

Molekyylilipsin synteesi Suzuki-Miyaura-reaktioilla

Pro gradu -tutkielma

Jyväskylän yliopisto

Kemian Laitos

27.9.2024

Arto Siiri

Tiivistelmä

Tutkielman kirjallinen osuus käsittelee supramolekulaarista kemiaa ja tähän liittyviä keskeisiä asioita ja käsitteitä kuten ei-kovalenttisia vuorovaikutuksia, sekä niin kutsuttuja molekyyliklipsejä, sekä rakenteellisesti hyvin samankaltaisia molekyylipinsettejä. Lisäksi kirjallisessa osuudessa käsitellään Suzuki-kytkentäreaktioita ja borylaatioreaktioita, jotka olivat keskeinen osa kokeellista osuutta tutkielmasta. Kokeellisessa osuudessa toteutettiin useita Suzuki-kytkentäreaktioita ja borylaatioreaktioita molekyyliklipsin (4-(pyridin-2-yyli)-[1,1':2',1":4",1"'-kvaterfenyyli]-2"'-karboksyylihapon (C1)) syntetisoimiseksi, sekä systeemintyön lisäksi suoritettiin useita kiteytyskokeita tietyllä kolmikomponenttisysteemillä. Haihduttamalla hitaasti käytettyä kiteytysliuotinta pyrittiin muodostaan kolmikomponenttisia kiteitä, jossa ensimmäinen komponentti oli 1,3,5-trifluori-2,4,6-trijodibentseeni, kaksi muuta komponenttia olivat tietyt *N*-oksidit, kun taas kolmas oli seleeniatomin omaava yhdiste.

Monimutkaisten synteettisten menetelmien sijaan supramolekulaarinen kemian avulla on mahdollista monimutkaisten rakenteiden muodostaminen pienistä rakennuspalikoista itselajittelun (engl. self-sorting) avulla itsekokoamisprosessissa (engl. self-assembly process), jossa epäjärjestyneet komponentit järjestäytyvät halutuiksi rakenteiksi ei-kovalenttisten sidosten avulla ilman ulkoista ohjausta. Supramolekulaarisen kemian etuina kovalenttisesti sidottuihin makromolekyyleihin nähden ovat niiden erinäisten sidostyyppien reversiibeli luonne, sekä ulkoisten tekijöiden, kuten lämpötilan ja konsentraation vaikutus rakenteiden muodostumiseen itsekokoampanon aikana, joita muuttamalla voidaankin kontrolloida rakenteen muodostumista itsekokoamisprosessin aikana. Itselajittelulla on lisäksi tärkeä merkitys biologisissa systeemeissä, kuten DNA replikaatiossa. Molekyylipinsetit ja molekyyliklipsit muistuttavat rakenteellisesti pinsettejä ja klipsejä, joita on erityisesti käytetty niin kutsutussa isäntä-vieras kemiassa ja π -pinottujen supramolekulaarisessa kemiassa supramolekulaaristen polymeerien muodostamisessa.

Kokeellisen työn tarkoituksena oli syntetisoida Suzuki-Miyaura-kytkentäreaktioilla molekyyliklipsi (C1) ja tutkia sisäisiä ja ulkoisia ei-kovalenttisia vuorovaikutuksia ja mahdollista halogeenisidosta haluttiin myös tutkia karboksyylihapon hydroksyyli-ryhmä ollessa korvattuna halogeeniatomilla. Myös useita kiteytyksiä käyttäen hidas haihdutus menetelmää käyttäen suoritettiin tarkoituksena muodostaa kolmen eri komponentin sisältäviä kiteitä.

Esipuhe

Pro gradu-tutkielma suoritettiin Jyväskylän Yliopiston kemian laitoksella orgaanisen kemian osastolla vuoden 2024 kevään ja kesän aikana. Tutkielman kirjallinen osuus käsittelee supramolekulaarista kemiaa ja tähän liittyviä keskeisiä asioita, sekä käsitteitä kuten eikovalenttisia vuorovaikutuksia. Kirjallinen osuus käsitteli myös niin kutsuttuja molekyyliklipsejä, sekä rakenteellisesti hyvin samankaltaisia molekyylipinsettejä, joista molekyyliklipseihin kokeellinen osuuskin painottuu tässä tutkielmassa. Lisäksi kirjallisessa osuudessa käsitellään Suzuki-kytkentäreaktioita ja borylaatioreaktioita, jotka olivat keskeinen osa kokeellista osuutta tutkielmasta. Tiedonhaussa ja synteisien suunnittelussa hyödynnettiin Google Scholaria, Web of Scienceä ja Reaxysia.

Kokeellisessa osuudessa toteutettiin useita Suzuki-kytkentäreaktioita ja borylaatioreaktioita molekyyliklipsin 4-(pyridin-2-yyli)-[1,1':2',1'':4'',1'''-kvaterfenyyli]-2'''-karboksyylihapon (C1) syntetisointia varten, sekä suoritettiin useita kiteytyksiä käyttäen hidus haihdutusmenetelmää tarkoituksena muodostaa kolmikomponenttisia kiteitä, jossa ensimmäinen komponentti oli kaupallisesti saatavilla oleva 1,3,5-trifluori-2,4,6-trijodibentseeni, kun taas kahden muun komponentin tapauksessa testattiin useita eri yhdisteitä. Toinen yhdiste oli aina jonkinlainen *N*-oksidi, kun taas kolmas oli seleeniatomin omaava yhdiste.

Tutkielman ohjaajina toimivat professori Kari Rissanen ja kokeellisen osuuden ohjaajana tohtori Rakesh Puttreddy. Syvimmät kiitokseni molemmille ohjaajilleni saamastani ohjauksesta, opeista, sekä tuesta tutkielmaan ja kokeellisiin töihin liittyen. Haluan lisäksi kiittää yliopistotutkija Arto Valkosta toimimisesta tutkielman toisena tarkastajana.

Sisällysluettelo

Tiivistelmä	iii
Esipuhe	iv
Sisällysluettelo	v
Käytetyt lyhenteet	ix
Kirjallinen osa	
1. Johdanto	1
2. Supramolekulaarinen kemia	2
2.1. Supramolekulaarisen kemian historiaa	2
2.2. Supramolekulaarisen kemian määritelmä	3
2.3. Supramolekulaarisen polymerisoitumisen mekanismit	4
3. Vetysidokset supramolekulaarisessa kemiassa	5
3.1. Vetysidosten määritelmä	5
3.2. Vetysidosten luonne ja kolminkertaiset vetysidokset	6
3.3. nelinkertaiset vetysidokset	7
3.4. Vetysidosten muodostamat pääketjut polymeereissä	8
4. Hydrofobinen vuorovaikutus	9
5. Pii vuorovaikutukset	9
5.1. CH/π vetysidokset	9
5.2. Pii-pii vuorovaikutus	11
5.3. Reuna-reuna vuorovaikutus	13
5.4. Pii vuorovaikutuksen määritelmä ja luonne	14

5.5. Halogeenien vaikutus ei-kovalenttisiin vuorovaikutuksiin ja pii-halogeni vuorovaikutus	14
6. Halogeenisidokset supramolekulaarisessa kemiassa	16
6.1. Halogeenisidoksien määritelmä	16
6.2. Sigma-aukko	17
6.3. Halogeenisidosten ominaisuudet	18
6.4. Halogeeni(I) halogeenisidokset	20
7. Metalli pii vuorovaikutus	25
8. Molekyylipinsetit ja molekyyliklipsit	27
8.1. Molekyylipinseteiden ja molekyyliklipsien käyttökohteet	27
8.2. Molekyylipinseteiden ja molekyyliklipsien käyttö pii-pii vuorovaikutuksiin perustuvissa supramolekulaarisissa polymeereissa	27
8.3. Molekyylipinseteiden ja molekyyliklipsien käyttö isäntä-vieras kemiassa	31
9. Suzuki–Miyaura-reaktiot	32
9.1. Suzuki-Miyaura kytkentäreaktio	32
9.2. Borylaatio reaktiot	36
10. Yhteenveto	37
Experimental part	
11. Purpose of work	41
12. Reagents	43
13. Experimental	44

13.1. Crystallographic studies	44
13.2. NMR studies	44
14. Syntheses	44
15. Crystallizations	51
16. Bond lengths, bond distances and RXB values of crystallized structures	55
17. Summary	55
18. Conclusions	57
Kirjallisuusluettelo	59
Appendix	64

Käytetyt lyhenteet

IUPAC: International Union of Pure and Applied Chemistry

DNA: Deoksiribonukleiinihappo

D: Donori

A: Akseptori

MO: Molekyyliorbitaali

AIM: Atoms-in-molecules

EF: Edge-face

FF: Face-face

OFF: Offset face-face

R–X...Y: Halogeenisidos

R–X: Halogeenisidos donori

Y: Halogeenisidos akseptori

NBO: Sidosorbitaalianalyysillä

NDDO: Neglect of diatomic differential overlap

NDI+: naftaleeni-imidi

PDI+: peryleeni-imidi

BBN: Borabisyklo[3.3.1]nonaani

Piv: Pivalaatti

Tf: Trifluorimetaanisulfonaatti

Ts: 4-tolueenisulfonaatti

MIDA: N-metyyli-iminodietikkahappo

XRD: Röntgendiffraktio

EtOAc: Etyliasettaatti

Hex: Heksaani

DCM: Dikloorimetaani

PPh₃: trifenyylifosfiini

EWG: Electron-withdrawing group

KIRJALLINEN OSA

1. Johdanto

Supramolekulaarinen kemia mahdollistaa monimutkaisten rakenteiden muodostamisen pienistä rakennuspalikoista itselajittelun avulla itsekokoamisprosessissa monimutkaisten synteettisten menetelmien sijaan ja monimutkaisilla itsekokoamisprosesseilla onkin tärkeä merkitys lisäksi biologisissa systeemeissä,¹⁻⁸ kuten DNA replikaatiossa.⁹ Supramolekulaarisen kemian ei-kovalenttisiin sidoksiin perustuvien makromolekyylien etuina kovalenttisesti sidottuihin makromolekyyleihin verrattaessa ovat niiden reversiibeli luonne, sekä ulkoisten tekijöiden, kuten lämpötilan ja konsentraation vaikutus rakenteiden muodostumiseen itsekokoonpanon aikana. Niiden etuina ovat myös niiden eroavat vahvuudet, sekä luonteet eri sidosten tyyppien välillä, kuten vetysidosten suuntautuneisuus, heikot dipoli-dipoli vuorovaikutukset ja vahvat metalli-ligandi ja ioni-ioni vuorovaikutukset, jotka voivat sidosten energioiltaan vastata jopa kovalenttisten sidosten energioita. Ei-kovalenttisiin sidoksiin kuuluvat myös esimerkiksi vetysidokset, halogeenisidokset ja pii pinoutuminen (engl. pi stacking). Ulkoisia tekijöitä muuttamalla voidaan kontrolloida rakenteen muodostumista itsekokoamisprosessin aikana.¹⁻⁹

Kokeellisen työn tarkoituksena oli syntetisoida molekyyliklipsi 4-(pyridin-2-yyli)-[1,1':2',1'':4'',1''':kvaterfenyyli]-2''-karboksyylihappo (**C1**) ja tutkia kyseisen yhdisteen sisäisiä ja ulkoisia ei-kovalenttisiä vuorovaikutuksia, kuten mahdollista vetysidosta -OH-ryhmän ja pyridiinin typen välillä. Molekyyliklipsiä (**C1**) yritettiin syntetisoida ns. Suzuki- tai Suzuki-Miyaura-kytkentäreaktioilla. Lisäksi mahdollista halogeenisidosta, joka muodostuu kahden molekyyllileikkeen rengasrakenteen halogeenin ja pyridiinin typen välille, haluttiin myös tutkia tapauksessa, missä karboksyylihapon hydroksyyli-ryhmä olisi korvattu halogeeniatomilla (**C2**). Muodostuneiden synteesituotteiden rakenteiden tutkimiseen ja tarkistamiseen käytettiin NMR-spektroskopiaa ja röntgendiffraktometriä (XRD). Tämän lisäksi kokeellisessa osuudessa suoritettiin myös muutama borylaatio reaktio.¹

Kokeellisessa osuudessa suoritettiin lisäksi useita kiteytyksiä käyttäen hidasta haihdutusmenetelmää, jossa tarkoituksena oli muodostaa kolmikomponenttisiä kiteitä, jossa ensimmäinen komponentti oli kaupallisesti saatavilla oleva 1,3,5-trifluori-2,4,6-trijodibentseeni, kun taas kahden muun komponentin tapauksessa testattiin useita eri yhdisteitä. Toinen yhdiste oli aina jonkinlainen *N*-oksidi, kun taas kolmas oli seleeniatomin omaava yhdiste, mutta mikään kiteytys ei johtanut kolmikomponentti järjestelmään ja muodostuneet

kiteet sisälsivät vain yhtä tai kahta erilaista komponenttia. Kaikki muodostuneet kiteet sisälsivät 1,3,5-trifluori-2,4,6-trijodibentseeniä ja jonkinlaista *N*-oksidia tapauksessa, jossa kiteessä oli kaksi eri komponenttia läsnä tai muodostunut kide sisälsi vain yhtä komponenttia (1,3,5-trifluori-2,4,6-trijodibentseeniä, *N*-oksidi tai seleeni yhdiste). Mikään kiteytyksistä ei myöskään johtanut kahden komponentinjärjestelmään, jossa seleeniyhdistettä olisi ollut toinen komponenteista.¹

2. Supramolekulaarinen kemia

2.1. Supramolekulaarisen kemian historiaa

Termiä ”polymeerinen (engl. polymeric)” käytti ensimmäistä kertaa Jöns Jacob Berzelius vuonna 1832 kuvaamaan yhdisteitä, jotka muodostuivat useasta toistuvasta yksiköstä ja ensimmäinen kovalenttisesti sitoutunut polymeeri syntetisoitiin Leo Hendrik Baekelandin toimesta vuonna 1909 ja kyseinen synteettinen muovi tunnetaan nimellä bakeliitti.¹⁻³ Vuonna 1920 Hermann Staudinger määritteli polymeerit eli makromolekyylit muodostuvan kovalenttisesti sitoutuneista monomeereistä ja sai tästä Nobelin palkinnon 1953.^{1,4}

Polymeerien makromolekyyliset ominaisuudet ovat riippuvaisia molekyyliarakenteesta ja esimerkiksi tietämys supramolekulaarisista ei-kovalenttisista vuorovaikutuksista, kuten pii–pii stacking, vetysidoksista ja halogeenisidoksista on kehittynyt vuosien varrella huomattavasti ja näiden vuorovaikutusten merkityksestä makromolekyylien ketjujen välillä on saatu tietoa. Yksi tapa muodostaa polymeerejä kovalenttisten sidosten muodostamisen sijaan monomeerien välille polymerisointireaktioilla on muodostaa polymeerejä ei-kovalenttisten reversiibleiden vuorovaikutusten avulla, jossa monomeerit autonomisesti itsejärjestäytyvät (engl. self-assemble) muodostaen polymeerejä. Erilaisia lohko- ja oksa-kopolymeerejä, sekä polymeeriverkkoja on onnistuneesti muodostamaan autonomisella itsejärjestäytymisellä.¹

Louise Henry ehdotti todennäköisenä ensimmäisenä ideaa assosiatiiivisesta polymerisoinnista vuonna 1878 samoihin aikoihin, kun van der Waal esitti tunnetun tilanyhtälönsä, jossa molekyylien väliset vuorovaikutukset otettiin huomioon myös nesteissä. Kyseinen tilanyhtälö esitetty kaavassa 1. ^{1,5}

$$\left[p + a \left(\frac{n}{V} \right)^2 \right] (V - nb) = nRT \quad (1)$$

Edeltävässä kaavassa p on paine, V on tilavuus, n on ainemäärä, R on yleinen kaasuvakio, T on lämpötila, ja a että b ovat taas kokeellisesti määritettyjä korjauskertoimia. Vetysidosten hyödyntämisen polymeereissä havaitsi ensimmäisenä Stadler ja kollegat⁶, kun taas Lehn ja kollegat⁷ syntetisoivat ensimmäisenä supramolekulaarisen polymeerin, jossa pääketju muodostui monomeereistä, jotka olivat vetysitoutuneita toisiinsa.¹

2.2. Supramolekulaarisen kemian määritelmä

Jean-Marie Lehn määritteli supramolekulaarisen kemian seuraavasti vuonna 1990: ”a highly interdisciplinary field of science covering the chemical, physical, and biological features of chemical species of higher complexity, which are held together and organized by means of intermolecular (noncovalent) binding interactions”.⁷ Nykyisen IUPAC:in määritelmän mukaan supramolekulaarinen kemia taas on määritelty seuraavasti: ”A field of chemistry related to species of greater complexity than molecules, that are held together and organized by means of intermolecular interactions. The objects of supramolecular chemistry are supermolecules and other polymolecular entities that result from the spontaneous association of a large number of components into a specific phase (membranes, vesicles, micelles, solid state structures etc.)”.⁸

Monimutkaisten synteettisten menetelmien sijaan supramolekulaarinen kemia mahdollistaa monimutkaisten rakenteiden muodostamisen pienistä rakennuspalikoista itsejärjestäytymisen avulla itsekokoamisprosessissa ja monimutkaisilla itsekokoamisprosesseilla on tärkeä merkitys myös biologisissa systeemeissä, kuten DNA replikaatiossa.⁹ Supramolekulaarisen kemian ei-kovalenttisten sidosten avulla muodostamien makromolekyylien etuina kovalenttisesti sidottuihin makromolekyyleihin nähden ovat niiden reversiibeli luonne, sekä ulkoisten tekijöiden, kuten lämpötilan ja konsentraation vaikutus rakenteiden muodostumiseen itsekokoonpanon aikana. Ei-kovalenttisten sidosten etuina ovat myös niiden eroavat vahvuudet ja luonteet eri sidos tyyppien välillä, kuten vetysidosten suuntautuneisuus, heikot dipoli-dipoli vuorovaikutukset ja vahvat metalli-ligandi ja ioni-ioni vuorovaikutukset, jotka voivat

sidosenergioiltaan vastata jopa kovalenttisten sidosten energioita. Muita ei-kovalenttisia sidoksia ovat esimerkiksi vetysidokset, halogeenisidokset ja pi stacking. Ulkoisia tekijöitä muuttamalla voidaankin kontrolloida rakenteen muodostumista itsekokoamisprosessin aikana.¹

2.3. Supramolekulaarisen polymerisoitumisen mekanismit

Supramolekulaarisessa kemiassa ei-kovalenttisen polymerisoitumismekanismi itsekokoamisprosessin aikana on riippuvaista vuorovaikutuksista kyseisen prosessin aikana ja tekijöistä, kuten lämpötilasta ja konsentraatiosta. Supramolekulaarisen polymerisoitumisen mekanismit voidaan jakaa kolmeen luokkaan, jotka ovat isodesminen, yhteistoiminnallinen ja rengasketjutasapaino (engl. isodesmic, cooperative, ring-chain equilibria).¹

Näistä isodesmisen polymerisoitumisen tapauksessa monomeerien välisten ei-kovalenttisten vuorovaikutuksien vahvuus on ketjun pituudesta riippumatonta ja yhtä suuria. Isodesmisen polymerisaation tapauksessa kriittistä lämpötilaa tai konsentraatiota ei siis tarvita, koska monomeeri additiot ovat yhdenvertaisia ja lämpötilalla ja konsentraatiolla on polymerisoitumisessa vain vaikutusta muodostuneen ketjun pituuteen. Niin isodesmisen, kuin yhteistoiminnallisen ja rengasketjutasapaino polymerisoitumisen tapauksessa lämpötilan lasku ja monomeerien konsentraation suurentuminen lisäävät muodostuneen polymeerin ketjun pituutta.¹

Toisin kuin isodesmisen polymerisoitumisen tapauksessa rengasketju mekanismissa polymerisaatiossa muodostuu suljettuja renkaita tai polymeeriketjuja, joiden muodostuminen on riippuvaista monomeerien konsentraatiosta liuoksessa. Kyseisessä mekanismissa liuoksen saavuttaessa tai ylittäessä tietyn kriittisen konsentraation polymerisaatio suosii polymeeri ketjun muodostumista, kun taas tämän konsentraation alittuessa polymerisoituminen suosii polymeeri ketjujen suljettujen renkaiden muodostumista. Liuoksen konsentraatiota muuttamalla voidaan siis rengasketju mekanismin kohdalla vaikuttamaan tapahtuvaan polymerisaatioon ja kriittisen konsentraation suuruuteen vaikuttaa monomeerien pituus ja jäykkyys.¹

Polymerisaatio mekanismien luokista yhteistoiminnallisen mekanismin kohdalla polymeeriketjun sisäiset vuorovaikutukset ovat ratkaiseva tekijä polymerisoitumisen mekanismeissa, jonka seurauksena muodostuu esimerkiksi heliksisiä polymeeriketjuja. Kyseisen mekanismin kohdalla itsekokoonpanossa on kaksi vaihetta, joista toinen on epäsuotuisa nukleaatio vaihe ja suotuisa polymerisoitumisen vaihe.¹ Monomeerien väliset vuorovaikutukset yhteistoiminnallisen polymerisoitumisen mekanismin kohdalla ovat heikot ja riittävän suuren ytimen muodostettua assosiaatiovakio suurenee ja monomeeri additiosta tulee suotuisampi, jolloin polymeeriketjun kasvu suurenee. Kyseisen mekanismin kohdalla suuret polymeeri ketjut muodostuvat liuoksen konsentraation ollessa riittävän suuri ja lämpötilan ollessa riittävän matala, kun taas päinvastaisessa tapauksessa yksittäiset monomeerit ovat suotuisampia.¹

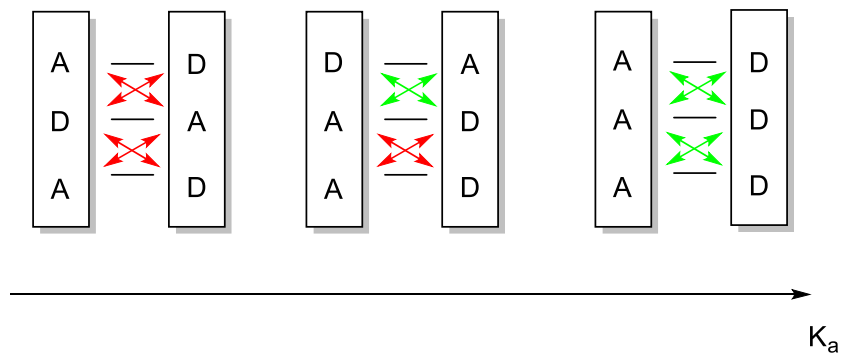
3. Vetysidokset supramolekulaarisessa kemiassa

3.1. Vetysidosten määritelmä

Vetysidokset havaitsivat ensimmäisenä Moore ja Winmill vuonna 1912,¹⁰ kun taas vuonna 1920 Latimer ja Rodebush määrittelivät vetysidoksen seuraavasti: ”a hydrogen nucleus held between 2 octets, constituting a weak bond”.¹¹ Tuohon aikaan aineiden fyysisiä ominaisuuksia, sekä reaktiivisuutta selitettiin molekyylin sisäisten ja molekyylien välisten vetysidosten avulla. Nykyinen määritelmä IUPAC:in mukaan vetysidoksille on seuraava: ”The hydrogen bond is an attractive interaction between a hydrogen atom from a molecule or a molecular fragment X–H in which X is more electronegative than H, and an atom or a group of atoms in the same or a different molecule, in which there is evidence of bond formation”.¹² Nykyisen käsityksen mukaan siis tiedetään vetysidoksien olevan vuorovaikutusta elektroposiitiivisen vety atomin ja elektronegatiivisemmän atomin tai ryhmän välillä.^{1,12}

3.2. Vetysidosten luonne ja kolminkertaiset vetysidokset

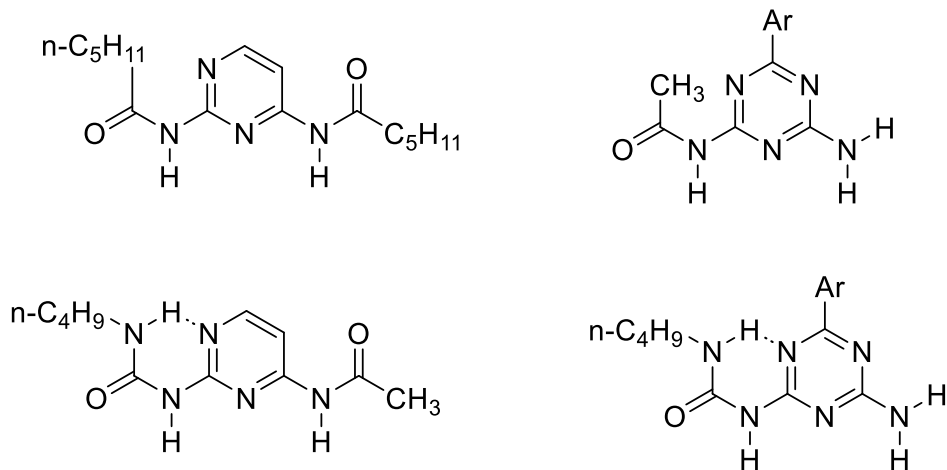
Vetysidokset ovat tyypillisesti melko lineaarisia ja sidoksen vahvuus riippuu yleensä vetysidos donorista (D) ja akseptorista (A). Vetysidoksien vahvuus vaihtelee heikoista CH/π vuorovaikutuksista vahvoihin $FH-F^-$ vuorovaikutuksiin. Vetysidosten vahvuus riippuu myös vetysidosten järjestyksestä, kun vetysidokset ovat järjestyneet muodostaen useamman lineaarisen vetysidoksen joukkoja, joissa vetysidoksen vahvuus ja lineaarisuus on tyypillisesti suurempia kuin yksittäisten vetysidosten tapauksessa (Kuva 1). Vetysidokset muodostaessa useamman lineaarisen vetysidoksen joukkoja assosiaatiovakio (K_a) on riippuvainen vetysidos akseptorien ja donorien järjestyksestä systeemissä. Esimerkiksi kolminkertaisten vetysidos systeemien kohdalla assosiaatiovakio suurenee puoleensa vetävien niin kutsuttujen sekundaaristen vuorovaikutusten kasvaessa ja pienenee hylkivien vuorovaikutusten kasvaessa. Vetysidosten ollessa järjestyneinä AAA–DDD joukoiksi kolminkertaisten vetysidos motiivien kohdalla on assosiaatiovakion havaittu olevan suurimmillaan. Ensimmäisenä tämän ominaisuuden havaitsi Jorgensen et al.¹³ ja myöhemmin Zimmerman et al.¹⁴ varmisti tämän teorian. Moninkertaisia vetysidoksia esiintyy myös luonnossa, joista yksi esimerkki on DNA:ssa esiintyvät perusparit (base pairs).^{1,13,14,15}



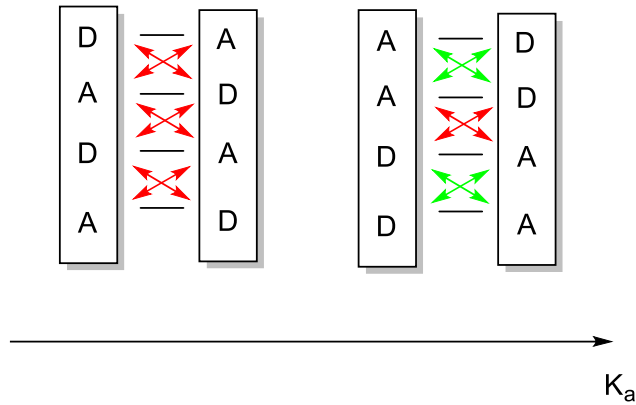
Kuva 1. Vetovoima ja repulsio kolminkertaisten vetysidosten (threefold hydrogen bonding) kohdalla. Punainen nuoli merkitsee repulsiivista sekundaarista vuorovaikutusta, kun taas vihreä atraktiivista vuorovaikutusta vetysidos donorien (D) ja akseptorien (A) välillä.^{13,14,15}

3.3. Nelinkertaiset vetysidokset

Sekundaarista vuorovaikutusta neljänkertaisten vetysidosten kohdalla on myös esimerkiksi tutkinut Meijer et al.^{16–20} diaminotriatsiinien ja diaminopyrimidiinien kohdalla ja tutkimuksessa verrattu tutkittuja dimerisaatio vakioita (K_a) niitä vastaavien molekyylien kohdalla, jossa amidi ryhmä on korvattu ureido ryhmällä (Kuva 2) ja havaittu dimerisaatio vakion olevan huomattavasti suurempi ureido ryhmiä sisältävien yhdisteiden kohdalla. Sekundaaristen vuorovaikutusten kyseisessä tutkimuksessa havaittiin, johtavan suurempiin dimerisaatio vakioihin vetysidosten ollessa järjestäytyneinä AADD-DDAA, kuin DADA-ADAD, joista edeltävässä repulsiivisten sekundaaristen vuorovaikutusten suuruus on havaittu olevan vähäisempi (Kuva 3).^{1,16–20}



Kuva 2. Yläpuolella Meijer et. al tutkimia amidi ryhmän sisältäviä yhdisteitä ja alla yhdisteet, jossa amidi ryhmä korvattuna ureido ryhmällä. Dimerisaatio vakioiden on tutkittu olevan suuremmat ureido ryhmän sisältävien yhdisteiden kohdalla.^{1,16–20}



Kuva 3. Vetovoima ja repulsio neljänkertaisten vetysidosten (quadruple hydrogen bonding) kohdalla. Punainen nuoli merkitsee repulsiivista sekundaarista vuorovaikutusta, kun taas vihreä attraktiivista vuorovaikutusta vetysidos donorien (D) ja akseptorien (A) välillä. ^{1,16-20}

3.4. Vetysidosten muodostamat pääketjut polymeereissä

Tyypillinen mekanismi vetysidosten muodostamien pääketjujen kohdalla supramolekulaarisissa polymeereissä on isodesminen mekanismi, monomeerien välisten eikovalenttisten vuorovaikutuksien vahvuus on ketjun pituudesta riippumatonta. Monomeeri additiot ovat yhdenvertaisia kyseisessä tapauksessa, ja polymerisoitumisaste on riippuvaista konsentraatiosta ja dimerisaatiovakioista. Moninkertaisten vetysidosten muodostamat rakenteet ovat esimerkiksi yksi tapa suurentaa dimerisaatiovakiota. Polymeerien synteesissä tuotteiden puhtaus on myös erittäin tärkeää, koska jopa alle 1 % epäpuhtaus voi toimia ketjun katkaisijana polymerisoitumisessa ja stoikiometria tapauksissa, jossa vetysidottu pääketju muodostuu useammasta kuin yhdestä eri monomeeristä, on erityisen tärkeää suuren polymerisoitumisasteen saavuttamiseksi. Näin ollen yhdestä monomeeristä rakentuvat pääketjut ovatkin suositumpia supramolekulaarisissa polymeereissä ja lisäksi esimerkiksi steeriset vaikutukset vaikuttavat assosiaatiovakion suuruuteen ja tätä pystytään säätämään esimerkiksi ketjuun kiinnittyneiden molekyylien poolisuudella.¹

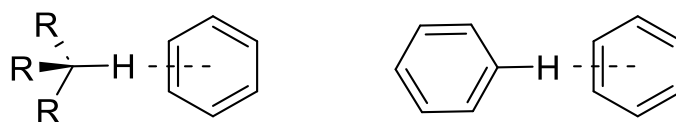
4. Hydrofobinen vuorovaikutus

Vetysidoksia muodostavat liuottimet kuten vesi kilpailevat vetysidoksiin perustuvien supramolekulaarisessa polymerisoitumisessa vetysidoksien muodostumisessa monomierien kanssa, joka johtaa usein siihen, ettei polymerisoitumista tapahdu. Tätä voidaan välttää hydrofobista vuorovaikutusta hyväksi käyttäen. Muodostamalla hydrofobisia lokeroita voidaan muodostaa vetysitoutumisen kannalta otollisia polaarisia alueita tehostamaan polymerisoitumista ja estämään kilpailevien vetysidoksien muodostumista liuottimen kanssa. Hydrofobista on vuorovaikutus energialta heikkoa vuorovaikutusta ja sen vaikutusta voidaan säädellä systeemin lämpötilaa muuttamalla ja liuotinta vaihtamalla. Hydrofobisella vuorovaikutuksella supramolekulaarisissa polymeereissä voi olla vaikutusta myös muodostuvan pääketjun rakenteeseen ja rakenteen sisäisiin vuorovaikutuksiin, kuten esimerkiksi kiraalisten rakenteiden muodostumiseen.¹

5. Pii vuorovaikutukset

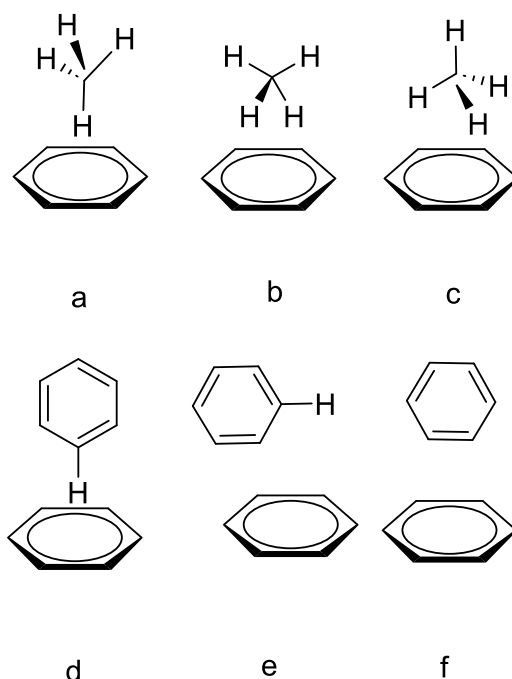
5.1. CH/ π vetysidokset

CH/ π on sidos heikon hapon ja heikon emäksen välillä, jossa CH ryhmä toimii hapon ja π -ryhmä emäksenä (Kuva 4). Kyseistä sidos tyyppiä on havaittu esiintyvän esimerkiksi haloformien, kuten kloroformin kohdalla, jolla selittyy aromaattisten yhdisteiden liukoisuus kloroformiin.²¹



Kuva 4. Kaksi esimerkkiä CH/ π sidoksista, jossa vasemmalla oleva molekyyli toimii heikkona hapona (donori) ja oikealla oleva molekyyli heikkona emäksenä (akseptori).²¹

Vuonna 1993 Sakaki et al.²² tutkivat vuorovaikutuksia metaanin ja bentseenin välillä *ab initio* molekyyliorbitaali (MO) laskennallisilla menetelmillä, jossa havaitsivat dispersiivoimien olevan suurin tekijä sp^3 -CH ja sp^2 -CH vetysidoksien kohdalla ja elektrostaattisten voimien, polarisaation ja varauksensiirrolla olevan pieni vaikutus vetysidoksiin kyseisissä tapauksissa. Tutkimuksessa havaittiin olevan suotuisinta metaanin ja bentseenin tapauksessa metaanin C_{3v} symmetria, jossa metaanin yksi C-H sidoksista on sijoittunut kohtisuoraan bentseenin keskustan C_6 akselia kohti (Kuva 5 rakenne **a**). Benseenin ja bentseenin välisissä vetysidoksissa suotuisimman rakenteen taas on havaittu olevan (**d**), jossa yksi bentseenin vedyistä on sijoittunut kohtisuoraan bentseenin keskustan C_6 akselia kohti. Lähes yhtä suotuisan havaittiin olevan offset pii-pii stacking (**e**), kun taas epäsuotuisimman (**f**). Lisäksi elektrostaattisen energian osuuden on havaittu noudattavan trendiä sp^3 -CH < sp^2 -CH < sp -CH.^{21,22}



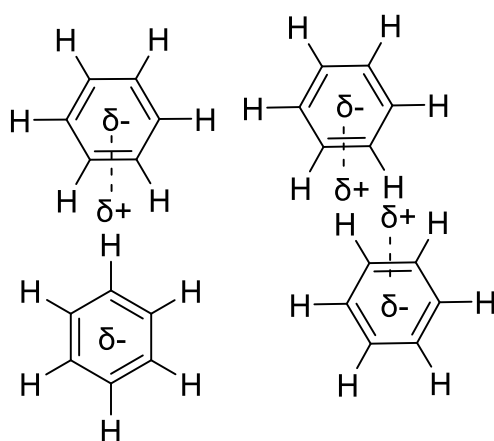
Kuva 5. Binaariset molekyyliklusterit ja niiden suhteelliset orientaatiot. Ylempänä metaani/bentseeni ja alempana bentseeni/bentseeni molekyyliklusterit.^{21,22}

Menetelmiin, joilla CH/ π sidoksia on tutkittu kuuluvat kalorimetriset määritykset, joilla saadaan tietoa substituutin vaikutuksesta kiderakenteeseen ja tietoa termodynaamisista vaikutuksista, sekä esimerkiksi spektroskooppiset menetelmät ja laskennalliset menetelmät. Konformaatio tasapainoa, enantiomeeristä valintaa ja reaktioiden selektiivisyyttä tarkkailemalla saadaan lisäksi tietoa sidoksista. Laskennallisiin menetelmiin kuuluvat taas

esimerkiksi AIM (atoms-in-molecules) metodi MO laskennat. Muiden vetysidosten tapaan myös CH/ π on sidoksen donorin ja akseptorin vahvuus vaikuttaa sidoksen lineaarisuuteen. CH/ π sidoksien on havaittu olevan yhteistoiminnallisia (engl. cooperative) ja kykenevän stabiloimaan tavanomaisten vetysidosten tapaan orgaanisien yhdisteiden, kuten polymeerien, rakenteita.²¹

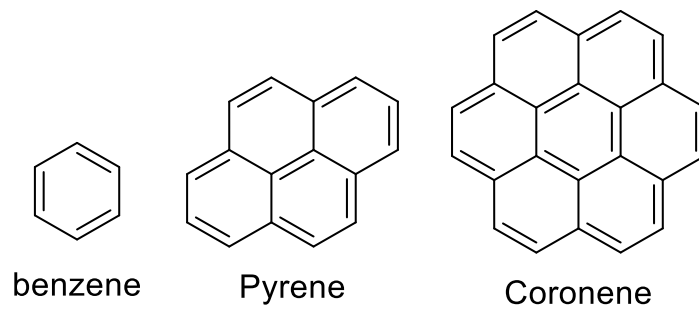
5.2. Pii-pii vuorovaikutus

Aromaattisten renkaiden keskenään muodostamat vetysidokset voidaan jakaa niin kutsuttuihin reuna-pinta (engl. edge-face, EF) ja pinta-pinta (FF) ja offset pinta-pinta (engl. face-face, OFF) pii-pii vuorovaikutukseen, joista annettiin esimerkit edellisessä kappaleessa bentseenien välisissä vetysidoksissa (Kuva 6). Esimerkiksi kahden bentseenin välinen EF sidos on elektrostaattinen, jossa toisen bentseeni renkaan elektronegatiivinen π -pilvi on vuorovaikutuksessa toisen bentseeni renkaan elektropositiivisen vedyn kanssa, kun taas OFF pii-pii vuorovaikutuksessa molempien bentseenirenkaiden vetyatomi on kasaantuneena toisen bentseenirenkaan π -pilven päälle ja tätä kutsutaan nimellä π -stacking.²¹

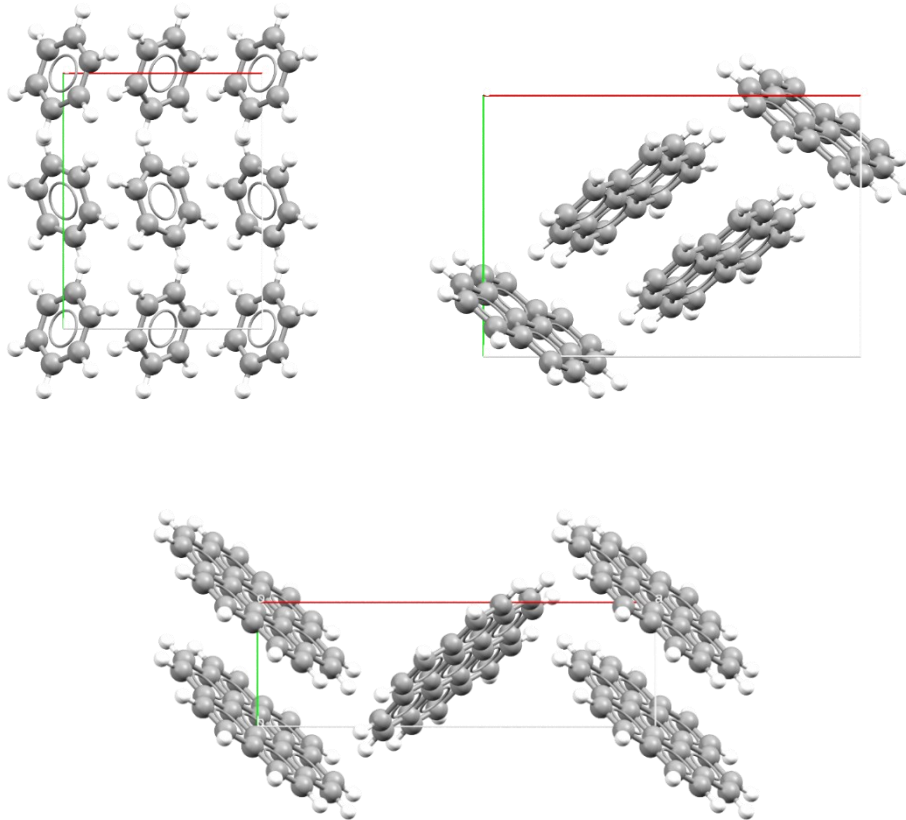


Kuva 6. Vasemmalla niin T muotoinen niin kutsuttu edge-face (EF) ja oikealla offset (OFF) vetysidokset kahden bentseenin välillä. Kuvassa katkoviivat kuvastavat vuorovaikutusta δ^- ja δ^+ välillä.²¹

Kuten edellisessä kappaleessa mainittiin esimerkiksi bentseenien välisen pii vetysidoksien kohdalla EF vetysidos on vain hieman suotuisampi kuin OFF vetysidos ja näin ollen toista vetysidoksista tai molempia voi esiintyä samassa kiderakenteessa. Muuttamalla molekyylinrakennetta voidaan vaikuttaa muodostuviin vetysidoksiin ja kiderakenteeseen ja on esimerkiksi havaittu, että hiiliatomien määrän ja tasomaisten renkaiden π -alueiden kasvaessa esimerkiksi verrattaessa bentseeni molekyylien coronene molekyylien muodostamaan kiderakenteeseen EF vetysidoksien sijaan OFF vetysidokset ovat suotuisampia vastaavassa järjestyksessä. Pyriinissä on taas havaittu esiintyvän molempia sidostyyppisiä. (Kuva 7 ja 8).²¹



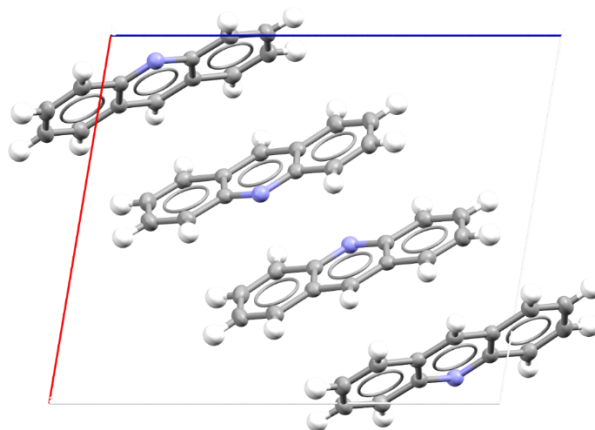
Kuva 7. Bentseenin, pyreenin ja coronenen rakenteet.²¹



Kuva 8. Bentseenin ja pyriinin kolmiulotteinen rakenne ylhäällä vasemmalta oikealle vastaavassa järjestyksessä, sekä alhaalla coronenen pakkautuminen (CSD: BENZEN, PYRENE, CORONE). Vihreä, punainen ja valkoinen viiva kuvaavat alkeiskopin akseleita.^{23abc}

5.3. Reuna-reuna vuorovaikutus

EF ja OFF vetysidoksien lisäksi myös reuna-reuna (engl. edge-edge, EE) vuorovaikutus on mahdollinen. Kyseinen vuorovaikutus esimerkiksi bentseenien välillä ei ole suotuisa, mutta sitä esiintyy usein heteroaromaattisia renkaita sisältävien yhdisteiden tapauksessa. EE sidoksia sisältävät rakenteet ovat usein sentrosymmetrisiä. Kuvassa 9 (refcode ACRDIN04)²⁴ esimerkki akridiinin kiderakenteesta, jossa esiintyy EE sidoksia.²¹



Kuva 9. CSD: ACRDIN04. Sininen, punainen ja valkoinen viiva kuvaavat alkeiskopin akseleita.²⁴

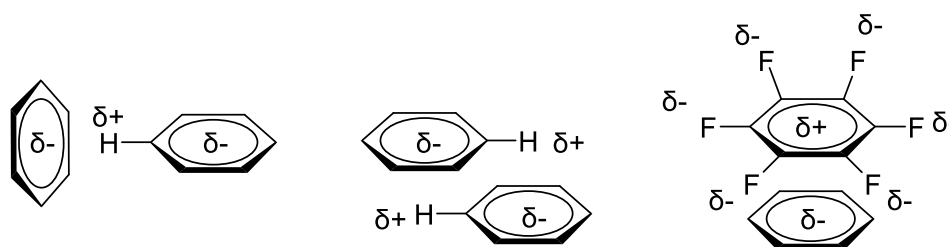
5.4. Pii vuorovaikutuksen määritelmä ja luonne

Pii vuorovaikutuksena pidetään vuorovaikutusta π - tai delokalisoidun elektronisysteemin ja donorin tai π -systeemin välillä, jossa donorina voi toimia esimerkiksi vahvat donorit kuten typpi (N) ja happi (O) tai heikko donori C–H ja jotkin anionit. Aromaatisten pii–pii vuorovaikutuksien kohdalla, kasaantuminen voidaan jakaa FF, OFF ja EF kasaantumisiin ja näiden kohdalla pii vuorovaikutuksena tyypillisesti voidaan pitää, kun etäisyys tasojen välillä FF ja OFF tapauksessa on 3.3–3.8 Å ja etäisyys keskipisteiden välillä maksimissaan 5 Å EF:n tapauksessa.²¹

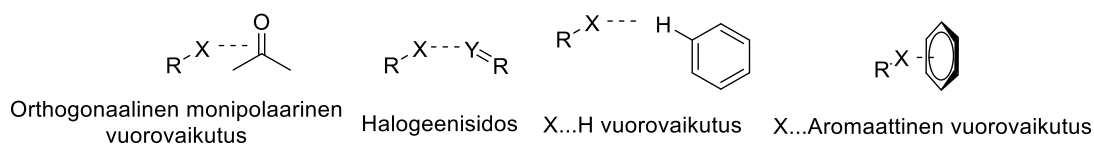
5.5. Halogeenien vaikutus ei-kovalenttisiin vuorovaikutuksiin ja π -halogeeni vuorovaikutus

Kuten vedyn tapauksessa myös halogeenin positiivisesti varautuneen sigma-aukko ja elektronegatiivinen π -pilven välillä voi esiintyä ei-kovalenttista vuorovaikutusta ($\pi\dots X$). Esimerkiksi kvanttikemialliset tutkimukset ovat osoittaneet Cl–F kohdalla $\pi\dots X$ systeemien välisen vuorovaikutus energian vähenevän, kun bentseeniin on sitoutunut elektroneja puoleensa vetäviä ryhmiä tai atomeja, kuten NO₂, CN, Br, Cl, ja Br. Vastaavasti vuorovaikutus energiat

bentseeniderivaatin ja halogeenin välillä on havaittu suurenevan, kun bentseeniin on kiinnittyneenä elektroneja luovuttavia ryhmiä, kuten NH_2 , CH_3 ja OH . Tämä johtuu kyseisten ryhmien vaikutuksesta π -pilven elektronegatiivisuuteen (Kuva 10). Aromaattisissa renkaissa halogeenilla, kuten fluorilla on vaikutusta myös ortho-positiiossa fluoriin nähden oleviin protoneihin lisäten niiden polarisoitumista, joka voi lisätä EF vuorovaikutusta pii systeemien välillä. Erilaisia halogeeni... pii vuorovaikutuksia esitettyä kuvassa 11.²¹



Kuva 10. Aromaattinen vuorovaikutus. Vasemmalla T-muotoinen vuorovaikutus EF ja keskellä EE vuorovaikutus bentseenien välillä, kun taas oikealla FF pii vuorovaikutus bentseenin ja heksafluoribentseenin välillä.²¹



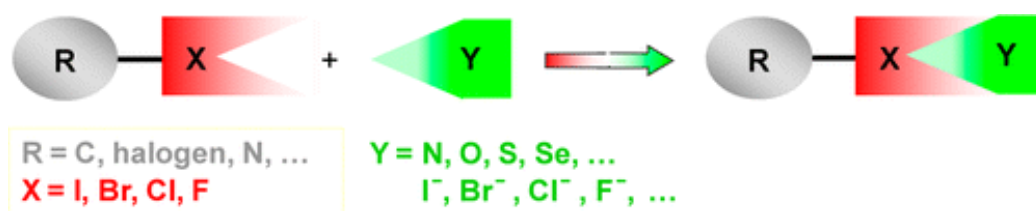
Kuva 11. Erityyppisiä halogeeni... pii vuorovaikutuksia. X on halogeeni, Y halogeenisidosakseptori ja R jokin sitoutunut ryhmä tai atomi.²¹

6. Halogeenisidokset supramolekulaarisessa kemiassa

6.1. Halogeenisidoksien määritelmä

IUPAC:n määritteli vuonna 2013 halogeenisidokset seuraavasti: ”A halogen bond occurs when there is evidence of a net attractive interaction between an electrophilic region associated with a halogen atom in a molecular entity and a nucleophilic region in another, or the same, molecular entity”.²⁵ Halogeenisidos on siis ei-kovalenttista vuorovaikutusta elektrofiilisen alueen omaavan halogeenisidosdonorin, sekä halogeenisidosakseptorin nukleoofiilisen alueen välillä.²⁵

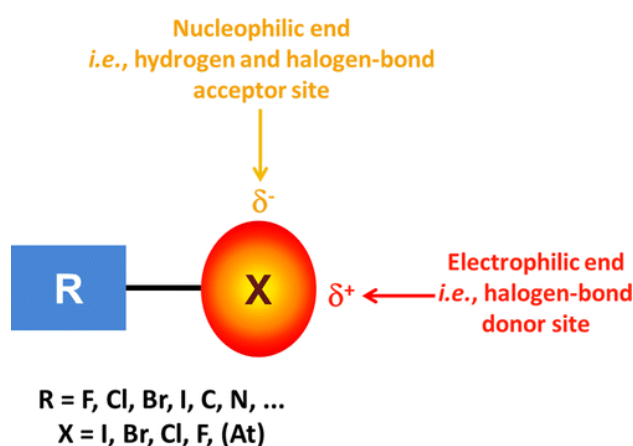
Rakenteeltaan tyypillinen halogeenisidos on R-X...Y, jossa R-X on niin kutsuttu halogeenisidosdonorin, Y taas halogeenisidosakseptori ja kolme pistettä kuvaavat näiden kahden molekyylikokonaisuuden välistä halogeenisidosta. Halogeenina X voi toimia jodi, bromi, kloori tai joissain tapauksissa fluori (Kuva 12). Halogeenin X on mahdollista olla sitoutuneena useampaan ryhmään kovalenttisesti samanaikaisesti ja muodostaa useampia halogeenisidoksia. Y on esimerkiksi vapaan elektroniparin omaava atomi, kuten typpi, happi, π -järjestelmä tai anioni. Tyypillisesti luonteeltaan halogeenisidokset ovat hyvin lineaarisia ja useimmiten sidospituudeltaan lyhyempiä kuin van der Waals -säteiden yhteenlaskettu pituus.^{25,26,27}



Kuva 12. Kuva esittää halogeenisidosta, jossa R-X on halogeenisidosdonori ja Y halogeenisidosakseptori.²⁶

6.2. Sigma-aukko

Elektonegatiivisen halogeenin sitoutuessa elektronegatiiviseen substituenttiin muodostuu esimerkiksi $R-X\cdots Y$ halogeenisidoksen tapauksessa halogeenin päähän elektronitiheydeltä pienempi positiivisen potentiaalin alue, jonka koko riippuu halogeenin koosta ja polarisoituvuudesta. Tästä muodostuneesta positiivisen potentiaalin alueesta käytetään nimitystä sigma-aukko (σ -aukko, Kuva 13). Ryhmän 17 halogeenien lisäksi σ -aukkoja voi esiintyä myös atomeilla, jotka kuuluvat jaksollisen järjestelmän ryhmiin 14–16, joiden mahdollisesti muodostamien σ -aukkojen määrä on yhtä suuri kuin niiden muodostamien kovalenttisten sidoksien määrä tai hypervalenttisten atomien tapauksessa jopa suurempi kuin atomin jaksollisen järjestelmän ryhmälle on tyypillistä. Mitä helpommin atomi polarisoituu ja elektronegatiivisempi atomi on sitä positiivisempi muodostuva sigma-aukko ja lisäksi aukon suuruus suurenee atomimassan kasvaessa. Tyypillisesti halogeenisidos on sitä vahvempi mitä elektronegatiivisempi, helpommin polarisoituva ja suurempi atomimassa halogeenisidosdonorin halogeenilla on. σ -aukkojen esiintyvyys on vähäisintä jakson 2 alkuaineiden fluorin, hiilen, typen ja hapen kohdalla, joiden kohdalla muodostuneet σ -aukot ovat vähemmän elektropositiivisia tai olla elektronegatiivisia.^{26,27}



Kuva 13. Elektronitiheyden anisotrooppinen jakautuminen halogeenissa, kun halogeeni on kovalenttisesti sitoutunut elektronegatiiviseen substituenttiin.²⁶

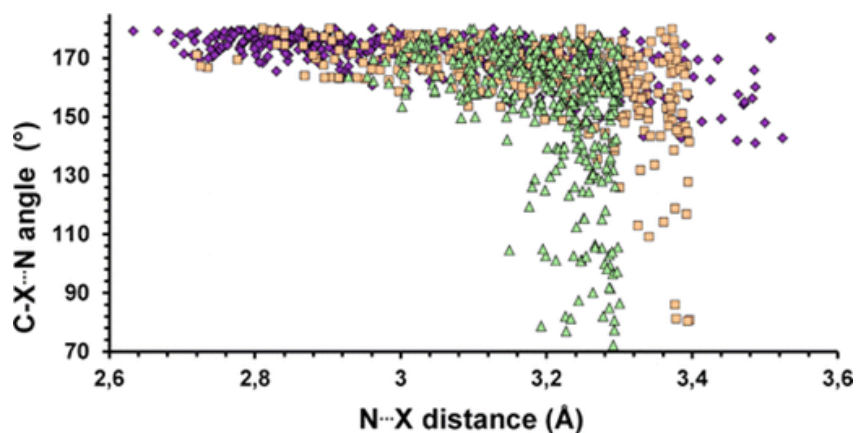
Clarkin et al. tutkimukset luonnollisella sidosorbitalianalyysillä (NBO) ovat osoittaneet halogeeniatomien σ -aukkojen johtuvan osittain miehitetystä p-molekyyliorbitaalista ja sen elektronivajaudesta. Tutkimuksessaan Clark et al. havaitsivat hypervalenttisten

rikkijohdannaisten $(\text{H}_3\text{C})_2\text{SO}$ ja $(\text{H}_3\text{C})_2\text{SO}_2$ sisältämän hapen vastaan ottavan elektronit rikiltä O-S sidoksessa ja merkittävää s-luonnetta olevan rikin orbitaaleissa edeltä mainittujen sidosten kohdalla ja merkittävää s-luonnetta on havaittu myös fosforijohdannaisten kuten Cl_3PO :n kohdalla. Clark et al. ovat kehittäneet lisäksi NDDO:hon (neglect of diatomic differential overlap) perustuvan hpCADD-voimakentän, jota voidaan mahdollisesti käyttää halogeenisidoksiin perustuvassa molekyylihallinnuksessa mallinnettaessa suuria molekyyliarakenteita. Muodostuvien σ -aukkojen vahvuutta kuvastaa sähköstaattisen pintapotentialin arvot eli $V_s(r)$ -arvot, joiden määrittämiseen voidaan käyttää laskennallisia menetelmiä tai kokeellisia diffraktiotekniikkaan perustuvia menetelmiä. Elektrostaattinen pintapotentiali voidaan laskea kaavan 2 avulla, jossa Z_A on atomille A kuuluva varaus, joka sijaitsee R_A :ssa ja $\rho(r')$ elektronitiheys paikassa r .^{26,27,28}

$$V(r) = \sum_A \frac{Z_A}{|R_A - r|} - \int \frac{\rho(r') dr'}{|r' - r|} \quad (2)$$

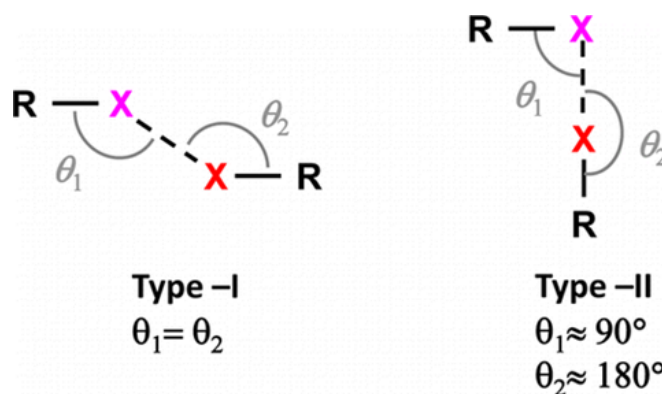
6.3. Halogeenisidosten ominaisuudet

Halogeenisidoksen vahvuus kuten aiemmin mainittu on riippuvaista halogeenisidosdonorin polarisoituvuudesta ja halogeenisidoksen vahvuus kasvaakin tyypillisesti seuraavassa järjestyksessä $\text{F} < \text{Cl} < \text{Br} < \text{I}$, jossa I on eniten polarisoituva ja hiilen hybridisaatioiden kohdalla kyvyn vetää elektroneja puoleensa on havaittu vaikuttavan halogeenisidoksen vahvuuteen seuraavassa järjestystä rakenteellisesti samanlaisten halogeenisidosdonorien tapauksessa: $\text{C}(\text{sp})-\text{X} > \text{C}(\text{sp}^2)-\text{X} > \text{C}(\text{sp}^3)-\text{X}$, jossa $\text{C}(\text{sp})-\text{X}$ kohdalla muodostuvien halogeenisidosten on havaittu olevan vahvimpia. Kuvassa 14 esitettynä N...X sidospituuden vaikutus C-X...N sidoskulmaan. Fluori kykenee toimimaan halogeenisidosdonorina ja muodostamaan halogeenisidoksen ainoastaan ollessaan sitoutuneena hyvin elektronegatiivisiin ryhmiin. Astatiinilla on laskettu olevan jodia jopa suurempi polarisoituvuus ja voisi teoriassa toimia näin jopa jodia vahvempana halogeenisidosdonorin, mutta johtuen esimerkiksi astatiini radioaktiivisuudesta sen kykyä toimia halogeenisidosdonorina ei ole juuri tutkittu, eikä sillä ole tunnettuja halogeenisidottuja rakenteita.^{26,27}



Kuva 14. CSD (Cambridge Structural Database) datasta johdettu hajontakaavio, jossa esitettyä X...N sidoskulma ($^{\circ}$) halogeenisidos pituuden funktiona (\AA) kiderakenteille, jotka sisältävät halogeenisidoksia. Kaaviossa vinoneliöt kuuluvat I...N-sidoksille, neliöt Br...N sidoksille ja kolmiot Cl...N halogeenisidoksille. Kaaviossa on otettu ainoastaan huomioon rakenteelta ei-polymeeriset yksisidokselliset halogeenit, mutta kaaviossa tuloksia ei ole otettu huomioon tuloksissa esiintyessä virheitä ja häiriöiden ollessa $R < 0,05$.²⁶

Vetysidoksen tavoin tyypillisesti halogeenisidos on erittäin lineaarinen sidoskulmaltaan noin 180° johtuen σ -aukon lokalisoitumisesta. Halogeenisidoksen vahvuuden heikkeneminen johtaa yleensä sidoskulman lineaarisuuden laskuun, sekä sidospituuden kasvuun. Sidoskulmiltaan keskiarvot jodille, bromille ja kloorille ovat $171,4^{\circ}$, $164,1^{\circ}$ ja $154,6^{\circ}$. Halogeenien välinen ei-kovalenttinen sitoutuminen voidaan jakaa kahteen tyyppiin, Tyyppiin I ja Tyyppiin II, joista ainoastaan tyyppi II luokitellaan halogeenisidokseksi. Toisin kuin tyyppi II, joka on ei-kovalenttista vuorovaikutusta elektrofiilisen alueen omaavan halogeenisidosdonorin ja halogeenisidosakseptorin nukleofiilisen alueen välillä, tyyppi I vuorovaikutusta esiintyy kaikissa halogeneissa ja kyseisen vuorovaikutuksen aiheuttaa tiivis pakkautuminen. Toisin kuin tyyppi II vuorovaikutus tyyppi I vuorovaikutus ei ole yhtä lineaarinen vaan sidoskulmat toisen molekyylin R–X ja sidoskulma toisen molekyylin R–X välillä ovat suunnilleen yhtä suuret (Kuva 15).^{25,26}



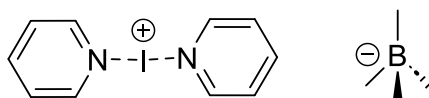
Kuva 15. Halogeenien välinen tyypin I ja tyypin II sidos.²⁶

Verrattaessa tyypillisiä halogeenisidottuja systeemejä vastaaviin vetysidottuihin systeemeihin, halogeenisidoksien kohdalla on havaittu van der Waals säteen pituuksien olevan suurempi, joka lisää steeristen esteiden esiintyvyyttä halogeenisidotuissa systeemeissä. Atomien koon vaikutus halogeenisidokseen voidaan määrittää laskemalla normalisoitu vuorovaikutussuhde (R_{DA}) kaavalla 3, jossa d_{DA} (Å) on donorin (D) ja akseptorin (A) välinen etäisyys, D_{vdW} ja A_{vdW} taas näiden van der Waals säteet (Å). Van der Waals säteiden pituudet ovat 1,47 Å, 1,75 Å, 1,85 Å ja 1,98 Å vastaavassa järjestyksessä halogeeneille F, Cl, Br ja I.^{25,26,29}

$$R_{DA} = \frac{d_{DA}}{D_{vdW} + A_{vdW}} \quad (3)$$

6.4. Halogeeni(I) halogeenisidokset

Yhden elektronin luovuttanut positiivisesti varautunut halogeeni (halogeeni(I)) suuremman polarisaation vuoksi kykenee toimimaan erittäin vahvana halogeenisidos donorina verrattaessa varauksettomaan halogeeniin. Halogeeni(I) (X^+ , $X = I, Br$ ja Cl) ioni on erittäin reaktiivinen rajaten sen käyttöä, mutta muodostamalla kolmikeskuisia ja neljä elektronia sisältävien sidosten sisältäviä komplekseja $[L-X-L]^+$ ($L =$ Lewis emäs) kanssa voidaan kyseisiä halogeeni ioneja hyödyntää esimerkiksi jodiatomin siirtoreagenssina (engl. iodine transfer reagent) ja hapettimena. Tästä esimerkkinä niin kutsuttu Barluengan reagenssi (Barluenga's reagent) ([bis(pyridiini)jodi(I)]⁺ tetrafluoriboraatti) (Kuva 16), jossa pyridiini toimii Lewis emäksenä (L) ja halogeenina jodi (I) muodostaen $[N-I-N]^+$ kompleksin.³⁰



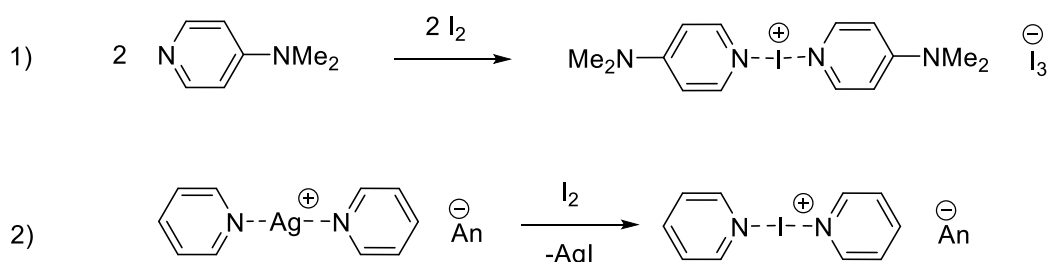
Kuva 16. Barluengan reagenssin rakennekaava.³⁰

Toisin kuin perinteisen halogeeni sidoksen kohdalla, joka on luonteeltaan elektrostaattista vuorovaikutusta halogeenisidosdonorin elektrofiilisen alueen (sigma-aukko) ja nukleofiilisen halogeenisidosakseptorin välillä, [bis(pyridiini)jodi(I)]⁺ tetrafluoriboraatin tapauksessa vuorovaikutus perustuu varauksen siirtoon ja lukeutuu pii-aukko vuorovaikutukseen. Kyseisen kompleksin tapauksessa halogeenin valenssikuoren elektronikonfiguraatio on s^2p^4 ja Lewis emästen elektrostaattinen kenttä aiheuttaa p-orbitaalien miehittymisen seuraavasti $p_x^2p_y^2p_z^0$, jossa halogeeni sidoksen aiheuttaa Lewis emäksen varauksen siirto halogeeni(I) tyhjälle p_z^0 orbitaalille. Kyseisten kompleksien kohdalla dispersiovoiman merkitys on pieni ja halogeeni sidos on erittäin vahva (80–180 kJ/mol), jossa donorin ja akseptorin välinen etäisyys (R_{XB}) on 0.65–0.69 ja on luonteeltaan osittain elektrostaattinen ja osittain kovalenttinen riippuen suuresti halogeenista.³⁰

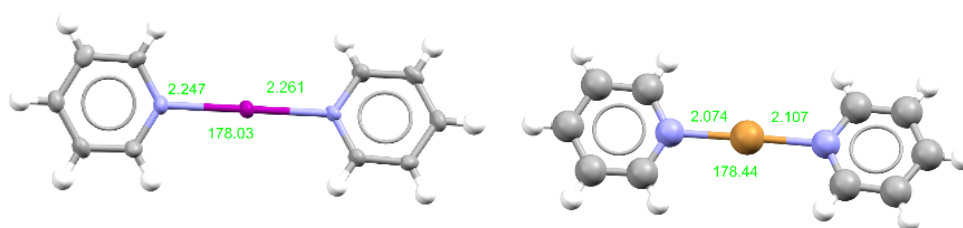
Vuorovaikutuksen vahvuus johtuu halogeeni(I) ionin positiivisen varauksen jakautumisesta aromaattisen Lewis emästen välille, jossa halogeeni(I) pitää 10–50 % osittaisesta varauksestaan aiheuttaen tiiviin pakkautumisen, jossa R_{XB} on pienempi kuin 1.0. Jodi(I) ja bromi(I) kompleksien nopeasta assosiaatio-dissosiaatiotasapainostaan (kuva?) huolimatta ovat stabiileja kiinteässä muodossa tunneista päiviin, kun eivät altistu nukleofiilinä toimiville ulkoisille tekijöille. Kloori(I) ja fluori(I) komplekseja on kyetty tutkimaan ainoastaan liuoksessa matalissa lämpötiloissa. Kuten aiemmin mainittiin $[L-X-L]^+$ kompleksit ovat luonteeltaan osittain elektrostaattinen ja osittain kovalenttinen riippuen halogeenista, raskaat halogeenit mieluiten muodostavat symmetrisiä komplekseja $[L\cdots X\cdots L]^+$ joiden tapauksessa Lewis emästen ja halogeenin välille muodostuvien sidosten pituudet ja energiat ovat yhtä suuret. Kevyemmät halogeenit, kuten erityisesti fluori, taas muodostavat useimmiten mieluummin perinteisen halogeenisidoksen omaavia epäsymmetrisiä komplekseja $[L-X\cdots L]^+$, jossa sidos pituudet ja energiat ovat erisuuret ja vuorovaikutus perustuu yleensä sigma-aukkoon.^{25–30}

Kaksi eri menetelmää halogeeni(I) kompleksien muodostamiseksi on kehitetty (kuva 17), jossa ensimmäisessä käytetään sopivaa Lewis emästä, joka toimii anioni. Tästä esimerkkinä

Barluengan aktivoimattomien areenien jodaus. Toisessa taas käytetään lähtöaineena $[L\cdots Ag\cdots L]^+$ kompleksia, jossa hopea atomi korvataan halogeenilla ja saostumana muodostuu AgX sivutuotetta. Esimerkiksi areenien jodauksen tapauksessa trijodidi $[I-I-I]^-$ toimii niin kutsuttuna vastaionina (counter-ion). Useita eri halogeeni(I) komplekseja on onnistuttu muodostamaan ja yleisesti $[L\cdots X\cdots L]^+$ kompleksien kohdalla on havaittu sidospituuksien halogeenin ja Lewiksen emäksen välillä ($L\cdots X$) olevan lyhyemmät halogeenin ollessa bromi, kuin jodi (kuva 18).^{30,31,32}



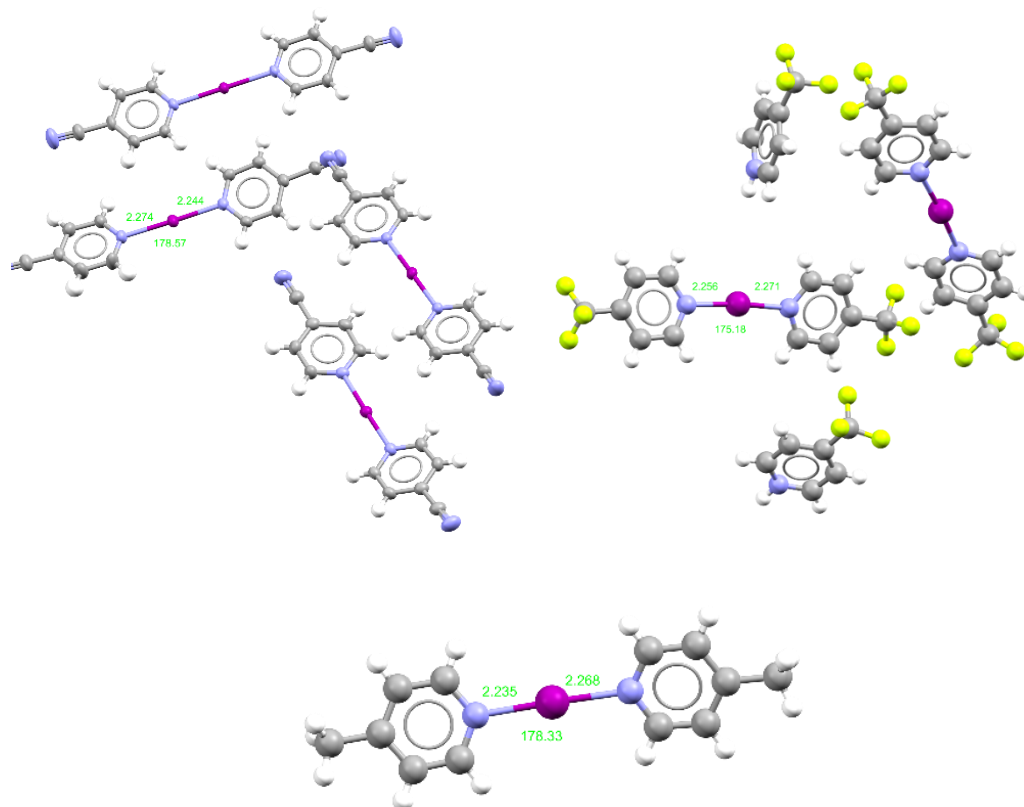
Kuva 17. Synteettiset menetelmät $[\text{bis}(\text{ligandi})\text{halogeeni}(\text{I})]^+$:n kompleksien valmistamiseksi joko suoraan, kuten synteesimenetelmä 1 tapauksessa, tai kationinvaihdon kautta käyttäen hopea(I)-suolaa. Tässä esimerkissä Lewis emäksenä toimii (2) pyridiini johdannainen ja halogeenina jodi. Vastaionina ensimmäisessä reaktiossa toimii trijodidi ja tapauksessa 2 anioni (An).³⁰



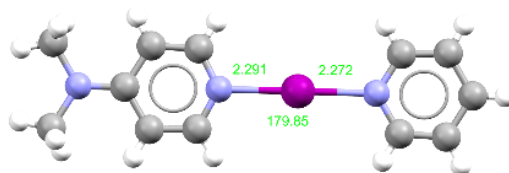
Kuva 18. Vasemmalla $[\text{bis}(\text{pyridiini})\text{jodi}(\text{I})]^+$ (CSD: DOVZAR02)³¹ ja oikealla $[\text{bis}(\text{pyridiini})\text{jodi}(\text{I})]^+$ (CSD: AKOXUT)³² kompleksien rakenteet. Sidospituudet ($N\cdots Br$) bromi kompleksin tapauksessa ovat huomattavasti vastaavaa jodi kompleksin sidospituuksia ($N\cdots I$) lyhyemmät. Vihreällä sidospituudet ja kulmat. Vasta ionit jätetty pois kuvien selkeyttämiseksi.³⁰⁻³²

Kompleksien Lewis emästen, kuten substituoidun pyridiinin, sisältäessä vahvempia elektronitiheyttä puoleensa vetäviä ryhmiä sidospituus ($L\cdots X$) komplekseissa $[L\cdots X\cdots L]^+$ tyypillisesti kasvaa (Kuva 19). Lewis emästen ollessa epäsymmetrisiä myös muodostunut kompleksi on tyypillisesti epäsymmetrinen, kuten substituoidun pyridiinin tapauksessa, jolloin tyypillisesti halogeeni(I) ja Lewis emäksen välinen etäisyys on suurempi ja sidos heikompi

elektronitiheyttä puoleensa vetäviä ryhmiä (electron-withdrawing groups), EWG) sisältävän emäksen tapauksessa, kun taas vahvempi pyridiini typen ollessa elektronirikkaampi (Kuva 20).^{30,33-36}

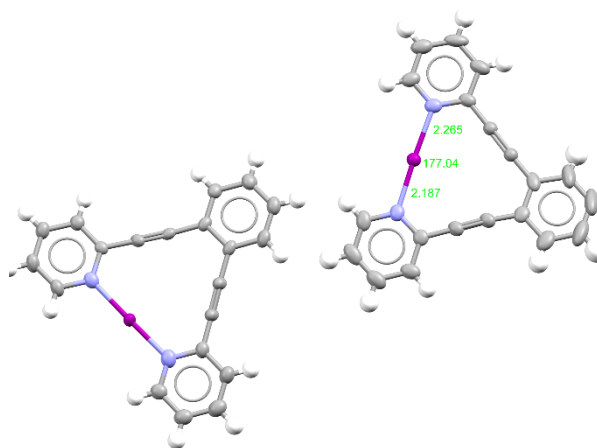


Kuva 19. Halogeeni(I) komplekseja, jossa Lewis emäksenä toimii erilaiset substituotuneet pyridiinit ja substituotuneen ryhmän vaikutus sidospituuksiin ja kulmiin. Lyhyimmät sidospituudet ovat havaittavissa substituotuneen ryhmän ollessa metyyliiryhmä (CH₃). Ylhäällä vasemmalta oikealle CSD: GEXBOE³³ ja OVANEG.³⁴ Alhaalla CSD: EROFUP.³⁵ Vasta ionit jätetty pois kuvien selkeyttämiseksi.^{30,33-35}

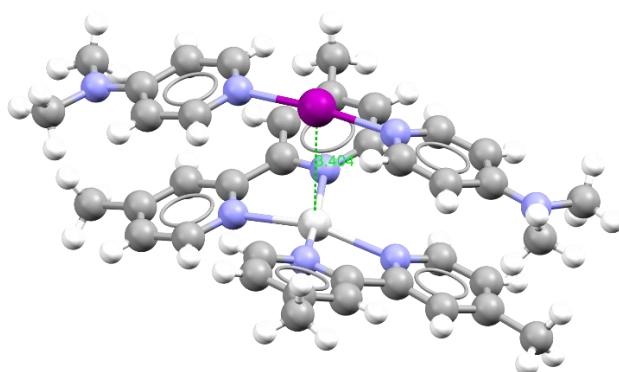


Kuva 20. Esimerkki epäsymmetrisestä Halogeeni(I) kompleksista. sidospituus (N[⋯]I) on lyhempi pyridiinin ja jodin välillä, kuin Py-N(CH₃)₂ ja jodin välillä. CSD: SURTIL. Vasta ionit jätetty pois kuvien selkeyttämiseksi.^{30,36}

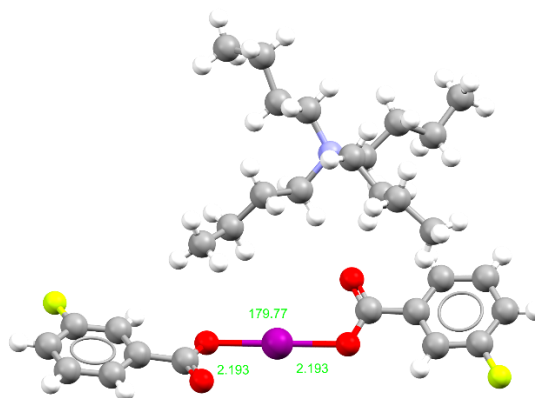
Lisäksi liuottimen polaarisuudella on havaittu olevan vaikutusta vasat ionin koordinaatioon, jolla on vaikutusta liuottimen reaktiivisuuteen halogeeni(I) kompleksin kanssa. Esimerkki halogeeni(I) molekyyliklipsi kompleksista kuvassa 21. Muihin halogeeni(I) vuorovaikutuksiin, joihin perustuvia komplekseja on onnistuttu muodostamaan kuuluu nukleofiiliset jodi(I) vuorovaikutukset esimerkiksi hopea kompleksien kanssa (Kuva 22), sekä anioniset halogeeni(I) kompleksit kuten $[N-I-O]^-$ ja $[O-I-O]^-$ kompleksit, joista jälkimmäisestä esimerkki kuvassa 23.^{30,37-39}



Kuva 21. Halogeeni(I) kompleksi, joka on rakenteeltaan molekyyliklipsi. CSD: NUTNUO.³⁷
Vasta ionit jätetty pois kuvien selkeyttämiseksi.^{30,37}



Kuva 20. CSD: EPEZAD,³⁸ jossa esiintyy nukleofiilistä vuorovaikutusta jodi(I) kompleksin jodin ja hopea kompleksin hopean välillä. Vuorovaikutuksen etäisyys merkitty vihreällä.^{30,38}

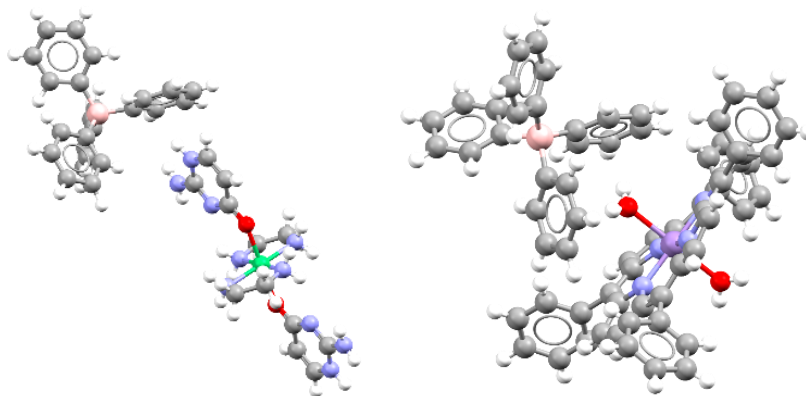


Kuva 23. Negatiivisesti varautunut halogeeni(I) $[O-I-O]^-$ kompleksi. Sidos etäisyydet ja kulma jodin ja hapen välillä $[O-I]$ merkitty vihreällä. CSD: VAXBEE.^{30,39}

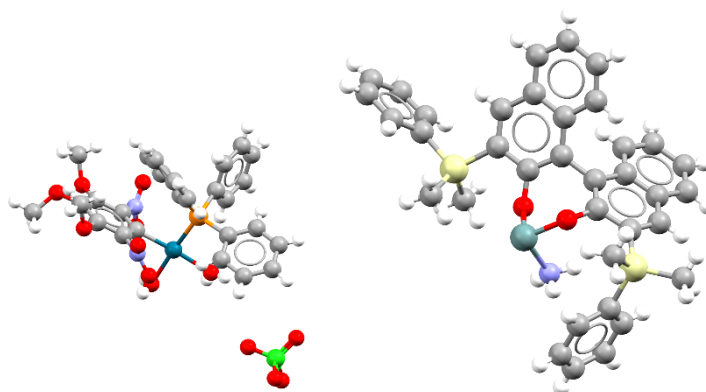
7. Metalli pii vuorovaikutus

Metallien ja π -systeemien välinen vuorovaikutus voidaan jakaa metalli-ligandi aromaattiseen kationi-pii vuorovaikutukseen ($MLAC\pi$) ja metalli-ligandi vuorovaikutukseen ($MLXH\dots\pi$), joista ensimmäisen kohdalla siirtymämetalli kompleksin varaus on positiivinen, kun taas jälkimmäisessä tapauksessa varaus on neutraali. Metalli pii vuorovaikutuksien kohdalla π -systeeminä toimivat, joko π -järjestelmän, kuten aromaattiset rengasrakenteet, omaava orgaaninen molekyyli tai delokalisoituneita π -sidoksia sisältävät tasomaiset kelaattirenkaat.²¹

$MLAC\pi$:n kohdalla ligandin vetyatomit ovat suuntautuneen π -systeemiä kohden ja vuorovaikutuksien vahvuus on riippuvaista kompleksin varauksesta. $MLXH\dots\pi$ tyyppisessä vuorovaikutuksessa siirtymämetallikompleksi on varaukseltaan neutraali, mutta sitoutuminen siirtymämetalliin lisää ligandin vetyjen positiivista varausta ja näin tyypillisesti voimistaen vetyjen muodostamien ei-kovalenttisten sidosten vahvuutta. Näin on esimerkiksi vesimolekyylien tapauksessa, jossa koordinoituminen siirtymämetalliin johtaa vahvempiin vetysidoksiin verrattaessa ei-koordinoituun veteen.²¹ Kationi-pii vuorovaikutukseen ($MLAC\pi$) on vuorovaikutusta positiivisesti varautuneen siirtymämetallikompleksin ja π -järjestelmän välillä. Kyseiset vuorovaikutukset voivat olla energialtaan jopa 30 kcal/mol. Kaksi esimerkkiä $MLAC\pi$ tyyppisestä vuorovaikutuksesta kuvassa 24 ja esimerkit $MLXH\dots\pi$ tyyppisestä vuorovaikutuksesta kuvassa 25.^{21,40-43}



Kuva 21. Esimerkit MLAC π tyyppisestä vuorovaikutuksesta, joista vasemmassa (CSD: NOKBAQ)⁴⁰ tyypin sitoutuneen vedyn ja toisen kompleksin bentseeni renkaan π -systeemin välillä esiintyy (H... π) ei-kovalenttista vuorovaikutusta, kun taas oikeassa tapauksessa (CSD: ZUTNEH)⁴¹ vesi molekyylin koordinoituminen siirtymämetalli kompleksiin vahvistaa vety sidosta veden vetyjen ja π -systeemin välillä.^{21,40,41}



Kuva 22. Esimerkit MLXH... π tyyppisestä vuorovaikutuksesta, jossa sitoutuminen siirtymämetalliin lisää ligandin vetyjen positiivista varausta ja voimistaen vetyjen muodostamien (H... π) ei-kovalenttisten sidosten vahvuutta. Vasemmalla CSD: HIPDUF⁴² ja oikealla CSD: XOTQAJ.^{21,42,43}

8. Molekyylipinsetit ja molekyyliklipsit

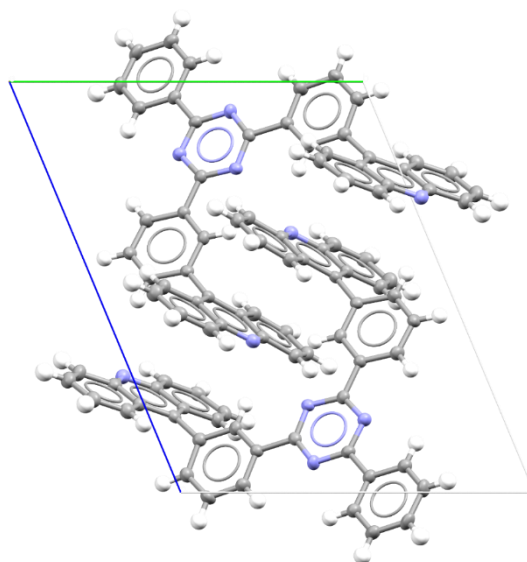
8.1. Molekyylipinseteiden ja molekyyliklipsien käyttökohteet

Niin kutsutut molekyylipinsetit (engl. molecular tweezers) ja molekyyliklipsit (engl. molecular clips) nimensä mukaisesti muistuttavat rakenteeltaan pinsettejä ja klipsejä. Kyseisiä molekulaarisia rakenteita on erityisesti käytetty niin kutsutussa isäntä-vieras (engl. host-guest) kemiassa, jossa isäntänä toimiva molekyyli kykenee sitomaan ei-kovalenttisesti molekyylin rakenteen sisään toisen molekyylin tai atomin eli niin kutsutun vieraan.⁴⁴ Toinen esimerkki molekyylipinseteiden ja molekyyliklipsien käyttökohteista on π -pinottujen (engl. π -stacked) supramolekulaaristen polymeerien muodostaminen.⁴⁵

8.2. Molekyylipinseteiden ja molekyyliklipsien käyttö pii-pii vuorovaikutuksiin perustuvissa supramolekulaarisissa polymeereissa

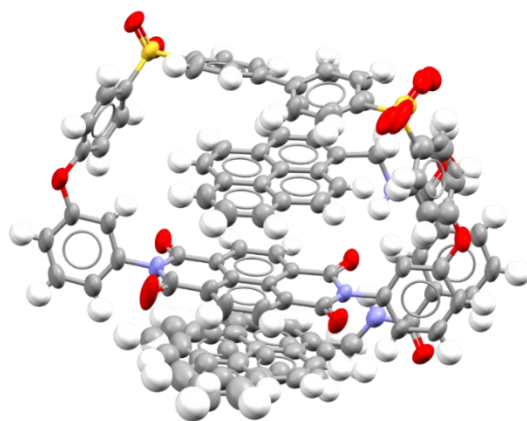
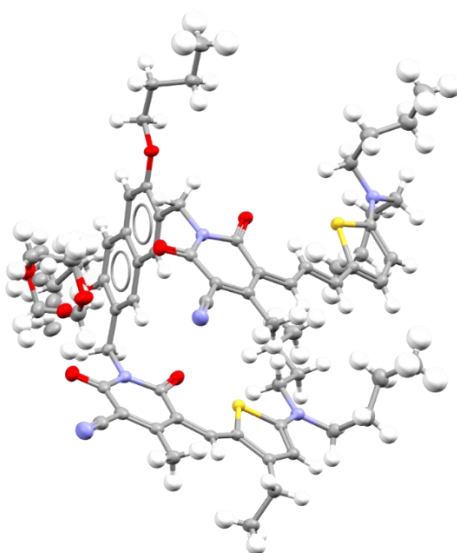
Yksi mahdollisista molekyyliklipsien käyttökohteista on monikerroksisten FF π -stack:ien muodostaminen. Pitkien polymeerien muodostaminen, jossa esiintyy pii-pii vuorovaikutusta, on usein haastavaa johtuen harjamaisten polymeerien tapauksessa taipuisasta kovalenttisesti sidotusta tukirangasta, joka tekee rengasrakenteita sisältävien haarojen orientoitumisenhallinnan haastavaksi. Kovalenttisesti sidottujen polymeerien syklofaanien kohdalla ongelmaksi taas synteessin haastavuus polymeeri rungon kasvaessa. Ei-kovalenttisesti sidottujen pii-pii vuorovaikutuksien kohdalla ongelmana on taas molekyylien liikkeen, kuten liukumisen ja pyörimisen hallittavuus liuoksessa, joka tekee järjestäytymisen hallitsemisen haastavaksi. Muutamia tapoja hallita π -stacking:ia supramolekulaarisessa tukirangassa on kuitenkin kehitetty ja näihin lukeutuvat esimerkiksi foldamerit, metallihäkit ja templaattivusteiset rengasrakenteet. Myös molekyyliklipsejä, sekä rakenteelta hyvin samankaltaisia molekyylipinsettejä voidaan käyttää tähän tarkoitukseen. Molekyylipinsetit, sekä molekyyliklipsit sisältävät tukirangan ja haarakkeet, joiden välissä on tyhjä onkalotila. Toinen käyttökohde molekyylipinseteille, sekä molekyylikliipseille on isäntänä toimiminen isäntä-vieras systeemeissä, joka estää molekyylinsisäisten kokoonpanon ja molekyylien välisen itsedimeroitumisen kyseisten molekyylien kohdalla.⁴⁵

Kuten aiemmin mainittiin molekyyliklipsit, sekä myös molekyylipinsetit koostuvat tukirangasta ja haaroista. Sekä tukiranka että haarat (haarojen määrä ja haarojen muodostamat ei-kovalenttiset vuorovaikutukset) vaikuttavat kykyyn muodostaa pii–pii vuorovaikutuksiin perustuvia supramolekulaarisia rakenteita. Tukirangan joustavuuden mahdollistavat rakenteet voivat haitata pii–pii vuorovaikutuksiin perustuvien rakenteiden muodostumista, koska heikot pii–pii vuorovaikutukset eivät ole välttämättä riittävät stabiloimaan rakennetta. Kuvassa 26 esimerkki molekyyliklipsistä, jossa 2,4,6-trifenyyli-1,3,5-triatsiini toimii tukirankana ja akridiini taas haarana muodostaen dipoli-dipoli vuorovaikutuksien stabiloiman antiparalleellisen dimeerisen rakenteen.⁴⁵

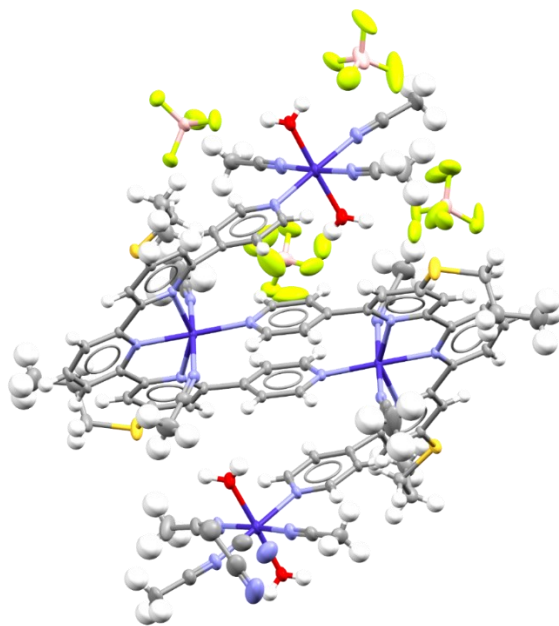


Kuva 23. CSD: QUPYUW. Sininen, vihreä ja valkoinen viiva kuvaavat alkeiskopin akseleita.⁴⁶

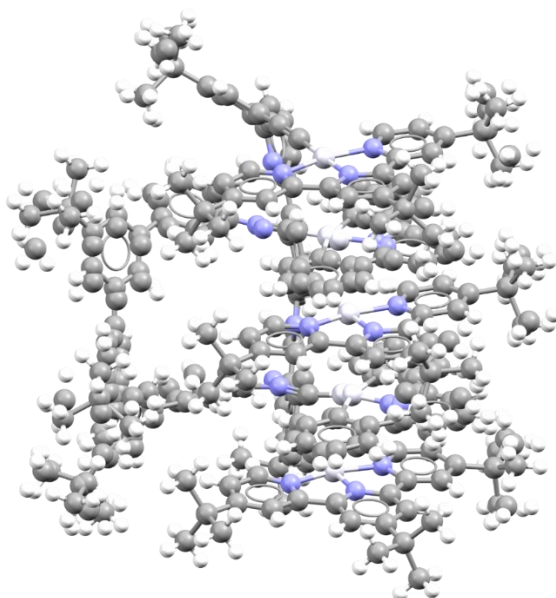
Toisin kuin edeltävä esimerkki, jonka rakenne on stabiili vain kiinteässä olomuodossa muttei liuoksessa, kuvassa 27 esiintyvä rakenne elektrostaattisesta vuorovaikutuksesta positiivisesti varautuneiden ja negatiivisesti varautuneiden rengasrakenteiden välillä, sekä suuremman polysyklisen alueen vuoksi on stabiili myös liuoksessa.⁴⁷ Vastaavasti myös kuvassa 28 esiintyvä rakenne kykenee muodostamaan nelinkertaisia π -pinoja niin kiinteässä olomuodossa, kuin liuoksessakin.^{45,48}

Kuva 24. CSD: WAHBUD.⁴⁷Kuva 28. CSD: EWEXOV.⁴⁸

Elektrostaattisten vuorovaikutuksien lisäksi myös metalleja voidaan käyttää stabiloimaan pii-pii vuorovaikutuksiin perustuvia supramolekulaarisia rakenteita. Näin on havaittu esimerkiksi Barboiu et al. tekemässä tutkimuksessa, jossa Co^{2+} ja Pb^{2+} avulla kyettiin stabiloimaan ja muodostamaan nelinkertaisia π -pinoja (Kuva 29).^{46,49,50} Myös pidemmän ja taipuisamman tukirangan omaavia molekyyliklipsien muodostamia π -pinottuja rakenteita on kyetty muodostamaan, joiden rakenteiden stabiloimiseen on käytetty metalleja. Näin on esimerkiksi Yam et al. raportoimassa rakenteessa (Kuva 30).^{49,51}



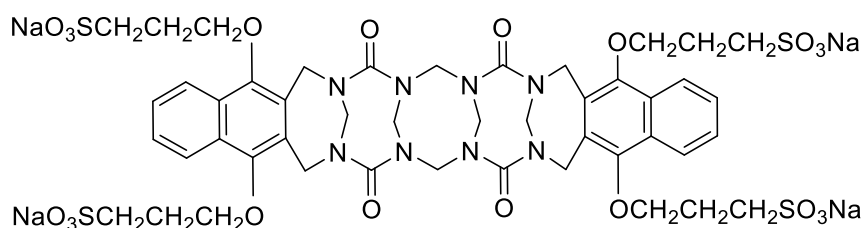
Kuva 25. CSD: BEWCOW.⁵⁰



Kuva 30. CSD: FENPIA.⁵¹

8.3. Molekyylipinseteiden ja molekyyliklipsien käyttö isäntä-vieras kemiassa

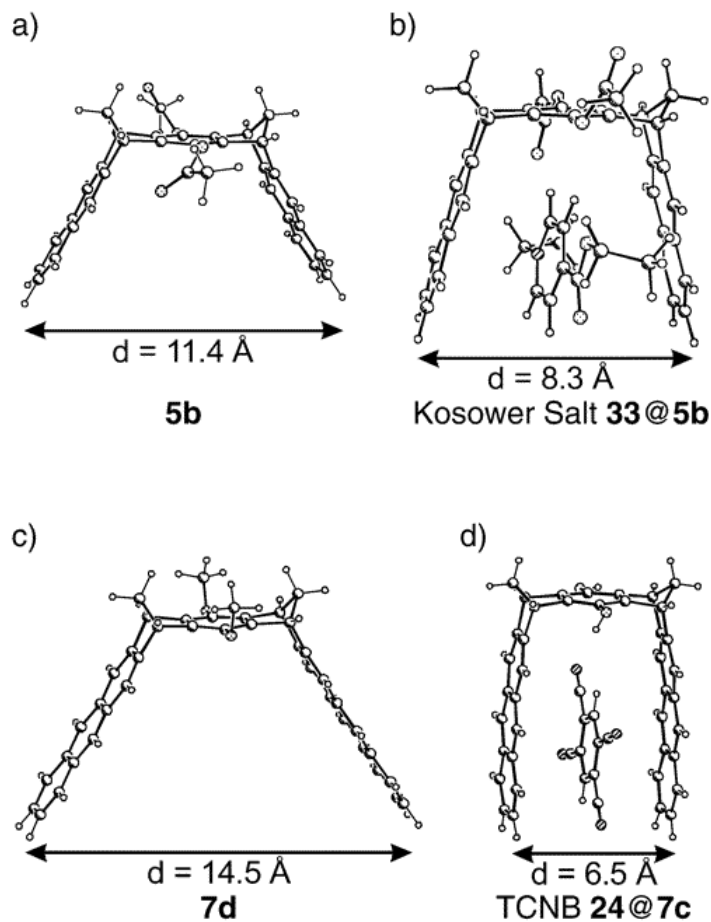
Toinen ja ehkä yleisin molekyyliklipsien ja molekyylipinsettien käyttökohde on niin kutsutut isäntä-vieras systeemit. Molekyyliklipsien ja molekyylipinsettien haarakkeiden väliin muodostuva tyhjä tila kykenee ei-kovalenttisesti sitomaan sopivan vieras systeemin sisäänsä. Esimerkiksi Isaac et al. tutkimuksissaan havaitsivat kuvassa 31 esitetyn molekyyliklipsin kykenevän sitomaan dikationisia tasomaisia aromaattisia rengasrakenteita sisältäviä vieraita, johtuen kyseisen molekyyliklipsin negatiivisesti varautuneista rengasrakenteista, jotka kykenevät sitomaan ei-kovalenttisesti kationi-pii vuorovaikutuksilla vieras molekyyliin. Kyseisen molekyyliklipsin havaittiin kykenevän sitomaan esimerkiksi naftaleeni-imidi (NDI+), peryleeni-imidi (PDI+), metyleenin sinistä ja azure A:ta.⁵³



Kuva 31. Molekyyliklipsin 6 rakenne.⁵³

Lisäksi esimerkiksi Klärner et al.⁵⁴ ovat tutkineet useiden molekyyliklipsien ja molekyylipinsettien toimintaa reseptorina isäntä-vieras systeemeissä eri vieraiden tapauksessa. Tutkimuksessa havaittiin esimerkiksi kuvan 32 esiintyvien molekyyliklipsien 5 ja 7 tapauksessa vieras molekyylin sijoittuvan isäntänä toimivan molekyyliklipsin sisään siten että molekyylin pinta on sijoittunut lähes yhdensuuntaisesti naftaleenin tai antraseenin sivuseinien kanssa ja kohtisuoraan klipsin tukirangan keskustaan nähden, jossa suurimmilta osin luonteeltaan sähköstaattisilla CH/ π ja pii-pii vuorovaikutuksilla on merkittävä vaikutus kompleksien stabiilisuuteen. Kyseisten molekyyliklipsien havaittiin olevan melko joustavia, joka on nähtävissä esimerkiksi kuvan 22 klipseistä, jossa vieras molekyylin läsnä ollessa klipsien haarakkeiden taipumisen vuoksi haarakkeiden välissä oleva tila on pienempi. Myös hydrofobisilla vuorovaikutuksilla vesiliukoisten molekyyliklipsien kohdalla havaittiin olevan

vaikutusta kompleksin stabiilisuuteen, joiden kohdalla kompleksi oli stabiilimpi vesiperäisessä liuoksessa, kuin metanolissa.⁵⁴



Kuva 32. Esimerkit Klärner et al. julkaisussa olevista molekyyliklipseistä ja vieras molekyylin läsnäolon vaikutuksesta klipsin haarakkeiden väliin jäävän tilan leveyteen.

"Reprinted (adapted) with permission from Acc. Chem. Res. 2003, 36, 12, 919–932.

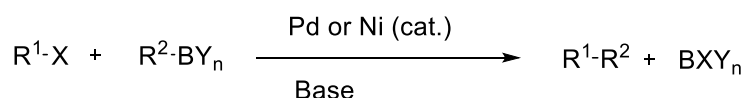
Copyright 2024 American Chemical Society."⁵⁴

9. Suzuki–Miyaura-reaktiot

9.1. Suzuki-Miyaura kytkentäreaktio

Suzuki-Miyaura reaktio on niin kutsuttu kytkentäreaktio halidin ja organoboorin välillä, joka on nikkeli (Ni) tai palladium (Pd) katalysoitu reaktio emäksen läsnäollessa. Emästä Suzuki-Miyaura reaktiossa käytetään tyypillisesti stoikiometrisesti enemmän kuin lähtöaineita ja

transmetalloitumis nopeus on riippuvaista emäksen kationista, sekä halogenidin halogeenin elektrofiilisyydestä. Halogeenien on havaittu vaikuttavan transmetallaation nopeuteen seuraavassa järjestyksessä $\text{Cl} > \text{Br} > \text{I}$. Tyypillinen Suzuki-Miyaura reaktioyhtälö esitetty kuvassa 33.⁵³



$\text{R}^1, \text{R}^2 =$ Aryyli, alkenyyli, bentsyyli, allyyli, alkyyli

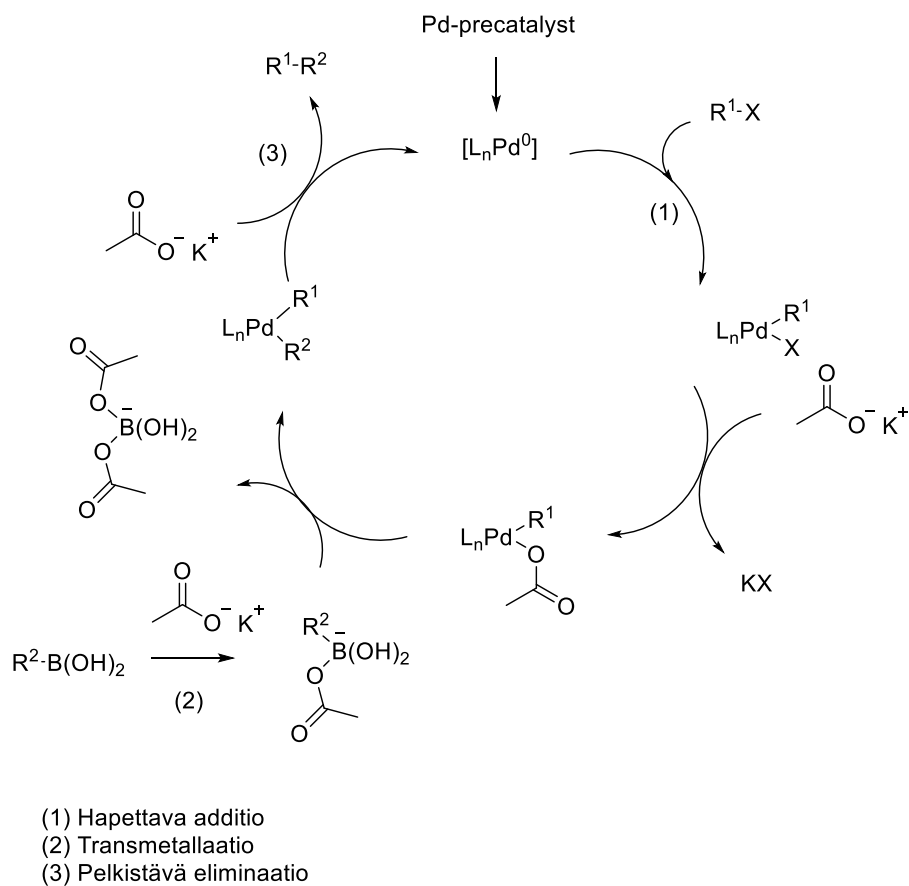
$\text{X} =$ I, Br, Cl, OTf, OTs, OPiv

$\text{BY}_n =$ $\text{B}(\text{OH})_2$, $\text{B}(\text{OC}(\text{Me}_2)\text{C}(\text{Me}_2)\text{O})$, 9-BBN, BF_3^-

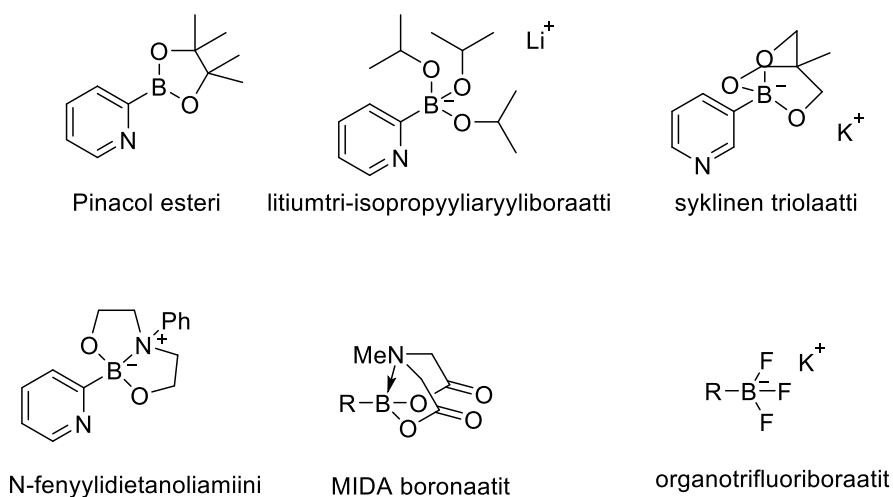
Base = $^- \text{OH}$, CO_3^{2-} , PO_4^{3-} , F^-

Kuva 33. Tyypillinen Suzuki-Miyaura reaktioyhtälö, jossa BBN = borabisyklo[3.3.1]nonaani, Piv = pivalaatti, Tf = trifluorimetaanisulfonaatti, Ts = 4-tolueenisulfonaatti.⁵³

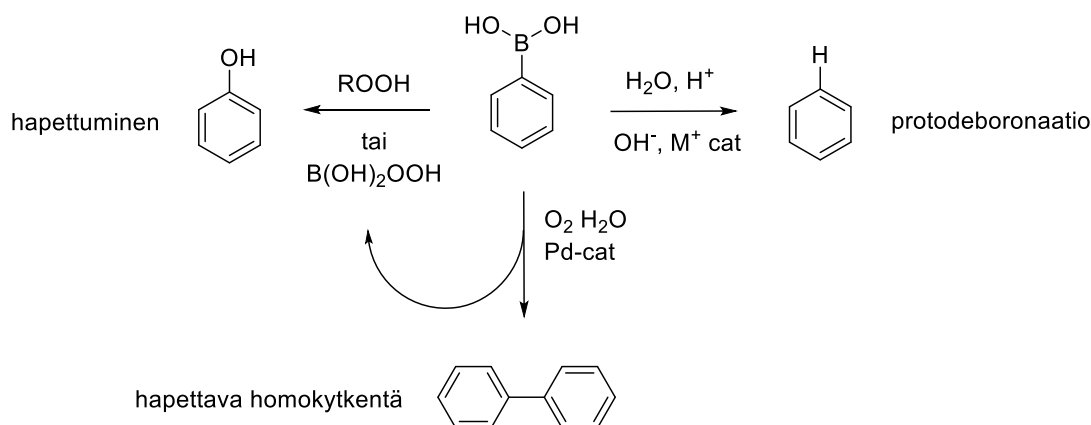
Useiden muiden kytkentäreaktioiden tavoin myös Suzuki-Miyaura kytkentäreaktion katalyyttinen sykli alkaa hapettavalla additiolla ja päättyy pelkistävään eliminaatioon. Suzuki-Miyaura reaktiossa emäs nopeuttaa merkittävästi transmetalointivaihetta (Kuva 34). Kyseisten reaktioiden kohdalla veden läsnäololla on havaittu olevan mahdollisia suotuisia vaikutuksia reaktioihin. Yleisesti ottaen Suzuki-Miyaura kytkentäreaktioita käytetään muodostamaan C_{sp^2} - C_{sp^2} sidoksia aryyli- tai alkenyylihalogenidin ja aryyli- tai alkenyyliboorihapon välille. Myös esimerkiksi boorihappojen estereitä, triaryliboronaatteja ja MIDA boronaatteja voidaan käyttää (Kuva 35). Etuna vaihtoehtoisten organoboorien kohdalla boorihappoihin nähden on niiden kyky suojata ja stabiloida organoboori yhdistettä vähentäen hajoamistuotteiden muodostumista esimerkiksi protodeboronaation seurauksena. Mahdollinen ongelma boorihappojen kohdalla on niin kutsuttu protodeboronaatio, sekä hapettava homokytkentä (Kuva 36). Protodeboronaatio on yleistä erityisesti Suzuki-Miyaura kytkentäreaktioissa, kun boorihapossa on heteroaryyli-, vinyyli-, syklopropyyli- tai polyfluoriaryylisubstituentteja.^{53,55,56}



Kuva 34. Suzuki-reaktiomekanismi emäksen ollessa kaliumasetaatti ja organoboorin ollessa boorihappo.^{55,56}



Kuva 35. Esimerkkejä heteroaryyli boorihappo reagensseista, sekä MIDA boronaatista ja organotrifluoroboraatista.⁵⁶



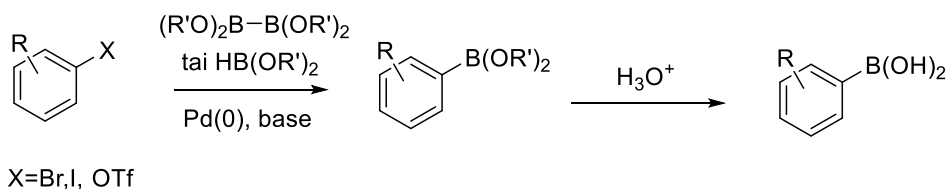
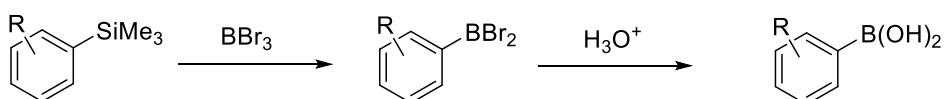
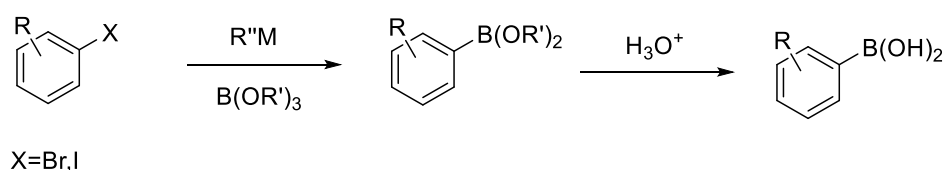
Kuva 36. Yleiset sivutuotteet aryyliboorihapolle Suzuki-Miyaura reaktioissa.⁵⁶

Suzuki kytkentäreaktioissa on havaittu esimerkiksi hopea oksidin kykenevän avustamaan kytkentää polyfluorifenyylin ja *n*-alkyylin tapauksessa, jonka uskotaan avustavan halidin halogeenin korvaamista hydroksidi ryhmällä ja näin tehostavan transmetalloitumis vaihetta. Myös kupari suolojen on havaittu tehostavan transmetalloitumista, joiden tapauksessa boori hapon on havaittu reagoivan kupari suolan kanssa ja muodostuvan heteroaryyli kupari reagenssin tehostavan transmetalloitumista palladium yhdisteen kanssa ja näin vähentävän protodeboronaation tapahtumista.⁵⁶⁻⁶⁰

Näiden lisäksi booriyhdisteen hidas vapauttaminen reaktioseokseen on yksi tapa mahdollisesti vähentää protodeboronaation ja hapettavan homokytentän tapahtumista Suzuki-reaktioissa. Vapauttamalla aktiivista reagenssia reaktioseokseen pieninä määrinä voidaan suurentaa todennäköisyyttä transmetallisaation tapahtumiselle ja vähentää ei haluttujen sivutuotteiden muodostumista. Erityisesti MIDA (*N*-metyyli-iminodietikkahappo) boronaatit ja organotrifluoriboraatit, jotka soveltuvat hyvin tähän käyttö tarkoitukseen. Kyseisten yhdisteiden kohdalla nopeutta, jolla aktiivista reagenssia vapautetaan reaktioseokseen, voidaan säädellä hyvin reaktio-olosuhteilla.⁵⁶

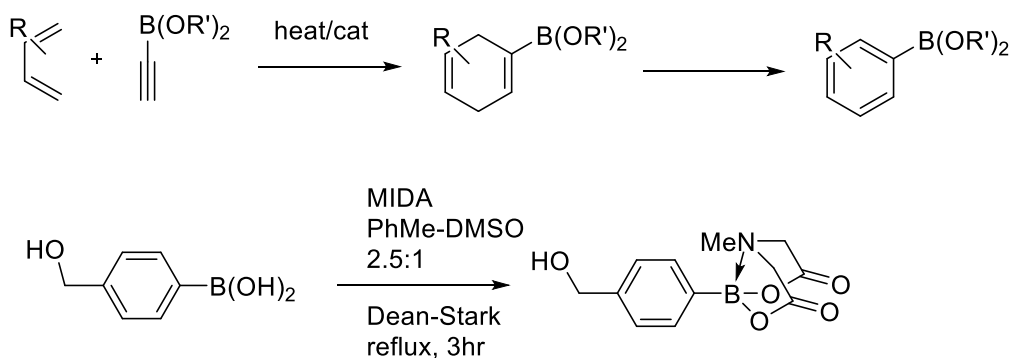
9.2. Borylaatio reaktiot

Yleisimmin käytetyt boorihapot ovat aryyliboorihapot. Esimerkkejä aryyliboorihappojen synteeseistä kuvassa 37, joista todennäköisesti yleisimmin käytetyt ovat litiumia tai magnesiumia sisältävät organometalli välituotteiden reaktiot boraattiesterin kanssa matalissa lämpötiloissa. Korkeissa lämpötiloissa sivutuotteiden muodostuminen on mahdollista ja reaktio olosuhteiden matalilla lämpötiloilla pyritään tätä estämään.⁵³



Kuva 37. Esimerkkejä aryyliboorihappojen synteeseistä.⁵³

Muita käytettyjä organobooriyhdisteitä ovat esimerkiksi boorihappojen esterit, organotrifluoriboraatit ja MIDA boronaatit, joiden synteeseistä esimerkkejä kuvassa 38. Kuten edellisessä kappaleessa mainittiin etuna näiden organoboorien kohdalla boorihappoihin verrattaessa, on niiden kyky suojata ja stabiloida organoboori yhdistettä ja vähentää sivutuotteiden muodostumista.^{53,56}



Kuva 38. Esimerkit boorihapon esterin ja MIDA boronaatin synteeseistä.^{53,56}

10. Yhteenveto

Supramolekulaarinen kemia mahdollistaa monimutkaisten rakenteiden muodostamisen pienistä rakennuspalikoista itselajittelun avulla itsekokoamisprosessissa monimutkaisten synteettisten menetelmien sijaan ja monimutkaisilla itsekokoamisprosesseilla on tärkeä merkitys lisäksi biologisissa systeemeissä, kuten DNA replikaatiossa. Supramolekulaarisen kemian ei-kovalenttisiin sidoksiin perustuvien makromolekyylien etuihin kuuluu kovalenttisesti sidottuihin makromolekyyliin verrattaessa niiden reversiibeli luonne, sekä ulkoisten tekijöiden, kuten lämpötilan ja konsentraation vaikutus rakenteiden muodostumiseen itsekokoonpanon aikana. Supramolekulaarisen makromolekyylien etuina ovat myös niiden eroavat vahvuudet, sekä luonteet eri sidosten tyyppien välillä, kuten vetysidosten suuntautuneisuus, heikot dipoli-dipoli vuorovaikutukset ja vahvat metalli-ligandi ja ioni-ioni vuorovaikutukset, jotka voivat olla sidosten energioiltaan jopa kovalenttisten sidosten energioiden vahvuuksisia. Ei-kovalenttisiin sidoksiin kuuluvat myös esimerkiksi vetysidokset, halogeenisidokset ja pii pinoutuminen (pi stacking). Ulkoisia tekijöitä muuttamalla voidaan kontrolloida rakenteen muodostumista itsekokoamisprosessin aikana.¹⁻²¹

Molekyylipinsetit (engl. molecular tweezers) ja molekyyliklipsit (engl. molecular clips) muistuttavat rakenteeltaan pinsettejä ja klipsejä. Molekyylipinsettejä ja molekyyliklipsejä on erityisesti käytetty esimerkiksi niin kutsutussa isäntä-vieras (engl. host-guest) kemiassa, jossa isäntänä toimiva molekyyli kykenee sitomaan ei-kovalenttisesti molekyylin rakenteensa sisään toisen molekyylin tai atomin eli niin kutsutun vieraan. Molekyylipinsettien ja molekyyliklipsien

käyttökohteisiin kuuluu lisäksi myös esimerkiksi π -pinottujen (engl. π -stacked) supramolekulaaristen polymeerien muodostaminen.^{21–52}

Suzuki-Miyaura reaktio on kytkentäreaktio halidin ja organoboorin välillä, joka on nikkeli (Ni) tai palladium (Pd) katalysoitu reaktio emäksen läsnä ollessa. Emästä Suzuki-Miyaura reaktiossa käytetään tyypillisesti stoikiometrisesti enemmän kuin lähtöaineita ja transmetalloitumisnopeus on riippuvaista emäksen kationista, sekä halidin halogeenin elektrofiilisyydestä. Transmetallaation nopeus on riippuvaista halogeenista seuraavassa järjestyksessä $\text{Cl} > \text{Br} > \text{I}$. Useiden kytkentäreaktioiden tavoin myös Suzuki-Miyaura kytkentäreaktion katalyyttinen sykli alkaa hapettavasta additiosta ja päättyy pelkistävään eliminaatioon. Suzuki-Miyaura reaktiossa emäs nopeuttaa merkittävästi transmetalointivaihetta. Suzuki-Miyaura kytkentäreaktioita käytetään yleisimmin muodostamaan $\text{C}_{\text{sp}2}\text{-C}_{\text{sp}2}$ sidoksia aryyli- tai alkenyylijhalogenidin ja aryyli- tai alkenyyliboorihapon välille.^{53–56}

Mahdollisia ongelmia boorihappojen kohdalla ovat niin kutsuttu protodeboronaatio, sekä hapettava homokytkenä. Protodeboronaatio on yleistä erityisesti Suzuki-Miyaura kytkentäreaktioissa boorihapon ollessa heteroaryyli-, vinyyli-, syklopropyyli- tai polyfluoriaryylisubstituentteja. Joidenkin Suzuki kytkentäreaktioissa on havaittu esimerkiksi hopea oksidin kykenevän avustamaan kytkentää polyfluorifenyylin ja *n*-alkyylin tapauksessa, jonka uskotaan avustavan halidin halogeenin hydroksidi ryhmällä ja näin mahdollisesti tehostavan transmetalloitumisvaihetta. Lisäksi kupari suolojen on havaittu kykenevän joissain tapauksissa tehostamaan transmetalloitumista, joiden tapauksessa boori hapon reagoi kupari suolan kanssa ja muodostuvan heteroaryyli kuparin tehostavan transmetalloitumista palladium yhdisteen kanssa ja näin vähentävän protodeboronaation tapahtumista. Booriyhdisteen hidas vapauttaminen reaktioseokseen on lisäksi yksi tapa mahdollisesti vähentää protodeboronaation ja hapettavan homokytkenän tapahtumista Suzuki-reaktioissa, jossa vapauttamalla aktiivista reagenssia reaktioseokseen pieninä määrinä voidaan suurentaa todennäköisyyttä transmetallisaation tapahtumiselle ja vähentää näin ei haluttujen sivutuotteiden muodostumista. Erityisesti MIDA (*N*-metyyli-iminodietikkahappo) boronaatit ja organotrifluoriboraatit soveltuvat hyvin tähän käyttö tarkoitukseen. Näiden yhdisteiden kohdalla nopeutta, jolla aktiivista reagenssia vapautetaan reaktioseokseen, pystytään säätämään reaktio-olosuhteita muuttamalla. Yleisimmin käytetyt boorihapot ovat aryyliboorihapot. Muita käytettyjä

organobooriyhdisteitä ovat esimerkiksi boorihappojen esterit, organotrifluoriboraatit ja MIDA boronaatit.⁵³⁻⁵⁶

EXPERIMENTAL PART

11. Purpose of work

This work had two objectives. First objective was to synthesize the molecular clips **C1** and **C2** in order to study intramolecular molecular hydrogen bond (figure 39a) and halogen bond (figure 29b) non-covalent interactions, respectively. The hydrogen bond forms between the -OH group and the pyridinic nitrogen, whereas the halogen bond forms between the halogen ($X = \text{iodine}$) and the pyridinic nitrogen. NMR and single crystal X-ray diffraction (XRD) analyses were planned to characterize **C1** and **C2**.

Second objective was to prepare three-component co-crystals and investigate the possible halogen- and chalcogen-bonded ternary complexation outcomes depicted in figure 29c. 1,3,5-Trifluoro-2,4,6-triiodobenzene (**trIB**) was the first component, an *N*-oxide of some kind was the second component, and a selenium compound was the third. The XRD technique will be used to investigate the outcomes of these crystallization experiments. Slow evaporation method in room temperature was used to crystallize three-component systems.

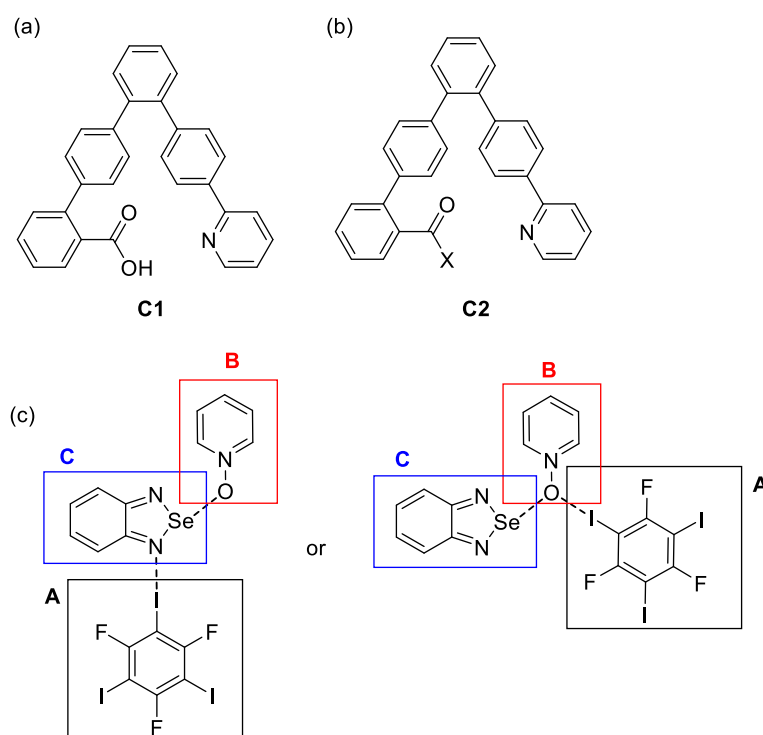


Figure 39. (a) Hydrogen bond molecular clip **C1**, (b) halogen bond ($X = \text{iodine}$) molecular clip **C2**, and (c) **ABC** three-component halogen- and chalcogen-bonded ternary co-crystals.

Some crystallizations were also performed using slow evaporation method in purpose of forming three-component crystals. Crystallizations were performed in room temperature and crystal structures of formed crystals were studied using X-ray diffractometer (XRD). All starting materials were previously synthesized. Purpose was to form crystals in which three different components would be non-covalently bonded to each other. First component was commercially available 1,3,5-Trifluoro-2,4,6-triiodobenzene while in case of other two components, a few different compounds were tested. Second compound was always some kind of *N*-oxide, while third one was selenium compound. Both 1,3,5-Trifluoro-2,4,6-triiodobenzene and *N*-oxides could potentially form halogen bonds while selenium compounds or at least some of them could possible form chalcogen bonds. Compounds were added to small test tube and dissolved in chloroform and crystallized using slow evaporation method in room temperature. Formed crystals were measured with XRD.

12. Reagents

All reagents and solvents listed in tables 1 and 2 were used as purchased with no further drying or purification with exception of potassium carbonate which was dried in oven before use.

Table 1. List of reagents used as in this work.

Reagent	Manufacturer	Purity (%)
Palladium (0) tetrakis(triphenylphosphine)	Fluorochem limited	98
Potassium carbonate	VWR International GmbH	99
1,2-Diiodobenzene	Fluorochem limited	98
4-Bromophenylboronic Acid	Fluorochem limited	97
Sodium carbonate	Sigma Aldrich	>99
Sodium sulfate anhydrous	Sigma Aldrich	99
2-Bromopyridine	TCI America	>98
Bis(pinacolato)diboron	Fluorochem limited	99
Bis(pinacolato)diboron	Apollo Scientific Ltd	99
Bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride	TCI America	>98
Potassium acetate	Sigma Aldrich	>99
o-iodobenzoic acid	Sigma Aldrich	98
Palladium acetate	Fluorochem limited	98
1,1'-Ferrocenediyl-bis(diphenylphosphine)	Sigma Aldrich	97
Copper(I) chloride	Merck	98
Cesium carbonate	Sigma Aldrich	99

Table 2. List of solvents used in this work.

Reagent	Manufacturer	Purity (%)
Toluene	VWR International GmbH	>95
Toluene (analar normapur)	Prolabo	≥99.5
Acetonitrile	Honeywell Riedel-de Haën	99.9
1,4-dioxane	VWR International GmbH	≥99.8
Ethanol AA	Altia Oyj	96.5
Diethyl ether	Honeywell Riedel-de Haën	≥99.8
n-Hexane	Honeywell Riedel-de Haën	≥97
Chloroform	VWR International GmbH	99.0-99.4
Dichloromethane	VWR International GmbH	≥99.5
N-NDimethylformamide	Sigma Aldrich	99.8

13. Experimental

13.1. Crystallographic studies

The experimental and refinement details for all compounds are given in the Appendix 2. Measurements were performed using Rigaku-Oxford Diffraction Supernova diffractometer with an ATLAS detector with Cu micro focus as X-ray source Cu-K α ($\lambda = 1.54184 \text{ \AA}$) radiation. Data collection and reduction were performed using the program CrysAlisPro⁶¹ and HKL DENZO AND SCALEPACK,⁶² respectively, and the intensities were corrected for absorption using SADABS a Gaussian face index absorption correction method.⁶³ The structures were solved with intrinsic phasing (SHELXT)⁶⁴ and refined by full-matrix least squares on F^2 using the OLEX2 software,⁶⁵ which utilizes the SHELXL-2018 module.⁶⁶ Non-hydrogen atoms were assigned anisotropic displacement parameters unless stated otherwise. Hydrogen atoms were placed in idealized positions and included as riding.

13.2. NMR studies

The NMR spectra were recorded at 30 °C on a Bruker Avance III 300 MHz and Bruker Avance 500 MHz spectrometers. Chemical shifts are reported on the δ scale in ppm relative to the deuterated solvent shift.

14. Syntheses

Synthesis of 4,4'-Dibromo-o-terphenyl (Figure 40) was performed using commercially available reagents. 1,2-diodobenzene (C₆H₄I₂) (2.0 g, 6.06 mmol) and 4-bromophenyl boronic acid (BrC₆H₄B(OH)₂) (3.04 g, 15.15 mmol) were added to 250 ml round bottomed flask and dissolved in 60 mL of toluene and 20 mL of water. The solution was then stirred and purged with argon for 30 minutes. After that potassium carbonate (K₂CO₃) (3.35 g, 24.24 mmol) which was dried in the oven and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (Pd[(C₆H₅)₃P]₄) (0.06 g, 0.05 mmol) was added to the round bottomed flask. The reaction mixture was stirred at 95 °C

for two days. The organic phase was separated with brine and dried using sodium sulfate anhydrous (Na_2SO_4) and concentrated rotary evaporator. Resulted yellow solid was purified with column chromatography (1:10 EtOAc/Hexane). After purification 2.2 g (94 %) of white solid was obtained. Purity and structure were confirmed using XRD (Figure 41) and ^1H NMR. Synthesis was also performed without argon treatment which resulted in much lower yields and formed black solution. This was most likely caused by catalyst poisoning of palladium catalyst.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.442–7.416 (m, 2H), 7.402–7.358 (m, 6H), 7.013–6.986 (m, 4H).

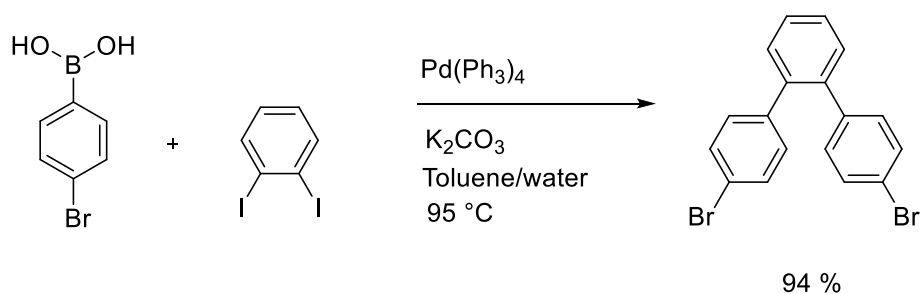


Figure 40. Reaction equation of 4,4''-Dibromo-o-terphenyl.

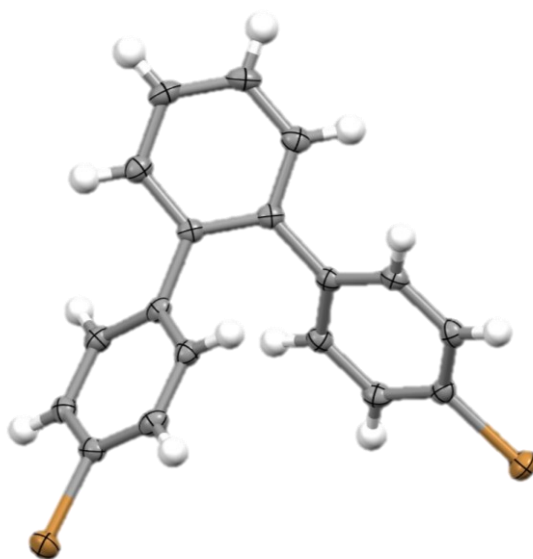


Figure 41. Three-dimensional X-ray crystal structure of 4,4''-Dibromo-o-terphenyl.

Two reactions for synthesis of 4-bromo-[1,1':2',1'':4'',1'''-quaterphenyl]-2'''-carboxylic acid (Figure 42) was performed using different solvents (Toluene/water) and dioxane, but neither of them results desired product. Synthesis was performed in similar fashion as in case of 4,4''-Dibromo-o-terphenyl using synthesised 4,4''-Dibromo-o-terphenyl, commercially available 2-boronobenzoic acid ($C_7H_7BO_4$), potassium carbonate (K_2CO_3) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) ($Pd(Ph_3)_4$) in 10 mL round bottomed flask. One equivalent (0.16 g) of limiting starting material (4,4''-Dibromo-o-terphenyl), 2.5 equivalent of boronic acid, 7 equivalent of potassium acetate and 0.1 equivalent of catalyst was used in case of toluene/water (2 mL/2 mL). In case of dioxane (3 mL) one equivalent (0.14 g) of 4,4''-Dibromo-o-terphenyl, 2.5 equivalent of boronic acid, 8 equivalent of potassium acetate and 0.3 equivalent of catalyst was used. Mixture was stirred at 95 °C for one day when using toluene/water as a solvent and four days in case of dioxane. Reaction was monitored by thin layer chromatography (TLC) and reaction was stopped after one day as 2-boronobenzoic acid was consumed and in case of dioxane reaction was left over the weekend. Formed yellow solution in case of Toluene/water and black solution in case of dioxane were first purified by extraction and the organic phase was separated with brine and dried using Na_2SO_4 and concentrated with rotary evaporator. Difference in colour between two reactions was most likely caused by different oxidation state of palladium catalyst.

Both layers (aqueous and organic) were checked with TLC. Resultant yellow solid was purified by crystallization in chloroform in case of the Toluene/water and the formed crystals were checked by XRD and confirmed to be 4,4''-Dibromo-o-terphenyl. In case of the dioxane formed solid was purified by column chromatography (1:10 EtOAc/Hex, $CH_3COOC_2H_5/CH_3(CH_2)_4CH_3$) and further purified using prep TLC to separate bottom spot from oxidized catalyst. Fractions were checked using NMR and no desired products were observed. Undesired side products caused by deboronation or/and oxidative homocoupling of boronic acid were probably formed in reaction.

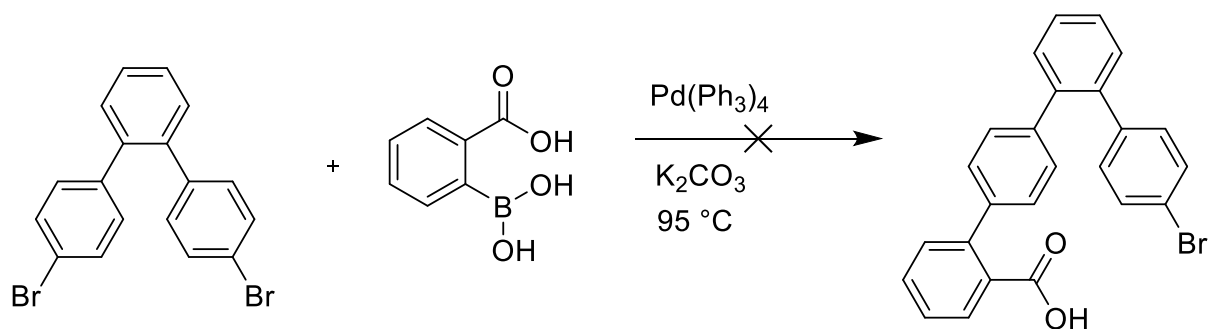


Figure 42. Reaction equation of 4-bromo-[1,1':2',1'':4'',1''':4''',1''''-quaterphenyl]-2'''-carboxylic acid.

Since the reaction between 4,4''-Dibromo-o-terphenyl and 2-boronobenzoic acid failed pyridine was tried to first attach to 4,4''-Dibromo-o-terphenyl to form 2-(4''-bromo-[1,1':2',1''-terphenyl]-4-yl)pyridine. For this reason 2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridine was first synthesised (Figure 43). Since protodeboronation is common in case of heteroaryl boronic acids, more stable ester of boronic acid was synthesized instead. 2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridine was synthesized using commercially available Bis(pinacolato)diboron ($\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{B}_2\text{O}_4$) (2.51 g, 9.87 mmol), 2-bromopyridine ($\text{C}_5\text{H}_4\text{BrN}$) (1.30 g, 8.228 mmol), Dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II) ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$) (0.2 g, 0.247 mmol), potassium acetate ($\text{CH}_3\text{CO}_2\text{K}$) (2.40 g, 24.68 mmol) and toluene (40 mL) as solvent. All reagents were added to the 100 mL round bottomed flask and stirred three hours at $100\text{ }^\circ\text{C}$. Reaction was monitored with TLC. After one hour solution turned black and after three hours the limiting starting material (2-bromopyridine) was completely consumed. The formed black solution was extracted with water three times and organic phase was collected, dried with NaSO_4 anhydrous and concentrated to give product as white solid. Reaction was repeated in bigger scale (10.0 g and 2.6 g) two times but with much lower yields. Unlike in case of smaller scale reaction, colour of the larger scale reaction turned black after 2 days. The 10 g reaction was refluxed 4 days and 2.6 g reaction was heated for 2 days since there was still starting material left in solution; nonetheless, the reactions did not go to completion in those 4 days.

Perhaps a greater concentration of bis(pinacolato)diboron is needed to ensure that the reaction is completed. After a day of reflux, TLC profile didn't change much and only revealed a tiny spot for the starting material, suggesting that the product may not be very stable and contributing to the yield loss. Reactions may not have proceeded as well as in the first instance due to exposure to oxygen or the fact that the reagents and solvent bottle (purity) employed in the two subsequent reactions differed from the first (see tables 1 and 2).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.691–7.650 (m, 2H), 7.545–7.479 (m, 1H), 7.479–7.443 (m, 2H), 1.258 (s, 12H).

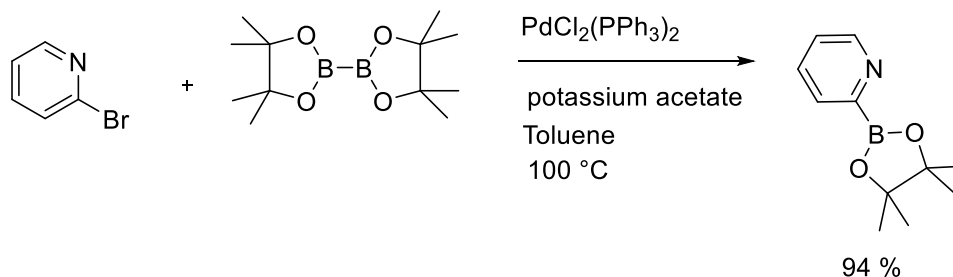


Figure 43. Reaction equation of 2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridine.

A couple of reactions to synthesize 2-(4''-bromo-[1,1':2',1''-terphenyl]-4-yl)pyridine (Figure 44 and Table 3) were performed in this work, but no clear NMR could be obtained to confirm structure and separated white product could not be crystallized successfully. Reactions were performed in similar fashion as in case of 4-bromo-[1,1':2',1'':4'',1'''-quaterphenyl]-2'''-carboxylic acid and 4,4''-Dibromo-o-terphenyl. The reaction vessel was either round bottomed flask (TIM-208.1 and TIM-211) or sealed tube. Reaction conditions and solvent in Table 3. Compounds were purified with column chromatography and in case of TIM-211 prep TLC was used, as the traditional column chromatography failed to separate possible product spots (TLC). In case of TIM-211 and other reactions four spots in TLC (Figure 45) was observed for addition of starting material 4,4''-Dibromo-o-terphenyl, but in case of TIM-215 only two spots in TLC were observed which corresponded to R_f values of two spots in case of other reactions that formed any product. Two additional spots in other reactions might be stereoisomers of possible product as R_f values of these spots were nearly same as to those of two spots, but because acquired the NMR spectrum wasn't clear structures couldn't be confirmed. TLC (1:10 EtOAc/Hexane) revealed the formation of several products with low R_f values, which was most likely undesired side products caused by protodeboronation or/and oxidative homocoupling of boronic acid (Figure 46). Preparative TLC was performed using DCM/Hexane 50/50 as eluent and five different layers were separated. NMR was measured for three of these layers, however no good NMR spectrum could be obtained to confirm structures. In case of TIM-217 reaction 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene (Dppf) as a ligand, Caesium carbonate (CsCO_3) as a

base, palladium(II) acetate ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$) as a catalyst and DMF as a solvent was tried, but no possible product was formed.

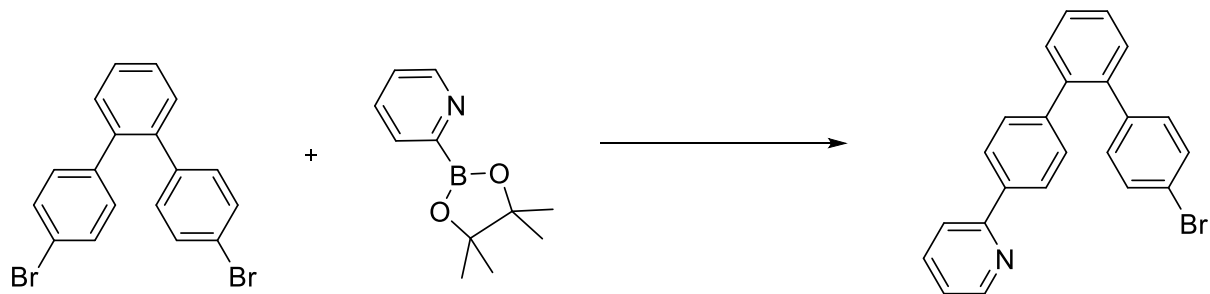


Figure 44. Reaction equation of 2-(4''-bromo-[1,1':2,1''-terphenyl]-4-yl)pyridine.



Figure 45. TLC plate of reaction TIM-208.1 (the same TLC pattern was observed for all other reactions except TIM-215 and TIM-217). The left-side spots represent to the starting material, while the right-side spots represent reaction solution prior to chromatographic purification.

Table 3. Table of reagents used in the syntheses of 2-(4''-bromo-[1,1':2',1''-terphenyl]-4-yl)pyridine. Mass of limiting starting material (4,4''-Dibromo-o-terphenyl) and equivalent of boronic ester presented in comment section.

Code	Catalyst (eq)	Base (eq)	Solvent (mL)	Comments (mass of sm, eq of boronic ester)
TIM-208.1	Pd(PPh ₃) ₄ (0.2)	K ₂ CO ₃ (3.0)	Toluene/water (3/1)	sealed tube, 95 °C/3d (50 mg, 1.1 eq)
TIM-208.2	Pd(PPh ₃) ₄ (0.2)	K ₂ CO ₃ (3.0)	Toluene (4)	sealed tube, 110 °C/3d (100 mg, 1.1 eq)
TIM-208.3	Pd(PPh ₃) ₄ (0.2)	K ₂ CO ₃ (3.0)	ACN (4)	sealed tube, 110 °C/3d (100 mg, 1.1 eq)
TIM-208.4	Pd(PPh ₃) ₄ (0.2)	K ₂ CO ₃ (3.0)	Dioxane (4)	sealed tube, 110 °C/3d (100 mg, 1.1 eq)
TIM-208.5	Pd(PPh ₃) ₄ (0.2)	K ₂ CO ₃ (3.0)	Toluene/water/ EtOH (3/1/1)	sealed tube, 110 °C/3d (100 mg, 1.1 eq)
TIM-208.6	Pd(PPh ₃) ₄ (0.05)	K ₂ CO ₃ (3.0)	Dioxane/water (3/1)	sealed tube, 110 °C/3d (100 mg, 1.1 eq)
TIM-208.7	Pd(PPh ₃) ₄ (0.05)	K ₂ CO ₃ (3.0)	Toluene/water (3/1)	round bottom flask, 110 °C/3d (100 mg, 1.3 eq)
TIM-211	Pd(PPh ₃) ₄ (0.05)	K ₂ CO ₃ (3.0)	Toluene/water (30/10)	round bottom flask, purified by prep TLC/ bad NMR spectrum, 95 °C/3d (500 mg, 1.3 eq)
TIM-213	Pd(PPh ₃) ₄ (0.03)	K ₂ CO ₃ (3.0)	Toluene/water (100/33)	round bottomed flask, 110 °C/3d (2 g, 2 eq)
TIM-215	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (0.2)	CH ₃ COOK (3.0)	Toluene (4)	sealed tube, bad NMR spectrum, 100 °C/1d (50 mg, 2 eq)
TIM-217	Pd(OAc) ₂ (0.02)	CsCO ₃ (4.0)	DMF (5)	sealed tube, Dppf, CuCl, reaction didn't go, 100 °C/3d (170 mg, 2 eq)

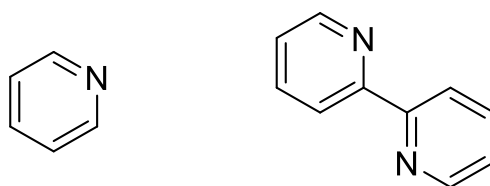


Figure 46. Structures of possible undesired side products caused by protodeboronation or/and oxidative homocoupling.

The ester of 2-boronobenzoic acid (2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoic acid) was also synthesized for synthesis of 4-bromo-[1,1':2',1'':4'',1'''-quaterphenyl]-2'''-carboxylic acid (Figure 47), but reactions with ester of 2-boronobenzoic acid were not performed in this work. 2-iodobenzoic acid (0.50 g, 2.016 mmol), bis(pinacolato)diboron (0.56

g, 2.218 mmol), potassium acetate (0.59 g, 6.048 mmol) and $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.03 g, 0.040 mmol) were added to 50 round bottomed flask and dissolved in 20 mL of toluene. The solution was heated to 100 °C and stirred for four hours. The orange solution was extracted with water three times, dried with NaSO_4 anhydrous, concentrated and purified with column chromatography using 5:95 EtOH/Hexane as eluent yield 0.0891 g of pure product (2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoic acid).

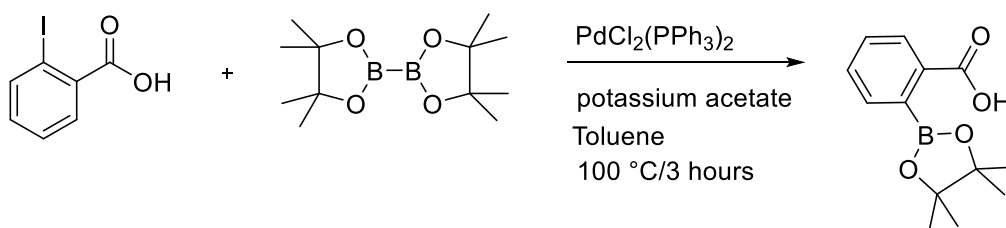


Figure 47. Reaction equation of 2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoic acid.

15. Crystallizations

A typical crystallization experiment involves mixing 1:1:1 or 1:2:1 equivalent ratio of A:B:C components (figure 48) in 1.0 mL of chloroform at room temperature and allowing the solvent to slowly evaporate, resulting in single crystals suitable for XRD (see Table 4). Appendix 1-4 contains figures for crystal structures, whereas Appendix 5-7 contains crystal data and refinement results. None of the crystallizations produced three component systems; instead, only crystals containing two distinct compounds, or one compound were obtained. All these crystals structures contain either one component or two component systems, such as trIB and N-oxide, but no two component systems containing those of selenium compounds were observed. Since iodine is more electronegative, more easily polarizable and has a larger atomic mass when compared to selenium atom, typically forming stronger interactions based on sigma-hole than selenium. It could be possible that selenium compounds used in this work aren't donors strong enough to form chalcogen bonds between selenium atom and N-oxide and stronger chalcogen bond donors containing more electron density attracting chemical groups or atoms could be tested to see if chalcogen bonded systems would form with N-oxides.

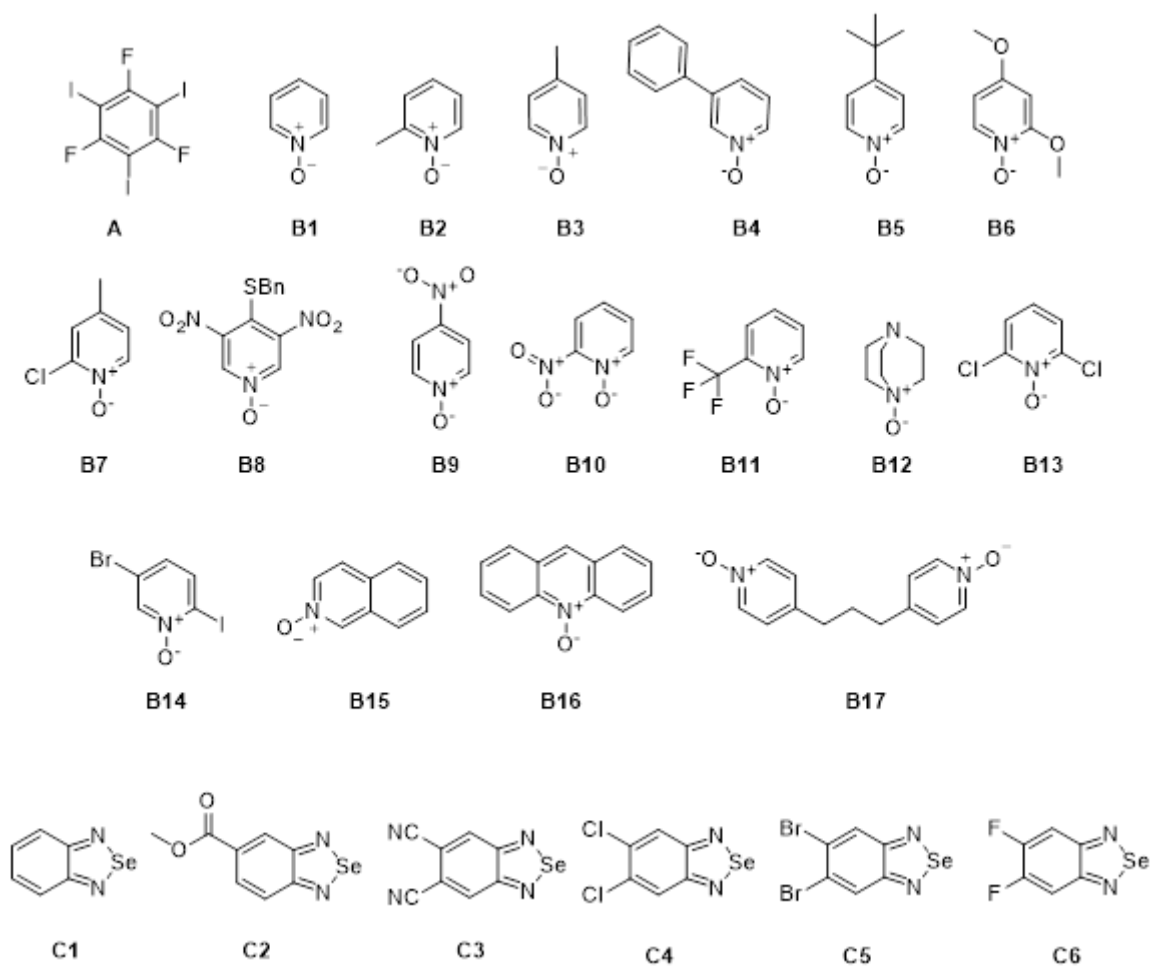


Figure 48. List of components used in the crystallizations: halogen bond donor (**A**), aromatic N-oxides (**B1-B17**) and chalcogen bond donors (**C1-C6**).

Table 4a. Information of performed crystallizations and Cif-codes for measured structures. Cells are empty in case when no measurable single crystals were formed.

Code	N-oxide	Selenium compound	Comments	Cif-code
TIM-201.1	Isoquinoline N-oxide (B15)	C1		
TIM-201.2	3-Methylpyridine N-oxide (B2)	C1		
TIM-201.3	pyridine N-oxide (B1)	C1	low solubility	
TIM-201.4	2-Picoline N-Oxide (B2)	C1		
TIM-201.5	2-iodo-5-bromopyridine N-oxide (B14)	C2		TIM-201.5
TIM-201.6	2-iodo-5-bromopyridine N-oxide (B14)	C3		TIM-201.5
TIM-201.7	1,3-di(4-pyridyl)propane N-oxide (B17)	C1	low solubility	TIM-201.7
TIM-201.8	1,3-di(4-pyridyl)propane N-oxide (B17)	C2	low solubility	TIM-201.8
TIM-201.9	4-benzylsulfanyl-3,5-nitropyridine N-oxide (B8)	C1		
TIM-201.10	4-benzylsulfanyl-3,5-nitropyridine N-oxide (B8)	C2		D2
TIM-201.11	4-nitropyridine N-oxide (B9)	C1	low solubility	
TIM-201.12	4-nitropyridine N-oxide (B9)	C2	low solubility	D2
TIM-201.13	4-nitropyridine N-oxide (B9)	C4	low solubility	4-nitropyridine
TIM-201.14	1,3-di(4-pyridyl)propane N-oxide (B17)	C1	low solubility	TIM-201.14
TIM-201.15	1,3-di(4-pyridyl)propane N-oxide (B17)	C2	low solubility	TIM-201.8
TIM-201.16	1,3-di(4-pyridyl)propane N-oxide (B17)	C4	low solubility	TIM-201.16
TIM-201.17	1,4-diaza-bicyclo[2.2.2]octane N-oxide (B12)	C1		
TIM-201.18	1,4-diaza-bicyclo[2.2.2]octane N-oxide (B12)	C2		TIM-201.18
TIM-201.19	1,4-diaza-bicyclo[2.2.2]octane N-oxide (B12)	C4		D4
TIM-201.20	2-(trifluoromethyl)pyridine N-oxide (B11)	C1	2 eq of N-oxide	
TIM-201.21	2-(trifluoromethyl)pyridine N-oxide (B11)	C2	2 eq of N-oxide	
TIM-201.22	2-(trifluoromethyl)pyridine N-oxide (B11)	C4	2 eq of N-oxide	
TIM-201.23	2-(trifluoromethyl)pyridine N-oxide (B11)	C5	2 eq of N-oxide	
TIM-201.24	4-t-butylpyridine N-oxide (B5)	C1	2 eq of N-oxide	
TIM-201.25	4-t-butylpyridine N-oxide (B5)	C2	2 eq of N-oxide	
TIM-201.26	4-t-butylpyridine N-oxide (B5)	C4	2 eq of N-oxide	
TIM-201.27	4-t-butylpyridine N-oxide (B5)	C5	2 eq of N-oxide	
TIM-201.28	Acridin N-oxide (B16)	C1	2 eq of N-oxide	TIM-201.28
TIM-201.29	Acridin N-oxide (B16)	C2	2 eq of N-oxide	
TIM-201.30	Acridin N-oxide (B16)	C4	2 eq of N-oxide	

Table 4b. Information of performed crystallizations and Cif-codes for measured structures. Cells are empty in case when no measurable single crystals were formed.

Code	N-oxide	Selenium compound	Comments	Cif-code
TIM-201.31	Acridin N-oxide (B16)	C5	2 eq of N-oxide	
TIM-201.32	2,4-dimethoxypyridine N-oxide (B6)	C1	2 eq of N-oxide	
TIM-201.33	2,4-dimethoxypyridine N-oxide (B6)	C2	2 eq of N-oxide	
TIM-201.34	2,4-dimethoxypyridine N-oxide (B6)	C4	2 eq of N-oxide	
TIM-201.35	2,4-dimethoxypyridine N-oxide (B6)	C5	2 eq of N-oxide	
TIM-201.36	4-nitropyridine N-oxide (B9)	C1	2 eq of N-oxide	
TIM-201.37	4-nitropyridine N-oxide (B9)	C2	2 eq of N-oxide	
TIM-201.38	4-nitropyridine N-oxide (B9)	C4	2 eq of N-oxide	
TIM-201.39	4-nitropyridine N-oxide (B9)	C5	2 eq of N-oxide	
TIM-201.40	4-nitropyridine N-oxide (B9)	C6	2 eq of N-oxide	
TIM-201.41	2-nitropyridine N-oxide (B10)	C1	2 eq of N-oxide, low solubility	
TIM-201.42	2-nitropyridine N-oxide (B10)	C2	2 eq of N-oxid, low solubility	
TIM-201.43	2-nitropyridine N-oxide (B10)	C4	2 eq of N-oxide, low solubility	
TIM-201.44	2-nitropyridine N-oxide (B10)	C5	2 eq of N-oxide, low solubility	
TIM-201.45	2-nitropyridine N-oxide (B10)	C6	2 eq of N-oxide, low solubility	
TIM-201.46	2-chloro-4-picoline N-oxide (B7)	C1	2 eq of N-oxide	
TIM-201.47	2-chloro-4-picoline N-oxide (B7)	C2	2 eq of N-oxide	
TIM-201.48	2-chloro-4-picoline N-oxide (B7)	C4	2 eq of N-oxide	
TIM-201.49	2-chloro-4-picoline N-oxide (B7)	C5	2 eq of N-oxide	
TIM-201.50	2-chloro-4-picoline N-oxide (B7)	C6	2 eq of N-oxide	
TIM-201.51	2,6-Dichloropyridine N-oxide (B13)	C1	2 eq of N-oxide, low solubility	BESEAZ, TIM-201.5
TIM-201.52	2,6-Dichloropyridine N-oxide (B13)	C2	2 eq of N-oxide, low solubility	
TIM-201.53	2,6-Dichloropyridine N-oxide (B13)	C4	2 eq of N-oxide, low solubility	TIM-201.53
TIM-201.54	2,6-Dichloropyridine N-oxide (B13)	C5	2 eq of N-oxide, low solubility	TIM-201.54
TIM-201.55	2,6-Dichloropyridine N-oxide (B13)	C6	2 eq of N-oxide, low solubility	D6
TIM-201.56	3-phenylpyridine N-oxide (B4)	C1	2 eq of N-oxide	
TIM-201.57	3-phenylpyridine N-oxide (B4)	C2	2 eq of N-oxide	
TIM-201.58	3-phenylpyridine N-oxide (B4)	C4	2 eq of N-oxide	TIM-201.53
TIM-201.59	3-phenylpyridine N-oxide (B4)	C5	2 eq of N-oxide	
TIM-201.60	3-phenylpyridine N-oxide (B4)	C6	2 eq of N-oxide	

16. Bond lengths, bond distances and R_{XB} values of crystallized structures

Normalized interaction ratio for the formed crystals were calculated using formula 4

$$R_{XB} = \frac{d(XB)}{X_{vdw} + B_{vdw}} \quad (4)$$

where $d(XB)$ is the distance between atoms of the donor (X) and the acceptor (B), while X_{vdw} and B_{vdw} are the van der Waals (vdW) radii of the corresponding atoms. The vdW radii determined by Bondi⁶⁸ were used in calculations of R_{XB} values. Van der Waals radii were N = 1.55 Å, I = 1.98 Å, Cl = 1.75 Å, O = 1.52, H = 1.20 and Se = 1.90 Å. Bond lengths and calculated R_{XB} values are listed in Table 5.⁶⁸

Table 5. Bond lengths, angles and calculated R_{XB} -value(s) of halogen bond, chalcogen and hydrogen bond interactions between donor (X) and acceptor (B).

TIM	d(B...X) [Å] (B...X-C [degree])	d(N...Se) [Å] (N...Se-N [degree])	d(O...H) [Å]	R_{XB}
201.5	2.794 (165.05)		2.627 2.627	0.798 0.966 0.966
201.7				
201.8	2.831 (175.72) 2.832 (170.49)			0.809 0.809
201.14	2.848 (175.58) 2.830 (170.95)			0.814 0.809
201.16	2.762 (170.09) 2.837 (169.24)			
201.18			1.869	0.687
201.28	2.787 (173.49) 2.735 (174.76)			0.796 0.781
201.53	3.065 (162.32)	3.088 (163.33) 2.885 (165.32)		0.929 0.895 0.836
201.54				

17. Summary

Synthesis of 4,4''-Dibromo-o-terphenyl was performed using commercially available reagents 1,2-diodobenzene ($C_6H_4I_2$) and 4-bromophenyl boronic acid ($BrC_6H_4B(OH)_2$) which were added to 250 ml round bottomed flask and dissolved in toluene and water. Solution was then stirred and purged with argon for 30 minutes. After that potassium carbonate which was dried

in oven and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) was added to the round bottomed flask. Mixture was stirred at 95 °C for three days. The organic phase was separated with brine and dried using sodium sulfate anhydrous (Na₂SO₄) and concentrated with rotary evaporator. Resulted yellow solid was then purified with column chromatography (1:10 EtOAc/Hexane). After purification white solid with yield of 94 % was obtained. Other reactions were performed in similar fashion to this one. Two reactions for synthesis of 4-bromo-[1,1':2',1'':4'',1'''-quaterphenyl]-2'''-carboxylic acid was performed, but any of these didn't result desired product.

Since reaction to synthesize 4-bromo-[1,1':2',1'':4'',1'''-quaterphenyl]-2'''-carboxylic acid didn't yield desired compound, 2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridine was first synthesised to be attached to 4,4''-Dibromo-o-terphenyl and since protodeboronation is common in case of heteroaryl boronic acids, more stable ester of boronic acid was synthesized instead. 2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridine was synthesized using commercially available Bis(pinacolato)diboron, 2-bromopyridine, Dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II), potassium acetate and toluene as solvent. All reagents were added to the 100 mL round bottomed flask and stirred three hours at 100 °C. Reaction was monitored with TLC. After one hour solution turned black and after three hours limiting starting material (2-bromopyridine) was completely consumed. Formed black solution was extracted with water three times and organic phase was collected, dried with NaSO₄ anhydrous and concentrated to give product as white solid with yield of 94 %.

Couple reactions to synthesize 2-(4''-bromo-[1,1':2',1''-terphenyl]-4-yl)pyridine were performed in this work, but not clear NMR could be obtained to confirm structure and any of the possible products didn't crystallize to get crystal structure. Reactions were performed in similar fashion as in case of 4-bromo-[1,1':2',1'':4'',1'''-quaterphenyl]-2'''-carboxylic acid and 4,4''-Dibromo-o-terphenyl. Compounds were purified with column chromatography and in case of TIM-211 also with prep TLC as possible product spot (TLC) weren't successfully separated by column chromatography. In case of TIM-211 and other reactions four spots in TLC (Figure 35) was observed for addition of starting material 4,4''-Dibromo-o-terphenyl, but in case of TIM-215 only two spots in TLC were observed which corresponded to R_f values of two spots in case of other reactions. Two additional spots in other reactions might be stereoisomers of possible product or other compound as R_f values of these spots were nearly same as other two spots, but since acquired NMR spectrum wasn't clear structures couldn't be confirmed. TLC

(1:10 EtOAc/Hexane) also showed long stain with low R_f value which was most likely undesired side products caused by protodeboronation or/and oxidative homocoupling of boronic acid. Prep TLC was performed using DCM/Hexane 50/50 as eluent and five different layers were separated and NMR was measured for three of these layers, but not good NMR spectrum could be obtained to confirm structures. In case of TIM-217 reaction using 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene (Dppf) as a ligand, Caesium carbonate (CsCO_3) as a base, Palladium(II) acetate ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$) as a palladium catalyst and DMF as a solvent was tried, but no possible product was formed.

Crystallization to form three-component crystals were done in small test tube and after adding three different components in reaction vessel, compounds were dissolved in one mL of chloroform and crystallized using slow evaporation method in room temperature. Formed crystals were measured with XRD. One component was commercially available 1,3,5-Trifluoro-2,4,6-triiodobenzene while other compound was some kind of *N*-oxide and final compound was compound containing selenium atom. Types of interactions present in the crystal structures, addition of van der Waals forces, are halogen bonds and chalcogen bonds between and hydrogen bonds.

18. Conclusions

Use of various organoboranes could be tested to possible improve reaction conditions, such as MIDA boronates or organotrifluoroboronates, when compared to boric acids their ability to protect and stabilize the organoboron compound is better, reducing the formation of degradation products for example because of protodeboronation. Use of silver oxide could also be tested as it has been reported to be capable of assisting the coupling in the case of polyfluorophenyl and *n*-alkyl, where silver oxide assists replacement of halogen in halide with hydroxide group and thus enhance the transmetalation step. In addition to these, the slow release of the boron compound into the reaction mixture could be one possible way to reduce the occurrence of protodeboronation and oxidative homocoupling in reactions, where releasing the active reagent into the reaction mixture in small amounts can increase probability of transmetalation and the formation of unwanted by-products can be reduced. Especially MIDA (*N*-methyliminodiacetic acid) boronates and organotrifluoroborates are well suited for this purpose, since the rate at

which the active reagent is released into the reaction mixture can be easily controlled by the reaction conditions.

In most cases halogen bond was formed between iodine of 1,3,5-Trifluoro-2,4,6-triiodobenzene and oxide of *N*-oxides, but in case of TIM-201.53 there was also halogen bond between chlorine and nitrogen of selenium compound (**D4**). When compared for example halogen bond between *N*-oxide and iodine of 1,3,5-Trifluoro-2,4,6-triiodobenzene in case of TIM-216, halogen bond length is much shorter and much more linear in case of TIM-216 (2.837 Å, 169.24°) than in case of TIM-201.53 (3.065 Å, 162.32°) making halogen bond more stronger in case of TIM-216 than TIM-201.53 which makes sense since iodine is much stronger halogen bond donor than chlorine because it's more electronegative, more easily polarizable and atom with larger atomic mass compared to chlorine and follows the typical order $F < Cl < Br < I$ in the halogen bond strengths. In case of TIM-201.5 there is also hydrogen bond present between one of the hydrogens of *N*-oxide and oxide, while in case of TIM-201.18 there is hydrogen bond between water molecule and oxide of *N*-oxide. Chalcogen bonds were only present between selenium atom of selenium compounds and nitrogen of selenium compound, but no three component systems or systems with two different compounds where chalcogen bond were present was formed. Because iodine is more electronegative, more easily polarizable and atom with larger atomic mass compared to selenium atom and therefore typically more likely forms stronger interactions based on sigma-hole than selenium, it's possible that selenium compounds used in this work aren't donors strong enough to form chalcogen bonds between selenium atom and *N*-oxide. Stronger chalcogen bond donors containing more electron density attracting chemical groups or atoms could be tested to increase possibility of forming chalcogen bonded systems.

Kirjallisuusluettelo

1. Harada, A., *Supramolecular Polymer Chemistry*, John Wiley & Sons, Incorporated, **2012**.
2. U.S. patent 942699A 1.8.2024.
3. Morawetz, H., *Polymers: The Origins and Growth of a Science*, John Wiley and Sons, **1985**.
4. Staudinger, H., *Ber. Deut. Chem. Ges.* **1920**, 53 (6), 1073.
5. Young, H. ja Freedman R., *University Physics with Modern Physics*, 11. painos, Pearson, 2004, ss. 690.
6. Stadler, R. and Burgert, J., Influence of hydrogen-bonding on the properties of elastomers and elastomeric blends, *Makromol. Chem.*, **1986**, 187, 1681 – 1690.
7. Lehn, J. M., Perspectives in supramolecular chemistry- from molecular recognition towards molecular information processing and self-organization, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1990**, 26, 1304 – 1319.
8. Minkin, V. I., *Supramolecular chemistry*, IUPAC Compendium of Chemical Terminology, 3. painos, *International Union of Pure and Applied Chemistry*, **2006**.
9. Rest, C.; Mayoral, M.; Fernández, G., Aqueous Self-Sorting in Extended Supramolecular Aggregates, *International journal of molecular sciences*, **2013**, 14. 1541-65.
10. Moore, T.S. ja Winmill, T.F., *Supramolecular Polymer Chemistry*, *J. Chem. Soc. Trans.*, **1912**, 101, 1635–1676.
11. Latimer, W.M. ja Rodebush, W.H., Polarity and ionization from the standpoint of the Lewis theory of valence, *J. Am. Chem. Soc.*, **1920**, 1419 – 1433.
12. Arunan, E., Desiraju, G., Klein, R., Sadlej, J., Scheiner, S., Alkorta, I., Clary, D., Crabtree, R., Dannenberg, J., Hobza, P., Kjaergaard, H., Legon, A., Mennucci, B., Nesbitt, D., Definition of the hydrogen bond (IUPAC Recommendations 2011), *Pure and Applied Chemistry*, **2011**, 83(8), 1637-1641.
13. Jorgensen, W.L. ja Pranata, J., Importance of secondary interactions in triply hydrogen bonded complexes: guanine-cytosine vs uracil-2,6-diaminopyridine, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 2008 – 2010.

14. Murray, T.J. ja Zimmerman, S.C., New triply hydrogen bonded complexes with highly variable stabilities, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 4010 – 4011.
15. Sijbesma, R.P. ja Meijer, E.W., Quadruple hydrogen bonded systems, *Chem. Commun.*, **2003**, 5 – 16.
16. Beijer, F.H.; Kooijman, H.; Spek, A.L.; Sijbesma, R.P.; Meijer, E.W., Self-complementarity achieved through quadruple hydrogen bonding, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, 37 (1), 75 – 78.
17. Sijbesma, R.P.; Beijer, F.H.; Brunsveld, L.; Folmer, B.J.B.; Ky Hirschberg, J.H.K.; Lange, R.F.M.; Lowe, J.K.L.; Meijer, E.W., Reversible polymers formed from self-complementary monomers using quadruple hydrogen bonding, *Science*, **1997**, 278, 1601 – 1604.
18. Beijer, F.H.; Sijbesma, R.P., Kooijman, H.; Spek, A.L.; Meijer, E.W., Strong Dimerization of Ureidopyrimidones via Quadruple Hydrogen Bonding, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 6761 – 6769.
19. Söntjens, S.H.M.; Sijbesma, R.P.; van Genderen, M.H.P.; Meijer, E.W., Stability and lifetime of quadruply hydrogen bonded 2-ureido-4[1H]-pyrimidinone dimers, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 7487 – 7493.
20. de Greef, T.F.A.; Ercolani, G.; Ligthart, G.B.W.L.; Meijer, E.W.; Sijbesma, R.P., Influence of selectivity on the supramolecular polymerization of AB-type polymers capable of Both A x A and A x B interactions, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 13755 – 13764.
21. Tiekink, E. R. T., ja Zukerman-Schpector, J., *The Importance of Pi-Interactions in Crystal Engineering: Frontiers in Crystal Engineering*, John Wiley & Sons, Incorporated, 2012.
22. Sakaki, S.; Kato, K.; Miyazaki, T.; Musashi, Y.; Ohkubo, K.; Ihara, H.; Hirayama, C., Structures and binding energies of benzene–methane and benzene–benzene complexes. An ab initio SCF/MP2 study, *Chem. Soc.*, **1993**, 89, 659– 664.
23. a) Bacon, G. E.; Curry, N. A; Wilson, S. A; Spence, Robert, A crystallographic study of solid benzene by neutron diffraction, *Proc.R.Soc.London*, 1964, 279(1376), 98-110.
b) A.Cameran, J.Trotter, The crystal and molecular structure of pyrene, *Acta Crystallogr.*, 1965, 18, 636.
c) Edward Fawcett, J. Trotter, John Monteath Robertson, The crystal and molecular structure of coronene, *Proc.R.Soc.London*, 1966, 289, 366.

24. Formation of New Polymorphs of Acridine Using Dicarboxylic Acids as Crystallization Templates in Solution, Xuefeng Mei and Christian Wolf, *Crystal Growth & Design* 2004 4 (6), 1099-1103.
25. Desiraju, G. R.; Ho, P. S.; Kloo, L.; Legon, A. C.; Marquardt, R.; Metrangolo, P.; Politzer, P.; Resnati, G. ja Rissanen, K., Definition of the halogen bond (IUPAC recommendations 2013), *Pure and Applied Chemistry*, **2013**, 85(8), 1711-1713.
26. Cavallo, G.; Metrangolo, P.; Milani, R.; Pilati, T.; Priimagi, A.; Resnati, G. ja Terraneo, G., The halogen bond, *Chemical Reviews*, **2016**, 116(4), 2478-2601.
27. Gilday, L. C.; Robinson, S. W.; Barendt, T. A.; Langton, M. J.; Mullaney, B. R. ja Beer, P. D., Halogen bonding in supramolecular chemistry, *Chemical Reviews*, **1900**, 115(15), 7118-7195.
28. Clark, T.; Clark, T.; Hennemann, M.; Hennemann, M.; Murray, J.; Murray, J.; Politzer, P. ja Politzer, P., Halogen bonding: The σ -hole, *J Mol Model*, **2007**, 13(2), 291-296.
29. Puttreddy, R.; Jurček, O.; Bhowmik, S.; Mäkelä, T.; Rissanen, K., Very strong $\text{N-X}^+\cdots\text{O-N}^+$ halogen bonds, *Chem. Commun.*, **2016**, 52, 2338-2341.
30. Ward, J. S., Truong, K.-I.; Erdélyi, M.; Rissanen, K., *Comprehensive Inorganic Chemistry III* (Third Edition), 2023, 586-601.
31. Bedin, M.; Karim, A.; Reitti, M.; Carlsson, A.-C.; Topic, F.; Cetina, M.; Pan, F.; Havel, V.; Al-Ameri, F.; Sindelar, V.; Rissanen, K.; Grafenstein, J.; Erdelyi, M., Counterion influence on the N-I-N halogen bond, *Chem. Sci.*, **2015**, 6, 3746-3756.
32. Neverov, A.A.; Xiaomei Feng, H.; Hamilton, K.; Brown, R.S., Bis(pyridine)-Based Bromonium Ions. Molecular Structures of Bis(2,4,6-collidine)bromonium Perchlorate and Bis(pyridine)bromonium Triflate and the Mechanism of the Reactions of 1,2-Bis(2'-pyridylethynyl)benzenebrominium Triflate and Bis(pyridine)bromonium Triflate with Acceptor Olefins, *J.Org.Chem.*, **2003**, 68, 3802.
33. Wilson, L.M.E.; Rissanen, K.; Ward, J.S., Iodination of antipyrine with $[\text{N-I-N}]^+$ and carbonyl hypiodite iodine(i) complexes, *New J.Chem.*, **2023**, 47, 2978.
34. Carlsson, A.-C.C.; Mehmeti, K.; Uhrbom, M.; Karim, A.; Bedin, M.; Puttreddy, R.; Kleinmaier, R.; Neverov, A.A.; Nekoueishahraki, B.; Grafenstein, J.; Rissanen, K.; Erdelyi, M., Substituent Effects on the $[\text{N-I-N}]^+$ Halogen Bond, *J.Am.Chem.Soc.*, **2016**, 138, 9853.

35. Ward, J.S.; Frontera, A.; Rissanen, K., Nucleophilic iodonium interactions (NIIs) in 2-coordinate iodine(i) and silver(i) complexes, *Chem. Commun.*, **2021**, 57, 5094.
36. Ward, J.S.; Fiorini, G.; Frontera, A.; Rissanen, K., Asymmetric [N–I–N]⁺ halonium complexes, *Chem. Commun.*, **2020**, 56, 8428.
37. Reierslmoen, A.C.; Battaglia, S.; Ien-degaard, S.; Gupta, A.K.; Fiksdahl, A.; Lindh, R.; Erdelyi, M., Symmetry of three-center, four electron bonds, *Chemical Science*, **2020**, 11(30), 7979-7990.
38. Ward, J.S.; Frontera, A.; Rissanen, K.; Utility of Three-Coordinate Silver Complexes Toward the Formation of Iodonium Ions, *Inorg. Chem.*, **2021**, 60, 5383.
39. Muniz, K.; Garcia, B.; Martinez, C.; Piccinelli, A., Dioxoiodane Compounds as Versatile Sources for Iodine(I) Chemistry, *Chem.-Eur.J.*, **2017**, 23, 1539.
40. Fiol, J.F.; Garcia-Raso, A.; Terron, A.; Mata, I.; Molins, E., Synthesis and characterization of a new Ni(II) pyrimidine complex. Crystal and molecular structure of trans-bis(isocytosine-O4) bis(ethylenediamine) Ni(II) bis(tetraphenylborate), *Inorg. Chim. Acta*, **1997**, 262, 85.
41. Turner, P.; Gunter, M.J.; Skelton, B.W.; White, A.H.; Hambley, T.W., 1317165 *J.Chem.Res.*, **1996**, 18, 220.
42. Vicente, J.; Arcas, A.; Blasco, M.-A.; Lozano, J.; Ramirez de Arellano, M.C., Attempts To Prepare Palladium(II) Complexes with the O,C,O Pincer Aryl Ligand C₆(NO₂)₂-2,6-(OMe)₃-3,4,5, *Organometallics*, **1998**, 17, 5374.
43. Weinert, C.S.; Fanwick, P.E.; Rothwell, I.P., Novel germanium(ii) binaphthoxide complexes: synthesis and crystal structure of (R,R)-[Ge{OC₂O₂H₁₀(OSiMe₃)₂-(SiMe₃)₂-3,3'}₂] and (R)-[Ge{O₂C₂O₂H₁₀(SiMe₂Ph)₂-3,3'}{NH₃}]]; catalytic function of Ge[N(SiMe₃)₂]₂ for the mono-silylation of 3,3'-disubstituted-1,1'-bi-2,2'-naphthols, *J.Chem.Soc., Dalton Trans.*, **2002**, 2948.
44. She, N.; Moncelet, D.; Gilberg, L.; Lu, X.; Sindelar, V.; Briken, V.; Isaacs, L., *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 15270.
45. Lee, H. ja Lee, D., Assembling Molecular Clips to Build π-Stacks, *Chem. Eur. J.*, **2023**, 29.
46. Hisamatsu, Y., ja Aihara, H., Diverse dimerization of molecular tweezers with a 2,4,6-triphenyl-1,3,5-triazine spacer in the solid state, *Chem. Commun.*, 2010,46, 4902-4904.

47. Extreme Complementarity in a Macrocyclic–Tweezer Complex, Howard M. Colquhoun, Zhixue Zhu, and David J. Williams, *Organic Letters* 2003 5 (23), 4353-4356
48. Bialas, D., Zitzler-Kunkel, A., Kirchner, E. et al. Structural and quantum chemical analysis of exciton coupling in homo- and heteroaggregate stacks of merocyanines. *Nat Commun* 7, 12949 (2016).
49. Barboiu, M.; Petit, E.; Vaughan, G., Metallosupramolecular Zippers Generated by Self-Organization of Self-Complementary Molecular Clefts, *Chem. Eur. J.*, **2004**, *10*, 2263.
50. Barboiu, M., Petit, E. and Vaughan, G. (2004), Metallosupramolecular Zippers Generated by Self-Organization of Self-Complementary Molecular Clefts. *Chemistry – A European Journal*, *10*: 2263-2270.
51. F. K.-W. Kong, A. K.-W. Chan, M. Ng, K.-H. Low, V. W.-W. Yam, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, *56*, 15103.
52. Tanaka, K.; Tengeiji, A.; Kato, T.; Toyama, N.; Shionoya, M., A discrete self-assembled metal array in artificial DNA, *Science*, **2003**, *299*, 1212.
53. Hall, Dennis G.; ed., *Boronic Acids: Preparation and Applications in Organic Synthesis, Medicine and Materials*, John Wiley & Sons, Incorporated, 2011.
54. Klärner, F. G., ja Kahlert, B., Molecular Tweezers and Clips as Synthetic Receptors. Molecular Recognition and Dynamics in Receptor–Substrate Complexes, *Accounts of Chemical Research*, **2003**, *36*(12), 919-932.
55. Amatore, C.; Jutand, A.; Le Duc, G., Kinetic Data for the Transmetalation/Reductive Elimination in Palladium-Catalyzed Suzuki–Miyaura Reactions: Unexpected Triple Role of Hydroxide Ions Used as Base, *Chem. Eur. J.*, 2011, *17*, 2492-2503.
56. Lennox, A.J.J., ja Lloyd-Jones, G.C., The Slow-Release Strategy in Suzuki–Miyaura Coupling, *Isr. J. Chem.*, **2010**, *50*, 664-674.
57. Adonin, N. Y.; Babushkin, D. E.; Parmon, V. N.; Bardin, V. V.; Kostin, G. A.; Mashukov, V. I.; Frohn, H.-J., The effect of N-heterocyclic carbene ligands in the palladium-catalyzed cross-coupling reaction of K[C6F5BF3] with aryl iodides and aryl bromides, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 5920 – 5924.
58. Chen, J.; Cammers-Goodwin, A., 2-(Fluorophenyl)pyridines by the Suzuki–Miyaura method: Ag₂O accelerates coupling over undesired ipso substitution (S_NAr) of fluorine, *Tetrahedron Lett*, **2003**, *44*, 1503.

59. Zou, G.; Reddy, Y. K.; Falck, J. R., Ag(I)-promoted Suzuki–Miyaura cross-couplings of n-alkylboronic acids, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 7213 – 7215.
60. Deng, J. Z.; Paone, D. V.; Ginnetti, A.; Kurihara, T. H.; Dreher, S. D.; Weissman, S. A.; Stauffer, S. R.; Burgey, C. S., Copper-Facilitated Suzuki Reactions: Application to 2-Heterocyclic Boronates, *Org.Lett.*, **2009**, *11*, 345 – 34.
61. Rigaku, **2024**.
62. Otwinowski, Z. ja Minor, W., Methods in Enzymology, Macromolecular Crystallography, Part A, **1997**, *276*, 307-326.
63. Sheldrick, G., SADABS Version 2008/2, **1996**.
64. Sheldrick, G., Acta Crystallogr. Sect. A, **2015**, *71*, 3–8.
65. Dolomanov, O.; Bourhis, L.; Gildea, R.; Howard, J. ja H. Puschmann, J. Appl. Crystallogr., **2009**, *42*, 339–341.
66. Sheldrick, G., Acta Crystallogr. Sect. C, **2015**, *71*, 3–8.
67. Luzzati, V., Structure cristalline de piasélénol, piazthiol et benzofurazane, *Acta Crystallogr.*, **1951**, *4*, 193.
68. Bondi, A., Van der Waals Volumes and Radii, *J. Phys. Chem.*, **1964**, *68* (3), 441–451.

Appendix

Appendix 1: Mercury-structures and structural formula of products.

Appendix 2: Mercury-structures and structural formula of products.

Appendix 3: Mercury-structures and structural formula of products.

Appendix 4: Mercury-structures and structural formula of products.

Appendix 5: Crystal data and structure refinement.

Appendix 6: Crystal data and structure refinement.

Appendix 7: Crystal data and structure refinement.

Appendix 8: ¹H NMR spectrum of TIM-200.

Appendix 9: ^1H NMR spectrum of TIM-206.

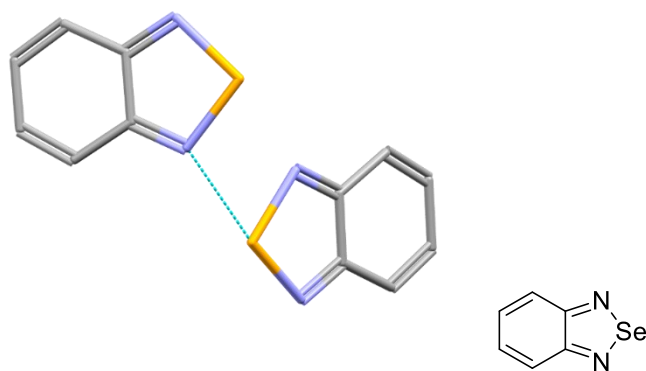


Figure S1. The X-ray structure of BESEAZ.⁶⁷

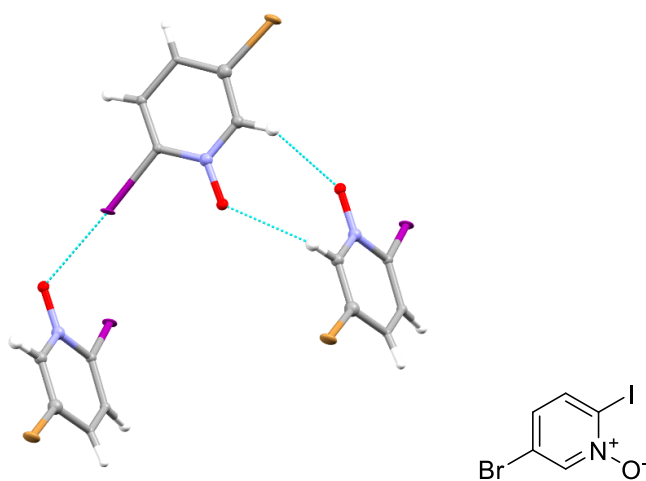


Figure S2. The X-ray structure of TIM-201.5.

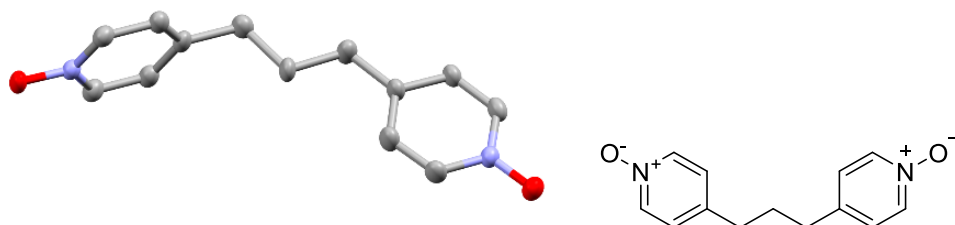


Figure S3. The X-ray structure of TIM-201.7.

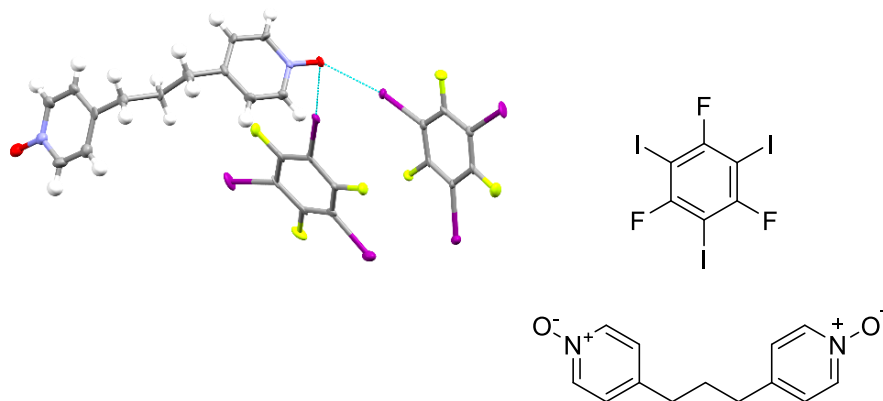


Figure S4. The X-ray structure of TIM-201.8.

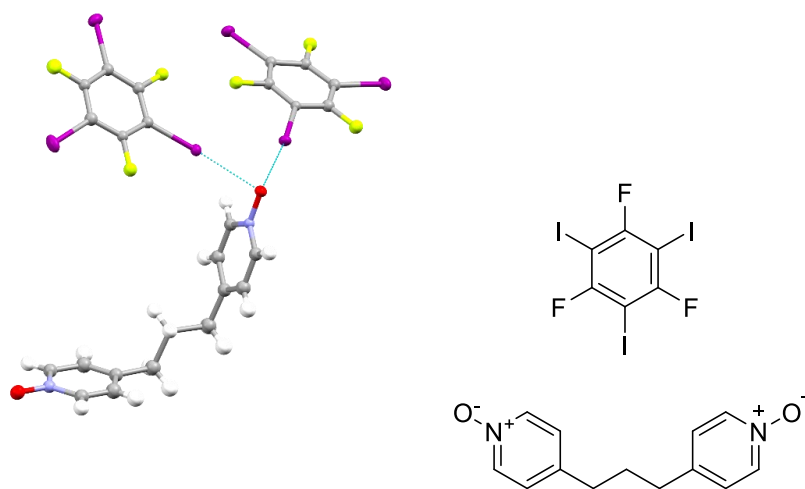


Figure S5. The X-ray structure of TIM-201.14.

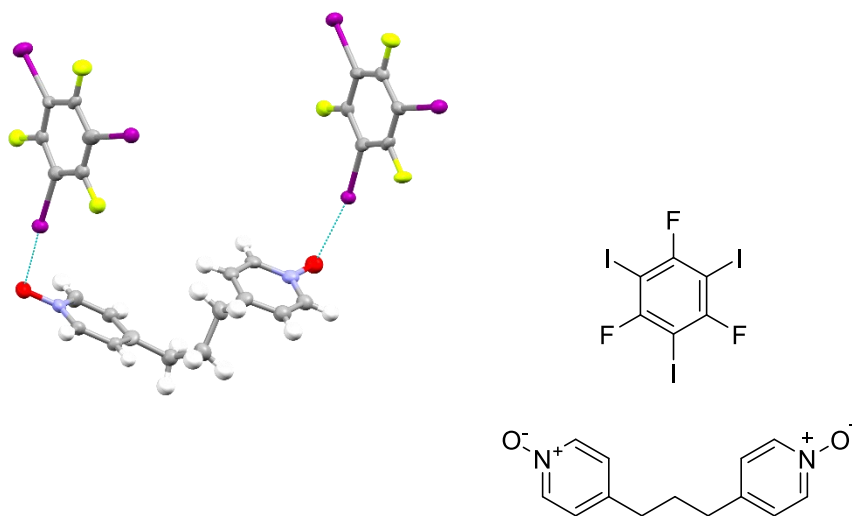


Figure S6. The X-ray structure of TIM-201.16.

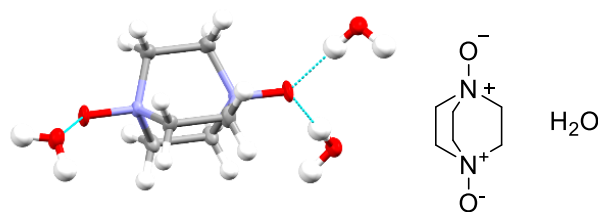


Figure S7. The X-ray structure of TIM-201.18.

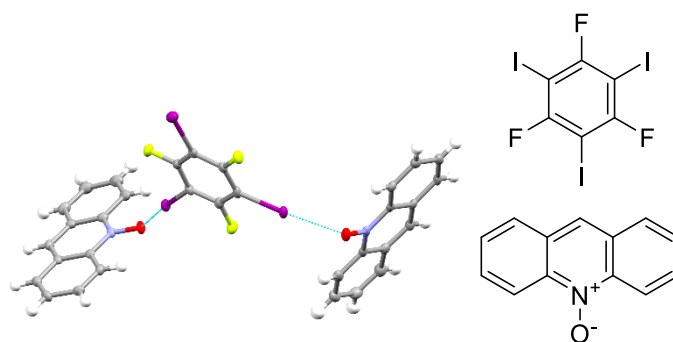


Figure S8. The X-ray structure of TIM-201.28.

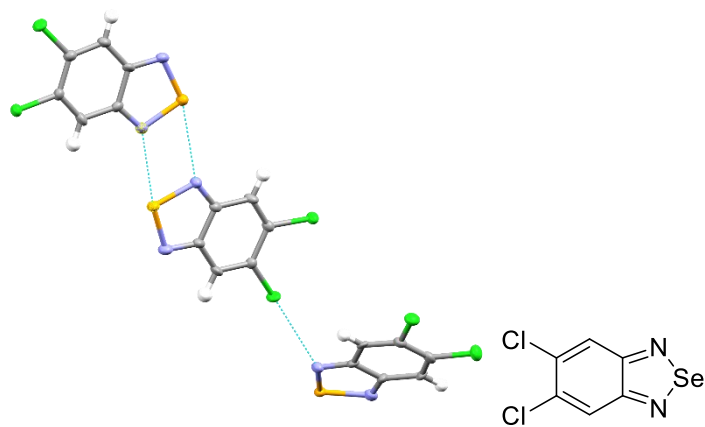


Figure S9. The X-ray structure of TIM-201.53.

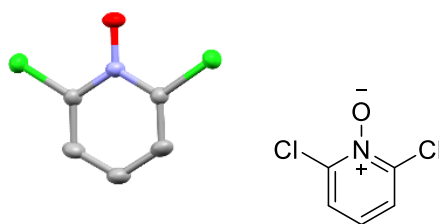


Figure S10. The X-ray structure of TIM-201.54.

Table S1. Crystallographic data.

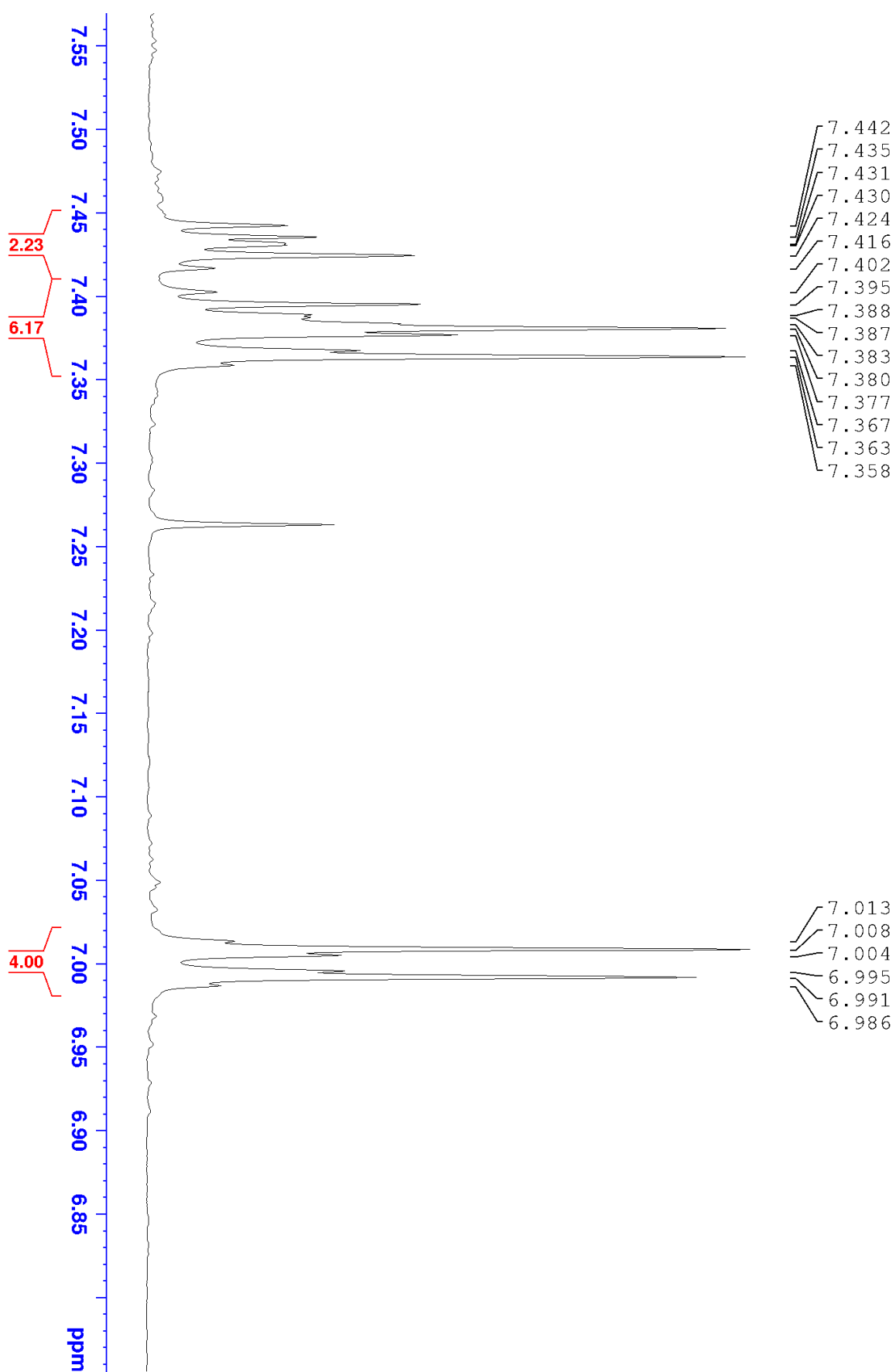
	TIM-201.5	TIM-201.7	TIM-201.8	TIM-201.14
Identification code	TIM-201.5	TIM-201.7	TIM-201.8	TIM-201.14
Empirical formula	1.6(C ₅ H ₃ BrINO)	C ₁₃ N ₂ O ₂	C ₁₀ H _{5.60} F _{2.40} I _{2.40} N _{0.80} O _{0.80}	C ₁₀ H _{5.6} F _{2.4} I _{2.4} N _{0.8} O _{0.8}
Moiety formula	C ₈ H _{4.8} IBr _{1.6} I _{1.6} N _{1.6} O _{1.6}	C ₁₃ N ₂ O ₂	0.8(C ₆ F ₃ I ₃), 0.4(C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₂)	C ₁₀ H _{5.6} F _{2.4} I _{2.4} N _{0.8} O _{0.8}
Formula weight g/mol	479.83	216.15	499.91	499.91
Crystal system	monoclinic	orthorhombic	triclinic	triclinic
Space group	<i>C2/c</i>	<i>P_{nna}</i>	<i>P-1</i>	<i>P-1</i>
<i>a</i> /Å	14.5562(6)	9.0855(16)	7.53380(10)	7.5455(3)
<i>b</i> /Å	7.8002(18)	7.6872(18)	14.5799(2)	14.5729(6)
<i>c</i> /Å	12.4596(6)	16.753(3)	15.2754(2)	15.2529(8)
<i>α</i> /°	90	90	108.0640(10)	108.036(4)
<i>β</i> /°	91.962(4)	90	90.6010(10)	90.342(4)
<i>γ</i> /°	90	90	90.1440(10)	90.347(3)
Volume/Å ³	1413.8(3)	1170.0(4)	1595.06(4)	1594.71(13)
<i>Z</i>	5	4	5	5
Temperature/K	120.15	120.15	120.15	120.15
Crystal description	brown, block	brown, block	colorless, block	colorless, block
Crystal size/mm ³	0.05×0.09×26.41	34.24×0.12×0.1	41.76×0.13×0.12	0.1 × 0.07 × 0.03
ρ_{calc} g/cm ³	2.818	1.227	2.602	2.603
F(000)	1088	432.0	1132.0	1132.0
μ /mm ⁻¹	41.548	0.726	46.443	46.453
Radiation	Cu-K α ($\lambda = 1.542 \text{ \AA}$)	Cu-K α ($\lambda = 1.542 \text{ \AA}$)	Cu-K α ($\lambda = 1.542 \text{ \AA}$)	Cu-K α ($\lambda = 1.542 \text{ \AA}$)
2 θ range for data collection	6.084 to 75.031	18.46 to 154.456	6.086 to 133.492	6.094 to 133.41
Index ranges	-18 ≤ <i>h</i> ≤ 16, -3 ≤ <i>k</i> ≤ 5, -14 ≤ <i>l</i> ≤ 5	-10 ≤ <i>h</i> ≤ 11, -9 ≤ <i>k</i> ≤ 8, -21 ≤ <i>l</i> ≤ 20	-8 ≤ <i>h</i> ≤ 8, -17 ≤ <i>k</i> ≤ 17, -18 ≤ <i>l</i> ≤ 18	-5 ≤ <i>h</i> ≤ 8, -13 ≤ <i>k</i> ≤ 17, -12 ≤ <i>l</i> ≤ 15
Reflections collected	844	5193	17846	5129
Independent reflections	431 [R _{int} = 0.0204, R _{sigma} = 0.0275]	943 [R _{int} = 0.1419, R _{sigma} = 0.1110]	5571 [R _{int} = 0.0687, R _{sigma} = 0.0542]	3177 [R _{int} = 0.0368, R _{sigma} = 0.0524]
Data/parameters/restraints	431/82/54	943/0/97	5571/246/370	3177/246/370
Goodness-of-fit on F ²	1.116	1.087	1.044	1.014
Final R indexes [I ≥ 2 σ (I)]	R ₁ = 0.0711, wR ₂ = 0.1831	R ₁ = 0.0786, wR ₂ = 0.1645	R ₁ = 0.0416, wR ₂ = 0.1020	R ₁ = 0.0428, wR ₂ = 0.1116
Final R indexes [all data]	R ₁ = 0.0734, wR ₂ = 0.1866	R ₁ = 0.1091, wR ₂ = 0.1831	R ₁ = 0.0440, wR ₂ = 0.1037	R ₁ = 0.0470, wR ₂ = 0.1147
Largest diff.peak/hole/eÅ ⁻³	1.817/-1.700	0.33/-0.23	1.98/-1.72	1.15/-1.18

Table S2. Crystallographic data.

	TIM-201.16	TIM-201.18	TIM-201.28	TIM-201.53
Identification code	TIM-201.16	TIM-201.18	TIM-201.28	TIM-201.53
Empirical formula	C ₁₀ H _{5.6} F _{2.4} I _{2.4} N _{0.8} O _{0.8}	C ₈ H ₂₄ N _{2.67} O _{6.67}	C _{21.33} H ₁₂ F ₂ I ₂ N _{1.33} O _{1.33}	C ₉ H ₃ Cl ₃ N ₃ Se _{1.5}
Moiety formula	0.8(C ₆ F ₃ I ₃), 0.4(C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₂)	C ₈ H ₂₄ N _{2.67} O _{6.67}	0.667(C ₆ F ₃ I ₃), 1.333(C ₁₃ H ₉ NO)	C ₉ H ₃ Cl ₃ N ₃ Se _{1.5}
Formula weight g/mol	499.91	264.30	600.12	377.93
Crystal system	monoclinic	orthorhombic	monoclinic	triclinic
Space group	<i>P</i> 2 ₁	<i>P</i> _{ca} 2 ₁	<i>P</i> 2 ₁	<i>P</i> -1
<i>a</i> /Å	9.3023(2)	15.1964(3)	16.4950(3)	3.8764(4)
<i>b</i> /Å	15.1781(4)	7.0488(2)	4.79410(10)	16.9972(10)
<i>c</i> /Å	11.2131(3)	8.9827(2)	19.2594(3)	17.4034(10)
<i>α</i> /°	90	90	90	93.464(5)
<i>β</i> /°	99.167(2)	90	108.996(2)	91.943(7)
<i>γ</i> /°	90	90	90	93.229(7)
Volume/Å ³	1562.97(7)	962.19(4)	1440.07(5)	1141.96(15)
<i>Z</i>	5	3	3	4
Temperature/K	120.15	120.15	120.15	120.15
Crystal description	colorless, block	colorless, plate	colorless, rod	colorless, needle
Crystal size/mm ³	0.07 × 0.06 × 0.02	0.06 × 0.07 × 0.11	8.94 × 0.08 × 0.02	9.36 × 0.28 × 0.03
ρ_{calc} g/cm ³	2.656	1.368	2.076	2.198
F(000)	1132.0	432.0	852.0	720.0
μ /mm ⁻¹	47.397	1.005	26.032	12.540
Radiation	Cu-K α (λ = 1.542 Å)	Cu-K α (λ = 1.542 Å)	Cu-K α (λ = 1.542 Å)	Cu-K α (λ = 1.542 Å)
2 θ range for data collection	7.986 to 133.472	11.646 to 133.424	4.852 to 133.448	5.09 to 133.406
Index ranges	-11 ≤ <i>h</i> ≤ 10, -18 ≤ <i>k</i> ≤ 18, -13 ≤ <i>l</i> ≤ 13	-18 ≤ <i>h</i> ≤ 18, -8 ≤ <i>k</i> ≤ 8, -10 ≤ <i>l</i> ≤ 10	-19 ≤ <i>h</i> ≤ 19, -5 ≤ <i>k</i> ≤ 5, -22 ≤ <i>l</i> ≤ 22	-4 ≤ <i>h</i> ≤ 4, -20 ≤ <i>k</i> ≤ 19, -16 ≤ <i>l</i> ≤ 20
Reflections collected	18992	6094	11207	9311
Independent reflections	4942 [R _{int} = 0.0690, R _{sigma} = 0.0532]	1407 [R _{int} = 0.0326, R _{sigma} = 0.0288]	4401 [R _{int} = 0.0239, R _{sigma} = 0.0279]	3847 [R _{int} = 0.0983, R _{sigma} = 0.0865]
Data/parameters/restraints	4942/247/370	1407/1/129	4401/1/379	3847/6/298
Goodness-of-fit on F ²	1.062	1.130	1.049	1.033
Final R indexes [I ≥ 2 σ (I)]	R ₁ = 0.0673, wR ₂ = 0.1737	R ₁ = 0.0335, wR ₂ = 0.0902	R ₁ = 0.0165, wR ₂ = 0.0408	R ₁ = 0.0841, wR ₂ = 0.1962
Final R indexes [all data]	R ₁ = 0.0738, wR ₂ = 0.1781	R ₁ = 0.0345, wR ₂ = 0.0914	R ₁ = 0.0173, wR ₂ = 0.0410	R ₁ = 0.0957, wR ₂ = 0.2072
Largest diff.peak/hole/eÅ ⁻³	2.33/-1.44	0.40/-0.41	0.52/-0.34	2.38/-1.83

Table S3. Crystallographic data.

	TIM-201.54	TIM-200	BESEAZ
Identification code	TIM-201.54	TIM-200	TIM-201.51
Empirical formula	C ₁₀ Cl ₄ N ₂ O ₂	C ₃₆ H ₂₄ Br ₄	C ₆ H ₄ N ₂ Se
Moiety formula	2(C ₅ Cl ₂ NO)	2(C ₁₈ H ₁₂ Br ₂)	C ₆ H ₄ N ₂ Se
Formula weight g/mol	321.92	776.19	183.069
Crystal system	orthorhombic	monoclinic	orthorhombic
Space group	<i>P</i> _{bcn}	<i>C</i> 2/ <i>c</i>	<i>P</i> 2 <i>c</i> -2 <i>n</i>
<i>a</i> /Å	5.0115(3)	17.8218(9)	12.50
<i>b</i> /Å	12.5529(8)	8.9364(4)	12.37
<i>c</i> /Å	9.7866(7)	9.4620(13)	3.98
<i>α</i> /°	90	90	90
<i>β</i> /°	90	90.677(9)	90
<i>γ</i> /°	90	90	90
Volume/Å ³	615.66(7)	1506.8(2)	615.408
<i>Z</i>	2	2	-
Temperature/K	120.15	120.15	-
Crystal description	light brown, block	colourless, block	-
Crystal size/mm ³	0.07 × 0.15 × 41.26	0.12 × 0.1 × 0.07	-
ρ_{calc} g/cm ³	1.737	1.711	-
F(000)	316.0	760.0	-
μ /mm ⁻¹	8.710	6.696	-
Radiation	Cu-K α (λ = 1.542 Å)	Cu-K α (λ = 1.542 Å)	-
2 θ range for data collection	59.592 to 154.076	9.926 to 133.33	-
Index ranges	-3 ≤ <i>h</i> ≤ 6, -8 ≤ <i>k</i> ≤ 15, - 4 ≤ <i>l</i> ≤ 10	-21 ≤ <i>h</i> ≤ 12, -10 ≤ <i>k</i> ≤ 4, -9 ≤ <i>l</i> ≤ 3	-
Reflections collected	362	874	-
Independent reflections	239 [R _{int} = 0.0232, R _{sigma} = 0.0379]	587 [R _{int} = 0.0449, R _{sigma} = 0.0450]	-
Data/parameters/restraints	239/0/43	587/0/91	-
Goodness-of-fit on F ²	1.097	1.079	-
Final R indexes [I ≥ 2 σ (I)]	R ₁ = 0.0506, wR ₂ = 0.1274	R ₁ = 0.0406, wR ₂ = 0.1109	-
Final R indexes [all data]	R ₁ = 0.0524, wR ₂ = 0.1298	R ₁ = 0.0449, wR ₂ = 0.1139	-
Largest diff.peak/hole/eÅ ⁻³	0.23/-0.27	0.44/-0.41	-

Figure S11. ¹H NMR spectrum of TIM-200.

