

# **Rikki halogeenisidosakseptorina**

Pro-gradu -tutkielma ja

tutkimusprojekti

Milla Mattila

Jyväskylän yliopisto

Kemian laitos

20.04.2022



## Tiivistelmä

Halogeenisidos on elektroniköyhän halogeenin positiivisen osittaisvarauksen ja elektronirikkaan akseptorin muodostama heikko vuorovaikutus, joka perustuu elektronitiheyden jakamiseen. Tutkimuskohteena halogeenisidos on varsin uusi, ja suurin osa tutkimuksesta on kohdistunut tyyppien ominaisuuksiin. Rikki on kuitenkin lupaava halogeenisidosakseptori ja useita rikkiä sisältäviä akseptorimolekyylejä on raportoitu viime vuosien aikana.

Rikkiä hyödyntäviin akseptoreihin kuuluu tionija, organosulfideja ja tiosyanaatti-anioneja. Rikin ominaisuudet tekevät siitä monipuoliset akseptorin: sen vapaat elektroniparit mahdollistavat sitoutumisen monen donorin kanssa ja tekevät sidoskulmista joustavampia. Donori-akseptori-systeemeissä rikkiyhdisteet halogeenisitoutuvat erityisesti organohalidien ja jodimolekyylin kanssa muodostaen tyypillisesti pitkiä ketjurakenteita. Monissa yhdisteissä on myös muihin heikkoihin vuorovaikutuksiin mahdollistavia kohtia.

Tutkimusprojektissa valmistettiin joukko tiourea-yksiköitä sisältäviä yhdisteitä, jotka mahdollisesti pystyvät toimimaan halogeenisidosakseptoreina. Valmiista yhdisteistä kasvatettiin kiteitä halogeenisidosdonorien kanssa, jotta niiden kiderakenteesta pystyttäisiin havaitsemaan rikin ja jodin välille syntyviä halogeenisidoksia.

Synteesikohteet olivat bentseenipohjaisia kolmi-, neli- ja kuusihaaraisia yhdisteitä ja resorsinareenipohjaisia kavitandeja. Kolmihaaraisten reseptorien valmistaminen onnistui hyvin, lähes kaikki synteesit tuottivat puhdasta tuotetta hyvin saannoin. Nelihaaraisten reseptorien valmistamista vaikeutti tiosyanaatin liittyminen rakenteeseen väärästä päästä, jolloin jatkoreaktioon tarvittavaa muotoa syntyi vain vähän. Kuusihaarainen lähtöaine ei tuottanut lainkaan tuotetta. Resorsinareenikavitandit onnistuttiin valmistamaan, mutta pitkä synteesireitti toistuvine puhdistuksineen pienensi lopputuotteen saantoa. Suurin haaste oli kuitenkin yhdisteiden kiteyttäminen halogeenisidosdonorien kanssa akseptorien huonon liukoisuuden takia. Useasta kymmenestä kiteytyksestä vain yksi tuotti mittauskelpoisia kiteitä työn aikarajan puitteissa. 1,1',1''-((2,4,6-Trietylibentseeni-1,3,5-triyyli)tris(metyleeni))tris(3-butyylitiourea):n rikkiatomien havaittiin muodostaneen yhteensä neljä itsenäistä, vahvaa halogeenisidosta 1:2 1,3-dijoditetrafluoribentseenin kanssa.

## Esipuhe

Tämä Pro gradu -tutkielma tutkimusprojekteineen tehtiin Jyväskylän yliopiston orgaanisen kemian osastolle. Tutkimusprojekti suoritettiin vuonna 2020 elokuun ja joulukuun välisenä aikana. Kirjallisuuskatsaus kirjoitettiin vuosien 2021 ja 2022 aikana. Kirjallisuus etsittiin pääosin vuoden 2021 puolella. Työn ohjaajina toimivat FT Arto Valkonen ja Lauri Happonen.

Kiitän ohjaajaani Arto Valkosta huolellisesta ohjauksesta työn aikana ja erittäin mielenkiintoisesta aiheesta, jonka parissa viihdyin ehkä turhankin pitkään. Laurille kiitokset kokeellisen työn ohjauksesta ja hyvistä-huonoista hetkistä pylväspuhdistusten aikana. Kiitokset myös kaikille teille, jotka olette kuunnelleet valitustani silloin, kun mikään ei onnistu. Nähdään tutkinnon paremmalla puolella.

Kirkkonummella 26.3.2022

Milla Mattila

## Sisällysluettelo

Tiivistelmä.....	iii
Esipuhe .....	iv
Sisällysluettelo .....	v
Käytetyt lyhenteet .....	vii
1 Johdanto .....	1
2 Halogeenisidos .....	2
3 Donorit ja akseptorit.....	5
4 Tionit .....	9
4.1 Tioamidit .....	10
4.1.1 Primääriset tioamidit.....	11
4.1.2 Sykliset tioamidit .....	13
4.2 Tioureat.....	17
4.2.1 Yksinkertaiset alifaattiset tioureat.....	18
4.2.2 Aromattisesti substituoidut tioureat .....	23
4.2.3 Sykliset tiourea johdannaiset .....	24
4.3 Muut tionit .....	33
5 $Sp^3$ -hybridisoitunut rikki .....	36
5.1 Organosulfidit.....	37
5.1.1 Pienikokoiset heterosyklit.....	37
5.1.2 Tiokruunueetterit.....	42
5.1.3 Muut tioeetterit.....	45
5.2 Tiosyanaattianioni .....	46
5.3 Tiolit ja tiolaatit .....	50

KOKEELLINEN OSA .....	53
6 Työn tarkoitus .....	53
7 Reseptorien synteesi .....	54
7.1 Kolmihaaraisten reseptorien synteesi .....	55
7.2 Nelihaaraisten reseptorien synteesi .....	58
7.3 Kuusihaaraisen reseptorin synteesi.....	59
7.4 Resorsinareenipohjaisten reseptorien synteesi .....	60
8 Yhteenveto .....	63
9 Kokeellisen työn kuvaus .....	67
10 Kirjallisuus .....	101
11 LIITTEET.....	107

**Käytetyt lyhenteet**

A	(Sidos)akseptori
D	(Sidos)donori
DCM	Dikloorimetaani
DFT	Tiheysfunktioiteoria ( <i>Density functional theory</i> ), laskennallinen menetelmä, jolla selvitetään atomin elektronirakennetta
DIB	(1,4-)Dijodibentseeni
DITFB	Dijoditetrafluoribentseeni
DMF	Dimetyyliformamidi
HB	Vetysidos
HSAB	” <i>Hard soft acid base</i> ”, Pearsonin happo-emästeoria
PDTT	4-Fenyylim-5H-1,2,3-ditiatsoli-5-tioni
QTAIM	Malli eri atomien sijainnista molekyyliissä niiden elektronitiheyden perusteella ( <i>Quantum theory of atoms in molecules</i> )
TBAB	Tetrabutyyliammoniumbromidi
THF	Tetrahydrofuraani
TIE	Tetrajodieteeni
TITNB	1,3,5-Trijodi-2,4,6-trinitrobentseeni
X	Halogeeni
XB	Halogeenisidos

## 1 Johdanto

Halogeenisidos on heikko vuorovaikutus elektroniköyhän halogeenin ja elektronirikkaan sidosakseptorin välillä. Vaikka ilmiön olemassaolo on ollut tunnettu jo useiden vuosikymmenten ajan, on kiinnostus sitä kohtaan todella herännyt vasta viime vuosikymmenellä.

Halogeenisidoksia käytetään laajasti supramolekyylíkemiassa ja molekyylireseptoreissa. Heikoksi vuorovaikutukseksi halogeenisidos on suhteellisen vahva ja sen avulla voidaan rakentaa varsin pysyviä rakenteita, kuten kierteitä tai kapsелеita. Sillä on myös useita sovelluskohteita materiaalíkemian alalla, esimerkiksi polymeereissä ja nestekiteissä. Syntetiikassa halogeenisidosta hyödynnetään muun muassa lähtevien ryhmien aktivoinnissa. Halogeenisidos nähdään usein vetysidoksen analogina ja ne ovatkin monissa suhteissa samankaltaisia: molemmat perustuvat elektronitiheyden jakamiseen ja ovat varsin vahvasti suuntautuneita sidoksia, joskin halogeenisidos tapaa olla sidoskulmiltaan vetysidosta jäykempi.<sup>1</sup>

Halogeenisidosakseptorina voi toimia lähes mikä tahansa runsaselektroninen yhdiste, ja niillä on tyypillisesti vapaita elektronipareja. Yleisiä akseptorikohtina käytettyjä atomeja ovat esimerkiksi typpi, happi ja rikki. Suurin osa tutkituista halogeenisidossysteemeistä hyödyntää typpeä akseptorikohtana. Typpeen verrattuna rikki onkin varsin huonosti tunnettu halogeenisidosakseptori, mutta viime vuosina kiinnostus sitä kohtaan on noussut. Rikin ominaisuudet tekevät siitä mielenkiintoisen akseptorin: sen kaksi vapaata elektroniparia sallivat sitoutumisen useamman donorin kanssa yhtäaikaaisesti, eikä se ole sidoskulmiltaan yhtä rajoittunut kuin vaikkapa typpi.<sup>2</sup>

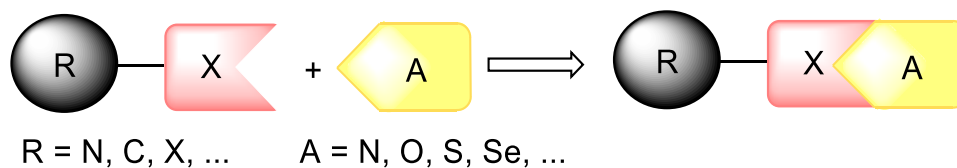
Tutkielmassa perehdytään aluksi tarkemmin halogeenisidokseen ja sen osiin. Muissa luvuissa tarkastellaan erilaisia halogeenisidosakseptoreja, jotka hyödyntävät rikkiä sidoskohtana. Rikin halogeenisitoutuminen on tutkimusalueena varsin uusi, ja käsitellyt tutkimuksetkin ovat pääosin viime vuosilta. Tutkimusprojektissa syntetisoidaan ja karakterisoidaan yhdisteitä, joita voidaan mahdollisesti käyttää uusina halogeenisidosakseptoreina.



## 2 Halogeenisidos

Ensimmäiset, nykyään halogeenisidoksiksi luokiteltavia vuorovaikutuksia käsittelevät tutkimukset julkaistiin jo 1800-luvulla, kun ammoniakkin havaittiin muodostavan addukteja diiodidin kanssa. Vuosisadan loppupuolelle tultaessa tutkimukset olivat laajenneet kattamaan myös muiden dihalogeenien ja organohalidien muodostamia komplekseja. Ilmiön luonnetta ei kuitenkaan hahmotettu ennen 1900-luvun puoliväliä, jolloin halogeenisidoksilla muodostuvat adduktit luokiteltiin donori-akseptori-systeemiksi.<sup>1</sup> Vuosisadan aikana raportoitiin useita halogeenisitoutuneita komplekseja ja halogeenien merkitystä supramolekyylien itserakentuvuuden ohjaamisessa käsiteltiin Nobel-esitelmissä asti. Niiden käyttö alkoi kuitenkin yleistyä vasta 90-luvulla, ja viime vuosikymmenten aikana halogeeniä sisältävien yhdisteiden merkitys kidekemiassa (*crystal engineering*) ja supramolekyylikemiassa on kasvanut.<sup>2,3</sup>

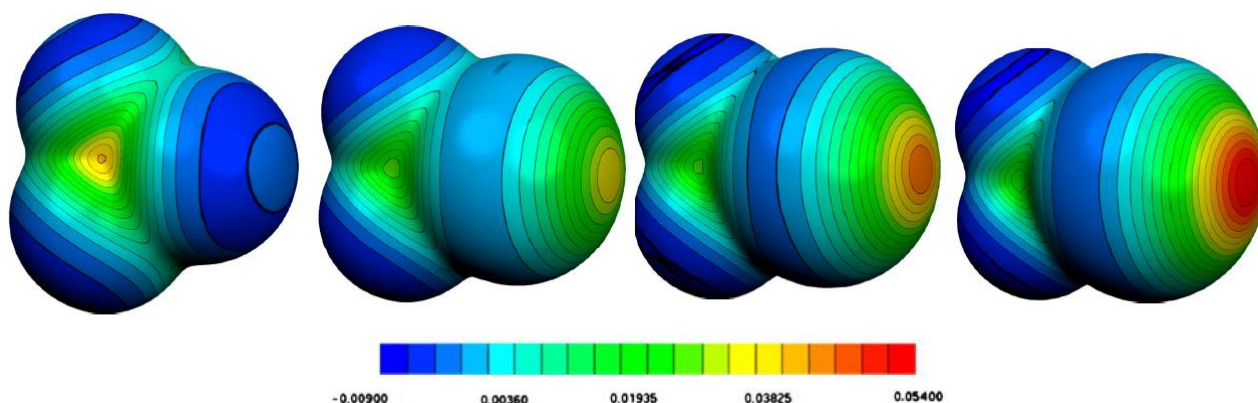
Halogeenisidoksella tarkoitetaan halogeeniatomin (sidosdonori) ja sidosakseptorin välille syntyvää ei-kovalenttista sidosta. Halogeenisidos (XB) syntyy, kun halogeenin X elektroniköyhät Lewis-happamat alueet vastaanottavat elektronitiheyttä elektronirikkaalta Lewis-emäs-sidosakseptorilta A. Tyypillisesti akseptoreilla on korkea elektronitiheys ja vapaita elektronipareja sisältäviä atomeja, esimerkiksi halogeeniä, typpeä, happea, seleeniä tai rikkiä, tai runsaselektronisia  $\pi$ -systemeja. Halogeenisidosta voidaan kuvata mallilla R-X...A (kuva 2.1), jossa R on halogeeniin kovalenttisesti sitoutunut atomi, esimerkiksi N, C tai X.<sup>4-6</sup>



Kuva 2.1. Kaavakuva halogeenisidoksen muodostumisesta. Kovalenttisesti ryhmään R sitoutunut halogeeni X muodostaa heikon vuorovaikutuksen akseptorin A kanssa.

Halogeenisidoksen koko ja vahvuus kasvaa siihen osallistuvan halogeenin koon myötä ( $F < Cl < Br < I$ ). Halogeenisidoksia muodostavissa molekyyliissä X:n elektronikonfiguraatio on hyvin lähellä  $s^2p_x^2p_y^2p_z^1$  rakennetta, jossa z-akseli asettuu R-X sidoksen suuntaisesti. Kolme jakamatonta elektronia jakautuu anisotrooppisesti halogeeniatomin ympärille, jolloin sen uloimmalle syrjälle R-X-sidoksen vastakkaiselle puolelle muodostuu positiivisen potentiaalialue,  $\sigma$ -aukko.<sup>7</sup> Halogeenisidoksen kannalta  $\sigma$ -aukko on avainasemassa, sillä molekyylin kyky

muodostaa XB:a on suoraan verrannollinen aukon kokoon ja positiiviseen potentiaaliin. Fluorin halogeenisitoutuminen on teoriassa mahdollista, mutta käytännössä hyvin harvinaista. Sen korkea elektronegatiivisuus ja taipumus  $sp^3$ -hybridisoitua nostavat sen sähkövarausta ja neutralisoivat  $\sigma$ -aukon.<sup>5,7</sup> Suuremmilla halogeeniatomeilla on matalampi elektronegatiivisuus ja ne polarisoituvat pienisäteisiä helpommin, mikä vahvistaa niiden  $\sigma$ -aukkoa. Elektronegatiivisuuseron kasvaessa R-X-sidoksessa  $\sigma$ -aukko vahvistuu (kuva 2.2).<sup>5</sup>



Kuva 2.2. Molekyylin pinnan elektrostaattinen potentiaali (Ha) ja  $\sigma$ -aukko molekyyleillä  $CF_4$ ,  $CF_3Cl$ ,  $CF_3Br$  ja  $CF_3I$ . Reproduced with permission from Springer Nature from.<sup>7</sup>

Elektronirikkaan nukleofiilisen kovalenttisesti sitoutuneen halogeeniatomin muodostamat molekyylien väliset vuorovaikutukset tapahtuvat tyypillisesti  $90^\circ$ – $120^\circ$  kulmassa. Halogeenisidos eroaa tästä merkittävästi: elektroniköyhän  $\sigma$ -aukon muodostuminen molekyylin ulkosyrjän pintaan johtaa siihen, että halogeenisidokset ovat vahvasti suuntautuneita R-X-sidoksen suuntaisesti. Tyypillisesti ne muodostavat lineaarisen systeemin osien välille, ja yleisimmin havaittu  $X\cdots A$ -sidoskulma onkin hyvin lähellä  $180^\circ$ .<sup>4</sup> XB:n sidospituus on myös pienempi, kuin donorin ja akseptorin yhteenlasketut van der Waalsin säteet<sup>4,7</sup>, ja samanaikaisesti halogeenisidoksen muodostuessa havaitaan tyypillisesti myös R-X-sidoksen venymistä.<sup>8</sup> Halogeenisidoksen lujuutta voidaan arvioida siihen osallistuvien atomien van der Waalsin säteisiin perustuvalla laskukaavalla  $R_{XB} = d_{DA}/(D_{vdW} + A_{vdW})$ , jossa  $d_{DA}$  on donorin ja akseptorin välinen etäisyys. Vuorovaikutus luokitellaan vahvaksi halogeenisidokseksi kun  $R_{XB} < 0,9$ .<sup>9</sup>

Jo pitkään tunnetun R-X $\cdots$ A-halogeenisidoksen lisäksi on viime aikoina tutkittu haloniumionien muodostamia  $[A_1\cdots X\cdots A]^+$  -sidoksia. Haloniumioni  $X^+$  on elektronikonfiguraatioltaan  $s^2p_x^2p_y^2p_z^0$  tyhjä  $p$ -orbitaali ( $p$ -aukko) vuorovaikuttaa kummastakin suunnasta akseptorin vapaiden elektroniparien kanssa muodostaen kolmiytymisen neljän

elektronin systeemin, joka on isoelektroninen  $[A-H-A]^+$  -vetysidoksen kanssa. Kaksi systeemin elektroneista sijaitsee sitovilla molekyyliorbitaaleilla, kaksi ei-sitovilla ja ne sijoittuvat avaruudellisesti enemmän sidosakseptorin puolelle, jolloin keskusatomi (X) jää elektroniköyhäksi<sup>10,7</sup>

Haloniumsidoskset ovat tyypillisesti symmetrisiä ja lineaarisia ( $X = I, Br$  tai  $Cl$ ). Ne ovat myös verrattain lyhyitä ja vahvoja sidoksia. Siinä missä perinteisessä neutraalin halogeenin (hapetusluku 0, tai muodollinen hapetusluku -1) muodostamassa halogeenisidoksessa on kaksi selkeästi erilaista ja eripituista sidostyyppiä, muodostuu  $[A_1 \cdots X \cdots A]^+$  kahdesta samanpituudesta ja symmetrisestä sidoksesta halogeenin ja emäksen välillä. Kolmiytiminen positiivisesti varautunut sidossysteemi on stabiili sellaisenaan ja toisen sidoksen katkaiseminen tyypillisesti purkaa myös toisen sidoksen.<sup>10</sup>

Eräs halogeenisidoksen ominaisuus on sen muokattavuus. Yleisesti  $XB$ :n sidospituus pienenee ja voimakkuus kasvaa, kun sen ympäristön elektroneja puoleensavetävä vaikutus kasvaa. Kuten kuvassa 2.2 havainnoitiin, esimerkiksi perfluoratuissa jodi- ja bromiareeneissa elektronegatiivisen fluorin avulla voidaan indusoida  $\sigma$ -aukkoa vetämällä elektroniheyttä pois  $XB$ -donoriatomeilta. Sen sijaan esimerkiksi vetysidoksen muokkaukseen vaaditaan huomattavasti suurempia rakenteellisia muutoksia.<sup>10</sup> Aina tavoitteena ei ole vahvin mahdollinen halogeenisidos, varsinkin katalyyttisten  $XB$ -donorien valmistuksessa substituentit valitaan siten, että sidoksia muodostuu, mutta ne eivät ole liian pysyviä.<sup>9</sup>

Vetyyn verrattuna halogeenit ovat huomattavasti kookkaampia, mikä tekee halogeenisidoksista  $HB$ :ta alttiimpia steerisille esteille. Yleensä  $X$ -atomit sijaitsevat kuitenkin molekyylien ulkosyrjillä, jolloin steerinen estyminen inter- ja intramolekulaarisissa sidoksissa vähenee.<sup>5,10</sup> Toisaalta halogeenien suurta van der Waalsin sädettä on käytetty hyödyksi spesifisen sitoutumisen aikaansaamiseksi.<sup>11</sup> Muokattavuus, vahva suuntautuneisuus  $X-B$ -akselin mukaan ja spesifinen sitoutuminen tekevät halogeenisidoksista käyttökelpoisen työkalun supramolekylikemiassa ja kidekemiassa.<sup>3,5,12</sup>

Halogeenisidoksia käytetään monipuolisesti materiaalikemiassa (polymeerit, geelit, nestekiteet, huokoiset materiaalit)<sup>2</sup> ja supramolekulaarisissa rakenteissa, kuten molekyylihäkeissä, -kapseleissa ja -kierteissä. Suurin osa tunnetuista rakenteista perustuu kaksiytimiseen sidosmalliin, mutta myös kolmiytimisillä haloniumsidoksilla on onnistuttu muodostamaan vastaavanlaisia rakenteita.<sup>3,10</sup> Kumpaakin halogeenisidostyyppiä voidaan hyödyntää syntetiikassa katalyyttinä, jolloin halogeenisitoutumista käytetään esimerkiksi lähtevän ryhmän aktivointiin.<sup>10,13</sup>

### 3 Donorit ja akseptorit

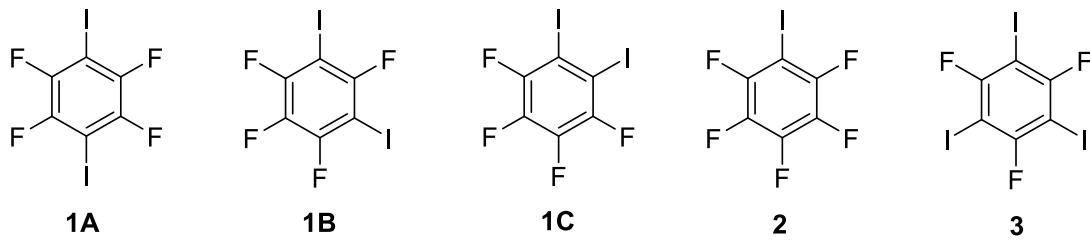
Halogeenisidoksen käsittelemisen kannalta on syytä perehtyä hieman kahteen rakennuspalaseen, joiden välille itse sidos muodostuu: donoriin D ja akseptoriin A. Koska XB on heikko vuorovaikutus kahden erillisen molekyylin välillä tai intramolekulaarisesti yhden molekyylin kahden eri osan välillä, on sidoksen ymmärtämisen kannalta oleellista ymmärtää myös sen osien ominaisuuksia. Luvun lopussa perehdytään tarkemmin rikkiin, sen toimintaan akseptoriatomina, ja joihinkin sen ominaisuuksiin, jotka erottavat sen muista halogeenisidosakseptoreista.

Halogeenisidosdonori D on molekyyli tai molekyylin osa, jossa on vähintään yksi  $\sigma$ -aukollinen halogeeniatomi ja joka pystyy täten vastaanottamaan elektronitiheyttä akseptorimolekyyliltä A. Donorilla tarkoitetaan tässä tekstissä yksinomaan halogeenisidosdonoria, vaikka sellaisina toimivia molekyyliä voidaan ajatella myös elektronitiheyden akseptoreina.<sup>5</sup>

Koska halogeenisidosdonorien tehtävänä on vastaanottaa elektronitiheyttä akseptoreilta, on  $\sigma$ -aukon syntyminen halogeeniin donorimolekyylin tärkein rakenteellinen ominaisuus XB-tutkimuksen kannalta. Vahvimpien halogeenisidosten muodostajana jodi on yleisin käytetty halogeeni donorimolekyyleissä, myös bromiyhdisteet ovat suhteellisen yleisiä XB-systeemeissä. Kloori on harvinaisempi ja fluori erittäin harvinainen donori.<sup>7</sup>

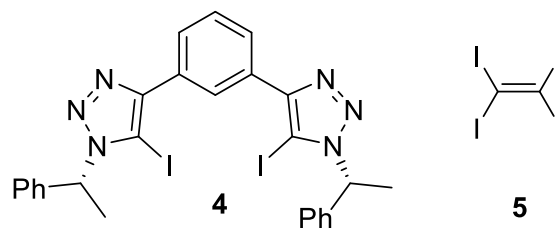
Donoreina toimii dihalogeeneja ( $I_2$ ,  $Br_2$ ,  $ICl$ ,  $ClF$ , jne.), alkyyli- ja aryylihalideja, haloimideja ja haloniumioneja<sup>8</sup>. Kaikkien dihalogeenien on havaittu muodostavan sangen vahvoja halogeenisidoksia. Jopa fluori, jonka muodostaman halogeenisidokset organofluorideissa ovat lähinnä teoreettisia, kykenee muodostamaan halogeenisidoksia  $F_2$ -molekyylinä.<sup>5,14</sup>

Halogeeniatomin lähelle sijoittuvat elektronegatiiviset ryhmät vetävät elektronitiheyttä puoleensa lisäten positiivista osittaisvarausta sidoskohdassa vahvistaen näin halogeenisidosta. Vahvasti elektronegatiivisia ryhmien ohella voidaan donoria ja sen  $\sigma$ -aukkoa hienosäätää käyttämällä myös muita ryhmiä ja sivuketjuja, joiden osittaisvaraus ei välttämättä ole aivan yhtä merkittävä. Aryylisilla ja heteroaryylisilla organohalideilla halogeenisidoksia havaitaan varsin usein. Hyvin tunnettu esimerkki näistä on perfluoratut jodibentseenit (kuva 3.1) ja halogenoidut 1,2,3-triatsolipohjaiset yhdisteet (esimerkiksi rakenne **4** kuvassa 3.2).<sup>9</sup> Sen sijaan funktionalisoimattomien monohaloalkaanien tapauksessa nukleofiilinen substituutio tapahtuu halogeenisidoksen muodostumista todennäköisemmin. Polyhaloalkaanit puolestaan ovat taipuvaisia muodostamaan halogeenisitoutuneita addukteja, sidosten vahvuus seuraa yleensä järjestystä  $X-C(sp) > X-C(sp^2) > X-C(sp^3)$ .<sup>15</sup>



Kuva 3.1. Perfluorattuja jodibentseenejä: 1,4-, 1,3- ja 1,2-dijoditetrafluoribentseenit **1A**, **1B** ja **1C**, jodipentafluoribentseeni **2**, *sym*-trijoditrifluoribentseeni **3**.

Kidetekniikassa käytetään usein monihampaisia donoreja, jolloin voidaan muodostaa monimutkaisempia, useita yksiköitä sisältäviä polymeerimaisia rakenteita. Dihalogenit ovat yksinkertaisimpia kaksihampaisia donoreja, mutta esimerkiksi I<sub>2</sub>:n pelkistämisaikituksen takia saatetaan törmätä ei-toivottuihin reaktioihin. Dihalogenit voivat sitoutumisparista riippuen toimia yksi- tai kaksihampaisina ligandeina tai amfolyytteina. Sen sijaan hiiliketjulla erotellut halogeenit toimivat itsenäisinä halogeenisidosdonoreina, joiden sitoutumiskyky ei ole yhtä riippuvainen akseptorin luonteesta. Yksinkertainen esimerkki tällaisista donoreista on tetrajodieteeni (TIE) **5** (kuva 3.2) ja useamman jodiatomin sisältävät perfluoratut jodibentseenit (rakenteet **1A-C** ja **3**), jotka ovat usein käytettyjä ja pienikokoisia monihampaisia donoreja. Halogeeniatomien määrällä ja sijainnilla voidaan ohjata molekyylien välisten vuorovaikutusten sijaintia, ja näin vaikuttaa myös syntyvän suuremman rakenteen geometriaan.<sup>15,16</sup>

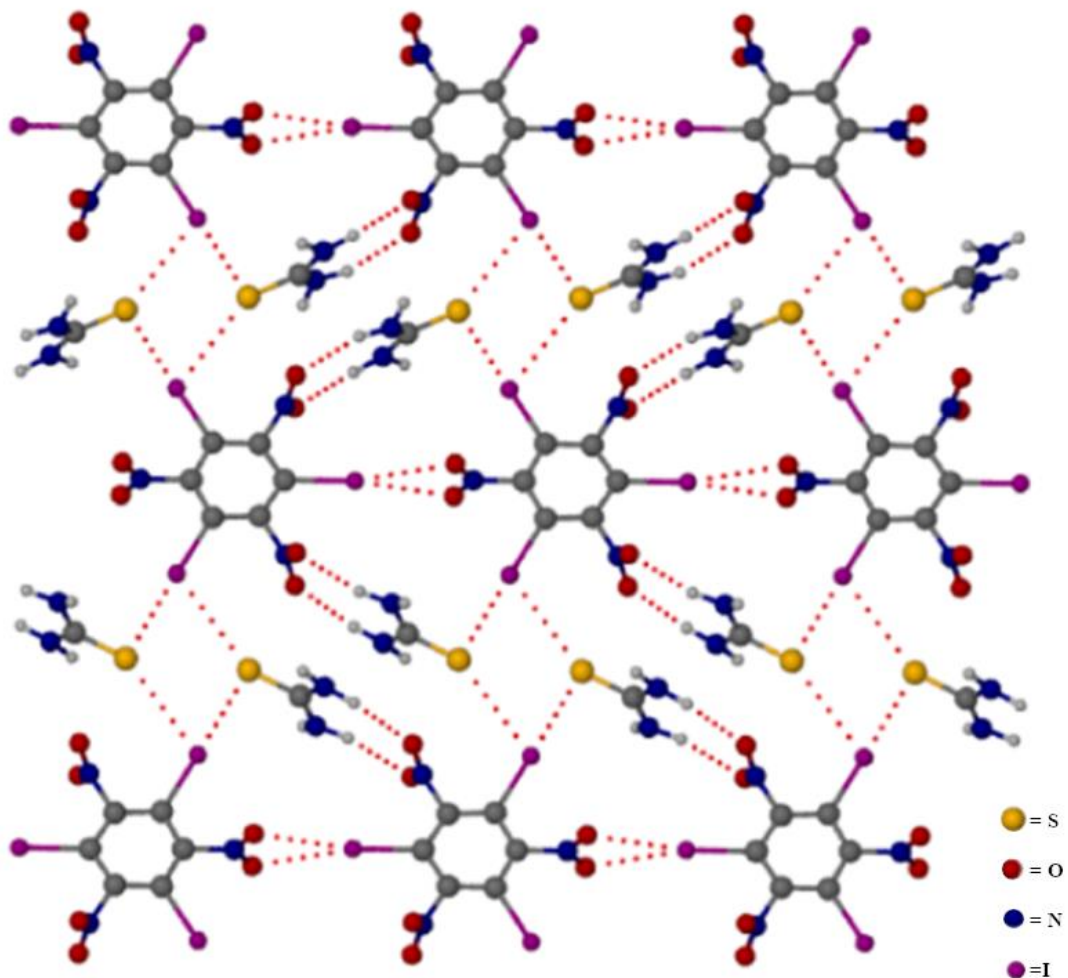


Kuva 3.2. 1,2,3-Triatsolipohjainen kaksihampainen XB-donori<sup>9</sup> **4** ja tetrajodieteeni **5**.

Halogeenisidosakseptorilta puolestaan vaaditaan donoriin verrattuna korkeaa elektronitiheyttä ja ne sisältävät usein vapaita elektronipareja. Akseptoreissa käytetään sitoutumiskohtana halogeeneja, happea, typpeä, rikkiä, seleeniä ja  $\pi$ -systeemejä, tavallisimpia halogeenisidosakseptoreissa käytettyjä akseptoriatomeja ovat  $sp^2$ -O,  $sp^3$ -O,  $sp^2$ -S,  $sp^3$ -S ja  $sp^2$ -N.<sup>16</sup> Tyypiltään halogeenisidosakseptori voi olla vapaa molekyyli, anioni tai suuremman kompleksin ligandi, olettaen halogeenisitoutumiseen sopivan kohdan olevan vapaana. Akseptorit voidaan ajatella myös Lewis-emäksinä ja donorit Lewis-happoina, pyridiini ja

ammoniakki ovat molemmat esimerkkejä yksikertaisista, mutta käyttökelpoisista emäksisistä halogeenisidosakseptoreista.<sup>17</sup>

Akseptorina typpi tapaa muodostaa vahvempia halogeenisidoksia, kuin happi tai rikki, joita käytettäessä halogeenisidoksen muodostuminen riippuu merkittävästi donorin tyypistä HSAB-teorian mukaisesti: isot ”pehmeät” hapot polarisoituvat helpommin ja niiden varaus on pieniä ”kovia” happoja pienempi (kuva 2.2).<sup>15</sup> Kuten donorit, voivat akseptoritkin olla monihampaisia ja muodostaa halogeenisidoksia useasta eri sitoutumiskohdasta. Tämän lisäksi on varsin yleistä, että yksittäinen elektroniheä akseptoriatomi muodostaa useamman halogeenisidoksen samanaikaisesti (kuva 3.3).<sup>14,16</sup>



Kuva 3.3. I...S-halogeenisitoutumista tioureaan ja kahden donorin välillä. Kukin tioureaan rikki sitoutuu samanaikaisesti kahteen donoriin. Kuvaan on merkitty myös N-H...O-vetyisidokset ja I...O-vuorovaikutukset. Reprinted with permission from Goud, N. R.; Bolton, O.; Burgess, E. C. and Matzger from<sup>14</sup>. Copyright 2016 American Chemical Society.

Esimerkiksi useat  $sp^2$ -hybridisoituneet rikki- ja happiakseptorit kykenevät halogeenisitoutumaan kahden tai useamman donorin kanssa samasta akseptorimolekyylistä. Syynä tähän on atomien kaksi vapaaksi jäänyttä elektroniparia, jotka pystyvät luovuttamaan elektronitiheyttä useaan suuntaan.<sup>14,16</sup> Tyypiatomeilla vapaita elektronipareja on vain yksi, eivätkä ne siksi kykenekään muodostamaan kuin yhden halogeenisidoksen kustakin akseptorikohdasta. Kuten yksittäisienkin halogeenisidosten tapauksessa, ovat nämäkin sidokset lineaarisia ja elektroniparin sijaintiin nähden vahvasti suuntautuneita asettuen tyypillisesti toisiinsa nähden tasaisesti kulmiin, esimerkiksi kuvassa 3.3 havainnoidussa tioureaan ja donorin muodostamassa systeemissä ovat  $I \cdots S \cdots I$ -sidokset keskenään lähes  $90^\circ$  kulmassa.<sup>14,16</sup>

Typpeen ja happeen verrattuna rikki on varsin vähän tutkittu halogeenisidosakseptori. Karkeasti katsottuna rikin muodostamat XB:t sijoittuvat pituudeltaan yleensä kahden muun akseptoriatomin välille ( $O \leq S < N$ ). Yleisesti ottaen typpi muodostaa happeen ja rikkiin verrattuna halogeenisidoksia helpoiten ja sidokset ovat usein lyhyempiä ja vahvempia. Rikin ja hapen vertailu on vaikeampaa, ja sidoksen lujuus riippuu usein sen tyypistä. Rikki on kuitenkin happea huomattavasti suurempi, jolloin sen elektronit eivät ole yhtä tiukasti ytimen vaikutuspiirissä sallien ulkoelektronien osallistumisen sidosten muodostamiseen, mikä teoriassa tekisi siitä happea todennäköisemmän halogeenisidosakseptorin.<sup>12</sup>

Sekä  $sp^2$ - että  $sp^3$ -hybridisoitunut rikki kykenee muodostamaan useita halogeenisidoksia yhdestä atomista. Kuten aikaisemmin todettiin, ilmiön takana on rikin kaksi vapaata elektroniparia. Sidosten lukumäärä ei välttämättä jää vain kahteen, rikin on havaittu muodostavan yhdellä kertaa kolme ja jopa neljä halogeenisidosta.<sup>16,18</sup>

Eräs kiinnostava rikin akseptoriominaisuus on sen sidoskulmien joustavuus, joka on myös peräisin kahdesta vapaasta elektroniparista, jotka sallivat halogeenisitoutumisen melko tiukoistakin kulmista (kuva 3.3). Halogeenisidokset voivat muodostaa  $80^\circ$ – $130^\circ$  C-S $\cdots$ X-kulman. Vaihtelu on varsin suurta esimerkiksi typpeen verrattuna, jolla C-N $\cdots$ X-kulma on yleensä  $105^\circ$ – $125^\circ$ . Joustavuus sidoskulmissa sallii paitsi monipuolisuutta akseptorien muodostamissa kiderakenteissa, myös sitoutumisen ahtaammissa olosuhteissa, kun donorin ja akseptorin ei tarvitse olla aivan vastakkain toisiaan. Pakkautumisen kannalta tämä on erittäin käytännöllinen ominaisuus, kun huomioidaan rikkiatomin suhteellisen suuri koko.<sup>19</sup>

Happiryhmän alkuaineena rikillä esiintyy halogeenisidoksen lisäksi myös toisenlaista  $\sigma$ -aukkovuorovaikutusta. Ns. kalkogeenisidoksessa (*chalcogen bond*)  $\sigma$ -aukko muodostuu happiryhmän atomiin (O, S, Se, Te) sallien heikon sitoutumisen elektronirikkaan sidosakseptorin, esimerkiksi halogeenin tai toisen happiryhmän alkuaineen, kanssa.

Käytettäessä rikkiä XB-akseptorina, saattaa samaan kiderakenteeseen tai yhden yhdisteen polymorfeihin syntyä sekä halogeeni- että kalkogeenisidoksia. Yhdessä vetysitoutumisen kanssa nämä sitoutumistavat mahdollistavat monenlaisten syntonien, eli intermolekulaarisilla vuorovaikutuksilla syntyneiden kiderakenteen osasten syntymisen. Syntonit ja niiden väliset vuorovaikutukset vaikuttavat paitsi syntyvän kiderakenteen järjestymiseen ja pakkautumiseen, myös sen lujuuteen.<sup>20</sup> Seuraavissa luvuissa perehdytään tarkemmin erilaisiin halogeenisidosakseptorimolekyyleihin ja niiden muodostamiin systeemeihin, joissa rikki toimii elektronitiheyden luovuttajana.

## 4 Tionit

Tionit eli tiokarbonyylit (tai tioketonit) ovat joukko orgaanisia rikkiyhdisteitä, jotka muistuttavat happea sisältäviä ketoniyhdisteitä sisältäen C=O-ryhmän sijasta C=S-ryhmän. Tionin yleinen rakenne on  $R_2C=S$  ( $R \neq H$ ) ja ne muodostavat helposti rengasrakenteita.<sup>21,22</sup> Tiokarbonyylin rikki on  $sp^2$ -hybridisoitunut ja sillä on kaksi vapaata elektroniparia. Lewis-emäksenä tiokarbonyyli on varsin suosittu sitoutumiskohta halogeenisidoksia rakentaessa.<sup>4,16</sup>

Tiokarbonyyli on funktionaalisenä ryhmänä vähemmän stabiili, kuin karbonyyli. Tämä johtuu rikki- ja hiiliatomien pienestä elektronegatiivisuuserosta, ja huonosta hiilen  $2sp^2$  ja rikin  $3sp^2$  -orbitaalien välisestä peitosta. Yhdisteiden pysyvyyttä voidaan parantaa lisäämällä niiden konjugaatiota elektronegatiivisten heteroatomien avulla. Tioniryhmä onkin usein sitoutunut tyypeen, happeen tai rikkiin.<sup>23</sup>

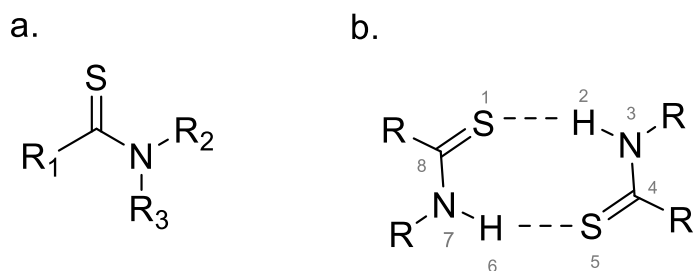
Tioniryhmä on erittäin hyvä halogeenisidosakseptori, jonka on havaittu muodostavan todella vahvoja halogeenisidoksia jodimolekyylin, ja melko vahvoja halogeenisidoksia organohalidien kanssa.<sup>24</sup> Tioetterien ohella tionit ovatkin yleisin XB-akseptoriryhmä, jossa rikki toimii sidoskohtana.



## 4.1 Tioamidit

Tioamidi on funktionaalisena ryhmänä analoginen amidin kanssa, erona happiatomin korvautuminen rikkiatomilla (kuva 4.1).<sup>6</sup> Hapteen verrattuna rikin elektronijakauma on hajanaisempi ja anisotrooppisempi. Tiokarbonyylin orbitaalien heikohko peitto asettaa C=S-molekyyliorbitaalien korkeammalle energiatasolle, joka puolestaan johtaa MO:n delokalisaatioon. Delokalisaation vuoksi rotaatiovalli on tioamideilla huomattavasti amideja suurempi tehden niistä vähemmän taipuisia syntoneja.<sup>23</sup>

Suurin osa tioniakseptoreista lukeutuu tioamideihin tai edelleen tioureihin. Typpiryhmä paitsi stabiloi tiokarbonyyliä, myös tarjoaa mahdollisuuden vetysitoutumiseen. C-N-sidoksen suhteen *E*-konfiguroituneille tioamideille on tyypillistä muodostaa  $[\cdots\text{H-N-C=S}\cdots\text{H-N-C=S}\cdots]$ -vetysidoksien liittämää kahdeksan atomin dimeerisiä rengasrakenteita (kuva 4.1 b).<sup>19</sup>



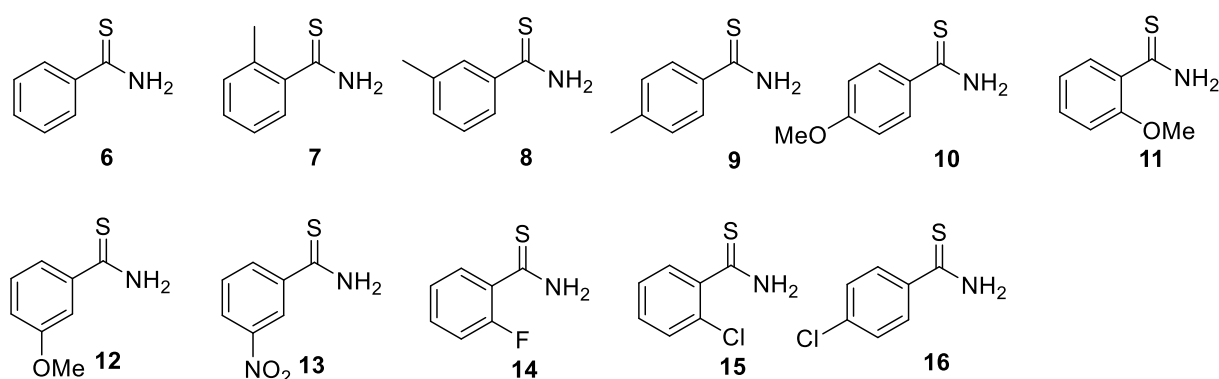
Kuva 4.1. Tioamidin yleinen rakenne ja kahden tioamidin  $R_2^2(8)$  dimeeri.

Lähellä tiokarbonyyliä sijaitseva typpi saattaa teoriassa aiheuttaa kilpailua C=S $\cdots$ X- ja N $\cdots$ X-halogeenisidosten välillä, mutta valtaosa tutkimuksista on osoittanut systeemin suosivan todennäköisemmin NH-vetysidoksia yhdessä C=S $\cdots$ X-halogeenisidoksen kanssa. Useissa tapauksissa yhtäaikainen vety- ja halogeenisitoutuminen vahvistaa syntynyttä rakennetta kilpailun sijaan.<sup>25–27</sup>

Kuten amidit, voidaan tioamiditkin luokitella primäärisiin, sekundäärisiin ja tertiäärisiin. Primäärisissä tioamideissa NH<sub>2</sub>-ryhmä on vapaa, sekundääriset ja tertiääriset ovat kerran tai kahdesti *N*-substituoituja.<sup>23</sup> Tässä luvussa keskitytään erityisesti tioamideihin, jossa tiokarbonyylihiili on sitoutunut vain yhteen typpiatomiin. Tiokarbonyylihiilestä kahteen tyypeen sitoutunut tiourea lukeutuu tioidamideihin, mutta johtuen sen yleisyydestä rikkiakseptoreissa, käsitellään sitä erikseen luvussa 4.2.

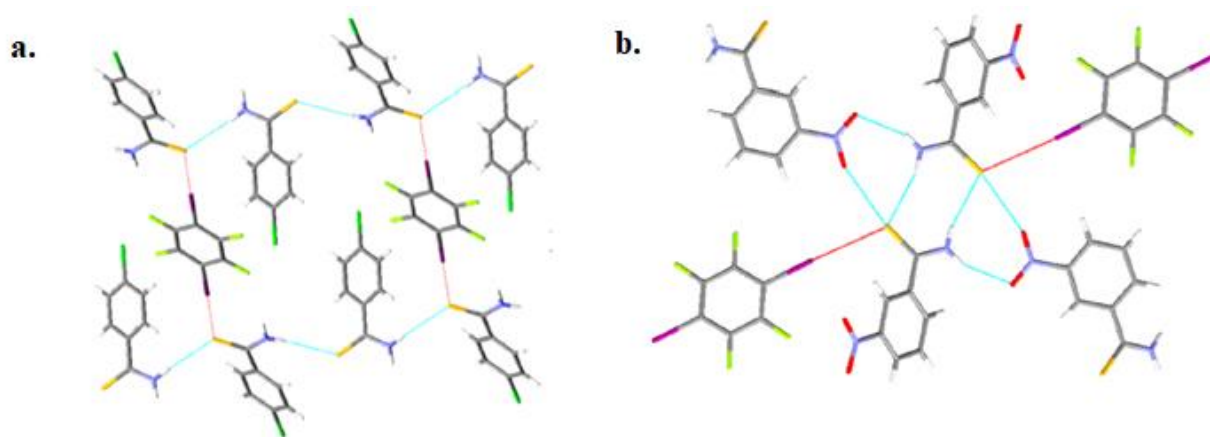
### 4.1.1 Primääriset tioamidit

Primääriset, eli substituomattomat tioamidit ovat suhteellisen harvinaisia halogeenisidosakseptoreja. Hyvin yksinkertaiset tioamidit, kuten tioasetamidi, tapaavat vetysitoutua tai reagoida muodostaen uusia rikkiyhdisteitä. Halogeenisidosakseptoriksi sopivan molekyylin on oltava pysyvä, ja mieluumasti elektronitiheä.<sup>23</sup> Yksi keino lisätä konjugaatiota primääriseen tioamidiin on substituutio aromaattisella ryhmällä. Tällaista avustavaa  $\pi$ -systeemiä voidaan käyttää myös kiderakenteen sekundääristen sidosten luomiseen esimerkiksi  $\pi$ - $\pi$ -vuorovaikutuksilla ja  $\pi \cdots X$ -halogeenisidoksilla. Lawrence ryhmineen on tarkastellut usean primäärisen aryyli tioamidin sitoutumista 1,4-dijoditetrafluoribentseenin **1A** kanssa. Kiteytyskokeissa 11 tioamidia 19:ta osoitti C=S $\cdots$ I-sitoutumista ja muodosti kerakiteitä yhdessä organohalidin kanssa (kuva 4.2).<sup>25</sup>



Kuva 4.2. Eccles *et al.*<sup>25</sup> tutkimuksissa C=S $\cdots$ I-sidoksia muodostaneet tioamidit **6–16**.

Erilaisissa kiteytyskokeissa syntyi yhdeksän rakennetta, joissa tioamidin ja DITFB:n suhde oli 2:1, ja viisi, joissa organohalidin suhde oli suurempi. C=S $\cdots$ I-sidosten lisäksi kiderakenteissa esiintyi halogeenisitoutumista myös jodiatomien ja jodin ja tioamidien  $\pi$ -systeemin välillä. Rikin kanssa muodostuneet XB:t todettiin paitsi lyhyimmiksi, myös lineaarisimmiksi kuin kumpikaan toisentyppisistä kiderakenteista esiintyneistä sidoksista. Halogeenisidosten lisäksi systeemeissä esiintyi useita vetysidoksia, jotka yhdessä toissijaisten kalkogeenisidosten kanssa vaikuttivat yhdisteiden avaruudelliseen asemaan kiderakenteessa (kuva 4.3).<sup>25</sup>



Kuva 4.3. a) Tiomidin **15** halogeenisitoutuminen 1,4-DITFB:n kanssa (punaisella) ja sekundääriset vetysidokset toisen akseptorimolekyylin kanssa (sinisellä). Donorin sitoutuminen kahden akseptorin kanssa ja akseptorien väliset vetysidokset muodostavat rakenteeseen junaratamaisen rakenteen.

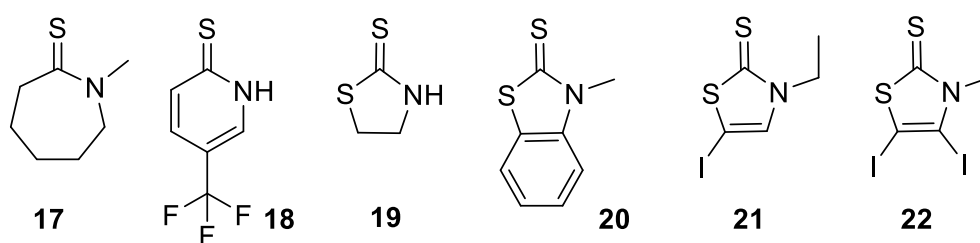
b) Tioamidin **13** 1,4-DITFB:n kanssa (punaisella) ja hapen muodostamat sekundääriset kalkogeeni- ja vetysidokset muiden akseptorimolekyylin kanssa (sinisellä). Sidosten keskittyminen pienelle alueelle muodostaa rakenteeseen useita donoreita ja akseptoreja sisältäviä erillisiä yksiköitä. Reprinted with permission from Eccles, K. S.; Morrison, R. E.; Sinha, A. S.; Maguire, A. R. and Lawrence, S. E., from<sup>25</sup> Copyright 2020 American Chemical Society.

Useat edellämainitut kiderakenteet sisältävät sekä halogeeni- että vetysitoutumista samaan atomiin, tämä ei kuitenkaan vaikuta XB:n vahvuuteen, vaan sidokset muodostuvat toisistaan riippumatta. Myös kilpailu halogeenisitoutumisesta rikin ja typen välillä on tutkimuksen mukaan vähäistä, N...I-sidos havaittiin ainoastaan tapauksessa, jossa tioamidi oli substituoitu pyridiinillä.<sup>25</sup>

### 4.1.2 Sykliset tioamidit

Useat tioamidit ovat järjestäytyneet rengasrakenteiksi, joka auttaa stabiloimaan tiokarbonyyliä. Sykliset tioamidit, eli tiolaktaamit ovat laktaamien rikkianalogeja ja käytännössä sekundäärisiä tai tertiäärisiä tioamideja. Suurin osa tunnetuista halogeenisidoksia muodostavista tiolaktaameista on varsin pienikokoisia. Suurempia rengasrakenteita ja polytiolaktaameja hyödynnetään vetysidoksilla sitoutuvina anionireseptoreina. Tyypillisessä tioamidireseptorissa onkin rakennetta konjugoivia heteroatomeita, jotka saattavat myös edesauttaa halogeenisitoutumista lisäämällä yhdisteen elektronitiheyttä. Esimerkiksi rengasrakenteen tioetteriryhmä on varsin tavallinen tioamidiakseptoreissa.<sup>23,25,28,29</sup>

Ahlsen ja Strømme havaitsivat jo 70-luvulla *N*-metyyliolaktaamin **17** (kuva 4.4) muodostavan jodin kanssa komplekseja, joissa S...I-I-sidos oli pituudeltaan vain 2,69 Å I-I...S-ryhmän ollessa lähes lineaarinen. Samalla kahden jodiatomin välinen kovalenttinen sidospituus piteni vapaaseen molekyyliin verrattuna. Tutkimuksen mukaan sidospituus on merkittävästi lyhyempi, kuin siihen mennessä tutkittujen tioetterien kanssa muodostuneet vastaavat kompleksit. Tämän vuoksi tutkijat päättelivät tionin muodostavan jodin kanssa vahvempia vuorovaikutuksia, kuin tioetterin.<sup>26</sup>



Kuva 4.4. Syklisiä tioamideja, jotka voivat toimia halogeenisidosakseptoreina.

2-Merkapto-5-(trifluorimetyyli)pyridiini **18** on aromaattinen fluorattu yhdiste, jossa tioamidi on osa aromaattista heterosykliä. Sen on havaittu muodostavan halogeenisidoksia 1:1 1,4-DITFB:n **1A** ja 1,2-DITFB **1C** kanssa. Donorin **1A** kanssa akseptorin tiokarbonyyli halogeenisitoutuu kahteen donorimolekyyliin muodostaen näin kaksihampaiselle donorille tyypillisen ketjurakenteen. Ketju ei kuitenkaan ole lineaarinen, mikä poikkeaa donorin ja tioamidien yleisestä geometriasta, joka on tyypillisesti hyvin lineaarinen. Syynä tähän on I...S...I-systeemin noin 76° kulma. Syntynyt ketju muistuttaa donorin **1C** kanssa syntyvää rakennetta, joka on donorille tyypillinen siksak-ketju. Myös tässä rakenteessa rikki muodostaa

kaksi halogeenisidosta eri donoriatomien kanssa. Lisäksi tiokarbonyyli vetysitoutuu toisen akseptorimolekyylin NH-ryhmän kanssa muodostaen yleisen kahdeksanatomisen dimeerirenkaan. Dimeerit jäävät kiderakenteessa kahden donoreista koostuvan rivin väliin.<sup>18</sup>

Viisikulmaiset heterosykliset yksiköt ovat yleisiä kidekemiassa. Niiden pieni koko ja korkea elektronitiheys tekevät niistä oivallisia elektrostaattisiin sidosvuorovaikutuksiin ja pakkautumiseen. Jäykkä rengasrakenne pitää myös molekyylin muodon samana, jolloin niiden käyttäytyminen sidosten muodostamisessa pysyy todennäköisemmin johdonmukaisena. Yhdisteissä **19–21** on rengasrakenteessa NH-ryhmän lisäksi tiokarbonyyliä konjugoiva rikkiatomi. Vaikka tioetteri on itsessään käyttökelpoinen halogeenisidosakseptori, ei muodostuvia halogeenisidoksia ole raportoitu ryhmän ollessa tioamidiryhmän läheisyydessä.<sup>18,28</sup>

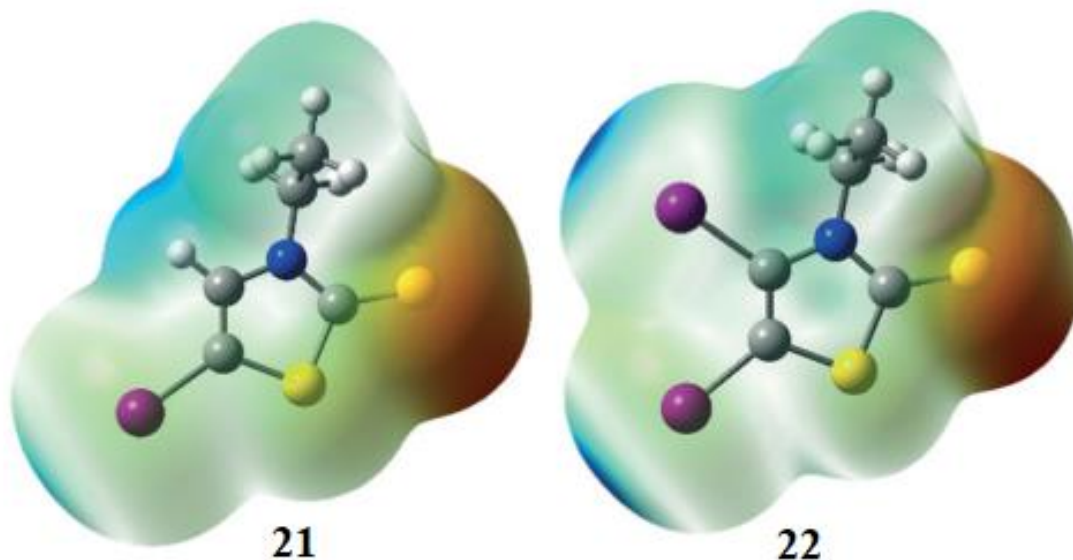
2-Merkaptotiatsoliini **19** on pieni, yksinkertainen halogeenisidosakseptori, joka muodostaa halogeenisidoksia dijoditetrafluoribentseenien **1A** ja **1C** kanssa. Donorin **1A** kanssa **19** kiteytyy 2:1 ja 1:1-suhteilla (A:D). Rakenteet ovat hyvin samanlaisia ja sisältävät myös NH...S-vetyidos. Vetyidos on hieman pitempi 2:1-kompleksissa, joka myös vaikuttaa syntyvässä ketjurakenteessa havaittaviin sidoskulmiin.<sup>18</sup>

1,2-DITFB:n kanssa **19** muodostaa tyypillisiä 1:1 ketjurakenteita, joissa donorit ja akseptorit vuorottelevat pitkin ketjua. Kumpaankin donorin jodiin on sitoutunut akseptori, joka muodostaa rikistä halogeenisidoksen kahden donorin kanssa. Rakenne on hyvin tyypillinen tioamidien ja 1,2-DITFB:n muodostamissa systeemeissä. NH-ryhmän puoleiseen donoriin muodostuu myös vetyidos, jolla ei kuitenkaan ole vaikutusta halogeenisidoksen pituuteen. R<sub>2</sub><sup>2</sup>(8) -rengasta ei ole tällä donorilla ole havaittu.<sup>18</sup>

Myös tertiäärinen akseptori **20** halogeenisitoutuu 1,4-DITFB:n kanssa. Jokaiseen yksikköön muodostuu vain yksi S...I-halogeenisidos. Poiketen useista muista tioamidi-DITFB-komplekseista, 1:1-kiteeseen ei muodostu ketjua, jossa donorit ja akseptorit vuorottelevat. Sen sijaan kiteeseen muodostuu I...I-halogeenisidoksilla liittynyt donorien ketju, jonka ulkolaidalle akseptorit liittyvät. Yhdisteessä **20** ei tertiäärisenä amidina ole vahvaa vetyidosdonoria, joka osaltaan vaikuttaa sen muodostamien sidosten vähyyteen.<sup>18</sup>

Tähän mennessä käsitellyt kiderakenteet ovat sisältäneet erillisen donori- ja akseptorimolekyylin. Tästä poiketen Le Gal *et al.*<sup>28</sup> on suunnitellut ja valmistanut jodatut tiatsoli-2-tionijohdannaiset **21** ja **22**, joissa on sekä halogeenisidosdonori että -akseptoripää. Elektronegatiiviset heteroatomit rengasrakenteessa vetävät jodin elektronitiheyttä puoleensa

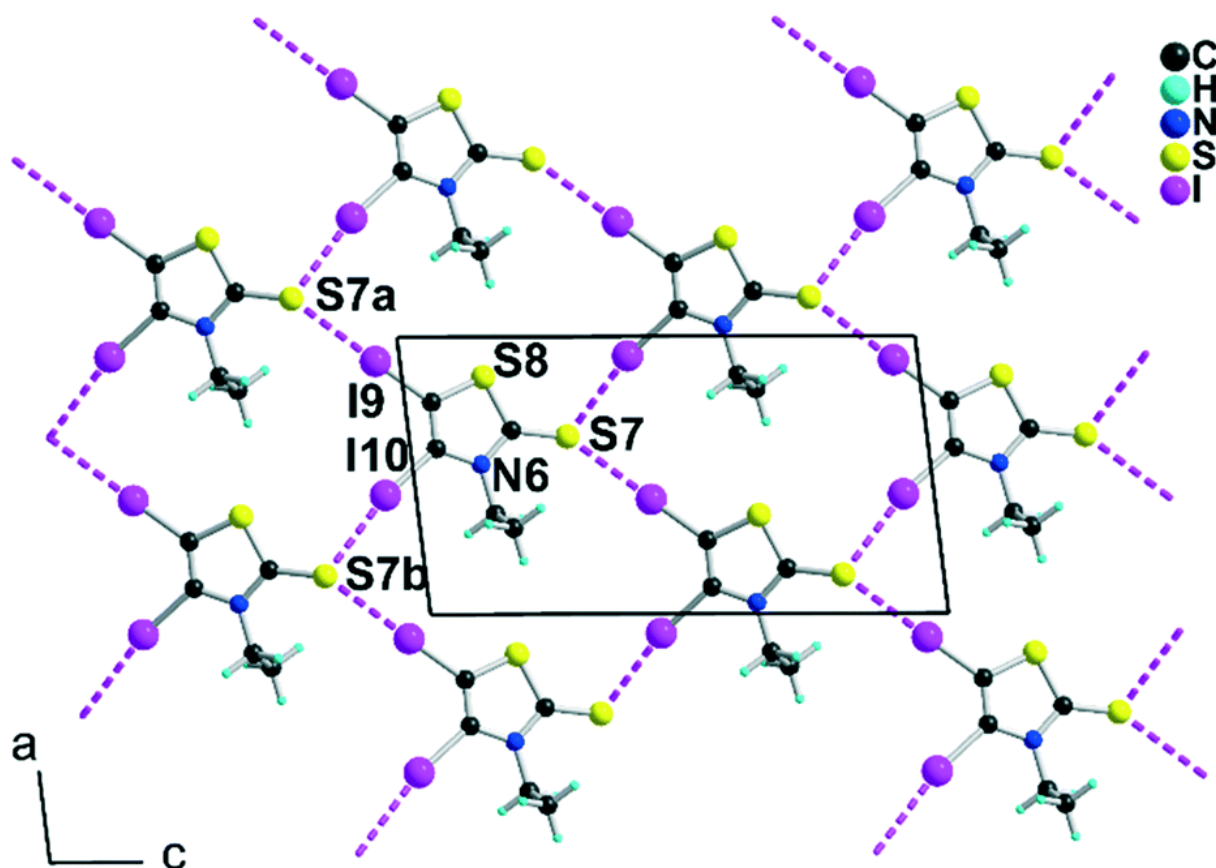
muodostaen XB:hen tarvittavan  $\sigma$ -aukon. Tiokarbonyylille jää runsaasti elektronitiheyttä, mikä mahdollistaa vuorovaikutuksen viereisen molekyylin jodin kanssa (kuva 4.5).<sup>28</sup>



Kuva 4.5. Yhdisteiden **21** ja **22** pintapotentialit, tiokarbonyylin ja yhdisteen **21** vetyatomin negatiivinen potentiaali on merkitty oranssilla, jodien positiivinen potentiaali sinisellä.

Potentiaalin perusteella voidaan päätellä elektronitiheyden lokalisoituneen tiokarbonyylin rikille. Vahva positiivinen potentiaali jodiatomeilla kertoo  $\sigma$ -aukosta. Reproduced from<sup>28</sup> with permission from the Royal Society of Chemistry.

Kertaalleen jodattu yhdiste **21** järjestäytyy kiteessä ketjuiksi, jossa tiokarbonyyli halogeenisitoutuu viereiseen molekyyliin. Halogeenisidokset eivät ole aivan identtisiä, vaan niiden pituus vaihtelee välillä 3,317–3,348 Å, sidokset ovat myös hieman vääntyneitä, noin 160°. Yhdisteessä havaitaan  $\sigma$ -aukko sekä jodi- että vetyatomissa, mikä kertoo sen kykenevän myös vetysidoksen muodostamiseen. Ketjut kiinnittyvätkin toisiinsa heikoilla S...H-C- tai S...H-C-vetysidoksilla. Vaikka havaitut  $\sigma$ -aukot ovatkin potentiaaleiltaan samaa suuruusluokkaa (+32,9 kcal mol<sup>-1</sup> jodilla, +36,2 kcal mol<sup>-1</sup>), havaitaan vahvempi intermolekulaarinen vuorovaikutus poikkeuksetta jodiatomilla.<sup>28</sup>



Kuva 4.6. Yhdiste **22** toimii sekä halogeenisidosdonorina että -akseptorina. Jodeista *N*-etyyli-ryhmän viereinen I10 muodostaa rikkiatomin S7 kanssa noin 0,2 Å lyhyemmän halogeenisidoksen, kuin I9. Rikkiatomi S8 ei osallistu halogeenisidoksiin. Reproduced from<sup>28</sup> permission from the Royal Society of Chemistry.

Kahdesti jodatussa yhdisteessä **22** donorikohtien määrä on kaksinkertainen verrattuna yhdisteeseen **21**. Tämä johtaa tionin halogeenisitoutumiseen kahden donorikohdan kanssa lähes suorassa kulmassa toisiinsa nähden. XB:t ovat lyhyempiä kuin **21**:n, 3,395 Å ja 3,182 Å. Tämä johtunee jodin vahvistuneista  $\sigma$ -aukoista, joita havainnollistetaan kuvassa 4.5. Epäsymmetrinen rengasrakenne asettaa jodit erilaiseen asemaan; halogeenisidosten pituudet ovat rakenteessa systemaattisesti lähtöisin typenpuoleisesta jodista. Näistä kahdesta *N*-etyyli-ryhmän suhteen  $\alpha$ -asemaisen jodin  $\sigma$ -aukko on suurempi. Lyhyempi halogeenisidos systeemissä syntyykin tämän jodin ja tiokarbonyylin välille. Jatkuvat verkkomaiset halogeenisidokset muodostavat kiteeseen poimuisen levyrakenteen (kuva 4.6).<sup>28</sup>

## 4.2 Tioureat

Tioureat ovat orgaanisia rikkiyhdisteitä, joita käytetään laajasti syntetiikassa ja katalyysissa. Rakenteeltaan tioureat ovat analogisia urean kanssa, mutta niissä happi on korvattu rikillä. Tioureat voidaan kategorisoida tiodiamideiksi, joissa tiokarbonyyliryhmä on sitoutunut symmetrisesti kahden typpiätomien kanssa yhden sijaan.

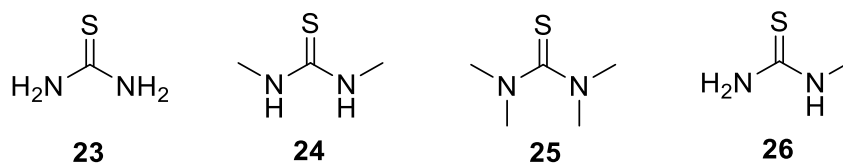
Tiourean rikki on anisotrooppinen ja sen elektronitiheys on C=S-sidoksen suuntainen positiivisen potentiaalin ollessa hiiliatomiä vastapäätä. Tiourean ja jodin muodostaman halogeenisidoksen lujuteen vaikuttavia tekijöitä on tutkittu laskennallisesti DFT-menetelmällä varioiden donorien ja akseptorien etäisyyttä, rikin ja halogeenin välistä C-S-I-sidoskulmaa ja S=C-torsiokulmaa. Tutkimuksen mukaan halogeenisidokset ovat voimakkaimpia torsioikulman ollessa 0°. Samassa orientaatioissa vuorovaikutusenergia on pienimmillään sidoskulman ollessa 100°. Sen sijaan jodin ja rikin välinen etäisyys vaikuttaa sidoksen lujuteen suhteellisen vähän: 0,5 Å pituusero muuttaa sidosenergiaa alle 2 kJ mol<sup>-1</sup>. Vaikka torsio- ja sidoskulmat vaikuttavatkin halogeenisidoksen lujuteen, on energiapinta systeemissä kuitenkin varsin matala: mainittavia halogeenisidoksia voi syntyä rikin ja jodin välillä useasta eri kulmasta ja vaihtelevillakin etäisyyksillä.<sup>19</sup> Teoreettisen tutkimuksen lopputulos on sama kuin useassa kokeellisessa tutkimuksessa havaittu: jäykkään tyypeen verrattuna rikki muodostaa halogeenisidoksia huomattavasti epäspesifisemmissä oloissa.

Tioureoiden kyky muodostaa ja ylläpitää yhtäaikaaisesti vety- ja halogeenisidoksia tekee niistä hyödyllisiä syntoneja kidetekniikassa. Todennäköisemmin systeemistä löytyy sekä halogeeni-että vetysidoksia, kuin pelkkiä halogeenisidoksia. HB:t ja XB:t ovat useimmiten vastavuoroisia sidoksia, jotka eivät häiritse toistensa muodostumista tai pysyvyyttä. Tiourea on ureaa happamampi (pKa tiourea = 21.0 ja pKa urea = 26.9), joka vähentää sen HB-akseptoriominaisuuksia. Yhtäaikaiset sidokset voivat paitsi vahvistaa niiden muodostamia rakenteita, myös vaikuttaa syntonien järjestäytymistä toisiinsa nähden ja johtaa esimerkiksi jatkuviin, limittäin pakkautuvien molekyylien muodostamiin rakenteisiin.<sup>30,31</sup>



### 4.2.1 Yksinkertaiset alifaattiset tioureat

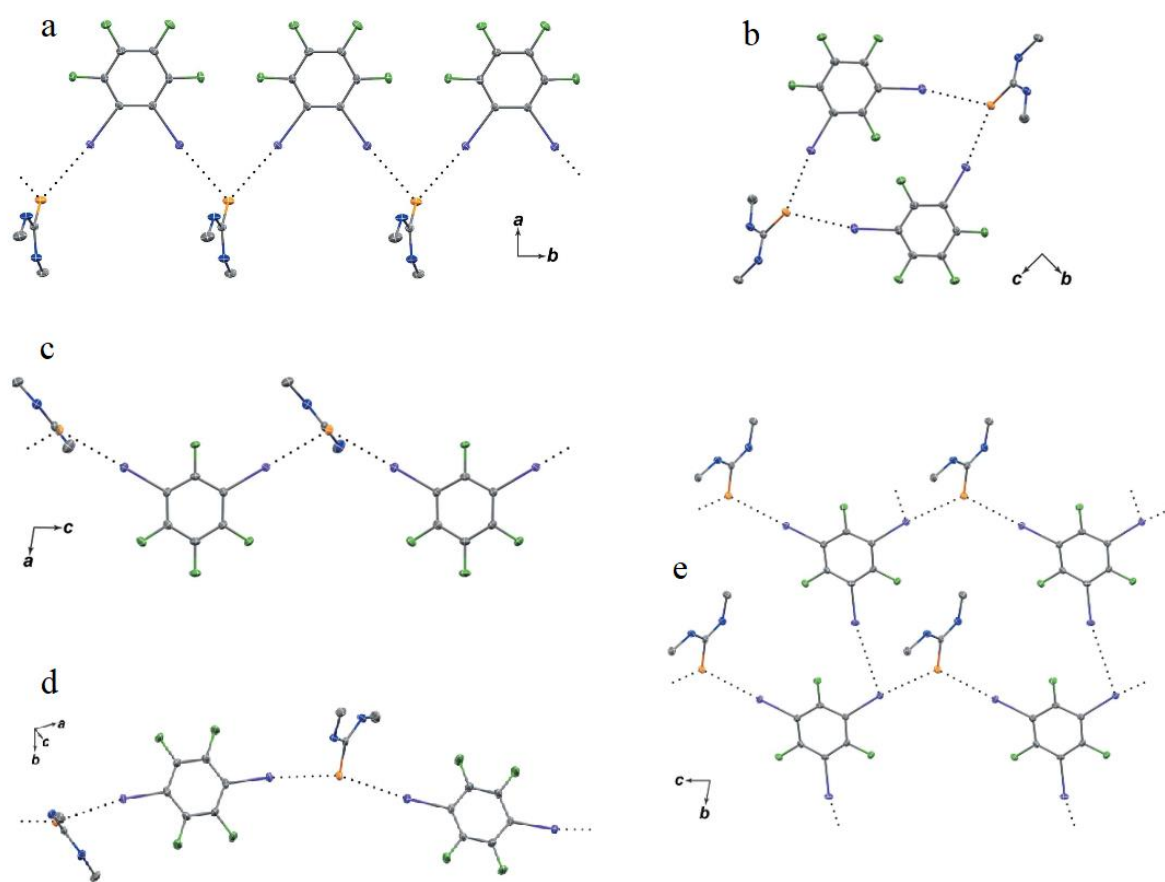
Substituioimaton tiourea (kuva 4.7, rakenne **23**) on paljon tutkittu halogeenisidosakseptori. Se on pienikokoinen ja näin sopiva monenlaisiin pakkautumisiin myös suurempien donorien kanssa. Tiourea on myös tunnettu vetysidosdonori, joka mahdollistaa monimutkaisempien kiderakenteiden syntymisen yhdisteen näennäisestä yksinkertaisuudesta huolimatta, tyypillisin yksinkertaisten tioureoiden ja halogeenisidosakseptorin muodostama rakenne on päättymätön ketju.<sup>31</sup>



Kuva 4.7. Yksinkertaisia alifaattisia tioureoita, joilla on havaittu halogeenisitoutumista.

Tioureaan **23** on havaittu muodostavan halogeenisidoksia kaikkien perfluorattujen dijodibentseenien kanssa. Tioureaan pienen koon, vetysitoutumisen ja rikin joustavien halogeenisidoskulmien ansiosta donori-akseptori-systeemeillä esiintyy monenlaista polymorfiaa olosuhteista riippuen.<sup>18,32</sup>

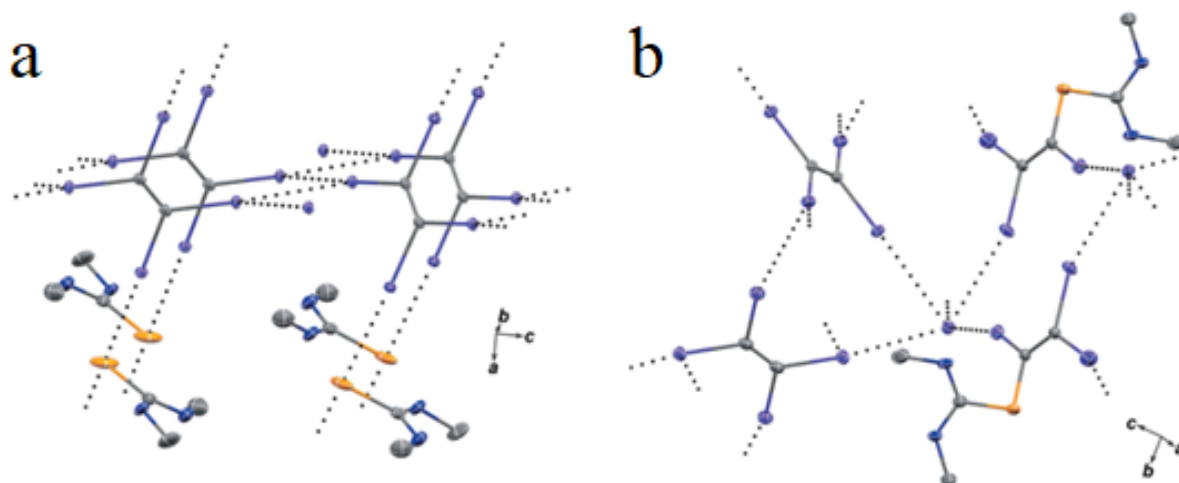
Myös di- ja tetrasubstituoitujen tioureoiden on raportoitu muodostavan halogeenisidoksia jodidonorien kanssa. Peloquin *et al.*<sup>32</sup> on tutkinut *N,N'*-dimetyylitioureaan **24** sitoutumista jodibentseenien **1A-C**, *sym*-trijoditrifluoribentseenin **3** ja tetrajodieteenin **5** kanssa (kuvat 4.8 ja 4.9). Tutkimuksen perusteella dimetyylitiourea muodostaa systemaattisesti kaksi halogeenisidosta rikkiatomin ja kahden donorin jodiatomin kanssa, kun donorina käytetään mitä tahansa dijoditetrafluoribentseeniä (kuva 4.8. rakenteet a-d). Yksiköt sitoutuvat toisiinsa jatkuvina nauhoina lukuunottamatta asetonissa kiteytettyä polymorfia b, jossa akseptorit ja donorit muodostavat 2:2 yksittäisiä rengasrakenteita. Muita liuottimia käytettäessä 1,3-dijoditetrafluoribentseeni ja dimetyylitiourea muodostavat polymorfin c kanssa isomorfisia kiderakenteita. Liuotin vaikuttaa erilaisten sidosten muodostumiseen vetysidoksen kautta: toisin kuin muissa kiteytyksissä käytetyt liuottimet (metanoli ja etanoli), asetoni ei muodosta vetysidoksia, jotka rakenteessa b ohjaavat sitoutumista jatkuvaksi nauhaksi eristyneiden renkaiden sijaan.<sup>32</sup> Havainto on mielenkiintoinen kidekniikan kannalta, tioureaan vetysitoutumiskykyä voidaan käyttää hyväksi halutunlaisen polymorfian aikaansaamiseksi ilman, että HB:t ovat näkyvissä lopullisessa kiderakenteessa.



Kuva 4.8. Dimetyylitioureaan ja perfluorattujen jodibentseenien halogeenisidoksia. Kohdissa a, c ja d donori ja akseptori muodostavat säännöllisiä ketjurakenteita. Kiderakenteessa b syntyy yksittäisiä rengasrakenteita, ja kohdassa e säännölliset ketjut sitoutuvat donorien kautta junaratamaiseksi rakenteeksi. Kaikissa tapauksissa rikki osallistuu kahteen halogeenisidokseen. Reproduced from<sup>32</sup> with permission of the International Union of Crystallography.

Peloquin *et al.*<sup>32</sup> tuloksista poiketen Happonen *et al.*<sup>18</sup> on raportoinut kiderakenteen, jossa *N,N'*-dimetyylitioureaan rikki sitoutuu 1,2-DITFB:n kanssa kiteyttäessä neljän jodiatomin kanssa. Rakenne muistuttaa pitkälti kuvassa 4.8 esitettyä rakennetta a, mutta rikki halogeenisitoutuu symmetrisesti toisen donoriparin kanssa a-akselin suuntaisesti jättäen akseptorin ketjun keskelle. Systemi kiteytyy 1:2 A:D-stoikiometrialla dikloorimetaanista siinä missä kahden XB:n systeemi kiteytyy etanolista 1:1-stoikiometrialla. Kiderakenteessa esiintyy kaksi erimittaista XB:ta, 3,33 Å ja 3,29 Å. Neljän halogeenisidoksen vuoksi rikki ei kykene muodostamaan lainkaan vetysidoksia.<sup>18</sup> Kahden yhtäaikaisen halogeenisidoksen muodostaminen on rikille yleistä, mutta neljä yhtäaikaista sidosta on havaittu tiourea yhdisteellä vain kerran aikaisemmin etyleenitioureaalla, jota tarkastellaan tarkemmin luvussa 4.2.3.

Tetrajodieteeni ja dimetyylitiourea muodostavat kiteyttäessä kahdenlaisia rakenteita. Pääasiallisessa symmetrisessä rakenteessa a kuvassa 4.9 tioureat muodostavat vetysidoksilla dimeerejä, jotka halogeenisitoutuvat kahden tetrajodieteenin *trans*-asemaisiin jodeihin. Jäljelle jääneet jodiatomit vuorovaikuttavat viereisen yksikön jodien kanssa muodostaen kerroksellisen rakenteen. Samanlaista kerroksellisuutta on havaittu systemaattisesti myös aikaisemmissa tutkimuksissa.<sup>19</sup> Erikoista tässä rakenteessa verrattuna jodifluoribentseeneillä tehtyihin kokeisiin (kuvassa 4.8) on I···S···I-sidosten lineaarisuus, kun perfluorattujen jodibentseenien kanssa tiourean halogeenisidosten välinen kulma läheni 90°. Sitoutuminen syntonien välillä ei kuitenkaan ollut täydellistä, sillä kokeessa osa dimetyylitioureasta reagoi donorin kanssa muodostaen kuvan 4.9 rakenteen b.<sup>32</sup>



Kuva 4.9. *N,N'*-Dimetyylitiourean ja tetrajodieteenin sitoutumista. a) Symmetrinen päätuote, jossa tiourean rikki vuorovaikuttaa kahden donorin kanssa. b) Asymmetrinen sivutuote, jossa ei havaita halogeenisidoksia rikin ja vedyn välillä, sen sijaan akseptori on vetysitoutunut asetonimolekyyliin. Reproduced from<sup>32</sup> with permission of the International Union of Crystallography.

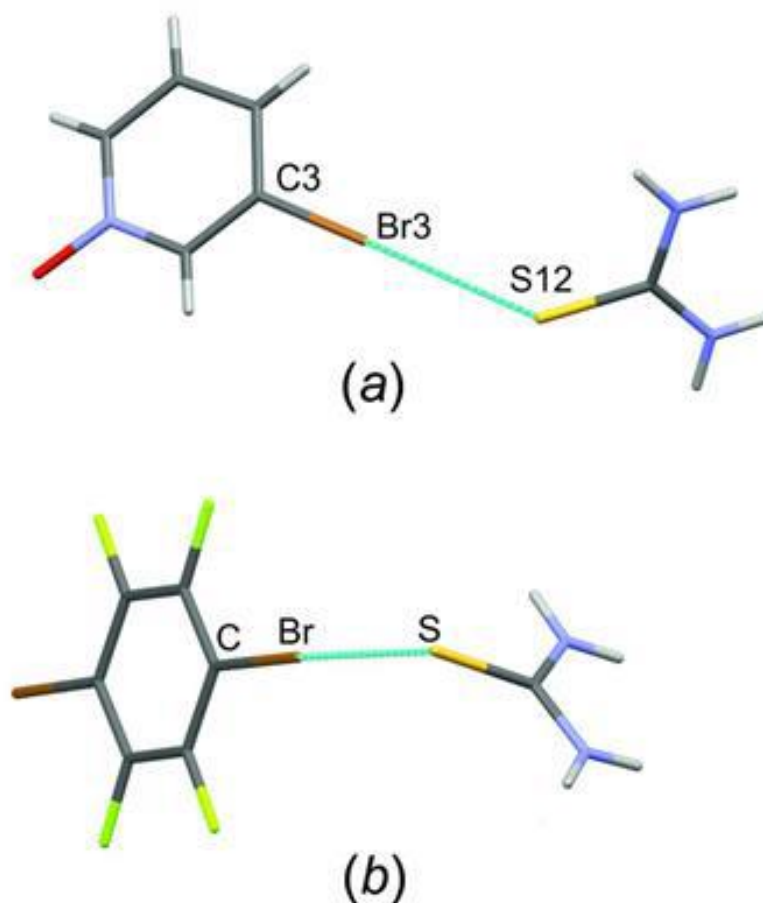
Myös Kaasik *et al.*<sup>9</sup> on tutkinut tioureoiden muodostamia halogeenisidoksia. Triatsolipohjaisilla halogeenisidosdonoreilla tehdyssä tutkimuksessa tarkasteltiin *N,N'*-dietyylitiourean kompleksinmuodostuskykyä kiraalisten donorien kanssa. Yleisen trendin vastaisesti huomattiin eri halogeeneja sisältävien donorien sidosvakioiden kasvavan järjestyksessä Br < Cl < I. Jodin muodostamat halogeenisidokset olivat oletusten mukaisesti vahvimmat ja kloorin korkeiden sidosvakioiden oletettiin johtuvan sen hyvistä vetysidoksenmuodostuskyvyistä. Bromin vuorovaikutukset havaittiin muita halogeeneja

heikompina, koska se ei muodosta yhtä vahvoja halogeenisidoksia, kuin jodi, ja kloorille se häviää vetysidosdonorina.<sup>9</sup>

Tiourean NH-ryhmien vaikutusta kompleksinmuodostukseen tutkittiin vaihtamalla tioureat *N,N,N',N'*-tetrametyylitioureaan **25**, jolloin vetysidosten muodostuminen yksiköiden välillä estyi. Odotusten mukaisesti sidosvakiot pienenevät muutoksen myötä. Lisäksi kompleksien muodostuminen tetrasubstituoidulla tiourella ei ollut yhtä suotuisaa, kuin NH-ryhmiä sisältävällä tiourella. Urea-analogin kanssa tehdyn vertailun perusteella halogeenisitoutuminen oli suotuisampaa tiokarbonyyliin, varsinkin kun läheisyydessä on myös vetysidoksia muodostavia yksiköitä.<sup>9</sup>

Kuten useimpien akseptorien kohdalla, halogeenisitoutuu tioureakin useimmin jodidonorin kanssa. Kaksi tutkimusta on kuitenkin raportoinut kiderakenteita, joissa tiourea muodostaa XB:n aromaattisten bromidonorien kanssa.<sup>13,30</sup> Kinga *et al.*<sup>13</sup> keskittyi tutkimuksessaan yksinkertaisen C-Br...S-halogeenisidoksen tutkimiseen ja on esittänyt hyvin suoraviivaisen rakenteen, jossa 1,4-dibromitetrafluoribentseeni muodostaa lineaarisen halogeenisidoksen tiourean rikin kanssa (kuva 4.10 b). Malli on yksinkertaistettu versio Topićin ja Rissasen aikaisemmasta tutkimuksesta, jossa tiourea on liittynyt bromidonorin lisäksi kruunueetteriin.<sup>30</sup> Tiourea osoitti samanlaista sitoutumista Kingan ryhmän valmistaman 3-bromipyridiini *N*-oksidin kanssa (kuva 4.10 a).<sup>13</sup>

Halogeenisidosten lisäksi kiderakenteessa a muodostuu yksiköitä yhteen liittäviä vahvahkoja vetysidoksia 3-bromipyridiini *N*-oksidin N-O-ryhmän ja NH<sub>2</sub>-ryhmien välille muodostaen kolmiulotteisen verkkorakenteen. Laskennallisissa tutkimuksissa havaittiin rakenteen a stabiloituvan tehokkaammin, kuin rakenteen b (-3,34 kcal mol<sup>-1</sup> vs. -1,67 kcal mol<sup>-1</sup>). Lisäksi bromin huomattiin vuorovaikuttavan rikin lisäksi myös tiourean vetyjen kanssa johtaen mahdollisesti C-Br...H-N-vetysidokseen. Bromin halogeenisitoutuminen rikin kanssa osoittautui kuitenkin joka kerta energisesti suotuisammaksi, kuin vetysitoutuminen NH<sub>2</sub>-ryhmän kanssa.<sup>13</sup>



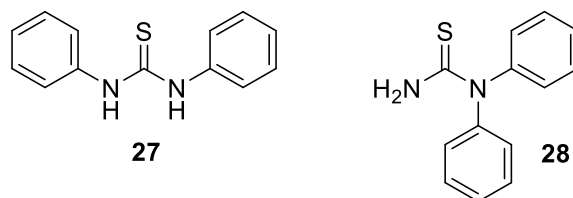
Kuva 4.10. Tioureaan halogeenisidoksia bromidonorien kanssa. a) 3-Bromipyridiini *N*-oksidin kompleksi b) 1,4-Dibromitetrafluoribentseenin kompleksi, kuvasta on poistettu alkuperäisen rakenteen kruunueetteri. Rakenne b on laskennallisen tutkimuksen mukaan selvästi rakennetta a stabiilimpi. Reproduced from<sup>13</sup> with permission of the International Union of Crystallography.

Tiourea muodostaa siis halogeenisidoksia sekä jodi- että bromidonorien kanssa. Lisäksi käsitellyt yksinkertaiset tioureat, mukaan lukien metyyliourea **26**, toimivat lähes aina kaksihampaisina halogeenisidosakseptoreina. Bromidonoreita käytettäessä sitoutuminen saattaa olla kuitenkin niin heikkoa, että halogeenisidokset joutuvat väistämään muiden vuorovaikutusten, kuten  $\pi$ -pinoutumisen tai vetysitoutumisen tieltä.<sup>30</sup>

## 4.2.2 Aromaattisesti substituoidut tioureat

Merkittävä osa suoraketjuisten tioureoiden halogeenisitoutumista käsittelevistä tutkimuksista käsittelee pienikokoisia alifaattisia tioureita. Aromaattinen substituutio ei kuitenkaan estä halogeenisidoksen muodostumista, ja kuten tioamidien kohdalla huomattiin, saattaa jopa edesauttaa vuorovaikutusta.<sup>18,25</sup>

Happonen *et al.*<sup>18</sup> systemaattisessa tionien ja organohalidien halogeenisitoutumista tarkastelevassa tutkimuksessa halogeenisidoksia havaittiin kahdesta diaryylisestä tioureasta (kuva 4.11). Yhdiste **27** muodostaa halogeenisidoksia 1,2-DITFB:n ja **28** 1,4-DITFB:n kanssa.<sup>18</sup> **27**·1,2-DITFB-systeemissä vain yksi donorin jodiatomeista halogeenisitoutuu akseptorin kanssa toisen jodin vuorovaikuttaessa heikosti viereisen systeemin donorin fluoriatomien kanssa. Halogeenisitoutunut rikki puolestaan osallistuu XB:n lisäksi kahteen NH...S-vetyisidokseen viereisen systeemin tiourean kanssa linkittäen yksiköt toisiinsa kuvan 4.1 mukaisesti.<sup>18</sup>



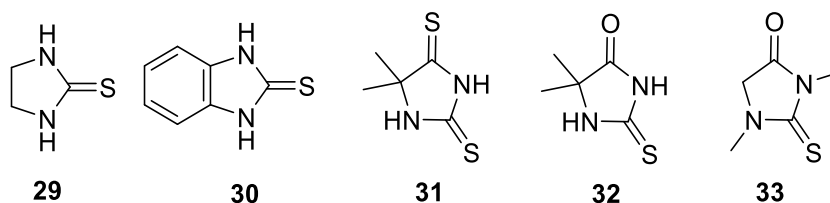
Kuva 4.11. Kahdella aromaattisella renkaalla substituoidut tioureat **27** ja **28**. Substituenttien paikka ja suuri koko vaikuttavat akseptorien muodostamiin heikkoihin vuorovaikutuksiin.

Akseptori **28** puolestaan sitoutuu 1,4-DITFB:n kanssa 2:1-stoikiometrialla. Systeemi on para- asemaiselle donorille tyypillinen lineaarinen ketju, jossa donori on sitoutunut kummastakin jodista eri akseptorin kanssa. Samaan aikaan akseptori linkittyy viereiseen systeemiin vetysidoksilla tehden rakenteesta hyvin tyypillisen myös akseptorin suhteen.<sup>18</sup>

Kummankin aromaattisen akseptorin on siis raportoitu halogeenisitoutuvan vain yhdenlaisen dijoditetrafluoribentseenin kanssa. Akseptorien käytöserot johtunevat pääosin akseptorin **28** kyvystä muodostaa vetysidoksia vain toiselta puolen tioniryhmää ja aromaattisten renkaiden aiheuttamista steerisistä esteistä. Toisin kuin useilla muilla tioureilla ei näillä akseptoreilla ole havaittu kuin yksi halogeenisidos rikkiatomista huolimatta niiden yleisyydestä myös substituoiduilla tioureilla.

### 4.2.3 Sykliset tiourea johdannaiset

Kuten aikaisemmin todettiin, tioureat muodostavat helposti rengasrakenteita. Yksinkertaisin näistä on heterosyklinen tiourea johdannainen, etyleenitiourea **29** (kuva 4.12). Yhdisteen perusrakenteessa tiourea on *N,N'*-substituoitu ja muodostaa pienikokoisen rengasrakenteen tiokarbonyylin jäädessä molekyylin ulkosyrjälle. ”Pehmeä” rikki pystyy tällaisesta vapaasta asemasta vuorovaikuttamaan muiden yhdisteiden kanssa useasta eri kulmasta. Tiokarbonyyli on jäykkä rakenne ja rikki jääkin tyypillisesti vapaaseen asemaan myös monimutkaisemmissa rakenteissa. Rakenne on myös varsin helposti muokattavissa esimerkiksi NH-ryhmiä tai itse rengasrakennetta substituomalla. Sekä etyleenitioureaan, että sen johdannaisten (kuvat 4.12 ja 4.16) halogeenisitoutumisesta on tehty useita tutkimuksia.

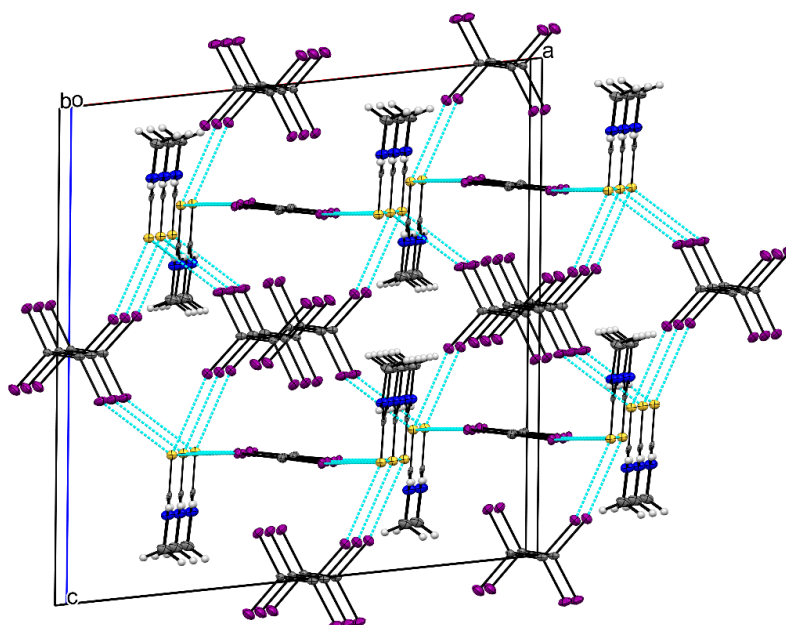


Kuva 4.12. Tiourea yksiköitä sisältävät molekyylit **29–33**.

Etyleenitiourea muodostaa halogeenisidoksia jodimolekyylin ja tyypillisimpien organohalididonorien kanssa. Komplekseja ainakin TIE:n **5**, 1,4-DITFB:n **1A** ja 1,2-DITFB:n **1B** kanssa on raportoitu kirjallisuudessa.<sup>18,19,33</sup> Varhaisimmissa jodin ja etyleenitioureaan vuorovaikutuksia käsittelevässä tutkimuksessa Herbstein ja Schwotze ovat raportoineet kaksi erilaista etyleenitioureaan ja  $I_2$ :n muodostamaa kiderakennetta. Alkeiskopissa on akseptorin lisäksi kaksi tai kolme jodimolekyyliä, joista kuitenkin vain yksi sitoutuu tiokarbonyyliin, muut jodit vuorovaikuttavat vain muiden jodiatomien kanssa. Sekä  $29 \cdot 2I_2$ , että  $29 \cdot 3I_2$  -rakenteissa  $C=S \cdots I$ -sidokset olivat selvästi odotettuja van der Waals -säteitä lyhyempiä (2,48 Å ja 2,58 Å vs. 3,78 Å) ja I-I-sidoksen suhteen lineaarisia. Jodiatomien välillä havaittiin myös hienoista venymistä, mikä myös kertoo havaittujen vuorovaikutusten olevan klassinen esimerkki halogeenisitoutumisesta.<sup>33</sup>

Kuten useat muut tioureat, muodostaa myös etyleenitiourea vetysidosten avulla kahdeksanatomisia dimeerirenkaita. Sitoutumalla monihampaisen donorin kanssa muodostaa se päättymättömiä ketjurakenteita ja  $S \cdots I-C=C-I \cdots S$ -systeemin suhteen geminaalinen jodi liittyy ketjut yhteen levyiksi halogeenisitoutumalla viereisen ketjun kanssa. Lopputuloksena on

kolmiulotteinen verkkomainen rakenne (kuva 4.13). Kuten dimetyyliurea luvussa 4.2.1, muodostaa etyleenitiourea tässä rakenteessa poikkeukselliset neljä halogeenisidosta yhdestä rikkiatomista. Kyseessä onkin ensimmäinen kiderakenne, jossa ilmiö on havaittu ja raportoitu. Ketjun muodostamiseen osallistuvat halogeenisidokset ovat lyhyempiä, ja oletettavasti vahvempia kuin ketjujen väliset sidokset (3,373 Å ja 3,498 Å vs. 3,646 Å ja 3,656 Å). Systemin yksiköiden S...I-sidosten väliset kulmat asettuvat välille 71,63°-126,57° ja ketjujen väliset sidokset ovat lisäksi lähes kohtisuorassa toisiinsa (90,3° ja 95,2°). Yhden rikkiatomin muodostamat sidokset ovatkin näin lähes 90° kulmassa toisistaan, kuten rikin vapaiden elektroniparien välisen kulman perusteella voi odottaa.<sup>19</sup>



Kuva 4.13. Etyleenitioureaan ja TIE:n muodostama kerroksittainen kiderakenne. TIE:n *cis*-asemaiset jodit yhdistävät akseptoreista muodostuneet dimeerit nauhoiksi. Donorin geminaaliset jodit liittävät nauhat kerroksiksi. Kiderakenteessa rikkiatomi muodostaa neljä yhtäaikaista, uniikkia halogeenisidosta.

1,4-Dijoditetrafluorobentseeni muodostaa etyleenitioureaan kanssa komplekseja kahdella eri D:A-stoikiometrialla, 1:1 ja 1:2. Stoikiometrisella suhteella 1:1 muodostuu päättymättömiä ketjurakenteita, joissa rikki halogeenisitoutuu kahden eri donorin kanssa. Kaksihampainen donori puolestaan sitoutuu seuraavaan akseptoriin. Syntynyt rakenne on hyvin suora, johtuen paitsi donorin *para*-asemaisista jodeista, myös lineaarisista S...I...S-sidoksista.<sup>18</sup>

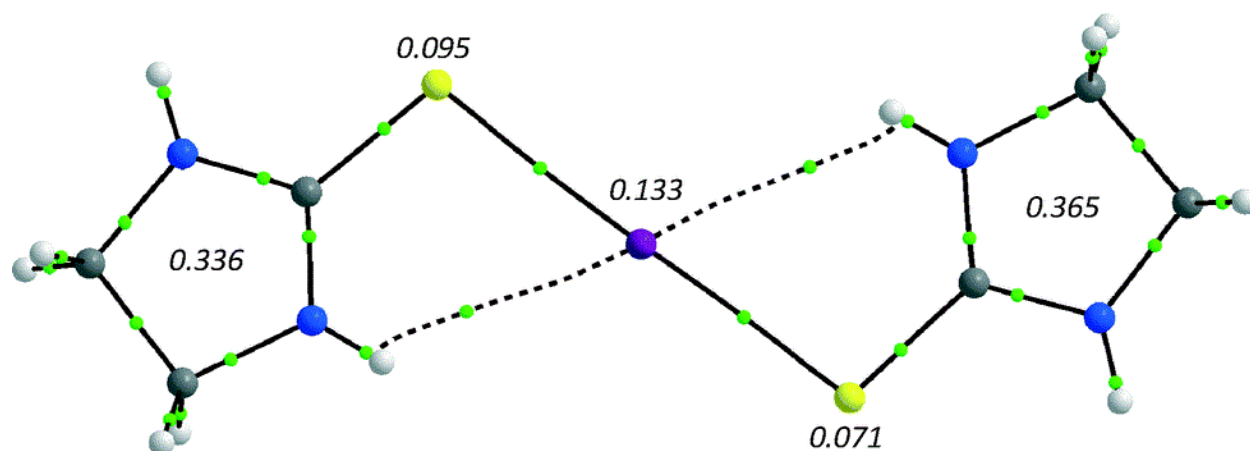
Akseptorin määrän kaksinkertaistuessa syntyy kiderakenteeseen edelleen ketjurakenteita. Sitoutuminen ei kuitenkaan tässä tapauksessa ole aivan yhtä yksinkertaista: kaksi etyleenitioureaa muodostaa rakenteeseen dimeerejä S...NH-vetysidoksilla, jonka jälkeen ne



sitoutuvat donoriin  $S \cdots I$ -halogeenisidoksin. Kummassakin rakenteessa rikki siis muodostaa kaksi yhtäaikaista heikkoa vuorovaikutusta toisen molekyylin kanssa. Kahden halogeenisidoksen tapauksessa sidospituudet ovat 3,291 Å ja 3,353 Å, yhden XB:n muodostaneen rikin sidospituus vain 3,210 Å. Kahden yhtäaikaisen halogeenisidoksen vaikutus sidospituuteen vaikuttaisi siis olevan suurempi, kuin yksittäisen vetysidoksen vaikutus halogeenisidoksen pituuteen.<sup>18</sup>

Etyleenitiourea muodostaa myös 1,2-dijodotetrafluoribentseenin kanssa kiteyttäessä kahdenlaisia halogeenisidoskomplekseja D:A-suhteilla 2:1 ja 1:2. 2:1-Kide muistuttaa 1,4-DITFB:n kanssa syntynyttä rakennetta: akseptori sitoutuu symmetrisesti kahden donorin kanssa lopputuloksena siksak-ketju. 1:2-Kiteessä kaksi donoria sitoutuu etyleenitioureaan rikkiin. Systemi ei ole symmetrinen, vaan XB:t ovat keskenään eri mittaisia (3,264 Å ja 3,472 Å). Lisäksi pitempään halogeenisidokseen osallistuva jodi vetysitoutuu samanaikaisesti akseptorin NH-ryhmän kanssa. Ketjurakennetta ei tässä tapauksessa synny, koska vain toinen donorin jodiatomeista halogeenisitoutuu rikin kanssa toisen vuorovaikuttaessa toisen läheisen donorin fluorin kanssa.<sup>18</sup>

Tavallisten halogeenisidosten lisäksi etyleenitioureaan on myös havaittu muodostavan luvussa 2 käsiteltyjä kolmiytimisiä  $[S-I-S]^+$ -haloniumsystemejä. Jodi halogeenisitoutuu kahden akseptorin kanssa muodostaen positiivisesti varautuneen kahden sidoksen suhteen lineaarisen systeemin. Kompleksit ovat lisäksi sitoutuneet toisiinsa  $NH \cdots I$ -vetysidoksin. Haloniumionin positiivinen varaus delokalisoituu systeemissä tasaisesti donorien ja akseptorin ympärille, joka aiheuttaa venymistä C=S-sidoksessa (kuva 4.14).<sup>34</sup>

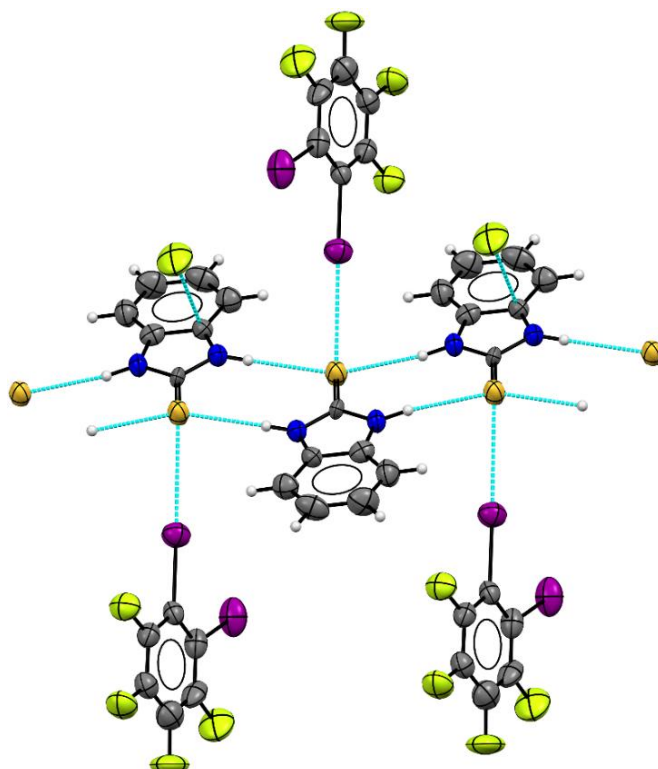


Kuva 4.14. Jodikationin hieman epäsymmetrinen halogeenisitoutuminen kahden etyleenitioureamolekyylin kanssa. Kuvaan on merkitty myös N-H $\cdots$ I-vetysidos katkoviivalla.

Reproduced from<sup>34</sup> with permission from Royal Society of Chemistry.

S...I-halogeenisidosten pituudet ovat hieman eri mittaiset, 2,627 Å ja 2,629 Å. Kiderakenteesta määritetty  $R_{XB}$ -arvo on kompleksille 0,7 ja QTAIM-menetelmällä laskettu sidosenergia  $-60 \text{ kJ mol}^{-1}$ , joka vastaa poikkeuksellisen vahvaa halogeenisidosta. Tyypillisesti XB:n sidosenergia vaihtelee  $-5$  ja  $-180 \text{ kJ mol}^{-1}$  välillä. Tutkimusten perusteella S...I<sup>+</sup>...S-tyyppisen sidoksen sisältävät huomattavan paljon kovalenttista luonnetta muihin elektrostaattisiin vuorovaikutuksiin verrattuna. Jodikationi on poikkeuksellisen vahva halogeenisidosdonori, ja sen rikin kanssa muodostama halogeenisidos voidaan ajatella välimuotona kovalenttisen ja elektrostaattisen vuorovaikutuksen välillä.<sup>34</sup>

2-Merkaptobentsimidatsoli **30** on aromaattinen etyleenitiourea johdannainen. Yhdisteen **29** tavoin se on levymäinen ja sidoskohta jää vapaaksi molekyylin pätyyn ja on yhtä lailla *E*-konfiguroitunut C-N-sidoksen suhteen. Yhdiste **30** muodostaakin NH...S-vetysidosten avulla samankaltaisia kahdeksan atomin dimeerirenkaita kuin **29**. Arman *et al.*<sup>19</sup> on onnistunut eristämään vety- ja halogeenisidoksin rakentuneen kiderakenteen, jossa **30** vuorovaikuttaa 1,2-dijoditetrafluorobentseenin **1B** kanssa (kuva 4.15).<sup>19</sup>



Kuva 4.15. 2-Merkaptobentsimidatsolin ja 1,2-DITFB:n kiderakenne. Kunkin tioureaan rikki muodostaa vetysidosten avulla kaksi dimeerirengasta, jotka sitoutuvat toisiinsa rikki-jodi-halogeenisidoksin. Donorit asettuvat rakenteessa renkaista muodostuneen ketjun ulkosyrjille.

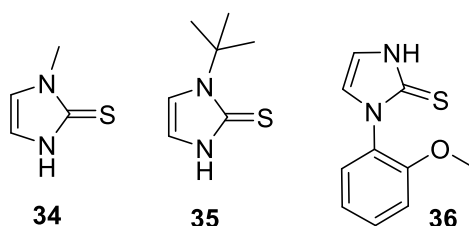
Akseptorien välisten vetysidosten lisäksi tiokarbonyyli muodostaa halogeenisidoksia yhden donorin jodiatomin kanssa. Kukin rikki osallistuu tässä tapauksessa kahden dimeerirenkaan muodostamiseen ja onkin osana kolmea molekyylien välistä vuorovaikutusta. Toisin kuin useissa aikaisemmin käsitellyissä rakenteissa, rikki ei muodosta kuin yhden halogeenisidokseen kerrallaan.<sup>19</sup>

Koska kukin dimeeri on rikin kautta linkittynyt viereiseen, muodostavat yksiköt kuitenkin yleisiksi havaittuja ketjurakenteita. Halogeenisidos on pituudeltaan 3,309 Å, joka pituudeltaan asettuu etyleenitioureaan ja saman donorin muodostaman kahden halogeenisidoksen väliin (3,264 Å ja 3,472 Å). Viisirengasrakenteen substituoinen voi vaikuttaa vahvasti sen muodostaminen yksiköiden geometriaan. Siinä missä akseptori **29** säilytti etyleenitioureaan planaarisena rakenteena, ovat yhdisteet **31–33** substituoitu vapaammin liikkuvilla ryhmillä, jotka taipumalla tason eri puolille vaikuttavat koollaan sekä yksiköiden pakkautumiseen, että mahdollisesti vapaaksi jääviin sidoskohtiin.

Melko varhaisissa Cristiani *et al.*<sup>27</sup> tutkimuksissa yhdisteet **31** ja **32** osoittivat kumpikin C=S...I<sub>2</sub>-sitoutumista, jossa XB:n sidoskulmat olivat lähes lineaarisia. Yhdisteelle **31** on eristetty kaksi eri kiderakennetta, joissa A:D suhteet ovat 1:1 ja 1:2. Sidoksia ei kuitenkaan synny rikistä kahteen jodimolekyyliin, sen sijaan rikkiin halogeenisitoutunut jodi sitoutuu toisen jodimolekyylin kanssa. 1:1-Kompleksin S...I-I-systeemi on käytännössä katsoen lineaarinen. Sen sijaan 1:2-systeemillä havaittiin pienimmät I-I...S-kulmat: noin 173° ja 164°.<sup>27</sup>

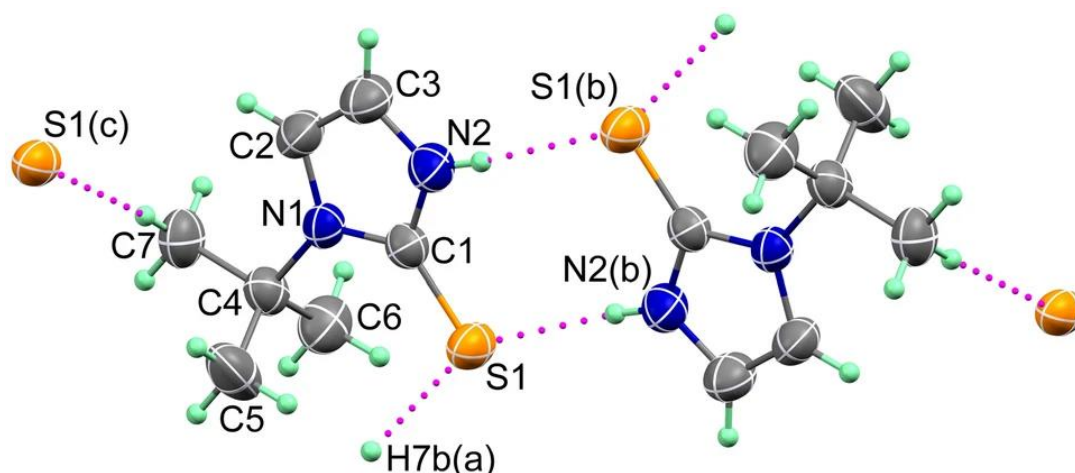
Yhdisteen **31** avulla pystytään vertailemaan halogeenisidoksia kahden erilaisen tioniryhmän välillä. Odotusten mukaisesti halogeenisidokset kahden NH-ryhmän välissä olevaan tiokarbonyyliin ovat selvästi lyhyempiä, kuin NH- ja dimetyylisubstituoidun hiilen väliin jäävän tionin (2,737 Å vs. 2,844 Å). Lisäksi kompleksissa, jossa donorimolekyyli on vain yksi kutakin kaksihampaista akseptoria kohtaan, syntyvät halogeenisidokset NH-ryhmien väliseen tiokarbonyyliin. Halogeenisitoutumaton rikki osallistuu sen sijaan vetysidoksen muodostamiseen viereisen donorin NH-ryhmän kanssa. Kumpikin tioni kuitenkin muodostaa halogeenisidoksia, toisin kuin yhdisteessä **32**, jossa halogeenisidoksia muodostui vain tiokarbonyylista karbonyylin osallistuessa vain yksiköitä linkittävään vetysitoutumiseen.<sup>27</sup> Sama ilmiö on havaittu karbonyylin ja tiokarbonyylin sisältävällä akseptorilla **33**, joka muodostaa 1,2-DITFB **1C** -donorin kanssa kaksi halogeenisidosta rikkiatomista muodostaen 1:1-siksak-ketjuja jättäen hapen vapaaksi. Tiokarbonyyli muodostaa siis halogeenisidoksia karbonyyliä paremmin paitsi teoriassa, myös laboratoriokokeissa.<sup>18</sup>

Kuten useissa esimerkeissä on jo huomattu, tioureat muodostavat helposti vetysidoksia NH-ryhmiensä avulla. Vetysitoutumista voidaan hallita substituomalla typpi siten, ettei vapaita vetyjä jää jäljelle. Tällä tavalla voidaan estää kuvan 4.10 mukaisten kahdeksanatomisten dimeerirenkaiden syntymistä joko vain toisesta, tai molemmista typpiryhmistä. Imidatsolipohjaiset yhdisteet *N*-metyyli-2-tioimidatsoli **34** ja *N*-*tert*-butyyli-2-tioimidatsoli **35** (kuva 4.16) ovat esimerkkejä tioureatyyppisestä halogeenisidosakseptoreista, jossa halogeenisidoksia syntyy vain toiselta puolen tiokarbonyyliä.<sup>24,35</sup>



Kuva 4.16. *N*-Substituoidut sykliset tioureat **34–36**.

Sekä yhdisteen **34**, että **35** on havaittu muodostavan halogeenisidoksia jodimolekyylin, TIE:n ja 1,4-DITFB:n kanssa. Dijoditetrafluoribentseenin kanssa syntyvät kiderakenteet ovat hyvin samanlaisia kuin etyleenitioureaalla: akseptorit muodostavat dimeerin S $\cdots$ H-N-vetysidoksilla (kuva 4.17). Dimeerit kasautuvat kiderakenteessa heikohkojen, tioureaan ja *tert*-butyyli-ryhmän välille syntyvien CH $\cdots$ S-vetysidosten avulla. Dimeerin HB:t ovat pituudeltaan 3,309 Å ja niiden väliset sekundääriset HB:t 3,950 Å.<sup>24</sup>

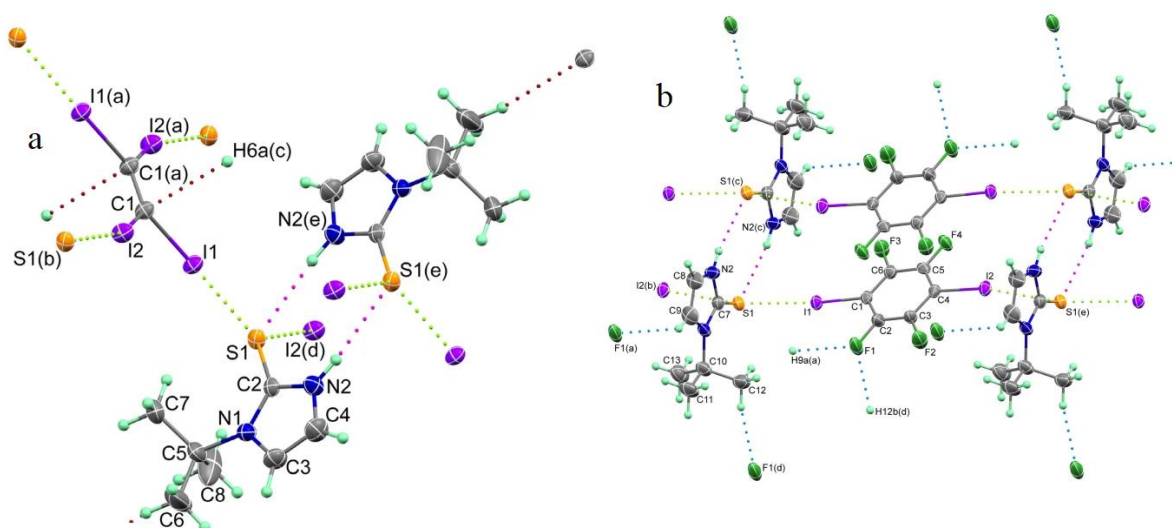


Kuva 4.17. Yhdisteen **35** dimeeri ja sekundääriset vetysidokset *tert*-butyyli-ryhmästä atomien H7 ja S1 välillä. Reprinted from<sup>24</sup> by permission from Springer: Journal of Chemical Crystallography COPYRIGHT 2021.

XB-donori on sitoutunut samalla lailla seuraavaan yksikköön, jolloin syntyy jatkuva ketjurakenne. Lisäksi kukin tiokarbonyyli on halogeenisitoutunut läheisen ketjun donoriin, lopputuloksena junarataa muistuttava, kahdesta ketjusta rakentuva systeemi (kuva 4.18 a).<sup>24</sup>

1,4-DITFB:n kanssa akseptorin **34** halogeenisidokset ovat pituudeltaan 3,314 Å ja 3,342 Å ja akseptorilla **35** 3,304 Å ja 3,235 Å, joista pitempi on ketjuja yhteen liittävä halogeenisidos. Kahden halogeenisidoksen ja rikin muodostama I...S...I-systeemi on lähes lineaarinen, 169,68°.<sup>24</sup> Sidokset ovat hieman pitempiä, kuin etyleenitiourealla,<sup>18</sup> mikä voi johtua myötävaikuttavan vetysidoksen puuttumisesta tai systeemien välisistä elektronitiheyden eroista. Ketjut ovat edelleen liittyneet toisiinsa heikoin CH...F-vetysidoksin ja kasautuneet päällekkäin donorin aromaattisen keskuksen  $\pi$ - $\pi$ -vuorovaikutusten avulla.<sup>24,35</sup>

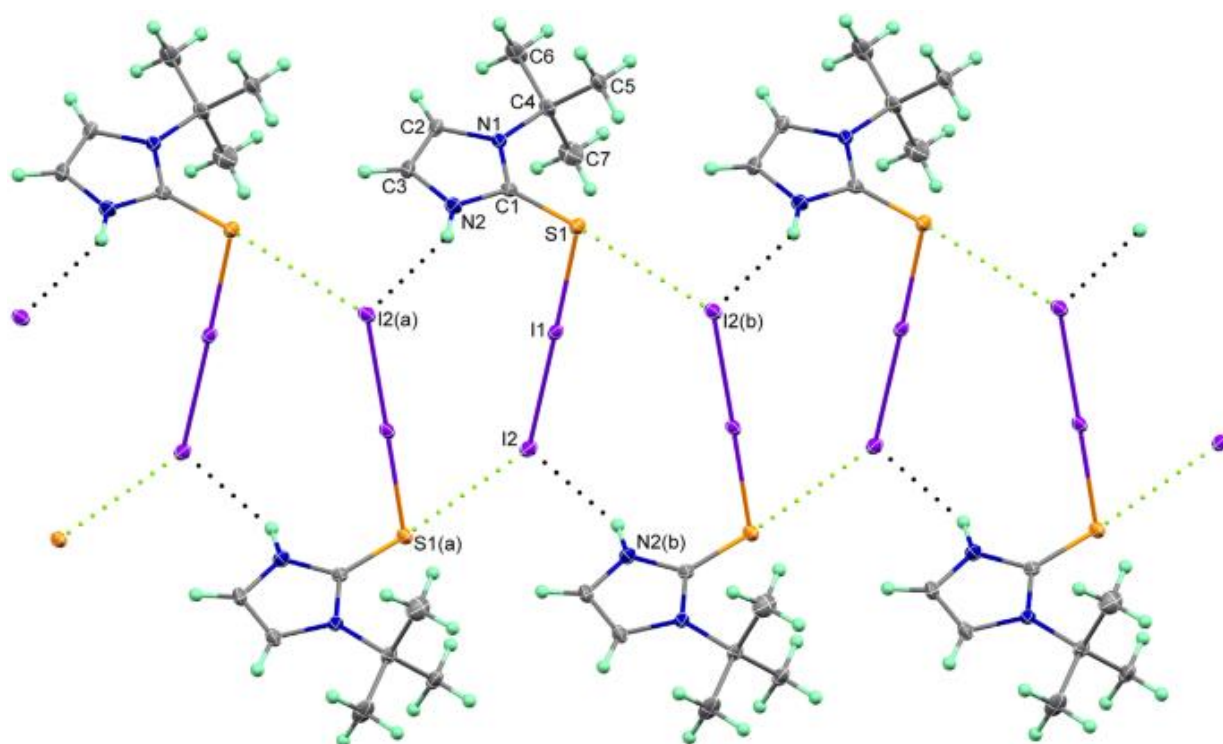
Tetrajodieteenin kanssa **35**-dimeerit sitoutuvat kummastakin rikistä kahden donorin kanssa. Epäsymmetrisen systeemin halogeenisidokset ovat DITFB:n kanssa muodostunutta sidosta lyhyempiä: 3,261 Å/3,250 Å ja I...S-C-kulma on 97,22°/121,9°. Rakenteet muistuttavat kuitenkin toisiaan monissa suhteissa, yksiköt muodostavat tässäkin tapauksessa ketjurakenteita, jotka kasautuvat päällekkäin donorin  $\pi$ - $\pi$ -vuorovaikutuksin (kuva 4.18 b). Molempien halogeenisidosdonorien kanssa vuorovaikuttaneiden systeemien dimeerien vetysidokset ja C-S-sidokset ovat hyvin lähellä vapaan dimeerirenkään sidospituuksia.<sup>24</sup>



Kuva 4.18. Akseptorin **35** sitoutuminen organohalidien a) tetrajodieteeni ja b) 1,4-DITFB kanssa. Kummassakin tapauksessa akseptori muodostaa kahdeksanatomisia dimeerirenkaita ja

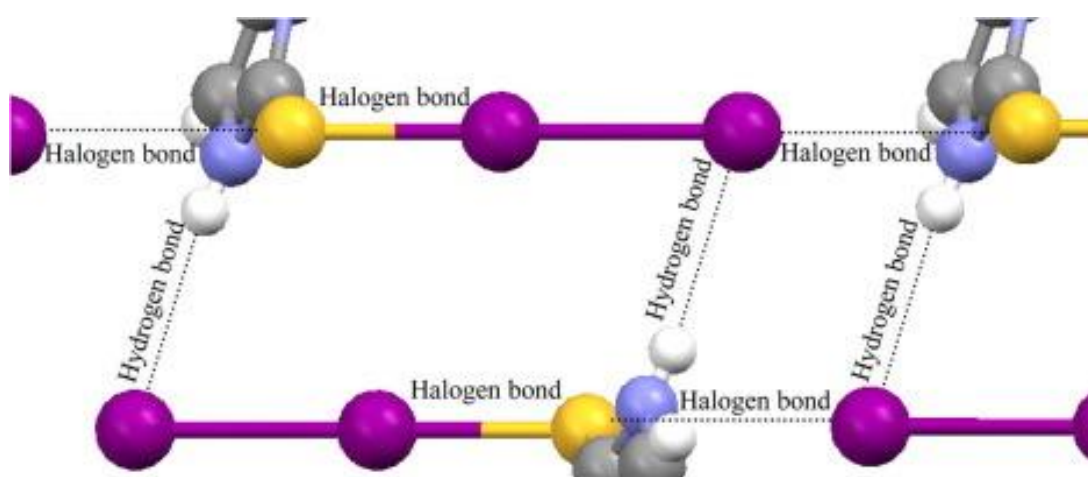
Reprinted from<sup>24</sup> by permission from Springer: Journal of Chemical Crystallography

Toisin kuin organohalidien tapauksessa, jodimolekyylin kanssa akseptori **35** ei muodosta dimeeriyksiköitä. Toisen akseptorin sijaan vapaa NH-ryhmä vetysitoutuu jodimolekyyliin. Donorin toinen jodiatomi on samanaikaisesti sitoutunut toisen akseptorin tiokarbonyyliin. Jodin ja rikin välisellä sidoksella on rakenteessa huomattavasti enemmän kovalenttista luonnetta, kuin organohalidien kanssa muodostuneilla sidoksilla ja se on myös akseptorille raportoiduista S-I-vuorovaikutuksista kaikkein lyhin, eli 2,611 Å. Rikki muodostaa lisäksi heikohkon kalkogeenisidoksen viereisen yksikön jodin kanssa (kuva 4.19). Yhdiste **35** on vahva halogeenisidosakseptori, jonka vuoksi jodi on systeemissä niin vahvasti polarisoitunut, että sillä havaitaan amfoteerisia ominaisuuksia: toinen pää voidaan ajatella Lewis-emäkseksi ja toinen hapoksi. Tämä mahdollistaa sen toimimisen sekä halogeenisidosdonorina, että vetysidosakseptorina molekyylin eri päistä. Erilainen pakkautuminen donorin kanssa ja vetysidoksen siirtyminen jodille on myös syynä siihen, ettei aikaisemmin havaittuja dimeerejä pääse muodostumaan.<sup>24</sup>



Kuva 4.19. Akseptorin **35** sidokset jodimolekyylin kanssa. Rikki muodostaa yhden halogeenisidoksen ja yhden kalkogeenisidoksen eri jodiatomien kanssa. Toisin kuin organohalidien kanssa, akseptori ei muodosta tioamideille tyypillistä dimeetriä, vaan NH-ryhmä vetysitoutuu jodin kanssa. Reprinted from<sup>24</sup> by permission from Springer: Journal of Chemical Crystallography COPYRIGHT 2021.

Aromaattisesti substituoitu 1-(2-metoksifenyyli)-1H-imidatsoli-2(3H)-tioni **36** on niin ikään substituoitu NH-ryhmästä, joskin huomattavasti suuremmalla ryhmällä. Sen on havaittu muodostavan jodimolekyylien kanssa levymäisiä rakenteita, joissa tioureaan aromaattinen kuusirengas taipuu ulkopuolelle. Syntyvässä 1:1-kompleksissa rikkiatomi muodostaa kaksi eripituista halogeenisidosta eri jodimolekyylin kanssa muodostaen pitkiä ketjurakenteita. Vahvempi halogeenisidos on vain 2,60 Å pituinen, heikomman sidospituus on 3,70Å. Halogeenisidokset ovat keskenään ja jodimolekyylin suhteen lineaarisia. Pitempään halogeenisidokseen osallistuva jodiatomi muodostaa hyvin vahvan vetysidoksen kohtisuorasti viereisen ketjun kanssa, joka myös selittää kahden XB:n välistä pituuseroa. Näin syntyneet levyt ovat linkittyneet toisiinsa hyvin heikoin C··C-vuorovaikutuksin.<sup>31</sup> Muodostuneet vety- ja halogeenisidokset eivät kuitenkaan ole energieettisesti riippuvaisia toisistaan, eivätkä ne ole kilpailullisessa asemassa keskenään. Ortogonaalista, HB:n ja XB:n muodostamaa systeemiä kutsutaan toisinaan *hX*-sidokseksi.<sup>31,36</sup>



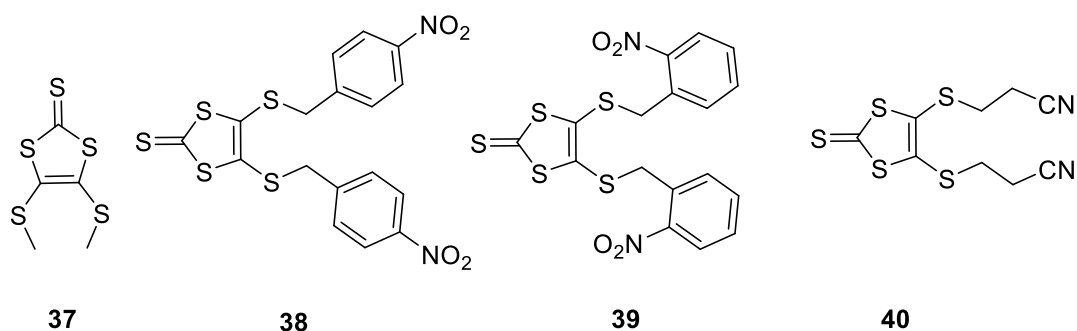
Kuva 4.20. Molekyylin **36** ja I<sub>2</sub>-molekyylin välille muodostuvat C=S···I-I···HN-C=S-sidokset. Halogeeni- ja vetysidokset ovat keskenään kohtisuorassa ja energieettisesti riippumattomia toisistaan. Reproduced from<sup>31</sup> with permission from Elsevier.



### 4.3 Muut tionit

Merkittävä osa halogeenisidoksia muodostavista tiokarbonyyleistä lukeutuu tioamideihin ja tioureioihin. Rikin läheinen tyyppi lisää yhdisteen elektronitiheyttä stabiloiden tiokarbonyyliä ja tarjoaa usein mahdollisuuksia vetysitoutumiseen halogeenisitoutumisen lisäksi. On kuitenkin olemassa joitakin tähän ryhmään lukeutumattomia tiokarbonyyliyhdisteitä, joilla on havaittu halogeenitoutumista. Ne voivat olla esimerkiksi rikkihiilyyhdisteitä ja sisältävät usein rengasrakenteita.

1,3-Ditioli-2-tionirunko on yleinen perusrakenne tyypettömille tioniakseptoreille. Runko muistuttaa luvussa 4.1.3 käsiteltyjä viisirenkaisia tioamideja ja luvun 4.2.2 sykliisiä tioureajohdannaisia. Tiokarbonyylihiili on näissä yhdisteissä sitoutunut kahteen rikkiatomiin, jotka tuovat rakenteeseen lisää elektronitiheyttä. Toisin kuin monissa tyyppiä sisältävissä yhdisteissä, ei 1,3-ditioli-2-tioneissa ole selkeää vetysidosdonoria. Yhdisteet **37–40** ovat kaikki 1,3-ditioli-2-tionipohjaisia halogeenisidosakseptoreja, jotka on funktionalisoitu eri ryhmillä.<sup>37</sup>

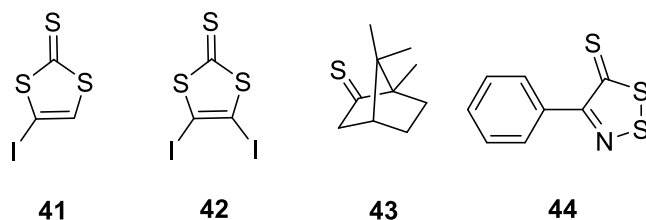


Kuva 4.21. 1,3-Ditioli-2-tionirunkoisia halogeenisidosakseptoreja

Akseptori **37** muodostaa 1,4-DITFB:n kanssa tioneille tyypillisiä lineaarisia 1:1-komplekseja, joissa tiokarbonyylin rikki on halogeenisitoutunut kahden donorin kanssa. Vuorottelevassa ketjussa ei esiinny kilpailevia XB:ita akseptorin tioetteriryhmistä.<sup>18</sup> Akseptorit **38–40** muodostavat halogeenisidoksia dihaloogenien kanssa. Yhdisteille **38** ja **39** on raportoitu kiderakenteita I<sub>2</sub>:n kanssa ja disyanoyhdisteelle **40** IBr-molekyylin kanssa. Kaikki sarjan akseptorit muodostavat vahvan halogeenisidoksen tiokarbonyylistä jodiin. Vahvan XB:n lisäksi kiteeseen muodostuu heikompia sekundäärisiä S⋯I-vuorovaikutuksia viisirenkaan tioettereistä. Halogeenisidokset tionista ovat kuitenkin kaikissa tapauksissa lyhyempiä ja vahvempia, kuin muut systemien S⋯I-sidokset. Rakenteiden useiden heteroatomien ansiosta kiderakenteeseen vaikuttaa lisäksi useita muita heikkoja vuorovaikutuksia: S⋯S-

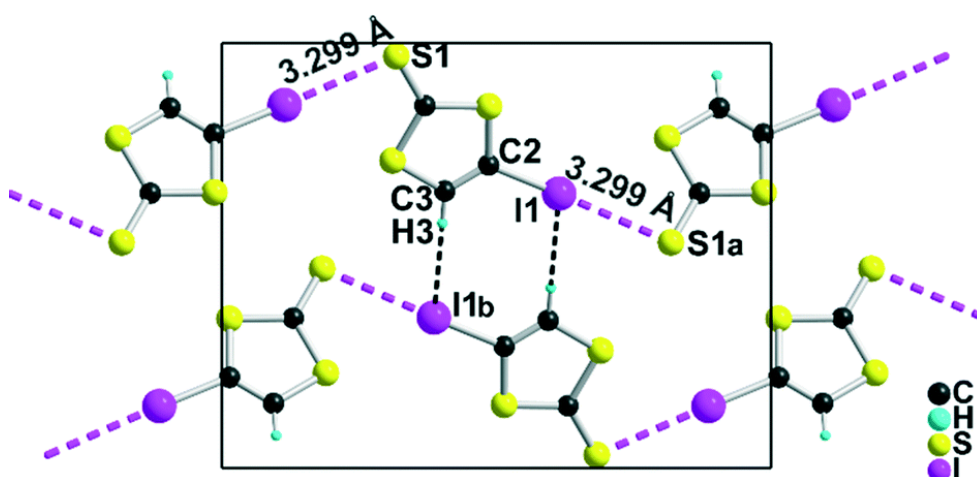


kalkogeenisidoksia, vetysidoksia ja I...I-vuorovaikutuksia. Kaikki kolme kiderakennetta ovat hyvin säännöllisiä ja polymeerimaisia, huolimatta monimutkaisesta sidosverkostosta. Typpi ei osallistunut halogeenisitoutumiseen yhdessäkään rakenteessa, sen sijaan ne vetysitoutuvat viereisen systeemin kanssa osallistuen näin rakenteen pakkautumiseen.<sup>28</sup>



Kuva 4.22. Halogeenisidosakseptoreja.

Luvussa 4.1.3 esiteltiin Le Gal *et al.*<sup>28</sup> tutkimia jodattuja tioamideja. Samassa tutkimuksessa on raportoitu myös kaksi 1,3-ditioli-2-tionipohjaista donori/akseptoria **41** ja **42**. Kertaalleen jodattu akseptori **41** muodostaa halogeenisidoksen noin 103° akseptorikulmassa tiokarbonyyliin nähden. Sidon on jodin suhteen lineaarinen. Toisin kuin yhdisteellä **21**, kaikki halogeenisidokset ovat identtisiä (kuva 4.23). Halogeenisidoksen lisäksi jodiatomi osallistuu kahdeksanatomisen dimeerirenkaan muodostamiseen. Toisin kuin tioamideilla, tioni ei osallistu dimeeriin, vaan ainoastaan halogeenisidokseen.<sup>28</sup>



Kuva 4.23. Yhdisteen **41** halogeenisitoutuminen ja  $R^2_2(8)$ -dimeeri (mustalla). Rakenne on symmetrinen ja syntyneet halogeenisidokset keskenään identtisiä.

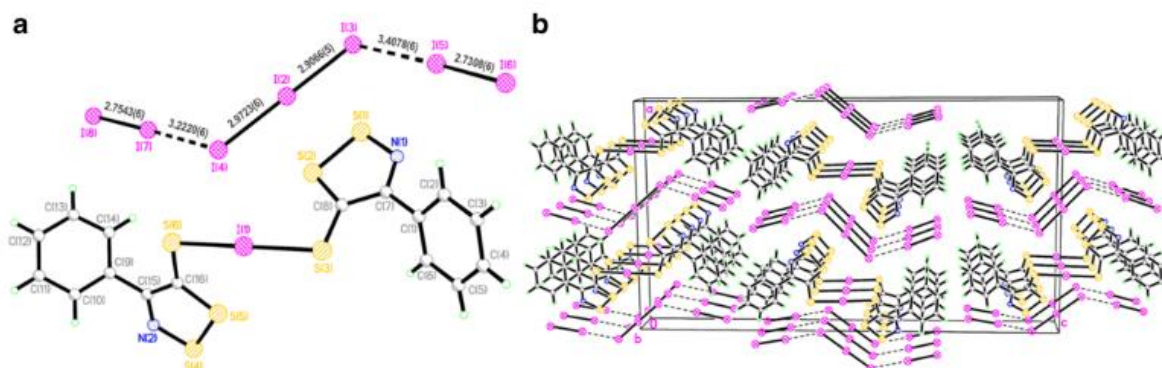
Reproduced from<sup>28</sup> with permission from the Royal Society of Chemistry

COPYRIGHT 2020.

Kahdesti jodattu yhdiste **42** muistuttaa pitkälti tioamidi-vastakappalettaan **22**. Kiderakenteessa joka toinen tioni on halogeenisitoutunut kahden, joka toinen yhden jodiatomin kanssa jättäen joka neljännen jodin vapaaksi. Systeemissä on siis kolme erimittaista S...I-halogeenisidosta (3,250 Å, 3,228 Å ja 3,244 Å), joista lyhin syntyy tapauksessa, jossa tioni muodostaa vain yhden halogeenisidoksen. Rakenteeseen syntyy kuuden molekyylin muodostamia makrosyklejä, jotka ovat yhteydessä viereiseen makrosykliin muodostaen verkkomaisen rakenteen.<sup>28</sup>

(1*R*,4*R*)-1,7,7-Trimetyyllibisyklo[2.2.1]heptaani-2-tioni **43** on monella tapaa erikoinen halogeenisidosakseptori. Se on kiraalinen tioni, jossa ei ole lainkaan konjugoivia heteroatomeja. Se on kuitenkin stabiili ja kaupallisesti saatavilla. 1,2-DITFB:n kanssa se muodostaa yksinkertaisia 1:1-komplekseja, joissa rikki on halogeenisitoutunut toiseen donorin jodiatomeista. Vapaa jodi on heikossa vuorovaikutuksessa viereisen donorin fluorin kanssa.<sup>18</sup>

4-Fenyyli-5H-1,2,3-ditiatsoli-5-tioni **44** (PDTT) muodostaa jodin kanssa kolmiytimisiä neljän elektronin [S<sup>1</sup>...I...S<sup>2</sup>]<sup>+</sup>-tyyppisiä halogeenisidossysteemejä (rakenne a kuvassa 4.24). Kahden akseptorin ja kationin muodostama systeemi on lähes symmetrinen, halogeenisidokset eroavat toisistaan vain noin 0,004 Å. Syntynyt rakenne on varsin vahva, sidosenergia on korkeampi kuin sidostyypeiltään samankaltaisella I<sub>3</sub>-anionilla. Kiderakenteessa (rakenne b kuvaas 4.24) vuorottelevat akseptorien muodostamat parit ja trijodidin ja dijodidin muodostamat siksasakrakenteet. Rakenteen lujuus perustuu akseptorin muodostamiin sekundäärisiin sidoksiin, erityisesti rikin kalkogeenisidokset vaikuttavat yksiköiden pakkautumiseen vahvistaen kokonaisrakennetta.<sup>38</sup>



Kuva 4.24. a) Yhdisteen **44** kiderakenteessa esiintyvät systeemit. Kiderakenteessa akseptorit muodostavat pareja halogeenisitoutumalla kationin kanssa. Trijodidi ja dijodidi muodostavat halogeenisidoksilla siksakmaisen rakenteen. b) Kiteessä esiintyvät yksiköt kerrostuvat vahvaksi rakenteeksi. Reproduced with permission from Springer Nature from<sup>38</sup>.

## 5 $Sp^3$ -hybridisoitunut rikki

Tähän asti käsitellyt XB-akseptorimolekyylit ovat sisältäneet yksinomaan  $sp^2$ -hybridisoituneita rikkiatomeita sidoskohtana. Niiden lisäksi on olemassa joukko  $sp^3$ -hybridisoitunutta rikkiä sisältäviä halogeenisidosakseptoreja, joihin kuuluu paitsi tioettereitä myös varauksellisia yhdisteitä. Lewis-emäksisellä  $sp^3$ -rikillä on kaksi vapaata elektroniparia, joka mahdollistaa elektrostaattisen sitoutumisen halogeenin kanssa.<sup>16</sup>

Monet  $sp^3$ -hybridisoitunutta rikkiä sisältävät halogeenisidosakseptorit ovat monihampaisia ligandeja. Hyvinkin pienien C-S-C-rakenteita sisältävien yhdisteiden on huomattu sisältävän useampia akseptoriatomeita ja myös SCN-ioni itsessään on kaksi sitoutumiskohtaa sisältävä halogeenisidosakseptori. Tilanne on varsin erilainen tioniyhdisteisiin, joissa useita sitoutumiskohtia löytyy samasta molekyylistä varsin harvoin.

$Sp^2$ -rikin tavoin  $sp^3$ -rikki muodostaa monessa tapauksessa useita halogeenisidoksia yhdestä atomista lisäten mahdollisten halogeenisidosten määrää entisestään. Kahden sidoksen muodostaminen on näissä yhdisteissä hyvin yleistä sekä varautuneiden systeemien, että tioetterien tapauksissa.<sup>16,39</sup>

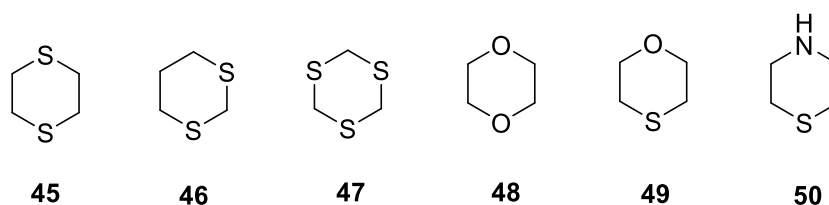
C-S-C-Systeemillä halogeenisitoutuvat yhdisteet eivät ole aivan yhtä hyviä halogeenisidosakseptoreja, kuin tiokarbonyyliyhdisteet. Aikaisemmissa luvuissa on käsitelty useita akseptoreja, jotka sisältävät sekä tioni- että tioetteriryhmän, eikä XB yhdessäkään tähän asti raportoidussa yhdisteessä ole muodostunut selektiivisesti  $sp^3$ -rikkiin.  $Sp^2$ -rikkiä sisältävät molekyylit ovat usein planaarisia ja rakenteeltaan jäykkiä, toisin kuin C-S-C-systeemit, jotka ovat taipuvampia ja näin alttiita steeriselle estymiselle.

## 5.1 Organosulfidit

Orgaaniset sulfidit tai tioetterit ovat orgaanisia yhdisteitä, joissa rikkiin on sitoutunut kaksi alkyyliryhmää. Nimensä mukaisesti ne muistuttavat rakenteeltaan eettereitä, mutta ovat selvästi niitä reaktiivisempia. Organosulfidit sekä alkyloituvat helposti, että muodostavat komplekseja transitiometallien kanssa. C-S-C-sidokset muodostavat tioettereissä  $90^\circ$  kulman, jolloin rikki tyypillisesti puskeutuu molekyylin ulkosyrjälle parantaen sen mahdollisuuksia elektrostaattisiin vuorovaikutuksiin. Halogeenisitoutumista tioettereillä on tutkittu paljon syklisten polytioetterien ja diiodidin välillä.<sup>20</sup>

### 5.1.1 Pienikokoiset heterosyklit

Useat pienikokoiset heterosykliset organosulfidit ja niiden analogit (kuva 5.1) kykenevät halogeenisitoutumiseen. Akseptoriatomin vapaat elektroniparit sijoittuvat rengasrakenteen ulkosyrjälle ja yhdisteet itsessään ovat pienikokoisia, jolloin ne eivät juuri koe steristä estymistä. Näistä ehkä tutkituin halogeensidosakseptori on 1,4-ditiaani **45**.

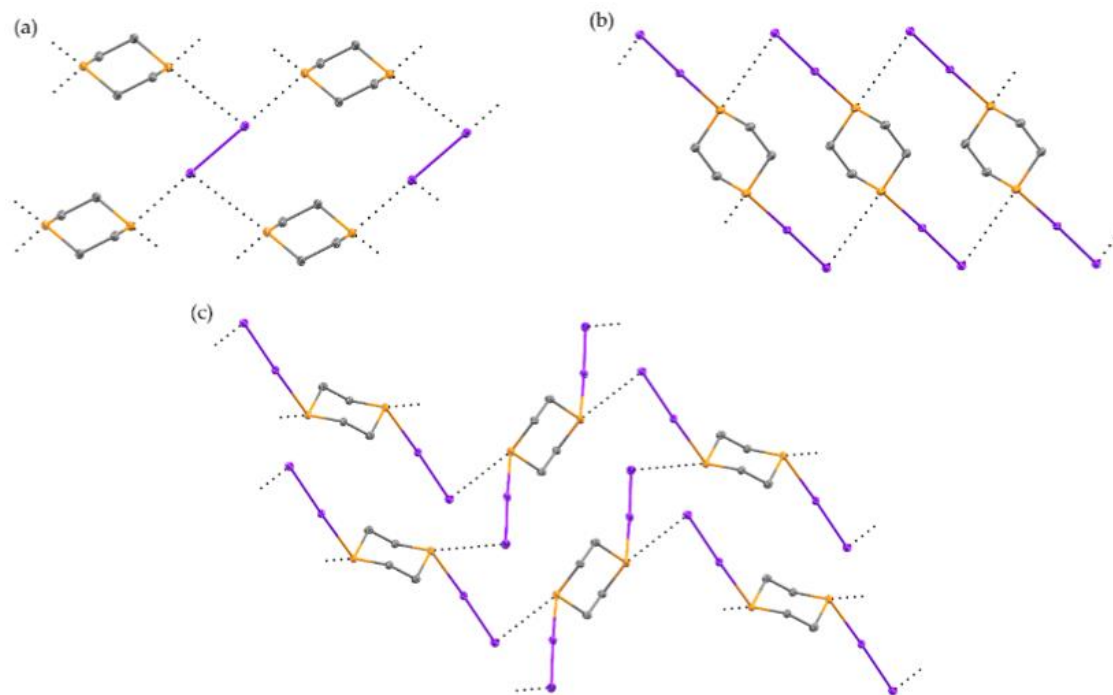


Kuva 5.1. Kuusikulmaisia XB-akseptoreja.

1,4-ditiaanin sitoutuminen jodin kanssa havaittiin jo 60-luvulla, jolloin McCullough ja Chao määrittivät osasten 1:1 (DCM) kompleksissa  $I \cdots S$ -halogeenisidoksen pituudeksi  $2,867 \text{ \AA}$  ja sidoskulmaksi  $177,9^\circ$ . Molekyylien raportoitiin sitoutuvan toisiinsa nähden ekvatoriaalisessa asemassa. Samassa tutkimuksessa havaittiin myös I-I-sidoksen venyvän  $0,11 \text{ \AA}$  vapaaseen molekyyliin verrattuna.<sup>40</sup> Samankaltaisia tuloksia on saatu myös 1,3,5-tritiaanille **47**, jonka lähes lineaarista ( $169,04^\circ$ ) sitoutumista jodimolekyyliin on havaittu kahdesta molekyylin rikkiatomista.<sup>41</sup>

Sittemmin tietämystä ditiaanin ja jodin välisestä sitoutumisesta on laajennettu stoikiometrisin ja liuotinkokein. Pennington *et al.*<sup>20</sup> on onnistunut eristämään kolme erilaista rakennetta, jossa

jodi ja ditiaani vuorovaikuttavat keskenään (kuva 5.2). Perfluoropyridiinissä 1:1 suhteella suoritetussa kokeessa (kuva 5.2 a) havaittiin suhteellisen pitkiä I...S-sidoksia (3,081 Å ja 3,872 Å), joiden kulma on lähes lineaarinen 179,1°. Sidoksista vain toinen on luokiteltavissa halogeenisidokseksi, toinen on kalkogeenisidos. Systemin halogeenisidos on huomattavasti kalkogeenisidosta vahvempi.<sup>20</sup>



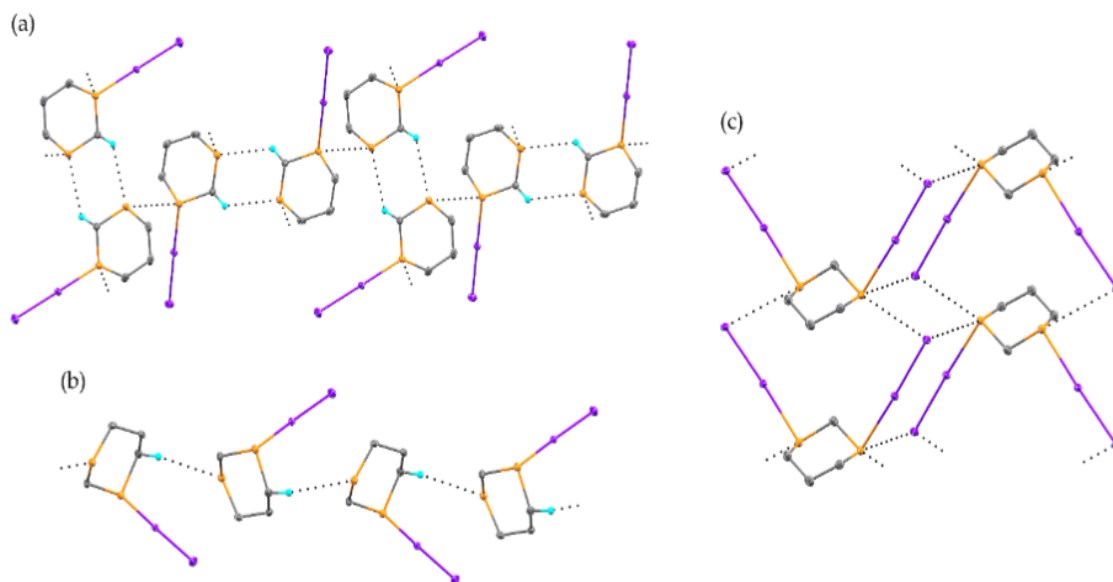
Kuva 5.2. 1,4-ditiaanin ja jodimolekyylin muodostamia rakenteita eri liuottimista ja eri A:D-suhteilla kiteytettynä. a) Perfluoropyridiinistä 1:1-kiteytynyt rakenne.

b) Metanolista 2:1-suhteella kiteytynyt rakenne. c) Dikloorimetaanista 2:1-suhteella kiteytynyt rakenne. Reprinted from<sup>20</sup>, Copyright 2021, published by MDPI.

Lisäämällä jodin määrää 2:1, muodostui rikin ja jodin välille huomattavasti enemmän kovalenttista luonnetta omaavia sidoksia, joiden sidospituudet olivat polymorfin a (kuvassa 5.2) rikki-jodi-sidospituuksia lyhyempiä (b: 2,789 Å ja c: 2,803 Å). Metanolista kiteytetty polymorfi b muodostaa ketjumaisia rakenteita heikoin S...I-kalkogeenisidoksin. Dikloorimetaanista kiteytetty polymorfi c puolestaan pakkautuu levymäiseksi rakenteeksi, jossa yksittäiset levyt sitoutuvat vierekkäin heikoin S...I-kalkogeenisidoksin. Raportoitu geometria vastaa McColloughin saamia tuloksia, mutta sidospituudeksi mitattiin aikaisemmin mitattua lyhyempi.<sup>20,40</sup>

Samassa tutkimuksessa Pennington *et al.*<sup>20</sup> on laajentanut 1,4-ditiaania koskevaa tietoa myös sen isomeeriin, 1,3-ditiaaniin **46**, jonka vuorovaikutusta jodin kanssa ei aikaisemmin oltu

raportoitu. Tutkimuksessa määritettiin kolme erilaista polymorfia (kuva 5.3), jossa 1,3-ditiaani ja jodimolekyylit ovat halogeenisitoutuneita toisiinsa. Ditiaania ja jodia 1:1 sisältäneet kiteytyskokeet tuottivat metanolissa pseudoekvatoraalisen (rakenne a kuvassa 5.3) ja etyyliasetaatissa aksiaalisen sitoutumisen (rakenne b kuvassa 5.3). Jodin sitoutumissuunnan vaikutus yksiköiden pakkautumiseen on merkittävä. Polymorfissa a ditiaanit muodostavat pareja  $S \cdots H-C$ -vetysidoksilla. Yksiköt sitoutuvat yhteen  $S \cdots S$ -vuorovaikutuksilla ja pakkautuvat levymäisiksi rakenteiksi. Polymorfi b puolestaan muodostaa sangen yksinkertaisia ketjuja  $S \cdots H-C$ -vetysidoksilla.  $S \cdots S$ -sidokset a:n levyrakenteessa tekevät siitä huomattavasti b:n vetysidoksien avulla sitoutunutta ketjua vahvemman: b tuhoutuu lämpötilan ollessa  $107^\circ\text{C}$  siinä missä a pysyy ehjänä aina  $148^\circ\text{C}$  asti.<sup>20</sup>



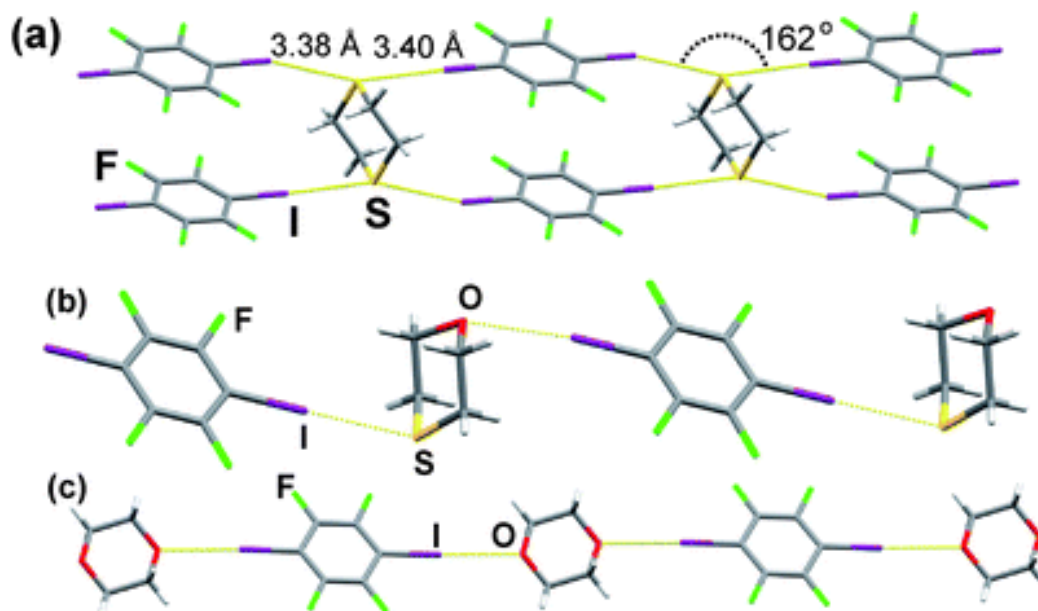
Kuva 5.3. 1,3-ditiaanin ja jodimolekyylin muodostamia kiderakenteita. a) 1:1 Kiteytys metanolista, pseudoekvatoriaalinen rakenne. b) 1:1 Kiteytys etyyliasetaatista, aksiaalinen rakenne. c) 2:1 Kiteytys metanolista, molemmat S-I-I-yksiköt ovat pseudoekvatoriaalisissa asemassa. Reprinted from<sup>20</sup>, Copyright 2021, published by MDPI.

Ylimäärä jodia kiteytyksissä puolestaan johti monimutkaisempaan rakenteeseen, akseptorin kummankin rikin sitoutuessa jodiin,  $S \cdots S$ -vuorovaikutuksen ja vetysidoksen merkitys supistui jodin muodostaessa sekundäärisiä kalkogeenisidoksia viereisten yksiköiden rikkiatomien kanssa johtaen aikaisempia kolmiulotteisempaan pakkautumiseen (kuva 5.3 c).  $S \cdots I \cdots S$ -Systeemin sidosten pituudet olivat  $2,813 \text{ \AA}$  ja  $2,832 \text{ \AA}$ .<sup>20</sup>

Cinčić *et al.*<sup>42</sup> on tutkinut 1,4-heterosyklien **45**, **48-50** (kuva 5.1) halogeenisitoutumista 1,4-dijoditetrafluoribentseenin **1A** kanssa.<sup>42,43</sup> Akseptorien **45**, **48** ja **49** muodostamia sidoksia

havainnoidaan ja vertaillaan kuvassa 5.4. Sekä 1,4-ditiaanin I··S-sidos, että dioksaanin **48** I··O-sidokset olivat aksiaalisia akseptorimolekyylin suhteen. Sen sijaan tioksaanin **49** havaittiin tutkimuksissa muodostavan akseptorin suhteen ekvatoriaalisia sidoksia, muodostaen lineaarisen sijaan porrasmaisen rakenteen.<sup>43</sup> Myös tiomorfoliin **50** ja 1,4-DITFB:n on raportoitu muodostavan samanlaisia ekvatoriaalisia sidoksia. Tutkimusryhmän mukaan kerakiteiden isostruktuurisuus ja sen mahdollistama sidosten ja rakenteiden hienosäätö voi osoittautua tärkeäksi tekijäksi uusien materiaalien suunnittelussa.<sup>42</sup>

Samassa tutkimuksessa<sup>42</sup> havaittiin kaksi yhtäaikaista halogeenisidosta ditiaanin kummastakin rikkiatomista (kuva 5.4 a). Haarautuneet sidokset muodostivat kiteeseen junaratamaisen rakenteen. Sen sijaan yhdisteen happianalogi, dioksaani muodosti vain yhden XB:n kummastakin akseptoriatomista (rakenne c) muodostaen lineaarisen kiderakenteen. Sidospituudet 3,38 Å ja 3,40 Å (rakenne a) olivat selvästi lyhyempiä kuin yhteenlaskettujen van der Waals -säteiden.<sup>42</sup> Kahteen suuntaan syntyneet sidokset ovat kuitenkin pitempiä kuin tioksaanin tai tiomorfoliinin (3,23 Å ja 3,17 Å) muodostamat yksittäiset I··S-sidokset. Ei kuitenkaan ole yllättävää, että yhden akseptorin jakaessa elektronitiheyttä kahden donorin kanssa yhden sijasta, on lopputuloksena venyneempi ja todennäköisesti myös heikompi sidos.<sup>43</sup>

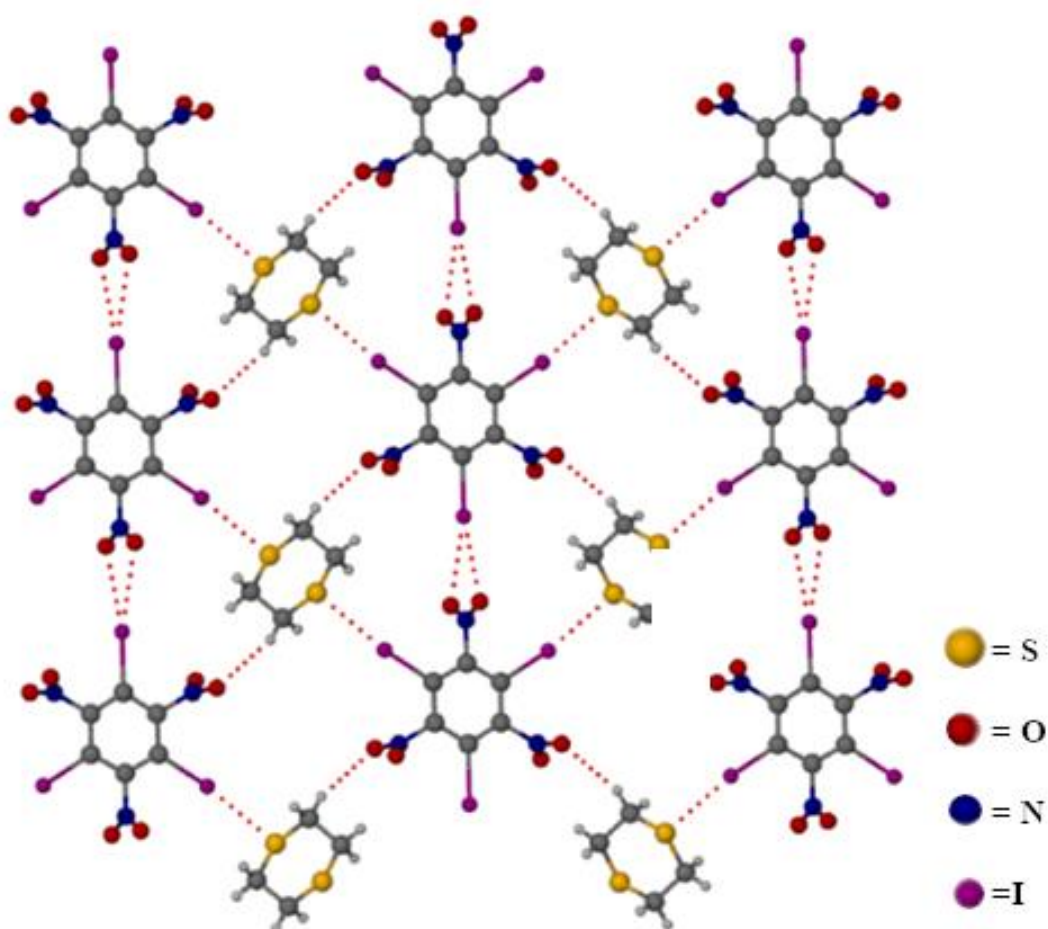


Kuva 5.4. 1,4- Ditiaanin (a), -tioksaanin (b) ja -dioksaanin (c) sitoutumista 1,3-DITFB:n kanssa. Reproduced from<sup>43</sup> permission from the Royal Society of Chemistry.

Ditiaanin kyky muodostaa useita halogeenisidoksia yhdestä rikkiatomista vaikuttaisi olevan sidonnainen halogeenisidosdonorin tyyppiin tai kiteytyskokeissa käytettyihin liuottimiin. Goud



*et al.*<sup>14</sup> on suorittanut tutkimuksia 1,3,5-trijodi-2,4,6-trinitrobentseenin (TITNB) ja erilaisten halogeenisidosakseptorien muodostamista rakenteista. Ditiaani muodostaa TITNB:n kanssa 3,126 Å mittaisia halogeenisidoksia 171° kulmassa yhdistäen näin TITNB-molekyylien NO...H-vetysidoksilla rakentuvia ketjuja (kuva 5.5). Sidokset ovat varsin lyhyitä, tutkimusryhmän mukaan lyhyempiä S...I-sidoksia esiintyi vain tioureaan ja TITNB:n muodostamista rakenteista. Rikkiatomit muodostavat vain yksittäisiä halogeenisidoksia donorin kanssa. Useaan kertaan sitoutunutta rikkiä havaittiin kuitenkin samassa tutkimuksessa tioureaan kanssa (kuva 3.3).<sup>14</sup>

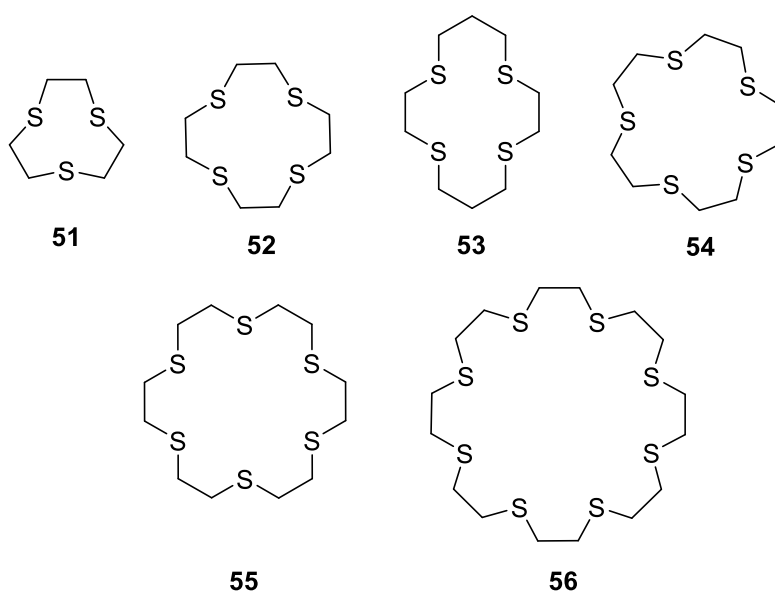


Kuva 5.5. 1,4-ditiaanin ja TITNB:n muodostamat I...S-halogeenisidosten ja N-O...H-vetysidosten muodostama kideranne. Reprinted with permission from Goud, N. R.; Bolton, O.; Burgess, E. C. and Matzger from<sup>14</sup>. Copyright 2016 American Chemical Society.



### 5.1.2 Tiokruunueetterit

Tiokruunueetterit ovat makrosyklisiä yhdisteitä, jotka sisältävät useita tioeetteriryhmiä ja ovat nimensä mukaisesti kruunueetterien rikkianalogeja. Muiden organosulfidien tavoin rikillä on systeemissä kaksi vapaata elektroniparia ja se toimii elektronitiheyden luovuttajana monissa erilaisissa kompleksinmuodostuksissa. Tiokruunueetterit ovat pehmeitä emäksiä ja niiden vaihteleva koko ja rikkiatomien määrä tekevät niistä monipuolisia ligandeja (kuva 5.6).<sup>44</sup>

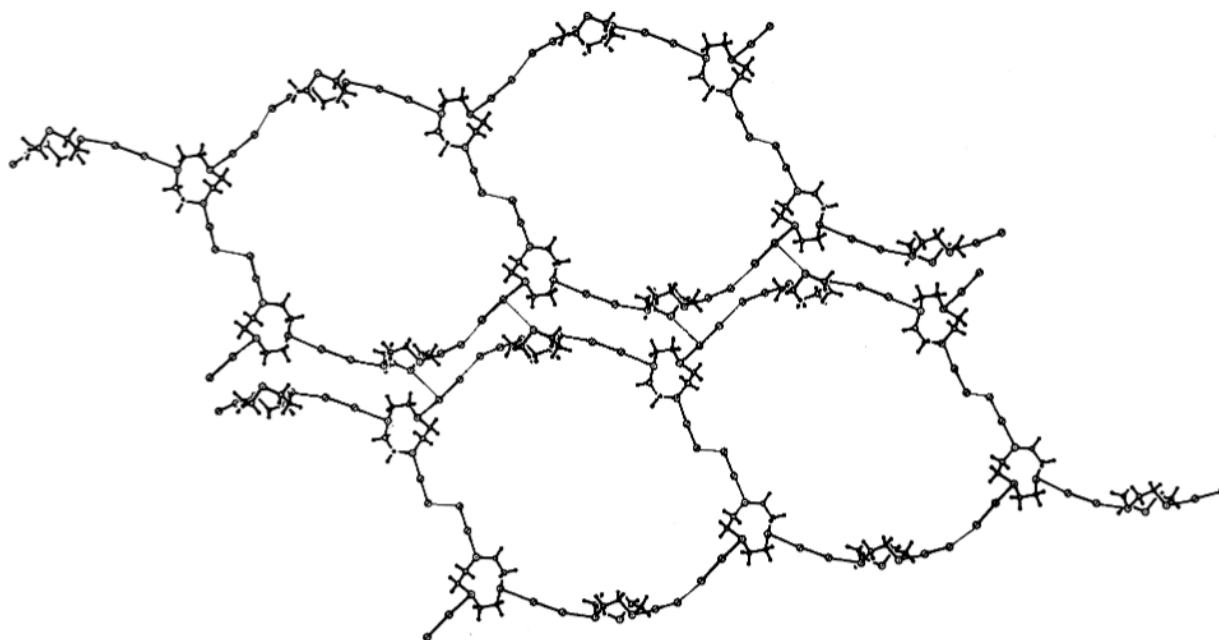


Kuva 5.6. Eri kokoisia tiokruunueettereitä **51–56**, joiden halogeenisitoutumista jodimolekyylin kanssa Blake *et al.*<sup>45–47</sup> on tutkinut.

Blake havaitsi 90-luvulla tiokruunueetterin **53** muodostavan komplekseja jodimolekyylin kanssa. Syntonit sitoutuvat toisiinsa päättymättömäksi ketjuksi 2,803 Å pituisin I··S-sidoksin I-I··S-kulman ollessa 177,71°. Systeemissä havaittiin samaan aikaan venymistä I-I-sidoksessa. Systeemeissä joissa jodi:akseptori-stoikiometriaa kasvatettiin, liittyvät ketjut toisiinsa I··S ja I··I-vuorovaikutuksin levymäisiksi rakenteiksi.<sup>45</sup>

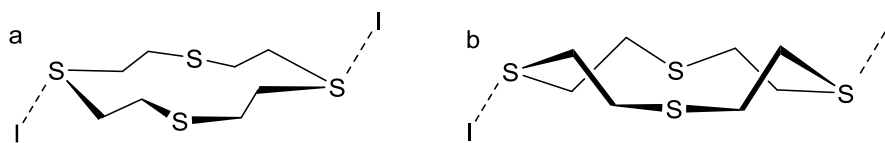
Sittemmin tutkimusta on laajennettu kattamaan joukkoa tiokruunueettereitä. Tiokruunueetterit halogeenisitoutuvat jodin kanssa melko universaalisti kokoeroista huolimatta. Tritia-9-kruunu-3 **51** on sarjan pienin tioeetteri, ja toimii kolmehampaisena halogeenisidosakseptorina muodostaen komplekseja I<sub>2</sub>-molekyylien kanssa (kuva 5.7). Akseptorien useat rikkiatomit tekevät kiderakenteista sangen monimutkaisia. Rakenteessa on havaittavissa kahdella eri tavalla sitoutuneita tiokruunueettereitä: toinen vuorovaikuttaa yhden, toinen kahden eri jodimolekyylin kanssa, jolloin donori-akseptori-systeemi järjestäytyy makrosykleiksi. Nämä rengasrakenteet linkittyvät yhteen I··S-vuorovaikutuksilla. Kokonaiskiderakenteessa

yhdisteen **51** makrosyklit muodostavat jodin kanssa yhteen linkittyneitä junaratamaisia ketjuja, jotka ovat sitoutuneet toisiinsa sekundäärisin halogeenisidoksin. Vastaavat homoleptiset makrosykliset rakenteet ovat hyvin yleisiä kaikilla 3-5-hampaisten tiokruunueetterien ja jodin 1:1-komplekseissa.<sup>46</sup>



Kuva 5.7. Tritia-9-kruunu-3:n **51** ja jodin pakkautumista kiderakenteessa. Jodimolekyylit muodostavat akseptorien kanssa makrosyklejä, jotka linkittyvät yhteen erillisen jodimolekyylin avulla. Reproduced from<sup>47</sup> permission from the Royal Society of Chemistry.

Tiokruunueetterien ja jodimolekyylin kompleksit voidaan luokitella niiden stoikiometrian mukaan. Kruunut tapaavat kuitenkin sitoutua vain tietyillä suhteilla, vaikka jodin määrää kasvatettaisiin suuremmaksi. Yleisin järjestäytyminen on 1:1 tiokruunueetteri:I<sub>2</sub>, jotka myös suuremmilla makrosykleillä **55** ja **56** muodostavat ketjurakenteita. Ketjujen samankaltaisuudesta huolimatta kokonaispakkautuminen ja kiderakenteen järjestys riippuu vahvasti kruunun taipumuksesta esiintyä tietyssä konformaatiossa. Tämä vaikuttaa paitsi kiderakenteeseen, myös systeemin liukoisuuteen. Esimerkiksi tetratia-12-kruunu-4·I<sub>2</sub> (yhdiste **52**) -kiteet pakkautuvat eri lailla riippuen kruunun konformaatiosta (kuva 5.8).<sup>47</sup>



Kuva 5.8. Kaksi tetratia-12-kruunu-4-konformaatiota, joista a on yleisin ja b harvinaisempi muoto. Konformaatio vaikuttaa olennaisesti syntyvään kokonaiskiderakenteeseen.

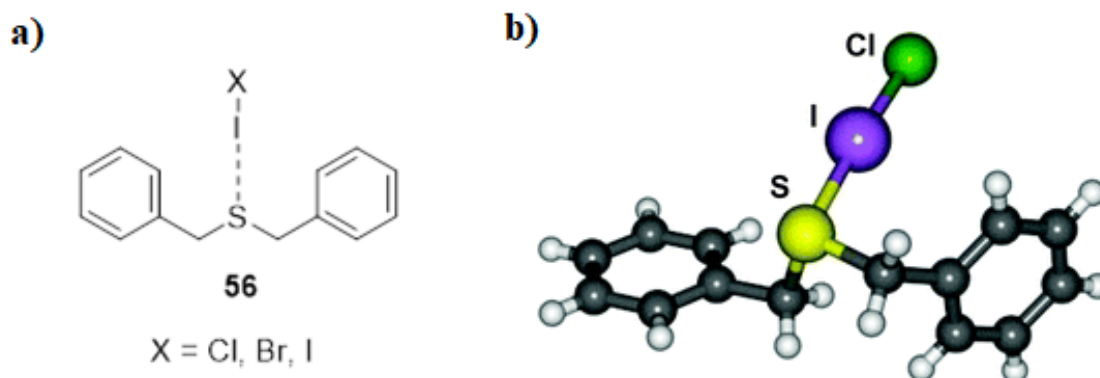
Erot kiinteän tilan rakenteissa ovat varsin suuria, sillä vaikka käytetyt ligandit ja stoikiometriset suhteet ovat rakenteissa tismalleen samat, on epäsymmetrisen rakenteen alkeiskoppi kolme kertaa niin suuri, kuin symmetrisen rakenteen sisältäen kolminkertaisen määrän atomeita pienempään verrattuna.<sup>46</sup>

Trendinä kaikissa tiokruunueetteri-jodi-rakenteissa ovat kiteen päättymättömät ketjurakenteet.  $I \cdots S$ -sidokset voivat muodostua rakenteeseen kahta erilaista geometriaa noudattaen. Geometriaan vaikuttaa ensisijaisesti  $I \cdots S$ -vuorovaikutuksen pituus: symmetrisessä rakenteessa sidokset ovat yhtä pitkiä ja epäsymmetrinen sisältää sekä pitkän, että lyhyemmän  $I \cdots S$ -sidoksen. Esimerkiksi tetratia-12-kruunu-4· $I_2$  (yhdiste **53**) -kiderakenne voi pakkautua kahdella tavalla. Symmetrisessä versiossa makrosyklin ja jodin muodostamat yksiköt pakkautuvat tornimaiseksi ketjuksi, jotka linkittyvät keskenään  $S \cdots I$ -vuorovaikutuksin. Epäsymmetrisessä rakenteessa muodostuvien ketjujen välille syntyvät  $S \cdots I$ -sidokset saavat aikaan levymäisiä rakenteita. Useiden sidoskohtien ansiosta kumpaakin tyyppiä havaitaan joskus samassa yksittäiskiteessä, esimerkiksi heksatia-18-kruunu-6· $I_2$ -kiteessä (yhdiste **55**).<sup>47</sup>

### 5.1.3 Muut tioetterit

Kuusikulmisiin heterosyklisiin tioettereihin verrattuna ovat muut tioetteriyhdisteet varsin tuntemattomia halogeenisidosakseptoreina. Niiden ja kruunutioetterien ohella on olemassa joitakin rikkisiltoja sisältäviä halogeenisidosakseptoreita, mutta usein halogeenisitoutuminen tapahtuu molekyyllisissä jostakin muusta ryhmästä, esimerkiksi tionista (luku 4.3).  $Sp^3$ -sitoutunut rikki on vähemmän aktiivinen kuin tioniryhmä, eikä siksi ole kovinkaan kilpailukykyinen sidoskohta. Lisäksi monimutkaisemmissa rakenteissa saattaa rikki jäädä sidoksen muodostamisen kannalta epäsuotuisaan asemaan, mikäli sidoskulmat eivät työnnä sitä tarpeeksi molekyylin ulkosyrjälle.

Tästä huolimatta Asseily *et al.*<sup>48</sup> tutkimuksessa on diaryylisten tioetterin **56** (kuva 5.9) huomattu muodostavan halogeenisidoksia useiden dihalogeenien kanssa. Tutkimuksen mukaan akseptori halogeenisitoutuu I-X (X = Cl, Br, I) -tyyppisten donorien jodiatomin kanssa varsin lyhyin sidospituuksin. Sidospituudet 2,78 Å, 2,61 Å, ja 2,57 Å lyhenevät donorin happamuuden kasvaessa Cl > Br > I ja sidoskulmat olivat 174–179°. Tutkimuksen kaikki onnistuneet kiderakenteet olivat stoikiometrialtaan 1:1 eikä tioetteriakseptori muodostanut kuin yhden halogeenisidoksen kerrallaan, poiketen näin 1,2-ditiaanista ja sen isomeereista.<sup>48</sup>



Kuva 5.9. a) Diaryylisten tioetterin **56** kaavakuva sen koordinaatiosta dihalogeenin jodiatomiin b) Akseptorin halogeenisidos I-Cl-donorin kanssa.

Reproduced from<sup>48</sup> with permission from the Royal Society of Chemistry.

## 5.2 Tiosyanaattianioni

Ioniset yhdisteet eivät ole tuntemattomia halogeenisidoksissa. Tähän asti käsitellyt ioninen/neutraali -systeemit ovat kaikki olleet haloniumioni/neutraali akseptori -systeemejä. Niiden ohella on olemassa ionisia systeemejä, joissa anioninen akseptori halogeenisitoutuu neutraalin donorin kanssa. 1,2-Dijoditetrafluoroetaanin ja erilaisten anionien sidoksia on tarkasteltu  $^{19}\text{F}$  NMR-spektroskopiolla, tutkimuksessa XB:ita muodostavat anionit voidaan asettaa järjestykseen halogeenisidoksen vahvuuden perusteella  $\text{I}^- > \text{Br}^- > \text{Cl}^- > \text{CN}^- > \text{SCN}^- > \text{NO}_3^-$ .<sup>39</sup>

$\text{SCN}^-$  eli tiosyanaatti-ioni on pieni lineaarinen halogeenisidosakseptori, jossa sekä rikki, että typpipää voivat toimia akseptoriatomeina. Tiosyanaatti luetaan pseudohalogeniksi, joka muistuttaa kemiallisesti halogeneja, ionina sen voikin laskea pseudohalidiksi. Kuten halogeenit, voi sekin toimia halogeenisidosakseptorina.<sup>49</sup> Vaikka tiosyanaatti muodostaa muihin anioneihin verrattuna melko heikkoja halogeenisidoksia, on sen vuorovaikutuksia jodidonoriin kanssa havaittu myös kiinteässä tilassa.<sup>39,50–52</sup> Sitä hyödynnetään kiderakenteiden ja kompleksinmuodostuksen ohella katalyysissä ja varauksensiirrossa.<sup>53,54</sup>

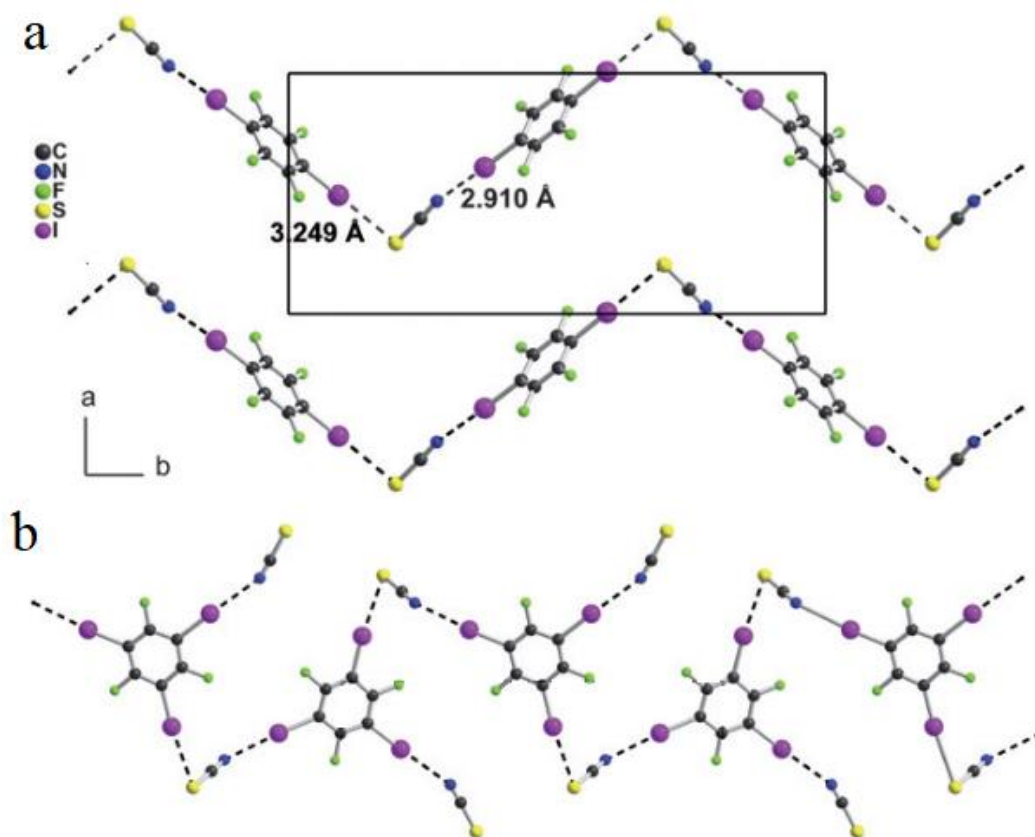
Tiosyanaatin halogeenisitoutuminen on samankaltaista kuin sen koordinoituminen ryhmän 12 metallien kanssa: sitoutuminen voi olla hyvinkin selektiivistä jompaankumpaan päähän, tai kaksihampaista riippuen anionin lähteestä ja sen sidoskumppaneista. Tämän lisäksi  $\text{I}\cdots\text{N}\equiv\text{C}$ - ja  $\text{I}\cdots\text{S}-\text{C}$ -kulmien riippuvan donorimolekyylin ominaisuuksista. Halogeenisidoksia on havaittu tetrajodieteenillä, tetrajoditiofeenilla ja *N*-metyylitetrajodipyrrolilla tehdyissä systemaattisissa kokeissa ja ne halogeenisitoutuivat kukin  $\text{SCN}^-$ :n kumpaankin pätyyn  $80\text{--}90^\circ$  ja  $150\text{--}170^\circ$  kulmassa.<sup>50–52</sup> Nämä ominaisuudet on havaittu jodidonoreilla, sen sijaan bromoformin kanssa tehdyissä kokeissa on halogeenisitoutumista havaittu ainoastaan rikkipään kanssa.<sup>49</sup>

Ionisena akseptorina tiosyanaatti-anionilla on oltava vastinioni ja käytetty kationi vaikuttaa olennaisesti tiosyanaattianionin kerakiteen geometriaan. Varsinkin suurikokoiset kationit voivat akseptorien ja donorien väliin jäädessään aiheuttaa steeristä estettä ja näin estää monimutkaisempien rakenteiden muodostumista. Kationia valitessa on myös huomioitava, onko se itsessään taipuvainen esimerkiksi vetysidoksien muodostamiseen.<sup>39</sup>

Cauliez *et al.*<sup>39</sup> ovat tutkineet tiosyanaatti-ionin kykyä muodostaa useita halogeenisidoksia yhdestä atomista. Tiosyanaatin tetrabutyyliammonium- ja tetraetyyliammoniumsuoloja kiteytettiin yhdessä DITFB:n isomeerien **1A**, **1B** ja **1C**, sekä *sym*-trijoditrifluoribentseenin **3** kanssa. Tuloksena saatiin kuusi erilaista kiderakennetta 1:1 stoikiometrialla. Kiderakenteet

saatiin selvitettyä kaikissa tetraetyyliammoniumsuoloilla tehdyissä kokeissa, mutta tetrabutyyliammoniumsuola ei muodostanut kiteitä donorien **1B** ja **1C** kanssa.<sup>39</sup>

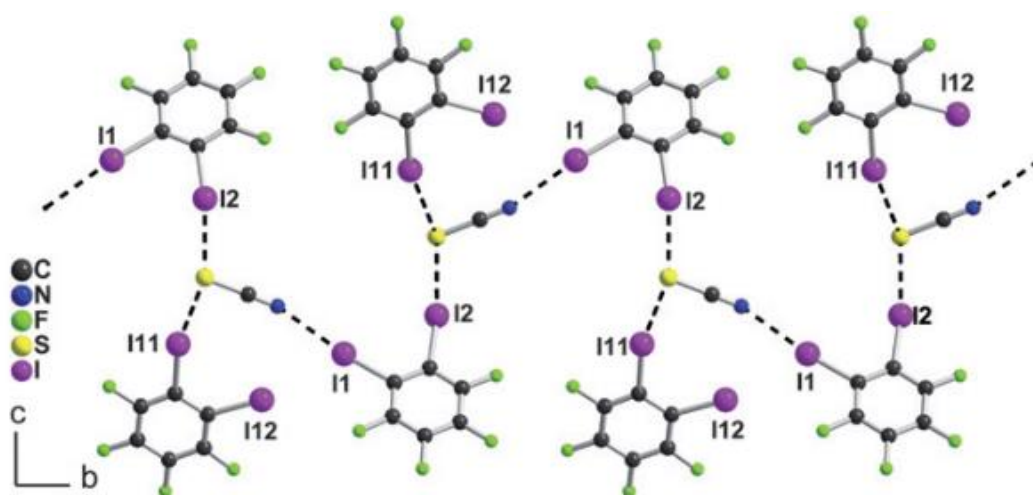
Tutkimuksessa havaittiin *tert*-butyyliammoniumtiosyanaatin tuottavan kaksihampaisia tiosyanaattiakseptoreja sekä donorien **1A** ja **3** kanssa (kuva 5.10). Molemmissa rakenteissa tiosyanaatti sitoutuu donorien kanssa sekä typestä, että rikistä muodostaen päättymättömiä ketjuja. Ketjut ovat erillään toisistaan, koska suurikokoinen kationi jää kiteessä niiden väliin estäen ketjujen välisen vuorovaikutuksen. Donorilla **3** kolmas jodimolekyyli on sitoutunut kolmanteen tiosyanaattiin, joka puolestaan linkittää ketjut yhteen hieman heikommilla halogeenisidoksilla (kuva 5.10 b). Sen sijaan tetraetyyliammoniumsuolasta peräisin olevan anionin kanssa donori **3** muodostaa kuvan 5.8 a mukaisia ketjurakenteita, jossa tetraetyyliammonium sitoutuu donorin kolmanteen jodiin ja estää tiosyanaattia muodostamasta halogeenisidosta sen kanssa.<sup>39</sup>



Kuva 5.10. Tiosyanaattianionin halogeenisitoutumista. a) Donori **1A** ja tiosyanaattianioni sitoutuvat kumpikin molemmista päistä muodostaen toisistaan erillisiä ketjuja.

b) Donori **3** sitoutuu anioniin kolmesta asemasta, jolloin ketjujen välille syntyy heikko vuorovaikutus. Reproduced from<sup>39</sup> with permission from the Royal Society of Chemistry.

Muut tetraetyyliammoniumtiosyanaattikokeet tuottivat rakenteita, joissa tiosyanaatti toimii monihampaisena akseptorina muodostaen useita halogeenisidoksia rikkipäästään. Pienemmän kationin kanssa steerinen este ei ole yhtä suuri ja pienet tiosyanaatti-ionit pääsevät vuorovaikuttamaan donorien kanssa useasta suunnasta. 1,2-DITFB:n **1C** kanssa  $\text{SCN}^-$  muodostaa ketjurakenteita, joissa rikki on halogeenisitounut kahden donorin kanssa typen sitoutuessa yhteen (kuva 5.11). Sen sijaan 1,3-DITFB:ta käytettäessä typpi jää vapaaksi rikin muodostaessa edelleen kaksi erillistä halogeenisidosta. Myös tässä sitoutumistyyppissä rikin halogeenisidokset ovat  $90^\circ$  tiosyanaatti-ionin suhteen ja keskenään lähes  $180^\circ$  kulmassa. Sarjan monimutkaisin yksikkö ilmenee 1,4-DITFB:n toimiessa donorina. Tiosyanaattianionin rikki muodostaa samaan aikaan halogeenisidoksen kolmen donorin kanssa typen toimiessa samaan aikaan sidosakseptorina. 1,4-DITFB jättää eniten tilaa donoriatomien välille, jolloin steerinen este pienenee entisestään sallien monimutkaisemman halogeenisidossysteemin.<sup>39</sup>



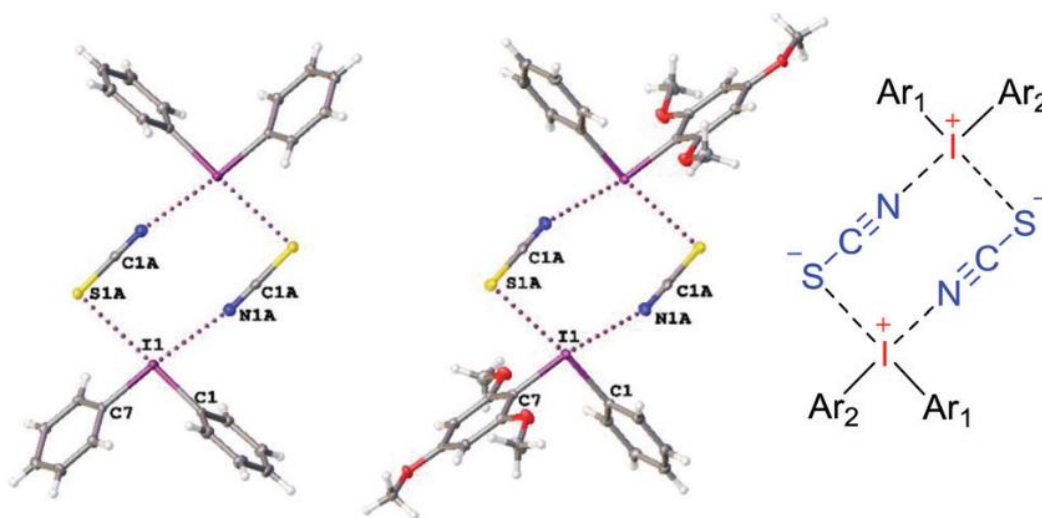
Kuva 5.11. Tiosyanaattianioni monihampaisena halogeenisidosakseptorina. Sekä rikki, että typpi muodostavat toisitaan erillisiä halogeenisidoksia donorin kanssa

Reproduced from<sup>39</sup> with permission from the Royal Society of Chemistry.

Cauliez *et al.*<sup>39</sup> tutkimustuloksissa erikoista on typen vuorovaikutus kahden jodidonorin kanssa, 1,4-DITFB:n kiderakenteessa typpi näyttäisi sitoutuneen jodiin epätavallisessa, lähes  $90^\circ$  kulmassa. Viger-Gravel *et al.*<sup>17</sup> on suorittanut jatkotutkimuksia hyvin samanlaisille halogeenisidossysteemeille. Tutkimuksessa mitattiin hyvin samanlaisia geometrioita, kuin aikaisemmassa tutkimuksessa. Rikki muodostaa esimerkillisiä halogeenisidoksia kaikkien donorien kanssa. Typen sitoutuminen on poikkeuksellisempaa, koska sen ei pitäisi muodostaa kuin yksi XB kerrallaan. Tyyppistä syntyviä halogeenisidoksia esiintyy sekä Cauliez *et al.*<sup>39</sup>, että Viger-Gravel *et al.*<sup>17</sup> tutkimuksista ja kumpikin raportoi vastaavasta epätavallisesta käytöksestä.

On kuitenkin hyvin todennäköistä, ettei typen vuorovaikutus jodin kanssa ole tässä tapauksessa varsinainen halogeenisidos. Kuten aikaisemmin todettiin,  $\text{SCN}^-$  voi tietyn donorin kanssa muodostaa halogeenisidoksia vain rikkipäästä jättäen typen vapaaksi. Systeemi 1,4-DITFB:n kanssa voi olla samantapainen ja  $\text{N}\cdots\text{I}$ -sidoks onkin tässä tapauksessa todennäköisesti jokin muu heikko vuorovaikutus.<sup>54</sup> On myös epäilty, että tiosyanaatti voi kompleksissa halogeenisitoutua typen elektroniparien sijasta sen kaksoissidoksen  $\pi$ -elektronien avulla.<sup>17</sup> Typen erikoinen käytös ei vaikuta rikkiin, joka muodostaa halogeenisidoksia johdonmukaisesti monien eri donorien kanssa tehden siitä varsin luotettavan XB-akseptorin.<sup>39,54</sup>

Kuten aikaisemmissa esimerkeissä demonstroitiin, lineaarinen tiosyanaatti-ioni on omiaan ketjumaisten kiderakenteiden muodostamiseen. Rikin omalaatuiset siduskulmat mahdollistavat kuitenkin myös hieman erikoisempia kiderankenteita. Diaryylijodoniumissa jodi(III) on hypervalentilla tilalla,  $\text{Ar-I}^+-\text{Ar}$  -kationissa jodiin muodostuu kaksi  $\sigma$ -aukkoa, jotka pystyvät vuorovaikuttamaan yhtäaikaaisesti kahden tiosyanaattianionin kanssa. Tuloksena on kuvassa 5.12 esitetty kolmiytiminen haloniumsidoks.



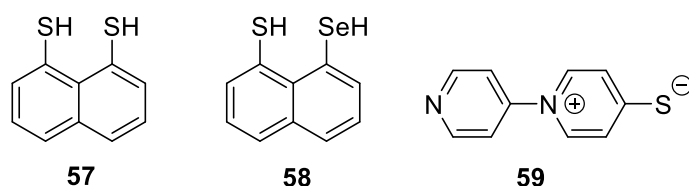
Kuva 5.12. Haloniumsidoksia hypervalentin jodin ja tiosyanaatin välillä. Reproduced from<sup>55</sup> with permission from the Royal Society of Chemistry.

Vaikka haloniumsidoksia poikkeakin tyypillisestä halogeenisidoksesta ovat diaryylijodoniumin ja tiosyanaattianionin muodostamat rakenteet hyvin tyypillisiä verrattuna muihin tiosyanaatin muodostamiin halogeenisidoksidokiderakenteisiin. Sekä typi, että rikki toimivat samanaikaisesti halogeenisidosakseptoreina ja siduskulmat ovat tyypilliset noin  $180^\circ$  ja  $90^\circ$  astetta. Rakenteseen muodostuu tällöin keskenään symmetrisiä heterotetrameereja, joiden kanssa isostruktuurialaisia kiderakenteita on valmistettu myös negatiivisten halogeeni-ionien avulla.<sup>55</sup>



### 5.3 Tiolit ja tiolaatit

Merkittävä osa  $sp^3$ -hybridisoituneista rikkiakseptoreista kuuluu tioetterien ryhmään. Sen sijaan tiolit, joissa on C-S-C-rakenteen sijasta C-SH-ryhmä, eivät ole järin tunnettuja halogeenisitoutumisestaan. Manna ja Mugesh ovat havainneet tioli- ja selenolisubstituoitujen naftaleenien **57** ja **58** (kuva 5.13) osallistuvan tyroksiinin jodinsiirtoreaktioon halogeenisidosvälivaiheen kautta. Systemin halogeenisidos on kuitenkin vain hetkellinen ja johtaa tioliryhmän deprotonoitumiseen. S...I-Halogeenisidos negatiivisesti varautuneesta tiolaattiryhmästä onkin selvästi protonoituneesta rikistä muodostuvaa vahvempi, sidosenergia yhdisteelle **57** 20,71 kcalmol<sup>-1</sup> vs. 74,32 kcalmol<sup>-1</sup> ja yhdisteelle **58** 5,04 kcalmol<sup>-1</sup> vs 55,72 kcalmol<sup>-1</sup>. Akseptorien halogeenisitoutumiseen vaikuttaa myös samanaikainen intramolekulaarinen kalkogeenisidos substituenttien välillä. Sekä Mannan ja Mugeshin<sup>57</sup> kokeellinen, että Fortino *et al.*<sup>58</sup> suorittaman laskennallisen tutkimuksen perusteella tioli deprotonoituu tiolaatiksi joko osittain tai kokonaan reaktion aikana.<sup>56,57</sup>



Kuva 5.13. C-S(H) -rakenteita sisältäviä halogeenisidoskaseptoreja, yhdisteet **57** ja **58** sisältävät neutraaleja tioliryhmiä, yhdisteessä **59** C-S-rakenne on varautunut tiolaattis

Suurin osa neutraaleista kaksihampaisista  $sp^3$ -rikkiakseptorimolekyyleistä sisältää C-S-C-rakenteita.<sup>16</sup> Rikin sijainti ei aina ole molekyylien välisten vuorovaikutusten kannalta ihanteellinen, koska keskellä rakennetta sijaitseva akseptoriatomi on altis steeriselle estymiselle. Kuten aikaisemmin esitettiin, tiolaatti on varsin heikko halogeenisidosakseptori. Näistä syistä XB-akseptori, jossa rikki on tioetteriä vapaammassa asemassa tiokarbonyylin tapaan, mutta jonka elektronitiheyttä on kasvatettu esimerkiksi negatiivisella osittaisvarauksella, on varsin kiinnostava tutkimuskohde. Steerisen esteen puuttuminen yhdessä korkean elektronitiheyden kanssa sallii todennäköisesti myös usean halogeenisidoksen muodostumisen yhdestä rikkiatomista. Tällaisiin ionisiin akseptoreihin lukeutuu tiosyanaatti-ioni, jonka kaksihampaista sitoutumista käsiteltiin luvussa 5.2. Ionisen akseptorin kohdalla ongelmaksi nousee kuitenkin sen mukana kulkeva vastinioni, joka vaikuttaa kiderakenteen muodostumiseen ja pakkautumiseen. Jos negatiivisesti varautunutta rikkiä halutaan käyttää

halogeenisidosakseptorina, on siis pohdittava, millä tavalla varauksen neutralointi vaikuttaa syntyvään kiderakenteeseen.

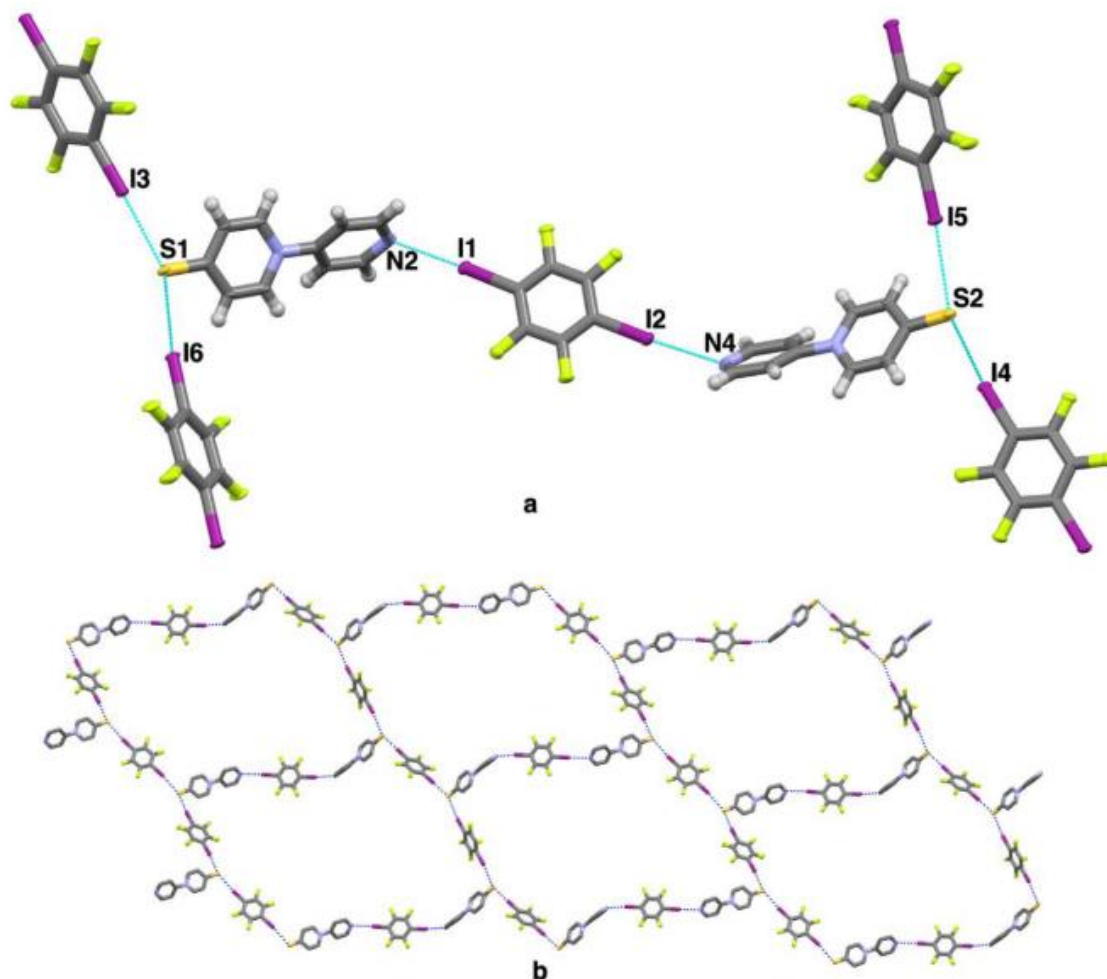
Edellä mainittuihin ongelmiin vastaa Ding *et al.*<sup>16</sup> kehittämä neutraali kaksihampainen halogeenisidosakseptori, jossa rikki on tiolin sijasta negatiivisesti varautunut tiolaattiryhmä ja yhtä lailla halogeenisitoutumiseen soveltuva pyridiinirengas. Positiivisesti varautunut typpi ei muodosta halogeenisidoksia. Valmistetussa 1-(4-pyridyyli)-4-tiopyridiinissa (PTP) **59** yhdistyvät  $sp^2$ -N ja  $sp^3$ -S akseptorikohdat, jolloin siinä on tiosyanaattianionin lailla vapaa, sitoutumiseen sopiva rikki- ja typpipää. Näiden ominaisuuksien ansiosta PTP on kaksihampainen, neutraali halogeenisidosakseptori.<sup>16</sup>

PTP:n rakenteessa on useita etuja verrattuna yleisimpiin  $sp^3$ -S-akseptoreihin, vapaa tiolaatti rakenteen päässä ei ole yhtä altis steerisille esteille, kuin tioetteriryhmä. Toisin kuin tiosyanaatti-anioni, PTP on kokonaisvaraukseltaan neutraali kahtaisioni, jonka ansiosta kationin vaikutusta kiderakenteessa ei tarvitse huomioida.<sup>16</sup>

Kuten tiosyanaatin ominaisuuksia käsitellessä havaittiin, erilaiset sidoskohdat muodostavat samassa molekyylissä erilaisia halogeenisidoksia. Myös PTP:ssa typpi kykenee muodostamaan yhden lineaarisen sidoksen donorin kanssa siinä missä rikki pysyy sitoutumaan samanaikaisesti kahden donorin kanssa. PTP:n halogeenisitoutumista on tutkittu 1,4-DITFB:n **1A**, jodipentafluoribentseenin **2** ja 1,4-dijodibentseenin (DIB) kanssa.<sup>16</sup>

Systeemi, jossa halogeenisidoksia syntyy akseptorin kummastakin sidoskohdasta, on havaittu vahvalla 1,4-DITFB-donorilla. Tällöin rikki on sitoutunut kahteen ja typpi yhteen donoriin, jotka puolestaan sitoutuvat seuraaviin akseptoreihin toisella jodiatomilla. Sidokset muodostavat renkaan, jossa osallistuu 12 molekyyliä, jossa donorit ja akseptorit vuorottelevat. Yhteen linkittyneet renkaat saavat aikaan aaltoilevan verkkomaisen kiderakenteen (kuva 5.14). Muilla tutkimuksessa käytetyillä donoreilla ei olla samanlaista sitoutumista jokaisesta mahdollisesta asemasta. Jodipentafluoribentseenin kanssa halogeenisidoksia muodostuu pelkästään rikkiatomista typen osallistuessa vain heikkoon yksiköitä sitovaan C-H...N-vetysidokseen. Tilanne on lähes päinvastainen 1,4-dijodibentseenin kompleksissa, jossa halogeenisidos muodostuu vain tpeestä rikin osallistuessa heikkoon C-H...S-vetysidokseen. Vertailemalla kompleksien pysyvyyttä eri lämpötiloissa on typen havaittu muodostavan stabiilimpia XB:a kuin rikki. Todennäköisesti N...I-sidos stabiloi rakennetta hieman rikkiin syntyvää sidosta paremmin. Tpeestä muodostuvien halogeenisidosten havaittiin myös olevan vahvempia, kuin rikistä muodostuvien. Systeemien  $R_{XB}$ -arvon perusteella vahvin halogeenisidos muodostuu

typen ja jodin välille dijodibentseenillä ( $R_{XB} = 0,839$ ) ja heikoin kahdesti sitoutuneen rikin ja jodin välillä ( $R_{XB} = 0,819$ ) Kummankin tyyppiset XB:t ovat kuitenkin varsin vahvoja.<sup>16</sup>



Kuva 5.14. a. PTP:n ja 1,4-DITFB:n halogeenisidokset, b. yksiköiden makrosyklit ja niiden yhdessä muodostama verkkomainen kiderakenne. Reproduced from<sup>16</sup>. This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

Edellä käsiteltyjen kokeiden perusteella halogeenisidos muodostuu suhteellisen selektiivisesti PTP:n eri akseptorikohtiin. Rikki ei muodosta halogeenisidoksia heikoimman donorin, DIB:n, kanssa, mutta vahvin donori IPFB halogeenisitoutuu vain rikin kanssa. Vahvuudeltaan keskimmainen donori taas pystyy halogeenisitoutumaan kummankin akseptorikohdan kanssa. Selektiivisyys ei ole yhdenmukainen HSAB-teorian kanssa: IPFB:n kova jodiatomi valitsee sidoskohdaksi pehmeän rikin. Todennäköisemmin sitoutumiseen vaikuttavat systeemissä esiintyvät muut heikot vuorovaikutukset, jotka ovat myös tärkeässä asemassa kiteiden pakkautumiseen ja syntyviin geometrioihin.<sup>16</sup>

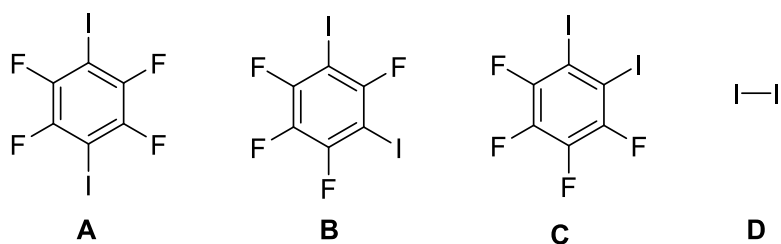
## KOKEELLINEN OSA

### 6 Työn tarkoitus

Kokeellisen työn aikana valmistettiin useita tioureyksiköitä sisältäviä yhdisteitä, joilla on mahdollisuus toimia halogeenisidosakseptoreina. Tutkimuksen aikana valmistettiin sekä entuudestaan tunnettuja, että raportoimattomia yhdisteitä, keskittyen kuitenkin jälkimmäisiin. Monien tioureyhdisteiden on havaittu muodostavan halogeenisidoksia.<sup>18</sup> Tiokarbonyyli on kahden NH-ryhmän konjugoima ja sisältää runsaasti sidoksen vaatimaa elektronitiheyttä. Usean akseptorikohdan avulla yhdisteet voivat ainakin teoriassa muodostaa varsin monimutkaisia ja kiinnosotavia kiderakenteita, varsinkin monihampaisten donorien kanssa. Tutkimusprojektin aikana valmistettiin useita reseptoreita samasta välituotteesta. Vaihtamalla yhdisteen sivuketjua voidaan tutkia niiden vaikutusta yhdisteen käyttäytymiseen.

Tioureat syntetisoitiin pääosin bentsyylistä bromideista korvaamalla bromiyksikkö isotiosyanaatilla ja antamalla sen reagoida edelleen amiinien kanssa. Työn aikana valmistettiin sekä suhteellisen yksinkertaisia bentseenipohjaisia molekyyliä, että makrosyksilisiä resorsinarenikavitendejä. Amiiniaddition käyttö teki reaktiotuotteiden varioinnista helppoa varsin miedoissa olosuhteissa. Myrkyllisempiä lähtöaineita, kuten rikkihiiltä jouduttiin käyttämään vain muutamassa reaktiossa työn aikana. Valmiit yhdisteet karakterisoitiin NMR- ja massaspektrometreillä.

Synteesien suhteen työ onnistui pääosin hyvin. Varsinkin yksinkertaisempia reseptoreja onnistuttiin valmistamaan useilla eri sivuketjuilla. Valmiista yhdisteistä yritettiin kasvattaa kiteitä sekä puhtaana tuotteena, että jodia sisältävien yhdisteiden kanssa. Jodiyhdisteet A-D (kuva 7.1) ovat kaikki tunnettuja halogeenisidosdonoreita, joiden käyttämisellä pyrittiin tutkimaan uusien yhdisteiden mahdollista halogeenisitoutumista. Tavoitteena oli selvittää donorien ja akseptorien muodostama kiderakenne, ja todistaa valmistettujen yhdisteiden toimivan halogeenisidosakseptoreina. Lisäksi akseptoreita yritettiin kiteyttää halogeenitetrametyyliammoniumhalidien kanssa (halideina jodi, bromi ja kloori) reseptorien anionien tunnistusominaisuuksien tutkimiseksi.



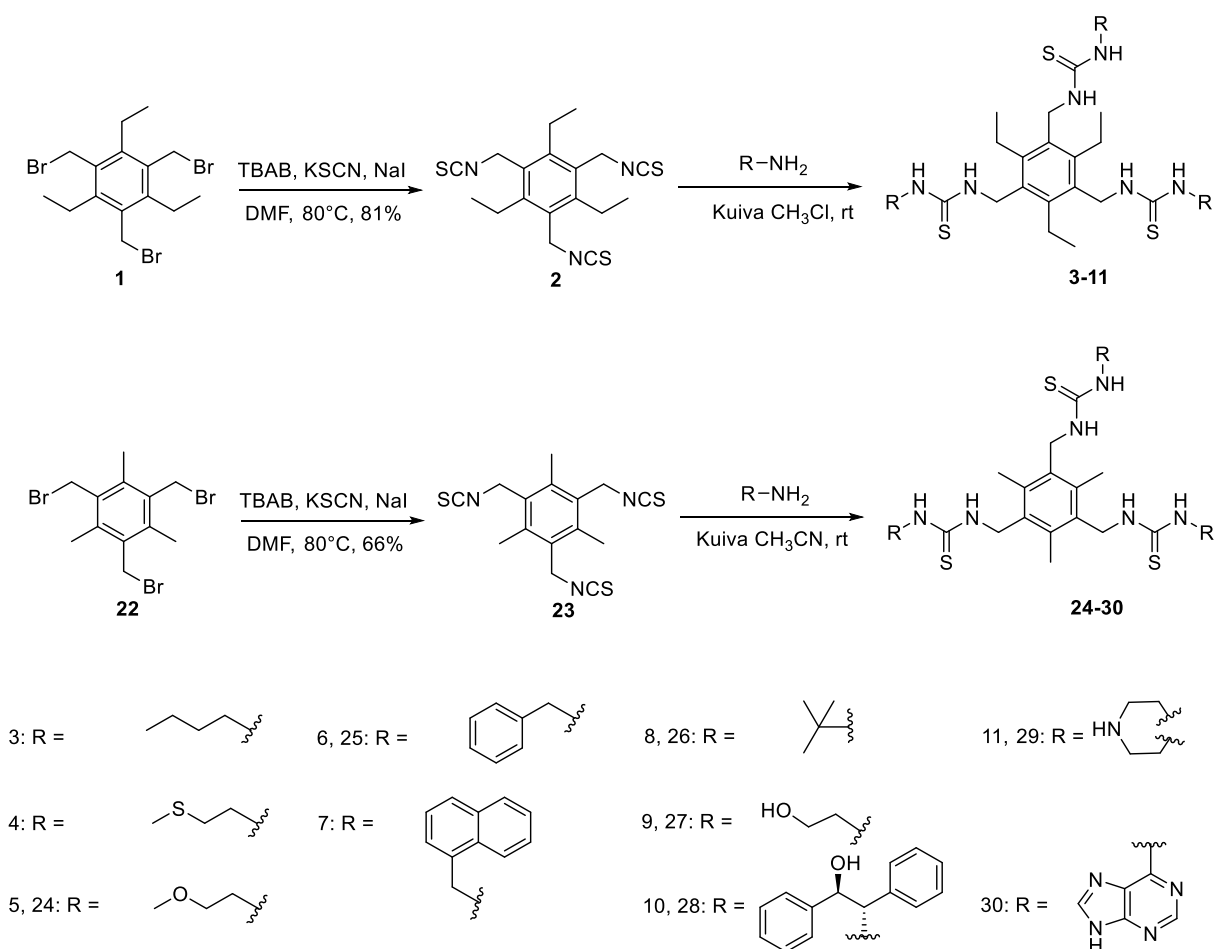
Kuva 6.1. Kiteytyksissä käytetyt halogeenisidosdonorit.

Kiteiden kasvattaminen osoittautui hankalaksi; yhdisteiden suuri koko ja tioureaan huono liukoisuus orgaanisiin liuottimiin rajasivat käyttökelpoisten liuottimien määrää. Suurin osa kiteytyskokeista jouduttiin tekemään dimetyyliformamidissa ja kiderakenteen määrittämiseen kelpaavia kiteitä saatiin kasvatettua vain joitakin. Anionien tunnistuskokeet eivät tuottaneet haluttuja kiteitä. Onnistuneita mittauksia käytettiin yhdisteiden karakterisoitiin, ja muodostuneiden halogeenisidosten tunnistamiseen määrittämällä niiden kiderakenne röntgendiffraktiometrillä. Tämän perusteella valmistetut reseptorit vaikuttaisivat toimivan halogeenisidosakseptoreina. Useampien onnistuneiden kiteiden kasvattamiseen olisi tarvittu enemmän aikaa.

## 7 Reseptorien synteesi

Työssä valmistettiin neljään ryhmään jaettuja bentseeni- ja resorsinareenipohjaisia tioureayksiköitä sisältäviä reseptorimolekyylejä: kolmihaaraisia, nelihaaraisia ja kuusihaaraisia bentseenipohjaisia reseptoreja ja kahdenlaisia resorsinareenikavitandipohjaisia reseptoreja. Yksityiskohtaiset synteetikuvaukset on esitetty luvussa 9, mitatut NMR- ja MS-spektrit on esitetty liitteissä. Esitystavan selkeyttämiseksi molekyylien numerointi esitetään kokeellisessa osassa alkaen numerosta 1.

## 7.1 Kolmihaaraisten reseptorien synteesi



Kaavio 7.1. Kolmihaaraisten reseptorien synteesireitit.

Yhdisteet **3,4, 6-10** ja **24-27** valmistettiin onnistuneesti Akhtar *et al.*<sup>58</sup> aikaisempaa tutkimusta mukaillen (kaavio 7.1). Kummankin synteesin ensimmäisessä vaiheessa natriumjodidi katalysoi bromin korvautumisen tiosyanaatilla, TBAB:in tehtävä oli helpottaa kaliumtiosyanaatin liukoisuutta orgaaniseen liuottimeen. Bromin korvausreaktion edesauttamiseksi kaliumtiosyanaattia käytettiin 2,5 ekvivalenttia kutakin bromisubstituenttia kohden. Ylimääräinen TBAB poistettiin suodattamalla valmis reaktioseos ohuen silikageelikerroksen läpi. Reaktioseos laimennettiin vedellä DMF:n poistamiseksi ja yhdisteet **2** ja **23** eristettiin etyyliasetaatin avulla ja kuivattiin vakuudessa. Kummankin yhdisteen kohdalla haastavimmaksi vaiheeksi osoittautui liuottimen poisto. Veden lisäksi huolimatta seokseen jäi aina jonkin verran DMF:aa, jonka huono haihtuminen teki tuotteen kuivaamisesta hidasta.

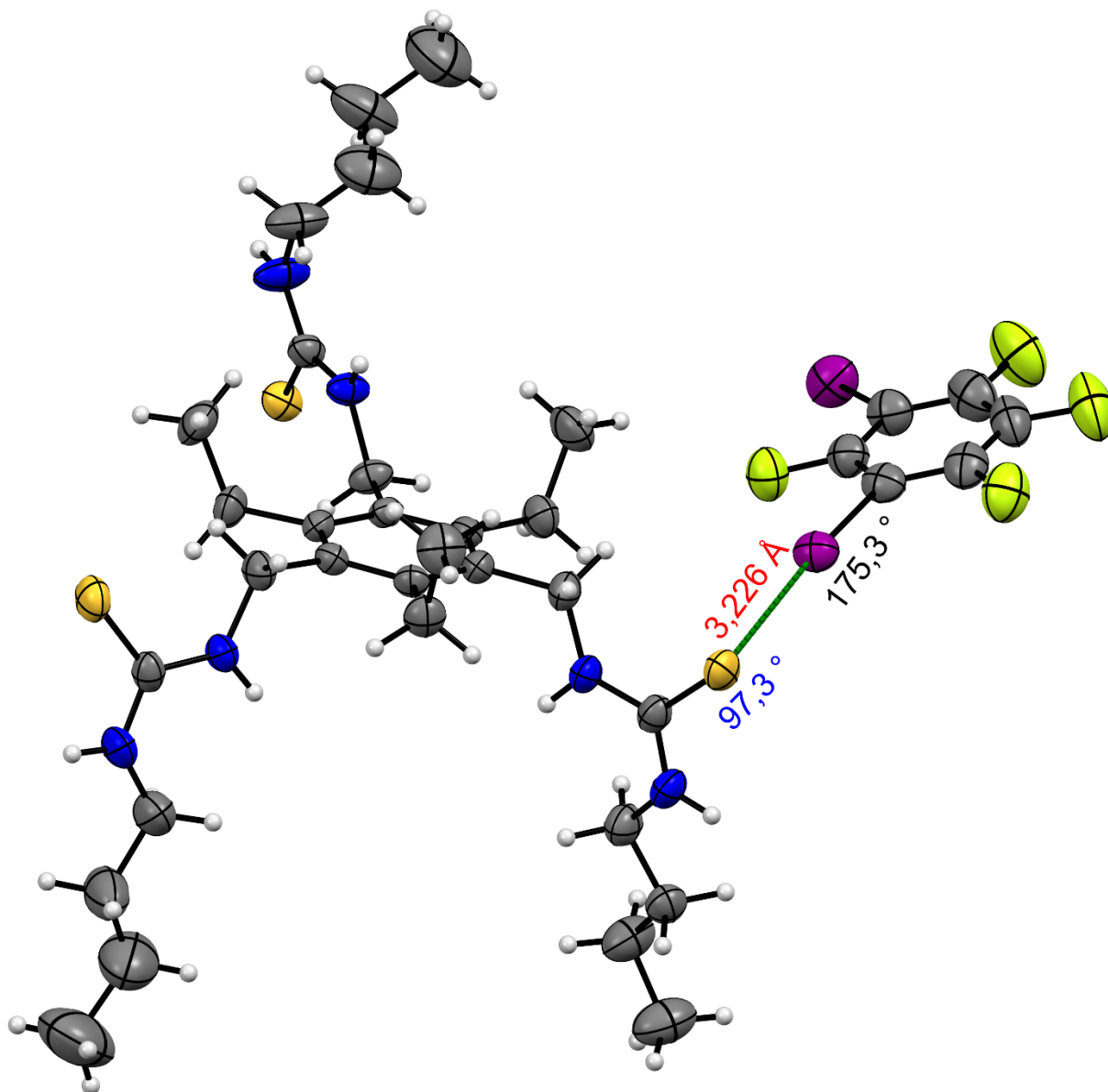
Molempien synteesien toinen vaihe suoritettiin kuivissa olosuhteissa argonatmosfäärissä. Haluttu sivuketju liittyy lähtöaineen isotiosyanaattiryhmään amiinin additioreaktiolla muodostaen samalla halutun tioureayksikön. Reaktiossa liuottimena käytettiin kuivaa

asetonitriiliä tai kloroformia lähtöaineen liukoisuuden mukaan. Yhdisteet **3**, **4**, **6–9** ja **24–26** saostuivat reaktioseoksesta, joka saatiin kerättyä varsin puhtaina melko hyvin saannoin. Kiinteitä amiineja ja piperatsiinia käytettäessä sakkaa ei muodostunut (tuotteet **10**, **11**, ja **28–30**) jolloin liuotin tuli poistaa ja kiinteät lähtöaineet erottaa tuotteesta silikageelin läpi suodattamalla. Tuotteisiin jäi kuitenkin kaikissa tapauksissa jäljelle lähtöainetta ja puhdistuksen vuoksi myös osa tuotteesta todennäköisesti hävisi käsittelyn aikana.

Reaktio toimii siis parhaiten ja vaatii vähemmän jatkokäsittelyä, kun lähtöaineena voidaan käyttää nestemäisiä amiineja ja tuote ei liukene käytettyyn liuottimeen. Saannot ovat tyypillisesti parempia metyyliisivuketjullisissa yhdisteissä. Lähes kaikissa tapauksissa lähtöaineen **23** reagoivat amiinit reagoivat suhteellisen hyvin myös lähtöaineen **2** kanssa. Poikkeuksena tähän on yhdiste **5**, jota ei lukuisista yrityksistä huolimatta onnistuttu valmistamaan kuin häviävän pieni määrä.

Kaikista onnistuneista synteesituotteista yritettiin kasvattaa kiteitä donoreilla **A**, **B**, **C** ja **D** eri stoikiometriolla (D:A 1:1, 2:1, 3:1). Kuten jo aikaisemmin todettiin, yhdisteet jouduttiin kiteyttämään DMF:sta. Kiteytyminen oli tämän vuoksi todella hidasta, ja työn aikana vain yksi ehti kiteytyä. Yhdisteen **3** 2:1 kiteissä havaittiin akseptorimolekyylin ja 1,3-DITFB **B**:n halogeenisidoksia (kuva 7.1). Kiderakenteessa donorin kumpikin jodi muodostaa halogeenisidoksen rikin kanssa, jolloin systeemissä on neljä erillistä halogeenisidosta. Akseptorin yksi rikki osallistuu kahteen halogeenisidokseen, loput kaksi yhteen. Kaikki kiderakenteesta mitatut S...I-vuorovaikutukset ovat selvästi lyhyempiä, kuin atomienyhteenlasketut van der Waalsin säteet (3,226 Å, 3,312 Å, 3,305 Å, 3,327 Å). Pisin vuorovaikutus esiintyy rikillä, joka on halogeenisitoutunut yhtäaikaisesti kahden donorin kanssa. Sidosten  $R_{XB}$ -arvot ovat välillä 0,85–0,88, eli halogeenisitoutuminen on kiderakenteessa varsin vahvaa. Systeemin sidoskulmat ovat odotusten mukaiset: C=S...I-akseptorikulmat ovat systemaattisesti lähellä suoraa 90° kulmaa ja sidoskulmat ovat lähes lineaarisia. Kahdesti halogeenisitoutuneen rikin XB:t ovat keskenään 159,88° kulmassa. Tioureaan ja 1,3-DITFB:n välisiä halogeenisidoksia on käsitelty esimerkiksi Peloquin *et al.*<sup>32</sup> tutkimuksissa. Dimetyyliotioureaan ja **B**:n XB:t ovat pituudeltaan (3,329 Å ja 3,288 Å) samaa suuruusluokkaa, kuin yhdisteelle **3** mitatut sidokset. Dimetyyliotiourea muodostaa systemaattisesti kaksi halogeenisidosta yhdestä rikkiatomista noin 170° kulmassa toisistaan.<sup>32</sup> Yhdisteen **3** halogeenisidokset ovat sekä pituuksiltaan, että sidoskulmiltaan vertailukelpoisia aikaisempien tutkimusten kanssa. Sekä yksittäiset, että samasta akseptorikohdasta syntyneet XB:t ovat ominaisuuksiltaan odotusten mukaisia. On todennäköistä, että muutkin valmistetut

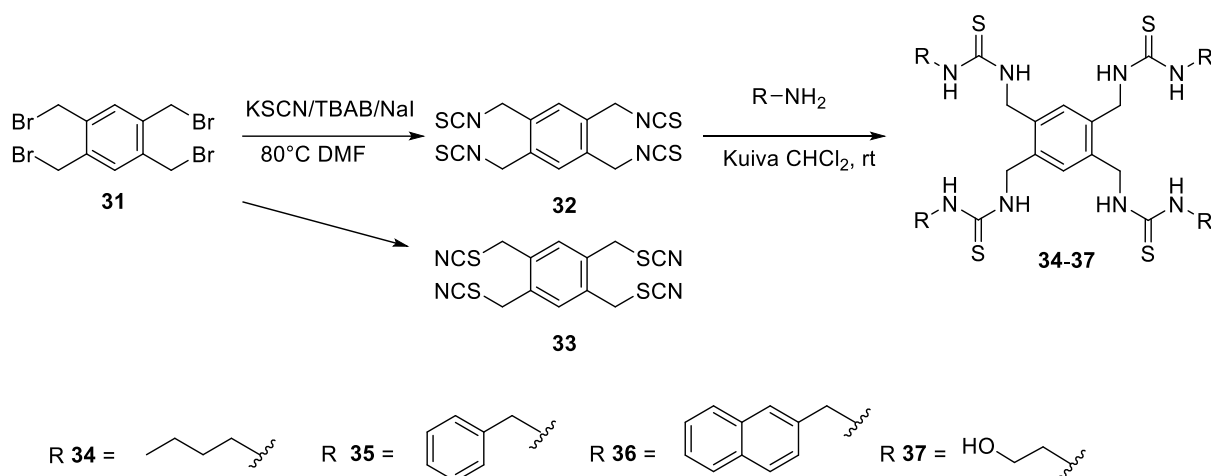
tioureayhdisteet pystyvät muodostamaan halogeenisidoksia yhdisteen **3** tapaan, kunhan olosuhteet ovat oikeanlaiset ja kiteytymiselle annetaan tarpeeksi aikaa.



Kuva 7.1. Reseptorin **3** ja 1,3-DITFB:n halogeenisidos. Kiderakenteessa jokainen donorin jodi ja jokainen akseptorin rikki osallistuu halogeenisidoksen muodostamiseen. Kuvaan merkattu sidospituus (punaisella), siduskulma (mustalla) ja akseptorikulma (sinisellä) ovat kaikki suuruudeltaan odotusten mukaisia. Vetysidoksella systeemiin liittynyt DMF on poistettu kuvasta.

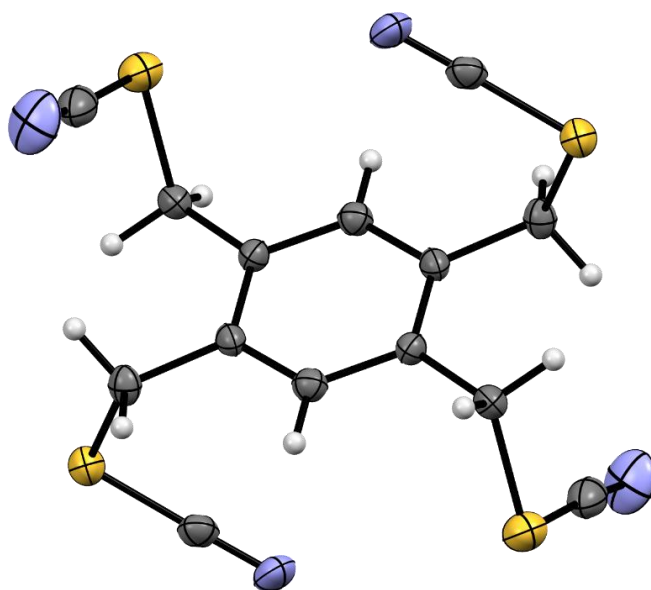


## 7.2 Nelihääräisten reseptorien synteesi



Kaavio 7.2. Nelihääräisten reseptorien suunniteltu synteesireitti.

Yhdisteiden **34–37** synteesissä käytettiin samaa periaatteita, kuin kolmikätisten reseptorien synteesissä. Bromin korvausreaktiossa suurin osa tiosyanaatista liittyi kuitenkin yhdisteeseen väärin päin, kiinnittyen typen sijasta rikkipäästä muodostaen yhdisteen **32** sijasta yhdistettä **33** (kuva 7.2). NMR-spektrissä on havaittavissa signaalit sekä tiosyanaatille, että isotiosyanaatille. Spektrin perusteella reaktiossa syntyy yhdisteitä **32** ja **33** noin 1:3 suhteella. Todennäköisesti kyseessä on tasapainoreaktio kahden muodon välillä.

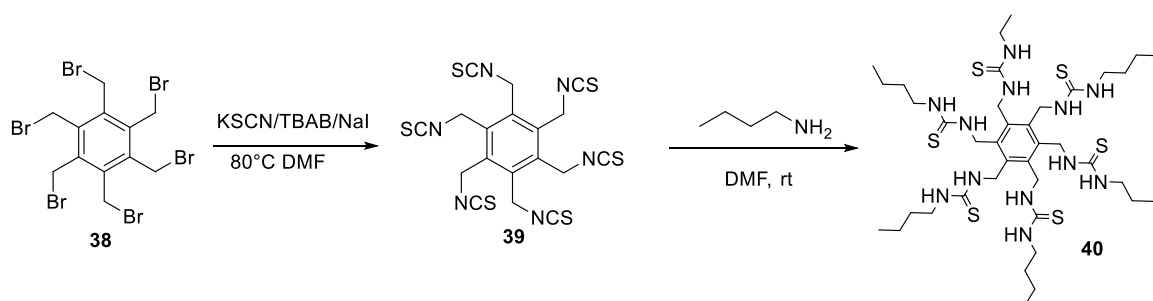


Kuva 7.2. Tiosyantin liittämisreaktiossa muodostuneen molekyylin **33** kiderakenne.

Tiosyanaatti on liittynyt molekyyliin rikistä typen sijaan.

Synteesin seuraavaan vaiheeseen käytettiin välituotteiden seosta. Ainoastaan yhdisteen **34** synteesi tuotti tuotetta, joskin hyvin pienen määrän. Lähtöaineesta suurin osa oli tiosyanaattia, joka tuskin reagoi amiinin kanssa isotiosyanaatin tavoin. Tuotteen saanto oli vain 6,5 %. Jos oletetaan lähtöaineseoksen sisältävän kolmasosan reagoivaa yhdistettä, nousee se isotiosyanaattilähtöaineelle 26,0 %. Saanto on kuitenkin melko matala verrattuna kolmikätisiin reseptoreihin.

### 7.3 Kuusihaaraisen reseptorin synteesi



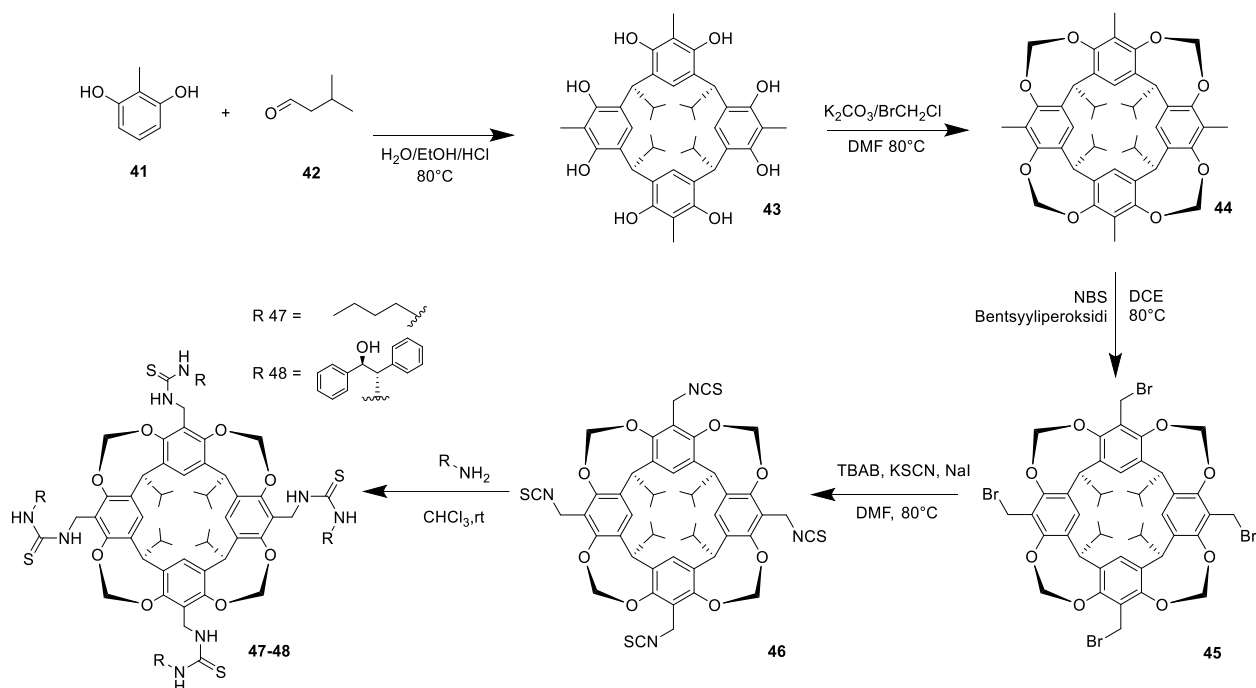
Kaavio 7.3. Kuusihaaraisen reseptorin synteesisuunnitelma.

Yhdiste **39** valmistettiin samoin periaattein kuin aikaisempien synteesien ensimmäiset välituotteet. Molekyylin huonon liukoisuuden takia sitä ei tarvinnut muuten eristää etyyliasetaatilla, vaan se saatiin saostettua lisäämällä reaktioseos asetonitriiliin.

Välituotteeseen **39** yritettiin lisätä butyyliamiinia. Lähtöaineen huonon liukoisuuden takia reaktion liuottimena jouduttiin käyttämään DMF:a. Reaktioajan jälkeen seoksesta saostettiin asetonitriilillä kiinteää ainetta, joka kuitenkin osoittautui vain lähtöaineeksi.

Ei ole aivan varmaa reagoiko tiosyanaatti reaktiossa toivotunlaisesti, vai onko se liittynyt yhdisteen **33** tavoin rikkipäästä muodostaen isotiosyanaatin sijasta tiosyanaattia.

## 7.4 Resorsinareenipohjaisten reseptorien synteesi



Kaavio 7.4. 2-Metyyliresorsinolinolipohjaisten resorsinareenikavitandien synteesireitti.

Synteesisuunnitelman tavoitteena oli valmistaa kavitandi **46**, jossa olevia NCS-yksiköitä voidaan käyttää yhdisteiden **2**, **23**, **33** ja **39** tavoin tioureaan muodostamiseen amiiniadditiolla. Resorsinareenien yleinen synteesireitti on laajalti tunnettu ja niiden kuppimainen muoto yhdessä laajan funktionalisointimahdollisuuksien kanssa tekevät niistä mielenkiintoisen tutkimuskohteen. Kavitandin yhtenäinen uloin rengas jäykistää rakennetta ja ohjaa yhdisteen funktionaaliset ryhmät samalle puolelle. Resorsinareeni **43** syntetisoitiin happamissa oloissa 2-metyyliresorsinolista ja isovaleraldehydistä. Reaktio suoritettiin aluksi perinteisesti kolvissa, jonka jälkeen valmistusta jatkettiin mikroalitoreaktorissa. Yhdistettä yritettiin puhdistaa pylväskromatografisesti, mutta sen huono liukoisuus ja usean OH-ryhmän tarttuminen silikaan johtivat pylvään tukkeutumiseen..

Kavitandi **44** valmistettiin puhdistamattomasta raakatuotteesta, jolloin epäpuhtaudet välituotteessa **43** vaikeuttivat tuotteen käsittelyä. Yhdisteen puhdistaminen heksaani/etyyliasettaatti/dikloorimetaani-seoksella pylväskromatografisesti onnistui kuitenkin suhteellisen vaivattomasti.

Synteesin haastavimmaksi vaiheeksi osoittautui yhdisteen **44** bromaaminen Wohl-Ziegler-menettelmällä, jossa bentsoyyliperoksidi toimii reaktiossa radikaali-INITAATTORINA *N*-

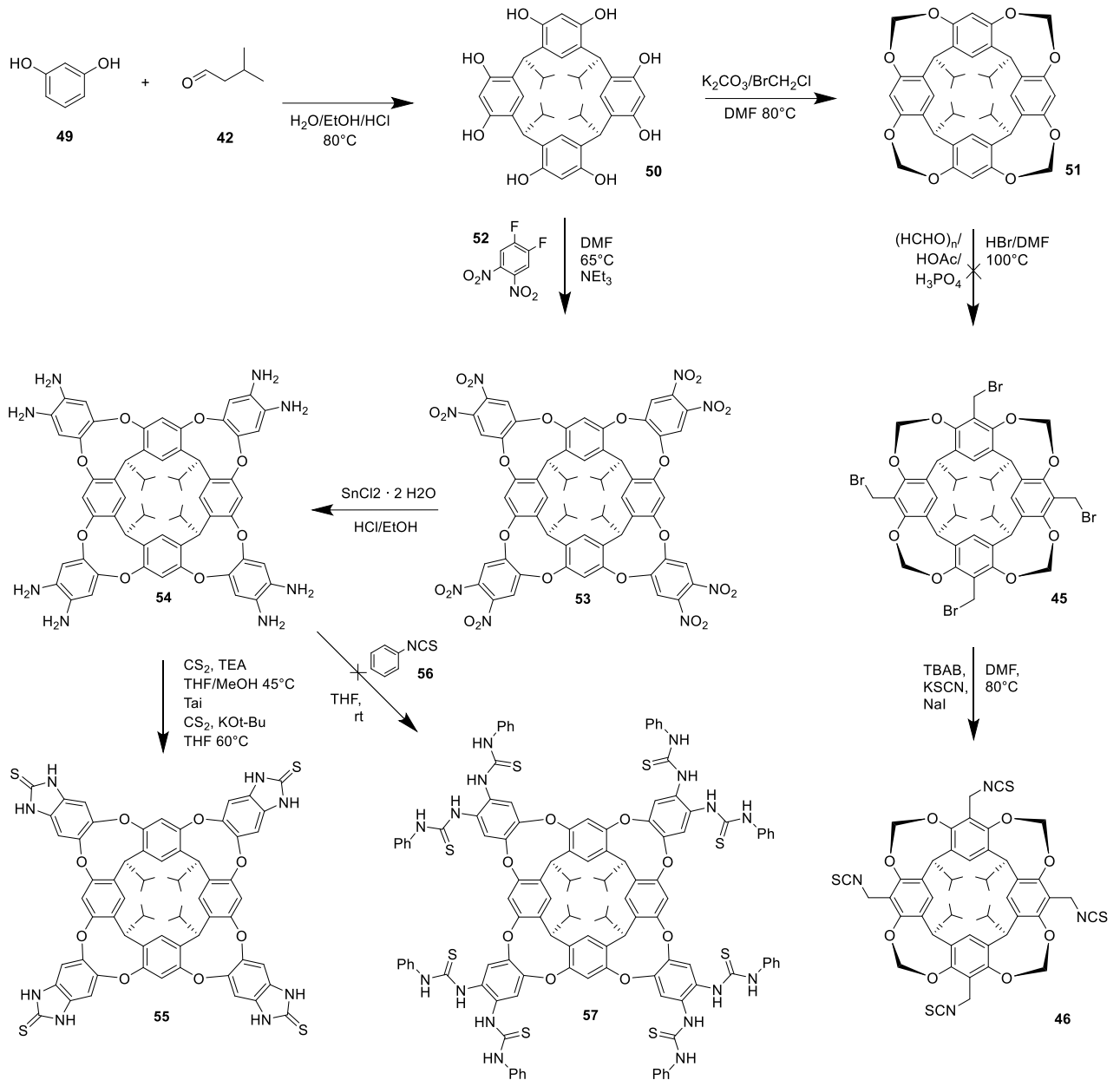
bromisukkinimidille. Reaktio on hyvin herkkä kosteudelle ja lisäksi kaikkien neljän metyyliaseman bromaaminen osoittautui haasteelliseksi. Aluksi reaktiota yritettiin 40°C lämpötilassa dikloorimetaanissa huonolla menestyksellä. Epäiltiin, ettei kyseinen lämpötila välttämättä riitä reaktion toteuttamiseen. Korkeamman 80°C lämpötilan saavuttamiseksi liuotin vaihdettiin dikloorietaaniksi, jolloin onnistuttiin bromaamaan kavitandin kaikki neljä asemaa. Bromauksen onnistuttua muokkaamista jatkettiin aikaisempien yhdisteiden tavoin korvaamalla bromiyksiköt isotiosyanaatilla (yhdiste **46**), jota seurasi jälleen amiiniadditio tuotteena yhdisteet **47** ja **48**.

Sekä resorsinoli, että 2-metyyliresorsinolipohjaisten yhdisteiden NMR-spektrit olivat melko epäselviä kavitandin muodostumisen jälkeen. Synteesituotteiden karakterisoinnissa turvaututtiin pitkälti massaspektrometriaan. MS-spektrin perusteella pystyttiin päättelemään myös korvautumisreaktion onnistuminen. Varsinkin bromatun kavitandin **45** kohdalla muutokset NMR-spektrissä olivat varsin vähäisiä. Sen sijaan massaspektristä pystyttiin havaitsemaan paitsi massaluvun merkittävä muutos, myös selkeä bromipatteri.

Resorsinareeni **50** ja sen kavitandi **51** valmistettiin kuten metyyliresorsinolipohjaiset yhdisteet (kaavio 7.5). Kavitandia **51** pyrittiin käyttämään lähtöaineena bromatun yhdisteen **45** vaihtoehtoisessa synteesireitissä käyttäen paraformaldehydiä ja vetybromidia Wagner *et. al.*<sup>59</sup> raportoimaa bromometylointia mukailemalla. Yhdisteen **51** huono liukoisuus johti kuitenkin sen saostumiseen runsaasti vettä sisältävässä reaktioseoksessa, eikä haluttua kohdemolekyyliä onnistuttu valmistamaan.

Epäonnistuneen bromometyloinnin jälkeen resorsinareenia **50** lähdettiin jalostamaan toiseen suuntaan valmistamalla siitä dinitrodifluoribentseenin avulla kavitandi **53** ja sen pelkistetty versio **54** Rebek *et al.*<sup>60,61</sup> synteesikuvausten perusteella. Tinakloridilla pelkistetystä välituotteesta onnistuttiin valmistamaan suljetun viisirenkaan sisältävä tuote **55** kahdella eri menetelmällä. Saannot eri metodien välillä eivät poikenneet toisistaan merkittävästi, joskin toinen niistä suoritettiin matalammassa lämpötilassa reaktioajan ollen vain 3 tuntia.

Välituotteesta **54** ja fenyylimetyyli-isotiosyanaatista **56** yritettiin aikaisemmin valmistettujen reseptorien tavoin valmistaa tioureayksiköitä sisältävää yhdistettä amiiniaddition avulla. Reaktion etenemistä ei kuitenkaan havaittu, vaikka sen annettiin edetä useiden päivien ajan.



Kaavio 7.5. Resorsinolipohjaisten resorsinareniireseptorien synteesisuunnitelma.

## 8 Yhteenveto

Vaikka rikki onkin halogeenisidosakseptorina vähemmän tunnettu, kuin esimerkiksi typpi, on kiinnostus sitä kohtaan vain kasvanut viime vuosina. Rikki on monessa suhteessa luotettava akseptori, joka toistuvasti halogeenisitoutuu happea paremmin ja saattaa kilpailuasemassa ohittaa typenkin.

Rikin kyky muodostaa systemaattisesti useita halogeenisidoksia samasta akseptorikohdasta on yksi sen mielenkiintoisimmista ominaisuuksista. Myös sidoskulman joustavuus tyypeen verrattuna tekee siitä mahdollisesti monipuolisemman sidosakseptorin. Kidekäsityksessä hyödynnetään usein monenlaisia heikkoja vuorovaikutuksia, rikkiakseptorit muodostavat monissa tapauksissa halogeeni- ja vetysidosten lisäksi kalkogeenisidoksia, toisinaan jopa samoista akseptoriatomeista.

Rikkiyhdisteille tunnetuista halogeenisidoskomplekseista suurin osa muodostuu jodia sisältävien halogeenisidosdonorien kanssa. Donori-akseptoripareja tunnetaan sekä organohalideille, että polyhalideille. Yleisimpiä donoreita ovat perfluoratut jodibentseenit, tetrajodieteeni ja I<sub>2</sub>.

Suuri osa tunnetuista rikkiakseptoreista kuuluu tioneihin eli tiokarbonyyleihin. Tiokarbonyyli on funktionaalisenä ryhmänä jäykkä ja planaarisena, mikä tekee siitä vähemmän alttiin steerisille esteille. Koska tioni on itsessään melko epästabili, on valtaosassa rakenteita mukana heteroatomeja konjugoimassa systeemiä. Merkittävä osa tioniakseptoreista onkin tioneja ja tioureoita, jotka ovat paitsi hyviä halogeenisidosakseptoreja, myös merkittäviä vetysidosdonoreja. Tyyppiä sisältävien tionien lisäksi tunnetaan joukko rikillä konjugoituja akseptoreja. Tiokarbonyyliyhdisteet muodostavat todella usein useita halogeenisidoksia yhdestä rikistä, kahden XB:n muodostuminen on hyvin tavallista, mutta kolmen ja peräti neljän halogeenisidoksen systeemiä on raportoitu. Tionit ovat varsin vahvoja halogeenisidosakseptoreja, joskin sidokset tapaavat pidentyä hieman tapauksissa, joissa yksi akseptori sitoutuu useamman donorin kanssa.

Useat tioamidit ja -ureat muodostavat vetysidosten avulla rakenteeseen kahdeksanatomisia dimeerirenkaita, jotka edelleen sitoutuvat muiden heikkojen vuorovaikutusten avulla toisiinsa tai donoreihin. Tyypillisessä dijodibentseenin kanssa muodostuvassa kiderakenteessa kaksihampainen donori ja kaksi halogeenisidosta muodostava tioniyhdiste saavat aikaan päättymättömän 1:1-ketjurakenteen, jossa donori- ja akseptorimolekyylit vuorottelevat.

Tiokarbonyylin  $sp^2$ -hybridisoituneen rikin ohella myös  $sp^3$ -hybridisoitunut rikki muodostaa halogeenisidosakseptoreja. Suurin osa näistä yhdisteistä kuuluu organosulfideihin eli tioettereihin, joissa C-S-C-sitoutunut rikki toimii halogeenisidosakseptorina. Tioetterien tapauksessa alttius steerisille esteille on tiokarbonyyliä suurempi, johtuen sen joustavammasta rakenteesta. Tiokarbonyylin on myös havaittu olevan suositumpi sitoutumiskohta yhdisteissä, joissa esiintyy sekä tioetteri- että tioniryhmiä.

Organosulfidit ovat kuitenkin toimivia halogeenisidosakseptoreja. C-S-C-Rikin on monissa tapauksissa huomattu muodostavan kaksi halogeenisidosta yhtä aikaa. Lisäksi tioetteriyhdisteet ovat usein monihampaisia akseptoreja, jotka lisäävät niiden kiinnostavuutta kidekemiassa.

Myös tiosyanaattianionin tiedetään osallistuvan halogeenisidoksiin. Erityistä ionin kohdalla on sen kaksi erilaista sidoskohtaa: sekä typpi- että rikki muodostavat halogeenisidoksia niin organohalidien, kuin jodimolekyylien kanssa.

Paljon tutkitun kaksiytimisen halogeenisidoksen lisäksi rikkiakseptoreille tunnetaan myös kolmiytimisiä, positiivisesti varautuneen  $[S-I-S]^+$ -systeemin muodostavia haloniumsidoksia. Näissä systeemeissä kaksi erillistä akseptoria sitoutuu yhden donori-ionin kanssa muodostaen symmetrisen rakenteen. Syntyneet halogeenisidokset ovat yleensä myös poikkeuksellisen lujia ja niitä voidaan pitää heikon vuorovaikutuksen ja kovalenttisen sidoksen välimuotona.

Tutkimusprojektissa syntetisoitiin erilaisia tioureayksiköitä sisältäviä yhdisteitä, joita saatetaan pystyä käyttämään halogeenisidosakseptoreina. Synteesituotteisiin lukeutui bentseenipohjaisia kolme-, neljä-, ja kuusihaaraisia yhdisteitä ja resorsinareenipohjaisia kavitandeja. Lähes kaikki reseptorit valmistettiin liittämällä erilaisia amiineja tiosyanaatti-yksikköön. Tiosyanaatti liitettiin molekyylin bromattuun välituotteen. Lisäksi valmistettiin yksi syklisten tiourearyhmän sisältävä reseptori liittämällä hiilisulfidia yhdisteen  $NH_2$ -ryhmiin. Valmiit reseptorit sisälsivät 3–6 tiourearyhmää, jotka pystyvät ainakin teoriassa muodostamaan itsenäisiä halogeenisidoksia sopivan donorin kanssa.

Suurin osa reaktioista onnistui varsin hyvin, useassa tapauksessa saanto oli hyvä ja tuote puhdasta. Varsinkin kolmihaaraisia yhdisteitä valmistettiin melko vaivattomasti hyvällä saannolla. Amidiaddition ansiosta valmiiden reseptorien sivuketjuja oli helppo varioida. Suurempien yhdisteiden synteesi osoittautui haastavammaksi. Yllättävä käänne työn tuloksissa oli tiosyanaatin liittyminen rikkipäästä tetrakis(bromimetyyli)bentseeniin. Työn aikana ei ehditty tutkia mistä käytös johtuu. 1,3,5-Tris(bromometyyli)-2,4,6-trimetyylibentseenin ja 1,3,5-tris(bromometyyli)-2,4,6-trimetyylibentseenin reaktioissa tiosyanaatti käyttäytyi toivotusti.

Tulevissa tutkimuksissa voitaisiin keskittyä tiosyanaatin liittymiseen bromibentseeniyhdisteisiin ja tasapainoreaktioon tiosyanaatti- ja isotiosyanaattimuodon välillä. Myös heksakis(bromimetyyli)bentseenin kohdalla liittyminen on voinut tapahtua rikkipäästä, mutta työn aikana saadut tulosten perusteella ei voida tehdä varmaa päätelmää. Vain isotiosyanaattimuoto reagoi amiinin kanssa, mikä voi olla syy siihen, miksi kuusihaaraista välituotetta käyttäessä ei reaktion aikana syntynyt lainkaan tuotetta.

Resorsinareenipohjaisia kavitandeja valmistettiin sekä resorsinolista, että 2-metyyliresorsinolista isovaleraldehydin avulla. Resorsinareenien valmistaminen onnistui sekä kolvissa, että mikroaaltoavusteisesti. Jälkimmäinen menetelmä tuotti huomattavasti lyhyemmässä ajassa paljon puhtaampaa tuotetta, mikä helpotti puhdistusta synteessin edetessä. Yhdisteiden kavitointi tehtiin kumpaankin resorsinareeniin bromikloorietaania käyttäen. Kavitoinnin aikana syntyi runsaasti epäpuhtauksia, jotka vaativat puhdistamista. NMR-spektrit olivat kuitenkin kaikissa kavitandeissa aikaisempia välituotteita epäselvempiä, jolloin rakenteen oikeellisuuden arvioinnissa massaspektrometria osoittautui todella hyödylliseksi. 1,2-Metyyliresorsinolipohjaisen kavitandin bromaaminen ja tiosyanaatin liittäminen onnistui usean yrityksen jälkeen, jonka jälkeen onnistuttiin muodostamaan yksi neljä tiourearyhmää sisältävä yhdiste. Resorsinolipohjainen resorsinareeni kavitoitiin käyttäen difluoridinitrobentseeniä, jonka jälkeen yhdisteen vapaat  $\text{NH}_2$ -ryhmät saatiin suljettua sykliseksi tioureaksi.

Vaikka synteetit onnistuivatkin pääosin hyvin, osoittautui itse halogeenisidoksien tutkiminen hankalaksi. Sitoutumista oli tarkoitus tutkia kiteyttämällä reseptoreja tunnettujen XB-donorien kanssa. Tioureat ovat varsin huonosti liukeneva yhdisteryhmä, mikä vaikeutti kiderakenteen selvittämiseen sopivien kiteiden kasvattamista. Työn aikana onnistuttiin kuitenkin kasvattamaan yksi kite, jossa 1,1',1''-((2,4,6-Trietylibentseeni-1,3,5-triyyli)tris(metyyleeni))tris(3-butyylitiourea):n tioureoiden havaittiin muodostaneen yhteensä neljä itsenäistä halogeenisidosta 1:2 1,3-dijoditetrafluoribentseenin kanssa. Akseptorin rikeistä kaksi vuorovaikuttaa yhden ja kolmas kahden XB-donorin kanssa. Kaikkien halogeenisidosten pituudet olivat selvästi lyhyempiä, kuin jodin ja rikin yhteenlasketut van der Waalsin säteet ja  $R_{\text{XB}}$ -arvojensa perusteella varsin vahvoja vuorovaikutuksia. Donori-akseptorisysteemit olivat sekä sidos-, että akseptorikulmiltaan kirjallisuutta vastaavia. Havaitut vuorovaikutukset ovat kaiken kaikkiaan hyvin tyypillisiä rikin ja jodin välisiä halogeenisidoksia.

Huolimatta kiteiden kasvatukseen liittyvistä vaikeuksista, antaa onnistunut halogeenisidossysteemi rohkaisevia tuloksia valmistettujen reseptorien halogeenisitoutumisesta. Koska ainakin yksi valmistetuista yhdisteistä osoitti



halogeenisitoutumista organohalidin kanssa, on hyvin todennäköistä, että muutkin samankaltaiset reseptorit kykenevät vuorovaikuttamaan samalla tavalla. Erityisesti kolmikätiset reseptorit ovat varsin helppoja valmistaa, joten niiden tarkempi tutkiminen jatkossa olisi varmaankin sangen helppoa. Mittauskelpoisten kiteiden kasvattamiseksi tarvitaan eritoten runsaasti aikaa. Myös hienostuneempia kiteytysmenetelmiä voisi soveltaa hyvälaatuisten kiteiden takaamiseksi.

Suurempien reseptorien jatkotutkimuksessa synteeseireitin optimointi lienee tarpeen. Koska epäselvyydet NMR-spektreissä ilmenivät kavitandin muodostumisen jälkeen, kannattaisi mahdollisissa jatkotutkimuksissa kiinnittää huomiota tämän vaiheen onnistumiseen. Pylväskromatografinen puhdistus ei poistanut kaikkia epäpuhtauksia kavitandista. Jos tuotetta onnistuttaisiin valmistaa pienemmillä epäpuhtauksilla, helpottuisi jatkotuotteiden ja valmiiden reseptorien tutkiminen. Neli- ja kuusihaaraisen yhdisteiden kohdalla tioureaan muodostaminen vaatisi isotiosyanaattimuotoa synteesityotteesta. Etyyli- ja metyyli-ryhmät aromaattisessa renkaassa toimivat todennäköisesti kolmihaaraisissa tuotteissa reaktiota ohjaavina ryhminä. Näiden puuttumisen takia voi toivottujen tioureyhdisteiden valmistaminen olla hankalaa.

## 9 Kokeellisen työn kuvaus

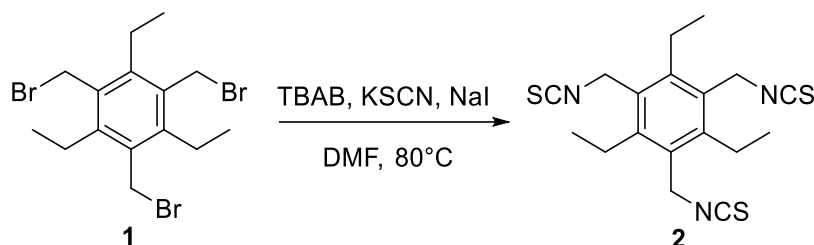
Ellei toisin ilmoitettu, kaikki reaktiot suoritettiin argonkaasun alla kuivissa olosuhteissa. Dikloorimetaanin, asetotonitriilin ja tetrahydrofuraanin kuivaamiseen käytettiin MBraun SPS-800 -liuottimenkuivauslaitetta, muut käytetyt liuottimet olivat HPLC-laatua. Puhdistukseen käytettiin Merck Silica gel 60-silikageeliä ja TLC-seuranta suoritettiin Merckin Silica gel 60 F254 -levyillä. Synteeseissä käytetyt kemikaalit on kerätty taulukkoon 9.1.

Valmistetut yhdisteet karakterisoitiin Bruker Avance III HD 300 MHz- ja Bruker Avance III 500 MHz -NMR-spektrometreillä ja MicroMass LCT Premier -massaspektrometrillä. Sulamispisteet mitattiin Stuart Scientific SMP3 -sulamispistemittarilla.

Taulukko 9.1 Synteeseissä käytetyt kemikaalit

Yhdiste	Puhtaus (%)	Valmistaja
Kaliumtiosyanaatti	> 99,0	Merck Chemicals
Tetrabutyyliammonium- bromidi	> 99,0	Fluka Chemika
1,3,5-Tris(bromimetyyli)-2,4,6- trietylibentseeni	98,0	Aldrich Chemistry
Natriumjodidi	99,5	Alfa Aesar
Butyyliamiini	> 99	Merck Schuchardt
2-(Metyylitio)etyyliamiini	97,0	Sigma-Aldrich
2-Metoksietyyliamiini	99,0	Sigma-Aldrich
Bentsyyliamiini	99,0	Sigma-Aldrich
1-Naftyylimetyyliamiini	> 99,0	Merck Chemicals
<i>tert</i> -Butyyliamiini	98,0	Sigma-Aldrich
Etanoliamiini	> 98	Sigma-Aldrich
(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )-(+)-2-Amino,1,2- difenylietanoli	99,0	Aldrich Chemistry
Piperatsiini	> 98	Merck Chemicals
Adeniini	99,0	Sigma
1,3,5-Tris(bromimetyyli)-2,4,6- trimetylibentseeni	> 98,0	TCI
1,2,4,5- Tetrakis(bromimetyyli)bentseeni	95,0	Aldrich Chemistry
Heksakis(bromimetyyli)bentseeni	> 98	TCI
2-Metyyliresorsinoli	> 90	Fluka Chemika
Isovaleraldehydi	> 98	Fluka Chemika
Kaliumkarbonaatti	99,8	VWR Chemicals
Bromimetyylikloridi	99,0	Sigma-Aldrich
<i>N</i> -Bromibutaani-imidi	99,0	Sigma-Aldrich
Bentsoyyliperoksidi	97,0	Merck Schuchardt
Resorsinoli	99,0	Sigma-Aldrich
Tina(II)kloridi dihydraatti	≥ 99,0	Merck Chemicals
1,2-Difluoro-4,5-dinitrobentseeni	95,0	Fluorochem

### 9.1 1,3,5-Trietyyli-2,4,6-tris(isotiosyanaattometyyli)bentseeni 2



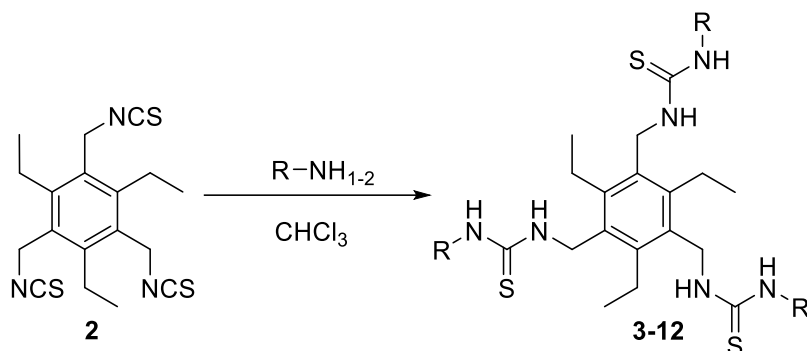
Kaavio 9.1. Synteesireitti yhdisteelle 2.

1,3,5-Tris(bromometyyli)-2,4,6-trietyylibentseeni **1** (1,697 g, 3,84 mmol, 1 ekv), tetrabutyyliammoniumbromidi (4,400 g, 13,6 mmol 3,7 ekv), kaliumtiosyanaatti (2,857 g, 29,4 mmol, 7,5 ekv) ja natriumjodidi (0,565 g, 3,76 mmol, 1 ekv) punnittiin 100 ml kolviin. Lähtöaineet liuotettiin 50 ml dimetyyliformamidia (kaavio 9.1). Reaktioseosta sekoitettiin 80°C 4 tunnin ajan. Syntynyt valkoinen sakka, suodatettiin ja jäljelle jäänyt liuos laimennettiin 80 ml vettä. Orgaaninen faasi erotettiin 100 ml etyyliasetaattia ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Liuotin poistettiin pyöröhaihduttimessa ja jäljelle jäänyt, hieman DMF:a sisältävä viskoosi tuote kuivattiin vakuuissa. Kuivauksen jälkeen tuotteena saatiin 1,179 g (81,7 %) keltaista kiteistä kiinteää ainetta.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,74 (s, 6H,  $\text{CH}_2$ ), 2,86 (q, 6H,  $\text{CH}_2$ ), 1,27 (t, 9H,  $\text{CH}_3$ )

## 9.2 Kolmikätiset 1,3,5-trietyyli-2,4,6-tris(isotiosyanaattometyyli)bentseenijohdannaiset 3–12

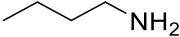
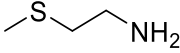
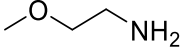
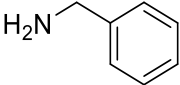
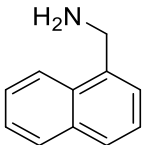
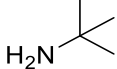
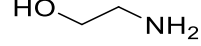
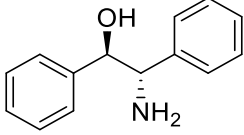
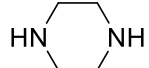
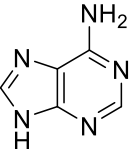
Yhdisteet **3–12** valmistettiin yhdisteestä **2** ja kaupallisesti saatavilla olevista yhdisteistä (taulukko 9.2).



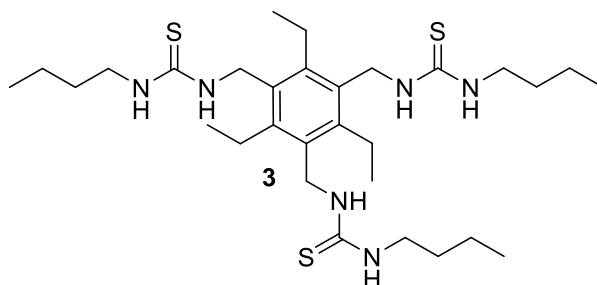
Kaavio 9.2. Yhdisteiden **3–12** synteesireitti.

Yhdiste **2** liuotettiin 30 ml kuivaa kloroformia, toinen lähtöaine (6 ekv) lisättiin liuokseen (kaavio 9.2) ja reaktion annettiin edetä huoneenlämmössä argonatmosfäärissä. Taulukossa 9.2 esitetyt nestemäiset amiinit lisättiin reaktioseokseen ruiskulla ja kiinteät lähtöaineet **19–21** vähitellen liuotettuna 10 ml kuivaa kloroformia. Reaktion etenemistä seurattiin TLC:lla, eluenttina 1:1 Hex:EtOAc, kunnes lähtöaine oli kulunut loppuun. Syntynyt sakka suodatettiin ja pestiin kloroformilla.

Taulukko 9.2. Yhdisteiden 3–12, 24–30, 33–36 ja 39 synteesissä käytetyt lähtöaineet

Kohdemolekyylit	Lähtöaine	Lähtöaineen rakenne
3, 34, 39	Butyyliamiini	12 
4	2-(Metyyltio)etyyliamiini	13 
5, 24	2-Metoksietyyliamiini	14 
6, 25, 35	Bentsyyliamiini	15 
7, 36	1-Naftyylimetyyliamiini	16 
8, 26	<i>tert</i> -Butyyliamiini	17 
9, 27, 37	Etanoliamiini	18 
10, 28	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )-(+)-2-Amino,1,2-difenyyletanol	19 
11, 29	Piperatsiini	20 
30	Adeniini	21 

### 9.2.1 1,1',1''-((2,4,6-Trietyylibentseeni-1,3,5-triyyli)tris(metyleenii))tris(3-butyyliitiourea) 3



Kuva 9.1. Yhdisteen **3** rakenne.

Lähtöaineita **2** (0,290 g, 0,78 mmol) ja **12** (0,5 ml, 4,82 mmol). Reaktioon annettiin edetä 4 tuntia. Tuotteena 0,255 g (54,5 %) valkoista jauhetta.

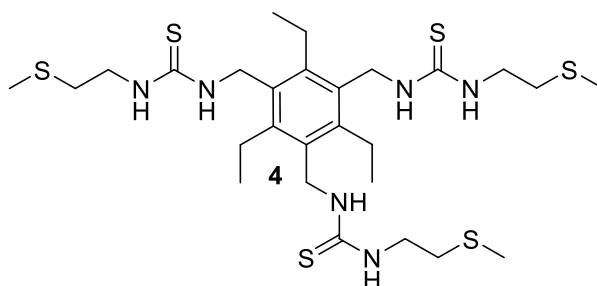
$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,27 (s, 3H, NH), 7,05 (s, 3H, NH), 4,59 (s, 6H, CH<sub>2</sub>), 3,43 (6H, CH<sub>2</sub> päällekkäin H<sub>2</sub>O:n kanssa), 2,66 (q, 6H, CH<sub>2</sub>), 1,43 (p, 6H, CH<sub>2</sub>), 1,27 (s, 6H, CH<sub>2</sub>), 1,55 (t, 9H, CH<sub>3</sub>), 0,87 (t, 9H, CH<sub>3</sub>)

$^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  182,1; 143,5; 132,3; 43,3; 42,1; 30,9; 22,7; 19,5; 16,4; 13,7

$[\text{M}+\text{H}]^+$  595,2642 (teor. 595,3650),  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  617,2264 (teor. 617,3469)

SP 216,0 °C – 217,2 °C

### 9.2.2 1,1',1''-((2,4,6-Trietyylibentseeni-1,3,5-triyyli)tris(metyleenii))tris(3-metyylitio)etyyliitiourea) 4



Kuva 9.2. Yhdisteen **4** rakenne.

Lähtöaineita **2** (0,296 g, 0,78 mmol) ja **13** (0,4 ml, 3,90 mmol) mitattiin kolviin. Reaktioon annettiin edetä yön yli. Tuotteena 0,277 g (54,7 %) valkoista jauhetta.

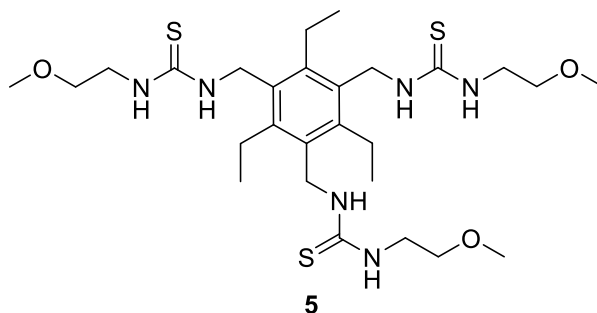
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,42 (s, 3H, NH), 7,32 (s 3H, NH), 4,60 (s, 6H, CH<sub>2</sub>), 3,62 (d, 6H, CH<sub>2</sub>), 2,66 (q, 6H, CH<sub>2</sub>), 2,61 (t, 6H, CH<sub>2</sub>), 2,07 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 1,10 (t, 9H, CH<sub>3</sub>)

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  182,2; 143,6; 132,2; 42,7; 42,16; 32,6; 22,7; 16,4; 14,5

$[\text{M}+\text{H}]^+$  649,1185 (teor. 649,2343),  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  671,6758 (teor. 671,2162)

SP 194,5 °C – 196,3 °C

### 9.2.3 1,1',1''-((2,4,6-Trietyylibentseeni-1,3,5-triyyli)tris(metyyleeni))tris-(3-(2-metoksietyyli)tiourea) **5**

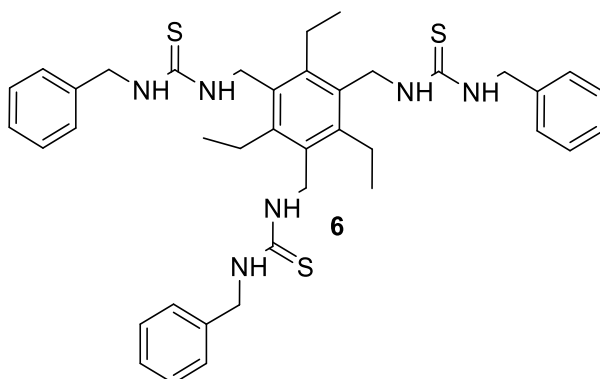


Kuva 9.3. Yhdisteen **5** rakenne.

Lähtöaineet **2** (0,290 g, 0,78 mmol) ja **14** (0,5 ml, 5,3 mmol) mitattiin kolviin. Reaktioon annettiin edetä yön yli. Haluttua tuotetta ei havaittu.



### 9.2.4 1,1',1''-((2,4,6-Trietylibentseeni-1,3,5-triyyli)tris(metylenei))tris-(3-(bentsyyli)tiourea) **6**



Kuva 9.4. Yhdisteen **6** rakenne.

Lähtöaineita **2** (0,296 g, 0,78 mmol) ja **15** (0,4 ml, 3,90 mmol) mitattiin kolviin. Reaktioon annettiin edetä yön yli. Tuotteena 0,440 g (58,1 %) valkoista jauhetta.

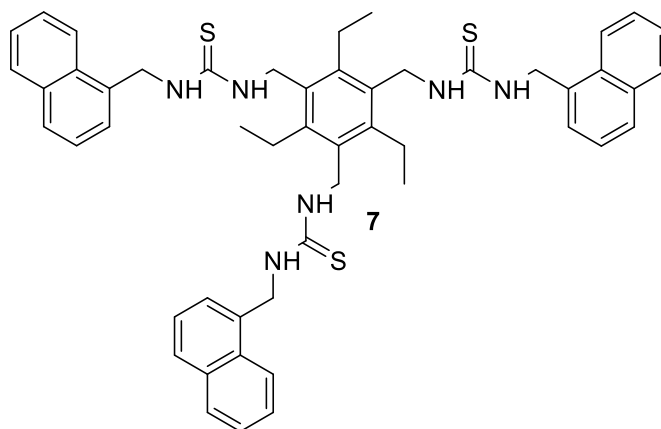
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,58 (s, 3H, NH), 6,90–7,05 (3H, NH, päällekkäin aromaattisen alueen kanssa), 7,14–7,02 (m, 15H, Ar), 5,61 (s, 6H,  $\text{CH}_2$ ), 4,55 (s, 6H,  $\text{CH}_2$ ), 2,55 (q, 6H,  $\text{CH}_2$ ), 0,95 (t, 9H,  $\text{CH}_3$ )

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  183,6; 144,2; 139,8; 132,8; 132,8; 128,5; 127,7; 127,1; 41,9; 43,1; 23,1; 16,2

$[\text{M}+\text{H}]^+$  697,1623 (teor. 697,3180),  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  719,1829 (teor. 719,3000)

SP 221,7 °C – 222,5 °C

### 9.2.5 1,1',1''-((2,4,6-Trietyylibentseeni-1,3,5-triyyli)tris(metylenei))tris-(3-(naft-1-yylimetyyli)tiourea) 7



Kuva 9.5. Yhdisteen 7 rakenne.

Lähtöaineita **2** (0,375 g, 1,00 mmol) ja **16** (0,5 ml, 5 mmol) mitattiin kolviin. Reaktioon annettiin edetä yön yli. Tuotteena 0,391 g (61,2 %) valkoista jauhetta.

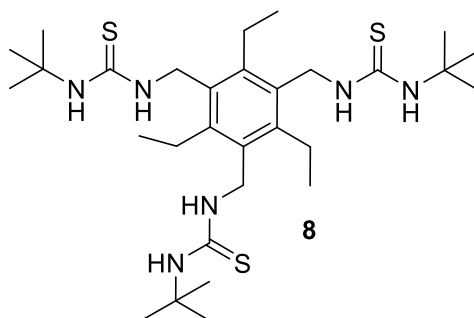
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,05 (d, 3H, Ar-CH), 7,94 (d, 3H, Ar-CH), 7,86 (t, 3H Ar-CH), 7,65 (s, 3H, NH), 7,55 (m, 6H, 2  $\times$  Ar-CH), 7,45 (d, 6H, Ar), 7,18 (s, 3H, NH)

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  182,2; 143,5; 134,3; 133,2; 132,2; 130,9; 128,4; 127,7; 126,2; 125,8; 125,3; 123,5; 45,5; 42,2; 22,6; 16,3; 1,0

$[\text{M}+\text{H}]^+$  847,1953 (teor. 847,3650),  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  896,2011 (teor. 869,3469)

SP 199,6 °C – 200,7 °C

### 9.2.6 1,1',1''-((2,4,6-Trietyylibentseeni-1,3,5-triyyli)tris(metylenei))tris-(3-*tert*-butyyli)tiourea) 8



Kuva 9.6. Yhdisteen 8 rakenne.

Lähtöaineita **2** (0,383 g, 1,00 mmol) ja **17** (0,9 ml, 6 mmol). Reaktioon annettiin edetä yön yli. Tuotteena 0,251 g (42,1 %) valkoista jauhetta.

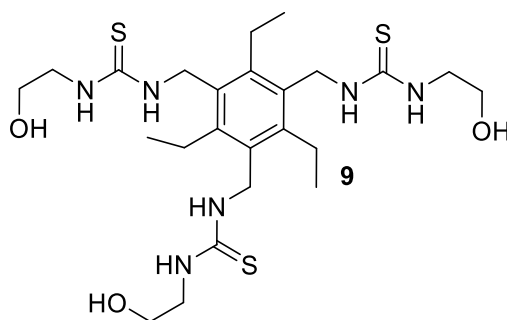
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,11 (s, 3H, NH), 7,01 (s, 3H, NH), 4,55 (s, 6H, CH<sub>2</sub>), 2,64 (q, 6H, CH<sub>2</sub>), 1,41 (s, 27H, CH<sub>3</sub>), 1,10 (t, 9H, CH<sub>3</sub>)

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  189,8; 143,3; 132,5; 52,1; 41,2; 28,9; 22,7; 16,4

$[\text{M}+\text{H}]^+$  595,2227 (teor. 595,3650),  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  617,1843 (teor. 617,3469)

SP 225,6 °C – 230,5 °C

### 9.2.7 1,1',1''-((2,4,6-Trietyylibentseeni-1,3,5-triyyli)tris(metylenei))tris-(3-(hydroksietyyli)tiourea) **9**



Kuva 9.7. Yhdisteen **9** rakenne.

Lähtöainetta **2** (0,257 g, 0,68 mmol) ja **18** (0,5 ml, 5 mmol). Reaktioon annettiin edetä yön yli. Tuotteena 0,115 g (30,3 %) valkoista jauhetta.

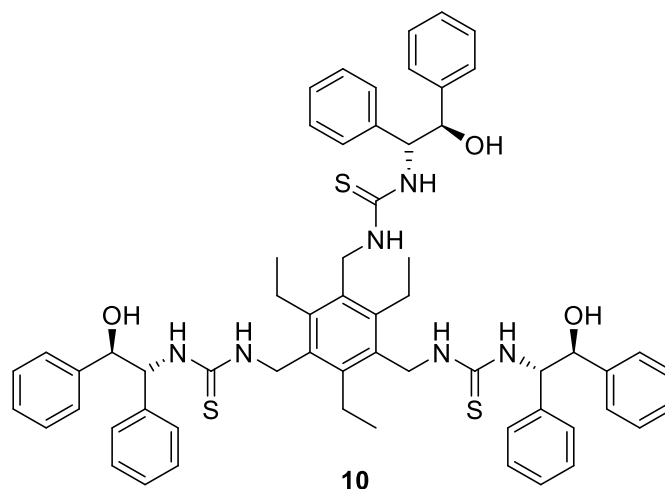
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,42 (s, 3H, NH), 7,36 (s, 3H, NH), 4,75 (s, 3H, OH), 3,56 (s, 6H, CH<sub>2</sub>), 3,46 (s, 12H, 2 × CH<sub>2</sub>), 2,65 (q, 6H, CH<sub>2</sub>), 1,10 (t, 9H, CH<sub>3</sub>)

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  182,4; 143,5; 132,3; 79,2; 59,6; 46,4; 22,7; 16,4

$[\text{M}+\text{H}]^+$  559,1827 (teor. 559,2558),  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  581,1303 (teor. 581,2378)

SP 190,7 °C – 191,9 °C

**9.2.8 1,1',1''-((2,4,6-Trietylibentseeni-1,3,5-triyyli)tris(metylenei))tris-(3-(1*S*, 2*R*-2-hydroksi-1,2-difenylylietyyli)tiourea) **10****



Kuva 9.8. Yhdisteen **10** rakenne.

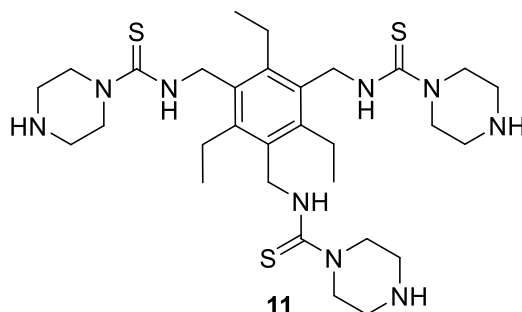
Lähtöainetta **2** (0,375 g, 1,00 mmol) ja **19** (1,290 g, 6,1 mmol). Reaktioon annettiin edetä yön yli. Suodatuksen jälkeen tuotteen seasta löytyi runsaasti yhdistettä **19**. Tuote puhdistettiin pylväskromatografisesti eluenttina 1:1 heksaani:etyyliasettaatti.

Liuottimen haihdutuksen jälkeen tuotteeksi saatiin 0,224 g valkoista jauhetta. NMR-mittauksen jälkeen tuotteesta löytyi edelleen lähtöainetta **19**.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,07 (s, 3H, NH), 7,64 (s, 3H, NH), 7,62 – 6,99 (30H, Ar), 5,37 (s, 3H, CH), 4,99 (s, 3H, CH), 4,68 (2  $\times$  s, 6H, OH ja CH), 4,02 (t, 6H,  $\text{CH}_2$ ), 2,62 (6H,  $\text{CH}_2$ ), 1,17 (t, 12H,  $\text{CH}_3$ )

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  181,4; 143,4; 142,7; 142,2; 138,8; 132,2; 127,1 – 126,2; 76,8; 61,1; 42,1; 20,7; 16,4

### 9.2.9 N,N',N''-((2,4,6-Trietyylibentseeni-1,3,5-triyyli)tris(metyleeni))tris(piperatsiini-1-karbotioamidi) **11**



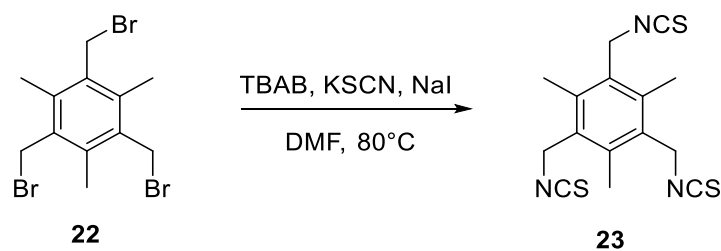
Kuva 9.9. Yhdisteen **11** rakenne.

Lähtöaineita **2** (0,365 g, 0,97 mmol) ja **20** (0,345 g, 3,88 mmol). Reaktioon annettiin edetä yön yli. Tuotteena 0,195 g (31,7 %) tumman harmaata jauhetta.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,30 (s, 3H, NH, päällekkäin  $\text{CHCl}_3$ -piikin kanssa), 4,70 (s, 6H,  $\text{CH}_2$ ), 3,56 (t, 12H,  $2 \times \text{CH}_2$ ), 2,70 (6H,  $\text{CH}_2$ ), 2,63 (12H,  $2 \times \text{CH}_2$ ), 1,08 (t, 12H,  $\text{CH}_3$ ), 0,96 (s, 3H, NH)

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  181,3; 118,2; 76,1; 5,6; 25,2; 16,4; 1,2

### 9.3 1,3,5-Trimetyyli-2,4,6-tris(isotiosyanaattometyyli)bentseeni **23**



Kaavio 9.3. Yhdisteen **21** synteesireitti.

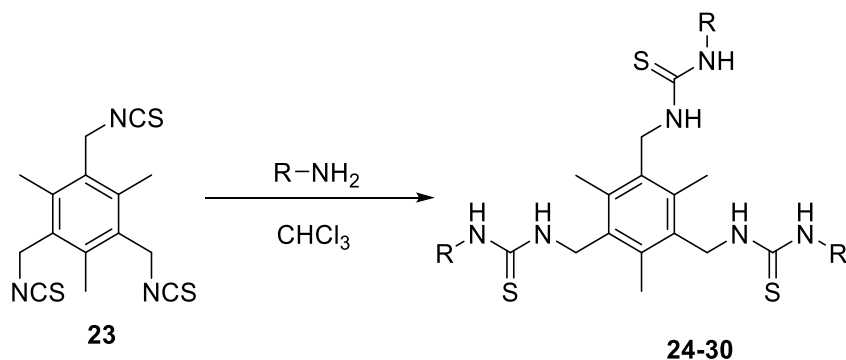
1,3,5-Tris(bromimetyyli)-2,4,6-trietyylibentseeni **22** (1,475 g, 3,7 mmol, 1 ekv), tetrabutyyliammoniumbromidi (4,408 g, 13,6 mmol 3,7 ekv), kaliumtiosyanaatti (2,693 g, 27,7 mmol, 7,6 ekv) ja natriumjodidi (0,598 g, 3,6 mmol, 1 ekv) punnittiin 100 ml kolviin. Lähtöaineet liuotettiin 50 ml dimetyyliformamidia. Reaktioseosta sekoitettiin 80°C 4 tunnin ajan. Syntynyt valkoinen sakka suodatettiin ja jäljelle jäänyt liuos laimennettiin 80 ml vettä. Orgaaninen faasi erotettiin 100 ml etyyliasetaattia. Liuotin poistettiin pyöröhaiduttimessa ja

jäljelle jäänyt hieman DMF:a sisältävä viskoosi tuote kuivattiin vakuumissa. Kuivaamisen jälkeen tuotteeksi saatiin 0,816 g (66,2 %) valkoista kiteistä ainetta.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,72 (s, 6H,  $\text{CH}_2$ ), 2,47 (s, 9H,  $\text{CH}_3$ )

#### 9.4 Kolmikätiset 1,3,5-trimetyyli-2,4,6-tris(isotiosyanatometyyli)bentseeni-johdannaiset 24–29

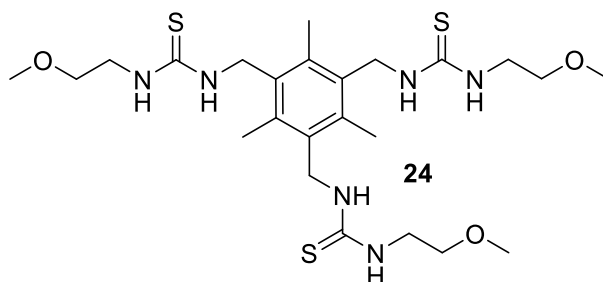
Yhdisteet 24–29 valmistettiin yhdisteestä 21 ja kaupallisesti saatavilla olevista yhdisteistä (taulukko 9.2).



Kaavio 9.4. Yhdisteiden 22–28 synteesireitti.

Yhdiste 21 liuotettiin 30 ml asetonitriiliä, amiini (6 ekv) lisättiin liuokseen vähitellen ja reaktion annettiin edetä huoneenlämmössä. Taulukossa 9.2 esitetyt nestemäiset amiinit lisättiin reaktioseokseen ruiskulla ja kiinteät lähtöaineet 19 ja 20 vähitellen liuotettuna 10 ml kuivaa kloroformia. Syntynyt sakka suodatettiin ja pestiin asetonitriilillä.

### 9.4.1 1,1',1''-((2,4,6-Trimetyylibentseeni-1,3,5-triyyli)tris(metyyleeni))tris-(3-(2-metoksietyyli)tiourea) **24**



Kuva 9.10. Yhdisteen **24** rakenne

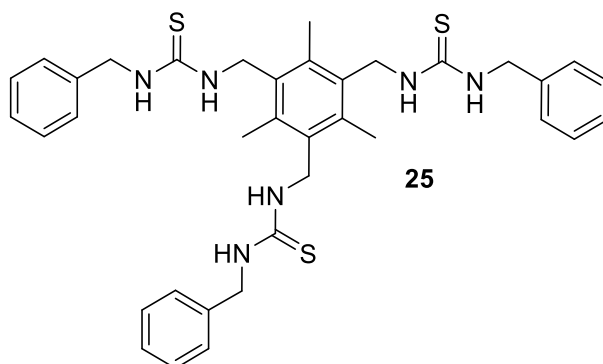
Lähtöaineita **23** (0,334 g, 0,89 mmol) ja **14** (0,5 ml, 5,3 mmol) mitattiin kolviin. Tuotteena 0,336 g (72,0 %) vaaleaa, punertavaa jauhetta.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,35 (s, 3H, NH), 7,31 (s, 3H, NH), 4,60 (s, 6H CH<sub>2</sub>), 3,57 (s, 6H, CH<sub>2</sub>), 3,41 (t, 6H, CH<sub>2</sub>), 3,23 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 2,30 (s, 9H, CH<sub>3</sub>)

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  182,6; 136,6; 133,0; 70,7; 58,1; 43,5; 43,0; 16,1

SP 192,6°C – 193,8°C

### 9.4.2 1,1',1''-((2,4,6-Trimetyylibentseeni-1,3,5-triyyli)tris(metyyleeni))tris-(3-(bentsyyli)tiourea) **25**



Kuva 9.11. Yhdisteen **25** Rakenne.

Lähtöaineita **23** (0,292 g, 0,86 mmol) ja **15** (0,55 ml, 5,2 mmol) mitattiin kolviin. Tuotteena 0,370 g (65,9 %) valkoista jauhetta.

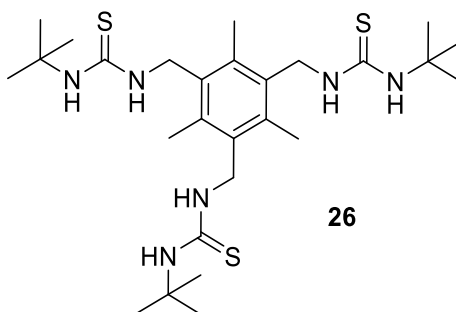
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,66 (s, 3H NH), 7,65 (s, 3H, NH, päällekkäin aromaattisen alueen kanssa), 7,34–7,23 (m, 15H, Ar), 4,67 (s, 6H,  $\text{CH}_2$ ), 7,64 (s, 6H,  $\text{CH}_2$ ), 2, 32 (s, 9H,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  182,6; 139,1; 136,6; 132,8

$[\text{M}+\text{H}]^+$  655,1931 (teor. 655,2711),  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  677,2080 (teor. 677,2530)

SP 233,1 °C – 234,8 °C

### 9.4.3 1,1',1''-((2,4,6-Trimetyylibentseeni-1,3,5-triyyli)tris(metylenei))tris-(3-*tert*-butyylioureia) 26



Kuva 9.12. Yhdisteen **26** rakenne.

Lähtöaineita **23** (0,233 g, 0,69 mmol) ja **17** (0,5 ml, 4,8 mmol) mitattiin kolviin. Tuotteena 0,205 g (37,5 %) valkoista jauhetta.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,11 (s, 3H, NH), 7,05 (s, 3H, NH), 4,54 (s, 6H,  $\text{CH}_2$ ), 2,34 (s, 6H,  $\text{CH}_2$ ), 1,41 (s, 27H,  $\text{CH}_3$ )

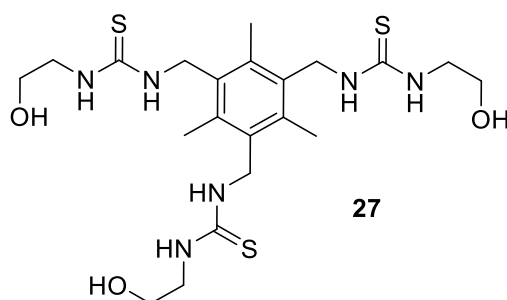
$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  181,2; 135,3; 133,6; 52,1; 42,4; 28,8; 15,8

$[\text{M}+\text{H}]^+$  553,1723 (teor. 553,3180),  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  575,1657 (575,3000)

SP 189,5 °C – 191,2 °C



**9.4.4. 1,1',1''-((2,4,6-Trimetyyliibentseeni-1,3,5-triyyli)tris(metyleenii))tris(3-(2-hydroksietyyli)tiourea) 27**



Kuva 9.13. Yhdisteen **27** rakenne.

Lähtöaineita **23** (0,299 g, 0,89 mmol) ja **18** (0,3 ml, 3,8 mmol) mitattiin kolviin. Tuotteena 0,335 g (72,0 %) vaaleanpunertavaa jauhetta.

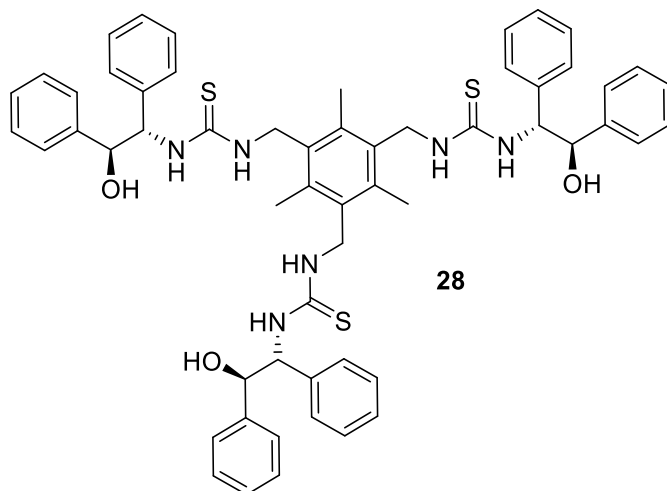
$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,39 (s, 3H, NH), 7,36 (s, 3H, NH), 2,80 (s, 3H, OH), 4,60 (s, 6H,  $\text{CH}_2$ ), 3,46 (s, 12H,  $2 \times \text{CH}_2$ ), 2,30 (s, 9H,  $\text{CH}_3$ )

$^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  182,5; 136,5; 132,9; 59,7; 46,4; 43,3; 16,0

$[\text{M}+\text{H}]^+$  517,1337 (teor. 517,2089),  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  539,1160 (teor. 539,1908)

SP 199,1 °C– 203,2 °C

**9.4.5 1,1',1''-((2,4,6-Trimetyyliibentseeni-1,3,5-triyyli)tris(metyleenii))tris(3-(1S,2R-2-hydroksi-1,2-difenyylietiyyli)tiourea) 28**



Kuva 9.14. Yhdisteen **28** rakenne.

Lähtöaineet **23** (0,296 g, 0,89 mmol) ja **19** (1,075 g, 5 mmol) punnittiin kolviin ja sekoitettiin. Ylimääräinen amiini **19** poistettiin liuottamalla sakka asetonitriiliin ja suodattamalla silikan läpi. Liuottimen haihdutuksen jälkeen tuotteeksi saatiin 0,460 g (53,1 %) valkoista jauhetta.

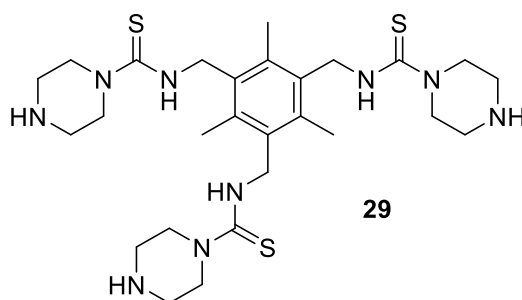
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,00 (s, NH, 3H), 7,51 (s, NH, 3H), 7,51–7,08 (m, 30H, Ar), 5,66 (s, 3H, CH), 5,63 (s, 3H, OH), 5,01 (s, 3H, CH), 4,60 (s, 6H, CH<sub>2</sub>), 2,27 (s, 9H, CH<sub>3</sub>)

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  181,5; 142,6; 138,6; 136,5; 128,5; 127,5; 127,2; 126,7; 126,6; 126,2; 74,5; 62,9; 57,5; 43,2; 23,0; 19,2; 19,2; 16,1; 13,5

$[\text{M}+\text{H}]^+$  973,4023 (teor. 973,396),  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  995,3594 (teor. 995,3786)

SP 147,2 °C– 149,2 °C

#### 9.4.6 N,N',N''-((2,4,6-Trimetyylibentseeni-1,3,5-triyyli)tris(metyleenii))tris-(piperatsiini-1-karbotioamidi) **29**



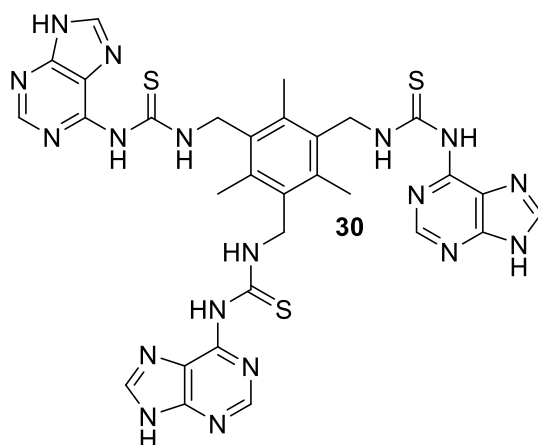
Kuva 9.15. Yhdisteen **29** rakenne.

Lähtöaineet **23** (0,292 g, 0,89 mmol) ja **20** (0,317 g, 3,56 mmol) punnittiin kolviin, reaktion annettiin edetä yön yli. Tuotteena 0,343 g (58,9 %) valkoista jauhetta.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,03 (s, NH, 3H), 4,75 (d, 8H, CH<sub>2</sub>), 3,64 (t, 12H, CH<sub>2</sub>), 2,63 (t, 12H, CH<sub>2</sub>), 2,07 (s, 9H, CH<sub>3</sub>)

SP 344,1 °C– 349,2 °C

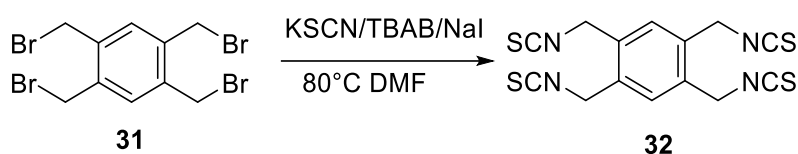
### 9.4.7 N,N',N''-((2,4,6-Trimetyyli-bentseeni-1,3,5-triyyli)tris(metyleni))tris-(3-(9H-purin-6-yyli)tiourea) **30**



Kuva 9.16. Yhdisteen **30** rakenne.

Lähtöainetta **23** (0,292 g, 0,89 mmol) ja **21** (0,675 g, 5 mmol) mitattiin kolviin, reaktion annettiin edetä 2 vuorokautta. Reaktio etenemistä tai haluttua tuotetta ei havaittu TLC-seurannassa, eikä NMR-mittauksessa.

### 9.5 1,2,4,5-tetrakis(isotiosyanaattometyyli)bentseeni **32**



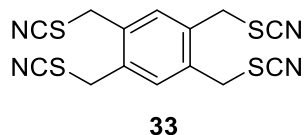
Kaavio 9.5. Yhdisteen **32** synteesireitti.

1,2,4,5-Tetrakis(bromometyyli)bentseeni **31** (1,744 g, 3,8 mmol, 1 ekv), TBAB (4,405 g, 16,3 mmol, 3,5 ekv), KSCN (2,896 g, 29,8 mmol, 7,8 ekv) ja NaI (0,571 g, 3,8 mmol, 1 ekv) liuotettiin 50 ml kuivaa DMF:a. Seosta sekoitettiin 4 tuntia 80° lämpötilassa.

Seos jäädytettiin ja sakka suodatettiin pois. Liuos laimennettiin 80 ml vettä ja orgaaninen faasi erotettiin 100 ml etyyliasetaatia. Liuotin poistettiin pyöröhaihduttimessa ja tuote siirrettiin jääkaappiin kiteytymään.

Tuotteeksi saatiin 0,944 g (68,5 %) valkoista kiteistä ainetta.

Röntgenkristallografiset tutkimukset paljastivat tiosyanaatin korvanneen **31**:n bromiyksiköt typen siasta rikin päästä. Jatkosynteeseissä käytettiin syntynyttä 1,2,4,5-tetrakis(tiosyanaattometyyli)bentseenin **33** ja yhdisteen **32** seosta.



Kuva 9.17. Yhdisteen **33** rakenne.

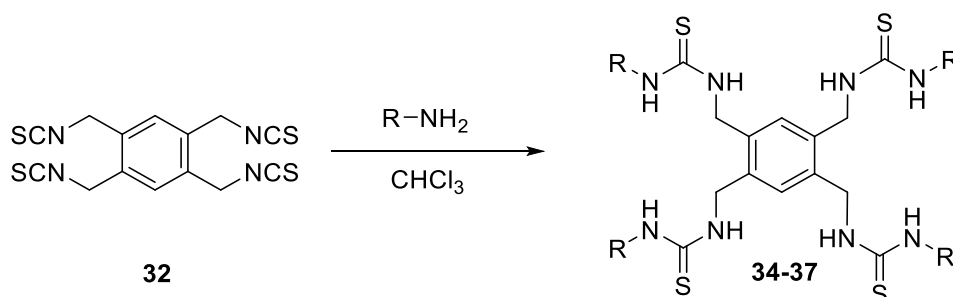
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,53 (s, 2H, Ar-CH), 5,15 (2H, isotiosyanaatti- $\text{CH}_2$ ), 4,53 (s, 6H, tiosyanaatti- $\text{CH}_2$ )

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  135,5; 112,6; 45,3; 33,7

$[\text{M}+\text{Na}]^+$  385,8325 (teor. 384,9686)

## 9.6. Tetrakis(tiosyanaattometyyli)bentseenijohdannaiset **34–37**

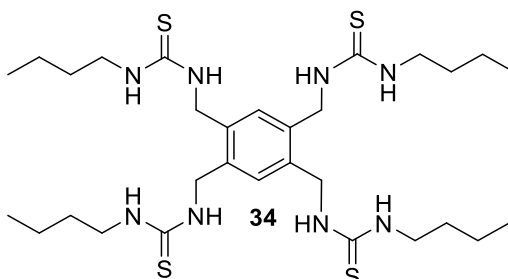
Yhdisteet **34–37** valmistettiin tuotteiden **32** ja **33** seoksesta ja kaupallisesti saatavilla olevista yhdisteistä (taulukko 9.2). Reaktioon osallistui todennäköisesti vain seoksessa ollut yhdiste **32**.



Kaavio 9.6. Yhdisteiden **34–37** synteesireitti

Yhdisteiden **32** ja **33** seosta liuotettiin 40 ml kloroformia, amiini (6 ekv) lisättiin liuokseen ja reaktion annettiin edetä huoneenlämmössä. Mahdollisesti muodostunut sakka suodatettiin ja pestiin kloroformilla.

### 9.6.1 Bentseeni-1,2,4,5-tetrayylitetrakis(metyyleeni)tetrakis(butylikarbamiimidotioaatti) **34**



Kuva 9.18. Yhdisteen **34** rakenne.

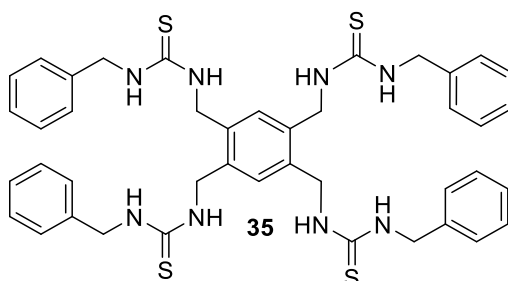
Yhdisteiden **32** ja **33** seosta (0,365 g, 1 mmol) ja **12** (0,6 ml, 6 mmol). Reaktioon annettiin edetä 4 tuntia. Tuotteeksi saatiin 0,043 g valkoista jauhetta (6,5 %). Jos oletetaan lähtöaineen sisältävät 1/4 lähtöainetta **32**, saantoa oli 26,0 %.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,56 (s, 2H, NH), 7,38 (s, 2H, NH), 4,61 (s, 8H, CH<sub>2</sub>), 4,52 (s, 2H, CH), 3,44 (s, 8H, CH<sub>2</sub>, päällekkäin H<sub>2</sub>O-piikin kanssa), 1,45 (p, 8H, CH<sub>2</sub>), 1,28 (p, 8H, CH<sub>2</sub>), 0,87 (t, 12H, CH<sub>3</sub>)

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  135, 5; 44,7; 43,5; 33,6; 30,9; 19,7; 13,8

$[\text{M}+\text{H}]^+$  665,6244 (teor.  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  677,6223 (teor. 677,3252)

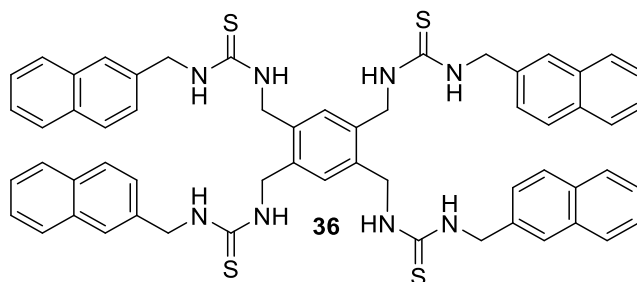
### 9.6.2 Bentseeni-1,2,4,5-tetrayylitetrakis(metyyleeni)tetrakis(bentsyylikarbamiimidotioaatti) **35**



Kuva 9.19. Yhdisteen **35** rakenne

Yhdisteiden **32** ja **33** seosta (0,176 g, 0,5 mmol) ja **15** (0,3 ml, 3 mmol) Reaktioon annettiin edetä 2 vuorokautta. Tuotteeksi saatiin 0,030 g valkoista jauhetta. NMR-mittauksen perusteella haluttua tuotetta ei havaittu.

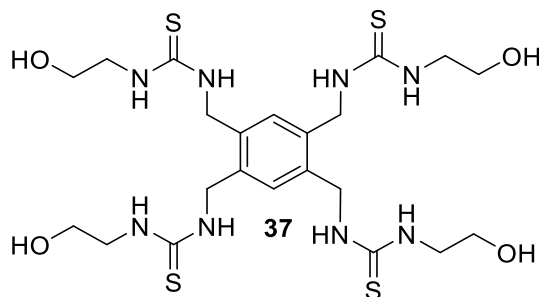
### 9.6.3 Bentseeni-1,2,4,5-tetrayylitetrakis(metyyleeni)tetrakis((naft-2-yyli-metyyli)karbamimidotioaatti) **36**



Kuva 9.20. Yhdisteen **36** rakenne

Yhdisteiden **32** ja **33** seosta (0,276 g, 0,76 mmol) ja **16** (0,9 ml, 6 mmol). Reaktioon annettiin edetä 2 vuorokautta, jonka jälkeen reaktio keskeytettiin. Haluttua tuotetta ei havaittu.

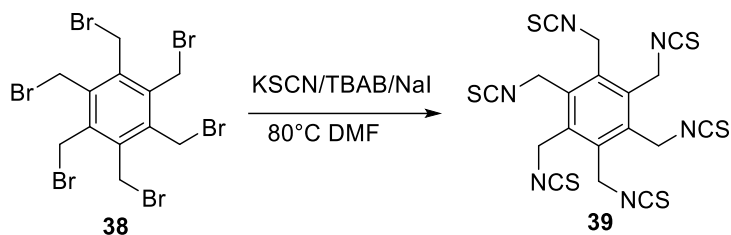
### 9.6.4 Bentseeni-1,2,4,5-tetrayylitetrakis(metyyleeni)tetrakis((2-hydroksy-etyyli) karbamimidotioaatti) **37**



Kuva 9.21. Yhdisteen **37** rakenne

Yhdisteiden **32** ja **33** seosta (0,095 g, 0,26 mmol) ja **18** (0,1 ml, 1,5 mmol). Reaktioon annettiin edetä yön yli. Tuotteeksi saatiin 0,098 g tumman harmaata jauhetta. NMR-mittauksen perusteella haluttua tuotetta ei havaittu.

## 9.7 1,2,3,4,5,6-Heksakis(isotiosyanaattometyyli)bentseeni 39



Kaavio 9.7. Yhdisteen **39** synteesireitti.

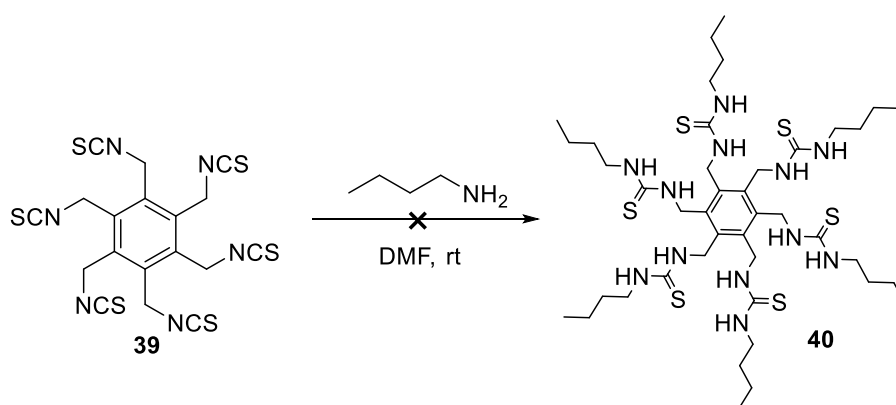
Heksakis(bromometyyli)bentseeni **38** (1,011 g, 3,0 mmol, 1 ekv), TBAB (3,380 g, 10,5 mmol, 3,5 ekv), KSCN (4,373 g, 45,0 mmol, 15 ekv) ja NaI (0,449 g, 3,0 mmol, 1 ekv) liuotettiin 40 ml kuivaa DMF:aa. Seosta refluksoitiin yön yli.

Seos jäädytettiin ja sakka suodatettiin pois. Liuokseen lisättiin 70 ml vettä ja 80 ml EtOAc:ia, jolloin siitä saostui vaaleaa sakkaa. Suodatuksen jälkeen sakka suspensioitiin 50 ml DCM:aa, suodatettiin uudelleen ja pestiin DCM:lla. Tuotteeksi saatiin 0,327 g tummanruskeaa sakkaa.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3,50 (s, 12H,  $\text{CH}_2$ )

SP 192 °C – 197,2 °C

### 9.7.1 1,1',1'',1''',1''''',1''''''-(bentseeni-1,2,3,4,5,6-heksayyliheksakis(metyleeni))-heksakis(3-butyliitiourea) 40

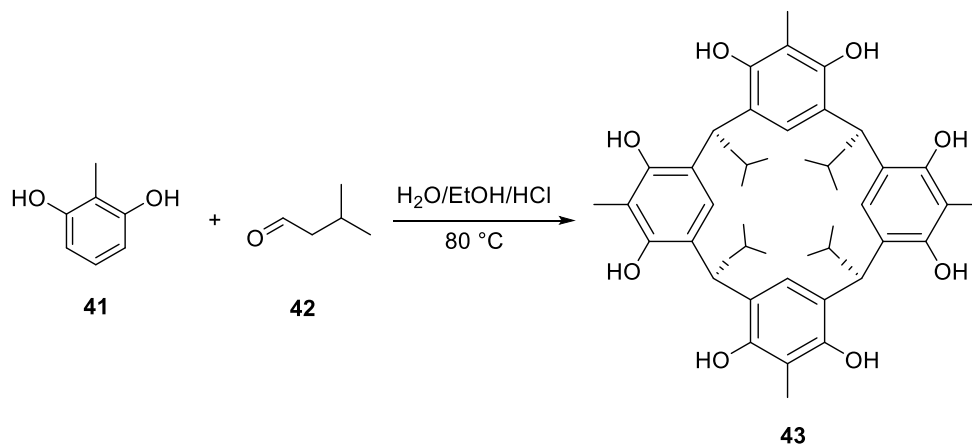


Kaavio 9.8. Yhdisteen **40** synteesireitti.

**39** (0,224 g, 0,44 mmol, 1 ekv) liuotettiin 20 ml DMF:a. Butyyliamiini **12** (0,15 ml, 2,65 mmol, 6 ekv) lisättiin ja reaktion annettiin edetä huoneenlämmössä yön yli. Seoksesta haihdutettiin ylimääräinen DMF, jonka jälkeen vaalea sakka saostettiin 50 ml ACN:aa.

NMR-mittauksen jälkeen haluttua tuotetta ei havaittu.

### 9.8.1 Tetraisobutyylikaliks-[4]-resorsinareeni **43**



Kaavio 9.9. Yhdisteen **43** synteesireitti.

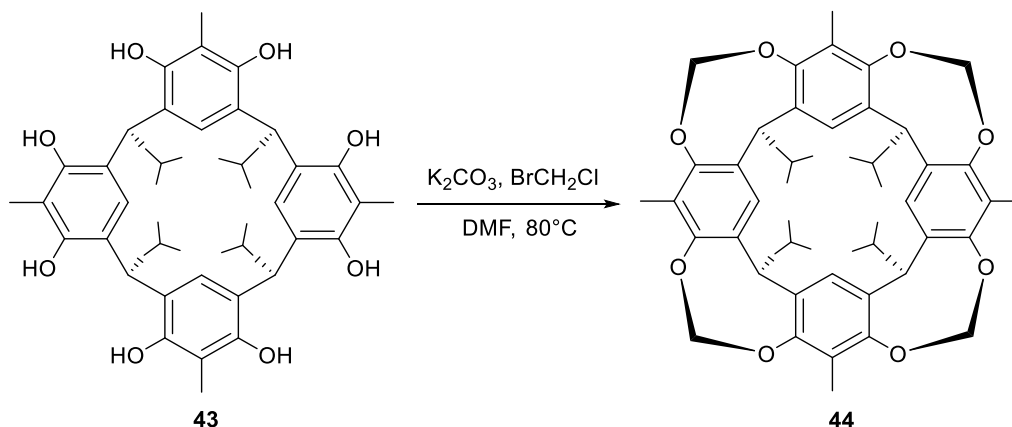
2-Metyyliresorsinoli **41** (10,079 g, 81,2 mmol) liuotettiin 40 ml  $\text{H}_2\text{O}$ /40 ml etanoli/10 ml HCl (37 %) –seokseen. Seosta lämmitettiin  $80\text{ }^\circ\text{C}$  ja siihen lisättiin vähitellen isovaleraldehydiä **42** (8,069 g, 6,3 ml, 93,3 mmol). Seosta refluksoitettiin yön yli  $80\text{ }^\circ\text{C}$ . Saostunut tuote pestiin kylmällä  $\text{H}_2\text{O}$ /etanoli-seoksella ja kuivauksen jälkeen saatu tuote oli 12,271 g (73,3 %) valkoista, hieman kellertävää jauhetta.

Yhdistettä valmistettiin myös mikroaaltoavusteisesti. Viiteen koeputkeen mitattiin noin 0,500 g 2-metyyliresorsinolia **41**: 0,500 g (4,02 mmol), 0,498 g (4,01 mmol), 0,508 g (4,09 mmol), 0,510 g (4,11 mmol) ja 0,518 g (4,17 mmol), yhteensä 2,534 g (20,5 mmol). Lähtöaineet liuotettiin 5 ml 4:4:1  $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}/\text{HCl}$  (37 %). Kuhunkin liuokseen lisättiin 0,313 ml isovaleraldehydiä **42** (0,420 g, 4,8 mmol, noin 1,2 ekv) ja seosta lämmitettiin mikroaaltoavusteisesti  $80\text{ }^\circ\text{C}$  viiden minuutin ajan. Rinnakkaisissa reaktioissa saostuneet kiinteät tuotteet yhdistettiin ja pestiin kylmällä  $\text{H}_2\text{O}$ /etanoli-seoksella. Tuotteeksi saatiin 2,216 g (60,9 %) valkoista jauhetta.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,696 (s, 8H, OH); 7,230 (s, 4H, CH); 4,356 (t, 4H, CH); 2,093 (t, 8H,  $\text{CH}_2$ ); 1,946 (s, 12H,  $\text{CH}_3$ ); 1,353 (p, 4H, CH); 0,923 (d, 24 H,  $\text{CH}_3$ )



### 9.8.2 Tetraisobutyrylikaliks-[4]-resorsinareenikavitandi **44**



Kaavio 9.10. Yhdisteen **44** synteesireitti.

Lähtöaine **43** (2,216 g, 3,108 mmol, 1 ekv) ja 8,591 g kaliumkarbonaattia (62,16 mmol, 20 ekv) liuotettiin 40 ml kuivaa dimetyyliformamidia. Seokseen lisättiin vähitellen tunnin aikana 12 ml bromikloorimetaania (24,1 g, 186 mmol, 60 ekv). Seosta refluksoititiin yön yli 80°C.

Seoksesta suodatettiin ylimääräinen kaliumkarbonaatti ja jäljelle jäänyt liuos saostettiin 150 ml 2M suolahappoa. Saostunut tuote pestiin vedellä ja puhdistettiin pylväskromatografisesti dikloorimetaanilla. Liuottimen haihdutuksen jälkeen tuotteeksi saatiin 1,371 g (40,2 %) valkoista jauhetta.

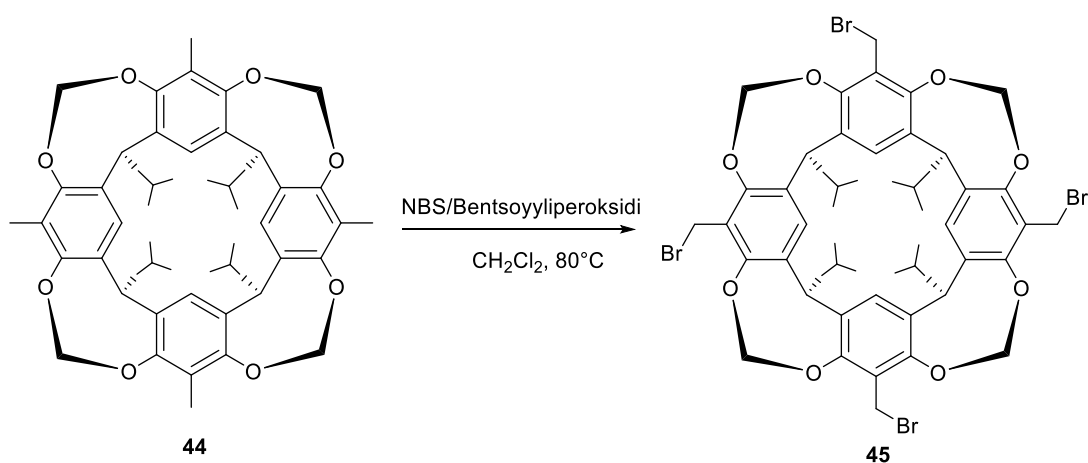
Kavitandia yritettiin valmistaa myös mikroaaltoavusteisesti, mutta reaktio ei onnistunut kaliumkarbonaatin huonon liukoisuuden takia.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,97 (s, 4H, Ar-CH), 5,90 – 5,88 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 4,94 – 4,87, m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 4,26 (q, 4H, CH), 2,09 (t, 8H  $\text{CH}_2$ ), 1,97 (s, 12H,  $\text{CH}_3$ ), 1,58 (p, 4H, CH), 1,01 (d, 24H,  $\text{CH}_3$ )

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  145,2; 137,9; 123,5; 117,9; 98,5; 39,0; 34,6 26,1; 22,8; 10,2

$[\text{M}+\text{NH}_4]^+$  834,4811 (teor 834,4944),  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  839, 4470 (teor 839,4498)

### 9.8.3 Tetraisobutyryliikaliks-[4]-resorsinareenikavitandi **45**



Kaavio 9.11. Yhdisteen **45** synteesireitti.

Kavitandi **44** (0,892 g, 1,159 mmol) liuotettiin 40 ml dikloorietaania. Liuokseen lisättiin vähitellen tunnin aikana *N*-bromibutaani-imidia (0,911 g, 5,118 mmol, 4 ekv) ja bentsoyyliperoksidiä (4,1 mg, 0,070mmol) liuotettuna 40 ml dikloorietaania. Seosta refluksoitettiin yön yli 80°C.

Jäähdytynyt seos suodatettiin celiten läpi. Liuottimen haihduttamisen jälkeen tuote puhdistettiin pylväskromatografisesti eluenttina 4:1 Hex:EtoAc + hieman DCM. Liuottimen haihdutuksen jälkeen tuote suspensioitiin heksaaniin ja suodatettiin. Tuotteeksi saatiin 0,861 mg (65,0 %) valkoista jauhetta.

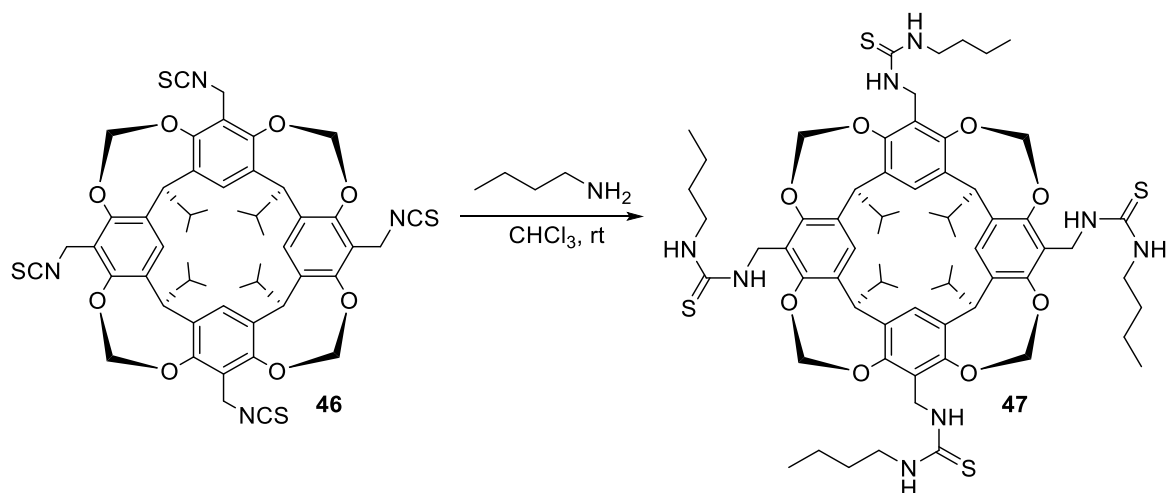
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,130 (s, 4H, Ar-CH), 6,20 (s, 8H,  $\text{CH}_2$ ), 4,921 (t, 4H, CH), 4,425 (s, 8H,  $\text{CH}_2$ ), 2,090 (t, 8H,  $\text{CH}_2$ ), 1,550 – 1,484 (q, 4H, CH), 1,077 – 0,966 (s, 24H,  $\text{CH}_3$ )

$[\text{M}+\text{Na}]^+$  1154,8977 (teor. 1151.0919)

SP 233 °C – 245,5 °C



### 9.8.5 Tetraisobutyryliikaliks-[4]-resorsinareenikavitandi **47**



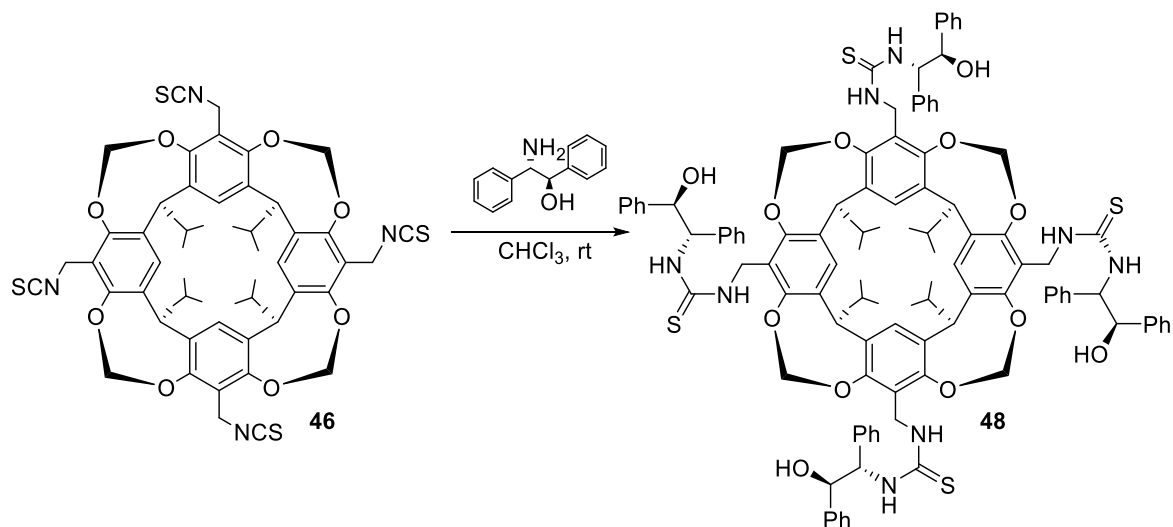
Kaavio 9.13. Yhdisteen **47** synteesireitti.

Yhdiste **46** (0,147 g, 0,096 mmol, 1 ekv) liuotettiin 40 ml kloroformia, butyliamiini **12** (0,75 ml, 0,8 mmol, 8 ekv) lisättiin seokseen. Reaktioon annettiin edetä huoneenlämmössä 4 tuntia. Liuotin haihdutettiin ja tuote pestiin asetonitrilillä. Tuotteeksi saatiin 0,042 g (23,0 %) valkoista jauhetta.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,65 (s, 4H, NH), 7,57–7,65 (s, 4H, Ar-CH), 4,77 (s, 4H, CH) 4,39 (s, 8H,  $\text{CH}_2$ ), 6,04 (s, 8H,  $\text{CH}_2$ ), 4,42 (s, 8H,  $\text{CH}_2$ ), 1,42 (d, 4H, CH), 1,25 (sex, 8H,  $\text{CH}_2$ ), 1,17(p, 4H, CH), 0,86–1,17 (36H,  $2\times\text{CH}_3$ )

$[\text{M}+\text{Na}]^+$  1359,0847 (teor. 1359,6757)

### 9.8.6 Tetraisobutyylikaliks-[4]-resorsinareenikavitandi **48**

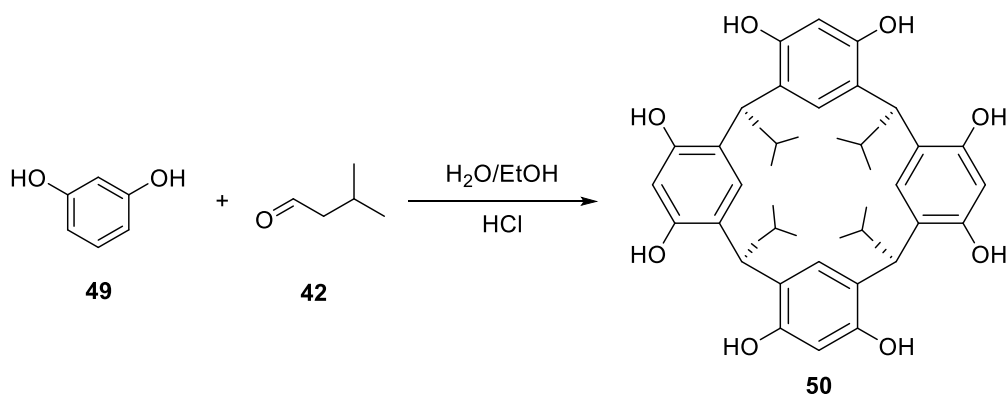


Kaavio 9.14. Yhdisteen **48** synteesireitti

Kavitandi **46** (0,102 g, 0,096 mmol, 1 ekv) ja 2-amino,1,2-difenyylietanoli **19** (0,166 g, 0,780 mmol, 8 ekv) liuotettiin 20 ml kloroformia. Reaktioon annettiin edetä huoneenlämmössä yön yli. Liuotin haihdutettiin ja tuote suspensioitiin etanoliin, jolloin seoksesta erottui harmahtava sakka. Sakka suodatettiin ja pestiin etanolilla, tuotteeksi saatiin 0,055 g (0,30 %) vaaleaa jauhetta.

NMR-mittauksen jälkeen havaittiin vain lähtöainetta **46**.

### 9.9.1 Tetraisobutyylikaliks-[4]-resorsinareeni **50**



Kaavio 9.15. Yhdisteen **50** synteesireitti

Resorsinoli **49** (8,863 g, 80,05 mmol) liuotettiin 40 ml H<sub>2</sub>O/40 ml etanoli/10 ml HCl (37 %) – seokseen. Seosta lämmitettiin 80 °C ja siihen lisättiin vähitellen isovaleraldehydiä **42** (7,740 g, 6,1 ml, 92,57 mmol). Seosta refluksoitettiin yön yli 80°C. Saostunut tuote suodatettiin ja pestiin vedellä. Saanto oli 6,428 g (41,8 %) vaalean oranssia jauhetta.

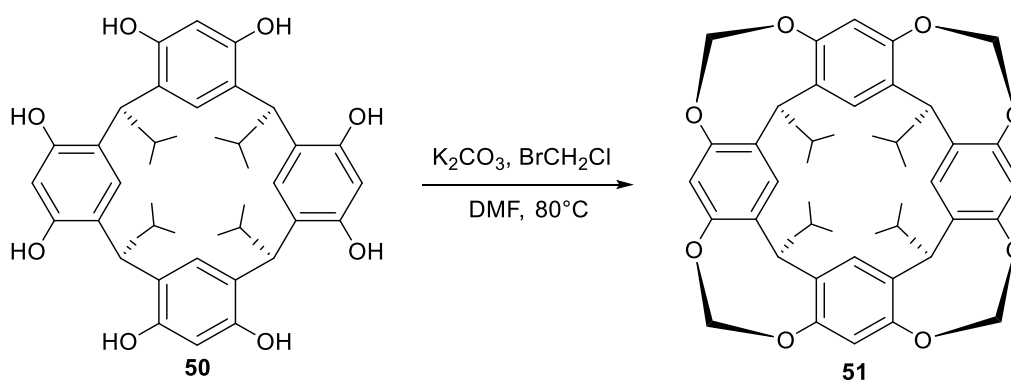
Yhdistettä valmistettiin myös mikroaaltoavusteisesti. Viiteen koeputkeen mitattiin noin 0,500 g resorsinolia **49**: 0,502 g (4,02 mmol), 0,498 g (4,01 mmol), 0,499 g (4,09 mmol), 0,502 g (4,11 mmol) ja 0,508 g (4,17 mmol), yhteensä 2,512 g (22,8 mmol). Lähtöaineet liuotettiin 5 ml 4:4:1 H<sub>2</sub>O/EtOH/HCl (37 %). Kuhunkin liuokseen lisättiin 0,352 ml isovaleraldehydiä **42** (0,473 g, 5,4 mmol, noin 1,2 ekv) ja seosta lämmitettiin mikroaaltoavusteisesti 80°C viiden minuutin ajan. Rinnakkaisissa reaktioissa saostuneet kiinteät tuotteet yhdistettiin ja pestiin kylmällä H<sub>2</sub>O/etanoli-seoksella. Tuotteeksi saatiin 2,255 g (55,5 %) vaalean keltaista jauhetta.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,88 (s, 8H, OH); 7,15 (s, 4H, CH); 4,35 (t, 4H, CH); 2,08 (t, 8H, CH<sub>2</sub>); 1,34 (p, 4H, CH); 0,88 (d, 24 H, CH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 151,5; 125,0; 123,1; 102,3; 43,1; 30,6; 25,7; 22,6

[M+H]<sup>+</sup> 713,3620 (teor. 713,4053), [M+Na]<sup>+</sup> 735,3589 (teor. 735,3872)

### 9.9.2 Tetraisobutyrylikaliks-[4]-resorsinareenikavitandi **51**



Kaavio 9.16. Yhdisteen **51** synteesireitti

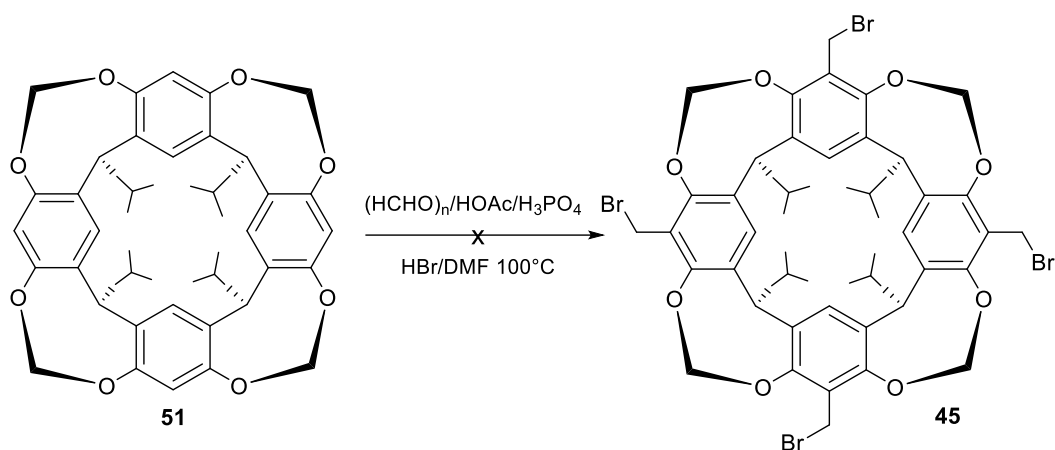
Yhdiste **50** (3,020 g, 4,23 mmol, 1 ekv) ja K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (12,62 g, 91,31 mmol, 21 ekv) liuotettiin 40 ml DMF:aa. BrCH<sub>2</sub>Cl (35,475 g, 274 mmol, 18 ml, 60 ekv) lisättiin vähitellen 15 min aikana ja seosta refluksoitettiin 80°C yön yli. Seoksesta suodatettiin sakka ja **51** saostettiin HCl:lla (150 ml, 2M). Tuote pestiin vedellä ja puhdistettiin pylväskromatografisesti dikloorimetaanilla. Liuottimen haihdutuksen jälkeen tuotteeksi saatiin 1,272 g (39,5 %) valkoista jauhetta.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,88 (s, 8H,  $\text{CH}_2$ ), 7,15 (s, 4H, Ar-CH), 6,15 (s, 4H, Ar-CH), 4,35 (t, 4H, CH), 1,91 (q, 8H,  $\text{CH}_2$ ), 1,34 (p, 4H, CH), 0,88 (d, 24H,  $\text{CH}_3$ )

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  151,5; 125,0; 123,1; 102,3; 43,1; 30,6; 25,7, 22,6

$[\text{M}+\text{NH}_4]^+$  778,3164 (teor. 778.4318),  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  783,3976 (teor. 783,3872)

### 9.9.3 Vaihtoehtoinen synteesireitti kavitaandille 45

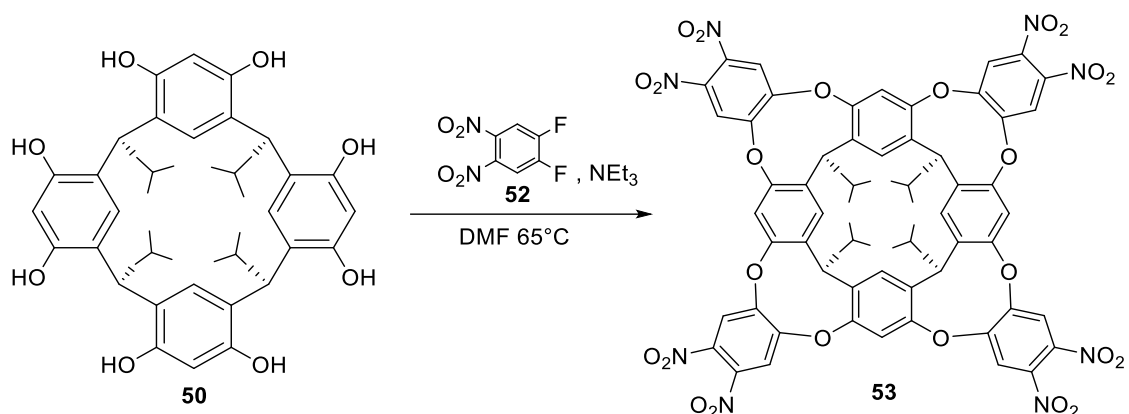


Kaavio 9.17. Yhdisteen **45** vaihtoehtoinen synteesireitti

Paraformaldehydi (1,387 g, 1,80 mmol) liuotettiin 30 ml HBr:aan. Lisättiin 10 ml etikkahappoa ja 7 ml fosforihappoa. Yhdiste **51** liuotettiin 40 ml DMF:aa ja lisättiin seokseen vähitellen 5 tunnin ajan. Rektiioseosta refluksoitettiin  $100^\circ\text{C}$ , jonka jälkeen siihen lisättiin 6,5 ml HBr:aa. Seoksen annettiin seistä yön yli, jonka jälkeen sitä sekoitettiin huoneenlämmössä 2,5 tuntia. Muodostunut sakka suodatettiin ja pestiin kylmällä vedellä. Ylimääräinen paraformaldehydi poistettiin seoksesta kuumentamalla sitä  $100^\circ\text{C}$  tolueenissa.

NMR-mittauksen jälkeen tuotteen havaittiin sisältävän vain lähtöainetta **51**.

### 9.9.4 Tetraisobutyrylikaliks-[4]-resorsinareenikavitandi **53**



Kaavio 9.18. Synteesireitti yhdisteelle **53**

Yhdiste **50** (1,200 g, ja 1,58 mmol) ja 1,2-difluoro-5,6-dinitrobenzeeni **52** (1,340 g, 6,57 mmol, 4 ekv) liuotettiin 90 ml DMF:aa. Seokseen lisättiin trietyyliamiini (4 ml, 10,15 mmol) vähitellen tunnin aikana. Seosta refluksottiin 65°C 23 tuntia.

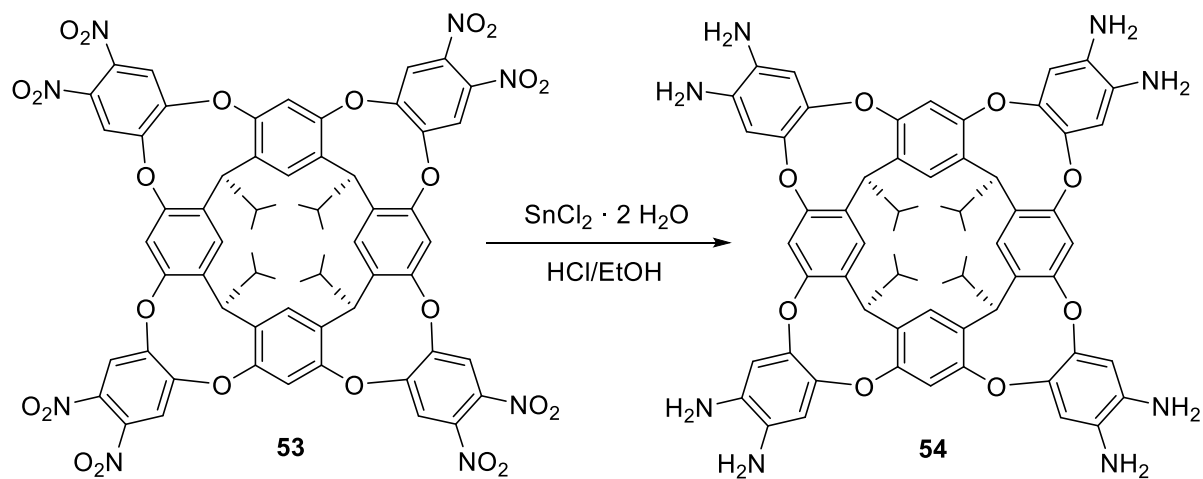
Ylimääräinen liuotin haihdutettiin ja jäljelle jäänyt oranssi sakka suspensoitiin DCM:aan ja suodatettiin. Jäljelle jäänyt sakka suspensoitiin metanoliin, sonikoitiin 10 minuuttia, suodatettiin ja pestiin metanolilla. Tuotteeksi saatiin 1,192 g (59,5 %) kirkkaan keltaista jauhetta.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,83 (s, 8H, 2 $\times$ Ar-CH), 8,24 (s, 4H, Ar-CH), 7,83 (s, 4H, Ar-CH), 5,73 (4H, CH), 2,27 (8H, CH<sub>2</sub>, päällekkäin DMSO-piikin kanssa), 1,42 (4H, CH), 0,99 (24H, CH<sub>3</sub>)

$[\text{M}+2 \text{Na}-\text{H}]^+$  1412,7908 (teor. 1413.3124)



### 9.9.5 Tetraisobutyrylikaliks-[4]-resorsinareenikavitandi **54**



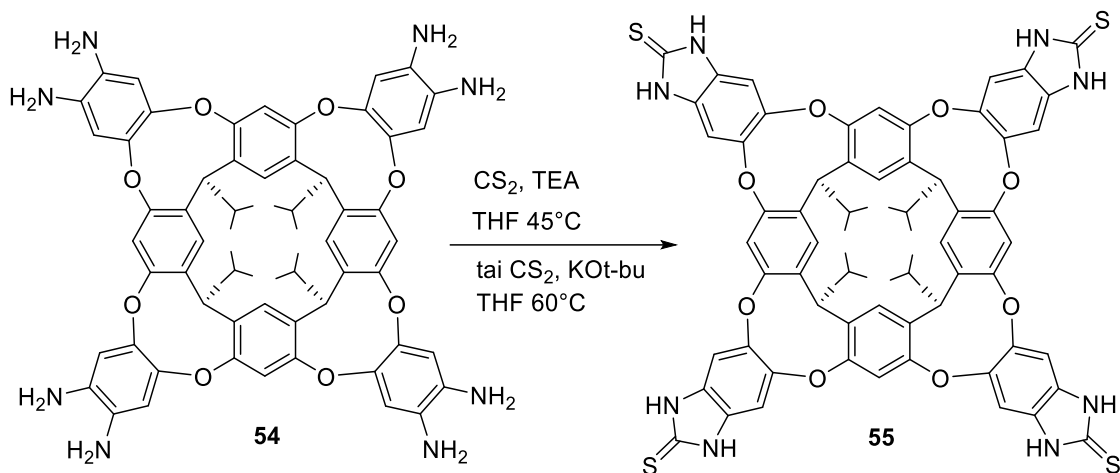
Kaavio 9.19. Yhdisteen **54** synteesireitti

Yhdiste **53** (1,192 g, 0,94 mmol) ja  $\text{SnCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$  (10,392 g, 40,01 mmol, 20 ekv) liuotettiin 24 ml HCl:aa (37 %,  $\text{N}_2$ -kuplitettu 5 min) ja 60 ml etanolia (abs,  $\text{N}_2$ -kuplitettu 15 min). Seosta refluksoitiiin 24 tuntia  $100^\circ\text{C}$ .

Valkoinen sakka suodatettiin  $\text{N}_2$ -virrassa, pestiin suolahappo-etanoli-seoksella ja kuivattiin vakuuissa. Tuotteena saatiin 0,872 g (81,9%) valkoista jauhetta.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,76 (s, 8H,  $2 \times \text{Ar-CH}$ ), 7,18 (s, 4H, Ar-CH), 7,83 (s, 4H, Ar-CH), 5,73 (4H, CH), 2,21 (8H,  $\text{CH}_2$ ), 1,39 (4H, CH), 0,96 (24H,  $\text{CH}_3$ )

### 9.9.6 Tetraisobutyrylikaliks-[4]-resorsinareeni **55**



Kaavio 9.20. Yhdisteen **55** synteesireitit

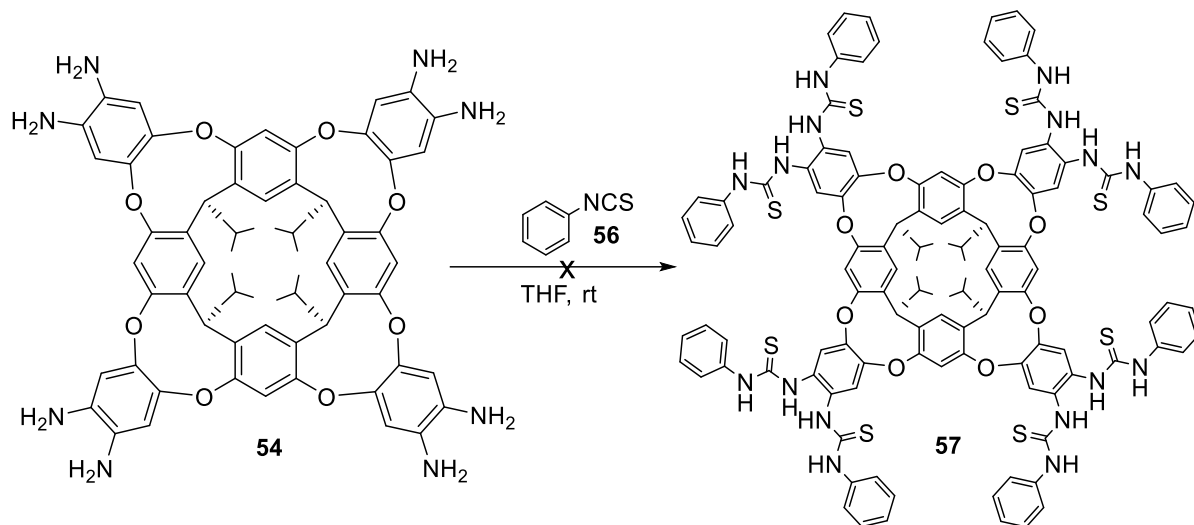
Yhdiste **54** (1,01 g, 0,90 mmol, 1 ekv) ja trietyyliamiini (0,728 g, 1,00 ml, 7,2 mmol, 8 ekv) liuotettiin 15 ml THF:aa ja 15 ml metanolia. Seokseen lisättiin rikkisulfidi (0,547 g, 0,43 ml, 7,2 mmol, 8 ekv) ja sitä lämmitettiin 45°C 3 tuntia. Ylimääräinen liuotin haihdutettiin, tuote suspensoitiin veteen, suodatettiin ja pestiin pienellä määrällä metanolia. Tuotteeksi saatiin 0,474 g (40,5 %) ruskeaa jauhetta.

Kavitandia **55** valmistettiin välituotteesta **54** myös vaihtoehtoisella synteesireitillä, jossa yhdiste **54** (1,00 g, 0,90 mmol, 1 ekv) liuotettiin 200 ml kuivaan THF:n. Seokseen lisättiin hiilisulfidi (N<sub>2</sub>-kuplitettu, 10,0 ml, 15,4 g, 0,202 mol) ja kalium-*tert*-butoksidi (1M THF-liuos, 20 ml, 20 mmol). Reaktioseos lämmitettiin hitaasti 60°C ja refluksoitettiin 48 tuntia. Jäähdytyksen jälkeen seokseen lisättiin 10 ml etikkahappoa. Seosta sekoitettiin tunnin ajan, jonka jälkeen siihen lisättiin 200 ml ionivaihdettua vettä. Saostunut tuote suodatettiin ja pestiin vedellä ja metanolilla. Tuotteeksi saatiin 0,200 g (17,1 %) vaaleaa jauhetta. Kumpikin synteesireitti tuotti liuotinpäpuhtauksia lukuun ottamatta identtiset NMR-spektrit.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,58–7,77 (8H, Ar-CH), 7,45–7,50 (4H, Ar-CH), 6,67 (s, 4H, Ar-CH), 4,28 (8H, CH<sub>2</sub>), 2,65 (4H, CH), 2,16 (8H, CH<sub>2</sub>), 1,38 (4H, CH), 0,95 (24H, CH<sub>3</sub>). NH-siirtymät mittausalueen ulkopuolella.

<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 148,0; 135,5; 129,4; 116,7; 45,7; 30,72; 26,1; 25,1; 22,5; 10,3

### 9.9.7 Tetraisobutyrylikaliks-[4]-resorsinareenikavitandi **57**



Kaavio 9.21. Yhdisteen **57** synteesireitti

Yhdiste **54** (1,06 g, 0,94 mmol) liuotettiin 100 ml THF:aa, seokseen lisättiin fenyyliisotiosyanaatti **56** (0,9 ml, 1,016 g, 7,52 mmol, 8 ekv) ja reaktion annettiin edetä huoneenlämmössä 7 vuorokautta. Reaktiota seurattiin TLC:lla, eluentina 1:1 HeX:EtOAc, ja se keskeytettiin, kun etenemistä ei havaittu.

## 10 Kirjallisuus

1. Metrangolo, P. ja Resnati G., Halogen bonding: where we are and where we are going, *Cryst Growth Des*, **2012**, *12*, 5835–5838.
2. Cavallo, G.; Metrangolo, P.; Milani, R.; Pilati, T.; Priimagi, A.; Resnati, G. ja Terraneo, G., The halogen bond, *Chem. Rev.*, **2016**, *116*, 2478–2601.
3. Metrangolo, P.; Meyer, F.; Pilati, T.; Resnati, G. ja Terraneo, G., Halogen bonding in supramolecular chemistry, *Angew. Chem. - Int. Ed.*, **2008**, *47*, 6114–6127.
4. Politzer, P.; Murray, J. S. ja Clark, T., Halogen bonding: An electrostatically-driven highly directional noncovalent interaction, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2010**, *12*, 7748–7757.
5. Politzer, P.; Lane, P.; Concha, M. C.; Ma, Y. ja Murray, J. S., An overview of halogen bonding, *J. Mol. Model.*, **2007**, *13*, 305–311.
6. Ding, X.; Tuikka, M.; Hirva, P. ja Haukka, M., Halogen bond preferences of thiocyanate ligand coordinated to Ru(II) via sulphur atom, *Solid State Sci.*, **2017**, *71*, 8–13.
7. Clark, T.; Hennemann, M.; Murray, J. S. ja Politzer, P., Halogen bonding: The  $\sigma$ -hole: Proceedings of "Modeling interactions in biomolecules II", Prague, September 5th-9th, 2005, *J. Mol. Model.*, **2007**, *13*, 291–296.
8. Desiraju, G. R.; Ho, P. S.; Kloo, L.; Legon, A. C.; Marquardt, R.; Metrangolo, P.; Politzer, P.; Resnati, G. ja Rissanen, K., Definition of the halogen bond (IUPAC Recommendations 2013), *Pure Appl. Chem.*, **2013**, *85*, 1711–1713.
9. Kaasik, M.; Kaabel, S.; Kriis, K.; Järving, I.; Aav, R.; Rissanen, K. ja Kanger, T., Synthesis and Characterisation of Chiral Triazole-Based Halogen-Bond Donors: Halogen Bonds in the Solid State and in Solution, *Chem. - Eur. J.*, **2017**, *23*, 7337–7344.
10. Turunen, L. ja Erdélyi, M., Halogen bonds of halonium ions, *Chem. Soc. Rev.*, **2020**, *49*, 2688–2700.
11. Parker, A. J.; Stewart, J.; Donald, K. J. ja Parish, C. A., Halogen bonding in DNA base pairs, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 5165–5172.
12. Gilday, L. C.; Robinson, S. W.; Barendt, T. A.; Langton, M. J.; Mullaney, B. R. ja Beer, P. D., Halogen Bonding in Supramolecular Chemistry, *Chem. Rev.*, **2015**, *115*, 7118–

- 7195.
13. Kinga, W. R.; Rybarczyk-Pirek, A. J.; Wojtulewski, S. ja Palusiak, M., C—Br...S halogen bonds in novel thiourea N-oxide cocrystals: Analysis of energetic and QTAIM parameters, *Acta Crystallogr. Sect. C: Struct. Chem.*, **2020**, *76*, 170–176.
  14. Goud, N. R.; Bolton, O.; Burgess, E. C. ja Matzger, A. J., Unprecedented Size of the  $\sigma$ -Holes on 1,3,5-Triiodo-2,4,6-trinitrobenzene Begets Unprecedented Intermolecular Interactions, *Cryst. Growth Des.*, **2016**, *16*, 1765–1771.
  15. Resnati, G.; Metrangolo P.; Neukirch, H. ja Pilati, T., Halogen Bonding Based Recognition Processes : A World Parallel to Hydrogen Bonding, *Acc. Chem. Res.*, **2005**, *38*, 386–395.
  16. Ding, X.; Tuikka, M. ja Haukka, M., A Novel Halogen Bond Acceptor: 1-(4-Pyridyl)-4-Thiopyridine (PTP) Zwitterion, *Crystals*, **2020**, *10*, 165.
  17. Haukka, M.; Hirva, P. ja Rissanen, K., Non-covalent Interactions in the Synthesis and Design of New Compounds. Teoksessa: Maharramov, A. M.; Mahmudov Kamran T.; Kopylovich, M. N. ja Pombeiro, A. J. L. (toim.), *Non-covalent Interactions in the Synthesis and Design of New Compounds*, 1. painos, Wiley, Hoboken, New Jersey, 2016, ss. 187–198.
  18. Happonen, L.; Rautiainen, J. M. ja Valkonen, A., Halogen Bonding between Thiocarbonyl Compounds and 1,2- and 1,4-Diiodotetrafluorobenzenes, *Cryst. Growth Des.*, **2021**, *21*, 3409–3419.
  19. Arman, H. D.; Giesecking, R. L.; Hanks, T. W. ja Pennington, W. T., Complementary halogen and hydrogen bonding: sulfur... iodine interactions and thioamide ribbons, *ChemComm.*, **2010**, *46*, 1854–1856.
  20. Peloquin, A. J.; Alapati, S.; Mcmillen, C. D.; Hanks, T. W. ja Pennington, W. T., Polymorphism, Halogen Bonding, and Chalcogen Bonding in the Diiodine Adducts of 1,3-and 1,4-Dithiane, *Molecules*, **2021**, *26*, 4985.
  21. Thioketones. Teoksessa: *IUPAC Compendium of Chemical Terminology*, IUPAC, 2008.
  22. Kuhn, N. ja Verani, G., Chapter 2.3. Chalcogenone C=E compounds. Teoksessa: *Handbook of Chalcogen Chemistry*, Royal Society of Chemistry, 2007, ss. 107–144.
  23. Clayden, J.; Greeves, N. ja Warren, S. G., *Organic Chemistry*, 2. painos, Oxford University Press, Oxford, 2012.

24. Peloquin, A. J.; Hill, S. C.; Arman, H. D.; McMillen, C. D.; Rabinovich, D. ja Pennington, W. T., Crystal Structures of a New Polymorph of N-tert-butyl-2-thioimidazole, and Its 1,4-Diiodotetrafluorobenzene, Tetraiodoethylene, and Iodine Cocrystals, *J. Chem. Crystallogr.*, **2021**, *1*, 1–11.
25. Eccles, K. S.; Morrison, R. E.; Sinha, A. S.; Maguire, A. R. ja Lawrence, S. E., Investigating C=S⋯I Halogen Bonding for Cocrystallization with Primary Thioamides, *Cryst. Growth Des.*, **2015**, *15*, 3442–3451.
26. Ahlsen, E. L.; Strømme, K. O.; Borgan, A.; Østvold, T.; Bjørseth, A. ja Powell, D. L., The Crystal Structure of the Addition Compound N-Methylthiocaprolactam-Iodine (1:1), *Acta Chem. Scand.*, **1974**, *28a*, 175–184.
27. Cristiani, F.; Demartin, F.; Devillanova, F. A.; Isaia, F.; Saba, G. ja Verani, G., An X-ray, spectroscopic and semiempirical quantum-mechanical study on complexes of thiones and selones with molecular diiodine, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **1992**, 3553–3560.
28. Le Gal, Y.; Lorcy, D.; Jeannin, O.; Barrière, F.; Dorcet, V.; Lieffrig, J. ja Fourmigué, M., C[double bond, length as m-dash]S⋯I halogen bonding interactions in crystalline iodinated dithiole-2-thiones and thiazole-2-thiones, *CrystEngComm*, **2016**, *18*, 5474–5481.
29. Inoue, Y.; Kanbara, T. ja Yamamoto, T., Preparation of a new receptor for anions, macrocyclic polythiolactam—structure and high anion-binding ability, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 5167–5169.
30. Topić, F. ja Rissanen, K., Systematic Construction of Ternary Cocrystals by Orthogonal and Robust Hydrogen and Halogen Bonds, *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, *138*, 6610–6616.
31. El-Sheshtawy, H. S.; Ibrahim, M. M.; El-Mehasseb, I. ja El-Kemary, M., Orthogonal hydrogen/halogen bonding in 1-(2-methoxyphenyl)-1H-imidazole-2(3H)-thione-I<sub>2</sub> adduct: An experimental and theoretical study, *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.*, **2015**, *143*, 120–127.
32. Peloquin, A. J.; Ragusa, A. C.; McMillen, C. D. ja Pennington, W. T., The reaction of thiourea and 1,3-dimethylthiourea towards organoiodines: oxidative bond formation and halogen bonding, *Acta Crystallogr. Sect. C: Struct. Chem.*, **2021**, *77*, 599–609.
33. Herbstein, F. H. ja Schwotzer, W., Interaction of Thiones with Molecular Diiodine, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 2367–2373.

34. Koskinen, L.; Hirva, P.; Kalenius, E.; Jääskeläinen, S.; Rissanen, K. ja Haukka, M., Halogen bonds with coordinative nature: halogen bonding in a S–I<sup>+</sup>–S iodonium complex, *CrystEngComm*, **2015**, *17*, 1231–1236.
35. Jay, J. I.; Padgett, C. W.; Wash, R. D. B.; Hanks, T. W. ja Pennington, W. T., Noncovalent Interactions in 2-Mercapto-1-methylimidazole Complexes with Organic Iodides, *Cryst. Growth Des.*, **2001**, *1*, 501–507.
36. Voth, A. R.; Khuu, P.; Oishi, K. ja Ho, P. S., Halogen bonds as orthogonal molecular interactions to hydrogen bonds, *Nat. Chem.*, **2009**, *1*, 74–79.
37. Skabara, P. J.; Kanibolotsky, A.; Render, S.; Berridge, R.; Crouch, D. J.; Bricklebank, N.; Coles, S. J.; Gelbrich, T. ja Hursthouse, M. B., The role of functional nitro and cyano groups in the self-assembly of 1,3-dithiole-2-thione–halogen adducts, *Heteroat. Chem.*, **2007**, *18*, 176–184.
38. Bol'shakov, O. I.; Yushina, I. D.; Stash, A. I.; Aysin, R. R.; Bartashevich, E. V. ja Rakitin, O. A., Structure and properties of 4-phenyl-5H-1,2,3-dithiazole-5-thione polyiodide with S–I<sup>+</sup>–S bridged complex, *Struct. Chem.*, **2020**, *31*, 1729–1737.
39. Cauliez, P.; Polo, V.; Roisnel, T.; Llusar, R. ja Fourmigué, M., The thiocyanate anion as a polydentate halogen bond acceptor, *CrystEngComm*, **2010**, *12*, 558–566.
40. Chao, G. Y. ja McCullough, J. D., The Refinement of the Structure of the Complex of Iodine with 1,4 Dithiane, C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>S<sub>2</sub>·2 I<sub>2</sub>, *Acta Cryst*, **1960**, *13*, 727.
41. Cinčić, D.; Friščić, T. ja Jones, W., Reactivity of 1,3,5-trithiacyclohexane and 1,3,5-triselenacyclohexane towards molecular diiodine. Crystal structures of the diiodine adducts, *Polyhedron*, **1997**, *16*, 1983–1991.
42. Cinčić, D.; Friščić, T. ja Jones, W., Isostructural materials achieved by using structurally equivalent donors and acceptors in halogen-bonded cocrystals, *Chem. - A Eur. J.*, **2008**, *14*, 747–753.
43. Cinčić, D.; Friščić, T. ja Jones, W., Experimental and database studies of three-centered halogen bonds with bifurcated acceptors present in molecular crystals, cocrystals and salts, *CrystEngComm*, **2011**, *13*, 3224–3231.
44. Anslyn, E. V. ja Dougherty, D. A., *Nature of Supramolecular Interactions*, 2nd painos, John Wiley & Sons Ltd, Chichester, West Sussex, U.K., 2009.
45. Blake, A. J.; Li, W.-S.; Lippolis, V. ja Schröder, M., 1,4,8,11-Tetra(diiodine)-1, 4,8,11-

- tetra-thiacyclotetradecane, *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.*, **1994**, *53*, 886–888.
46. Blake, A. J.; Devillanova, F. A.; Garau, A.; Gilby, L. M.; Gould, R. O.; Isaia, F.; Lippolis, V.; Parsons, S.; Radek, C. ja Schröder, M., Thioether–iodine charge-transfer complexes. Synthesis and low-temperature single-crystal structures of complexes of penta-, hexa- and octa-dentate homoleptic thioether macrocycles, *J. Chem. Soc.*, **1998**, *39*, 2037–2046.
47. Blake, A. J.; Cristiani, F.; Devillanova, F. A.; Garau, A.; Gilby, L. M.; Gould, R. O.; Isaia, F.; Lippolis, V.; Parsons, S.; Radek, C. ja Schröder, M., Structural and solution studies of diiodine charge-transfer complexes of thioether crowns, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1997**, 1337–1346.
48. Asseily, G. A.; Davies, R. P.; Rzepa, H. S. ja White, A. J. P., A solid-state structural and theoretical study on the 1 : 1 addition compounds of thioethers with dihalogens and interhalogens I–X (X = I, Br, Cl), *New J. Chem.*, **2005**, *29*, 315–319.
49. V. Rosokha, S.; L. Stern, C.; Alan Swartz ja Rory Stewart, Halogen bonding of electrophilic bromocarbons with pseudohalide anions, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2014**, *16*, 12968–12979.
50. Bock, H. ja Holl, S., Wechselwirkungen in Molekülkristallen, 181 [1,2].  $\sigma$ -Donator/Akzeptor-Komplexe  $\{MAI_4 \cdots X\}$  (X = Br, I, SCN) der Tetraiod-Akzeptormoleküle  $MAI_4$  ( $MA$  = Ethen, Thiophen, N-Methylpyrrol) in Tetraphenylphosphoniumhalogenid-Salzen, *Z. Naturforsch., B: J. Chem. Sci.*, **2002**, *57b*, 835–842.
51. Bock, H. ja Holl, S., Wechselwirkungen in Molekülkristallen, 180 [1,2].  $\sigma$ -Donator/Akzeptor-Komplexe  $\{S(Cl)_4 \cdots X\}$  (X = I, SCN) von Tetraiodthiophen in Tetra(n-butyl)ammoniumhalogenid-Salzen, *Z. Naturforsch., B: J. Chem. Sci.*, **2002**, *57b*, 832–842.
52. Bock, H. ja Holl, S., Wechselwirkungen in Molekülkristallen, 179 [1,2].  $\sigma$ -Donator/Akzeptor-Komplexe  $\{I_2C=CI_2 \cdots X\}$  (X = Cl, Br, I, SCN) von Tetraiodethen in Tetra(n-butyl)ammoniumhalogenid-Salzen, *Z. Naturforsch., B: J. Chem. Sci.*, **2002**, *57b*, 713–725.
53. Tuikka, M.; Hirva, P.; Rissanen, K.; Korppi-Tommola, J. ja Haukka, M., Halogen bonding—a key step in charge recombination of the dye-sensitized solar cell, *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 4499–4501.



54. Viger-Gravel, J.; Korobkov, I. ja Bryce, D. L., Multinuclear solid-state magnetic resonance and X-ray diffraction study of some thiocyanate and selenocyanate complexes exhibiting halogen bonding, *Cryst. Growth Des.*, **2011**, *11*, 4984–4995.
55. S. Soldatova, N.; S. Postnikov, P.; V. Suslonov, V.; Yu. Kissler, T.; M. Ivanov, D.; S. Yusubov, M.; Bartomeu Galmés; Antonio Frontera ja Yu. Kukushkin, V., Diaryliodonium as a double  $\sigma$ -hole donor: the dichotomy of thiocyanate halogen bonding provides divergent solid state arylation by diaryliodonium cations, *Org. Chem. Front.*, **2020**, *7*, 2230–2242.
56. Manna, D. ja Mugesh, G., Regioselective Deiodination of Thyroxine by Iodothyronine Deiodinase Mimics: An Unusual Mechanistic Pathway Involving Cooperative Chalcogen and Halogen Bonding Scheme 1. Activation and Inactivation of Thyroid Hormones by Three Iodothyronine Deiodinases (ID-1, ID-2, and ID-3), *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 46.
57. Fortino, M.; Marino, T.; Russo, N. ja Sicilia, E., Mechanism of thyroxine deiodination by naphthyl-based iodothyronine deiodinase mimics and the halogen bonding role: a DFT investigation, *Chemistry*, **2015**, *21*, 8554–8560.
58. Akhtar, N.; Pradhan, N.; Saha, A.; Kumar, V.; Biswas, O.; Dey, S.; Shah, M.; Kumar, S. ja Manna, D., Tuning the solubility of ionophores: Glutathione-mediated transport of chloride ions across hydrophobic membranes, *Chem. Commun.*, **2019**, *55*, 8482–8485.
59. Wagner, J.; Bendig, J. ja Kreysig, D., Synthese von  $\alpha,\omega$ -Bis(9-acridiziniumyl)-alkandiperchloraten, *Z. Chem. (Stuttgart, Ger.)*, **2010**, *23*, 407–408.
60. Amrhein, P.; Shivanyuk, A.; Johnson, D. W. ja Rebek, J., Metal-switching and self-inclusion of functional cavitands, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 10349–10358.
61. Asadi, A.; Ajami, D. ja Rebek, J., Bent alkanes in a new thiourea-containing capsule, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 10682–10684.

## **11 LIITTEET**

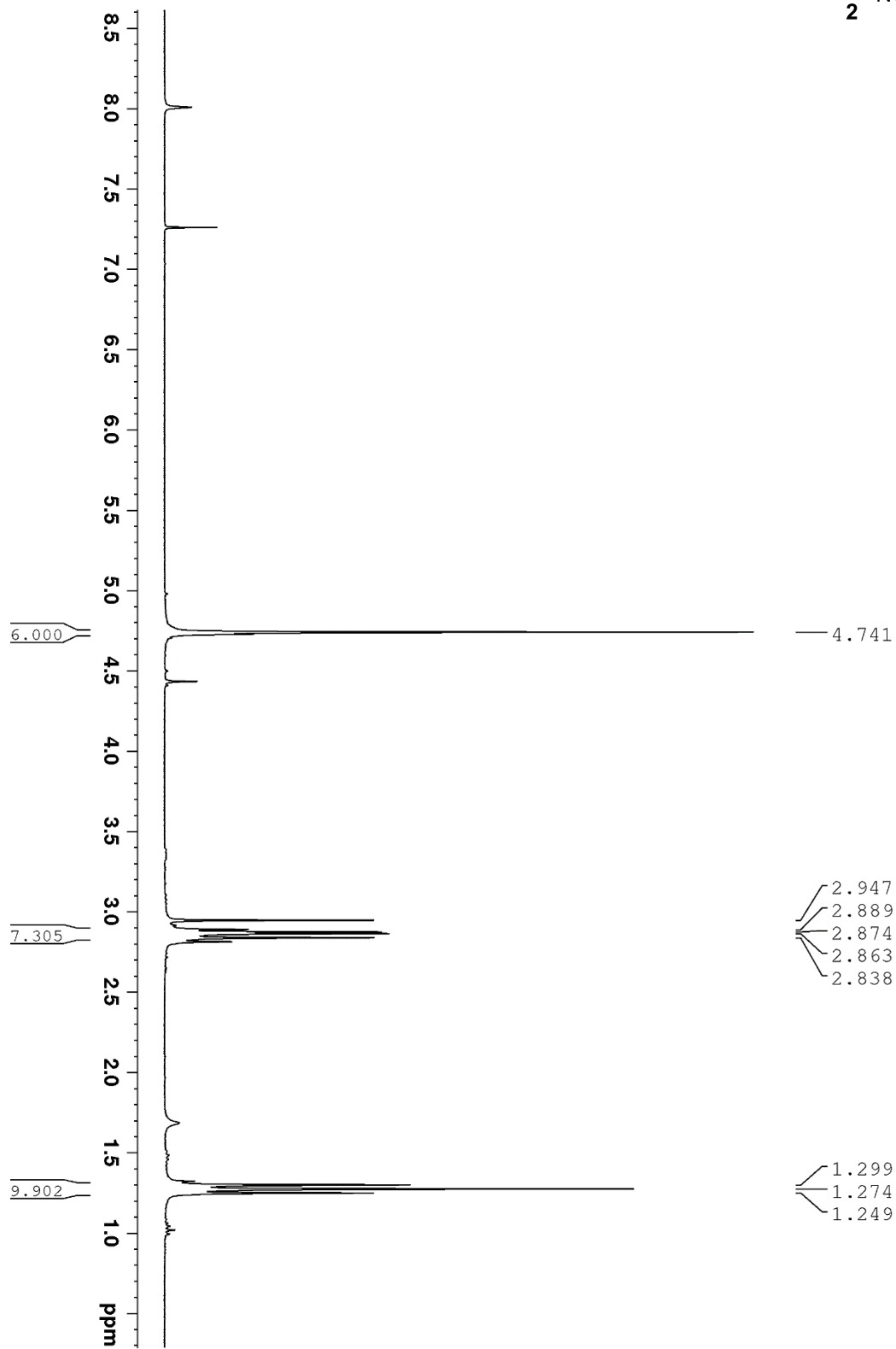
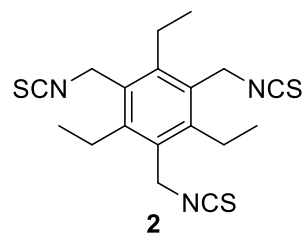
Liitteet 1–63: NMR- ja MS-spektrit:

NMR-spektrit: Liitteet 1–3, 5, 6, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20–28, 30, 31, 33, 34, 36, 37, 39–41, 43, 44, 46–50, 53, 55, 57, 58, 60, 62, 63

MS-Spektrit: Liitteet 4, 7, 10, 13, 16, 19, 29, 32, 35, 38, 42, 45, 51, 52, 54, 56, 59, 61

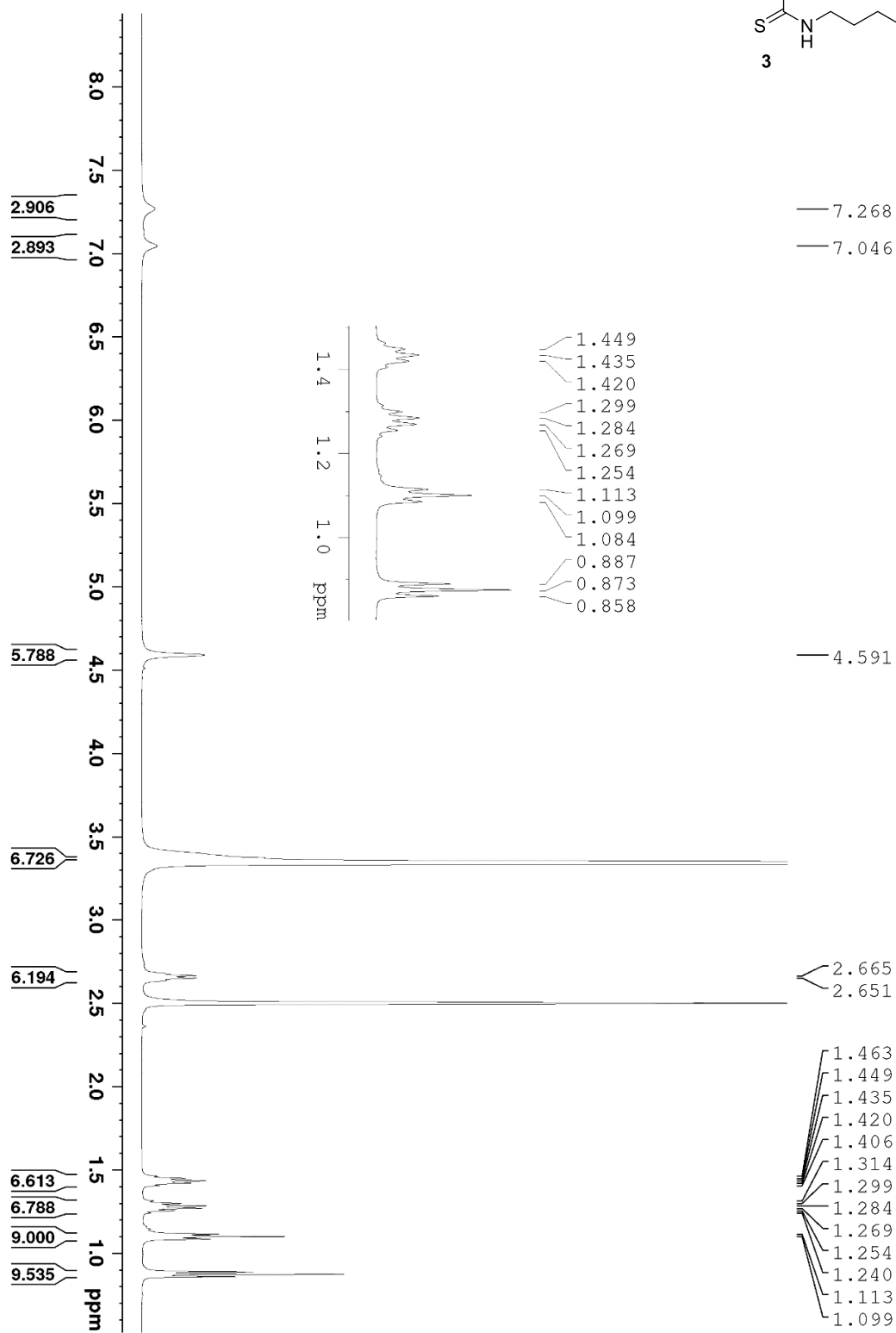
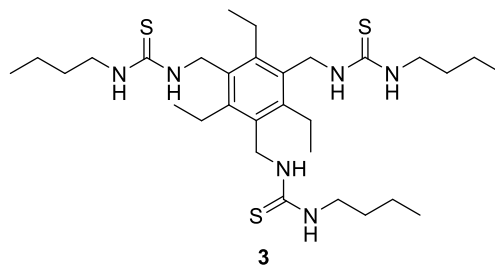
LIITE 1

$^1\text{H-NMR}$  300 MHz  $\text{CDCl}_3$



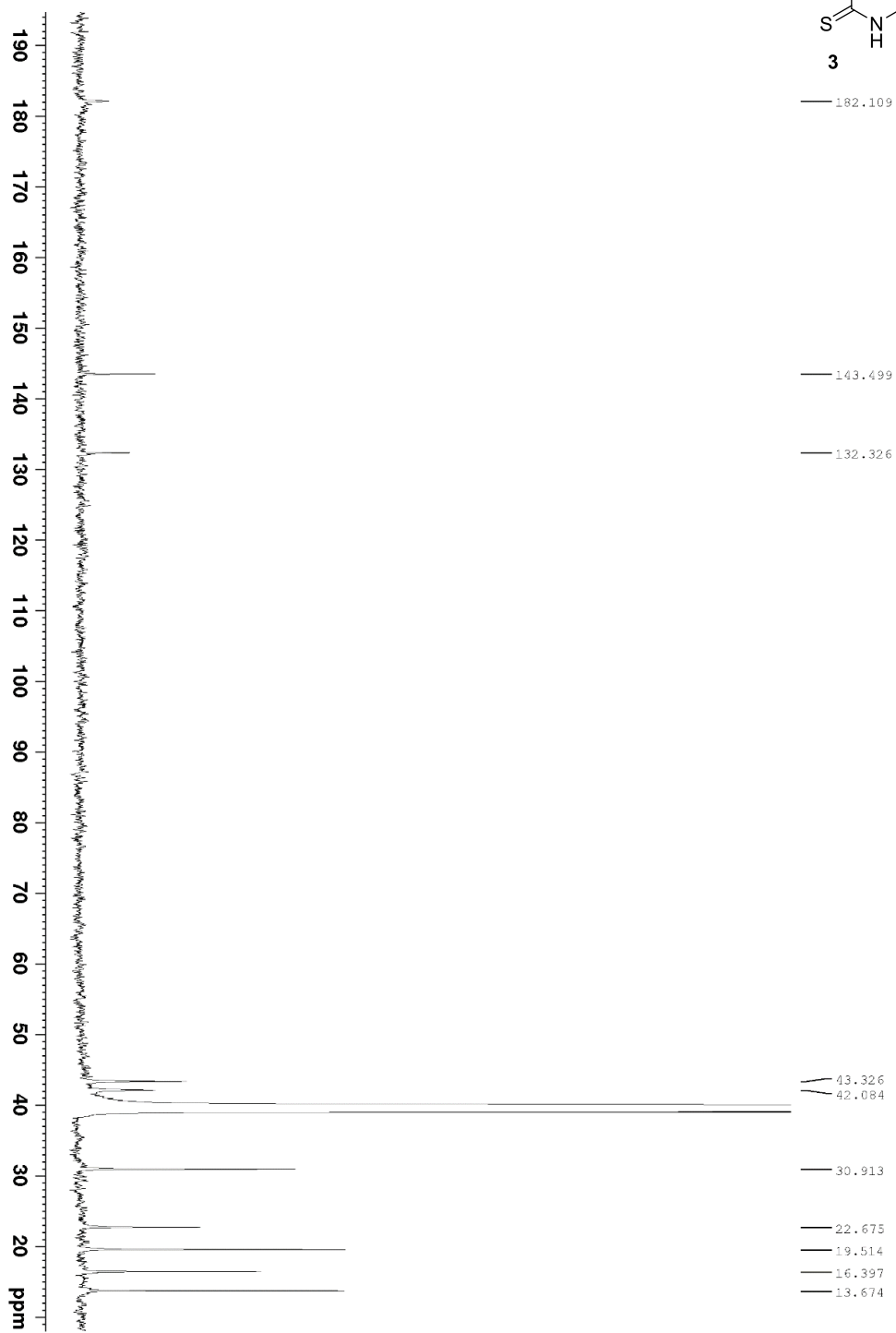
LIITE 2

$^1\text{H-NMR}$  500 MHz DMSO-d<sub>6</sub>

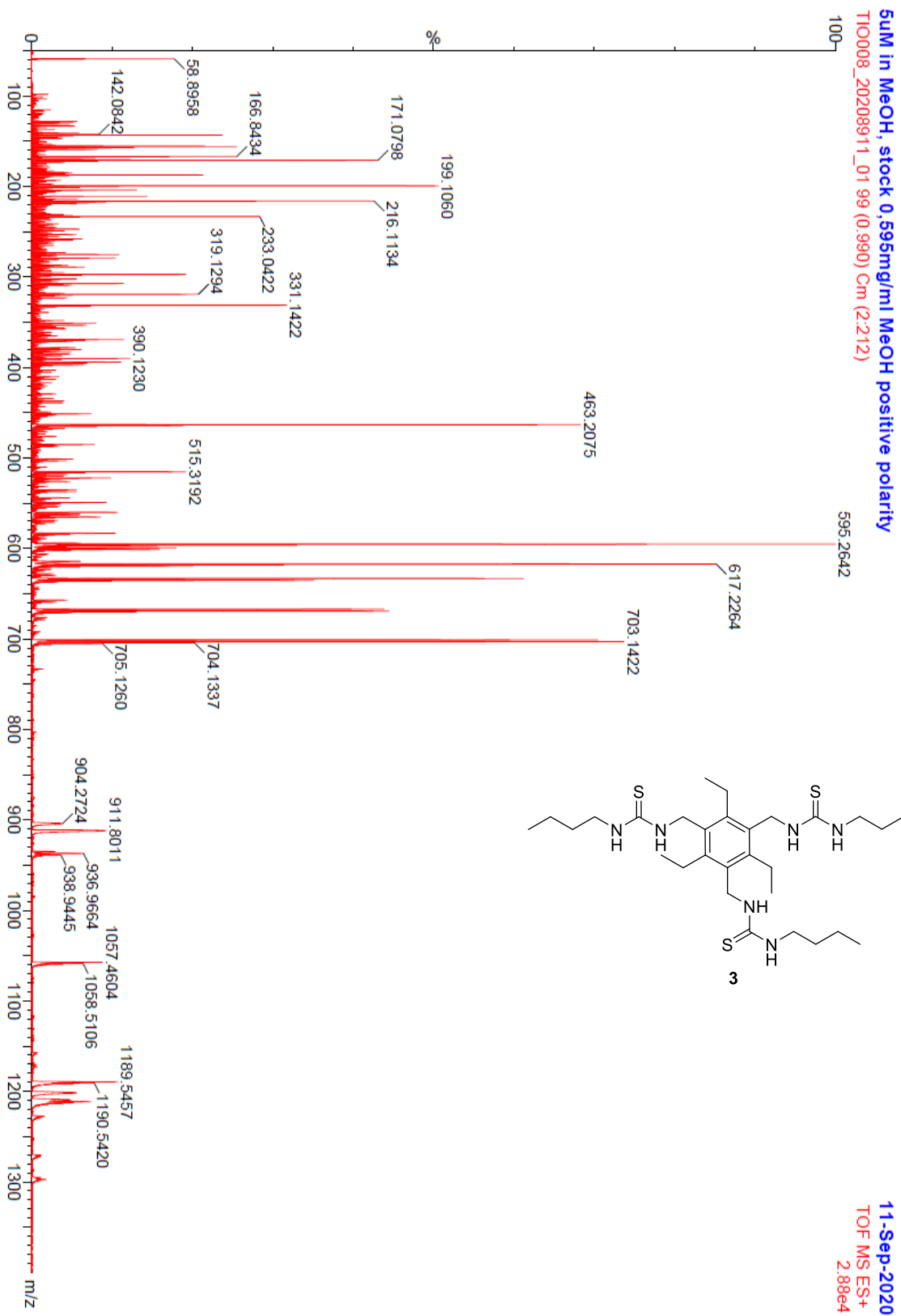


LIITE 3

$^{13}\text{C-NMR}$  175 MHz DMSO-d<sub>6</sub>

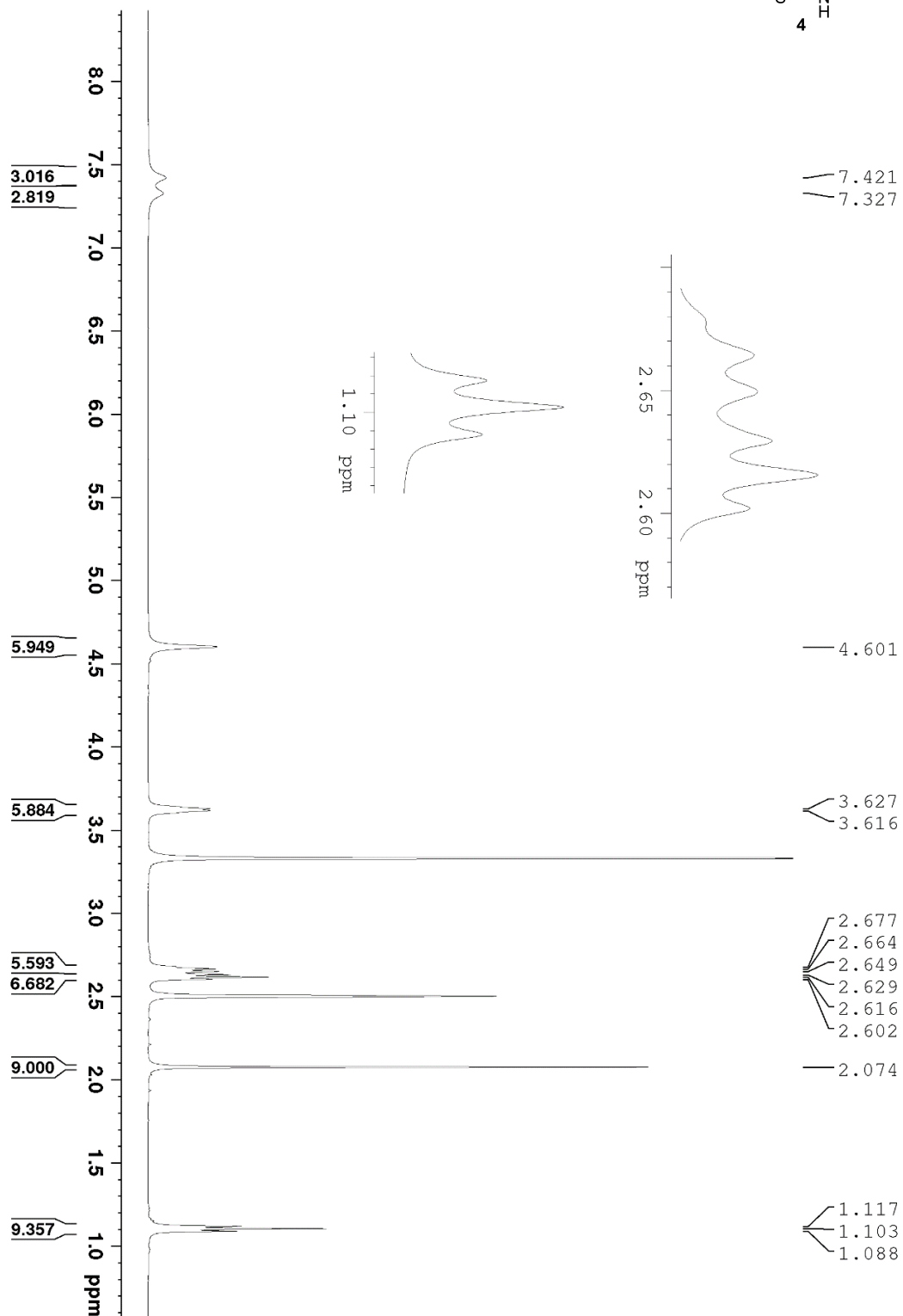
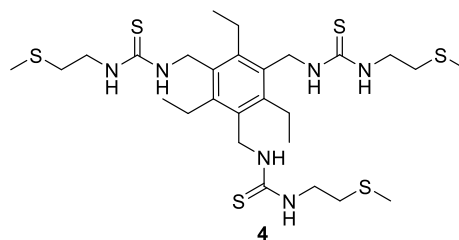


LIITE 4  
MS



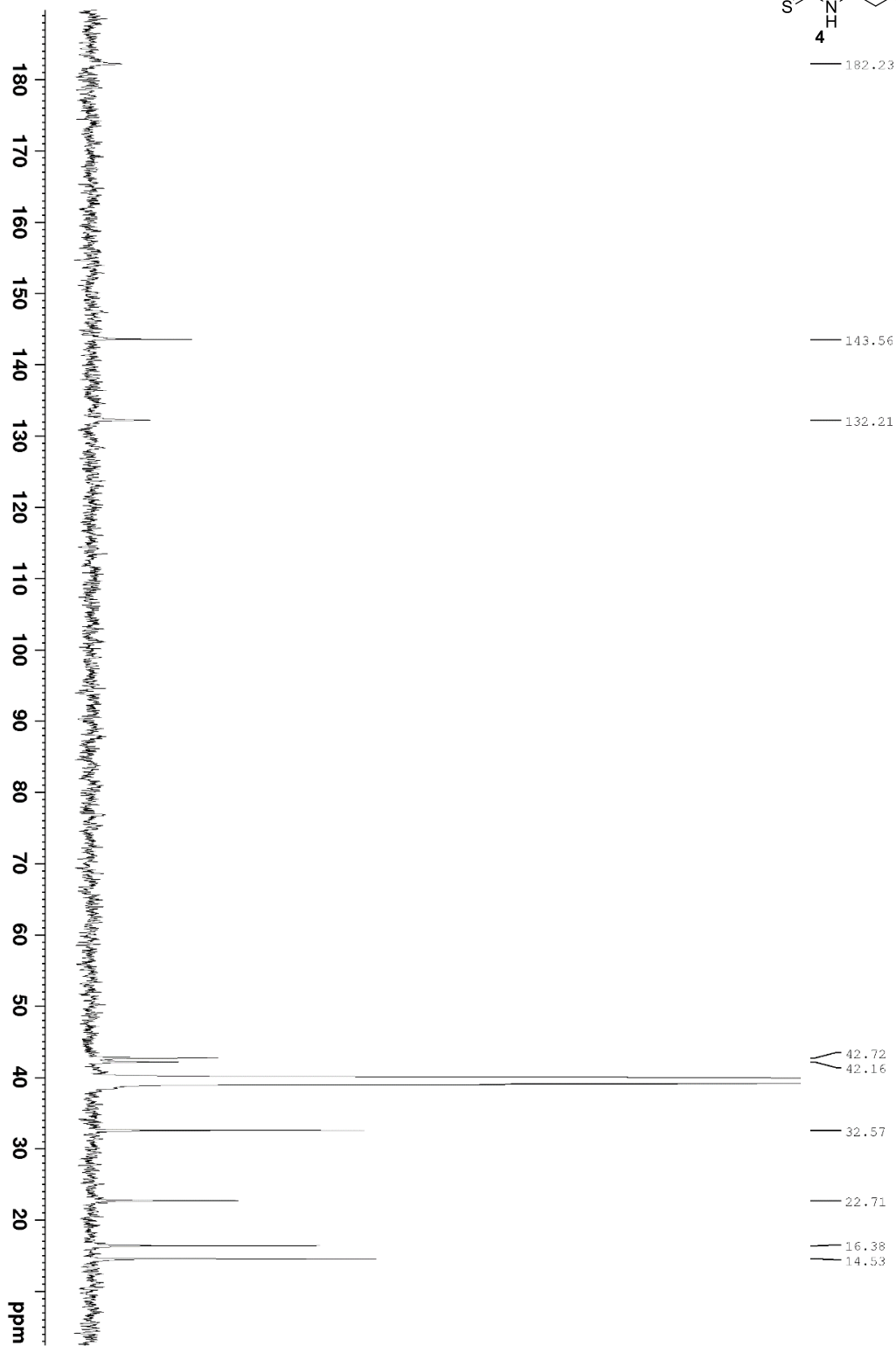
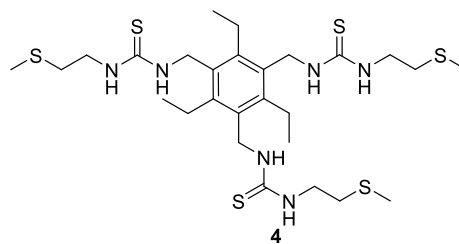
LIITE 5

$^1\text{H-NMR}$  500 MHz DMSO- $d_6$



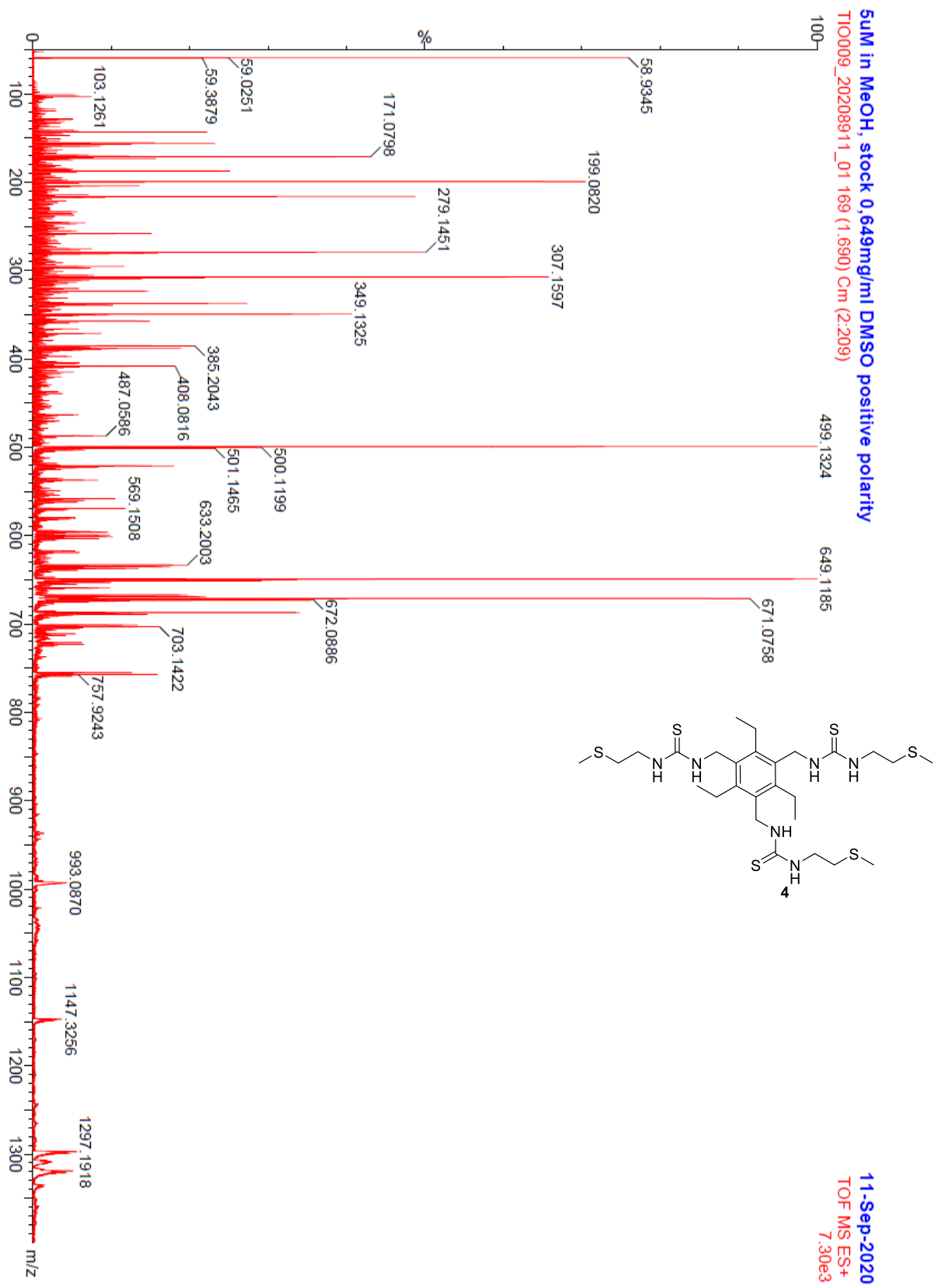
LIITE 6

$^{13}\text{C}$  NMR 175 MHz DMSO- $d_6$



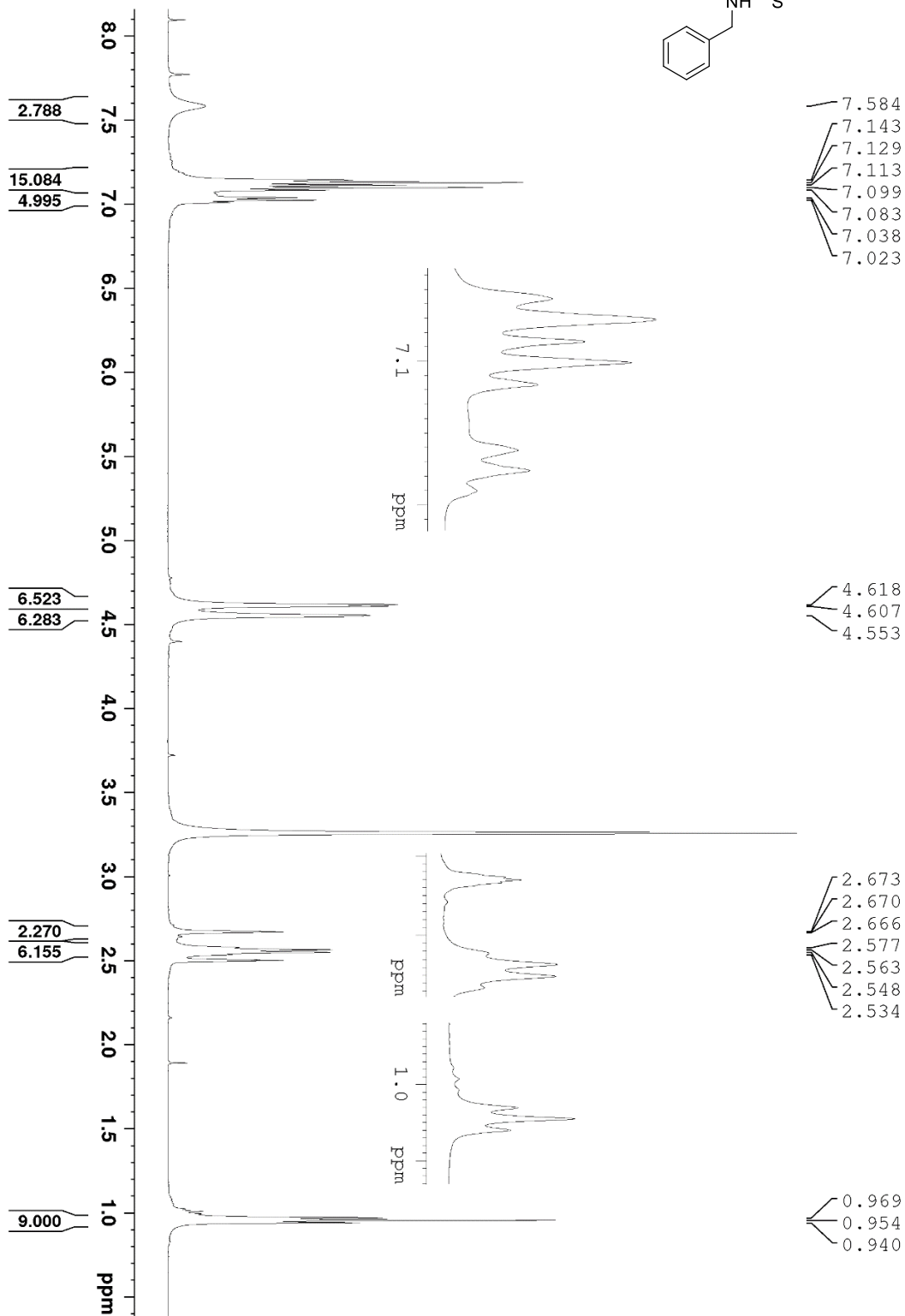
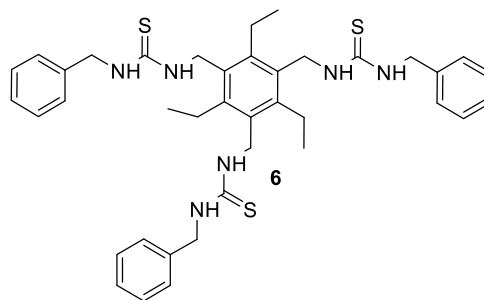


LIITE 7  
MS



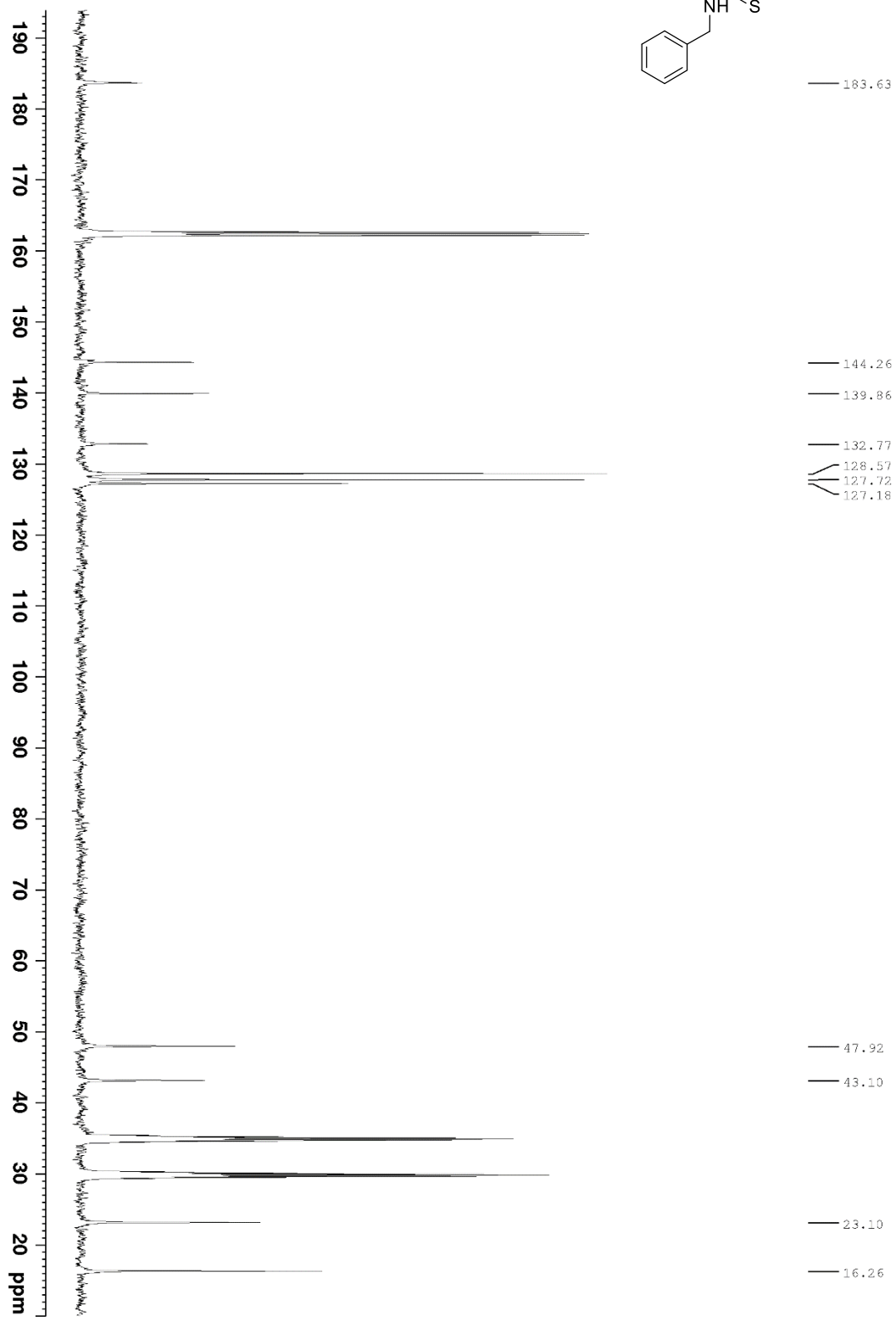
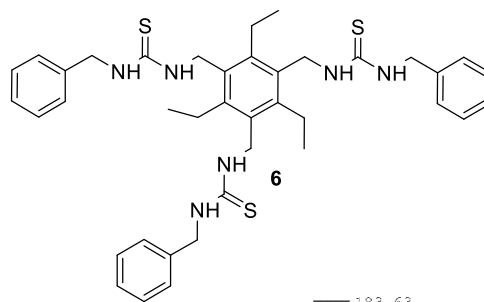
LIITE 8

$^1\text{H-NMR}$  500 MHz DMSO-d6



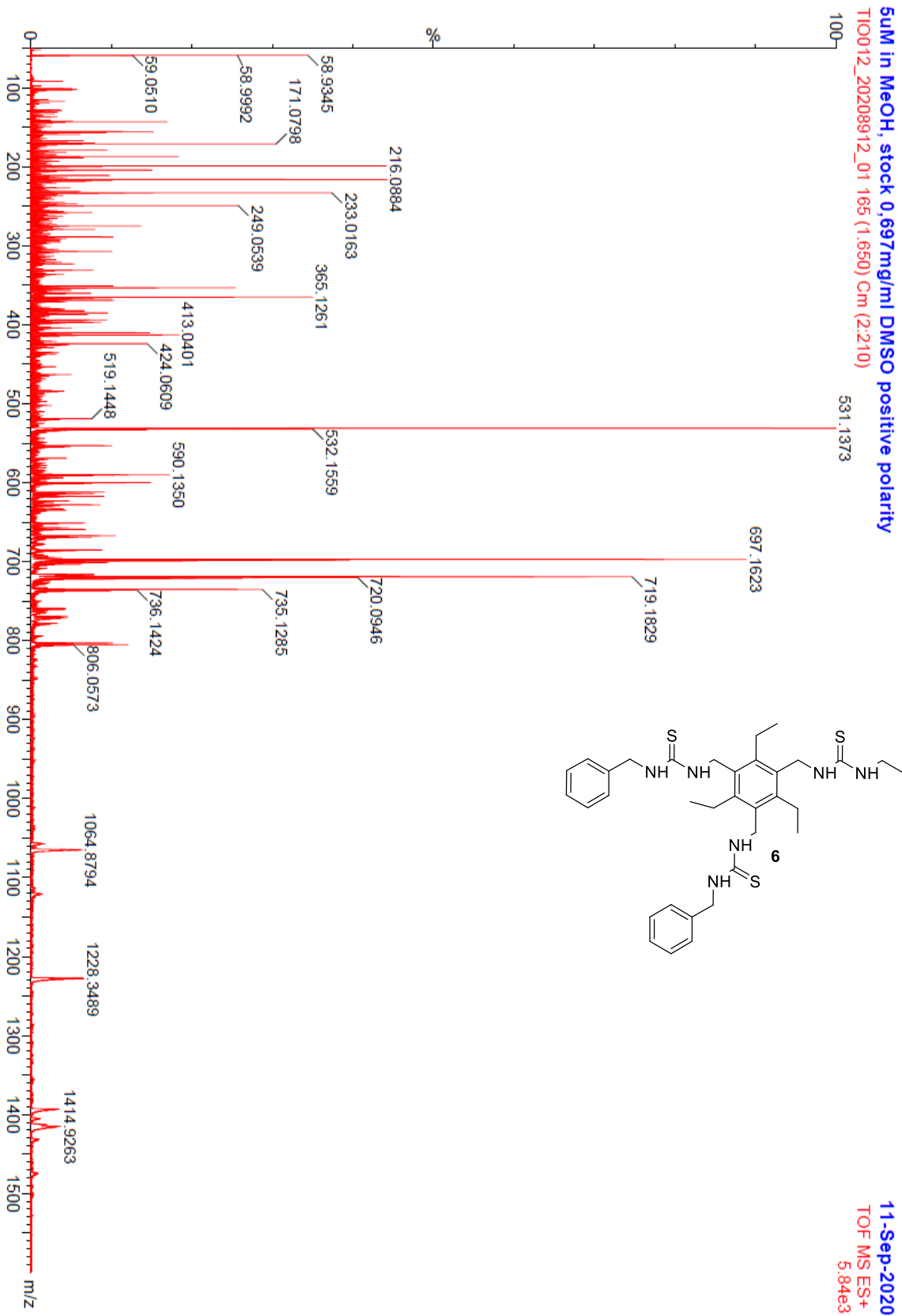
LIITE 9

$^{13}\text{C}$ -NMR 175 MHz DMSO-d<sub>6</sub>



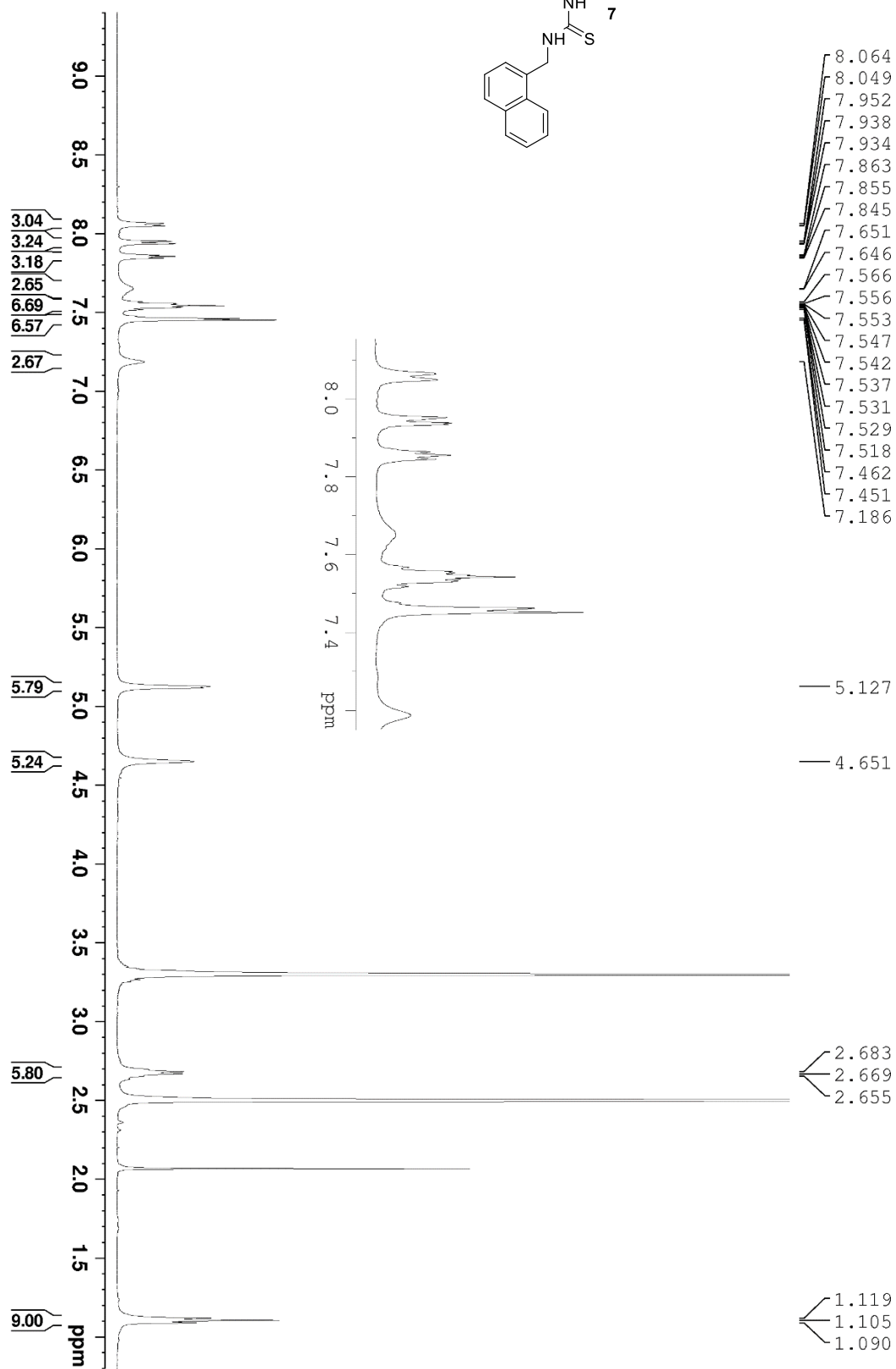
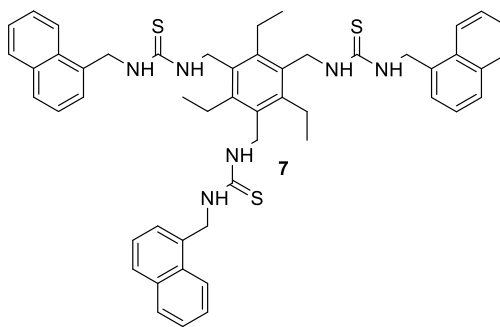
LIITE 10

MS



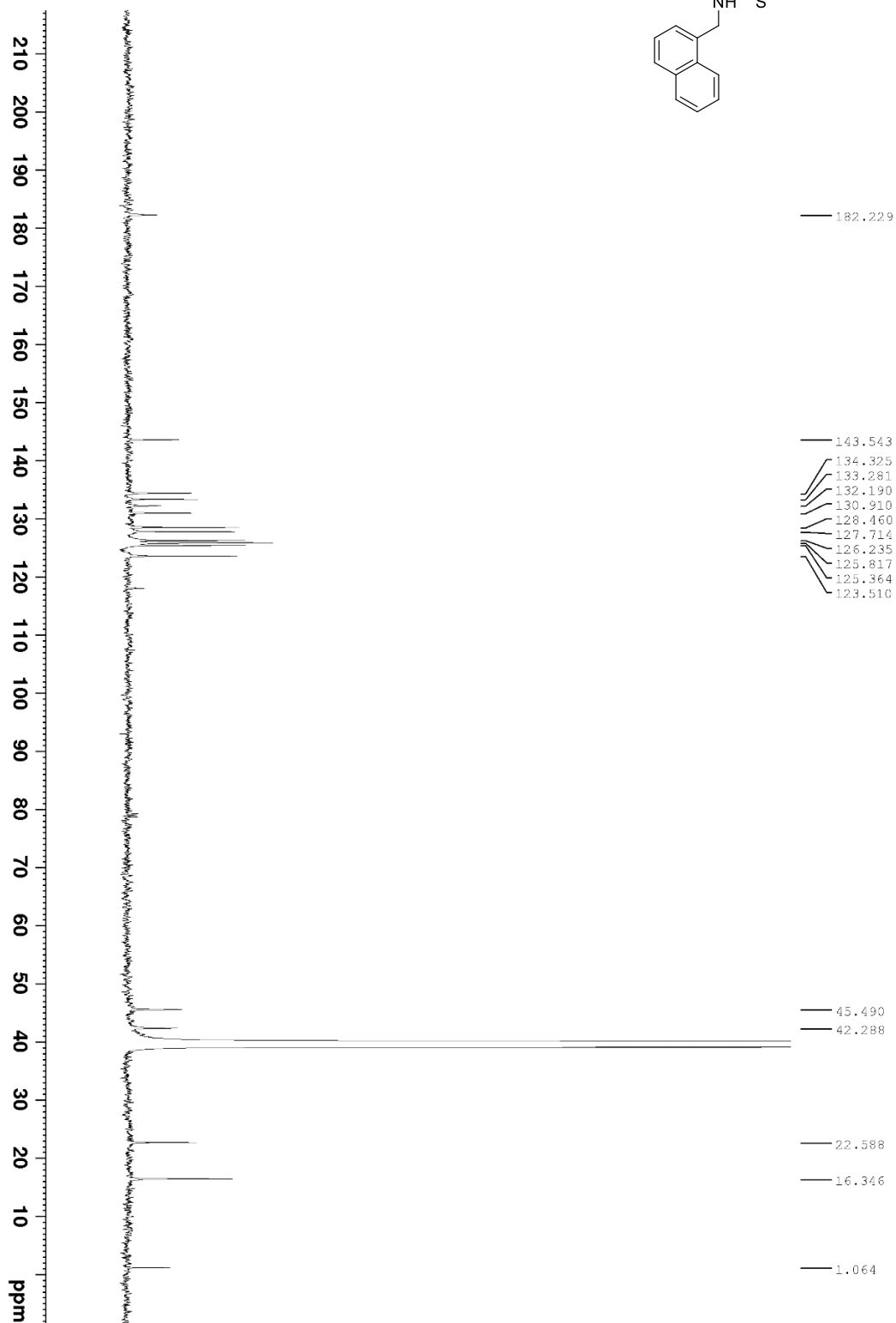
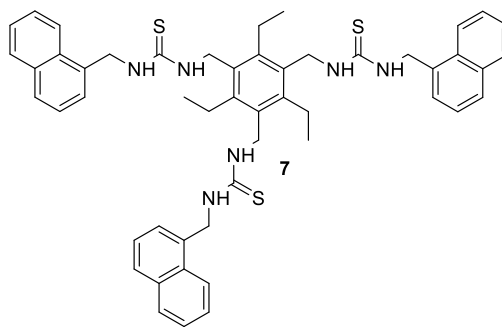
LIITE 11

<sup>1</sup>H-NMR 500 MHz DMSO-d<sub>6</sub>



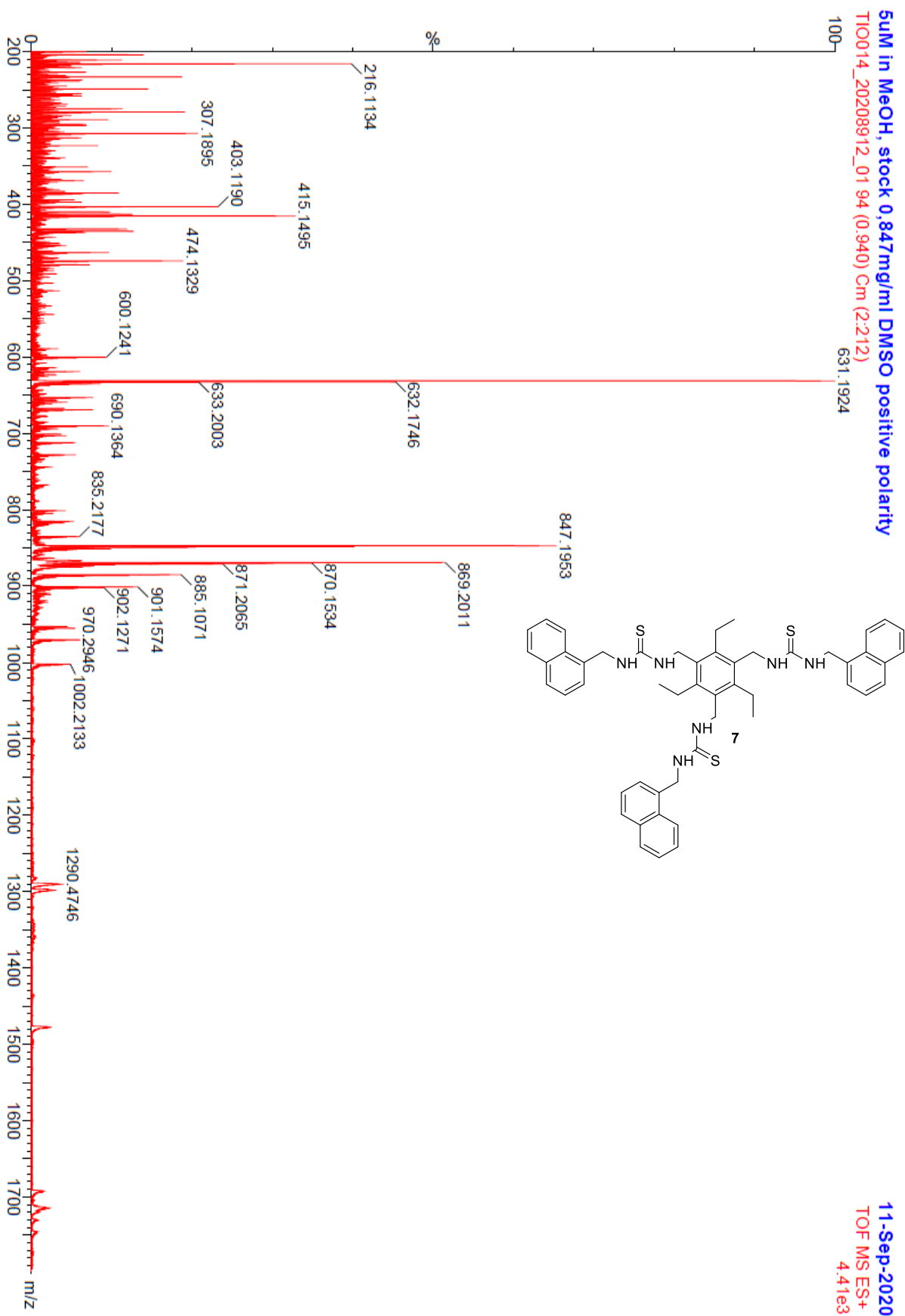
LIITE 12

$^{13}\text{C-NMR}$  175 MHz DMSO-d<sub>6</sub>



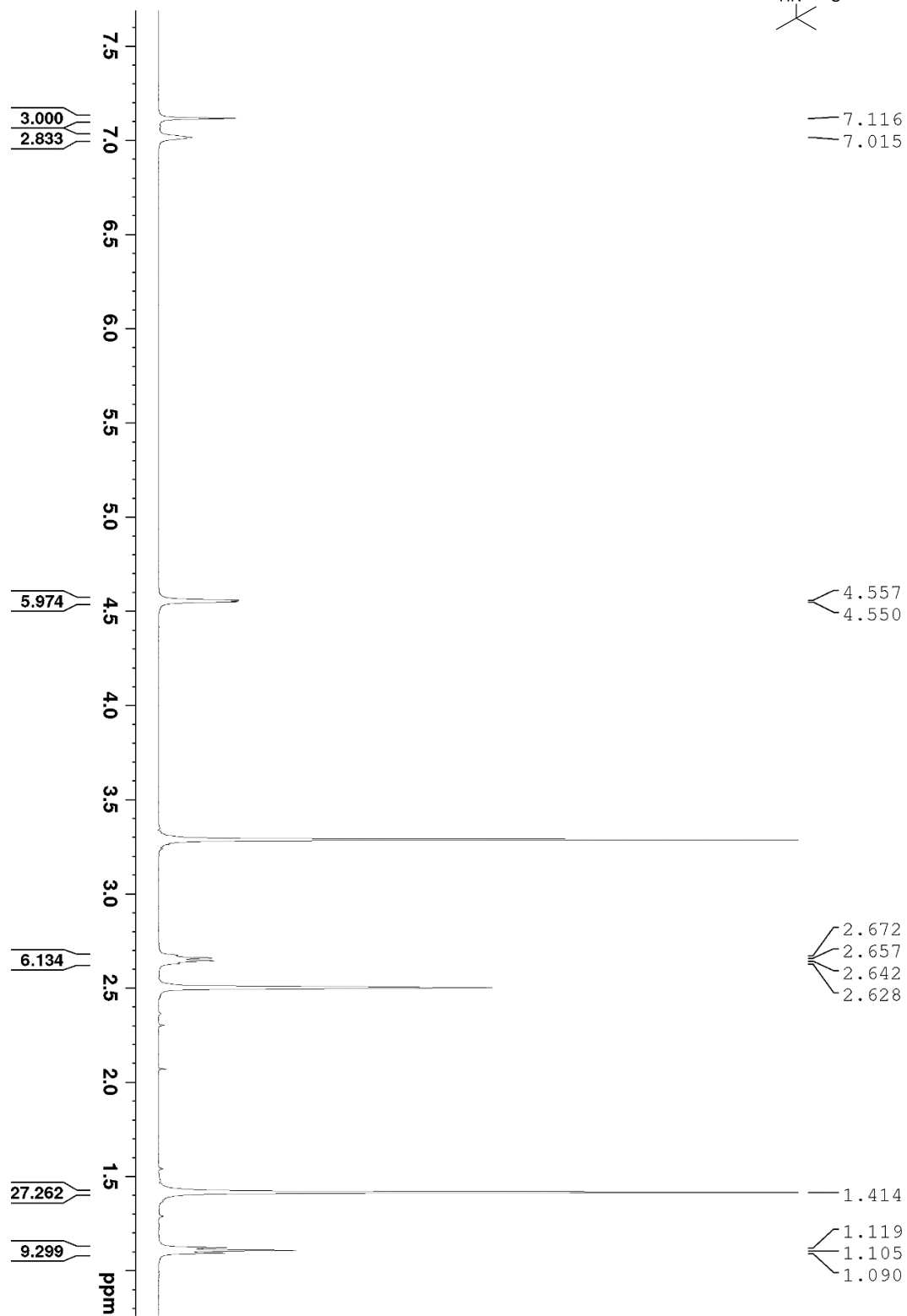
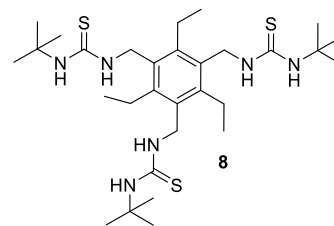
LIITE 13

MS



LIITE 14

$^1\text{H-NMR}$  500MHz DMSO-d6

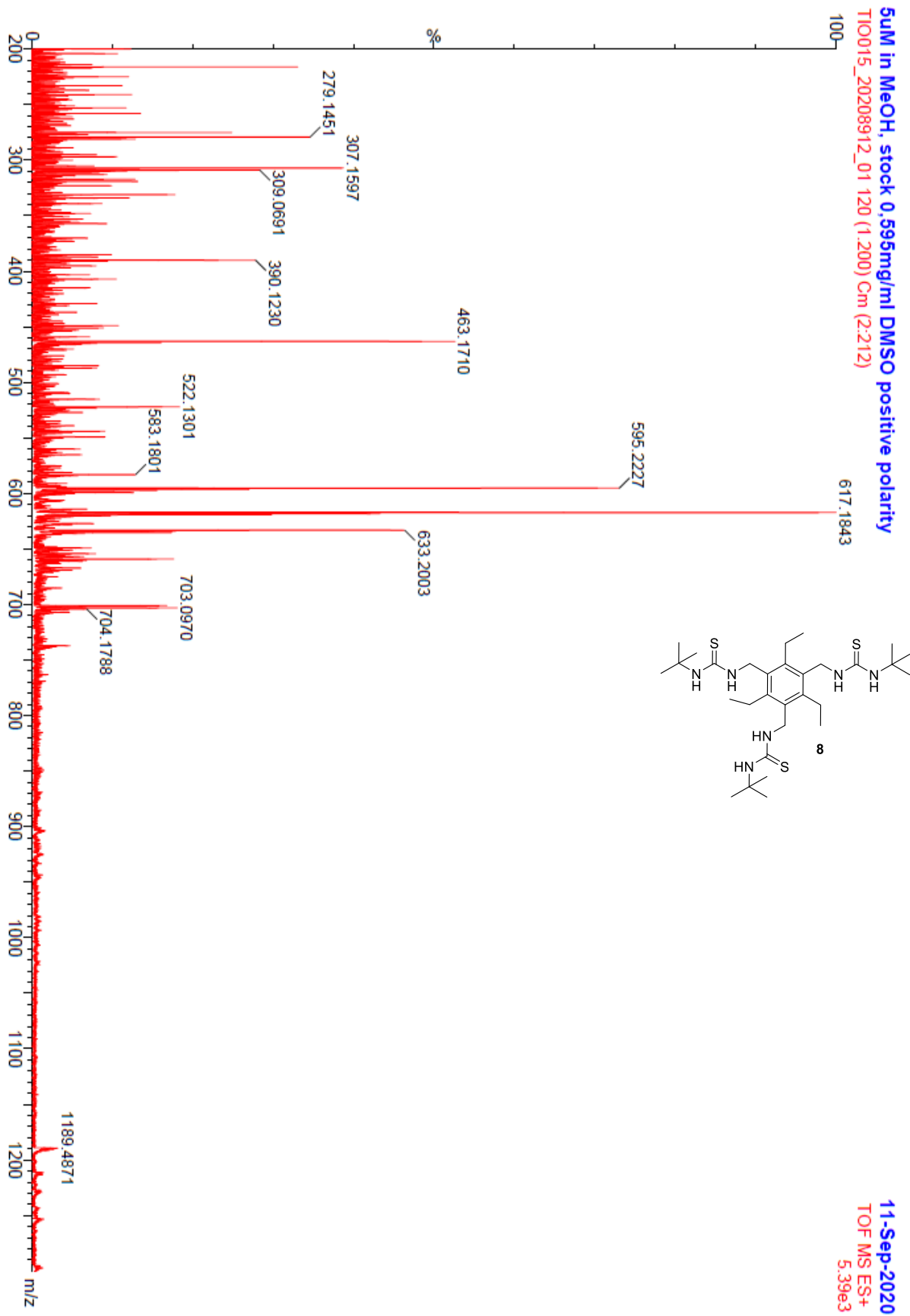






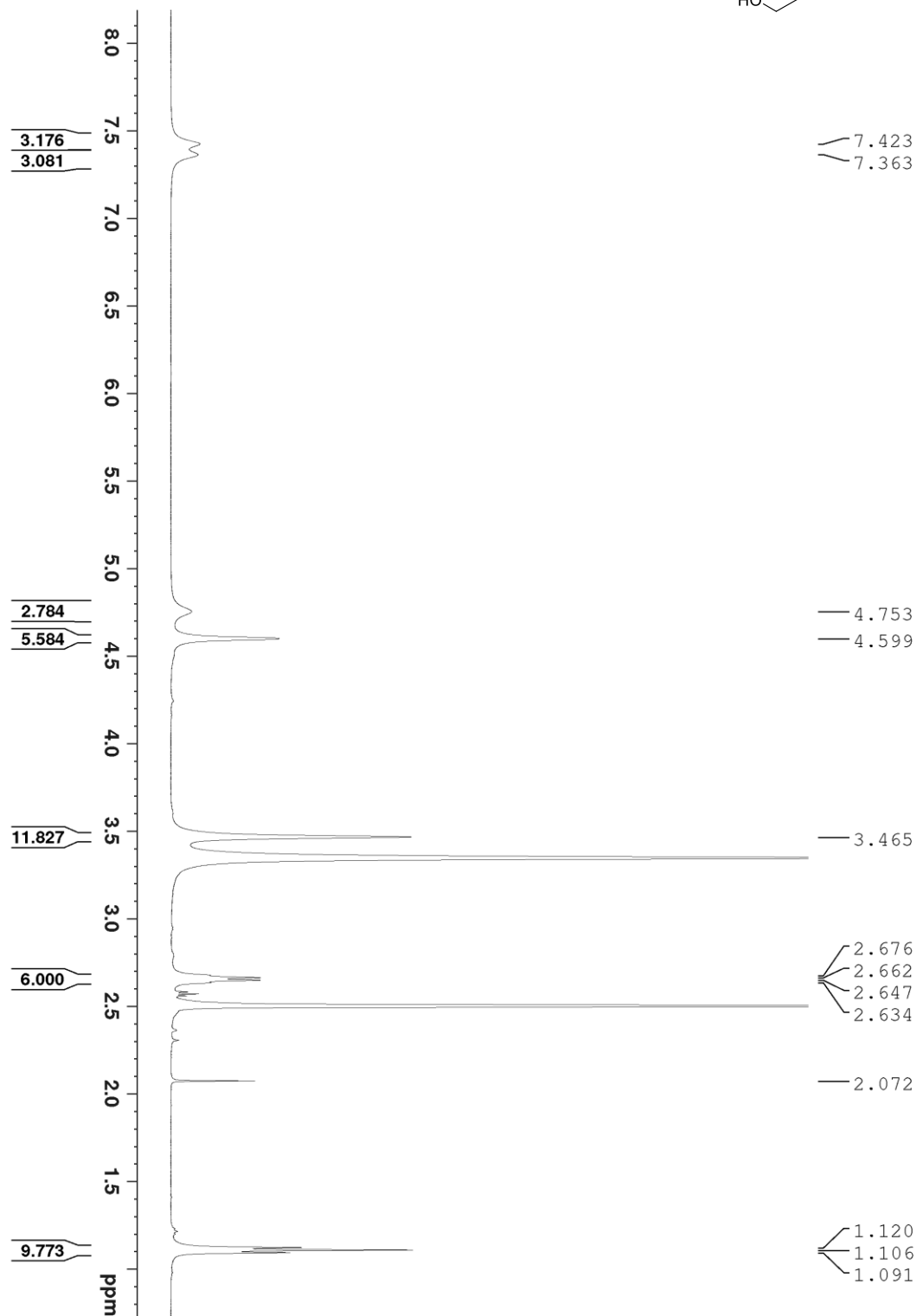
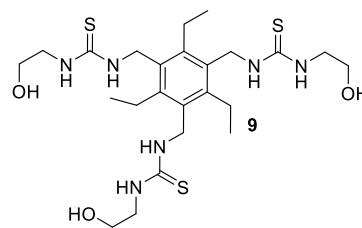
LIITE 16

MS



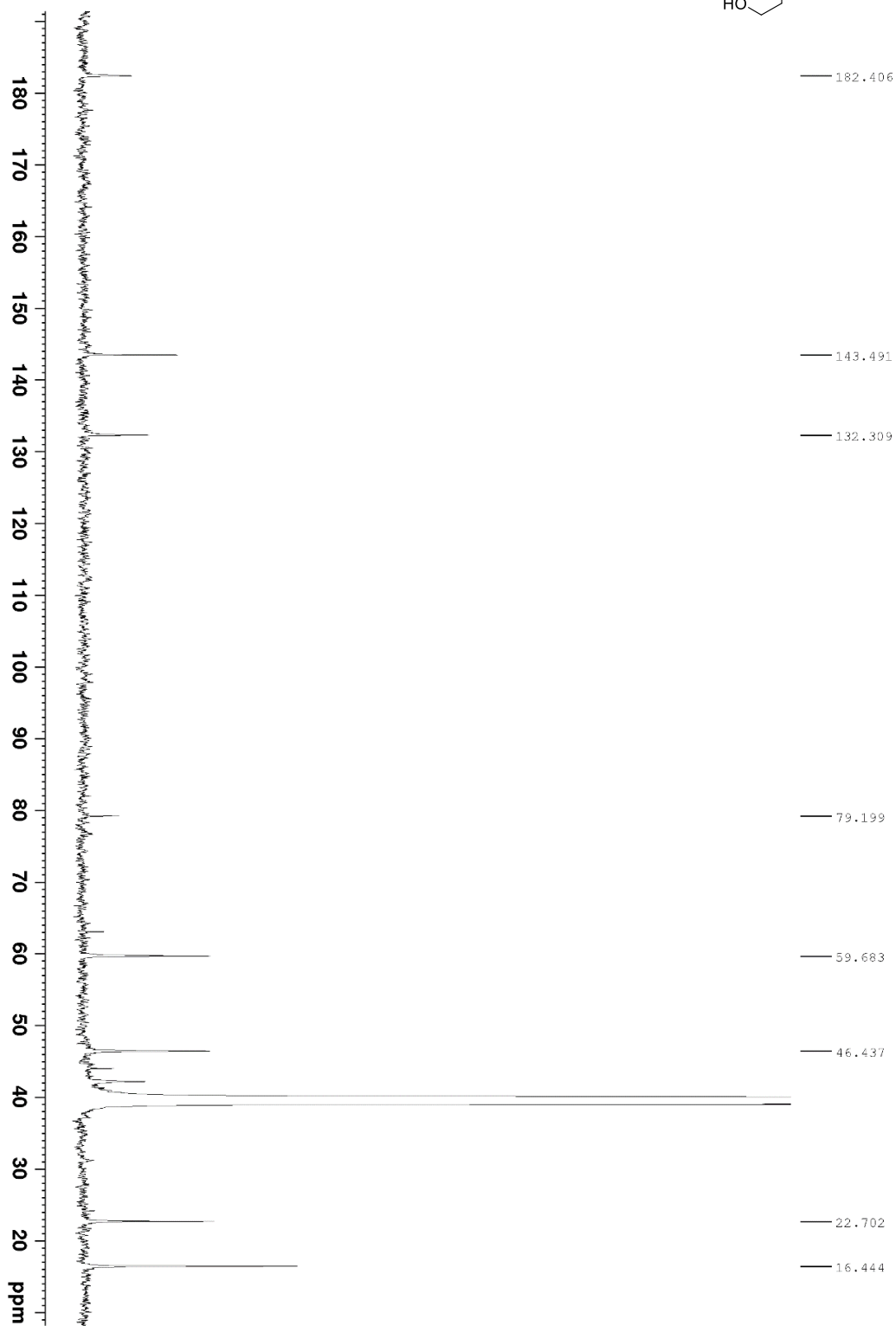
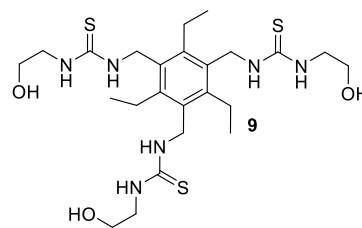
LIITE 17

<sup>1</sup>H-NMR 500MHz DMSO-d6



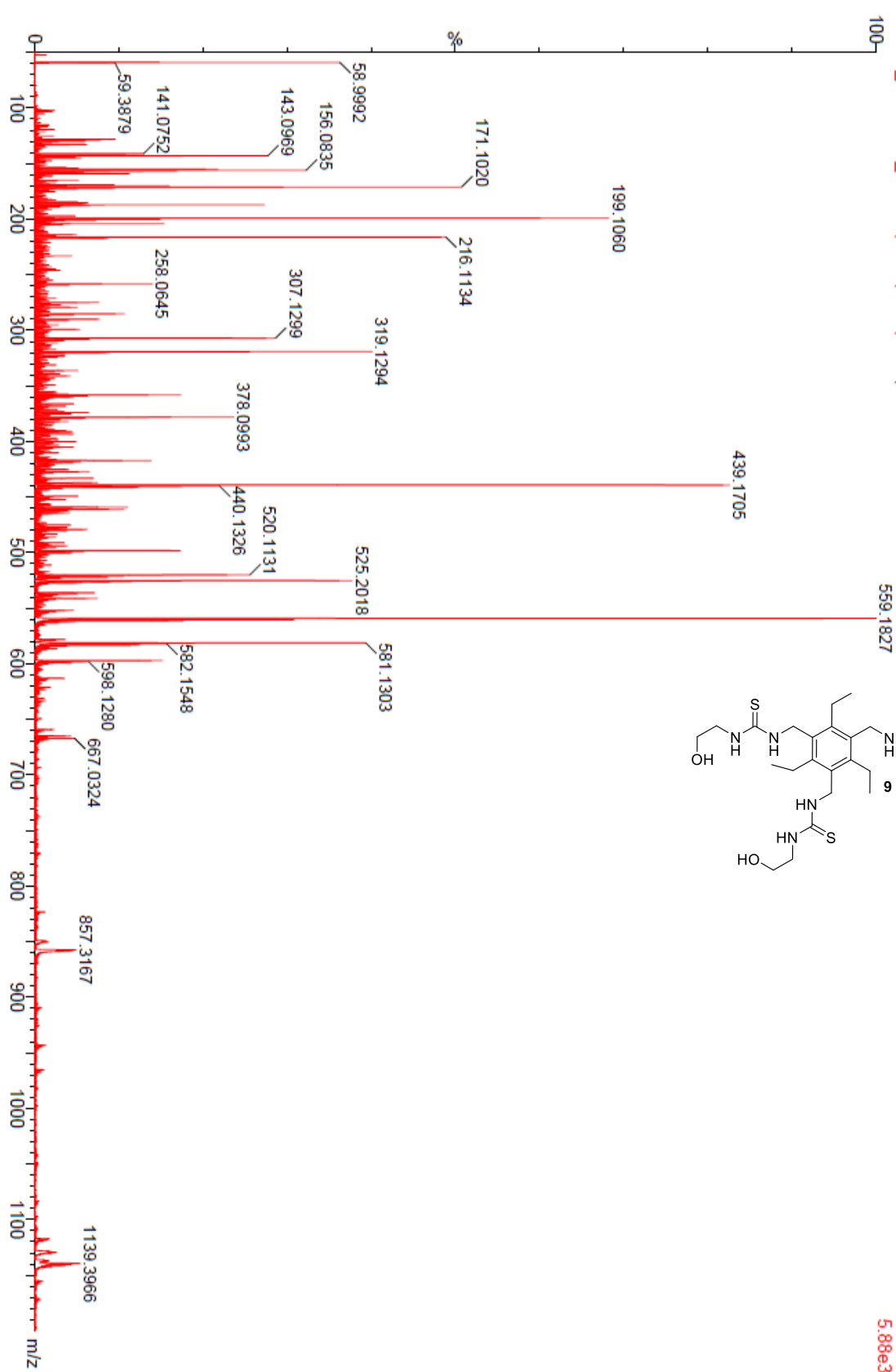
LIITE 18

$^{13}\text{C}$ -NMR 175MHz DMSO-d<sub>6</sub>



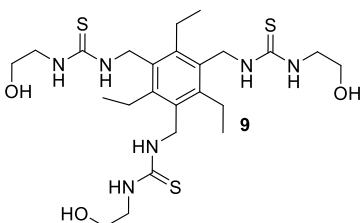
LIITE 19

MS



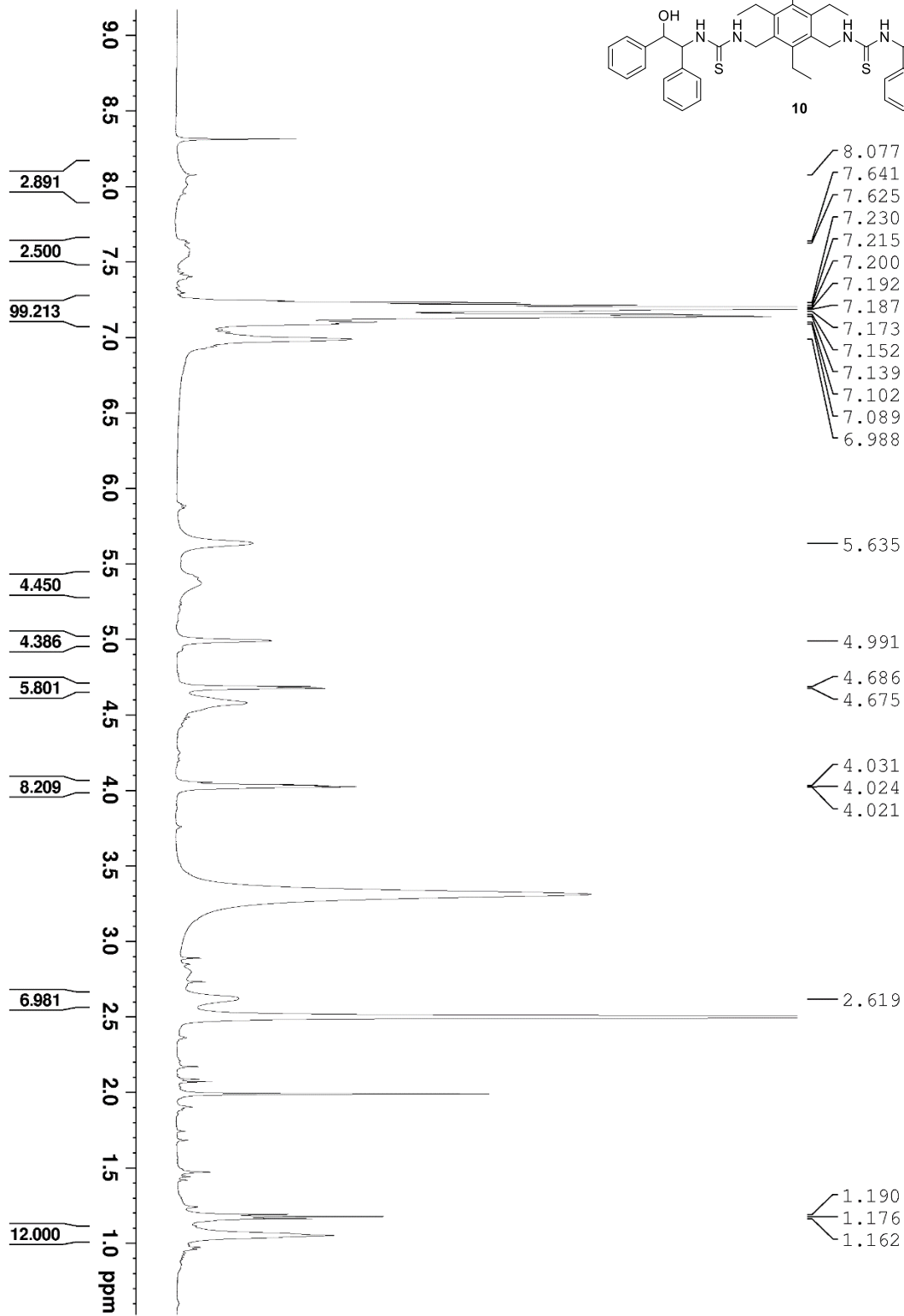
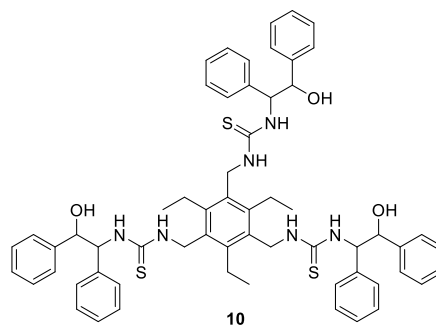
5µM in MeOH, stock 0.689mg/ml DMSO positive polarity  
T10017\_202008912\_01 205 (2.050) Cm (2:212)

11-Sep-2020  
TOF MS ES+  
5.88e3



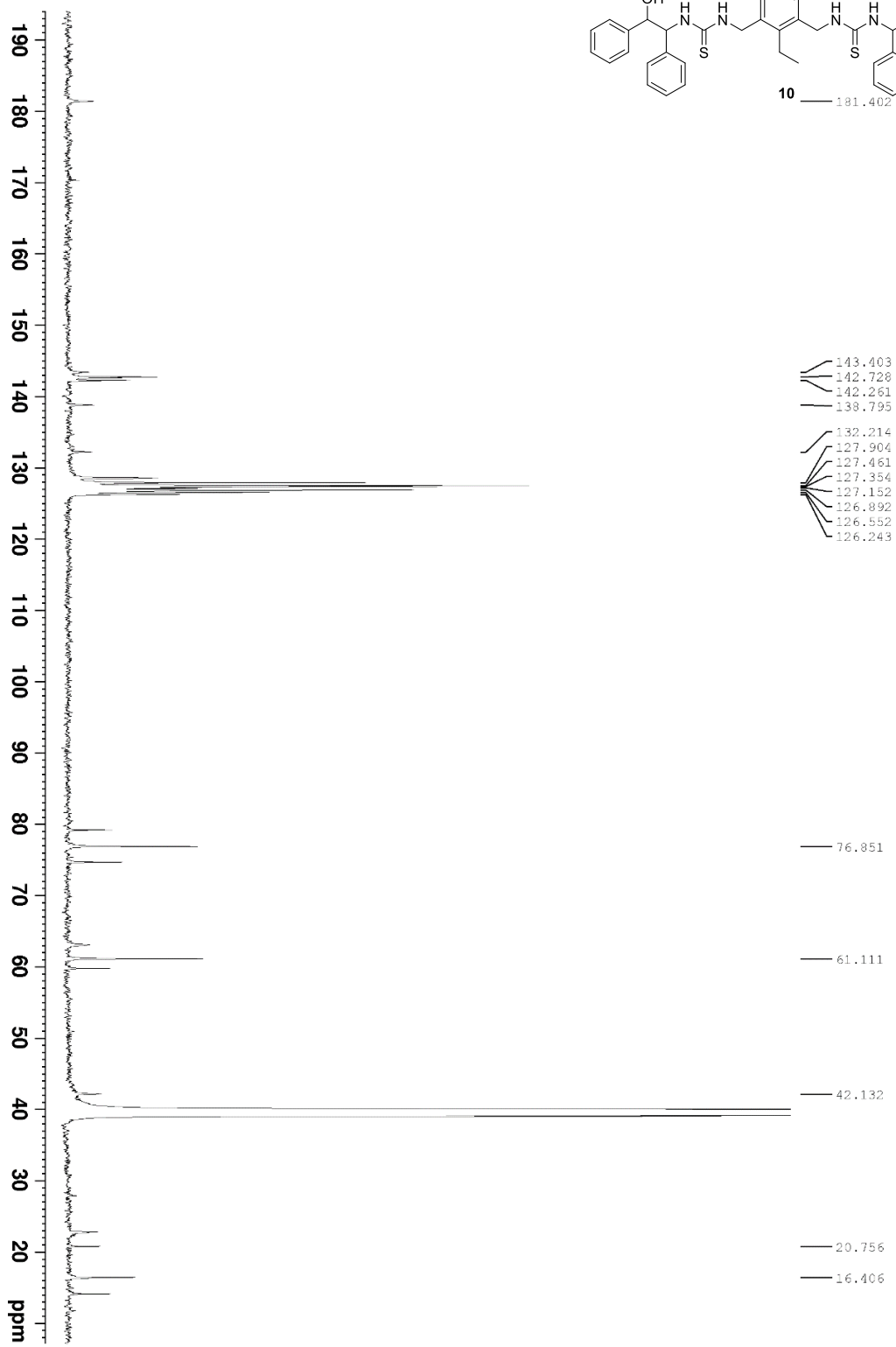
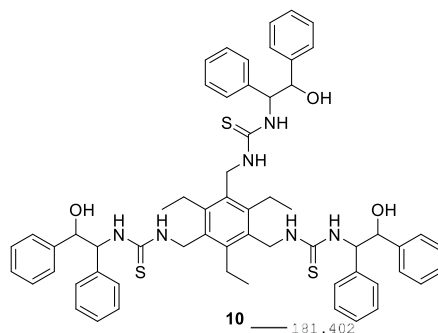
LIITE 20

<sup>1</sup>H-NMR 500 MHz DMSO-d<sub>6</sub>



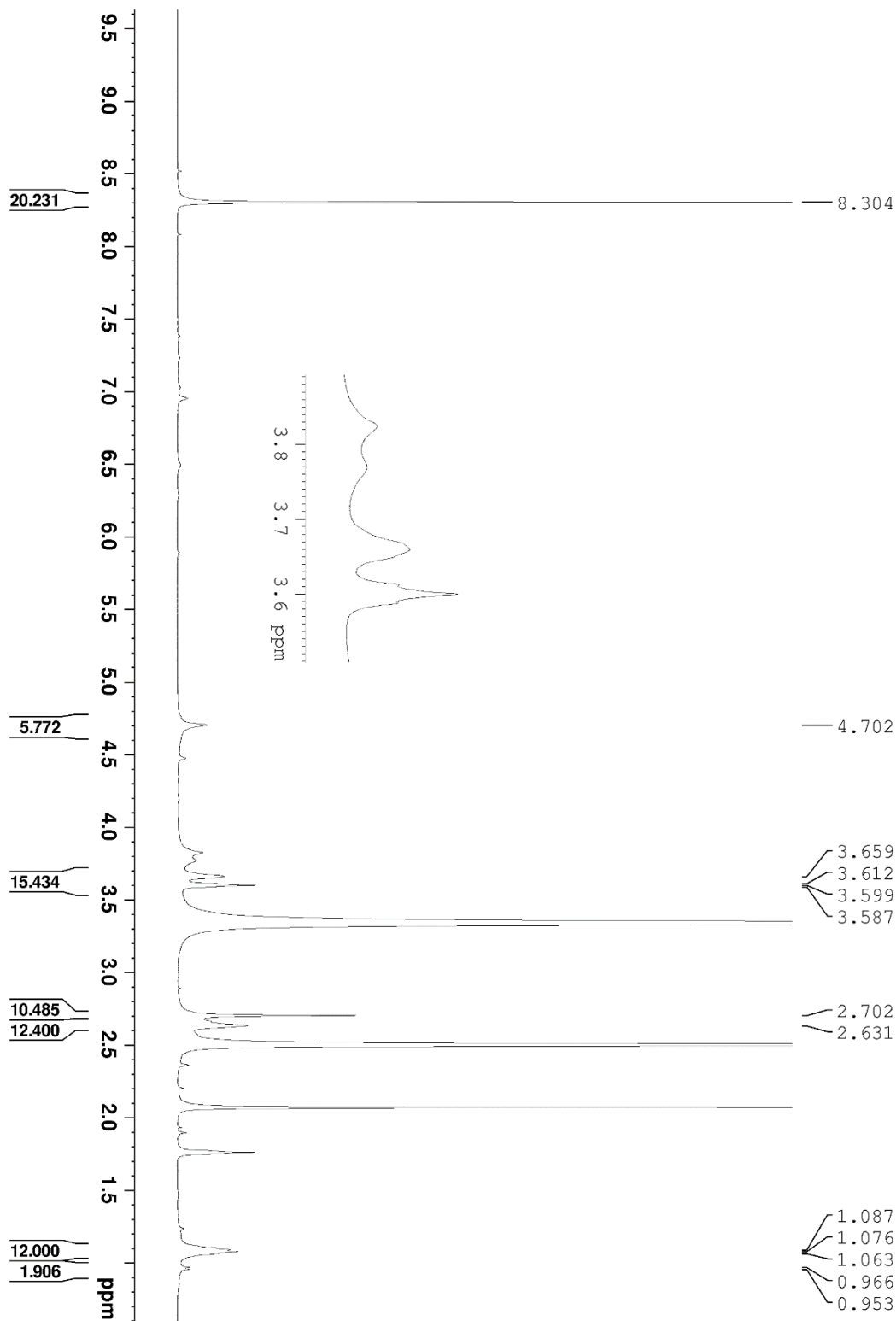
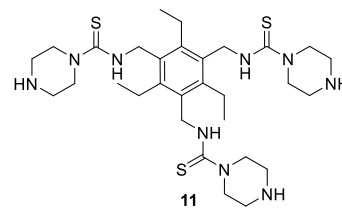
LIITE 21

<sup>13</sup>C-NMR 170 MHz DMSO-d<sub>6</sub>



LIITE 22

<sup>1</sup>H-NMR 500 MHz DMSO-d<sub>6</sub>

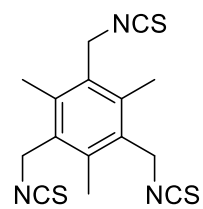




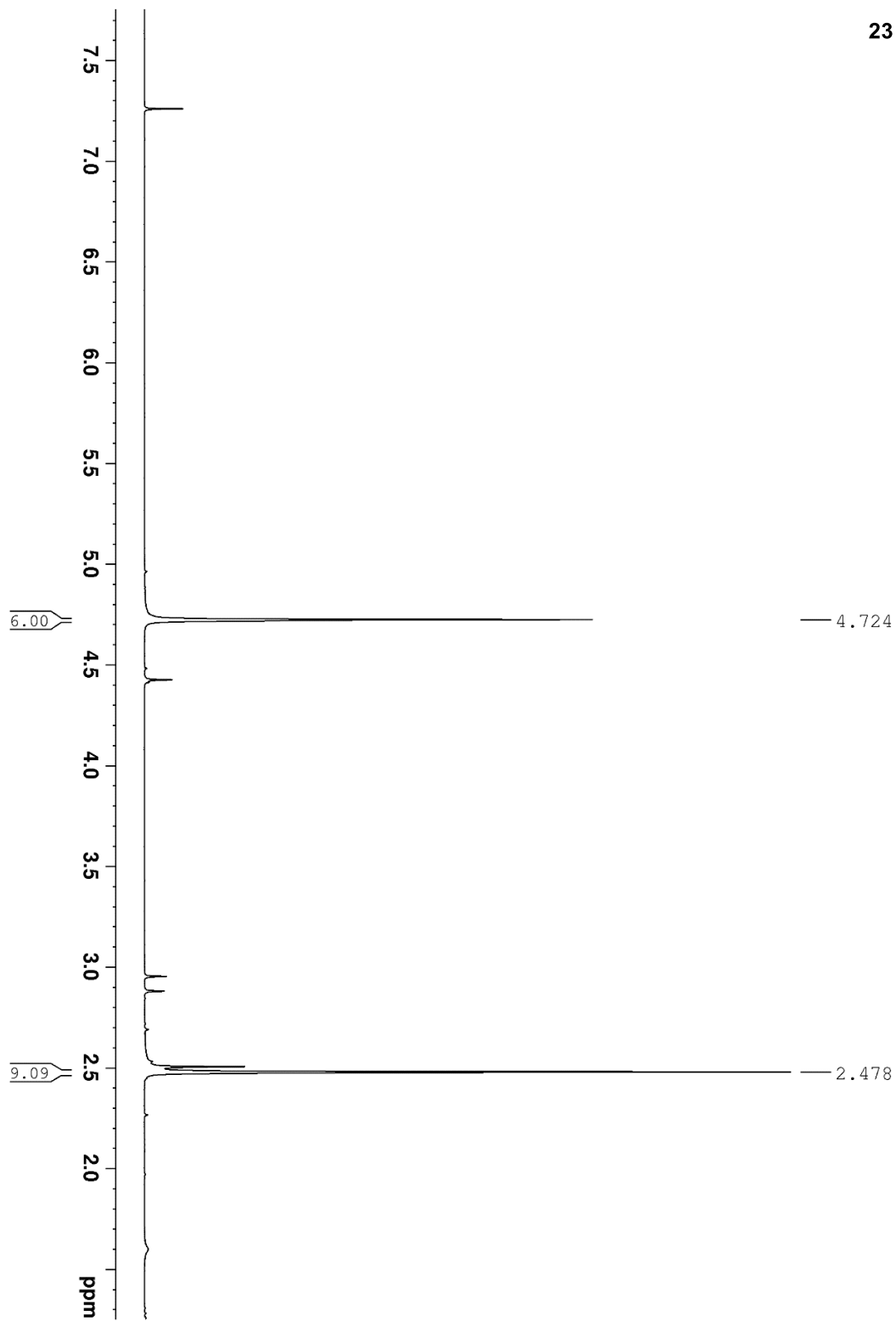


LIITE 24

$^1\text{H-NMR}$  500 MHz  $\text{CDCl}_3$

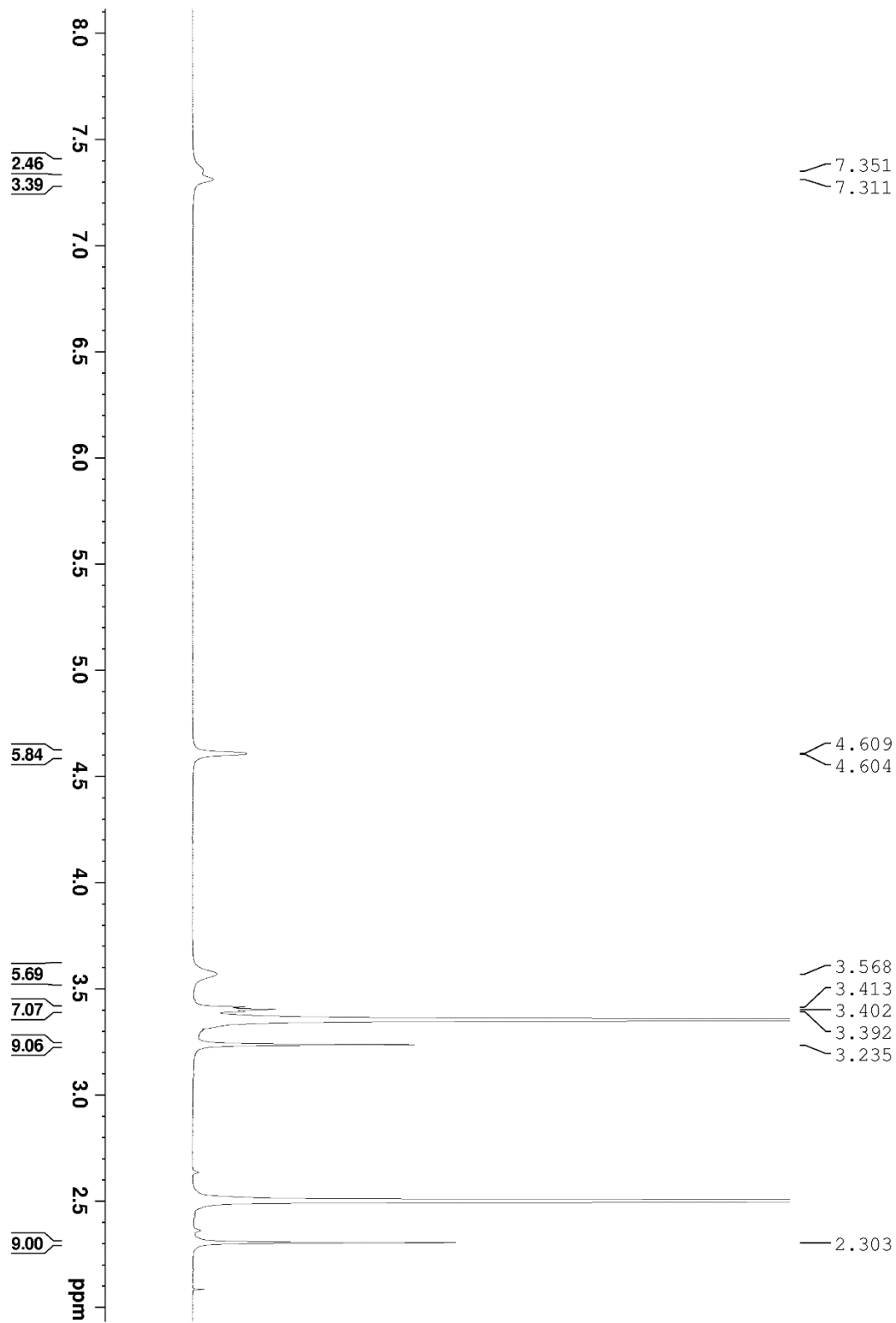
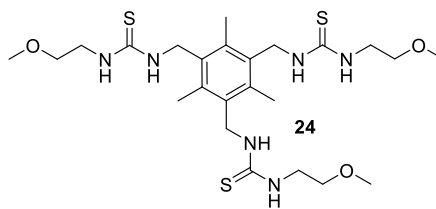


**23**



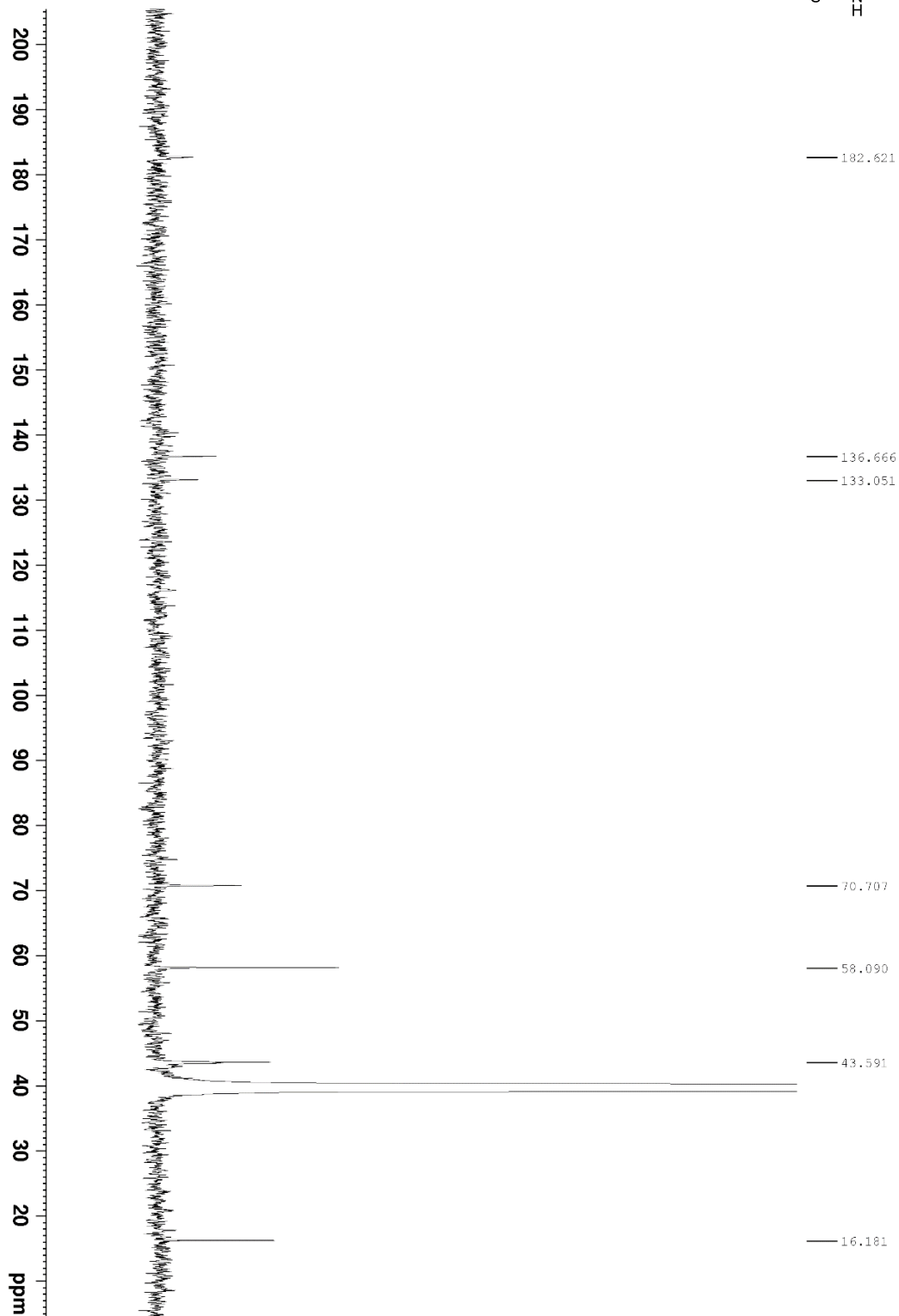
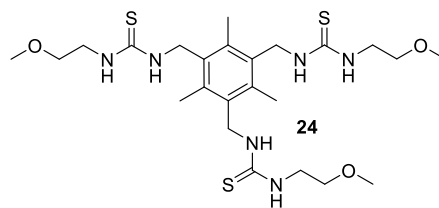
LIITE 25

<sup>1</sup>H-NMR 500MHz DMSO-d6



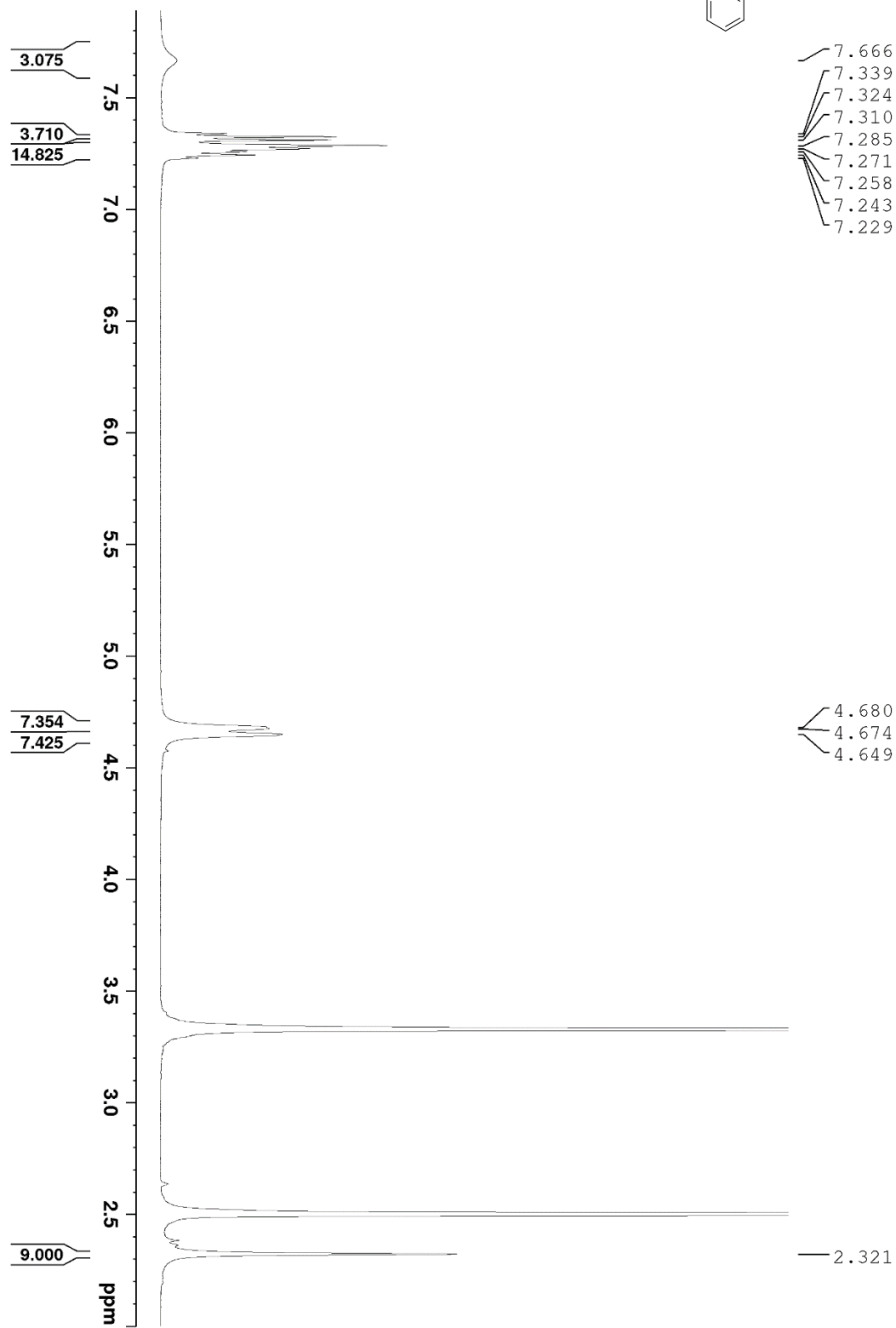
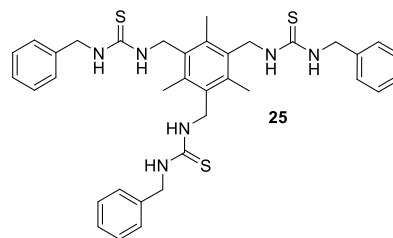
LIITE 26

$^{13}\text{C-NMR}$  175MHz DMSO-d<sub>6</sub>



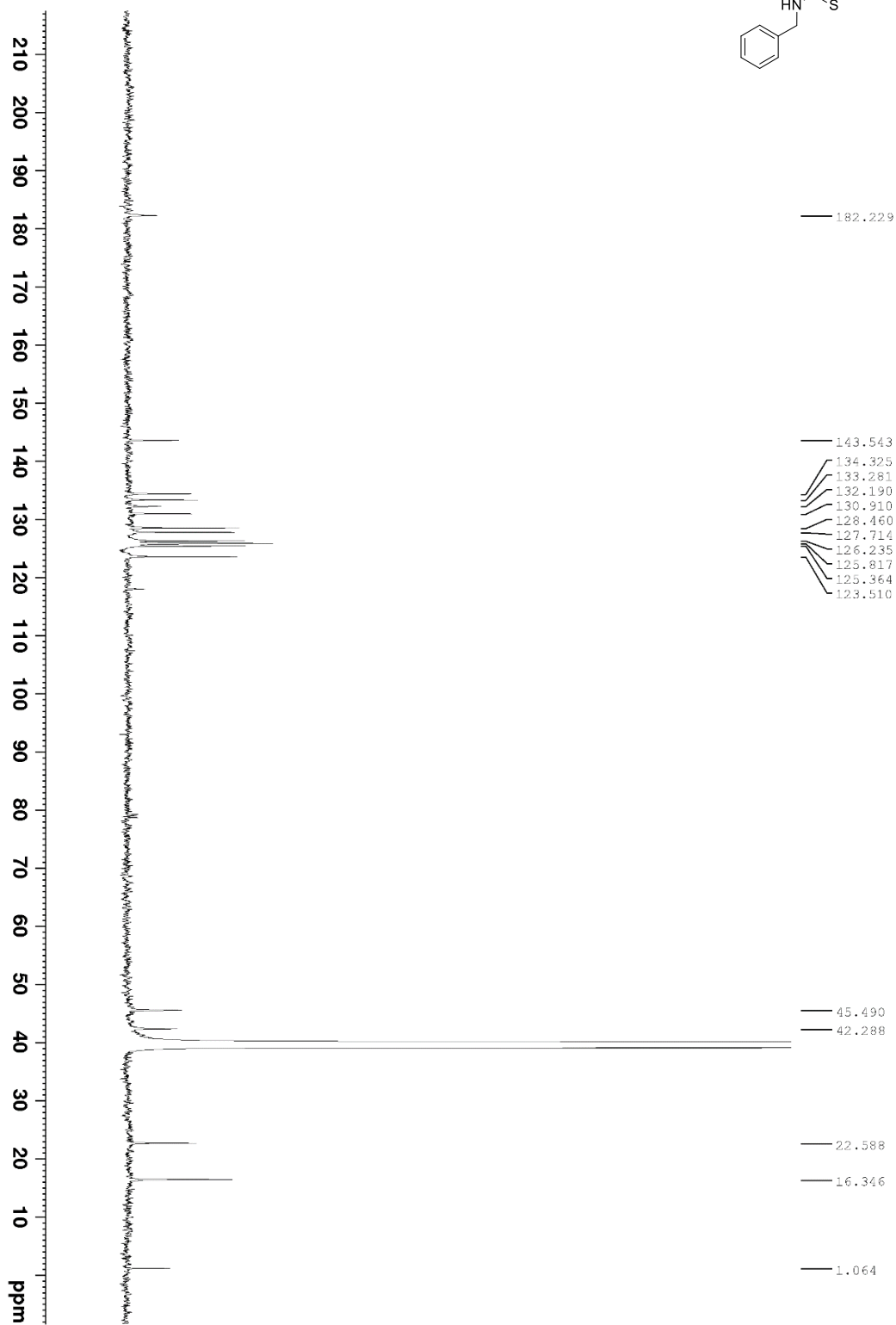
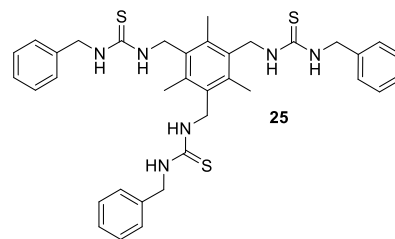
LIITE 27

<sup>1</sup>H-NMR 500MHz DMSO-d6



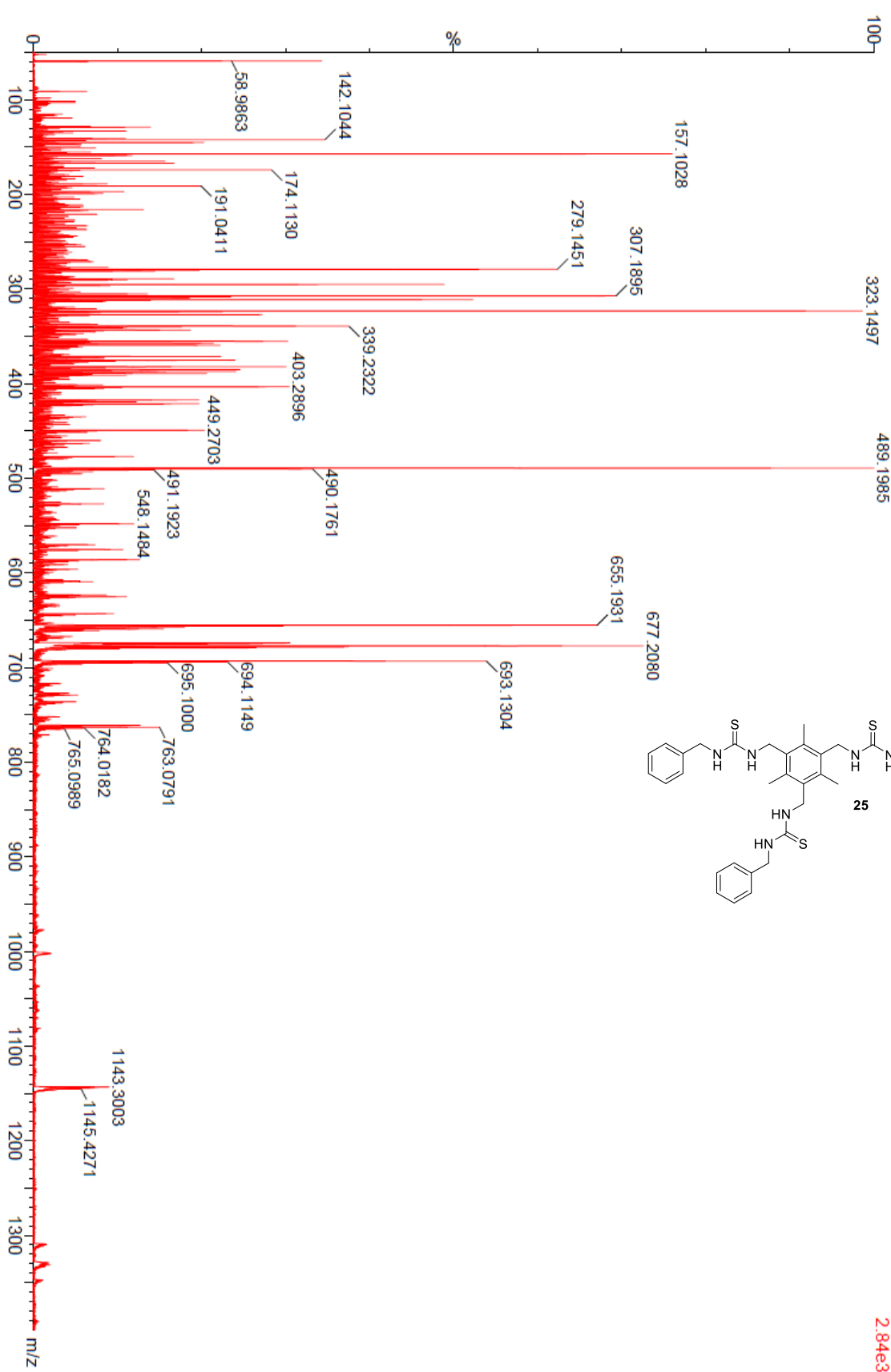
LIITE 28

$^{13}\text{C-NMR}$  175MHz DMSO-d<sub>6</sub>



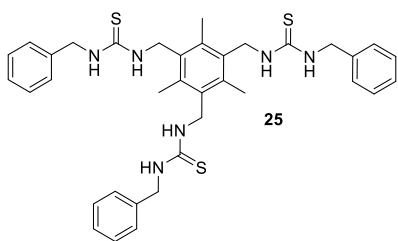
LIITE 29

MS



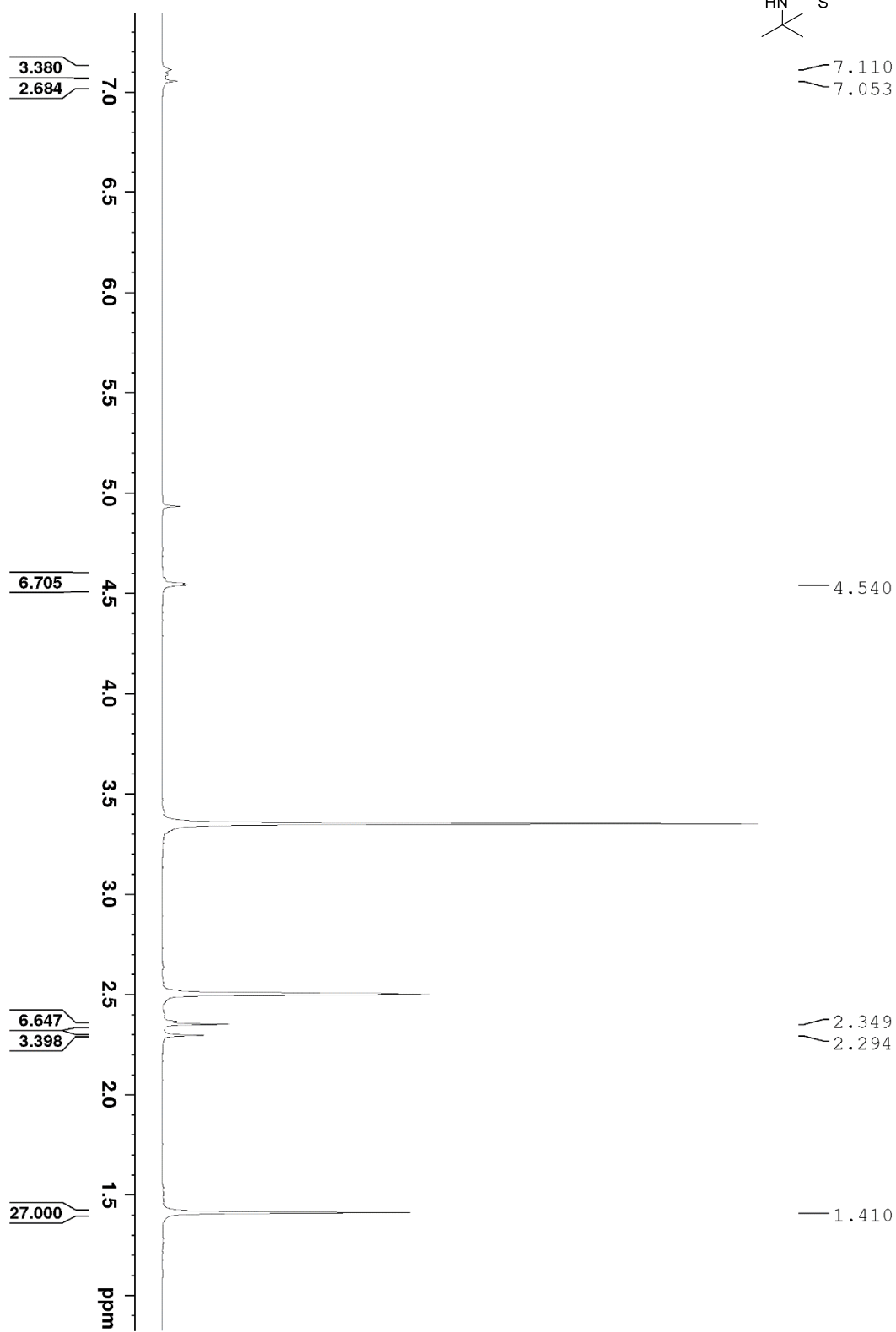
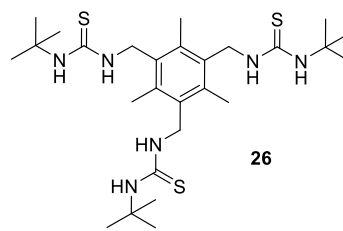
SUM in MeOH, stock 0,655mg/ml DMSO positive polarity  
T10012\_202008911\_02.20 (0.199) Cm (2:2:11)

11-Sep-2020  
TOF MS ES+  
2.84e3



LIITE 30

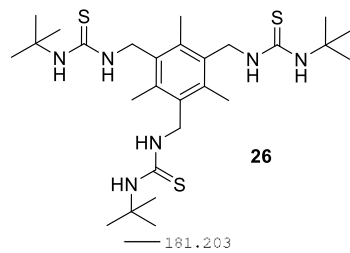
$^1\text{H-NMR}$  500 MHz DMSO- $d_6$





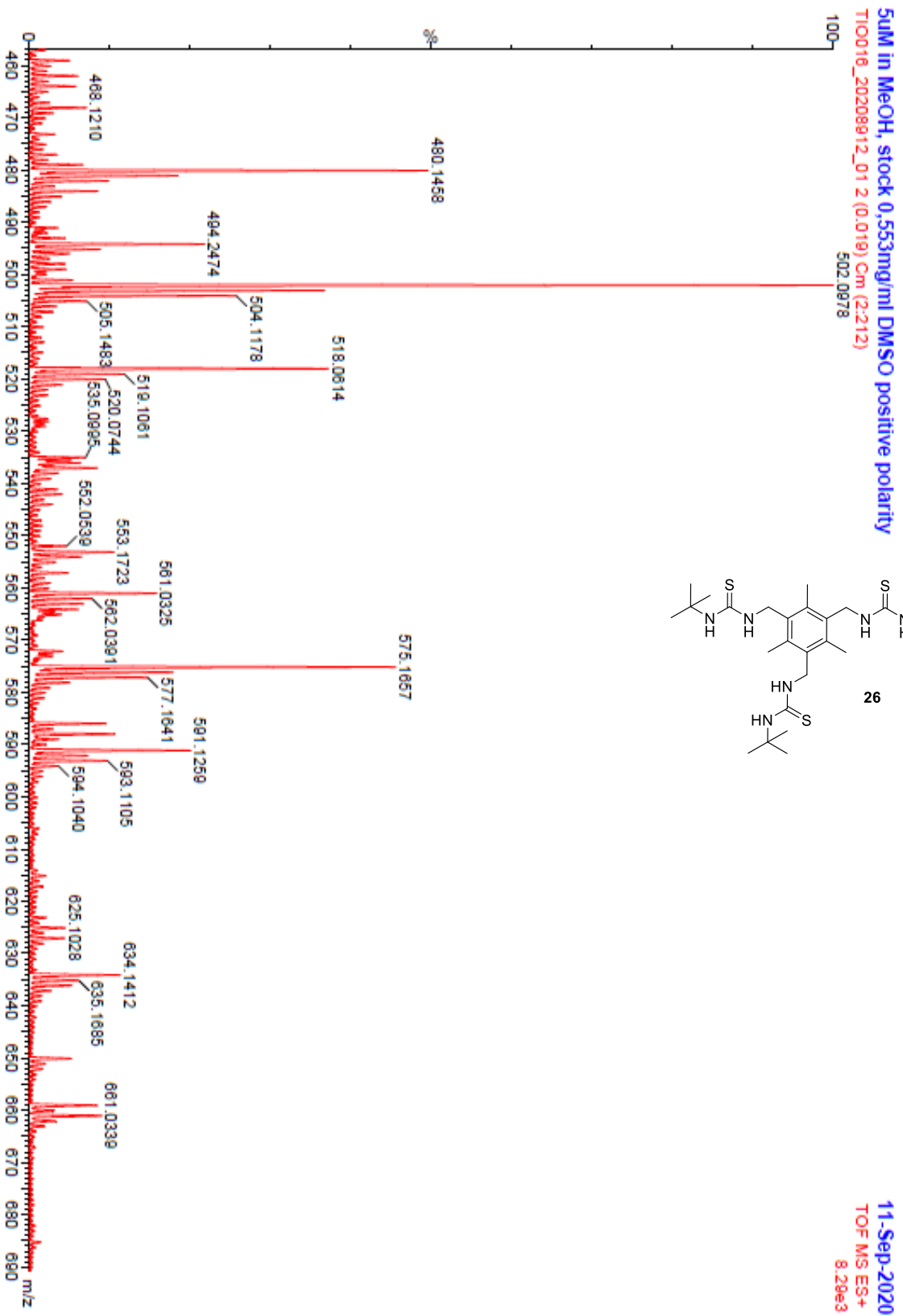
LIITE 31

$^{13}\text{C-NMR}$  175 MHz DMSO-d<sub>6</sub>



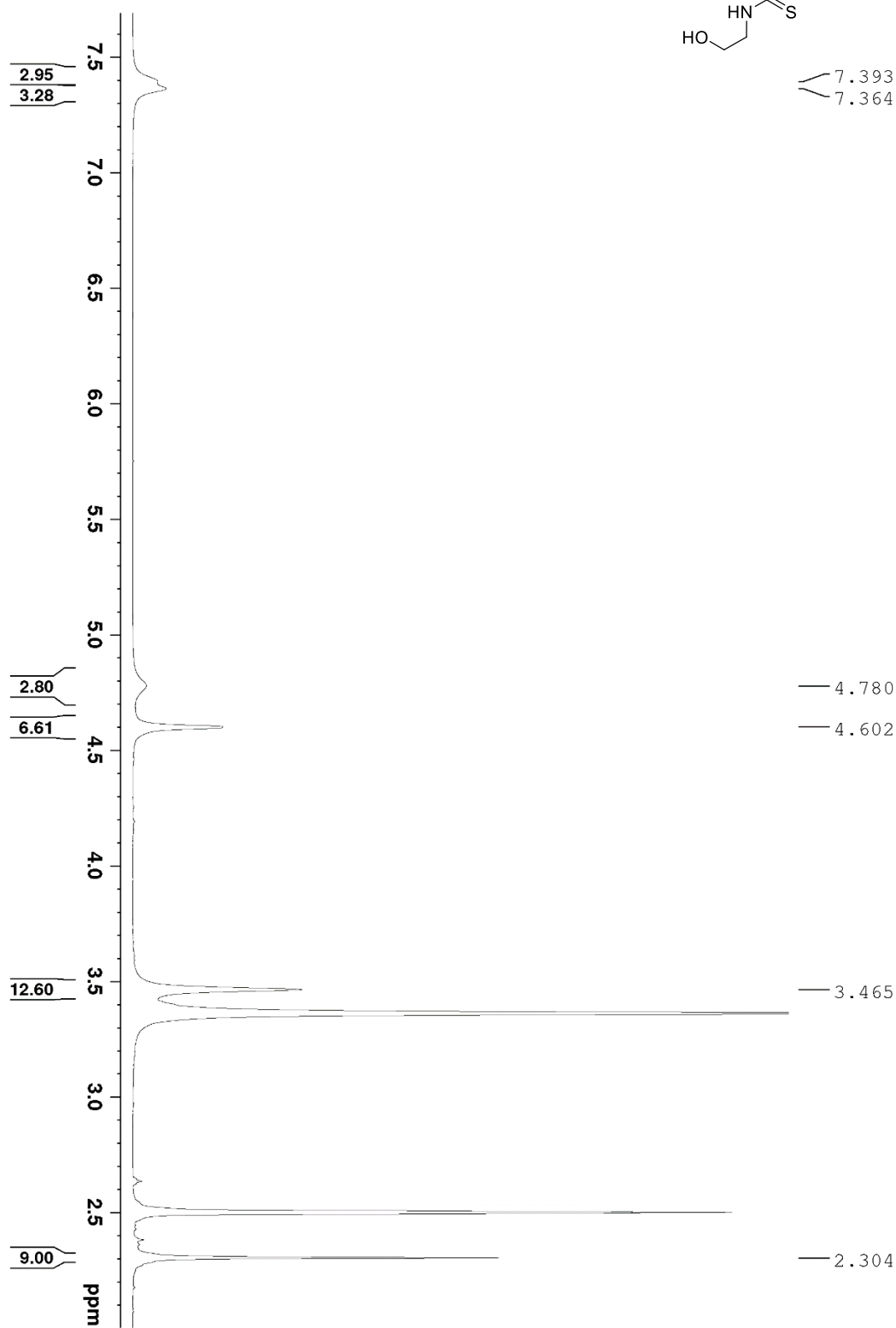
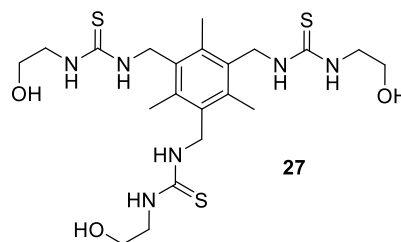
LIITE 32

MS



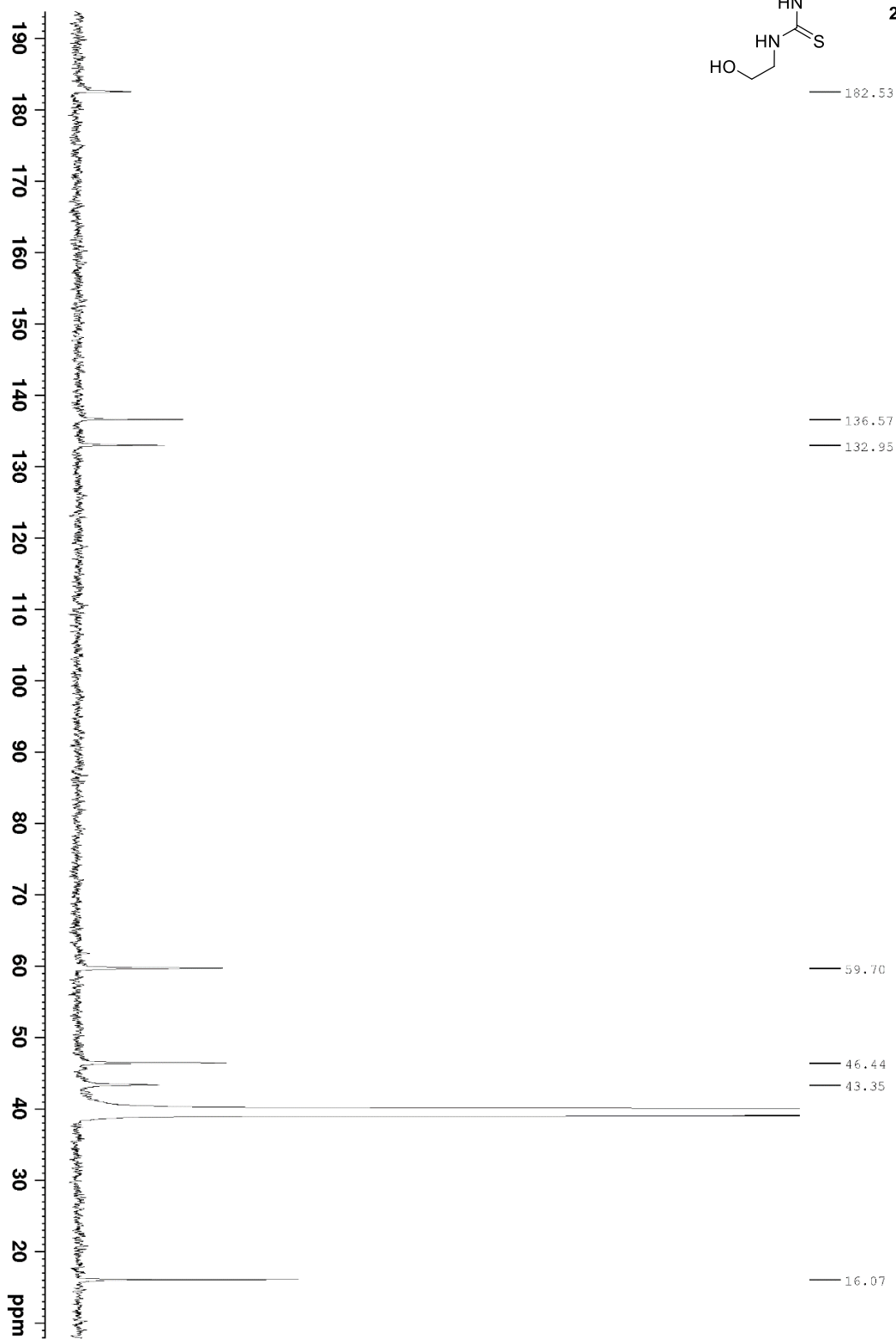
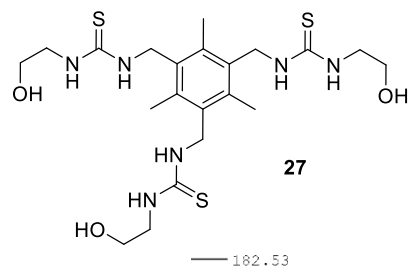
LIITE 33

<sup>1</sup>H-NMR 500MHz DMSO-d6



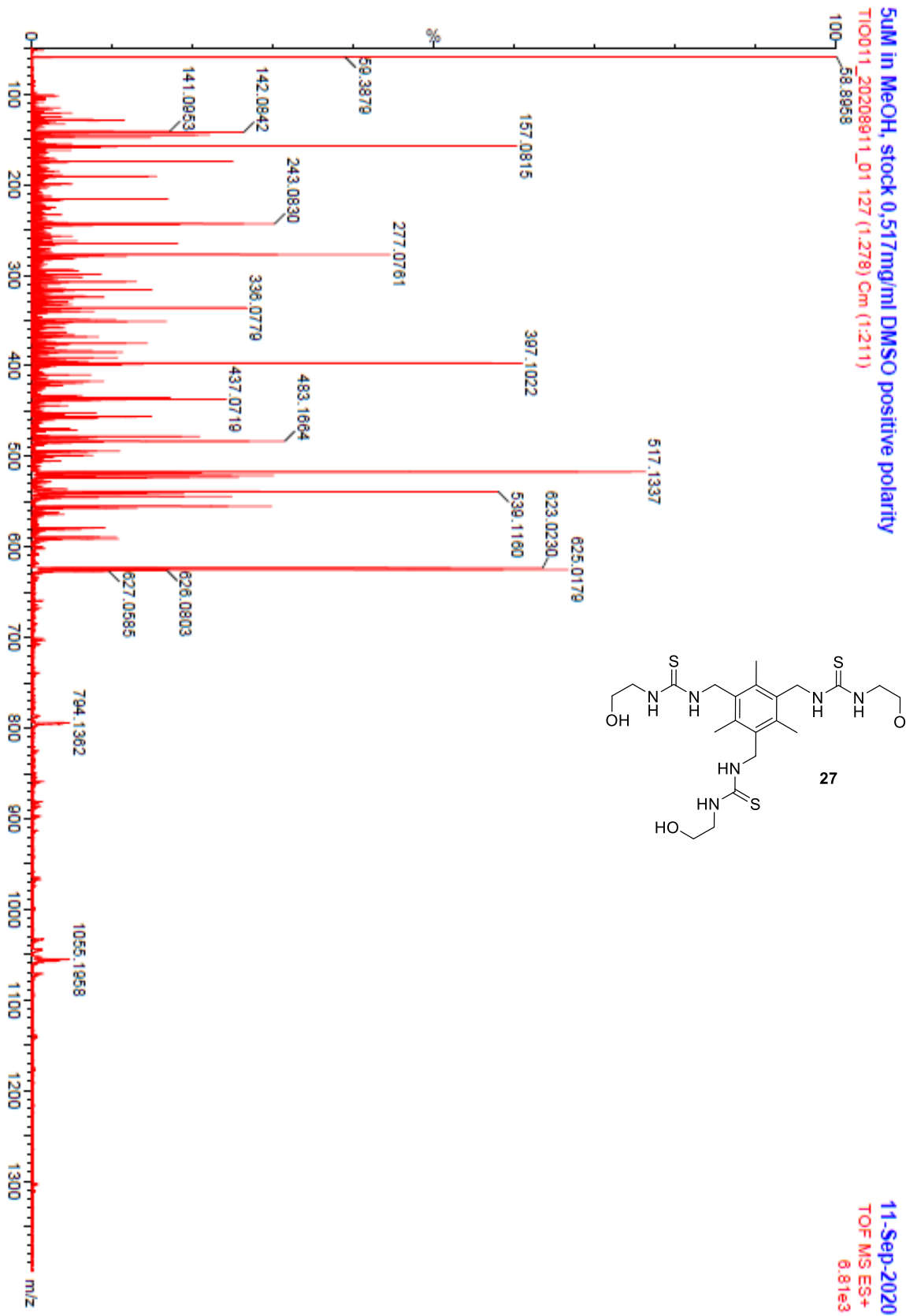
LIITE 34

$^{13}\text{C-NMR}$  175MHz DMSO-d6



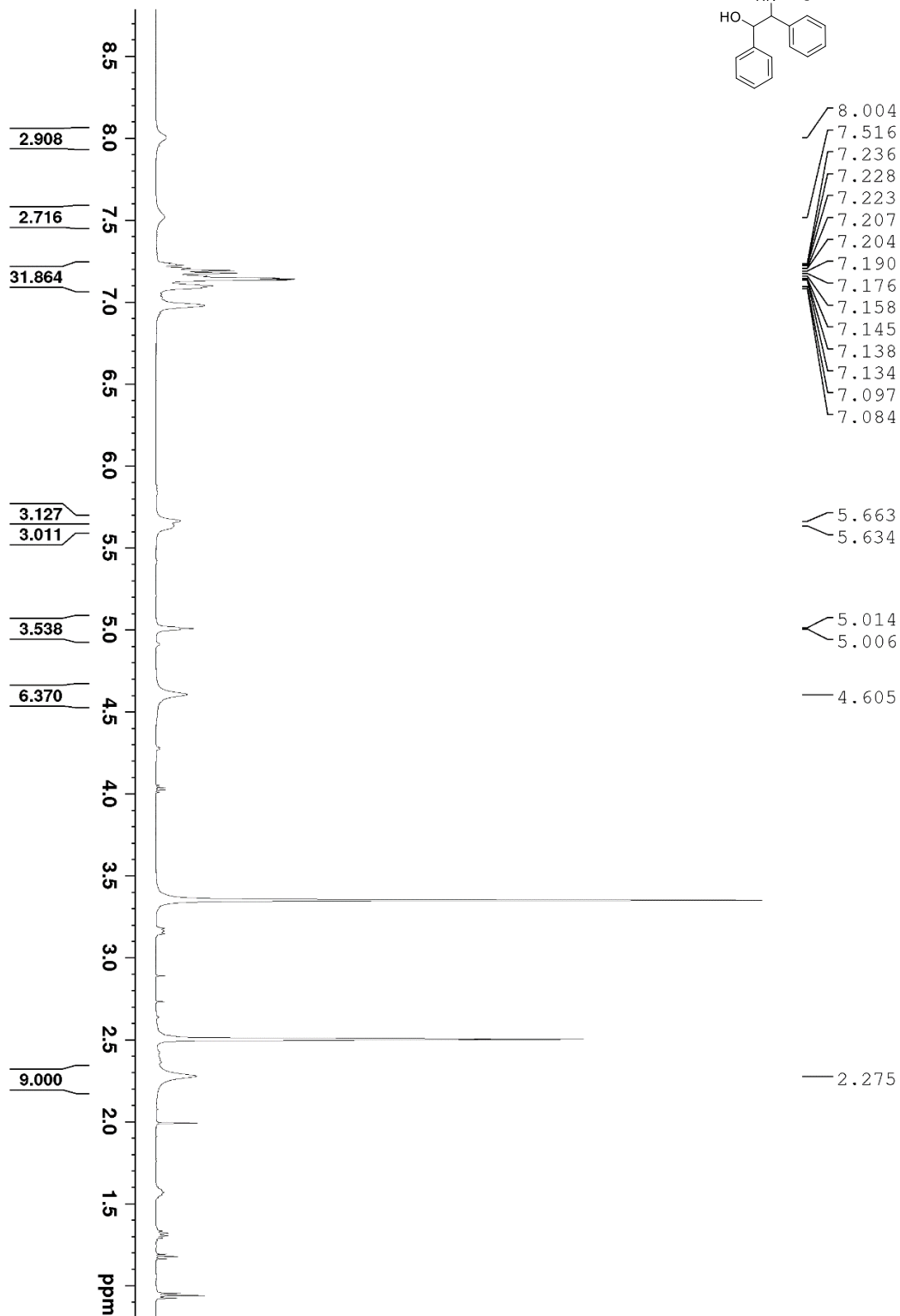
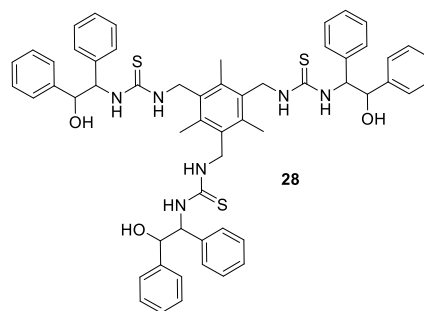
LIITE 35

MS



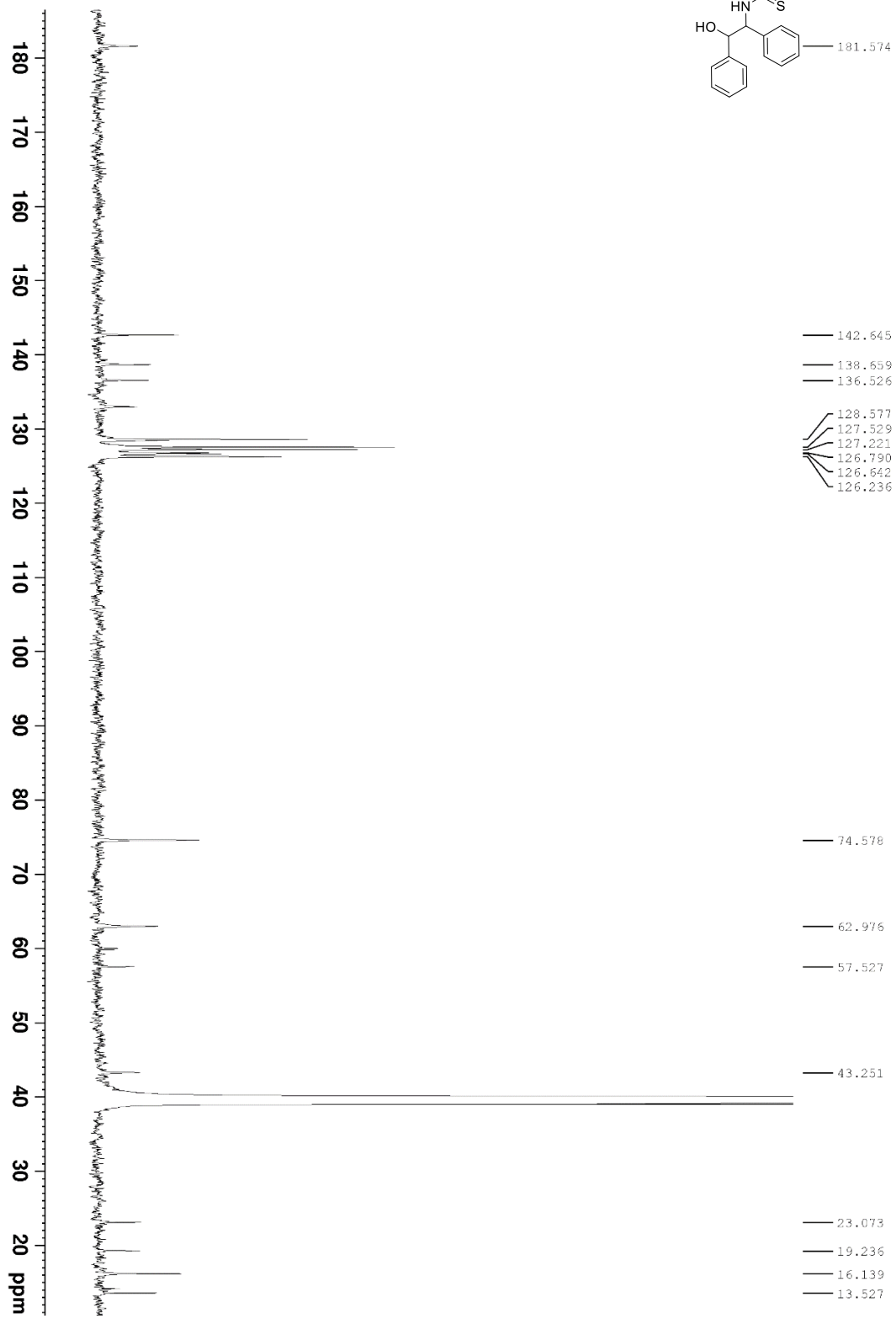
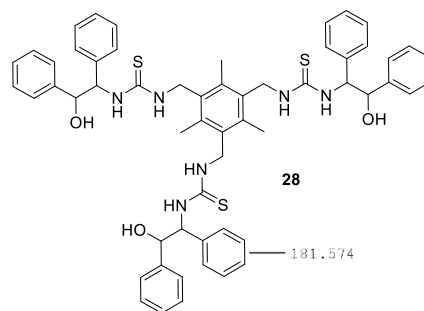
LIITE 36

<sup>1</sup>H-NMR 500MHz DMSO-d6



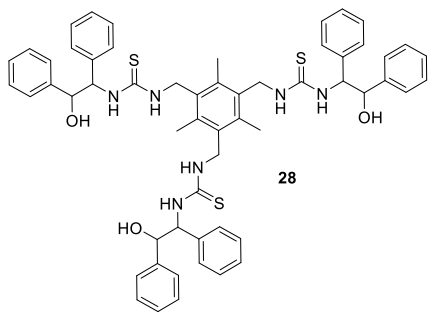
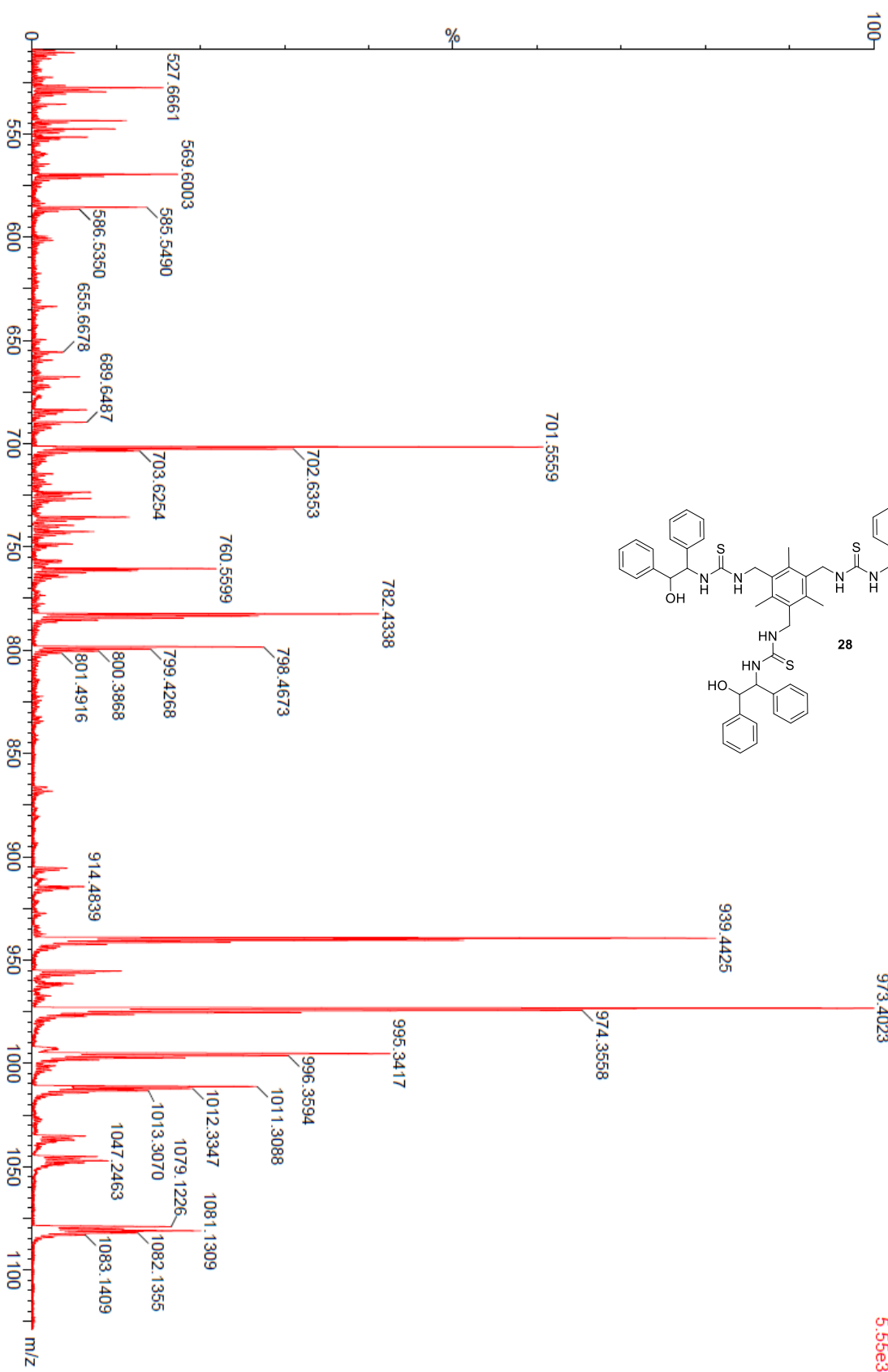
LIITE 37

$^1\text{H-NMR}$  500MHz DMSO-d<sub>6</sub>



LIITE 38

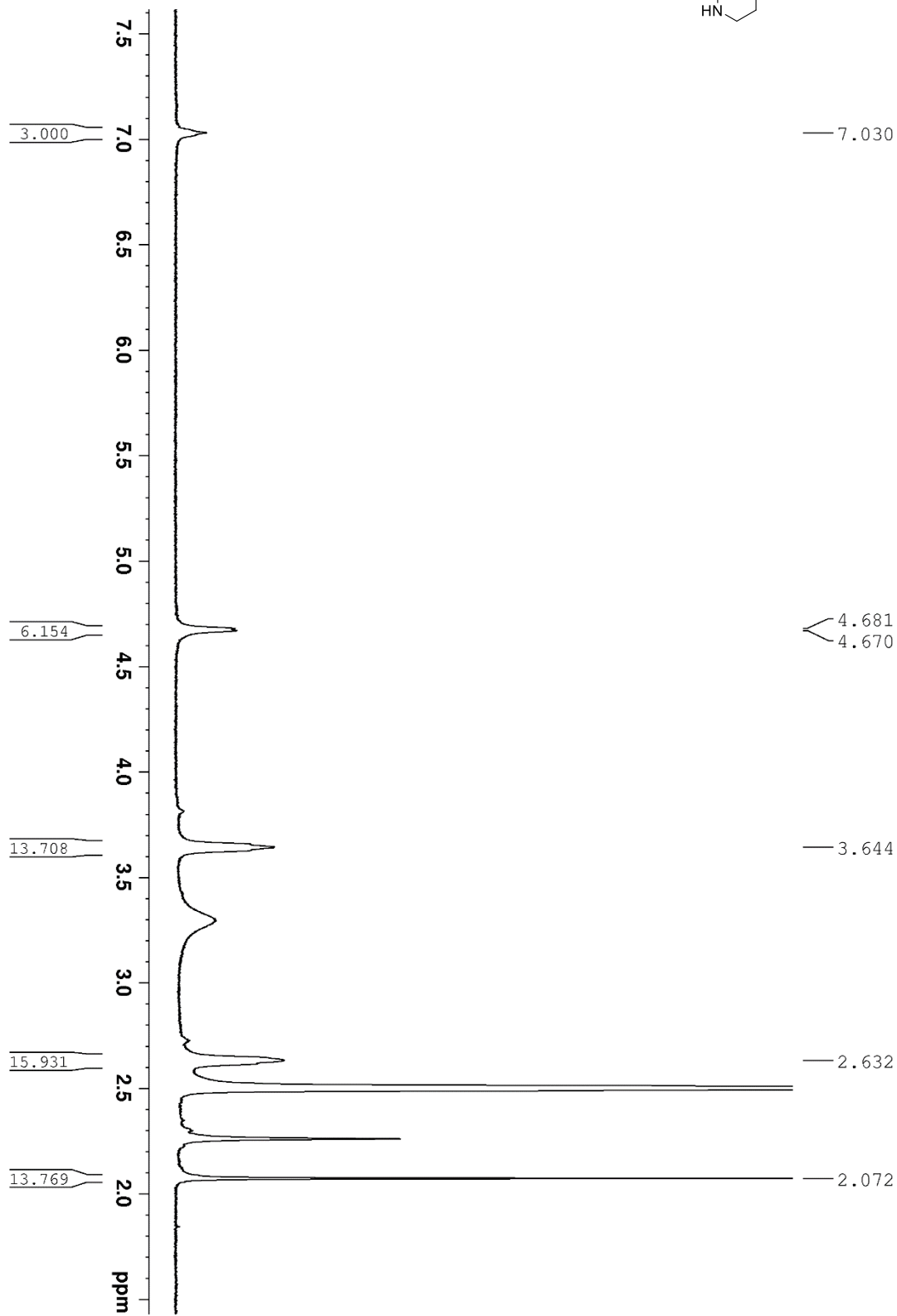
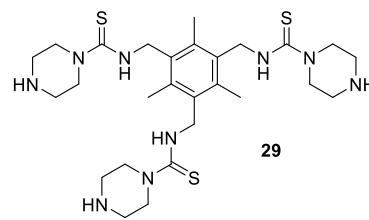
MS





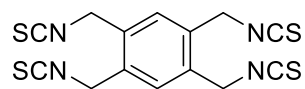
LIITE 39

$^1\text{H-NMR}$  300MHz DMSO-d6

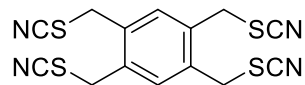


LIITE 40

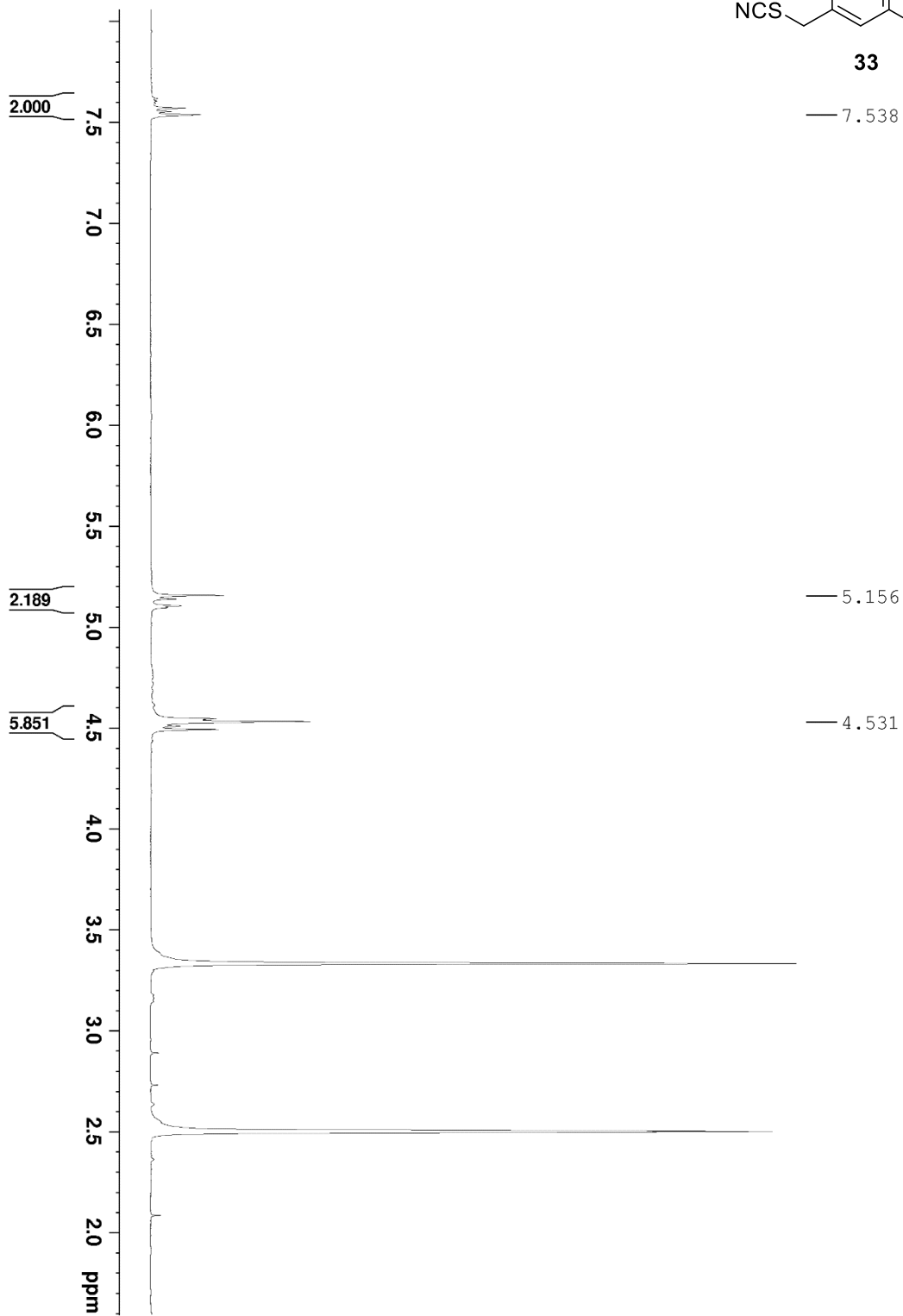
$^1\text{H-NMR}$  500MHz DMSO-d6



**32**

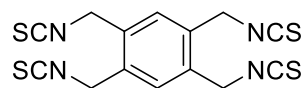


**33**

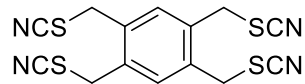


LIITE 41

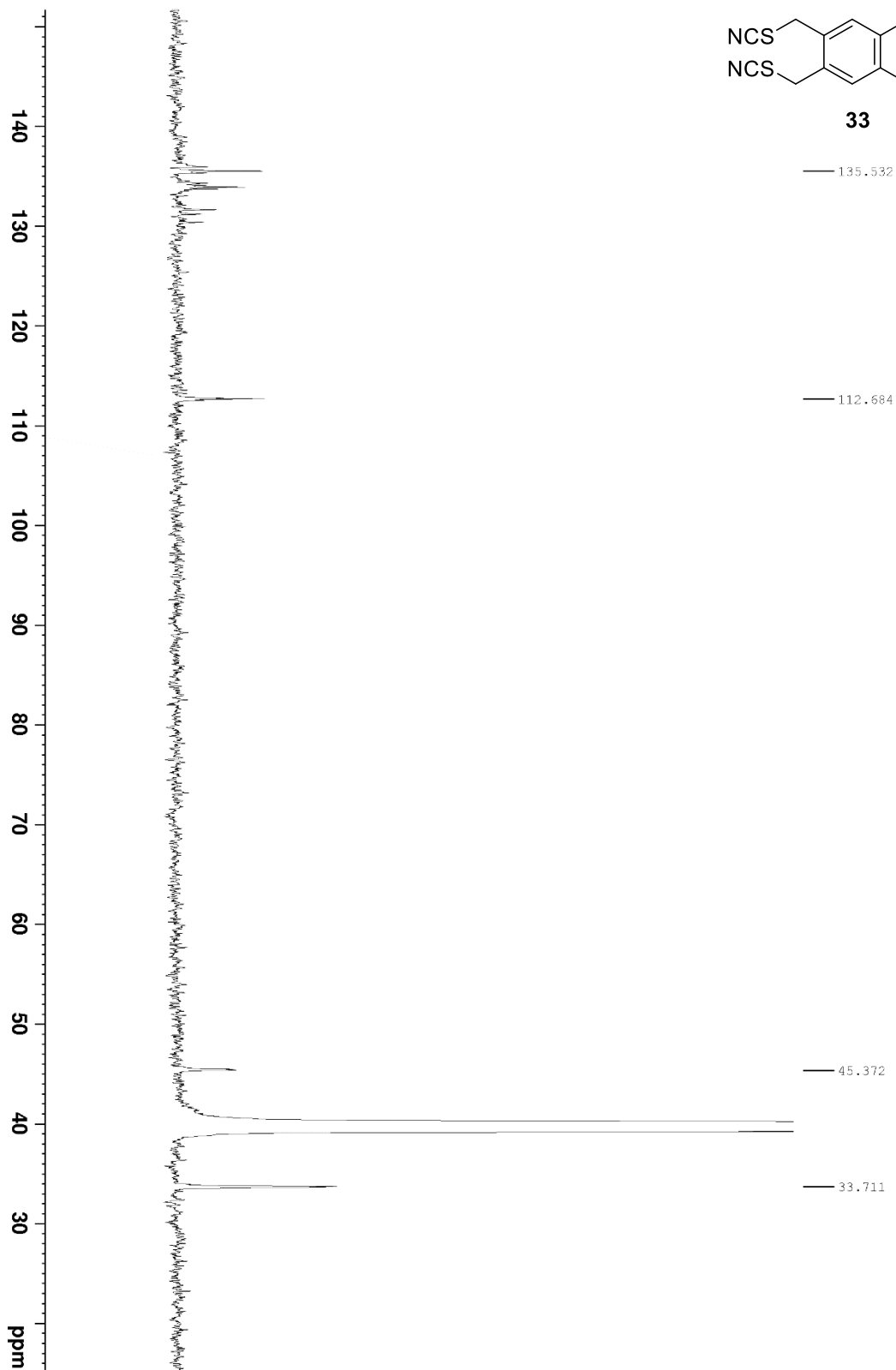
$^{13}\text{C}$ -NMR 157MHz DMSO-d6



**32**

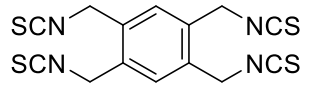
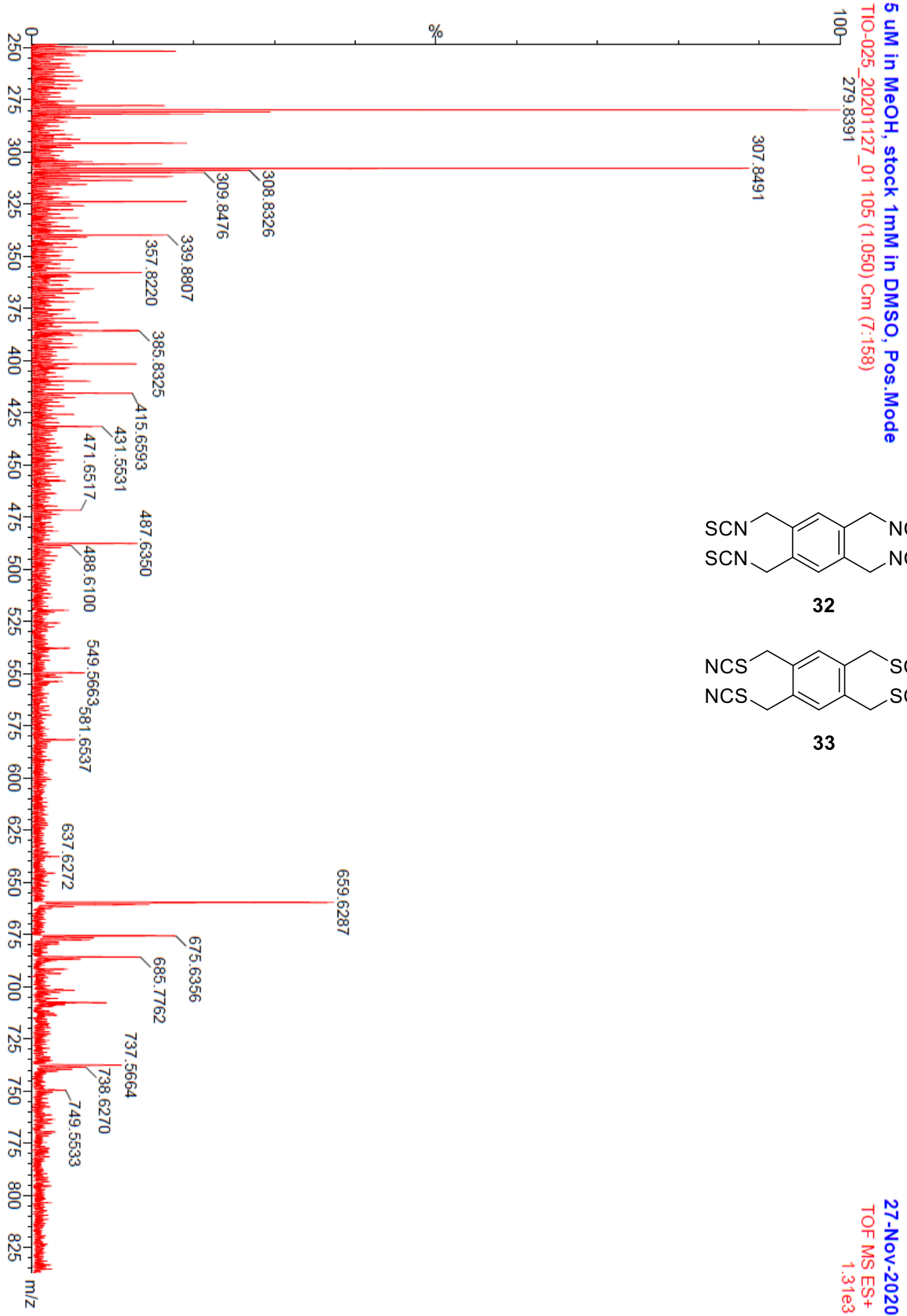


**33**

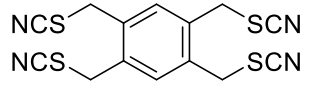


LIITE 42

MS



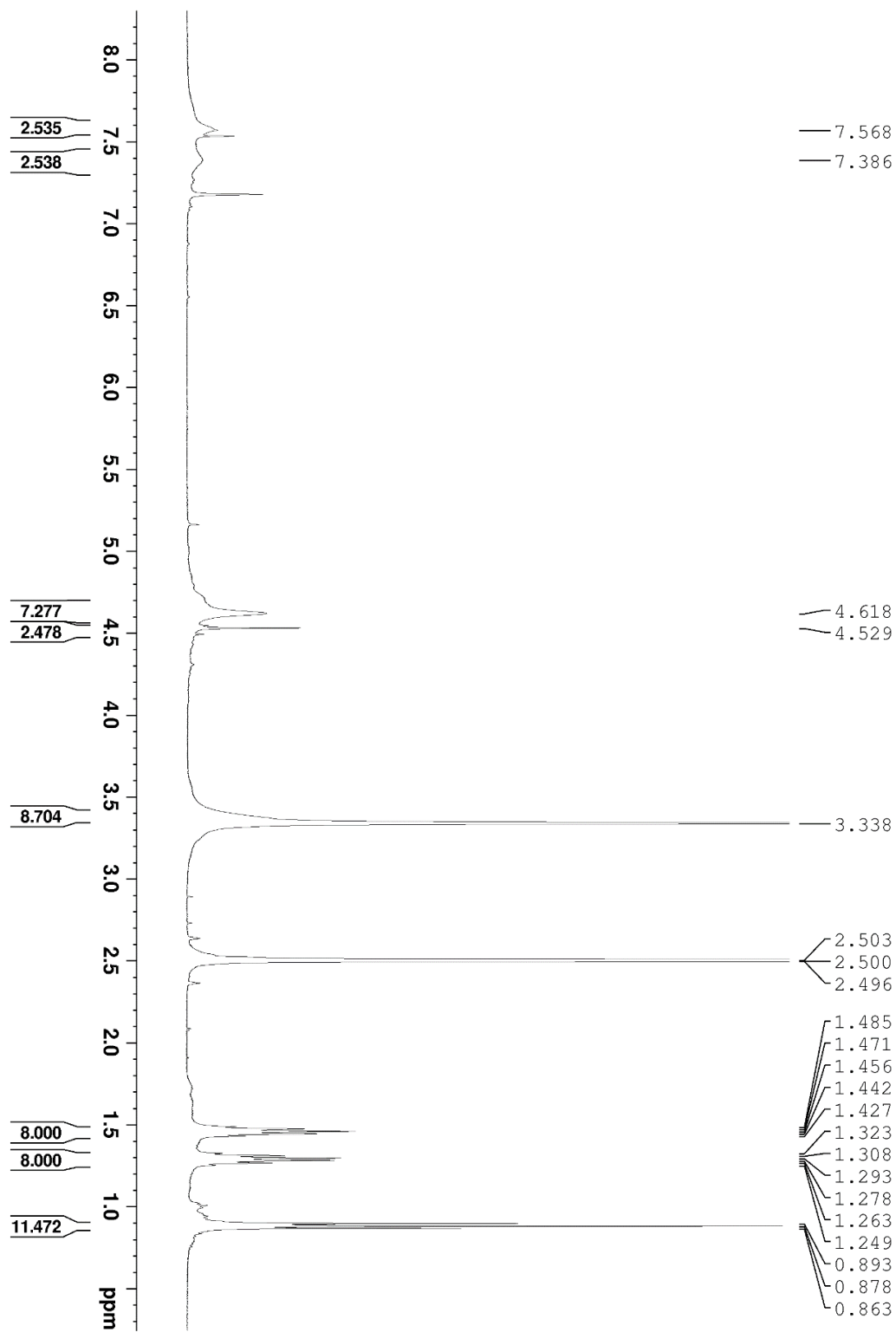
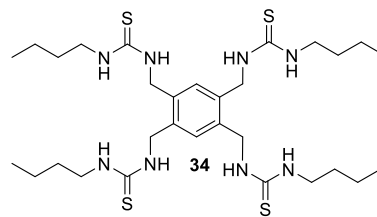
32



33

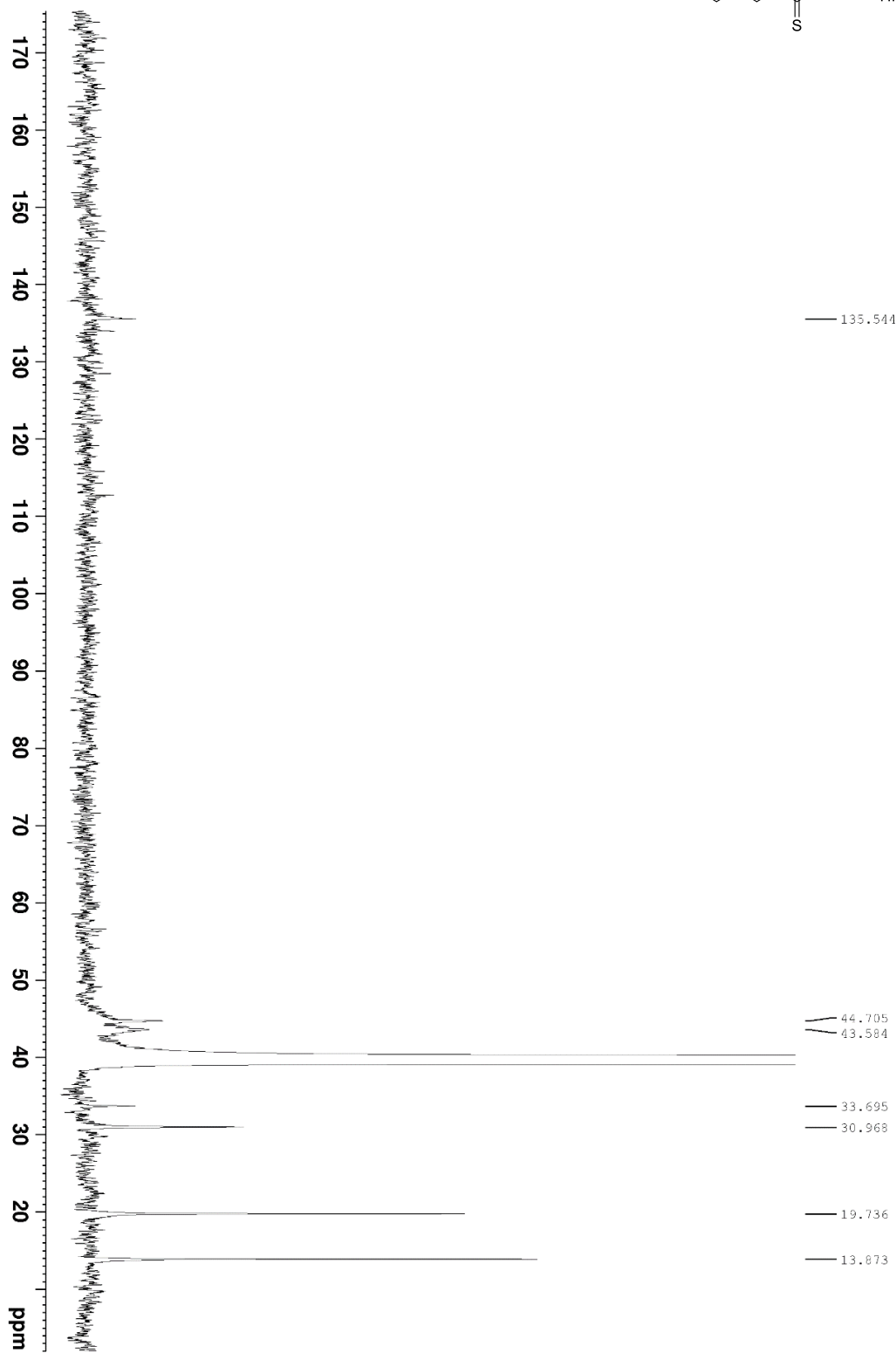
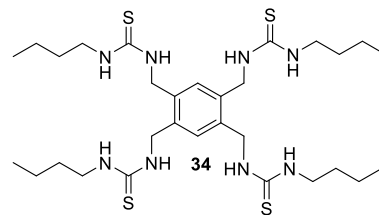
LIITE 43

<sup>1</sup>H-NMR 500MHz DMSO-d6



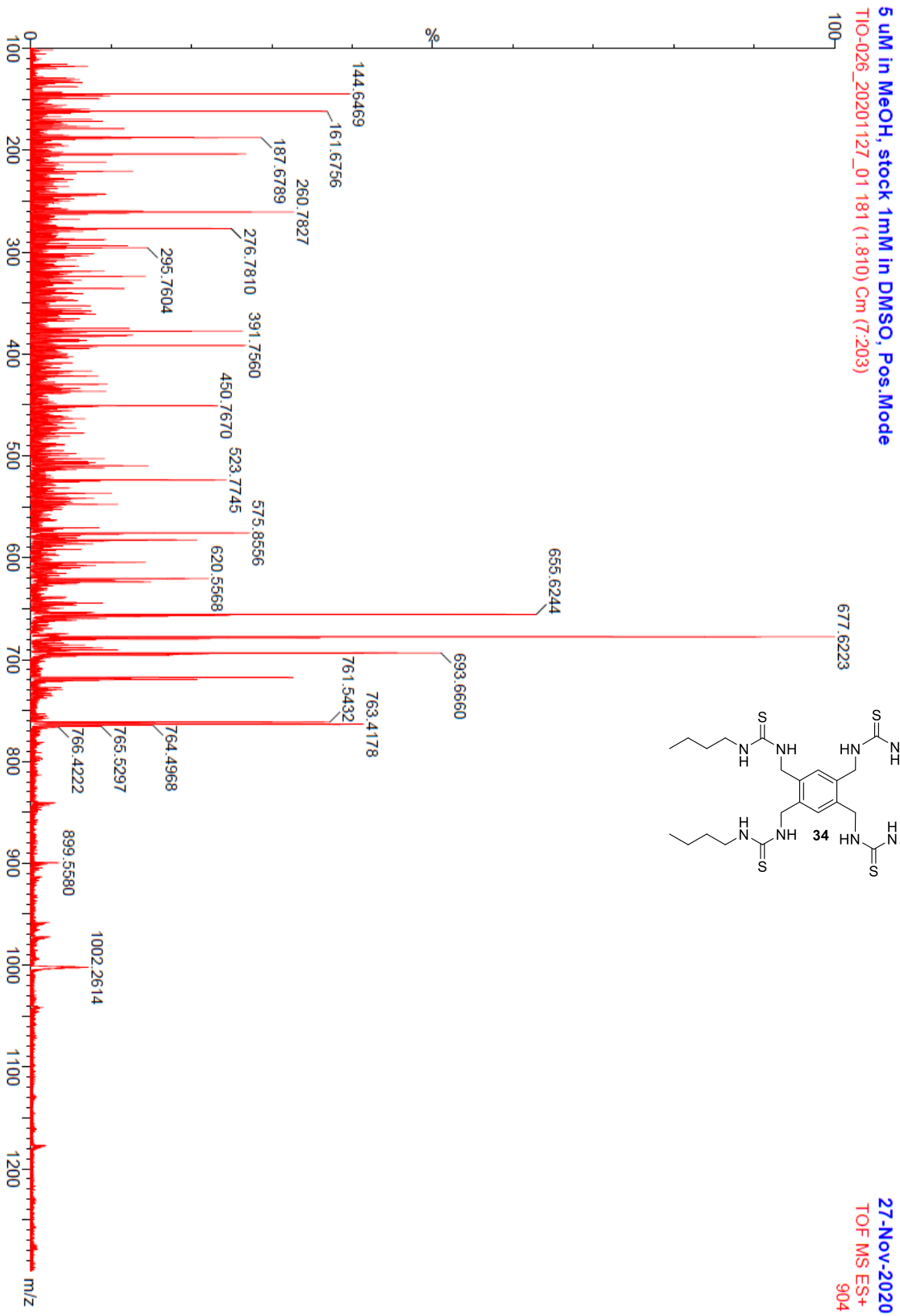
LIITE 44

$^{13}\text{C-NMR}$  157MHz DMSO-d<sub>6</sub>



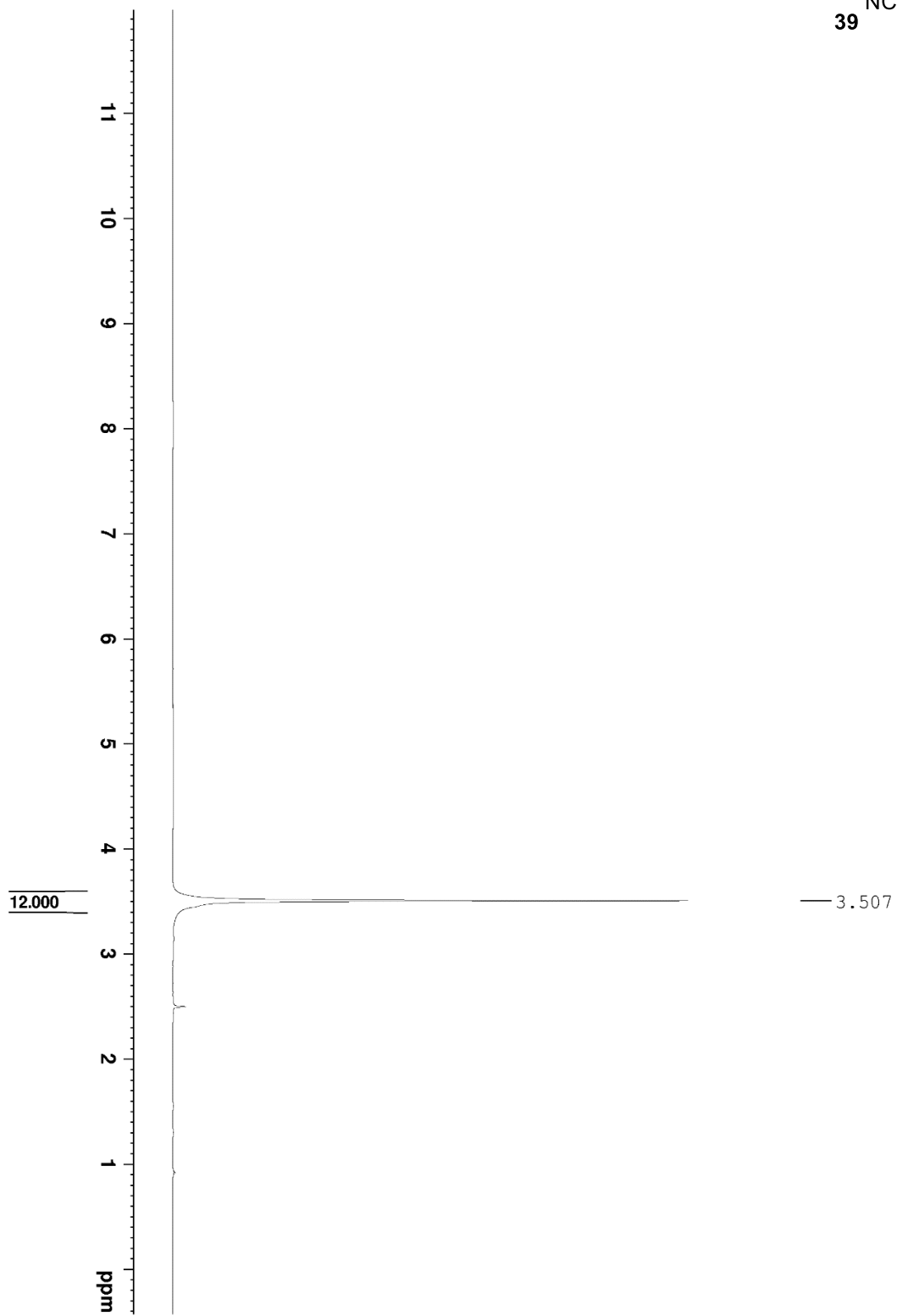
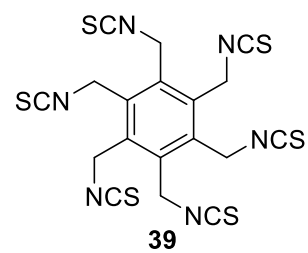
LIITE 45

MS



LIITE 46

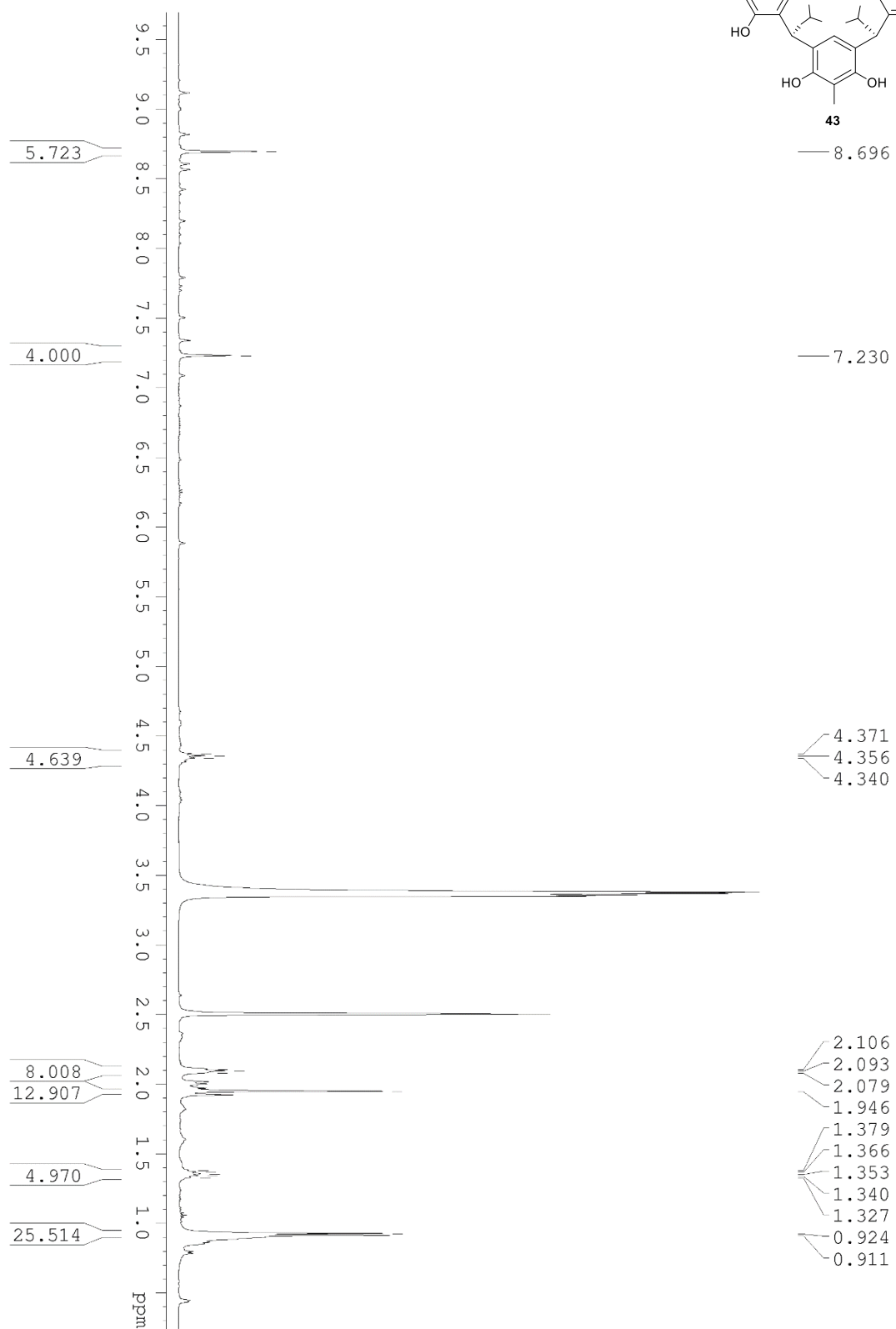
$^1\text{H-NMR}$  500MHz DMSO-d6





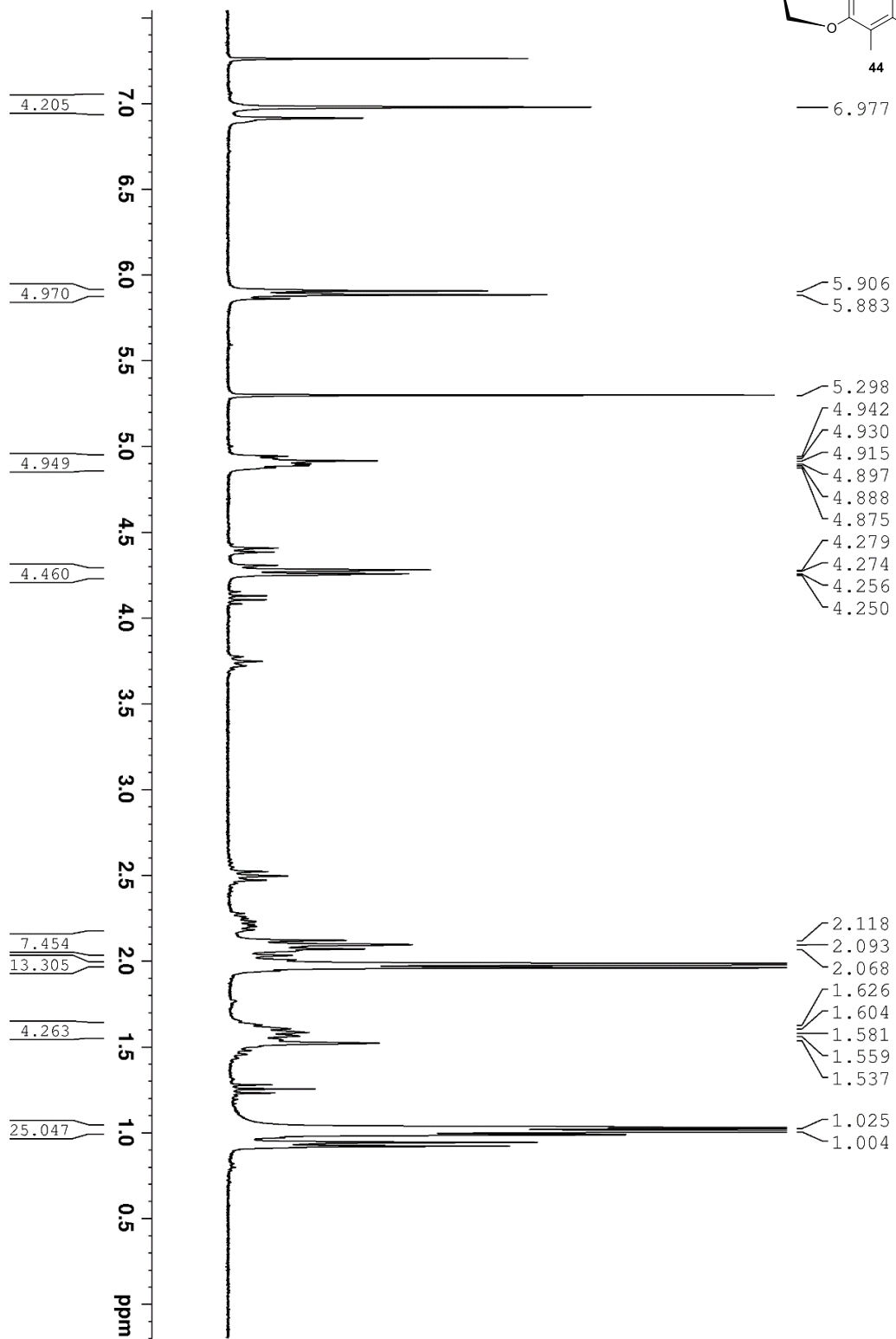
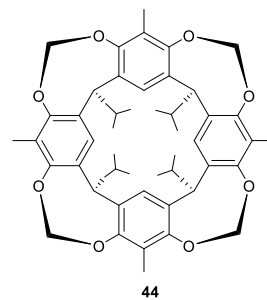
LIITE 47

<sup>1</sup>H-NMR 500 MHz DMSO-d6



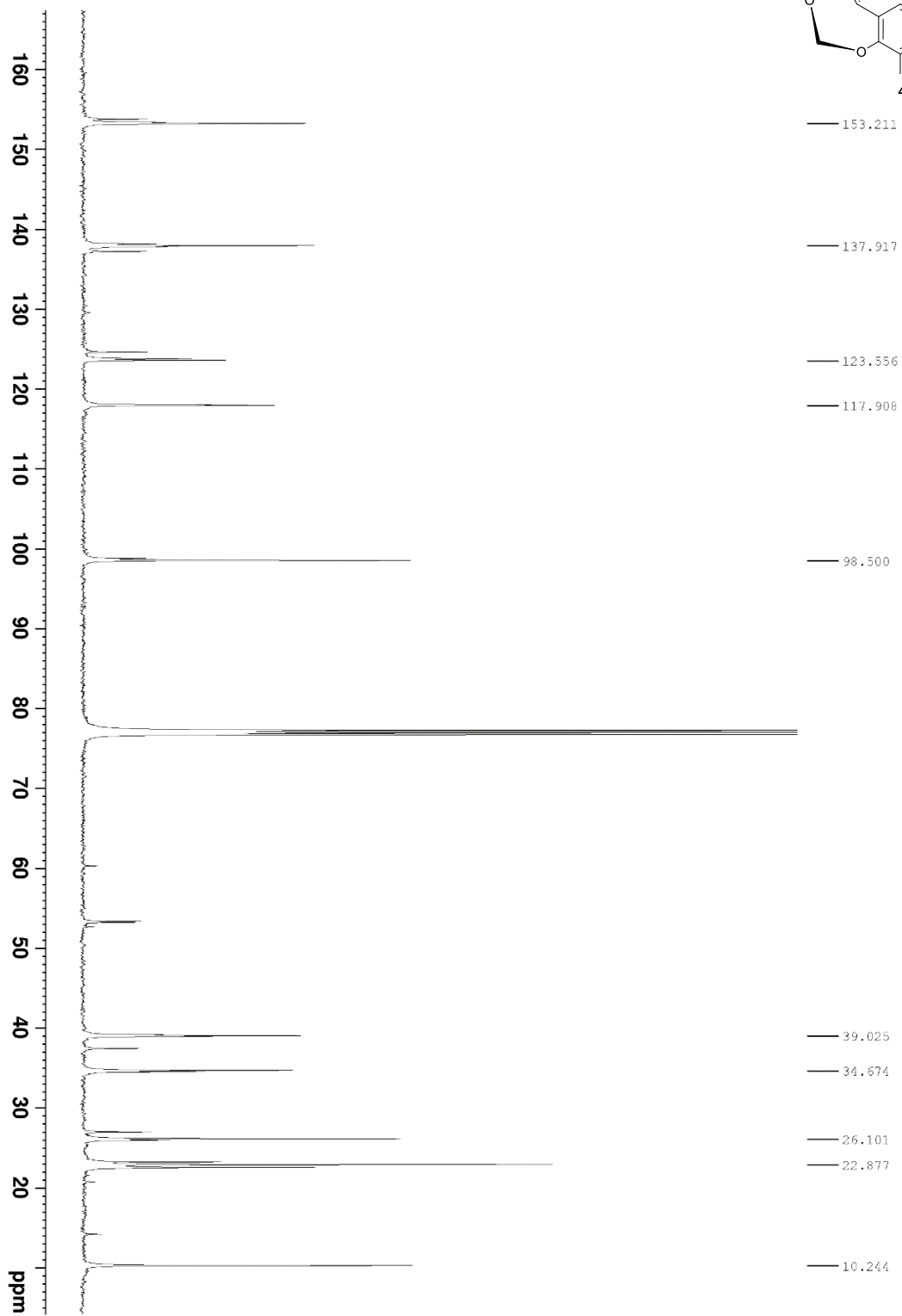
LIITE 48

$^1\text{H-NMR}$  300 MHz  $\text{CDCl}_3$



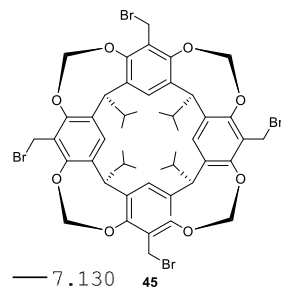
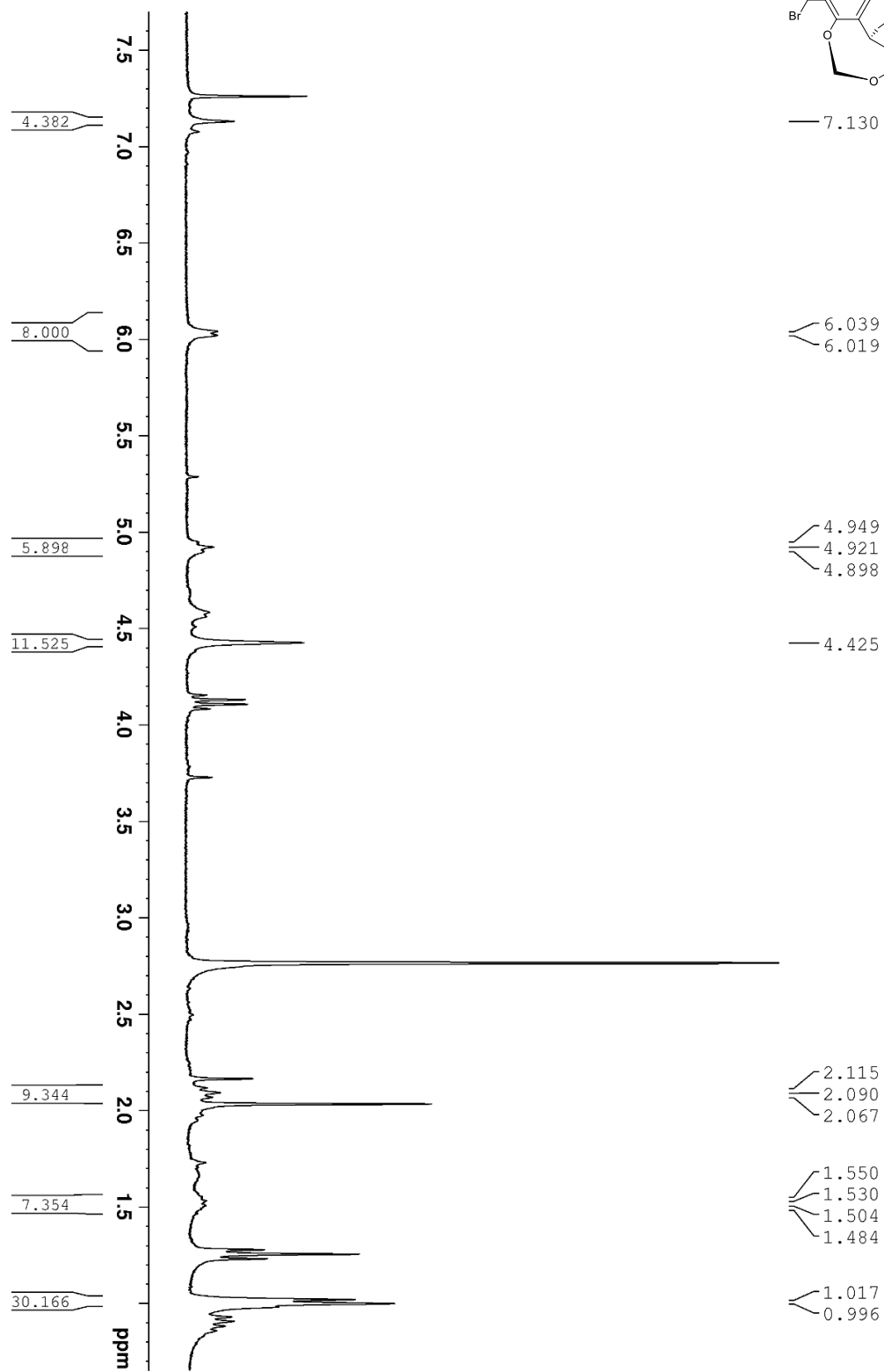
LIITE 49

$^{13}\text{C}$ -NMR 175 MHz  $\text{CDCl}_3$

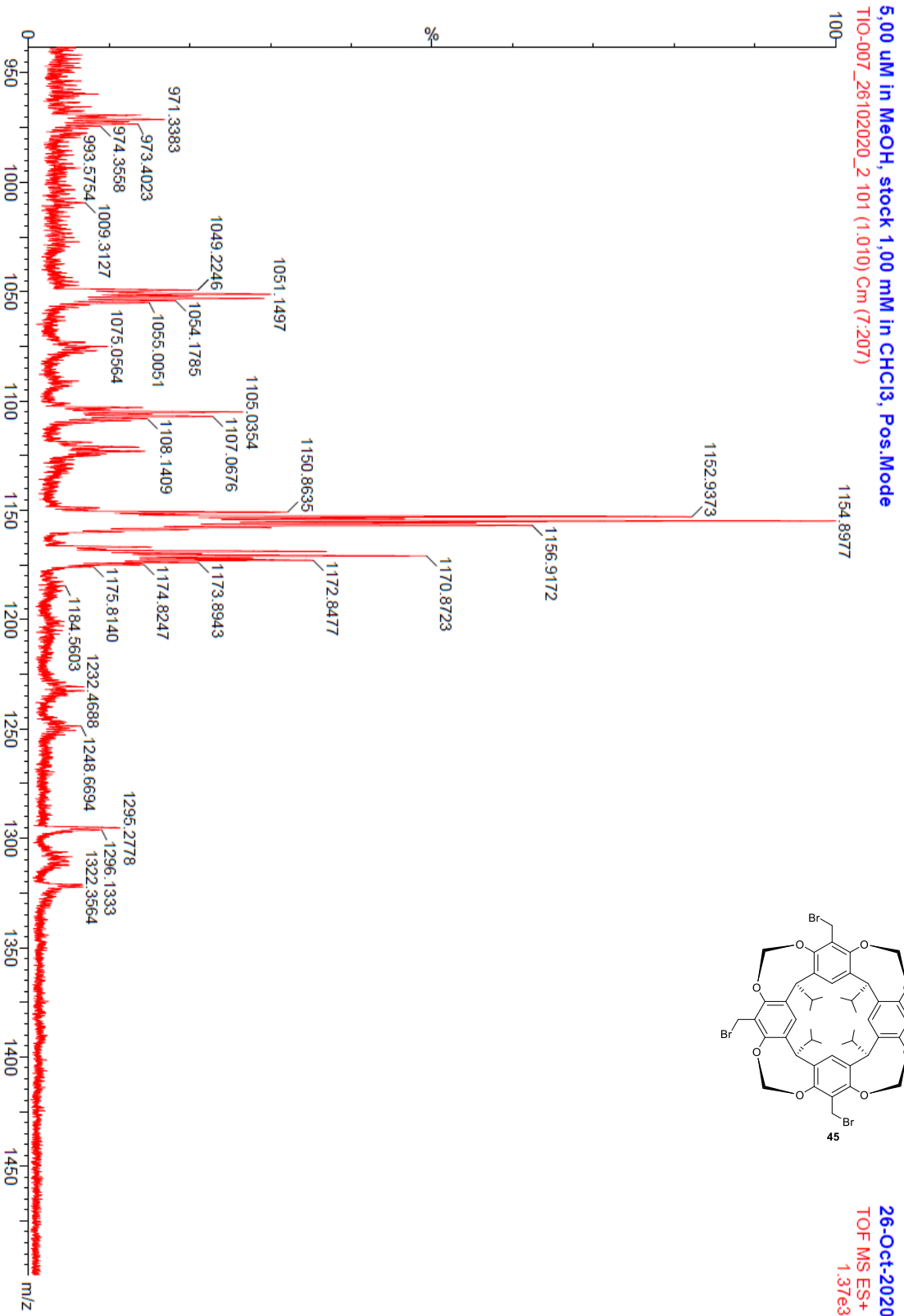


LIITE 50

$^1\text{H-NMR}$  300 MHz  $\text{CDCl}_3$

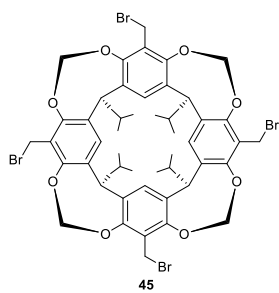
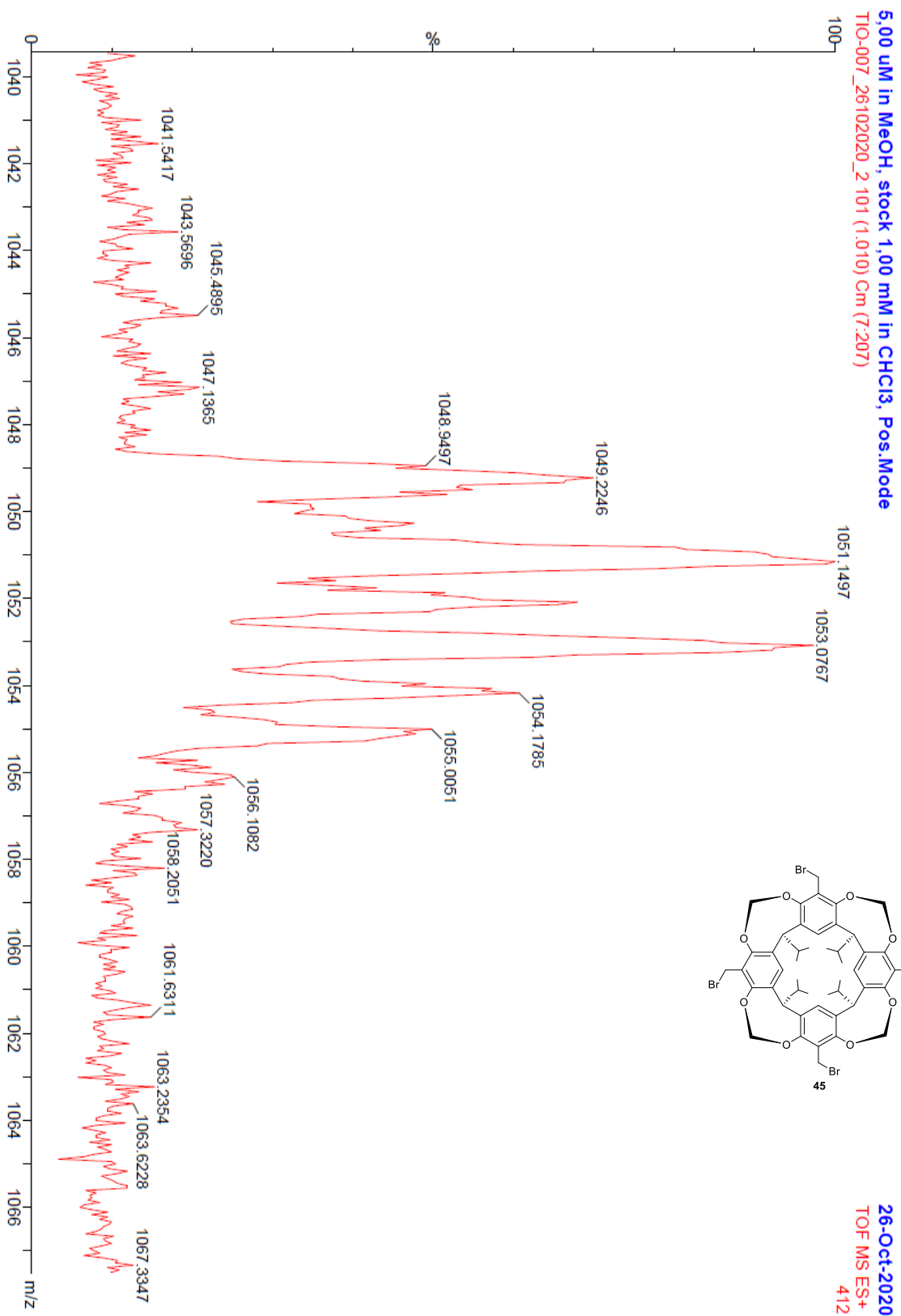


LIITE 51  
MS



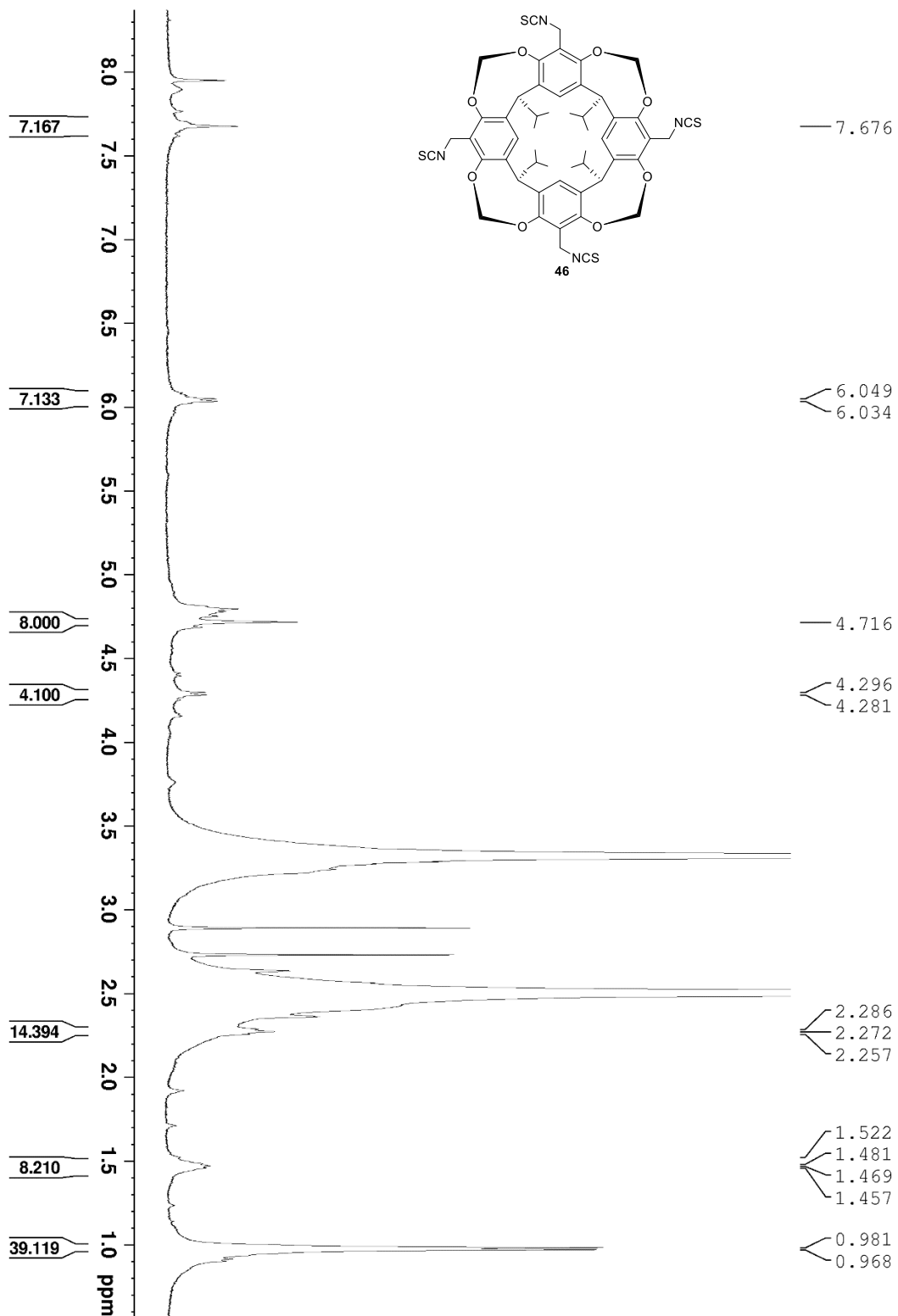
LIITE 52

MS – Isotooppatteri



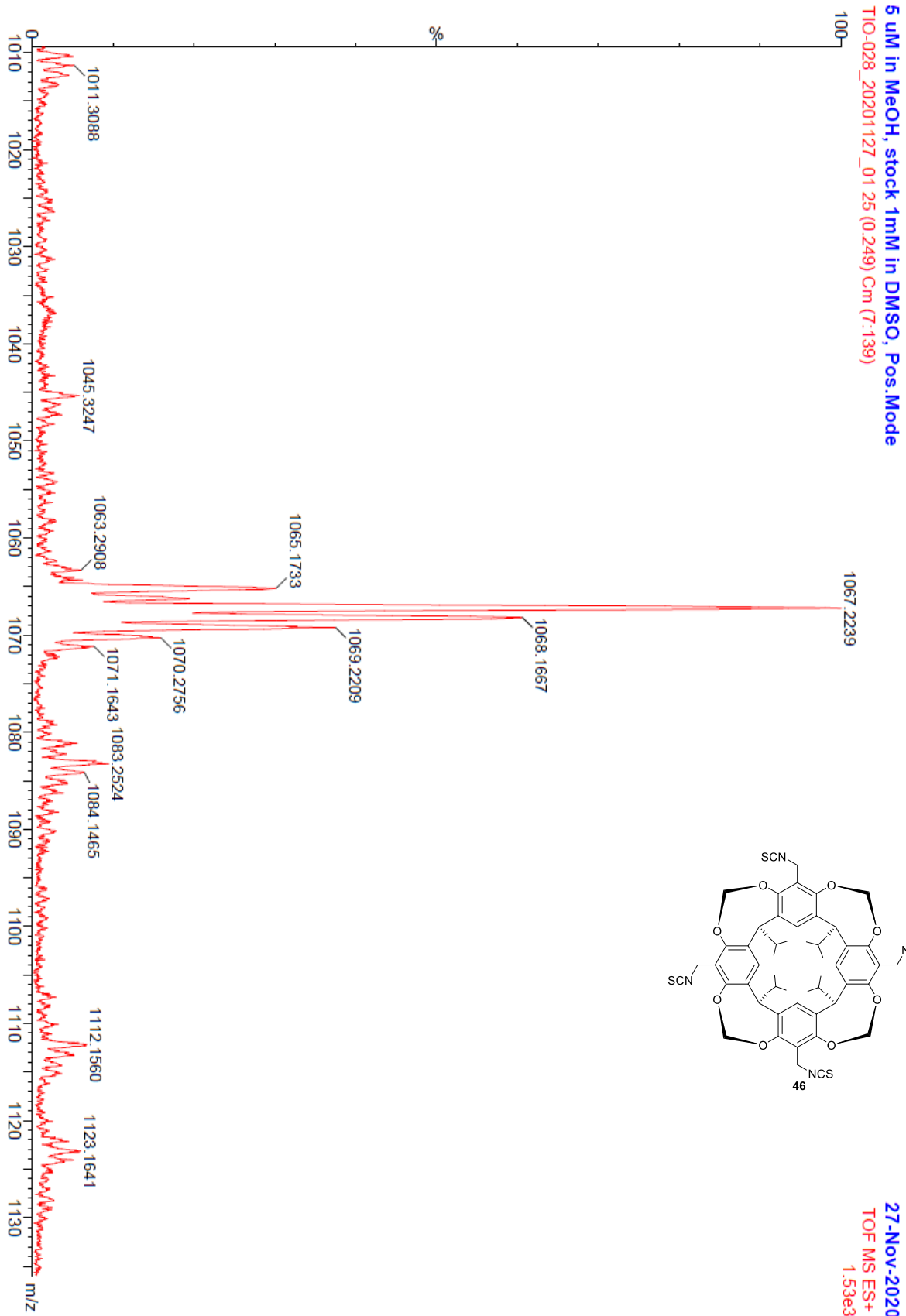
LIITE 53

<sup>1</sup>H-NMR 500 MHz DMSO-d<sub>6</sub>



LIITE 54

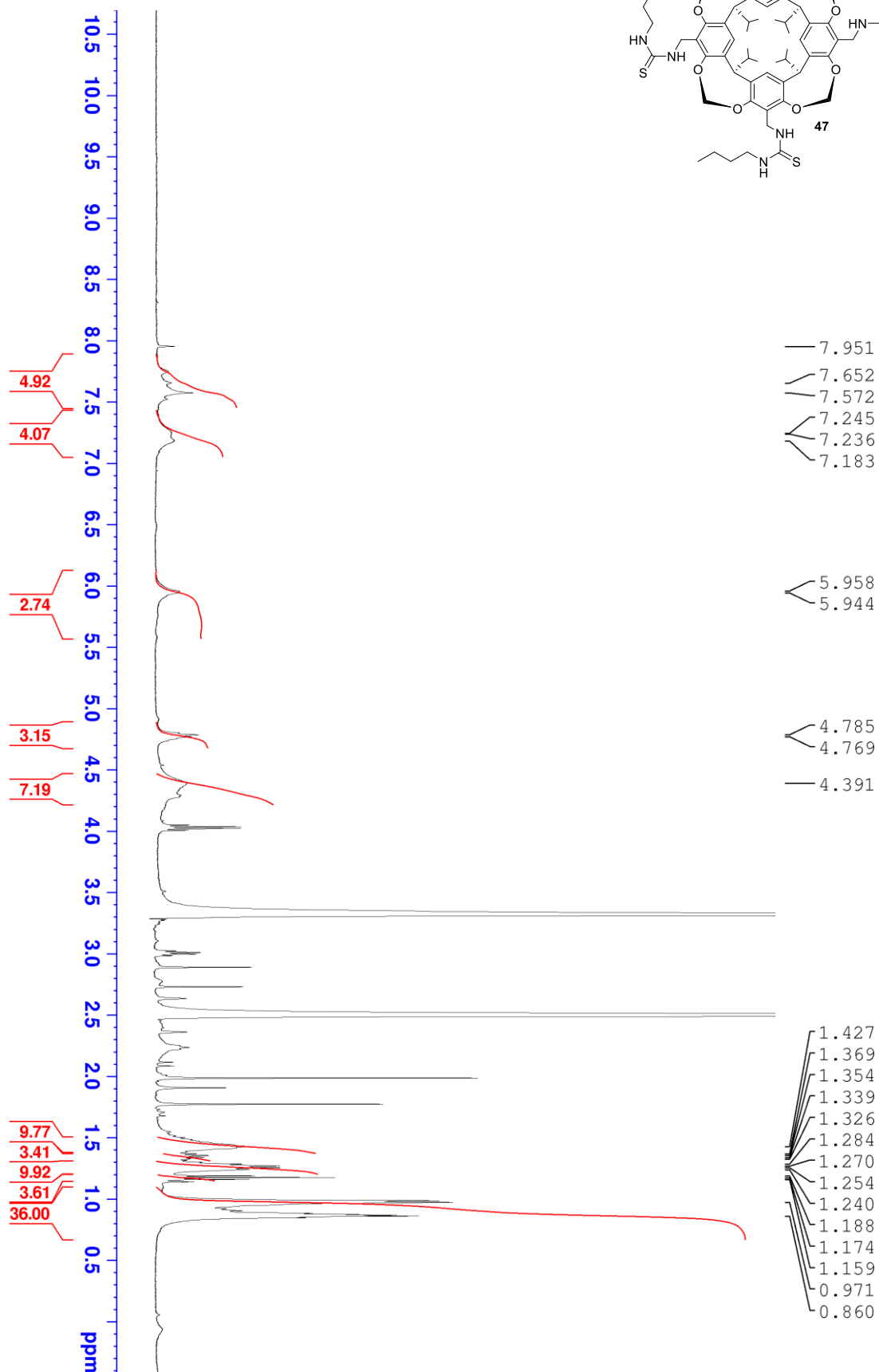
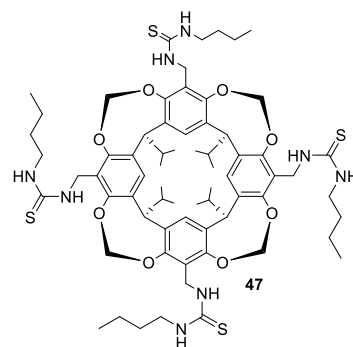
MS





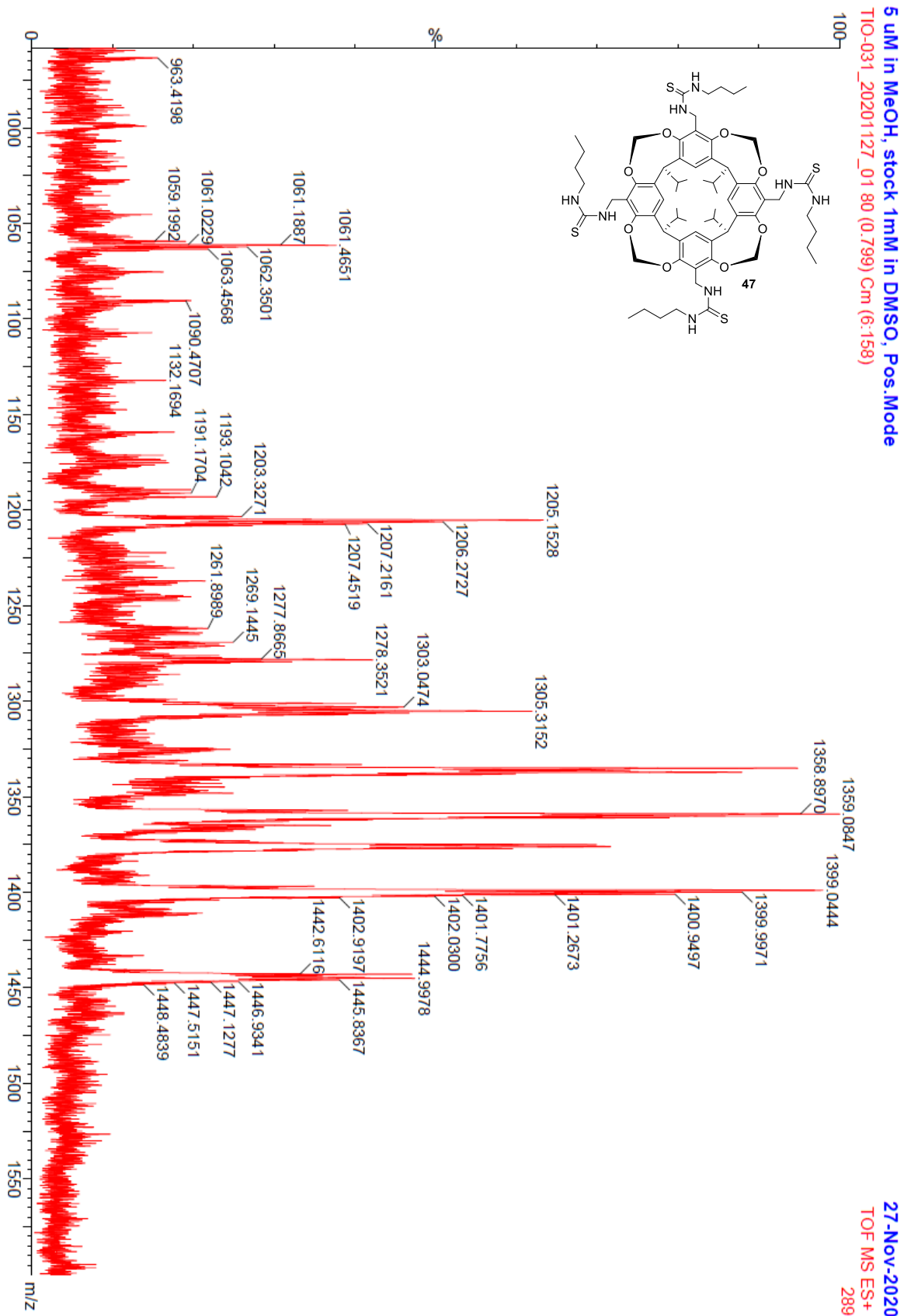
LIITE 55

$^1\text{H-NMR}$  300 MHz DMSO- $d_6$



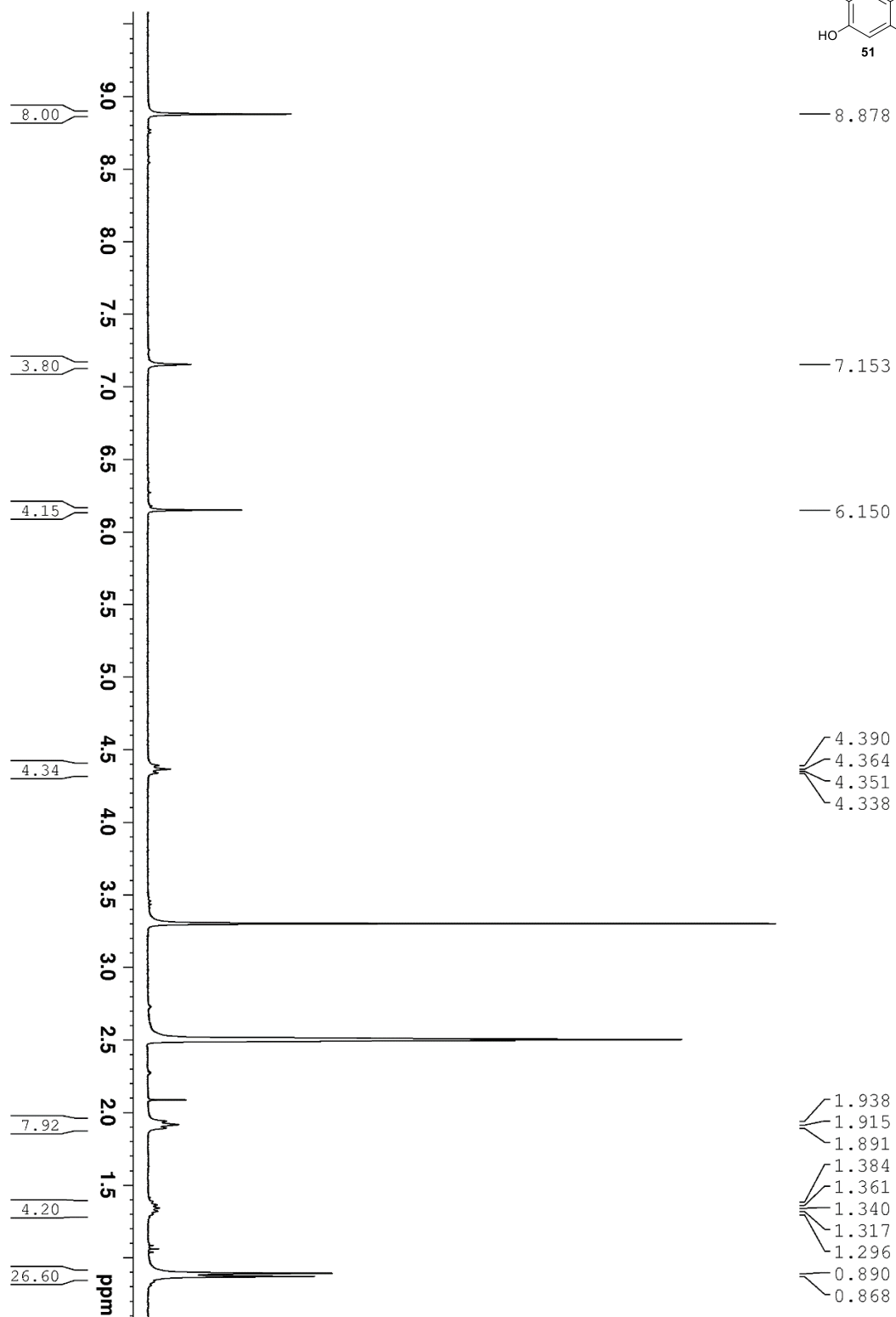
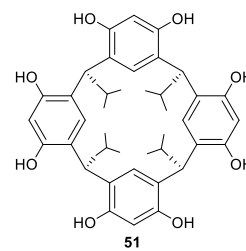
LIITE 56

MS



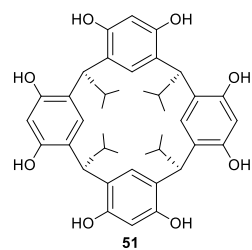
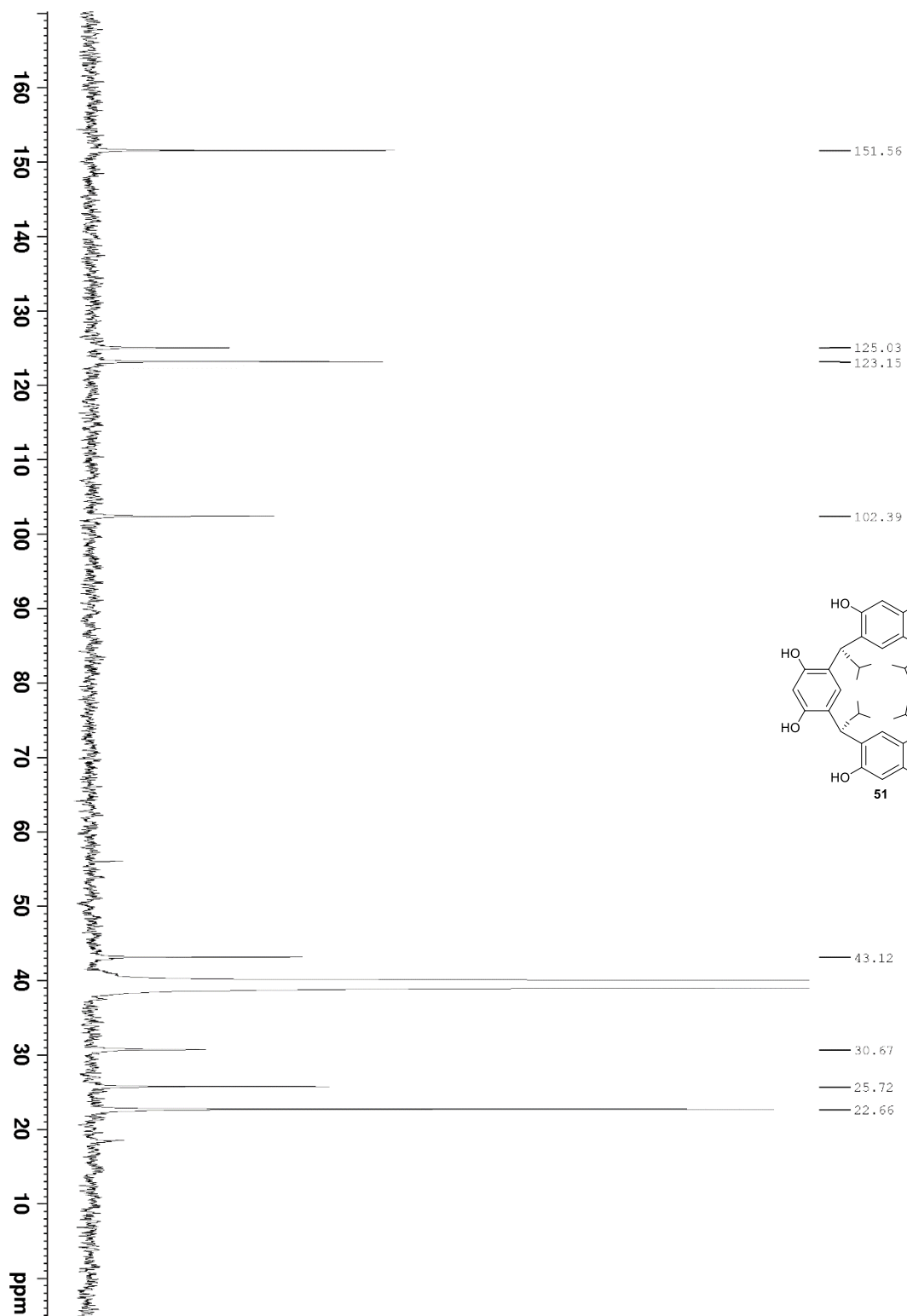
LIITE 57

<sup>1</sup>H-NMR 300 MHz DMSO-d<sub>6</sub>



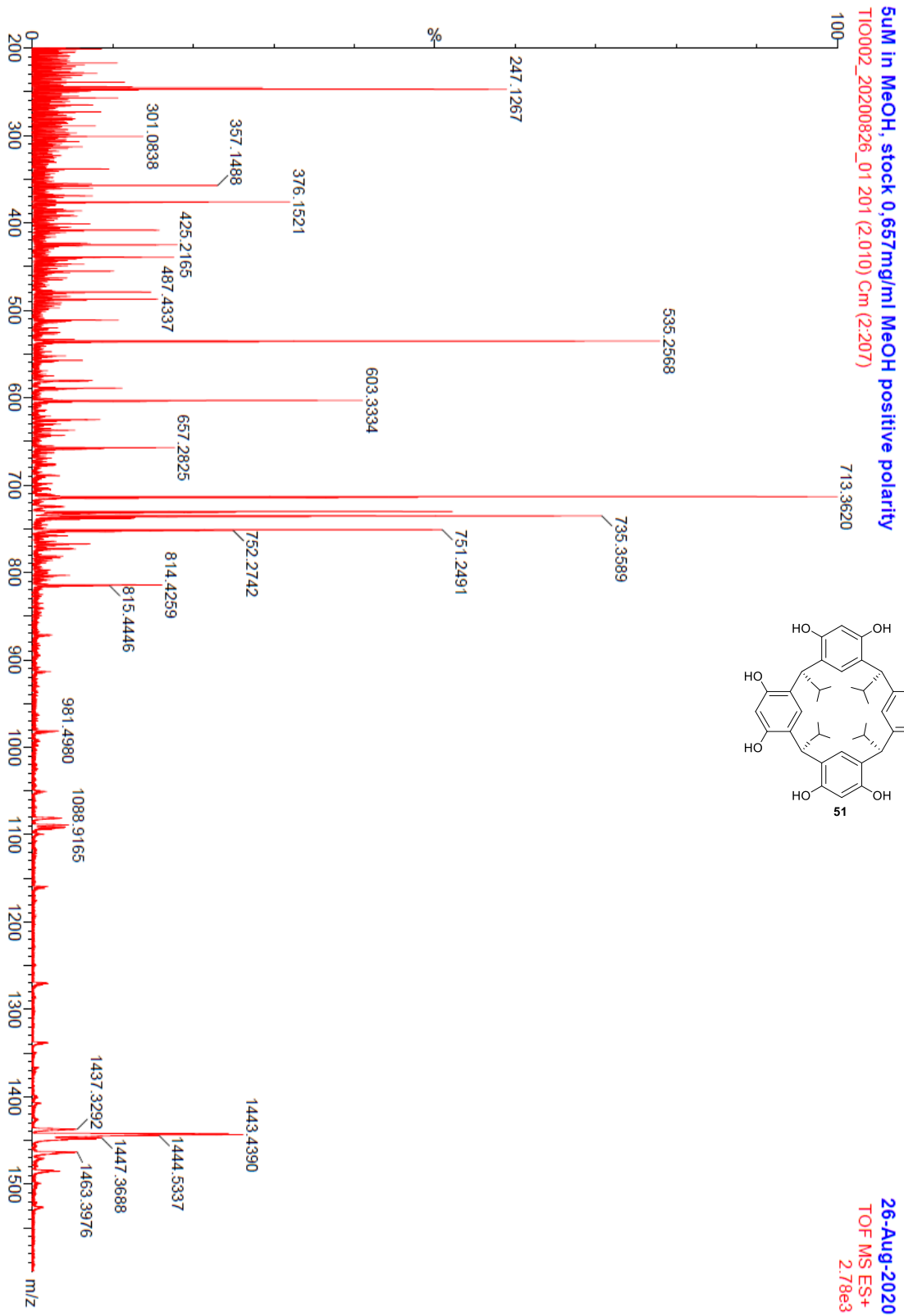
LIITE 58

$^{13}\text{C}$  NMR 125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>



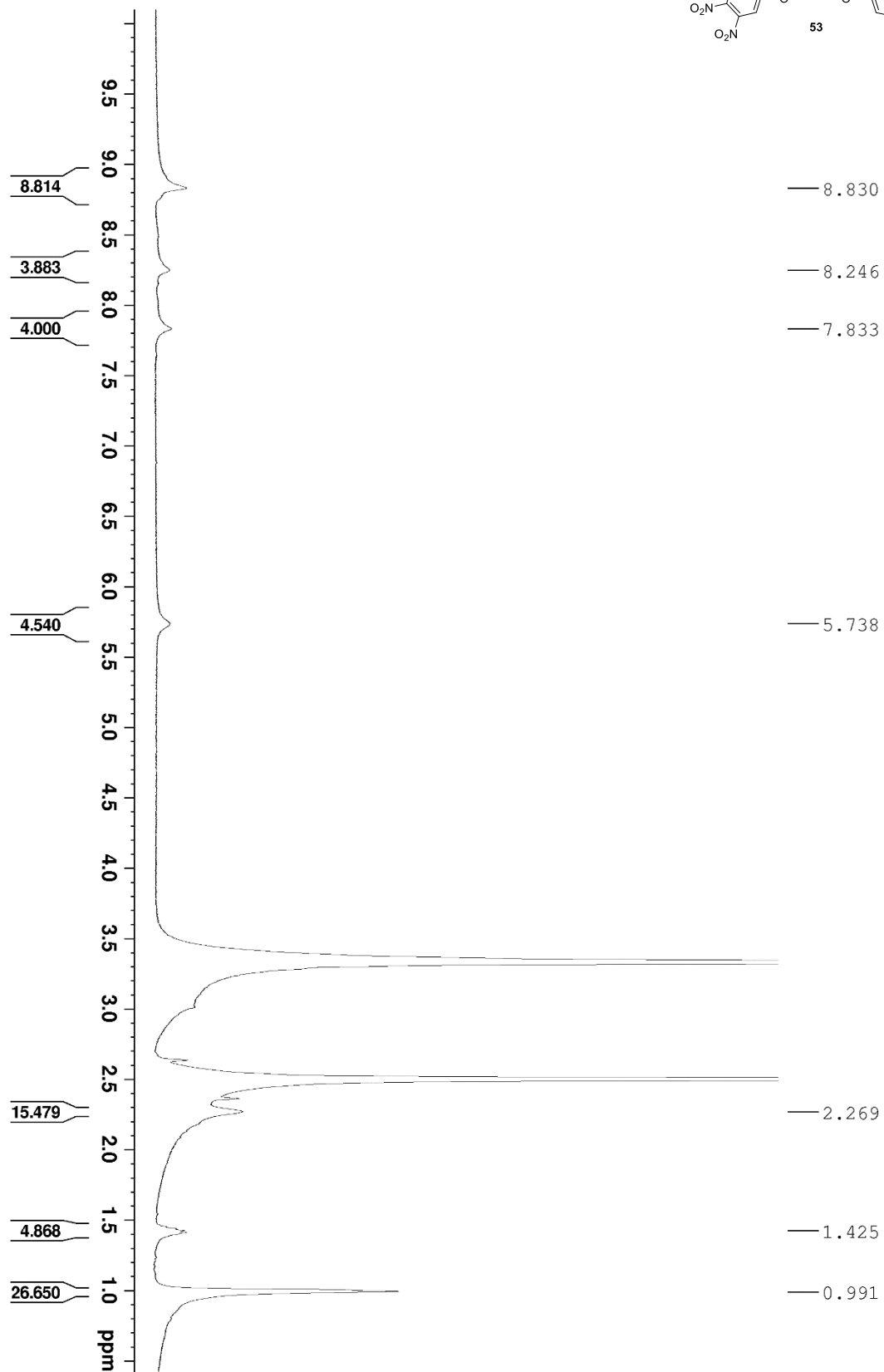
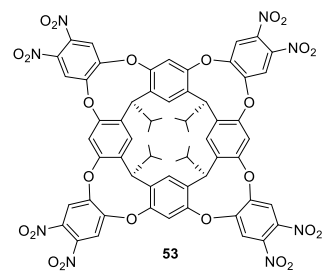
LIITE 59

MS

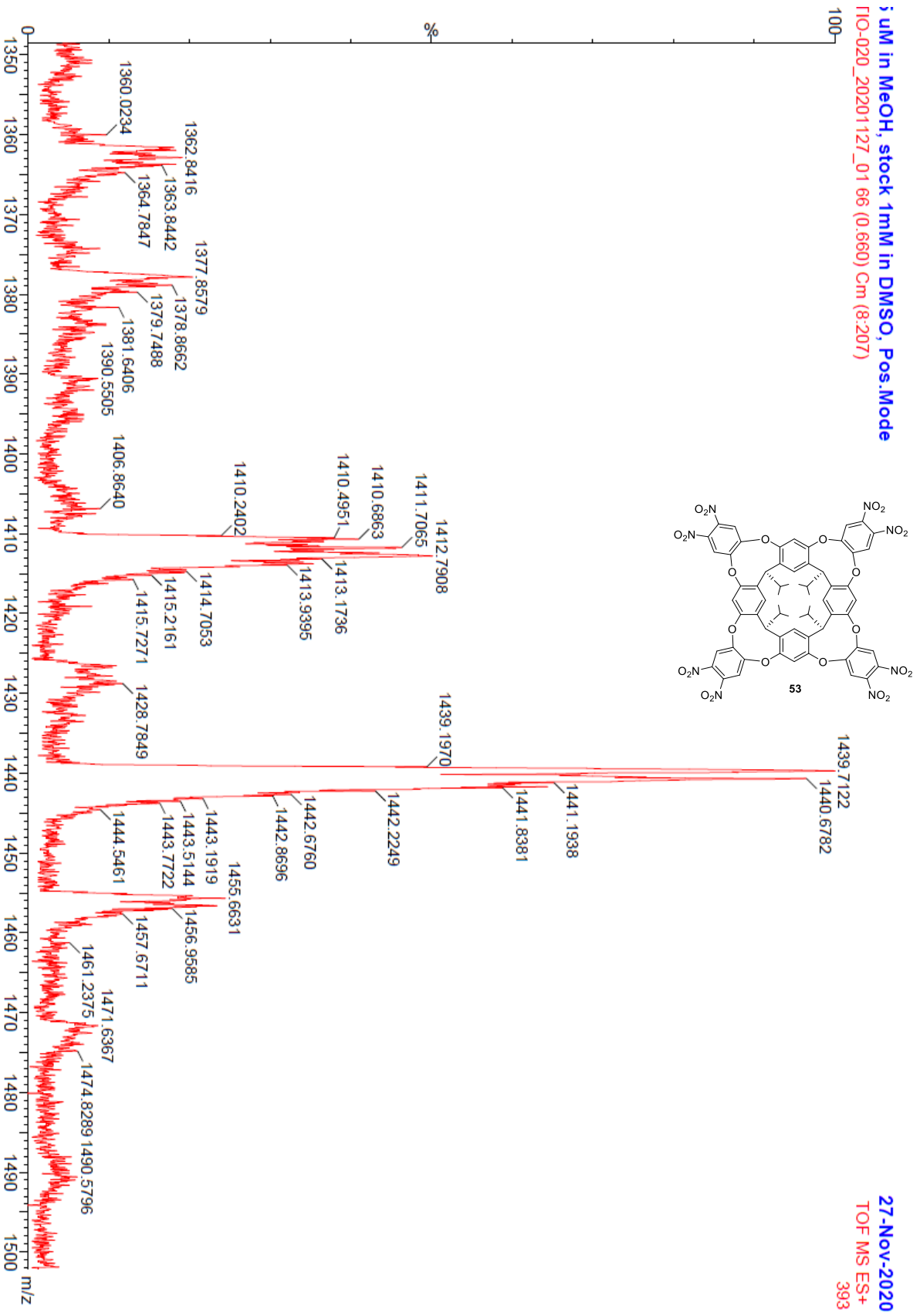


LIITE 60

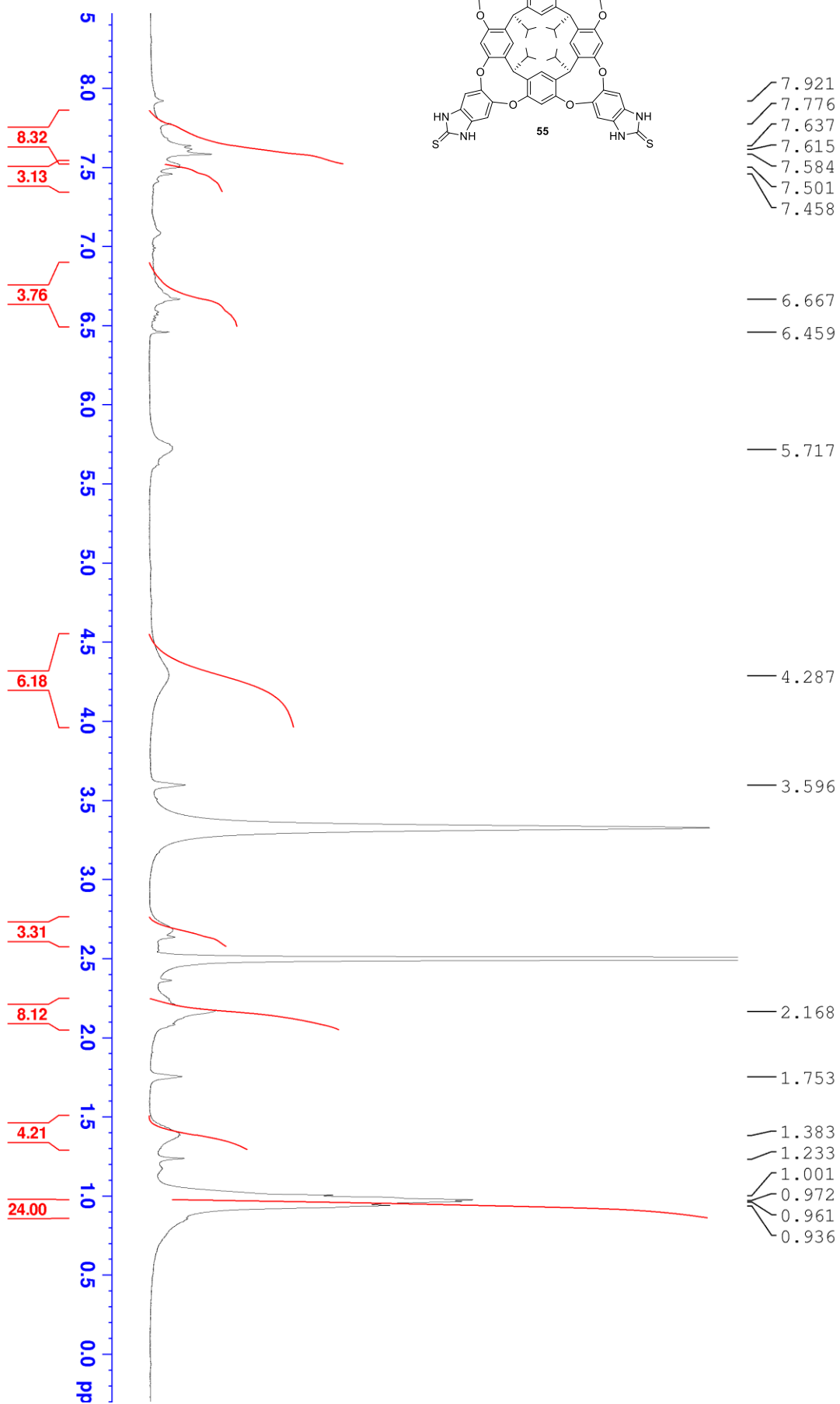
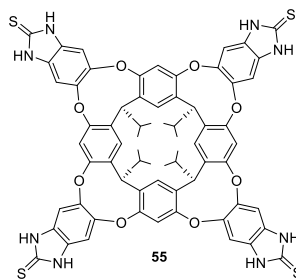
<sup>1</sup>H-NMR 500 MHz DMSO-d6



LIITE 61  
MS



LIITE 62  
<sup>1</sup>H-NMR 500 MHz DMSO-d6





LIITE 63

$^{13}\text{C}$  NMR 125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>

