

KEMIAN LAITOS
JYVÄSKYLÄN YLIOPISTO

**1-atsa-, 2-atsa-, 1,2-diatsa-, 1,3-diatsa- ja 1,2,3-
triatsa-atsuleenien stabiilisuutta, reaktiivisuutta
ja synteesejä**

Pro gradu -tutkielma
Jyväskylän yliopisto
Kemian laitos
16.12.2022
Iippe Peltonen



JYVÄSKYLÄN YLIOPISTO

Tiivistelmä

Tässä *pro gradu* -tutkielmassa käsitellään 1-atsa-, 2-atsa-, 1,2-diatsa-, 1,3-diatsa ja 1,2,3-triatsa-atsuleenien reaktiivisuutta, stabiilisuutta ja synteesejä. Tutkielmassa vertaillaan atsa-atsuleenien reaktiivisuutta ja stabiilisuutta atsuleeniin ja tunnettuihin heterosykleihin, pyridiiniin, pyrroliin, imidatsoliin, pyratsoliin, 1,2,3-triatsoliin ja indoliin. Tutkielmassa käydään läpi myös aromaattisuuden käsitteitä.

Kokeellisessa osassa syntetisoitiin 2-metoksitroponia, 2-karbonyyli-3-syano-1-atsa-atsuleenia, 2-kloori-3-syano-1-atsa-atsuleenia, 2-pyrrolidiini-3-syano-1-atsa-atsuleenia, 2-pyrrolidiini-3-syano-6-bromi-1-atsa-atsuleenia ja 2-pyrrolidiini-3-syano-6,8-dibromi-1-atsa-atsuleenia. Tarkoituksena oli 1-atsa-atsuleenin runkoon liittää bromiatomeja ja korvata bromit pyrrolidiinillä. Ajan puutteen takia bromeja ei ehditty korvata pyrrolidiinillä ja vain 6- ja 8-asemiin saatiin bromit kiinni. 1-atsa-atsuleenin 4-asema on myös nukleofiilinen, jolloin bromin liittäminen tulisi onnistua siihenkin. Ainoastaan 5-renkaan 2-asemaan saatiin kloori korvattua pyrrolidiinillä. 1-atsa-atsuleenin johdannaisten syntetisointi onnistui ja nukleofiilisen substituution reaktiivisuus 5-renkaan 2-asemaan todettiin olevan hyvä.

Esipuhe

Tämä Pro Gradu -tutkielma on suoritettu vuonna 2022 Jyväskylän yliopiston kemian laitoksen orgaanisen rakenne- ja synteetikemian osastolla. Tutkielman kokeellinen osa on tehty osittain professori Petri Pihkon johtaman Suomen Akatemian Bioflow-projektin rahoituksella.

Tutkielman ohjaajina toimivat tohtori Teppo Leino ja professori Petri Pihko. Aihe rajautui Teppo Leinon atsa-atsuleeni-tutkimuksesta. Teppo Leino on tutkinut kokeellisesti 1,3-diatsa-atsuleeneja, joten minun kokeelliseen työhöni valikoitui 1-atsa-atsuleenien syntetisointi. 1-atsa-atsuleenin syntetisoimisesta on valmiiksi tietoa, mutta siitä riittää myös tutkittavaa. Kirjallisessa osassa käsitellään 1-atsa-, 2-atsa-, 1,2-diatsa-, 1,3-diatsa ja 1,2,3-triatsa-atsuleenien reaktiivisuutta, stabiilisuutta ja synteesejä.

Tutkielman lähdemateriaalin hakemiseen on käytetty Reaxys -palvelua, Google Scholar -hakupalvelua ja kirjastoa. Lähdemateriaalina toimi pääasiassa aiheeseen liittyvät artikkelit ja kirjallisuus.

Haluan kiittää ohjaajiani Teppo Leinoa ja Petri Pihkoa saamistani hyvästä ohjauksesta ja tiedosta. Isot kiitokset Petri Pihkolle rahoituksesta, jonka avulla pystyin tekemään tutkielmaa myös kesän aikana. Ohjaajieni opeilla on minulle merkitystä ja uskon niiden auttavan minua tulemaan paremmaksi tutkijaksi. Kiitos kuuluu myös Pihko-ryhmän jäsenille, jotka ovat jakaneet iloa työpäiviini. Kiitos myös dosentti Juhani Huuskoselle, joka yhdessä Petri Pihkon kanssa tarkastivat *pro gradu* -tutkielmani.

Eriyiset kiitokset aviomiehelleni, joka on ollut päivittäin läsnä ja tukemassa tutkielman tekemisen aikana.

Jyväskylässä 20.12.2022

Ippe Peltonen

Sisällysluettelo

Tiivistelmä	iii
Esipuhe	iv
Sisällysluettelo	v
Käytetyt lyhenteet ja vierasperäiset sanat	vii
1 Johdanto	1
2 Aromaattisuus	1
2.1 Aromaattisuuden määritelmiä	2
2.1.1 Hückelin sääntö	2
2.1.2 Aromaattisen yhdisteen energia	3
2.1.3 Sidospituus	4
2.1.4 Rengasvirta ja sen aiheuttamat mitattavat määritelmät aromaattisuudelle	4
2.1.6 Reaktiivisuus	6
3 Atsuleeni	7
4 Atsa-atsuleenit	11
4.1 Atsa-atsuleenien stabiilisuus ja reaktiivisuus	13
4.2 Atsa-atsuleenien NICS-arvoja	15
4.3 Atsa-atsuleenin vertailu tunnettuihin heterosykleihin	16
4.3.1 Pyridiini	17
4.3.2 Pyrroli	19
4.3.3 Imidatsoli	21
4.3.4 Pyratsoli	22
4.3.5 1,2,3-triatsoli	23
4.3.6 Indoli	25
4.4 Atsa-atsuleenien synteetit	26
4.4.1 1-atsa-atsuleenin synteetit	26
4.4.2 2-atsa-atsuleenin synteetit	29

4.4.3 1,2-diatsa-atsuleenin synteetit	31
4.4.4 1,3-diatsa-atsuleenin synteetit	32
4.4.5 1,2,3-triatsa-atsuleenin synteesi	35
5 Kokeellisen työn tarkoitus	35
6 Kokeelliset tulokset	36
7 Kokeelliset menetelmät	40
8 Yhteenveto	44
9 Kirjallisuusluettelo	46
Liitteet	51

Käytetyt lyhenteet ja vierasperäiset sanat

Ac = asetyyliryhmä

ASE = aromaattinen stabilisaatioenergia

B_0 = magneettikentän suuruus

B3LYP = Becken 3-parametrinen Lee-Yang-Parr -funktio

Bu = butyyli

t-BuOK = kalium-tert-butoksidi

CBS-QB3 = Gaussian-ohjelmiston laskentametodi

CMO-NICS = kanonisen molekyyliorbitaalin ytimestä riippumaton kemiallinen siirtymä (eng. canonical molecular orbital nucleus-independent chemical shifts)

CPCM = johteen kaltainen polarisoitunut jatkumomalli (eng. the conductor-like polarizable continuum model)

dba = dibentsylideeniasetoni

DCM = dikloorimetaani

DIPEA = *N,N*-diisopropyylietyyliamiini

DMS = dimetyylisulfaatti

dppf = 1,1'-bis(difenyylifosfino)ferroseeni

ekviv. = ekvivalentti

Et = etyyli

FTIR = fourierinfrapuna

$\Delta_f H^\circ$ = muodostumisentalpia

hfacac = heksafluoriasetyyliasetoni

HOMO = ylin miehitetty molekyyliorbitaali

in situ = ”paikassa” tai ”asemassa”. Kemian kontekstissa reaktioastiassa samanaikaisesti

in vitro = koeputkessa tehty tutkimus

in vivo = eliössä tehty tutkimus

IPCM = polarisoitunut tiheysjatkumomalli (eng. the isodensity polarizable continuum model)

IR = infrapuna

kcal = kilokalori

kJ = kilojoule

kon. = konsentroitunut

LMO-NICS = lokaalinen molekyyliorbitaalin ytimeistä riippumaton kemiallinen siirtymä (eng. localized molecular orbital nucleus-independent chemical shifts)

LUMO = alin miehittämätön molekyyliorbitaali

Me = metyyli

MS 4 Å = Neljän angstromin molekyyliuseula

NBS = *N*-bromibutaani-imidi (*N*-bromosuccinimide)

NICS = ytimeistä riippumaton kemiallinen siirtymä (eng. nucleus-independent chemical shifts)

NMP = *N*-metyylipyrrolidoni

NMR = ydinmagneettinen resonanssi

Ph = fenyyliryhmä

pH = happamuus eli vetyionien aktiivisuus liuoksessa

pK_a = happovakion (K_a) 10-kantainen logaritmi

Q-TOF MS = kvadrupoli lentoaika massaspektrometri

RE = resonanssienergia

RT = huoneenlämpö

sp = sulamispiste

sp^2 = sp^2 -orbitaali, s- ja 2 p-orbitaalia hybridisoitunut

Tf = trifluorometaanisulfonaatti

THF = tetrahydrofuraani

TLC = ohutlevykromatografia

TMS = tetrametyylisilyyli

UV = ultravioletti

1 Johdanto

Tämä opinnäytetyö on osa filosofian maisterin tutkintoa ja se on suoritettu Jyväskylän yliopistossa vuonna 2022. Tutkielman aiheena on atsa-atsuleenit, joissa on 5-renkaassa kiinni yksi tai useampi typpiatomi. Kirjallisen osion tarkoituksena on ollut tutkia 1-atsa- (47), 2-atsa (48), 1,2-diatsa- (49), 1,3-diatsa- (50) ja 1,2,3-triatsa-atsuleenien (51) stabiilisuutta ja reaktiivisuutta ja verrata niitä tunnettuihin heterosykleihin. Tutkielman kirjallisessa osiossa käydään läpi myös aromaattisuutta, atsuleenia (13) ja valittujen atsa-atsuleenien syntetisointia.

Kokeellisessa osiossa keskityttiin 1-atsa-atsuleenin johdannaisten synteeseihin. Tämän tarkoituksena oli edistää tohtori Teppo Leinon atsa-atsuleenien tutkimusta. Leinon tutkimuksen tarkoituksena on kokeilla superemäksisten atsa-atsuleenien johdannaisten katalyyttisiä ominaisuuksia orgaanisessa synteessissä.

Nozoe on alkanut tutkia ensimmäisenä atsa-atsuleeneja jo 1950-luvulla.¹⁻³ Silti tänäkin päivänä atsa-atsuleenit ovat vähänpuoleisesti tutkittu heterosyklisen luokka, ja niiden käyttökohteita etsitään edelleen. Atsa-atsuleenit kuuluvat heterosyklisen perheeseen. Heterosyklit ovat yleisesti kiinnostavia niiden biologisten ominaisuuksien takia.^{4a} Heterosyklejä tutkimalla on saatu tietoa eläinten ja kasvien toiminnasta ja niitä käytetään myös esimerkiksi lääkkeissä. Atsa-atsuleeneissa on fuusioituneena 5- ja 7-renkaat ja renkaissa on yhdestä kahdeksaan typpiatomia ja ne ovat aromaattisia. Tässä tutkielmassa keskitytään atsa-atsuleeneihin, joissa typpiatomit ovat 5-renkaassa (47–51).

2 Aromaattisuus

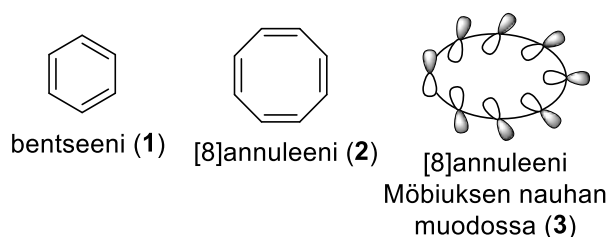
Aromaattisuus on alun perin liitetty kemialliseen reaktiivisuuteen.⁵ Erityisesti ajateltiin, että aromaattiset yhdisteet reagoivat substituutiolla addition sijaan. Myöhemmin huomattiin, että aromaattiset yhdisteet ovat hyvin stabiileja. Nykyään aromaattisten yhdisteiden ajatellaan olevan hyvin stabiileja ja konjugoituneita syklisiä molekyyliä. Aromaattisten yhdisteiden stabiilisuus johtuu pitkälti elektronien delokalisaatiosta π -orbitaaleilla.^{5,6} Aromaattisuuden tarkempia määritelmiä ja tunnistamisperiaatteita käydään läpi seuraavissa kappaleissa. Aromaattisuuden kohdalla mainittaviin henkilöihin kuuluu Michael Faraday, joka löysi bentseenin vuonna 1825.⁶ Toinen mainittava henkilö on August Kekulé, joka vuonna 1865 esitti bentseenin kokonaisentalpian olevan paljon pienempi kuin yksittäisten sidosten energioiden

summa bentseenissä.⁵ Kolmanneksi voisi mainita Erich Hückelin, jonka vuonna 1931 esittämä sääntö aromaattisuudelle perustuu molekyyliorbitaaleihin.⁷

2.1 Aromaattisuuden määritelmiä

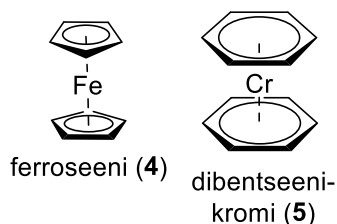
2.1.1 Hückelin sääntö

Aromaattisuuden määrittämisessä Hückelin sääntö on tunnetuin.⁵ Hückelin periaate perustuu molekyyliorbitaaleihin. Hückelin säännön mukaan aromaattisella yhdisteellä on $4n+2$ π -elektronia, missä n on kokonaisluku. Säännön ennustekyky rajoittuu kuitenkin monosyklisiin, pieniin ja tasomaisiin yhdisteisiin, kuten bentseeniin (1) (kuva 1).^{5,6} Tästä jatkona on määritelty sääntö antiaromaattisuudelle.⁷ Jos yhdisteessä on $4n$ π -elektronia, jossa n on kokonaisluku, on yhdiste antiaromaattinen. Möbiuksen nauhan muotoisella yhdisteellä nämä säännöt ovat juuri päinvastaiset.⁵ [8]annuleeni (2) on antiaromaattinen yhdiste, mutta Möbiuksen nauhan muotoisena (3) se on aromaattinen (kuva 1).



Kuva 1. Bentseeni (1), [8]annuleeni (2) ja [8]annuleeni Möbiuksen nauhan muotoisena (3).

Hückelin säännön ennustekyvyn rajoitteen vuoksi sitä ei voi käyttää esimerkiksi transitiometalliyhdisteissä tai monissa komplekseissa, jotka ovat aromaattisia.⁶ Esimerkkejä tällaisista yhdisteistä ovat ferroseeni (4) ja dibentseenikromi (5) (kuva 2). Hückelin sääntöä ei voi käyttää kolmiulotteisissa yhdisteissäkään, kuten C_{60} -fullereenissa (23).

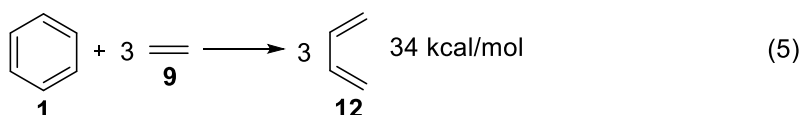
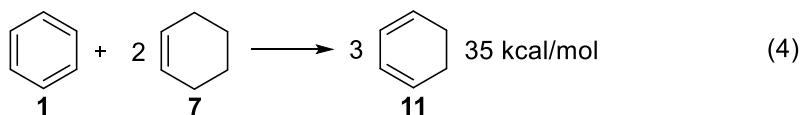
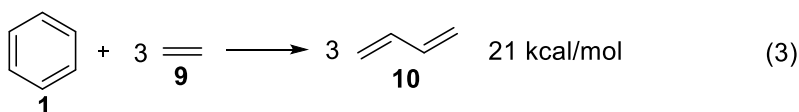
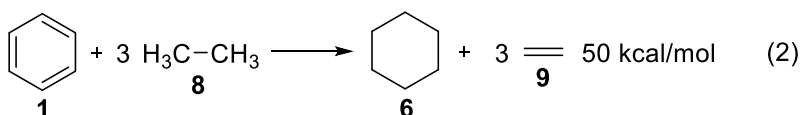
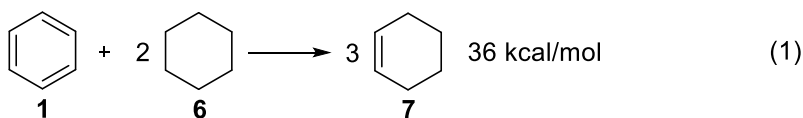


Kuva 2. Ferroseeni (4) ja dibentseenikromi (5), jotka ovat aromaattisia transitiometallikomplekseja.⁶

2.1.2 Aromaattisen yhdisteen energia

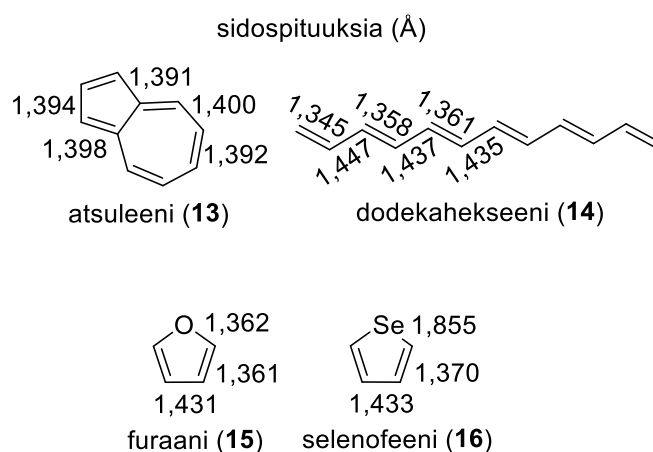
Delokalisaatioenergia eli resonanssienergia (RE) on laskettavissa Hückelin molekyyliorbitaaleista hypoteettisen lokalisoituneen ja delokalisoituneen yhdisteiden erotuksesta β -orbitaaleilla.⁵ Vaikka β -orbitaalien erotusta voidaan verrata keskenään, se ei ole fyysisesti mitattavissa oleva suure. Delokalisoitumisen aiheuttamaa stabiilisuutta aromaattisissa systeemeissä puolestaan voidaan mitata kokeellisesti tai laskennallisesti. RE:n voi laskea kokeellisen ja teoreettisen muodostumisentalpian erotuksesta.^{5,8} Yhtälöissä 1 ja 2 on esitetty RE bentseenille (**1**) kahdella eri tavalla ja nämä viittaavat siihen, että bentseeni on aromaattinen.⁸

Aromaattinen stabilisaatioenergia eli ASE on aromaattisen yhdisteen stabilisaatioenergia verrattuna ei aromaattiseen yhdisteeseen.⁷ ASE on positiivinen aromaattisilla yhdisteillä ja negatiivinen antiaromaattisilla.⁹ ASE:n voi määrittää laskemalla kokeellisen termodynaamisen mittauksen ja teoreettisen energian erotus.⁵ Stabilisaatiota voi myös määrittää molekyyliorbitaaleista. Bentseenin (**1**) lasketut ASE-arvot ovat positiivisia, mutta niiden arvo riippuu laskentayhtälöstä (yhtälöt 3-5).⁸



2.1.3 Sidospituus

Aromaattisille yhdisteille on muodostunut yhdeksi kriteeriksi sidospituus.⁵ Homoaromaattisten yhdisteiden sidospituudet hiilten välillä on noin 1,38–1,40 Å. Homoaromaattisilla yhdisteillä sidospituuksilla ei ole niin suurta eroa yksöis- ja kaksoissidosten välillä kuin vastaavilla alkeeneilla (kuva 3). Sidospituuksia voidaan mitata spektroskooppisesti tai yksikide röntgendiffraktiometrillä. Heteroaromaattisilla yhdisteillä sidospituudet vaihtelevat enemmän kuin homoaromaattisilla yhdisteillä.^{10a} Voimakkaasti sidoselektroneja puoleensavetävän atomin, kuten typen tai hapen, ja hiilen välinen sidos on lyhyempi kuin kahden hiilen välinen sidos homoaromaattisessa yhdisteessä (kuva 3). Jos heteroatomi vetää vähemmän sidoselektroneja puoleensa kuin hiili, sidospituus heteroatomin ja hiilen välillä on pidempi kuin aromaattisen yhdisteen hiili-hiili-sidoksen (kuva 3). Tällaisia heteroatomeja ovat esimerkiksi telluuri ja seleeni.

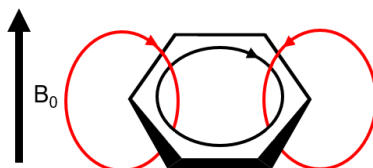


Kuva 3. Sidospituuksia (Å) atsuleenille (13)⁵, dodekahekseenille (14)⁸, furaanille (15)^{10a} ja selenofeenille (16)^{10a}.

2.1.4 Rengasvirta ja sen aiheuttamat mitattavat määritelmät aromaattisuudelle

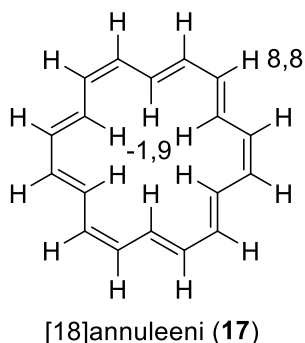
Kohtisuorassa oleva ulkoinen magneettikenttä B_0 indusoi aromaattiseen renkaaseen rengasvirran, joka puolestaan indusoi lokaalisen magneettikentän aromaattiseen renkaaseen (kuva 4).^{5,7} Rengasvirta johtuu aromaattisen systeemin π -elektronien delokalisaatiosta ja sen aiheuttamasta anisotropiasta.⁵ Aromaattisilla yhdisteillä on repulsio ulkoiseen magneettikenttään ja tätä nimetään diamagneettisuudeksi.⁶ Lokaalinen magneettikenttä

aromaattisessa yhdisteessä saa aikaan sen, että aromaattisen yhdisteen ulkoreunalla olevien atomien ytimet eivät ole niin varjostettuja.⁵ Tämä tarkoittaa sitä, että aromaattisten yhdisteiden ulkoreunalla olevat protonit näkyvät ¹H-NMR-spektrissä enemmän alakentällä päin vastaaviin ei-aromaattisiin yhdisteisiin verrattuna. Syklisen aromaattisen yhdisteen sisällä olevat protonit näkyvät yläkentällä ¹H-NMR-spektrissä. Esimerkiksi [18]annuleenin (17) sisäprotonien siirtymä ¹H-NMR-spektrissä on -1,9 ppm ja ulkoproteonien 8,8 ppm (kuva 5).¹¹ Antiaromaattisilla yhdisteillä näkyy täysin päinvastainen efekti.⁵



Kuva 4. Kohtisuorassa olevan ulkoisen magneettikentän B_0 indusoima rengasvirta (musta ympyrä) ja rengasvirran indusoima lokaalinen magneettikenttä aromaattisessa renkaassa (punaiset ympyrät).^{5,7}

¹H-NMR-spektrin siirtymät (ppm)



Kuva 5. [18]annuleenin (17) ¹H-NMR-spektrin siirtymät sisä- ja ulkoprotoneille.¹¹

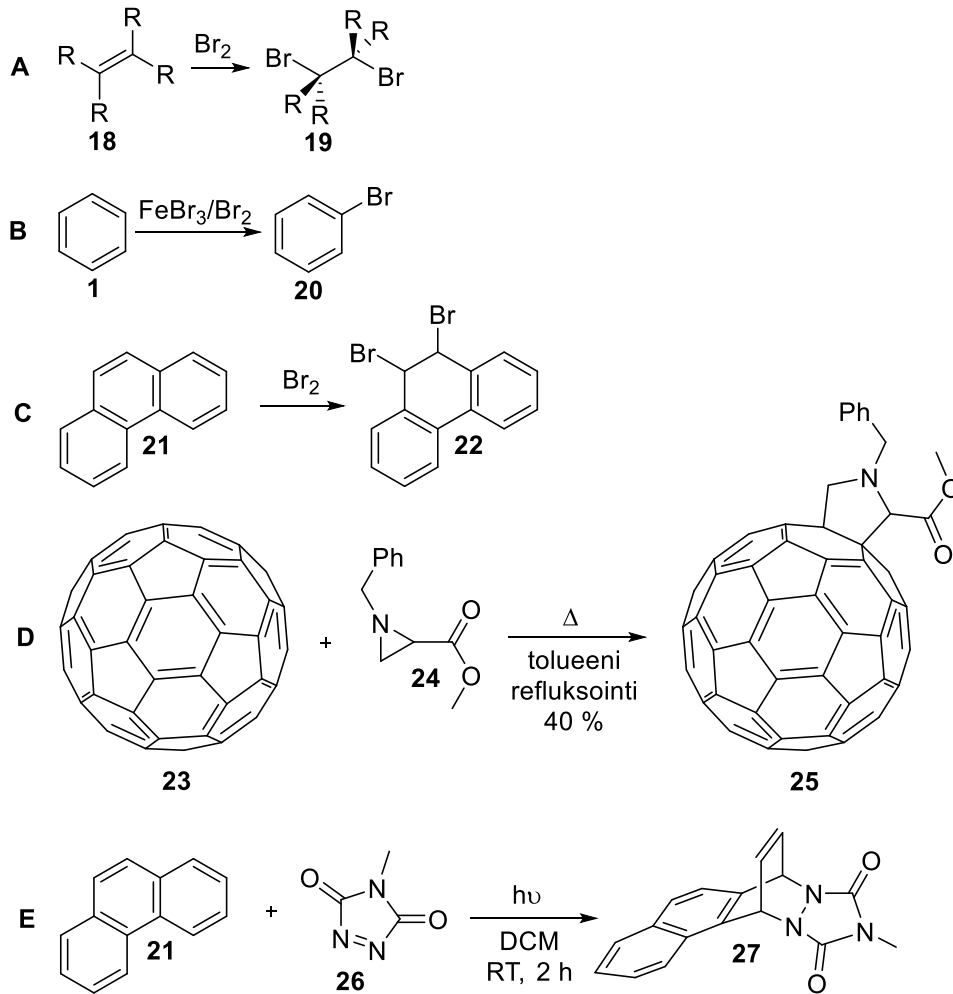
Ytimeistä riippumaton kemiallinen siirtymä eli NICS-arvo on laskennallinen parametri, joka on kuvitteellisen renkaan keskustassa olevan atomin kemiallinen siirtymä. Negatiivinen NICS-arvo kertoo aromaattisuudesta ja positiivinen antiaromaattisuudesta.⁵ Lähellä nollaa olevat NICS-arvot viittaavat siihen, että yhdiste ei ole aromaattinen. NICS-arvot korreloivat hyvin aromaattisuuden kanssa ja ne usein vastaavat hyvin muiden aromaattisuuden kriteerien kanssa.⁸ NICS-arvojen käyttöön liittyy muutamia etuja. Yksi etu on se, ettei NICS-arvoja tarvitse verrata mihinkään standardiin eikä niitä tarvitse kalibroida. Harvoissa tapauksissa NICS-arvoja voidaan mitata kokeellisesti ³He- tai ¹H-NMR-mittauksilla. Vaikka NICS-arvojen kokeellinen

mittaus on hankalaa, NICS-arvot on hyväksytty tapa tulkita aromaattisuutta. NICS-arvojen mittauksiin sisältyy erilaisia tekniikoita, kuten lokaalinen molekyyliorbitaalien ytimestä riippumaton kemiallinen siirtymä eli LMO-NICS (eng. localized molecular orbital nucleus-independent chemical shifts) ja kanoninen molekyyliorbitaalien ytimestä riippumaton kemiallinen siirtymä eli CMO-NICS (eng. canonical molecular orbital nucleus-independent chemical shifts). NICS-arvojen avulla on mahdollista päätellä myös isojen kolmiulotteisten klustereiden ja häkkimolekyylien aromaattisuutta.

Magneettinen susceptibiliteetti kertoo magneettikentän aiheuttaman diamagneettisen repulsion suuruuden aromaattiseen yhdisteeseen.⁶ Mitä stabiilimpi yhdiste, sitä suurempi on magneettinen susceptibiliteetti.⁵ Magneettisen susceptibiliteetin mittauksissa mitataan magneettikentän aiheuttama voima mitattavaan näytteeseen. Magneettisen susceptibiliteetin voi mitata kokeellisesti NMR-spektrometrillä tai laskennallisesti esimerkiksi B3LYP-metodilla. B3LYP-metodi on tiheysfunktioiteorian laskentafunktio.¹²

2.1.6 Reaktiivisuus

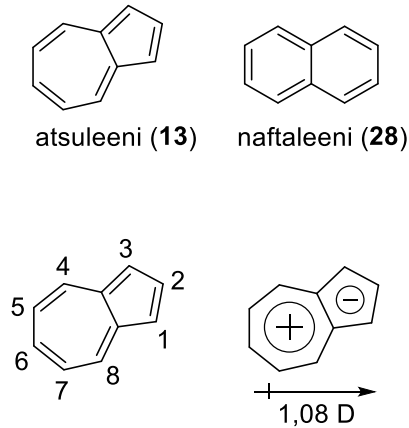
Vaikka aromaattisissa yhdisteissä on kaksoissidoksia, nämä eivät kuitenkaan reagoi alkeenin kaksoissidosten tapaan.^{4b} Esimerkiksi alkeenille (**18**) voi tehdä addition bromilla, mutta bentseeniin (**1**) bromi täytyy substituoida (kaavio 1A-B). Fenantreenille (**21**) on kuitenkin mahdollista tehdä additioreaktio bromilla (kaavio 1C).⁸ Puolestaan fullereeni C₆₀ (**23**) ei reagoi ollenkaan substituutiolla vaan additiolla (kaavio 1D).^{13,14} Osa aromaattisista yhdisteistä reagoivat Diels-Alder-reaktiolla, kuten naftaleeni (**28**) ja fenantreeni (kaavio 1E).¹⁵ Reaktiivisuus ei siis yksistään kerro onko yhdiste aromaattinen vai ei.



Kaavio 1. A: additioreaktio alkeenille (**18**).^{4b} **B:** elektrofiilinen substituutio bentseenille (**1**).^{4b}
C: additioreaktio fenantreenille (**21**).⁸ **D:** additioreaktio C₆₀ fullereenille (**23**).¹⁴ **E:** Diels-Alder-reaktio fenantreenille (**21**).¹⁵

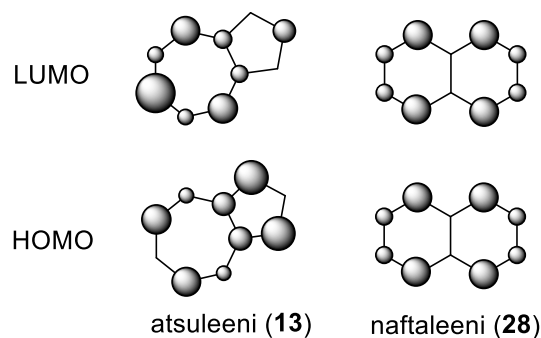
3 Atsuleeni

Atsuleeni (**13**) on naftaleenin (**28**) isomeeri, joissa molemmissa on kymmenen delokalisoitunutta π -elektronia (kuva 6).¹⁶ Atsuleeni on aromaattinen yhdiste, jossa 7- ja 5-renkaat ovat fuusioituneet. Renkaissa on vastakkaiset osittaisvaraukset ja niiden välillä on korkea dipolimomentti 1,08 D 5-renkaan suuntaan (mitattu bentseenissä) (kuva 6).^{16,17} Atsuleeni on väriltään sininen, kun taas naftaleeni on valkoinen.¹⁸ Naftaleeni on 38,5 kcal/mol verran stabiilimpi kuin atsuleeni.⁵ Atsuleenin hyödyntämistä eri käyttötarkoituksissa on tutkittu esimerkiksi erilaisissa optoelektronisissa materiaaleissa kuten aurinkokennoissa.^{19,20}



Kuva 6. Atsuleenin (**13**) ja naftaleenin (**28**) rakenne ja atsuleenin polaarisuus.¹⁶

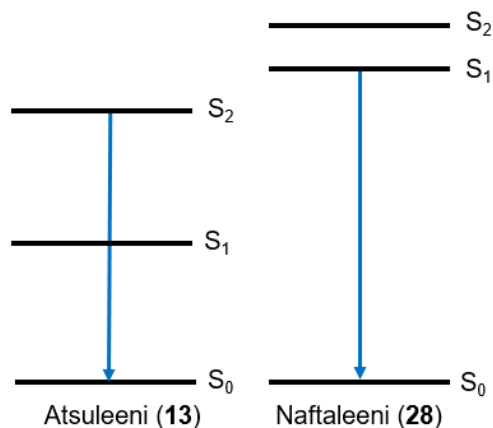
Atsuleeni (**13**) ei voi vaihdella dipolimomenttiaan renkaiden välillä kuten naftaleeni (**28**).^{18,21} Elektronit ovat delokalisoituneet siten, että 5-rengas on elektronirikas ja puolestaan 7-rengas elektroniköyhä.¹⁶ Atsuleenilla on myös ominaista erikoinen donori-akseptori-luonne.^{18,22,23} Atsuleenin alimmalla miehittämättömällä molekyyliorbitaalilla (LUMO) todennäköisimmät elektronien paikat ovat 2-, 4-, 6- ja 8-aseissa (kuva 7).¹⁶ Ylimmällä miehitettyllä molekyyliorbitaalilla (HOMO) puolestaan elektronit ovat hyvin todennäköisesti 1-, 3-, 5- ja 7-aseissa. Naftaleenilla puolestaan HOMO- ja LUMO-tilojen todennäköisimmillä elektronien paikoilla ei ole eroa (kuva 7).



Kuva 7. Elektronien todennäköiset esiintymiset naftaleenilla (**28**) ja atsuleenilla (**13**) LUMO- ja HOMO-tiloilla.^{18,21,24}

Atsuleenin (**13**) iso dipolimomentti pienentää HOMO- ja LUMO-tilojen välistä aukkoa.^{16,18,21,24} Atsuleeni fluoresoi siirtyessään toiseksi alimmalta elektroniselta tilalta perustilalle ($S_2 \rightarrow S_0$), mikä on epänormaalia (kuva 8). Yleensä emissio tapahtuu matalimmalta olemassa olevalta tilalta, mitä kutsutaan Kashan säännöksi.²⁵ Atsuleenin rajaorbitaalit HOMO ja LUMO eivät peilaannu kuten naftaleenilla (**28**) (kuva 7).^{16,18,21,24} Eli HOMO- ja LUMO-tilat ovat atsuleenilla

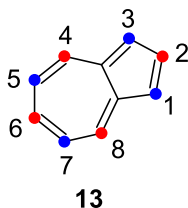
erilaiset ja naftaleenilla samanlaiset. Rajaorbitalien takia perustilan ja elektronisen tilan väli pienenee (kuva 8). $S_0 \rightarrow S_1$ siirtymä eli absorptio tapahtuu näkyvän valon alueella ja saa aikaa sinisen värin. Atsuleenin S_1 ja S_2 tiloilla on suuri energia-aukko, joka hidastaa $S_2 \rightarrow S_1$ siirtymää. Tällöin $S_2 \rightarrow S_0$ siirtymästä (fluoresoinnista) tulee dominoiva. Tämän ominaisuuden takia atsuleenin johdannaisia tutkitaan optoelektronisissa kohteissa.¹⁶



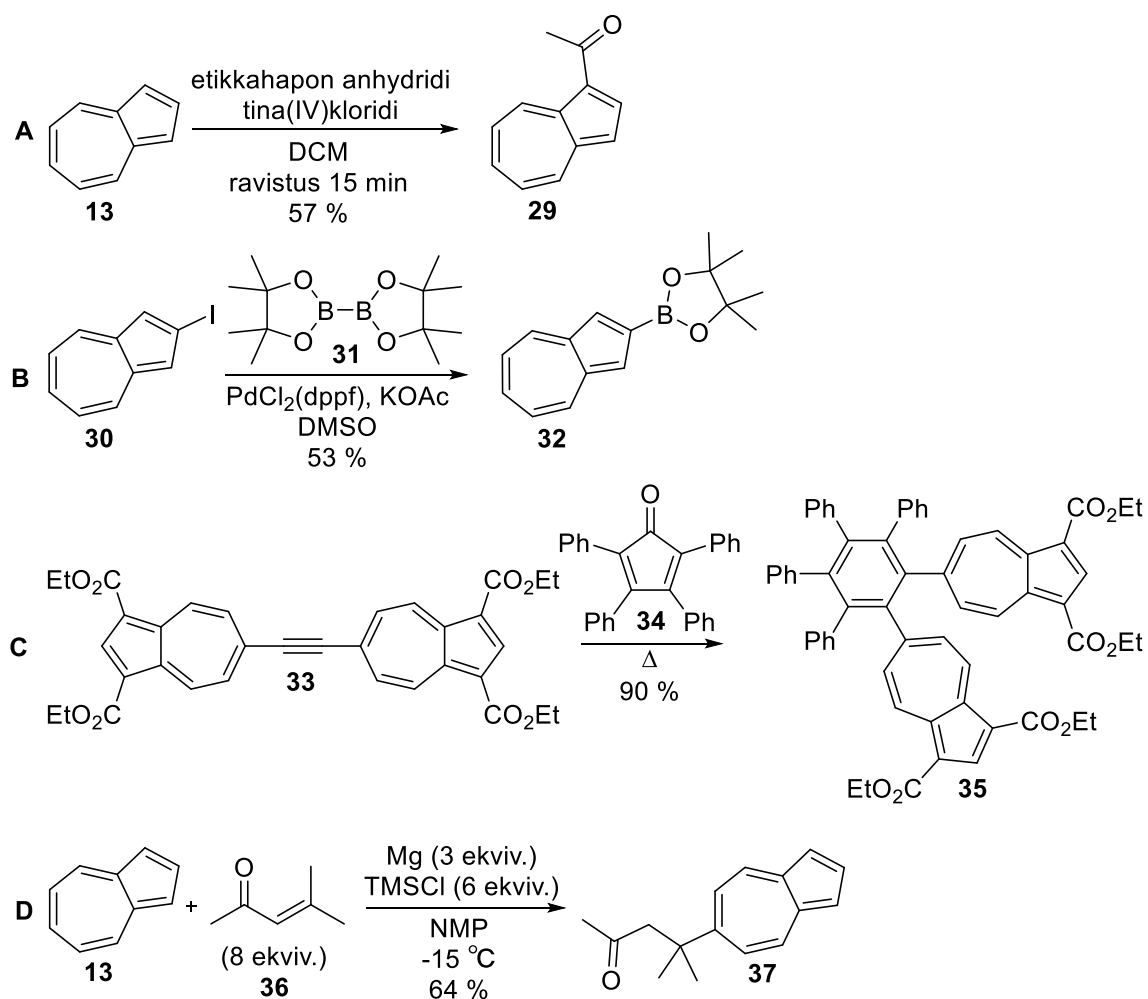
Kuva 8. Atsuleenin (13) ja naftaleenin (28) siirtymät eri tiloilta.¹⁶

Elektronitiheyksien jakautuminen HOMO-tilalla aiheuttaa sen, että atsuleenin (13) parittomat hiilet, (1,3,5,7) vetävät puoleensa elektrofiilejä, kun taas parilliset hiilet (2,4,6 ja 8) vetävät puoleensa nukleofiilejä (kuva 9).¹⁶ Atsuleeni on merkittävästi reaktiivisempi elektrofiilisessä substituutiosta kuin naftaleeni.²⁶ Elektrofiilistä substituutiota voi tehdä Friedel-Crafts asyylaatiolla²⁷ (kaavio 2A), palladium katalyytti ristikytkennällä²⁸ (kaavio 2B) ja Diels-Alder-reaktiolla (kaavio 2C). Palladium katalyytti ristikytkentäreaktiolla voi tehdä elektrofiilisen substituution 2- ja 6-asemiin, joiden reaktiivisuus normaalisti ei ole hyvä elektrofiilin kanssa.²⁸ Atsuleenin substituutioreaktioissa on yleensä huono regioselektiivisyys, mutta esimerkiksi 6-asemaan on saatu kytkettyä regioselektiivisesti α,β -tydyttymätön ketoni (34) magnesiumiumin avulla (kaavio 2D).²⁹

- Reaktiivisuus elektrofiilin kanssa
- Reaktiivisuus nukleofiilin kanssa

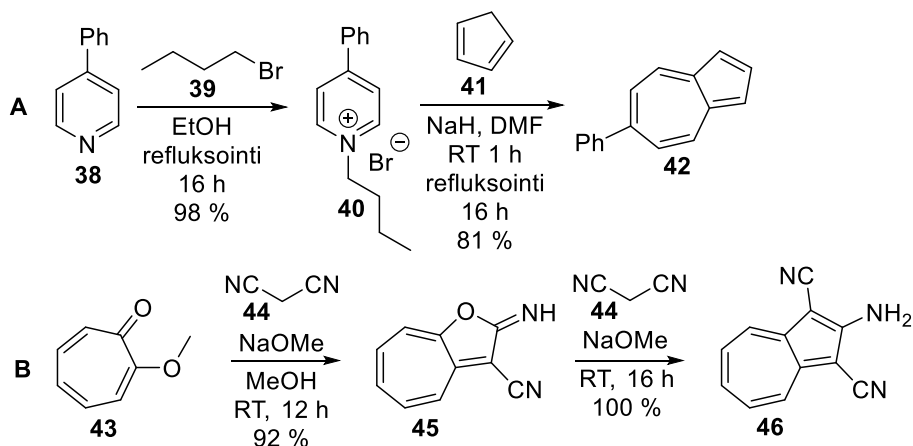


Kuva 9. Atsuleenin (13) reaktiiviset asemat.¹⁶



Kaavio 2. Esimerkkireaktioita atsuleenille (**13**). Lähteet: reitti A²⁷, B²⁸ ja C, D²⁹.

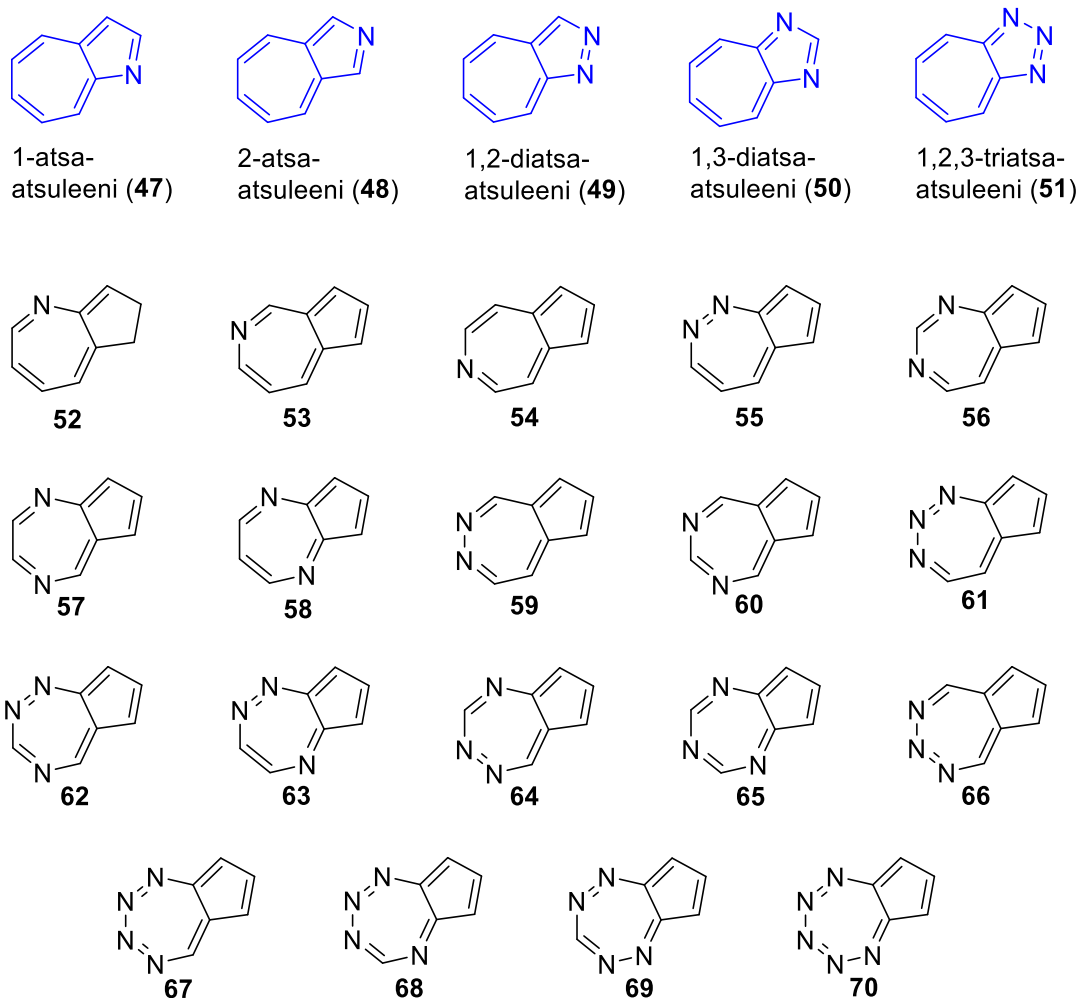
Atsuleenia voi syntetisoida esimerkiksi pyridiinin³⁰ (**86**) tai troponin³¹ (**120**) johdannaisista. 4-fenyylipyridiinistä (**38**) on saatu kahden vaiheen yli 6-fenyylatsuleeni (**42**) (kaavio 3A).³⁰ Reaktiovaiheiden saannot ovat olleet 98 % ja 81 %. Trisubstituoitua atsuleenia (**46**) on lähdetty tekemään 2-metoksitoponista (**43**) (kaavio 3B).³¹ Molemmissa reaktiovaiheissa on käytetty samoja reagensseja ja saannot ovat olleet 92 % ja 100 %.



Kaavio 3. Atsuleenin (**13**) synteesejä. Lähteet: reitti A³⁰ ja B³¹.

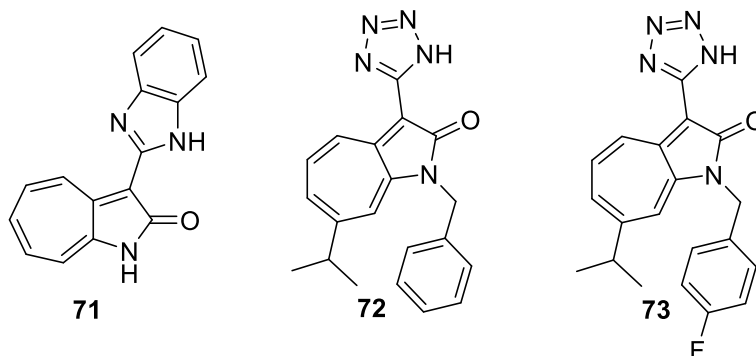
4 Atsa-atsuleenit

Atsa-atsuleenit (**47–70**) ovat rungoltaan samakaltaisia kuin atsuleeni (**13**), mutta jossain kohtaa runkoa on yksi tai useampi typpi atomi (kuva 10).³² Atsa nimessä viittaa typen läsnäoloon hiilen paikalla. Tässä tutkielmassa käsitellyissä atsa-atsuleeneissa on typpi atomit 5-renkaassa (korostettu kuvassa 7 yhdisteet **47–51**). Atsuleenin tapaan 1-atsa-atsuleenilla on korkea dipolimomentsi, joka on laskettu olevan 3,05 D 5-renkaaseen päin.³³ 1-atsa-atsuleenille on laskettu IPCM-metodilla pK_a -arvoksi 18,3 ja CPCM-metodilla 17,4 yksikköä asetonitriilissä.³⁴



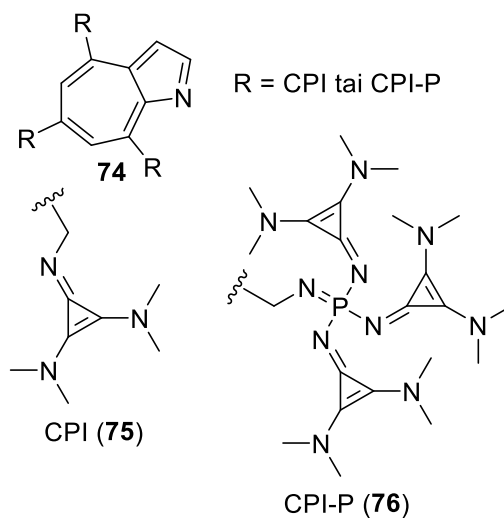
Kuva 10. Atsa-atsuleenit (47–70), joissa tyypet ovat joko 5- tai 7-renkaassa. Sinisellä korostetut ovat tässä tutkielmassa käsitellyt atsa-atsuleenit (47–51).

1-atsa-atsuleenin (47) johdannaisten on huomattu muuttavan proteiinikinaasin aktiivisuutta ja sillä on vaikutusta esimerkiksi syövän estämisessä.³⁵ Kyseiset proteiinikinaasin aktiivisuuteen vaikuttavat yhdisteet ovat yhdisteen 71 johdannaisia (kuva 11). Proteiinikinaasit ovat entsyymejä, jotka katalysoivat fosforylaatiota elimistössä. Poikkeavuudet proteiinikinaasien toiminnassa voivat aiheuttaa erilaisia sairauksia. 1-atsa-atsuleenille on tutkittu myös antiallergisia ominaisuuksia.³⁶ Yhdisteet 72 ja 73 osoittivat antiallergista aktiivisuutta *in vivo* ja inhiboivaa aktiivisuutta histamiinin vapauttamisessa *in vitro* (kuva 11).



Kuva 11. Proteiinikinaasin aktiivisuuteen vaikuttaa yhdisteen³⁵ **71** johdannaiset ja yhdisteet³⁶ **72** ja **73** ovat antiallergisesti aktiivisia.

1-atsa-atsuleenia (syklohepta[b]pyrroli) (**47**) on tutkittu superemäksen selkärankana, ja on huomattu, että paras emäksisyys on saavutettu, kun iminin johdannaiset (**75** tai **76**) ovat substituenteina 4-, 6- ja 8-asemissa (kuva 12).³⁴ Neutraaleja superemäksiä käytetään katalyytteinä orgaanisessa kemiassa. Aromaattiseen selkärankaan saadaan elektronien mobilisointia aktivoitua lisäämällä aminoryhmiä. Vapaat tyypet voivat toimia niin sanotusti protonisieninä.

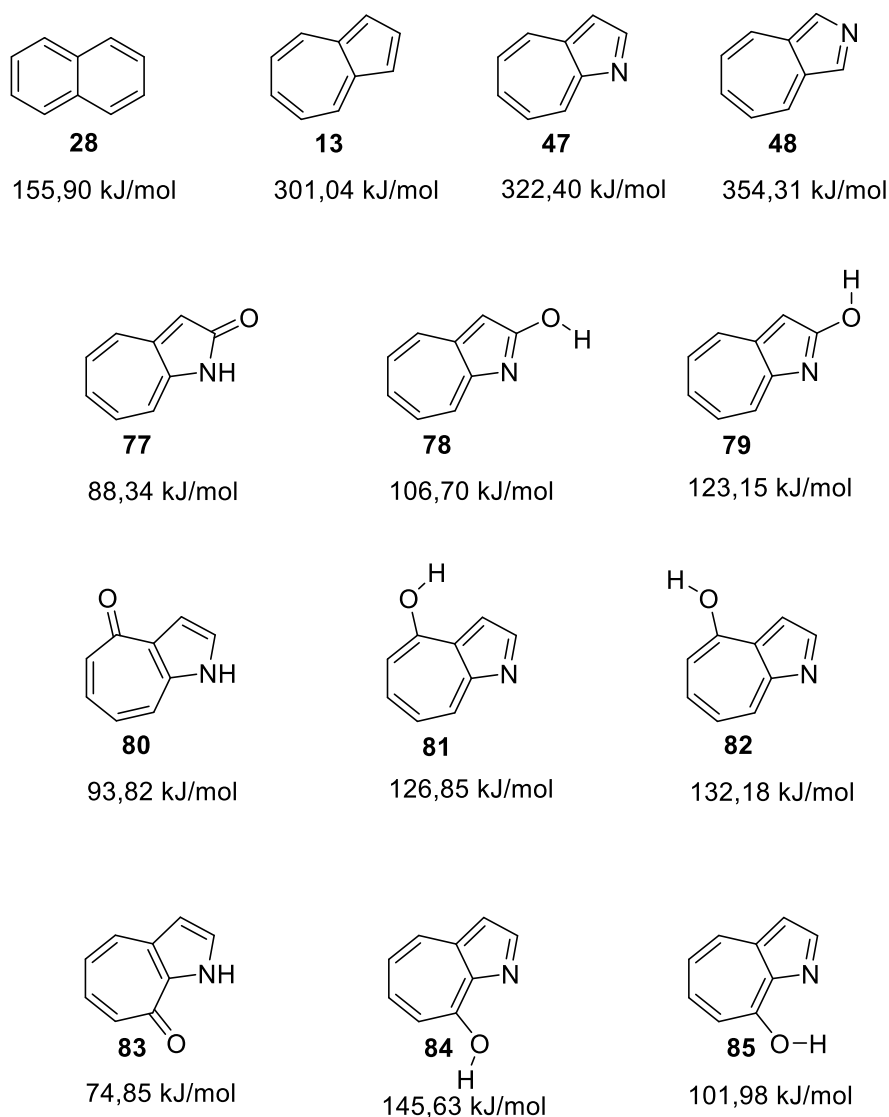


Kuva 12. 1-atsa-atsuleenin johdannainen (**74**), joka on superemäs.³⁴

4.1 Atsa-atsuleenien stabiilisuus ja reaktiivisuus

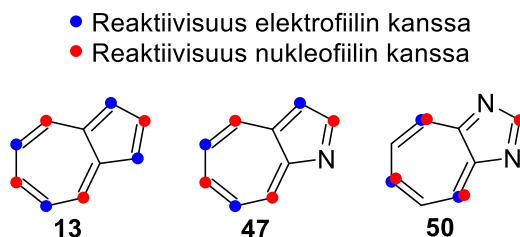
Naftaleenille (**28**), atsuleenille (**13**), 1-atsa- (**47**), 2-atsa-atsuleenille (**48**) ja 1-atsa-atsuleenin johdannaisille on laskettu muodostumisentalpioita $\Delta_f H^\circ$ kaasufaasissa (CBS-QB3-metodi,

298 K) (kuva 13).³⁷ Näistä tuloksista voidaan päätellä, että naftaleeni on stabiilimpi kuin atsuleeni. Puolestaan atsuleeni on stabiilimpi kuin 1-atsa-atsuleeni tai 2-atsa-atsuleeni. 1-atsa-atsuleeni on hieman stabiilimpi kuin 2-atsa-atsuleeni. Hydroksiryhmän liittäminen 2-, 4- tai 8- asemaan stabiloi 1-atsa-atsuleenin rakennetta. Hydroksisubstituoitunut 1-atsa-atsuleenit ovat stabiilimpia kuin naftaleeni. Yhdisteet **77**, **78** ja **79** ovat keskenään tautomeerejä. Samoin keskenään tautomeerisiä ovat **80**, **81** ja **82** ja **83**, **84** ja **85**. 1-atsa-atsuleenin johdannaisten karbonyylimuodot tautomeereistä (**77**, **80**, **83**) ovat stabiileimpia. 8-asemassa oleva karbonyyli stabiloi eniten 1-atsa-atsuleenia ja 4-asemassa oleva karbonyyli vähiten yhdisteistä **77**, **80** ja **83**.



Kuva 13. Eri atsa-atsuleenien (**47**, **48**, **77–85**), atsuleenin (**13**) ja naftaleenin (**28**) laskettuja muodostumisentalpioita $\Delta\Delta_f H^\circ$ (kJ/mol) (CBS-QB3-metodi, 298 K).³⁷

1-atsa-atsuleenin³⁶ (**47**) reaktiivisuus on hyvin samankaltainen atsuleenin¹⁶ (**13**) kanssa (kuva 14). 1-atsa-atsuleenin 2-, 4-, 6- ja 8-asetat suosivat nukleofiilistä reaktiota ja 3-, 5- ja 7-asetat elektrofiilistä. 1,3-diatsa-atsuleenin^{38,39} (**50**) reaktiiviset kohdat rungossa ovat samankaltaiset kuin 1-atsa-atsuleenissä ja atsuleenissä, mutta 4-, 6- ja 8-aseemiin voivat reagoida sekä nukleofiilit että elektrofiilit.

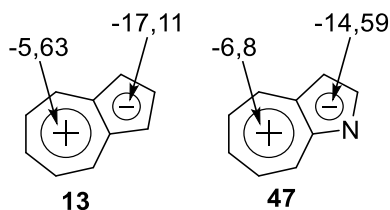


Kuva 14. Atsuleenin¹⁶ (**13**), 1-asta-³⁶ (**47**) ja 1,3-diatsa-atsuleenien^{38,39} (**50**) reaktiiviset asemat.

4.2 Atsa-atsuleenien NICS-arvoja

Atsuleenille (**13**) ja atsa-atsuleeneille (**47–51**) on laskettu NICS-arvoja B3LYP/6-31+G(d,p)- ja RB3LYP/6-311+G**^{8,32}-metodeilla (taulukko 1, kuva 15). 1-atsa-atsuleenilla (**47**), 1,3-diatsa-atsuleenilla (**50**) ja 1,2,3-atsa-atsuleenilla (**51**) ovat korkeimmat NICS-arvot 5-renkaassa ja atsuleenilla ja 2-atsa-atsuleenilla (**48**) 7-renkaassa.³² Huomattavasti matalin NICS-arvo on 2-atsa-atsuleenilla 5-renkaassa ja 1,3-diatsa-atsuleenilla 7-renkaassa. Typpiatomien määrä näyttäisi nostavan NICS-arvoja verrattuna atsuleeniin 5-renkaassa ja laskevan 7-renkaassa käsitellyissä yhdisteissä. Typpiatomien määrän nousu käsitellyissä yhdisteissä siis laskee aromaattisuutta 5-renkaassa ja nostaa aromaattisuutta 7-renkaassa. Atsuleenin NICS-arvo on 5-renkaassa -18,1 ppm, ja kun tähän lisätään typpiatomi 1-asemaan, NICS-arvo on noussut arvoon -15,0 ppm. 1-atsa-atsuleeni on siis vähemmän aromaattinen kuin atsuleeni 5-renkaassa. 1,3-diatsa-atsuleenin NICS-arvo 5-renkaassa on -12,4 ppm ja 1,2,3-triatsa-atsuleenissa -14,5 ppm. 7-renkaassa puolestaan atsuleenille -5,5 ppm, 1-atsa-atsuleenille -6,9 ppm, 1,3-diatsa-atsuleenille -7,7 ppm ja 1,2,3-triatsaatsuleenille -7,2 ppm. 1-atsa-atsuleeni ja 1,2-diatsa-atsuleeni (**49**) ovat suunnilleen yhtä aromaattisia. NICS-arvot ovat 5-renkaassa elektronegatiivisuuden takia suuremmat kuin 7-renkaassa. NICS-arvoista voidaan tulkita, että atsuleeni ja käsitellyt atsa-atsuleenit ovat kaikki aromaattisia ja typpiatomien läsnä ollessa elektronegatiivisuus jakautuu molempiin renkasiin tasaisemmin kuin atsuleenissa. NICS-

arvojen perusteella käsitellyistä yhdisteistä 2-atsa-atsuleeni on aromaattisin 5-renkaassa ja 1,3-diatsa-atsuleeni 7-renkaassa.



Kuva 15. Atsuleenin (**13**) ja 1-atsa-atsuleenin (**47**) NICS(0)-arvot (mitattu RB3LYP/6-311+G**^{*}-metodilla).⁸

Taulukko 1. Atsuleenin ja atsa-atsuleenien NICS(0)-arvoja (ppm).^{8,32} NICS(0)-arvot on mitattu renkaan keskeltä ja NICS(1)-arvot 1 Å päästä renkaan keskikohdasta. ^aB3LYP/6-31+G(d,p)-metodi³², ^bRB3LYP/6-311+G**^{*}-metodi⁸

Yhdiste	5-renkas ^a	7-renkas ^a	NICS (0)		NICS (1)	
			5-renkas ^b	5-renkas ^b	7-renkas ^b	7-renkas ^b
13	-18,1	-5,5	-17,11	-17,77	-5,63	-7,82
47	-15,0	-6,9	-14,59	-16,34	-6,8	-8,98
48	-19,5	-3,8	-	-	-	-
49	-15,8	-6,1	-	-	-	-
50	-12,4	-7,7	-	-	-	-
51	-14,5	-7,2	-	-	-	-

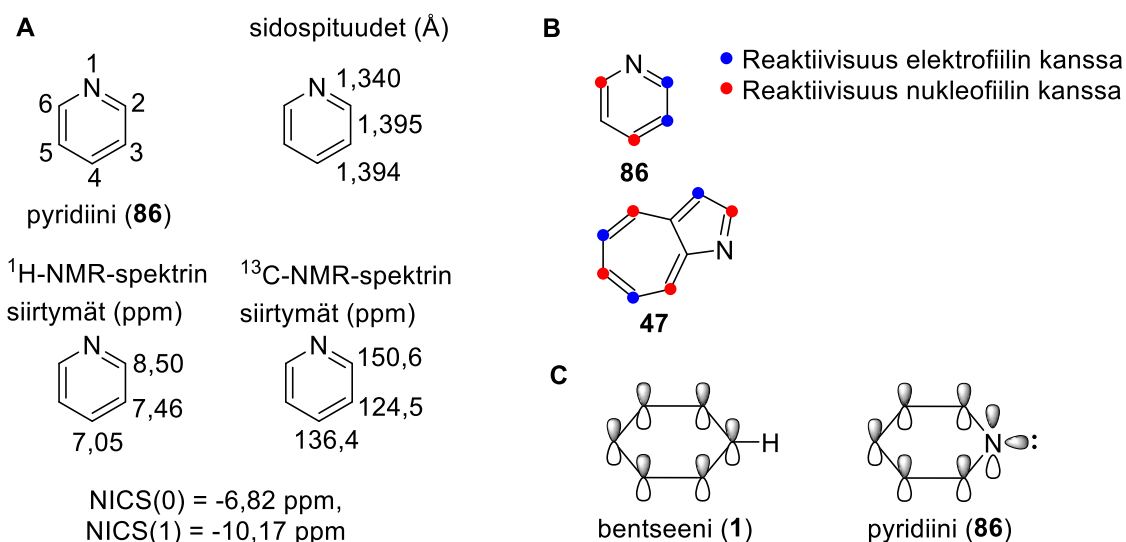
4.3 Atsa-atsuleenin vertailu tunnettuihin heterosykleihin

Tässä kappaleessa verrataan muutamia muita heterosyklejä 1-atsa-atsuleeniin (**47**). Tunnetuiksi heterosykleiksi valikoitui pyridiini (**86**), pyrroli (**91**), imidatsoli (**96**), pyratsoli (**97**), 1,2,3-triatsoli (**98**) ja indoli (**100**).⁴⁰ Vaikka pyridiini on 6-renkainen, se valikoitui, koska se on yksi tunnetuimmista heterosykleistä. 5-renkaiset heterosyklit ja indoli muistuttavat tässä tutkielmassa käsiteltäviä atsa-atsuleeneja (**47–51**). Kaikkia näitä valittuja heterosyklejä yhdistää se, että niissä on typpi-atomi heteroatomina.

4.3.1 Pyridiini

Pyridiini (**86**) on kuin bentseeni (**1**), jossa yksi hiili on korvattu typpiatomilla (kuva 16A).^{40a} Pyridiinin siirtymät NMR-spektrissä^{10a} ovat aromaattisella alueella ja NICS-arvot⁸ ovat negatiivisia (kuva 16A). Nämä todistavat sen, että pyridiini on aromaattinen. Pyridiinin NICS(0) on -6,82 ppm ja NISC(1) -10,17 ppm.⁸ Vastaavasti 1-atsa-atsuleenin (**47**) arvot ovat 5-renkaassa -14,59 ja -16,34 ppm ja 7-renkaassa -6,8 ja -8,98 ppm (taulukko 1). NICS-arvoista voidaan päätellä, että 1-atsa-atsuleeni on aromaattisempi 5-renkaassa kuin pyridiini ja 1-atsa-atsuleenin 7-rengas ja pyridiini ovat lähes yhtä aromaattisia. 2-atsa-atsuleenin (**48**) NICS(0)-arvo 5-renkaassa on -19,5 ppm ja 7-renkaassa -3,8 ppm (taulukko 1).³² Nämä arvot ovat mitattu eri metodilla, mutta näistä huomaa, että 2-atsa-atsuleenin on huomattavasti aromaattisempi 5-renkaassa kuin pyridiini ja hieman vähemmän aromaattinen 7-renkaassa kuin pyridiini.

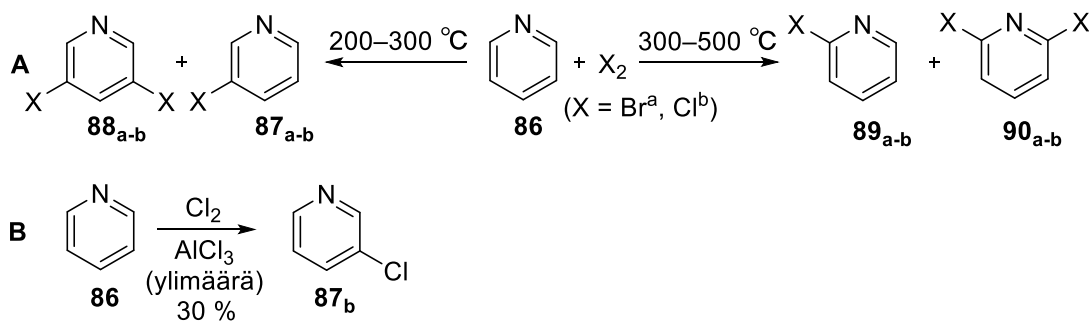
Pyridiinin (**86**) typen orbitaali on samanlainen kuin CH-atomilla bentseenissä (**1**) eli sp^2 , mutta typpi on elektronegatiivisempi, joten se vetää puoleensa sidoselektroneja voimakkaammin kuin hiili (kuva 16C).^{4a} Tämän takia typen ja α -hiilen sidospituus on lyhin (kuva 16A).^{10a} Typen vapaa elektronipari on verrattavissa hiilen vetyyn bentseenissä siten, että se on samassa tasossa delokalisoituneiden elektronien kanssa, mutta suuntaa tpestä poispäin (kuva 16C).^{4a} Pyridiinin π -systeemin orbitaalin energia on matalampi kuin bentseenillä.^{40a} Pyridiinin typpi on nukleofiilinen kohta renkaassa ja sen vapaa elektronipari ei voi delokalisoitua renkaaseen, niin kuin ei 1-atsa-atsuleenissakaan (**47**). Pyridiinin dipolimomentti on 2,20 D^{10b} typen suuntaan ja 1-atsa-atsuleenilla 3,05 D³³ 5-renkaan suuntaan eli 1-atsa-atsuleenilla on suurempi dipolimomentti kuin pyridiinillä.



Kuva 16. A: pyridiini (**86**) ja sen ¹H- ja ¹³C-NMR-spektrien siirtymät^{10a} (CDCl₃), NICS-arvoja⁸ (mitattu RB3LYP/6-311+G**^{*}-metodilla) ja sidospituudet^{10a}. **B:** pyridiinin^{4a,41} ja 1-atsa-atsuleenin³⁶ (**47**) reaktiiviset asemat. **C:** bentseenin (**1**) ja pyridiinin orbitaalit.^{4a}

Pyridiinin (**86**) konjugaattihapon happovakion 10-kantainen logaritmi pK_a on 5,23.^{10a} Pyridiinin konjugaattihappo pyridiniumioni on happoluonteeltaan yhtä vahva kuin karboksyylihappo.^{4a} Pyridiinille ei onnistu kovinkaan hyvin elektrofiilinen substituutio renkaaseen, kun taas nukleofiilinen substituutio onnistuu hyvinkin (kuva 16B). Tämä on päinvastaista bentseenin (**1**) reaktiivisuuteen verrattuna. Elektrofiilistä substituutiota voi kuitenkin aktivoida esimerkiksi amiini- ja metoksi-ryhmillä. Elektrofiilinen substituutio pyridiinille on reaktiivisempi 3-asemaan kuin 2-asemaan.⁴¹ 1-atsa-atsuleenille (**47**) onnistuu myös sekä nukleofiilinen että elektrofiilinen substituutio.^{36,42}

Pyridiinille (**86**) voi tehdä halogenoinnin X₂-yhdisteellä (X = Cl, Br), joka tuottaa eri lämpötilassa eri tuotteet.^{40a} 200–300 °C lämpötilassa tuotteina on 3-halo- (**87_{a-b}**) ja 3,5-dihalopyridiini (**88_{a-b}**), kun taas 300–500 °C lämpötilassa tuotteina on 2-halo- (**89_{a-b}**) ja 2,6-dihalopyridiini (**90_{a-b}**) (kaavio 4A). 3-klooripyridiinin (**87_b**) valmistamiseen tarvitaan kloorikaasua ja ison ylimäärän alumiinikloridia saadakseen vain 30 % saannon (kaavio 4B).^{10c} Halogenointi onnistuu esimerkiksi 1-atsa-atsuleenille (**47**) 2-asemaan huomattavasti vähäisemmässä lämpötilassa.³⁶



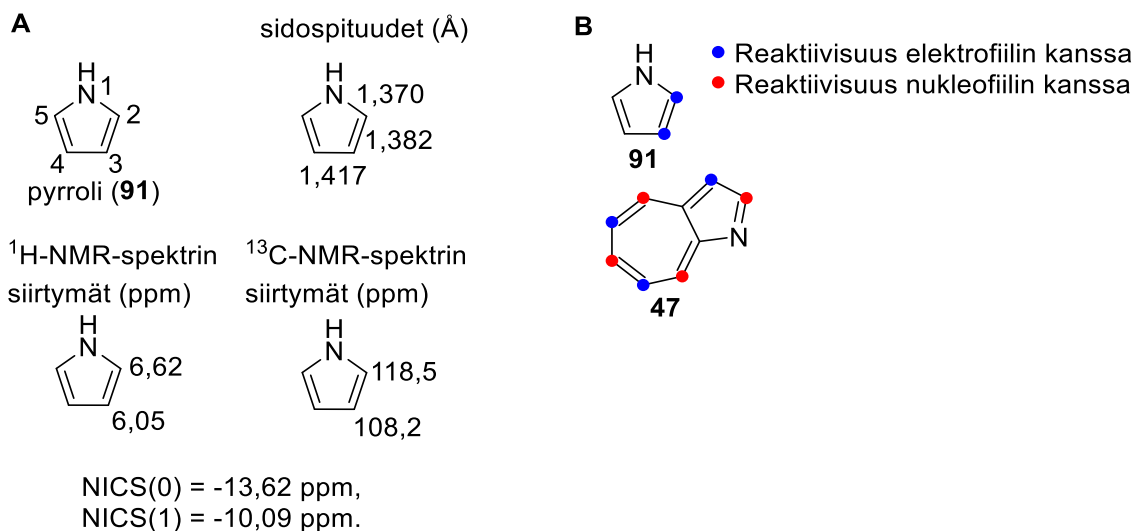
Kaavio 4. Pyridiinin (**86**) mono- ja dihalogenointi esimerkkisynteesinä. Lähteet: reitti A^{40a} ja B^{10c}.

4.3.2 Pyrroli

Pyrroli (**91**) on aromaattinen 5-rengas, jonka rengasrakenteessa on yksi typpi-atomi (kuva 17A).^{40b} Pyrrolin NMR-spektriin siirtymät^{10a} ovat myös aromaattisella alueella ja NICS-arvot⁸ negatiivisia (kuva 17A). Pyrrolin NICS(0)-arvo on -13,62 ppm ja NICS(1)-arvo -10,09 ppm.⁸ Vastaavasti 1-atsa-atsuleenin (**47**) arvot ovat 5-renkaassa -14,59 ja -16,34 ppm ja 7-renkaassa -6,8 ja -8,98 ppm (taulukko 1). 1-atsa-atsuleenin NICS(0)-arvo 5-renkaassa on hieman negatiivisempi kuin pyrrolin ja NICS(1)-arvo on enemmän negatiivinen. 1-atsa-atsuleenin NICS-arvot 7-renkaassa ovat vähemmän negatiivisia kuin pyrrolin. Pyrroli on siis aromaattisempi kuin 1-atsa-atsuleenin 7-rengas ja vähemmän aromaattinen kuin 5-rengas. 2-atsa-atsuleenin (**48**) NICS(0)-arvo on 5-renkaassa -19,5 ppm ja 7-renkaassa -3,8 ppm (taulukko 1).³² Nämä arvot ovat mitattu eri metodilla kuin pyrrolin, mutta näistä huomaa, että 2-atsa-atsuleeni on merkittävästi aromaattisempi 5-renkaassa kuin pyrroli ja merkittävästi vähemmän aromaattinen 7-renkaassa kuin pyrroli. Pyrrolin vedyt ovat enemmän varjostettuja kuin 1-atsa-atsuleenien vedyt ja siksi ¹H-NMR-spektrin siirtymät ovat enemmän yläkentällä.^{10a}

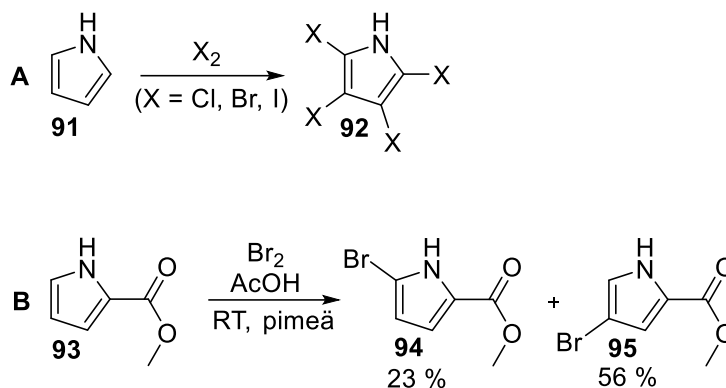
Pyrrolin (**91**) dipolimomentti on 1,80 D^{10b} tyvestä pois päin ja 1-atsa-atsuleenilla (**47**) 3,05 D³³ 5-renkaan suuntaan eli 1-atsa-atsuleenilla on suurempi dipolimomentti ja eri suuntaan kuin pyrrolilla. Pyrroli on erittäin heikko emäs ja sen konjugaattihapon pK_a on -0,27.^{10a} Pyrroli on reaktiivisempi elektrofiilisessä substituutiossa kuin bentseeni (**1**).^{4a} Pyrrolin resonanssirakenteissa runkoon jää negatiivisia osittaisvarauksia, joista pyrroli voi reagoida elektrofiilin kanssa (kuva 17B).^{4a,41} Puolestaan nukleofiilisessä substituutiossa pyrroli ei ole niin reaktiivinen.^{4a} Typen vapaa elektronipari on delokalisoitunut koko renkaaseen toisin kuin

1-atsa-atsuleenilla. Sidospituudet ovat hyvin samanpituiset koko renkaassa paitsi typpiatomia vastakkainen sidos on hieman pidempi (kuva 17A).^{10a}



Kuva 17. A: pyrroli (**91**) ja sen ¹H- ja ¹³C-NMR-spektrien siirtymät^{10a} (CDCl₃), NICS-arvoja⁸ (mitattu RB3LYP/6-311+G**-metodilla) ja sidospituudet^{10a}. **B:** pyrrolin^{10d,41} ja 1-atsa-atsuleenin³⁶ (**47**) reaktiiviset asemat.

Pyrrolin (**91**) tyyppi deprotonoituu ja protonoituu hyvin nopeasti happamissa tai emäksisissä olosuhteissa.^{10d} Pyrroli reagoi halogeenin kanssa muodostaen tetrahalo johdannaisia (**92**) (kaavio 5A). Monohalogenointi täytyy tehdä valolta ja ilmalta suojattuna (kaavio 5B). 1-atsa-atsuleenille (**47**) puolestaan onnistuu monohalogenointi ilman valolta suojausta.³⁶ Pyrrolin karboksyylihapon tai asyyyliryhmän voi korvata halogeenilla esimerkiksi bromilla ja natriumbikarbonaatilla.^{10d} 1-atsa-atsuleenillekin karbonyylin voi korvata 2-asemassa halogeenilla POCl₃ tai POBr₃-reagenssilla (kaavio 8C).³⁶ Pyrrolille substituenttiefekti on nähtävissä, jos α-asemassa (2-asemassa) on elektroneita puoleensavetävä ryhmä, elektrofiilinen substituuatio tapahtuu 4- tai 5-asemaan.^{10d} Jos elektroneja puoleensavetävä ryhmä on β-asemassa (3-asemassa), elektrofiilinen substituuatio tapahtuu 5-asemaan. Elektroneja luovuttava ryhmä α-asemassa saa elektrofiilisen substituution tapahtumaan 3-asemaan. β-asemassa oleva elektroneita luovuttava ryhmä vaikuttaa elektrofiilisen substituution tapahtumaan 2-asemaan.

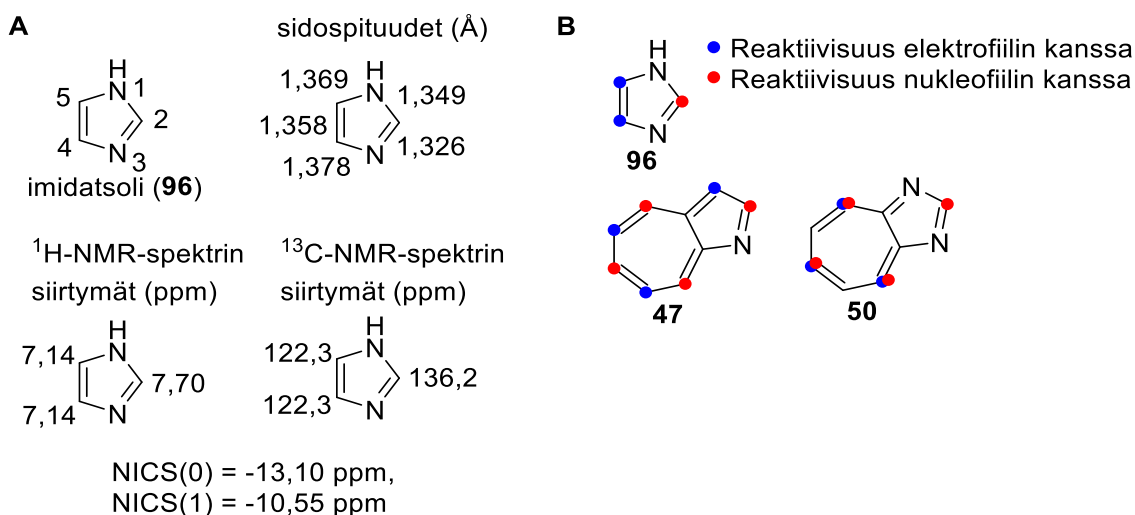


Kaavio 5. Pyrrolin (**91**) tetra- ja monohalogenointireaktiot.^{10d}

4.3.3 Imidatsoli

Imidatsoli (**96**) on 5-rengas, jonka rengasrakenteessa on kaksi typpiatomia ja se on myös aromaattinen niin kuin pyridiini (**86**) ja pyrrolikin (**91**) (kuva 18A).^{40c} Imidatsoli voidaan nimetä myös 1,3-diatsoli. Imidatsolin toisen typhen vapaa elektronipari delokalisoituu renkaaseen ihan niin kuin pyrrolissakin.^{4a} Pyridiinin ja 1-atsa-atsuleenin (**47**) tapaan imidatsolin typpiatomit, jossa ei ole vetyä, ei delokalisoivat vapaata elektronipariaan. Imidatsoli on vahvempi emäs kuin pyridiini tai pyrroli. Imidatsoli konjugaattihapon pK_a on 6,95.^{10a} Protonoituneena tai deprotonoituneena imidatsolin typpiatomit ovat täysin samankaltaiset.^{4a} Imidatsoli tautomerisoituu nopeasti ja siten on symmetrinen ja hyvin stabiili. Imidatsolin dipolimomentti on 3,70 D on vedyttömän typhen suuntaan kaasufaasissa.^{40c} 1-atsa-atsuleenin dipolimomentti on 3,05 D³³ 5-renkaan suuntaan eli se on pienempi kuin imidatsolin. Imidatsoli reagoi elektrofiilin kanssa 4- tai 5-semaan (kuva 18B).^{40c} Imidatsolin^{40c} typpien välinen hiili reagoi nukleofiilin kanssa niin kuin 1,3-diatsa-atsuleenikin³⁹ (**50**).

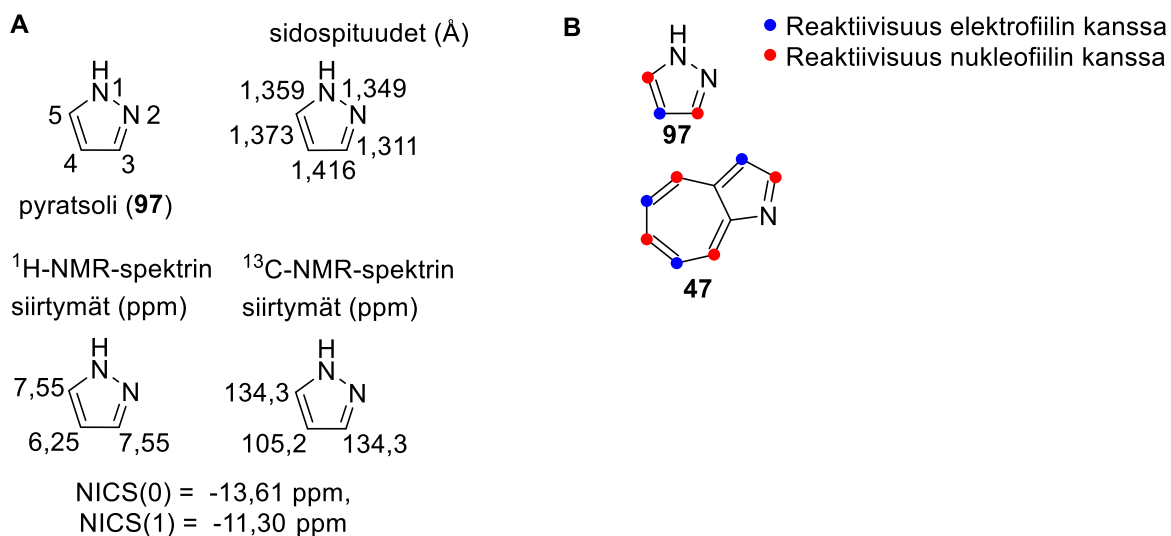
Imidatsolin (**96**) NICS(0)-arvo on -13,10 ppm ja NICS(1)-arvo -10,55 ppm (kuva 18A).⁸ Vastaavasti 1-atsa-atsuleenin (**47**) arvot ovat 5-renkaassa -14,59 ja -16,34 ppm ja 7-renkaassa -6,8 ja -8,98 ppm (taulukko 1). 1-atsa-atsuleenin NICS-arvot ovat 5-renkaassa negatiivisemmat ja 7-renkaassa vähemmän negatiiviset kuin imidatsolin. Näistä arvoista voi päätellä, että imidatsoli on vähemmän aromaattinen kuin 1-atsa-atsuleenin 5-rengas ja aromaattisempi kuin 7-rengas. 1,3-diatsa-atsuleenin (**50**) NICS(0)-arvo on 5-renkaassa -12,4 ppm ja 7-renkaassa -7,7 (taulukko 1).³² Nämä ovat mitattu eri metodilla kuin imidatsolin NICS-arvot, mutta näistä voi huomata kuitenkin, että imidatsoli on aromaattisempi kuin 1,3-diatsa-atsuleeni. Imidatsolin NICS-arvojen⁸ ja NMR-spektrien siirtymien^{10a} perusteella se on aromaattinen (kuva 18A).



Kuva 18. A: imidatsoli (**96**) ja sen ¹H- ja ¹³C-NMR-spektrien siirtymät^{10a} (CDCl₃), NICS-arvot⁸ (mitattu RB3LYP/6-311+G**⁻-metodilla) ja sidospituudet^{10a}. **B:** imidatsolin^{40c}, 1-atsaatsuleenin³⁶ (**47**) ja 1,3-diatsaatsuleenin^{38,39} (**50**) reaktiiviset asemat.

4.3.4 Pyratsoli

Pyratsolissa (**97**) on 5-rengas, jossa on vierekkäin kaksi tyyppiä (kuva 19A).^{40d} Pyratsoli voidaan nimetä myös 1,2-diatsoli. Pyratsolin NMR-spektrin siirtymät^{40d} ja NISC-arvot⁸ osoittavat muidenkin heterosyklien tapaan aromaattisuuden. Pyratsolin NICS(0)-arvo on -13,61 ppm ja NICS(1)-arvo -11,30 ppm (kuva 19A).⁸ Vastaavasti 1-atsaatsuleenin (**47**) arvot ovat 5-renkaassa -14,59 ja -16,34 ppm ja 7-renkaassa -6,8 ja -8,98 ppm (taulukko 1). Pyrrolin (**91**), imidatsoli (**96**) ja pyratsolin NICS-arvot ovat hyvin lähekkäisiä toisiinsa verrattuna. Pyratsoli on imidatsolin ja pyrrolin tapaan aromaattisempi kuin 1-atsaatsuleenin 7-rengas ja vähemmän aromaattinen kuin 1-atsaatsuleenin 5-rengas. 1,2-diatsaatsuleenin (**49**) NICS(0)-arvo on 5-renkaassa -15,8 ppm ja 7-renkaassa -6,1 ppm (taulukko 1).³² Nämä arvot ovat mitattu eri metodilla kuin pyratsolin NICS-arvot, mutta näistä huomaa, että 1,2-diatsaatsuleeni on aromaattisempi 5-renkaassa kuin pyratsoli ja vähemmän aromaattinen 7-renkaassa kuin pyratsoli.



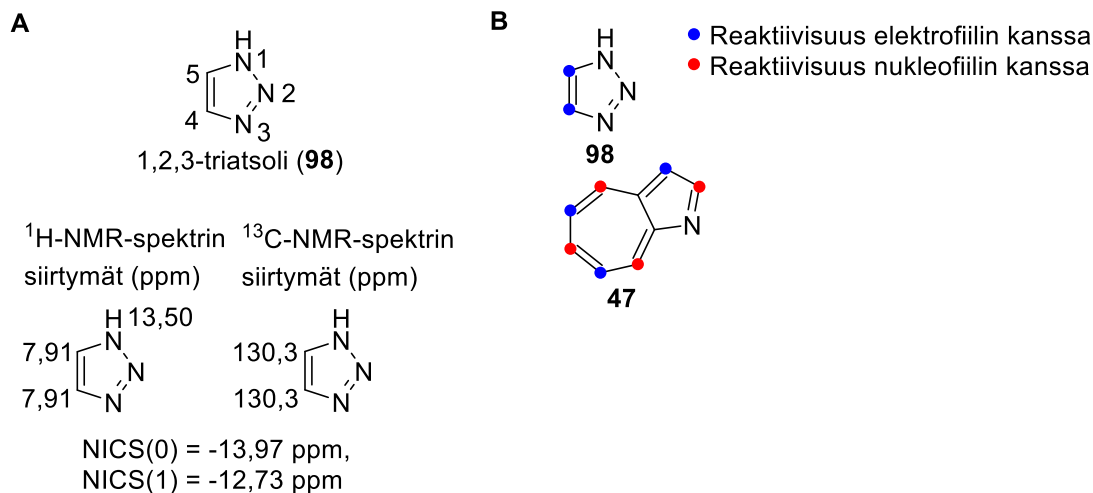
Kuva 19. A: pyratsoli (**97**) ja sen ¹H- ja ¹³C-NMR-spektrien siirtymät^{10a} (CDCl₃), NICS-arvot⁸ (mitattu RB3LYP/6-311+G**^{*}-metodilla) ja sidospituudet^{40d}. **B:** pyratsolin^{40d} ja 1-atsaatsuleenin³⁶ (**47**) reaktiiviset asemat.

Pyratsolin (**97**) konjugaattihapon pK_a on 2,47 eli se on happamampi kuin pyridiini (**86**) tai imidatsoli (**96**), mutta emäksisempi kuin pyrroli (**91**).^{10a} Pyratsolin dipolimomentti on 1,92 D (bentseenissä) ja se suuntautuu 2- ja 3-aseman väliin.^{40d} 1-atsaatsuleenin (**47**) dipolimomentti on puolestaan 3,05 D 5-renkaan suuntaan.³³ 1-atsaatsuleenin dipolimomentti on siis suurempi kuin pyratsolin. Pyratsolille elektrofiilinen substituutio tapahtuu 4-asemaan ja nukleofiilinen substituutio 3- ja 5-asemiin (kuva 19B).^{40d} Pyratsolin sidoksista tyyppien välinen sidos on heikoin.

4.3.5 1,2,3-triatsoli

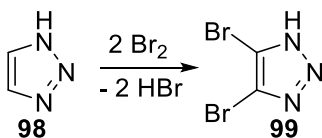
1,2,3-triatsoli (**98**) on 5-rengas yhdiste, jossa on 3 tyyppiä vierekkäin (kuva 20A).^{40e} 1,2,3-triatsolin NICS(0)-arvo on -13,97 ppm ja NICS(1)-arvo -12,73 ppm (kuva 20A).⁸ Vastaavasti 1-atsaatsuleenin (**47**) arvot ovat 5-renkaassa -14,59 ja -16,34 ppm ja 7-renkaassa -6,8 ja -8,98 ppm (taulukko 1). 1,2,3-triatsolin NICS-arvot ovat negatiivisemmat kuin edellä käsitellyillä monoheterosykkeillä eli 1,2,3-triatsoli on aromaattisempi. 1-atsaatsuleeniin verrattuna 1,2,3-triatsoli on aromaattisempi kuin 1-atsaatsuleenin 7-rengas ja hieman vähemmän aromaattinen kuin 5-rengas. 1,2,3-triatsaatsuleenin (**51**) NICS(0)-arvo on 5-renkaassa -14,5 ppm ja 7-renkaassa -7,2 ppm (taulukko1).³² Nämä arvot ovat mitattu eri metodilla kuin 1,2,3-triatsolin,

mutta näistä huomaa, että 1,2,3-triatsoli on suunnilleen yhtä aromaattinen kuin 1,2,3-triatsaatsuleenin 5-rengas ja aromaattisempi kuin 1,2,3-triatsaatsuleenin 7-rengas.



Kuva 20. A: 1,2,3-triatsoli (**98**) ja sen ^1H - ja ^{13}C -NMR-spektrien siirtymät^{40e} (DMSO) ja NICS-arvot⁸ (mitattu RB3LYP/6-311+G**⁻-metodilla). **B:** 1,2,3-triatsoli^{40e} ja 1-atsaatsuleenin³⁶ (**47**) reaktiiviset asemat.

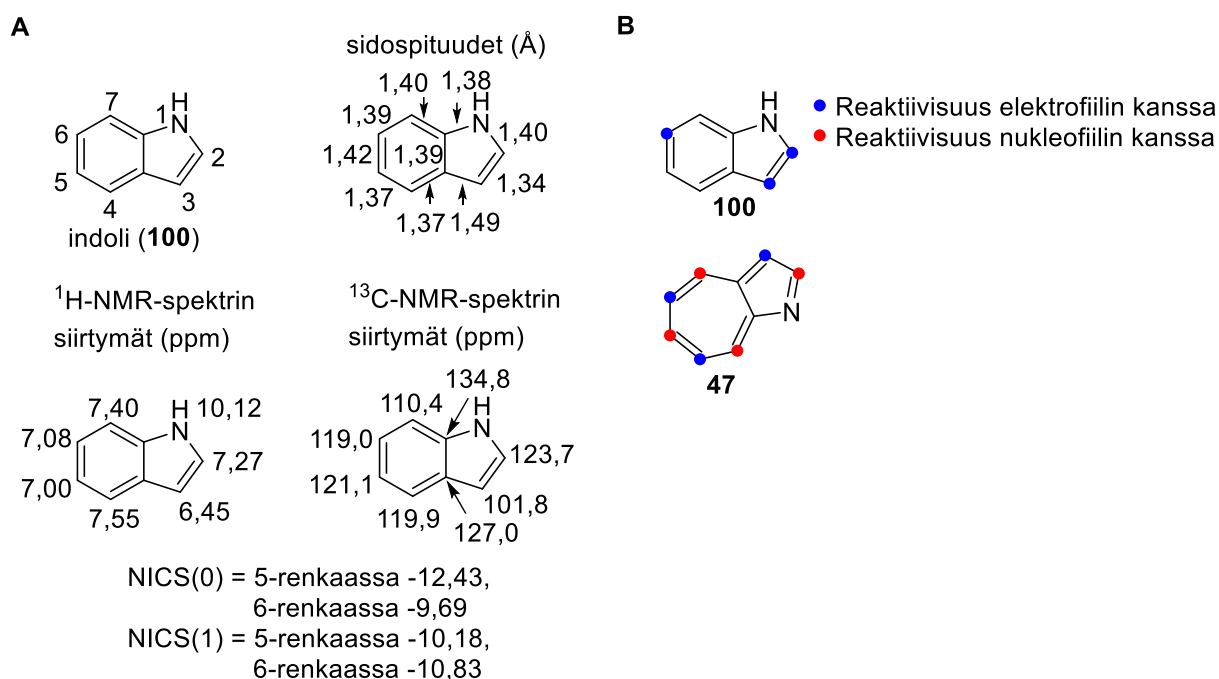
1,2,3-triatsolin (**98**) 4- ja 5-asemien vedyt ovat vähemmän varjostettuja kuin useiden monosyklisten heterosykliden vedyt ja siksi näkyvät $^1\text{H-NMR}$ -spektrissä enemmän alakentällä.^{40e} 1,2,3-triatsolin kyseisten vetyjen siirtymät ovat suunnilleen samalla siirtymällä kuin 1-atsaatsuleenin (**47**) vedyt $^1\text{H-NMR}$ -spketrissä (DMSO:ssa). 1,2,3-triatsolin konjugaattihapon pK_a on 1,17 eli se on happamampi kuin pyridiini (**86**), imidatsoli (**96**) ja pyratsoli (**97**), mutta 1,2,3-triatsoli on emäksisempi kuin pyrroli (**91**).^{10a} 1,2,3-triatsolin dipolimomentti on 1,82 D^{40e} (bentseenissä) ja suuntaa⁴³ 1- ja 5-asemien väliin. 1,2,3-triatsolin dipolimomentti on samaa luokkaa kuin pyrrolilla ja pyratsolilla ja siis pienempi kuin 1-atsaatsuleenilla³³, jonka dipolimomentti on 3,05 D 5-renkaan suuntaan. 1,2,3-triatsoli reagoi elektrofiilin kanssa 4- ja 5-asemiin samaan tapaan kuin imidatsolikin (kuva 20B). 1,2,3-triatsoli muodostaa bromin kanssa disubstituoitun yhdisteen (**99**) (kaavio 6).^{40e}



kaavio 6. 1,2,3-triatsolin (**98**) reaktio bromin kanssa.^{40e}

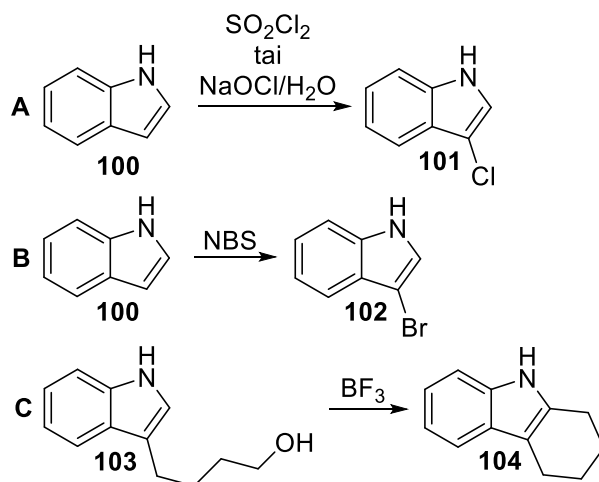
4.3.6 Indoli

Indolissa (**100**) on fuusioituneena 6-rengas ja 5-rengas, jossa on typpi-atomi (kuva 21A).^{40f} Indolin 5-renkaassa NICS(0)-arvo on -12,43 ppm ja NICS(1)-arvo -10,18 ppm ja 6-renkaassa vastaavasti -9,69 ja -10,83 ppm (kuva 21A).⁸ Vastaavasti 1-atsa-atsuleenin (**47**) arvot ovat 5-renkaassa -14,59 ja -16,34 ppm ja 7-renkaassa -6,8 ja -8,98 ppm (taulukko 1). Indolin 5-rengas on aromaattisempi kuin 6-rengas. Indolin molemmat renkaat ovat vähemmän aromaattisia kuin 1-atsa-atsuleenin 5-rengas, mutta aromaattisempia kuin 1-atsa-atsuleenin 7-rengas.



Kuva 21. A: indoli (**100**) ja sen ¹H- ja ¹³C-NMR-spektrien siirtymät^{40f} (asetoni-d₆), NICS-arvot⁸ (mitattu RB3LYP/6-311+G**^{*}-metodilla) ja sidospituudet⁴⁴. **B:** indoli^{4a,40f,41} ja 1-atsa-atsuleenin³⁶ (**47**) reaktiiviset asemat.

Indolin (**100**) NMR-spektrien siirtymät ovat muiden heteroaromaattisten tapaan aromaattisella alueella (kuva 21A).^{40f} Indolin konjugaattihapon p*K*_a on 3,50^{40f} eli se jää happamuudeltaan pyridiinin^{10a} ja pyratsolin väliin. Indolille on mitattu dipolimomentiksi 1,96 D ja se suuntaa 1- asemasta 4-asemaan päin.⁴⁵ 1-atsa-atsuleenin (**47**) dipolimomentti on puolestaan 3,05 D³³ 5-renkaan suuntaan eli juuri toiseen suuntaan kuin indolilla. Indoli reaktiivisin asema elektrofiilin kanssa on 3-asema (kuva 21B, kaavio 7A-B).^{4a,40f,41} 2- ja 6-asetat reagoivat myös elektrofiilin kanssa, kun 3-asema on substituoitu (kaavio 7C).^{4a,40f}



Kaavio 7. Indolin (**100**) reaktioita elektrofiilin kanssa. Lähteet: reitti A^{40f} ja B, C^{4a}.

4.4 Atsa-atsuleenien synteesit

Tässä kappaleessa käydään synteesireittejä läpi atsa-atsuleeneille, joissa 5-renkaassa on yksi tai useampi typpiatomi. Atsa-atsuleenien ensimmäiset synteesit on esitellyt Nozoe jo 1950-luvulla 1-atsa-^{33,46,47} (**47**), 1,3-diatsa-^{2,48} (**50**) ja 1,2,3-triatsa-atsuleeneille¹ (**51**). Sen jälkeen on myös muut lähtenyt syntetisoimaan atsa-atsuleeneja. Kaiken kaikkiaan atsa-atsuleeneja on kuitenkin syntetisoitu hyvin vähän.

4.4.1 1-atsa-atsuleenin synteesit

1-Atsa-atsuleenia (**47**) on lähdetty syntetisoimaan 7-renkaasta, yleensä troponin (**120**) johdannaisesta (kaavio 8).^{33,36,46,47,49–51} Eri julkaisujen välillä on eroa siinä mitä 7-renkaassa on kiinni esimerkiksi karbonyyli, amiini tai alkoholi. Yleisesti troponin johdannaiset ovat kalliita lähtöaineita.

Nozoe on esittänyt monia eri reittejä 1-atsa-atsuleenin (**47**) valmistamiseen, mutta tähän tutkielmaan on otettu 3 erilaista synteesireittiä, jotka löytyi internetistä (kaavio 8A-C).^{33,46,47} Yhdisteen **108** syntetisointiin ei löytynyt tarkempia yksityiskohtia (kaavio 8A).³³ 1-atsa-atsuleenin runkoon yhdisteessä **108** jää esterit 3-asemaan ja kloori 2-asemaan. Kloorin voi substituoida toisella nukleofiilisella ryhmällä.³⁶ 1-atsa-atsuleenin toisessa esitettyssä synteesireitissä syntetisoitiin yhdiste **110**, jonka tautomeeri on yhdiste **111** (kaavio 8B).⁴⁷

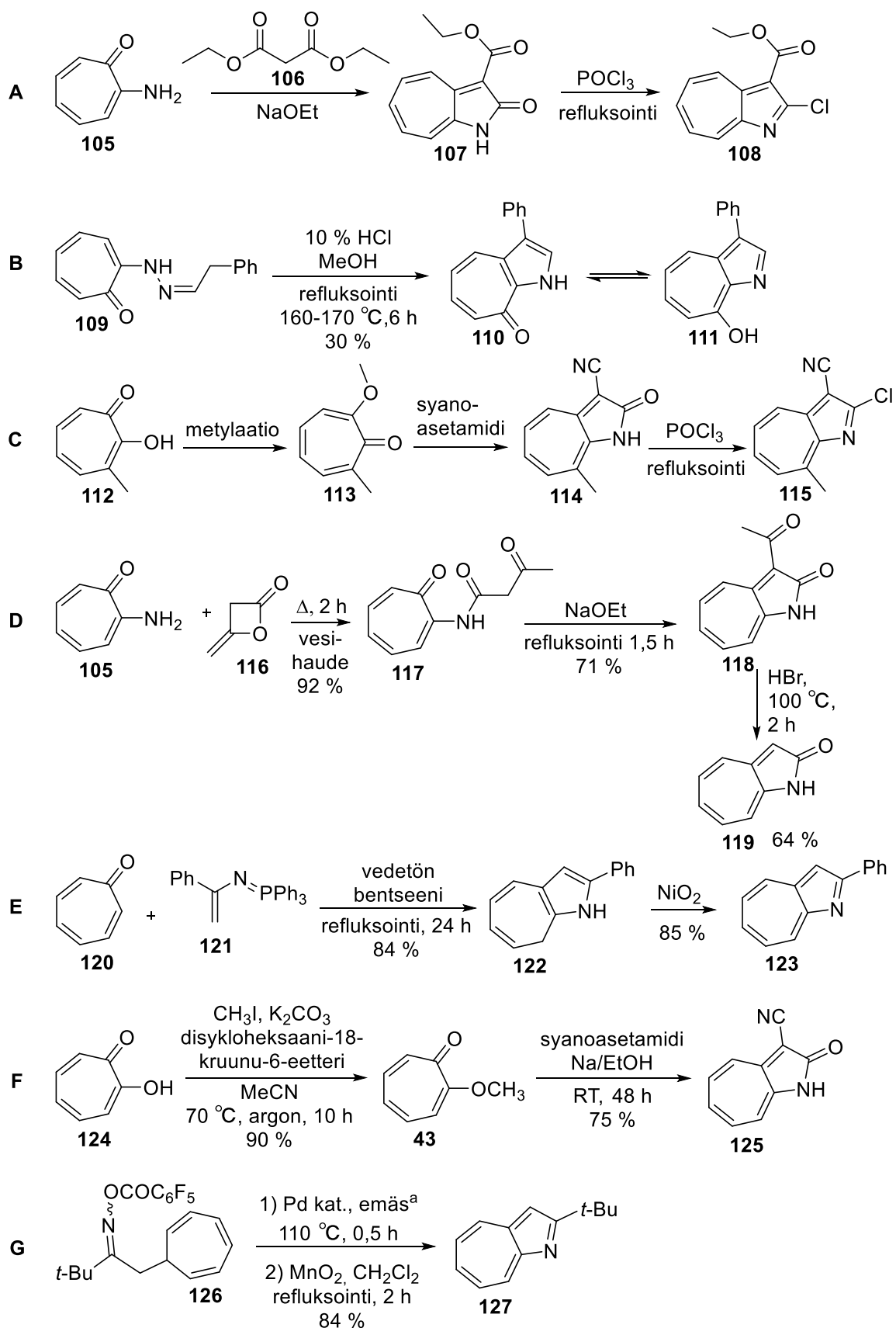
Yhdisteen **110** saanto on 30 % ja 1-atsa-atsuleenin runkoon jää fenyyli- ja karbonyyli- tai alkoholiryhmä. Kolmas tässä tutkielmassa esitetyistä Nozoen synteeseistä syntetisoidaan yhdiste **115** (kaavio 8C).⁴⁶ Tälle synteessille ei löytynyt tarkempia synteetikuvauksia. 1-atsa-atsuleenin runkoon jää syanidi-, kloori- ja metyyli-ryhmä.

Yhdisteen **119** synteessireitissä käytetään diketeeniä (**116**) toisena lähtöaineena (kaavio 8D).⁴⁹ Tuotteeseen jää ainoastaan karbonyyli 2-asemaan ja tämän voi substituoida toisella nukleofiilillä. Reaktiovaiheet ovat nopeita, mikä tekee koko synteessireitistä nopean, vaikka vaiheita on monta. Reaktiovaiheiden saannot ovat 92 %, 71 % ja 64 %.

Yhdiste **122** on syntetisoitu atsa-Wittig-tyyppisellä reaktiolla (kaavio 8E).⁵⁰ Tässä synteessireitissä lähtöaine **121** on itse valmistettu. 1-atsa-atsuleenin runkoon jää ainoastaan fenyyli-ryhmä kiinni 2-asemaan yhdisteessä **123**. Tämän synteessivaiheiden saannot ovat 84 % ja 85 %.

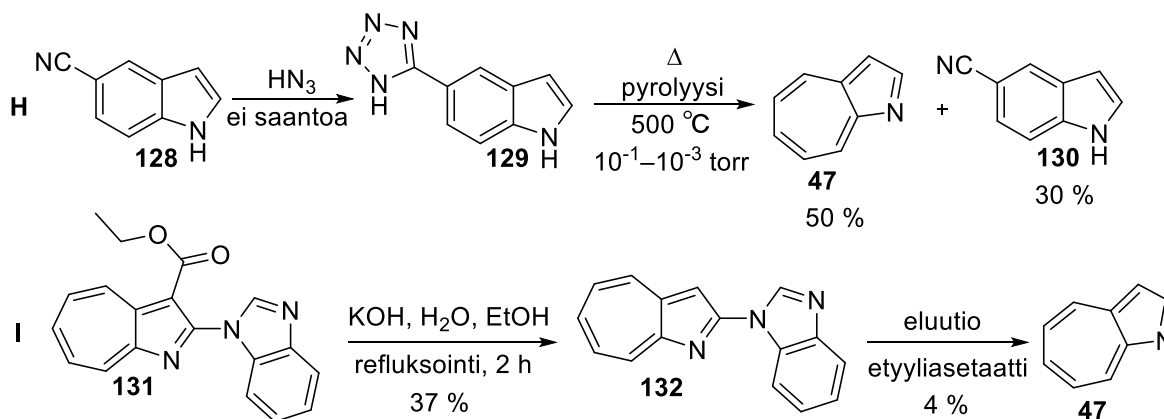
Yhdisteen **125** syntetisointiin menee yli 2 päivää (kaavio 8F).³⁶ 1-atsa-atsuleenin runkoon jää syanidi- ja karbonyyli-ryhmä. Karbonyylin voi substituoida ja syanidin saa pois happokäsittelyllä. Saannot synteessin vaiheissa ovat 90 % ja 75 %.

Yhdisteen **127** syntetisoimisessa on käytetty palladiumia katalyyttinä (kaavio 8G).⁵¹ Suuressa määrässä palladium on kallista ja lähtöainetta **126** ei löydy kaupallisena. Reaktiolle on tehty synteessioptimointi ja parhaiksi reaktio-olosuhteiksi osoittautuivat 10 mol% Pd(dba)₂, 40 mol% (*t*-Bu)₃P, 3 mol Et₃N, neljän angstromin seuloja (MS 4 Å) ja liuottimena DMF. Näillä reaktio-olosuhteilla saanto on ollut 84 %.



Kaavio 8. Eri synteesireittejä 1-atsa-atsuleenin (**47**) johdannaisille, ^areaktio-olosuhteet: 10 mol% Pd(dba)₂, 40 mol% (*t*-Bu)₃P, 3 mol Et₃N, MS 4A, DMF. Lähteet: reitti A³³, B⁴⁷, C⁴⁶, D⁴⁹, E⁵⁰, F³⁶ ja G⁵¹.

Täysin substituioimatonta 1-atsa-atsuleenia (**47**) on ollut hankala syntetisoida ja saannot ovat jääneet huonoiksi.^{52,53} Yhdisteestä **128** 1-atsa-atsuleenin syntetisointi vaatii 500 °C lämpötilan ja 0,001–0,1 torrin paineen (0,13–13 pascalia) (kaavio 9H).⁵³ Saanto on ollut 50 % synteessin toisessa vaiheessa ja sivutuotteena on tullut 30 % yhdistettä **130**. 1-atsa-atsuleenia on myös saatu sivutuotteena 4 % yhdisteen **132** syntetisoinnissa (kaavio 9I).⁵²



Kaavio 9. Synteesireittejä 1-atsa-atsuleenille (**47**). Lähteet: reitti H⁵² ja I⁵³

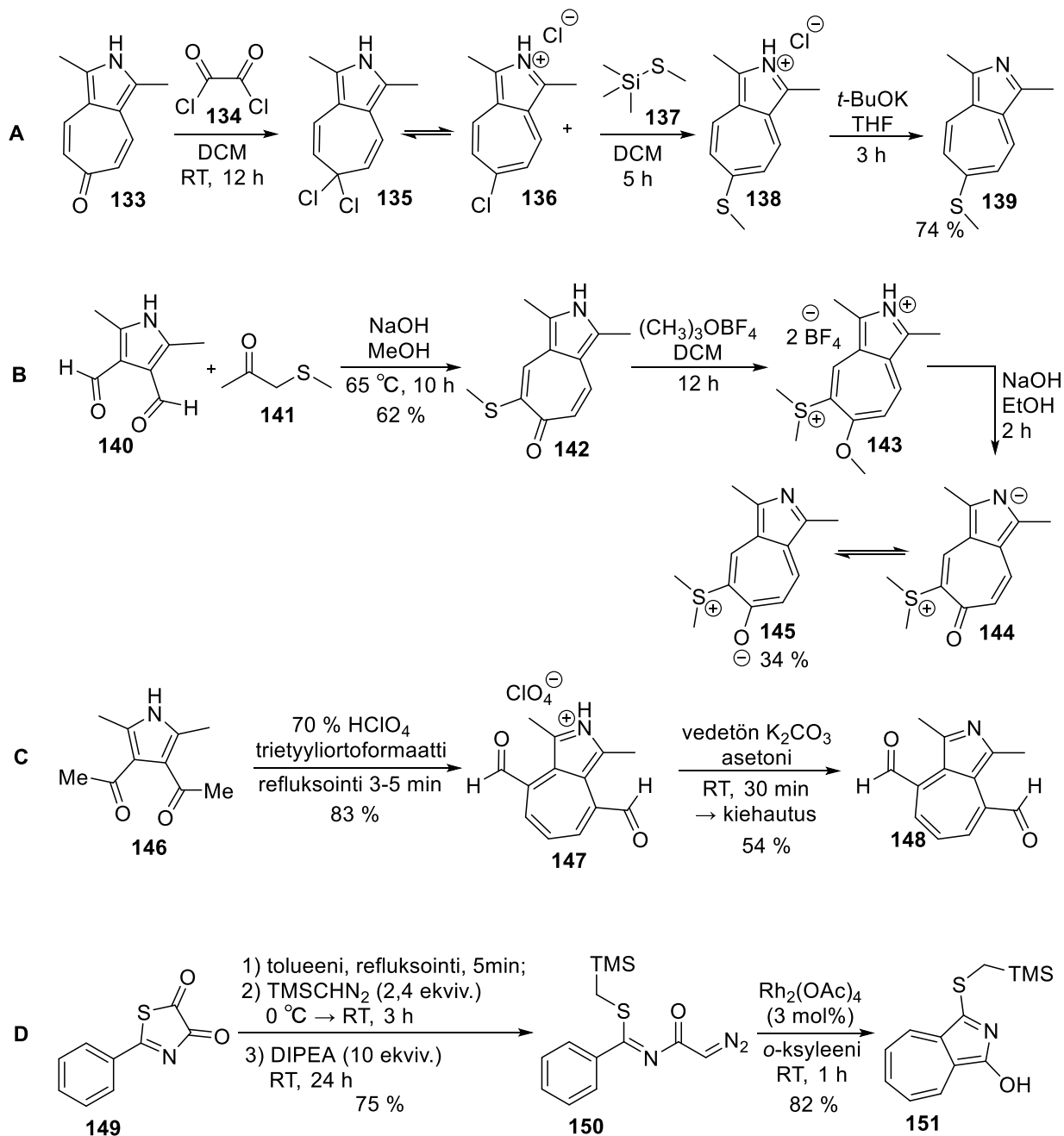
4.4.2 2-atsa-atsuleenin synteesit

2-atsa-atsuleenille (**48**) ei ole julkaistu kovin montaa synteesireittiä, eikä niistä vähäisistä synteeseistä mikään johda substituioimattomaan 2-atsa-atsuleeniin. Tässä esitellään neljä erilaista synteesireittiä kolmelta eri tekijältä (kaavio 10).^{54–57} Kaikissa lähtöaineena käytetään pyrrolin (**91**) johdannaista (**133**, **140**, **146**, **149**). Pyrrolin johdannaiset ovat kalliita lähtöaineita.

1980-luvulla on julkaistu kaksi eri reittiä 2-atsa-atsuleenin (**48**) syntetisointiin (kaavio 10A–B).^{54,55} Ensimmäinen julkaisu on ollut vuonna 1984 ja siinä saanto on ollut yhdisteelle **139** 74 % koko synteesireitin läpi (kaavio 10A).⁵⁴ Lähtöaine **133** on luultavasti itse valmistettu, koska sitä on huonosti saatavilla kaupallisesti. Toinen synteesireitti on julkaistu 1987 ja siinä yhdisteen **142** saanto on ollut 62 % ja yhdisteelle **145** 34 % kahden vaiheen yli (kaavio 10B).⁵⁵ Kolmas synteesireitti 2-atsa-atsuleenin johdannaiselle on julkaistu vuonna 1998 (kaavio 10C).⁵⁶ Yhdisteen **148** voi syntetisoida hyvinkin nopeasti ja sen saanto on 54 %. Yhdisteen **147** saanto on 83 %.

Viimeinen synteesireitti on julkaistu vuonna 2007 (kaavio 10D).⁵⁷ Yhdisteen **150** synteasioptimoinnissa paras tulos on saatu käyttämällä tolueenia ja sen jälkeen sekoitettu

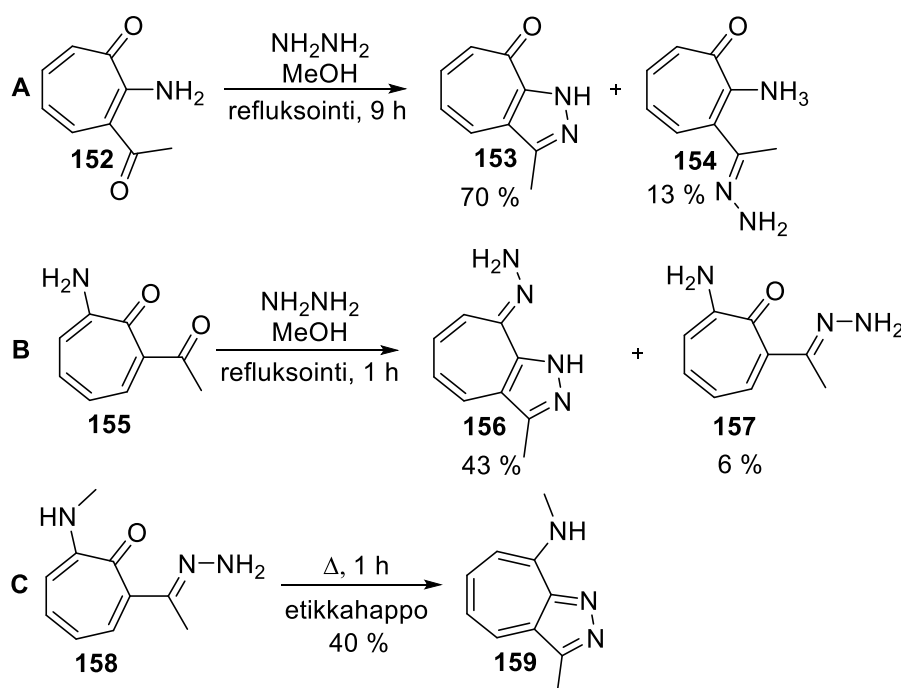
tuotetta DIPEA:n kanssa vuorokausi. Näin on saatu yhdisteelle **150** saannoksi 75 %. Optimoinnissa on kokeiltu liuottimina *o*-ksyyleeniä, 1,4-dioksaania, *n*-heptaania ja toluenia. Yhdistettä **151** on kokeiltu syntetisoida monilla eri liuottimilla kuten toluenilla, *o*-ksyleenillä ja dikloorimetaanilla. Puolestaan katalyytteinä on kokeiltu yhdisteitä Rh₂(OAc)₄, CuCl, Cu(OTf)₂ ja Cu(hfacac)₂. Synteesioptimoinnissa paras tulos on saatu käyttämällä liuottimena *o*-ksyyleeniä ja katalyyttinä Rh₂(OAc)₄. Tällä synteesimenetelmällä on saatu yhdisteelle **151** saannoksi 82 %.



Kaavio 10. Eri synteesireittejä 2-atsa-atsuleenin (**48**) johdannaisille. Lähteet: reitti A⁵⁴, B⁵⁵, C⁵⁶ ja D⁵⁷

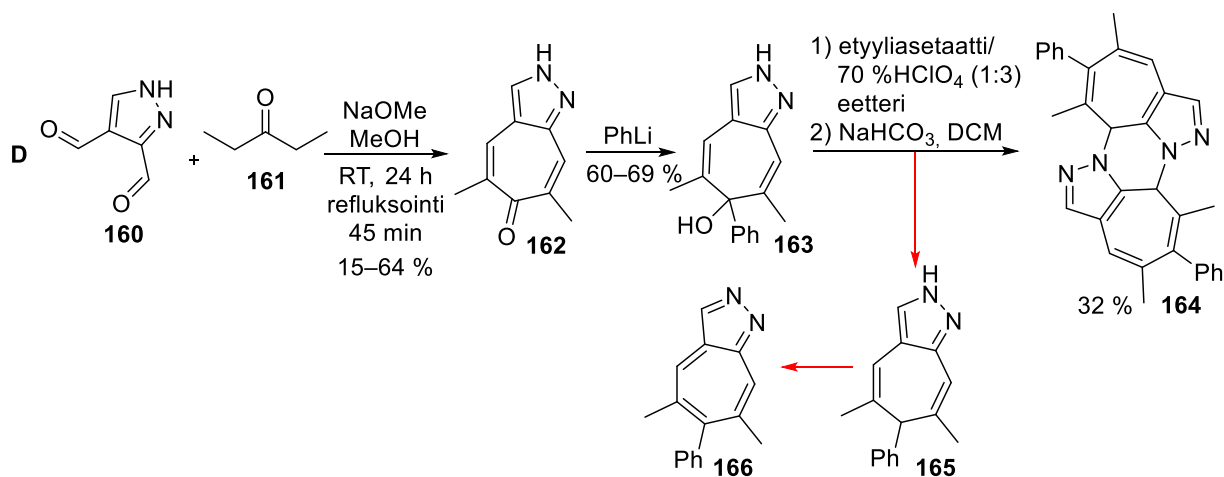
4.4.3 1,2-diatsa-atsuleenin synteetit

1,2-diatsa-atsuleenia (**49**) on syntetisoitu 2-atsa-atsuleeniakin (**48**) vähemmän.⁵⁸ 1,2-diatsa-atsuleenin johdannaisia on syntetisoitu vain muutama (kaavio 11). Synteesireiteissä A ja B yhdisteet **152** ja **155** reagoivat hydratsiin kanssa muodostaen molemmat kaksi eri yhdistettä (**153**, **154**, **156** ja **157**) (kaavio 11A-B). 1,2-diatsa-atsuleenin johdannaisten saannot olivat 70 % (kaavio 11A) ja 43 % (kaavio 11B). Yhdiste **158** ja etikkahappo reagoidessaan muodostavat yhdisteen **159**, jonka saanto on ollut 40 % (kaavio 11C). 1,2-diatsa-atsuleenin synteetit ovat kaikki suhteellisen nopeita. Niissä on vain yksi vaihe ja mikään niistä ei kestä kauaa.



Kaavio 11. 1,2-diatsa-atsuleenin (**49**) eri synteesireittejä.⁵⁸

1,2-diatsa-atsuleenin dimeerille **164** on julkaistu myös synteesi (kaavio 12D).⁵⁹ Alkuperäinen hypoteesi oli, että yhdisteen **163** reaktio perklooraattihapon kanssa tuottaisi yhdisteen **165** kautta yhdisteen **166** (punaisella nuolilla kaaviossa 12D). Näin ei kuitenkaan käynyt vaan syntyi dimeerinen suola, joka neutralisoi natriumbikarbonaatilla. Dimeerin **164** saannoksi saatiin 32 %.



Kaavio 12. 1,2-diatsa-atsuleenin dimeerin **164** synteesi.⁵⁹

4.4.4 1,3-diatsa-atsuleenin synteesit

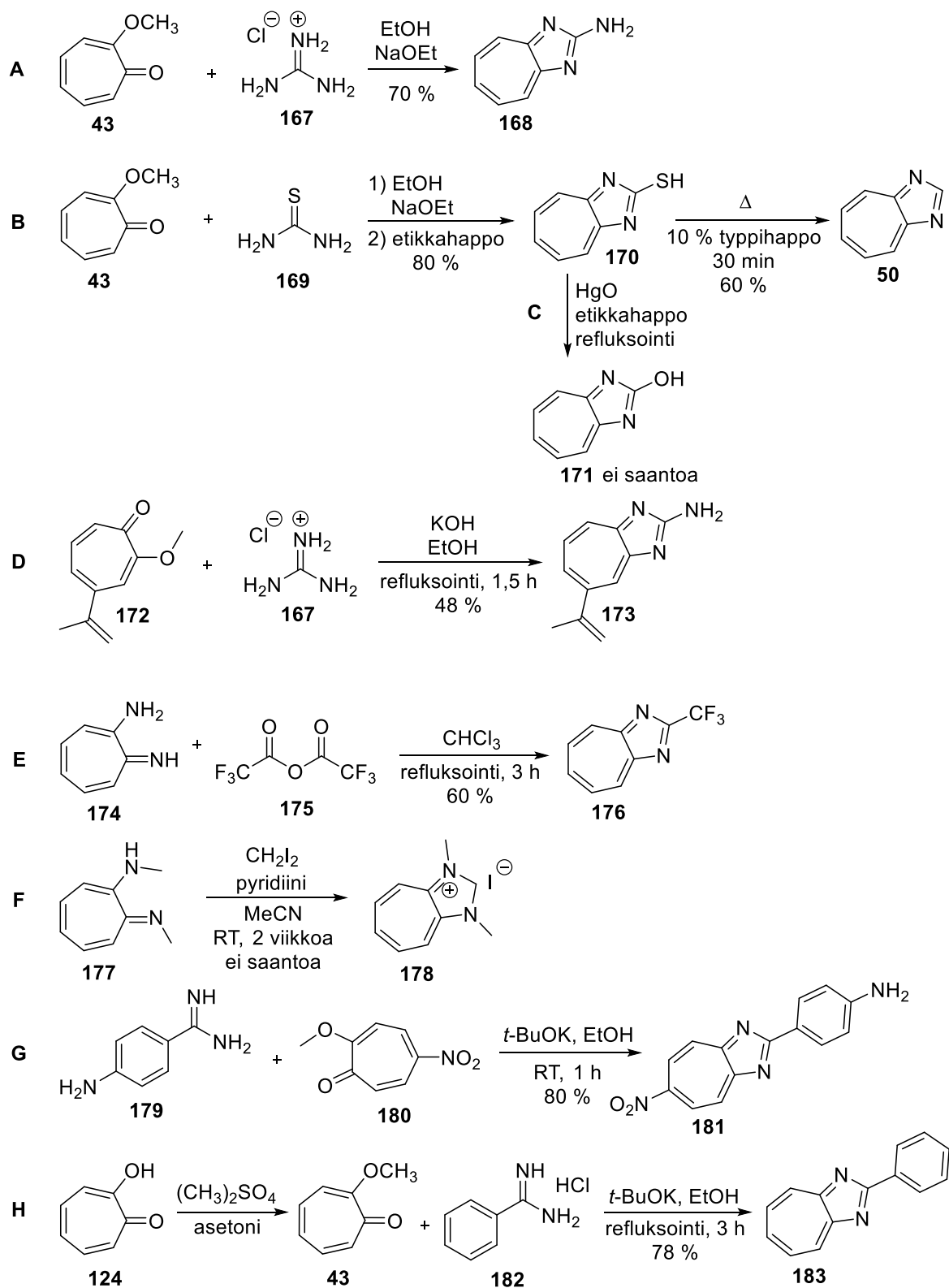
1,3-diatsa-atsuleeni (**50**) on tässä tutkielmassa käsiteltävistä atsa-atsuleeneista tunnetuin, lisäksi sitä ja sen johdannaisia myydään jopa kaupallisesti. 1,3-diatsa-atsuleenin johdannaisia, jossa 2- asemassa on jokin substituentti, on syntetisoitu paljon (kaavio 13).^{2,48,60,61} Vähemmän on syntetisoitu 1,3-diatsa-atsuleeneja, joissa substituentit olisivat 7-renkaassa.^{62,63}

Nozoe on syntetisoinut jo 1950-luvun alussa 1,3-diatsa-atsuleenia (**50**) ja sen johdannaisia (kaavio 13A-C).^{2,48} Nozoe on synteeseissään käyttänyt imino- (**167**) tai tioureaa (**169**) 2-metoksitroponin (**43**) kanssa (kaavio 13A-B).⁴⁸ Yhdisteen **168** saanto on ollut 70 % ja yhdisteen **170** 80 %. Yhdisteestä **170** on kuumentamalla typpihapon kanssa saatu 1,3-diatsa-atsuleeni. Tarkkoja synteesikuvauksia ei näille synteeseille ollut. Yhdisteen **170** rikkisubstituentti on substituoitu hapella onnistuneesti, mutta tälle reaktiolle ei ole ilmoitettu saantoa (kaavio 13C).²

Yhdisteen **173** synteesireitti⁶² on hyvin samanlainen kuin synteesireitit^{2,48} A ja B (kaavio 13D). Erona on se, että lähtötuotteessa **172** on vain valmiina 7-renkaassa substituentti ja natriumetoksidin tilalla on käytetty kaliumhydroksidia.⁶² Yhdisteen **173** saanto on ollut 48 % ja reaktioaika on lyhyt. Yhdisteen substituenttia 7- asemassa on mahdollista muokata esimerkiksi *i*-propyyliksi tai ketoniksi.

1,3-diatsa-atsuleenin synteeseissä on käytetty myös halogeenejä kuten fluoria ja jodia (kaavio 13E-F).⁶⁰ Yhdiste **176** on syntetisoitu 60 % saannolla ja yhdisteen **178** reaktiolle ei ole ilmoitettu saantoa. Yhdisteen **178** synteessissä reaktioaineet on annettu olla 2 viikkoa huoneenlämmössä ja sen jälkeen reaktioseoksesta on dekantoitu liuotin pois.

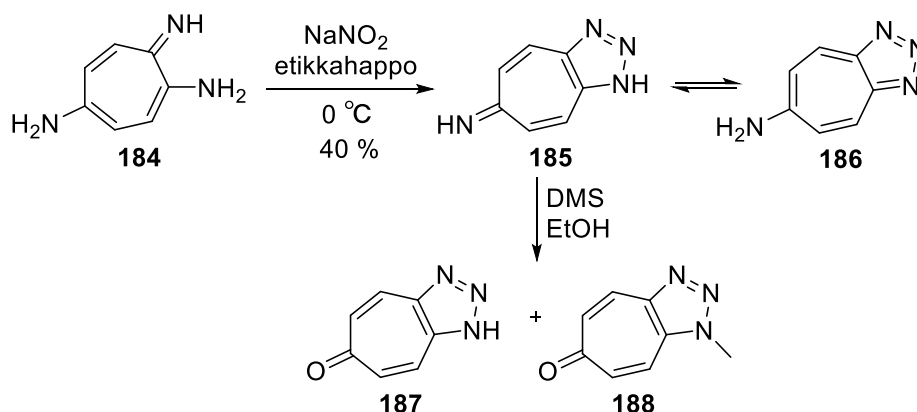
Yhdisteen **181** synteesi on vain tunnin mittainen ja saanto on ollut 80 % (kaavio 13G).⁶³ Yhdisteen **183** synteesi on 3 tunnin mittainen ja saanto on ollut 78 % (kaavio 13H).⁶¹ Kyseiset reaktiot ovat hyvin samankaltaiset Nozoen (kaavio 13A-B) synteesien kanssa.⁴⁸ Yhdiste **182** on iminourean (**167**) kaltainen ja emäksenä on käytetty natriumetoksidin sijaan kalium-tert-butoksidia.



Kaavio 13. Eri synteessireittejä 1,3-diatsa-atsuleenin (**50**) johdannaisille. Lähteet: reitti A⁴⁸, B², C, D⁶², E⁶⁰, F, G⁶³ ja H⁶¹

4.4.5 1,2,3-triatsa-atsuleenin synteesi

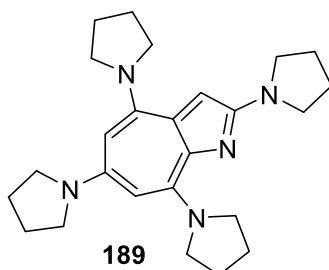
1,2,3-triatsa-atsuleenille (**51**) on ainoastaan Nozoe vuonna 1954 julkaissut synteesireitin (kaavio 14).¹ Tämä on siis hyvin tuntematon yhdiste ja varsinkin sen synteesiä on tutkittu vähän. 6-amiini-1,2,3-triatsa-atsuleeni (**185**) on saatu syntetisoitua yhdisteestä **184** 40 % saannolla. Yhdiste **186** on yhdisteen **185** tautomeeri. Amiinin tilalle on saatu karbonyyli metyloimalla yhdistettä **185**, missä tuotteina ovat olleet yhdisteet **187** ja **188**. Tälle reaktiolle ei ole mainittu saantoa ollenkaan.



Kaavio 14. Synteesireitti 1,2,3-triatsa-atsuleenin (**51**) johdannaisille.¹

5 Kokeellisen työn tarkoitus

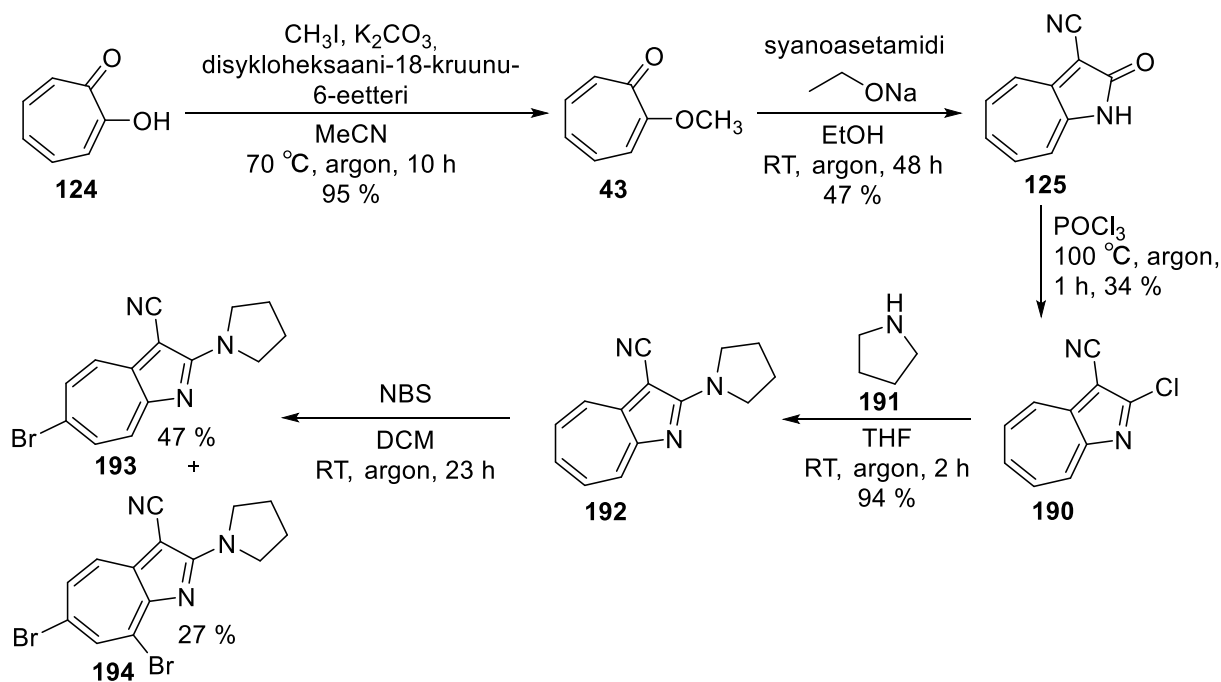
Kokeellisen työn tarkoituksena oli syntetisoida 1-atsa-atsuleenin (**47**) johdannaisia. 1-atsa-atsuleenin rungon 2-, 4-, 6- ja 8-asetat haluttiin halogenoida ja sen jälkeen substituoida pyrrolidiinillä (**191**). Toivottu tuote oli yhdiste **189** (kuva 22). Atsa-atsuleeneja halutaan tutkia superemäksisinä katalyytteinä orgaanisissa synteeseissä. Aminoryhmät 1-atsa-atsuleenin rungossa stabiloivat vastinhapon rakennetta.



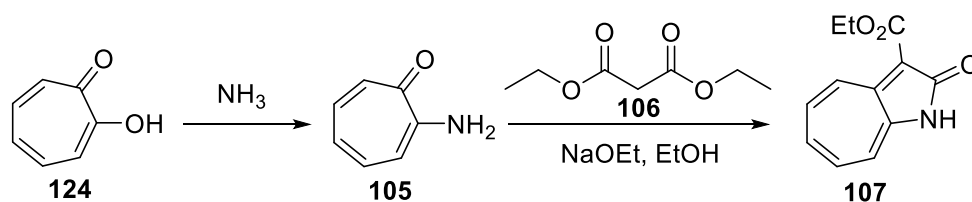
Kuva 22. 2,4,6,8-tetrapyrrolidiini-1-atsa-atsuleeni **189**.

6 Kokeelliset tulokset

Kokeellisessa osassa saatiin syntetisoitua kaaviossa 11 esiintyvät molekyylit. 2-metoksitroponia (**43**) syntetisoitiin 95 % saannolla (kaavio 15). Tämä reaktio tehtiin samalla tavalla kuin se on raportoitu, mutta tämä skaalattiin noin 1/10-osaan julkaisussa ilmoitettuun määrään nähden.³⁶ Julkaistu saanto tälle reaktiolle on 90,0 % ja tässä työssä saatu saanto oli 73–95 % (taulukko 2). 2-aminotroponia (**105**) yritettiin syntetisoida mikroaaltouunissa tropolonista (**124**), mutta mitään reaktiota ei tapahtunut (kaavio 16).³⁶ Tropoloni ei liennut kokonaan ammoniakkiin ja luultavasti siksi nosti mikroaaltouunin hyvin korkean paineen eikä reaktiota tapahtunut. Painetta monitoroitiin tietokoneella koko reaktion ajan. Tätä kautta olisi myös voinut saada 1-atsa-atsuleenin (**47**) rungon syntetisoitua.



Kaavio 15. Kokeellisessa osassa syntetisoidut molekyylit.



Kaavio 16. 2-aminotroponin (**105**) ja yhdisteen **107** synteesi.³⁶

Taulukko 2. 2-metoksitroponin (**43**) synteesikokeet

yhdiste 124 (mmol)	aika (h)	saanto-%
8,00	21	77
16,00	10	95
16,00	10	73
16,00	10	75
16,00	10	93

2-metoksitroponista (**43**) saatiin muodostettua 1-atsa-atsuleenin runko (**125**) (kaavio 15). Pienellä skaalalla tämän reaktion työvaihe onnistui helposti, mutta skaalatessa ylöspäin suodattamisesta tuli hankalaa. Raakatuote oli mutaista ja liuotin ei tahtonut mennä suodattimesta läpi. Tämä ei kuitenkaan vaikuttanut saantoon. Tähän reaktioon kuului myös happamuuden muuttaminen yhteen pH-asteikolla. Ensin suodatettiin suoraan happamaksi muuttamisen jälkeen, mutta huomattiin että, suodatettuun liuokseen alkoi muodostua kiteitä ajan kanssa. Kiteet osoittautuivat olevan tuotetta **125**. Tämän takia happamaksi muuttamisen jälkeen liuos laitettiin kylmenemään jäiseen veteen tunniksi, jonka jälkeen hapan liuos suodatettiin ja suodatettu tuote kerättiin talteen. Saanto jäi huonoksi joka skaalauksella (taulukko 3). Tuotetta ei puhdistettu, koska yhdiste **125** liukeni huonosti yleisesti kromatografisessa puhdistuksessa käytettyihin liuottimiin. Raportoidussa reaktiossa natriumetoksidi valmistettiin *in situ*, kun taas tässä tutkielmassa natriumetoksidi etanoliliuoksessa oli kaupallista.³⁶ Raportoidussa reaktiossa saanto on ollut 75,0 %, mihin tässä työssä ei päästy.

Taulukko 3. 2-karbonyyli-3-syano-1-atsa-atsuleenin (**125**) synteesikokeet

yhdiste 43 (mmol)	aika (h)	saanto-%
3,00	48	38
13,44	43	48
3,67	24	22
9,92	47	44
11,97	49	45
14,14	48	47

Molekyyliin **125** tehtiin dehydraatio ja liitettiin klooriatomi 2-asemaan ja näin saatiin yhdiste **190** (kaavio 15). Reaktio toimi hyvin ja nopeasti, mutta pylväskromatografisessa puhdistuksessa tuotetta hävisi (taulukko 4). Tuotetta koitettiin puhdistaa myös pylväskromatografisesti alumiinioksidin läpi, mutta tuotetta hävisi vielä enemmän ja lopullinen saanto-% oli 9 %. Yhdisteen **190** synteesin skaalaaminen ei vaikuttanut raakatuotteen saantoon. Lisäksi fosforioksidikloridin määrän muuttamisella ei näyttäisi olevan merkitystä tuotteen saantoon. Luultavasti saantoon on eniten vaikuttanut aika reaktion teosta kromatografiseen puhdistamiseen. Mitä kauemmin raakatuote on vain ollut ilman puhdistamista, sitä huonompi saanto. Molekyyli **190** on voinut reagoida itsensä tai epäpuhtauksien kanssa. Tuotteet säilytettiin argonissa, joten hapen kanssa reagointi ei ole oletetu selitys. Tätä vaihetta voisi kokeilla parantaa sillä, että kromatografinen puhdistus tehtäisiin heti reaktion sammutuksen ja uutun jälkeen ja tuote laitettaisiin seuraavaan vaiheeseen suoraan puhdistuksen jälkeen. Tätä reaktiota on tehnyt Nozoe jo vuonna 1956, mutta julkaisussa ei ole ilmoitettu saantoa.⁴⁶ Toisessa julkaisussa on saanto ollut 60–70 %, jossa puhdistus on tehty alumiinioksidin läpi kloroformissa.³⁶ Tässä projektissa kuitenkin alumiinioksidin läpi dikloorimetaanissa puhdistetun tuotteen saannoksi jäi 9 %. Tässä tutkielmassa yhdisteen **190** saanto oli 15–50 %, kun pylväskromatografinen puhdistus tehtiin silikalla (piidioksisilla). Ennen puhdistusta saanto on ollut 50–76 %, joka vastaa paremmin raportoidun saannon kanssa.

Taulukko 4. 2-kloori-3-syano-1-atsa-atsuleenin (**190**) synteesikokeet

Yhdiste 125 (mmol)	POCl ₃ (ekviv.)	puhdistus	saanto-% ennen puhdistusta	lopullinen saanto-%
0,59	9,00	silika	60	50
2,94	3,64	silika	76	34
3,12	6,87	silika	50	15
4,03	6,87	silika	74	17
2,94	7,28	alumna	62	9

Pyrrolidiinikäsittelyllä saatiin **190**:n kloori korvattua pyrrolidiinilla (**191**) (kaavio 15). Tämä reaktio tapahtui kahdessa tunnissa ja saanto oli 61–94 % (taulukko 5). Pyrrolidiinin määrän vaikutusta saantoon ei voi päätellä täysin saaduista tuloksista. Ainakaan merkittävää vaikutusta sillä ei ole. Tässä vaiheessa pienemmän skaalan saanto oli parempi. Pyrrolidiinin substituutiota kloorilla on tehty atsuleenille (**13**).⁶⁴

Taulukko 5. 2-pyrrolidiini-3-syano-1-atsa-atsuleenin (**192**) synteesikokeet

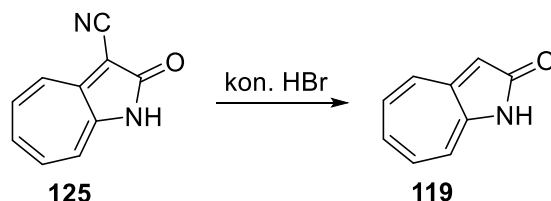
yhdiste 190 (mmol)	pyrrolidiini (ekviv.)	aika (h)	saanto-%
0,53	3	2	70
0,6	3	4	61
0,18	15	1,5	94
0,43	15	2	71

Viimeisessä vaiheessa halogenoitiin 7-rengasta ja saatiin yhdisteet **193** ja **194** (kaavio 15). Tämän vaiheen tutkiminen jäi kesken. Tuloksena saatiin, että reaktio toimi ja tuotteina oli mono- ja dibromattua tuotetta. Lyhyellä reaktioajalla tuotteena oli monobromattu 1-atsa-atsuleeni (**193**) (taulukko 6). Tästä reaktiosta lähtötuotetta **192** saatiin takaisin 12 %. Pidemmällä reaktioajalla tuotteena saatiin morobromatun lisäksi dibromattua (**194**) tuotetta. Nozoe on julkaissut samantapaisen reaktion atsuleenille (**13**), jossa atsuleenijohdannainen ja bromidi reagoivat kloroformissa huoneenlämmössä 2 tuntia. Tälle reaktiolle ei ole julkaistu saantoa.⁶⁵

Taulukko 6. 2-pyrrolidiini-3-syano-6-bromi-1-atsa-atsuleenin (**193**) ja 2-pyrrolidiini-3-syano-6,8-dibromi-1-atsa-atsuleenin (**194**) synteesikokeet

Yhdiste 192 (mmol)	NBS (ekviv.)	aika (h)	saanto-% (193)	saanto-% (194)
0,22	1	23	ei laskettu	27
0,22	1	2,5	47	ei muodostunut

1-atsa-atsuleenin rungosta tulisi poistaa syanidiryhmä ennen katalyyttisten ominaisuuksien tutkimista. Syanidiryhmä olisi järkevintä kokeilla poistaa molekyylistä **125** happokäsittelyllä (kaavio 17).³⁶ Projektissa jäi myös bromien liittäminen ja niiden substituointi kesken. Siitä tulisi jatkaa, jotta 1-atsa-atsuleenin johdannaista (**189**) pääsee kokeilemaan katalyyttinä.



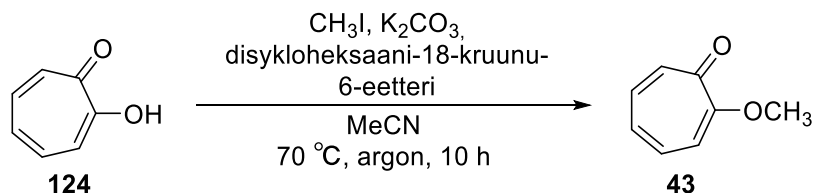
Kaavio 17. Syanidiryhmän poisto.³⁶

7 Kokeelliset menetelmät

Yleiset toimintaohjeet

Kaikki reaktioihin käytetyt astiat olivat uunissa kuivattuja ja reaktiot suoritettiin argonatmosfäärissä. MeCN ja THF kuivattiin MBraun MB-SPS-800 liuotinkuivausjärjestelmässä. DCM tuli kuivattuna suoraan toimittajalta ja etanoli (absolut AA) kuivattiin molekyyliseulojen (MS 4 Å) avulla. Etanoli myös säilöttiin molekyyliseulojen kanssa. Muita reagensseja tai liuottimia ei itse käsitelty ennen käyttöä. TLC analyysiä varten käytettiin Merck silikageeliä F254 (230–400 mesh). TLC-levyjen analysointiin käytettiin Camag (254 nm) UV-lappua. Stuart Scientific SMP3-sulamispistemittarin avulla määritettiin tuotteiden sulamispisteet. Bruker Alpha FTIR-spektrometrillä mitattiin IR-spektrit. Bruker Avance III HD 300 MHz -spektrometrillä mitattiin NMR-spektrit. NMR-spektreissä kalibrointi on suoritettu deuterioimattoman jäännösluottimen suhteen seuraavasti: ¹H-NMR CDHCl₂: δ = 5,32 ppm ja ¹³C-NMR CD₂Cl₂: δ = 53,82 ppm; ¹H-NMR CHCl₃: δ = 7,26 ppm ja ¹³C-NMR

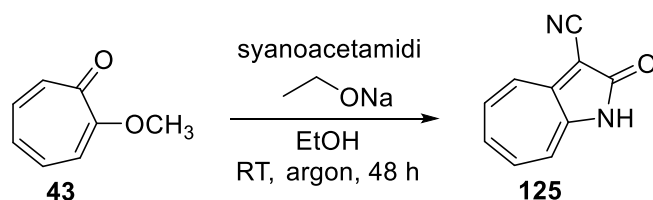
CDCl_3 : $\delta = 77,16$ ppm.⁶⁶ Tuotteiden tarkat massat mitattiin Agilent 6560 Ion Mobility Q-TOF MS-massaspektrometrillä JY:n kemian laitoksen massaspektrometriapalveluiden toimesta.



2-metoksitroponi (43). Tropoloni (**124**) (1,95 g, 16,0 mmol, 1,0 ekviv.), kaliumkarbonaatti (6,63 g, 48,0 mmol, 3,0 ekviv.) ja disykloheksaani-18-kruunu-6-etteri (0,60 g, 1,6 mmol, 0,1 ekviv.) ja asetonitriili (50,0 ml) lisättiin reaktiokolviin. Metyylijodidi (5,00 ml, 80,0 mmol, 5,0 ekviv.) lisättiin reaktioastiaan ja reaktiota refluksoitettiin 10 tuntia $70\text{ }^\circ\text{C}$ lämpötilassa. Reaktioseoksen annettiin jäähtyä huoneenlämpöön, jonka jälkeen se suodatettiin. Raakatuote uutettiin dikloorimetaanilla (35 ml) ja vedellä (25 ml), jonka jälkeen vesifaasi vielä takaisin uutettiin dikloorimetaanilla (15 ml). Orgaaniset faasit yhdistettiin ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla, suodatettiin ja liuotin haihdutettiin. Haihdutusjäännöksenä keltainen öljymäinen raakatuote puhdistettiin pylväskromatografialla (EtOAc).

Vaalean keltainen öljy, 2,06 g (95 %).

$R_f(\text{EtOAc}) = 0,27$; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,21\text{--}7,18$ (m, 2 H), 7,05 (t, $J = 10,2$ Hz, 1 H), 6,86–6,83 (m, 1 H), 6,71 (d, $J = 9,9$ Hz, 1 H), 3,91 (s, 3 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 180,5, 165,4, 136,6, 136,8, 132,7, 127,9, 112,4, 56,3$; HRMS (ESI⁺): m/z laskettu ionille $[\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_2+\text{H}]^+$ 137,0596, mitattu 137,0591, $\Delta = 3,6$ ppm.

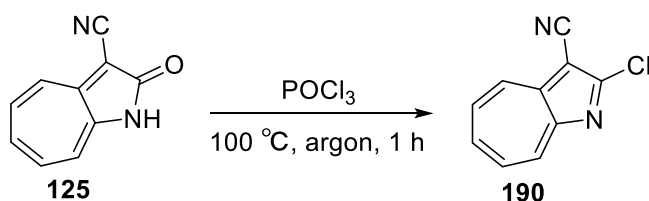


2-karboxy-3-syano-1-atsa-atsuleeni (125). Syanoasetamidi (1,19 g, 14,1 mmol, 1,0 ekviv.), kuivattu etanoli (45,0 ml) ja natriumetoksidi 20 % etanoliliuoksessa (5,50 ml, 14,1 mmol, 1 ekviv.) lisättiin kaksikaulaiseen reaktiokolviin. 2-metoksitroponi (**43**) (1,93 g, 14,1 mmol, 1,0 ekviv.) liuotettiin etanoliin (2,0 ml) ja siirrettiin reaktioastiaan ja reaktiota sekoitettiin 2 päivää. Reaktioseos oli aloitushetkellä punainen ja 2 päivän kuluttua hieman ruskehtavan punainen. Reaktiossa muodostunut saostuma suodatettiin ja pestiin etanolilla (3 ·

5 ml). Suodatettu etanoli haihdutettiin ja jäänyt saostuma liuotettiin veteen (12 ml). Vesiliuos tehtiin happamaksi 1 M HCl-liuoksella (pH 1) ja liuos jätettiin jääveteen tunniksi, jolloin saostui lisää tuotetta. Muodostunut geelimäinen saostuma suodatettiin. Sakka kerättiin talteen liuottamalla se metanoliin ja haihduttamalla liuottimet.

Tuote oli ruskeaa kiinteää kidemassaa, 1,13 g (47 %).

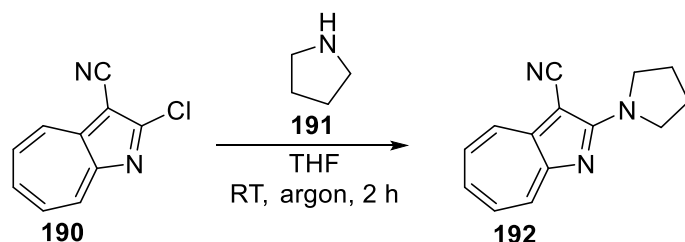
R_f (EtOAc): 0,44; sp: 216–219 °C ja 285–295 °C, sulamispisteet mitattu eri eristä; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,87$ (d, $J = 11,1$ Hz, 1 H), 7,72 (t, $J = 10,2$ Hz, 2 H), 7,56–7,42 (m, 2 H); IR: 2216, 1668, 1485, 1325, 1278, 756, 735, 680, 614, 419 cm^{-1} ; HRMS (ESI⁺): m/z laskettu ionille $[\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 171,0556, mitattu 171,0552, $\Delta = 2,3$ ppm.



2-kloori-3-syano-1-atsa-atsuleeni (190). 2-karboxyyli-3-syano-1-atsa-atsuleeni (**125**) (0,50 g, 2,9 mmol, 1,0 ekviv.) ja fosforioksikloridi (2,00 ml, 21,4 mmol, 7,3 ekviv.) lisättiin reaktioastiaan ja reaktiota refluksoitiin 1 tunti 100 °C lämpötilassa. Reaktioliuos oli tumman ruskea. Reaktiotuote liuotettiin dikloorimetaaniin ja kaadettiin jäiseen 1 M natriumhydroksidiliuokseen (80 ml). Tuote uutettiin dikloorimetaanilla kahdesti (50 ml + 30 ml). Yhdistetyt orgaaniset faasit pestiin vedellä kahdesti (2 · 60 ml), kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla, suodatettiin ja liuotin haihdutettiin. Kuivattu yhdiste puhdistettiin pylväskromatografialla (DCM/EtOAc 95:5).

Tuote oli keltaista kidemassaa, 0,19 g (34 %).

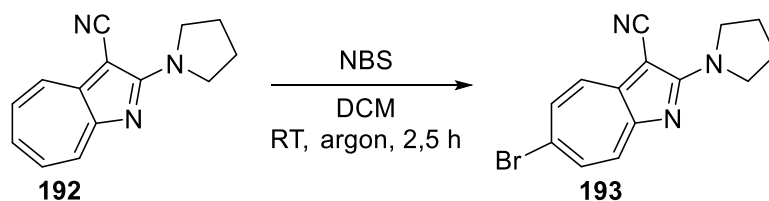
R_f (DCM/MeOH 1 %) = 0,60; sp.: 232–234 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8,72$ (dd, $J = 13,4, 9,9$ Hz, 2H), 8,21–8,00 (m, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): 159,1, 157,1, 149,4, 141,4, 139,1, 135,4, 134,5, 133,9, 113,5, 95,9; IR: 2217, 1405, 1356, 1285, 1045, 747 cm^{-1} ; HRMS (ESI⁺): m/z laskettu ionille $[\text{C}_{10}\text{H}_5\text{ClN}_2+\text{H}]^+$ 189,0211, mitattu 189,0206, $\Delta = 2,6$ ppm.



2-pyrrolidiini-3-syano-1-atsa-atsuleeni (192). 2-kloori-3-syano-1-atsa-atsuleeni (**190**) (33,3 mg, 0,177 mmol, 1,0 ekviv.), THF (1,0 ml) ja pyrrolidiini (**191**) (0,22 ml, 2,7 mmol, 15 ekviv.) lisättiin KIMAX-pulloon ja annettiin reagoida 1,5 tuntia huoneenlämmössä. Liuotin haihdutettiin, jäännös liuotettiin dikloorimetaaniin (10 ml) ja uutettiin 1 M NaOH-liuoksella (3 · 6–7 ml). Orgaaninen faasi kerättiin, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla, suodatettiin ja liuotin haihdutettiin. Keltainen kiinteä aine puhdistettiin pylväskromatografialla (DCM/EtOAc, 5 % → 30 %).

Tuote oli keltaista kiinteä kidemassaa, 36,9 mg (94 %).

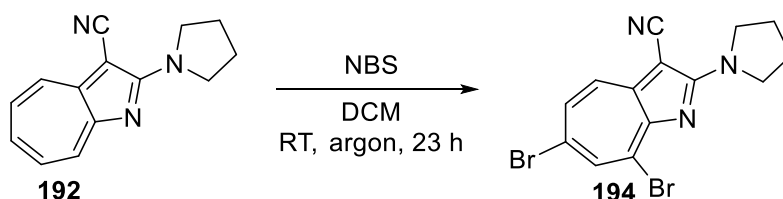
R_f (DCM/EtOAc 5 %) = 0,39; sp: 158–159 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 8,01–7,91 (m, 2 H), 7,68–7,55 (m, 2 H), 7,41 (t, J = 9,9 Hz, 1 H), 3,90 (apps, 4 H), 2,07 (apps, 4 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 165,6, 161,0, 153,3, 134,4, 133,0, 131,5, 128,4, 126,1, 117,7, 79,2, 49,1, 25,7; IR: 2867, 2188, 1593, 1557, 1529, 1485, 1453, 1406, 1305, 880, 745, 734, 678 cm^{-1} ; HRMS (ESI⁺): m/z laskettu ionille $[\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3+\text{H}]^+$ 224,1180, mitattu 224,1174, Δ = 2,7 ppm.



2-pyrrolidiini-3-syano-6-bromi-1-atsa-atsuleeni (193). 2-pyrrolidiini-3-syano-1-atsa-atsuleeni (**192**) (49,6 mg, 0,222 mmol, 1 ekviv.), NBS (39,7 mg, 0,223 mmol, 1 ekviv.) ja DCM (1,0 ml) lisättiin KIMAX-pulloon ja annettiin reagoida 2,5 tuntia huoneenlämmössä. Reaktioseokseen lisättiin dikloorimetaania (12 ml) ja uutettiin natriumbikarbonaatilla (2 x 6 ml). Orgaaninen faasi kerättiin, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutettiin. Oranssihtava kiinteä aine puhdistettiin pylväskromatografialla (DCM/EtOAc, 2 % → 50 %, lopuksi DCM/MeOH 5 %).

Tuote oli keltaista kiinteä kidemassaa, 31,3 mg (47 %).

$R_f(\text{DCM}/\text{EtOAc } 5\%) = 0,49$; sp: 222–223 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,94$ (dd, $J = 11,1, 2,1$ Hz, 1 H), 7,84 (dd, $J = 10,8, 2,1$ Hz, 1 H), 7,66 (dd, $J = 16,5, 11,1$ Hz, 2 H), 3,92–3,84 (m, 4 H), 2,08–2,00 (m, 4 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 165,5, 160,1, 151,9, 137,5, 136,1, 126,6, 126,4, 124,4, 117,1, 80,7$; IR: 2195, 1585, 1550, 1520, 1473, 1454, 1404, 1329, 1294, 989, 835, 687, 511 cm^{-1} ; HRMS (ESI⁺): m/z laskettu ionille $[\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{BrN}_3+\text{H}]^+$ 302,0282, mitattu 302,0278, $\Delta = 1,7$ ppm.



2-pyrrolidiini-3-syano-6,8-dibromi-1-atsa-atsuleeni (194). 2-pyrrolidiini-3-syano-1-atsa-atsuleeni (**192**) (49,6 mg, 0,222 mmol, 1 ekviv.), NBS (41,1 mg, 0,231 mmol, 1 ekviv.) ja DCM (1,0 ml) lisättiin KIMAX-pulloon ja annettiin reagoida 23 tuntia huoneenlämmössä. Reaktioseokseen lisättiin dikloorimetaania (12 ml) ja uutettiin natriumbikarbonaatilla (2 · 6 ml). Orgaaninen faasi kerättiin, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutettiin. Oranssihtava kiinteä aine puhdistettiin pylväskromatografialla (DCM/EtOAc, 2 % → 50 %, lopuksi DCM/MeOH 5 %).

Tuote oli oranssia kiinteää kidemassaa, 17,6 mg (27 %).

$R_f(\text{DCM}/\text{EtOAc } 2\%) = 0,78$; sp: 231–232 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8,51$ (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 7,80 (dd, $J = 11,1, 9,0$ Hz, 1 H), 7,65 (d, $J = 11,1$ Hz, 1 H), 3,95–3,86 (m, 4 H), 2,15–2,06 (m, 4 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 164,7, 156,3, 148,9, 141,0, 135,6, 124,3, 123,9, 123,5, 116,7, 83,1, 50,1, 48,7, 30,1, 26,5, 25,1$; IR: 2194, 1591, 1574, 1503, 1385, 1330, 1226, 1011, 818, 690 cm^{-1} ; HRMS (ESI⁺): m/z laskettu ionille $[\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{Br}_2\text{N}_3+\text{H}]^+$ 379,9378, mitattu 379,9371, $\Delta = 1,8$ ppm.

8 Yhteenveto

Kirjallisessa osassa perehdyttiin aromaattisuuteen, joka määritellään nykyään monen muuttujan kautta. Perinteiset määritelmät syklisyydestä, konjugoituneista sidoksista ja tasomaisuudesta ei enää riitä. On löydetty uusia yhdisteitä, jotka ovat aromaattisia, mutta rikkoo jotain yllä

mainituista säännöistä. Nykyään aromaattisuuden tulkinnessa käytetään NMR-spektrometriaa ja ytimestä riippumatonta kemiallista siirtymää eli NICS-arvoa.

Atsa-atsuleenissa ovat 5- ja 7-renkaat fuusioituneena ja sillä on yhdestä kahdeksaan typpiä, johon atsa viittaa. Tässä tutkielmassa käsiteltiin atsa-atsuleeneja, joissa tyypet ovat 5-renkaassa (**47–51**). Atsa-atsuleenit ovat aromaattisia heterosyklejä ja ainakin 1-atsa- ja 1,3-diatsa-atsuleeneille on mahdollista tehdä sekä elektrofiilistä että nukleofiilistä substituutioita. Useat heterosyklit suosivat toista tapaa substituutiossa esimerkiksi pyridiini nukleofiilistä ja pyrroli elektrofiilistä substituutiota. Atsa-atsuleenien NICS-arvot ja NMR-spektrien siirtymät viittaavat monien heterosykliden tapaan aromaattisuuteen. 1-atsa-atsuleenilla on iso dipolimomentsi niin kuin atsuleenilla ja monilla heterosykleilläkin.

Tässä tutkielmassa käsitellyistä atsa-atsuleeneista 1,3-diatsa-atsuleeni (**50**) on syntetisoitu ja tutkittu eniten ja vähiten 1,2,3-triatsa-atsuleeni (**51**), sille on vain yksi synteesireitti. 1-atsa- (**47**), 1,2-diatsa (**49**), 1,3-diatsa- ja 1,2,3-triatsa-atsuleeni on mahdollista syntetisoida troponista tai sen johdannaisista. 2-atsa- (**48**) ja 1,2-diatsa-atsuleeni voi syntetisoida pyrrolin tai pyratsolin johdannaisista. Useat lähtöaineet kuten troponin johdannaiset saattavat olla hyvin kalliitakin, mutta muuten atsa-atsuleenien syntetisointi on edullista.

Atsa-atsuleenien käyttökohteita ja synteesejä on tutkittu hyvin vähän ja niiden tutkimus on tehty suurimmaksi osaksi 1950–1960-luvuilla. Uudempi tutkimus atsa-atsuleeneista olisi suotavaa. Niillä voi olla käyttömahdollisuuksia valokemiassa, katalyysikemiassa, biologisissa kohteissa ja superemäksinä.

Tässä tutkielmassa onnistuttiin syntetisoimaan viisi 1-atsa-atsuleenin (**47**) johdannaista. 1-atsa-atsuleenin renkaaseen oli tarkoituksena liittää bromi 2-, 4-, 6- ja/tai 8-asemiin, jonka jälkeen substituoida ne pyrrolidiinillä. Tarkoitus oli päästä tässä reitissä mahdollisimman pitkälle. Työssä saatiin syntetisoitua 1-atsa-atsuleeni, jossa 2-asemassa on pyrrolidiinisubstituentti ja 6- ja 8-asemissa bromit. Tarkoituksena oli myös poistaa syanoryhmä 3-asemasta, mutta tätä ei ehditty tekemään. 2-aminotroponin (**105**) syntetisointi mikroaaltouunissa epäonnistui ja sitä ei enää yritetty uudestaan. Mahdollisesti reaktio ei tapahtunut, koska tropoloni ei ollut täysin liuennut ammoniakkiin.

Syntetisoiduista yhdisteistä 2-karbonyyli-3-syano-1-atsa-atsuleeni (**125**) ei kiteytynyt täysin pelkän happamuuden muuttamisella, joten sen jälkeen liuos laitettiin kylmenemään tunniksi jääseen astiaan ennen suodatusta. 2-kloori-3-syano-1-atsa-atsuleenin (**190**) saanto jäi huonoksi ja vaihtelevaksi. Tätä voisi parantaa sillä, että raakatuote puhdistettaisiin

pylväskromatografisesti heti reaktion jälkeen ja puhdistettu tuote laitettaisiin seuraavaan reaktioon heti puhdistuksen jälkeen.

Synteesireittiä yhdisteen **189** muodostamiseksi voi jatkaa kokeilemalla viimeistä vaihetta eri määrällä *N*-bromibutaani-imidiä ja muuttamalla reaktioaikaa. Monobromattu yhdiste **193** tuli nopealla reaktiolla, mutta dibromattu yhdiste **194** vaati muodostuakseen 23 tuntia. Jos *N*-bromibutaani-imidiä olisikin ylimäärin, tulisiko tuotteena trisubstituoitua versiota? 2-metoksitroponia (**43**) voisi tehdä tropolonista myös yhdisteen (CH₃)₂SO₄ kanssa asetonissa. Tämä on halvempi tapa tehdä sitä, mutta (CH₃)₂SO₄ on hyvin myrkyllistä käyttää ja sivutuotteena tulee rikkihappoa. 1-atsa-atsuleenin (**47**) rungossa ja sen substituomisessa riittää tutkittavaa tulevaisuudessakin.

9 Kirjallisuusluettelo

1. Nozoe, T.; Ito, S. ja Matsui, K., 1, 2, 3-Triazazulene Derivatives, *Proc. Jpn. Acad.*, **1954**, *30*, 313–317.
2. Nozoe, T.; Mukai, T. ja Murata, I., 1,3-DIAZAZULENE, *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, *76*, 3352–3353.
3. Nozoe, T.; Mukai, T. ja Murata, I., 2-Substituted Derivatives of 1, 3-Diazazulene, *Proc. Jpn. Acad.*, **1954**, *30*, 482–485.
4. Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. ja Worthes, P., *Organic Chemistry*, 1. painos, Oxford University Press Inc., United States of America, 2001. a) ss. 1121–1184, b) ss. 171–173.
5. Carey, F. ja Sundberg, R., *Advanced Organic Chemistry Part A: Structure and Mechanisms*, 4. painos, Plenum Publishers, New York, 2000, ss. 509–550.
6. Schleyer, P. von R., Introduction: Aromaticity, *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, 1115–1118.
7. Gershoni-Poranne, R. ja Stanger, A., Magnetic criteria of aromaticity, *Chem. Soc. Rev.*, **2015**, *44*, 6597–6615.
8. Chen, Z.; Wannere, C. S.; Corminboeuf, C.; Puchta, R. ja Schleyer, P. von R., Nucleus-Independent Chemical Shifts (NICS) as an Aromaticity Criterion, *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 3842–3888.
9. Cyrański, M. K., Energetic Aspects of Cyclic Pi-Electron Delocalization: Evaluation of the Methods of Estimating Aromatic Stabilization Energies, *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 3773–3811.

10. Newkome, G. ja Paudler, W., *Contemporary Heterocyclic Chemistry: Syntheses, Reactions, and Applications*, John Wiley & Sons, Incorporated, United States of America, 1982. a) ss. 398–409, b) s. 14, c) s. 254, d) ss. 92–111.
11. Ouellette, R. J. ja Rawn, J. D., *Organic Chemistry Structure, Mechanism, Synthesis*, 2. painos, Academic Press, 2018, ss. 427–461
12. Kim, K. ja Jordan, K. D., Comparison of Density Functional and MP2 Calculations on the Water Monomer and Dimer, *J. Phys. Chem.*, **1994**, *98*, 10089–10094.
13. Schleyer, P. R. von ja Jiao, H., What is aromaticity?, *Pure Appl. Chem.*, **1996**, *68*, 209–218.
14. Maggini, M.; Scorrano, G. ja Prato, M., Addition of azomethine ylides to C60: synthesis, characterization, and functionalization of fullerene pyrrolidines, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 9798–9799.
15. Hamrock, S. J. ja Sheridan, R. S., Photochemical Diels-Alder addition of N-methyltriazolinedione to phenanthrene, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 5509–5512.
16. Xin, H. ja Gao, X., Application of Azulene in Constructing Organic Optoelectronic Materials: New Tricks for an Old Dog, *ChemPlusChem*, **2017**, *82*, 945–956.
17. Anderson, A. G. Jr. ja Steckler, B. M., Azulene. VIII. A Study of the Visible Absorption Spectra and Dipole Moments of Some 1- and 1,3-Substituted Azulenes^{1,2}, *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 4941–4946.
18. Michl, J. ja Thulstrup, E. W., Why is azulene blue and anthracene white? a simple mo picture, *Tetrahedron*, **1976**, *32*, 205–209.
19. Ostroverkhova, O., Organic Optoelectronic Materials: Mechanisms and Applications, *Chem. Rev.*, **2016**, *116*, 13279–13412.
20. Dong, J.-X. ja Zhang, H.-L., Azulene-based organic functional molecules for optoelectronics, *Chin. Chem. Lett.*, **2016**, *27*, 1097–1104.
21. Liu, R. S. H., Colorful Azulene and Its Equally Colorful Derivatives, *J. Chem. Educ.*, **2002**, *79*, 183.
22. Xin, H.; Hou, B. ja Gao, X., Azulene-Based π -Functional Materials: Design, Synthesis, and Applications, *Acc. Chem. Res.*, **2021**, *54*, 1737–1753.
23. Shoji, T. ja Ito, S., Azulene-Based Donor–Acceptor Systems: Synthesis, Optical, and Electrochemical Properties, *Chem. Eur. J.*, **2017**, *23*, 16696–16709.
24. Shevyakov, S. V.; Li, H.; Muthyala, R.; Asato, A. E.; Croney, J. C.; Jameson, D. M. ja Liu, R. S. H., Orbital Control of the Color and Excited State Properties of Formylated and Fluorinated Derivatives of Azulene, *J. Phys. Chem. A*, **2003**, *107*, 3295–3299.
25. Valle, J. C. del ja Catalán, J., Kasha's rule: a reappraisal, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2019**, *21*, 10061–10069.

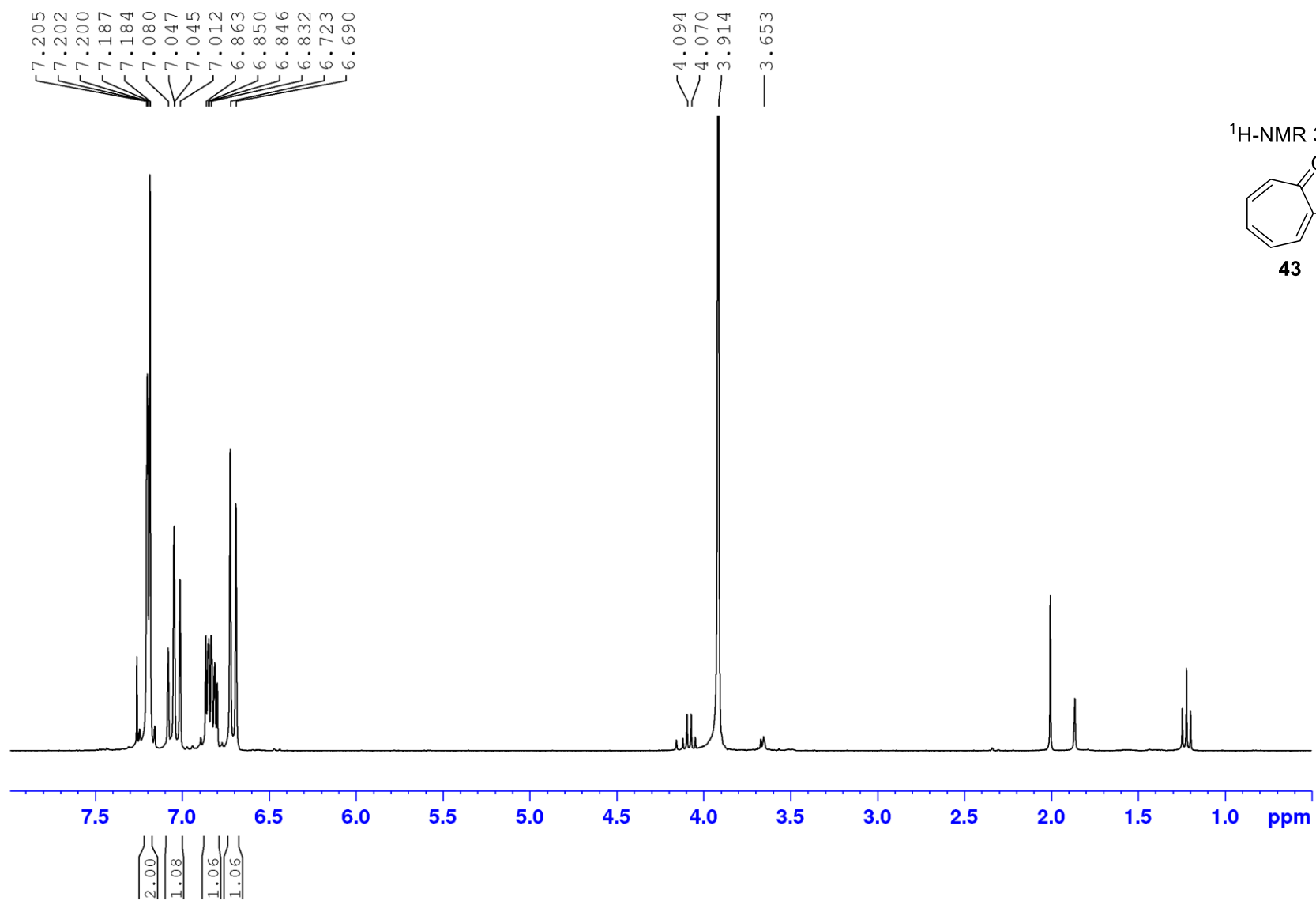
26. Anderson, A. G. ja Nelson, J. A., ELECTROPHILIC SUBSTITUTION OF AZULENE, *J. Am. Chem. Soc.*, **1950**, *72*, 3824–3825.
27. Anderson, A. G. Jr.; Nelson, J. A. ja Tazuma, J. J., Azulene. III. Electrophilic Substitution 1-3, *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, *75*, 4980–4989.
28. Ito, S.; Shoji, T. ja Morita, N., Recent Advances in the Development of Methods for the Preparation of Functionalized Azulenes for Electrochromic Applications, *Synlett*, **2011**, *2011*, 2279–2298.
29. Maekawa, H.; Honda, J. ja Akaba, R., Regioselective coupling reaction of azulene with α,β -unsaturated ketones by Mg-promoted reduction, *Tetrahedron Lett.*, **2012**, *53*, 6519–6522.
30. Lash, T. D.; El-Beck, J. A. ja Ferrence, G. M., Syntheses and Reactivity of meso-Unsubstituted Azuliporphyrins Derived from 6-tert-Butyl- and 6-Phenylazulene, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 8402–8415.
31. Machiguchi, T.; Hasegawa, T.; Yamabe, S.; Minato, T.; Yamazaki, S. ja Nozoe, T., Experimental and Theoretical Analyses of Azulene Synthesis from Tropones and Active Methylene Compounds: Reaction of 2-Methoxytropone and Malononitrile, *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 5318–5330.
32. Gümüş, S., A computational study on azaazulenes, *Heterocyc. Commun.*, **2013**, *19*, 369–373.
33. Noritaka, A., The Chemistry of Troponoids and Related Compounds, *オレオサイエンス*, **2007**, *7*, 479–486.
34. Barić, D., Utilizing the Azaazulene Scaffolds in the Design of New Organic Superbases, *ACS Omega*, **2019**, *4*, 15197–15207.
35. Lee, O.; Chen, C.-H.; Hung, C.-Y.; Chang, Y.-L. ja Chen, T.-S., Azaazulene compounds, *US Pat.*, US8492374B2, 23.7.2013.
36. Nagahara, M.; Nakano, J.; Mimura, M.; Nakamura, T. ja Uchida, K., Synthesis and Antiallergic Activity of Novel Azaazulene Derivatives, *Chem. Pharm. Bull.*, **1994**, *42*, 2491–2499.
37. Meshhal, M. M.; El-Demerdash, S. H. ja El-Nahas, A. M., A thermochemical computational study on hydroxyquinolines and their azulene analogues, *J. Mol. Struct.*, **2019**, *1183*, 70–77.
38. Ebine, S.; Takahashi, K. ja Nozoe, T., Electrophilic and Nucleophilic Substitutions of 2-Amino- and 2-Hydroxy-1,3-diazaazulenes, *BCSJ*, **1988**, *61*, 2690–2692.
39. Murata, I., Benzoylation of 1,3-Diazaazulene, *BCSJ*, **1959**, *32*, 841–844.
40. Eicher, T.; Hauptmann, S. ja Speicher, A., *The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Synthesis, and Applications*, 3. painos, John Wiley & Sons, Incorporated,

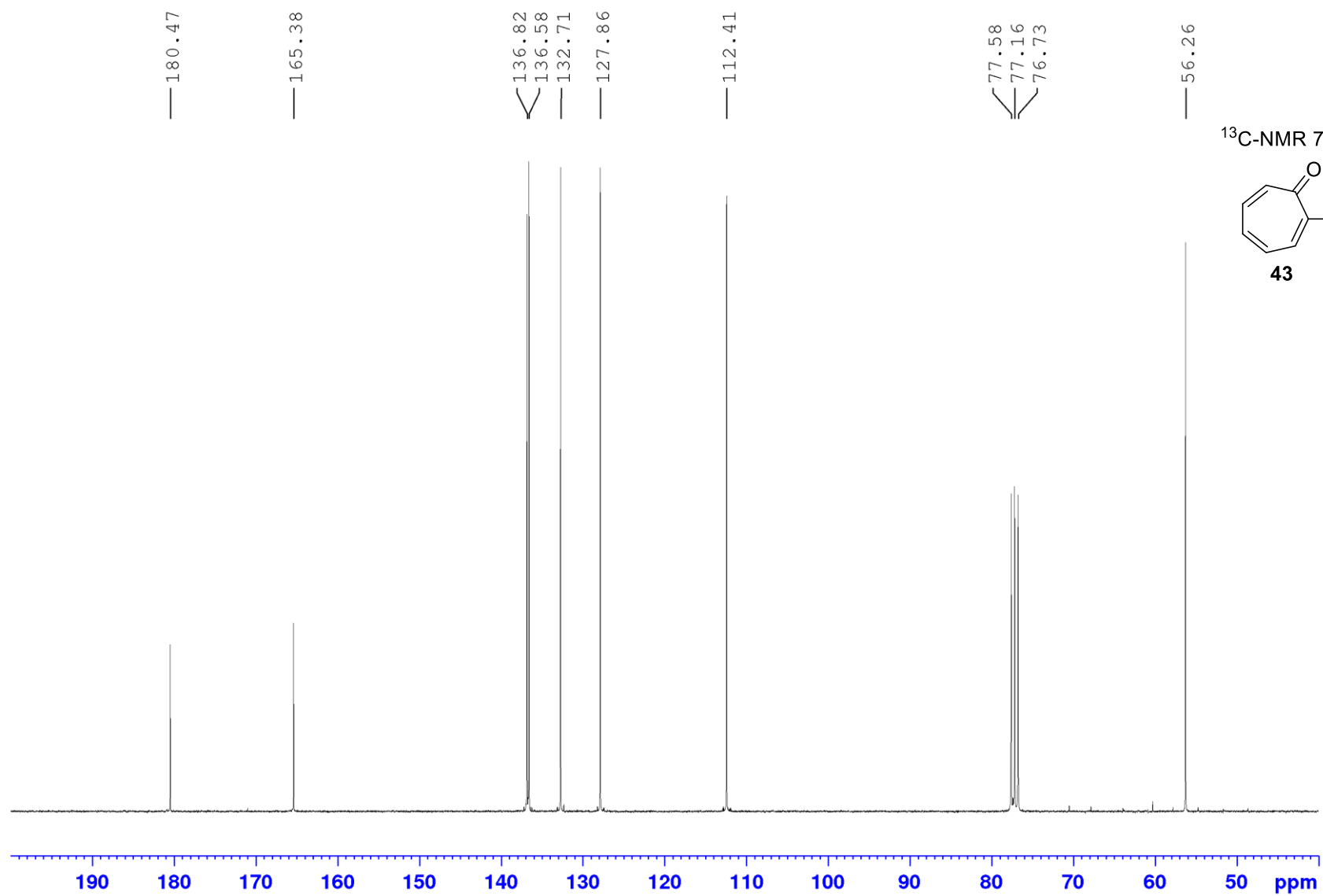
- Weinheim, Germany, 2012. a) ss. 345–380, b) ss. 108–124, c) ss. 217–228 d) ss. 236–243, e) ss. 258–264, f) ss. 125–147.
41. Richter, B., Essentials of Heterocyclic Chemistry-I, 2009, pdf-dokumentti, <https://www.scripps.edu/baran/heterocycles/Essentials1-2009.pdf> (12.12.2022).
 42. Toda, T.; Seto, S. ja Nozoe, T., The Synthesis and Electrophilic and Nucleophilic Substitution Reactions of 6-Chloro-1-azaazulan-2-ones and 2,6-Dichloro-1-azaazulenes, *BCSJ*, **1968**, *41*, 2102–2111.
 43. Schulze, B. ja S. Schubert, U., Beyond click chemistry – supramolecular interactions of 1,2,3-triazoles, *Chem. Soc. Rev.*, **2014**, *43*, 2522–2571.
 44. Baran; O'Malley ja Shenvi, Essentials of Heterocyclic Chemistry-II, 2009, pdf-dokumentti, <https://www.scripps.edu/baran/heterocycles/Essentials2-2009.pdf> (12.12.2022).
 45. Kang, C.; Korter, T. M. ja Pratt, D. W., Experimental measurement of the induced dipole moment of an isolated molecule in its ground and electronically excited states: Indole and indole-H₂O, *J. Chem. Phys.*, **2005**, *122*, 174301.
 46. Seto, S. ja Nozoe, S., Syntheses of Methyl Derivatives of 1-Azaazulene, *Proc. Jpn. Acad.*, **1956**, *32*, 765–768.
 47. Nozoe, T.; Kitahara, Y. ja Arai, T., Synthesis of 3-Phenyl-1-azazulene, *Proc. Jpn. Acad.*, **1954**, *30*, 478–481.
 48. Nozoe, T.; Mukai, T.; Takase, K.; Murata, I. ja Matsumoto, K., Reaction of Guanidine on Tropolone Methyl Ether, *Proc. Jpn. Acad.*, **1953**, *29*, 452–456.
 49. Ogura, K.; Sasaki, H. ja Seto, S., The Reaction of Aminotropones with Diketene. I. On the Synthesis of 3-Acetyl-1-azaazulenes and Related Reactions, *BCSJ*, **1965**, *38*, 306–313.
 50. Nitta, M. ja Kobayashi, T., ON THE REACTION OF *N*-VINYLIMINOPHOSPHORANES. A NOVEL ROUTE TO 1-AZAAZULENE RING SYSTEM UTILIZING AZA-WITTIG REACTION, *Chem. Lett.*, **1986**, *15*, 463–466.
 51. Kitamura, M.; Chiba, S.; Saku, O. ja Narasaka, K., Palladium-Catalyzed Synthesis of 1-Azaazulenes from Cycloheptatrienylmethyl Ketone O-Pentafluorobenzoyl Oximes, *Chem. Lett.*, **2002**, *31*, 606–607.
 52. Wentrup, C. ja Becker, J., Synthesis of 1-azaazulene and benz[a]azulene by carbene rearrangement, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 3705–3706.
 53. Abe, N.; Ishikawa, N.; Hayashi, T. ja Miura, Y., Synthesis and Some Reactions of 2-(2-Aminoanilino)cyclohepta[b]pyrroles: Leading to 5H-Cyclohepta[1',2': 4,5]pyrrolo[2,3-b][1,5]benzodiazepine, a Novel 20 π Antiaromatic System, and Cydohepta[1',2': 4,5]pyrrolo[1,2-a]benzimidazoles, *BCSJ*, **1990**, *63*, 1617–1622.

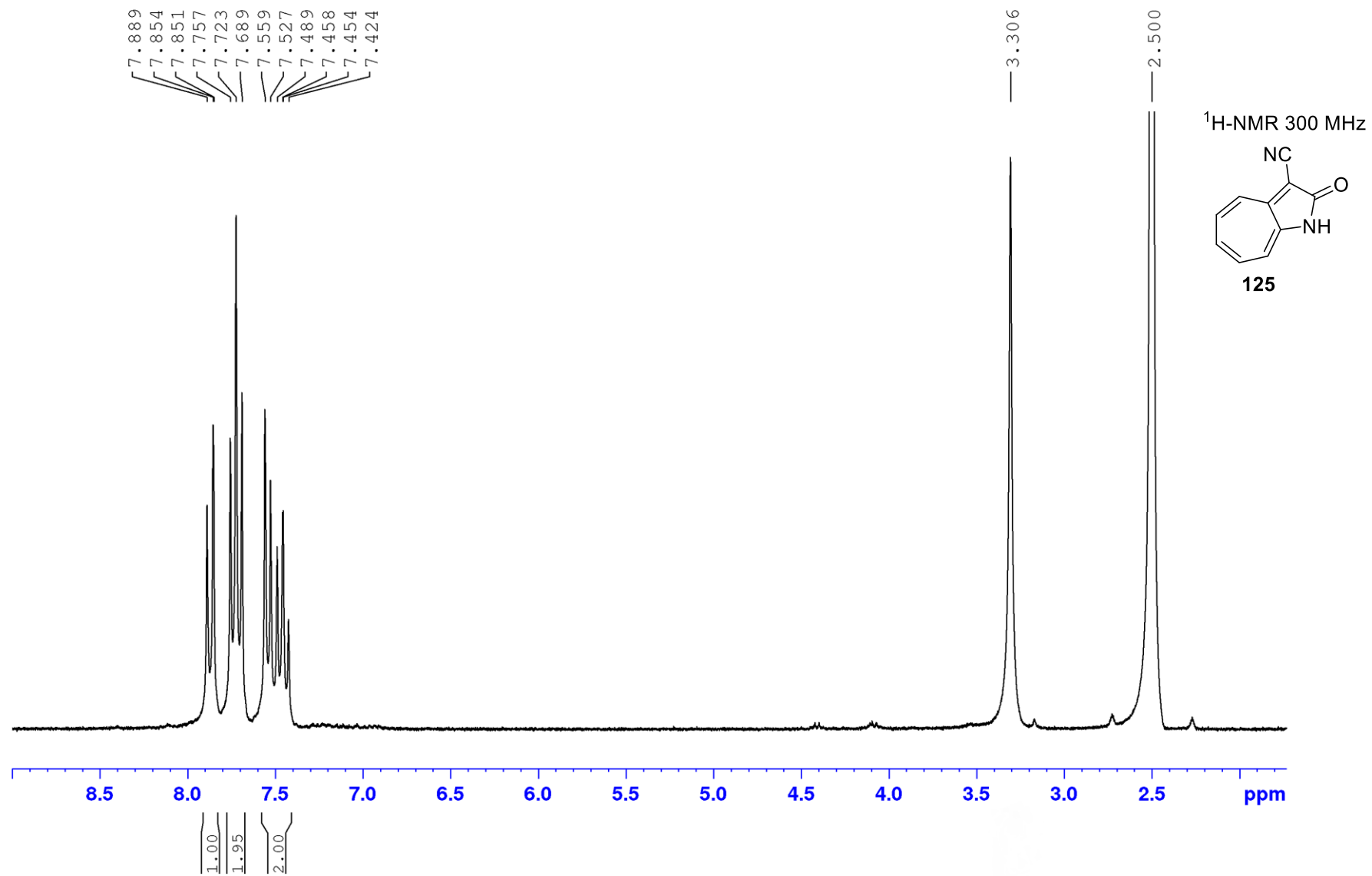
54. Seitz, G. ja The, H.-S., Amin-substituierte Cyclohepta[c]pyrrolium-Salze und 6-Amino-2-azaazulene aus Cyclohepta[c]pyrrol-6(2H)-on, *Synthesis*, **1984**, *1984*, 119–121.
55. Seitz, G. ja The, H.-S., Zur Kenntnis eines azaazulenoiden Sulfoniumylids, *Arch. Pharm.*, **1987**, *320*, 362–366.
56. Olekhnovich, E. P.; Boroshko, S. L.; Tkachenko, Yu. N.; Pozharskii, A. F.; Tsupak, E. B.; Zhadanov, Yu. A. ja Olekhnovich, L. P., 3,4-Diacetylhexane-2,5-dione—an effective synthon for synthesis of substituted azulene heteroanalogs by cyclocondensation reactions, *Russ. Chem. Bull.*, **1998**, *47*, 1553–1560.
57. Morita, M.; Hari, Y.; Iguchi, T. ja Aoyama, T., Facile synthesis of 2-azaazulenes from thiobenzoyl isocyanates using trimethylsilyldiazomethane, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *64*, 1753–1758.
58. Imafuku, K. ja Shimazu, A., Reactions of 3-acetyl-2-aminotropones and 2-acetyl-7-aminotropones with hydrazine, *J. Heterocycl. Chem.*, **1984**, *21*, 653–656.
59. Greco, C. V.; Pellegrini, F. C. ja Pesce, M. A., An approach to the synthesis of a cycloheptapyrazole (1,2-diaza-azulene), *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1972**, 1623–1625.
60. Brasen, W. R.; Holmquist, H. E. ja Benson, R. E., N,N'-Disubstituted-1-amino-7-imino-1,3,5-cycloheptatrienes, a Non-classical Aromatic System, *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 3125–3135.
61. Sun, P.; Rao, D.; Zhang, P.; Qin, Y. ja Guo, Z.-X., Protonation behaviour of 2-phenyl-1,3-diazaazulene derivatives, *Tetrahedron Lett.*, **2018**, *74*, 731–739.
62. Murata, I., 5- and 2,5-Substituted 1,3-Diazaazulenes, *BCSJ*, **1961**, *34*, 580–585.
63. Ma, X.-H.; Fu, L.-M.; Zhao, Y.; Ai, X.-C.; Zhang, J.-P.; Han, Y. ja Guo, Z.-X., Chiral crystal of a C_{2v}-symmetric 1,3-diazaazulene derivative showing efficient optical second harmonic generation, *J. Polym. Sci. B: Polym. Phys.*, **2011**, *49*, 649–656.
64. Nitta, M. ja Takayasu, T., Azulene-annulated tricyclo[4.3.1.0 1,6]deca-2,4,7-triene derivatives and their anions. A novel cycloheptatriene-norcaradiene valence isomerization in the azulene-annulated tricyclo[4.3.1.0 1,6]deca-2,4,7-triene ring system, *J. Chem. Soc., Perkin trans. 1*, **1998**, *0*, 1325–1334.
65. Nozoe, T.; Seto, S. ja Matsumura, S., Synthesis of 2-Substituted Azulenes by Nucleophilic Substitution Reactions of 2-Haloazulene Derivatives, *BCSJ*, **1962**, *35*, 1990–1998.
66. Fulmer, G. R.; Miller, A. J. M.; Sherden, N. H.; Gottlieb, H. E.; Nudelman, A.; Stoltz, B. M.; Bercaw, J. E. ja Goldberg, K. I., NMR Chemical Shifts of Trace Impurities: Common Laboratory Solvents, Organics, and Gases in Deuterated Solvents Relevant to the Organometallic Chemist, *Organometallics*, **2010**, *29*, 2176–2179.

Liitteet

- Liite 1** 2-metoksitroponin (**43**) ^1H NMR-spektri
- Liite 2** 2-metoksitroponin (**43**) ^{13}C NMR-spektri
- Liite 3** 2-karbonyyli-3-syano-1-atsa-atsuleenin (**125**) ^1H NMR-spektri
- Liite 4** 2-kloori-3-syano-1-atsa-atsuleenin (**190**) ^1H NMR-spektri
- Liite 5** 2-kloori-3-syano-1-atsa-atsuleenin (**190**) ^{13}C NMR-spektri
- Liite 6** 2-pyrrolidiini-3-syano-1-atsa-atsuleenin (**192**) ^1H NMR-spektri
- Liite 7** 2-pyrrolidiini-3-syano-1-atsa-atsuleenin (**192**) ^{13}C NMR-spektri
- Liite 8** 2-pyrrolidiini-3-syano-6-bromi-1-atsa-atsuleenin (**193**) ^1H NMR-spektri
- Liite 9** 2-pyrrolidiini-3-syano-6-bromi-1-atsa-atsuleenin (**193**) ^{13}C NMR-spektri
- Liite 10** 2-pyrrolidiini-3-syano-6,8-dibromi-1-atsa-atsuleenin (**194**) ^1H NMR-spektri
- Liite 11** 2-pyrrolidiini-3-syano-6,8-dibromi-1-atsa-atsuleenin (**194**) ^{13}C NMR-spektri
- Liite 12** 2-pyrrolidiini-3-syano-6,8-dibromi-1-atsa-atsuleenin (**194**) HSQC NMR-spektri
- Liite 13** 2-pyrrolidiini-3-syano-6,8-dibromi-1-atsa-atsuleenin (**194**) HMBC NMR-spektri
- Liite 14** 2-karbonyyli-3-syano-1-atsa-atsuleenin (**125**) IR-spektri
- Liite 15** 2-kloori-3-syano-1-atsa-atsuleenin (**190**) IR-spektri
- Liite 16** 2-pyrrolidiini-3-syano-1-atsa-atsuleenin (**192**) IR-spektri
- Liite 17** 2-pyrrolidiini-3-syano-6-bromi-1-atsa-atsuleenin (**193**) IR-spektri
- Liite 18** 2-pyrrolidiini-3-syano-6,8-dibromi-1-atsa-atsuleenin (**194**) IR-spektri







LIITE 4

