

KEMIAN LAITOS JYVÄSKYLÄN YLIOPISTO

Ketaalit

Kandidaatintutkielma ja tutkimusprojekti
29.04.2024 (hyväksymispäivä)
Sara Nikulainen



JYVÄSKYLÄN YLIOPISTO

Tiivistelmä

Tässä opinnäytetyössä tutkittiin ketaalien valmistusta syklistä ketoneista ja katekolista. Reaktioiden katalysointiin kokeiltiin sekä montmorilloniittia että *p*-tolueenisulfonihappoa. Työssä perehdyttiin ketaalien synteesin lisäksi niiden käyttöön suojausryhminä, esiintymiseen luonnossa, reaktiomekanismiin, ketonien muihin vaihtoehtoisiiin reaktioihin samoissa olosuhteissa ja siihen, miten ketaalit eroavat muista samantyyppisistä yhdisteistä. Työn kokeellisessa osiossa harjoiteltiin orgaanisen kemian työmenetelmiä, kuten orgaanisten liuottimien käyttöä, refluksointia, uuttoa, imusuodatusta ja rotavaporin käyttöä sekä orgaanisen laboratorion työturvallisuutta ketaalisynteesien kautta. Synteeseissä kiinnitettiin huomiota reagenssien käsittelyyn ja puhtauteen sekä välineiden puhtauteen ja niiden oikeaoppiseen käyttöön. Valmiiden tuotteiden puhtauksia arvioitiin IR-spektroskopiolla sekä ¹H- ja ¹³C-NMR-spektroskopiolla. Puhtaista kiteisistä tuotteista määritettiin myös kiderakenteet röntgendiffraktiolla. Lisäksi kiinteistä tuotteista mitattiin sulamispisteet ja nestemäisestä tuotteesta määritettiin taitekerroin. Tutkimuksen tuloksena saatiin valmistettua neljää eri ketaalia ja määritettyä näille ketaalisynteeseille sopivat olosuhteet.

Esipuhe

Opinnäytetyö on suoritettu Jyväskylän yliopistossa keväällä 2024 osana kemian kandidaatin tutkintoa. Opinnäytetyön kokeellinen osuus on suoritettu Jyväskylän yliopiston Kemian laitoksen orgaanisen kemian oppilaslaboratoriossa 11.03.2024-04.04.2024 välisenä aikana. Kirjalliseen osuuteen materiaali on koottu käyttäen akateemisen tiedon hankinnan periaatteita. Lähteet ovat vertaisarvioituja, tieteellisiä tekstejä, kuten tutkimusraportteja, artikkeleita tai muuta akateemista kirjallisuutta. Kuvat ovat joko omia valokuvia tai piirretty itse ChemDraw tai MarvinSketch-ohjelmalla ja tarvittaessa niihin on selkeästi merkattu lähteet tekijänoikeuksineen. Tiedonhaun ja tekstin kirjoittamisen taitoja on myös harjoiteltu XYHM1014- eli Tutkimusviestintä- ja KEMY003- eli Kemian tiedonhankinta-kursseilla, joiden suoritukseen liittyy kandidaattitutkielman kirjoittaminen. Lisäksi kandidattitutkielman avulla suoritetaan sekä sisällöllinen että kielellinen Kypsyysnäyte, joka osoittaa ajattelun kypsyyttä ja kykyä tuottaa tieteellisiä tekstejä.

Työn ohjaajana toimi Arto Valkonen. Olen kiitollinen Artolle siitä, että sain tämän aiheen itselleni, sillä olen fuksivuodesta lähtien tahtonut suuntautua orgaaniseen kemiaan ja nyt siitä tuli vihdoin totta. Haluan kiittää Artoa hänen antamasta tuesta ja palautteesta sekä saamistani neuvoista kandidiprojektin aikana. Kandidiprojektini kokeellisessa osiossa auttoivat Piia Valto, Juhani Huuskonen ja Tanja Lahtinen, joten kiitos heille. Kokeelliseen osioon liittyen kiitos myös Petri Pihkolle reagenssien lainaamisesta. Lisäksi haluan kiittää kaikkia muita Kemian laitoksen henkilökunnan jäseniä: hops-ohjaajaani, labra-assistentteja, ohjaajia, kurssien vastuuopettajia, kurssien muita professoreita, luennoitsijoita, tenttien valvojia, palautettavien töiden tarkastajia, koulutussuunnittelijaa ja uusintatenttien järjestäjiä saamastani opetuksesta, avusta, tiedosta, tuesta ja mahdollisuuksista.

Tietenkin näytän kunnioitukseni vielä kiittämällä kavereita, perheenjäseniä, sukulaisia, työkavereita ja ainejärjestöäni vertaistuesta, kuuntelemisesta, ymmärryksestä, yhteisistä muistoista ja mieleenpainuvista hetkistä viimeisen kolmen vuoden aikana. Lopuksi tahdon kiittää vielä itseäni kaikesta kovasta työstä, niistä lukuisista opiskeluun käytetyistä tunteista, sinnikkyydestä, oppimateriaaliin perehtymisestä, omaehtoisesti tehdyn tutkimuksen määrästä, lasketuista laskuista, korjatuista virheistä sekä uusien tietojen ja taitojen oppimisesta.

Sisällysluettelo: korjaa!

Tiivistelmä	iii
Esipuhe	iv
Sisällysluettelo	v
Käytetyt lyhenteet	viii
1. Johdanto	1
2. Lähtöaineet	1
3. Ketaalien valmistus	2
4. Ketaalien käyttö suojaryhminä	4
5. Ketaalien käänteissynteesi ja hajoaminen	5
6. Ketaalien muodostumisen kanssa kilpailevat reaktiot	7
6.1 Nukleofiilinen substituutio.....	7
6.2 Enolireaktiot.....	7
6.3 Aldolireaktiot ja kondensaatio	7
7. Ketaalien muita ominaisuuksia	8
7.1 Kineettiset ja termodynaamiset tuotteet.....	8
7.2 <i>Cis-trans</i> -isomeria.....	9
7.3 Enantiomeerien muodostuminen.....	9
7.4 Konformeerien muodostuminen	10
8. Katalyytin toimintaperiaate	11
9. Ketaalien synteesireaktiot	11
9.1 Syklopentanoni ja katekoli.....	11
9.2 Vaihtoehtoinen synteesireitti.....	12
9.3 Sykloheksanoni ja katekoli	12
9.4 Sykloheptanoni ja katekoli.....	12
9.5 Adamantanoni ja katekoli	12

10. Työn tavoite	13
11. Käytetyt reagenssit	13
12. Työmenetelmät	14
12.1 Refluksointi.....	14
12.2 Uutto.....	15
12.3 Suodatus	16
12.4 Liuottimen haihdutus	16
12.5 Uudelleenkiteytys.....	17
13. Suoritetut reaktiot	17
13.1 KSF	17
13.1.1 Syklopentanoni ja katekoli	17
13.1.2 Sykloheksanoni ja katekoli.....	18
13.1.3 Sykloheptanoni ja katekoli	18
13.2 <i>p</i> -TSA.....	19
13.2.1 Syklopentanoni ja katekoli	19
13.2.2 Sykloheksanoni ja katekoli.....	19
13.2.3 Sykloheptanoni ja katekoli	20
13.2.4 Adamantanoni ja katekoli.....	21
14. Laitetiedot	21
14.1 IR-spektroskopia	21
14.2 NMR-spektroskopia	21
14.3 Sulamispistelaite	22
14.4 Rotavapori.....	22
14.5 Refraktometri	22
14.5 Röntgendiffraktio	22
15. Tulokset	22

16. Yhteenveto	25
17. Synteesiohjeet ja spektridata	26
Kirjallisuusluettelo	28
Liitteet	29
LIITE 1: IR-spektrit	30
LIITE 2: ¹ H-NMR-spektrit.....	32
LIITE 3: ¹³ C-NMR-spektrit	34
LIITE 4: Kiderakenne- ja hienonnisparametrit	36

Käytetyt lyhenteet

^{13}C -NMR = hiilen ydinmagneettinen resonanssi

cm^{-1} = aaltoluku

C=O-ryhmä = karbonyyliryhmä

^1H -NMR = vedyn ydinmagneettinen resonanssi

IR = infrapunasäteily

KSF = montmorilloniittisavi

NADH = nikotiiniamidiadeniinidinukleotidi

mbar = millibaari, paineen yksikkö

mmol = millimooli, ainemäärän yksikkö

OH-ryhmä = hydroksyyliiryhmä

pH = happamuus

ppm = miljoonasosa

p-TSA = *para*-tolueenisulfonihappo

R = sivuketju, etuliitteenä tarkoittaa enantiomeeriä, jossa substituenttien prioriteettijärjestys on myötäpäivään

S = etuliitteenä tarkoittaa enantiomeeriä, jossa substituenttien prioriteettijärjestys on vastapäivään

SiO_2 = silikageeli

rpm = kierrokset minuutissa, pyörimisnopeuden yksikkö

W = watti, tehon yksikkö

Å = ångström, aallonpituuden yksikkö

1. Johdanto

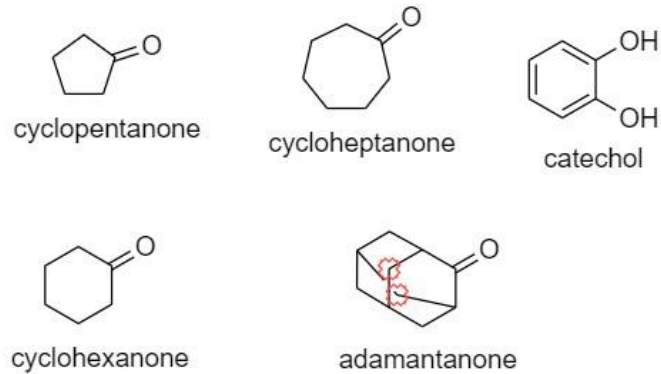
Tässä tutkielmassa perehdytään orgaaniseen kemiaan. Orgaaninen kemia on kuitenkin hyvin laaja käsite, minkä vuoksi aihe on rajattu syklisiin ketaaleihin ja niiden synteesiin. Ketaalit ovat ketonien johdannaisia, jotka ovat muodostuneet alkoholin tai fenolin ja ketonin välisessä reaktiossa.¹ Tässä työssä keskitytään syklisten ketaalien valmistukseen kahdenarvoisen fenolin, katekolin ja syklisten ketonien, kuten syklopentanonin, sykloheksanonin ja sykloheptanonin avulla. Ketaalien tutkiminen on tärkeää, koska aiheesta ei ole olemassa juurikaan uutta tutkimusta viime vuosilta ja se edistää myös ketaalien käyttökohteiden turvallisuutta. Lisäksi tieto ketaalien käytöstä suojaryhminä on merkittävä muiden orgaanisten synteesien kannalta. Siksi työn tavoitteena on ymmärtää ketaalien muodostumismekanismi sekä välttää vaihtoehtoisten tuotteiden muodostuminen reaktioolosuhteiden valinnalla, puhtaiden lähtöaineiden käytöllä ja oikealla katalyytillä. Työn kokeellisessa osassa opitaan työelämätaitoja, kuten laboratoriotyöskentelyä, projektin hallintaa, tiedonhakua, työn suunnittelua ja aikatauluttamista sekä tulosten raportointia. Työssä käytetään analyysimenetelmistä IR-, ¹³C-NMR ja ¹H-NMR-spektroskopiaa, kiderakenneanalyysiä sekä sulamispisteen määrittystä tuotteen puhtauden varmistamiseksi.

2. Lähtöaineet

Syklinen ketoni on renkaanmuotoinen hiilivetyketju ja funktionaalisena ryhmänä karbonyyliryhmä. Ketoneissa karbonyyliryhmä sijaitsee ketjun keskellä, mikä erottaa ne aldehydeistä, joissa sama funktionaalinen ryhmä on ketjun päässä. Ketonit voivat olla suoraketjuisia tai syklisiä ja niiden muodostamat ketaalit alifaattisia tai aromaattisia riippuen siitä millaisen fenolin tai alkoholin kanssa ne reagoivat. Työssä lähtöaineena käytettävät syklopentanoni, sykloheksanoni, sykloheptanoni ja adamantanoni ovat kaikki syklisiä ketoneja ja kaikki tässä työssä muodostuvat ketaalit ovat aromaattisia niiden sisältämän bentseenirenkaan takia.

Lähtöaineena toimivia ketoneja hyödynnetään monipuolisesti eri aloilla. Syklopentanonia käytetään hajusteissa, tuholaistorjunnassa ja räjähteiden valmistuksessa.² Sykloheksanonia käytetään Nylonin valmistuksessa ja muissa polymeerireaktioissa.³ Sykloheptanonia käytetään lääkeaineiden synteseissä ja polymeeriteollisuudessa.⁴ Adamantanonia käytetään esimerkiksi polttoaineissa ja polymeerien valmistuksessa.⁵ Muita tunnettuja ketoneja ovat esimerkiksi kamferi ja asetoni.¹ Toinen lähtöaineista, katekoli on puolestaan fenoli, jossa on kaksi OH-ryhmää. Katekoli on bentseenijohdannainen, sillä sen runkona on bentseenirengas. Katekolia käytetään maatalouskemikaalina, lääkkeiden valmistuksessa ja tuholaistorjunnassa.⁶ Myös liuottimena käytettävä tolueni on bentseenijohdannainen. Tolueneissa funktionaalisena ryhmänä on

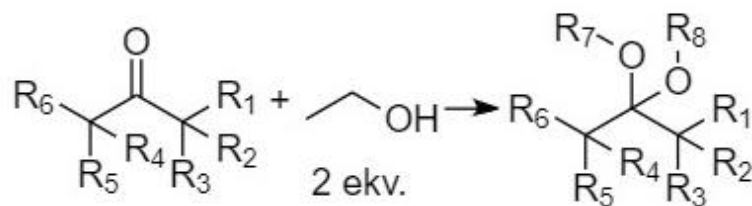
metyyliiryhmä. Katalyyttinä käytettävä KSF-savi on tarkemmin sanottuna montmorilloniittipolymeeri ja toimii happamana katalyyttiä. Toinen käytetty katalyytti *p*-TSA on bentseenijohdannainen ja toimii KSF-saven tapaan happamana katalyyttinä.⁷ Lähtöaineet, katalyyttejä ja liuotinta lukuun ottamatta on piirretty kuvaan 1.

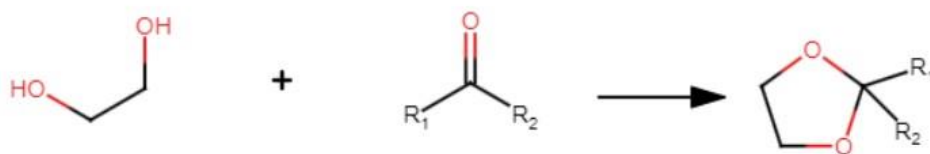


Kuva 1: Lähtöaineet²⁻⁶

3. Ketaalien valmistus

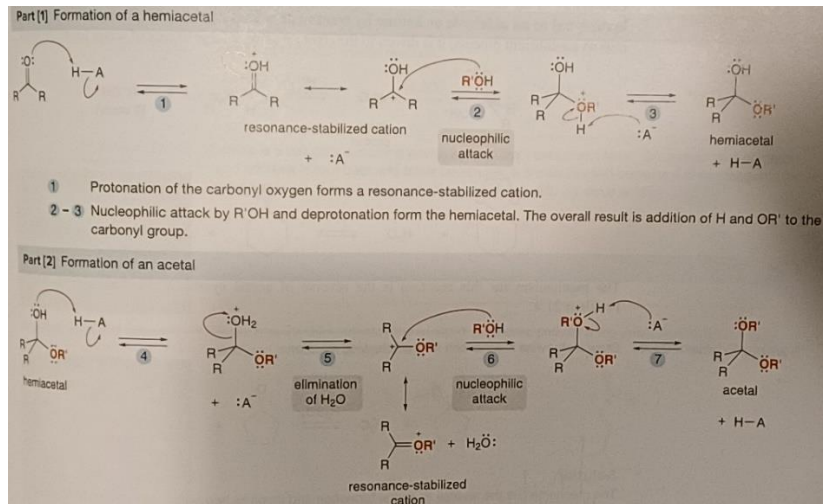
Smithin ja Marchin kirjassa⁷ esille tullut ketjumaisten ketaalien yleinen muodostumisreaktio on esitetty kuvassa 2 ja siitä huomataan, että reaktion lähtöaineena toimivat alkoholi ja ketoni.⁷ Kuvassa 3 nähdään Smithin ja Vollmer-Snarrin¹ kirjassa esitetty syklisten ketaalien yleinen muodostumisreaktio, jossa lähtöaineena ovat syklinen ketoni ja fenoli. Toisin sanoen, muodostunut ketaali voi olla ketjumainen tai syklinen riippuen lähtöaineiden rakenteesta. Kaikki ketaalit muodostuvat Smithin ja Marchin⁷ kirjan mukaan kuitenkin samalla mekanismilla, kun kaksi ekvivalenttia alkoholiryhmiä reagoi ketonin karbonyyliryhmän eli ketoryhmän kanssa. Kaksi ekvivalenttia alkoholiryhmiä saadaan joko kahdenarvoisesta alkoholista tai muuttamalla seossuhdetta. Toisin sanoen alkoholin ja ketonin seossuhde voi vaihdella lähtöaineiden mukaan. Seossuhteesta riippumatta reaktion sivutuotteena syntyy vettä.⁷ Ketonin ja katekolin välisessä reaktiossa seossuhde pitäisi olla 1:1 fenoliryhmien ja C=O-ryhmien määrän perusteella.



Kuva 2: Ketjumaisten ketonien muodostuminen⁷Kuva 3: Syklisten ketaalien yleinen reaktio⁷

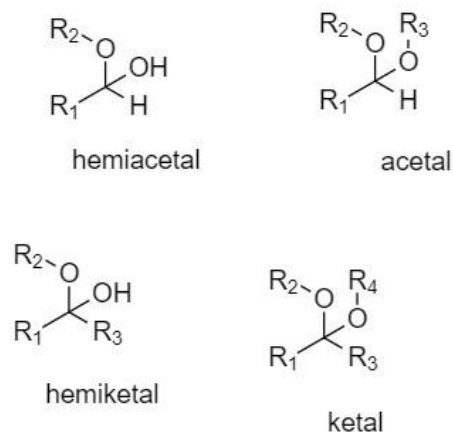
Claydenin *et al.*⁸ mukaan ketaalien muodostumismekanismi on monivaiheinen, joka voi tapahtua vain happamissa olosuhteissa, sillä emäksissä olosuhteissa ei ole tarvittua protonin luovuttajaa. Siksi ketaalien muodostumisreaktiossa käytetään hapanta eikä emäksistä katalyyttiä. Ketaalit sietävät kuitenkin emäskäsittelyä, sillä emäs muuttua ne anioniseen muotoon deprotonaatiolla. Ketaalien muodostumiselle haluttu pH voidaan säätää lisäämällä reaktioseokseen happoa tai sopivaa katalyyttiä. Happamissa olosuhteissa tapahtuu ensin hapon katalysoima protonaatio ja sitten deprotonaatio. Protonaatiossa yhdisteeseen liitetään vety ja deprotonaatiossa yhdisteestä poistetaan vety. Sama prosessi protonaatiosta ja deprotonaatiosta toistuu mekaniismissa kahdesti. Lisäksi välivaiheissa protonaation ja deprotonaation välissä tapahtuu varauksen siirtoa sekä sidosten muodostumista ja katkeamista molekyylin sisällä. Välituotteet ovat positiivisesti varautuneita ja tetraedrisiä. Varauksen takia ne reagoivat herkästi eteenpäin nukleofiilien kanssa.⁸ Lisäksi Smithin ja Vollmer-Snarrin¹ kirjan perusteella sivutuotteena syntyvän veden poisto ajaa reaktiotasapainoa ketaalien suuntaan. Ketaalien muodostuminen on siis tasapainoreaktio, jossa veden ja katalyytin läsnäolo voi saada ketaalin palautumaan takaisin lähtöaineiksi.⁷

Kuvassa 4 on esitetty Smithin ja Vollmer-Snarrin¹ kirjan mekanismi happokatalysoidulle asetaalin muodostumiselle. Happokatalysoidun ketaalin muodostumismekanismi on sama, mutta vedyn tilalla on toinen sivuketju. Jos ketoni reagoi vain yhden alkoholiryhmän kanssa, muodostuu hemiketaali eli reaktio pysähtyy välituotteeseen. Samalla tavalla, jos asetaali reagoi vain yhden alkoholiryhmän kanssa, syntyy hemiasetaali eikä se reagoi enää eteenpäin. Jos asetaalin tai ketaalin muodostumisessa syntyy rengas, muodostuu syklinen yhdiste.



Kuva 4: Muodostumismekanismi¹ Copyright ©McGraw-Hill Education/Jill Braaten ja ©Daniel C. Smith

Kuvassa 5 nähdään Claydenin *et al.*⁸ kirjan mukainen havaintokuva hemiketaalien, hemiasetaalien, ketaalien ja asetaalien rakenteista. Ketaalien muodostuminen on hitaampaa kuin asetaalien, sillä ne ovat sterisesti estyneempiä ja stabiilimpia kuin asetaalit. Ketonien ja sitä kautta ketaalien stabiilius johtuu siitä, että kaksi sivuketjua jakaa positiivisen osittaisvarauksen tasaisemmin kuin aldehydien yksi sivuketju ja vety. Stabiiliutensa takia ketaalit ovat vähemmän reaktiivisia kuin asetaalit ja vaativat usein korkeammat lämpötilat muodostuakseen.¹

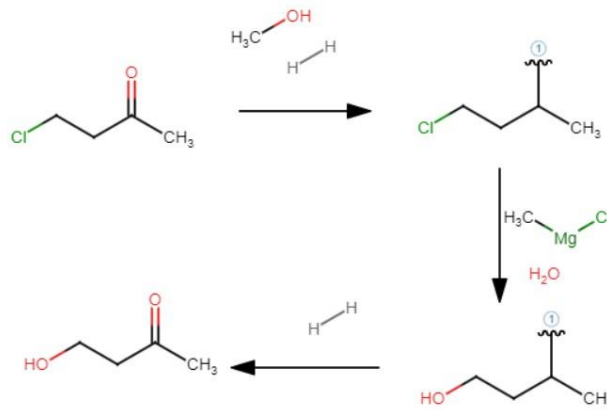


Kuva 5: Hemiasetaalit, hemiketaalit, ketaalit ja asetaalit⁸

4. Ketaalien käyttö suojaryhminä

Claydenin *et al.*⁸ mukaan suojausryhmien tarkoitus on suojata tiettyä funktionaalista ryhmää reaktiossa ja säästää se jatkokäsittelyä varten tai säilyttää se reagoimattomana. Suojausryhmällä

kohdistetaan reaktio tiettyyn kohtaan yhdistettä ja voidaan vaikuttaa siihen, tapahtuuko esimerkiksi nukleofiilinen additio vai happoemäsreaktio. Nukleofiilisessä additiossa yhdisteeseen liitetään vettä ja happoemäsreaktiossa tapahtuu protonin eli vedyn siirto. Jos yhdisteessä on useampi reagoiva funktionaalinen ryhmä, voidaan suojauksella tehdä reaktio esimerkiksi ensin steerisesti estyneempään kohtaan ja jatkaa reaktiota eteenpäin suojausryhmän poiston jälkeen reaktiivisempaan kohtaan. Yleisempää kuitenkin on, että suojausryhmän poistamisen jälkeen yhdisteelle ei tehdä enää mitään. Toisin sanoen suojausryhmän toimintaperiaate on se, että ensiksi suojausryhmä kiinnittyy suojattavaan ryhmään, jonka jälkeen suoritetaan reaktio toiseen kohtaan ja lopuksi suojausryhmä irrotetaan.⁸ Kuvassa 6 on kuvattu Claydenin *et al.*⁸ mukainen suojausryhmän toimintaperiaate.



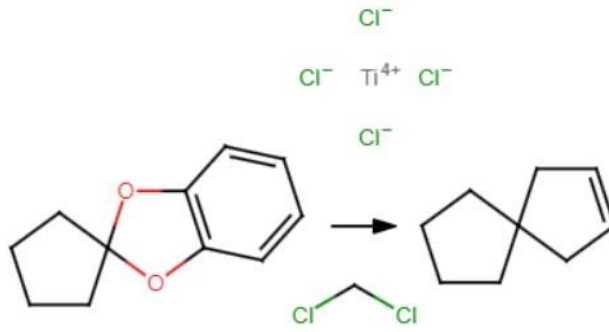
Kuva 6: Suojausryhmän käyttö⁸

Smithin ja Marchin⁷ mukaan ketaalit ovat hyviä suojausryhmiä niiden suuren koon ja steerisen esteen takia, sillä näiden ominaisuuksien takia ne tarjoavat vahvan suojan suojattavalle funktionaaliselle ryhmälle. Ketaalien liittyminen on reversiibeli reaktio, mikä on tärkeää suojausryhmän irrottamisen kannalta. Ketaalit ovat myös hyviä lähteviä ryhmiä, mikä edistää niiden irtoamista suojattavasta ryhmästä.⁷

5. Ketaalien käänteissynteesi ja hajoaminen

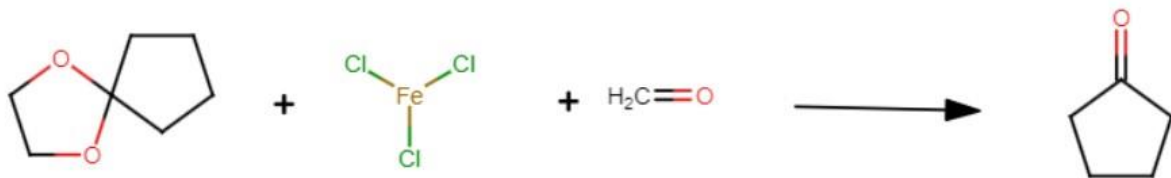
Galyn *et al.*⁹ tutkimuksessa ketaalien synteesi takaisin lähtöaineiksi tehtiin kaksivaiheisella reaktiolla, joka toteutettiin kokonaan inerteissä kaasuolosuhteissa typpikaasun avulla. Ensimmäisessä vaiheessa lämpötila laskettiin -90 ja -45°C välille refluksoiden seosta samalla 20 h ajan. Ensimmäisen vaihe toteutettiin dikloorimetaaniliuotuksessa ja titaniumtetrakloridikatalyytin avulla. Dikloorimetaanin tilalla olisi voitu käyttää nitrometaania.⁹ Toisessa vaiheessa hyödynnettiin Grubbsin katalyyttiä dikloorimetaaniliuotuksen avulla. Grubbsin katalyytti on ruteniumin ja

karbeenin muodostama organometallikompleksi. Lämpötila oli toisessa vaiheessa 20°C ja refluksointiaika 24 h.⁹ Chandrasekharin ja Shrinidhin¹⁰ mukaan ketaalien retrosynteesi voidaan tehdä myös kloraalihydraatin avulla heksaanin toimiessa liuottimena inertissä kaasussa lämmittämällä seosta puolituntia 25°C. Saanto oli 83 %.¹⁰ Galyn *et al.*¹⁰ tutkimuksen reaktio on esitetty kuvassa 7.



Kuva 7: Ketaalien hajoaminen⁹

Fadelin *et al.*¹¹ tutkimus kertoo, kun ketaalia lämmitetään 20°C 5 minuuttia formaldehydissä ja rauta(III)kloridin toimiessa katalyyttinä, saadaan se hajoamaan. Työssä suodatettiin tuote silikageelin läpi. Saanto oli 90 %.¹¹ Ketaalien hajoaminen voidaan tehdä myös yksinkertaisesti ammoniakilla tai rikkihapolla. Ammoniakki on vahva emäs, joka deprotonoi ketaalin niin voimakkaasti, että se hajoaa. Rikkihappo puolestaan hajottaa orgaanista ainesta tehokkaasti dehydraation eli veden poiston avulla.¹ Fadelin *et al.*¹¹ mukainen hajoamisreaktio on esitetty kuvassa 8.



Kuva 8: Ketaalien käännteissynteesi¹¹

6. Ketaalien muodostumisen kanssa kilpailevat reaktiot

6.1 Nukleofiilinen substituuatio

Ketaalien muodostuminen muistuttaa muita mekanismeja. Claydenin *et al.*⁸ kirjasta huomataan, että ketaalien muodostuminen on samantyyppinen reaktio substituution S_N1 -mekanismin kanssa. S_N1 -mekanismi on kaksivaiheinen, jossa ensimmäisen vaiheen jälkeen reaktion välituotteena muodostuu positiivisesti varautunut karbokationi. Sellainen syntyy myös ketaalien muodostumisessa.¹ S_N1 -mekanismi suosii sekundäärisiä ja tertiäärisiä lähtöaineita, sillä niiden muodostamat välituotteet ovat stabiilimpia kuin primääristen yhdisteiden ja metyylikationien välituotteet. Työn ketonit ovat sekundäärisiä yhdisteitä, joten S_N1 -mekanismi on mahdollinen. S_N1 -mekanismia edistää myös poolisten proottisten liuottimien tai vahvojen happojen käyttö. Proottinen liuotin pystyy vastaanottamaan tai luovuttamaan protonin sekä muodostamaan vetysidoksia. Tällaisia liuottimia ovat esimerkiksi alkoholit ja vesi.¹ Tolueeni on aproottinen liuotin, mutta reaktiossa sivutuotteena syntyvä vesi puolestaan proottinen. Muita syitä S_N1 -mekanismille on työn reaktioiden pitkä refluksointiaika ja tuotteen steerinen estyneisyys sekä hapon läsnäolo. Näin ollen on mahdollista, että työn reaktiossa syntyisi eetteri S_N1 -mekanismilla, jos ketonin muodostama karbokationi tai katekoli reagoisi happaman katalyytin kanssa niin, että spirohiilen kohdalta yhdiste ei jatkuisi eteenpäin vaan ketju katkeaisi siihen.

6.2 Enolireaktiot

Claydenin *et al.*⁸ mukaan ketoneista muodostuu ketaaleja samankaltaisella mekanismilla kuin enoleja, sillä molemmissa tapahtuu happokatalysoituna ensiksi protonaatio ja sitten deprotonaatio. Enoleissa ketonien C=O-ryhmä on muuttunut OH-ryhmäksi ja syntynyt yksi hiili-hiili-kaksoissidos. Lisäksi ketonit voivat muuttua enoleiksi keto-enolitaautomerisaation avulla. Sekä tautomerisaatiota että enolien muodostumista katalysoi happo, joten työssä on mahdollista, että ketonista muodostuu enoli happokatalyytin läsnä ollessa. Jos näin käy, reaktio tapahtuisi enolin ja katekolin välillä eikä ketonin ja katekolin välillä niin kuin pitäisi.

6.3 Aldolireaktiot ja kondensaatio

Clayden *et al.*⁸ mukaan ketonit voivat reagoida ketaalien muodostumisen sijaan aldolireaktiolla, jossa välituotteena muodostunut enolaatti muodostaa ketonin kanssa uuden hiili-hiilidoksen ja tuotteena muodostuu aldoli. Enolaatti muodostuu enolien reaktioissa deprotonaatioissa. Aldolireaktiot voivat tapahtua joko 1,2-additiolla tai 1,4-additiolla. 1,2-additio tapahtuu eniten resonanssistabiloidun karbokationin kanssa, kun nukleofiili hyökkää hiiliketjun toiseen hiileen ja johtaa kineettisen tuotteen muodostumiseen. 1,4-additio tapahtuu vähiten resonanssistabiloidun

karbokationin kanssa ja johtaa termodynaamisen tuotteen muodostumiseen. Kineettinen tuote on vähiten stabiili aldoli ja termodynaaminen tuote eniten stabiili aldoli. Aldolit reagoivat eteenpäin kondensaatioreaktiolla esimerkiksi Claisenin tai Michaelin reaktiolla. Claisenin reaktiossa hiilihiilisisidos muodostuu kahden esterin tai esterin ja karbonyyliyhdisteen, kuten ketonin välille vahvan emäksen läsnä ollessa. Claisenin reaktio noudattaa 1,2-mekanismia. Michaelin reaktiossa Michaelin luovuttaja ja Michaelin vastaanottaja reagoivat keskenään. Michaelin luovuttaja on negatiivisesti varautunut enolaatti ja Michaelin vastaanottaja on α,β -tyydyttymätön karbonyyliyhdiste. Michaelin reaktio tapahtuu 1,4-mekanismilla.⁸ Tässä tapauksessa työn reaktio-olosuhteissa todennäköisempää on 1,4-additiot, kuten Michaelin additio, sillä reaktioseoksessa voi olla läsnä enoli Michaelin vastaanottajana ja enolaatti Michaelin luovuttajana. Aldolikondensaatioreaktion tuote on α,β -tyydyttymätön karbonyyliyhdiste eikä haluttu ketaali.

Clayden *et al.*⁸ kertoo, että kondensaation yhteydessä voi tapahtua eliminaatioreaktioita, jotka voivat johtaa esimerkiksi esteröitymiseen tai polypeptidien muodostumiseen. Eliminaation E1-mekanismi on kaksivaiheinen reaktio, jossa ensin muodostuu karbokationi, joka deprotonoidaan toisessa vaiheessa. E1-mekanismi kilpailee myös S_N1 -mekanismin kanssa, sillä molemmat reagoivat sekundääristen ja tertiääristen yhdisteiden kanssa. E1-mekanismi suosii vahvoja nukleofiilejä ja S_N1 -mekanismi heikkoja nukleofiilejä. Tämän työn synteesiolosuhteissa on mahdollista, että ketonit muodostavat polypeptidiketjun E1-mekanismilla reagoidessaan katekolimolekyylien kanssa, sillä katekoli on vahva nukleofiili. Lisäksi ketonit pystyvät reagoimaan E1-mekanismilla niin, että yhdisteeseen muodostuu kaksoissidos pelkkien yksöissidoksien muodostumisen sijaan.

7. Ketaalien muita ominaisuuksia

7.1 Kineettiset ja termodynaamiset tuotteet

Ketaalien muodostumisreaktioissa tuotteena voi syntyä kineettisiä tai termodynaamisia tuotteita, lähtöaineista ja muista olosuhteista riippuen. Termodynaamiset ketaalit ovat substituoidumpia ja stabiilimpia. Niiden muodostuminen vaatii ylimäärän ketonia, pidemmän reaktioajan ja korkeamman lämpötilan verrattuna kineettisiin ketaaleihin. Kineettiset ketaalit muodostuvat alhaisemmissa lämpötiloissa nopeammin, mutta ne ovat reaktiivisempia ja vähemmän substituoituja.⁸ Tässä työssä muodostuvat ketaalit ovat termodynaamisia ketaaleja pitkän refluksointiajan, korkean lämpötilan ja ketoniylimäärän perusteella.

7.2 *Cis-trans*-isomeria

Claydenin *et al.*⁸ mukaan *cis-trans*-isomeereissä funktionaaliset ryhmät suuntautuvat renkaan tai kaksoissidokseen nähden eri tavoin. Ne voivat suuntautua tasoon päin tai tasosta pois päin. Jos molemmat samanlaiset funktionaaliset ryhmät ovat suuntautuneet samaan suuntaan, puhutaan *cis*-isomeeristä. Jos samanlaiset funktionaaliset ryhmät ovat suuntautuneet tason eri puolille, kyseessä on *trans*-isomeeri. *Trans*-isomeeri on yleensä termodynaamisesti stabiilimpi eli se muodostuu hitaammin. Toisin sanoen *cis*-isomeerin muodostuminen vaatii usein vähemmän energiaa, mutta ne reagoivat herkemmin eteenpäin. Jos erilaisia substituentteja on useampi kuin kaksi, *cis-trans*-isomeriaa ei voida käyttää. Tällöin käytetään (*E*)/(*Z*)-isomeriaa, jossa (*E*)-isomeerissä suuremman prioriteetin substituentit ovat tason eri puolilla. Vastaavasti (*Z*)-isomeerissä suuremman prioriteetin substituentit ovat kaksoissidoksen samalla puolella. Prioriteettijärjestys määräytyy sivuketjun ensimmäisen atomin perusteella.⁸ Ketaalien muodostumisessa on mahdollista muodostua *cis-trans*-isomeerejä, jos yhdisteessä on sivuketjuja. Tässä työssä ei pitäisi syntyä *cis-trans* tai (*E*)/(*Z*)-isomeerejä sivuketjujen puutteen takia.

7.3 Enantiomeerien muodostuminen

Smithin ja Vollmer-Snarrin¹ mukaan ketoneilla on tapana muodostaa enantiomeerejä reaktioissaan. Enantiomeerit ovat peilikuvaisomeerejä, joissa substituenttien paikka on sama, mutta avaruudellinen suuntautuminen on eri. Substituenttien prioriteettijärjestys määrää sen, onko kyseessä (*S*)- vai (*R*)-isomeeri. (*S*)-isomeerissä prioriteettijärjestys on vastapäivään ja (*R*)-isomeerissä myötäpäivään. (*S*)- ja (*R*)-isomeerien syntymiseen vaikuttaa se, kummalta puolelta tasoa nukleofiilinen hyökkäys tapahtuu. Jos nukleofiili hyökkää tason etupuolelta, syntyy (*S*)-isomeeri. Jos nukleofiili hyökkää tason takaa, syntyy (*R*)-isomeeri. Enantiomeerejä voi muodostua esimerkiksi silloin, jos yhdisteeseen liitetään erilainen ryhmä additiolla tai vety korvataan substituutiossa niin, että kaikki hiilen sivuketjut ovat substituution jälkeen erilaisia.¹ Lisäksi kiraaliset yhdisteet ovat enantiomeerejä. Yleensä enantiomeerien reaktioissa syntyy raseeminen seos, joka sisältää kumpaakin isomeeriä seossuhteessa 50:50. Enantioselektiivistä katalyyttiä tai nukleofiiliä käyttämällä voidaan kuitenkin saada aikaiseksi lähes pelkästään toista enantiomeeriä, jolloin suhde on esimerkiksi 99:1 tai 95:5, jolloin voidaan sanoa tuotteen olevan enantiomeerisesti puhdas. Tämä on tärkeää lääkeaineiden synteessin kannalta, sillä niiden kohdalla vain (*R*)- tai (*S*)-isomeeri on vaikuttava aine. Enantioselektiivinen reaktio voidaan toteuttaa esimerkiksi enantioselektiivisellä pelkistyksellä, joka voidaan tehdä esimerkiksi NADH-entsyymin avulla.^{1,8} Jos lähtöaineena käytettäisiin kiraalista ketonia, tuotteena voisi syntyä kiraalinen ketaali. Tässä työssä lähtöaineet

eivät ole kiraalisia, joten tuotteidenkaan ei pitäisi olla kiraalisia vaan rakenteeltaan sentrosymmetrisia. Tämä voidaan varmistaa määrittämällä yhdisteen kiderakenne esimerkiksi röntgendiffraktiolla.

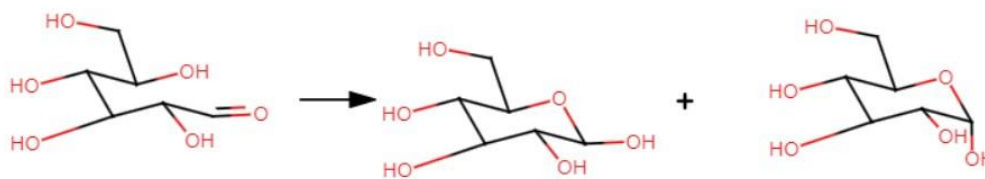
7.4 Konformeerien muodostuminen

Konformeerit ovat stereoisomerian muoto, joka liittyy yhdisteen kolmiulotteiseen rakenteeseen. Yleisiä stereoisomeeri rakenteita ovat tuoli- ja venemuoto sekä niiden välimuodot kierrevene ja puolituoli. Stereoisomeerit syntyvät rengasjännityksen ja sidosten rotaation avulla.

Kuusirengasrakenteessa eri stereokonformeereistä energeettisesti edullisin on tuolimuoto, sillä sen rengasjännitys on pienin sidosten kiertymisen ja funktionaalisten ryhmien välisen etäisyyden takia. Energiaetua lisää hiilten tasomaisuus tuolimuodossa. Kaikista epäedullisin muoto kuusirengasrakenteessa on venemuoto, sillä sen rengasjännitys on kaikista suurin ja funktionaalisten ryhmien etäisyys pienin.⁸ Konformeerejä voi esiintyä kaikissa syklisissä yhdisteissä, jotka sisältävät tyydyttyneitä rengasrakenteita. Siksi myös ketaaleilla voi tapahtua konformerisaatiota.

Konformeerejä syntyy esimerkiksi syklistaatiossa, joka tapahtuu spontaanisti molekyylien sisäisten vuorovaikutuksien vuoksi, sillä syklinen yhdiste on usein stabiilimpi kuin ketjumainen yhdiste. Syklistaatiossa syntyy α - ja β -isomeeri. α -isomeerissä korkeamman prioriteetin ryhmät pyrkivät ekvatoriaaliseen asemaan ja β -isomeerissä ne pyrkivät aksiaaliseen asemaan. α - ja β -isomeerit ovat yleensä tuolimuodossa. α -isomeeriä syntyy enemmän, sillä se on steerisesti parempi ratkaisu, sillä substituenttien vuorovaikutus toisiinsa nähden on pienempi. Substituenttien substituutio on mahdollista nukleofiilisen substituution kautta, jossa nukleofiili hyökkää joko ekvatoriaaliseen tai aksiaaliseen paikkaan. Isokokoiset ja steerisesti estyneet nukleofiilit suosivat ekvatoriaalisia substituentteja ja pienikokoiset, vähemmän steerisesti estyneet substituentit reagoivat herkemmin aksiaaliseen asemaan.⁸ Syklisissä ketaaleissa olisi mahdollista esiintyä α - ja β -konformeerejä, jos niiden sivuketjut vaihtaisivat paikkaa ekvatoriaalisen ja aksiaalisen välillä.

Hiilihydraatit muodostuvat asetaalien tai ketaalien intramolekulaarisella syklistaatiolla ja molekyylien sitoutuessa muodostuu glukosididoksia. Tunnettuja hiilihydraatteja ovat glukoosi ja fruktoosi. Fruktoosissa lähtöaineena on ketoni ja glukoosissa aldehydi.⁸ Kuvassa 9 on Claydenin *et al.*⁸ kirjan mukaisesti esitetty glukoosin syklistaatio, jossa reaktionuolen oikealla puolella ensimmäinen tuote on α -isomeeri (63 %) ja toinen tuote β -isomeeri (37 %). Fruktoosin syklistaatio toimii samalla tavalla, mutta tuotteena syntyisi ketoninen viisirengasrakenne, jonka rengas on vääntynyt hieman eri tavalla. Työssä sykloheksanonin tuotteella voi esiintyä kuitenkin samanlaista konformerisaatiota kuin glukoosilla.⁸



Kuva 9: Ketjumaisen glukoosin konformerisaatio, α - ja β -konformeerit⁸

8. Katalyytin toimintaperiaate

Yleisesti katalyyttinä voi Foglerin *et al.*¹² mukaan toimia happo tai emäs, lämmitys tai muu katalyytti esimerkiksi savi niin kuin tässä työssä. Katalyyttiä voidaan joutua käsittelemään ennen käyttöä esimerkiksi laimentamalla liuosta, lämpökäsittelyllä tai puhdistamalla. Käsitteilyn on tarkoitus joko aktivoida katalyytti tai muokata siitä reaktiolle sopiva. Katalyytti nopeuttaa kemiallista reaktiota alentamalla aktivaatioenergiaa eikä itse kulu reaktiossa. Tarkemmin sanottuna katalyytti alentaa reaktion kineettistä kynnystä. Aktivaatioenergia on energiamäärä, joka tarvitaan reaktion tapahtumiseen ja laskeminen nopeuttaa reaktiota. Jos katalyytti on samassa faasissa muiden reagenssien kanssa, se on homogeeninen katalyytti. Jos katalyytti on eri faasissa muiden reagenssien kanssa, se on heterogeeninen katalyytti.¹ Heterogeenisen katalyytin käytössä on neljä päävaihetta 1) reagoivien aineiden adsorboituminen katalyytin pintaan 2) reagoivien aineiden diffuusio katalyytin pinnalla 3) reaktio pinnan aktiivisessa kohdassa 4) tuotteiden desorptio eli poistuminen pinnalta.¹² Tässä työssä käytetään KSF-savea tai *p*-TSA:ta heterogeenisenä katalyyttinä, joka tulee poistaa reaktioseoksesta refluksoinnin jälkeen. KSF-katalyytti voidaan poistaa suodattamalla ja *p*-TSA voidaan erottaa uuttamalla. Katalyytin poistaminen on tärkeää, koska sen jättäminen liuokseen voi aiheuttaa käänteisreaktion.⁷

9. Ketaalien synteisireaktiot

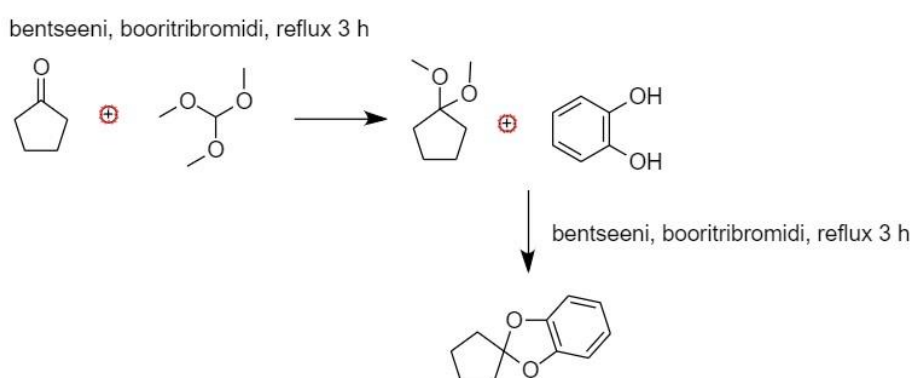
9.1 Syklopentanoni ja katekoli

Jinin ja Wangin¹³ tutkimuksessa syklopentanonin ja katekolin reaktiossa saatiin niiden muodostamaa ketaalia refluksoimalla lähtöaineita 3 h tunnin ajan bentseenissä, sulfatoidun sinkkioksidin toimiessa katalyyttinä. Saanto oli reaktiolle 82 %.¹³ Toinen vaihtoehto samalle reaktiolle esitettiin Submanyamin ja Brancon¹⁴ tutkimuksessa, jossa 10 millilitraan bentseeniä liuotettiin 1 mmol karbonyyliyhdistettä ja 1 mmol katekolia. Reaktiossa katalyyttinä oli 5 mg *p*-tolueenisulfonihappoa. Seosta refluksoitiin mikroaalloilla 400 W teholla, kunnes liuotin on haihtunut. Kiinteä jäämä liuotettiin 3 ml kuumaa dikloorimetaani-heksaania silikageelin päällä ja suodatettiin ja liuotin haihdutettiin puhtaan tuotteen saamiseksi. Tälle prosessille saanto oli 91 %.¹⁴

Lin *et al.*¹⁵ tutkimuksessa reaktio toteutettiin KSF-katalyytillä ja refluksioimalla tolueenissa 111°C. Ketonin ja katekolin suhde oli 1:1, refluksointiaika 3 h ja ainemäärät 1 mmol.¹⁵

9.2 Vaihtoehtoinen synteesireitti

Napolitanon *et al.*¹⁶ tutkimuksen perusteella ketaaleja voidaan valmistaa vaihtoehtoisen synteesin kautta ketonista ja trimetoksimetaanista, joiden reaktiotuote reagoi katekolin kanssa ketaaliksi. Reaktion molemmissa vaiheissa lähtöaineet refluksioitiin bentseenissä katalysoimalla booritribromidilla. Ensimmäisen vaiheen saanto oli 93 % ja toisen vaiheen saanto oli 87 %.¹⁶ Vaihtoehtoisen synteesin reaktio on kuvattu kuvassa 10.



Kuva 10: Vaihtoehtoinen synteesireitti¹⁶

9.3 Sykloheksanoni ja katekoli

Lin *et al.*¹⁵ tutkimuksen mukaan sykloheksanonin ja katekolin reaktio tehtiin KSF:n katalysoimana, 3 h ajan refluksioimalla tolueenissa. Ketonin ja katekolin suhde 1:3 sekä katalyytin suhde katekoliin 1:1. Reagenssien ainemäärät olivat tutkimuksessa 1 mmol ja tuotteen saanto oli 93 %.¹⁵

9.4 Sykloheptanoni ja katekoli

Sykloheptanonin ja katekolin reaktio katalysoitiin Lin *et al.*¹⁵ tutkimuksessa KSF-savella. Liuottimena toimi tolueeni, refluksointiaika oli 3 h ja ainemäärät 1 mmol. Katekolin ja ketonin suhde on 1:2 ja katalyytin suhde katekoliin 1:1. Saanto oli 64 %.¹⁵

9.5 Adamantanoni ja katekoli

Takakis *et al.*¹⁷ tutkimuksessa adamantanonin ja katekolin reaktio toteutettiin refluksioimalla 22 h bentseenissä tolueeni-sulfonihapon avulla 80°C. Saanto oli 85 %.¹⁷ Lopulta työn synteesireaktiot tehtiin soveltaen Kososen¹⁸ tutkimusta ja Colen *et al.*¹⁹ tutkimuksessa esitettyä yleistä muodostumismekanismia, joka on esitetty kuvassa 11. Sama muodostumismekanismi pätee myös

yleisesti katekolin reagoissa ketonin kanssa.¹⁹ Työssä määrät suhteutettiin Orionin patentin²⁰ mukaan *p*-TSA-reaktioissa.



Kuva 11: Ketonin yleinen reaktio katekolin kanssa¹⁹

10. Työn tavoite

Kokeellisen osion tavoite oli saada aikaiseksi vähintään 3 erilaista puhdasta ketaalia. Synteetit oli tarkoitus suorittaa ainakin syklopentanonille, sykloheksanonille ja sykloheptanonille. Työn edetessä kokeellisen osuuden tavoitteeksi muodostui löytää ketaalisynteesille sopiva seossuhde ja oikeanlaiset ainemäärät, sopiva katalyytti ja sellainen pesuliuotin, johon tuote ei liukene. Puhtaille kiteisille tuotteille oli tarkoitus tehdä sulamispistemittaus ja kiderakenneanalyysi. Nestemäiselle tuotteelle oli tarkoitus määrittää taitekerroin. Kaikille tuotteille oli tavoitteena mitata ¹H-NMR-, ja ¹³C-NMR- ja IR-spektrit.

11. Käytetyt reagenssit

Lähtöaineiden puhtausluokka oli pure- tai extra pure-laatua. Katalyyteistä KSF-savi käsiteltiin uunissa vähintään 3 h ajan vähintään 120°C, minkä tarkoituksena oli kuivata katalyytti. Toista käytettyä katalyyttiä eli *p*-TSA:ta ei tarvinnut esikäsitellä mitenkään. Reagenssit on punnittu Sartorius Extend ED224S vaa'alla, jonka virhe on 0,1 mg ja painoraja 220 g. Nestemäisten reagenssien punnitsemisessa apuna on käytetty Pasteur-pipettejä. Käytetyt reagenssit on listattu taulukkoon 1.

Taulukko 1 käytetyt reagenssit:

Reagenssi	Molekyylikaava	CAS-numero	Puhtaus	Valmistaja
Syklopentanoni	C ₅ H ₈ O	120-92-3	98 %	Riedel-de-Haën
Sykloheksanoni	C ₆ H ₁₀ O	108-94-1	98 %	Riedel-de-Haën
Sykloheptanoni	C ₇ H ₁₂ O	502-42-1	99 %	Aldrich
Adamantanoni	C ₁₀ H ₁₄ O	700-58-3	99 %	Aldrich

Katekoli	C ₆ H ₆ O ₂	120–80–9	99 %	Aldrich
Tolueeni	C ₇ H ₈	108–88–3	99,5 %	VWR
Silikageeli	SiO ₂	7631–86–9	99 %	Aldrich
KSF-savi	-	1318–93–0	99 %	Aldrich
<i>p</i> -TSA	C ₇ H ₈ O ₃ S	6192–52–5	99 %	Aldrich
Natriumhydroksidi	NaOH	1310–73–2	99 %	Aldrich
Vesi	H ₂ O	7732–18–5	-	-
Dietyylieetteri	C ₄ H ₁₀ O	60–29–7	99 %	Aldrich
Petrolieetteri	-	8030–30–6	99,5 %	VWR
Asetoni	C ₃ H ₆ O	67–64–1	99 %	Aldrich
Metanoli	CH ₃ OH	67–56–1	99 %	Aldrich
Natriumkarbonaatti	Na ₂ CO ₃	497–19–8	99 %	Aldrich

12. Työmenetelmät

12.1 Refluksointi

Tässä työssä refluksointiin käytettiin sekoitusmanttelia ja ellipsinamua. Refluksointilaitteistossa käytettiin Dean-Stark-vedenerotinta, jonka sivukaula täytettiin tolueenilla. Sivukaulaan oli tarkoitus muodostua vettä ja välivosasta oli tarkoitus virrata tolueenia poistuneen veden tilalle. Jäähdytykseen käytettiin vesikierrollista pallojäähdytintä, jonka päässä oli CaCl₂-putki, joka sitoi kosteutta. Refluksoinnin alussa kolviin punnittiin ketoni, katekoli, katalyytti ja mitattiin liuottimena käytettyä tolueenia vähintään 25 ml. Katalyyttinä käytettiin KSF-savea tai *p*-TSA:ta synteesisistä riippuen. Refluksointiaika oli 3 h KSF-saven kanssa ja 4,5 h *p*-TSA:n kanssa. Refluksoinnissa hiosten kiinnitykseen on käytetty hanarasvaa ja lämmityksen tehostamiseen foliota. Refluksoinnin jälkeen seos jäähdytettiin huoneenlämmössä. Refluksointilaitteisto on kuvattu kuvassa 12.



Kuva 12: Refluksointilaitteisto

12.2 Utto

Utto suoritettiin 250 ml uuttopupilossa voimakkaasti ravistaen *p*-TSA-katalysoitujen tuotteiden puhdistamiseksi. Pesuliuottimina käytettiin 50 ml vettä ja 50 ml 1 M NaOH-liuosta.

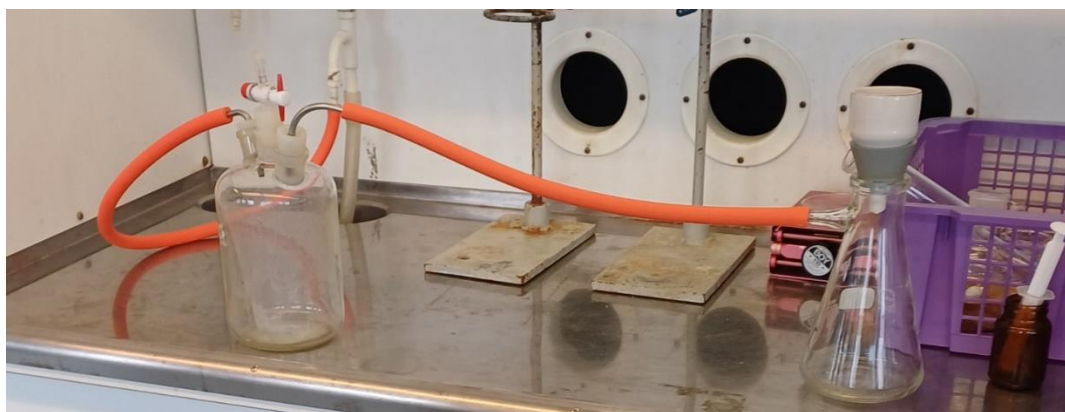
Natriumhydroksidiliuos valmistettiin punnitsemalla 2 g 10 % NaOH-liuosta 50 ml dekkaan, joka täytettiin vedellä. Utossa faasien väliin syntyi voimakas vaahdo, josta päästiin eroon seisottamalla liuosta erotussuppilossa sekä heiluttamalla ja pyörittämällä kerroksia varovasti. Vaahdon eliminointiin kokeiltiin myös ulossuolausta natriumkarbonaatilla. Uuttopupilo näkyy kuvassa 13.



Kuva 13: Uuttopupilo

12.3 Suodatus

Suodatusta käytettiin tuotteen puhdistamiseen ja kuivaamiseen. Suodatus suoritettiin liuottimen poiston ja kiteytymisen jälkeen, jolloin kiteinen tuote suodatettiin imusuodatuslaitteistolla Büchner-suppilolla fast-suodatinpaperin avulla tai sintterin läpi pesemällä tuote samalla. KSF-saven katalysoimille reaktiotuotteille käytettiin suodatuksen apuaineena silikageeliä. Pesussa kokeiltiin useita liuottimia: dietyylieetteriä, petrolieetteriä ja metanolia. Pesun jälkeen tuotetta kuivattiin imulla ennen kuin se siirrettiin kellolasille kuivumaan täysin kuivaksi. Suodatuslaitteisto on kuvassa 14.



Kuva 14: Imusuodatuslaitteisto

12.4 Liuottimen haihdutus

Tässä työssä käytettiin tisluslaitteiston sijaan rotavaporia eli pyöröhaihdutinta liuottimen poistoon. Pyörimisnopeus oli keskimäärin 120 rpm ja vesihauteen lämpötila noin 40°C. Seoksen kiehuessa voimakkaasti kierrosnopeutta laskettiin ja, jos liuotin ei meinannut poistua seoksesta, kierrosnopeutta lisättiin eli kierrosnopeutta säädeltiin tarpeen mukaan. Liuottimena käytetyn tolueenin oli tarkoitus poistua paineessa 77 mbar laitetietojen mukaan, mutta se vaihteli 60–90 mbar välillä. Tuotteen kuivaamiseksi ja puhdistamiseksi yritettiin poistaa kaikki irti lähtevä liuotin laskemalla paine niin alas kuin rotavaporilla pääsi eli noin 8–15 mbar. Käytön jälkeen rotavapori puhdistettiin asetonilla. Rotavapori näkyy kuvassa 15.



Kuva 15: Rotavapori

12.5 Uudelleenkiteytys

Uudelleenkiteytys tehtiin tavallisessa refluksointilaitteistossa manttelin ja pallojähdyttimen avulla. Uudelleenkiteytyksessä tuote liuotettu pieneen määrään petrolieetteriä ja jätetty kiteytymään joko huoneenlämpöön tai jääkaappiin tai pakastimeen synteesisistä riippuen. Uudelleenkiteytyksen tarkoituksena oli tuotteen puhdistaminen ja epäpuhtauksien poisto kiderakenteesta.

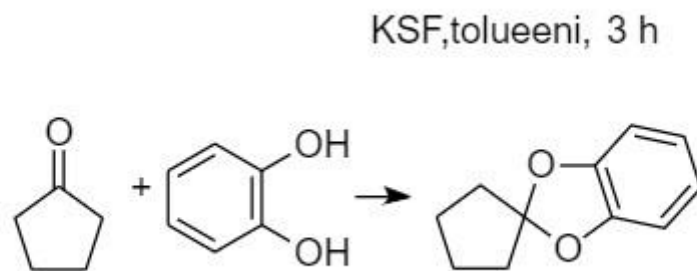
Uudelleenkiteytys ei kuitenkaan tuottanut tulosta KSF-saven synteeseissä. Siksi *p*-TSA:n synteeseissä uudelleenkiteytystä ei tehty, kun todettiin tuotteiden liukenevan petrolieetteriin. Lisäksi *p*-TSA-reaktioiden tuotteet alkoivat kiteytyä huoneenlämmössä tai jääkaapissa. Huoneenlämmössä kiteytyneiden tuotteiden kiteytymistä tehostettiin myös laittamalla ne jääkaappiin vähintään tunnin ajaksi. Jääkaapissa kiinteytyvän tuotteen kiteytymistä tehostettiin puolestaan laittamalla se pakastimeen yöksi.

13. Suoritetut reaktiot

13.1 KSF

13.1.1 Syklopentanoni ja katekoli

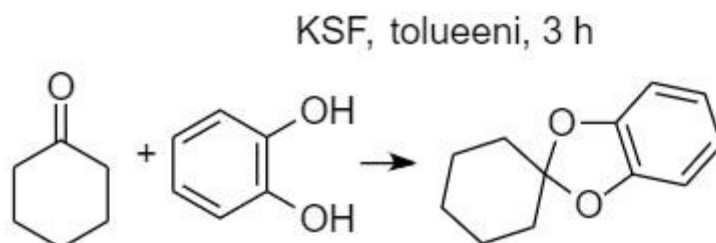
Katekolia punnittiin 0,1034 g ja syklopentanonia 0,0922 g. KSF-savea käytettiin 0,130 g. Refluksoitaessa seos muuttui harmaasta punertavaksi, mutta jäähtyessä väri hävisi eikä synteessissä muodostunut näkyviä kuplia välikappaleeseen niin kuin olisi pitänyt. Imusuodatus epäonnistui dietyylieetterin nopean haihtuvuuden takia, joten tuote suodatettu pumpulin ja suppilon avulla kolviin. Liuotin poistettu rotavaporilla, jonka aikana saatu kiinteä valkoinen tuote, vaikka tuotteen pitäisi olla neste. Raakatuotteesta mitattiin ¹H-NMR-spektri, joka osoitti, että synteesi ei ollut tapahtunut halutulla tavalla. Reaktioyhtälö on esitetty kuvassa 16.



Kuva 16: Syklopentanonin ja katekolin KSF-katalysoitu synteesi¹⁵

13.1.2 Sykloheksanoni ja katekoli

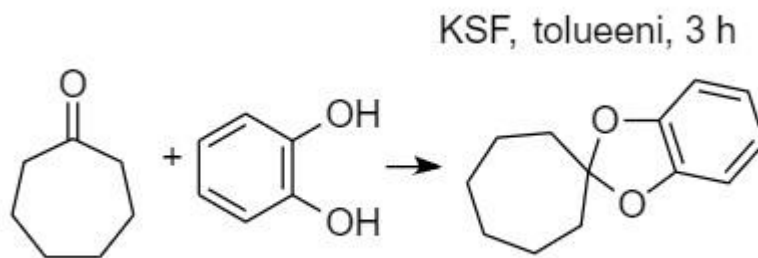
TJS-002 synteesissä katekolia punnittiin 0,22148 g, sykloheksanonia 1,18210 g ja katalyyttiä 0,2800 g. TJS-004 synteesissä KSF-savea oli 0,6240 g, sykloheksanonia 8,3046 g ja katekolia 0,6240 g. Kummassakaan ei havaittu merkittävää veden muodostumista ja molemmissa liuottimen poisto tehtiin rotavaporissa. TJS-002 synteesissä syntyi musta liuos, vaikka sen pitäisi olla keltaoranssia tai kirkasta. TJS-004 tuote kuohui rotavaporissa todella voimakkaasti: syyksi epäilty kolvin tiskiainejäämiä. Raakatuotteista mitattiin ¹H-NMR-spektrit, jotka osoittivat, että synteesit eivät olleet tapahtuneet niin kuin piti. Reaktioyhtälö on esitetty kuvassa 17.



Kuva 17: Sykloheksanonin ja katekolin KSF-katalysoitu reaktio¹⁵

13.1.3 Sykloheptanoni ja katekoli

KSF-savea punnittu 0,2945 g, katekolia 0,1947 g ja sykloheptanonia 0,8157 g. Refluksoitaessa väri muuttunut ruskeasta kirkaaksi ja pohjalla havaittu ruskeaa sakkaa. Ei havaintoa veden muodostumisesta tai kuplista. Suodatettu imulla savi pois silikageelin läpi sintterin avulla. Liuotin poistettu rotavaporissa, jolloin puhdas tuote ollut kirkas neste. TJS-003 yritettiin uudelleenkiteyttää, mutta se ei onnistunut. Raakatuotteesta mitattiin ¹H-NMR-spektri, joka osoitti, että synteesi ei ollut tapahtunut halutulla tavalla. Reaktioyhtälö on piirretty kuvaan 18.

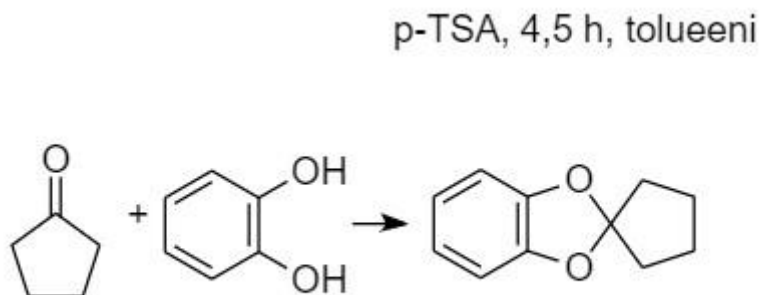


Kuva 18: Sykloheptanonin ja katekolin KSF-katalysoitu reaktio¹⁵

13.2 *p*-TSA

13.2.1 Syklopentanoni ja katekoli

Katekolia oli 5,5002 g, syklopentanonia 5,4024 g ja katalyyttiä 55 mg. Refluksoinnissa liuos muuttunut vaalean keltaisesta oranssiksi ja jäähtyessä takaisin keltaiseksi. Refluksoinnin aikana havaittiin kuplien muodostumista eli vettä oli syntynyt. Refluksoinnin jälkeen uutettu, jonka jälkeen tuote oli keltainen neste. Rotavaporilla liuotin poistettiin, jolloin saatiin oranssi neste aikaiseksi. Mitattu ¹H-NMR-spektri TJS-006 (Liite 2), ¹³C-NMR-spektri (Liite 3) ja IR-spektri TJS-006 (Liite 1). Reaktioyhtälö on kuvattu kuvassa 19. Sulamispisteen todettu olevan alhainen laittamalla tuote pakastimeen, minkä takia tuotteelle 1 ei valitettavasti pystytty määrittämään kiderakennetta.

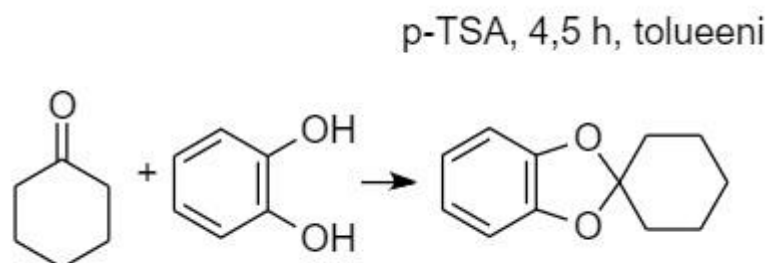


Kuva 19: Katekolin ja syklopentanonin *p*-TSA-katalysoitu reaktio¹⁸⁻²⁰

13.2.2 Sykloheksanoni ja katekoli

TJS-005 synteesissä on käytetty katekolia 5,0089 g, sykloheksanonia 6,3965 g, *p*-TSA:ta 51 mg ja annettu refluksoitua 4,5 h. Refluksoinnissa liuos muuttunut oranssista punaiseksi ja jäähtyessä keltaiseksi sekä vettä muodostunut välisoaan kuplina. Synteesin jälkeen raakatuote uutettiin ja liuotin poistettiin rotavaporilla. Tuote suodatettiin talteen imulla, pestiin varovasti petrolietterillä ja

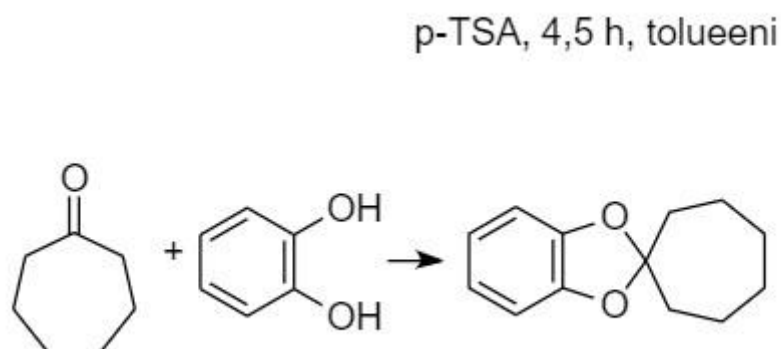
kuivattiin vetokaapissa. Lopputuloksena saatiin kiteinen valkoinen tuote, josta mitattiin sulamispiste, IR-, $^1\text{H-NMR}$ - ja $^{13}\text{C-NMR}$ -spektrit. IR-spektri on liitteessä 1, $^1\text{H-NMR}$ -spektri liitteessä 2 ja $^{13}\text{C-NMR}$ -spektrit liitteessä 3. Tuotteelle määritetty kiderakenne, jonka tiedot löytyvät liitteestä 4 (tuote 2). Reaktioyhtälö piirretty kuvaan 20.



Kuva 20: Sykloheksanonin ja katekolin *p*-TSA-katalysoitu reaktio¹⁸⁻²⁰

13.2.3 Sykloheptanoni ja katekoli

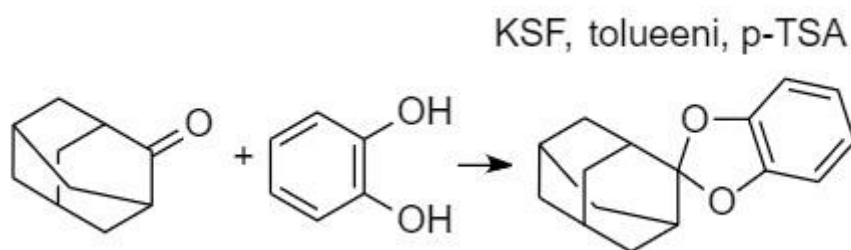
TJS-007 synteesissä *p*-TSA:ta on punnittu 52 mg, sykloheptanonia 7,0427 g ja katekolia 5,5162 g. Refluksoinnin aikana liuos muuttunut kirkkaasta punaiseksi ja jäätyessä oranssiksi. Refluksoinnissa havaittu veden muodostumisen välikappaleen tolueenin harmaantumisena sekä kuplien ja vesikerroksen muodostumisena. Uutettu, liuotin poistettu rotavaporilla ja tuote kuivattu kellolasilla. Puhdas tuote oli valkoista. Valmiista TJS-007 tuotteesta määritettiin IR-, $^1\text{H-NMR}$ - ja $^{13}\text{C-NMR}$ -spektrit sekä sulamispiste ja kiderakenne (tuote 3). Kiderakenteen tarkemmat tiedot löytyvät liitteestä 4. IR-spektri on kuvattu liitteessä 1, $^1\text{H-NMR}$ -spektri liitteessä 2 ja $^{13}\text{C-NMR}$ -spektrit liitteessä 3. Reaktioyhtälö on piirretty kuvaan 21.



Kuva 21: Sykloheptanonin ja katekolin *p*-TSA-katalysoitu reaktio¹⁸⁻²⁰

13.2.4 Adamantanoni ja katekoli

Ainemäärät suhteutettiin adamantanonin määrään, jota oli jäljellä 1,5565 g, josta kaikki hyödynnettiin reaktiossa. Näin ollen katekolia punnittiin 1,3884 g ja *p*-TSA:ta 25 mg. Refluksoinnissa liuos muuttui valkoisesta kirkkaaksi. Jäähdytyksen jälkeen seos uutettiin uutuosuppilossa, jolloin se alkoi kiteytyä valkoiseksi sakaksi. Tuote pelastettiin kaatamalla tuote uutuosuppiloon yläkautta imusuodatuksen läpi ja suodattamalla myös jätedekan vesifaasi varmuuden vuoksi. Näistä tuote otettiin talteen kahdelle kellolasille kuivumaan. Kolviin jäänyt tuote liuotettiin uudestaan tolueniin ja poistettiin liuotin rotavaporilla. Liuottimen poiston jälkeen tuote kiteytynyt huoneenlämmössä. Kaikki kolme näytettä olivat kiinteitä ja valkoisia. Kaikista näytteistä mitattiin IR-spektri, sulamispiste sekä ¹H- ja ¹³C-NMR-spektrit, joista valittu parhaat puhtauden perusteella. IR-spektri löytyy liitteestä 1, ¹H-NMR-spektri liitteestä 2 ja ¹³C-NMR-spektrit liitteestä 3. Reaktioyhtälö on piirretty kuvaan 22.



Kuva 22: Adamantanonin ja katekolin *p*-TSA-katalysoitu reaktio¹⁸⁻²⁰

14. Laitetiedot

14.1 IR-spektroskopia

IR-spektrit mitattiin Bruker Tensor 27-laitteella OPUS-ohjelmalla. Mittaukset tehtiin laitteen käyttöohjeen mukaan. Näytettä pipetoitiin pisaran verran tai aseteltiin spaattelin kärjellinen laitteelle mittausta varten. Näyteasetin putsattiin etanolilla käytön jälkeen.

14.2 NMR-spektroskopia

¹H ja ¹³C NMR-spektrit mitattiin Bruker Avance III HD 300 MHz -spektrometrillä käyttäen liuottimena deuterioitua kloroformia (CDCl₃). Spektrien kemialliset siirtymät kalibroitettiin deuterioimattoman kloroformin jäännössiinaaleihin, jotka olivat 7.26 (¹H) ja 77.0 ppm (¹³C). Mittaukset suoritettiin laitteen käyttöohjeen mukaisesti. Osassa mittauksia ilmeni ongelmia shimmauksessa ja näytteen lukkiutumisessa.

14.3 Sulamispistelaite

Kiinteiden ja puhtaiden tuotteiden sulamispisteen määrittämiseen käytettiin Büchi Melting Point B-540-laitetta. Tuotetta asetettiin kapillaariin ja syötettiin sen sisällä laitteeseen. Sulamispisteen määrittämisessä käytettiin aloituspisteenä 30°C ja lopetuspisteenä 75°C sykloheksanonin ja sykloheptanonin tuotteille. Adamantanonin tuotteelle käytettiin ensin samaa väliä kuin edellä ja sen jälkeen nostettiin lämpötilaväli 75–285°C.

14.4 Rotavapori

Liuottimen poistossa käytetty rotavapori koostui vesikierojärjestelmällisestä VWR IKA-rungosta, VWR IKA RV 10 basic 20–270 rpm pyörittimestä, VWR IKA HB 10 basic vesihauteesta, Büchi Vacuum Controller V-850 paineen ohjauspaneelistä ja Büchi Vacuum Pump V-700 vakuumpumpusta. Runkoon kiinnitettiin kolme kolvia: yksi raakatuote kolvi ja kaksi jätteenkeruukolvia. Raakatuotekolvin ja rungon välissä käytettiin välikappaletta liuottimen haihdutuksessa estämässä seoksen voimakasta kiehumista. Keruukolveihin kertynyt liuotin hävitettiin jätteisiin.

14.5 Refraktometri

Syklopentanonin tuotteelle käytettiin taitekertoimen määrittämiseen Carl Zeiss Jena 291669 refraktometriä ja taskulamppua, sillä laitteen valo oli rikki. Taitekerroin luettiin laitteen asteikolta. Laite puhdistettiin käytön jälkeen etanolilla.

14.6 Röntgendiffraktio

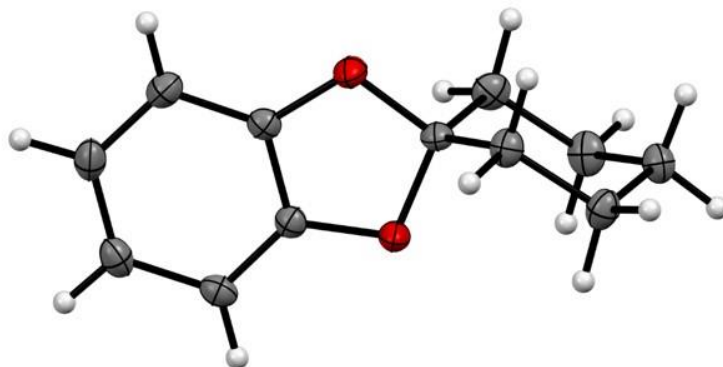
Yksikidedatasetit yhdisteille tuote 2 ja tuote 3 mitattiin Rigaku XtaLAB Synergy R ja yhdisteelle tuote 4 Rigaku SuperNova Dualflex yksikideröntgendiffraktometreillä käyttäen Cu-K α -säteilyä ($\lambda = 1.54184 \text{ \AA}$).

15. Tulokset

TJS-001 synteesi epäonnistui, sillä tuote oli kiinteää eikä nestemäistä, joten tuote 1 jäi ilman saantoa tällä yrityksellä. TJS-001 synteesissä noudatettiin alkuperäisen työohjeen mukaisia määriä, mutta todettiin, että ainemäärät olivat liian pienet. TJS-002-synteesi meni myös pieleen, joten tässä tapauksessa tuotteelle 2 ei saatu saantoa, vaikka käytettiin kaksinkertaisia ainemääriä alkuperäiseen verrattuna. Pääteltiin, että seossuhde oli väärä. Epäonnistuminen koskee myös TJS-003- ja TJS-004-synteesejä, joten niissä ei tullut saantoa tuotteille 2 ja 3. TJS-003-synteesissä käytettiin kaksinkertaisia määriä ja TJS-004-synteesissä viisinkertaisia määriä alkuperäiseen verrattuna. Kävi

ilmi, että KSF-katalyytti ei selkeästi toimi synteeseissä. Todettiin myös, että seossuhdetta ja ainemääriä tulee muuttaa. Ongelmia näissä epäonnistuneissa synteeseissä aiheutti myös tuotteen liukeneminen pesuliuottimena käytettyyn dietyylieetteriin ja uudelleenkiteytysliuottimena toimineeseen petrolieetteriin sekä suodatuksessa esille tulleet haasteet.

TJS-005-synteesissä saatiin tuotetta 2 aikaiseksi. Saanto 1,8829 g, teoreettisen saanto 9,0 g ja saantoprosentti 21 %. Sulamispisteväli 49,0–53,2°C. Pieni saanto voi johtua siitä, että käytetty sykloheksanoni ei ollut värin perusteella ollut täysin puhdasta. Siinä havaittiin kellertävä sävy, vaikka sen pitäisi olla kirkas liuos. Lisäksi tämä tuote pestiin vielä petrolieetterillä, johon se liukeni osittain ja katekolia punnittiin liian vähän vain 5 g, vaikka olisi pitänyt punnita 5,5 g. Värillisesti tuote oli kiinteää valkoista jauhetta niin kuin pitikin. Synteessissä käytettiin patenttiin²⁰ verrattuna 10-kertaa pienempiä määriä. TJS-005 kiinteälle tuotteelle määritettiin kiderakenne, joka näkyy kuvassa 23. Kiderakenteen tarkemmat tiedot voi katsoa liitteestä 4 (tuote 2). Kiderakenteesta havaitaan tuolikonformeerin muodostuminen yhdisteessä. NMR-spektrien perusteella tuotteessa on pieni ylimäärä vetyjä, sillä niiden määrä ei vastaa teoreettista. IR-spektrissä havaitaan karbonyyliryhmän piikki, joten sinne on jäänyt reagoimatonta ketonia. Piikkien perusteella tuote ei siis ole täysin puhdasta. Spekitiedot löytyvät tarkemmin kappaleesta 17 ja liitteistä 1–3. Katalyytin vaihto KSF-savesta *p*-TSA:han kuitenkin kannatti, vaikka se pidensi reaktioaikaa, sillä ainakin sen avulla saatiin tuotetta aikaiseksi.

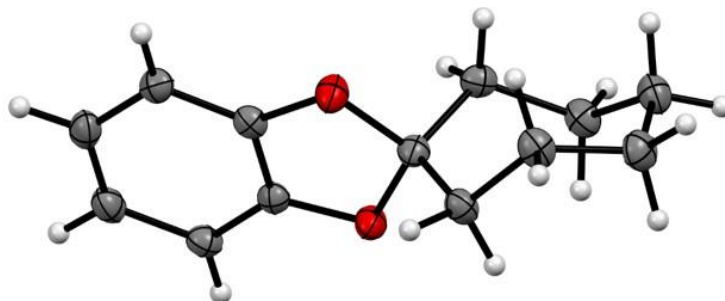


Kuva 23: Lämpöliike-ellipsoidikuvaaja tuotteen 2 kiderakenteesta (ellipsoidit piirretty 50 % todennäköisyydellä).

TJS-006-synteesissä valmistettiin tuotetta 1. Taitekerroin 1,529. Saanto 6,5746 g. Teoreettinen saanto 8,9 g. Saantoprosentti 74 %. Sulamispiste on alhainen, sillä kiteytyi pakkasessa. Tuote oli keltainen liuos huoneenlämpötilassa ja oranssi kide pakastimessa. Saanto oli hyvä, johon on varmasti vaikuttanut uutto NaOH-liuoksella ja vedellä sekä vähäiset siirrot paikasta toiseen. NMR-spektrien perusteella tuote puhdasta, sillä hiilien ja vetyjen määrä täsmää pyöristettäessä

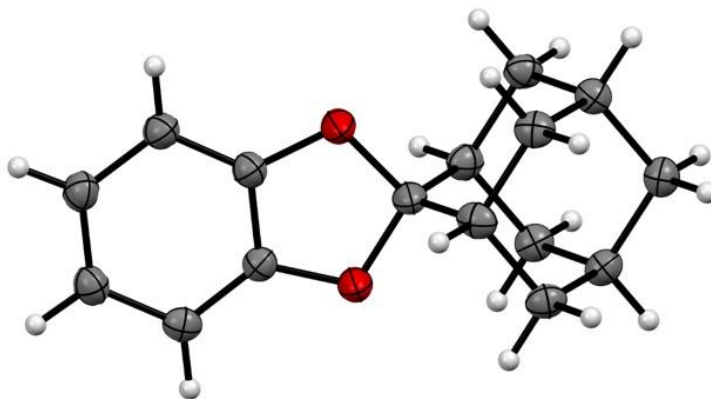
kokonaisuun atomeihin. IR-spektrissä havaitaan kuitenkin piikki C=O-ryhmän alueella, joten seassa reagoimatonta ketonia. Ketonin läsnäolo selittyy, sillä ettei tuotetta voitu pestä metanolilla alhaisen sulamispisteen vuoksi. Tarkemmat spektritiedot ovat kappaleessa 17 ja liitteissä 1–3.

TJS-007-synteesissä tehtiin tuotetta 3. Saanto 8,1 g. Teoreettinen saanto 10,2 g. Saantoprosentti 79 %. Sulamispisteväli 55,8–57,3°C. TJS-007 kiinteälle tuotteelle on määritetty kiderakenne, joka näkyy kuvassa 24. Kiderakenteen tarkemmat tiedot näkyvät liitteessä 4 (tuote 3). Tuote oli valkoista kiinteää jauhetta niin kuin pitikin. Saanto oli hyvä, mihin on vaikuttanut pesu metanolilla sekä uutto NaOH-liuoksella ja vedellä. Sekä IR- että NMR-spektri perusteella tuote oli puhdasta, sillä piikit vastaavat teoriaa ja atomien määrä täsmää kirjallisuuden kanssa. Spektritiedot näkyvät tarkemmin kappaleesta 17 ja liitteistä 1–3.



Kuva 24: Lämpöliike-ellipsoidikuvaaja tuotteen 3 kiderakenteesta (ellipsoidit piirretty 50 % todennäköisyydellä)

TJS-008-synteesissä saatiin tuotetta 4. Saanto 2,0 g. Teoreettinen saanto 3,1 g. Saanto 65 %. Saantoon vaikuttanut se, että tuote kiteytyi kesken uuton. Saanto oli kuitenkin hyvä puhdistusvaiheiden ansiosta. Sulamispisteväli 125,7–127,1°C. TJS-008 kiinteälle tuotteelle on määritetty kiderakenne, joka näkyy kuvassa 25. Kiderakenteen tarkemmat tiedot löytyvät liitteestä 4 (tuote 4). Tuote oli puhdasta valkoista jauhetta. Puhtauden puolesta puhuu myös NMR-piikkien vastaavuus vetyjen ja erilaisten hiilien määrän kanssa. IR-spektrissäkään ei näy ylimääräisiä piikkejä ja kide on puhdas. Spektritiedot löytyvät tarkemmin kappaleesta 17 ja liitteistä 1–3.



Kuva 25: Lämpöliike-ellipsoidikuvaaja tuotteen 4 kiderakenteesta (ellipsoidit piirretty 50 % todennäköisyydellä)

Yleisesti mahdollisia virhelähteitä työssä ovat seoksen haihtuminen refluksoinnissa ja liuottimen haihduttamisessa, välineiden ja laitteistojen epäpuhtaudet sekä aineiden jääminen astioihin synteessiliuoksen/-tuotteen siirroissa. Muita työn virhelähteitä ovat mittausvirheet sekä mittavälineiden epätarkkuus. NMR-spektrien tarkkuuteen on vaikuttanut laitteen shimmaus- ja näytteen lukitusongelmat, jotka ovat havaittavissa varsinkin ^{13}C -NMR-spektrien pohjaviivoissa. Pitää myös muistaa, että yksittäiset kiteet eivät kerro luotettavasti koko tuotteen puhtaudesta.

16. Yhteenveto

Ketaalit ovat ketonien ja fenolien tai alkoholien reaktioissa syntyviä yhdisteitä. Muodostuvan ketaalin rakenne riippuu käytettävistä reagensseista ja niiden synteeseissä käytetään yleensä hapanta katalyyttiä. Ketaalien muodostuminen noudattaa samaa mekanismia kuin asetaalien muodostuminen. Muita samankaltaisia ja kilpailevia mekanismeja ovat enolien ja enolaattien muodostuminen, $\text{S}_{\text{N}}1$ - ja $\text{E}1$ -mekanismit, kondensaatio ja aldolireaktiot. Ketaaleja voidaan käyttää suojaryhminä ja niitä löytyy luonnosta esimerkiksi hiilihydraateista. Työssä saatiin aikaiseksi neljää eri ketaalia. Niiden puhtautta arvioitiin IR-, ^1H -NMR ja ^{13}C -NMR-spektroskopian, kiderakenteen määrittämisen ja sulamispisteen tai taitekertoimen mittaamisen avulla. Näistä neljästä tuotteesta kaikki kiinteät tuotteet olivat puhtaita kiderakenteen perusteella ja nestemäinen tuote oli puhdas taitekertoimen perusteella. Parhaiten onnistuneita tuotteita olivat sykloheptanonin ja adamantanonin tuotteet NMR- ja IR-spektrien perusteella. Syklopentanonin tuote oli niin puhdasta, mitä käytössä olevilla välineillä ja laitteistoilla oli mahdollista saada aikaiseksi. Näin ollen tavoite kolmesta erilaisesta puhtaasta ketaalista saavutettiin. Synteesituotteille laskettiin saanto ja saantoprosentti, joissa saanto vaihteli 21–79 %. Paras saanto oli sykloheptanonin tuotteella. Kokeellisessa osuudessa selvisi, että *p*-TSA on KSF-savea parempi katalyytti ja 1:1 on lähtöaineille toimiva seossuhde, kun

huomioidaan pieni ylimäärä ketonia. Huomattiin, että patentista 10-kertaa pienemmät ainemäärät tuottivat haluttuja tuotteita synteeseissä. Lisäksi havaittiin metanolin olevan sopiva pesuliuotin.

17. Synteesiohjeet ja spektridata

Tuotteen 1 synteesi: 5,5 g katekolia, 5,4 g syklopentanonia ja 50 mg p-TSA:ta. Täytä refluksointilaitteiston hanallinen välikappale toluenilla. Lisää foliota ja CaCl₂-putki. Refluksoi 4,5 h 50 millilitrassa toluenia ja anna jäähtyä huoneenlämmössä. Tee uutto 250 ml erotussuppilossa, pese 50 ml 1 M NaOH-liuosta ja 50 ml vettä. Poista liuotin rotavaporilla kierrosnopeudella 120 rpm, lämpötilassa 40°C ja paineessa 70 mbar. Pidä yön yli pakastimessa. Sulamispiste alhainen. Taitekerroin 1,529. Saanto 6,5746 g. Saantoprosentti 74 %. ¹H-NMR δ: 6.83 (3.55 H), 2.16 (4H) ja 1.96 (3.45 H) ppm. ¹³C-NMR δ: 147.32, 126.96, 120.90, 115.28, 108.08, 36.95 ja 23.14 ppm. IR δ: 2960.63, 2875.84, 1743.94, 1599.62, 1538.95, 1481.41, 1367.41, 1333.55, 1272.30, 1233.67, 1150.52, 1085.30, 1003.57, 958.53, 905.07, 840.65, 813.98, 730.04, 697.25, 678.74, 582.45, 481.06, 464.29 ja 414.58 cm⁻¹.

Tuotteen 2 synteesi: 5,5 g katekolia sykloheksanonia 6,4 g ja 50 mg p-TSA:ta. Täytä refluksointilaitteiston hanallinen välikappale toluenilla. Lisää foliota ja CaCl₂-putki. Refluksoi 4,5 h 50 millilitrassa toluenia ja anna jäähtyä huoneenlämmössä. Tee uutto 250 ml erotussuppilossa, pese 50 ml 1 M NaOH-liuosta ja 50 ml vettä. Poista liuotin rotavaporilla kierrosnopeudella 120 rpm, lämpötilassa 40°C ja paineessa 70 mbar. Pidä yön yli jääkaapissa. Suodata imulla Büchner-suppilolla fast-suodatinpaperin läpi ja pese metanolilla. Kuivaa tuote kellolasilla. Saanto 1,8829 g. Saantoprosentti 21 %. Sulamispisteväli 49,0–53,2°C. ¹H NMR δ: 6.76 (3.84 H), 1.94 (5.33 H), 1.75 (3.71 H), 1.51 (2H) ppm. ¹³C NMR δ: 147.4, 120.85, 118.1, 108.4, 35.2, 24.6, 23.2 ppm. IR δ: 2938.49, 2855.02, 1712.37, 1624.65, 1480.87, 1358.21, 1275.52, 1230.63, 1198.77, 1142.60, 1098.64, 1059.82, 1001.85, 968.85, 903.39, 844.19, 829.53, 802.19, 771.85, 736.22, 665.58, 579.16, 506.84, 488.58, 451.70 ja 417.00 cm⁻¹.

Tuotteen 3 synteesi: 5,5 g katekolia, 7,0 g sykloheptanonia ja 50 mg p-TSA:ta. Täytä refluksointilaitteiston hanallinen välikappale toluenilla. Lisää foliota ja CaCl₂-putki. Refluksoi 50 ml toluenia 4,5 ajan ja anna jäähtyä huoneenlämmössä. Suorita uutto 250 ml erotussuppilossa, pese 50 ml 1 M NaOH-liuosta ja 50 ml vettä. Poista liuotin rotavaporilla kierrosnopeudella 120 rpm, lämpötilassa 40°C ja paineessa 70 mbar. Laita yöksi jääkaappiin. Suodata imulla Büchner-suppilolla suodatinpaperin läpi ja pese metanolilla. Kuivaa tuote kellolasilla. Saanto 8,1 g. Teoreettinen saanto 10,2 g. Saantoprosentti 79 %. Sulamispisteväli 55,8–57,3°C. ¹H-NMR δ: 6.75 (3.74 H), 2.14 (4 H) ja 1.67 (7.84 H) ppm. ¹³C NMR δ: 147.27, 122.04, 120.84, 108.36, 38.74,

28.87 ja 21.65 ppm. IR δ : 2919.54, 2847.57, 1586.98, 1480.94, 1454.81, 1353.54, 1273.68, 1234.89, 1210.04, 1177.89, 1149.57, 1112.14, 1087.81, 1054.05, 1004.62, 989.96, 955.06, 911.06, 875.96, 840.31, 813.02, 788.78, 558.01, 535.50, 513.71, 457.07 ja 417.10 cm^{-1}

Tuotteen 4 synteesi: 1,4 g katekolia, 1,6 g adamantanonia ja 25 mg p-TSA:ta. Täytä refluksointilaitteiston hanallinen välikappale tolueenilla. Lisää foliota ja CaCl_2 -putki. Refluksoi 25 ml tolueenia 4,5 ajan ja anna jäähtyä. Tuotteen pitäisi kiteytyä huoneenlämmössä. Jos ei kiteydy, laita yöksi jääkaappiin. Suodata imulla Büchner-suppilolla fast-suodatinpaperin läpi ja pese metanolilla. Kuivaa tuote kellolasilla. Saanto 2,0 g. Saantoprosentti 65 %. Sulamispisteväli 125,7–127,1°C. $^1\text{H-NMR}$ δ : 6.77 (4H), 2.20 (6.19 H), 1.90 (2.21 H) ja 1,69 (5.86 H). $^{13}\text{C NMR}$ δ : 147.59, 120.82, 120.69, 108.26, 37.04, 36.60, 34.31 ja 26.60 ppm. IR δ : 3059.41, 2934.41, 2910.87, 2864.05, 1625.86, 1484.85, 1387.92, 1365.83, 1315.83, 1239.14, 1106.72, 1081.67, 1066.05, 1015.44, 949.46, 905.59, 877.55, 834.64, 804.91, 779.74, 749.58, 732.63, 675.02, 628.94, 585.63, 545.75, 466.46 ja 415.78 cm^{-1} .

Kirjallisuusluettelo

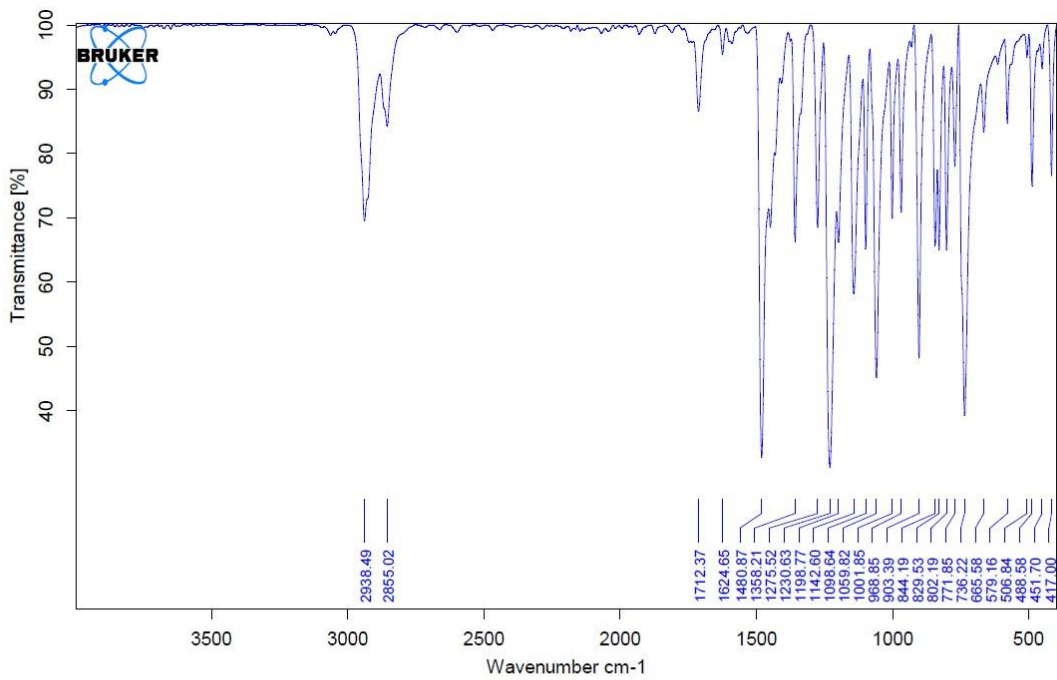
1. Smith, J.G. ja Vollmer-Snarr H.R., *Organic Chemistry with Biological Topics*, 5. painos, Mc Graw-Hill Education, New York, 2018.
2. Bliese M. ja Tsanaktsidis J., Dimethyl Cubane-1,4-dicarboxylate: A Practical Laboratory Scale Synthesis, *Aust. J. Chem.*, **1997**, *50*, 189.
3. Musser M. T., Cyclohexanol and Cyclohexanone, **2011**, kirjasta *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, 6. painos, Weinheim, Saksa, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KgaA, 2011.
4. Cornils B. ja Lappe P., Dicarboxylic Acids, Aliphatic, **2012**, kirjasta *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, 7. painos, Weinheim, Saksa, Wiley-VCH, 2012.
5. Fleming M. P. ja McMurry J. E., Reductive Coupling of Carbonyls to Alkenes: Adamantylideneadamantane, *Org. Synth.*, **1981**, *60*, 113.
6. Zheng, L. T., Ryu, G. M., Kwon, B. M., Lee, W. H. ja Suk, K. (2008). Anti-inflammatory effects of catechols in lipopolysaccharide-stimulated microglia cells: Inhibition of microglial neurotoxicity, *Eur. J. Pharmacol.*, **2008**, *588*, 106–113.
7. Smith M.B ja March J., *March's Advanced Organic Chemistry*, 1270–1272, John Wiley & Sons, Lontoo, 2007.
8. Clayden J., Greeves N. ja Warren S., *Organic Chemistry*, 2. painos, 2012, Oxford University Press, New York
9. Galy N., Moraleda D. ja Santelli M., *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 1488–1455
10. Chandrasekhar S. ja Shrinidhi A., *Synth. Commun.*, **2014**, *44*, 1904–1913
11. Fadel A., Yefsah, R. ja Salauen, J., *Synthesis*, **1987**, *1*, 37–40
12. Fogler H.S., *Elements of Chemical Reaction Engineering*, 4. painos, Prentice Hall, Boston, 2005
13. Jin. Z., ja Wang G., *J. Chem. Res. – Part S*, **2001**, *7*, 289–291
14. Submanya R.K.P. ja Branco S.J., *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 4371–4374
15. Li T.S., Li L.J. ja Yang F. *J. Chem. Soc. Perkin transactions I*, **1998**, *21*, 3561 – 3564
16. Napolitano E., Fiaschi R., ja Mastrorilli E. *Synthesis*, **1986**, *1*, 122–125
17. Takakis I. M., Hadjimihalakis P. M., Tsantali G. G. ja Pilini H. *J. Heterocycl. Chem.*, **1992**, *29*, 123–128
18. Ikonen S., Synthesis, Characterization and Structural Properties of Various Covalent and Non-Covalent Bile Acid Derivatives of N/O-Heterocycles and Their Precursors, väitöskirja, Jyväskylän yliopisto, Kemian laitos, 2010

19. Cole E.R., Crank G. ja Hai Minh H.T., An Improved Method for the Synthesis of 2,2, -
Disubstituted and 2-Monosubstituted 1,3-Benzodioxoles, *Aust. J. Chem.*, **1980**, *33*, 675-
80
20. New pharmaceutical compounds, *WO 2007/010085 A*, 2007, Espoo, Orion

Liitteet

1. IR-spektrit
2. ¹H-NMR spektrit
3. ¹³C-NMR-spektrit
4. Kiderakenne- ja hienonnuksparametrit

LIITE 1: IR spektrit



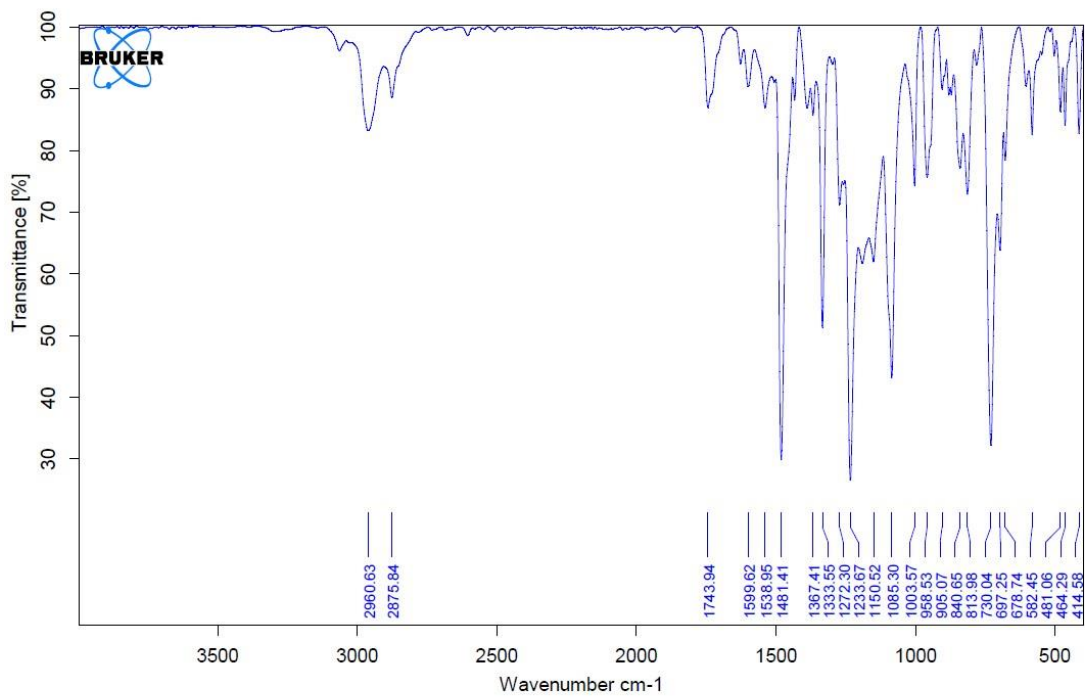
D:\Temp\Student_ATR\Kemia aineopinnot1899.0

TJS-005

sara nikulainen

25/03/2024

Page 1/1



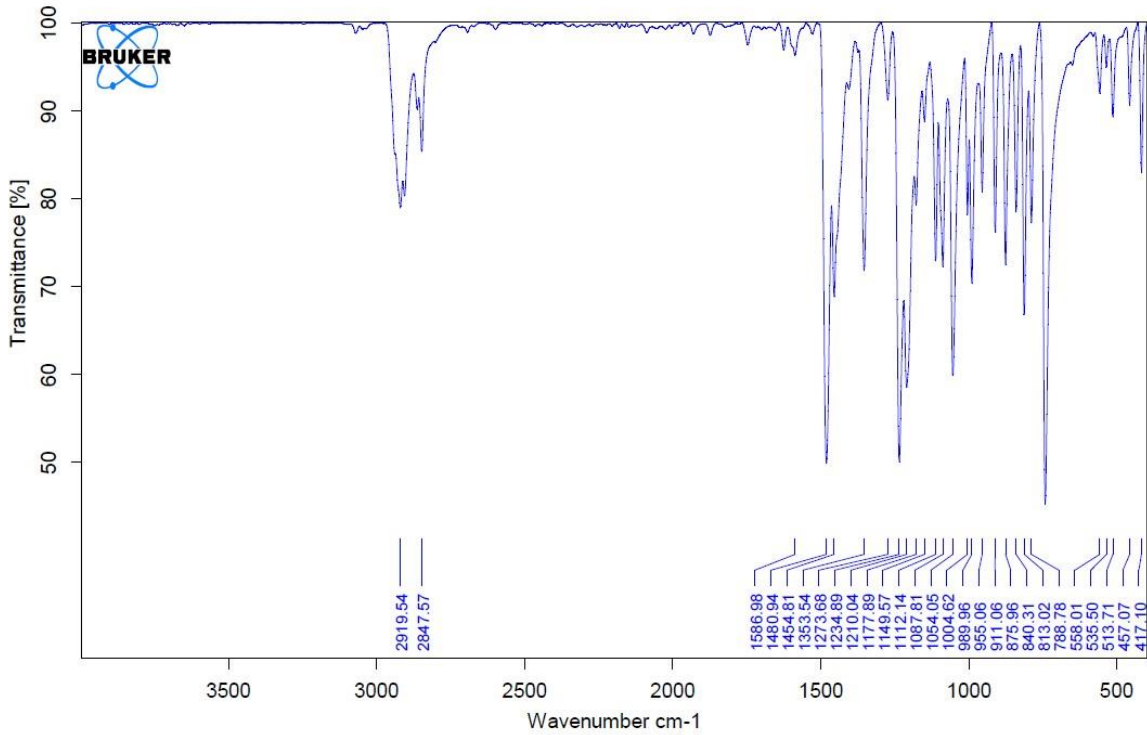
D:\Temp\Student_ATR\Kemia aineopinnot1906.0

TJS-006

sara nikulainen

26/03/2024

Page 1/1



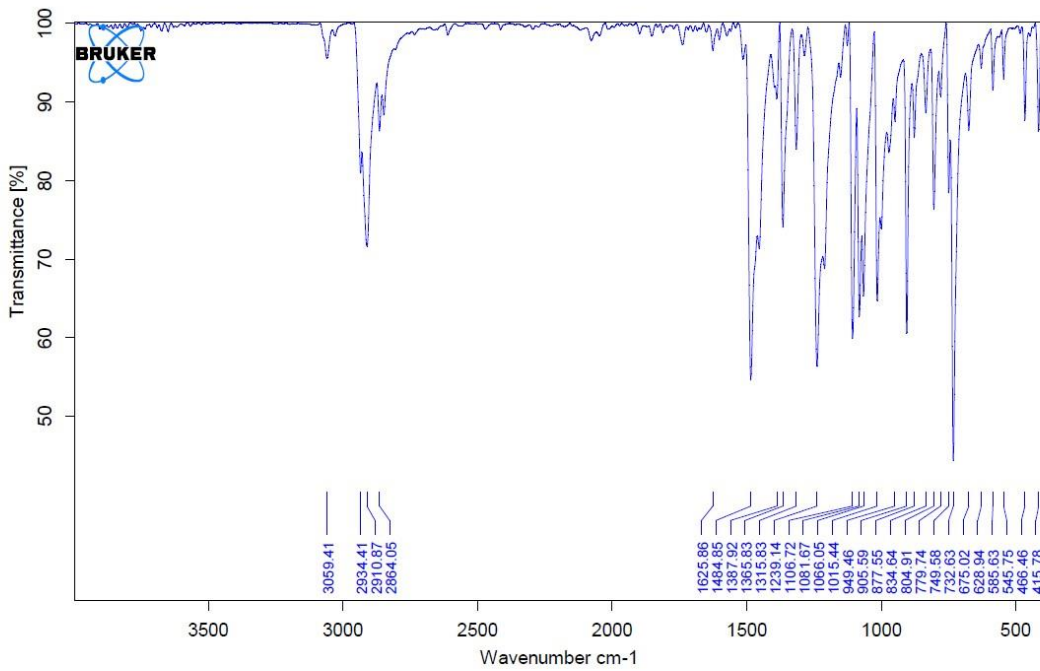
D:\Temp\Student_ATR\Kemia aineopinnot1907.0

TJS-007

sara nikulainen

03/04/2024

Page 1/1



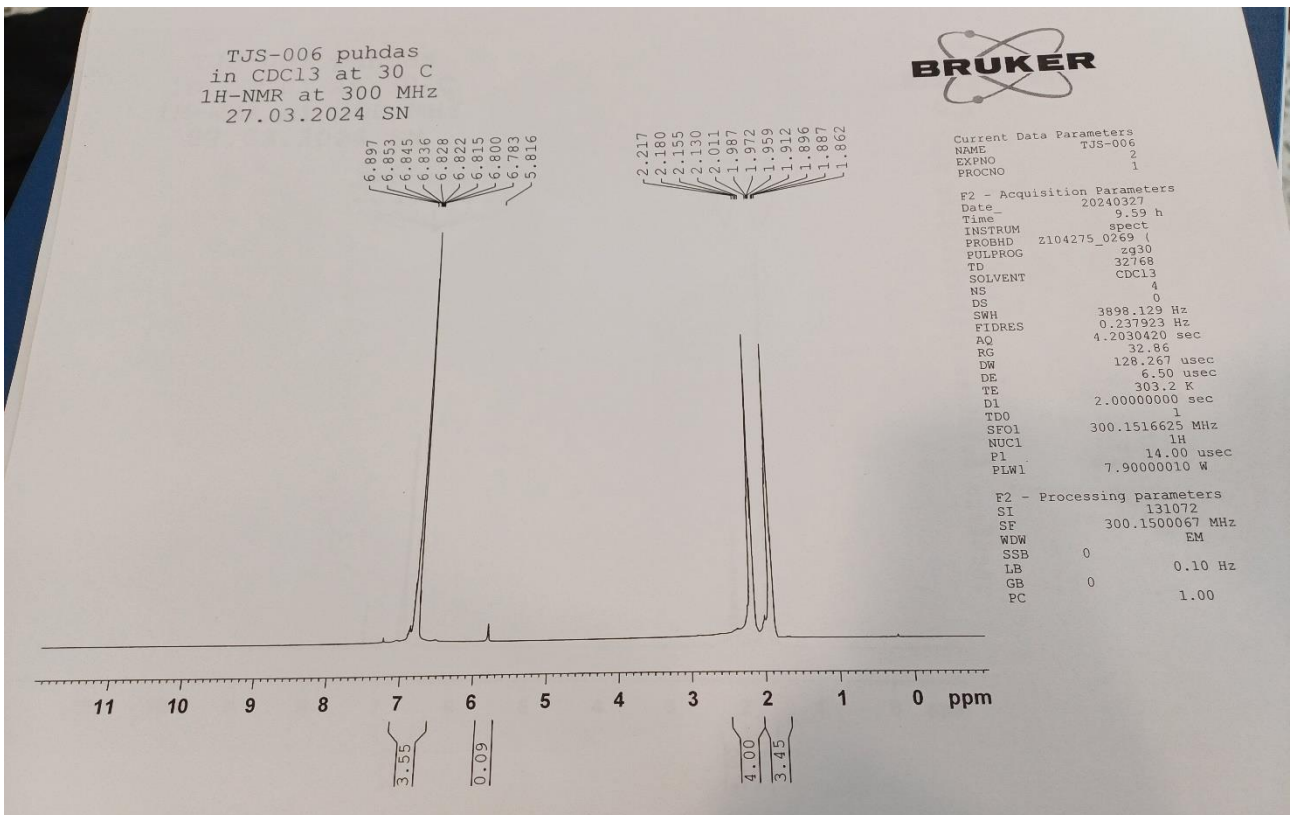
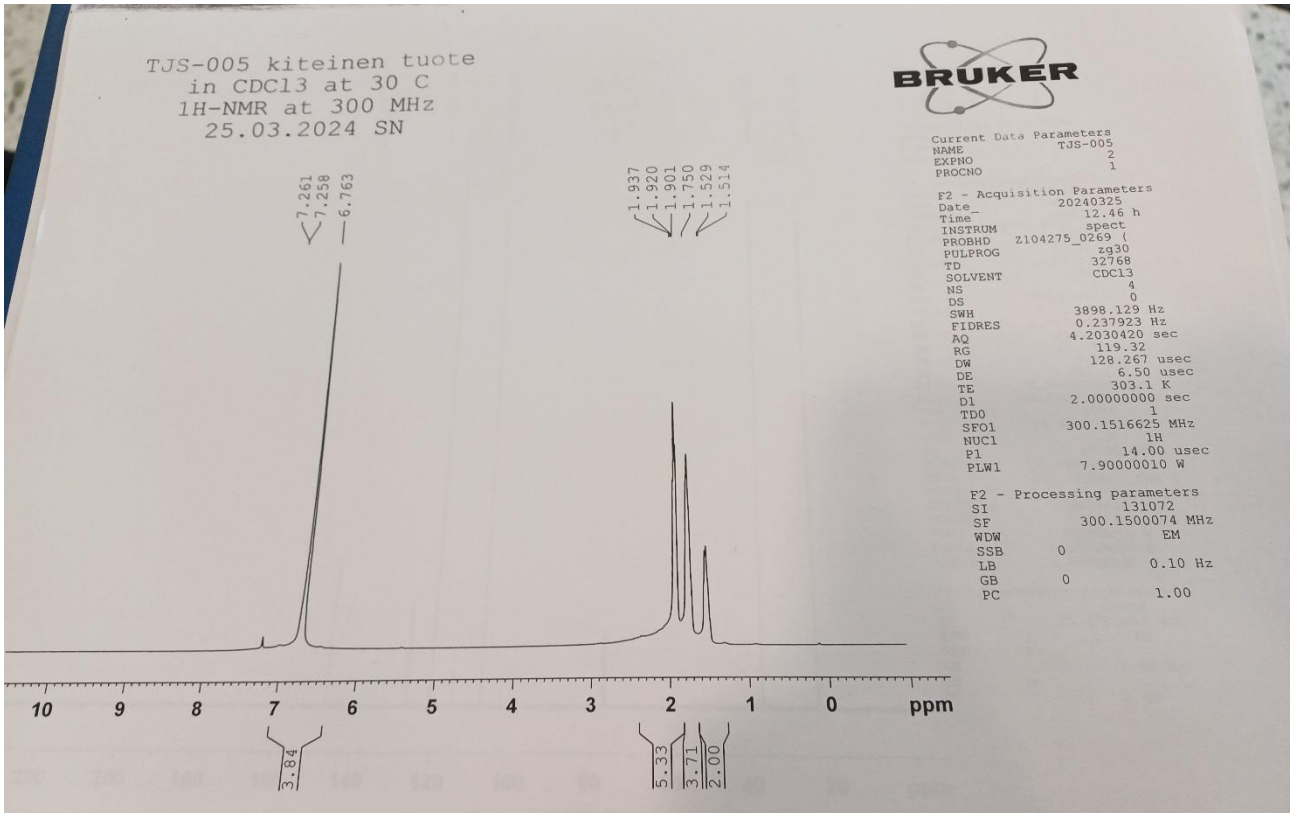
D:\Temp\Student_ATR\Kemia aineopinnot1910.0

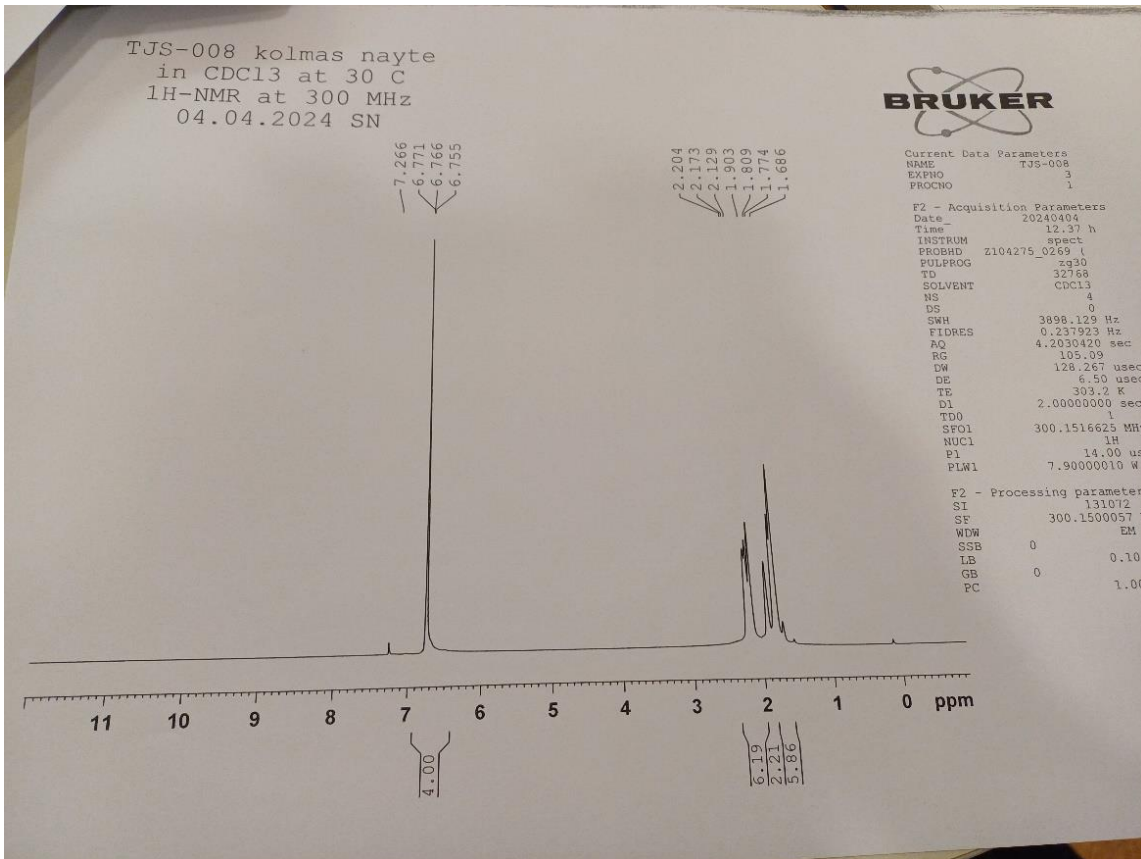
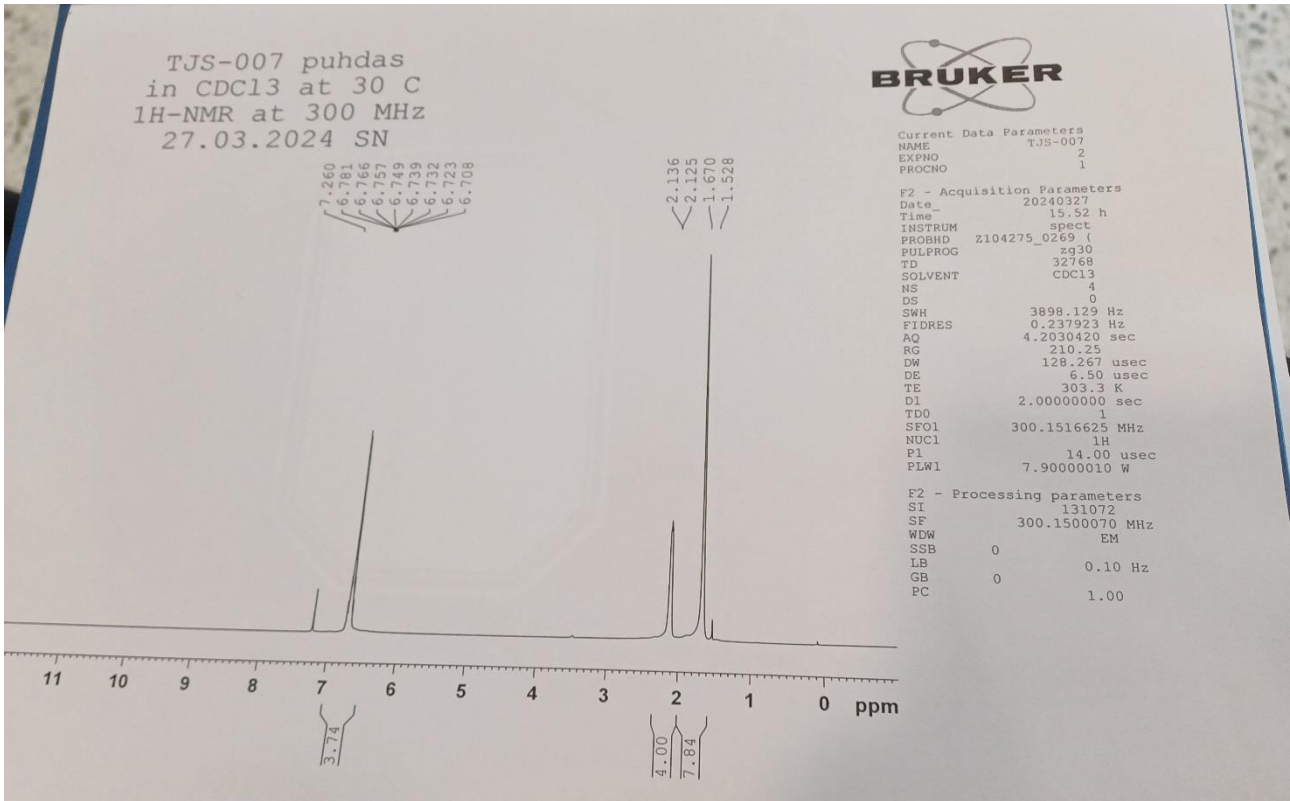
TJS-008 puhdas

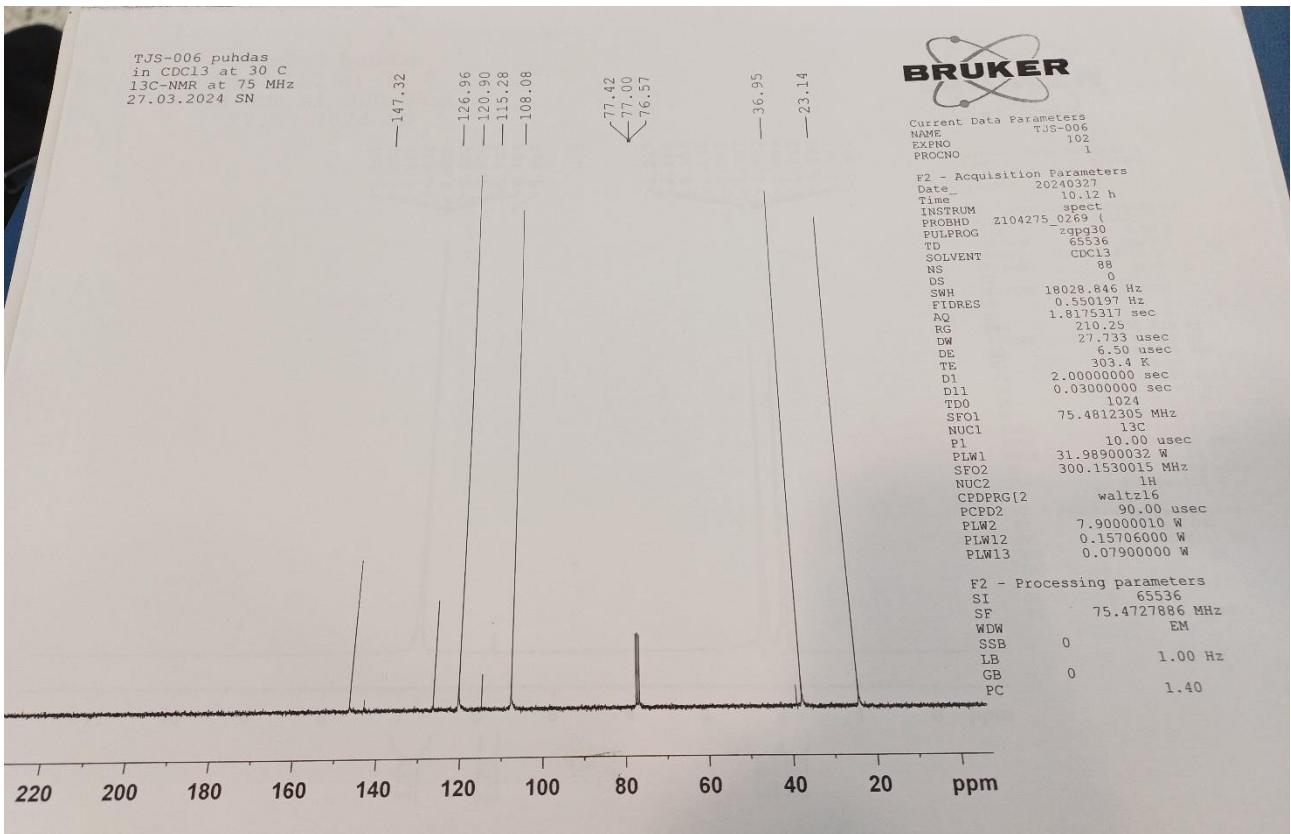
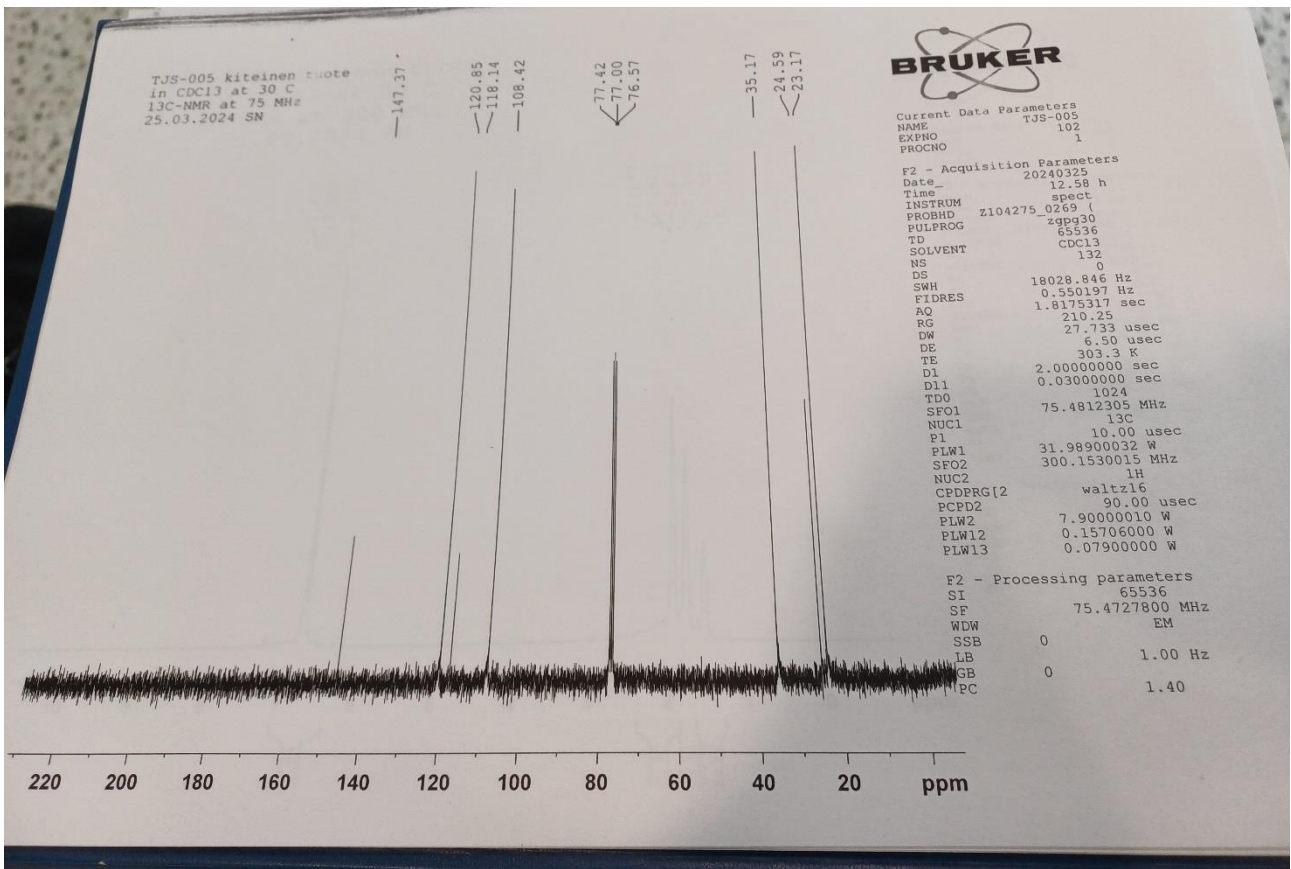
Sara Nikulainen

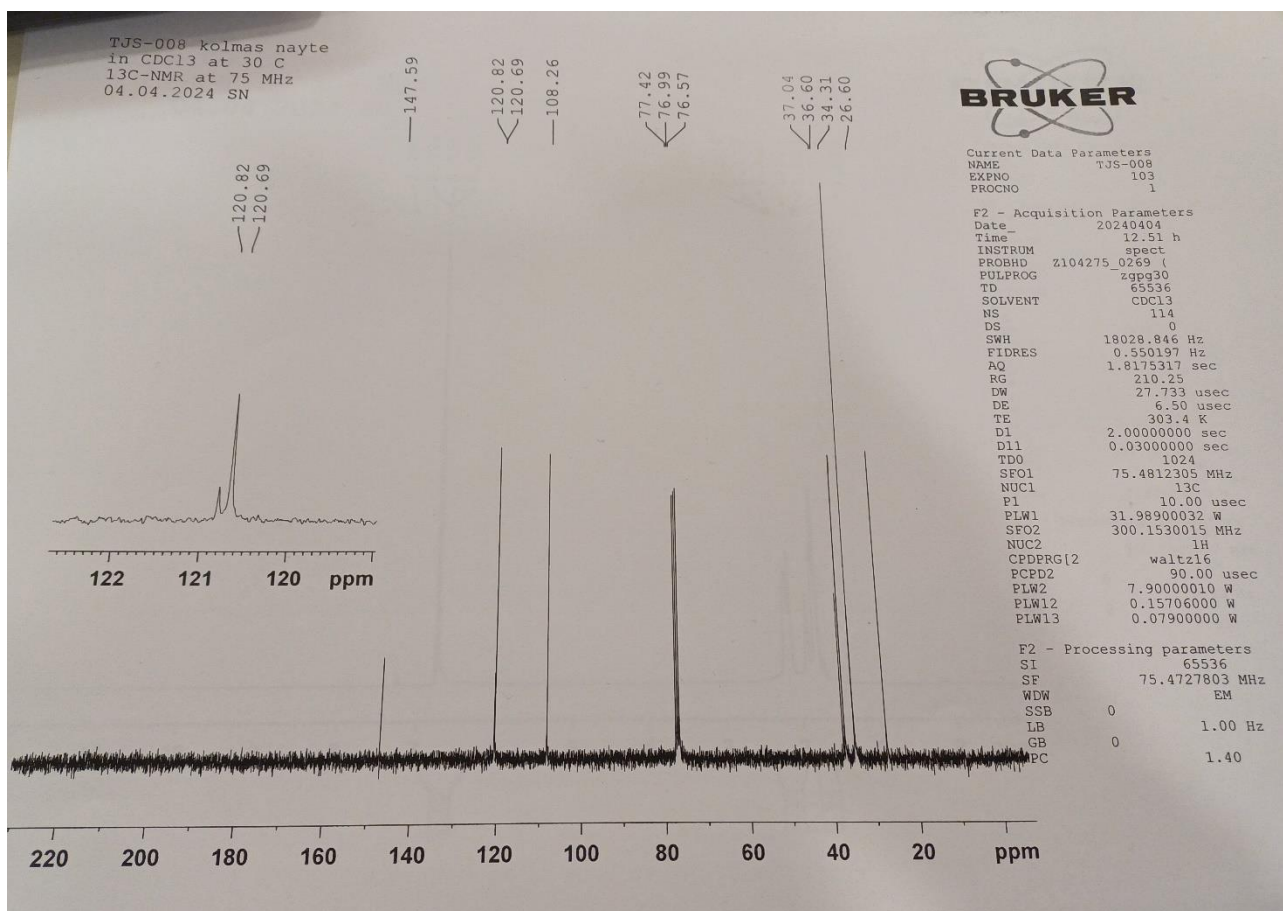
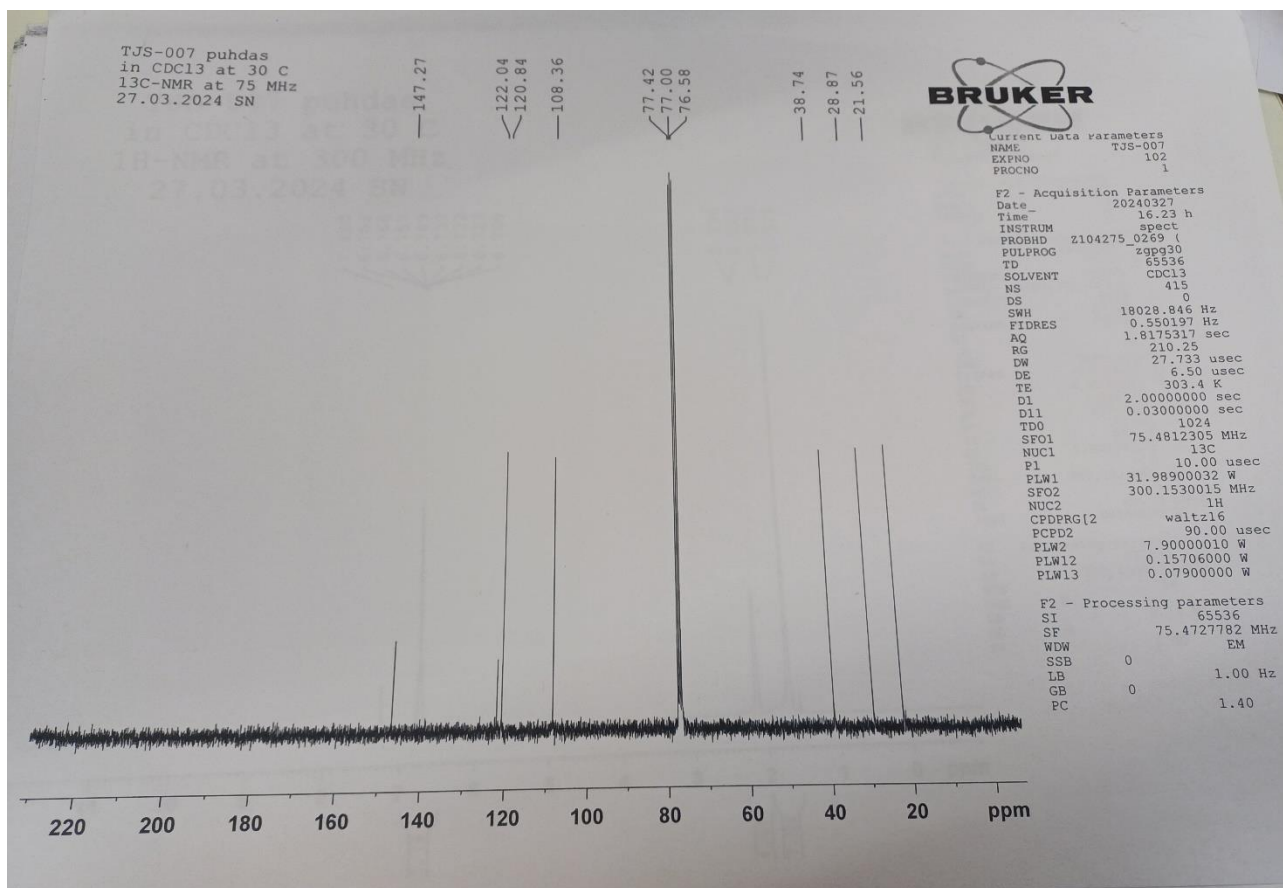
04/04/2024

Page 1/1

LIITE 2: ¹H-NMR-spektrit



LIITE 3: ^{13}C -NMR-spektrit



LIITE 4: Kiderakenne- ja hienonnuksparametrit

Taulukko 2: Kiderakenne ja hienonnuksparametrit

	Tuote 2	Tuote 3	Tuote 4
Molekyylikaava	$C_{12}H_{14}O_2$	$C_{13}H_{16}O_2$	$C_{16}H_{18}O_2$
Molekyylipaino	190.23	204.26	242.30
T / K	120	120	120
$\lambda / \text{\AA}$	1.54184	1.54184	1.54184
Kidejärjestelmä	Ortorombinen	Monokliininen	Monokliininen
Avaruusryhmä	$P2_12_12_1$	$P2_1/c$	$P2_1/n$
Alkeiskopin mitat			
$a / \text{\AA}$	6.05320(10)	12.6711(3)	6.42650(10)
$b / \text{\AA}$	7.30810(10)	7.69050(10)	19.7262(3)
$c / \text{\AA}$	22.3910(3)	11.2685(2)	9.55910(10)
$\alpha / ^\circ$	90	90	90
$\beta / ^\circ$	90	103.688(2)	91.1240(10)
$\gamma / ^\circ$	90	90	90
$V / \text{\AA}^3$	990.52(3)	1066.90(4)	1211.58(3)
Z	4	4	4
$\rho_{\text{calc}} / \text{Mgm}^{-3}$	1.276	1.272	1.328
μ / mm^{-1}	0.685	0.670	0.680
F_{000}	408	440	520
Kiteen koko / mm	0.43×0.24×0.05	0.33×0.11×0.04	0.27×0.10×0.04
θ -skaala / °	3.95 – 76.51	3.59 – 76.60	4.48 – 76.40
Indeksi-skaala	$-7 \leq h \leq 6$ $-9 \leq k \leq 8$ $-27 \leq l \leq 27$	$-15 \leq h \leq 15$ $-9 \leq k \leq 8$ $-14 \leq l \leq 14$	$-7 \leq h \leq 8$ $-24 \leq k \leq 24$ $-11 \leq l \leq 10$
Heijastusten määrä	13619	15303	16197
Riippumattomat heij.	2066	2221	2510
R_{int}	0.0249	0.0335	0.0428
Datan täydellisyys / %	99.9	100	100
Absorptiokorjaus	Gaussinen	Analyyttinen	Analyyttinen
Maks. / min. läpäisy	1.000 / 0.412	0.978 / 0.846	0.979 / 0.882
Rajoitteet / parametrit	0 / 127	0 / 136	0 / 163
GooF (F^2)	1.137	1.074	1.083
R indeksit [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0285$ $wR_2 = 0.0734$	$R_1 = 0.0409$, $wR_2 = 0.1057$	$R_1 = 0.0390$, $wR_2 = 0.1020$
R indeksit (koko data)	$R_1 = 0.0287$ $wR_2 = 0.0735$	$R_1 = 0.0436$, $wR_2 = 0.1075$	$R_1 = 0.0448$, $wR_2 = 0.1057$
Abs. rakenneparametri	-0.02(5)	–	–
Sammumisparametri	–	–	–
Suurin diffr. huippu ja aukko / el. \AA^{-3}	0.169 -0.316	0.297 -0.237	0.167 -0.216
CCDC-tunniste	2347136	2347137	2347138