reaktiivisella *p*-dietyyliaminobentsaldehydillä (**21b**) tehty koe, jossa *n*-butyylilitiumin dimeerimuoto reagoi edelleen diffuusiokontrolloidusti, mutta tetrameerin ei havaittu reagoivan lainkaan (kaavio 3, a). Tuoreen tutkimuksen perusteella vaikuttaisikin siis siltä, että aikaisemmissa tutkimuksissa tehdyt approksimaatiot aggregaattien reaktiivisuuseroista olivat huomattavasti aliarvioituja, mikä on ymmärrettävää reaktioiden nopeuteen liittyvien haasteiden vuoksi. Kummassakaan tutkimuksessa *n*-butyylilitiumin monomeeriä ei kyetty havaitsemaan, vaan dimeerin pääteltiin reagoivan tuotteiksi nopeammin kuin sen dissosiaatio voisi tapahtua. Schleyer on puolestaan päätenyt omien laskennallisten tutkimustensa (RHF/6-31G* ja MP2(fc)/6-31G*) perusteella jopa ehdottamaan dimeerimuodon olevan monomeeriä reaktiivisempi, mutta tämä hypoteesi ei ole saanut kovinkaan paljon kannatusta.³

a) McGarrityn ja Reichin nopean injektion NMR:llä tutkima reaktio



b) Butyylilitiumin aggregaattien suhteellisia reaktiivisuuksia



Kaavio 3: a) McGarrityn ja Reichin RI-NMR:llä tutkima additioreaktio sekä

b) *n*-butyylilitiumin aggregaattien dissosiaationopeuksia ja suhteellisia reaktiivisuuksia.^{17,31}

3 Liuottimet, lämpötila ja lisäliuottimina lisättävät apuaineet

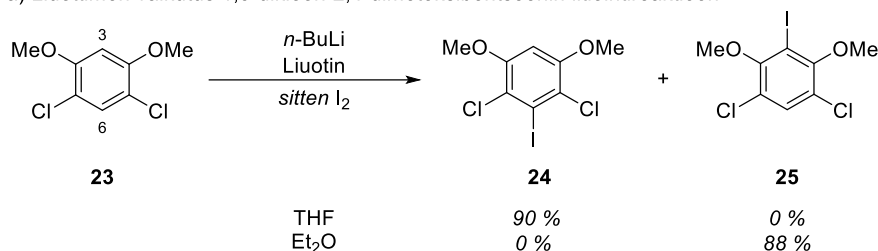
Liuottimista erityisesti dietyylieetteri, THF, heksaani sekä pentaani ovat vakiintuneet käyttöön litiointireaktioissa, mutta myös monia muita liuottimia voidaan käyttää esimerkiksi paremman liukoisuuden saavuttamiseksi.^{32–35} Liukoisuuden lisäksi liuotinta valittaessa täytyy kuitenkin kiinnittää huomiota myös litiumemäksen mahdolliseen reaktioon liuottimen kanssa. Erityisesti tetrahydrofuraani (THF) reagoi ja hajoaa helposti organolitiiumemästen kanssa, mutta myös muut liuottimet voivat olla epästabiileja käytettävissä reaktio-olosuhteissa.³⁶ Reaktion lämpötila puolestaan vaikuttaa merkittävästi butyyllitiumien hajoamisnopeuteen (luku 3.4) sekä lähtöaineiden reaktiivisuuteen.³⁷ Litiointireaktioiden yleiseksi lämpötilaksi vakiintunut -78 °C soveltuu hyvin yhden protonin poistamiseen, mutta toisen tai kolmannen protonin poistaminen saattaa vaatia korkeampaa reaktiolämpötilaa. Havainnollistava esimerkki edellä mainitusta on saatu Stanettyn tutkimusryhmästä, jossa *tert*-butyylifenyyliparbamaatin *orto*-aseman deprotonaation havaittiin etenevän vasta lämpötilan ollessa -20 °C ja 0 °C välissä.³⁸ Samassa tutkimuksessa havaittiin myös reaktioseoksen lämmitysnopeuden olevan merkityksellisen reaktion lopullisen saannon kannalta. Näin ollen reaktioaikojen lyhentämiseksi ja butyyllitiumreagenssin ennenaikaisen hajoamisen vähentämiseksi reaktioseoksen lämpötila kannattaisikin nostaa halutulle tasolle melko nopeasti emäslisäyksen jälkeen.

3.1 Liuottimen vaikutus litiointireaktion regiokemiaan

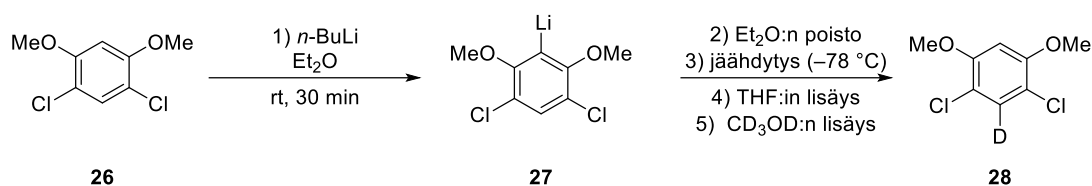
Liuottimen vaikutus litiointireaktion regiokemiaan on havaittu esimerkiksi Organin tutkimusryhmässä, jossa pyrittiin valmistamaan 6-asemasta johdettua välituotetta **24** osana ryhmän luonnonainesynteesiä.²³ Kenties hieman yllättäen 1,5-dikloori-2,4-dimetoksibentseenin (**23**) litiointi osoittautui olevan täysin riippuvainen käytetystä liuottimesta (kaavio 4, a). THF:in toimiessa liuottimena reaktiossa muodostui haluttua 6-asemasta substituotua tuotetta **24**, jonka pääteltiin olevan reaktion termodynaaminen tuote. Dietyylieetterissä sen sijaan muodostui 3-asemasta substituotua tuotetta **25**, joka syntyi todennäköisesti kineettisesti metoksiyryhmien koordinoituessa butyyllitiumreagenssiin reaktion välivaiheessa. Tuotteen **25** muodostumista voidaan pitää mielenkiintoisena, sillä kahden toisiinsa *meta*-asemissa olevien kloorien on aikaisemmissa tutkimuksissa havaittu ohjaavan litiointireaktioita metoksiyryhmiä voimakkaammin.³⁹ Mielenkiintoisia tuloksia saatiin myös reaktion jatkotutkimuksista, joissa THF:in havaittiin käynnistävän kineettisesti muodostuneen välituotteen **27** isomerisaation (kaa-

vio 4, b). THF:in pääteltiin pystyvän stabilisoimaan isomerisaation aikana syntyviä varau-
tuneita siirtymätiloja, mutta jostakin syystä dietyylieetteri ei pystynyt samaan.

a) Liuottimen vaikutus 1,5-dikloori-2,4-dimetoksibentseenin litiointireaktioon



b) Liuottimen aikaansaama litioidun 1,5-dikloori-2,4-dimetoksibentseenin isomerisaatio

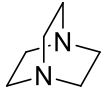
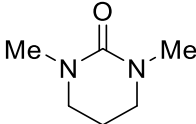
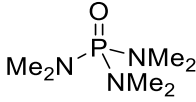
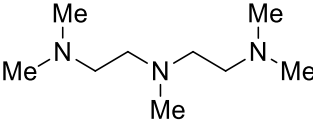
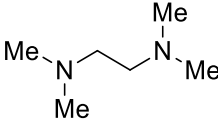


Kaavio 4: a) Liuottimen vaikutus 1,5-dikloori-2,4-dimetoksibentseenin (**23**) litioinnin regio-
kemiaan ja b) 1,5-dikloori-2,4-dimetoksibentseenin liuottimenvaihdon aikaansaama
isomerisaatio.²³

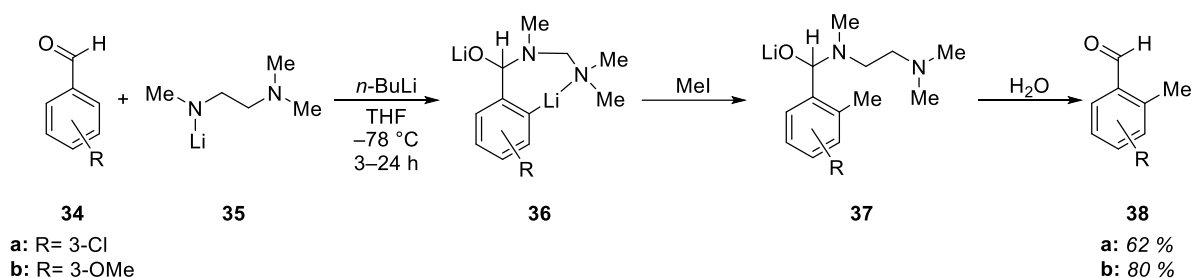
3.2 Lisäliuottimina lisättävät apuaineet

Litiointireaktioihin lisäliuottimina lisättävät apuaineet ovat voimakkaasti koordinoivia yhdis-
teitä, joiden rakenteissa olevat heteroatomit muodostavat koordinaatiosidoksia tai ioni-
dipolisidoksia organolitiumyhdisteisiin (taulukko 2).²⁸ Tällaisia apuaineita ovat esimerkiksi
1,4-diatsabi-syklo[2.2.2]oktaani (DABCO, **29**), heksametyylifosforamidi (HMPA, **31**),
N,N,N',N'',N''-pentametyyli-dietyleenitriamiini (PMDTA, **32**) sekä *N,N,N',N''*-
tetrametyyli-dietyleenidiamiini (TMEDA, **33**).^{22,24,36,40} Myrkyllisyytensä vuoksi HMPA:n käyt-
töä on kuitenkin vähennetty huomattavasti ja sen korvaajaksi on esitetty muun muassa *N,N'*-
dimetyyli-propyleeniureaa (DMPU, **30**).⁴¹ Reaktioihin lisättävien apuaineiden havaitaan usein
nopeuttavan lähtöaineen deprotonaatiota, mutta kussakin reaktiossa parhaiten toimiva apuai-
ne voi vaihdella reaktio-olosuhteiden mukaan.^{42,43} Joissakin tapauksissa apuaineiden on voitu
myös havaita vaikuttavan reaktion regioselektiivisyyteen valinnaisen paikkaselektiivisyyden
kautta.²⁴

Taulukko 2: Butyyllitiumreagenssien kanssa yleisesti käytettäviä apuaineita.^{22,24,36,40,41}

Nimi	Lyhenne	Rakenne
1,4-diatsabisyklo[2.2.2]oktaani	DABCO	 29
<i>N,N'</i> -dimetyylipropyleeniurea	DMPU	 30
heksametyylifosforamidi	HMPA	 31
<i>N,N,N',N'',N'''</i> - pentametyyli-dietyleenitriamiini	PMDTA	 32
<i>N,N,N',N''</i> - tetrametyylietiyleenidiamiini	TMEDA	 33

Taulukossa 2 esitettyjen apuaineiden tavoin voidaan käyttää myös useita litiumia sisältäviä sekundaarisia amiineja. Litioituihin amiineihin pohjautuvien synteesimenetelmien hyödyllisyyttä on esitelty esimerkiksi Cominsin ryhmän vuonna 1984 julkaisemassa artikkelissa, jossa ohjattua *ortho*-litiointia tutkittiin 1- ja 2-naftaldehydeillä.⁴⁴ Synteesien kannalta erityisen hyödylliseksi reagenssiksi osoittautui litiumtrimetyyliamiini (LTMDA, **35**), jota voitiin käyttää kaksivaiheisessa reaktiossa sekä aldehydin suojaryhmänä että seuraavaa litiointia ohjaavana ryhmänä. Bentsaldehydien johdannaisiin laajennetuissa tutkimuksissa LTMDA:n havaittiin nopeuttavan seuraavaa litiointireaktiota huomattavasti, minkä lisäksi reaktion miedot olosuhteet mahdollistivat esimerkiksi halogeneja sisältävien lähtöaineiden, kuten **34a**, käytön (kaavio 5). Seuraavan litiointireaktion regioselektiivisyyden selitettiin johtuvan amiinin ja litiumin muodostamasta vahvasta kompleksista **36**, joka stabiloisi reaktion välivaihetta ja laskisi deprotonaatioreaktion aktivaatioenergiaa. Reaktion sammutus vedellä johti litiumenolaatin purkautumiseen ja vapautti tuotteena muodostuvat aldehydit **38a–b**.



Kaavio 5: LTMDA:n käyttö aldehydin suojaryhmänä sekä litiointia ohjaavana ryhmänä substituoitujen bentsaldehydien synteesissä.⁴⁴

Edellä esitetty Cominsin ryhmän tutkimus onkin erittäin mielenkiintoinen esimerkki litioitujen amiinien monipuolisesta käytöstä sekä reaktiivisen aldehydin suojaryhmänä sekä litiointi-reaktiota ohjaavana ryhmänä. Tämän lisäksi kehitetty menetelmä mahdollistaa myös aldehydien käytön reaktion lähtöaineina ilman erillisiä suojaukseen ja suojaryhmän poistoon vaadittavia reaktioita.

3.3 Liuotinsysteemin vaikutus organolitiumemästen aggregaatioon

Liuottimilla on erittäin suuri vaikutus organolitiumemästen aggregaatioon. Poolittomissa liuottimissa organolitiumemäket muodostavat usein korkean koordinaatioluvun aggregaatteja, mutta pooliset liuottimet kykenevät stabiloimaan alhaisemman koordinaatioluvun aggregaattien muodostumista luovuttamalla näille elektronitiheyttä koordinaatiosidosten tai ionidipolisidosten kautta. TMEDA ja muut reaktioihin lisäliuottimina lisättävät apuaineen koordinoituvat niin ikään voimakkaasti organolitiumemäksiin ja hajottavat niiden muodostamia aggregaatteja tehokkaasti.

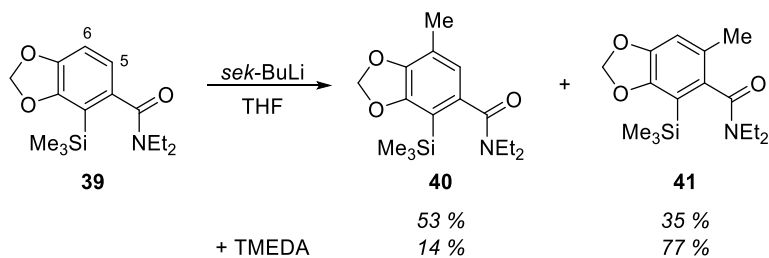
Organolitiumemästen liuostilassa tapahtuvaa aggregaatiota on tutkittu erityisesti NMR-spektroskopian avulla, jolla eri aggregaatteja voidaan tunnistaa organolitiumemästen ¹³C-signaaleissa tapahtuvien muutosten perusteella.¹⁷ Liuostilassa organolitiumyhdisteiden aggregaattien määrittely ei kuitenkaan ole täysin yksiselitteistä useiden välimuotoisten aggregaattien syntymisen sekä eri aggregaattien välille muodostuvien tasapainotilojen vuoksi.^{15,27} Liuostilasta tunnistettuja pääasiallisia aggregaatteja listattaessa onkin hyvä muistaa myös muiden aggregaattien olemassaolo kyseisissä liuotinsysteemeissä (taulukko 3).^{27–29,40,45–49}

Taulukko 3: Organolitiumreagenssien yleisimpiä aggregaatteja eri liuottimissa.^{27–29,40,45–49}

Rivi	Emäs	Heksameeri	Tetrameeri	Dimeeri	Monomeeri
1	<i>n</i> -BuLi	Hiilivedyt	THF	TMEDA	
2	<i>sek</i> -BuLi		Hiilivedyt/TMEDA	THF	PMDTA
3	<i>tert</i> -BuLi		Hiilivedyt	Et ₂ O	THF
4	LDA		Hiilivedyt*	THF	
5	LiTMP		Hiilivedyt	THF	TMEDA
6	PhLi		Et ₂ O	THF/TMEDA	PMDTA

*Hiilivetyliuottimissa LDA esiintyy tetrameerin ja dimeerin tasapainotilassa.⁴⁸

Organolitiumemästen aggregaatio voi vaikuttaa litiointireaktioiden reaktionopeuden lisäksi myös reaktioiden regioselektiivisyyteen. Esimerkki tästä on saatu Chapleurin tutkimusryhmästä, jossa pyrittiin valmistamaan erittäin substituoituja *N,N*-dietylibentsamideja osana narsissikasveista eristettyjen alkaloidien kokonaissynteesiä.²⁴ Kenties hieman yllättäen trimeetylisilyylisubstituoidun bentsamidin **39** litiointi THF:ssa antoi päätuotteenaan 6-asetasta substituotua yhdistettä **40** voimakkaana ohjaavana ryhmänä tunnetun amidiryhmän läsnäolosta huolimatta (kaavio 6). TMEDA:n lisäys reaktioseokseen muutti kuitenkin reaktion päätuotteen 5-asetasta substituoiduksi yhdisteeksi **41** silloin, kun se lisättiin reaktioseokseen ennen organolitiumemästä.



Kaavio 6: Liuottimesta riippuvan *sek*-butyyllitiumin aggregaation vaikutus bentsamidin **39** ohjattuun *orto*-litiointiin.²⁴

Chapleurin ryhmän tutkimuksissa havaittu regioselektiivisyyden muutos selittyy todennäköisesti emäksen eri aggregaattien steerisillä tekijöillä. Pelkässä THF:ssa *sek*-butyyllitiumin tiedetään muodostavan steerisesti suurikokoisia tetrameerejä ja heksameerejä, minkä vuoksi reaktio ohjautuu steerisesti vähemmän estyneeseen 6-asetaman vetyyn. TMEDA:n läsnäollessa nämä aggregaatit kuitenkin hajoavat, ja reaktion regiokemiaa määrittäväksi tekijäksi muodostuu koordinaatio vahvimman ohjaavan ryhmän kanssa.

3.4 Liuotinsysteemin vaikutus butyyllitiumreagenssien stabiilisuuteen

Edellä mainittujen tekijöiden lisäksi liuottimet vaikuttavat merkittävästi myös organolitiumemästen hajoamisnopeuksiin. Erityisesti butyyllitiumemäkset protonoituvat helposti käytettävän liuottimen vaikutuksesta. Liuottimista puolestaan tetrahydrofuraani litioiduu helposti hapen viereisestä asemasta, mikä johtaa molekyylin fragmentaatioon.³⁶ Monet muut eetteriliuottimet, kuten dietyylieetteri, sen sijaan hajoavat β -eliminaation kautta.⁵⁰

Liuottimen osallisuus butyyllitiumreagenssien ennenaikaisessa protonaatiossa on erittäin merkittävä tekijä, sillä butyyllitiumemäkset eivät juurikaan reagoi itsensä kanssa. Näin ollen happamia protoneja sisältämättömissä liuottimissa, kuten heksaanissa ja pentaanissa, butyyllitiumemäkset ovatkin melko stabiileja. Butyyllitiumemästen stabiilisuutta hiilivetyliuottimissa onkin voitu hyödyntää esimerkiksi kemianteollisuudessa, jossa kaupallisiin tarkoituksiin valmistettuja butyyllitiumreagensseja säilytetään heksaanin tai pentaanin liuoksina. Toisaalta butyyllitiumien stabiilisuutta hiilivedyissä voidaan hyödyntää myös synteetikemiasa, jossa hitaasti reagoivien lähtöaineiden litiointi on voitu suorittaa jopa refluksioivassa liuottimessa.³⁵ Ymmärrys käytetyn liuottimen vaikutuksesta butyyllitiumemästen stabiilisuuteen on synteetikemian kannalta erittäin tärkeä tekijä, joka pitääkin huomioida litiointireaktioiden suunnittelussa ja optimoinnissa. Ohjatun *orto*-litiointin löytämisen jälkeen meni kuitenkin useita vuosikymmeniä, ennen kuin Stanetty ryhmineen päätti alkaa tutkia liuottimien ja lämpötilojen vaikutusta butyyllitiumien stabiilisuuteen.³⁷ Näissä tutkimuksissa butyyllitiumreagenssien hajoamista mitattiin happo-emästitrausten avulla, joissa fenantrolia käytettiin indikaattorina. Määritettyjen reaktionopeusvakioiden perusteella pystyttiin laskemaan butyyllitiumemästen puoliintumisaikoja, joita on koottu taulukkoon 4.

Taulukko 4: Butyyllitiumreagenssien puoliintumisaikoja eri liuottimissa ja lämpötiloissa. Stabiilien yhdisteiden kohdalla annettu konsentraatiot, jossa emäkset ovat stabiileja.^{37,38}

Rivi	Emäs	-40 °C	-20 °C	0 °C	+20 °C	+35 °C
1	<i>n</i> -BuLi THF			17 h	1,8 h	
2	<i>n</i> -BuLi/ TMEDA THF		55 h	5,6 h	38 min	
3	<i>n</i> -BuLi Et ₂ O				150 h	31 h
4	<i>n</i> -BuLi/ TMEDA Et ₂ O				10 h	
5	<i>sek</i> -BuLi THF	stabiili (0,4 M)	78 min			
6	<i>sek</i> -BuLi/ TMEDA THF	stabiili (0,4 M)	28 min			
7	<i>sek</i> -BuLi Et ₂ O		20 h	2,3 h		
8	<i>tert</i> -BuLi THF	5,6 h	42 min			
9	<i>tert</i> -BuLi/ TMEDA THF		45 min			
10	<i>tert</i> -BuLi Et ₂ O		8,1 h	1,0 h		

Taulukossa 4 esitetyt butyyllitiumemästen puoliintumisajat noudattelevat pääosin reagenssien yleistä reaktiivisuusjärjestystä *tert*-butyyllitiumin ollessa reaktiivisin ja *n*-butyyllitiumin vähiten reaktiivinen (rivit 1, 5 ja 8). Saman emäksen muodostamat alhaisen koordinaatioluvun aggregaatit vaikuttavat selvästi hajoavan korkeamman koordinaatioluvun aggregaatteja nopeammin. Tämä trendi voidaan havaita erityisesti vertailemalla *n*-butyyllitiumin ja *sek*-butyyllitiumin puoliintumisaikoja pelkässä THF:ssa sekä THF:in ja TMEDA:n seoksessa (rivit 1 ja 2, 5 ja 6 sekä 8 ja 9). TMEDA:n lisäys ei kuitenkaan lyhennä *tert*-butyyllitiumin puoliintumisaikaa THF:ssa olevaan emäkseen verrattuna, koska apuaineella ei tässä tapauksessa ole vaikutusta emäksen aggregaatioon.²⁸ Sen sijaan liuottimen

vaihto THF:sta dietyylieetteriin lisäsi kaikkien butyyllitiumien stabiilisuutta, mistä voidaan päätellä THF:in fragmentaation olevan dietyylieetterin β -eliminaatiota nopeampi reaktio (rivit 1 ja 3, 5 ja 7 sekä 8 ja 10). Tutkittujen puoliintumisaikojen perusteella reaktiolämpötilaa nostettaessa myös käytettävä liuotin kannattaisikin siis ehdottomasti vaihtaa dietyylieetteriin tai johonkin muuhun THF:a stabiilimpaan liuottimeen.

Taulukossa 4 havaitaan myös muutama *sek*-butyyllitiumin stabiiliksi luokiteltu liuotinsysteemi.³⁷ Näissä tapauksissa tutkijat pitivät mahdollisena liuotimen ja organolitiumemäksen stabiilin donori-akseptorikompleksin muodostumista, mikä oli jo aikaisemmin havaittu *tert*-butyyllitiumin ja dietyylieetterin välillä.⁵¹ Käytännön kannalta *sek*-butyyllitiumin mahdollinen kompleksaatio onkin tärkeä havainto, ja tarvittaessa tämän emäksen reaktioita voidaan suorittaa joko korkeammassa lämpötilassa tai toisessa liuotinsysteemissä.

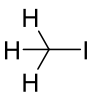



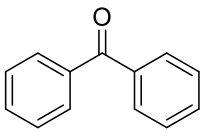
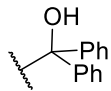


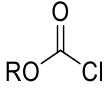

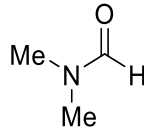

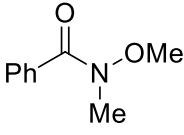

4 Elektrofilit

Lähtöaineen deprotonaation jälkeen reaktioseokseen voidaan lisätä haluttu elektrofiili, mikä johtaa C–E-sidoksen muodostumiseen. Litiointireaktioissa käytettävien elektrofiilien avulla lähtöaineisiin voidaan liittää useita hiilsubstutentteja sekä monia heteroatomeja, kuten rikkiä ja halogeeneja, sisältäviä ryhmiä.^{21,52,53} Yhteistä useimmille elektrofiileille on kuitenkin niiden steerinen tilavuus reagoivan kohdan ympärillä, mikä on tärkeää useita substituentteja sisältävien lähtöaineiden funktionalisoinnissa.

4.1 Hiielektrofilit

Useimmat hiili–hiili-sidoksen muodostukseen käytettävistä elektrofiileistä ovat rakenteeltaan karbonyyliyhdisteitä.⁵³ Karbonyyliryhmän sisältävien elektrofiilien avulla aryyli- ja heteroatomien avulla voidaan liittää muun muassa alkoholeja, ketoneita ja estereitä. Hiilidioksidi (**45**) liittyy renkaaseen karboksylaattiryhmän, joka happaman sammutuksen jälkeen muuttuu karboksyylihapoksi. Metyyliodidi (**42**) puolestaan on erittäin usein metyyli- ja aryyli-ryhmän lisäämiseen käytettävä elektrofiili. Edellä mainitut elektrofiilit sekä monia muita hiili–hiili-sidoksen muodostukseen käytettäviä elektrofiilejä on koottu taulukkoon 5.



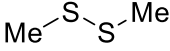

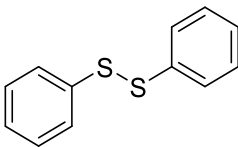

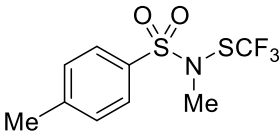
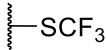
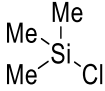
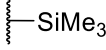
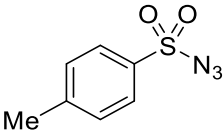

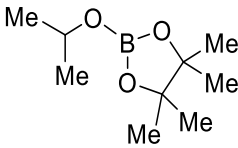
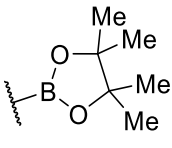
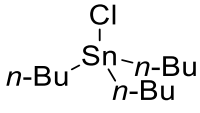
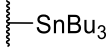
Taulukko 5: Hiili–hiili-sidoksen muodostukseen käytettäviä elektrofiilejä.⁵³

Nimi	Käytetty lyhenne	Rakenne	Liittyvä ryhmä
Metyylijodidi	MeI	 42	
Aldehydi	RCHO	 43	
Bentsofenoni	PhCOPh	 44	
Hiilidioksidi	CO ₂	 45	
Kloroformiaatti	CICOOR	 46	
Dimetyyliformamidi	DMF	 47	
<i>N</i> -metoksi- <i>N</i> -metyylibensamidi	PhCONMe(OMe)	 48	

4.2 Heteroatomeja sisältävät elektrofiilit

Hiili–heteroatomi-sidosten muodostukseen käytettävät elektrofiilit ovat rakenteellisesti hyvin monimuotoisia. Näissä elektrofiileissä elektroniköyhään heteroatomiin on usein liittynyt jokin hyvä lähtevä ryhmä, ja näiden elektrofiilien additio tapahtuukin monissa tapauksissa S_N2-reaktiolla. Tämän vuoksi käytettyjen elektrofiilien reagoiva kohta on usein myös steerisesti avoin. Heteroatomien liittämiseen käytettyjä elektrofiilejä on koottu taulukkoon 6.^{21,52}

Taulukko 6: Hiili–heteroatomi-sidoksen muodostukseen käytettäviä elektrofiilejä.^{21,52}

Nimi	Kemiallinen kaava	Rakenne	Liittyvä ryhmä
Deuteriumoksidi	D ₂ O	 49	
Dimetyylidisulfidi	Me ₂ S ₂	 50	
Difenyylidisulfidi	Ph ₂ S ₂	 51	
<i>N</i> ,4-dimetyyli- <i>N</i> - [(trifluorimetyyli)tio] bentseenisulfonamidi	TsN(Me)SCF ₃	 52	
Trimetyylisilyylikloridi	TMSCl	 53	
<i>para</i> -Tolueenisulfoni- atsidi	TsN ₃	 54	
2-Isopropoksi-4,4,5,5- tetrametyyli-1,3,2- dioksiborolaani	<i>i</i> -PrOBPin	 55	
Tributyylitinakloridi	Bu ₃ SnCl	 56	

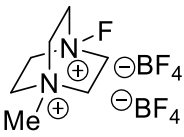

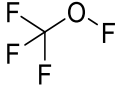

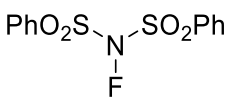
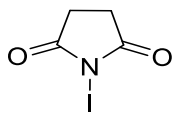
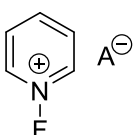
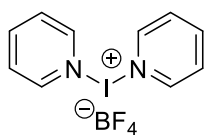
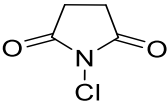

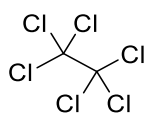
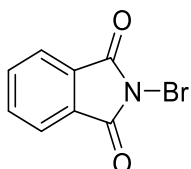
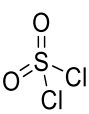
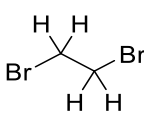
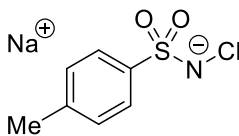
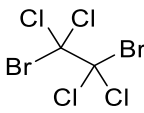
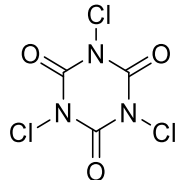
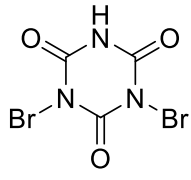
Heteroatomeja sisältävien elektrofiilien liittäminen on erittäin merkittävä tekijä litiointireaktioiden tuotteiden monipuolisuuden lisäämiseksi. Tämän ohella heteroatomit ovat tärkeä osa useita reaktioiden lopullisia tuotteita tai välituotteita, ja esimerkiksi rikkiä esiintyykin useissa luonnonaineissa.⁵⁴ Trimetyylisilyyliryhmää puolestaan voidaan käyttää esimerkiksi molekyylin reaktiivisimman kohdan suojaryhmänä, jolloin molekyylin vähemmän reaktiivisia kohtia on mahdollista funktionalisoida selektiivisesti.⁵⁵ Halutun aseman funktionalisoinnin jälkeen trimetyylisilyyliryhmä voidaan poistaa kohtalaisen miedoissa olosuhteissa. Heteroatomisubstituenteista huomionarvoisia ovat myös muodostetut boorin ja tinan yhdisteet, joita voidaan käyttää edelleen lähtöaineina esimerkiksi siirtymämetallikatalysoiduissa kytkentäreaktioissa.^{7,56}

Taulukossa 5 esitettyjen elektrofiilien monipuolisuudesta huolimatta tyyppiä tai happea sisältävien ryhmien liittäminen ohjatulla *orto*-litioinnilla ei ole täysin suoraviivaista. Primaarisia amiineja voidaan periaatteessa valmistaa kaksivaiheisella reaktiosarjalla, jossa aryyllitiumreagenssin annetaan ensin muodostaa vastaava atsidi, joka sitten pelkistetään.⁵⁷ Hiilihappi sidoksia varten välivaiheena täytyy ensin muodostaa litiumboraattikompleksi, jonka hydrolyysillä saatu boronaatti voidaan hapettaa.^{7,58} Edellä kuvatut monivaiheiset reitit eivät kuitenkaan ole yleisesti käytössä amiinien tai happisubstituenttien lisäämiseen, vaan näiden funktionaalisuuksien liittämiseen käytetään pääsääntöisesti muita reaktioita.

4.3 Halogeeneja sisältäviä elektrofiilejä

Myös halogeenit ovat vakiinnuttaneet paikkansa litiointireaktioissa rutiininomaisesti käytettävänä elektrofiileinä. Reaktiivisuutensa vuoksi halogeeneja ei jodia lukuunottamatta kuitenkaan voida lisätä reaktioseokseen alkuainemuodossaan, vaan elektrofiilisen halogeenin lähteeksi onkin kehitetty useita johdannaisia (taulukko 6).⁵⁹⁻⁶² Näistä elektrofiilisen halogeenin lähteistä erityisesti Selectfluor[®] (**57**), sukkinimidit **63**, **65** ja **70**, halogenoidut etaanijohdannaiset **66**, **72** ja **73** sekä alkuainejodi (**61**) ovat hyvin usein käytettyjä reagensseja. Sen sijaan esimerkiksi trifluorimetyylihypofluoriitin (**58**) käytöstä on viime vuosina luovuttu sen toksisuuden ja räjähdysherkkyyden vuoksi.

Taulukko 7: Yleisesti käytettäviä elektrofiilisen halogeenin lähteitä.⁵⁹⁻⁶²

Fluori (F)		Jodi (I)	
Selectfluor [®]	 57	I ₂	 61
Trifluorimetyylihypofluoriitti	 58	Jodikloridi	 62
<i>N</i> -fluoribentseenisulfonimidi (NFSI)	 59	<i>N</i> -jodi-sukkinimidi (NIS)	 63
<i>N</i> -fluoripyridinium (NFPY) suolat	 60	Bis(pyridiini)jodinium(I) tetrafluoriboraatti	 64
Kloori (Cl)		Bromi (Br)	
<i>N</i> -kloorisukkinimidi (NCS)	 65	<i>N</i> -bromisukkinimidi (NBS)	 70
Heksakloorietaani	 66	<i>N</i> -bromiftaliimidi	 71
Sulfuryylikloridi	 67	1,2-Dibromietaani	 72
Kloramiini-T	 68	1,2-Dibromi-tetrakloorietaani	 73
Tri-kloori-isosyanuurihappo	 69	Dibromi-isosyanuurihappo	 74

5 Ohjaavat ryhmät

Wittigin sekä Gilmanin ryhmissä tehdyissä ensimmäisissä ohjatuissa *orto*-litiointireaktiossa ohjaavana ryhmänä toimi aryyliirenkseen kiinnittynyt metoksiryhmä.^{1,2} Näiden ensimmäisten tutkimusten jälkeen on löydetty useita kymmeniä ohjaavia ryhmiä, jotka voidaan jaotella vahvoihin, keskivahvoihin ja heikkoihin tehokkuutensa perusteella. Tehokkaan *orto*-ohjaavuuden lisäksi hyvien ohjaavien ryhmien tulee olla heikkoja elektrofiilejä, jotta reaktioissa käytettävät organolitiumemäkset eivät hyökkäisi niihin nukleofiileinä. Monet ohjaavat ryhmät ovatkin erittäin stabiileja nukleofiilisiä hyökkäyksiä vastaan, mutta joidenkin ryhmien tapauksessa reaktiot täytyy suorittaa alhaisissa lämpötiloissa sivureaktioiden estämiseksi.⁶³ Erityisen hyödyllisiä litiointien ohjaamisessa ovat samanaikaisesti suojaryhminä toimivat ryhmät, jotka voivat toteuttaa useampaa tehtävää synteesissä.

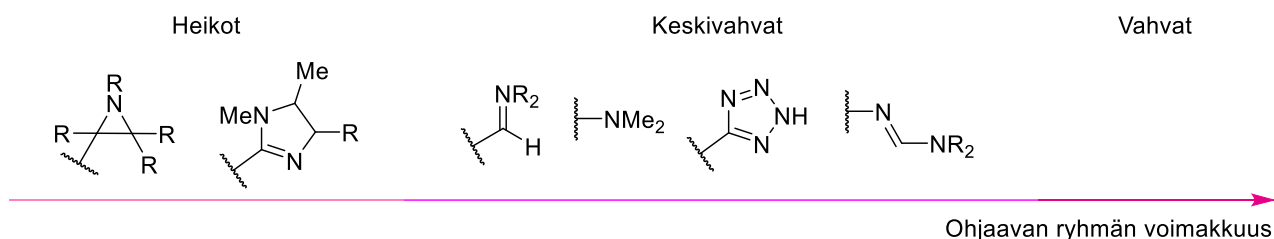
Yhden ohjaavan ryhmän lisäksi lähtöaineessa voi olla myös useampia litiointia ohjaavia ryhmiä, jolloin niiden vaikutus reaktion regiokemiaan voi olla toisiaan vahvistava tai keskenään kilpaileva.^{64,65} Toisiinsa *meta*-asemissa olevat ryhmät ohjaavat litiointireaktioita yleensä välissään olevaan *orto*-asemaan, kun taas toisiinsa *para*-asemissa olevien ryhmien kilpailutilanteissa reaktio ohjautuu usein vahvemman ohjaavan ryhmän *orto*-hiileen. Kaikissa tapauksissa reaktion regiokemia ei kuitenkaan noudata yllä kuvattuja periaatteita, vaan esimerkiksi eri asemien steerisillä ominaisuuksilla voi olla vaikutusta reaktion regioselektiivisyyteen.²¹

Seuraavissa kappaleissa käsitellään erilaisia ohjaavia ryhmiä, jotka on jaoteltu niiden sisältämien heteroatomien perusteella. Yhteenveto läpikäydyistä ohjaavista ryhmistä on esitetty luvun lopuksi kuvassa 8.

5.1 Typeä sisältävät ohjaavat ryhmät

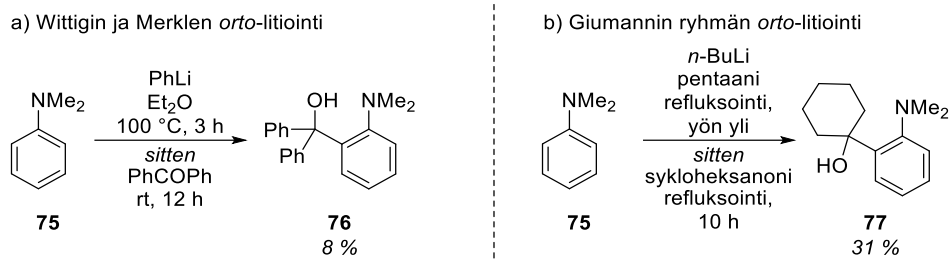
Typeä sisältävistä ohjaavista ryhmistä keskivahvoja ovat dimetyyliaminoryhmä, tetratsoliiniryhmä ja formamimidiiniryhmä, kun taas heikkoja ohjaavia ryhmiä ovat imiinit, imidatsoliinirengas sekä atsiridiinirengas (kuva 3).^{7,22,53,66–68} Imiiniryhmän ja atsiridiinirengaan käyttöä synteesissä hankaloittaa kuitenkin imiineihin mahdollisesti tapahtuvat nukleofiiliset additiot sekä atsiridiinien happamien α -asemien deprotonaatio. Formamimidiiniryhmää sen sijaan voidaan käyttää ohjaavan ryhmän lisäksi myös aniliinin suojaryhmänä, ja kyseisen ryhmän happostabiisuus mahdollistaa useiden muiden suojaryhmien selektiivisen poistamisen. Muista

ryhmistä niin ikään imiinit, atsiridiinirengas ja imidatsoliinirengas voidaan muuttaa helposti muiksi tyyppiä sisältäviksi funktionaaliseksi ryhmiksi, kun taas tetratsoli- ja dimetyylianiiliini-ryhmät ovat huomattavasti stabiilimpia.



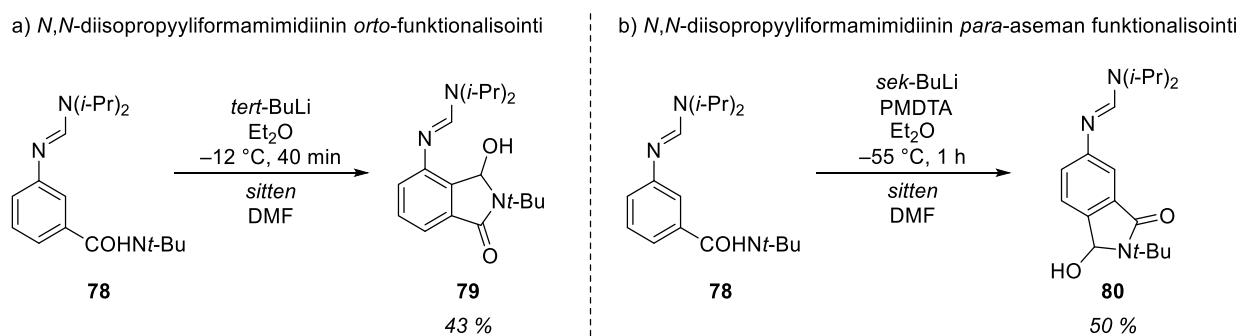
Kuva 3: Tyyppiä sisältäviä litointia ohjaavia ryhmiä ja niiden *ortho*-ohjaavuuden suhteellisia voimakkuuksia.^{7,22,53,66–68}

Ensimmäiset havainnot dimetyyliamiinin *ortho*-ohjaavuudesta tehtiin Wittigin ryhmässä vuonna 1942, joskin heidän kokeissaan *N,N*-dimetyylianiiliinin (**75**) deprotonointi fenyylililitiumilla ja reaktion sammutus bentsofenonilla antoi vain 8 % saannon toivottua bentsyylistä alkoholia **76** (kaavio 7, a).⁶⁶ Heikosta saannosta johtuen dimetyyliaminoryhmän käyttö *ortho*-litoinnin ohjauksessa unohdettiin hetkeksi, kunnes Giumanni ryhmineen julkaisi oman tutkimuksensa vuonna 1966.⁶⁹ Giumannin tutkimuksessa *N,N*-dimetyylianiiliini (**75**) päätettiin deprotonoida *n*-butyyllilitiumilla Wittigin tutkimusta alhaisemmassa lämpötilassa, ja reaktion sammutus sykloheksanonilla johti bisyklisen alkoholin **77** muodostumiseen (kaavio 7, b). Vaikka Giumannin reaktion saanto jäi edelleen melko vaatimattomaksi, reaktiossa oli kuitenkin onnistuttu tekemään huomattavia parannuksia Wittigin tutkimukseen verrattuna. Erityisesti emäksen vaihto edisti todennäköisesti *ortho*-substituoidun tuotteen muodostumista, sillä Wittigin ryhmän käyttämä steerisesti suurikokoinen fenyylililitium saattaa hyökätä aniiliinin aromaattisten protonien lisäksi myös typen α -asemassa oleviin vähemmän estyneisiin protoniin. Reaktiolämpötilan lasku puolestaan on saattanut vähentää organolitiiumemäksen sivureaktiota liuottimen kanssa ja näin lisännyt organolitiiumreagenssin ja lähtöaineen välistä reaktiota. Edistysaskeleistaan huolimatta Giumannin ryhmän reaktio ei vielä sellaisenaan olisi synteettisesti hyödyllinen, vaan erityisesti pitkiä synteesejä ajatellen *ortho*-substituoidun tuotteen saantoa pitäisi pystyä parantamaan merkittävästi. Mahdollisia optimointikeinoja voisivat olla esimerkiksi liuottimen vaihto takaisin dietyylieetteriin sekä emäksen aggregaatteja hajotavan apuaineen lisäys, jolloin butyyllilitiumin reaktiivisuus lisääntyisi ja emäksen steerinen koko pienentyisi entisestään.



Kaavio 7: Dimetyylianiiliinilla suoritettut *ortho*-litiointikokeet Wittigin (a) sekä Giumannin (b) ryhmissä.^{66,69}

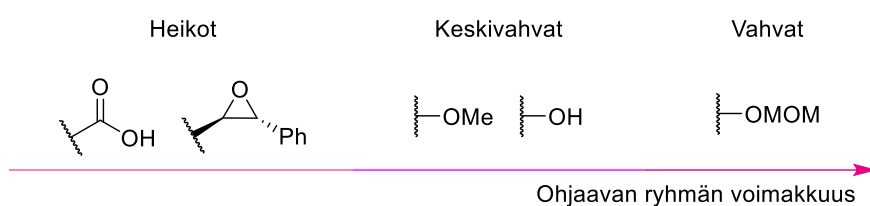
N,N-di-isopropyyliformamimidiriiniryhmä on melko uusi ohjaava ryhmä, joka kehitettiin Zhickinin tutkimusryhmässä vuonna 2010.²² Tutkimuksen lähtökohtana toimivat aikaisemmat havainnot *N,N*-dimetyyliformamimidiryhmän kyvystä ohjata metalli-halogenivaihdot *ortho*-asemissaan oleviin halogeneihin.⁷⁰ Ohjattua *ortho*-litiointia tutkittaessa metyylisubstituoitu formamimidiriiniryhmä hajosi kuitenkin reaktion vaatimissa olosuhteissa, mutta ryhmän stabiilisuutta pystyttiin lisäämään huomattavasti vaihtamalla metyylisivuketjut isopropyyliketjuihin.²² Zhickinin tutkimuksissa käytetyn *N,N*-di-isopropyyliformamimidiriinisuojatun karbaatin **78** litioinnissa havaittiin myös mahdollisuus funktionalisoida selektiivisesti formamimidiriiniryhmän *ortho*- ja *para*- asemia (kaavio 8). *tert*-Butyylilitiumin havaittiin reagoivan substituenttien väliseen *ortho*-asemaan, mutta PMDTA:n kanssa kompleksoitunut *sek*-butyylilitium reagoi formamimidiriiniryhmän *para*-asemaan. Havaittu regioselektiivisyys onkin todennäköisesti seurausta *tert*-butyylilitiumemäksen koordinaatiosta molempien ohjaavien ryhmien kanssa, kun taas PMDTA:n ja *sek*-butyylilitiumin muodostaman suurikokoisemman kompleksin reaktio tapahtui steerisesti vähemmän estyneeseen asemaan.



Kaavio 8: Valinnainen paikkaselektiivisyys Zhickinin ryhmän kehittämän *N,N*-di-isopropyyliformamimidiriiniryhmän ohjaamassa litioinnissa.²²

5.2 Happea sisältävät ohjaavat ryhmät

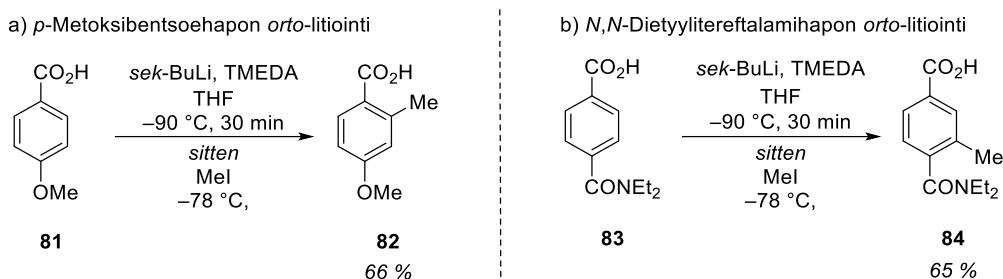
Happea sisältävistä ohjaavista ryhmistä ensimmäisenä löydettiin metoksiyryhmä, minkä jälkeen happea sisältävien ohjaavien ryhmien määrä on lisääntynyt merkittävästi (kuva 4).^{1,2,25,32,35,65,71} Metoksiyryhmän lisäksi happea sisältävistä ryhmistä myös metoksimetyylieetteriryhmää (MOM) sekä vapaata hydroksyyliyryhmää on hyödynnetty paljon esimerkiksi luonnonaineiden kokonaissynteeseissä (ks. luvut 7.2, 7.3 ja 7.5).^{32,35,71} Muihin kuvaissa 4 esitettyihin ohjaaviin ryhmiin verrattuna MOM-ryhmän etuja ovat sen voimakas *ortho*-ohjaavuus sekä mahdollisuus käyttää ryhmää samanaikaisesti alkoholien suojaamiseen. MOM-ryhmän muodostukseen yleisesti käytettävä MOMCl:n ongelma on kuitenkin reagenssin karsinogeenisuus sekä sen epäpuhtautena esiintyvän bis(kloorimetyyli)eetterin myrkyllisyys.⁷² Näistä syistä metoksimetyylieetterin käyttöä synteesissä on vähennetty huomattavasti viimeisten vuosikymmenten aikana, ja MOM-ryhmää onkin pyritty korvaamaan muilla ohjaavilla ryhmillä. Esimerkiksi fenolinen hydroksyyliyryhmä voidaan suojata metoksimetyylieetterin sijaan metoksiyryhmällä, joka voidaan tarvittaessa poistaa booritribromidin avulla melko miedoissa olosuhteissa.⁷¹ Karboksyylihapot ja epoksidit puolestaan luokitellaan heikoiksi ohjaaviksi ryhmiksi, ja niille helposti tapahtuvat sivureaktiot hankaloittavat näiden ryhmien käyttöä entisestään. Karboksyylihappojen väistämätön sivureaktio on sen happoryhmän deprotonoituminen, minkä jälkeen organolitiumemäs saattaa vielä tehdä nukleofilisen addition muodostuneeseen karboksylaattianioniin.⁶⁵ Epoksidiryhmä puolestaan deprotonoituu tyypillisesti hapen α -asemasta, ja ainoa onnistunut epoksidin osittainen *ortho*-litiointi onkin saavutettu vain steerisesti erittäin estyneellä *trans*-stilbeenioksidilla (ks. luku 6.1).²⁵



Kuva 4: Happea sisältäviä litiointia ohjaavia ryhmiä ja niiden *ortho*-ohjaavuuden suhteellisia voimakkuuksia.^{25,32,35,65,71}

Edellä kuvatuista karboksyylihappoon liittyvistä haasteista huolimatta Mortier ja Moyroud osoittivat vuonna 1994 ryhmän voivan toimia *ortho*-litiointia ohjaavana ryhmänä.⁶⁵ Heidän tutkimuksissaan *para*-metoksibentsoehapon (**81**) ja *sek*-butyyllitiumin välisen reaktion havaittiin muodostavan haluttua *ortho*-metalloitua tuotetta **82** alhaisissa lämpötiloissa (kaavio 9, a). Tämä intramolekulaarinen kilpailukoe osoitti myös karboksyyliyryhmän ohjaavan

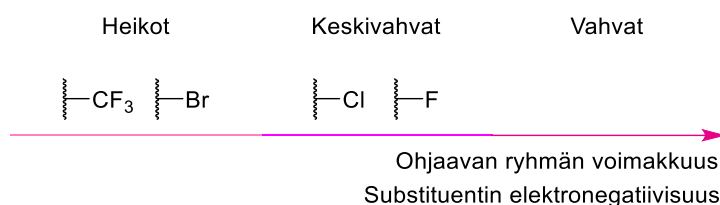
litiointireaktiota metoksyryhmää voimakkaammin, mikä saattaa johtua muodostuneen karboksylaattianionin lisääntyneestä kyvystä luovuttaa elektronitheyttä organolitiumemäkselle. Erittäin voimakkaana ohjaavana ryhmänä tunnettuun karbamaattiryhmään verrattuna karboksyyli-ryhmä oli kuitenkin huomattavasti heikommin ohjaava, ja 4-(dietyyli-karbamyyl) bentsoehapon (**83**) litiointireaktio johtikin lähes yksinomaan karbamaattiryhmän *orto*-asemasta funktionalisoituneen tuotteen **84** muodostumiseen (kaavio 9, b).



Kaavio 9: Bentsoehapon ja sen johdannaisten litiointireaktioita.⁶⁵

5.3 Halogeenit ohjaavina ryhminä

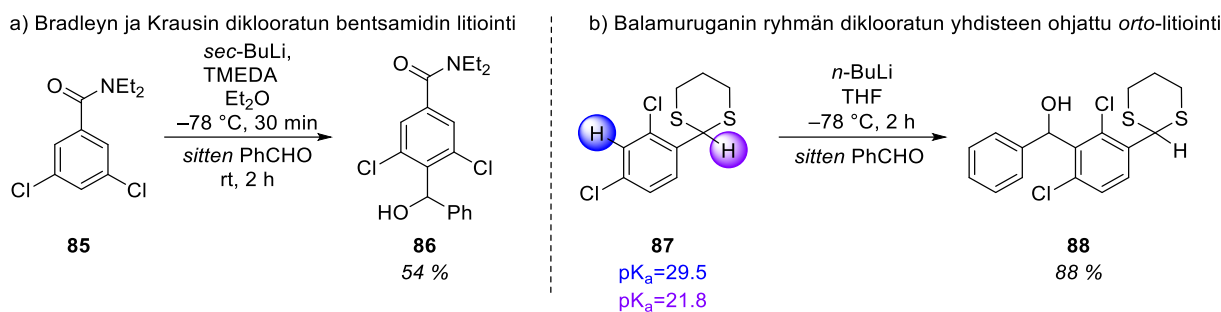
Halogeenit lukeutuvat jaksollisen järjestelmän elektronegatiivimpiin alkuaineisiin, ja voimakas elektronegatiivisuus vaikuttaakin merkittävästi halogeeneja sisältävien lähtöaineiden ohjattuihin *orto*-litiointireaktioihin. Halogeeneista elektronegatiivisimmat fluori- ja kloori-substituentit voidaan luokitella keskivahvoiksi ohjaaviksi ryhmiksi, kun taas vähemmän elektronegatiiviset bromi- ja trifluorimetyylisubstituentit ovat heikosti ohjaavia (kuva 5).^{73–76} Trifluorimetyyliryhmä on itse asiassa jopa niin heikosti elektronitheyttä puoleensavetävä, että substituentin suuri steerinen koko saattaa osoittautua reaktion regiokemian kannalta merkittävämmäksi tekijäksi.⁷⁵ Halogeenisubstituenteista erityisesti kloori ja bromi ovat hyödyllisiä jatkoreaktioiden kannalta, sillä niitä sisältäviä yhdisteitä voidaan käyttää esimerkiksi Grignard-reagenssien muodostamiseen sekä lähtöaineina monissa siirtymämetallikatalysoiduissa kytkentäreaktioissa.



Kuva 5: Litiointia ohjaavia halogeenisubstituenteja sekä niiden *orto*-ohjaavuuden suhteellisia voimakkuuksia.^{73–76}

Ohjatun *orto*-litioidinnin lisäksi halogeeneja sisältävät lähtöaineet voivat reagoida myös metalli-halogeenivaihdolla, eliminoitumalla sekä toisiintumalla.^{76,77} Näistä sivureaktioista metalli-halogeenivaihto johtaa elektrofiilin liittymiseen halogeenin paikalle, kun taas eliminaatio johtaa monissa tapauksissa useiden sivutuotteiden muodostumiseen bentsyynivälivaiheen kautta. Halogeenien toisiintuminen (engl. halogen dance) puolestaan johtaa negatiivisen varauksen siirtymiseen aryylirenkkaan happamimpaan kohtaan halogeenin migraation kautta. Tämä migraatio tapahtuu erityisesti raskaille halogeeneille jodille ja bromille, jotka ovat myös klooria ja fluoria parempia lähteviä ryhmiä.⁶⁴

Halogeenit toimivat ohjaavana ryhmänä erityisen tehokkaasti silloin, kun niiden *meta*-asemaan on liittynyt jokin toinen halogeeni. Tämä efekti on havaittu esimerkiksi Bradley'n ja Krausin 3,5-dikloori-*N,N*-dietylibentsamidilla (**85**) tehdyssä tutkimuksessa, jossa lähtöaineen **85** litioidinnin havaittiin ohjautuvan kloorien väliseen asemaan erittäin voimakkaana ohjaavana ryhmänä tunnetusta dietyyliamidista huolimatta (kaavio 10, a).⁷⁴ Samansuuntaisia tuloksia on saatu myös Thorntonin ja Jarmanin *N*-Boc-3,5-difluorianiliinilla tehdyistä tutkimuksista.⁷³ Balamurugan ryhmiseen osoitti puolestaan vuonna 2016 julkaisemassaan tutkimuksessa toisiinsa *meta*-asemassa olevien kloorien ohjaavan lähtöaineen **87** litiointireaktiota välissään olevaan *orto*-asemaan samassa molekyyllisessä olevan happaman ditiaanin protonin sijaan (kaavio 10, b).²⁶ Itse asiassa ryhmän DFT-laskennalla tehdyssä tutkimuksessa (Hartree-Fock -tai IEF-PCM/Bondi ($f = 1,20$) -menetelmä, B3LYP teorian taso, 6-311++G (2df, 2p) kantajoukko) ditiaanin protonin todettiin olevan jopa kloorien välistä *orto*-protonia happamampi, mikä tekee reaktion havaitusta regioselektiivisyydestä entistäkin merkittävämmän. Toisaalta kumman tahansa klooriatomin poisto lähtöaineesta **87** johti ainoastaan ditiaanin deprotonaation kautta muodostuneisiin tuotteisiin, mikä edelleen osoittaa halogeenien yhteisvaikutuksen tärkeyttä.

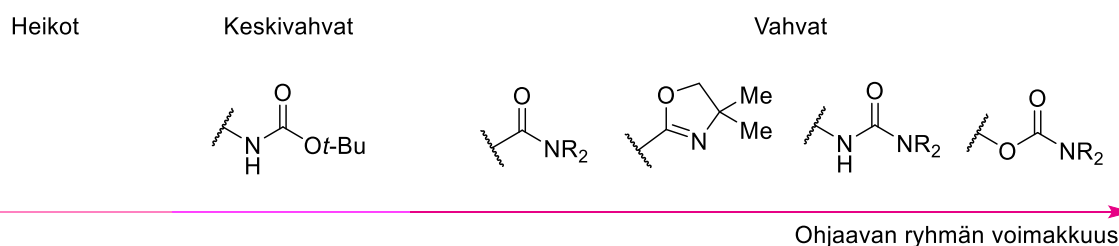


Kaavio 10: a) Bradleyn ja Krausin 3,5-dikloori-*N,N*-dietylibentsamidin litiointi ja b) Balamuruganin ryhmän happaman ditiaanin sisältävän lähtöaineen ohjattu *ortho*-litiointi.^{26,73}

Osoitettujen protonien happamuudet määritettiin laskennallisesti Hartree–Fock-menetelmän (B3LYP/6-311++G (2df, 2p)) ja IEF-PCM/Bondi ($f = 1,20$) -menetelmän (B3LYP/6-311++G (2df, 2 p)) avulla.

5.4 Happea sekä tyypeä sisältävät ohjaavat ryhmät

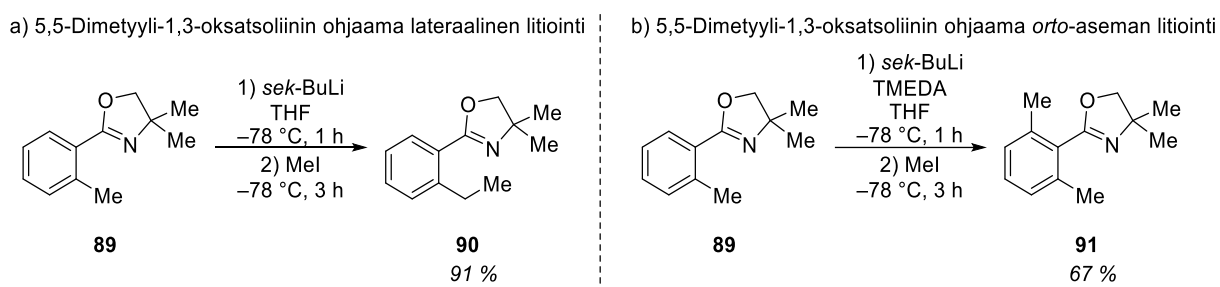
Useat happea ja tyypeä sisältävät ohjaavat ryhmät, kuten dimetyylioksatsoliiniryhmä, *tert*-butyylioksykarbonyyliryhmä sekä *N,N*-dietylikarbamaatti, luokitellaan vahvasti ohjaaviksi (kuva 6).^{78–82} Tämän lisäksi karbamaatteja ja ureoita voidaan käyttää myös alkoholien ja amiinien suojaryhminä. Happamia protoneja sisältävien karbamaattien *ortho*-litiointi voi kuitenkin osoittautua haasteelliseksi, sillä ensimmäisestä deprotonaatiosta muodostuvan anionin on havaittu olevan erittäin stabiili.³⁸ Näissä tilanteissa aromaattisen vedyn deprotonaatio vaatii usein reaktiolämpötilan nostoa -78 °C yläpuolelle, mikä kuitenkin saattaa altistaa lähtöainetta sivureaktioille.



Kuva 6: Happea ja tyypeä sisältäviä litiointia ohjaavia ryhmiä sekä niiden *ortho*-ohjaavuuden suhteellisia vahvuuksia.^{78–82}

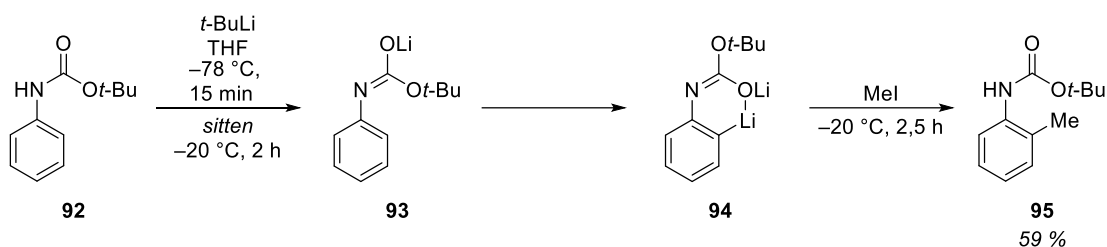
Dimetyylioksatsoliiniryhmä on useisiin muihin ohjaaviin ryhmiin verrattuna steerisesti suuri-kokoinen, ja sen syklinen rakenne rajoittaa ryhmän konformaatioiden muutoksia huomattavasti. Ohjaavan ryhmän suuri steerinen koko voi joissakin tilanteissa osoittautua haasteeksi, mutta toisaalta sitä voidaan hyödyntää myös valinnaisen paikkaselektiivisyyden kautta. Esi-

merkiksi Iwaon ryhmässä vuonna 2002 tehdyssä tutkimuksessa aromaattisen oksatsoliinin **89** litiointireaktion regiokemian havaittiin muuttuvan TMEDA:n lisäyksen seurauksena.⁷⁸ Pelkän *sek*-butyyllitiumin kanssa lähtöaineen **89** havaittiin deprotonoituvan ainoastaan aryyliarenkkaaseen liittyneestä metyyli-ryhmästä, mutta TMEDA:n lisäys reaktioseokseen johti *orto*-litioidun tuotteen **91** muodostumiseen (kaavio 11). Havaitun regioselektiivisyyden muutoksen selitettiin olevan seurausta emäkseen koordinoituneen TMEDA:n ja oksatsoliinin metyyliisivuketjujen steerisistä repulsiosta, mikä vähentyy huomattavasti *orto*-litiointiin johtavassa välivaiheessa.



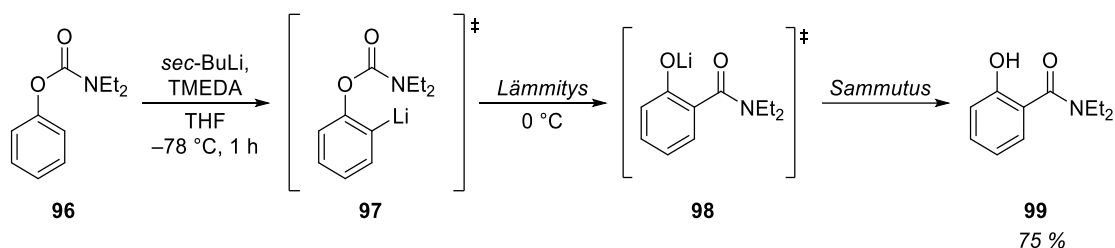
Kaavio 11: Iwaon ryhmän 5,5-dimetyyli-1,3-oksatsoliinin ohjaama a) lateraalinen litiointi ja b) *orto*-aseman litiointi.⁷⁸

tert-Butyylioksidikarbonyyliryhmä eli Boc on yksi yleisimmin käytetyistä amiinin suojaryhmistä. Boc-ryhmän soveltuvuutta litiointia ohjaavaksi ryhmäksi tutkittiin ensimmäisen kerran Venutin ryhmässä vuonna 1980, jolloin lähtöaineena käytettiin yksinkertaista *tert*-butyyli-fenyylidikarbamaattia (**92**) (kaavio 12).⁷⁹ Varsin pian tutkijat havaitsivat Boc-ryhmän ensimmäisestä deprotonaatiosta muodostuvan litiumkarbamaatin **93** olevan erittäin stabiili toista deprotonaatiota vastaan, ja aromaattisen renkaan deprotonaation onnistuikin vasta *tert*-butyyllitiumin avulla. Sopivien reaktio-olosuhteiden löydyttyä Muchowski ja Venuti saivat kuitenkin reaktion toimimaan useiden elektrofiilien kanssa, ja *orto*-substituoituja tuotteita (kuten **95**) voitiinkin eristää pääsääntöisesti hyvillä saannoilla. Myöhemmin tehdyissä tutkimuksissa reaktion toistaminen osoittautui kuitenkin hankalaksi, ja *tert*-butyylioksidikarbonyylin *orto*-asemasta substituoitujen tuotteiden saannot jäivätkin järjestään Muchowskin ja Venutin raportoimien alapuolelle.³⁸ Vasta Stanettyn ryhmässä tehty järjestelmällinen optimointi osoitti aromaattisen renkaan deprotonaation etenevän litiumkarbamaatin stabiilisuudesta johtuen vasta Muchowskin ja Venutin reaktiota korkeammassa lämpötiloissa.



Kaavio 12: Boc-karbamaatin ohjaama *orto*-litiointi.⁷⁹

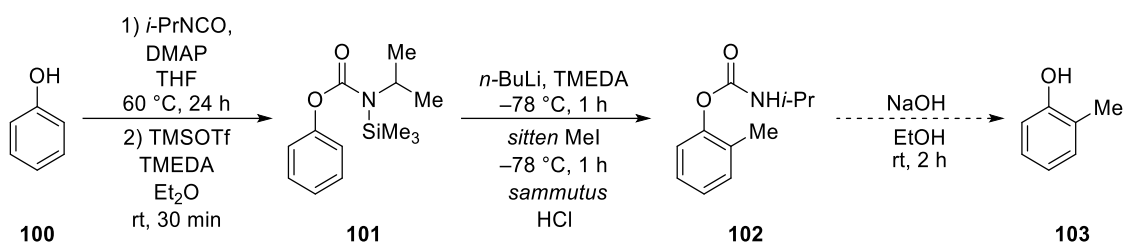
tert-Butyylioksykarbonyyliryhmästä poiketen *N,N*-dietyylikarbamaattiryhmä ei sisällä happamia protoneja, minkä vuoksi se ei myöskään deprotonoidu butyyllitiumemästen kanssa. *N,N*-dietyylikarbamaattiryhmä onkin erittäin monikäyttöinen hapen suojaryhmä, jota pidetään samanaikaisesti yhtenä voimakkaimmista litiointia ohjaavista ryhmistä. Tavallisen ohjatun *orto*-litiointireaktion lisäksi Snieckus havaitsi vuonna 1983 karbamaattien ja organolitiumreagenssien reaktion muodostavan *orto*-amideja **99** reaktiolämpötilan noustessa (kaavio 13).⁸⁰ Amidien muodostumisen pääteltiin etenevän lähtöaineen **96** *orto*-deprotonaatiota seuraavan toisiintumisreaktion kautta, joka nimettiin anioniseksi karbo-Fries-toisiintumiseksi aikaisemmin tunnetun Fries-toisiintumisen mukaan. Toisiintumisreaktion kannalta tärkeä tekijä on karbonyyliin sitoutunut elektronitheyttä luovuttava ryhmä, joka deaktivoi karbonyyliryhmää organolitiumemäksen mahdollista nukleofiilistä hyökkäystä kohtaan. Näin ollen karbamaattien lisäksi myös niitä rakenteellisesti muistuttavien karboksylaattien ja karbonaatien on havaittu reagoivan anionisen karbo-Fries-toisiintumisen kautta.⁸³



Kaavio 13: Sniekusin ryhmän löytämä karbamaattien anioninen karbo-Fries toisiintuminen.⁸⁰

N,N-dietyylikarbamaatin alttius migraatiolle voi olla kyseisen ohjaavan ryhmän heikkous ja asettaa rajoitteita erityisesti käytettävän reaktiolämpötilan suhteen. Näiden rajoitteiden kiertämiseksi Hoppe tutkimusryhmineen päätyi vuonna 2001 kehittämään dietyylikarbamaatista johdetun *N*-isopropyyli-*N*-trimetyylisilyylikarbamaatin, jonka havaittiin olevan huomattavasti stabiilimpi migraatiota vastaan.⁸¹ Karbamaatti oli myös helppo valmistaa muuttamalla fenoli (**100**) ensin isopropyylisyanaatin avulla isopropyylikarbamaatiksi, jonka silyylisuojaus johti halutun ohjaavan ryhmän sisältävään välivaiheeseen **101** (kaavio 14). Tämän jälkeen *in situ*

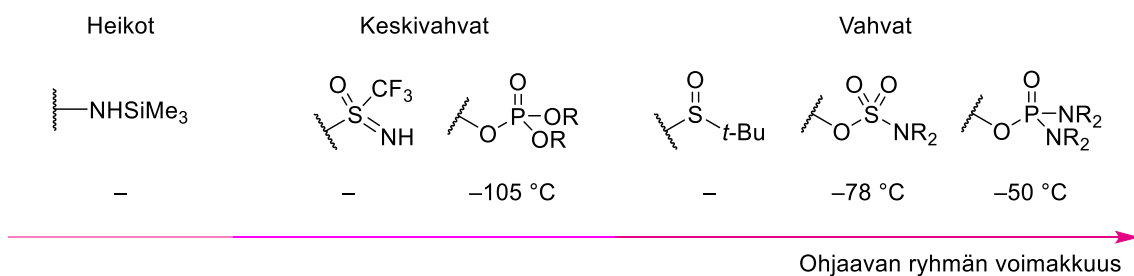
-muodostettua silyylisuojaattua karbamaattia voitiin käyttää ohjaavana ryhmänä yhdisteen **101** *orto*-aseman funktionalisoinnissa, ja elektrofiilin lisäyksen jälkeen reaktion hapen sammutus vapautti karbamaatin **102**. Tarvittaessa karbamaatti voidaan vielä hydrolysoida emäksisissä olosuhteissa, jolloin tuotteena muodostuu fenolijohdannainen **103**. Hoppen tutkimuksissa kehitetty karbamaatti toimi siis paitsi litiointia ohjaavana ryhmänä myös fenolin suojaryhmänä. Toinen tutkimuksessa käytetty hyödyllinen strategia oli karbamaatin happaman protonin korvaaminen trimetyylisilyyliryhmällä, mikä estää karbamaatin hajoamisen organolitiumreagenssin vaikutuksesta. Silyylisuojausta voidaan tarvittaessa käyttää myös muiden happamia protoneja sisältävien ryhmien kanssa, jolloin ensimmäinen deprotonaatio voidaan välttää ja halutun *orto*-aseman deprotonaatiota mahdollisesti helpottaa.



Kaavio 14: Hoppen ryhmässä kehitetty *N*-isopropyyli-*N*-trimetyylisilyylikarbamaatin ohjaama *orto*-litiointireaktio.⁸¹

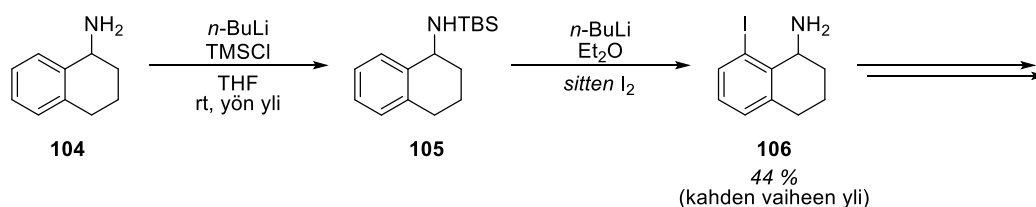
5.5 Piitä, rikkiä ja fosforia sisältäviä ohjaavia ryhmiä

Rikki ja fosfori esiintyvät ohjaavissa ryhmissä usein yhdessä hapen kanssa, jolloin muodostuu useita vahvoja ohjaavia ryhmiä (kuva 7).^{52,63,84–86} Näistä ryhmistä sulfamaatit, fosfaatit ja fosforiamidaatit voivat kuitenkin toimia hyvinä lähtevinä ryhminä, mikä johtaa helposti hallitsemattomaan sivutuotteiden muodostumiseen.^{63,85} Eliminaatiota voidaan kuitenkin vähentää suorittamalla reaktiot erittäin alhaisissa lämpötiloissa. Eliminaation lisäksi kyseiset ryhmät voivat reagoida myös anionisen tio-Fries- tai fosfo-Fries-toisiintumisen kautta, mikä johtaa vastaavien sulfonamidien, fosfonaattien ja fosfoamidaattien muodostumiseen. Sen sijaan (*S*)-*tert*-butyylifenyyylisulfoksidi ja NH *S*-trifluorimetyylisulfosimidi ovat huomattavasti stabiilimpia ohjaavia ryhmiä molempia edellä mainittuja sivureaktioita vastaan myös korkeissa lämpötiloissa.^{52,86}



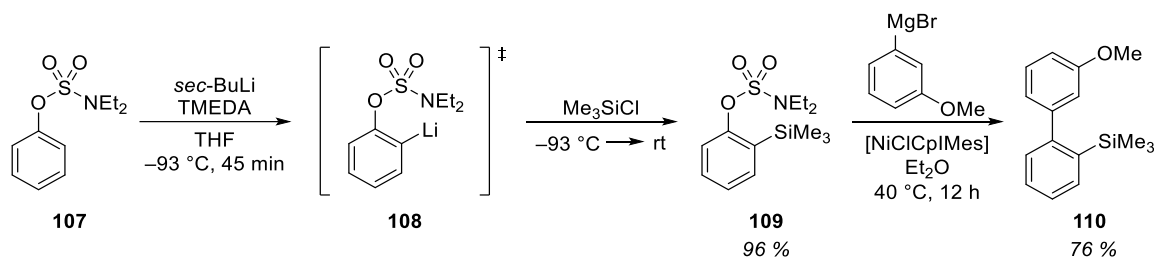
Kuva 7: Piitä, rikkia ja fosforia sisältäviä litiointia ohjaavia ryhmiä, niiden *ortho*-ohjaavuuden suhteellisia vahvuiksi sekä ryhmän eliminaatioon tarvittavia lämpötiloja.^{52,63,84–86}

Aikaisemmin reaktiivisten kohtien suojaukseen käytetyn trimetyylisilyyliryhmän on osoitettu toimivan myös litiointireaktioiden ohjaamisessa. Esimerkki tästä on saatu Zhoun ryhmän vuonna 2018 julkaisemasta tutkimuksesta, jossa pyrittiin valmistamaan *ortho*-asemasta jodatua amiinia **106** ryhmän kulta- ja hopeakatalyyttien ligandin esiasteena. Ligandin synteesi aloitettiin suojaamalla lähtöaineen **104** vapaa amiini TBS-kloridin avulla *tert*-butyyli-dimetyylisilamiiniksi **105**, ja liuottimen vaihdon jälkeen muodostuneen raakatuotteen annettiin reagoida ohjatussa *ortho*-litiointireaktiossa (kaavio 15).⁸⁴ Elektrofiilinä käytetyn jodin lisäyksen ja TBS-ryhmän poiston jälkeen haluttua välituotetta **106** saatiin eristettyä kuitenkin vain melko heikolla saannolla. Mahdollinen selitys reaktion alhaiselle saannolle saattaakin olla amiinin **104** epätäydellinen suojaus, mikä seurauksena raakatuotteeseen jäänyt lähtöaine **104** voisi protonoida organolitiumreagenssin. Tämän mahdollisen sivureaktion välttämiseksi silyyliyhdiste **105** kannattaisikin ehdottomasti eristää ja puhdistaa ennen litiointireaktiota. Lisäksi trimetyylisilyyliryhmän *ortho*-ohjaavuus ei välttämättä ole riittävän voimakas estääkseen molekyylin muiden asemien deprotonaatiota, mikä voisi johtaa sivutuotteiden muodostumiseen. Trimetyylisilyylin sijaan ohjattua *ortho*-litiointia kannattaisikin yrittää suorittaa jollakin muulla typen suojaryhmällä, kuten Boc-karbamaatilla, joka lisätään tuotteeseen **106** seuraavassa reaktiossa.



Kaavio 15: Amiinin TBS-suojaus ja silyloidun yhdisteen **105** litiointi osana Zhoun ryhmän tutkimuksia.⁸⁴

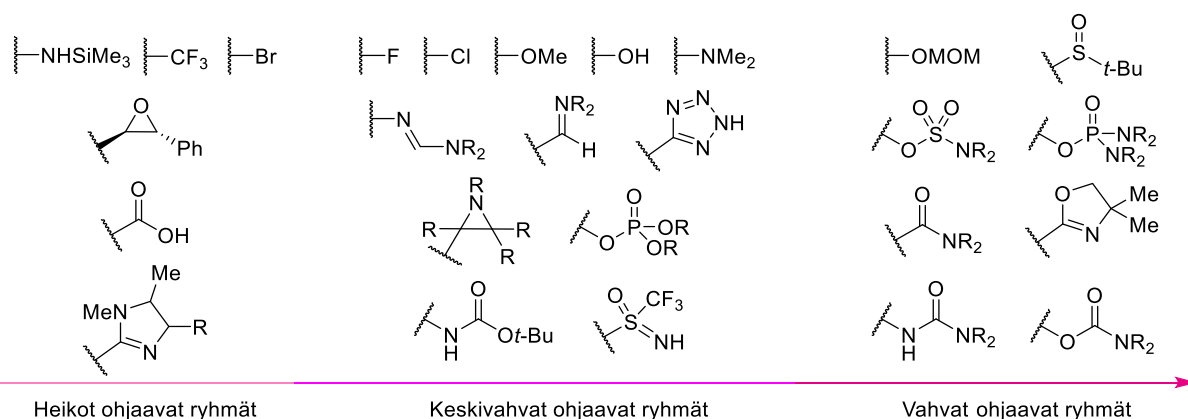
O-sulfamaatti puolestaan on erittäin vahva ohjaava ryhmä, joka kehitettiin Snieckusin tutkimusryhmässä vuonna 2005 (kaavio 16).⁸⁵ Näissä kokeissa lähtöaineen **107** alhaisissa lämpötiloissa suoritettavat reaktiot tuottivat odotetusti *orto*-asemasta funktionalisoituja tuotteita, kuten **109**. Saaduista primaarisista litiointituotteista voitiin edelleen valmistaa tuotteen **110** kaltaisia biaryyliyhdisteitä Kumada–Corriu-kytkentäreaktioilla. *O*-sulfamaatin suurin heikkous on kuitenkin sen alttius eliminaatiolle, minkä vuoksi litiointireaktiot täytyy suorittaa erittäin alhaisissa lämpötiloissa.



Kaavio 16: Snieckusin tutkimusryhmässä kehitetyn *O*-sulfamaatin ohjaama litiointireaktio ja sitä seurannut Kumada–Corriu-kytkentäreaktio.⁸⁵

5.6 Yhteenveto ohjaavista ryhmistä

Vuosien kuluessa ohjaavia ryhmiä on kehitetty useita kymmeniä, joita rakenteellisesta monimuotoisuudesta huolimatta yhdistää niissä esiintyvät heteroatomit. Useiden erilaisten ohjaavien ryhmien olemassaolo mahdollistaa ohjatun *orto*-litiointin suorittamisen joko lähtöaineessa jo valmiiksi olevien tai niihin helposti liitettävien ryhmien ohjaamana. Luvussa 5 käsitellyt ohjaavat ryhmät on koottu kuvaan 8 ja jaoteltu kolmeen kategoriaan niiden voimakkuuden mukaan.



Kuva 8: Yhteenveto luvussa 5 käsitellyistä ohjaavista ryhmistä.

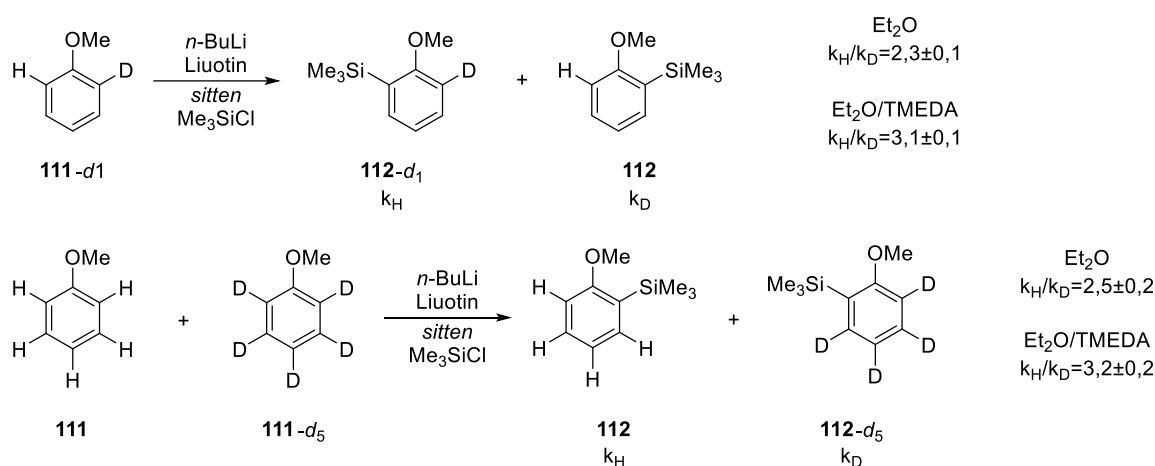
6 Reaktiomekanismin tutkimus

Ohjatun *orto*-litioinnin monipuolisesta tutkimuksesta huolimatta reaktiolle ei ole voitu tähän päivään mennessä esittää yhtä yleisesti hyväksyttyä mekanismia, vaan tutkimusala on jakautunut useisiin keskenään kilpaileviin mekanismiehdotuksiin. Varhaisin ohjatulle *orto*-litioinnille ehdotettu mekanismi pohjautui metalliatomien ja vapaita elektronipareja sisältävien heteroatomien väliseen koordinaatioon, mikä on voitu havaita kokeellisesti esimerkiksi yksikideröntgenkristallografian ja NMR-spektroskopian avulla.^{87,88} Koordinaatioon perustuvassa mallissa litiointi etenisi kaksivaiheisella mekanismilla, jossa *orto*-selektiivisyys olisi seurausta organolitiiumemäksen kompleksaatiosta lähtöaineessa olevien ohjaavien ryhmien kanssa.⁸⁹ Joitakin vuosia myöhemmin Beak ja Meyers nimesivät tämän *orto*-selektiivisyyteen johtavan ilmiön kompleksin indusoimaksi läheisyysfektiksi (engl. complex induced proximity effect, CIPE), ja vuosien kuluessa esikompleksaation kautta etenevä mekanismi on tullut tunnetuksi myös Roberts–Curtin-mekanismina.^{89,90} Myöhemmin esikompleksoitumisen merkitystä litioinnin mekanismeissa on kuitenkin alettu kyseenalaistaa ja kilpailevassa mekanismiehdotuksessa ohjaavien ryhmien toiminnan esitetään perustuvan ainoastaan niiden *orto*-protonien happamuutta lisäävään vaikutukseen.⁵ Schleyerin laskennallisiin tuloksiin perustuvassa kineettisesti edistetyssä metallaatiossa (engl. kinetically enhanced metalation) reaktion esitetään puolestaan kulkevan vetyatomien migraation kautta.⁶ Osa tutkimustuloksista viittaa myös ohjatun *orto*-litioinnin mekanismin vaihtelevan lähtöaineesta riippuen.⁸⁷ Seuraavissa kappaleissa käsitellään ohjatun *orto*-litioinnin tutkimukseen käytettyjä kokeellisia menetelmiä ja verrataan niistä saatuja tuloksia edellä esiteltyihin mekanismiehdotuksiin.

6.1 Kineettinen isotooppiefekti

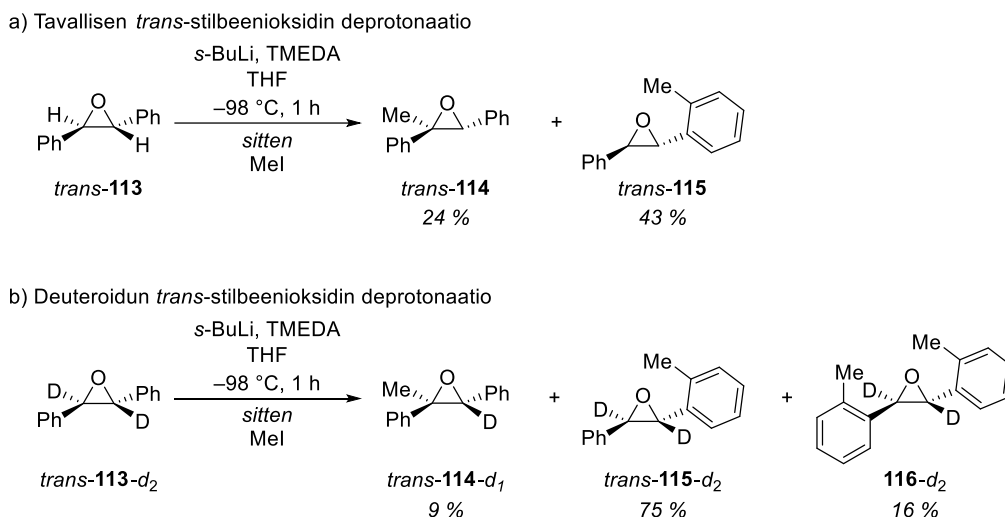
Kineettistä isotooppiefektiä on hyödynnetty ohjatun *orto*-litioinnin reaktiomekanismin tutkimuksessa muun muassa Stratakisin ryhmän vuonna 1986 julkaisemassa artikkelissa.⁹¹ Tutkimuksen yhtenä merkittävimmistä lähtökohdista toimi Beakin ryhmässä neljä vuotta aikaisemmin tehty tutkimus, jossa intra- ja intermolekulaarisia isotooppiefektejä vertailemalla bentsyyllisen urean α -deprotonaation oli päätelty etenevän esikompleksaation kautta.⁹² Omasa tutkimuksessaan Beak piti mahdollisena laajentaa saamiaan tuloksia koskemaan myös ohjattua *orto*-litiointia, mutta Stratakisin ryhmässä mitattujen lähes samansuuruisten intra- ja intermolekulaaristen isotooppiefektien perusteella ei kuitenkaan voitu tehdä eroa reaktion yksi- ja monivaiheisten mekanismiehdotusten välille (kaavio 17).⁹¹ TMEDA:n lisäys reak-

tioseokseen nopeutti reaktiota ja suurensi hieman havaittuja isotooppiefektejä, mutta tässäkin tapauksessa intra- ja intermolekulaariset isotooppiefektit pysyivät suhteessa samansuuruisina. Kaikissa tapauksissa kineettisen isotooppiefektin havaittiin kuitenkin olevan positiivinen, mikä viittaa *orto*-aseman deprotonaation tapahtuvan reaktionopeutta rajoittavassa vaiheessa. Reaktion kineettisestä isotooppiefektistä saatuja tuloksia hämmentää kuitenkin lisää Collumin ryhmän tutkimus, jossa anisolin litiointireaktion intermolekulaarisen isotooppiefektin määritettiin olevan moninkertainen ($k_H/k_D=20-30$) Stratakisin ryhmän raportoimaan verrattuna.⁵ Näitä täysin toisistaan poikkeavia arvoja ei kuitenkaan osattu selittää, ja osittain puutteellisten reaktio-olosuhteiden raportoinnin vuoksi esimerkiksi käytetyn liuottimen tai reaktiolämpötilan osuutta tuloksiin on vaikeaa arvioida.



Kaavio 17: Stratakisin anisolin intra- ja intermolekulaariset kineettiset isotooppiefektit.⁹¹

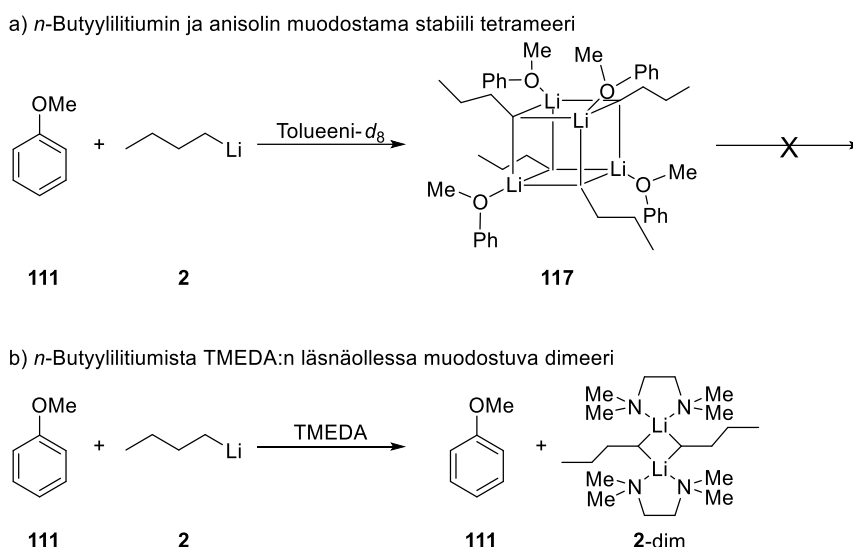
Ohjatun *orto*-litioinnin kineettisestä isotooppiefektistä on saatu kuitenkin tietoa myös muista tutkimuksista. Salomonen ryhmän vuonna 2004 julkaisemassa tutkimuksessa *trans*-stilbeenioksidin (**113-d₂**) α -aseman deuteroinnin havaittiin parantavan merkittävästi *orto*-litiointituotteen **115-d₂** saantoa deuterioimattomaan lähtöaineeseen verrattuna (kaavio 18, a ja b).²⁵ Epoksidin α -aseman deuterointi vaikuttaakin siis hidastavan kyseisen kohdan deprotonaatiota, jolloin reaktio alkaa suosia fenyylirenkaan *orto*-asemaa. Erityisen huomionarvoista oli myös *trans*-stilbeenioksidin molemmista fenyylirenkaista substituoidun tuotteen **116-d₂** nousu reaktion merkittävimmäksi sivutuotteeksi. Samansuuntaisia tuloksia deuteroinnin vaikutuksesta reaktion regiokemiaan on saatu myös muissa ryhmissä, joiden perusteella deuteriumin onkin esitetty toimivan suojaryhmän tavoin molekyylin reaktiivisimman aseman deprotonaatiota vastaan.⁹³



Kaavio 18: a) Salomonen ryhmän *trans*-stilbeenioksidin sekä
b) deuteroidun *trans*-stilbeenioksidin litiointireaktiot.²⁵

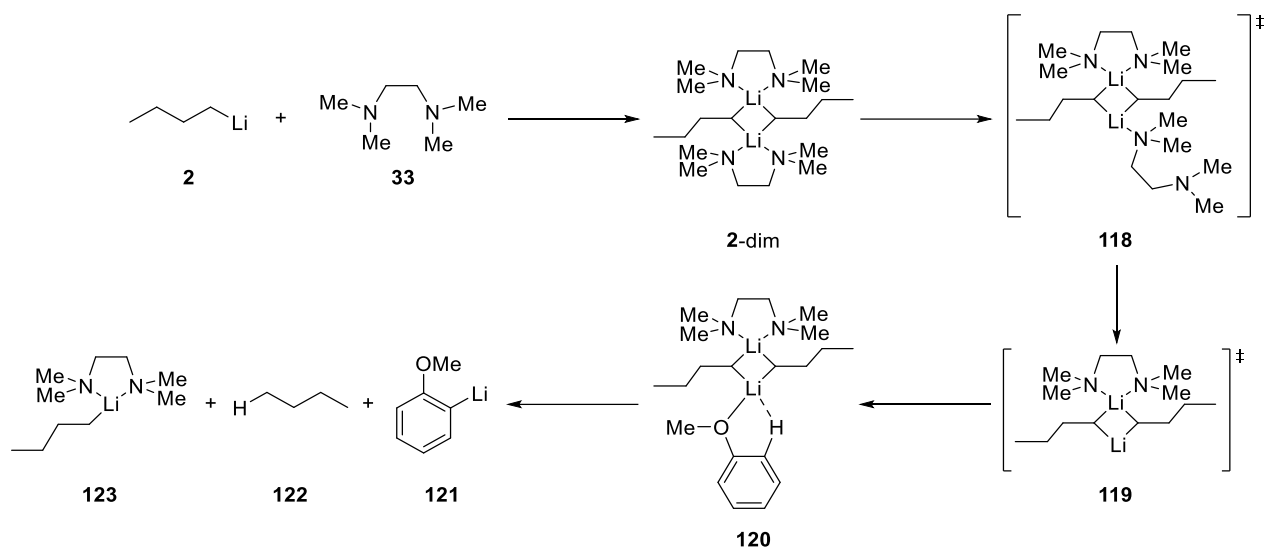
6.2 NMR-kinetiikka

NMR-kinetiikkaa on käytetty ohjatun *orto*-litiointin tutkimukseen esimerkiksi Bauerin ja Schleyerin vuonna 1989 julkaisemassa artikkelissa.⁸⁷ Nämä tutkimukset osoittivat selkeitä muutoksia anisolin (**111**) sekä *n*-butyyllitiumin ¹H-NMR signaaleissa emäslisäyksen jälkeen. Reaktiomekanismin päättelyn kannalta merkittävimpiä havaintoja olivat anisolin metoksiprotonien sekä *orto*-asemassa olevien protonien signaalien siirtyminen alakentälle, mikä viittaa *n*-butyyllitiumin vuorovaikuttavan näiden protonien kanssa. Edellä mainittujen protonien sekä litiumin välinen vuorovaikutus voitiin havaita myös heteronuklearisessa ¹H,⁶Li-HOESY-mittauksessa, jossa aromaattisen *orto*-protonin ja litiumin välillä havaittiin selkeä korrelaatio. Anisolin ja *n*-butyyllitiumin muodostama kompleksi tunnistettiin anisolin ¹³C-siirtymien perusteella tetrameeriksi **117**, joka esiintyi kuutiollisena rakenteena (kaavio 19, a). Selkeästä koordinaatiosta huolimatta anisoli ei deprotonoitunut huoneenlämpötilassa tunnin aikana, ja reaktioseokseen lisätty emäsyylimäärä osoitti kompleksiin sitoutuneiden butyyllitiumien vaihtuvan hyvin hitaasti. Näiden havaintojen pohjalta muodostuvan tetrameerin **117** todettiin olevan erittäin stabiili kyseisissä reaktio-olosuhteissa, mitä voidaan pitää hyvin yllättävänä havaintona. TMEDA:n lisäys reaktioseokseen sen sijaan muutti lähtöaineiden reaktiivisuuksia huomattavasti ja johti anisolin nopeaan deprotonoitumiseen jo alle 0 °C lämpötilassa. Reaktioiden seuranta ¹H- ja HOESY-mittauksilla ei kuitenkaan antanut merkkejä anisolin ja butyyllitiumin välisistä vuorovaikutuksista, vaan butyyllitiumemäs oli sitoutunut TMEDA:n kanssa muodostuviksi dimeereiksi (kaavio 19, b).



Kaavio 19: Bauerin ryhmän NMR-tutkimuksissa havaitsema aggregaatio.⁸⁷

TMEDA:a sisältävä reaktio jätti useita avoimia kysymyksiä mekanismistaan, sillä reaktio vaikuttaa etenevän ilman minkäänlaista vuorovaikutusta anisolin ja butyylilitiumemäksen välillä. Alkuperäisen artikkelin kirjoittajat arvelivat reaktion etenevän jonkin erittäin reaktiivisen, NMR:n aikaskaalassa näkymättömän välivaiheen kautta.⁸⁷ Tällainen välivaihe saattaisi olla toisen TMEDA:n dissosioitumisen jälkeen muodostuva heterodimeeri **120**, jossa anisoli voisi toimia toisena *n*-butyylilitiumin kaksihampaisena ligandina (kaavio 20). Tätä teoriaa tukisi se, että TMEDA:n tiedetään olevan heikko yksihampainen ligandi, mikä voisi mahdollistaa ligandin dissosiaation siirtymätilasta **118**. Toisaalta lähtötilanteessa TMEDA on sitoutunut butyylilitiumreagenssiin kaksihampaisesti, ja toisen hampaan irrottua sen uudelleenkinnittyminen vaikuttaisikin todennäköisemmältä kuin koko ligandin dissosioituminen. Lisäksi heterodimeerin **120** muodostuminen vaatisi reaktioseoksessa olevan anisolin liittymistä siirtymätilaan **119** TMEDA:n sijaan. Mikäli litiointi todella etenisi kyseisen mekanismin kautta, reaktioseokseen lisättävän TMEDA:n pitäisi hidastaa reaktiota vähentämällä välivaiheen **120** muodostumista. TMEDA-ylimäärän vaikutusta reaktionopeuteen pitäisikin olla kohtalaisen helppoa tutkia kokeellisesti, ja onkin hieman yllättävää, ettei Bauerin ryhmästä ainakaan raportoitu tämän kontrollikokeen tuloksia.



Kaavio 20: Bauerin ryhmän esittämä mekanismi anisolin ja *n*-butyylilitiumin väliselle reaktiolle TMEDA:n läsnäollessa.⁸⁷

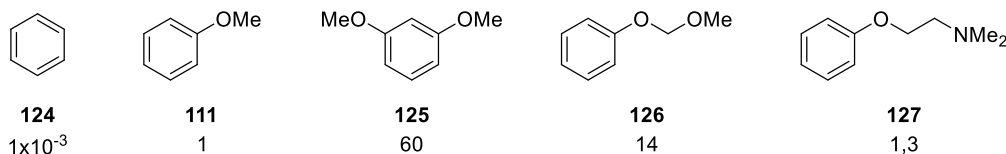
Fluorin tunnetaan monien muiden substituenttien tavoin ohjaavan aryyliyhdisteiden litiointia *orto*-asemaansa, mutta fluorin *orto*-ohjaavuuden on esitetty perustuvan ainoastaan *orto*-aseman happamoitumiseen induktiivisen efektin seurauksena. Fluoribentseenin ja *n*-butyylilitiumin välisen reaktion seuranta NMR:llä tukikin tätä teoriaa, sillä reaktioseoksesta mitatut ^1H - ja $^1\text{H}, ^6\text{Li}$ - HOESY- spektrit eivät osoittaneet minkäänlaista koordinaatiota lähtöaineiden välillä.⁸⁷ Puhtaassa toluenissa *n*-butyylilitiumin havaittiin muodostavan heksameerejä, jotka kuitenkin dissosioituivat dimeereiksi TMEDA:n lisäyksen jälkeen. Kuten anisoliinkin tapauksessa litiointireaktio eteni NMR:llä havaittavien vuorovaikutusten puutteesta huolimatta, joskin fluoribentseeni reagoi huomattavasti anisolia hitaammin. NMR-kinetiikalla saadut tulokset eivät siis lopulta antaneet viitteitä anisolin tai fluoribentseenin litiointireaktion mekaniismista.

6.3 Suhteelliset reaktionopeudet ja reaktionopeusyhtälö

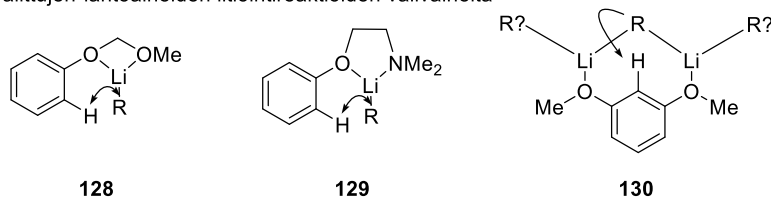
Bentseenin sekä alkoksisubstituoitujen bentseenijohdannaisten ja *n*-butyylilitiumin välisen reaktion suhteellisista reaktionopeuksista ja reaktionopeusyhtälöstä voidaan tehdä joitakin päätelmiä ohjatun *orto*-litiointin mekaniismista. Lähtöaineiden suhteellisia reaktionopeuksia tarkasteltaessa substituomattoman bentseenirenkaan (**124**) havaitaan reagoivan melko hitaasti, mutta alkoksisubstituentin lisääminen aryyliarenkaaseen nopeuttaa reaktiota huomattavasti (kuva 9, a).⁵ Anisolin (**111**) lisääntyneen reaktionopeuden perusteella ei kuitenkaan voida olla varmoja siitä, johtuuko kasvanut reaktionopeus organolitiiumemäksen koordinoitumisesta

metoksiryhmän happeen reaktion välivaiheessa vaiko metoksiryhmän induktiivisesta efektiivisistä. MOM-etteriä sisältävän lähtöaineen **126** huomattavasti kasvanut reaktionopeus voisi periaatteessa selittyä organolitiumreagenssin sitoutumisella MOM-ryhmän molempiin happiatomeihin, mutta tällöin reaktio kulkisi kineettisesti epäsuotuisan nelirenkaisen välivaiheen **128** kautta (kuva 9, b). Lisäksi *N,N*-dimetyyli-2-fenoksietaani-1-amiini (**127**) reagoi huomattavasti MOM-etteriä **126** hitaammin, vaikka reaktion pitäisi kulkea kineettisesti suotuisan viisirenkaisen välivaiheen **129** kautta. Vertailluista lähtöaineista nopeimmin reagoivan 1,3-di-metoksibentseenin (**125**) koordinaatio puolestaan vaatisi organolitiumreagenssin sitoutumista lähtöaineen kumpaankin metoksiryhmään (välivaihe **130**), jonka muodostuminen vaikuttaa niin ikään kineettisesti epäsuotuisalta happiatomien suuren avaruudellisen etäisyyden vuoksi. Suhteellisia reaktionopeuksia vertailemalla vaikuttaisikin siis siltä, että aromaattisissa lähtöaineissa olevat ohjaavat ryhmät nopeuttavat litiointireaktiota nimenomaan deprotonoituvaa *orto*-protonia happamoittamalla.

a) Bentseenin ja alkoksisubstituoitujen yhdisteiden *orto*-litiointireaktioiden suhteellisia nopeuksia



b) Valittujen lähtöaineiden litiointireaktioiden välivaiheita



Kuva 9: a) Bentseenin ja alkoksisubstituoitujen aryyliyhdisteiden *orto*-litiointireaktioiden suhteellisia nopeuksia sekä b) valittujen lähtöaineiden litiointireaktioiden välivaiheita.⁵

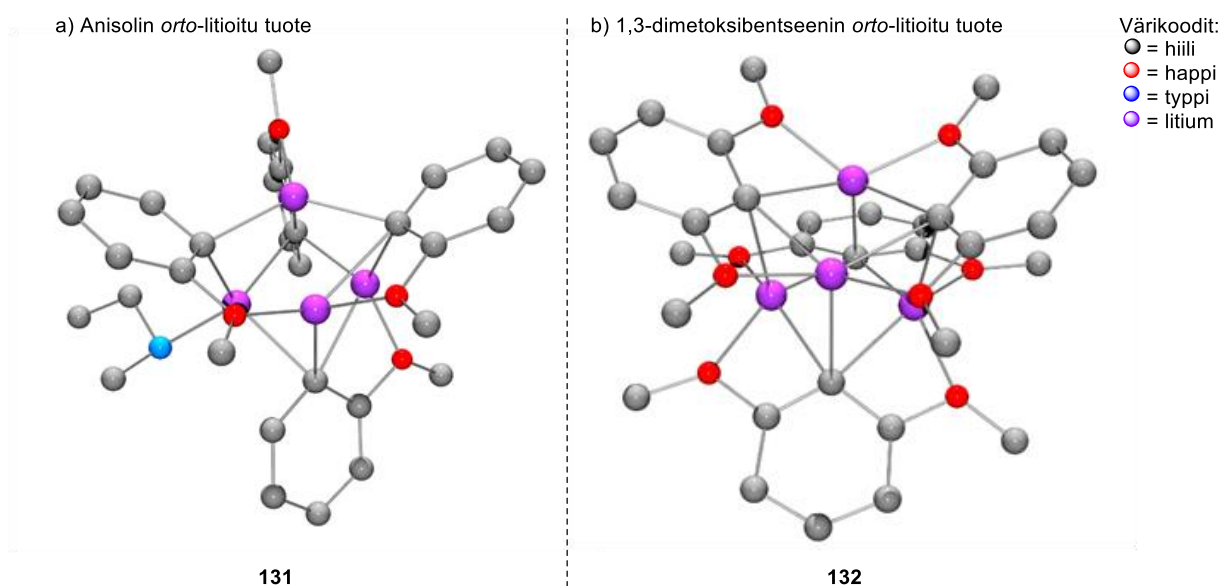
Huolimatta lähtöaineiden **111** ja **124–127** huomattavasti vaihtelevista reaktionopeuksista kaikkien lähtöaineiden litiointireaktioiden havaittiin noudattavan samaa reaktionopeusyhtälöä (yhtälö 1).⁵ Muodostetusta reaktionopeusyhtälöstä reaktion havaitaan olevan ensimmäistä kertaluokkaa organolitiumreagenssin ja aromaattisen lähtöaineen suhteen sekä efektiivisesti nollatta kertaluokkaa TMEDA:n suhteen. Käytännössä reaktionopeuksien havaittiin kuitenkin nousevan hieman TMEDA:n konsentraation kasvaessa, mutta havaittu nousu saattaa olla seurausta myös aikaisemmin dokumentoitujen tapausten tavoin muutoksista liuotinsysteemin dielektrisissä tekijöissä.⁹⁴

$$\frac{-d[\text{Ar-H}]}{dt} = k'[\text{ArH}]^1[\text{BuLi}]^1[\text{TMEDA}]^0 \quad (1)$$

Reaktionopeuslausekkeen perusteella tutkittujen lähtöaineiden litiointireaktioiden pääteltiin kulkevan $[(n\text{-BuLi})_2(\text{TMEDA})_2(\text{Ar-H})]$ -tyyppisten välivaiheiden kautta.⁵ Näiden välivaiheiden rakenteissa kaksi butyyllitiumemästä ja kaksi TMEDA:a olisi sitoutunut yhteen aromaattiseen lähtöainemolekyylisiin, mikä ei kuitenkaan vastaa Bauerin NMR-kineettisten tutkimuksien pohjalta esittämän välivaiheen rakennetta.⁸⁷ Stoikiometrian lisäksi reaktionopeuslausekkeesta ei kuitenkaan saada tarkempaa tietoa reaktion välivaiheen rakenteesta tai sen muodostumiseen johtavista tapahtumista.

6.4 Yksikideröntgenkristallografiset tutkimukset

Yksikideröntgenkristallografiaa on käytetty ohjatun *orto*-litioidinnin tutkimukseen esimerkiksi Harderin vuonna 1988 julkaisemissa artikkeleissa, joissa onnistuttiin mittaamaan sekä anisolin että 1,3-dimetoksibentseenin litioitujen välituotteiden kiderakenteet.^{88,95} Mitatun kiderakenteen perusteella litioidun anisolin havaittiin muodostavan TMEDA:n silloittamia tetrameerejä **131**, joissa aryyliareenien propellimainen järjestäytyminen on selkeästi häiriintynyt steeristen tekijöiden vaikutuksesta (kuva 10, a).⁹⁵ Tämän vuoksi kaikki tetrameerissä olevat litiumatomit ovat keskenään erilaisissa koordinaatiopiireissä. Litioidusta 1,3-dimetoksibentseenistä mitatussa kiderakenteessa molekyylit sen sijaan muodostivat erittäin säännöllisen tetrameerisen rakenteen **132**, joka osoittaa vain pieniä poikkeamia ideaalisesta kuutiollisesta hilasta (kuva 10, b).⁸⁸ 1,3-dimetoksibentseenin kiderakenne muistuttaa rakenteeltaan myös ehdotettua välivaihetta **130**, jossa aromaattinen lähtöaine on kompleksoitunut organolitiumemäkseen molempien metoksiryhmiensä välityksellä. Vaikka mitatussa kiderakenteessa kompleksaatio ei johdakaan reaktioon, viittaa se silti kyseisen kompleksin muodostumisen olevan mahdollista myös reaktion välivaiheessa.



Kuva 10: Litioitujen a) anisolin ja b) 1,3-dimetoksibentseenin muodostamat rakenteet.^{88,95}

Yhdiste **131** kiteytyi TMEDA:n silloittamien tetrameerien sentrosymmetrisesti yhdistyneinä rakenteena, josta selvyuden vuoksi on esitetty vain toinen puoli ja osa siltaavasta hiilivetyketjusta. Yhdiste **132** kiteytyi toisistaan irrallisina sentrosymmetrisinä tetrameereinä, joista on esitetty vain toinen. Alkuperäiset rakenteet haettu CDCC-tietokannasta tunnisteilla GAN-BAY 1163625 ja GIBTOA01 1167275. Vedyt on poistettu rakenteiden selventämiseksi.

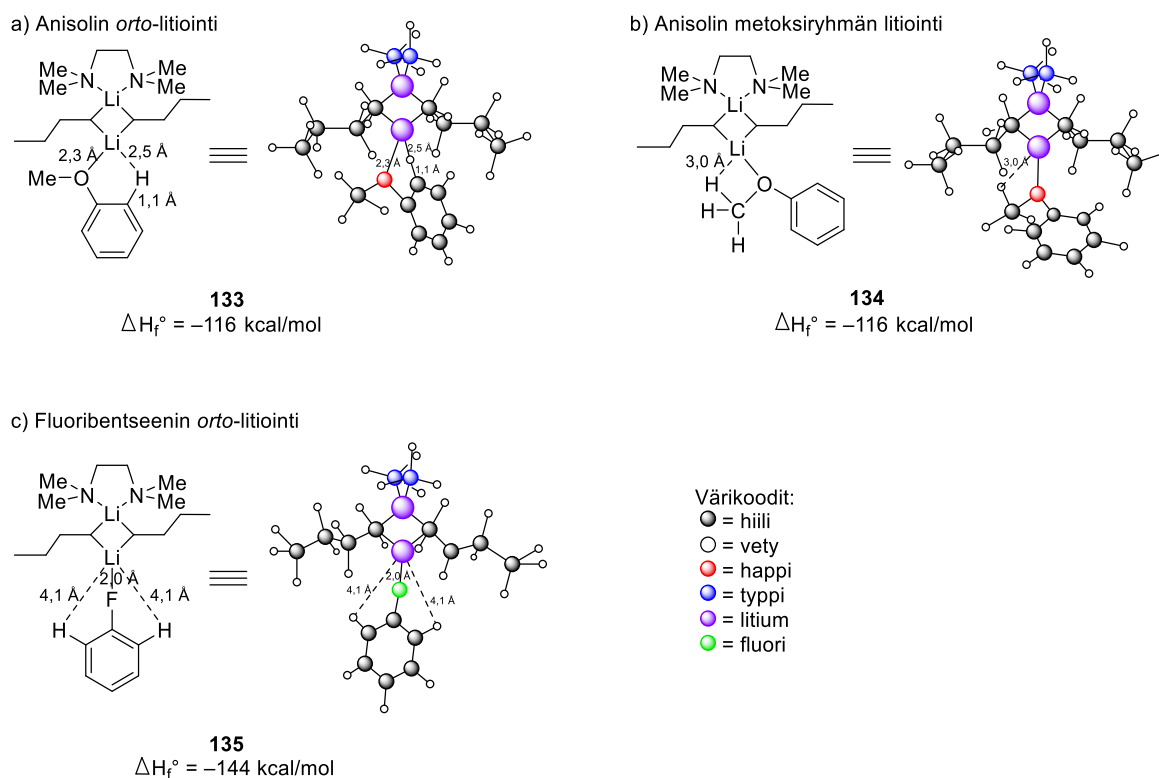
6.5 Laskennalliset tutkimukset

Litiointireaktioiden mekanismia on melko varhaisesta vaiheesta asti yritetty selvittää myös laskennallisin keinoin. Erityisesti ensimmäisiä laskennallisia tutkimuksia hankaloitti kuitenkin huomattavasti tarvittavan laskentatehon puuttuminen, minkä vuoksi laskennallisissa tutkimuksissa jouduttiin turvautumaan merkittäviin yksinkertaistuksiin. Laskentatehon lisääntymisen ja ohjelmien kehittymisen myötä laskennallisten tutkimusten luotettavuus on parantunut viimeisten vuosien aikana, mutta erityisesti liuotinefektien mallintamiseen liittyvät haasteet vaikeuttavat edelleen litiointireaktioiden laskennallista tutkimusta.

6.5.1 Bauerin kompleksaatiomallit

Vuonna 1988 julkaistussa laskennallisessa tutkimuksessaan Bauer ryhmineen paneutui ohjattun *orto*-litioinnin prototyyppinä tunnettuun anisolin ja *n*-butyyllitiumin väliseen reaktioon.⁸⁷ NMR:llä tehdyn reaktio seurannan lisäksi tutkijat hyödynsivät MNDO-laskentaa Vectorized AMPAC⁵⁰-ohjelmalla mahdollisten välivaiheiden ja reagenssien välisten agostisten vuoro-

vaikutusten mallintamiseksi. Ohjatulle *orto*-litoinnille usein ehdotettua esikompleksoitumista mallinnettiin välivaiheella **133**, jossa vapaisiin lähtöaineisiin verrattuna Li–H etäisyys on selkeästi lyhentynyt, *orto*-vedyn positiivinen varaus on kasvanut, *orto*-aseman C_{Ar}–H sidon on pidentynyt ja sidoksen kertaluku on pienentynyt (kuva 11, a). Nämä muutokset viittaavat selkeästi viisirenkaisen esikompleksin muodostumiseen. Anisolin metoksyryhmän deprotonaatio puolestaan etenisi nelirenkaisen välivaiheen **134** kautta, jonka laskennallinen mallinnus osoitti huomattavasti heikompia vuorovaikutuksia butyyllitiumin ja metoksyprotonien välillä (kuva 11, b). Tämä ilmeni esimerkiksi huomattavasti pidempänä etäisyytenä litiumatomien ja metoksyryhmän protonin välillä. Fluoribentseenin ja *n*-butyyllitiumin muodostamassa välivaiheessa **135** ei sen sijaan havaittu juuri lainkaan vuorovaikutuksia litiumemäksen ja aromaattisen renkaan *orto*-vetyjen välillä (kuva 11, c). Päinvastoin, organolitiumreagenssi suuntautui lähes lineaarisesti fluoribentseenin halogeenisubstituentin yläpuolelle. Bauerin tulokset ovatkin hyvin yhteensopivia ryhmän NMR-tutkimuksella saatujen tulosten kanssa ja vaikuttavat tukevan reaktion etenemistä eri mekanismien kautta lähtöaineesta riippuen.



Kuva 11: Bauerin laskennallisesti määritettyjä välivaiheita a) anisolin *orto*-litoinnille, b) anisolin metoksyryhmän litoinnille ja c) fluoribentseenin *orto*-litoinnille.⁸⁷

6.5.2 Collumin induktiivisen efektin mallinnus

Ohjatun *orto*-litiointin laskennallista tutkimusta on tehty myös Collumin ryhmässä, jossa reaktion mahdollisia välivaiheita mallinnettiin usealle metoksisubstituoidulle aryyliyhdisteelle (kuva 12).⁵ Gaussian 98-ohjelmalla (B3LYP-menetelmä, 6-31G* kantajoukko) tehdyissä mallinuksissa *n*-butyylilitium oli korvattu yksinkertaisemmalla metyyllilitiumilla ja liuottimien sekä apuaineena käytetyn TMEDA:n osallisuus reaktioon oli laskennan helpottamiseksi jätetty huomioimatta. Mallinnetuissa välivaiheissa metoksiryhmän eri konformaatioiden (*syn* ja *anti*) aktivaatioentalpioiden havaittiin olevan lähes identtisiä välivaiheissa **136** ja **137**, vaikka koordinoituminen butyylilitiumin kanssa on steeristen tekijöiden vuoksi mahdollista ainoastaan *anti*-konformaatioissa **137**. Näin ollen *syn*-konformaatiolla **136** havaitun aktivaatioentalpian laskun olisi oltava seurausta ainoastaan hapen induktiivisestä efektistä. Induktiivisen efektin ja koordinaation vaikutuksia välivaiheen energiaan ei näin ollen voida erottaa toisistaan myöskään *anti*-konformaatioissa **137**. Toisaalta 1,3-dimetoksisubstituoidun bentseenin tapauksessa alhaisimman energian välivaiheen havaitaan olevan *syn,anti*-konformaatio **138**, jossa butyylilitiumreagenssi on koordinoitunut *anti*-konformaatioissa olevaan metoksiryhmään, ja *syn*-konformaatioissa oleva metoksiryhmä lisää substituenttien välisen protonin happamuutta induktiivisen efektin kautta. Sen sijaan *syn,syn* ja *anti,anti*-konformaatiot (**139** ja **140**) ovat huomattavasti korkeaaenergisempiä todennäköisesti *syn,syn*-konformaatioissa havaittavan taipumisen ja *anti,anti*-konformation metoksiryhmien vapaiden elektroniparien aiheuttaman repulsion vuoksi.

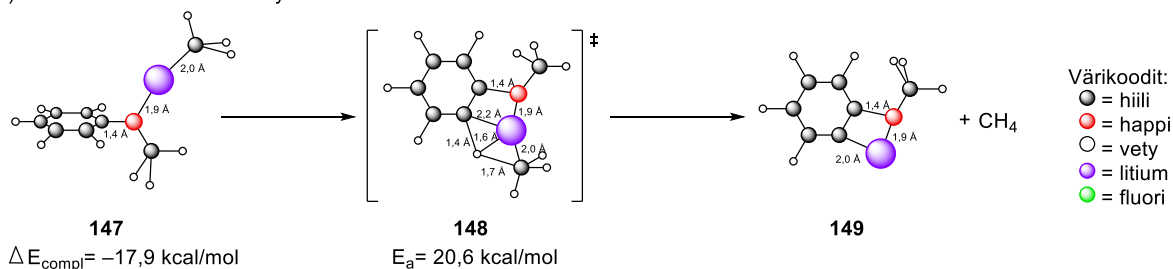
Metoksisubstituoiduista yhdisteistä poiketen fluoribentseenin *orto*-ohjaavuuden on jo pitkään oletettu perustuvan substituentin induktiiviseen efektiin, ja myös Collumin ryhmän laskennalliset tulokset tukivat tätä teoriaa (kuva 12).⁵ Huolimatta fluoribentseenin ja metyyllilitiumin välillä havaittavasta koordinaatiosta välivaiheessa **141** vuorovaikutus on käytännössä merkityksetön aktivaatioentalpian kannalta, sillä samansuuruinen lasku kompleksaatioenergiassa on saatu myös litiumemäkseen sitoutumattomista fluoriatomeista välivaiheessa **142**. Laskennallisten tulostensa pohjalta Collum päätyikin ehdottamaan substituenttien induktiivisen efektin olevan tärkein tekijä litiointireaktioiden *orto*-ohjaavuuden kannalta.

Schleyerin ryhmän ensimmäiset, vuonna 1992 julkaistut laskennalliset tulokset, pohjautuivat reaktion mallintamiseen litiumhydridin ja fenolin välillä.⁶ Näiden ensimmäisten mallien luotettavuutta vähensivät merkittävästi sekä aromaattiseen lähtöaineeseen että emäkseen tehdyt yksinkertaistukset. Kaksi vuotta myöhemmin julkaistuissa Gaussian 92-ohjelmalla tehdyssä laskennallisessa tutkimuksessa yksinkertaistuksia oli kuitenkin vähennetty huomattavasti, joskin butyyllitiumreagenssi oli korvattu metyyllitiumilla ja sen aggregoitumista mallinnettiin litiumhydridin avulla.³ Näissä tutkimuksissa tarkasteltujen yhdisteiden geometriat optimoitiin RHF-menetelmällä 6-31G* kantajoukolla, minkä jälkeen malliyhdisteiden rakenteiden laskenta viimeisteltiin MP2(fc)-menetelmällä 6-31G* kantajoukolla. Saatujen rakenteiden energiat laskettiin sitten MP2(fc)-menetelmällä 6-31+G* kantajoukolla. Korjaukset RHF/6-31G* teorian tasolla laskettuihin nollapisteen vibraatioenergioihin skaalattiin kertomella 0,91.

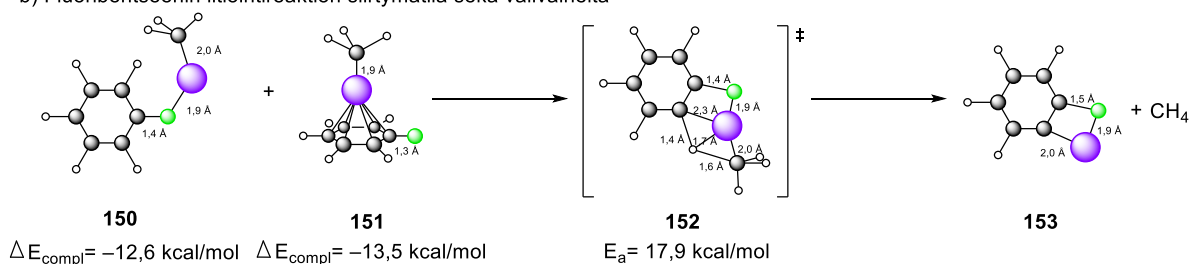
Edellä kuvatuilla laskennallisilla menetelmillä mallinnettuna anisolin ja litiumemäksen havaittiin selkeästi koordinoituvan välivaiheessa **147**, mutta siirtymätilassa **148** litium toimii silloittavana ionina aryylirenkään ja emäksen metyyllisivuketjun välissä (kaavio 22, a).³ Suuri ero usein esitettyyn S_N2-tyyppiseen litiointireaktioon on siirtymätilan **148** lähes planaarinen rakenne, mikä on selkeästi ristiriidassa yleisesti ehdotetun substituutioreaktion kanssa. Heikon koordinaation mallinnukseen vakiintuneen fluoribentseenin esikompleksille saatiin puolestaan kaksi energeettisesti hyvin lähellä toisiaan olevaa välivaihetta **150** ja **151** (kaavio 22, b). Välivaiheessa **150** litiumreagenssi on koordinoitunut fluoriatomiin, kun taas välivaiheessa **151** fluori on η^6 -koordinoitunut aryylirenkään kanssa. Molempien välivaiheiden kompleksaatioenergiat ovat melko alhaisia fluorin heikon koordinaatiokyvyn ja voimakkaan induktiivisen efektin vuoksi. Näiden heikkojen kompleksaatioenergioiden vuoksi fluoribentseenin ja organolitiumreagenssin koordinaatiota ei havaitakaan liuostilassa, vaan liuoksessa butyyllitiumemäs on koordinoitunut liuotinmolekyylin kanssa. Fluoribentseenille mallinnetun siirtymätilan **152** havaittiin niin ikään olevan planaarinen, ja siirtymätilan aktivaatioenergian laskettiin olevan jopa 2,7 kcal/mol anisolille laskettua alhaisempi. Käytännössä tämä tarkoittaisi yksittäisen fluorisubstituentin ohjaavan litiointireaktiota metoksiryhmää voimakkaammin, mutta kokeelliset tutkimukset ovat antaneet päinvastaisia tuloksia. Todellisuudessa fluoribentseenin reaktion aktivaatioenergia on laskennallisesti saatua energiaa korkeampi, koska lähtötilanteessa butyyllitiumemäs on muodostanut energeettisesti edullisemman kompleksin liuotinmolekyylin kanssa. Tämän melko stabiilin butyyllitiumkompleksin ha-

jottaminen vaatii siis enemmän energiaa kuin tilanteessa, jossa organolitiumemäs olisi muodostanut korkeampienergisien kompleksin fluoribentseenin kanssa.

a) Anisolin litiointireaktion siirtymätila sekä välivaiheita



b) Fluoribentseenin litiointireaktion siirtymätila sekä välivaiheita



Kaavio 22: Schleyerin ryhmän RHF/6-31G* ja MP2(fc)/6-31G* teorian tasoilla mallintamia välivaiheita, siirtymätiloja sekä näiden MP2(fc)/6-31+G* teorian tasolla laskettuja energioita

a) anisolin litiointireaktiolle sekä b) fluoribentseenin litiointireaktiolle.³

6.5.4 Yhteenveto laskennallisista tutkimuksista

Bauerin, Collumin ja Schleyerin ryhmien laskennalliset tutkimukset vaikuttavat antavan jokseenkin ristiriitaisia tuloksia ohjatun *orto*-litioinnin reaktiomekanismista. Fluoribentseenin kohdalla kaikki ryhmät esittivät yksimielisesti fluorisubstituentin ja butyyllitiumreagenssin välisen koordinaation olevan merkityksetön reaktion kannalta, vaikka lopputuloksen taustalla olevat perustelut erosivatkin toisistaan.^{3,5,87} Ohjatun *orto*-litioinnin malliaineeksi vakiintuneen anisolin kohdalla jokainen ryhmä päätyi kuitenkin eri lopputulokseen metoksyryhmän hapen ja organolitiumreagenssin koordinaation merkityksestä. Bauer ryhmineen havaitsi selkeästi Li-H_{Ar} vuorovaikutuksia mallintamassaan anisolin *orto*-deprotonaatioon johtavassa viisirenkaisessa välivaiheessa, jonka he laskivat olevan huomattavasti lähtötilannetta matalaenergisempi.⁸⁷ Collum ryhmineen sen sijaan havaitsi omissa mallinuksissaan metoksyryhmän laskevan deprotonaatioreaktion välivaiheen energiaa yhtä paljon koordinaatioon kykenemättömässä *syn*-konformaatioissa kuin koordinaation sallivassa *anti*-konformaatioissa.⁵ Tämän viittäisi induktiivisen efektin olevan koordinaatiota merkittävämpi tekijä substituenttien *orto*-

ohjaavuuden kannalta. Schleyer puolestaan esitti ohjatulle *orto*-litioinnille kolmannen mahdollisen mekanismin, joka etenisi S_N2 -reaktion sijaan vetyatomien siirtona.³ Tässä mekanismiehdotuksessa ohjaavat ryhmät stabiloisivat lähinnä reaktioiden siirtymätiloja.

Kaikissa edellä esitetyissä laskennallisissa tutkimuksissa on selkeästi omat vahvuutensa, mutta toisaalta jokaisessa tutkimuksessa on jouduttu tekemään myös yksinkertaistuksia erityisesti butyyllitiumreagenssien ja liuotinefektien mallinnuksessa. Eri lähtökohtiensa vuoksi edellä mainittujen laskennallisten tutkimusten tuloksia on melko vaikeaa vertailla keskenään. Bauerin tutkimusten luotettavuutta voidaan kuitenkin katsoa heikentävän MNDO-laskentaohjelmalla havaittu taipumus yliarvioida Li–C ja Li–H sidosten vahvuutta.⁸⁹ Tämä aikaisemmin havaittu heikkous saattaisi myös selittää Bauerin mallintaman litiumkompleksin **133** lähestulkoon epärealistisen korkeaa muodostumisentalpiaa ($\Delta H_f^\circ = -116,1$ kcal/mol).⁸⁷ Lisäksi Bauerin tutkimuksissa esiintyi puutteita laskennallisten menetelmien raportoinnissa käytetyn menetelmän ja valitun kantajoukon suhteen, mikä vaikeuttaa laskennallisen tutkimuksen toistettavuutta sekä saatujen tulosten arviointia. Schleyerin esittämä malli puolestaan haastaa kaikki aikaisemmat käsitykset ohjatun *orto*-litioinnin mekanismista ja erityisesti metaanin lohkeaminen butyyllitiumreagenssista vaikuttaa jokseenkin intuition vastaiselta.³ Kaasumaisen sivutuotteen vapautumista saattaisi kuitenkin olla mahdollista seurata laboratoriossa, mikä voisi olla yksi tapa saada kokeellista tutkimustietoa mekanismiin liittyen.

6.6 Yhteenveto reaktiomekanismin tutkimuksesta

Edellä käsitellyissä kappaleissa on esitetty kolme vaihtoehtoista mekanismia ohjatulle *orto*-litioinnille sekä kutakin mekanismia tukevia tutkimuksia. Esikompleksaation kautta kulkevaa CIPE-mekanismia tukevat erityisesti Bauerin ryhmän laskennalliset tutkimukset, yksikide-röntgenkristallografialla havaittu metalliatomien ja vapaita elektronipareja sisältävien heteroatomien välinen koordinaatio sekä reaktionopeusyhtälöstä johdettu siirtymätilan molekyylikaava.^{5,87,88,95} Substituenttien induktiiviseen efektiin perustuvaa mekanismia tukivat sen sijaan metoksisubstituoitujen aromaattisten yhdisteiden litiointien suhteelliset reaktionopeudet sekä Collumin ryhmän laskennalliset tutkimukset.⁵ Vetyatomien siirron kautta kulkevaa kineettisesti edistettyä metallointia puolestaan tukivat ainoastaan Schleyerin ryhmän laskennalliset tulokset.³ Näiden tutkimusten lisäksi reaktiomekanismia on yritetty selvittää myös NMR-tekniikoilla, mutta sekä NMR-kinetiikasta sekä kineettisestä isotooppiefektistä saadut tulokset osoittautuivat monitulkintaisiksi.^{87,91} Erityisesti NMR-kinetiikalla tehtyjä kokeita

hankaloittaa todennäköisesti litiointireaktioiden suuri nopeus sekä niiden herkkyys ulkopuolisille tekijöille. Toisaalta myös laskennallisiin tuloksiin tulee suhtautua varauksella laskennallisissa tutkimuksissa tehtyjen yksinkertaistuksien sekä laskentaohjelmien asettamien rajoitusten vuoksi.⁸⁹ Reaktiomekanismin tutkimuksen kohdalla on myös tärkeää muistaa, että reagenssien välisen vuorovaikutuksen tai kompleksin havaitseminen ei vielä suoraan tarkoita kyseisen vuorovaikutuksen johtavan reaktioon. Toisaalta havaittavan vuorovaikutuksen puuttuminen ei myöskään poissulje vuorovaikutuksen olemassaoloa reaktion siirtymätilassa.

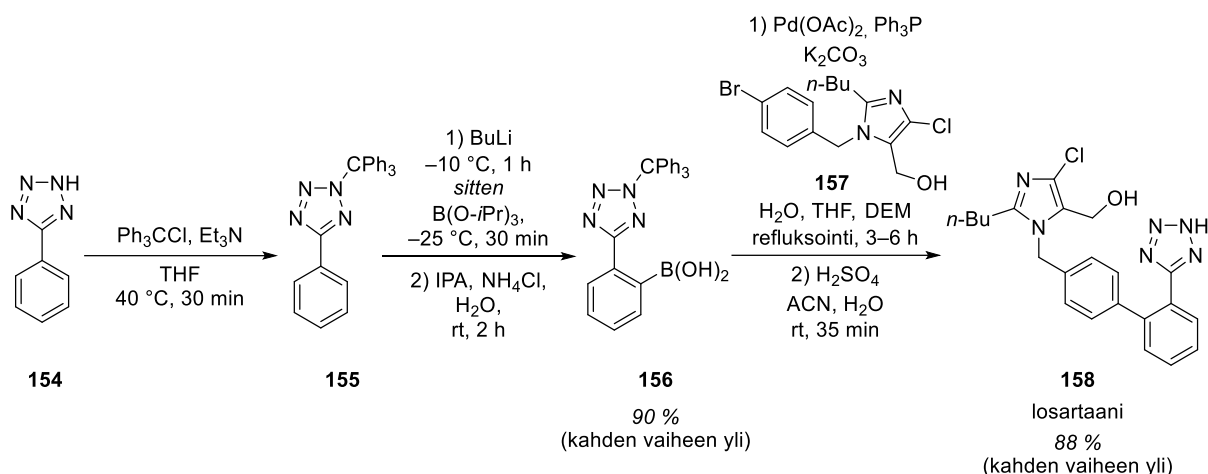
Edellä esiteltyjen tutkimusten ja niistä tehtyjen johtopäätösten pohjalta ei siis ole mahdollista määrittää ohjatun *orto*-litioinnin mekanismeja täysin yksiselitteisesti. Esitetyistä mekanismiehdotuksista esikompleksaation kautta kulkeva CIPE-mekanismi vaikuttaa kuitenkin parhaiten vastaavan kokeellisia tuloksia, kun taas *orto*-protonien happamoitumiseen perustuvalla mallilla ja kineettisesti edistetyille metalloinnille on saatu tukea lähinnä laskennallisista tutkimuksista. Ohjaavien ryhmien *orto*-protonien happamoitumiseen perustuvan mallin keskeinen ongelma on myös kineettisten ja termodynaamisten ilmiöiden sekoittuminen keskenään. Ohjatut *orto*-litiointireaktiot ovat erittäin nopeita ja irreversiibeileitä, minkä vuoksi näiden reaktioiden tulisi olla täysin kineettisesti kontrolloituja. Tässä tapauksessa vaikuttaisikin siis epäloogiselta, että lopputuotteen termodynaamisella stabiilisuudella voisi olla osuutta litioinnin regiokemian säätelyssä. Lisäksi litioinnin ohjautuminen lähtöaineen happamimpaan kohtaan saattaa yleisestikin olla seurausta reaktion kineettisen tuotteen toisiintumisesta, kuten Organin ryhmän 1,5-dikloori-2,4-dimetoksibentseenillä tehdyssä tutkimuksissa on osoitettu.²³

7 Ohjattu *orto*-litiointi (luonnonaine)synteesissä

7.1 Losartaanin synteesi

Losartaani (**158**) on hypertension hoitoon käytetty lääkeaine, joka kehitettiin DuPontin tutkimuslaboratorioissa 1980-luvulla.⁹⁶ Ensimmäisen patentoidun synteesin kohtalaisesta lyhydestä ja hyvistä saannoista huolimatta se ei ollut ihanteellinen teolliseen mittakaavaan sivutuotteena syntyvän metallijätteen vuoksi. Vuonna 1994 julkaistussa Merckin laboratoriossa kehitetyssä vaihtoehtoisessa synteesireitissä metallikatalysoitujen reaktioiden määrää voitiin kuitenkin vähentää käyttämällä lähtöaineena tetratsolia **154** (kaavio 23).⁷ Tulevaa kytkentäreaktiota varten tetratsolin vapaa amiini suojaattiin trifenyylimetyyliryhmällä yhdisteeksi **155**,

minkä jälkeen tetratsolirengas toimi ohjaavana ryhmänä seuraavassa *orto*-litiointireaktiossa. Litiointireaktiossa elektrofiilinä liitetyn isopropyyliboraatin hydrolyysi tuotti boorihappoa **156**, johon liitettiin Suzuki-kytkennällä kahdessa vaiheessa valmistettu bromidi **157**. Tri-fenyyylimetyylisuojarahmian hydrolyysin jälkeen lopullista lääkeainetta **158** saatiin eristettyä erittäin hyvällä kokonaissaannolla.



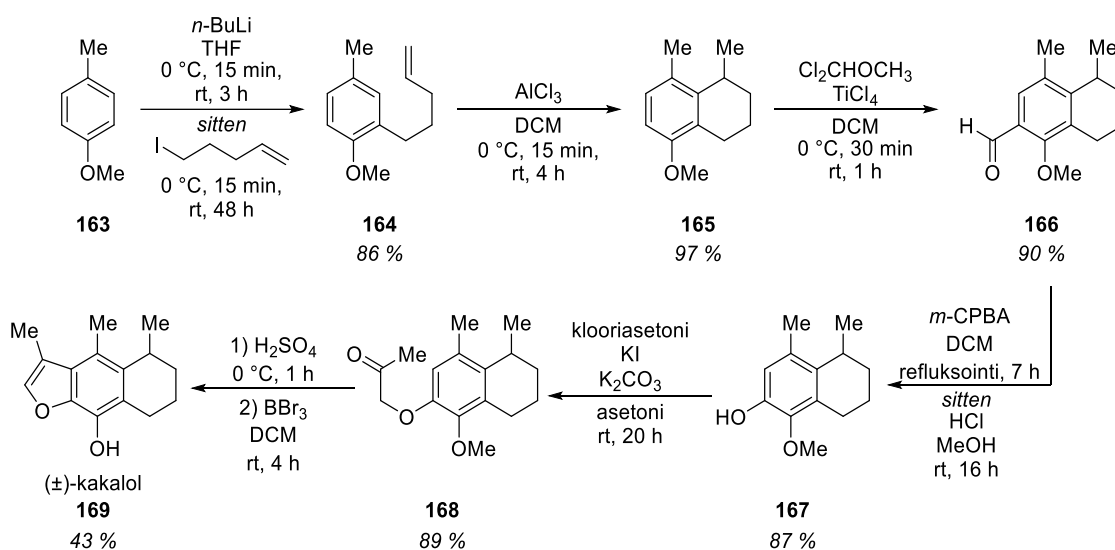
Kaavio 23: Merckin laboratorioissa kehitetty losartaanin syntesi.⁷

Merckin laboratorioissa kehitetyssä losartaanin synteesissä hyödynnetty tetratsolin ohjaama *orto*-litiointi on erittäin hyvä esimerkki siitä, miten litiointireaktion ymmärrys mahdollistaa tarpeeseen soveltuvien uusien ohjaavien ryhmien kehittämisen. Yleiseen käyttöön tetratsoli ei välttämättä ole kovinkaan käytännöllinen ohjaava ryhmä stabiilin C_{sp2}-Ar-sidoksensa vuoksi, mutta losartaanin synteesiin ryhmä soveltuu täydellisesti. Losartaanin synteesin litiointireaktiossa mielenkiintoista on myös sen suuri mittakaava (14,9 g lähtöainetta **154**), mikä osoittaa litiointireaktion soveltuvan teollisenkin mittakaavan käyttöön.⁷

7.2 (±)-Skopadulsiinihappo B:n kokonaissyntesi

(±)-Skopadulsiinihappo B (**162**) on laajalle levinneestä *Scoparia dulcis*-nimisestä kasvista eristetty diterpeni, jota on käytetty perinteisessä lääketieteessä ympäri maailmaa.⁹⁷ Farmakologisissa tutkimuksissa (±)-skopadulsiinihappo B:n on havaittu toimivan muun muassa protonipumpun estäjänä ja antitumorisena aineena useita ihmisen syöpäsolulinjoja vastaan.⁹⁷ Luonnonaineen monimutkaisen rakenteen vuoksi sille on esitetty kuitenkin vain muutamia kokonaissyntesejä, joista ensimmäinen julkaistiin Overmanin ryhmästä vuonna 1993 (kaavio 24).³⁵ Tämän pitkän synteesin lähtöaineena käytettiin 2-jodibentsaldehydiä, joka useiden reaktioiden kautta muutettiin alkoholiksi **159**. Bentsyylinen alkoholi toimi deprotonaationsa

glykemiaa ja tulehdustiloja vähentävänä aineena.⁹⁸ (±)-Kakalol onkin herättänyt paljon kiinnostusta synteetikkojen keskuudessa, mutta luonnonaineen näennäisestä yksinkertaisuudesta huolimatta useat sen kokonaissynteetit ovat olleet pitkiä.^{98,99} Kedrowskin ja Hoppen vuonna 2008 julkaisema (±)-kakalolin seitsenvaiheinen kokonaissynteesi onkin tähän mennessä julkaistuista synteeseistä selvästi lyhyin ja korkeasaantoisin (kaavio 25).⁷¹ Synteesi aloitettiin 4-metyylianisolin (**163**) ohjatulla *orto*-litioinnilla, johon elektrofiilinä liitetty 5-jodi-2-penteeni mahdollisti bisyklisen yhdisteen **165** muodostumisen synteesin seuraavassa vaiheessa. Tämän jälkeen (±)-kakalolin furaanirengas rakennettiin neljässä vaiheessa, ja metoksiyryhmän poisto viimeisteli luonnonaineen **169** synteesin 25 % kokonaissaannolla.



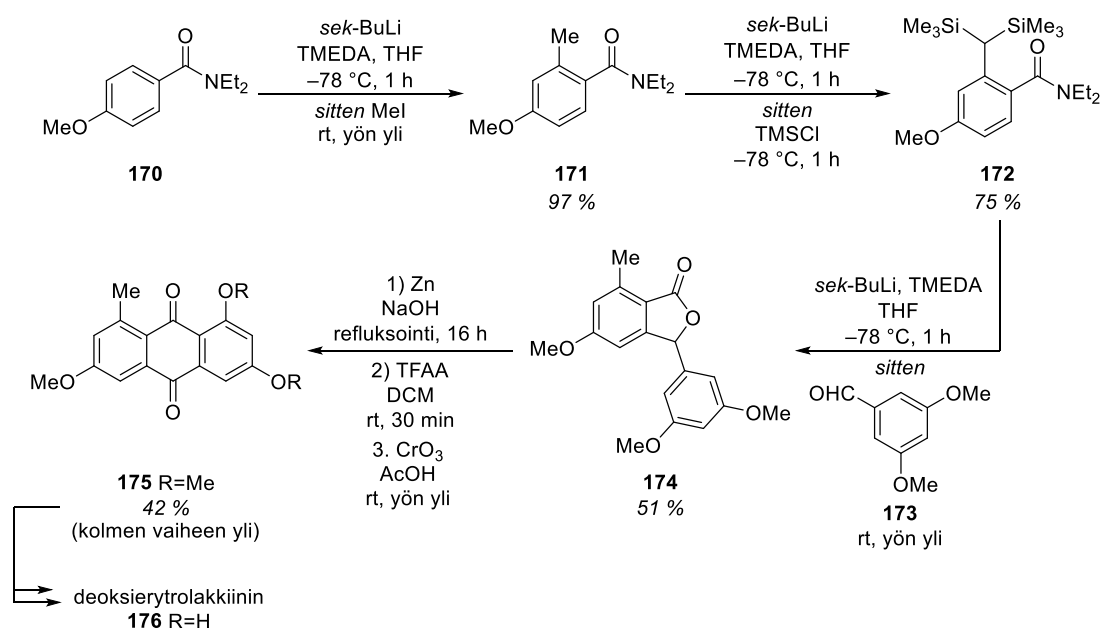
Kaavio 25: Kedrowskin ja Hoppen (±)-kakalolin kokonaissynteesi.⁷¹

Kedrowskin ja Hoppen julkaisema (±)-kakalolin kokonaissynteesi tarjoaa esimerkin ohjatun *orto*-litioinnin hyödyllisyydestä aromaattisen renkaan regioselektiivisessä funktionalisoinnissa. Retrosynteettisesti erittäin mielenkiintoinen valinta tehtiin aldehydin **166** valmistuksessa, joka päätettiin toteuttaa tinakloridin katalysoimalla formyloinnilla vaihtohtoisen ohjatun *orto*-litioinnin ja DMF:n elektrofiilisen lisäyksen sijaan.⁷¹ Kummassakin reaktiossa metoksiyryhmä toimii kuitenkin reaktiota ohjaavana ryhmänä, joten valinta näiden vaihtoehtojen välillä on saattanut pohjautua esimerkiksi tekijöiden aikaisempaan kokemukseen.

7.4 Deoksyerytrolakkiinin kokonaissynteesi

Deoksyerytrolakkiini (**176**) on itämaisten hyönteisten kuorissa esiintyvä antrakininijohdannainen.³³ Useista deoksyerytrolakkiinille kehitetyt synteesit pohjautuvat halokinonien ja vi-

nyylisten ketyyniasetaalien väliseen kondensaatioon, mutta Snieckusin ryhmän vuonna 1989 julkaisema formaalisynteesi perustuu pitkälti litiointireaktioiden hyödyntämiseen (kaavio 26).^{33,100} Synteesi ensimmäisessä vaiheessa 4-metoksibentsamidi (**170**) litioitiin amidin *orto*-asemasta, ja metyyljodidin lisäys johti välituotteen **171** muodostumiseen. Tämän jälkeen liitetty metyyliryhmä deprotonoitiin *sek*-butyyllitiumilla ja silyylisuojustiin vastaavaksi (bis)trimetyylisilyloiduksi bentsamidiksi **172**. Seuraavalla litioinnilla amidin *orto*-asemaan liitettiin aldehydi **173**, jolloin muodostui laktoni **174**. Hydrogenolyysin, syklisaation ja hapetuksen jälkeen valmistui runkorakenne **175**, jonka muuttaminen luonnonaineeksi **176** oli suoritettu vielä artikkelin kirjoituksen aikaan julkaisemattomassa väitöskirjassa.

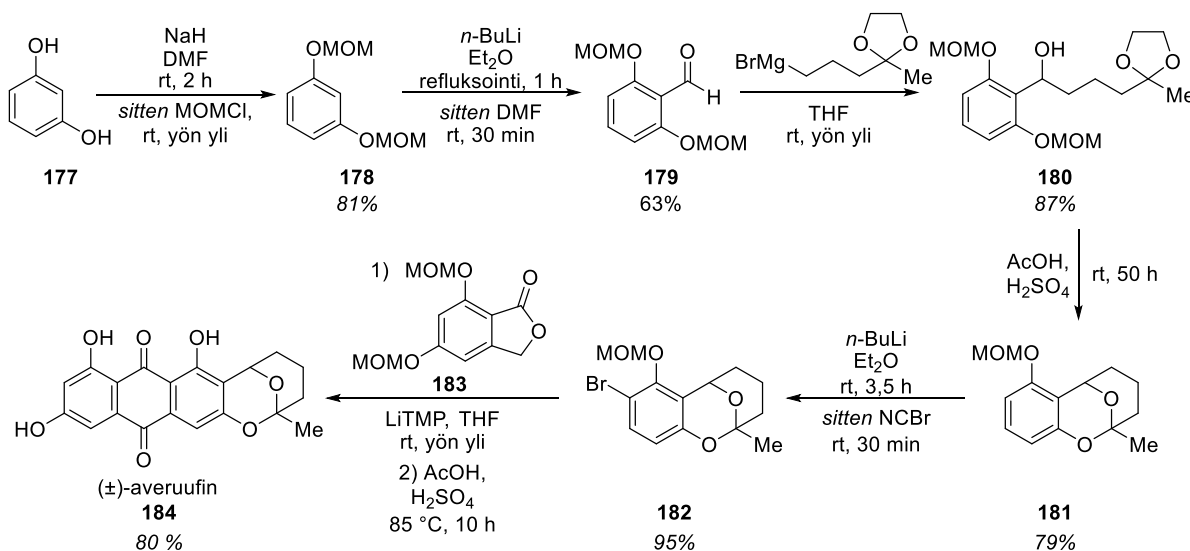


Kaavio 26: Snieckusin ryhmän deoksierytrolakkiinin formaalisynteesi.³³

Snieckusin ryhmän deoksierytrolakkiinin formaalisynteesi on mielenkiintoinen esimerkki vahvasti ohjattuihin *orto*-litiointeihin perustuvasta luonnonainesynteesistä. Synteesistrategian toimivuutta vähentää kuitenkin luonnonaineen viimeistelemiseen tarvittavat reaktiot.³³ Runkorakenteen **175** suoraviivaisen valmistuksen jälkeen vaikuttaakin hieman omituiselta, että näennäisesti pienistä muutoksista huolimatta luonnonainesynteesiä ei saatettu loppuun. Onkin hyvin mahdollista, ettei välituote **175** ole niin lähellä luonnonainetta kuin artikkelin kirjoittajat antavat ymmärtää. Yksi loppusynteesin mahdollisista ongelmakohtista voikin olla kahden metoksiyryhmän selektiivinen muuttaminen hydroksyyliyryhmiksi kolmannen läsnäollessa.

7.5 (±)-Averuufinin kokonaissynteesi

Lewisin ryhmän vuonna 1981 julkaisema (±)-averuufinin (**184**) kokonaissynteesi perustuu niin ikään hyvin pitkälti ohjattuihin *orto*-litiointireaktioihin (kaavio 27).³² Alun perin *Aspergillus versicolor* -sienestä eristetyn luonnonaineen synteesi aloitettiin resorsinolin (**177**) fenolisten hydroksyyliiryhmien MOM-suojauksella, minkä jälkeen yhdisteen **178** litiointi substituenttien välisestä asemasta johti aldehydin **179** muodostumiseen. Grignard-reaktion jälkeen alkoholia **180** käsiteltiin happamissa olosuhteissa, minkä seurauksena muodostui bisyklinen ketaali **181**. Ketaaliin **181** jäljelle jäänyttä MOM-ryhmää käytettiin ohjaavana ryhmänä seuraavassa litiointireaktiossa, jolla molekyyliin liitettiin bromielektrofiili syanogeenibromidin avulla. Muodostuneen bromidin **182** reaktio LiTMP:n kanssa johti litiumbromidin eliminaatioon, ja ftalaatti-anionin hyökkäys näin muodostuneeseen bentsyyrirakenteeseen siirtymätilaan valmisti (±)-averuufinin runkorakenteen. Lopulta jäljelle jääneiden suojaryhmien poisto korkeassa lämpötilassa viimeisteli luonnonaineen **184** kokonaissynteesin.

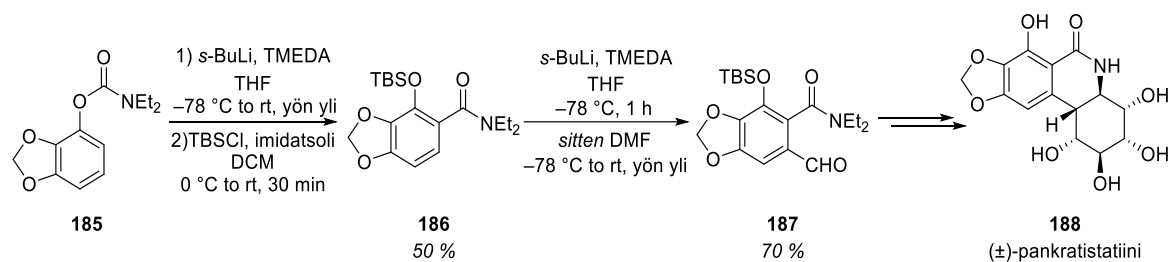


Kaavio 27: Lewisin ryhmän (±)-averuufinin kokonaissynteesi.³²

Lewisin ryhmän (±)-averuufinin kokonaissynteesi on havainnollistava esimerkki MOM-ryhmän monipuolisesta käytöstä ohjaavana ryhmänä sekä suojaryhmänä. Erityisen mielenkiintoista synteesireitissä on ainoastaan toisen MOM-ryhmän hydrolysoituminen yhdisteen **180** happokäsittelyn aikana, minkä oletettiin selittyvän bentsyyllisen hydroksyyliiryhmän osallisuudesta reaktioon.³² Käytännön kannalta toisen MOM-ryhmän stabiilisuus oli kuitenkin myönteinen asia, sillä nyt jäljelle jäänyttä eetteriä voitiin hyödyntää ohjaavana ryhmänä seuraavassa litiointireaktiossa. Kokonaissynteesin lopussa kaikkien jäljelle jääneiden MOM-ryhmien poisto onnistui kuitenkin hyvin korkeammassa lämpötilassa.

7.6 (±)-Pankratistatiinin kokonaissynteesi

(±)-Pankratistatiini (**188**) on havaijilaisen kasvin juurista eristetty alkaloidi, jolla on havaittu olevan syöpäsoluja tuhoavia vaikutuksia.¹⁰¹ Synteettisessä mielessä (±)-pankratistatiini on niin ikään mielenkiintoinen, sillä alkaloidin rakenteessa esiintyy neljä erilaista fuusioitunutta rengasta. Danishefskyn ja Leen vuonna 1989 julkaisemassa luonnonaineen kokonaissynteesissä ohjattu *orto*-litiointi on erittäin merkittävässä osassa yhdisteen polysyklisen rungon valmistuksessa (kaavio 28). (±)-Pankratistatiinin kokonaissynteesi aloitettiin bentsodioksolista valmistetun karbamaatin **185** anionisella karbo-Fries-toisiintumisella, ja toisiintumisreaktiosta vapautuneen hydroksyyliiryhmän suojaus TBS-kloridilla johti amidin **186** muodostumiseen. Muodostunutta amidiryhmää käytettiin edelleen ohjaavana ryhmänä seuraavassa litiointireaktiossa, jossa DMF:n avulla muodostettiin aldehydiä **187**. Tätä aldehydiryhmää käytettiin sittemmin kahvana sykloheksyyliirenkaaseen tarvittavien hiilien liittämiseen, kun taas amidiryhmä toimi vielä luonnonaineen laktamidirenkaan sulkemisessa.

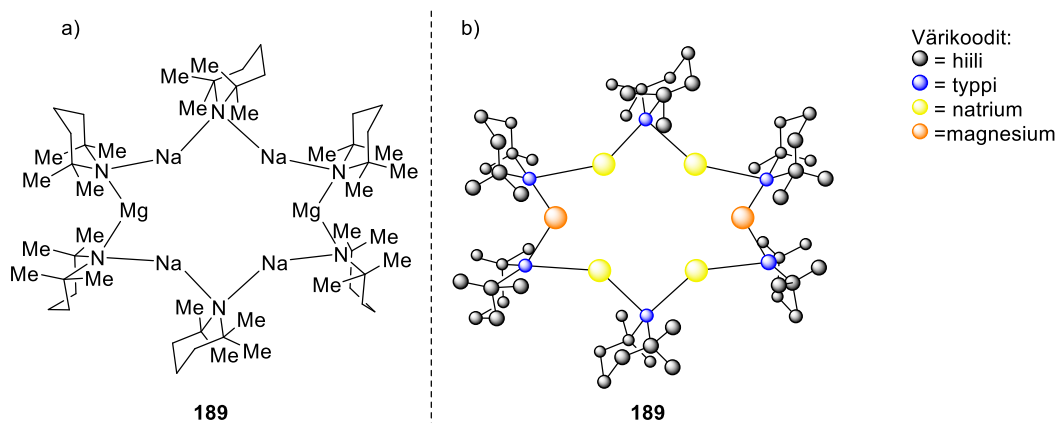


Kaavio 28: Anionisen karbo-Fries-toisiintumisen käyttö Danishefskyn ja Leen (±)-pankratistatiinin kokonaissynteesissä.¹⁰¹

Danishefskyn ja Leen (±)-pankratistatiinin kokonaissynteesin ensimmäiset vaiheet ovat hyviä esimerkkejä karbamaatin monipuolisesta käytöstä ensin toisiintuvana ryhmänä ja muodostuvan amidin hyödyntämisestä litiointia ohjaavana ryhmänä. Optimoinnista huolimatta synteesin kannalta merkittävän toisiintumisreaktion saanto jäi kuitenkin alhaiseksi, minkä lisäksi synteesin käyttökelpoisuutta vähentää merkittävästi lopputuotteen raseemisuus. Danishefskyn ja Leen julkaisema synteesi oli kuitenkin tärkeä ensiaskel (±)-pankratistatiinin kokonaissynteesille, ja sen jälkeen luonnonaineelle onkin kehitetty useita enantioselektiivisiä ja alkupe-
räistä lyhyempiä synteesejä.^{102,103}

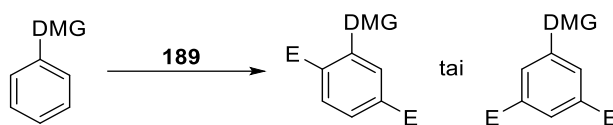
8 Ohjattu *orto-meta'*-ja *meta-meta'*-metallointi –seuraava askel?

2000-luvulle siirryttäessä myös ohjatun *orto*-metalloinnin tutkimuksessa siirryttiin uudelle tasolle, kun O'Haran ryhmässä onnistuttiin kehittämään ohjattu *orto-meta'*-metallointi (DomM) ja ohjattu *meta-meta'*-metallointi (DmmM).¹⁰⁴ O'Haran ryhmän reaktioiden mahdollistava tekijä oli ryhmän kehittämä emäs **189**, jonka havaittiin muodostavan käänteisiä kruunueettäreitä muistuttavia rakenteita (kuva 13).



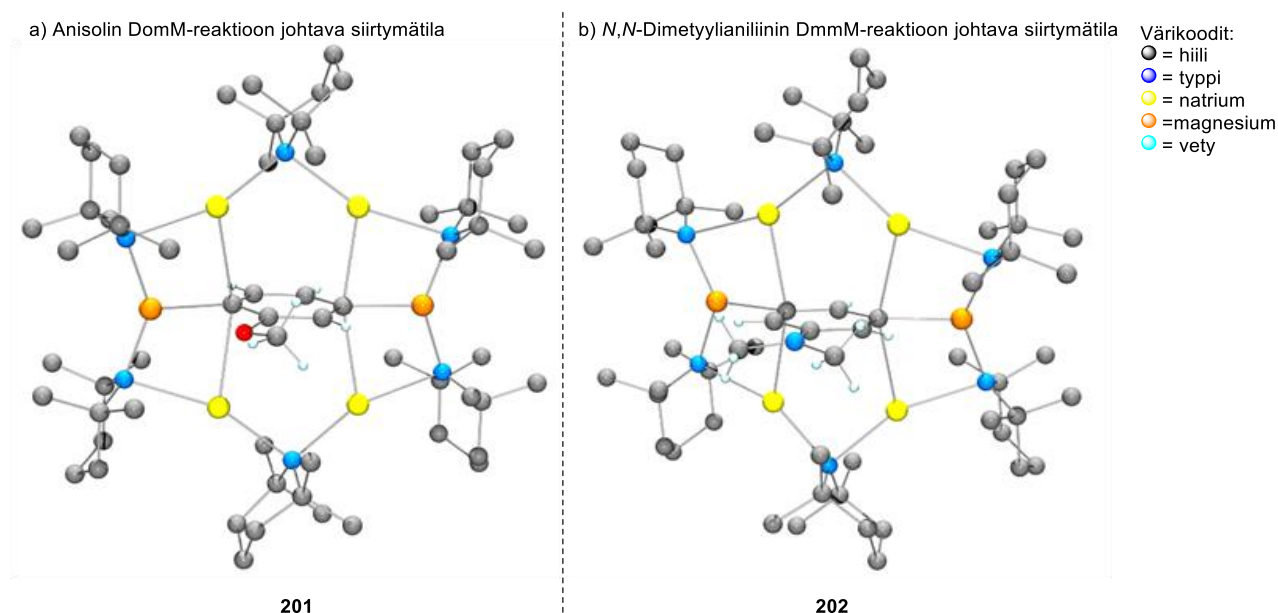
Kuva 13: a) O'Haran ryhmässä kehitetyn $[\text{Na}_4\text{Mg}_2(\text{TMP})_6(n\text{-Bu})_2]$ -katalyytin rakennetta havainnollistavia piirroksia.¹⁰⁴ Emäkseen sitoutuneen amiinin vedyt poistettu kuvien selventämiseksi.

O'Haran ryhmässä kehitettyjen ohjattujen dimetallaatioiden lähtöaineiksi soveltuivat useat substituoidut aryyliyhdisteet, joista suurinta osaa on käytetty myös perinteisessä ohjatussa *orto*-litoinnissa.¹⁰⁴ Ohjaavista ryhmistä metoksiryhmän, *tert*-butoksiryhmän, diisopropyliamidiryhmän ja dietyylikarbamaattiryhmän havaittiin johtavan *orto-meta'*-substituoitujen tuotteiden muodostumiseen, kun taas dimetyyliamiiniryhmä ja diisopropyliamiiniryhmä antoivat *meta-meta'*-substituoituja tuotteita (taulukko 8).

Taulukko 8: Esimerkkejä ohjatusta *orto-meta'* ja *meta-meta'*-metalloinneista.¹⁰⁴

Rivi	Lähtöaine	Olosuhteet	Elektrofiili	Tuote	Saanto (%)
1	 111	101 °C, 12 h	CO ₂	 194	68
2	 190	25 °C, 12 h	I ₂	 195	72
3	 191	101 °C, 3,5 h	I ₂	 196	67
4	 192	25 °C, 3,5 h	CO ₂	 197	65
5	 96	25 °C, 25 min	I ₂	 198	77
6	 75	101 °C, 4 h	I ₂	 199	71
7	 193	60 °C, 12 h	I ₂	 200	67

O'Haran ryhmässä kehitetyissä *orto-meta*'-ja *meta-meta*'-metalloinneissa mielenkiintoista on myös dimetaloitujen välituotteiden **201** ja **202** selektiivinen muodostuminen, mikä voitiin havaita niistä mitatuista kiderakenteista. Anisolin ja $[\text{Na}_4\text{Mg}_2(\text{TMP})_6(n\text{-Bu})_2]$ -katalyytin muodostamasta kiderakenteesta **201** havaitaan selkeästi lähtöaineen ympärille syntynyt käänteinen kruunueetterirakenne (kuva 14, a).¹⁰⁴ Tämän lisäksi kiderakenteesta **201** näkyy selkeästi myös aromaattisen renkaan *orto*- ja *meta*-asemien deprotonaatio sekä välivaihetta stabiloiva metallien (Na, Mg) koordinaatio näihin asemiin. *N,N*-dimetyyliamiinin ja organometalliämäksen muodostamassa kiderakenteesta **202** havaitaan sama käänteinen kruunueetterirakenne, mutta tässä kiderakenteessa emäs on koordinoitunut aromaattisen yhdisteen deprotonoituneisiin *meta*-asemiin (kuva 14, b).



Kuva 14: a) Anisolin ohjatun *orto-meta*'-metallaatioon johtavan välivaiheen **201** kiderakenne ja b) *N,N*-dimetyyliamiinin *meta-meta*'-metallaatioon johtavan välivaiheen **202** kiderakenne.¹⁰⁴ Alkuperäiset kiderakenteet haettu CCDC-tietokannasta tunnistetuilla KOQMEK 1017351 ja KOQMIO 1017352. Ligandien vedyt poistettu kuvien selkeyttämiseksi.

Edellä esitetyt kiderakenteet osoittivatkin selkeästi reaktion *orto-meta*- tai *meta-meta*'-selektiivisyyden riippuvan käytetystä aromaattisesta lähtöaineesta. Tätä voidaan selittää protonien suhteellisilla happamuuksilla sekä ohjaavien ryhmien steerisillä tekijöillä. Perinteisen ohjatun *orto*-metalloinnin tavoin deprotonaation vaatima aktivaatioenergia on pienin reaktion tapahtuessa substituentin happamoittamiin *orto*-protoneihin. Anisolin röntgenkristallografialla mitatusta kiderakenteesta **201** voidaan havaita myös käytetyn emäksen sitoutuminen substituentin *orto*-asemaan sekä metoksiyhmän taipuminen pois päin kompleksaatioon osallistu-

vasta *orto*-asemasta. *N,N*-dimetyyliamiinia sisältävässä kiderakenteessa **202** puolestaan amiiniin liittyneiden metyyliiryhmien taipuminen aryyliirenkään tasossa on hyvin rajoittunutta, minkä vuoksi molekyylin molemmat *orto*-asemat kärsivät huomattavasta steerisestä esteestä. Tämä puolestaan pakottaa emäksessä olevat suurikokoiset metalliatomit sitoutumaan lähtöaineen *meta*-asemiin.

O’Haran tutkimusryhmässä löydetty *orto-meta*’-ja *meta-meta*’-metallointireaktiot ovat kiinnostava ohjatun *orto*-metalloinnin kehityssuunta, mutta ainakin tähän asti niiden käyttöä synteesikemiassa rajoittaa kohtalaisen suppea elektrofiilien valikoima. Lisäksi ongelmia saattaa aiheutua myös kahden saman elektrofiilin liittymisestä aryyliirenkäseen, mikä monissa tapauksissa voi johtaa selektiivisyysongelmiin jatkoreaktioissa. O’Haran ryhmän esittelemä reaktio on joka tapauksessa mielenkiintoinen edistysaskel, joka voi avata paljonkin uusia mahdollisuuksia aryyliirenkaiden funktionalisointiin. Erityisesti reaktioon soveltuvien elektrofiilien moninaisuuden lisääminen ja mahdollisesti kahden eri elektrofiilin liittäminen lähtöaineeseen voisivat toimia lähtökohtana merkittävälle läpimurrolle aromattisten yhdisteiden funktionalisoinnissa.

9 Yhteenveto

Ohjattu *orto*-litiointi on yksi modernin synteesikemian monikäyttöisimmistä reaktioista, jota on voitu soveltaa onnistuneesti useisiin akateemisiin tutkimuksiin sekä teollisuusmittakaavan synteeseihin. Litioinnin ohjaamiseen on kehitetty kymmenittäin ohjaavia ryhmiä, jotka rakenteellisesti edustavat hyvin laajaa heteroatomeja sisältävien funktionaalisten ryhmien joukkoa. Myös litiointireaktioihin soveltuvien elektrofiilien joukko on hyvin moninainen, mikä mahdollistaa useiden erilaisten substituenttien liittämisen lähtöaineeseen. Ohjaavien ryhmien ja käytettyjen elektrofiilien lisäksi ohjatut *orto*-litioinnit ovat hyvin riippuvaisia reaktioolosuhteista. Pooliset aproottiset liuottimet hajottavat erityisesti butyyllitiumemästen muodostamia aggregaatteja ja lisäävät näin niiden reaktiivisuutta. Kääntöpuolena kuitenkin organolitiumemästen mahdollinen reaktio käytetyn liuottimen kanssa, mikä johtaa emäksen ennenaikaiseen protonoitumiseen. Tätä sivureaktiota voidaan kuitenkin hidastaa suorittamalla reaktiot kohtalaisen stabiileissa liuottimissa, kuten dietyylieetterissä tai hiilivetyliuottimissa.

Litiointireaktioille vakiintunut $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ reaktiolämpötila puolestaan soveltuu hyvin yhden protonin poistoon, mutta di- tai trianionin muodostuminen saattaa vaatia korkeampia lämpötiloja.

Useista ohjatun *orto*-litioinnin mekanismeista käsittelevistä tutkimuksista huolimatta reaktiolle ei ole voitu esittää yhtä yleisesti hyväksyttyä mekanismia. Eri tutkimuksien perusteella reaktiolle on ehdotettu organolitiuemäksen ja lähtöaineessa olevien ohjaavien ryhmien kompleksaation kautta kulkevaa CIPE-mekanismia, *orto*-aseman protonien happamoitumiseen perustuva mekanismia sekä vetyatomien migraation kautta kulkevaa mekanismia. Edellä esitetyistä mekanismiehdotuksista esikompleksaatioon perustuva CIPE-mekanismi vaikuttaa sopivan parhaiten yhteen kokeellisista tutkimuksista saatujen tulosten kanssa, kun taas *orto*-protonien happamoitumiseen perustuvaa ja vedyn migraation kautta kulkevaa mekanismia tukevat lähinnä laskennalliset tutkimukset.

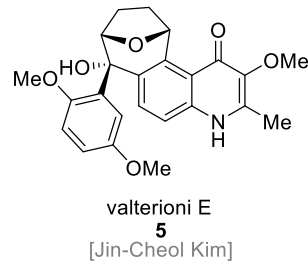
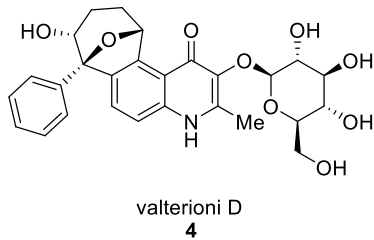
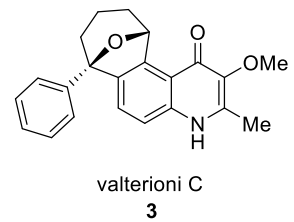
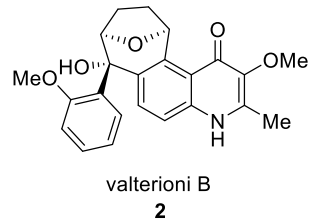
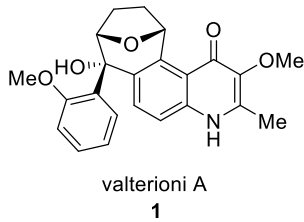
Vuosikymmenten kuluessa ohjattu *orto*-litiointi on vakiinnuttanut paikkansa osana orgaanista synteesikemiaa, ja tutkimuskentän voidaan olettaa pysyvän aktiivisena vielä tulevinakin vuosikymmeninä. Uusien ohjaavien ryhmien löytymisen lisäksi ohjatun *orto*-litioinnin mekanismin tutkimusta saadaan toivottavasti vietyä eteenpäin kehittyviä laskennallisia menetelmiä ja perinteistä kokeellista tutkimusta yhdistelemällä. Mielenkiintoista on myös seurata, kasvaako O'Haran ryhmässä kehitetyt *orto-meta'*-ja *meta-meta'*-metalloinnit seuraavaksi synteesikemian suureksi läpimurroksi vai onko perinteinen yhden aseman funktionalisointi myös tulevaisuudessa ohjattujen metallointireaktioiden merkittävin käyttötarkoitus.

KOKEELLINEN OSA

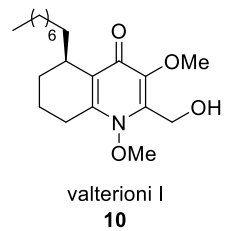
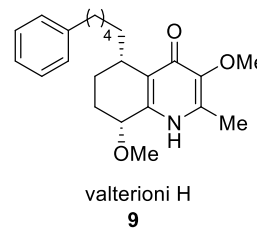
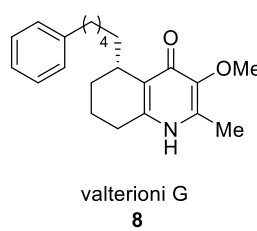
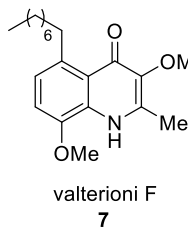
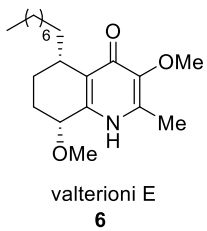
1 Johdanto

Valterionit ovat itämaisista kasveista eristettävien bioaktiivisten alkaloidien perhe, joiden rakenteessa esiintyy 4-kinolonirengas. Yhdisteperheeseen kuuluu yhteensä 18 alkaloidia, jotka jaetaan rakenteensa mukaan avoketjuisiin ja oksabisyklisiin yhdisteisiin (kuva 1).^{105–111}

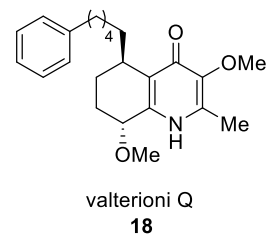
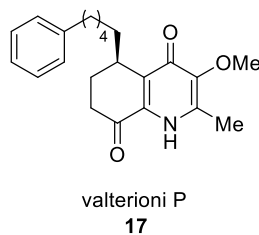
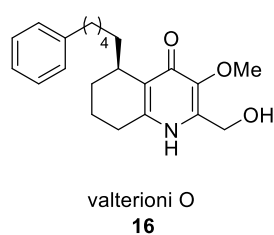
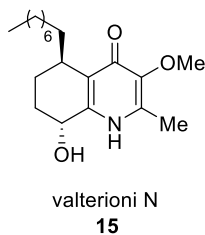
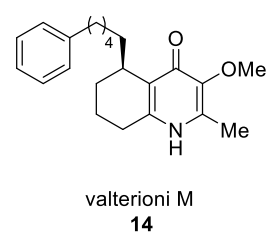
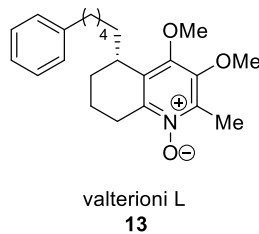
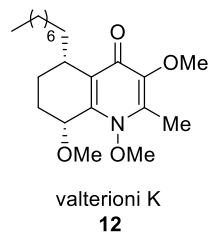
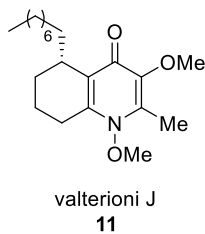
Oksabisykliset alkaloidit



Avoketjuiset alkaloidit

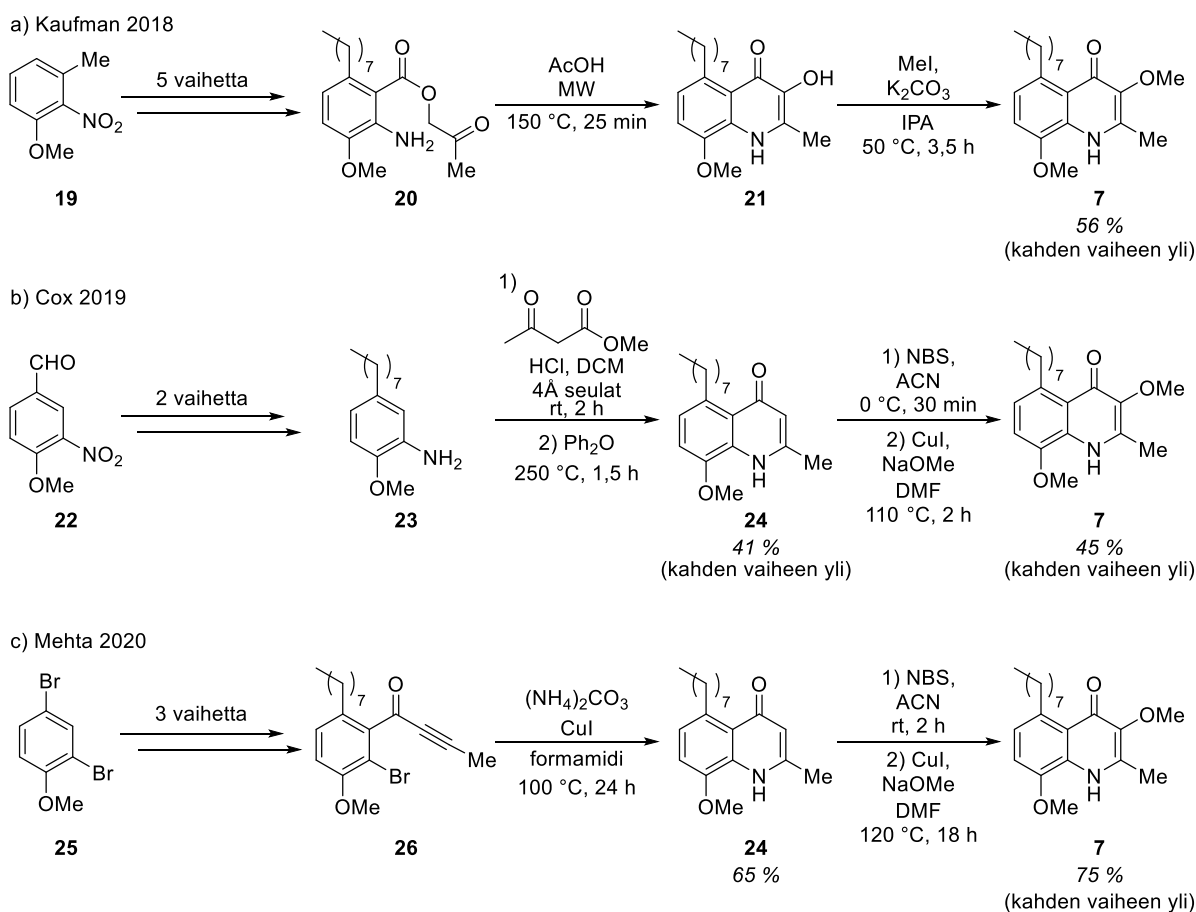


[Philippe Christen]



Kuva 1: Valterioni-yhdisteperheen alkaloidoja.^{105–111}

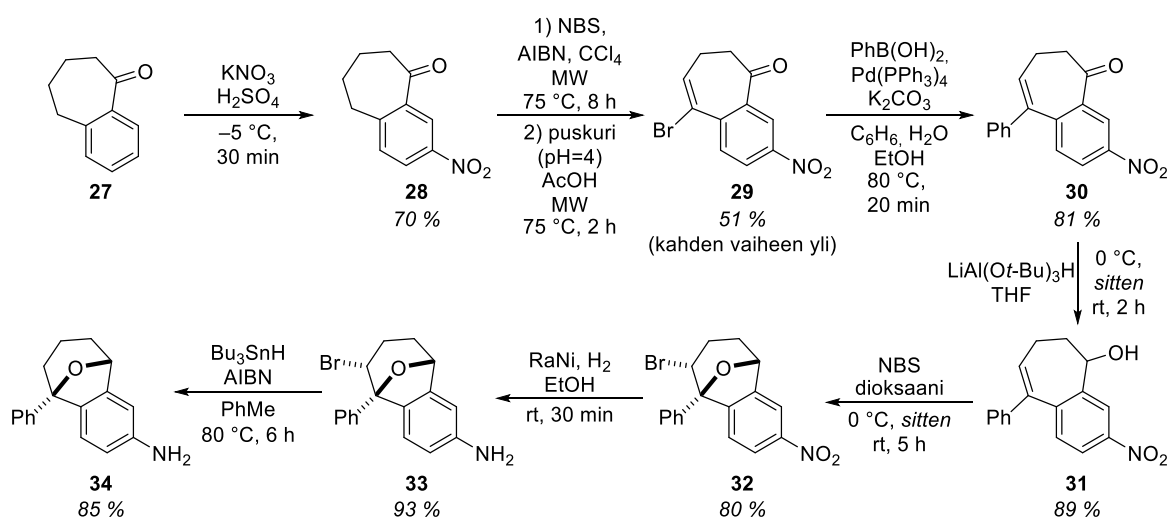
Bioaktiivisuutensa lisäksi perheen alkaloidit ovat synteettisesti mielenkiintoisia niissä olevan 4-kinolonirenkaan ja erityisesti oksabisyklisten alkaloidien harvinaisen syklisen runkorakenteen vuoksi. Yhdisteperheen bioaktiivisuudesta ja sen tarjoamista synteettisistä mahdollisuuksista huolimatta ainoastaan avoketjuisiin alkaloideihin kuuluva valterioni F (7) on tähän päivään mennessä valmistettu synteettisesti.^{112–114} Kyseisen alkaloidin valikoituminen kokonaissynteesien kohteeksi johtuukin todennäköisesti sen runkorakenteen aromaattisuudesta, minkä vuoksi sen synteesin välituotteiden regioselektiivinen funktionalisointi onnistuu huomattavasti alifaattisia alkaloideja helpommin. Valterioni F:n kohtalaisen yksinkertainen rakenne on tehnyt siitä myös houkuttelevan malliaineen uusia kinolonirenkaan synteesimenetelmiä kehitettäessä. Edellä mainittu pyrkimys kehittää uusia synteesimenetelmiä 4-kinolonirenkalle onkin helposti havaittavissa jokaisen julkaistun valterioni F:n kokonaissynteesin ratkaisevassa vaiheessa (kaavio 1).



Kaavio 1: Valterioni F:n kokonaissynteesien lähtöaineita ja 4-kinolonirenkaan synteesiin käytettyjä menetelmiä a) Kaufmanin, b) Coxin ja c) Mehtan ryhmissä.^{112–114}

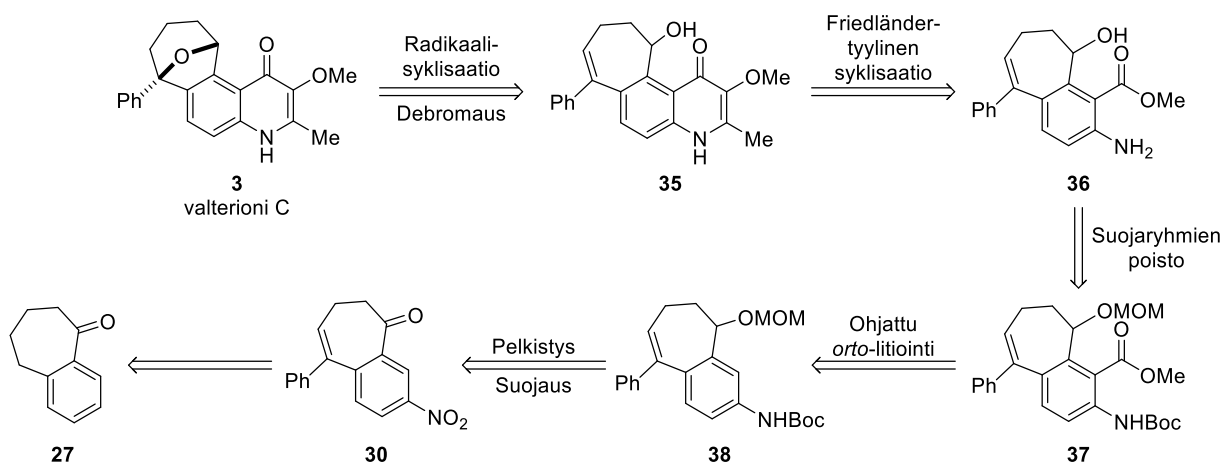
Valterioni F:n ensimmäisen kokonaissynteesin julkaistiin Kaufmanin tutkimusryhmässä vuonna 2018.¹¹² Tässä synteesissä 4-kinolonirengas muodostettiin antrakiiniesterin **20** intramolekulaarisella Friedländer-tyylisellä syklisaatiolla, minkä jälkeen puuttunut metyyliisivuketju liitettiin välituotteen **21** hydroksyyliiryhmään S_N2-substituutiolla (kaavio 1, a). Coxin ryhmän vuotta myöhemmin julkaisemassa kokonaissynteesissä tarvittava kinolonirengas puolestaan valmistettiin aniliinin **23** Conrad–Limpach-syklisaatiolla, ja luonnonaine viimeisteltiin välituotteen **24** radikaalibromauksella, halogeeninvaihdolla ja metoksiloinnilla (kaavio 1, b).¹¹³ Tuoreimmassa Mehtan ryhmän kokonaissynteesissä 4-kinolonirengas sen sijaan muodostettiin bromiyonista **26** ryhmän aikaisemmin kehittämällä kuparikatalysoidulla kytkentäreaktiolla, minkä jälkeen luonnonaineen synteesi vietiin loppuun Coxin ryhmän synteesiä mukaillen (kaavio 1, c).¹¹⁴

Julkaistussa kirjallisuudessa lähimmäs oksabisyklisten valterioni-alkaloidien kokonaissynteesijä on päästy Pihkon tutkimusryhmässä, jossa kehitetty valterioni C:n runkorakenteen synteesireitti julkaistiin vuonna 2017 (kaavio 2).¹¹⁵ Tämän kahdeksanvaiheisen synteesin lähtöaineena käytettiin bentsosuberonia **27**, johon 4-kinolonirenkaaseen tarvittava tyyppi liitettiin nitraamalla. Nitroyhdisteen **28** bentsyyllisen aseman dibromauksen ja toisen bromin eliminaation jälkeen välituotteeseen **29** liitettiin fenyylirengas Suzuki-kytkennällä, ja yhdisteen **30** karbonyyli-ryhmä pelkistettiin alkoholiksi **31**. Bentsyyllisen kaksoissidoksen radikaalibromaus johti eetterisilloitetun renkaan sulkeutumiseen, minkä jälkeen aromaattisen nitroryhmän pelkistys ja jäljelle jääneen bromin poisto viimeistelivät runkorakenteen **34** synteesin.



Kaavio 2: Pihkon ryhmässä toteutettu valterioni C:n oksabisyklisten runkon synteesi.¹¹⁵

Oksabisykliselle rungolle **34** kehitetyn synteessin jälkeen molekyyliin täytyy kuitenkin vielä rakentaa puuttuva 4-kinolonirengas luonnonaineen viimeistelemiseksi. Runkorakenteessa **34** olevan amiiniryhmän lisäksi molekyyliin tarvittaisiin toinenkin kahva, jotta 4-kinolonirenkaan synteesi ohjautuisi regioselektiivisesti funktionalisoitujen hiilten väliin. Puuttuvan funktionaalisen ryhmän lisäys päätettiin tehdä melko varhaisessa vaiheessa kokonaissynteesiä, ja mahdollisten sivureaktioiden välttämiseksi molekyylin oksabisyklinen rengas päätettiin sulkea aivan synteessin lopuksi (kaavio 3). Oksabisyklisen renkaan sulkua varten tarvittaisiin siis trisyklinen alkoholi **35**, jossa oleva 4-kinolonirengas suunniteltiin lisättäväksi aniliiniin **36** Friedländer-tyylisellä syklistaatiolla. Aniliinin **36** esteriryhmä voitaisiin puolestaan lisätä karbamaattiin **38** ohjatulla *ortho*-litioinnilla. Tämä karbamaatti olisi mahdollista muodostaa nitroketonista **30**, jonka synteesi kaupallisesta bentsosuberonista **27** on jo aikaisemmin kehitetty osana Mäkisen tutkimusta.¹¹⁵



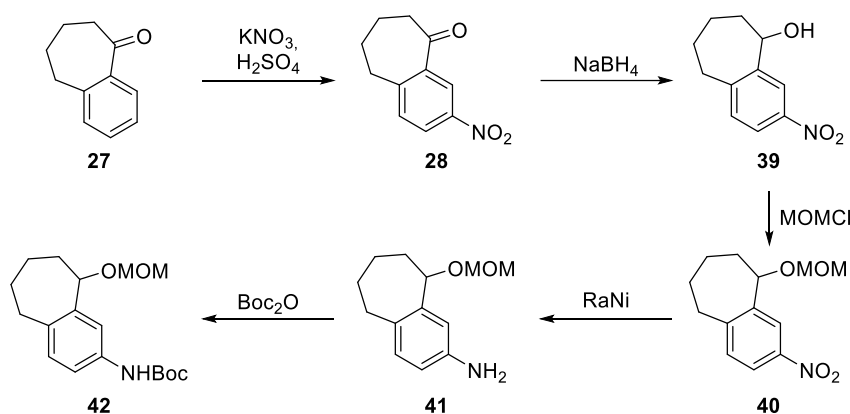
Kaavio 3: Valterioni C:n retrosynteesi.

Valterioni C:n kokonaissynteessin viimeisten vaiheiden kannalta suurimman haasteen oletettiin olevan karbamaatin **38** ohjattu *ortho*-litiointi, joka saattaisi vaatia kohtalaisen paljon optimointia sopivien reaktio-olosuhteiden löytämiseksi. Varsinaisen luonnonaineen valmistuksessa käytettävän karbamaatin **38** synteesi olisi kuitenkin kohtalaisen pitkä ja Mäkisen raporttien heikkosaantoisten vaiheiden vuoksi kyseisen yhdisteen kokonaissaanto olisi todennäköisesti jäänyt alhaiseksi.¹¹⁵ Näiden tekijöiden vuoksi litiointin alustavia tutkimuksia päätettiin tehdä malliaineiden avulla, jotka voitaisiin valmistaa helpommin bentsosuberonista **27**.

2 Malliaineiden synteesit

2.1 Metoksimetyylikarbamaatti 42

Ohjattua *orto*-litiointia päätettiin ensimmäiseksi tutkia malliaineella, jossa litioitavaa kohtaa aktivoitaisiin mahdollisimman voimakkaasti ohjaavilla ryhmillä. Voimakkaan *orto*-ohjaavuuden lisäksi valittujen ohjaavien ryhmien tuli toimia myös suojaryhminä molekyylin hydroksyyli- ja amiinifunktionaalisuuksille, jotta kyseisten ryhmien deprotonaatio ei sammuttaisi litiointireaktion emästä. Valittujen ryhmien tuli olla myös steerisesti pienikokoisia, jotta ne eivät muodostaisi liian suurta estettä välissään olevan *orto*-aseman eteen. Näiden kriteerien perusteella nitroyhdisteen **28** happifunktionaalisuus päätettiin muuttaa MOM-eetteriksi, joka tunnetaan erittäin vahvana ohjaavana ryhmänä. Nitroryhmä puolestaan päätettiin pelkistää ja suojata Boc-karbamaatiksi, joka on keskivahva ohjaava ryhmä. Malliaineeksi valittu metoksimetyylikarbamaatti **42** suunniteltiin valmistettavaksi kaaviossa 4 esitetyllä tavalla.

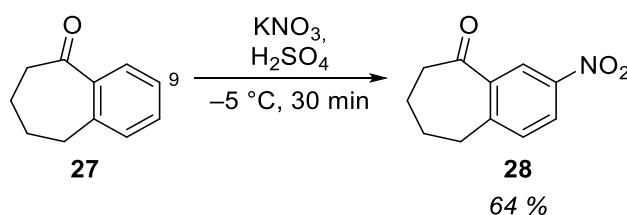


Kaavio 4: Litiointireaktioissa malliaineena käytetyn metoksimetyylikarbamaatin **42** suunniteltu synteesi.

Lyhyestä synteesistään huolimatta metoksimetyylikarbamaatin **42** kokonaissaanto jäi alhaiseksi synteesireitissä ilmenneiden haasteiden vuoksi. Kaaviossa 4 esitettyä synteesireittiä ei kuitenkaan lähdetty systemaattisesti optimoimaan, vaan tutkimuksen pääpaino päätettiin pitää lopputuotteen **42** litiointikokeissa. Heikkosaantoisten reaktioiden olosuhteisiin pyrittiin tekemään pieniä muutoksia jokaisella toistolla, mikä ei kuitenkaan lopulta johtanut merkittäviin parannuksiin kyseisten reaktioiden saannoissa tai reaktioajoissa. Synteesireitin heikosta kokonaissaannosta huolimatta malliainetta **42** saatiin kuitenkin valmistettua pieniä määriä, ja tällä aineella tehdyt litiointikokeet antoivat erittäin arvokasta tietoa valterioni C:n kokonais-synteesiä ajatellen (ks. luku 3).

2.1.1 Bentsosuberonin nitraus

Bentsosuberonin **27** nitraus suoritettiin kirjallisuudessa raportoitujen reaktio-olosuhteiden mukaisesti (kaavio 5).¹¹⁵ Halutun C-9 regioisomeerin saannon havaittiin kasvavan lämpötilan pysyessä tasaisena, minkä vuoksi eksoterminen reaktio suoritettiin hitaasti lisäämällä nitrausreagenssi reaktioseokseen 30 minuutin aikana. Myös reaktioseoksen voimakas sekoitus lasisauvalla paransi halutun tuotteen saantoa. Tehostettu sekoitus todennäköisesti vähentää paikallista lämpötilannousua nitrausreagenssin lisäyskohdan ympärillä, mikä saattaisi muuten olla ongelma reaktioseoksen korkean viskositeetin vuoksi.

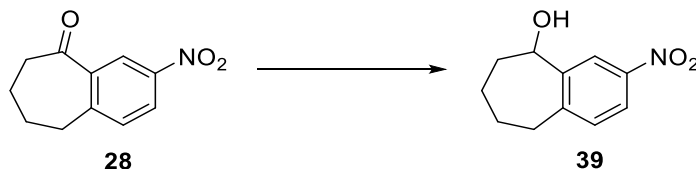


Kaavio 5: Bentsosuberonin **27** nitraus.

2.1.2 Ketonin pelkistys

Nitroyhdisteen **28** karbonyyliryhmän pelkistystä yritettiin suorittaa aluksi litium tri-*tert*-butoksisialumiinihydridillä Mäkisen tutkimusta mukaillen (taulukko 1, rivi 1).¹¹⁶ Pidennetystä reaktioajasta (3 h vs. 1 h) huolimatta TLC:llä suoritettu reaktioseuranta viittasi reaktioseoksen sisältävän ainoastaan lähtöainetta **28**. Reaktion raakatuotteesta mitattu ¹H-NMR paljasti kuitenkin näytteen olevan ketonin **28** ja alkoholin **39** 1:3 seos. Lähtöaineen ja tuotteen identtiset *R_f*-arvot tulivat ilmi myös raakatuotteen flash-kromatografisessa puhdistuksessa, jonka aikana yhdisteet eivät eronneet toisistaan. Pelkistimen vaihto natriumboorihydridiin sen sijaan johti halutun alkoholin **39** muodostumiseen erinomaisella saannolla (rivi 2).

Taulukko 1: Nitroketonin **28** karbonyyliryhmän pelkistykseen optimointi.

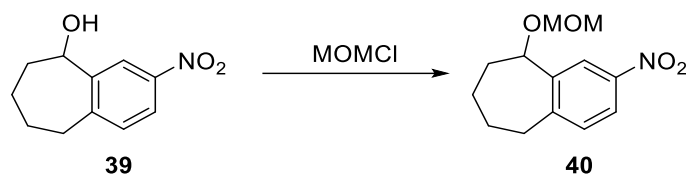


Rivi	Pelkistin	Liutotin	Lämpötila	Reaktioaika (h)	Saanto (%)
1	LiAl(O- <i>t</i> Bu) ₃ H	THF	rt	3	0
2	NaBH ₄	MeOH	rt	3	98

Bentsosuberinin karbonyyliryhmän pelkistyksestä saadut tulokset olivat siis yllättäen täysin päinvastaisia Mäkisen raportoimien tulosten kanssa.¹¹⁶ Mäkisen tutkimuksessa litium tri-*tert*-butoksialumiinihydridi oli reagoinut nopeasti ja selektiivisesti, mutta natriumboorihydridin reaktio oli ollut hidas ja johtanut sivutuotteiden muodostumiseen. Todennäköisin selitys havaittuihin eroihin onkin Mäkisen käyttämä pidemmälle funktionalisoitu lähtöaine, jonka reaktio natriumboorihydridin kanssa saattoi johtaa sivutuotteiden muodostumiseen. Hitaammin reagoiva $\text{LiAl}(\text{O-}t\text{Bu})_3\text{H}$ sen sijaan reagoi karbonyyliryhmän kanssa todella selektiivisesti. Yksinkertaisella nitrobentsosuberinilla **28** sivureaktioiden riskiä ei juurikaan ole, mutta tämä ei kuitenkaan selitä erittäin elektroniköyhän karbonyyliryhmän hidasta pelkistystä $\text{LiAl}(\text{O-}t\text{Bu})_3\text{H}$:n kanssa.

2.1.3 MOM-esterin muodostus

Alkoholin **39** MOM-suojaus osoittautui todella hitaaksi reaktioksi, jonka saannot jäivät heikoiksi tai korkeintaan kohtalaisiksi (taulukko 2). Pitkistä reaktioajoista huolimatta ¹H-NMR:llä tehty reaktioseuranta osoitti reaktion etenevän koko ajan, ja reaktion paras saanto saavutettiinkin 43 tunnin reaktioajalla *N,N*-di-isopropyylietyyliamiinin (DIPEA) toimiessa emäksenä (rivi 2). DIPEA:n lisäksi myös muita emäksiä yritettiin käyttää reaktion katalyyttinä, mutta kaikkien näiden reaktioiden saannot jäivät alkuperäistä alhaisemmiksi (rivit 3–5). Erityisen huomionarvoinen oli natriumhydridillä katalysoitu reaktio, jossa lähtöaine ei reagoinut lainkaan edes 24 tunnin reaktioajan jälkeen (rivi 4). Reaktion toimimattomuuden luultiin ensin johtuvan natriumhydridin ennen aikaisesta protonoitumisesta, mutta reaktion sammutuksen yhteydessä vapautunut vetykaasu osoitti emäksen olleen reaktiivista. Toinen mahdollinen selitys havaitulle reagoimattomuudelle voisi olla lähtöaineen hydroksyyliiryhmän vedyn puuttuminen, mikä voisi johtua alkoholin sitoutumisesta boraattikompleksiksi edeltäneen pelkistysreaktion tuloksena. Tätä selitystä tukisi myös se, ettei alkoholin **39** ¹H-NMR-spektrissä koskaan havaittu hydroksyyliiryhmän protonia. Toisaalta kyseisen aineen massaspektri ei kuitenkaan antanut viitteitä kompleksin olemassaolosta eikä oletetun kompleksin hydrolyysi NaOH:in vesiliuoksessa johtanut muutoksiin yhdisteen R_f -arvossa tai ¹H-NMR-spektrissä.

Taulukko 2: Hydroksyyliiryhmän MOM-suojauksessa tutkitut olosuhteet.

Rivi	Emäs	Liuotin	Reaktioaika (h)	Saanto (%)
1	DIPEA	DCM	22	52
2	DIPEA	DCM	43	72
3	DIPEA+ DBU	DCM	24	39
4	NaH	THF	24	0
5	<i>tert</i> -BuOK	THF	71	45

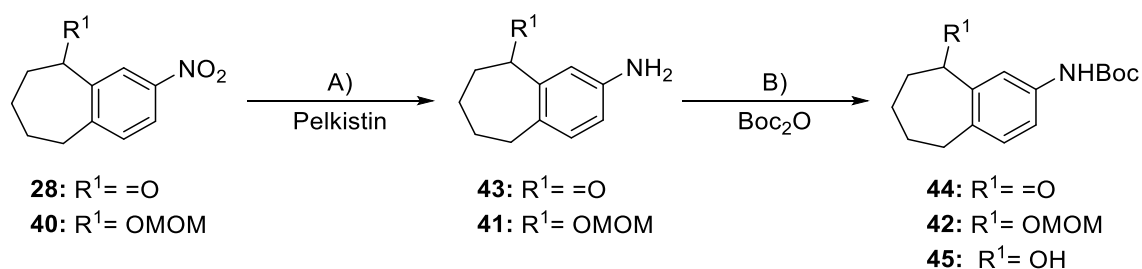
Emäksen vaihdon lisäksi myös kirjallisuudessa raportoitua lämmittämistä harkittiin reaktion nopeuttamiseksi, mutta tästä luovuttiin MOMCl:n alhaisen kiehumispisteen (35 °C) ja kuumentaessa helposti muodostuvien myrkyllisten hajoamistuotteiden vuoksi.

2.1.4 Aromaattisen nitroriiryhmän pelkistys ja aniliinin Boc-suojaus

Aromaattisen nitroriiryhmän pelkistys osoittautui niin ikään haastavaksi reaktioksi (taulukko 3), jonka tutkimukseen käytettiin metoksimetyyliyhdistettä **40** sekä sitä happostabiilimpaa ketonia **28**. Lähtöaineen **28** nitroriiryhmää yritettiin ensin pelkistää tinakatalysoidulla reaktiolla happamissa olosuhteissa, minkä jälkeen reaktion raakatuote suojattiin välittömästi Boc-karbamaatiksi aniliinin **43** mahdollisen autokondensaation estämiseksi (rivit 1 ja 2). Pienessä mittakaavassa tinakatalysoitu reaktio tuottikin haluttua karbamaattia **44** kohtalaisella saannolla, mutta reaktion mittakaavan kasvattaminen johti saannon romahtamiseen pidennetystä reaktioajasta huolimatta. Nitroriiryhmän pelkistykseen yleisesti käytetyllä Raney Nickel-katalyytillä pelkistysreaktion saannot jäivät niin ikään alhaisiksi, mikä oli yllättävää Mäkisen artikkelissa raportoidun onnistuneen pelkistyksen vuoksi (rivi 3).¹¹⁵ RaNi- pelkistyksen heikon saannon arveltiin johtuvan vapautuvan aniliinin **41** sitoutumisesta katalyyttiin, mikä voisi johtaa katalyytin myrkyttymiseen. Tätä oletettua myrkyttymistä yritettiin estää protonoimalla pelkistyksen välituotteena muodostunut aniliini, mutta happamissa olosuhteissa suoritettun reaktion saanto jäi vielä alkuperäistäkin alhaisemmaksi (rivi 4). Sen sijaan pelkistyksen kans-

sa *in situ* suoritettuna Boc-suojauksen avulla haluttua karbamaattia **42** voitiin eristää jopa kvantitatiivisella saannolla (rivi 5). Myöhemmissä kokeissa näin saatujen tulosten toistaminen osoittautui kuitenkin haastavaksi, ja reaktion vaihtelevien saantojen vuoksi luotettavampaa menetelmää päätettiin etsiä.

Taulukko 3: Aromaattisen nitroryhmän pelkistyksen ja Boc-suojauksen optimointi.



Rivi	Lähtöaine	Pelkistin	Lisäaine	Reaktioaika		Tuote	Saanto (%) ^a
				A	B		
1 ^b	28	Sn + HCl	–	1 h	yön yli	44	52
2 ^c	28	Sn + HCl	–	4 h	72 h	44	6
3	40	RaNi + H ₂	–	46 h	yön yli	42	41
4	28	RaNi + H ₂	AcOH	24 h	–	43	21
5 ^d	40	RaNi + H ₂	Boc ₂ O	24 h	–	42	kvant.
6 ^d	28	Pd/C + H ₂	Boc ₂ O	yön yli	–	45	kvant.

a) Yhdistetty saanto nitroryhmän pelkistyksestä (A) ja suojauksesta (B).

b) Mittakaava 20 mg.

c) Mittakaava 350 mg.

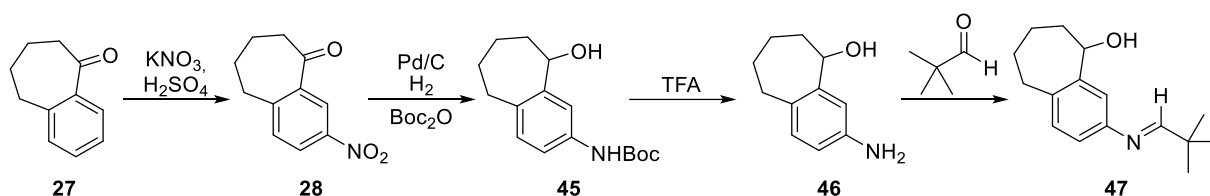
d) Suojaus suoritettu *in situ* pelkistysreaktion kanssa.

Nitroketonin **28** pelkistys oli aikaisemmin suoritettu onnistuneesti palladiumkatalysoidulla reaktiolla Kärjen opinnäytetyössä, ja lupaavien tulosten vuoksi tätä menetelmää lähdeittiinkin toistamaan.¹¹⁷ Muihin menetelmiin verrattuna palladiumkatalysoidun menetelmän etuna olisi myös bentsyyllisen ketonin pelkistyminen reaktion aikana, mikä vähentäisi malliaineen **42** synteesin tarvittavien reaktioiden määrää. Aikaisempien katalyytin myrkyttymiseen viittaavien havaintojen vuoksi myös tässä reaktiossa aniliinin suojaus päätettiin tehdä samanaikaisesti pelkistyksen kanssa, jolloin alkoholia **45** saatiin eristettyä kvantitatiivisella saannolla (taulukko 1, rivi 6). Bentsyyllisen ketonin pelkistyminen palladiumkatalysoidussa reaktiossa

on aikaisemmista havainnosta huolimatta mielenkiintoinen ilmiö, mikä todennäköisesti selittyy nitrobenseenin kanssa konjugoituneen karbonyyliryhmän huomattavalla elektronikyöhyydellä. Tätä teoriaa tukee myös kontrollikoe, jossa lähtöaineen **28** pelkistykseen sivutuotteena muodostunut ketoni **44** ei reagoinut eteenpäin palladiumkatalysoidun reaktion olosuhteissa. Mikäli sykloheptaanin rengasjännite olisi merkittävä tekijä karbonyyliryhmän pelkistymisessä, aromaattisessa renkaassa tapahtuvien muutosten ei pitäisi vaikuttaa reaktioon. Loppujen lopuksi myös palladiumkatalysoidun pelkistykseen toistettavuus osoittautui kuitenkin heikoksi, ja reaktion saannot jäivät jatkuvasti ensimmäisen reaktion alapuolelle. Näin ollen tutkimuksen aikana ei kyetty löytämään täysin luotettavaa menetelmää aromaattisen nitroryhmän pelkistykseen, vaan kaikkien menetelmien ongelmaksi osoittautui joko alunperin heikot saannot tai reaktioiden heikko toistettavuus.

2.2 Imiinisuojattu alkoholi **52**

Malliaineen **42** synteesin heikkojen saantojen lisäksi myös sen litiointi osoittautui haasteelliseksi, minkä vuoksi reaktiota päätettiin tutkia malliaineella. Alkuperäisessä malliaineessa ollut Boc-karbamaatti päätettiin korvata *tert*-butyyli-imiinillä, joka ei sisältäisi happamia protoneja. Alustavissa kokeissa vapaan hydroksyyliiryhmän oli havaittu toimivan riittävän vahvana litiointia ohjaavana ryhmänä, mikä mahdollisti matalasaantoisen MOM-ryhmän synteesin hylkäämisen. Näin suunniteltu malliaine **47** päätettiin valmistaa kaavion 6 mukaisesti.

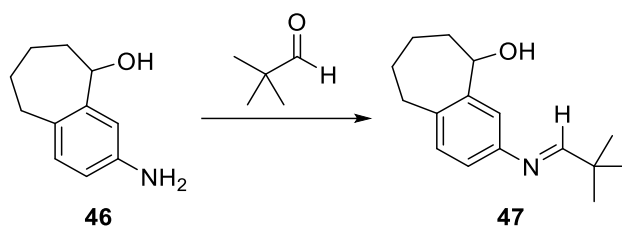


Kaavio 6: Imiini-suojatun malliaineen **47** suunniteltu synteesi.

Imiinin **47** synteesi aloitettiin bentsosuberonin **27** nitrauksella edellä kuvatuissa reaktioolosuhteissa. Nitroketonin **28** aromaattisen nitroryhmän ja bentsyyllisen karbonyyliryhmän pelkistys päätettiin suorittaa yhdessä vaiheessa palladiumkatalysoidulla reaktiolla, ja pelkistynyt aniliini suojattiin Boc-karbamaatiksi *in situ* katalyytin mahdollisen myrkyttymisen estämiseksi. Näin muodostettu karbamaatti **45** hydrolysoitiin aniliiniksi **46**, joka vapautettiin TFA-suolastaan emäskäsittelyn avulla.

Malliaineen **47** synteesi oli tarkoitus viimeistellä muuttamalla aniliini **46** vastaavaksi imiiniksi, mutta imiinin muodostus osoittautui haasteelliseksi reaktioksi (taulukko 4). Pelkän aniliinin **46** ja pivalaldehydin reaktio ei johtanut lainkaan lähtöaineen konversioon, kun taas happokatalyytin läsnäollessa reaktiossa muodostui useiden tuotteiden seos (rivit 1 ja 2). Reaktion tasapainoa yritettiin siirtää suosimaan tuotteita lisäämällä reaktioseokseen 4Å molekyyli-seuloja, joiden tarkoitus oli sitoa kondensaatioreaktiossa vapautunutta vettä (rivi 3). Myös näissä olosuhteissa reaktio johti kuitenkin useita tuotteita sisältäneen seokseen.

Taulukko 4: Imiinin **47** yritetty synteesi.



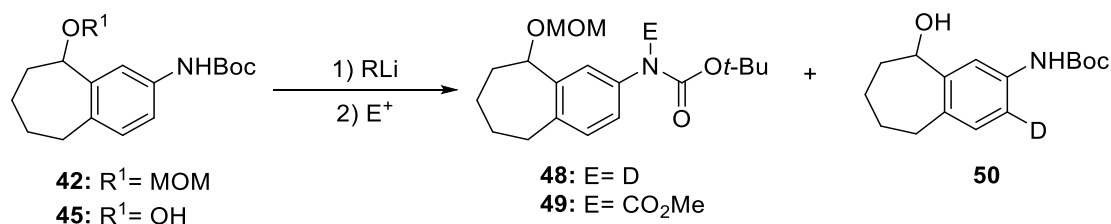
Rivi	Liuotin	Lisäaine	Reaktioaika	Lämpötila	Tuote
1	–	–	3 h	rt	Ei reaktiota
2	DCM	AcOH	yön yli	rt	Seos
3	DCM	4Å seulat	25 h	rt	Seos

Happokatalyytin ja molekyyli-seulojen läsnäollessa muodostuneet useita tuotteita sisältävät seokset viittaavat selkeästi sivureaktioiden tapahtumiseen. Onkin hyvin mahdollista, että aniliinin **46** tyyppi ei ole riittävän paljon bentsyylistä alkoholia reaktiivisempi, vaan pivalaldehydin kondensaatio saattaa tapahtua kummankin nukleofiilin kanssa. Toisaalta osa muodostuneista sivutuotteista saattaa olla peräisin myös pivalaldehydin autokondensaatiosta, mutta ainakin lähtöaineesta mitattu ¹H-NMR-spektri osoitti aldehydin olleen puhdasta ennen reaktioseokseen lisäämistä. Bentsyyllisen hydroksyyli-ryhmän eliminaatio on niin ikään mahdollinen sivureaktio, joka saattaisi tapahtua erityisesti happamissa olosuhteissa. Kirjallisuudessa imiinin muodostusreaktion tasapainoa siirretään usein suosimaan tuotteita suorittamalla reaktio Dean–Stark-laitteistossa, mutta atseotrooppisen tislauksen korkea lämpötila johtaisi todennäköisesti lähtöaineen bentsyyllisen hydroksyyli-ryhmän eliminaatioon. Imiinin muodostukseen liittyvien haasteiden vuoksi ryhmän todettiin soveltuvan huonosti varsinaisen luononaineen synteesiin, missä väliaikaisten suojaryhmien tulisi olla helposti kiinnitettävissä ja poistettavissa. Näiden syiden vuoksi imiinisuojatun malliaineen **47** käytöstä päätettiin luopua.

3 Orto-litointikokeet

Malliaineiden synteeseissä kohdattujen haasteiden jälkeen ohjattua *orto*-litointia päästiin kuitenkin tutkimaan karbamaateilla **42** ja **45** (taulukko 5). Metoksimetyylikarbamaatin **42** litointi *n*-butyyllitiumin kanssa standardeiksi vakiintuneissa olosuhteissa (THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) ei kuitenkaan johtanut lähtöaineen konversioon (rivi 1). Elektrofiilin vaihto metyylikloroformiaatista deuteriumiin johti karbamaatin happaman protonin deuteroitumisesta muodostuneeseen tuotteeseen **48** (rivi 2). TMEDA:n lisäys reaktioseokseen johti niin ikään deuteroidun tuotteen **48** muodostumiseen (rivi 3). Alhaisissa lämpötiloissa suoritettujen reaktioiden ongelma vaikuttikin olevan stabiilin karbamaattianionin muodostuminen, ja toisen deprotonaation edistämiseksi reaktio päätettiin suorittaa korkeammassa lämpötilassa. Usean tunnin refluksoinnista huolimatta metoksimetyylikarbamaatin **42** reaktio ei kuitenkaan muodostanut toivottua *orto*-asemasta funktionalisoitua tuotetta (rivit 4 ja 5).

Taulukko 5: Malliaineiden **42** ja **45** ohjatun *orto*-litoinnin tutkimus.



Rivi	Emäs	Lähtöaine	E ⁺	Liuotin	Lisäaine	Lämpötila (°C)	Reaktioaika (h)	Tuote
1	<i>n</i> -BuLi	42	ClCO ₂ Me	THF	–	-78	1	–
2	<i>n</i> -BuLi	42	D ₂ O	THF	–	-78	1	48
3	<i>n</i> -BuLi	42	D ₂ O	THF	TMEDA	-78	1	48
4	<i>n</i> -BuLi	42	ClCO ₂ Me	pentaani	TMEDA	36	3	–
5	<i>n</i> -BuLi	42	D ₂ O	pentaani	TMEDA	36	4	48
6	<i>sek</i> -BuLi	42	ClCO ₂ Me	THF	–	-78^a	4	49
7	<i>tert</i> -BuLi	42	ClCO ₂ Me	THF	–	-78^a	4	49
8	<i>tert</i> -BuLi	45	D ₂ O	Et ₂ O	–	$-20 \rightarrow 0$	4	50

^{a)} Emäs lisätty $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$:ssa, minkä jälkeen reaktioseoksen annettu lämmitä huoneenlämpöön.

n-Butyylilitiumilla tehtyjen epäonnistuneiden litiointikokeiden jälkeen organolitiumreagenssi päätettiin vaihtaa reaktiivisempiin mutta steerisesti suurikokoisempiin emäksiin. Lisääntyneestä emäksisyydestä huolimatta sekä *sek*-butyylilitiumin että *tert*-butyylilitiumin reaktiot metoksimetyylikarbamaatin **42** kanssa johtivat ainoastaan karbamaatista funktionalisoituneen tuotteen **49** muodostumiseen (taulukko 5, rivit 6 ja 7). Huomionarvoista näissä kokeissa on kuitenkin elektrofiilinä käytetyn metyylikloroformiaatin liittyminen karbamaattiin **42**, mitä ei tapahtunut vastaavissa *n*-butyylilitiumilla tehdyissä kokeissa (rivi 1). Lähimmäs haluttua tuotetta päästiin deprotonoimalla alkoholi **45** *sek*-butyylilitiumilla dietyylieetterissä standardiolosuhteita korkeammassa lämpötilassa (rivi 8).

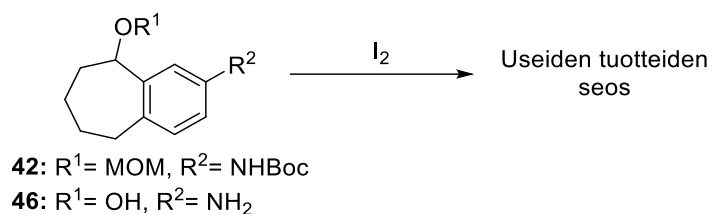
Taulukossa 5 esitettyjen kokeiden perusteella Boc-karbamaatista ensimmäisellä deprotonaatiolla muodostuvan karbamaattianionin todettiin olevan erittäin stabiili, eikä dianionin muodostus edennyt *n*-butyylilitiumin kanssa edes refluksivassa pentaanissa. *tert*-Butyylilitiumin reaktio korkeassa lämpötilassa sen sijaan johti jopa trianionin kautta muodostuneeseen tuotteeseen **50**. Substituenttien välisen hiilen sijaan tuotteessa oleva deuterium oli kuitenkin päätyntynyt Boc-ryhmän väärälle puolelle, mikä saattaa olla seurausta organolitiumemäksen steerisistä ominaisuuksista, mutta myös negatiivisten varausten pyrkimyksestä muodostua mahdollisimman kauas toisistaan. Saatujen tulosten pohjalta substituenttien *orto*-aseman funktionalisointi vaatii todennäköisesti melko korkean lämpötilan sekä kohtalaisen pienikokoisen emäksen. Litioitavassa lähtöaineessa pitäisi puolestaan pystyä estämään negatiivisten varausten muodostuminen lähelle toisiaan, mikä saattaisi onnistua esimerkiksi vaihtamalla Boc-ryhmä johonkin toiseen suojarahmaan.

4 Jodauskokeet

Butyylilitiumemäksiin verrattuna alkuainejodin huomattavin etu on sen reaktioiden kohdistuminen pääsääntöisesti aromaattisiin renkaisiin tai tyydyttymättömiin hiili–hiili-sidoksiin. Synteesin seuraavissa vaiheissa jodi olisi myös mahdollista korvata litiumilla metallihalogenivaihdon avulla, minkä jälkeen haluttu elektrofiili voitaisiin liittää aromaattiseen renkaaseen alkuperäisen suunnitelman mukaisesti. Jodille tyypillisestä reaktiivisuudesta huolimatta metoksimetyylikarbamaatti **42** ei kuitenkaan reagoi alkuainejodin kanssa edes usean tunnin jälkeen (taulukko 6, rivi 1). Havaitun reaktiivisuuden puutteen vuoksi jodin elektro-

fiilisyyttä päätettiin lisätä hopeatrifluoriasetaatilla, jonka tehtävä oli ajaa reaktiota eteenpäin sitomalla sivutuotteena syntyvää jodidia hopeajodidiksi. Hopeatrifluoriasetaatin lisääminen reaktioseokseen johtikin nopeasti vaaleiden kiteiden muodostumiseen reaktioseoksen pohjal- le, mikä viittasi reaktion tapahtuneen (rivi 2). Reaktion raakatuotteesta mitattu $^1\text{H-NMR}$ - spektri osoitti kuitenkin tuotteen olevan useiden aineiden seos, ja vasta seoksesta mitattu massaspektri varmisti jodin liittyneen johonkin kohtaan aromaattista lähtöainetta. Ho- peatrifluoriasetaatin lisäys vaikuttikin siis johtavan hallitsemattomiin sivureaktioihin, minkä vuoksi sen käytöstä päätettiin luopua. Karbamaattia **42** reaktiivisemmän aniliinin **46** jodaus johti niin ikään useita tuotteita sisältäneen reaktioseoksen muodostumiseen (rivi 3).

Taulukko 6: Malliyhdisteiden jodauskokeita.



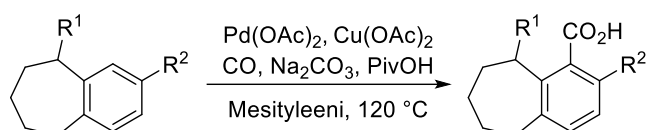
Rivi	Lähtöaine	Apuaine	Liutotin	Reaktioaika (h)	Tuote
1	42	–	THF	4	–
2	42	CF ₃ CO ₂ Ag	DCM	0,5	Seos
3	46	–	DCM	3	Seos

Karbamaatin **42** ja aniliinin **46** halogenaatioreaktioista muodostuneet useiden tuotteiden seokset viittaavat lähtöaineiden jodautuneen halutun *orto*-aseman lisäksi myös muista kohdis- ta. Valterioni C:n kokonaissynteesin välituotteiden halogenoinnissa vaarana olisi myös bent- syyllisen kaksoissidoksen jodautuminen, mikä voisi johtaa oksabisyklisen renkaan ennenai- kaiseen sulkeutumiseen. Renkaan sulkeutuminen samanaikaisesti aryylirenkaan funktionali- soinnin kanssa voisi toki lyhentää luonnonaineen kokonaissynteesiä, mutta toisaalta bentsyy- lisen hydroksyylliryhmän sitoutuminen eetteriksi saattaisi heikentää halogenaation regioselek- tiivisyyttä entisestään. Tämän lisäksi jodausreaktion regioselektiivisyyden säätelyminen osoittautui hyvin vaikeaksi jo karbamaatin **42** ja aniliinin **46** kaltaisilla yksinkertaisilla malli- aineilla, eikä varsinaisen luonnonaineen kokonaissynteesin loppupuolella olisi järkevää käyt- tää näin heikosti regioselektiivistä reaktiota.

5 Pd-katalysoitu suora C–H_{Ar} sidoksen aktivointi

Aromaattisen C–H-sidoksen aktivointia yritettiin suorittaa myös Shin ryhmän raportoimalla palladiumkatalysoidulla reaktiolla (taulukko 7).¹¹⁸ Lähtöaineena näissä kokeissa käytettiin malliainetta **42** sekä sen synteesin esiasteita, mutta kaikkien lähtöaineiden kanssa reaktio johti useita tuotteita sisältäneen seoksen muodostumiseen (rivit 1–4).

Taulukko 7: Malliaineiden palladiumkatalysoituja C–H_{Ar}-sidoksen aktivointikokeita.



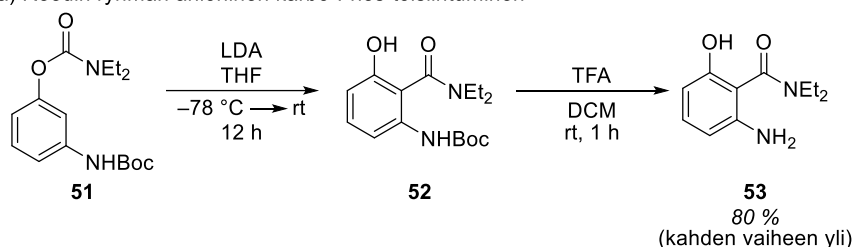
Rivi	Lähtöaine	R ¹	R ²	Reaktioaika (h)	Tuote
1	39	OH	NO ₂	5	Seos
2	45	OH	NHBoc	4	Seos
3	44	CO	NHBoc	5	Seos
4	42	OMOM	NHBoc	5	Seos

Taulukossa 7 esitettyjen palladiumkatalysoitujen reaktioiden tuottamien seoksien analysointi osoittautui haastavaksi, ja vain muutamia tuotteita pystyttiin tunnistamaan. Monien reaktioiden kohdalla yksittäisten tuotteiden erottelu seoksista johti erittäin alhaisiin saantoihin, minkä vuoksi tuotteiden luotettavaa karakterisointia ei pystytty tekemään. Suurimmassa osassa tuotteista oli kuitenkin selkeästi havaittavissa aromaattisen renkaan kaikki protonit, mikä viittasi reaktioiden tapahtuneen molekyylin muissa kohdissa. Eräs mahdollinen sivureaktio olisikin hiilimonoksidin liittyminen lähtöaineiden **39** ja **45** hydroksyyliiryhmiin, ja itse asiassa näin muodostunut esteri voitiinkin tunnistaa tuotteiden joukosta. Kyseisen esterin muodostumista voidaan tästä huolimatta pitää jokseenkin yllättävänä, sillä alkuperäisen artikkelin mukaan ainakin fenolisen hydroksyyliiryhmän oli havaittu olevan yhteensopiva reaktio-olosuhteiden kanssa.¹¹⁸ Edellä esitettyjen kokeiden perusteella palladiumkatalysoitu suora C–H_{Ar}-sidoksen aktivointi ei vaikuttanut lupaavalta menetelmältä valterioni C:n kokonaissynteesiä ajatellen ja myös tästä lähestymistavasta päätettiin luopua.

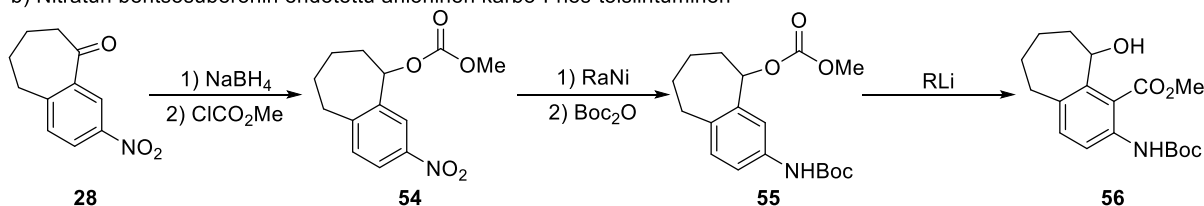
6 Tulevaisuuden näkymiä

Edellä esitellyissä haasteista huolimatta valterioni C:n kokonaissynteesin suunnitelmassa on paljon hyviä puolia, ja luonnonainesynteesin tutkimusta kannattaisi ehdottomasti jatkaa tulevaisuudessa. Butyyllitiumemäksillä tehtyjen tutkimusten pohjalta näiden reagenssien on osoitettu oikeissa reaktio-olosuhteissa kykenevän aromaattisen renkaan deprotonaatioon, mitä voitaisiin jatkossa yrittää hyödyntää anionisen karbo-Fries-toisiintumisen kautta. Kirjallisuudessa tätä reaktiota on tutkittu enimmäkseen karbamaateilla, mutta myös karbonaatteja on toisiinnutettu onnistuneesti.^{80,83,101} Aromaattisessa renkaassa olevan typpiryhmä voitaisiin mahdollisesti suojata Boc-karbamaatilla Reedin tutkimuksen mukaisesti (kaavio 8, a).¹¹⁹

a) Reedin ryhmän anioninen karbo-Fries-toisiintuminen



b) Nitratun bentsosuberoinin ehdotettu anioninen karbo-Fries-toisiintuminen

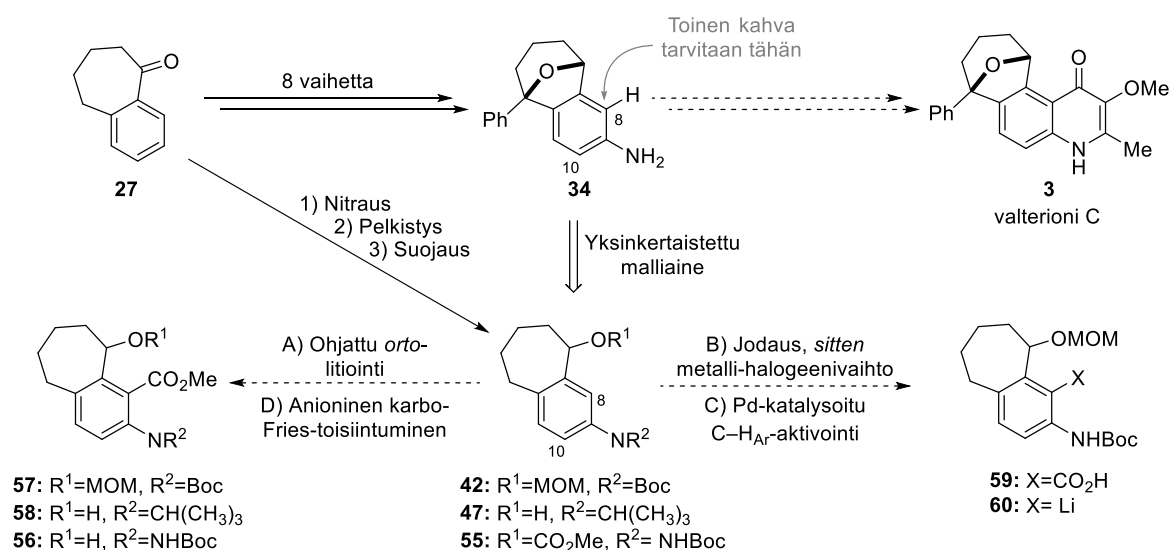


Kaavio 8: a) Reedin ryhmän karbamaatin **51** anioninen karbo-Fries-toisiintuminen sekä b) esterin **56** ehdotettu synteesi anionista karbo-Fries-toisiintumista hyödyntäen.¹¹⁹

Aikaisempiin menetelmiin verrattuna anionisen karbo-Fries-toisiintumisen etuna olisi reaktion intramolekulaarisuus, mikä saattaisi helpottaa elektrofiilin liittymistä litioituun välivaiheeseen. Tämän lisäksi reaktion tutkimiseen tarvittava malliaine **55** voitaisiin valmistaa erittäin lyhyellä ja suureksi osaksi tunnetulla synteeseireitillä (kaavio 8, b). Valmiin malliaineen substituenttien välinen protoni on kuitenkin huomattavasti renkaan muita protoneita estyneempi, minkä vuoksi reaktiossa tulisi käyttää pienikokoista emästä. Aikaisemmissa tutkimuksissa *sek*-butyyllitium ja LDA ovat osoittautuneet toisiintumisissa toimiviksi emäksiksi, joista jälkimmäinen on kyennyt deprotonoimaan aromaattisen renkaan myös Boc-karbamaatin läsnäollessa.^{80,83,101} Mikäli esteriryhmä saadaan liitettyä aromaattiseen renkaaseen, kokonaissynteesin onnistumiselle on hyvät edellytykset aikaisemman kirjallisuuden perusteella.

7 Yhteenveto

Pro Gradu -tutkielman kokeellisessa osassa keskityttiin valterioni C:n kokonaissynteesin viimeisiin vaiheisiin. Luonnonaineen loppusynteesin kannalta avainasemassa on esteriryhmän liittäminen regioselektiivisesti välituotteen **34** aromaattisen renkaan 8-asemaan, minkä jälkeen puuttuva 4-kinolonirengas voitaisiin muodostaa Friedländer-tyylisellä syklistaatiolla (kaavio 9). Alustavia tutkimuksia yhdisteen **34** aromaattisen renkaan *ortho*-funktionalisoinniseksi päätettiin suorittaa malliaineilla **42**, **47** ja **55**, jotka olivat helposti valmistettavissa kaupallisesta bentsosuberoneista **27**. Aromaattisen renkaan 8-aseman funktionalisoinnissa tutkittuja menetelmiä puolestaan olivat ohjattu *ortho*-litiointi (A), aromaattisen renkaan jodaus (B) sekä palladiumkatalysoitu suora C–H_{Ar}-aktivointi (C), joista mikään ei kuitenkaan johtanut toivotun *ortho*-funktionalisoidun tuotteen muodostumiseen. Seuraavaksi aromaattisen renkaan funktionalisoinnissa tutkittavaksi menetelmäksi suunniteltiin anionista karbo-Fries-toisiintumista (D), jolla toivottu esteriryhmä voitaisiin mahdollisesti liittää välituotteen **55** intramolekulaarisella reaktiolla.



Kaavio 9: Yhteenveto valterioni C:n kokonaissynteesin viimeisiä vaiheita varten tehdystä tutkimuksesta.

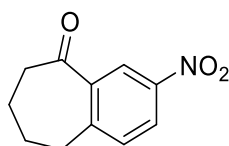
8 Kokeelliset menetelmät

Kaikki reaktiot suoritettiin hapelta ja kosteudelta suojattuna argonkaasukehän alla, ellei toisin ole mainittu. Ilma- ja kosteusherkeissä reaktioissa käytettiin kuumailmapuhaltimella kuivattuja lasiastioita. Synteeseissä käytetyt kuivat liuottimet (DCM, THF, Et₂O) otettiin MBraun SPS-800 -liuotinkuivausjärjestelmästä. Muita liuottimia (HPLC-laatu) ja reagensseja käytettiin valmistajien toimittamassa muodossa, mikäli toisin ei ole mainittu. Reaktioiden TLC-seuranta ja R_f-arvojen määrittäminen tehtiin Merck silica gel F254 (200–400 mesh) -levyillä, jotka värjättiin ninhydrinin, vaniliinin tai kaliumpermanganaatin liuoksilla. Tuotteiden flash-kromatografiset puhdistukset tehtiin käsin Merck silica gel 60 (230–400 mesh) -silikalla tai Teledyne Isco Combiflash R_f -laitteella käyttäen RediSep R_f (230–400 mesh) -tai RediSep R_f Gold (400–632 mesh) -silikakolonnieja.

Reaktiotuotteiden NMR-mittaukset suoritettiin Bruker Avance III 300 MHz -spektrometrillä 30 °C lämpötilassa. Spektrien siirtymät on ilmoitettu ppm:nä suhteutettuna CDCl₃:n jäännösprotonin ($\delta_{\text{H}}=7,26$) tai jäännöshiilen ($\delta_{\text{C}}=77,16$) siirtymiin. Yhdisteiden tarkat massat määritettiin Agilent 6560 MicroESI QTOF -massaspektrometrillä. IR-spektrit mitattiin Bruker Tensor 27 FTIR -spektrometrillä ja sulamispisteet määritettiin Bibby-Stuart Scientific SMP3 -laitteella.

8.1 Metoksimetyylikarbamaatin 42 synteesi

8.1.1 3-Nitro-6,7,8,9-tetrahydro-5H-bentso[7]annule-5-none (28)



28

Bentsosuberoni **27** (0.90 ml, 6,0 mmol, 1,0 ekv.) lisättiin kylmään rikkihappoon (5 ml, 95 %) ja reaktioseos jäädytettiin –5 °C:een suolaa sisältäneen jäävesihauteen avulla. KNO₃ (0,70 g, 6,9 mmol, 1,2 ekv) liuotettiin kylmään rikkihappoon (2 ml, 95 %) ja lisättiin reaktioseokseen 30 min aikana voimakkaasti lasisauvalla sekoittaen. Reaktioseosta sekoitettiin 30 min –5 °C:ssa, minkä jälkeen reaktio sammutettiin lisäämällä siihen jäävettä. Muodostunutta ruskeaa öljyä uutettiin EtOAc:lla (3×30 ml), yhdistetyt orgaaniset faasit pestiin kylläisellä NaHCO₃:n vesiliuoksella (30 ml) ja kuivattiin kidevedettömällä Na₂SO₄:lla. Konsentroidin

jälkeen saatu tummanruskea raakatuote puhdistettiin flash-kromatografialla (EtOAc/*n*-heksaani 10:90), ja tuotetta sisältäneiden fraktioiden konsentroitinta johti halutun tuotteen muodostumiseen valkoisena kiinteänä aineena (830 mg, 67 %).

Sp. 92–93 °C;

R_f (EtOAc/*n*-heksaani 50:50): 0,71;

IR (filmi, cm^{-1}): 3090, 2947, 2931, 2865, 1671, 1521, 1342, 1089, 859, 550;

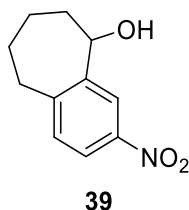
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,55 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 8,25 (dd, $J = 8,4, 2,6$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,04 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,80 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 1,95 (pent, $J = 6,0$, 2H), 1,86 (pent, $J = 6,0$ Hz, 2H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): 203,5, 148,2, 140,1, 131,1, 126,4, 124,1, 40,7, 32,7, 25,0, 20,8;

HRMS (ESI⁻): m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ laskettu $[\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{NO}_3]^-$ 204,0661; mitattu 204,0654; $\Delta = 0,7$ mDa.

Yhdisteestä mitattu spektridata vastasi kirjallisuutta.¹¹⁵

8.1.2 3-Nitro-6,7,8,9-tetrahydro-5H-bentso[7]annule-5-noli (39)



Nitroketoni **28** (360 mg, 1,8 mmol, 1,0 ekv) liuotettiin metanoliin (20 ml) ja liuos jäädytettiin 0 °C:een. NaBH_4 (110 mg, 2,9 mmol, 1,6 ekv) lisättiin reaktioseokseen kolmessa osassa. Jäähaude poistettiin ja reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämmössä 5 tuntia. Reaktio sammutettiin kylläisellä NH_4Cl :n vesiliuoksella (5 ml) ja metanoli poistettiin alipaineessa. Reaktioseosta uutettiin EtOAc:lla (3×20 ml), yhdistetyt orgaaniset faasit pestiin kylläisellä suolaliuoksella (25 ml) ja kuivattiin kidevedettömällä Na_2SO_4 :lla. Alipaineessa konsentroitunut kermanvalkoinen kiteinen raakatuote (350 mg, 95 %) käytettiin sellaisenaan jatkoreaktioihin.

Sp. 115–116 °C;

R_f (EtOAc/*n*-heksaani 50:50): 0,71;

IR (filmi, cm^{-1}): 3243, 2955, 2851, 1586, 1519, 1338, 1042, 824, 731, 504;

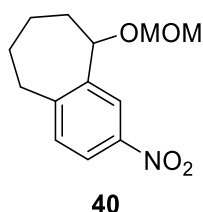
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,40 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,00 (dd, $J = 8,3, 2,4$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,00 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 2,99 (dd, $J = 14,4, 7,2$ Hz, 1H), 2,73–2,84 (m, 1H), 2,00–2,11 (m, 2H), 1,67–1,94 (m, 5H), 1,35–1,46 (m, 1H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): Yhdisteelle tunnusomaiset piikit 130,3, 122,2, 120,0, 73,0, 37,2, 35,8, 28,1, 27,0;¹¹⁵

HRMS (ESI⁻): m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ laskettu $[\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_3]^-$ 206,0817; mitattu 206,0816; $\Delta=0,2$ mDa.

Yhdisteestä mitattu spektridata vastasi kirjallisuutta.¹¹⁵

8.1.3 9-(Metoksimetoksi)-2-nitro-6,7,8,9-tetrahydro-5H-bentso[7]annuleeni (40)



Nitroalkoholi **39** (200 mg, 0,95 mmol, 1,0 ekv) liuotettiin DCM:iin (4,7 ml) ja reaktioseos jäädytettiin 0 °C:een. DIPEA (0,33 ml, 1,9 mmol, 2,0 ekv) lisättiin hitaasti reaktioseokseen, minkä jälkeen MOMCl (0,080 ml, 1,1 mmol, 1,1 ekv) lisättiin reaktioseokseen pisaroittain. Jäähaude poistettiin ja reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämmössä 43 tuntia, minkä jälkeen reaktio sammutettiin kylläisellä NaHCO_3 :n vesiliuoksella (5 ml). Reaktioseosta uutettiin DCM:lla (3×10 ml), yhdistetyt orgaaniset faasit pestiin kylläisellä suolaliuoksella (20 ml) ja kuivattiin kidevedettömällä Na_2SO_4 :lla. Konsentroidin jälkeen raakatuotteena saatu keltainen öljy puhdistettiin flash-kromatografialla (EtOAc/*n*-heksaani 20:80). Konsentroidin jälkeen puhdistettu tuote saatiin valkoisena kiinteänä aineena (170 mg, 72 %).

Sp. 70–72 °C;

R_f (EtOAc/*n*-heksaani 50:50): 0,83;

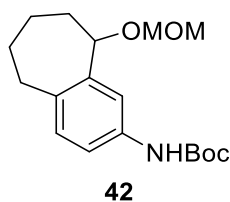
IR (filmi, cm^{-1}): 2936, 1514, 1345, 1158, 1024, 909, 839, 747, 540;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,27 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,00 (dd, $J = 8,3, 2,5$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,83 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,69 (ABq, $\Delta\delta_{\text{AB}} = 0,13$, $J_{\text{AB}} = 6,8$ Hz, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,04 (dd, $J = 14,4, 7,2$ Hz, 1H), 2,74–2,84 (m, 1H), 1,94–2,14 (m, 2H), 1,72–1,86 (m, 3H), 1,43–1,57 (m, 1H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): 149,2, 146,7, 144,4, 130,5, 122,4, 121,2, 94,9, 76,9, 55,8, 35,7, 34,2, 27,6, 27,2.

HRMS (ESI⁺): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ laskettu ionille $[\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{Na}]^+$ 274,1055; mitattu 274,1039; $\Delta = 1,6$ mDa.

8.1.4 *tert*-Butyyli (9-(metoksimetoksi)-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-bentso[7]annule-2-nyyli)-karbamaatti (42)



Nitroyhdiste **40** (130 mg, 0,52 mmol, 1,0 ekv) liuotettiin etanoliin (>98 %, 5 ml). RaNi (52 mg) aktivoitiin pesemällä etanolilla (>98 %, 3×2 ml) ja lisättiin edelliseen seokseen etanolin (>98 %, 5 ml) suspensiona. Boc_2O (170 mg, 0,78 mmol, 1,5 ekv) lisättiin. Ilma poistettiin ja reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämmössä vetykehän alla yön yli. Reaktioseos suodatettiin Celiten läpi ja Celiteä pestiin etanolilla (>98 %, 50 ml). Konsentroidin jälkeen saatu raakatuote puhdistettiin CombiFlash-laitteella (EtOAc/*n*-heksaani 0:100→50:50). Alipaineessa konsentroidu tuote saatiin punnitushetkellä etyyliasetaatia sisältäneenä kirkkaana öljynä (200 mg, 120 % massatase). Tuotteeseen jääneet liuotinjämät poistettiin kuivaamalla yön yli vakuuissa, ja yhdisteen puhtaus varmistettiin ^1H NMR:llä ennen seuraavaa reaktiota.

R_f (EtOAc/*n*-heksaani 50:50): 0,74;

IR (filmi, cm^{-1}): 3020, 1785, 1743, 1370, 1214, 1108, 1035, 744, 668;

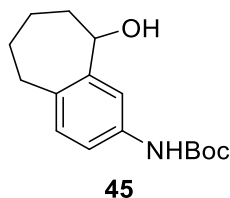
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,27 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,71 (dd, $J = 7,4; 2,6$ Hz, 1H), 4,64 (ABq, $\Delta\delta_{\text{AB}} = 0,06$, $J_{\text{AB}} = 6,6$ Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,91 (dd, $J = 14,4; 2,0$ Hz, 1H), 2,63 (dd, $J = 14,4; 2,0$ Hz, 1H), 1,57–1,90 (m, 6H), 1,51 (s, 9H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 153,0, 142,6, 136,7, 136,4, 130,4, 117,4, 117,3, 94,5, 80,4, 60,5, 55,6, 35,1, 34,3, 28,5, 28,2, 27,5, 22,8, 14,4;

HRMS (ESI⁺): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ laskettu $[\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{Na}]^+$ 344,1838; mitattu 344,1820; $\Delta = 1,8$ mDa.

8.2 Imiinisuojatun alkoholin 47 synteesi

8.2.1 *tert*-Butyyli (9-hydroksy-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-bentso[7]annule-2-nyyli)-karbamaatti (45)



Nitroketoni **28** (180 mg, 0,85 mmol, 1,0 ekv) liuotettiin EtOAc:iin (4 ml). Pd/C (100 mg, 85 μ mol, 0,10 ekv) aktivoitiin pesemällä asetonilla (3 \times 0,3 ml) ja lisättiin edelliseen seokseen EtOAc:n (1,6 ml) suspensiona. MeOH (2,8 ml) sekä Boc₂O (220 mg, 1,0 mmol, 1,2 ekv) lisättiin. Ilma poistettiin ja reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämmössä vetykehän alla yön yli. Reaktioseos suodatettiin Celiten läpi ja Celiteä pestiin EtOAc:lla (50 ml). Alipaineessa konsentroituu kirkas raakatuote puhdistettiin flash-kromatografiolla (EtOAc/*n*-heksaani 20:80), minkä jälkeen tuote konsentroitui alipaineessa. Lopullinen tuote saatiin punnitushetkellä etyyliasetaatia sisältäneenä valkoisena kiinteänä aineena (270 mg, 110 % massatase). Tuotteen jätteenä jääneet liuotinjämät poistettiin kuivaamalla yön yli vakuuissa, ja yhdisteen puhtaus varmistettiin ¹H NMR:llä ennen seuraavaa reaktiota.

Sp. 138–139 °C;

R_f (EtOAc/*n*-heksaani 50:50): 0,64;

IR (filmi, cm⁻¹): 3493, 3297, 2925, 1684, 1536, 1245, 1161, 1135, 1062, 799, 677;

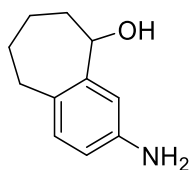
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,31 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,81 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,02 (br. s, 1H), 2,80 (dd, *J* = 14,2, 7,6 Hz, 1H), 2,56–2,66 (m, 1H), 1,90–2,04 (m, 2H), 1,64–1,80 (m, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,26–1,41 (m, 1H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 153,0, 145,3, 136,6, 135,6, 130,2, 117,0, 115,5, 80,5, 73,9, 37,0, 35,2, 28,5, 28,0, 27,9;

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+Na]⁺ laskettu [C₁₆H₂₃NO₃Na]⁺ 300,1576; mitattu 300,1567;

Δ = 0,9 mDa.

8.2.2 3-Amino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-bentso[7]-annule-5-noli (46)



46

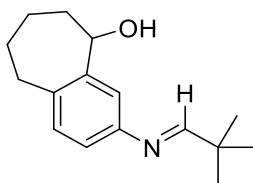
Karbamaatti **45** (270 mg, 0,97 mmol, 1,0 ekv) liuotettiin DCM:iin (3,2 ml). TFA (0,37 ml, 4,8 mmol, 5,0 ekv) lisättiin ja reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämmössä yön yli. Reaktio sammutettiin kylläisellä NaHCO_3 :n vesiliuoksella (5 ml), joka samalla neutraloi seoksen. Reaktioseosta uutettiin DCM:lla (3×5 ml), yhdistettyjä orgaanisia faaseja pestiin vedellä (10 ml) ja kylläisellä suolaliuoksella (10 ml) sekä kuivattiin kidevedettömällä Na_2SO_4 :lla. Alipaineessa konsentroitunut raakatuote oli keltainen öljy, jonka seassa oli pieniä valkoisia kiteitä. Raakatuote vapautettiin TFA-suolastaan liuottamalla EtOAc:iin (2 ml), ja tekemällä liuos emäksiseksi kylläisellä NaHCO_3 :n vesiliuoksella (3 ml). Näin valmistettua seosta sekoitettiin 15 min huoneenlämmössä. Seosta uutettiin EtOAc:lla (3×5 ml), yhdistetyt orgaaniset faasit pestiin kylläisellä suolaliuoksella (10 ml) ja kuivattiin kidevedettömällä Na_2SO_4 :lla. Liuos konsentroitettiin alipaineessa, minkä jälkeen tuote saatiin keltaisena öljynä (120 mg, 69 %).

R_f (EtOAc/*n*-heksaani 50:50): 0,11

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,92 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,52 (dd, $J = 8,0, 2,5$ Hz, 1H), 5,97 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,60 (br. s., 2H), 2,88 (dt, $J = 14,2, 5,5$, 1H), 2,63 (dt, $J = 14,2, 5,5$ Hz, 1H), 1,78–2,15 (m, 4H), 1,60–1,70 (m, 2H).

Yhdisteen ^1H -NMR-spektri vastasi kirjallisuutta.¹²⁰

8.2.3 (*E*)-3-((2,2-Dimetyylipropylideeni)amino)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-bentso[7]-annule-5-nolin (47) yritetty synteesi



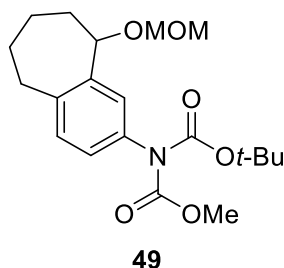
47

Aniliini **46** (20 mg, 0,11 mmol, 1,0 ekv) liuotettiin 4Å molekyyliuseuloja sisältäneeseen kivaan DCM:iin (1 ml). Pivalaldehydi (0,002 ml, 18 mmol, 160 ekv) lisättiin, ja reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämmössä 25 tuntia. Reaktio sammutettiin kylläisellä NaHCO_3 :n vesiliuoksella (1 ml), ja uutettiin DCM:lla (3×1 ml). Yhdistetyt orgaaniset faasit pestiin kylläisellä

suolaliuoksella (5 ml) ja kuivattiin kidevedettömällä Na₂SO₄:lla. Konsentroidin jälkeen saatu oranssinruskea raakatuote puhdistettiin CombiFlash-laitteistolla (EtOAc/*n*-heksaani 0:100→50:50), ja tuotteita sisältäneet fraktiot konsentroidtiin alipaineessa. Saatujen tuotteiden analysointi ¹H-NMR:llä ei antanut viitteitä halutun imiinin muodostumisesta.

8.3 Litiointikokeet

8.3.1 *tert*-Butyyli metoksiasetaatti(9-(metoksimetoksi)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-bentso[7]annule-2-nyyli)-karbamaatin (49) synteesi



Metoksimetyylikarbamaatti **42** (18 mg, 56 μmol, 1,0 ekv) liuotettiin kuivaan THF:iin (0,28 ml) ja reaktioseos jäädytettiin −78 °C:een. *sek*-Butyyllitium (0,20 ml, 0,69 M, 0,14 mmol, 2,5 ekv) lisättiin pisarointain reaktioseokseen. Reaktioseosta sekoitettiin 45 min −78 °C:ssa, minkä jälkeen ClCO₂Me (0,005 ml, 0,067 mmol, 1,2 ekv) lisättiin ja sekoitusta jatkettiin 4 h antaen reaktion samalla lämmetä kohti huoneenlämpötilaa. Reaktio sammutettiin kylläisellä NH₄Cl:n vesiliuoksella (2 ml), uutettiin EtOAc:lla (3×2 ml) ja yhdistettyjä orgaanisia faaseja pestiin kylläisellä suolaliuoksella (6 ml). Liuos kuivattiin kidevedettömällä Na₂SO₄:lla ja konsentroidtiin alipaineessa. Raakatuotteena saatiin kirkas öljy (35 mg, 170 %)

R_f (EtOAc/*n*-heksaani 50:50): 0,53;

IR (filmi, cm⁻¹): 2930, 1791, 1753, 1439, 1274, 1158, 1099, 1036, 915, 689;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,13 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,91 (dd, *J* = 7,9, 2,2 Hz, 1H), 4,74 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 4,63 (ABq, Δδ_{AB} = 0,11, *J*_{AB} = 6,7 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 2,95 (dd, *J* = 14,2, 1,6 Hz, 1H), 2,70 (dd, *J* = 14,2, 1,6 Hz, 1H), 1,65–2,11 (m, 5H), 1,46–1,61 (m, 1H), 1,40 (s, 9H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 154,0, 151,8, 142,8, 141,3, 136,7, 130,2, 126,3, 126,1, 94,5, 83,0, 55,5, 53,8, 35,4, 34,4, 30,0, 28,0, 27,7, 27,6;

HRMS (ESI⁺): *m/z* [M+Na]⁺ laskettu [C₂₀H₂₉NO₆Na]⁺ 402,1893; mitattu 402,1866; Δ=2,7 mDa.

8.3.2 Metoksimetyylikarbamaatin 42 litiointi, menetelmä A

Metoksimetyylikarbamaatti **42** (18 mg, 56 μmol , 1,0 ekv) liuotettiin kuivaan THF:iin ja reaktioseos jäähdytettiin $-78\text{ }^\circ\text{C}$:een. Edellisenä päivänä tislattu TMEDA (0,23 ml, 0,16 mmol, 2,5 ekv) lisättiin tarvittaessa reaktioseokseen, minkä jälkeen butyyllitiumemäs (2,5 ekv) lisättiin pisarointain. Reaktioseosta sekoitettiin 30 min $-78\text{ }^\circ\text{C}$:ssa, minkä jälkeen elektrofiili (ClCO_2Me tai D_2O , 1,2 ekv) lisättiin ja sekoitusta jatkettiin 30 min. Reaktio sammutettiin kylläisellä NH_4Cl :n vesiliuoksella (5 ml), minkä jälkeen reaktioseosta uutettiin EtOAc:lla (3×5 ml) ja yhdistettyjä orgaanisia faaseja pestiin kylläisellä suolaliuoksella (10 ml). Liuos kuivattiin kidevedettömällä Na_2SO_4 :lla ja konsentroitiin alipaineessa. Saatu raakatuote karakterisoitiin NMR-spektroskopian avulla.

8.3.3 Metoksimetyylikarbamaatin 42 litiointi, menetelmä B

Metoksimetyylikarbamaatti **42** (20 mg, 56 μmol , 1,0 ekv) liuotettiin 4 \AA seulojen päällä kuivattuun pentaaniin (1,2 ml). Edellisenä päivänä tislattu TMEDA (0,037 ml, 0,25 μmol , 4,0 ekv) lisättiin. *n*-BuLi (0,3 ml, 1,6 M, 0,49 mmol, 4,0 ekv) lisättiin pisarointain huoneenlämpötilassa, minkä jälkeen reaktioseosta refluksoitiin 3 h $40\text{ }^\circ\text{C}$:ssa. Reaktioseoksen annettiin jäähtyä huoneenlämpötilaan, minkä jälkeen elektrofiili (ClCO_2Me tai D_2O , 1,2 ekv) lisättiin. Reaktio sammutettiin kylläisellä NH_4Cl :n vesiliuoksella (5 ml), minkä jälkeen reaktioseosta uutettiin EtOAc:lla (3×5 ml) ja yhdistettyjä orgaanisia faaseja pestiin kylläisellä suolaliuoksella (10 ml). Liuos kuivattiin kidevedettömällä Na_2SO_4 :lla ja konsentroitiin alipaineessa. Saatu raakatuote karakterisoitiin NMR-spektroskopian avulla.

8.3.4 Hydroksyylikarbamaatin 45 litiointi

Hydroksyylikarbamaatti **45** (11 mg, 0,040 mmol, 1,0 ekv) liuotettiin Et_2O :iin (0,4 ml) ja reaktioseos jäähdytettiin $-20\text{ }^\circ\text{C}$:een. *tert*-BuLi (0,09 ml, 1,56 M, 0,14 mmol, 3,5 ekv) lisättiin reaktioseokseen pisarointain, minkä jälkeen reaktioseosta sekoitettiin 4 h lämpötilan ollessa $-20\text{ }^\circ\text{C}$ ja $0\text{ }^\circ\text{C}$ välillä. D_2O (0,01 ml, 0,55 mmol, 14 ekv) lisättiin ja reaktio sammutettiin kylläisellä NH_4Cl :n vesiliuoksella (2 ml), minkä jälkeen reaktioseosta uutettiin EtOAc:lla (3×2 ml) ja yhdistettyjä orgaanisia faaseja pestiin kylläisellä suolaliuoksella (4 ml). Liuos kuivattiin kidevedettömällä Na_2SO_4 :lla ja konsentroitiin alipaineessa. Saatu raakatuote karakterisoitiin NMR-spektroskopian avulla.

8.4 Jodauskokeet

Aromaattinen lähtöaine **42** tai **46** (10 mg) liuotettiin DCM:iin (1 ml). Alkuainemuotoinen jodi (1,2 ekv) ja tarvittaessa hopeatrifluoriasetaatti (1,1 ekv) lisättiin huoneenlämpötilassa. Reaktioseosta sekoitettiin 30 min, minkä jälkeen reaktio sammutettiin vedellä (1 ml). Reaktioseosta uutettiin DCM:lla (3×2 ml), pestiin vedellä (5 ml) ja kylläisellä suolaliuoksella (5 ml) sekä kuivattiin kidevedettömällä Na₂SO₄:lla. Liuos konsentroidtiin alipaineessa ja raakatuote karakterisoitiin NMR-spektroskopian avulla.

8.5 Pd-katalysoidut C–H_{Ar} aktivointikokeet

Aromaattinen lähtöaine (10 mg), Pd(OAc)₂ (0,10 ekv), Cu(OAc)₂ (2,0 ekv), Na₂CO₃ (2,0 ekv) ja pivalihappo (4,0 ekv) liuotettiin mesityleeniin (0,5 ml). Hiilimonoksidia johdettiin reaktioseokseen CO-pallosta, ja reaktioseosta kuumennettiin 6 h 120 °C:ssa. Tämän jälkeen seoksen annettiin jäähtyä huoneenlämpötilaan, ja reaktio sammutettiin kylläisellä Na₂CO₃:n vesiliuoksella (1 ml). Seosta uutettiin DCM:lla (3×3 ml), orgaaniset faasit pestiin vedellä (2×5 ml) ja kylläisellä suolaliuoksella (5 ml) sekä kuivattiin kidevedettömällä Na₂SO₄:lla. Alipaineessa konsentroidu raakatuote puhdistettiin flash-kromatografialla (EtOAc/*n*-heksaani 20:80). Tuotteita sisältäneet fraktiot yhdistettiin, konsentroidtiin alipaineessa ja karakterisoitiin NMR-spektroskopian avulla.

Kirjallisuus

1. Wittig, G. ja Fuhrmann, G., Über das Verhalten der halogenierten Anisole gegen Phenyl-lithium (V. Mitteil. über die Reaktionsweise des Phenyl-lithiums), *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1940**, *73*, 1197–1218.
2. Gilman, H. ja Langham, W., Metalation as a side reaction in the preparation of organolithium compounds, *J. Am. Chem. Soc.*, **1939**, *61*, 106–109.
3. van Eikema Hommes, N. J. R. ja von Ragué Schleyer, P., Mechanisms of aromatic lithiation influence of aggregation and directing groups, *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 5903–5916.
4. Whisler, M. C.; MacNeil, S.; Snieckus, V. ja Beak, P., Beyond thermodynamic acidity: A perspective on the complex-induced proximity effect (CIPE) in deprotonation reactions, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 2206–2225.
5. Chadwick, S. T.; Rennels, R. A.; Rutherford, J. L. ja Collum, D. B., Are *n*-BuLi/TMEDA-mediated arene ortholithiations directed? Substituent-dependent rates, substituent-independent mechanisms, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 8640–8647.
6. van Eikema Hommes, N. J. R. ja von Ragué Schleyer, P., "Kinetically enhanced metalation"- How substituents direct *ortho* lithiation, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1992**, *31*, 755–758.
7. Larsen, R. D.; King, A. O.; Chen, C. Y.; Corley, E. G.; Foster, B. S.; Roberts, F. E.; Yang, C.; Lieberman, D. R.; Reamer, R. A.; Tschaen, D. M.; Verhoeven, T. R.; Reider, P. J.; Young, S. Lo; Rossano, L. T.; Brookes, S.; Meloni, D.; Moore, J. R. ja Arnett, J. F., Efficient synthesis of losartan, a nonpeptide angiotensin II receptor antagonist, *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 6391–6394.
8. Bickelhaupt, F. M.; Solà, M. ja Fonseca Guerra, C., Covalency in highly polar bonds. Structure and bonding of methylalkalimetal oligomers (CH₃M)_{*n*} (M = Li–Rb, *n* = 1–4), *J. Chem. Theory Comput.*, **2006**, *2*, 965–980.

9. Diego Andrada, S. M.; Engelhardt, F.; Maaß, C.; Andrada, D. M.; Herbst-Irmer, R. ja Stalke, D., Benchmarking lithium amide versus amine bonding by charge density and energy decomposition analysis arguments†, *Chem. Sci.*, **2018**, *9*, 3111–3121.
10. Seebach, D., Structure and reactivity of lithium enolates. From pinacolone to selective C-alkylations of peptides. Difficulties and opportunities afforded by complex structures, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1988**, *27*, 1624–1654.
11. Schümann, U.; Weiss, E.; Dietrich, H. ja Mahdi, W., Über metallalkyl- und arylverbindungen. XXXV. Zur struktur von allyllithium. Darstellung und kristallstruktur einer monomeren allyllithium-verbindung, allyl(pentamethyldiethylentriamin)lithium, $\text{LiC}_3\text{H}_5(\text{Me}_2\text{NC}_2\text{H}_4\text{N}(\text{Me})\text{C}_2\text{H}_4\text{NMe}_2)$, *J. Organomet. Chem.*, **1987**, *322*, 299–307.
12. Dinnebier, R. E.; Behrens, U. ja Olbrich, F., Lewis base-free phenyllithium: Determination of the solid-state structure by synchrotron powder diffraction, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *120*, 1430–1433.
13. Fraenkel, G. ja Qiu, F., Observation of a partially delocalized allylic lithium and the dynamics of its 1,3 lithium sigmatropic shift, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 5828–5829.
14. Hope, H. ja Power, P. P., Halide-free and halide-rich phenyllithium etherate complexes $[(\text{PhLi}\cdot\text{Et}_2\text{O})_4]$ and $[(\text{PhLi}\cdot\text{Et}_2\text{O})_3\text{LiBr}]^\dagger$, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 5320–5324.
15. Reich, H. J., Role of organolithium aggregates and mixed aggregates in organolithium mechanisms, *Chem. Rev.*, **2013**, *113*, 7130–7178.
16. Ahlbrecht, H. ja Scheneider, G., Bestimmung der ionenpaar-basizität von lithium- und kaliumamiden, *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 4729–4741.
17. Jones, A. C.; Sanders, A. W.; Bevan, M. J. ja Reich, H. J., Reactivity of individual organolithium aggregates: A RINMR study of *n*-butyllithium and 2-methoxy-6-(methoxymethyl)phenyllithium, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 3492–3493.
18. Shimano, M. ja Meyers, A. I., Ethoxyvinylolithium-HMPA. Surprising regiochemistry in aromatic metalation, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 10815–10816.

19. Lochmann, L.; Pospíšil, J. ja Lím, D., On the interaction of organolithium compounds with sodium and potassium alkoxides. A new method for the synthesis of organosodium and organopotassium compounds, *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 7, 257–262.
20. Schlosser, M., Superbases for organic synthesis, *Pure & Appl. Chem.*, **1988**, 60, 1627–1634.
21. Nguyen, T. H.; Chau, N. T. T.; Castanet, A. S.; Nguyen, K. P. P. ja Mortier, J., Toward a better understanding on the mechanism of ortholithiation. Tuning of selectivities in the metalation of meta-anisic acid by an appropriate choice of base, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 2445–2448.
22. Zhichkin, P. E.; Krasutsky, S. G. ja Krishnamoorthy, R., *N, N*-diisopropylformamidine (DIFA) protection of anilines in metalation reactions, *Synlett*, **2010**, 20, 3039–3044.
23. Farmer, J. L.; Froese, R. D. J.; Lee-Ruff, E. ja Organ, M. G., Solvent choice and kinetic isotope effects (KIEs) dramatically alter regioselectivity in the directed ortho metalation (DoM) of 1,5-dichloro-2,4-dimethoxybenzene, *Chem. Eur. J.*, **2015**, 21, 1888–1893.
24. Khaldi, M.; Chrétien, F. ja Chapleur, Y., Dramatic effect of substituents and TMEDA additive on the regioselectivity of directed orthometalation of tetrasubstituted aromatics, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 401–404.
25. Florio, S.; Aggarwal, V. ja Salomone, A., Lithiation and reactions of stilbene oxides: Synthetic utility, *Org. Lett.*, **2004**, 6, 4191–4194.
26. Sakthivel, S.; Kothapalli, R. B. ja Balamurugan, R., The directing group wins over acidity: kinetically controlled regioselective lithiation for functionalization of 2-(2,4-dihalophenyl)-1,3-dithiane derivatives, *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, 14, 1670–1679.
27. Tai, O.; Hopson, R. ja Williard, P. G., Aggregation and solvation of *n*-butyllithium, *Org. Lett.*, **2017**, 19, 3966–3969.

28. Bauer, W.; Winchester, W. R. ja von Rague Schleyer, P., Monomeric organolithium compounds in tetrahydrofuran: *tert*-butyllithium, *sec*-butyllithium, “supermesityllithium”, mesityllithium, and phenyllithium. Carbon-lithium coupling constants and the nature of carbon-lithium bonding, *Organometallics*, **1987**, *6*, 2371–2379.
29. Nichols, M. A. ja Williard, P. G., Solid-State Structures of *n*-Butyllithium-TMEDA, -THF, and-DME Complexes, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 1568–1572.
30. Saá, J. M., An HF and DFT *ab initio* study on the mechanism of *ortho*-directed lithiation of hydric and nonhydric aromatic compounds incorporating aggregation and discrete solvation: The role of *N,N,N',N'*-tetramethylethane-1,2-diamine (TMEDA) in lithiation reactions, *Helv. Chim. Acta*, **2002**, *85*, 814–840.
31. McGarrity, J. F.; Ogle, C. A.; Brich, Z. ja Loosli, H. R., A rapid-injection NMR study of the reactivity of butyllithium aggregates in tetrahydrofuran, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 1810–1815.
32. Townsend, C. A.; Davis, S. G.; Christensen, S. B.; Link, J. C. ja Lewis, C. P., Methoxymethyl-directed aryl metalation. A total synthesis of (±)-averufin, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 6885–6888.
33. Mills, R. J. ja Snieckus, V., Directed metalation of *N,N*-diethylbenzamides. Silylated benzamides for the synthesis of naturally occurring *peri*-methylantraquinones and *peri*-methyl polycyclic aromatic hydrocarbons, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 4386–4390.
34. Wehman, E.; van Koten, G.; Jastrzebski, J. T. B. H.; Rotteveel, M. A. ja Stam, C. H., Functionally substituted arylcopper compounds: Synthesis, structure, and reactivity of (2-(2-Oxazoliny)aryl)copper(I) species, *Organometallics*, **1988**, *7*, 1477–1485.
35. Overman, L. E.; Ricca, D. J. ja Tran, V. D., First total synthesis of scopadulcic acid B, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 2042–2044.
36. Marsais, F. ja Queguiner, G., Review on the metallation of π -deficient heteroaromatic compounds : Regioselective *ortho*-lithiation of 3-fluoropyridine: Directing effects and application to synthesis of 2,3- or 3,4-disubstituted pyridines, *Tetrahedron*, **1983**, *39*, 2009–2021.

37. Stanetty, P. ja Mihovilovic, M. D., Half-lives of organolithium reagents in common ethereal solvents, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 1514–1515.
38. Stanetty, P.; Roller, H. ja Mihovilovic, M., Directed *ortho*-lithiation of phenylcarbamic acid 1,1-dimethylethyl ester (*N*-Boc-aniline). Revision and improvements, *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 6833–6837.
39. Kraus, G. A. ja Zeng, Y., A synthetic equivalent of 3,5-dimethoxyphenyl lithium. A facile route to 5-substituted resorcinols, *Synth. Commun.*, **2000**, *30*, 2133–2141.
40. Romesberg, F. E.; Gilchrist, J. H.; Harrison, A. T.; Fuller, D. J. ja Collum, D. B., On the structure of lithium 2,2,6,6-tetramethylpiperidide (LiTMP) and lithium diisopropylamide (LDA) in the presence of hexamethylphosphoramide (HMPA): Structure-dependent distribution of cyclic and open dimers, ion triplets, and monomers, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 5751–5757.
41. Mukhopadhyay, T. ja Seebach, D., Substitution of HMPT by the cyclic urea DMPU as a cosolvent for highly reactive nucleophiles and bases, *Helv. Chim. Acta*, **1982**, *65*, 385–391.
42. McGrath, M. J.; Bilke, J. L. ja O'Brien, P., Reactivity series for *s*-BuLi/diamine-mediated lithiation of *N*-Boc pyrrolidine: Applications in catalysis and lithiation of *N*-Boc piperidine, *Chem. Commun.*, **2006**, *24*, 2607–2609.
43. Reich, H. J.; Green, D. P.; Medina, M. A.; Goldenberg, W. S.; Gudmundsson, B. Ö.; Dykstra, R. R. ja Phillips, N. H., Aggregation and reactivity of phenyllithium solutions, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 7201–7210.
44. Comins, D. L. ja Brown, J. D., Ortho metalation directed by α -amino alkoxides, *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 1078–1083.
45. Fraenkel, G.; Henrichs, M.; Hewitt, M. ja Su, B. M., Structure and dynamic behavior of a chiral alkyllithium compound: ^{13}C and ^6Li NMR of *sec*-butyllithium, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 255–256.

46. Thomas, R. D.; Clarke, M. T.; Jensen, R. M. ja Young, T. C., Fluxional exchange of *tert*-butyllithium tetramers from temperature-dependent ^{13}C - ^6Li coupling, *Organometallics*, **1986**, 5, 1851–1857.
47. Lucht, B. L. ja Collum, D. B., Structure of lithium 2,2,6,6-tetramethylpiperidide (LiTMP) and lithium 2,2,4,6,6-pentamethylpiperidide (LiPMP) in hydrocarbon solution: Assignment of cyclic trimer and tetramer conformational isomers, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 7949–7950.
48. Neufeld, R.; John, M. ja Stalke, D., The donor-base-free aggregation of lithium diisopropyl amide in hydrocarbons revealed by a DOSY method, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, 54, 6994–6998.
49. Algera, R. F.; Gupta, L.; Hoepker, A. C.; Liang, J.; Ma, Y.; Singh, K. J. ja Collum, D. B., Lithium diisopropylamide: Nonequilibrium kinetics and lessons learned about rate limitation, *J. Org. Chem.*, **2017**, 82, 4513–4532.
50. Letsinger, R. L. ja Pollart, D. F., Cleavage of ethers by organoalkali metal compounds, *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, 78, 6079–6085.
51. Bates, T. F.; Clarke, M. T. ja Thomas, R. D., Unusual stability of an alkyllithium dimer. Preparation, properties, and decomposition mechanism of $(t\text{-BuLi}\cdot 2 \text{OEt}_2)_2$, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 5109–5112.
52. Le, T. N.; Diter, P.; Pégot, B.; Bournaud, C.; Toffano, M.; Guillot, R.; Vo-Thanh, G. ja Magnier, E., *S*-Trifluoromethyl sulfoximine as a directing group in *ortho*-lithiation reaction toward structural complexity, *Org. Lett.*, **2016**, 18, 5102–5105.
53. Capriati, V.; Florio, S.; Luisi, R. ja Musio, B., Directed *ortho*-lithiation of *N*-alkylphenylaziridines, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 3749–3752.
54. Wang, N.; Saidhareddy, P. ja Jiang, X., Construction of sulfur-containing moieties in the total synthesis of natural products, *Nat. Prod. Rep.*, **2020**, 37, 246–275.
55. Nguyen, T. H.; Castanet, A. S. ja Mortier, J., Directed *ortho*-metalation of unprotected benzoic acids. Methodology and regioselective synthesis of useful contiguously 3- and 6-substituted 2-methoxybenzoic acid building blocks, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 765–768.

56. Milstein, D. ja Stiile, J. K., A general, selective, and facile method for ketone synthesis from acid chlorides and organotin compounds catalyzed by palladium, *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 3636–3638.
57. Chandna, N.; Kaur, F.; Kumar, S. ja Jain, N., Glucose promoted facile reduction of azides to amines under aqueous alkaline conditions, *Green Chem.*, **2017**, *19*, 4268.
58. Zhu, C.; Wang, R. ja Falck, J. R., Mild and rapid hydroxylation of aryl/heteroaryl boronic acids and boronate esters with *N*-oxides, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 3494–3497.
59. Meyer, D.; Jangra, H.; Walther, F.; Zipse, H. ja Renaud, P., A third generation of radical fluorinating agents based on *N*-fluoro-*N*-arylsulfonamides, *Nat. Commun.*, **2018**, *9*, 1–10.
60. Sánchez, D. S.; Baeza, A. ja Alonso, D. A., Organocatalytic asymmetric α -chlorination of 1,3-dicarbonyl compounds catalyzed by 2-aminobenzimidazole derivatives, *Symmetry*, **2016**, *8*, 1–10.
61. Saikia, I.; Borah, A. J. ja Phukan, P., Use of bromine and bromo-organic compounds in organic synthesis, *Chem. Rev.*, **2016**, *116*, 6837–7042.
62. Stavber, S.; Jereb, M. ja Zupan, M., Electrophilic iodination of organic compounds using elemental iodine or iodides, *Synthesis*, **2008**, *10*, 1487–1513.
63. Alessi, M.; Patel, J. J.; Zumbansen, K. ja Snieckus, V., The tetraethylphosphorodiamidate (OP(O)(NEt₂)₂) directed metalation group (DMG). Directed *ortho* and lateral metalation and the phospho anionic fries rearrangement, *Org. Lett.*, **2020**, *22*, 2147–2151.
64. Schlosser, M. ja Heiss, C., Exploring structural opportunities: The regioflexible substitution of 1,3-difluorobenzene, *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, *23*, 4618–4624.
65. Mortier, J.; Moyroud, J.; Bennetau, B. ja Cain, P. A., The carboxylic acid group as an effective director of *ortho*-lithiation, *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 4042–4044.
66. Wittig, G. ja Merkle, W., Über die Bildung von Diphenyl aus Halogenbenzolen und Phenyl-lithium; gleichzeitig ein Beitrag zur Klärung der wechselnden Haftfestigkeit von Liganden, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1942**, *75*, 1491–1500.

67. Ziegler, F. E. ja Fowler, K. W., Substitution reactions of specifically *ortho*-metalated piperonal cyclohexylimine, *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 1564–1566.
68. Peters, R. ja Fischer, D. F., Preparation and diastereoselective *ortho*-metalation of chiral ferrocenyl imidazolines: Remarkable influence of LDA as metalation additive, *J. Organomet. Chem.*, **1995**, *74*, 4137–4140.
69. Lepley, A. R.; Khan, W. A.; Giumanini, A. B. ja Giumanini, A. G., Metallation of *N,N*-dimethylaniline, *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 2047–2051.
70. Varchi, G.; Jensen, A. E.; Dohle, W.; Ricci, A.; Cahiez, G. ja Knoechel, P., Preparation of functionalized magnesiated aniline derivatives, *Synlett*, **2001**, *4*, 477–480.
71. Kedrowski, B. L. ja Hoppe, R. W., A concise synthesis of (\pm)-cacalol, *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 5177–5179.
72. Wuts, P. G. M. ja Greene, T. W., *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4. painos, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, 2007.
73. Thornton, T. J. ja Jarman, M., Metallation of *N*-(pivaloyl)- And *N*-(*tert*-Butoxy-carbonyl)difluoroanilines: Regiocontrol by fluorine in the synthesis of 4-methoxy-carbonyl derivatives, *Synthesis*, **1990**, *4*, 295–299.
74. Demas, M.; Javadi, G. J.; Bradley, L. M. ja Hunt, D. A., Metalation of a 3,5-dichloro-tertiary benzamide. An unusual regioselectivity observation, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 7201–7202.
75. Schlosser, M.; Mongin, F.; Porwisiak, J.; Dmowski, W.; Bükler, H. H. ja Nibbering, N. M. M., Bis- and oligo(trifluoromethyl)benzenes: Hydrogen/metal exchange rates and gas-phase acidities, *Chem. Eur. J.*, **1998**, *4*, 1281–1286.
76. Hickey, M. R.; Allwein, S. P.; Nelson, T. D.; Kress, M. H.; Sudah, O. S.; Moment, A. J.; Rodgers, S. D.; Kaba, M. ja Fernandez, P., Process development and pilot plant synthesis of methyl 2-bromo-6-chlorobenzoate, *Org. Process Res. Dev.*, **2005**, *9*, 764–767.

77. Gilman, H. ja Jacoby, A. L., Dibenzothiophene: Orientation and derivatives, *J. Org. Chem.*, **1938**, *3*, 108–119.
78. Tahara, N.; Fukuda, T. ja Iwao, M., Optional *ortho* and lateral lithiations of 4,4-dimethyl-2-(*o*-tolyl)oxazolines, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 9069–9072.
79. Muchowski, J. M. ja Venuti, M. C., Ortho Functionalization of *N*-(*tert*-Butoxy-carbonyl)aniline, *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 4798–4801.
80. Sibi, M. P. ja Snieckus, V., The directed *ortho*-lithiation of *O*-aryl carbamates. An anionic equivalent of the Fries rearrangement, *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 1935–1937.
81. Kauch, M. ja Hoppe, D., Synthesis of substituted phenols by directed *ortho*-lithiation of in situ *N*-silyl-protected *O*-aryl *N* monoalkylcarbamates, *Can. J. Chem.*, **2001**, *79*, 1736–1746.
82. Smith, K.; El-Hiti, G. A. ja Shukla, A. P., Variation in site of lithiation with ring substituent of *N'*-aryl-*N,N*-dimethylureas: Application in synthesis, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1999**, *16*, 2305–2313.
83. Hardcastle, I. R. ja Quayle, P., “Metallo-Fries” rearrangements of 2-lithio-6-nitrophenol derivatives, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 1749–1750.
84. Liu, C.; Shen, H. Q.; Chen, M. W. ja Zhou, Y. G., C₂-Symmetric hindered “sandwich” chiral *N*-heterocyclic carbene precursors and their transition metal complexes: Expedient syntheses, structural authentication and catalytic properties, *Organometallics*, **2018**, *37*, 3756–3769.
85. Macklin, T. K. ja Snieckus, V., Directed *ortho*-metalation methodology. The *N,N*-dialkyl aryl *O*-sulfamate as a new directed metalation group and cross-coupling partner for grignard reagents, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 2519–2522.
86. Le Fur, N.; Mojovic, L.; Plé, N.; Turck, A.; Reboul, V. ja Metzner, P., *ortho*-Metalation of enantiopure aromatic sulfoxides and stereocontrolled addition to imines, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 2609–2616.

87. Bauer, W. ja von Ragué Schleyer, P., Mechanistic evidence for *ortho*-directed lithiations from one- and two-dimensional NMR spectroscopy and MNDO calculations, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 7191–7198.
88. Harder, S.; Boersma, J.; Brandsma, L.; van Heteren, A.; Bauer, W. ja von Ragué Schleyer, P., Planar tetracoordinate carbon atoms hidden in the tetrameric aggregate of (2,6-Dimethoxyphenyl)lithium, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 7802–7806.
89. Beak, P. ja Meyers, A. I., Stereo- and regiocontrol by complex induced proximity effects: Reactions of organolithium compounds, *Acc. Chem. Res.*, **1986**, *19*, 356–363.
90. Roberts, J. D. ja Curtin, D. Y., Metalation of benzotrifluoride, *J. Am. Chem. Soc.*, **1946**, *68*, 1658–1660.
91. Stratakis, M., On the mechanism of the *ortho*-directed metalation of anisole by *n*-butyllithium, *J. Org. Chem.*, **1986**, *19*, 3024–3025.
92. Beak, P.; Meyers, A. I.; Snieckus, V.; Petasis, N. A.; Teets, K. A.; Guijarro, A.; Ramón, D. J.; Yus, M.; Hoffmann, R. W. ja Barkley, R., Complex-induced proximity effects: Evidence for a complex on the reaction pathway of α -lithiation of a benzylic urea, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 405–406.
93. Clayden, J.; Pink, J. H.; Westlund, N. ja Wilson, F. X., Controlling the regioselectivity of lithiation using kinetic isotope effects: Deuterium as a protecting group for carbon, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 8377–8380.
94. Galiano-Roth, A. S. ja Collum, D. B., Structure and reactivity of lithium diisopropylamide (LDA). The consequences of aggregation and solvation during the metalation of an *N,N*-dimethylhydrazone, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 6772–6778.
95. Harder, S.; Boersma, J.; Brandsma, L. ja Kanters, J. A., The crystal structure of [1-lithio-2-methoxybenzene] $_8$ ·TMEDA, *J. Organomet. Chem.*, **1988**, *339*, 7–15.

96. Carini, D. J.; Duncia, V.; Aldrich, P. E.; Chiu, A. T.; Johnson, A. L.; Pierce, M. E.; Price, W. A.; Santella, J. B.; Wells, G. J.; Wexler, R. R.; Wong, P. C.; Yoo, S.-E. ja Timmermans, P. B. M. W. M., Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists: The discovery of a series of *N*-(Biphenylmethyl)imidazoles as potent, orally active antihypertensives, *J. Med. Chem.*, **1991**, *34*, 2525–2547.
97. Overman, L. E.; Ricca, D. J. ja Tran, V. D., Total synthesis of (±)-scopadulcic acid B, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 12031–12040.
98. Garofalo, A. W.; Litvak, J.; Wang, L.; Dubenko, L. G.; Cooper, R. ja Bierer, D. E., Total synthesis of cacalol, *J. Org. Chem*, **1999**, *64*, 3369–3372.
99. Huffman, J. W. ja Pandian, R., Synthesis of (±)-cacalol, *J. Org. Chem*, **1979**, *44*, 1851–1855.
100. Roberge, G. ja Brassard, P., Total syntheses of the methyl ether ester derivatives of the coccid anthraquinones laccaic acid D and kermesic acid, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1978**, 1041–1046.
101. Danishefsky, S. ja Lee, J. Y., Total synthesis of (±)-pancratistatin, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 4829–4837.
102. Trost, B. M. ja Pulley, S. R., Asymmetric total synthesis of (+)-pancratistatin, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 10143–10144.
103. Gabrielsen, B.; Monath, T. P.; Huggins, J. W.; Kirsi, J. J.; Holingshead, M.; Shannon, W. M.; Pettit, G. R.; Danishefsky, S.; Lee, J. Y.; Tian, X.; Hudlicky, T.; Königsberger, K.; Trost, B. M.; Pulley, S. R.; Doyle, T. J.; Hendrix, M.; Vanderveer, D.; Javanmard, S.; Haseltine, J.; Magnus, P.; Sebhat, I. K.; Rigby, J. H.; Mateo, M. E. ja Maharroof, U. S. M., Stereocontrolled total synthesis of pancratistatin, *J. Am. Chem. Soc*, **1992**, *55*, 1343–1345.
104. Martínez-Martínez, A. J.; Kennedy, A. R.; Mulvey, R. E. ja O'Hara, C. T., Directed *ortho-meta'* -and *meta-meta'* -dimetalations: A template base approach to deprotonation, *Science*, **2014**, *346*, 834–837.

105. Hoelzel, S. C. S. M.; Vieira, E. R.; Giacomelli, S. R.; Dalcol, I. I.; Zanatta, N. ja Morel, A. F., An unusual quinolinone alkaloid from *Waltheria douradinha*, *Phytochemistry*, **2005**, *66*, 1163–1167.
106. Jadulco, R. C.; Pond, C. D.; Van Wagoner, R. M.; Koch, M.; Gideon, O. G.; Matainaho, T. K.; Piskaut, P. ja Barrows, L. R., 4-Quinolone alkaloids from *melochia odorata*, *J. Nat. Prod.*, **2014**, *77*, 183–187.
107. Gressler, V.; Stüker, C. Z.; De, G.; Dias, O. C.; Dalcol, I. I.; Burrow, R. A.; Schmidt, J.; Wessjohann, L. ja Morel, A. F., Quinolone alkaloids from *Waltheria douradinha*, *Phytochemistry*, **2008**, *69*, 994–999.
108. Noor, A.; Hariani Soekamto, N.; van Altena, I. ja Maolana Syah, Y., Waltherione C and cleomiscosin from *melochia umbellata* var. *Degrabrata* K. (Malvaceae), biosynthetic and chemotaxonomic significance, *Biochem. Syst. Ecol.*, **2014**, *55*, 358–361.
109. Jang, J. Y.; Le Dang, Q.; Choi, Y. H.; Choi, G. J.; Jang, K. S.; Cha, B.; Luu, N. H. ja Kim, J.-C., Nematicidal activities of 4-quinolone alkaloids isolated from the aerial part of *triumfetta grandidens* against *meloidogyne incognita*, *Agric. Food Chem.*, **2015**, *63*, 68–74.
110. Cretton, S.; Breant, L.; Pourrez, L.; Ambuehl, C.; Marcourt, L.; Ebrahimi, S. N.; Hamburger, M.; Perozzo, R.; Karimou, S.; Kaiser, M.; Cuendet, M. ja Christen, P., Antitrypanosomal quinoline alkaloids from the roots of *waltheria indica*, *J. Nat. Prod.*, **2014**, *77*, 2304–2311.
111. Cretton, S.; Dorsaz, phane; Azzollini, A.; Favre-Godal, Q.; Marcourt, L.; Nejad Ebrahimi, S.; Voinesco, F.; Michellod, E.; Sanglard, D.; Gindro, K.; Wolfender, J.-L.; Cuendet, M. ja Christen, P., Antifungal quinoline alkaloids from *waltheria indica*, *J. Nat. Prod.*, **2016**, *79*, 300–307.
112. Arroyo Aguilar, A. A.; Bolívar Avila, S. J.; Kaufman, T. S. ja Larghi, E. L., Total synthesis of waltherione F, a nonrutaceous 3-methoxy-4-quinolone, isolated from *waltheria indica* L. F., *Org. Lett.*, **2018**, *20*, 5058–5061.

113. Zdorichenko, V.; Paumier, R.; Whitmarsh-Everiss, T.; Roe, M. ja Cox, B., The synthesis of waltherione F and its analogues with modifications at the 2- and 3-positions as potential antitrypanosomal agents, *Chem. Eur. J.*, **2019**, *25*, 1286–1292.
114. Singh, S.; Nerella, S.; Pabbaraja, S. ja Mehta, G., Access to 2-alkyl/aryl-4-(1H)-quinolones via orthogonal "NH₃" insertion into *o*-haloaryl ynones: Total synthesis of bioactive pseudanes, graveoline, graveolinine, and waltherione F, *Org. Lett.*, **2020**, *22*, 1575–1579.
115. Mäkinen, M. E.; Mallik, R.; Siitonen, J. H.; Kärki, K. ja Pihko, P. M., Towards waltheriones C and D: Synthesis of the oxabicyclic core, *Synlett*, **2017**, *28*, 1209–1213.
116. Mäkinen, M. E., *Kinolonisynteesit ja waltherioni C:n oksabisyklisen rungon synteesi*, Jyväskylän yliopisto, Jyväskylä, 2016.
117. Kärki, K., *Ketonien stereoselektiivinen pelkistys entsyymeillä*, Jyväskylän yliopisto, Jyväskylä, 2016.
118. Luo, S.; Luo, F.-X.; Zhang, X.-S. ja Shi, Z.-J., Synthesis of dibenzopyranones through palladium-catalyzed directed C–H activation/carbonylation of 2-arylphenols, *Angew. Chemie Int. Ed.*, **2013**, *52*, 10598–10601.
119. Lu, E.; Yadav, A.; Weaver, D. F. ja Reed, M. A., An efficient method for the protection of aromatic amines with benzostabbase and its utility in anionic aromatic transformations, *Synlett*, **2013**, *24*, 2259–2262.
120. Lüttnant, I.; Schepmann, D. ja Wunsch, B., Benzimidazolone bioisosteres of potent GluN2B selective NMDA receptor antagonists, *Eur. J. Med. Chem.*, **2016**, *116*, 136–146.

Liitteet

LIITE 1: Nitroketonin **28** ^1H -NMR-spektri

LIITE 2: Nitroketonin **28** ^{13}C -NMR-spektri

LIITE 3: Nitroketonin **28** HRMS-profiilispektri

LIITE 4: Nitroalkoholin **39** ^1H -NMR-spektri

LIITE 5: Nitroalkoholin **39** ^{13}C -NMR-spektri

LIITE 6: Nitroalkoholin **39** HRMS-profiilispektri

LIITE 7: Metoksimetyylinitroyhdisteen **40** ^1H -NMR-spektri

LIITE 8: Metoksimetyyliyhdisteen **40** ^{13}C -NMR-spektri

LIITE 9: Metoksimetyyliyhdisteen **40** HRMS-profiilispektri

LIITE 10: Metoksimetyylikarbamaatin **42** ^1H -NMR-spektri

LIITE 11: Metoksimetyylikarbamaatin **42** ^{13}C -NMR-spektri

LIITE 12: Metoksimetyylikarbamaatin **42** HRMS-profiilispektri

LIITE 13: Hydroksyylikarbamaatin **45** ^1H -NMR-spektri

LIITE 14: Hydroksyylikarbamaatin **45** ^{13}C -NMR-spektri

LIITE 15: Hydroksyylikarbamaatin **45** HRMS-profiilispektri

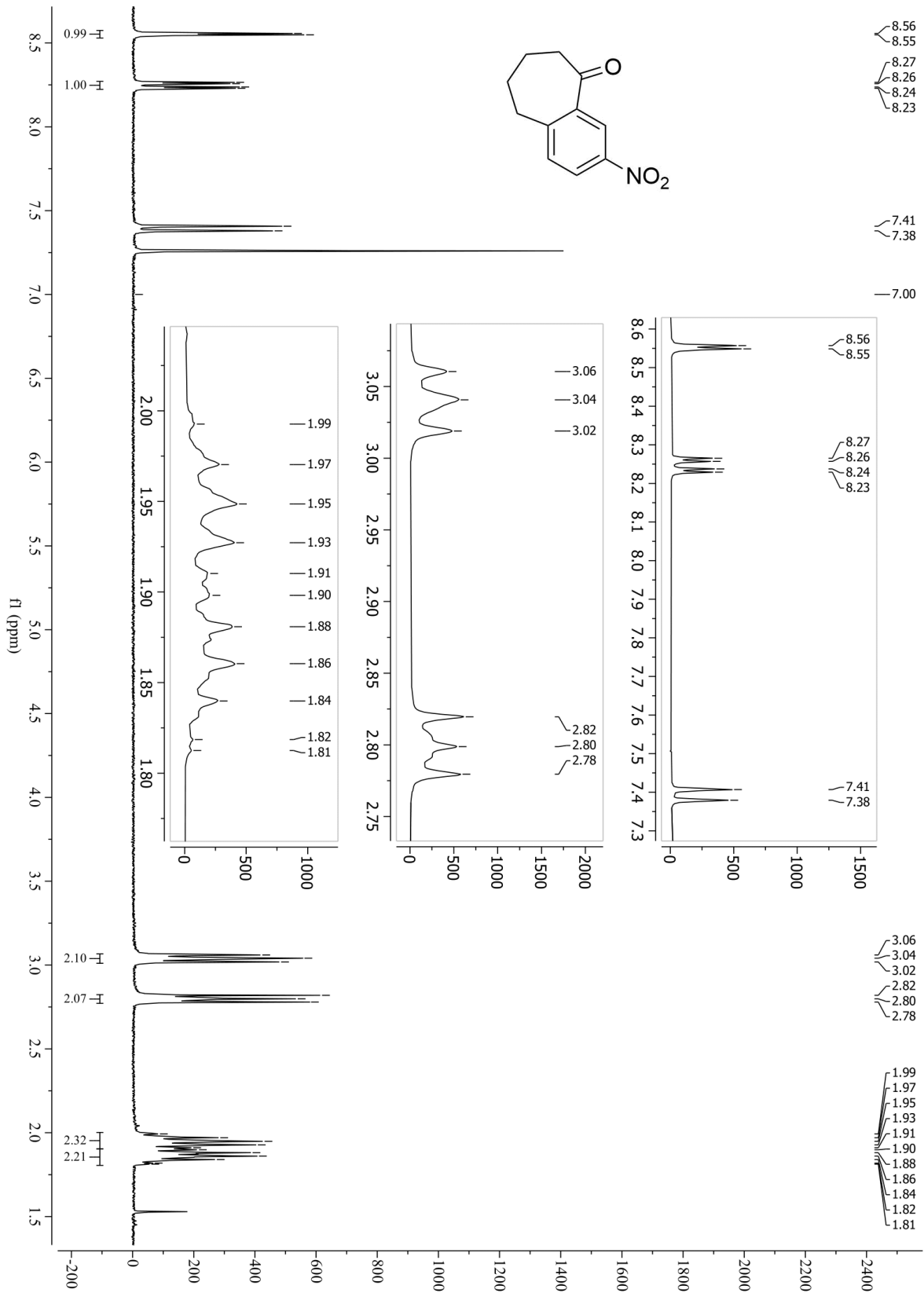
LIITE 16: Aniliinin **46** ^1H -NMR-spektri

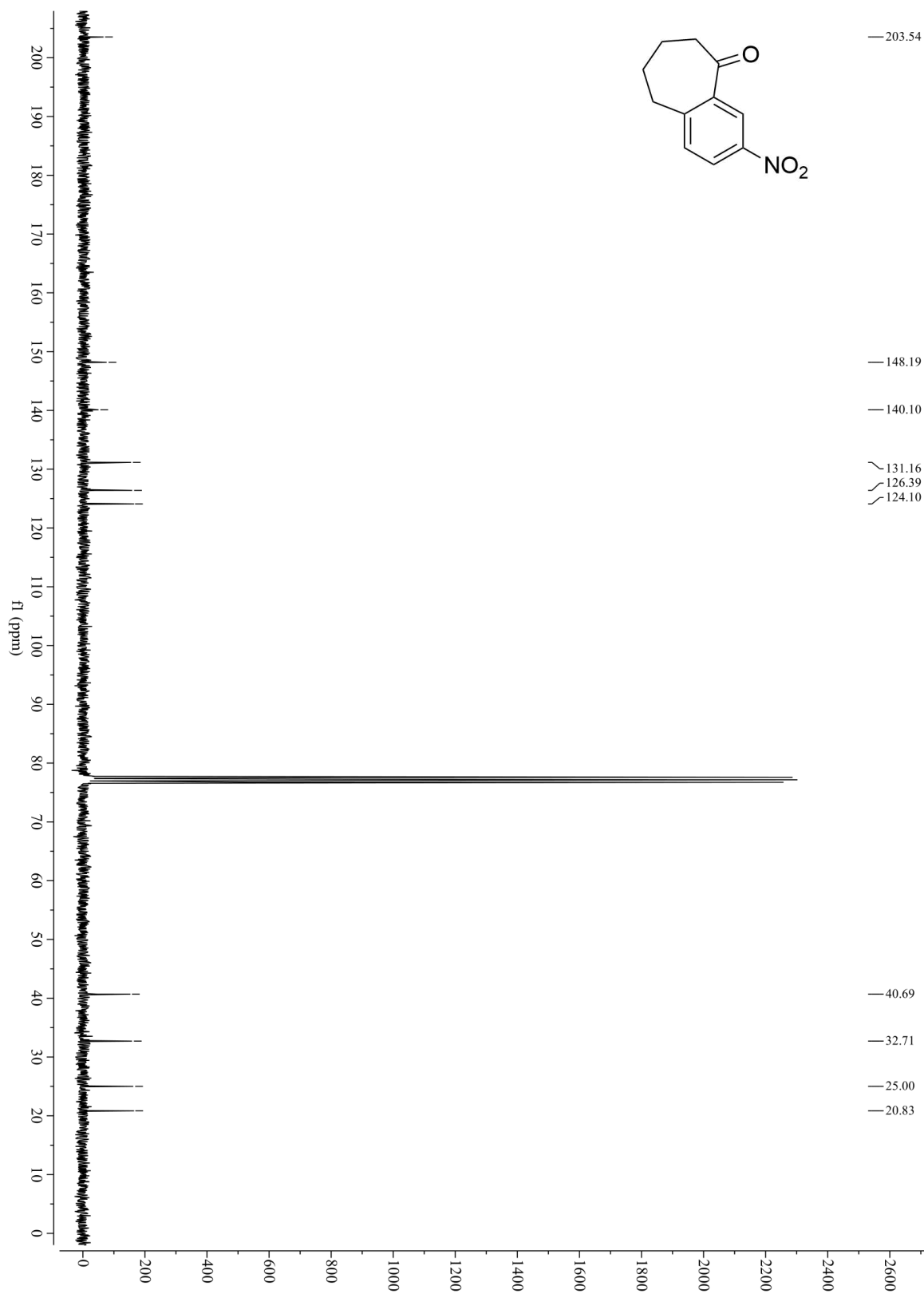
LIITE 17: *N*-substituoidun karbamaatin **49** ^1H -NMR-spektri

LIITE 18: *N*-substituoidun karbamaatin **49** ^{13}C -NMR-spektri

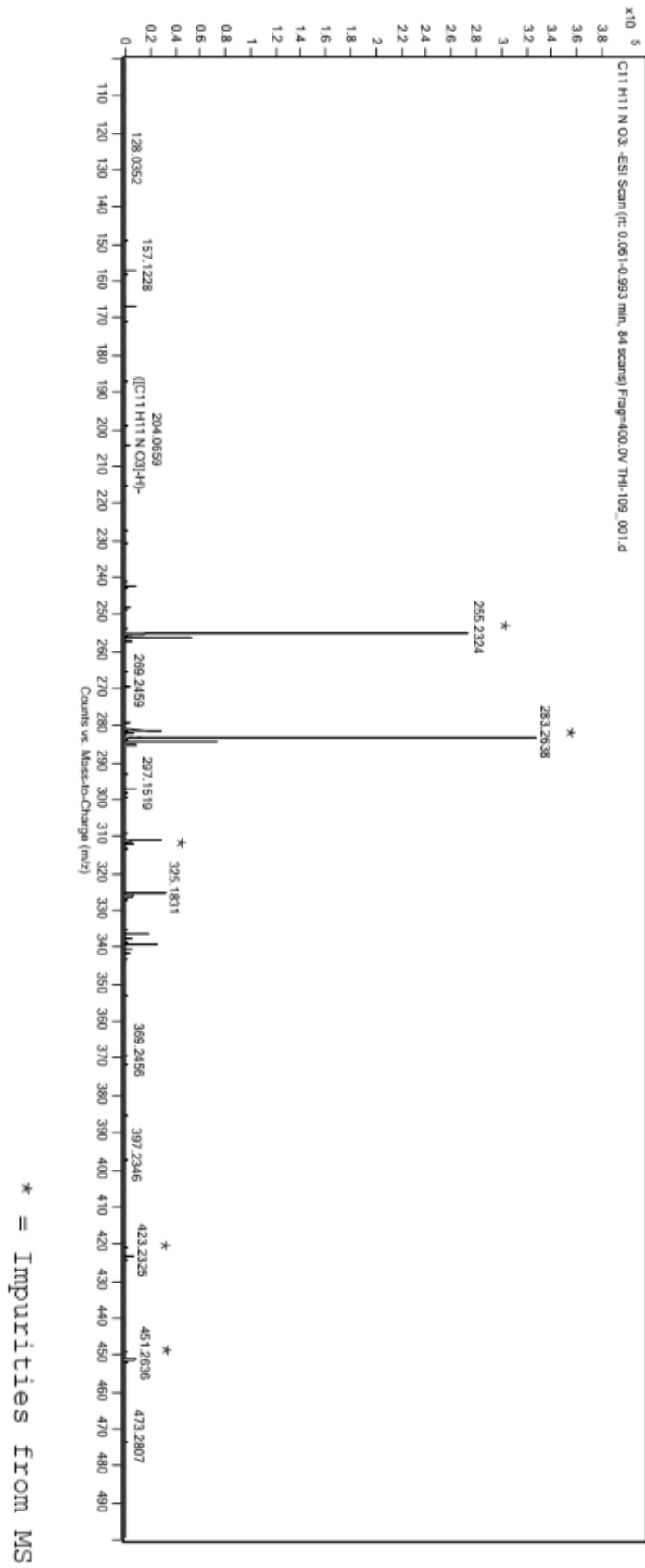
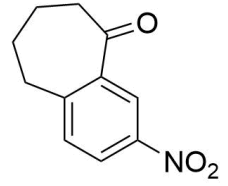
LIITE 19: *N*-substituoidun karbamaatin **49** HRMS-profiilispektri

LIITE 1:
Nitroketonin **28** ^1H -NMR-spektri

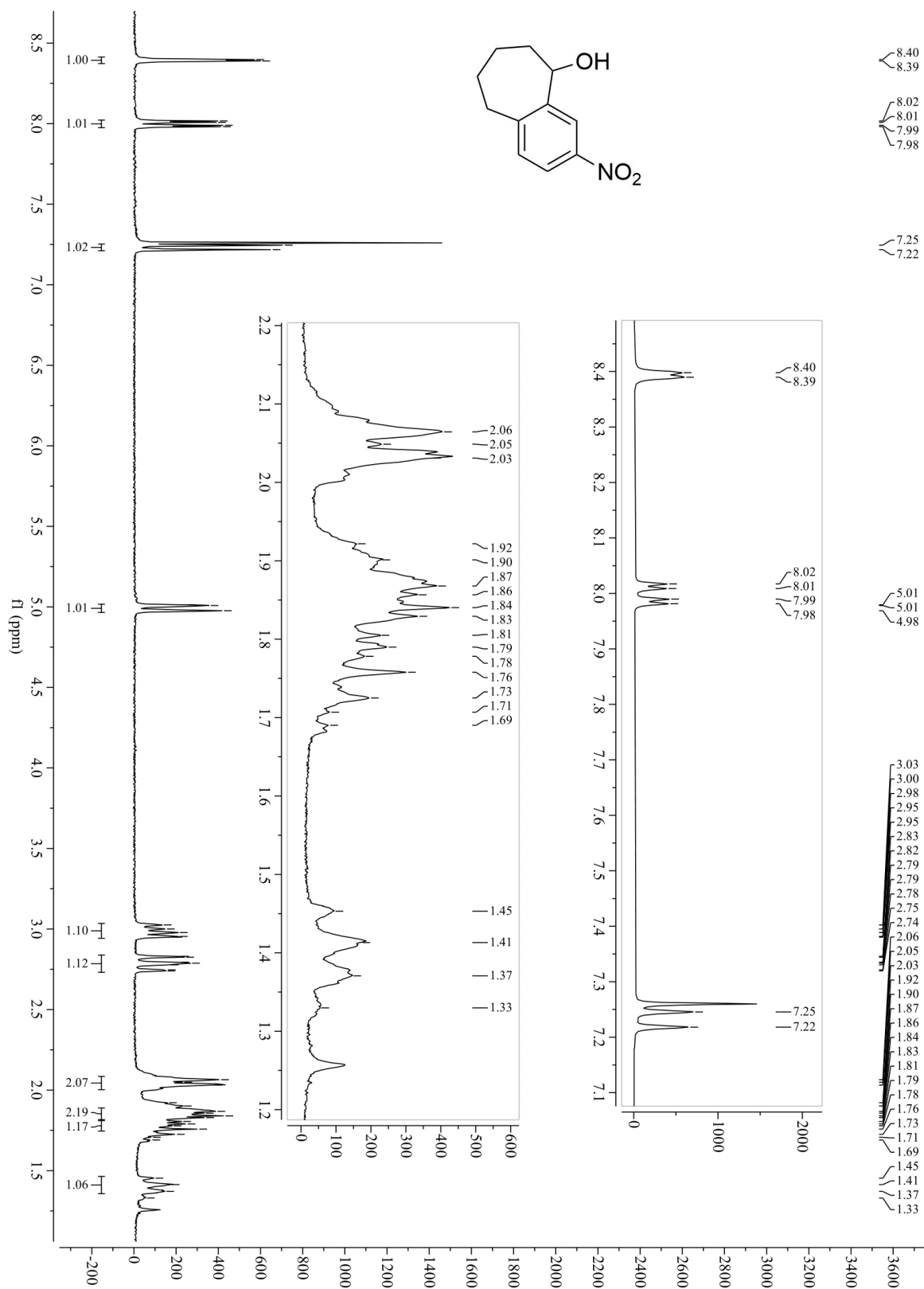


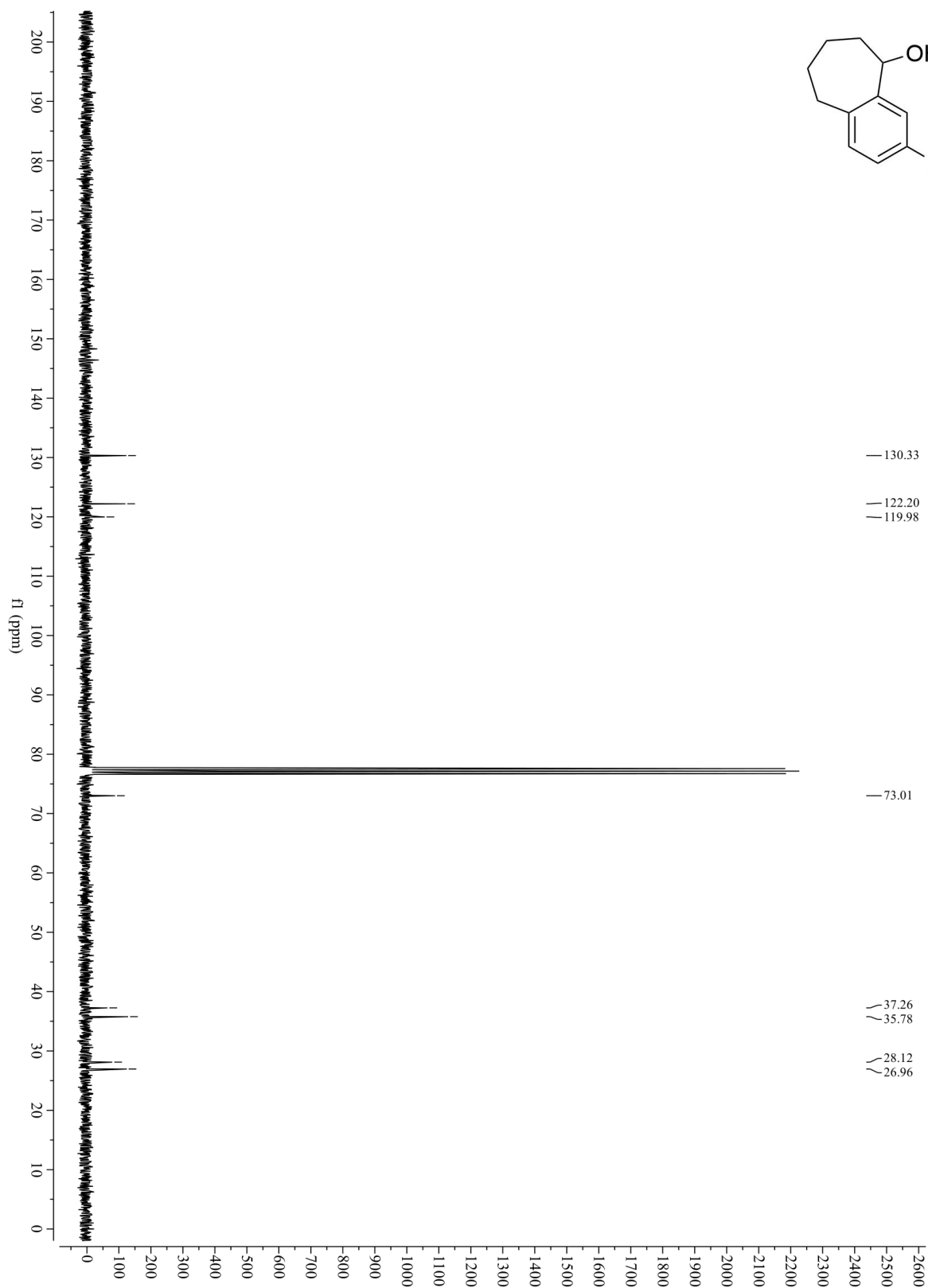
LIITE 2:
Nitroketonin **28** ^{13}C -NMR-spektri

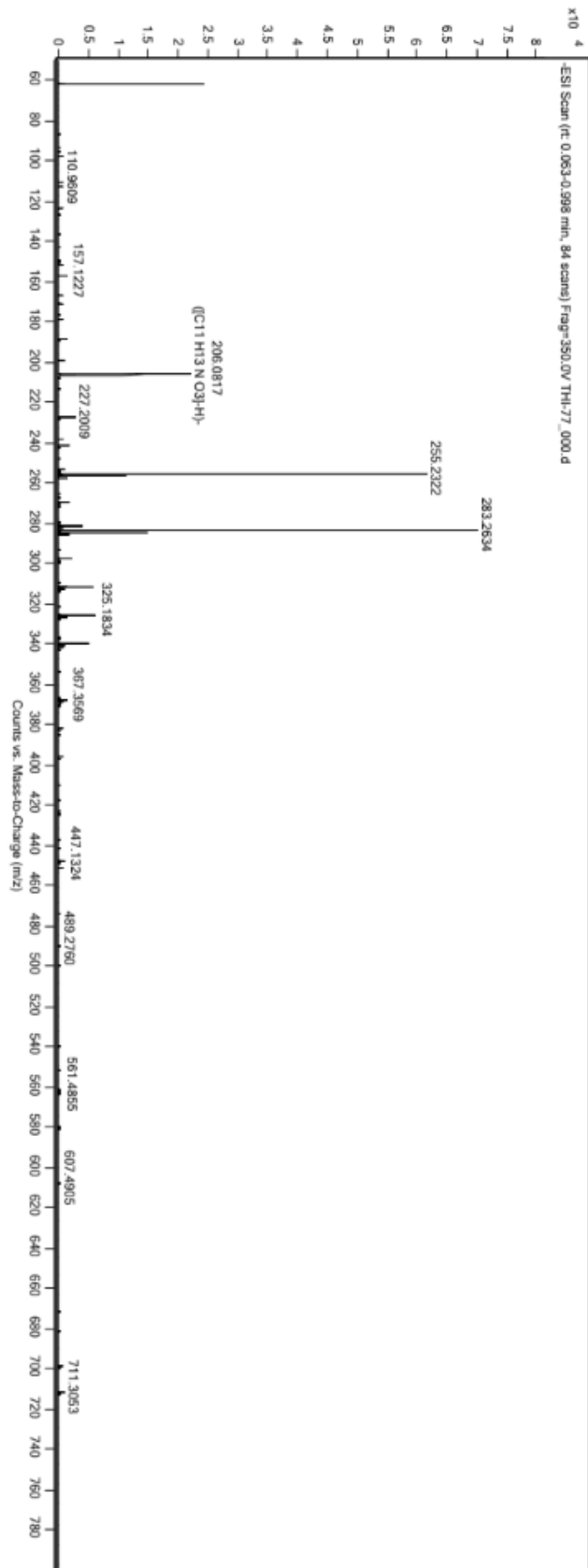
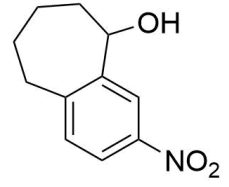
LIITE 3:

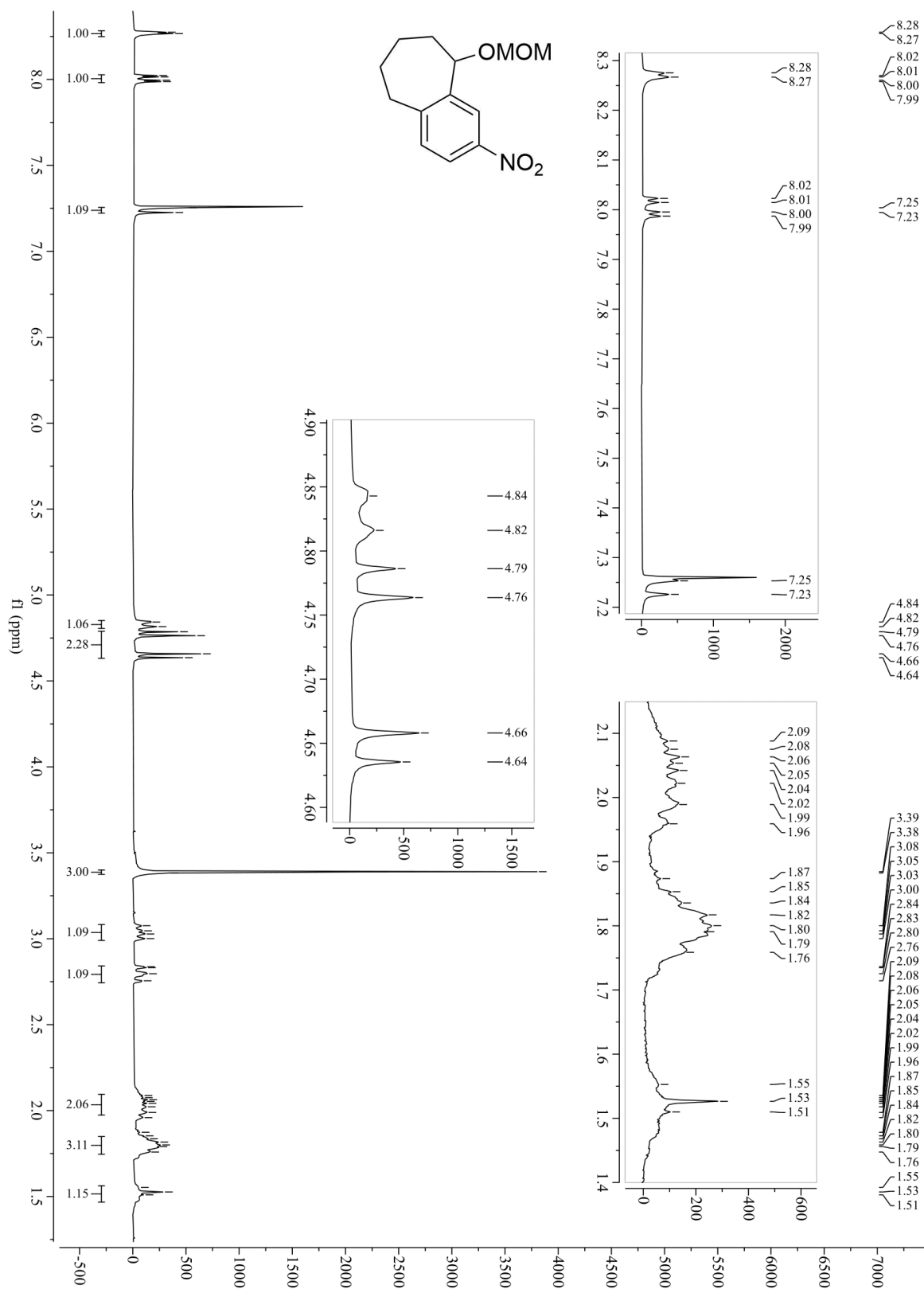
Nitroketonin **28** HRMS-profiilispektri

LIITE 4:
Nitroalkoholin **39** ^1H -NMR-spektri

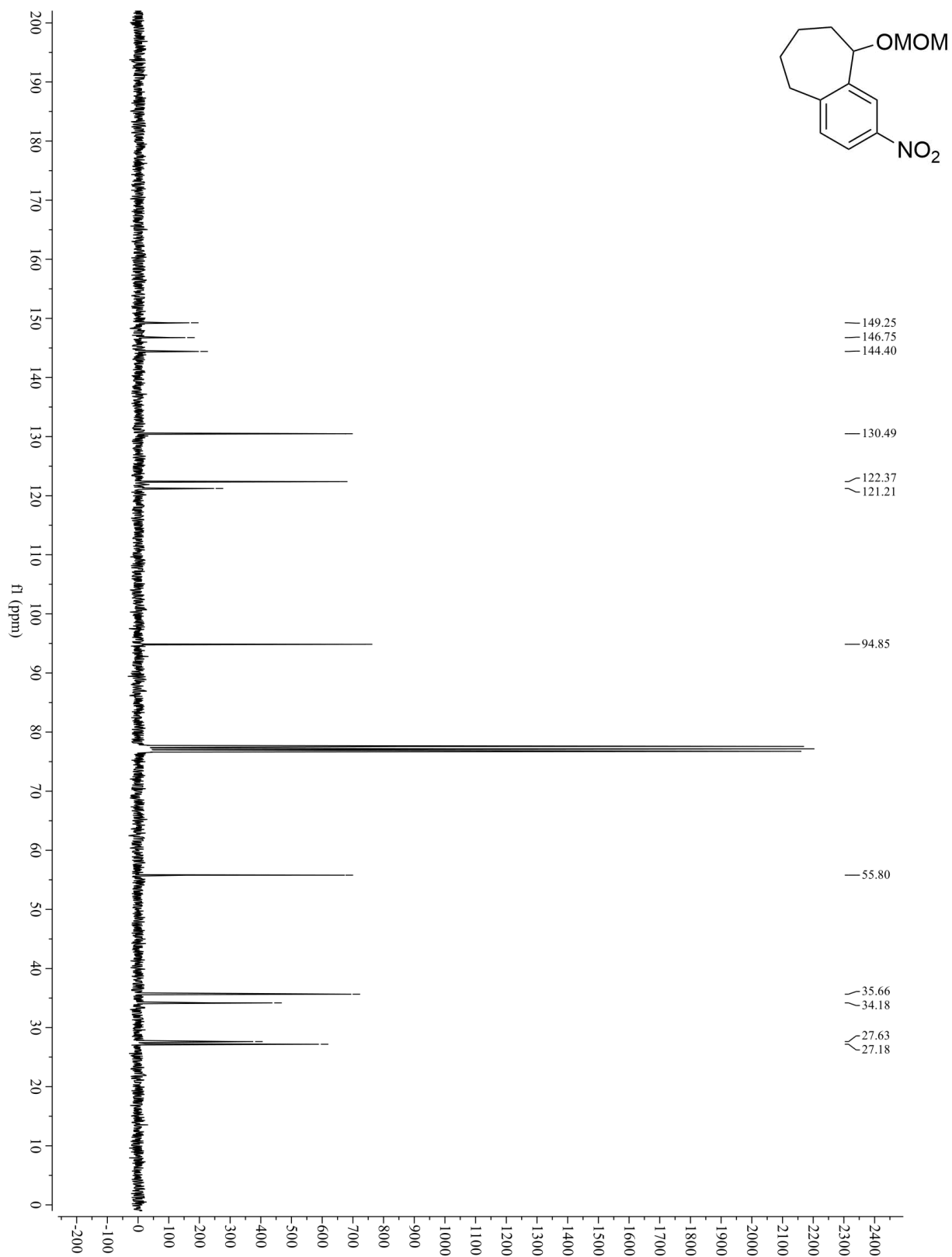


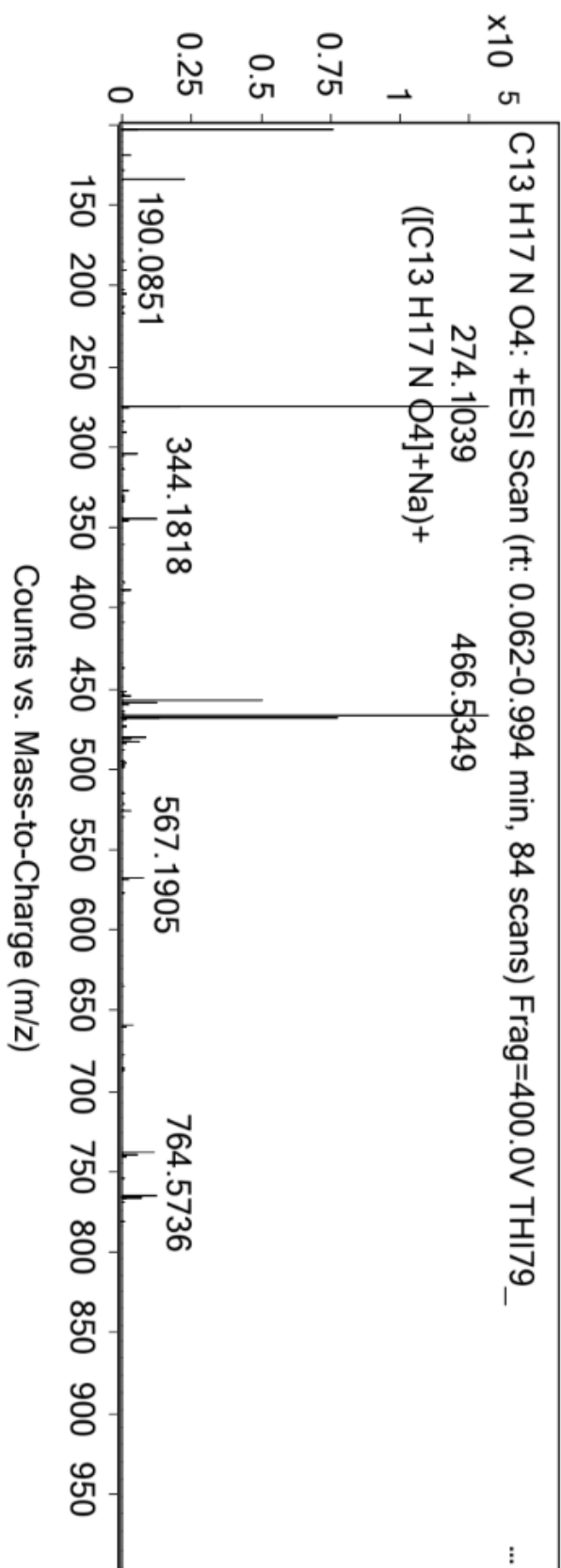
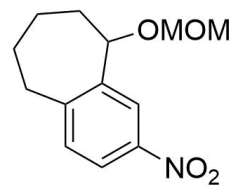
LIITE 5:
Nitroalkoholin **39** ^{13}C -NMR-spektri

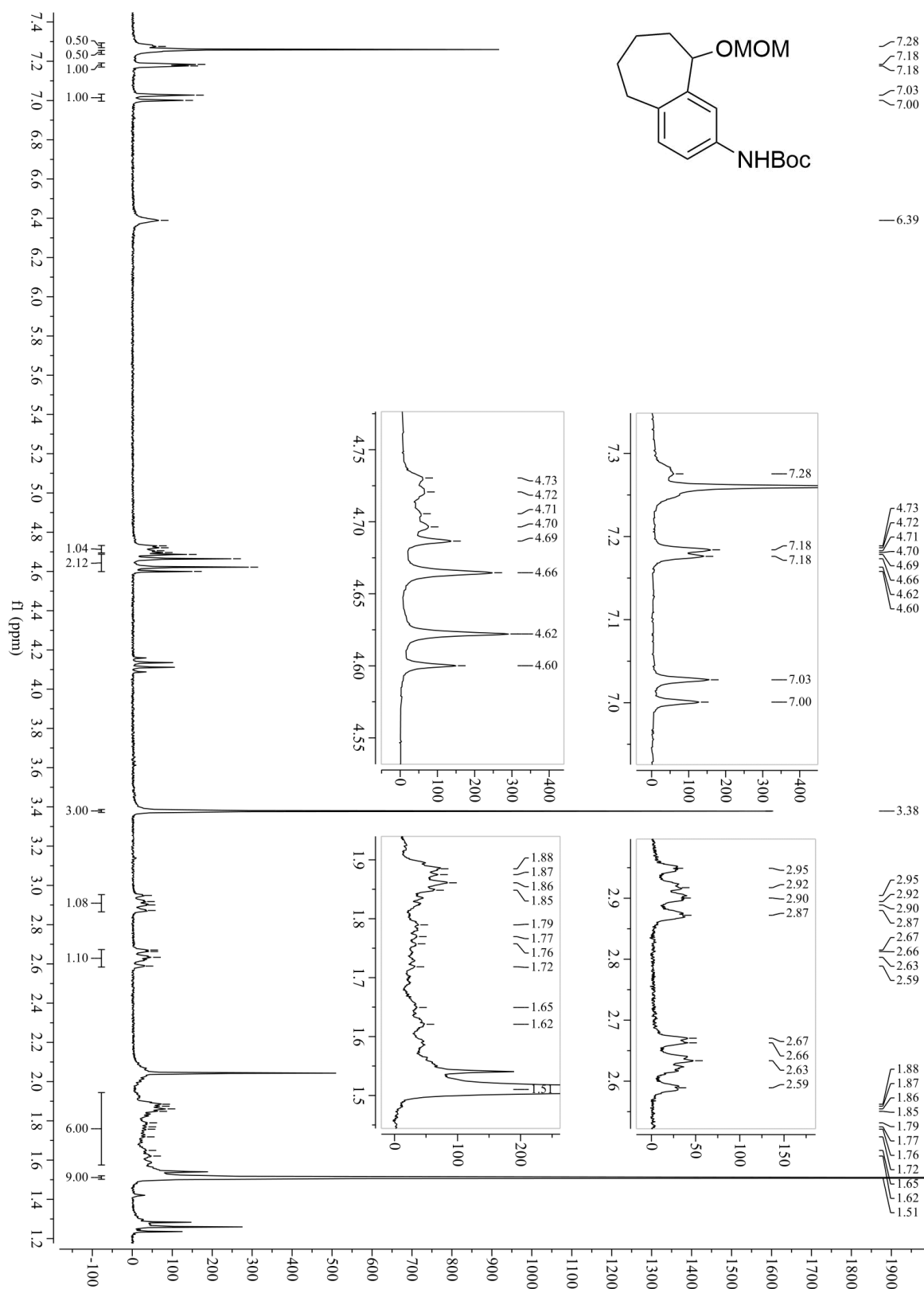
LIITE 6:
Nitroalkoholin **39** HRMS-profilispektri

Metoksimetyylinitroyhdisteen **40** ^1H -NMR-spektri

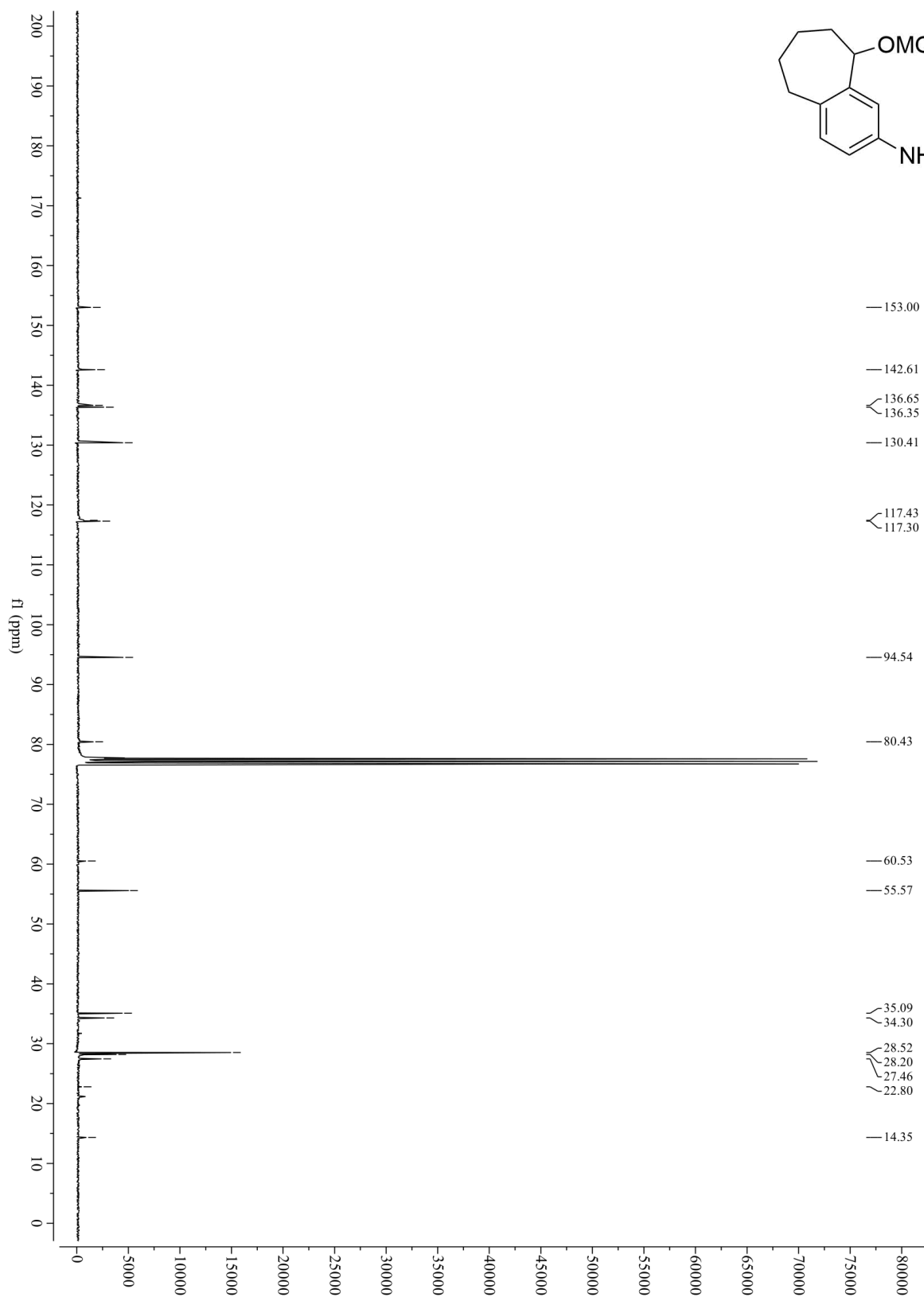
LIITE 8:

Metoksimetyyliyhdisteen **40** ^{13}C -NMR-spektri

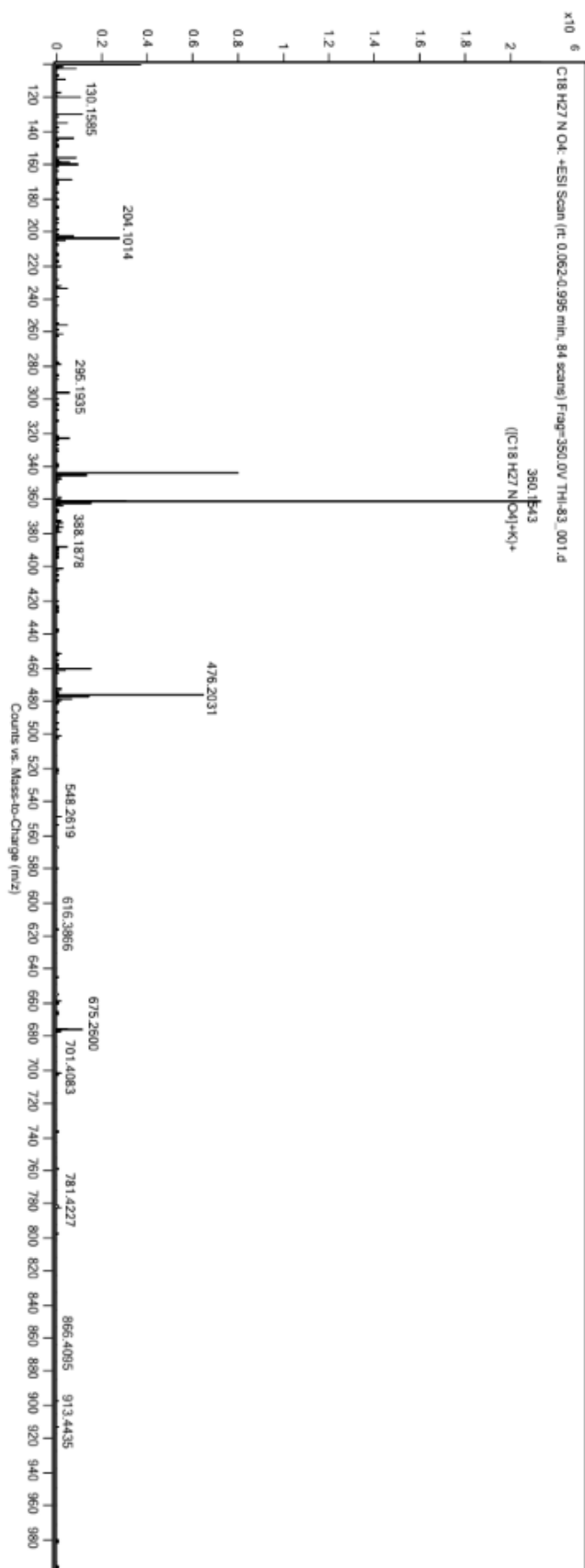
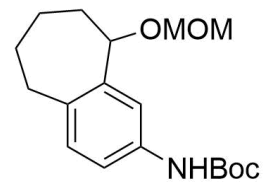
Metoksimetyyliyhdisteen **40** HRMS-profilispektri

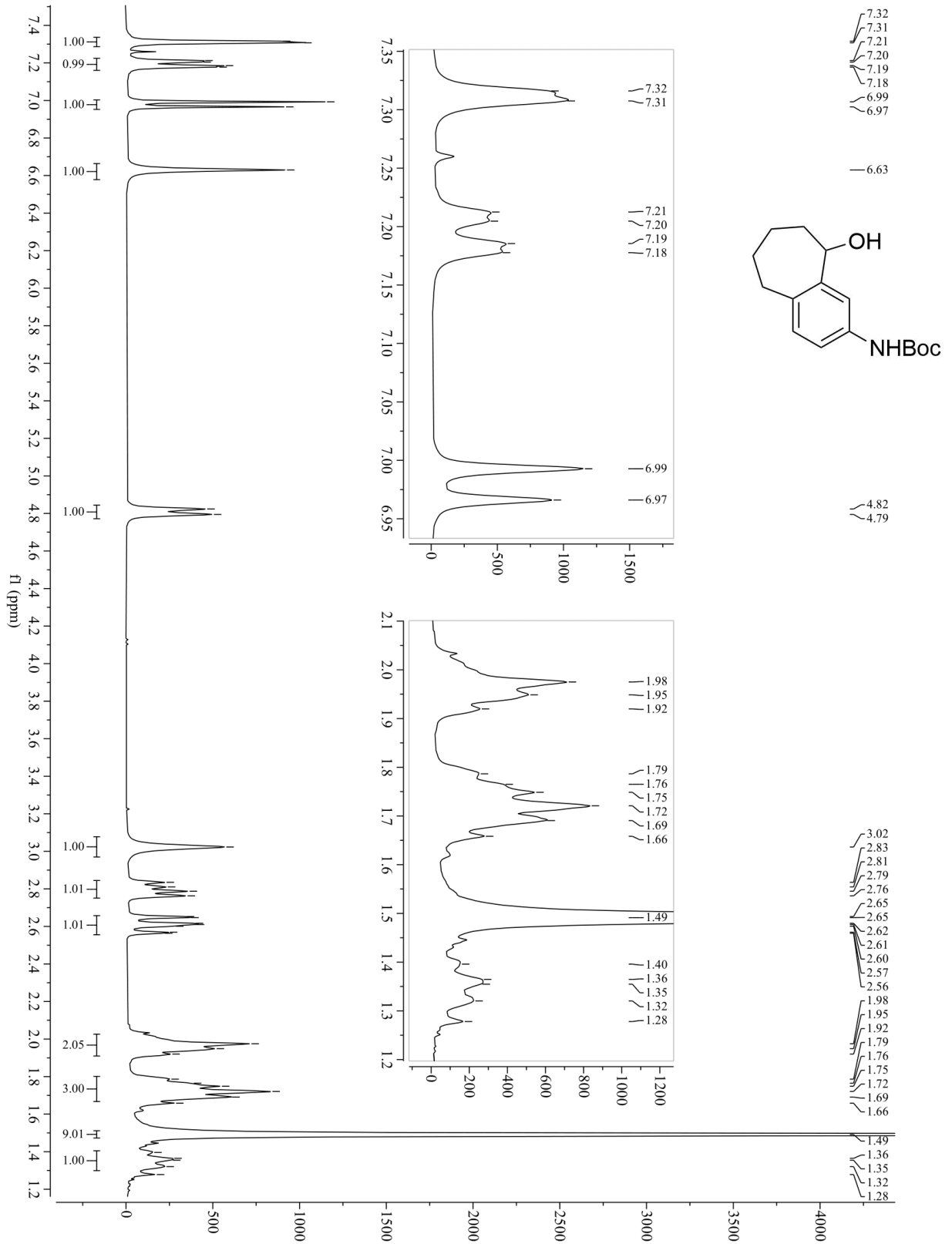
Metoksimetylikarbamaatin **42** ^1H -NMR-spektri

LIITE 11:

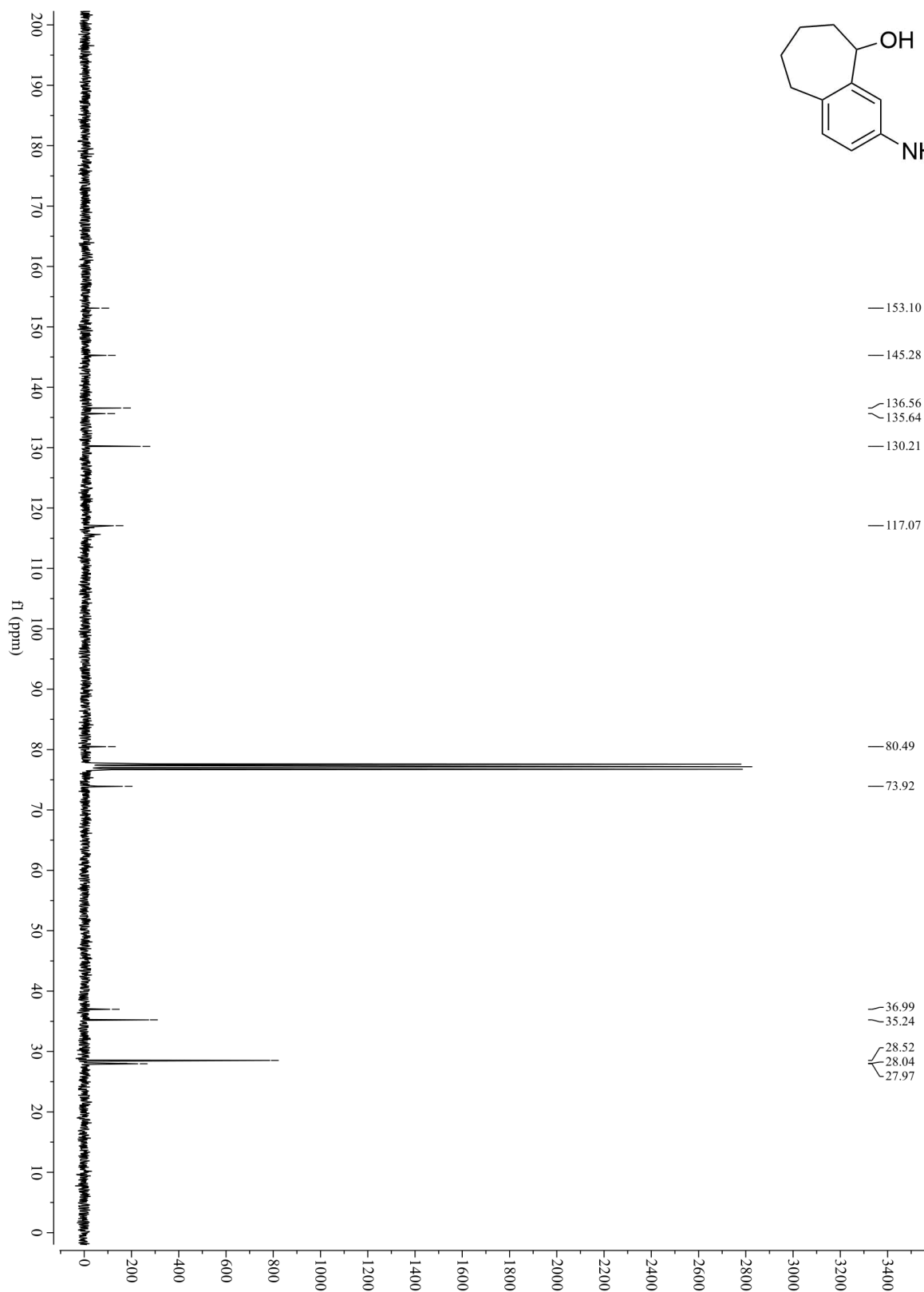
Metoksimetyylikarbamaatin **42** ^{13}C -NMR-spektri

LIITE 12:

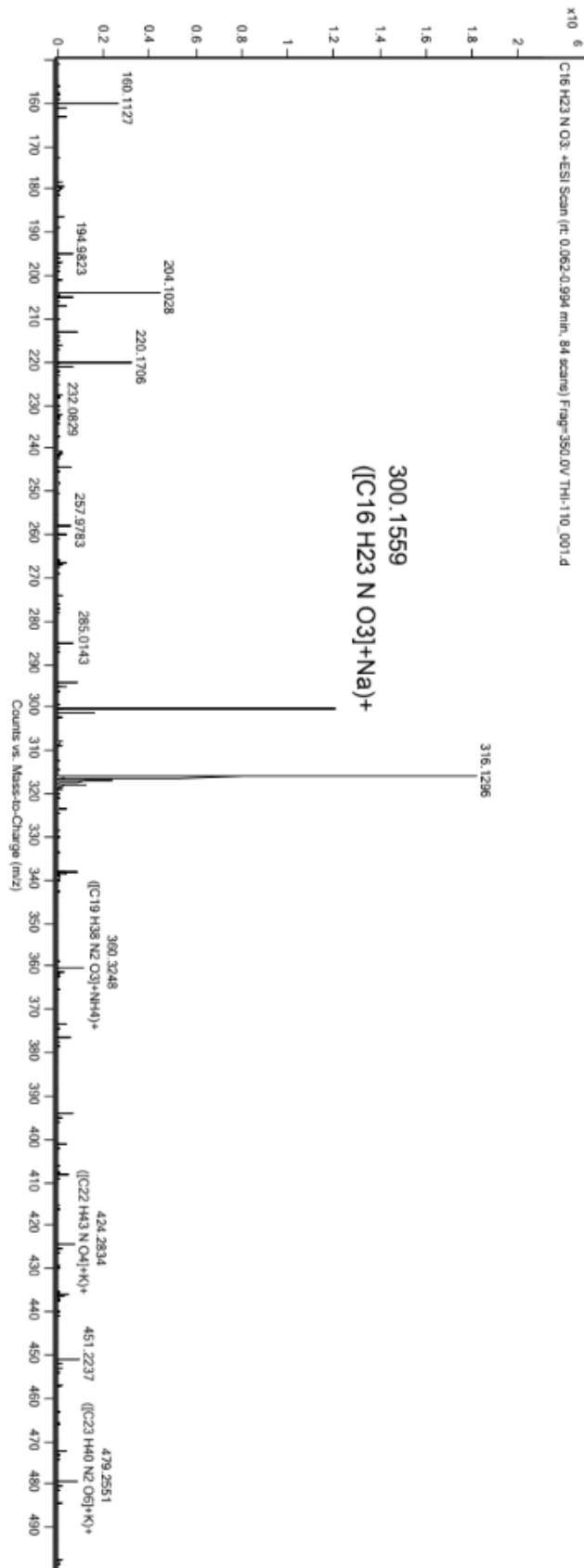
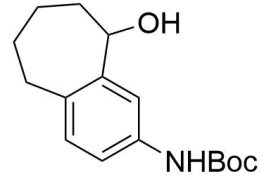
Metoksimetyylikarbamaatin **42** HRMS-profilispektri

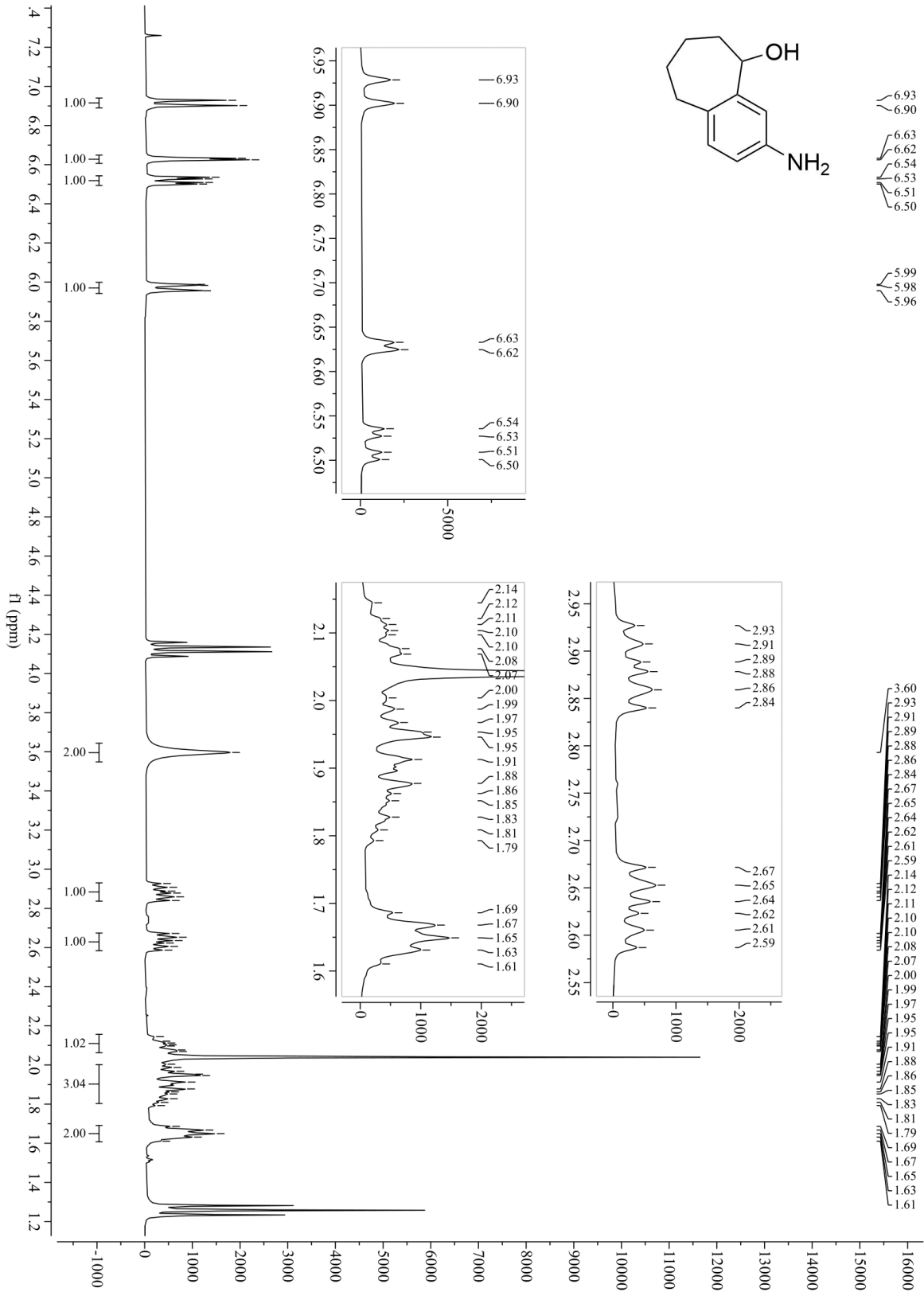
Hydroksyylikarbamaatin **45** $^1\text{H-NMR}$ -spektri

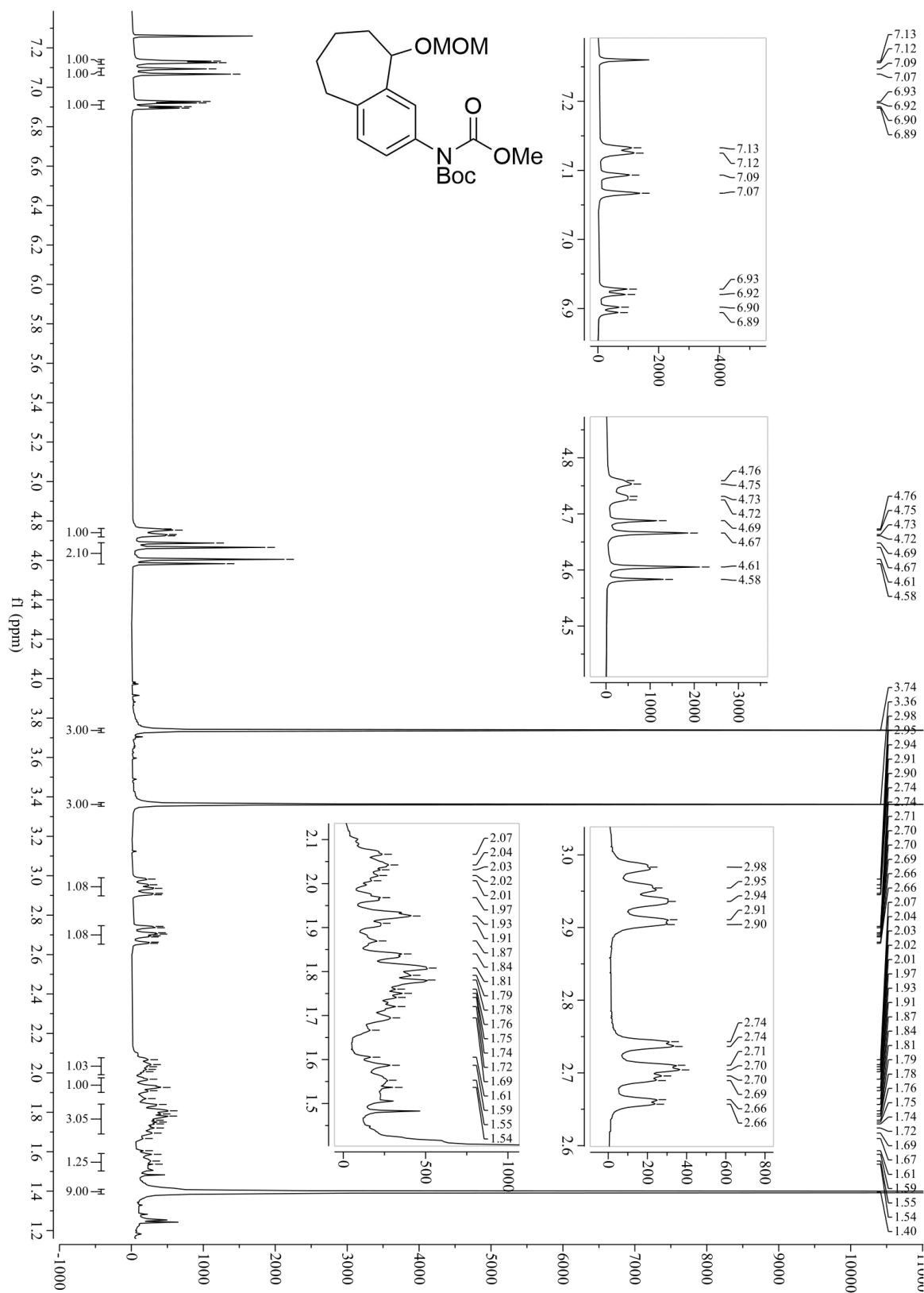
LIITE 14:

Hydroksyylikarbamaatin **45** ^{13}C -NMR-spektri

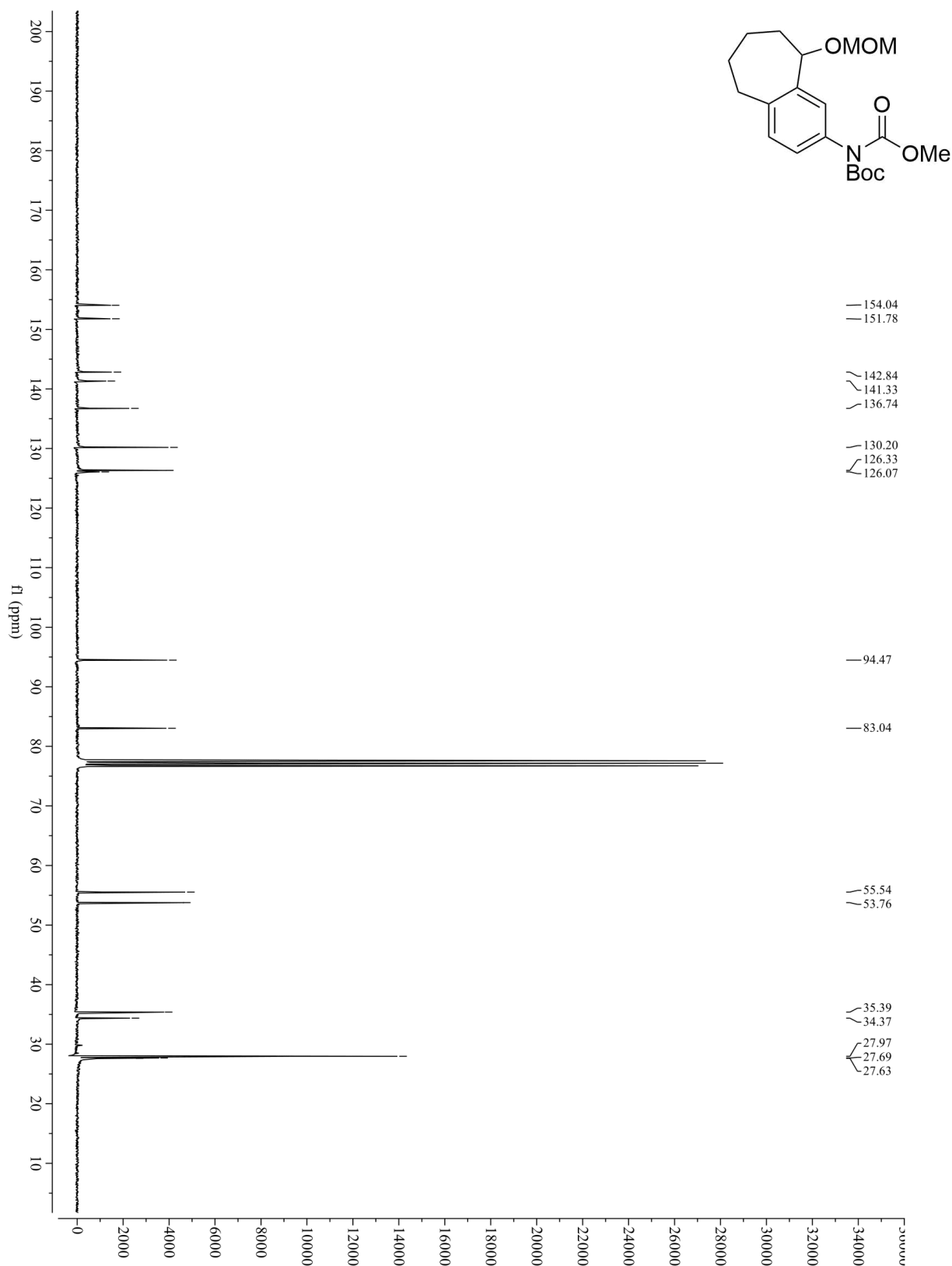
LIITE 15:

Hydroksyylikarbamaatin **45** HRMS-profiilispektri

Aniliinin **46** ^1H -NMR-spektri

N-substituoidun karbamaatin **49** ¹H-NMR-spektri

LIITE 18:

N-substituoidun karbamaatin **49** ¹³C-NMR-spektri

N-substituoidun karbamaatin **49** HRMS-profiilispektri