



Katja Sievänen
Pro Gradu
Helsingin yliopisto
Kemian laitos
5/2013

Tiedekunta/Osasto Fakultet/Sektion – Faculty		Laitos/Institution – Department	
Matemaattis-luonnontieteellinen		Kemian laitos	
Tekijä/Författare – Author			
Katja Mari Johanna Sievänen			
Työn nimi / Arbetets titel – Title			
Alkeenien olefiinimetateesi			
Oppiaine / Läroämne – Subject			
Orgaaninen kemia			
Työn laji/Arbetets art – Level	Aika/Datum – Month and year	Sivumäärä/ Sidoantal – Number of pages	
Pro Gradu	5/2013	94	
Tiivistelmä/Referat – Abstract			
<p>Tämän Pro Gradu-työn tarkoituksena on tutustua alkeenien olefiinimetateesiin. Olefiinimetateesissä alkeenien hiili-hiilikaksoissidokset uudelleenjärjestäytyvät metallikarbeenikompleksin avulla siten, että kahdesta C=C –sidoksesta muodostuu uudet kaksi kaksoissidosta. Reaktion tapahtuminen vaatii siirtymämetallikatalyytin läsnäolon, joista käytetyimpiä ovat volframin, molybdeenin ja ruteniumin katalyyttikompleksit. Ruteniumkompleksit sietävät paremmin ilman kosteutta ja vettä kuin Mo- ja W-kompleksit, ja ne toimivat laajemmin eri funktionaalisuuksia sisältävien alkeenien kanssa. Katalyyttikehitys on tärkeä osa olefiinimetateesireaktioiden kehitystä ja se on tuonut muutamille tutkijoille kemian Nobelin palkinnon.</p> <p>Olefiinimetateesi jaetaan yleisesti viiteen eri reaktiotyyppiin. Ristikkäismetateesiä (CM), renkaan sulkeutumismetateesiä (RCM) ja renkaan avautumis-ristikkäismetateesiä (ROCM) sovelletaan pienten molekyylien synteeseissä, kun taas renkaan avautumismetateesi polymeraatiota (ROMP) sekä asyklistä dieenimetateesi (ADMET) polymeraatiota suurten oligomeerien ja polymeerien synteeseissä. Näistä esimerkiksi RCM-reaktiota käytetään paljon luonnonainesten totaalisynteeseissä ja teollisuus hyödyntää ROMP-reaktiota polymeerituotannossa. Reaktioiden yleisenä haasteena on <i>E/Z</i>-selektiivisyyden kontrollointi.</p> <p>Pro Gradun kokeellisessa osiossa valmistettiin kiraalisia polymeerejä useita orgaanisen kemian reaktiota hyödyntäen. Syntetisoituja polymeerejä testattiin diffuusioerotteissa NMR-sovelluksessa raseemisten yhdisteiden enantiomeerien NMR-spektrien erotuksessa.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords			
Olefiinimetateesi, alkeeni, Grubbs-katalyytit, kiraalinen polymeeri, DOSY			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited			
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information			

Sisällysluettelo

I. KIRJALLISUUSKATSAUS.....	1
1. JOHDANTO.....	1
2. OLEFIINIMETATEESIN HISTORIAA	4
2.1. KATALYTTIEN KEHITYS	6
2.2. TEOLLISTEN PROSESSIEN KEHITYS.....	8
3. KATALYTTIT OLEFIINIMETATEESIREAKTIOISSA.....	9
3.1. MOLYBDEENI- JA VOLFRAMIKATALYTTIT	10
3.2. RUTENIUMKATALYTTIT	15
3.3. OLEFIINIMETATEESIKATALYTTIEN VERTAILU	19
4. OLEFIINIMETATEESIN REAKTIOTYYPIT.....	21
4.1. RISTIKKÄISMETATEESI (CM)	22
4.1.1 Ristikkäismetateesireaktion E/Z-selektiivisyydestä.....	24
4.1.2 Asymmetrinen ristikkäismetateesi (ACM).....	25
4.2. RENKAAN SULKEUTUMISMETATEESI (RCM).....	26
4.2.1 Asymmetrinen renkaan sulkeutumismetateesi (ARCM)	30
4.3. RENKAAN AVAUTUMIS-RISTIKKÄISMETATEESI (ROCM TAI ROM-CM).....	31
4.3.1 ROCM-reaktion stereoselektiivisyys.....	32
4.3.2 Asymmetrinen renkaan avautumis-ristikkäismetateesi (AROCM / AROM-CM) ...	34
4.4. RENKAAN AVAUTUMISMETATEESI POLYMERAATIO (ROMP).....	35
4.4.1 Z-selektiivinen renkaan avautumismetateesi polymeraatio.....	38
4.5. ASYKLINEN DIEENIMETATEESI (ADMET) POLYMERAATIO.....	40
5. OLEFIINIMETATEESIIN VAIKUTTAVIA ASIOITA	42
5.1. GEM-DIALKYYLI-EFEKTI (THORPE-INGOLD-EFEKTI)	45
6. METATEESIREAKTIOT VEDESSÄ	46
6.1. METATEESI HOMOGEENISISSA VESILIUOKSESSA	47
6.2. METATEESI HETEROGEENISISSÄ VETTÄ SISÄLTÄVISSÄ SEOKSISSA.....	48
7. YHTEENVETO.....	51

II. KOKEELLINEN OSIO (JATKO- JA ERIKOISTYÖ –RAPORTTI).....	53
<i>KIRAALISTEN POLYMEERIEN VALMISTUS DIFFUUSIOEROTTEISEEN NMR-SPEKTROSKOPIAN SOVELLUKSEEN</i>.....	53
8. JOHDANTO.....	53
9. YLEISET KOKEELLISET MENETELMÄT	55
10. KIRAALISET POLYAMIDIT	56
10.1. <i>(1R,2R)</i> -1,2-DIAMINOSYKLOHEKSAANIOHDOKSET.....	57
10.2. <i>(2R,3R)</i> -TARTARIHAPPOJOHDOS	63
11. KIRAALISET POLYETEENIT	65
11.1. POLYVINYYLIOHDOKSET	66
11.2. KOPOLYMEERI	69
12. KIRAALINEN OLEFIINIPOLYMEERI	72
13. KIRAALISET SELLULOOSAKARBAMAATTIOHDOKSET	73
14. TULOKSET.....	77
15. JOHTOPÄÄTÖKSET.....	82
LÄHTEET	83
LIITTEET	94

Lyhenneluettelo

ADMET	Asyklinen dieenimetateesi polymeraatio
AIBN	Atsobisisobutyronitriili
BPPSTE	Bipolaarinen pulssiparistimuloitu kaiku (Bipolar Pulse Pair Stimulated Echo)
CM	Ristikkäismetateesi
CPMG	Carr-Purcell-Meiboom-Gill
Cy	Sykloheksyyli
DCC	N,N'-Disykloheksyylikarbodi-imidi
DCM	Dikloorimetaani
4-DMAP	4-Dimetyyliaminopyridiini
DME	Dimetoksietaan
DMF	Dimetyyliformamidi
DOSY	Diffuusio-erotteinen spektroskopia
DS	Substituutioaste
DTAB	Dodekyylitrimetyyliammoniumbromidi
EDAP/EDC	1-Etyyli-3-(3-dimetyyliaminopropyyli)karbodiimidi
EDGMA	Etyleeniglykolidimetyyliakrylaatti
Et ₃ N	Trietyyliamiini
EtOAc	Etyyliasetaatti
HOBt	Hydroksibentsotriatsoli
MAP	Monoaryloksidi-pyrroliidi (monoaryloxidepyrrolide)
Mes	2,4,6-trimetyylifenyyli
MMA	Metyylimetakrylaatti
M _w	Painokeskimääräinen molekyylipaino
NBDF ₆	2,3-bis(trifluorometyyli)norbornadieeni
NHC	N-heterosyklinen karbeeni
NMR	Ydinmagneettinen resonanssi
PDI	Polydispersiteetti-indeksi
Pd(PPh ₃) ₄	Tetrakis(trifenyylifosfiini)palladium(0)
RCM	Renkaan sulkeutumismetateesi

ROCM	Renkaan avautumis-ristikkäismetateesi
ROMP	Renkaan avautumismetateesi polymeraatio
ROP	Renkaan avautumispolymeraatio
RT	Huoneenlämpö
SOCl_2	Tionyylikloridi
THF	Tetrahydrofuraani
TLC	Ohutkerroskromatografia

I. Kirjallisuuskatsaus

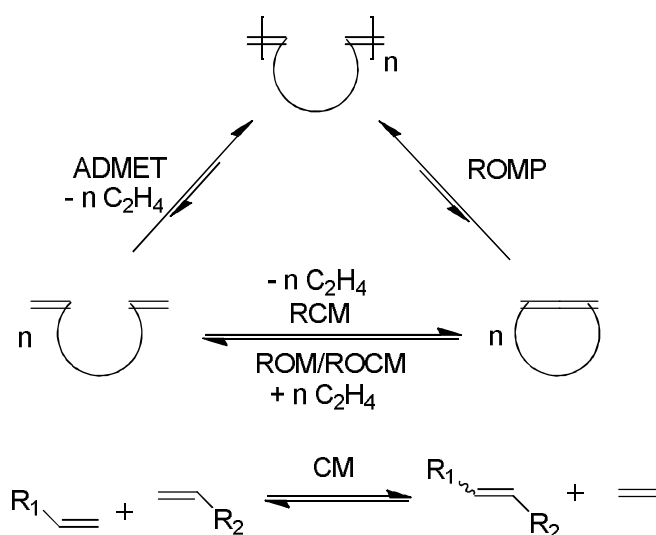
1. Johdanto

Pro Gradun teoriaosassa käsitellään olefiinimetateesireaktio pääperiaatteineen, ja sen yhtä reaktiotyyppiä on hyödynnetty kokeellisen osan kohdassa 3.5. Teoriaosion kappaleissa on käsitelty olefiinimetateesin historian käännekohdat, erityyppiset olefiinimetateesireaktiot sekä olefiinimetateesissä tärkeässä asemassa olevat yleisimmät siirtymämetallikatalyytit. Myös reaktioiden stereoselektiivisyyteen on tutustuttu jokaisen reaktion kohdalla erikseen. Tässä työssä on keskitytty vain alkeenien olefiinimetateesiin. Alkyynien olefiinimetateesistä on tehty myös paljon tutkimusta ja siitä on enemmän mm. Alois Fürstnerin¹ koostartikkelissa. Enyynien metateesistä tietoa löytyy taas Diverin ja Giessertin² artikkelista.

Olefiinimetateesi on tehokas menetelmä hiili-hiilikaksoissidosten uudelleenjärjestämiseen siten, että kahdesta C=C –sidoksesta (alkeeneista) muodostuu uudet kaksi kaksoissidosta. Metateesi (‘metathesis’) tulee kreikan kielestä ja se tarkoittaa paikan vaihtamista. Olefiinimetateesi on uniikki hiilirungon uudelleenjärjestyminen, jossa tyydyttymätön hiili-hiili –sidos uudelleenjärjestyy metallikarbeenikompleksin läsnä ollessa.³ Reaktio sisältää C=C –sidoksen katkeamisen ja muodostumisen eri hiiliatomien välillä. Reaktio on merkittävä useista syistä. Ensinnäkin, terminaaliset ja disubstituoidut alkeenit voidaan valmistaa verrattain helposti, kun taas tri- ja tetrasubstituoitujen alkeenien valmistuksessa kohdataan sekä steeristä estettä että *cis*- ja *trans*- (tai *E*- ja *Z*-) selektiivisyyden kontrolloinnin vaikeutta. Olefiinimetateesireaktion avulla näiden vaikeasti valmistettavien alkeenien synteesi on tehokas ja usein myös stereoselektiivinen.⁴ Toiseksi, olefiinimetateesissä ei yleensä synny lainkaan sivutuotteita tai syntyy korkeintaan yhtä helposti poistettavaa sivutuotetta, kuten eteeniä.⁵ Kolmanneksi, alkeeneja käytetään paljon orgaanisessa synteesissä, koska ne ovat stabiileja, eivät siis hajoa varastoitaessa, ja samalla ne ovat reaktiivisia π -sidoksensa ansiosta.⁴

Olefiinimetateesireaktion tapahtuminen vaatii siirtymämetallikatalyytin käyttöä.⁶ Metateesireaktioita voidaan katalysoida useilla eri katalyyteillä, mutta yleisimmät katalyyttikompleksit perustuvat titaanin, volframin, molybdeenin ja varsinkin ruteniumin käyttöön. Näistä Mo-⁷ ja Ru-katalyyteille^{8,9} on eniten sovelluksia. Ruteniumpohjaiset katalyytit ovat myös useimmiten stabiileimpia ilman kosteudelle ja vesiympäristölle.¹⁰ Katalyyttien rakennetta käsitellään tarkemmin kappaleessa kolme.

Olefiinimetateesi jaetaan yleisesti kolmeen kategoriaan:¹¹ ristikkäis- (CM) ja renkaan sulkeutumismetateesiin (RCM) sekä renkaan avautumismetateesi polymeraatioon (ROMP). Myös renkaan avautumis-ristikkäismetateesiä (ROCM) ja asyklisiä dieenimetateesi polymeraatiota (ADMET) kuvataan usein omina reaktioina (Kuva 1). Näistä CM, RCM ja ROCM ovat käytössä pienten molekyylien synteeseissä, ja ROMP sekä ADMET oligomeerien ja polymeerien synteeseissä. Reaktioita ja niiden stereokemialla käsitellään tarkemmin neljännessä kappaleessa. Myös olefiinimetateesiin vaikuttaviin asioihin on tutustuttu RCM-reaktion avulla, sekä olefiinimetateesireaktioiden vihreän kemian sovelluksiin on perehdytty teoriaosan loppupuolella.



Kuva 1. Monsaert *et al.* kokoama kuva olefiinimetateesin eri reaktiotyypeistä.¹²

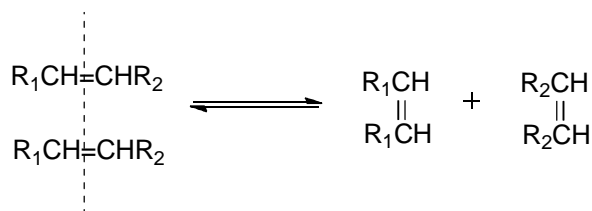
Pro Gradun kokeellisessa osiossa on syntetisoitu useita erilaisia kiraalisia polymeerejä diffuusioeroitteiseen NMR-spektroskopian sovellukseen. Polymeerit on valmistettu erilaisilla orgaanisen ja polymeerikemian menetelmillä hyödyntäen laajasti orgaanisen kemian eri reaktioita. Lopussa on esitetty tulokset pienten molekyylien enantiomeerien erotukseen valmistettujen kiraalisten polymeerien avulla DOSY NMR-spektroskopian sovelluksessa.

2. Olefiinimetateesin historiaa

Olefiinimetateesi keksittiin 1950-luvun puolivälissä teollisuudessa, kun DuPontin petrokemian osastolla, Standard Oil Co. of Indiana ja Phillips Petroleum –yrityksissä tehtiin tutkimusta liittyen Ziegler–Natta¹³⁻¹⁸-polymerisaation katalyytteihin. Tutkimuksissa propeenaa kuumennettiin molybdeenin (metallin, oksidin tai Mo(CO)₆:n alumiinioksidin päällä) läsnäollessa saaden tuotteena etyleeniä ja n-buteeneja.^{19,20} Vuonna 1967 Calderon *et al.*²¹ syntetisoi 2-penteenistä 2-buteeniä ja 3-hekseeniä käyttäen katalyyttistä systeemiä, joka koostui volframiheksakloridista, etanolista ja etyyialumiinikloridista. Tuotteiden muodostusta he eivät pystyneet selittämään silloin tiedetyillä alkeenien reaktioilla, mutta he ymmärsivät reaktiossa tapahtuvan alkeenien kaksoissidoksen katkeamisen ja muodostumisen uudelleen eri hiiliatomien välille (Kuva 2). Tällöin termi 'olefiinimetateesi' otettiin käyttöön ensimmäisen kerran. Sama ryhmä teki kokeita myös buteenin ja deuteroidun 2-buteenin välillä homogeenista katalyyttiä hyödyntäen, jolla he todensivat aiempia havaintoja olefiinimetateesin hiilien järjestäytymisestä reaktiossa (Kuva 3).²² Calderon sovelsi metateesireaktiota myös syklo-olefiineihin muodostaen renkaan avautumispolymeraatiolla lineaarisia tyydyttymättömiä polyalkeeninameereja, joiden päärunon ketjussa on kaksoissidoksia.²³ Polyalkenameereja ei ole mahdollista valmistaa esim. radikaalipolymeraatiolla.

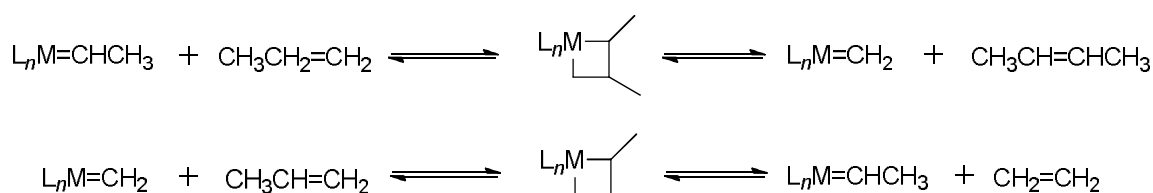


Kuva 2. Metateesireaktio Calderonin mukaan.²¹



Kuva 3. Alkeenien kaksoissidoksen katkeaminen ja muodostuminen uudelleen eri hiiliatomien välille.²²

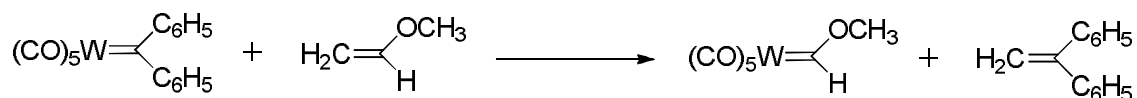
Olefiinimetateesireaktiolle ehdotettiin useita eri mekanismeja: Bradshaw *et al.*²⁴ oletivat reaktion menevän nelikeskuksisen syklobutaanisen intermediaatin kautta, Calderon taas syklobutaanin ja metallin kompleksin kautta.²² Lewandos ja Pettit ehdottivat reaktion kulkevan tetrametyylikompleksin kautta, jossa neljä metyleeniyksikköä ovat sitoutuneet keskellä olevaan metalliatomiin.²⁵ Grubbs esitteli tutkimuksissaan kaksoissidosten uudelleenjärjestyminen johtuvan metallosyklopentadieeni-intermediaatista.²⁶ Katz ja McGinnis pohtivat alkeenien ja alkyynien mekanisme.²⁷ Myös olefiinimetateesin reaktiokinetiikkaa tutkittiin paljon,²⁸⁻³⁰ mutta vasta 1970-luvun alussa, Chauvinin mekanismin löydön jälkeen, ymmärrettiin reaktion oikea kinetiikka. Yves Chauvin ja Jean-Louis Hérisson ehdottivat olefiinimetateesille mekanismia, jossa reaktio etenee [2+2]-sykloaddition kautta: metallikarbeenin eli metallinen alkylideeni reagoi alkeenin kanssa muodostaen metallosyklobutaani-intermediaatin, joka hajoaa osiksi, muodostaa uuden alkeenin ja uuden metallikarbeenin, joka taas jatkaa reaktiota eteenpäin (Kuva 4).⁶ Tämä oli ensimmäinen kaikkien hyväksymä mekanismi (Chauvinin mekanismi) olefiinimetateesille, ja siitä myönnettiin hänelle Nobelin palkinto vuonna 2005 yhdessä Richard Schrockin ja Robert Grubbsin kanssa.



Kuva 4. Chauvinin mekanismi, jossa M on metalli ja L on ligandi.^{6,31}

Olefiinimetateesin mekanismin etsimisessä intermediaattien, metallikarbeenikompleksin ja metallosyklobutaanin, rooli oli keskeinen. Tutkimusta tehtiin uusien metalliyhdisteiden kanssa, joista voitaisiin päätellä olefiinimetateesin katalyyttisiä vaiheita, kun ne saataisiin eristettyä reaktiosta. Vuonna 1964 Fischer ja Maasböl raportoivat volframi-karbonyyli-karbeenikompleksista, jossa olevan metallin ja hiilen välisen kaksoissidoksen he löysivät.³² Casey *et al.*^{33,34} huomasivat, että alkeenin alkylideenihiilet ja Fisherin volframikarbeenikompleksi pystyivät vaihtamaan keskenään paikkoja, vaikkakin epätehokkaasti, ja näin tarjosivat mallin katalyyttisen olefiinimetateesin propargaatiovaiheeseen (Kuva 5). Kuitenkin, vaikka Fisherin karbeenit toimivat mallina

olefiinimetateesissä, ei W(0)-kompleksien, kuten $[(\text{CO})_5\text{W}=\text{CHPh}]$, reaktio alkeenien kanssa johda metateesituotteisiin.³⁵



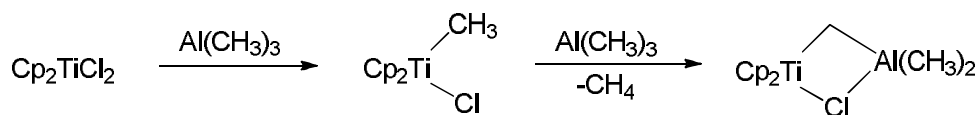
Kuva 5. Alkeenin alkylideenihiilien ja Fisherin volframikarbeenikompleksin reaktio.³²⁻³⁴

2.1. Katalyyttien kehitys

Olefiinimetateesin katalyyttisen kehityksen voidaan sanoa alkaneen Karl Zieglerin keksinnöistä.¹⁵ Vuonna 1955 hän valmisti korkeamolekyyli massaista polyetyyleniä etaanikaasusta normaalipaineessa katalyyttien läsnäollessa. Katalyytteinä etyleenin polymeroinnissa hän käytti alumiinialkyyliä ja zirkonium-yhdistettä, mutta tämä katalyyttiyhdistelmä ei toiminut enää propeenin polymeroitaessa. Tämän huomattuaan hän testasi titaani pohjaisia katalyyttejä ja onnistui valmistamaan kopolymerin etaanista ja propaanista. Ziegler huomasi organometallisten sekakatalyyttien muodostuvan organometalliyhdisteen, mieluiten alumiinin, ja raskasmetallin, kuten titaanin, zirkoniumin, vanadiinin, kromin, molybdeenin tai koboltin välille. Metallialkyynejä ja raskasmetalleja voitiin vaihdella ja sekoittaa eri suhteissa sekä eri metodeilla, jolloin niiden vaikutukset eri reaktioissa olivat hyvinkin suuret ja siksi käyttö oli laajaa. Ziegler kutsui katalyyttejä Müllheimin katalyyteiksi. Hän huomasi tutkimuksissaan myös, että alkaalialkyyli reagoi butadienin tai styreenin kanssa huoneen lämmössä tuottavat ensin oligomeerejä, ja niistä muodostuu askelittaisessa organometallisessa synteesissä polymeerejä.^{13,14}

Samaan aikaan myös Guilio Natta oli huomannut kopolymerien valmistuksen mahdollisuuden ja alkoi kutsua Müllheimin sekakatalyyttejä Zieglerin katalyyteiksi, ja tämä nimitys on edelleen käytössä.¹⁶⁻¹⁸ Natta huomasi tutkimuksissaan, että Zieglerin katalyyttejä voidaan hyödyntää myös stereospesifisten polymeerien valmistuksessa. Ziegler ja Natta saivat kemian Nobelin palkinnon vuonna 1963 tutkimuksistaan ja keksinnöistään polymeerien kemian ja teknologian sovelluksissa.

Jo olefiinimetateesireaktion alkuvaiheissa ymmärrettiin sen tärkeys orgaanisten synteesien tekemiseen, ja oikeinlaisten tehokkaiden katalyyttien käytön huomattiin vaikuttavan suuresti olefiinimetateesireaktioiden onnistumiseen. Molybdeenin ja volframin todettiin sopivan parhaiten katalyyteiksi, mutta ongelmia oli muun muassa siinä, mitkä ryhmät metalleihin sitoutuisivat tehden katalyytistä stabiilin ja samalla aktiivisen alkylideenikompleksin.³⁶ Myös titaanipohjaisia katalyyttejä käytettiin, ja näistä tunnetuimpia on luultavasti Tebben reagenssi. Tebbe *et al.*³⁷ tutkivat ja karakterisoivat titaanimetylideenikompleksin, joka oli ensimmäinen hyvin analysoitu karbeenikompleksi katalyyttiseen olefiinimetateesiin (Kuva 6).



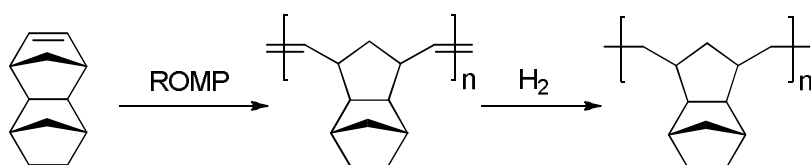
Kuva 6. Tebben katalyyttisysteemi.³⁷

Seuraava merkittävä askel olefiinimetateesin kehityksessä tapahtui vasta 1990-luvulla, kun Schrock *et al.*⁷ kehittivät erittäin aktiivisen molybdeenipohjaisen katalyyttisysteemin. Vuonna 1992 Grubbs *et al.*³⁸ keksivät ruteniumpohjaisen katalyytin, joka oli stabiili ilmassa, hyvin selektiivinen ja kuitenkin vähemmän reaktiivinen kuin molybdeenikatalyytit. Tästä 1. sukupolven Grubbsin katalyytistä olefiinimetateesin kehitys alkoi kohti stabiilimpia, selektiivisempiä ja tehokkaampia katalyyttejä, kuten 2. sukupolven Grubbsin katalyytin kehitys.⁹ Näiden tutkimustulosten ansioista olefiinimetateesi kehittyi ison harppauksen eteenpäin, ja synteesiä on myöhemmin pystytty hyödyntämään laajasti myös kemian teollisuudessa. Kuten aiemmin mainittiin, Grubbs, Schrock ja Chauvin saivat tutkimuksistaan liittyen olefiinimetateesiin Nobelin palkinnon vuonna 2005.

2.2. Teollisten prosessien kehitys

Olefiinimetateesin teollisten prosessien kehitys alkoi samaan aikaan, kun katalyyttinen kehitys oli alkanut. Petrokemian teollisuudessa olefiinimetateesiä on hyödynnetty yksinkertaisten alkeeniin valmistuksessa 1950-luvun puolivälistä lähtien¹⁹⁻²¹ ja se on edelleen teollisuudenala, joka hyödyntää paljon alkeeniin kemiaa.³⁹ Heti olefiinimetateesin löydön jälkeen syklopenteeni polymeroitiin polypentenameriksi, ja tätä sovellusta alettiin hyödyntää kumiteollisuudessa.⁴⁰ Vuonna 1955 Wilke *et al.*⁴¹ valmisti butadieenista trimeerin, joka avasi ovia muovien polykondensaatioreaktioille, kuten nailonin valmistukseen. Olefiinimetateesiä alettiin hyödyntää 1980-luvulla teollisuudessa myös muun muassa neoheksenin valmistuksessa, joka on synteettisen myskiparfyymien Tonaliden® esiaste.⁴²

Muissa polymeerikemian teollisissa prosesseissa käytetään paljon renkaan avautumismetateesi polymeraatiota (ROMP) valmistettaessa mm. polynorborneenejä⁴³ (esim. Norsorex®), polydisyklopentadieenejä (esim. Telene® ja Mitton®), ja esimerkiksi Nippon Zeon Co:n (1991) vedytettyä polymeeriä, Zeonex® (kuva 7), jota voidaan käyttää mm. linseissä, prismoissa ja disketeissä sen amorfisen, läpinäkyvän ja vettä hylkivän vaikutuksen ansiosta.^{39,44} Shellin suurempien olefiinien prosessilla (Shell Higher Olefins Process, SHOP) taas voidaan valmistaa eteenistä lineaarisia isoja alkeeneja, joita voidaan hyödyntää polyeteenin tuotannossa ja mm. liukasteiden, muovi- ja pesuainealkoholien sekä synteettisten rasvahappojen valmistuksessa. Prosessi on edelleen käytössä ja sillä tuotetaan yli 1,200,000 tonnia Neodena® vuodessa.^{39,45,46}



Kuva 7. Tetrasyklododeseenistä valmistettu polymeeri, Zeonex®.^{39,44}

Myös lääkkeitä voidaan valmistaa hyödyntäen olefiinimetateesiä. Vuonna 2000 julkaistun artikkelin mukaan Fürsner ja Thiel pystyivät lyhentämään balanolin, 7-renkaisen atsepiinin, synteetisireittiä usealla askeleella käyttäen renkaan sulkeutumismetateesiä apuna. Ainetta käytetään tulehdusten, sydän- ja verisuonitautien sekä HIV:n hoitoon.⁴⁷ Syöpähoidossa käytettävän bakteerista eristettävän epotilonin totaalisynteesi kehitettiin vuonna 1997 ja sen valmistuksessa hyödynnetään myös renkaan sulkeutumismetateesiä⁴⁸. Useissa muissakin totaalisynteesissä on pystytty hyödyntämään olefiinimetateesiä, erityisesti renkaan sulkeutumismetateesiä, ja näin lyhentämään synteetisireittejä.^{49,50}

3. Katalyytit olefiinimetateesireaktioissa

Katalyyttien käyttö on olennainen osa olefiinimetateesiä, ja niiden kehityksen myötä myös useampia olefiinimetateesireaktiota on pystytty tekemään kontrolloidusti ja hyvillä tuloksilla. Katalyyttiset systeemit olefiinimetateesissä sisältävät siirtymämetalliyhdisteen, jonka lisäksi usein tarvitaan myös apukatalyytti sekä joskus myös promoottori, joka tehostaa katalyytin vaikutusta reaktiossa.³⁶ Useiten katalyyttisysteemeissä on käytetty molybdeenin (Mo), ruteniumin (Ru), volframin (W), reniumin (Re), osmiumin (Os), iridiumin (Ir), titaanin (Ti), vanadiinin (V), kromin (Cr), koboltin (Co), niobiumin (Nb), rodiumin (Rh) tai tantaalin (Ta) klorideja ja oksideja. Näistä eniten käytettyjä ovat titaanin, volframin, molybdeenin, ja ruteniumin katalyyttikompleksit. Tyypilliset apukatalyytit ovat EtAlCl_2 , R_3AlCl_2 , R_3Al , R_4Sn , jossa R on fenyyli (Ph), metyyli (Me), etyyli (Et) tai butyyli (Bu). Promoottorit sisältävät usein happea, ja näitä voivat olla esim. O_2 , EtOH ja PhOH.

Useimmat titaanialkylideenit valmistetaan Tebben reagenssin³⁷ tai dimetyylititanoseenin⁵¹ kautta, mutta niiden oksofiilisyyden takia katalyyttejä ei suuresti käytetä olefiinimetateesireaktioissa.⁵² Olefiinimetateesiin on syntetisoitu useita akiraalisia ja kiraalisia molybdeeni- ja volframialkylideenejä, joista molybdeenikatalyytit ovat parempia.^{7,53} Molybdeenikatalyytit ovat kuitenkin hyvin herkkiä ilman hapelle sekä kosteudelle ja reagoivat mielellään myös molekyylien happiryhmien kanssa.⁷ Ruteniumkatalyytit ovat useammin stabiileja ilmalle ja kosteudelle, ja ne reagoivat pääosin alkeenien kanssa muiden funktionaalisten ryhmien sijaan.³⁸ Siksi ruteniumkatalyytin ovat yleisimmin käytettyjä katalyyttejä alkeenien metateesissä. Eri metallit vaikuttavat eri

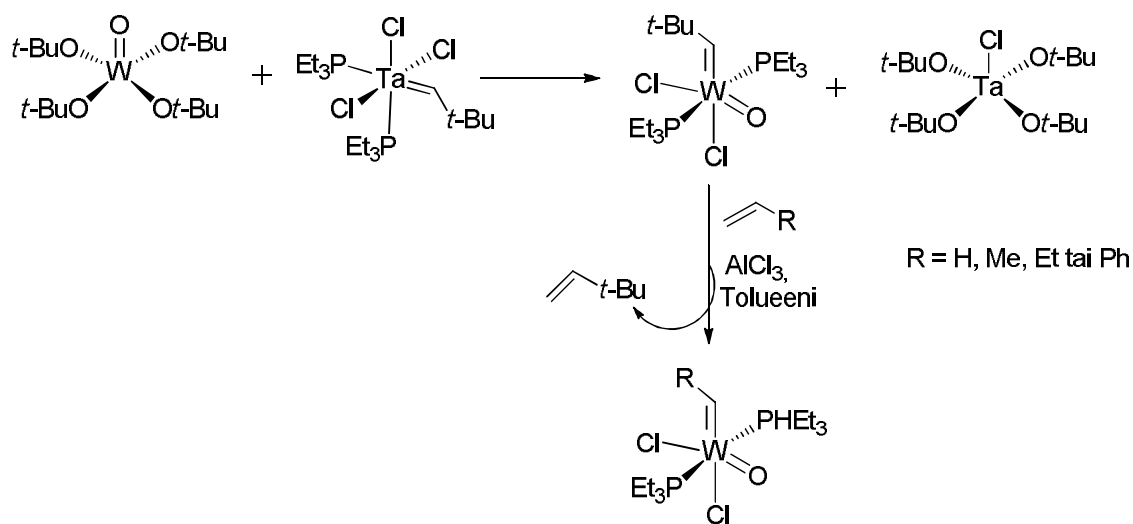
tavalla alkylideenien reaktiivisuuteen, ja jo pienikin muutos yhden metallin ligandin ympäristössä saattaa aiheuttaa suuria muutoksia katalyytin käyttäytymisessä. Yleisesti ensimmäiset kehitetyt siirtymämetallialkylideenit olivat oksofiilisempia kuin myöhemmin kehitetyt metallikompleksit, ja tämä vaikuttaa suuresti katalyytin kemoselektiivisyyteen, eli selektiivisyyteen lähtöaineen funktionaalisten ryhmien suhteen.^{7,38,52} Alla on esitelty tarkemmin olefiinimetateesin kannalta oleellisimpien katalyyttien kehitystä tärkeimpien katalyyttitutkimuksen henkilöiden osalta.

3.1. Molybdeeni- ja volframikatalyytit

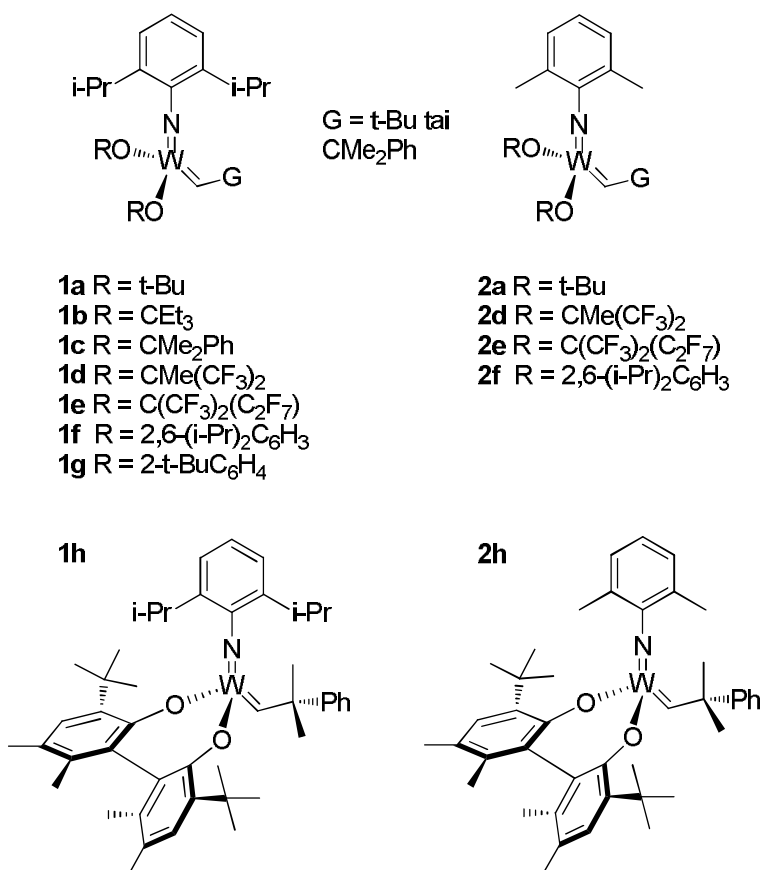
Ensimmäiset molybdeeni- ja volframi-pohjaiset homogeeniset olefiinimetateesikatalyytit valmistettiin usealla eri tavalla ja useilla metallien hapetusasteella.⁵³ Tyypillinen synteesi tapahtui klooribentseenissä $WCl_6:n$ tai $W(O)Cl_4:n$ ja alkyloivan aineen, kuten alkyylialumiinin tai alkyylilitiumin, välillä. Kuitenkaan metallin hapetusastetta tai ligandin luonnetta ei tällöin vielä tutkittu. Vasta myöhemmin ovat tulleet hyvin määritellyt eli eristetyt ja karakterisoidut katalyyttisen reaktion intermediaatteja vastaavat kompleksit, jotka reagoivat hallitummin ja kontrolloidummin kuin ei-määritellyt kompleksit.

Aluksi jo oletettiin, että korkean hapetusasteen volframi- ja molybdeenipohjaiset alkylideenikompleksit olivat aktiivisia olefiinimetateesissä, mutta mikä metallialkylideenikompleksien luokka toimii parhaiten ja miten kompleksit valmistetaan, oli epäselvää.⁵³⁻⁵⁵ Kolme asiaa tiedettiin: i) alkylideenin tuli olla stabiili bimolekulaariselle hajoamiselle, jotta se voitaisiin havaita; ii) alkylideeni, jossa on β -protoni, tuli olla stabiili, ettei toisiintumista alkeeniksi ja metallihydridiksi tapahdu; ja iii) alkylideenin α -protonin poistuminen tuli välttää, ettei synny toista korkean hapetusasteen lajia, alkylidyynikompleksia. Neopentyyli- (CH_2CMe_3) ligandi, jossa β -protoniin liittyvää hajoamista ei voi tapahtua, oli hyvin tärkeä alkylideeni ja alkylidyynikemialle. Neopentyyلیلigandi estää intermolekulaarista hajoamista ja samalla lisää intramolekulaarista hajoamista.

Richard Schrock ja Amir Hoveyda ovat tutkineet molybdeeni- ja volframikatalyyttisysteemejä. Schrock sai innostuksen katalyyttien tutkimiseen Fisherin metallikarbeeneista aloittaessaan työt DuPontilla vuonna 1972.⁵⁶ Hän tutki ensin tantaali-(Ta) komplekseja, mutta laajensi pian tutkimustaan volframikomplekseihin, huomattuaan tantaalia käytettäessä toisiintumisen alkeenien kanssa tuottavan kaikkiaan neljää eri tuotetta alkylideenin muodostumisen sijaan. Viisikoordinoidun volframikompleksin $[(t\text{BuO})_4\text{W}=\text{CH}t\text{Bu}]$ ajateltiin sopivan hyvin määritellyksi katalyytiksi olefiinimetateesiin, mutta sen muodostuminen osoittautui ongelmaksi Wittig-tyyppisessä reaktiossa tantaalikompleksin kanssa. Tuotteena syntyi oksoneopentyyli-volframikompleksi, ja vaikka se sisälsikin 18-ulkoelektronia, se pystyi reagoimaan alkeenien kanssa tuottaen metateesi tuotteita erityisesti, kun pieni määrä AlCl_3 oli läsnä reaktiossa (Kuva 8). Okso-ligandi kuitenkin lisäsi bimolekulaarista hajoamista, joten Schrock keskittyi tutkimaan volframi-imidoalkylideenikomplekseja, joista puuttuu okso-ligandi.^{53,55-57} Niiden valmistus tapahtui helposti volframialkylidyneistä, ja jos elektroneja puoleensavetävä OR-ryhmä oli tarpeeksi suuri, bimolekulaarista hajoamista ei tapahtunut. Kuvassa 9 on esitelty Schrockin ja Hoveydan kumppaneineen valmistamia volframikatalyyttejä.

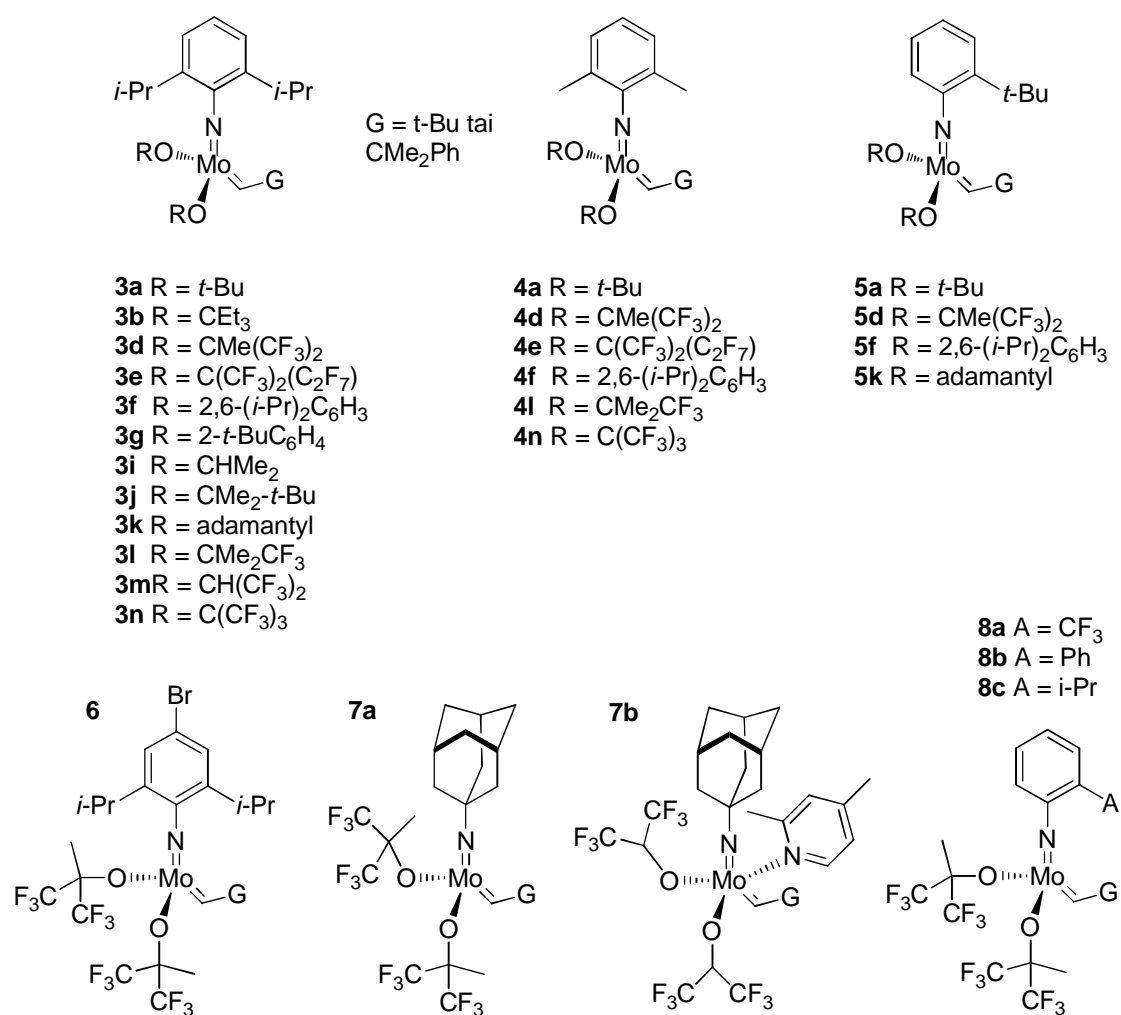


Kuva 8. Oksoalkylideenikompleksien valmistus tantaalialkylideenikompleksista.⁵⁶

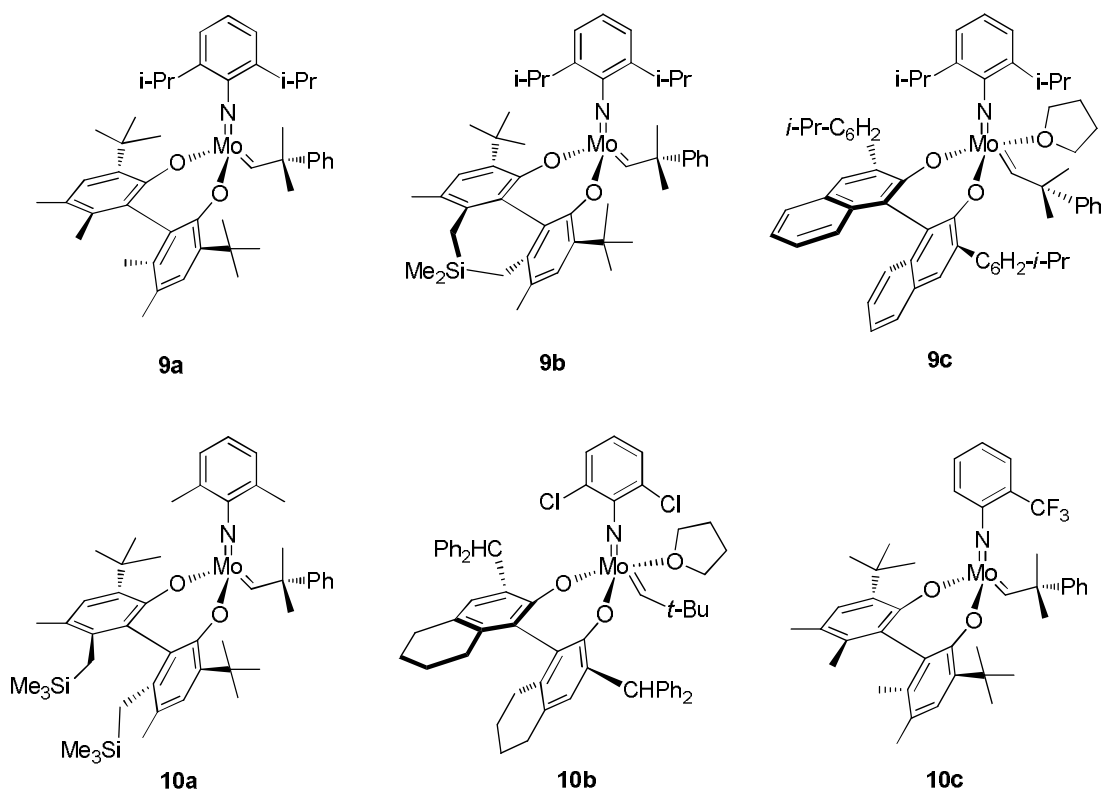


Kuva 9. Schrockin ja Hoveydan kumppaneineen valmistamia volframikatalyyttejä olefiinimetateesiin.⁵⁷⁻⁵⁹

Koska molybdeeniligandisidokset ovat heikompia kuin volframiligandisidokset, Schrock kumppaneineen alkoi tutkia niitä olettaen, että molybdeeni-syklobutaanikompleksi luovuttaisi alkeenin herkemmin kuin volframi-syklobutaanikompleksi.^{53,55} Siirtyessään tutkimaan molybdeenikatalyyttejä, hän pystyi hyödyntämään tietoja volframikatalyyteistä, joiden pohjalta hän mallinsi ja kehitti molybdeenikatalyyttejä. Schrock kumppaneineen syntetisoi useita volframikatalyyttien kaltaisia molybdeenikatalyyttejä, kuten $[\text{Mo}(\text{NAr})(\text{CHtBu})(\text{OR})_2]$. Kun tutkimusta laajennettiin asymmetristen metateesi-reaktioiden orgaaniseen synteesiin, alkoi Schrockin ja Hoveydan yhteistyö.⁶⁰⁻⁶³ Oikeantyyppisten katalyyttien avulla pystyttiin tekemään asymmetrisiä reaktioita tehokkaasti sekä saannon että enantioselektiivisyyden suhteen niin renkaan avautumispolymeraatioissa, renkaan sulkeutumispolymeraatioissa kuin myös renkaan avautumis-ristikkäismetateesissä. Kuvassa 10 on esitetty Schrockin kumppaneineen löytämiä lukuisia molybdeenipohjaisia akiraalisia sekä kuvassa 11 Schrockin ja Hoveydan kiraalisia katalyyttisysteemejä olefiinimetateesiin.

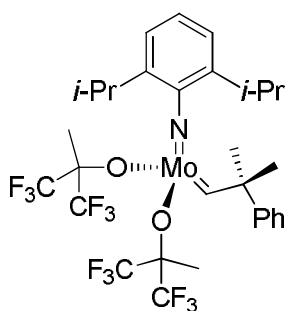


Kuva 10. Schrockin akiraaliset molybdeenikatalyytit.^{7,64-66}



Kuva 11. Muutamia Schrockin ja Hoveydan kiraalisia molybdeenipohjaisia katalyyttejä, joissa 2,6-diisopropyyliaryyliimidoligandi (**9 a-c**) tai muita amido-ligandeja (**10 a-c**).^{63,67-69}

Yksi ensimmäisistä, toimivista ja siksi hyvin tärkeistä olefiinimetateesin katalyyteistä oli Schrockin löytämä molybdeenikatalyytti (Kuva 12)⁷, jonka perusteella olefiinimetateesin ajateltiin sopivan orgaanisessa kemiassa yleisesti käytettäväksi reaktioksi.



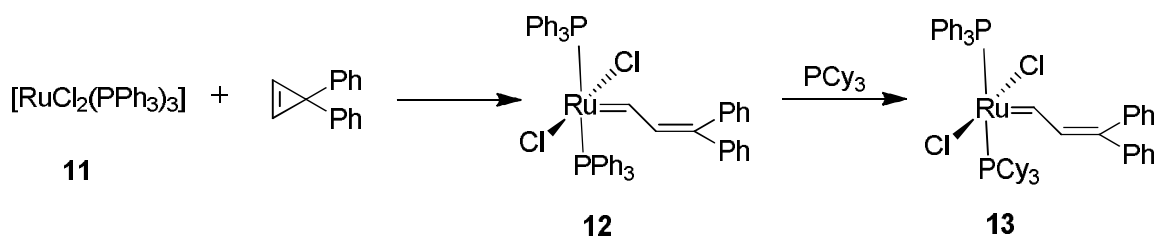
Kuva 12. Schrockin aktiivinen molybdeenikatalyytti.⁷

Katalyytti on erittäin aktiivinen useita substraatteja kohtaan, ja siitä on valmistettu useita variaatioita.^{7,20,55} Molybdeenin reaktiivisuutta voidaan lisätä valmistamalla eri alkoksidi- ja fenoksididerivaattoja. Molybdeenikatalyytissä olevien halidi- tai triflaattiligandien takia olefiinimetatesireaktio ei toimi alkoholeja sisältäville alkeeneille. Toimiakseen olefiinimetatesissä, tämä katalyytti ei tarvitse promootoreita tai Lewisin happoa apukatalyyttinä.

3.2. Ruteniumkatalyytit

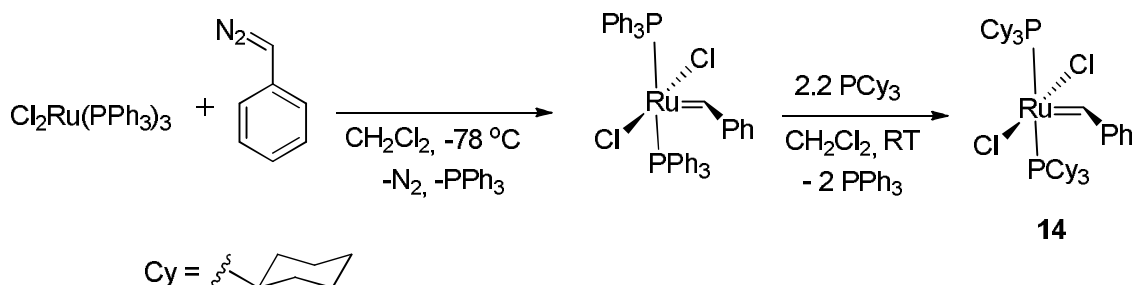
Olefiinimetatesillä voidaan valmistaa suuria polymeerejä erittäin pienellä katalyyttimäärällä. Ruteniumiin perustuvien olefiinimetatesikatalyyttien kehityksessä Robert Grubbs on ollut yksi tärkeimmistä tekijöistä. Grubbsin ruteniumkatalyyttien kehitys lähti tavoitteesta valmistaa polymeerisia rakenteita. Hänen ryhmänsä perusti tutkimuksensa ”elävään” (living) metatesisipolymeraatioon, josta ensimmäinen tehtiin Tebben reagenssin³⁷ polymeroidessa norborneenejä polynorborneeniksi.⁷⁰ Elävän polymerisointisysteemin vaatimukset ovat tuotepolymeerien kapea ja kontrolloitu molekyylipainojakauma, katalyytin tehokkuus, ketjunsiiirron tai terminaatoin tapahtumattomuus sekä karakterisoitavissa olevat ketjun muodostusintermediaatit.⁷¹

Grubbs kumppaneineen alkoi tutkia rutenium(II)komplekseja ja he löysivät renkaan avautumismetatesisipolymeraatioon karkean katalyyttisysteemin, joka sietä useimpia funktionaalisia ryhmiä ja vesiympäristöä.⁷² Olefiinimetatesireaktiossa rutenium(II)-kompleksien aktiivisten katalyyttien rakenteet eivät olleet määritelty (undefined), mutta niiden avulla voitiin päätellä aktiivisen katalyyttisysteemin vaativan jäykkärakenteisen alkeenin käytön. Heidän ensimmäinen hyvin määritelty (well-defined) ilmastabiili karbeenikompleksi (**12**) muodostui rutenium(II)fosfiinikompleksin (**11**) ja syklopropeenin reagoidessa (Kuva 13).^{73,74} Hyvin määritelty kompleksi voitiin siis eristää ja karakterisoida. Kompleksi **12** oli tehokas norborneenien polymeroinnissa proottisessa liuoksessa, mutta muuten se ei ollut kovin aktiivinen. Siitä on kuitenkin tehty useita variaatioita, kuten kompleksi **13** (Kuva 13), jolla on ruteniumkatalyyttien perusrakenne.



Kuva 13. Ensimmäisten hyvin määriteltyiden ruteniumkarbeenikatalyyttien valmistus.^{73,74}

Grubbs ja Fu osoittivat 1990-luvun alussa Schrockin molybdeenikatalyyttien olevan hyödyllisiä erityisesti renkaan sulkeutumismetateesissä, ja he loivat vastaavan ruteniumpohjaisen korkeita saantoja tuottavan kompleksin.⁸ Tämä, kuten muutkin aiemmat ruteniumkatalyytit, oli kuitenkin vaikea valmistaa, joten Grubbs kumppaneineen kehitti metodin kompleksin **14** valmistamiseen diatso-prekursoreiden avulla.⁴⁰ Tätä ruteniumkompleksia kutsutaan Grubbsin 1. sukupolven katalyytiksi (Kuva 14), ja se on toiminut perustana rutenium metateesireaktioiden kehityksessä.^{8,38,75,76} Kumpikaan katalyyteistä **13** tai **14** ei tarvitse promoottoreita tai Lewis-happoja apukatalyyteiksi toimiakseen.¹¹

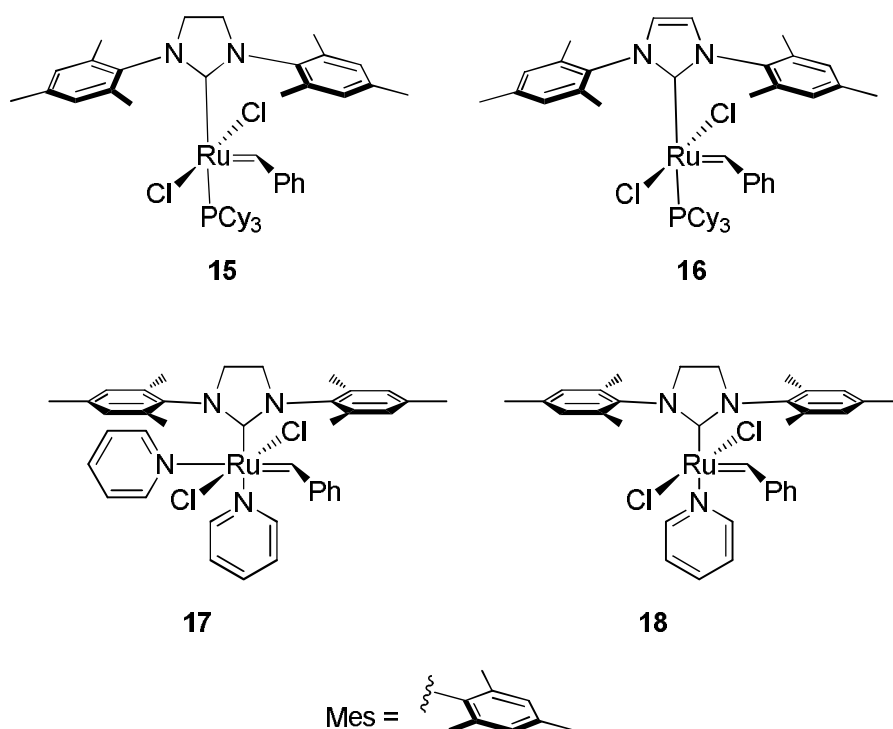


Kuva 14. Grubbsin 1. sukupolven ruteniumkatalyytin valmistus.^{8,38}

Ruteniumilla on d-elektronirikas ydin ja vahvasti elektroneja luovuttavat ligandit ovat tarpeen korkean katalyyttisen aktiivisuuden saavuttamiseen.⁷⁷⁻⁷⁹ Viisi-koordinoidut kompleksit, kuten **13** ja **14**, ovat katalyyttisiä prekursoreita, ja niiden täytyy luovuttaa yksi neutraali ligandi toimiakseen metateesissä aktiivisina katalyytteinä. Metateesin mekanismi rutenium-katalyyttiä käyttäen osoitettiin Grubssin ryhmässä vuonna 1997. Tärkein havainto oli, että reaktio etenee yhden neutraalin ligandin menetyksen jälkeen 14-

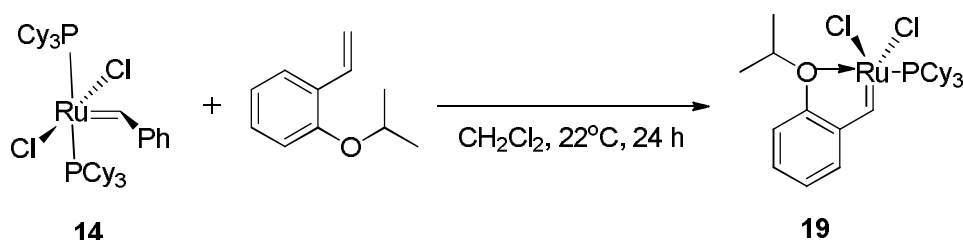
elektronin kompleksiksi. Tämä selittää miksi isot, trisykloheksyylifosfiiniligandit ovat tehokkaampia kuin trifenyylifosfiiniligandit rutenium-katalysoidussa syklo-okteenin metateesissä.

Grubbsin 1. sukupolven katalyytin (**14**) kehittäminen, jossa fosfiiniligandi korvattiin N-heterosyklisellä karbeeniligandilla (NHC) johti useaan erittäin aktiiviseen katalyyttiin, kuten **15** ja **16** (Kuva 15), jossa metateesiaktiivisuuden kasvusta vastaa elektroneja paremmin luovuttava ja steerisesti iso NHC-ligandi.⁹ Katalyyttejä **15** ja **16** kutsutaan Grubbsin 2. sukupolven katalyytiksi. Myös Nolan sekä Herrmann kumppaneineen tutkivat NHC-ligandin vaikutusta ruteniumkatalyytteihin.^{80,81} Grubbsin 3. sukupolven katalyyteissä (**17** ja **18**, Kuva 15) on labiili pyridiiniligandi, joka korvautuessaan toisella substituentilla mahdollisti sen, että voidaan valmistaa useita uusia rutenium-katalyyttejä rakenteellisesti erilaisilla ligandeilla.^{78,82}



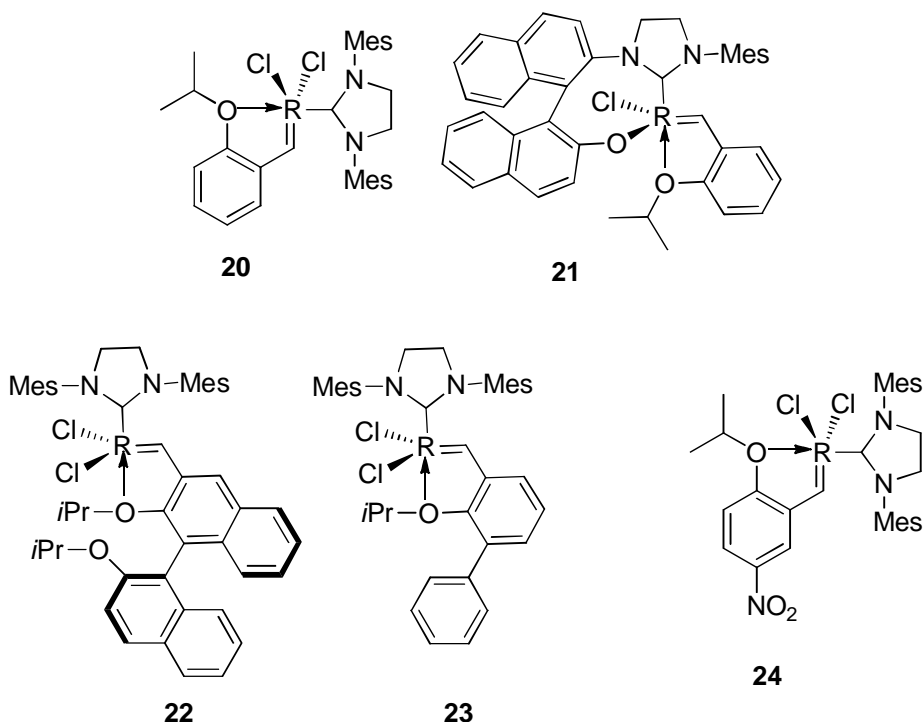
Kuva 15. Grubbsin toisen (**15** ja **16**) ja kolmannen (**17** ja **18**) polven katalyytit. Lyhennettä 'Mes' käytetään usein merkkamaan 2,4,6-trimetyylifenyyli-ryhmää.^{9,82}

Grubbsin katalyyttien avulla voidaan tehdä lähes kaikkia olefiinimetateesin reaktiotyyppejä optimoimalla ruteniumkatalyyttisysteemejä mm. ligandien osalta. Tehokkaampien ja stabiilimpien olefiinimetateesikatalyyttien kehitykseen ovat osallistuneet useat eri tutkimusryhmät. Hoveyda kumppaneineen kehitti ruteniumkarbeenikompleksin (**19**), joka on erittäin stabiili ilmalle ja kosteudelle, sekä kierrätettävissä hyvillä saannoilla.¹⁰ Tätä voidaan kutsua Hoveydan 1. sukupolven katalyytiksi. Kuvassa 16 on esitetty katalyytin valmistus. Katalyytin toimivuus perustuu OiPr-ligandiin, joka perustilassa stabiloi katalyyttikompleksia. Substraatin läsnä ollessa ligandi dissosioituu ja muodostuu katalyytin aktiivinen muoto. Kun substraatti on käytetty, katalyyttikompleksi voidaan palauttaa alkuperäiseen muotoonsa ja kierrättää flash-kromatografialla.



Kuva 16. Hoveydan 1. sukupolven ruteniumkatalyytti.¹⁰

Hoveyda *et al.*^{83,84} kehittivät myös joukon muita erittäin aktiivisia, uudelleen käytettäviä, kierrätettäviä Ru-metateesikatalyyttejä (**20** ja **21**). Nämä fosfiini-vapaat katalyytit toimivat paremmin CM- ja RCM-reaktioissa kuin alkuperäiset Grubbsin katalyytit. Myös Wakamatsu ja Blechert kehittivät muutaman erittäin aktiivisen, ilmastabiilin metateesikatalyytin (**22** ja **23**), joissa katalyytin **20** isopropoksistyreeni-ligandi korvattiin binolilla tai binaftyyli-pohjaisella styreenillä, mikä kasvatti katalyytin aktiivisuutta selvästi.^{85,86} Grela *et al.*⁸⁷ osoittivat, että jos Hoveydan katalyytin **20** isopropoksistyreeni-ligandiin lisättiin vahvasti elektroneja puoleensavetävä ryhmä (NO₂), se lisäsi katalyytin (**24**) aktiivisuutta selvästi. Kuvassa 17 on esitetty edellä mainittuja Ru-katalyyttejä, joita kutsutaan Hoveyda – Grubbs -katalyyteiksi.



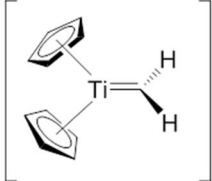
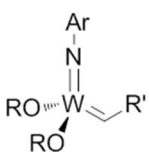
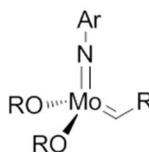
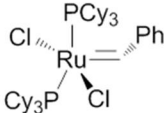
Kuva 17. Hoveyda – Grubbs –katalyyttejä.⁸³⁻⁸⁷

3.3. Olefiinimetateesikatalyyttien vertailu

Ei ole olemassa yhtä tiettyä katalyyttiä, joka sopisi kaikenlaisiin metateesireaktioihin. Vaikka Ru- ja Mo/W-katalyyteillä on paljon yhteistä, on niillä myös eroja. Olefiinimetateesireaktiot sisältävät metallin liittymisen alkeeni-substraattiin, ja tässä vaiheessa Mo- ja Ru-katalyyttien suuri ero näkyy: korkean hapetusasteen Mo-keskus (+VI) on Lewisin happo, joka muodostaa metallikompleksin Lewisin emäksisen alkeenin kanssa, kun taas Ru-katalyyttiä käytettäessä alkeeni-substraatti toimii Lewisin happona.⁴

Mo- ja W-imidoalkylideenikatalyyttien moduulisuunnittelu mahdollistaa sen, että niillä on potentiaalisesti eniten mahdollisia variaatioita reaktiivisuuksien ja ominaisuuksien kohdatessa.⁵⁴ Asymmetriset olefiinimetateesireaktiot tapahtuvat parhaiten molybdeenillä. Toistaiseksi tunnetaan vain molybdeenin ja volframin alkyyni-metateesikatalyyttejä. Mo- ja W-katalyyttejä on myös kiinnitetty silikan pintaan, jolla on saatu suhteellisen hyvin määriteltäviä pinta-alkylideeni- ja pinta-alkylidyynikatalyyttejä. Molybdeenikatalyyttien heikkoutena on huono toleranssi funktionaalisia ryhmiä kohtaan, sekä herkkyys ilmaa, kosteutta ja liuottimen epäpuhtauksia kohtaan.

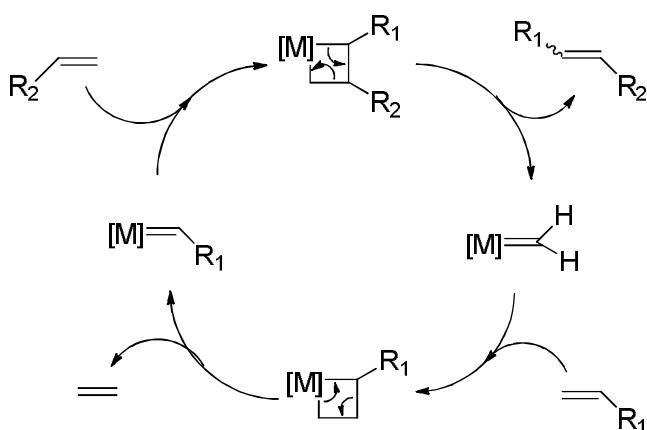
Ruteniumkatalyytit sietävät yleisesti paremmin happea, aktiivisia protoneja ja muita funktionaalisuuksia kuin Mo- ja W-katalyytit.^{77,79} Ne ovat suhteellisen stabiileja, kestävät ilman kosteutta ja ovat kohtuullisen selektiivisiä estäen ei-haluttujen sivureaktioiden tapahtumista. Rutenium suosii pehmeitä Lewisin emäksiä ja happoja, kuten olefiineja, eikä kovia emäksiä, kuten happeen pohjautuvia ligandeja, minkä takia sen sietokyky ilmaa ja vettä kohtaan on suuri. Tämä on myös perimmäinen ero ruteniumin ja Ti-, W- ja Mo-systeemien välillä. Kuvassa 18 on esitelty titaaniin, volframin, molybdeenin ja ruteniumin reaktiivisuutta eri funktionaalisia ryhmiä kohtaan. Kemoselektiivisyydellä tarkoitetaan katalyytin selektiivisyyttä lähtöaineessa olevien funktionaalisten ryhmien suhteen.

				
	Titaani	Volframi	Molybdeeni	Rutenium
Reaktiivisuus ↑	Hapot	Hapot	Hapot	Olefiinit
	Alkoholit, vesi	Alkoholit, vesi	Alkoholit, vesi	Hapot
	Aldehydit	Aldehydit	Aldehydit	Alkoholit, vesi
	Ketonit	Ketonit	Olefiinit	Aldehydit
	Esterit, Amidit	Olefiinit	Ketonit	Ketonit
	Olefiinit	Esterit, Amidit	Esterit, Amidit	Esterit, Amidit
	Kemoselektiivisyys →			
	← Aktiivisuus			

Kuva 18. Ti-, W-, Mo- ja Ru-katalyyttien aktiivisuus, reaktiivisuus ja kemoselektiivisyys taulukoituna.⁸⁸

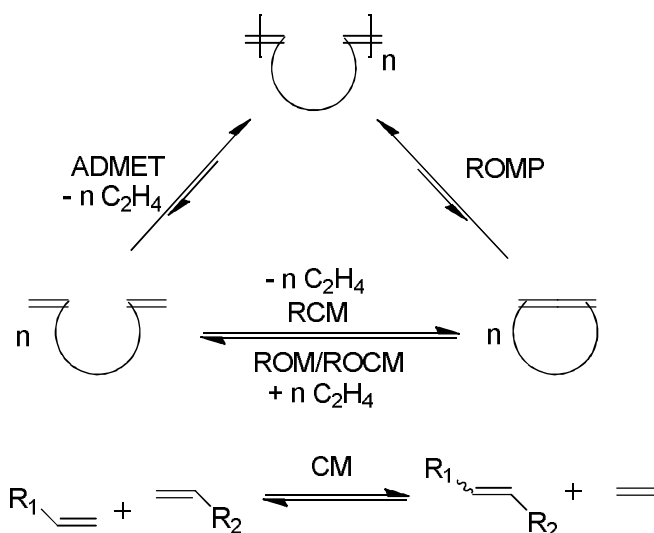
4. Olefiinimetateesin reaktiotyypit

Kaikki olefiinimetateesireaktiot sisältävät metallin liittymisen alkeeni-substraattiin. Olefiini metateesireaktion määritelmä Monsaertin *et al.*¹² mukaan on alkylideenisten fragmenttien hiili-hiili-kaksoissidosten siirtymämetalli-katalysoitu uudelleenjärjestyminen kahden alkeenin kesken. Kuvassa 19 on esitetty olefiinimetateesin yleinen katalyyttinen sykli.



Kuva 19. Yleinen olefiinimetateesin katalyyttinen sykli.¹²

Hiili-hiilisidoksen muodostavat reaktiot ovat yksi tärkeimmistä orgaanisista reaktioista, joihin myös siirtymämetallialkylideeni-katalysoidut olefiinimetateesireaktiot kuuluvat.⁸⁹ Chauvinin⁶ havaintojen perusteiden pohjalta, joissa metallikarbeenit ovat tärkeimmät intermediaatit transformaation aikana, voidaan olefiinimetateesi jakaa useampaan erityyppiseen reaktioon (Kuva 20).



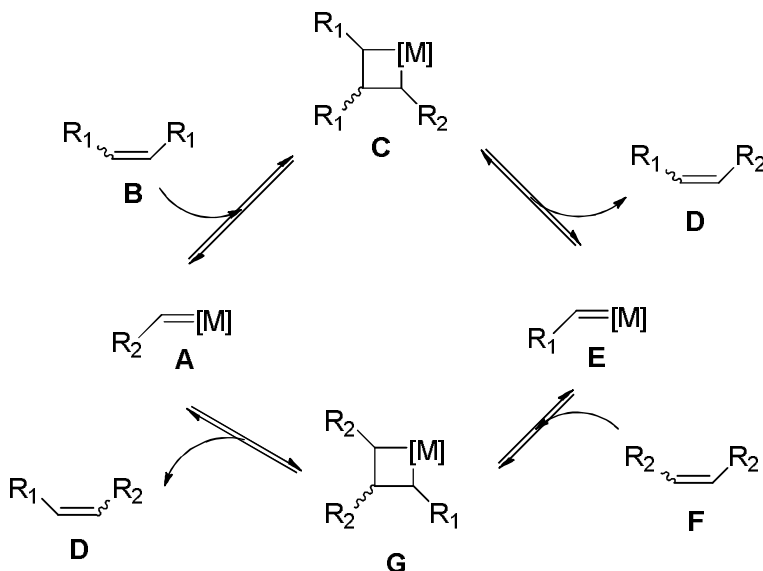
Kuva 20. Olefiinimetateesin eri reaktiotyypit.¹²

Intramolekulaarinen olefiinimetateesireaktio tuottaa karbo- tai heterosyklisiä alkeeneja, ja sitä kutsutaan renkaan sulkeutumismetateesiksi (RCM);^{11,89} vastakkainen reaktio on renkaan avautumis- (ROM) tai renkaan avautumis-ristikkäismetateesi (ROCM); ristikkäismetateesi on monofunktionaalisten alkeenen intermolekulaarinen metateesireaktio (CM). Polymeereillä estyneiden syklisten alkeenen reaktiot metallikarbeenien kanssa johtaa polymeerien muodostukseen, jota kutsutaan renkaan avautumismetateesi polymeraatioksi (ROMP); myös asyklisen α,ω -dieenin askelittainen kondensaatioreaktio voi johtaa selkeäpiirteisten polymeerien muodostukseen, ja tätä kutsutaan asykliseksi dieenimetateesi polymeraatioksi (ADMET).¹² Eri reaktiotyypit voivat kilpailla keskenään, ja se mitkä tuotteet muodostuvat, riippuu termodynaamisten ja kineettisten parametrien vuorovaikutuksesta, sekä käytettävästä metalli-katalyytistä.⁸⁹ Seuraavissa kappaleissa on esitelty eri reaktioiden pääpiirteet ja niiden stereokemiaa.

4.1. Ristikkäismetateesi (CM)

Olefiiniristikkäismetateesi on intermolekulaarinen vastavuoroinen alkylideeni- (tai karbeeni-) fragmenttien vaihto kahden metallikarbeenikompleksissa olevan alkeenin välillä. Reaktion mekanismi perustuu Chauvinin vuonna 1971 löytämään mekanismiin.⁶ Reaktiosta on kolme variaatiota: a) ristikkäismetateesi, b) renkaan avautumis-ristikkäismetateesi (josta enemmän kappaleessa 4.3) ja c) intermolekulaarinen

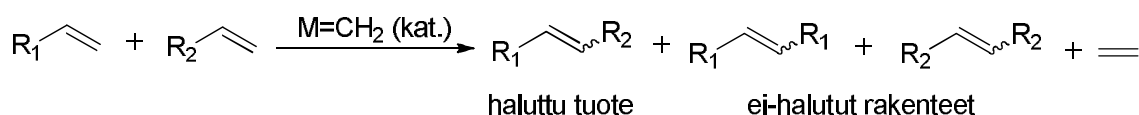
enyynimetateesi. Kuvassa 21 on esitetty yleinen mekanismi CM-reaktiolle, jossa on kaksi symmetrisesti substituoitua alkeenia.



Kuva 21. CM-reaktion yleinen katalyyttinen sykli kahden symmetrisen alkeenin (**B** ja **F**) välillä.⁹⁰

Katalyyttisen syklin ensimmäinen vaihe on [2+2]-sykloadditioreaktio⁶ alkeenin **B** ja siirtymämetallikarbeenin **A**:n kanssa, josta syntyy metallosylkobutaani **C** (Kuva 21).⁹⁰ Tämä reagoi tuottaen uuden alkeenin **D** ja uuden metallikarbeenin (alkylideenin) **E**. Samalla tavalla **E** voi reagoida molekyylin **F** kanssa, muodostaen ensin rakenteen **G**, josta syntyy **D** ja **A**. Alkeeni **D** muodostuu siis alkeeneista **B** ja **F**, siinä missä **A** sekä **E** ovat katalyyttisiä intermediaatteja.

Kahden alkeenin metalli-karbeenikatalysoidussa intermolekulaarisessa liittymisreaktiossa syntyy potentiaalisesti neljäntyyppistä tuotetta, jotka on esitelty kuvassa 22.¹¹ Ristikkäismetateesin tehokkuus riippuu havaittujen kytkeytymisten selektiivisyydestä: reaktion optimointi on tehtävä minimoimalla epätuottava metateesi kahden samanlaisen alkeenin välillä ja maksimoimalla tuottava ristikkäismetateesi. Myös regioselektiivisyys eli uusien syntyvien kaksoissidosten stereokontrolli on tärkeää ristikkäismetateesissä.

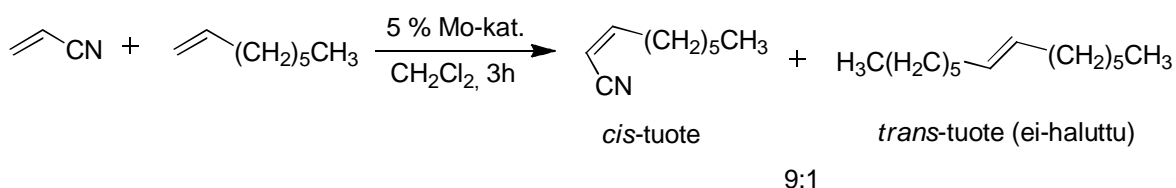


Kuva 22. Ristikkäismetateesin periaate haluttuine ja ei-haluttuine tuotteineen.¹¹

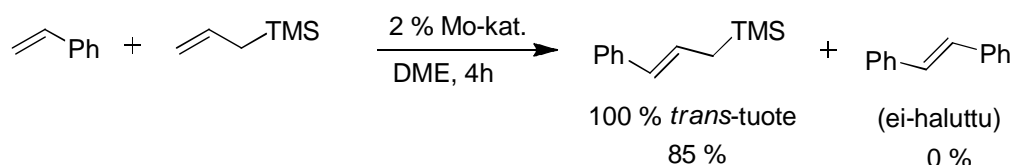
4.1.1 Ristikkäismetateesireaktion *E/Z*-selektiivisyydestä

Ristikkäismetateesireaktioiden *E/Z*-selektiivisissä reaktioissa on ollut ongelmia, joten funktionaalisten ryhmien sisältävästä *E/Z*-selektiivisestä ristikkäismetateesistä on vain muutamia tutkimustuloksia.^{11,90,91} Schrockin molybdeenikatalyyttiä $[\text{Mo}(=\text{CHCMe}_2\text{Ph})(=\text{NAr})(\text{OCH}(\text{CF}_3)_2\text{Me})]$ ^{7,64} hyödyntäen Crowe ja Goldberg tutkivat ristikkäismetateesireaktiota, jossa akrylonitriili toimi alkeenina (Kuva 23a). Reaktion tehokkuus riippui toisesta alkeenista ja se tuotti *cis*-selektiivisen tuotteen, kun yleensä *trans*-tuotteet ovat suositumpia kahden eri alkeenin ollessa lähtöaineena.⁹² He tutkivat myös allyylisilaanin kytkentää terminaaliseen alkeeniin (Kuva 23b), joka on esimerkki vastakkaisesta stereoselektiivisestä ristikkäismetateesistä.⁹³ Myös Blechert *et al.*^{94,95} on raportoinut selektiivisistä ristikkäismetateesistä käyttäen allyylimetyylisilaa tai allyylitrifenyyliitinaa, sekä Schrock ja Hoveyda *Z*-selektiivisistä ristikkäismetateesistä terminaalisisille enolieettereille.⁹⁶ Myöhemmin metateesi itsensä kanssa on estetty mm. kiintokantajalla (solid support) tai käyttämällä estyneitä substraatteja ja Grubbsin ruteniumkatalyyttiä $[\text{Cl}_2(\text{PCy}_3)_2\text{Ru}=\text{CHPh}]$.^{97,98}

a)



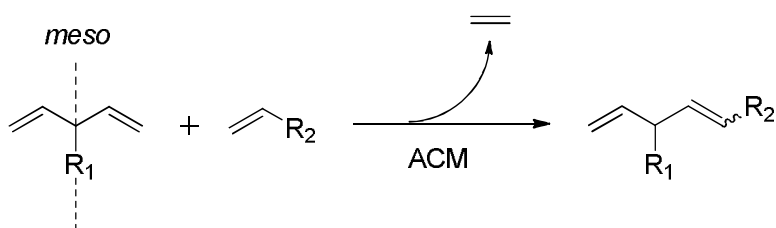
b)



Kuva 23. Kohdassa a) akrylonitriilin *cis*-selektiivinen CM-reaktio⁹² ja kohdassa b) allyylisilaanin CM-reaktio, joka on yleensä *trans*-selektiivinen.⁹³

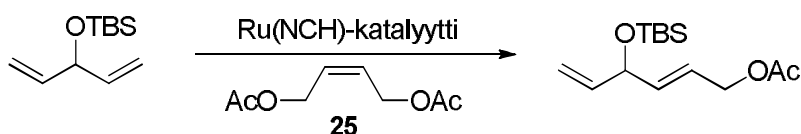
4.1.2 Asymmetrinen ristikkäismetateesi (ACM)

Asymmetrisen ristikkäismetateesin (ACM) tekeminen on hankalinta verrattuna muihin asymmetriseen metateeseihin, koska siinä pitää pystyä kontrolloimaan propargaation välituotteita, niiden orientaatiota sekä enantiotoppista alkeenien valintaa.⁹⁹ Ideaalisen katalyytin tulisi erottaa tehokkaasti kaksi osallistuvaa alkeenia toisistaan, jotta saataisiin hyvin määritellyt välituotteet propargaatiossa.¹⁰⁰ ACM-reaktiossa alkeenien pitäisi reagoida keskenään selektiivisesti siten, ettei homodimerisaatiota tapahdu ja että *E/Z*-selektiivisyys pystytään kontrolloimaan. Kuvassa 24 on esitetty yleinen muoto ACM-reaktiolle.



Kuva 24. ACM-reaktion yleinen muoto.¹⁰⁰

Yleisen ACM-prosessin mahdollisuuden näytti Grubbs kumppaneineen vuonna 2006 artikkelissaan, jossa allyylisiä *meso*-dieenejä reagoitettiin, tosin huonoilla saannoilla, *cis*-muotoisen substraatin (**25**) kanssa käyttäen katalyyttinä erilaisia N-heterosyklisen karbeenien (NHC) Ru-katalyyttejä (Kuva 25).⁹⁹ Steerisistä syistä *Z*-alkeenit (**25**) olivat reaktiivisempia kuin *E*-alkeenit, jolloin *Z*-alkeenia ylimäärin käytettynä propargoivia lajeja voitiin kontrolloida riittävästi. Reaktio toimi vain terminaalisisille alkeeneille.

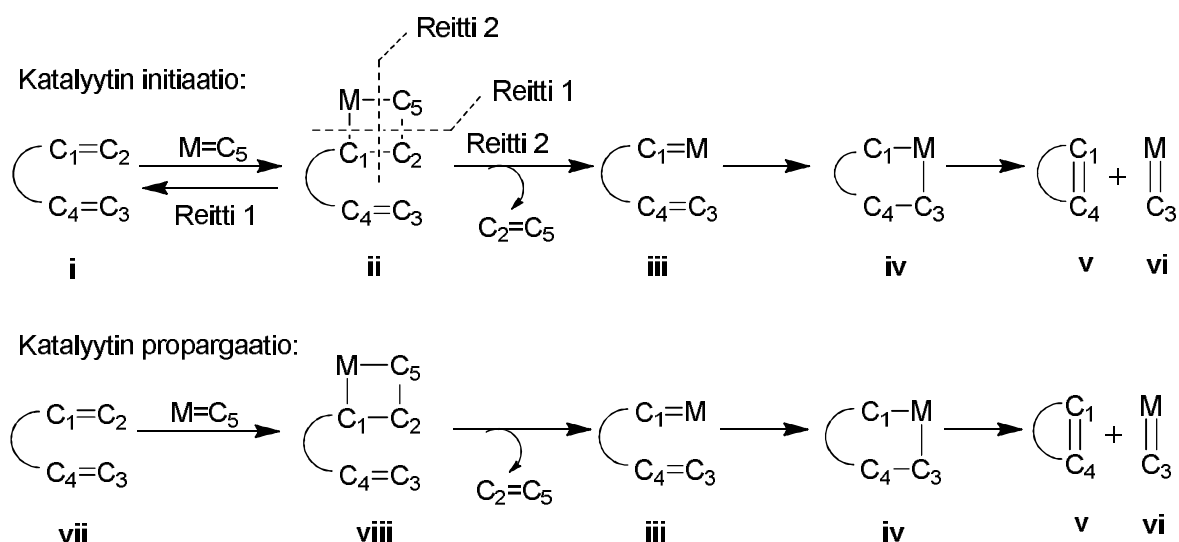


Kuva 25. ACM-reaktio Ru-katalyyttejä hyödyntäen.⁹⁹

ACM-prosessien kehitys toisi suuren mahdollisuuden kohde-orientoituun synteesiin, joka on yksi viimeisimmistä haasteista olefiinimetateesin kehityksessä.¹⁰⁰ Yleisen ACM-reaktion kehittämisessä ollaan vielä alussa ja siihen tarvitaan uusien katalyyttien kehitystä, johon Grubbsin kumppaneineen esittämät tulokset ovat hyvin tärkeä alku.

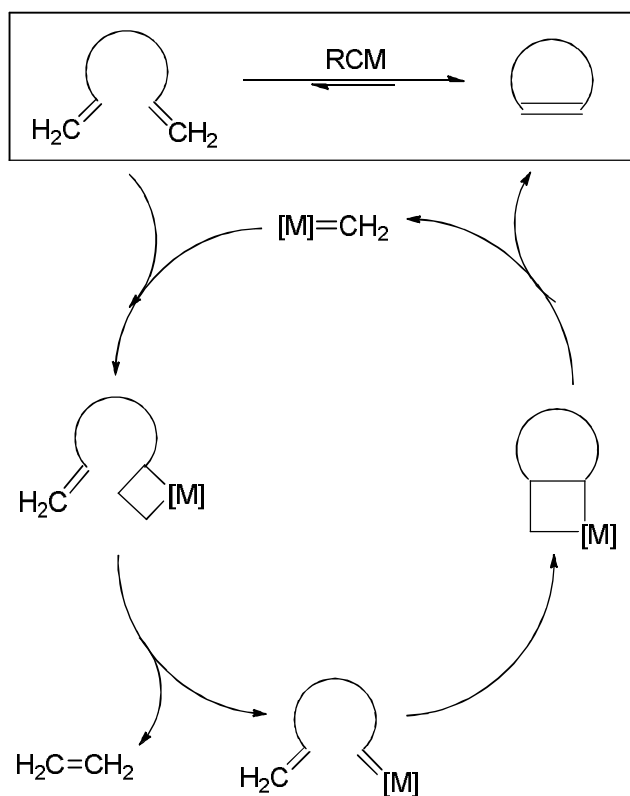
4.2. Renkaan sulkeutumismetateesi (RCM)

Ensimmäisen katalyyttisen renkaan sulkeutumismetateesin julkaisi Tsuji ja Hashiguchi vuonna 1980¹⁰¹, mutta vasta 1990-luvulla reaktiota on alettu käyttää laajemmin mm. kompleksisten molekyylien valmistukseen. Renkaan sulkeutumismetateesiä voidaan hyödyntää niin keskikokoisten (5-8 C) kuin makrosyklienkin valmistuksessa.¹¹ Kaiken kaikkiaan katalyyttinen sykli koostuu initiaatiovaiheesta eli aktiivisen kompleksin muodostuksesta sekä propargaatiovaiheesta eli aktiivisen kompleksin edistämänä muodostuvista uusista sykleistä (Kuva 26).



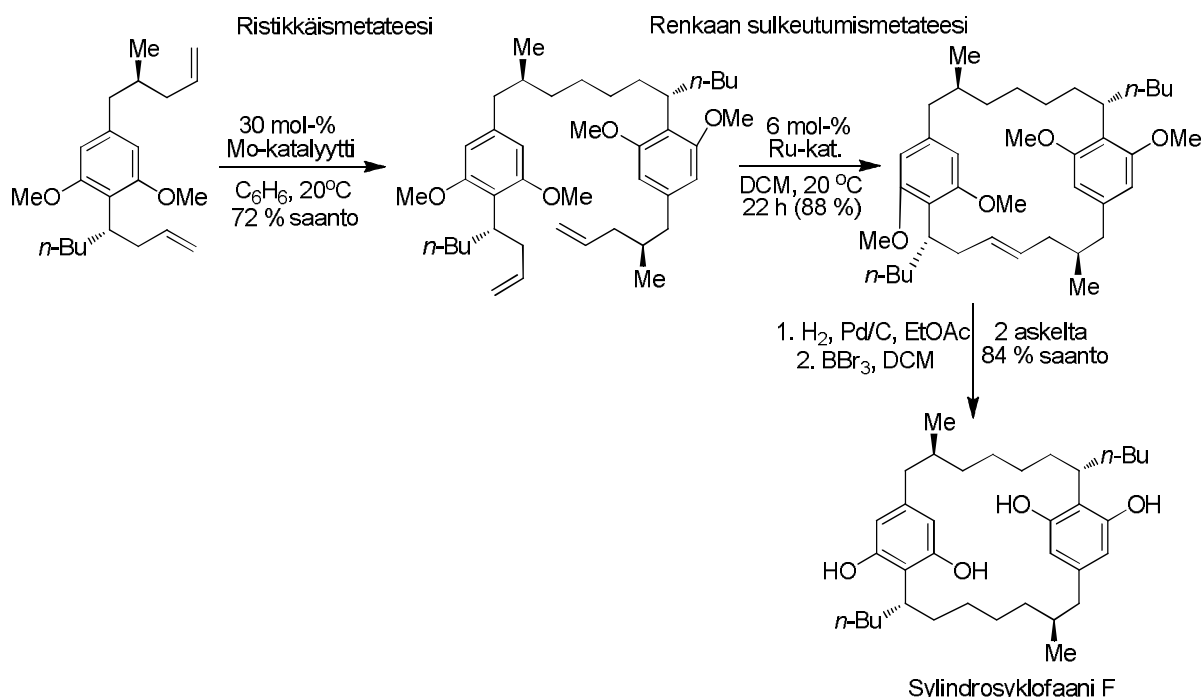
Kuva 26. Katalyyttinen renkaan sulkeutumismetateesi.⁴

Katalyyssi alkaa aktiivisen karbeenin tai alkylideenin ($M=C$) ja substraatin toisen alkeenin (i) välisellä ristikkäismetateesillä, josta syntyy metallosyklobutaani (ii) (Kuva 26).^{102,103} Metallosyklobutaani voi palautua takaisin alkuperäisiksi yhdisteiksi (reitti 1) tai reaktio voi edetä siten, että renkaan toiset kaksi sidosta hajoavat tuottaen iii:n, jossa metalli (M) on kiinni substraatissa (reitti 2).⁴ Sitten tapahtuu uuden metallasyklobutaanin muodostus (iv) ja sen hajoaminen sykliseksi tuotteeksi (v) ja metallin sisältäväksi katalyyttinä toimivaksi aineeksi, $M=C_3$ (vi). Yleensä syklinen tuote (v) ei reagoi aktiivisen katalyytin ($M=C_3$) kanssa, eikä täten reagoi ROMP-reaktiolla. Reaktion intermediaattien käyttäytyminen katalyyttikierrossa ymmärretään hyvin, mutta reaktion nopeutta säätelevät ja irreversiibelit vaiheet eivät aina ole täysin selviä. Kuvassa 27 on esitetty Fürstnerin yksinkertaistettu RCM-sykli.¹⁰⁴



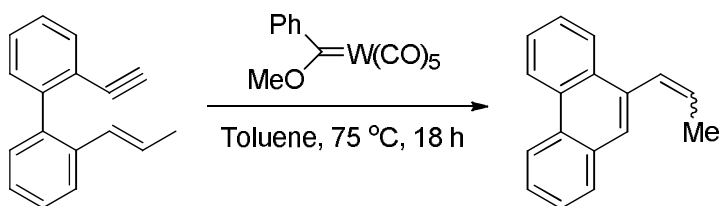
Kuva 27. RCM-reaktion katalyyttinen sykli.¹⁰⁴

Renkaan sulkeutumismetateesireaktiota käytetään paljon luonnonaineiden totaalisynteesissä ja lääkeaineiden synteesissä.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ Usein reaktion kulku vaatii myös (reversiibelin) ristikkäismetateesi-vaiheen, kuten kuvassa 28 esitetyssä esimerkissä sylindrosyklofaani F:n valmistuksessa.¹⁰⁸ RCM-reaktio toimii hyvin 5-7-renkaiden muodostuksessa kuten myös suurten renkaiden (≥ 9) muodostuksessa.^{11,89} ROMP-reaktiassa hyödyllisen 8-renkaan, joka on hyvin yleinen bioaktiivisissa luonnonaineissa, muodostus on ongelmallista. RCM-reaktio 8-renkaalle on kuitenkin mahdollista.



Kuva 28. Sytotoksisen aineen, sylindrosyklofaani F:n valmistus hyödyntäen ristikkäis- ja renkaan sulkeutumismetateesiä.¹⁰⁸

Myös heteroatomeja sisältäville alkeeneille voidaan tehdä RCM-reaktioita. Sykliset eetterit ovat heterosyklejä, jotka ovat hyvin tärkeitä luonnonaineissa.⁸⁹ Niiden synteesissä käytetään usein renkaan sulkeutumismetateesiä. Ongelman Mo-katalyyttiä käytettäessä aiheuttaa allyyliset happifunktionaalisuudet, joiden takia reaktiossa voi tapahtua myös asyklisen substraattien ADMET- tai syklisten tuotteiden ROMP-polymerisaatio. Ru-katalyyttiä käytettäessä reaktio tapahtuu selektiivisemmin. RCM-reaktio toimii myös tyypipitoisille heterosykleille.⁷⁶ Tandem-reaktioilla, joissa lähtöaineessa on kolmoissidos, voidaan valmistaa bi- ja trisyklisiä yhdisteitä, ja tämän reaktion on ensimmäisen kerran havainnut Katz kumppaneineen (Kuva 29).¹⁰⁹

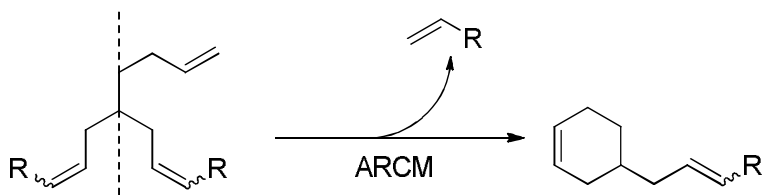


Kuva 29. Trisyklisen tuotteen valmistaminen enyynistä volframi-alkylideeni-katalysoidulla metateesireaktiolla.¹⁰⁹

RCM-reaktio on hyvä isojen rengasrakenteiden (esim. C13 tai C14) sulkemisessa ja reaktio voidaan tehdä myös stereoselektiivisesti.¹¹ RCM-reaktiot ovat suhteellisen yksinkertaisia, korkea-saantoisia ja luontoystävällisiä. RCM on hyödyllinen myös kompleksisten molekyylien valmistuksessa. RCM-reaktiossa pienille ja keskikokoisille renkaille syntyy usein Z-selektiivinen tuote, koska se minimoi rengasjännityksen.^{4,53,55,79,110} RCM-reaktio makrosykleille ei ole itsessään E/Z-selektiivinen, eikä kontrolloitua synteesiä Z-selektiiviseen tuotteeseen ole vielä löydetty.

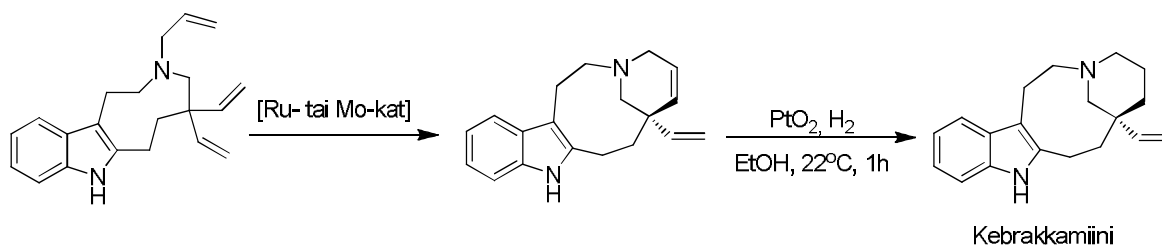
4.2.1 Asymmetrinen renkaan sulkeutumismetateesi (ARCM)

Prokiraalisista trieeneistä saadaan asymmetrisiä hiili- tai heterosyklejä ARCM-reaktiolla.¹⁰⁰ Koska ensimmäinen metateesimuutos tapahtuu regioselektiivisesti vähiten ahtaalle alkeenille, substraateissa olevien alkeenien luonne kontrolloi tehokkaasti propargaatioon osallistuvia lajeja. Toisin sanoen, vain yksi laji osallistuu propargaatioon, jolloin se määrittää reaktion suunnan. Katalyytin tärkeä rooli rajoittuu substraatin enantiopuolen tehokkaaseen valintaan renkaan sulkeutumismetateesissä. Kuvassa 30 on esitetty ARCM-reaktion yleinen muoto.



Kuva 30. ARCM-reaktion yleinen muoto, jossa lähtöaineena prokiraalinen trieeni.¹⁰⁰

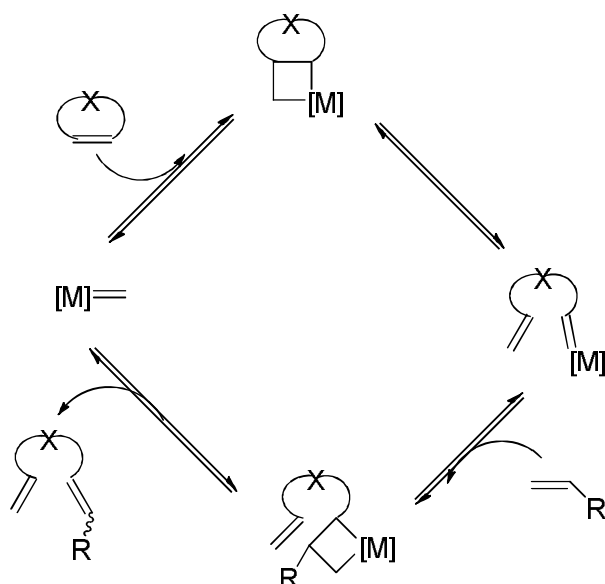
Akiraalisia trieenejä voidaan reagoittaa Mo-katalyytin kanssa usein jopa ilman liuotinta erittäin hyvillä saannoilla,¹¹¹ myös Ru-katalyyttejä voidaan käyttää. Hoveyda *et al.*^{112,113} ovat hyvin demonstroineet ARCM-reaktion hyödyntämisen *Aspidosperman* kebrakkamiinin valmistuksessa (Kuva 31).



Kuva 31. Kebrakkamiinin (quebrachamine) valmistus hyödyntäen ARCM-reaktiota.^{112,113}

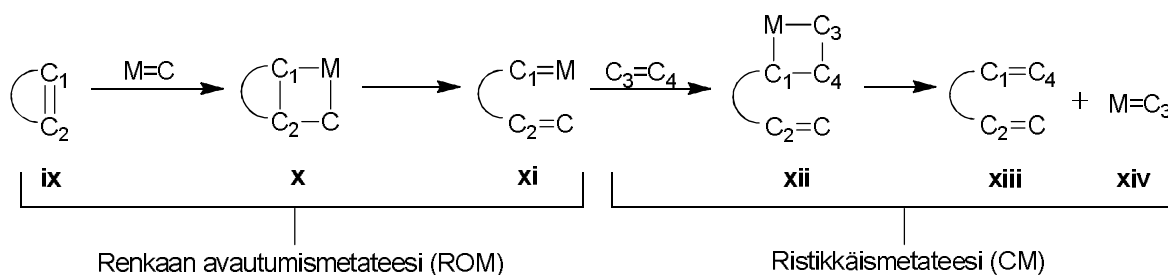
4.3. Renkaan avautumis-ristikkäismetateesi (ROCM tai ROM-CM)

Renkaan avautumis-ristikkäismetateesi luetaan usein ristikkäismetateesiin kuuluvaksi.¹¹ Jäykkien sykloalkeenien renkaan avautumismetateesi ja sitä seuraava asyklisten alkeenien kytkentyminen tuottaa uusia dieenejä. Polymeroitumisen estämiseksi käytetään usein laimeita liuoksia (<0,1 M) ja ylimäärää asyklistä alkeenia. Tämän CM-reaktion tyypin ajava voima on rengasjännityksen vapautuminen. Myös tässä, kuten perinteisessä CM-reaktiossa, regio- ja stereoselektiivisyyden kontrollointi on tärkeässä asemassa. Kuvissa 32 ja 33 on esitetty ROCM katalyyttisen syklin yleinen mekanismi.



Kuva 32. ROM-CM katalyyttinen sykli.⁹⁰

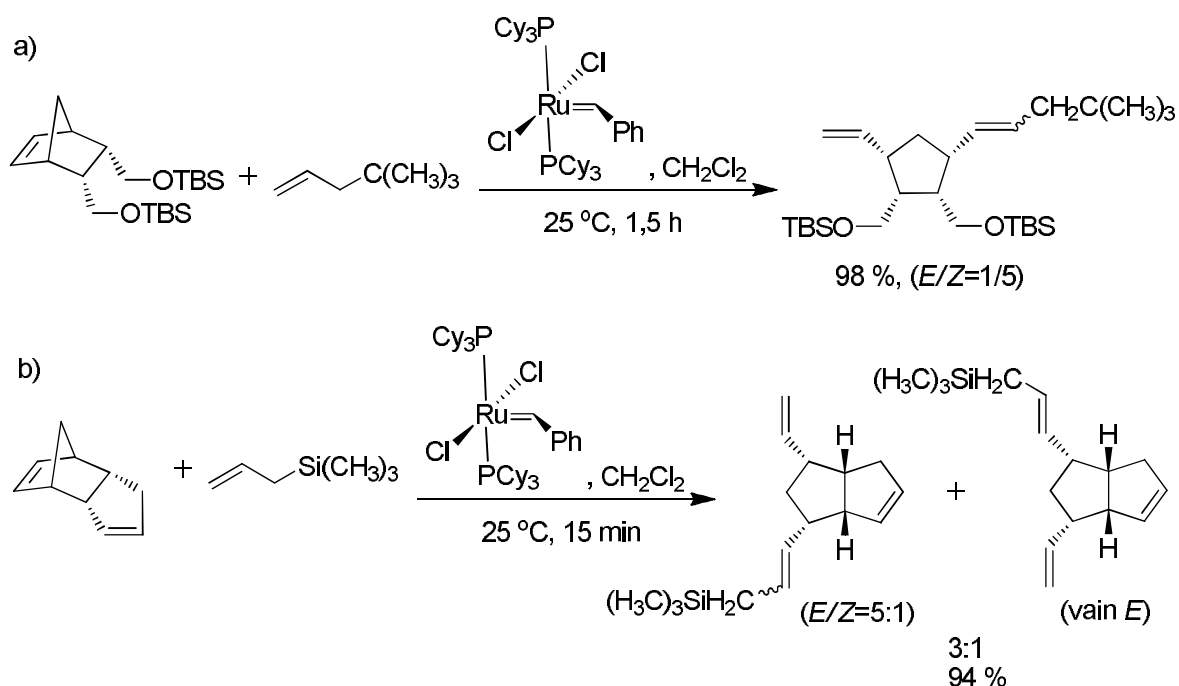
Kuvassa 33 syklinen alkeeni (**ix**) reagoi katalyytin ($M=C$) kanssa tuottaen metallosyklobutaanin (**x**), joka voi muuttua metallin sisältäväksi intermediaatiksi (**xi**).⁴ Asyklinen **xi** voi reagoida toisen asyklisen alkeenin ($C_3=C_4$) kanssa muodostaen toisen metallosyklobutaanin (**xii**). Lopuksi **xii** vapauttaa tuotteen (**xiii**) ja aktiivisen katalyytin (**xiv**). Toinen alkeeni metateesisekvenssi, johon kuuluu **xi**:n muuttuminen **xiii**:ksi, muodostuu ristikkäismetateesistä, ja siksi tätä ketjuuntumista **ix**:stä **xiii**:ksi kutsutaan renkaan avautumis/ristikkäismetateesiksi. Jos syklinen alkeeni on reaktiivisempi kuin sen kanssa ristiin reagoiva aine tai se puuttuu (esim. $C_3=C_4$), tapahtuu usein polymeroitumista eli ROMP-reaktio, kun **xi** reagoi molekyylin **ix** kanssa. Jos taas ristikkäispartneri on reaktiivisempi, päätuote syntyy homo-liittymisestä ja tapahtuu CM-reaktio. Jotta tapahtuu haluttu ROCM-reaktio hyvillä saannoilla, katalyytin täytyy reagoida kahden substraatin kanssa oikeassa sekvenssissä täsmällisesti. Tämä asettaa haasteita katalyyttien kehitykselle.



Kuva 33. Yleinen mekanismi katalyyttiselle renkaan avautumis/ristikkäismetateesille.⁴

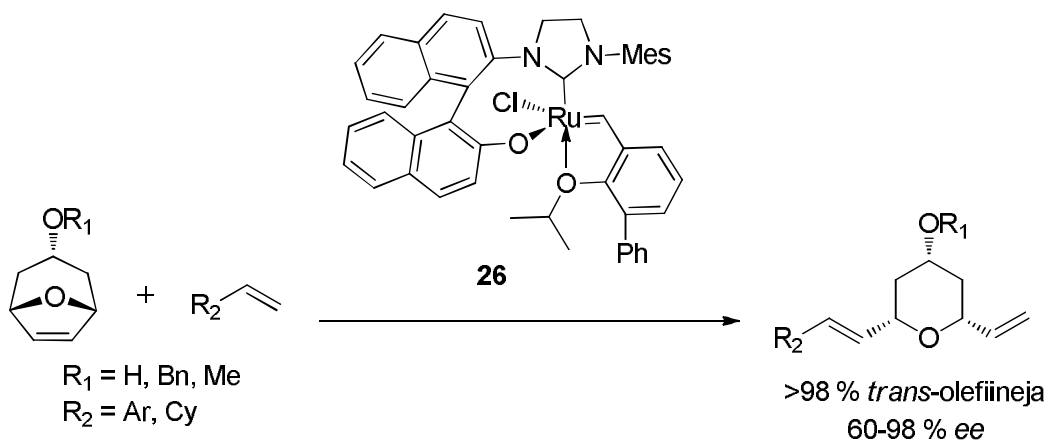
4.3.1 ROCM-reaktion stereoselektiivisyys

Blechert *et al.*¹¹⁴⁻¹¹⁵ on tehnyt ROCM-reaktioita estyneille norborneeniderivaatoille erilaisia alkeeneja hyödyntäen. Symmetrisiä norborneeneja käytettäessä pieni ylimäärä terminaalista alkeenia tuotti halutusti vain yhtä regiootuotetta korkeilla saannoilla (Kuva 34a). Epäsymmetrisiä norborneeneja käytettäessä saatiin kuitenkin kahta regioisomeerista tuotetta (Kuva 34b). Regioselektiivisyys onkin yksi ongelmakohta ROCM-reaktioissa; saatu regioselektiivisyys johtuu suuresti CM-reaktiosta, ja se on myös paljon riippuvainen substraattista.¹¹⁶



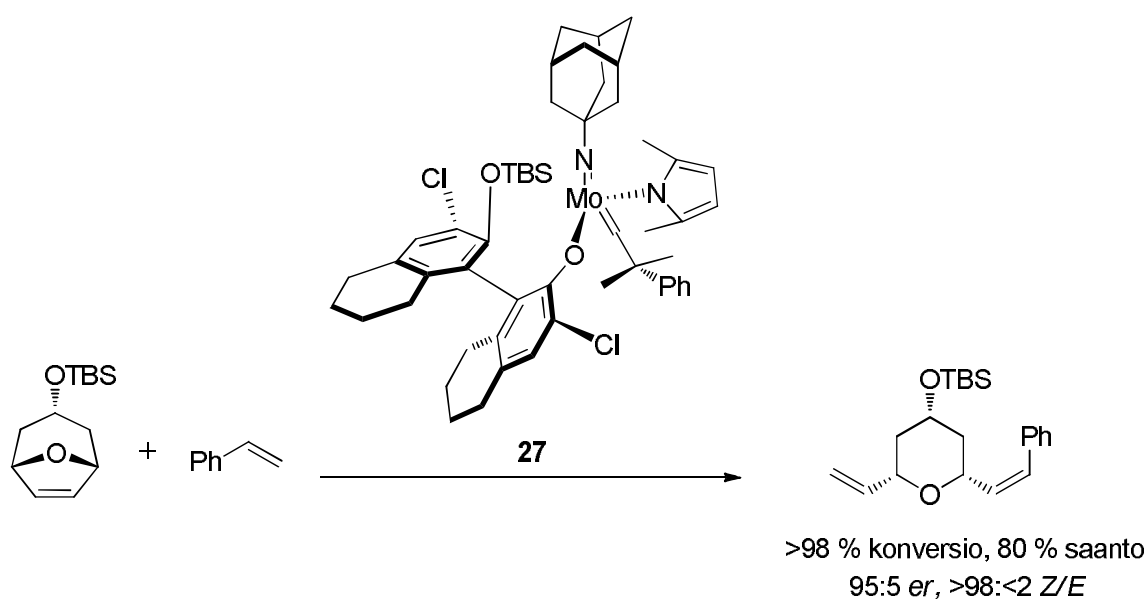
Kuva 34. a) Symmetrisen norborneenin ROCM-reaktio ja b) epäsymmetrisen norborneenin ROCM-reaktio, jossa tuotteena saadaan kahta regioisomeeriä.^{114,115}

ROCM-reaktio tapahtuu Ru- tai Mo-katalyyteillä lähes aina *E*-selektiivisesti.^{117,118} Esimerkiksi Ru-kompleksi **26** katalysoi asymmetrisiä bisyklisiä alkeeneja korkean *E*-selektiivisyyden 2,6-disubstituoiduiksi pyraaneiksi (Kuva 35).¹²⁰



Kuva 35. Ru-kompleksin katalysoima *E*-selektiivinen reaktio.¹¹⁹

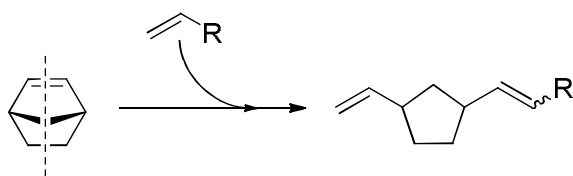
Vain harvoissa ei-enantioselektiivisissä tapauksissa, joissa yhdellä alkeenisubstraateista on *sp*-hybridisoitu substituentti (enyyni tai akryylinitriili), voi *Z*-selektiivisyyttä ilmetä.^{92,119} Hoveyda ja Schrock *et al.*¹²⁰ löysivät kuitenkin joukon kiraalisia stereogeenisiä at-Mo-adamantyyli-komplekseja (Stereogenic-at-Mo Adamantylimido Complexes, **27**), joista yksi on esitetty kuvassa 36. Tämän katalyyttikompleksin avulla saadaan *Z*-selektiivisiä ja enantioselektiivisiä ROCM-reaktioita tehtyä.



Kuva 36. Mo-kompleksin katalysoima *Z*-selektiivinen reaktio.¹²⁰

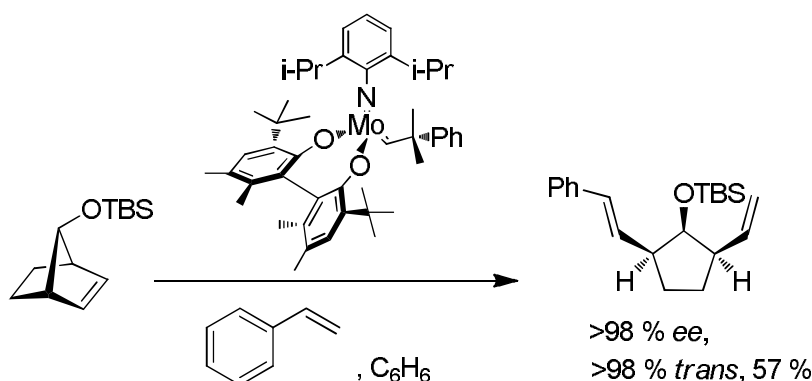
4.3.2 Asymmetrinen renkaan avautumis-ristikkäismetateesi (AROCM / AROM-CM)

AROCM-reaktio on muunnos ACM-reaktiosta.¹⁰⁰ Periaatteessa AROCM-reaktiossa voi syntyä kahdeksaa eri tuotetta: Syklisen *meso*-alkeenin A ja asyklisen alkeenin B reagoidessa voi syntyä halutut ristikkäistuotteiden AB enantiomeerit (2 kpl) ja niiden *E/Z*-isomeerit (2 kpl) sekä homodimerisaation AA:n ja BB:n *E/Z*-isomeerit (2+2 kpl). Kuvassa 37 on esitetty AROCM-reaktion yleinen muoto.



Kuva 37. AROCM-reaktion yleinen muoto.¹⁰⁰

Oikeanlaisen ristikkäiskumppanin valinnalla saadaan homodimerisaatio minimoitua, ja katalyytin valinnalla voidaan vaikuttaa syntyvien ristikkäistuotteiden määrään. Hoveyda ja Schrock kumppaneineen ovat tehneet merkittävää tutkimusta asymmetrisen ROM-CM-reaktion kanssa.^{62,111} Käyttäessään kiraalista enantiopuhdasta molybdeenikatalyyttiä, he pystyivät tuottamaan *meso*-norborneeneista styreenin läsnäollessa optisesti puhdasta syklopentaania (Kuva 38). Myös Grubbs *et al.*⁹⁹ ovat kehittäneet ruteniumkatalyyttejä AROCM-reaktioon norborneeneille syklopentaanien tuotossa kohtuullisin saannoin (37 -52 %).

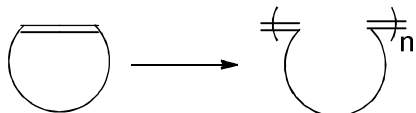


Kuva 38. Mo-katalysoitu tandem AROM-CM-reaktio.^{62,111}

4.4. Renkaan avautumismetateesi polymeraatio (ROMP)

Renkaan avautumismetateesi polymeraatio (ROMP) -reaktio tapahtuu ketjumekanismilla, jossa propargaatiovaiheessa on siirtymämetallikarbeenin ja metallosyklobutaanikompleksien vuorottelemisen.¹²¹ Metallikarbeenikompleksien initiaatiosta voi seurata ”elävällä” polymerisaatiolla valmistettu kapean molekyylipainojakauman polymeeri. Menetelmällä voidaan selektiivisesti tehdä kopolymeerejä hyvin määritellyllä

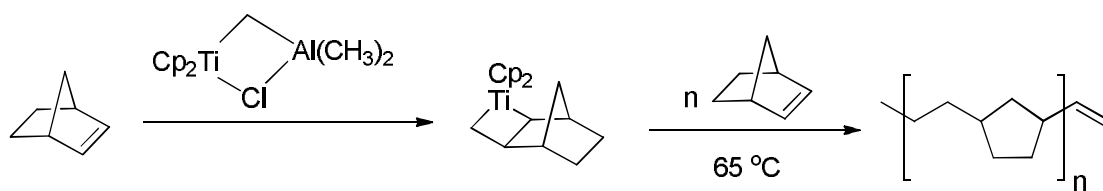
morfologialla. Tämä on harvinaista polymeroinnissa, jossa ei käytetä vapaata radikaalipolymeraatiota.¹²² Kuvassa 39 on esitetty ROMP-reaktion yleinen muoto.



Kuva 39. Renkaan avautumismetateesipolymeraatio (ROMP).¹¹

Periaatteessa minkä tahansa syklisen alkeenin ROMP-reaktio, tai minkä tahansa dieenin metateesireaktio, tuottaa tasapainon lineaaristen ja syklisten molekyylien välillä.¹²¹ Renkaan koko ja substituenttien luonne ja paikka vaikuttavat siihen, mihin suuntaan tasapaino on. Reaktio on termodynaamisesti suosittu 3-, 4-, 8- ja sitä isompien jännittyneiden renkassysteemien polymerointiin.¹¹ Rengassysteemien, erityisesti silloittuneiden renkassysteemien, ajavana voimana ROMP-reaktiossa on rengasjännitys.¹²³ Esimerkiksi norborneenien rengasjännitys energia on selvästi isompi kuin syklopentaanilla ja lähellä syklopropanin rengasjännitystä. Norborneeneja käytetäänkin paljon ROMP-reaktioiden lähtöaineina. Sykloheksenin ROM-polymerointi ei taas ole termodynaamisesti mahdollista.¹²¹

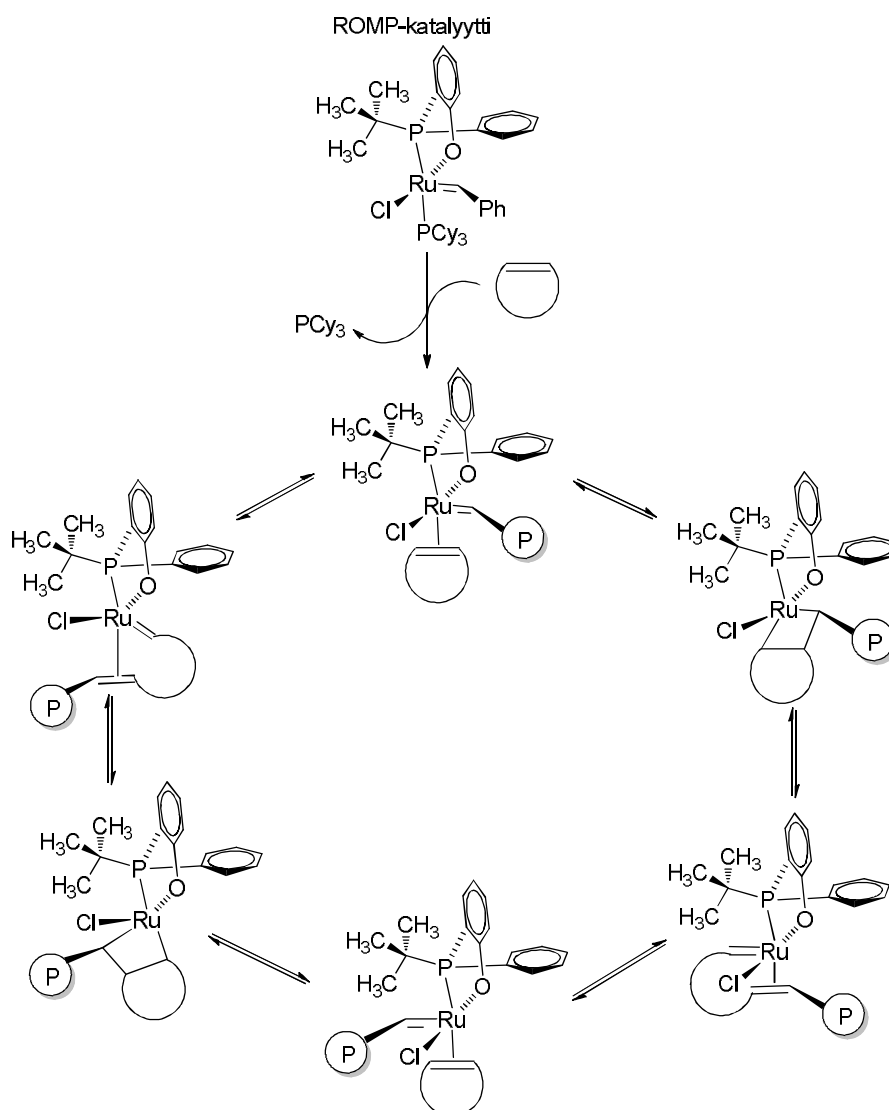
ROMP-reaktion kehittäminen on kestänyt jo useita vuosikymmeniä. Ensimmäinen renkaan avautumispolymeraatio (ROP) norborneeneille tehtiin DuPontin petrokemian osastolla 1960-luvun alussa,¹²⁴ ja syklopenteenille Nattan¹⁷ toimesta 1964. ROMP-reaktiossa keskityttiin aluksi hyvin paljon norborneenien polymerointiin: Grubbs ja Gilliom⁷⁰ raportoivat ensimmäisestä ”elävästä” polymeerisysteemistä, renkaan avautumispolymeraatiosta syklisille alkeeneille (Kuva 40), ja Osborn¹²⁵ kumppaneineen havaitsi ensimmäistä kertaa propagaatiovaiheeseen osallistuvat karbeenin ja metallosyklobutaanin.



Norborneeni

Kuva 40. Norborneenien ”elävä” ROP-reaktio.⁷⁰

Myöhemmin polymeroitavia syklisten alkeenen sekä ROMP-reaktioihin käytettävien katalyyttien valikoimaa on laajennettu. Schrockin Mo-katalyyttejä on käytetty mm. 2,3-bis(trifluorometyyli)norbornadieenin (NBDF₆) polymerointiin,¹²⁶ ja Grubbsin Ru-katalyyttejä mm. erilaisten syklopenteenien ja syklohepteenien polymerointiin.¹²⁷ Kuvassa 41 on esitetty ruteniumpohjaisen katalyytin sykli ROMP-reaktiossa sykloalkeenen kanssa. Syklin jokainen vaihe on tasapainoreaktio.¹²²

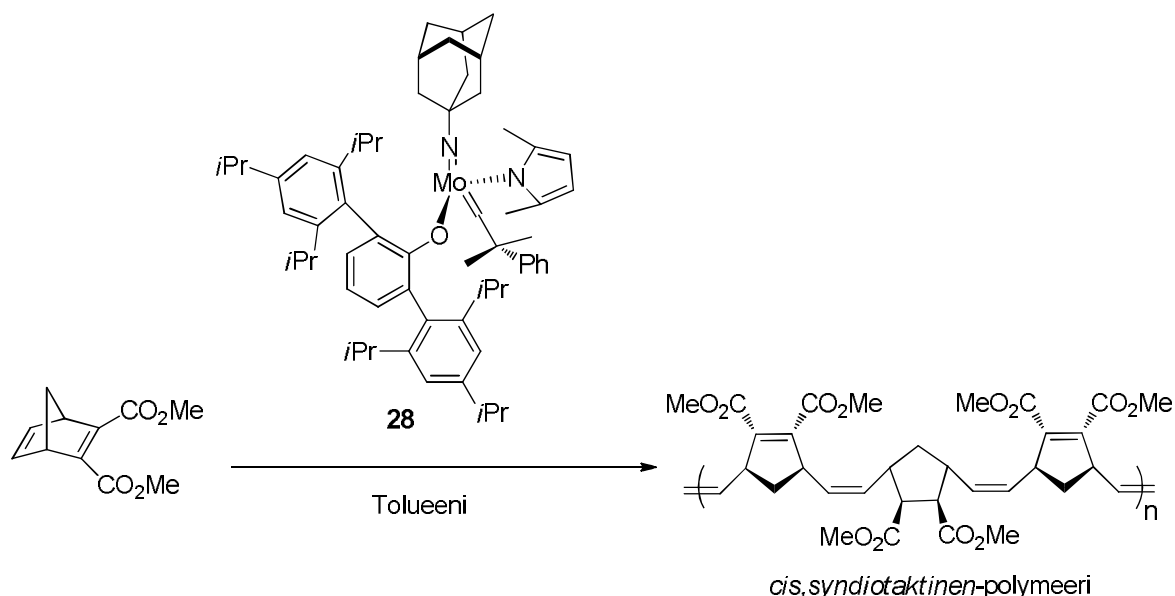


Kuva 41. Ruteniumpohjaisen katalyytin katalyyttisykli ROMP-reaktiassa sykloalkeenien kanssa.¹²²

4.4.1 Z-selektiivinen renkaan avautumismetateesi polymeraatio

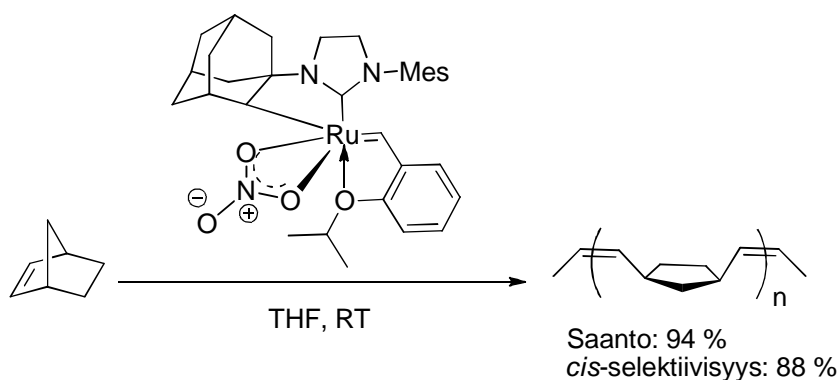
Schrockin ja Hoveydan tutkimukset Z-selektiivisen ROCM-reaktion selektiivisyyden kanssa johtivat myös Z-selektiivisyyden tutkimiseen ROMP-reaktiassa; Molybdeeni- ja volframikatalyyttien käyttö norborneenien ja substituoitujen norbornadieenien ROMP-reaktiassa on auttanut polymeerien rakenteen (*cis/trans*-yhteys ja taktisuus) selvittämisessä.^{126,128-132} Ensimmäiset kehitetyt Z-selektiivisyyteen johtavat ROMP-katalyytit olivat molybdeeni-heksaisopropyyliterfenoksidi-monopyrroliidi –kompleksit (Kuva 42),¹³⁰ jossa monoaryloksidi-pyrroliidi (MAP) –pohjainen olefiinimetateesi-katalyytti luultavasti määräsi metallin konfiguraation jokaisessa metateesiaskeleessa.¹²⁹

Tuotteena saatiin *cis,syndiotaktinen*-polymeeri (**28**), eli joka toinen polymeerin sivuryhmä osoittaa erisuuntaan. Myöhemmin he ovat tutkineet norborneenien *cis,isotaktista*-ROMP-polymerointia.¹³²



Kuva 42. *cis,syndiotaktisen*-ROMP-polymeerin valmistus.^{129,130}

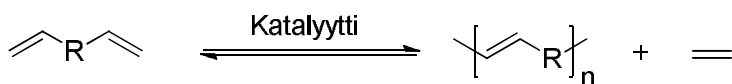
Grubbs kumppaneineen on tutkinut Ru-katalysoitua *cis*-selektiivistä ROMP-reaktiota erilaisille norborneeneille, sekä syklo-oktadieenille että syklopenteenille kohtuullisin saannoin.¹³³ Eristettyjen polymeerien *cis*-pitoisuus riippui suuresti käytettävästä monomeeristä ja lämpötilasta, myös Ru-katalyytin rakenteella oli väliä. Kuvassa 43 on esitetty yksi *cis*-selektiivinen ROMP-reaktio toimivalla katalyytillä. Rutenium-katalysoitujen *cis*-selektiivisten ROMP-reaktioiden tutkimisessa ollaan vielä alussa verrattuna molybdeenipohjaisten katalyyttien käyttöön stereoselektiivisessä ROMP-reaktiossa.



Kuva 43. *cis*-Selektiivinen ROMP-reaktio Ru-katalyytin avulla.¹³³

4.5. Asyklinen dieenimetateesi (ADMET) polymeraatio

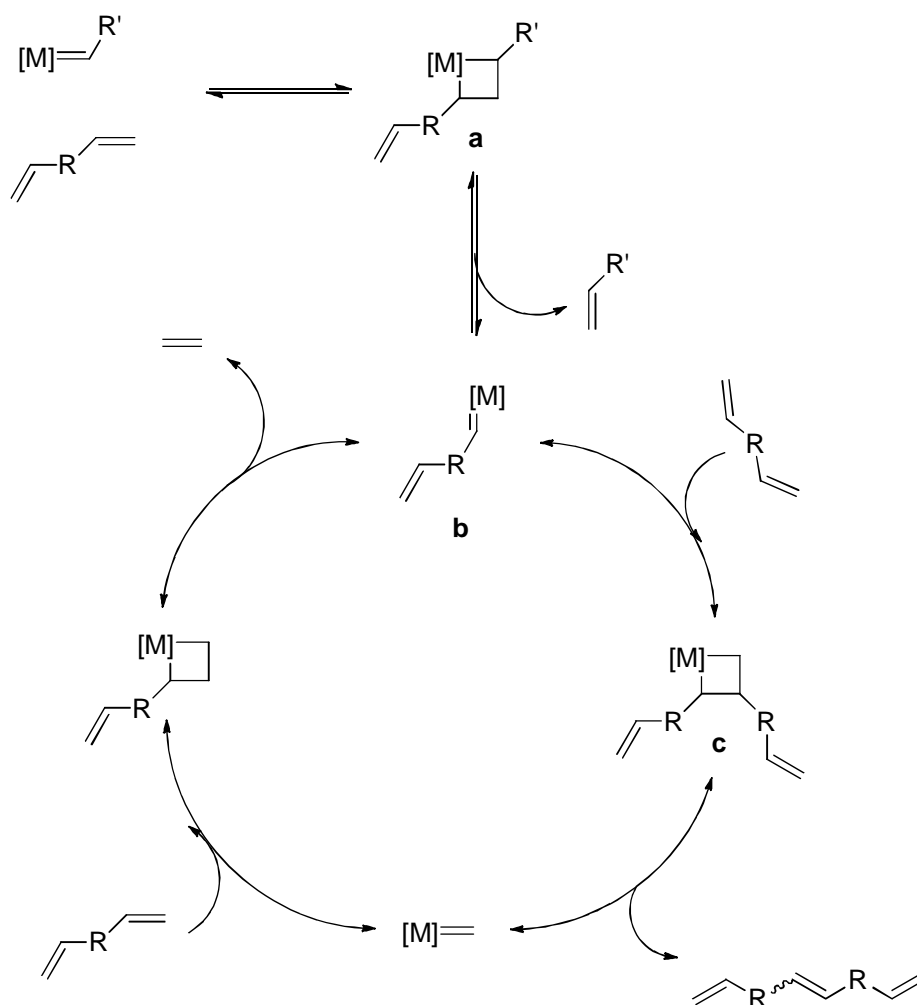
Asyklinen dieenimetateesi (ADMET) polymeraatio tehdään α,ω -dieeneille, joilla tuotetaan täysin lineaarisia tyydyttymättömiä polyetyleenirungon sisältäviä polymeerejä.¹³⁴ ADMET kuuluu askelpolymeraatioon, joka on termisesti lähes neutraali prosessi. Reaktion ajavana voimana on kondensaatioreaktion tuottaman pienen molekyylin, eteenin, vapautuminen (entropian kasvu). Reaktion tasapaino pakotetaan kohti isokokoista polymeeriä tekemällä reaktio korkeavakuuissa etyleenin poistamiseksi. ADMET-polymeerituotteita on voitu eristää jopa useita kymmeniä kilogrammoja hyödyntäen Mo-katalyyttiä hiilivetymonomeereille ja Ru-katalyyttiä monomeereille peptidi-funktionaalisuudella. ROMP- ja ADMET-reaktioissa käytetään samoja katalyyttejä. Kuvassa 44 on esitetty ADMET-polymeraation yleinen muoto.



Kuva 44. ADMET-polymeraatio.¹³⁴

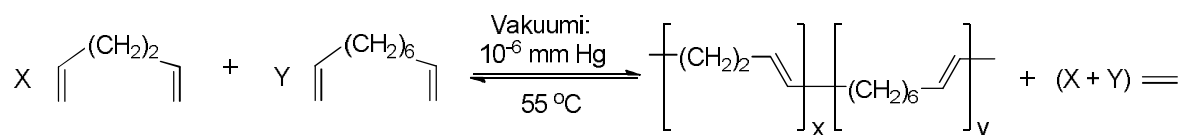
ADMET-polymeraatio tapahtuu aina lähes kvantitatiivisesti, koska reaktiossa esiintyy vain muutamia sivureaktioita.¹³⁴ Myös ADMET-depolymerisaatiota tapahtuu, kun tyydyttymättömät alkeet kokevat eteenikaasun paineen. Tällöin tasapaino siirtyy matalan molekyyllipainon tuotteisiin. ADMET-polymeraatiota käytetään paljon materiaalikemiassa

uusien polymeerirakenteiden tuottamiseen, sekä menetelmällä luodaan ko-polymeeristen systeemien malleja havainnollistamaan perusrakenteiden ominaisuuksia. Ru-katalyytin korkea aktiivisuus ja Ru- sekä Mo-katalyyttien avulla saadut tarkat tuotteiden rakenteet mahdollistavat nämä ADMET-reaktion sovellukset. Kuvassa 45 on esitetty ADMET-reaktion polymerointisykli.¹³⁵ Ensimmäinen alkeeni koordinoituu metalliin ja syntyy metallosyklobutaani-intermediaatti (**a**).¹³⁵ Tässä vaiheessa **a**:n tuottava poisto (productive cleavage) johtaa metateesiaktiivisen alkylideenikompleksin muodostumiseen (**b**). Tätä seuraava reaktio dieenin kaksoissidoksen kanssa tuottaa metallosyklobutaanirenkaan (**c**), josta seuraa polymeerin muodostuminen. Sykli jatkuu toisen dieenin koordinoitumisella tai polymeerin kasvattamisella, joiden jälkeen tapahtuu tuottava poisto (productive cleavage) ja etyleenin vapautuminen. Kaikki syklin vaiheet ovat tasapainoreaktioita, ja jotta reaktioista seuraa polymeroituminen, reaktio tehdään usein vakuuissa.



Kuva 45. ADMET-reaktion polymerointisykli.^{135,136}

Ensimmäiset α,ω -dieeneille tehdyt metateesi reaktioit tehtiin 1970-luvulla nitrosyyli (NO) molybdeen- ja volframiyhdisteillä, organoalumiinihalidien katalysoidessa, mutta tuotteena saatiin vain oligomeerejä huonoilla saannoilla.¹³⁷ Wagener ja Lindmark-Hamberg osoittivat 1980-luvun lopussa, että Lewisin happo-katalyytit aiheuttavat kilpailevia reaktioita, kuten ko-katalyytin aiheuttamaa alkeenien alkyloitumista sekä happokatalysoitua vinyyliin additioreaktiota.¹³⁸ Kun Schrock kumppaneineen kehitti reaktiiviset, neutraalit Mo-⁷ ja W-metateesikatalyytit⁵⁷, Wegenerin ryhmä kehitti ensimmäisen kvantitatiivisen metateesi polymeraatioreaktion¹³⁹ sekä ko-polymeraatioreaktion 1,5-heksadieenin ja 1,9-dekadieenin välillä (Kuva 46).¹⁴⁰ Nämä ensimmäiset ADMET-reaktiolla saadut korkean molekyylipainon polymeerit osoittivat, että ADMET-polymerointia voitiin hyödyntää useiden erilaisten polymeerien synteesissä erilaisiin käytännön sovelluksiin.¹³⁶



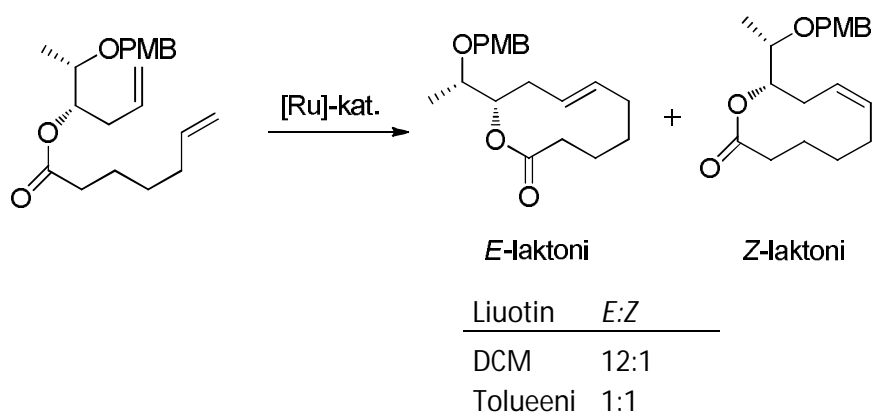
Kuva 46. ADMET-ko-polymeraatio.¹⁴⁰

Nykyisin ADMET-polymeraatiolla voidaan tehdä hyperhaaroittuneita polymeerejä, konjugoituneita polymeerejä, kuten polyasetyleenejä, ristiin linkitettyjä polymeerejä, metallipitoisia polymeerejä sekä polymeerejä uusiutuvista raaka-aineista.¹³⁵ Myös kiraalisia polymeerejä voidaan valmistaa ADMET-reaktiolla kiraalisista monomeereistä.¹³⁴

5. Olefiinimetateesiin vaikuttavia asioita

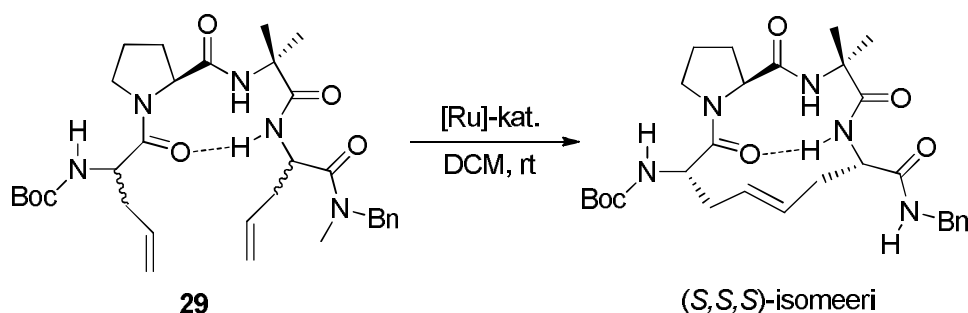
Kappaleessa käsitellään muutamia olefiinimetateesireaktioihin vaikuttavia yleisiä asioita laajasti tutkitun RCM-reaktion esimerkkien kautta. Muun muassa CM-reaktion selektiivisyydestä on kerrottu Connonin ja Blechertin vuonna 2003 julkaistusta artikkelista.⁹⁰ Liuottimen vaikutusta olefiinimetateesireaktioihin ei ole tutkittu kovin paljon vaan perinteisesti reaktiot tehdään dikloorimetaanissa. Kuitenkin joissain tapauksissa

liuottimella on vaikutus syntyvään stereokemiaan sekä saantoon. Esimerkiksi Kalesse *et al.*¹⁴¹ ovat tutkineet *E/Z*-selektiivisyyttä RCM-reaktiossa. Jäykkien 10-renkaisten laktonien syntetisointi RCM-reaktiolla tuotti toluenissa ja dikloorimetaanissa huomattavasti erilaiset *E/Z*-selektiivisyydet (Kuva 47).



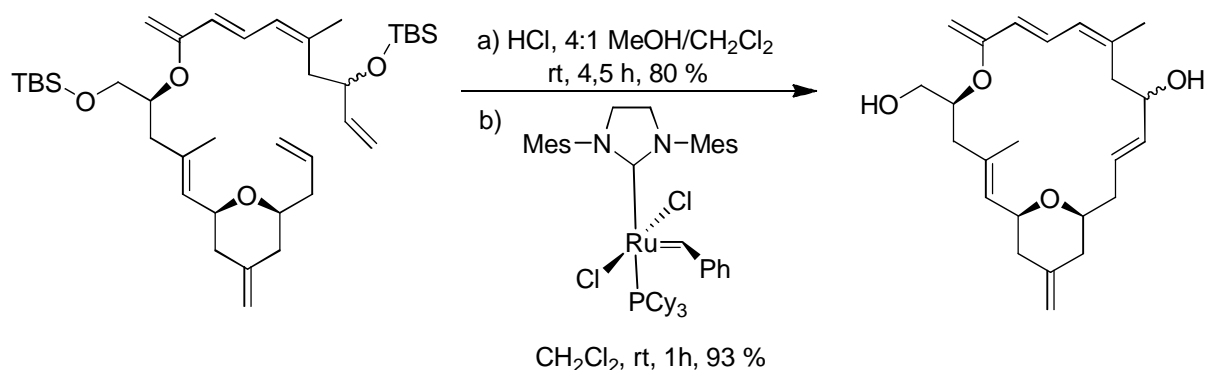
Kuva 47. Liuottimen vaikutus syntyvään stereokemiaan.¹⁴¹

Polaariset liuottimet häiritsevät molekyylin sisäistä ja molekyylien välistä vetysitoutumista. Poolittomia liuottimia käytettäessä vetysitoutumisen ansiosta molekyylit voivat järjestyä siten, että reaktiotuotteena saadaan vain tiettyä stereoisomeeriä. Esimerkiksi, peptidistä **29** muodostui syklinen tripeptidi RCM-reaktiolla, mutta vetysitoutumisen ansiosta neljästä mahdollisesta diastereomeeristä vain yksi (*S,S,S*)-isomeeri syklistoitui (Kuva 48).¹⁴² Suurien molekyylien kohdalla on myös mahdollista, että vetysitoutumisen takia syntetisoitava molekyyli järjestyy sellaiseen asentoon, että RCM-reaktio ei ole mahdollinen.



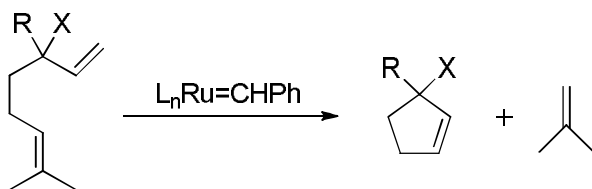
Kuva 48. Syklisen (*S,S,S*)-isomeerisen tripeptidin muodostuminen vetysidosten ansiosta.¹⁴²

Kuten monessa orgaanisessa reaktiossa, yhdisteessä olevat suojaryhmät voivat vaikuttaa reaktion kulkuun. Ding ja Jennings saivat (–)-tsampanoliidin (zampanolide) totaalisynteesissä (–)-daktylolidin ((–)-dactylolide) valmistuksessa RCM-reaktion onnistumaan ilman OH-ryhmien suojausta, kun TBS-suojatulla yhdisteellä tapahtui vain hajoamista lähtöaineiksi käytettäessä Grubbsin 2. sukupolven katalyyttiä (Kuva 49).¹⁴³



Kuva 49. (–)-daktylolidin valmistus RCM-reaktiolla.¹⁴³

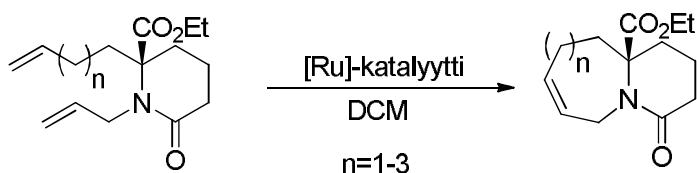
Allyylisessä asemassa olevilla substituentteilla voi olla vaikutusta RCM-reaktion reaktionopeuteen. Esimerkiksi Ulman ja Grubbs osoittivat tert-butyylityleenin olevan lähes inertti olefiinimetateesille steerisen esteen takia.¹⁴⁴ Toisaalta, kun allyylisessä asemassa on hydroksyyli ryhmä, reaktionopeus kasvaa. Hoey ja Zhao tutkivat artikkelissaan dieenien allyylisten substituenttien vaikutusta RCM-reaktioon.¹⁴⁵ Hydroksyyli ryhmä allyylisessä asemassa aktivoi RCM-reaktiota, kun taas allyylinen eetteri hidasti reaktionopeutta, kuten kuvassa 50 on esitetty.



Substituentti	Molekyyli				
	1	2	3	4	5
R	H	Me	Me	H	Me
X	OH	OH	H	OMe	OMe
Suhteellinen reaktionopeus	60	12	8	1	~0

Kuva 50. Allyylisen aseman substituentin vaikutus RCM-reaktion nopeuteen.¹⁴⁵

Perinteisin menetelmin on hyvin vaikea valmistaa 8-renkaita, ja myös RCM-reaktiolla se on haastavaa. Kuitenkin joskus RCM-prekursoreiden viereiset renkaat, kuten bentseeni, voivat toimia konformaation rajoittajina.²⁰ Tällöin tapahtuu di-olefiinisten substraattien konformationaalinen uudelleenjärjestyminen, mikä helpottaa RCM-reaktion tapahtumista. Laktamidin hyödyntämisestä RCM-reaktiossa on useita tutkimuksia, josta esimerkkinä Diedrichsin ja Westermannin 7–9 -osaisten bisyklisen laktamidien valmistaminen (Kuva 51).¹⁴⁶

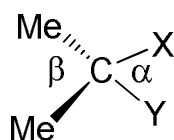


Kuva 51. Bisyklisen laktamidien valmistus.¹⁴⁶

5.1. *gem*-Dialkyyli-efekti (Thorpe–Ingold-efekti)

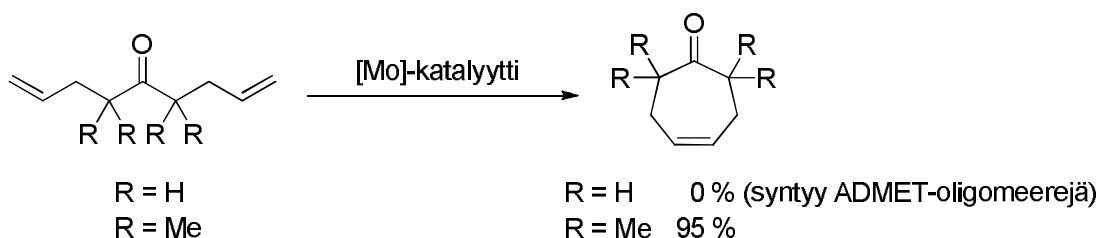
Syklisaation nopeuttamista, jossa kahteen reaktiiviseen keskukseen kytketyn hiilen hydroksyyliatomit on korvattu alkyyliryhmillä, kutsutaan *gem*-dialkyyli-efektiksi. Ensimmäisen selityksen tälle asialle keksivät Thorpe ja Ingold vuonna 1915,¹⁴⁷ jolloin he väittivät geminaalisten metyyliryhmien keskinäisen repulsion avonaisessa hiiliketjussa kasvatti sidoskulmaa β ja samalla pienentävän sidoskulmaa α (Kuva 52). Tämän ansiosta

substituentit X ja Y ovat lähempänä toisiaan, ja siten konformaatio edistää syklisaatiota. Tätä kutsutaan Thorpe–Ingold-efektiksi.^{147,148} Esimerkiksi sykloheksaanirenkaan viereisen renkaan muodostus on helpompaa ja stabiilisuus parempi, kun renkailla on yhteinen kvaternäärinen hiiliatomi.



Kuva 52. *gem*-dimetyyliryhmän vaikutus molekyylin sidoskulmiin, Thorpe–Ingold-efekti.^{147,148}

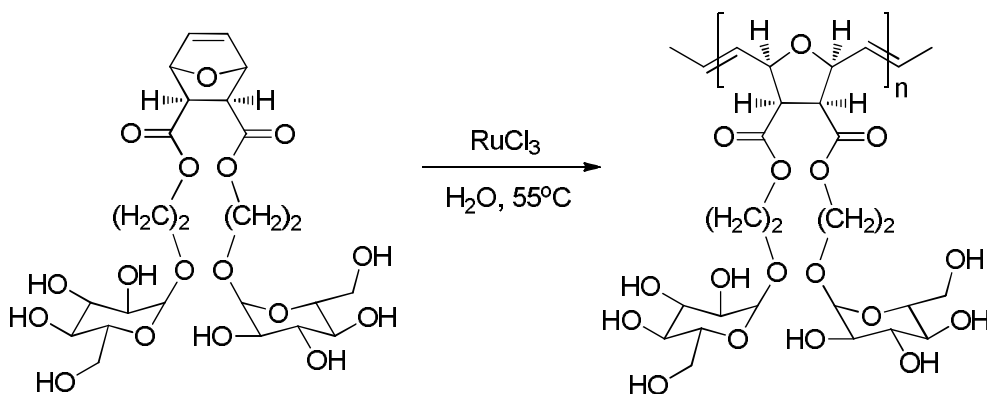
Konformationaalisesti joustavan substraatin syklisaatio on vaikeaa, mutta *gem*-dimetyyli- ja *N*-tosyyli-ryhmät edesauttavat tätä prosessia. Wagener *et al.*¹⁴⁹ on esittänyt *gem*-dimetyyliryhmän tärkeyden RCM-reaktiossa, kun ne ohjasivat dieeniä sopivaan konformaatioon reaktion onnistumiseksi (Kuva 53).



Kuva 53. *gem*-Dimetyyliryhmien vaikutus syntyviin tuotteisiin.¹⁴⁹

6. Metateesireaktiot vedessä

Veden käyttö olefiinimetateesireaktiossa tuli mahdolliseksi ilma- ja vesistabiilien rutenium-metateesikatalyyttien keksimisen jälkeen. Ensimmäinen onnistunut olefiinimetateesireaktio vedessä tehtiin ROMP-reaktiolla valmistettaessa neoglykopolymeerejä, joista yksi on esitetty kuvassa 54.¹⁵⁰



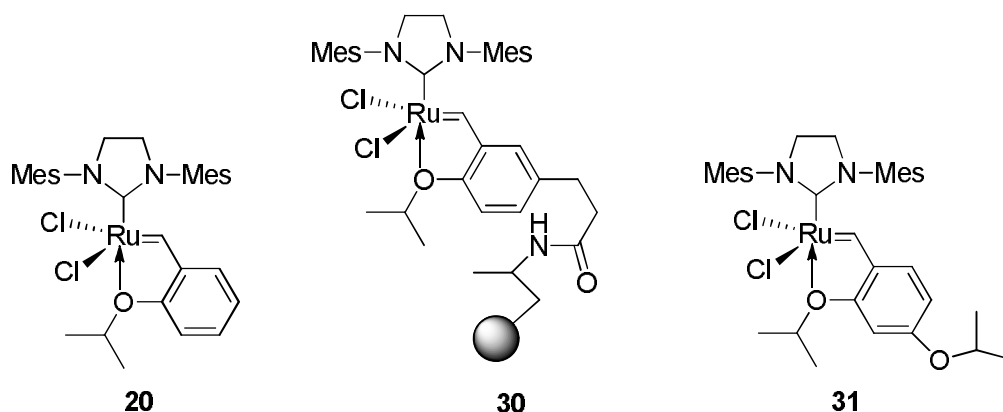
Kuva 54. Neoglykopolymeerin synteesi vedessä.¹⁵⁰

Vesipitoisia ROMP- ja CM-reaktiota on käytetty onnistuneesti polaaristen, biologisesti aktiivisten yhdisteiden, kuten oligopeptidien, polymeeristen hiilihydraattien, potentiaalisten syöpälääkkeiden ja antibioottien, valmistamiseen. RCM-reaktioita on tehty myös yhdessä veteen liukenemattomien katalyyttien kanssa vesiemulsioissa sekä hyödyntäen vesiliukoisia katalyyttejä, joilla on polaarinen häntä. Muutamia ongelmia metateesireaktiolle vedessä on vielä: katalyyttiä sisältävän vesifaasin kierrättäminen sekä *E/Z*-selektiivisyyden kontrollointi. Kaiken kaikkiaan vesiympäristössä tehtäville reaktioille on kova tarve, koska ympäristöystävällisiä katalyyttisiä prosesseja tarvitaan enenevissä määrin, ja olefiinimetateesireaktioita on mahdollista suorittaa näissä olosuhteissa.¹⁵¹

6.1. Metateesi homogeenisessa vesiliuoksessa

Homogeenisissä vesiliuoksissa tehtävät olefiinimetateesireaktiot vaativat veteen sekoittuvan keraliuttimen käytön, jotta katalyytti ja substraatit saadaan liukoiseen muotoon. Kuitenkin, veteen liukenemattomien metateesikatalyyttien käyttö homogeenisissä vesiliuoksissa on rajattua. Connor ja Blechert ovat tutkineet olefiinimetateesireaktiota metanolissa ja vedessä: 2. polven Hoveydan ja Grubbsin katalyyttiä **20** käytettäessä he saivat RCM-reaktion onnistumaan, tosin huonoilla saannoilla, α,ω -heptadieeneille metanolissa ja polymeeriin kiinnitetyllä ruteniumkatalyytillä **30** reaktio onnistui myös vedessä.¹⁵² Hieman myöhemmin he löysivät hyvän katalyytin **31** alkeenien RCM-reaktiolle, joka toimi sekä metanolissa, DMF:ssä että niiden vesiseoksissa.¹⁵³ Katalyytti toimi myös jossain määrin homo-allyylisille alkoholeille CM-reaktiossa. Raines *et al.*¹⁵⁴

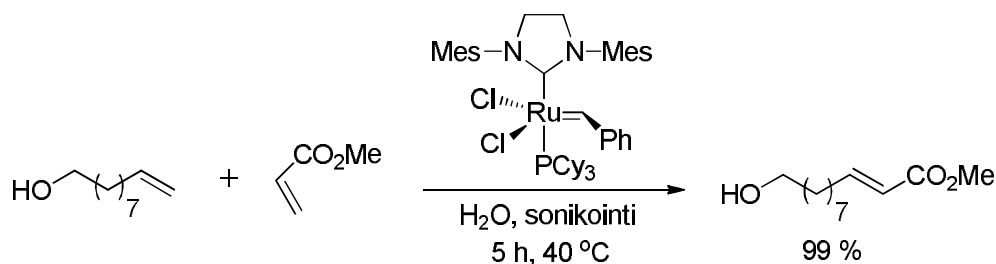
tutkivat rutenium-katalyyttien käyttöä homogeenisissä vesiliuoksissa: Katalyyttiä **20** käytettäessä he onnistuivat useiden eri dieenien RCM-reaktioissa, kun liuottimena käytettiin vesi-dimetoksietaani (DME)- tai vesi-asetoni-seoksia. Katalyytit on esitetty kuvassa 55.



Kuva 55. Katalyyttinen RCM-reaktio metanolissa ja vedessä

6.2. Metateesi heterogeenisissä vettä sisältävissä seoksissa

Heterogeenisessä vettä sisältävässä mediassa tehtävät olefiinimetateesireaktiot voidaan jakaa reaktioihin veden kanssa ja vesiemulsioihin. Blechert *et al.*¹⁵³ huomasivat RCM-reaktion tehokkuuden laskevan jyrkästi, kun veden määrää keraliuottimena kasvatettiin metanolin tai DMF:n kanssa. Kuitenkin, kun veden määrä oli yli 50 %, jolloin substraatti ei enää ollut veteen liukoinen, niin reaktion tehokkuus taas kasvoi rajusti. Tämä esimerkki osoittaa, että homogeeninen katalyysi tapahtuu nestemäisessä substraatissa eikä vesiliuoksessa, eikä siihen välttämättä tarvita surfaktantteja. Grela *et al.*¹⁵⁵ tutkivat RCM-, CM- ja enyynireaktioita vedessä käyttäen veteen liukenemattomia Grubbsin Ru-katalyyttejä. Akustisen emulsifoinnin eli ultrasonikoinnin avulla saatiin hyviä tuloksia kaikissa reaktiotyypeissä. CM-reaktiot elektroniköyhän reaktiolähtöaineen kanssa ovat usein haastavia, ja erittäin harvinaisia vesimediassa¹⁵² tuottaen huonoja saantoja ja selektiivisyyttä, mutta sonikoinnin avulla tämäntyyppisissä reaktioissa on onnistuttu (Kuva 56).¹⁵⁵



Kuva 56. Esimerkki CM-reaktiosta vedessä sonikoinnilla elektroniköyhän alkeenin ollessa lähtöaineena.¹⁵⁵

Emulsiopolymerointi on hyvin tunnettu ja paljon käytetty reaktio polymeerien valmistukseen käytännöllisissä ja ympäristöystävällisissä reaktioissa. Metateesireaktioiden tekeminen vedessä on tullut mahdolliseksi 1990-luvun puolivälistä Grubbsin 1. ja 2. polven katalyyttien kehityksen myötä.¹⁵⁶ Grubbs kumppaneineen hyödynsi 1. polven Ru-katalyyttiä ROMP-reaktiossa hydrofobisille ja hydrofiilisille norborneeneille vedessä. Koska katalyytti ei ole liukoinen veteen, se liuotettiin ensin pieneen määrään orgaanista liuotinta, jonka jälkeen se lisättiin reaktioliuokseen. Dodekyylitrimetyyliammoniumbromidi (DTAB) toimi emulsifaattorina, mutta tuotteen molekyylipaino oli pienempi, kun polymerointi tehtiin emulsiossa suhteessa liuoksessa tai suspensiossa tehtyyn reaktioon; polydispersiteetti-indeksi (PDI) eli moolimassajakauma oli kuitenkin sama ja hyvin pieni, eli syntyneet polymeerit olivat lähes samankokoisia. Useat muutkin ryhmät tekivät tämän jälkeen tutkimusta norborneeneille vesiemulsioissa eri surfaktantteja käyttäen.

Vesiemulsioita on käytetty menestyksekkäästi myös RCM- ja CM-reaktioissa. Vuonna 2002 Davis ja Sinou huomasivat Grubbsin katalyytin $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_2(\text{CHPh})$ toimivan RCM-reaktiossa sekä surfaktanttien kanssa että ilman niitä, vaikka lähtöaineet eikä katalyytti liuenneet veteen.¹⁵⁷ Nicolaou *et al.*¹⁵⁸ hyödynsivät heterogeenistä vesipitoista CM-reaktiota ligatointimetodina vancomysiini-dimeerien kirjastojen valmistuksessa. Vuonna 2008 Lipshutz *et al.*¹⁵⁹ tekivät kattavan tutkimuksen epäsymmetristen alkeenien ristikkäismetateesistä vedessä hyödyntäen kaupallisesti saatavilla olevia katalyyttejä, veteen liukenemattomia substraatteja ja reaktiolämpönä huoneenlämpöä. Reaktioiden tehokkuus oli hyvä ja tuotteilla oli korkea *E*-selektiivisyys. Kuvassa 57 on esitelty esimerkki reaktiosta.

7. Yhteenveto

Olefiinimetateesin kehittyminen käytännölliseksi menetelmäksi orgaaniselle syntetiikalle on seurausta orgaanisen, organometalli- ja polymeerikemian toimivasta yhteistyöstä.⁸⁹ Olefiinimetateesi on nopeasti noussut yhdeksi käytetyimmistä menetelmistä orgaanisessa synteesissä. Katalyyttien kehitys on olennainen osa olefiinimetateesiä. Metalleista rutenium ja molybdeeni ovat osoittautuneet kaikkein tehokkaimmiksi ja monipuolisimmiksi alkeenien metateesikatalyyteiksi. Ruteniumkatalyytit ovat yleisesti stabiilimpia ja kestävät hyvin ilmankosteutta ja vettä, minkä vuoksi ne ovat hyvin suosittuja olefiinimetateesireaktioissa käytettäviä katalyyttejä. Molybdeenikatalyytit taas soveltuvat monipuolisemmin erilaisiin reaktioihin.^{55,79}

Olefiinimetateesin reaktiotyypit jaetaan usein viiteen kategoriaan,¹² joista ristikkäismetateesissä tapahtuu nimensä mukaisesti metateesireaktio ristiin kahden alkeenin välillä.⁶ Toinen reaktiotyyppi on renkaan sulkeutumismetateesi, jossa eripituisten dieenien syklistoituessa syntyy sykloalkeeneja.¹¹ Olefiinimetateesireaktio on erittäin hyödyllinen luonnonainesynteesissä muodostettaessa isoja renkasrakenteita, joiden valmistus on ollut ennen hyvin vaikeaa. Renkaan avautumis-ristikkäismetateesissä tapahtuu ensin renkaan avautuminen ja sitten ristiin reagoiminen. Tässä haasteena on oikeiden olosuhteiden luominen, jotta ei tapahtuisi vain ristikkäismetateesiä toisen lähtöaineen molekyylien kesken eikä myöskään polymeraatiota. Olefiinimetateesin polymerointireaktioita on kaksi: renkaan avautumismetateesipolymeraatio¹²¹ ja asyklinen dieenimetateesipolymeraatio¹³⁴. ROMP-reaktiossa syklinen yhdiste avautuu ja muodostuu polymeeri usein hyvin kapealla molekyyllipainojakaumalla. ROMP-reaktiolla voidaan valmistaa myös ko-polymeerejä. ADMET-polymerointi tehdään α,ω -dieeneille, jolloin tuotteena saadaan lineaarisia polyetyleenirungon sisältäviä korkea moolimassaisia polymeerejä. Reaktio tapahtuu lähes kvantitatiivisesti ja sitä käytetään paljon teollisuudessa.

Olefiinimetateesireaktio voidaan luokitella vihreän kemian reaktioksi verrattuna moniin muihin orgaanisen kemian reaktioihin, koska tarvittavat katalyytit toimivat reaktioissa hyvin pieninä määrinä ja reaktioita pystytään tekemään joko ilman liuotinta tai

ympäristöystävällisissä liuottimissa, kuten vedessä.¹⁵¹ Olefiinimetateesilla voidaan usein lyhentää synteesireittejä. Sillä onkin tärkeä rooli lääke- ja luonnonaineiden synteseissä, sekä teollisuudessa, mm. muovien valmistamisessa.^{39,105,158} Se on myös paljon käytetty reaktio totaalisynteseissä.¹⁶⁰

Olefiinimetateesista on tullut muutamassa vuosikymmenessä yksi käytetyimmistä orgaanisista reaktioista. Olefiinimetateesiin vaikuttavat useat eri asiat katalyytin valinnan ja siihen liitettyjen ligandien lisäksi. Liuottimen polaarisuus ja vetysitoutuminen voivat vaikuttaa reaktion etenemiseen, ja siihen millä stereokemialla olefiinimetateesituotteet syntyvät. Alkeenien sivuryhmät määrittävät osittain katalyytin valinnan ja niillä voi olla vaikutus myös tuotteiden muodostumiseen. Olefiinimetateesi on suhteellisen uusi reaktio, ja sen tutkimuksessa on vielä paljon tekemistä. Lähitulevaisuudessa olefiinimetateesi-reaktioiden *E/Z*-selektiivisyyttä opitaan varmasti kontrolloimaan paremmin, sekä katalyyttien tehokkuutta ja sietokykyä funktionaalisia ryhmiä ja liuottimia kohtaan saadaan parannettua. Olefiinimetateesista on varmasti tulevaisuudessa enenevissä määrin hyötyä luonnonaineiden totaalisynteseissä ja orgaanisessa kemiassa olefiinimetateesi-reaktioiden avulla päästään vielä ympäristöystävällisempiin synteesireitteihin.

II. Kokeellinen osio (jatko- ja erikoistyö –raportti)

Kiraalisten polymeerien valmistus diffuusioerotteiseen NMR-spektroskopian sovellukseen

8. Johdanto

Kiraalisia polymeerejä voidaan käyttää useissa eri sovelluksissa, kuten elektroluminesenssissä, epälineaarisessa optiikassa, kiraalisissa sensoreissa sekä asymmetrisissä katalyysireaktioissa.¹⁶¹ Orgaanisia kiraalisia ja akiraalisia polymeeritukia (polymersupport) käytetään synteeseihin sekä reagenssien ja katalyyttien immobilisaatioon, jolloin tuote saadaan erotettua muista reagensseista ilman suurempia puhdistustoimenpiteitä.¹⁶² Asymmetrisiä reaktioita tehdessä kiraalisia polymeerejä käytetään usein katalyytteinä. Esimerkiksi Degni *et al.*¹⁶³ ja Arakawa *et al.*¹⁶⁴ hyödynsivät tutkimuksissaan kiraalisia polymeerejä aromaattisten ketonien enantioselektiivisessä pelkistyksessä sekundäärisiksi alkoholeiksi. Nelson *et al.*¹⁶⁵ valmistivat kationisia polytiofeenejä enantiomeerisellä substituentilla, joita he käyttivät konformaatio-sensitiivisissä optisissa probeissa havaitsemaan synteettisen peptidin pH:sta johtuvia konformaatiomuutoksia.

Tässä työssä tarkoituksena oli käyttää syntetisoituja kiraalisia polymeerejä sovelluksessa, jossa hyödynnetään ydinmagneettista resonanssispektroskopiaa (NMR) pienten molekyylien enantiomeerien erotuksessa. Ydinmagneettisessa resonanssispektroskopiassa diffuusioerotteisilla (DOSY) mittauksilla saadaan tietoa molekyylien liike-tilasta ja siten myös niiden koosta. DOSY-spektroskopia erottaa eri molekyylien NMR-signaalit diffuusiovakion perusteella.¹⁶⁶ Tutkittavassa näytteessä yhdisteiden liikenopeus on kääntäen verrannollinen niiden kokoon tai tarkemmin hydrodynaamiseen säteeseen, minkä vuoksi makromolekyylien diffuusionopeus on hyvin hidas. Polymeeriavusteista DOSYä on käytetty seosanalytiikassa erottamaan samankokoisten molekyylien spektrejä toisistaan.¹⁶⁷ Kun tutkittavan näytteen kahdella yhdisteellä on erilaiset polaarisuudet, ne vuorovaikuttavat NMR-näytteeseen lisätyn polymeerin kanssa eri tavoin: polymeerin kanssa vuorovaikuttavien yhdisteiden liikenopeus hidastuu, jolloin seosnäytteen yhdisteiden spektrit saadaan erotettua toisistaan.

Pro Gradun kokeellisessa osiossa valmistettiin kiraalisia polymeerejä useilla eri menetelmillä diffuusioerotteiseen NMR-spektroskopian sovellukseen, jossa raseemisesta seoksesta saataisiin kiraalisen polymeerin avulla erotettua sen eri enantiomeerit. Tällöin kiraalinen polymeeri vuorovaikuttaisi toisen enantiomeerin kanssa enemmän kuin toisen, jolloin raseemisen seoksen enantiomeerit saataisiin näkymään eri kohdissa DOSY NMR-spektrissä. Sovelluksesta olisi hyötyä esimerkiksi silloin, kun halutaan selvittää, onko syntetisoitu lopputuote *S*- vai *R*-isomeeriä, mikäli tiedetään, miten kumpikin isomeeri sijoittuu DOSY-spektrissä. Myös raseemisen seoksen *S*- ja *R*-isomeerien osuudet voitaisiin kenties selvittää intensiteettejä vertaamalla.

Polyamidit syntetisoitiin käyttäen Suzuki-polymerointia, jossa ristikytkeäreaktiolla palladiumkatalyyttiä hyödyntäen liitettiin organoboorikomponentti ja orgaaninen halidi yhteen.¹⁶⁸ Polyeteenit valmistettiin radikaalipolymeroinnilla, AIBN:n toimiessa initiaattorina.¹⁶⁹ Tällä menetelmällä tehtiin myös kopolymerointi, jonka polymeerissä oli kahta eri rakenneyksikköä satunnaisessa järjestyksessä.¹⁷⁰ Kiraalinen olefiinipolymeeri valmistettiin renkaan avautumismetateesi polymeraatioreaktiolla, jossa renkaan kaksoissidos aukeaa ja muodostuu uusi kaksoissidos viereisen molekyylin kanssa.³ Reaktiossa käytettiin Rutenium-pohjaista 3. sukupolven Grubbsin katalyyttiä.⁸² Lopuksi vielä selluloosaan liitettiin erilaisia kiraalisia yksiköitä sisältäviä isosyanaatteja, jolloin muodostui selluloosakarbamaattijohdoksia.¹⁷¹ Näiden oletettiin Okamoto *et al.*¹⁷² tutkimuksen perusteella vuorovaikuttavan raseemisten monomeerien kanssa NMR:ssä erottaen enantiomeerit toisistaan.

Kun polymeerit saatiin valmistettua, niiden liukoisuus kloroformiin testattiin, koska metodin haluttiin toimivan NMR:ssä yleisimmin käytetyssä liuottimessa ja liottimessa, joka vuorovaikuttaisi vain heikosti kiraalisen polymeerin ja raseemisten monomeerien kanssa. Mikäli polymeeri liukeni kloroformiin, sen vuorovaikutus muutamien eri raseemisten seosten kanssa testattiin DOSY NMR-spektroskopian sovelluksessa.

9. Yleiset kokeelliset menetelmät

Reaktioissa käytetyt reagenssit tilattiin Sigma Aldrichilta tai Merckiltä. Liuottimina reaktioissa käytetyt tionyylikloridi, dikloorimetaani (DCM), tetrahydrofuraani (THF) sekä tolueni tislattiin kuiviksi, ja pyridiini kuivattiin KOH-rakeiden päällä. THF:sta, tolueenista ja dimetyyliformamidista (DMF:sta) poistettiin happi kuplittamalla niitä argonilla. Reaktiot suoritettiin pääosin argonkaasun alla. Monomeerien reaktioita seurattiin ohutkerroskromatografian avulla (TLC, Merck). Ylöstyöskentely tehtiin lisäämällä liuotinta reaktionseoksen sekaan, uuttamalla se vedellä ja kylläisellä NaCl-vesiliuoksella. Orgaaninen faasi kuivattiin MgSO_4 - tai Na_2SO_4 -kuivausaineella, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Osa reaktioista lopetettiin suoraan haihduttamalla reaktioliuotin kuiviin, ja puhdistamalla tuote muulla tavoin.

Monomeerit puhdistettiin uudelleenkiteyttämällä tolueenista tai metanolista, tai Flash-kromatografian avulla käyttäen Merck 60 -silikageeliä stationäärifaasina ja erisuhteisia orgaanisia liuotinseoksia liikkuvana faasina. Myös triturointia käytettiin yhtenä puhdistusmenetelmänä.

Polymeerit puhdistettiin joko saostamalla ne metanolista kaksi kertaa tai dialysoimalla dioksaanissa. Dialyysoinnit tehtiin Orange Scientificin Cellu Sep T2 6000 – 8000 MW -dialyysiputkia käyttäen. Myös liuotusta eri liuottimiin (asetoni– H_2O -liuos tai kloroformi), sakan erotusta, ja nestefaasin haihdutusta käytettiin polymeerien puhdistuksessa. Selluloosapolymeerit puhdistettiin saostaamalla ne metanoliin. Ne, jotka liukenivat kloroformiin, liuotettiin siihen, ja saostettiin lisäämällä kloroformiliuos suureen määrään metanolia.

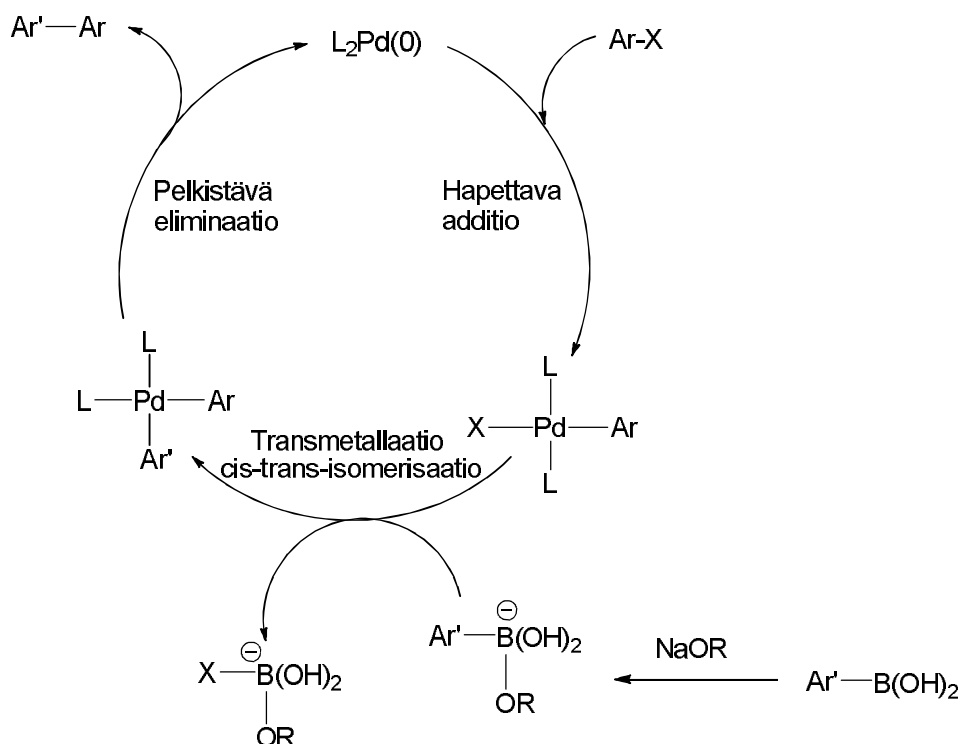
Kaikki NMR-spektrit (ydinmagneettiset resonanssispektrit) mitattiin 27 °C lämpötilassa käyttäen Varian Mercury Plus 300 (^1H -resonanssitaajuus 300 MHz) tai Varian Unity INOVA 500 (^1H -resonanssitaajuus 500 MHz) NMR-spektrometriä. Varian Unity INOVA 500 oli varustettu aktiivisuojatulla 5 mm z-gradientti, kolmoisresonanssinäyteyksiköllä (^1H , ^{13}C , ^{15}N) ja Perfoma I gradienttipulssivahvistimella. Tällä kokoonpanolla oli mahdollista tuottaa maksimiampplitudiltaan 20 G/cm z-gradienttipulsseja. DOSY-kokeissa (diffuusioerotteissa spektroskopiassa) käytettiin muokattua BPPSTE-pulssisarjaa (Bipolar

Pulse Pair Stimulated Echo),^{167,173} missä alkuperäiseen BPPSTE-pulssisarjaan oli lisätty CPMG-pulssijonoon (Carr-Purcell-Meiboom-Gill)^{174,175} perustuva T_2 -filtteri edeltämään keräysaikaa.

1D (^1H ja ^{13}C) NMR-spektrien prosessointi tehtiin MestReNovan versiolla 8.0.2-11021 ja DOSY NMR-spektrit (2D) prosessoitiin INOVA 500 NMR-spektrometrilla (^1H -resonanssitaajuus 500 MHz). Kokeellisen osion reaktioyhtälöt ja osa kuvista piirrettiin ChemDraw Ultran versiolla 12, osa kuvista piirrettiin Microsoft PowerPoint 2007 -versiolla.

10. Kiraaliset polyamidit

Kiraalisten polyamidien monomeerit valmistettiin amiinista ja karboksyylihaposta tai happokloridista emäksen läsnäollessa, sekä käyttäen tarvittaessa kytkentäreagensseja ja apuaineita. Polymerointi tehtiin Suzuki-reaktiolla, joka perustuu siirtymämetallin käyttöön katalyyttinä ristikytkeäreaktiossa organobooriyhdisteiden ja orgaanisten halidien tai triflaattien kanssa.^{168,176} Suzuki-reaktio tapahtuu emäksen läsnäollessa muodostaen konjugoituneita alkadieenejä ja alkenyyylejä stereo- ja regioselektiivisesti yleensä hyvillä saannoilla.^{177,178} Ristikytkeäreaktioissa käytetään usein palladiumkomplekseja niiden antaman paremman saannon vuoksi nikkelikomplekseihin varrattuna.^{168,179} Ne eivät ole myöskään yhtä herkkiä ja reaktiivisia kuin nikkelikatalyytit. Kuvassa 58 on esitetty palladiumsykli.

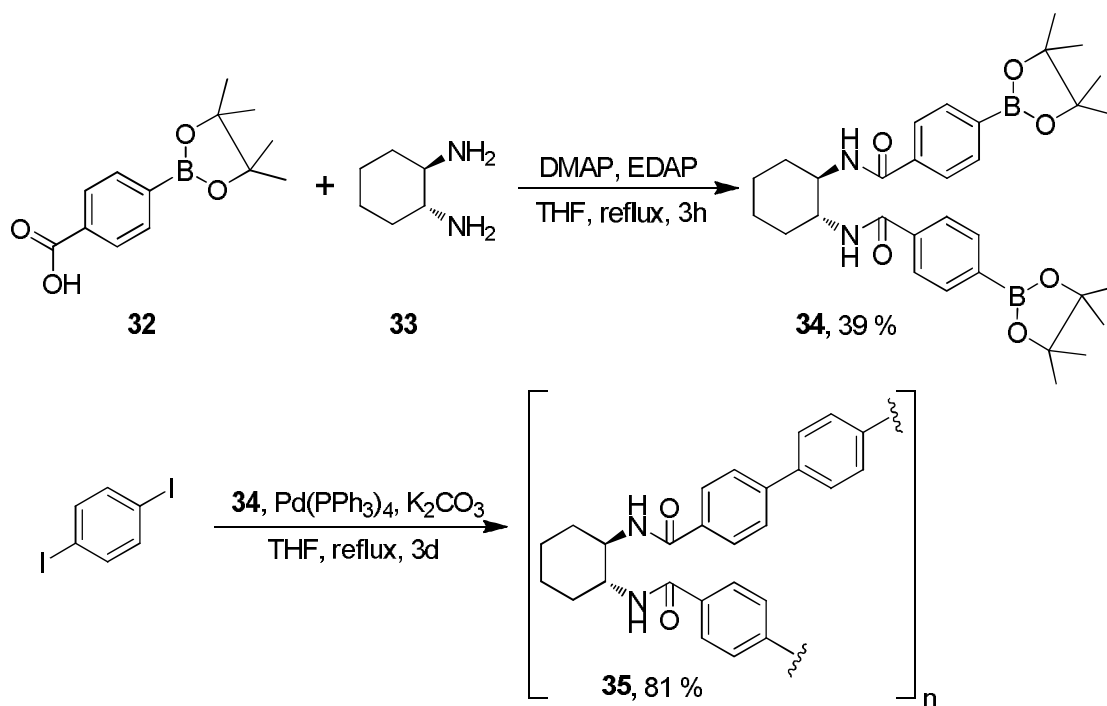


Kuva 58. Palladium-sykli.^{176,180}

Työssä valmistettiin kolme erilaista kiraalista amidiyhdistettä kahdesta erilaisesta kiraalisesta yksiköstä: (*1R,2R*)-1,2-diaminosykloheksaanista ja (*2R,3R*)-tartarihaposta. Syntetisoidut amidiyhdisteet polymeroitii Suzuki-menetelmällä palladiumkatalyytin avulla käyttäen emäskatalyyttinä kaliumkarbonaattia.

10.1. (*1R,2R*)-1,2-Diaminosykloheksaanijohdokset

Kiraaliseen (*1R,2R*)-1,2-diaminosykloheksaaniin perustuvia polymeerejä valmistettiin varioiden reagensseja ja lähtöaineita saaden tuotteena hieman toisiaan varioivat polymeerit. Kuvassa 59 on esitetty 4-(4,4,5,5-tetrametyyli-1,3,2-dioksaborolaani-2-yyli)bentsoehapon (**32**) ja (*1R,2R*)-(-)-1,2-diaminosykloheksaanin (**33**) välinen reaktio, sekä tuotteen polymerointireaktio 1,4-dijodibentseenin kanssa.



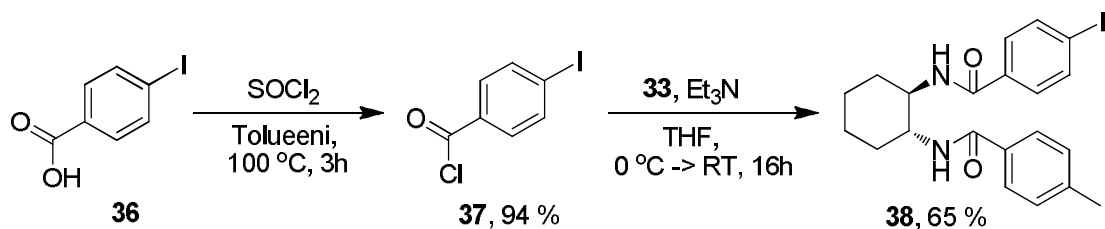
Kuva 59. Poly-(fenyyli-*alt*-34) synteesi.

***N,N*-((1*R*,2*R*)-1,2-Sykloheksaanidiyyli)bis(4-(4,4,5,5-tetrametyyli-1,3,2-dioksaborolan-2-yyli)bentsamidi) (34)**^{181,182}: Reaktio-olosuhteiden (lämpötilan, liuottimen, reaktioajan ja puhdistuksen) optimoinnin jälkeen **32** (3,51 g, 14 mmol), 1-etyyli-3-(3-dimetyyliaminopropyli)karbodi-imidi (EDAP, 3,25 g, 17 mmol) ja 4-dimetyyliaminopyridiini (4-DMAP, 0,10 g, 0,82 mmol) punnittiin argonoituun kolviin. Lisättiin 70 ml argonilla kuplitettua tetrahydrofuraania (THF). Refluksoitiin puoli tuntia, jonka jälkeen lisättiin **33** (0,81 g, 7 mmol). Kolmen tunnin refluksoinnin jälkeen reaktio lopetettiin haihduttamalla suurin osa THF:sta pois. Tuotteeseen lisättiin etyyliasetaattia (EtOAc) ja orgaaninen faasi uutettiin vedellä ja kylläisellä NaCl-liuoksella. Tuote kuivattiin Na₂SO₄-suolalla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Tuote (**34**, 3,10 g, 39 %) puhdistettiin uudelleenkiteyttämällä se tolueenista. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.80 (d, *J* = 5 Hz, 4H), 7.70 (d, *J* = 5 Hz, 4H), 6.75 (d, *J* = 5 Hz, 2H (vaihtuvat)), 4.00 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.43 (m, 4H), 1.34 (s, 24H). Spektri liitteen 1 sivulla 1, kuvassa I.

Poly-(fenyyli-*alt*-34) (35)^{183,184}: Lisättiin **34** (0,80 g, 1,4 mmol), 1,4-dijodibentseeni (0,46 g, 1,4 mmol) ja Pd(PPh₃)₄-katalyytti (0,16 g, 0,14 mmol) THF:n joukkoon (20 ml). Lisättiin K₂CO₃ (0,38 g, 2,8 mmol) pienessä määrässä vettä reaktioseokseen. Refluksoitiin

3d argonin alla. Reaktio lopetettiin haihduttamalla suurin osa THF:sta pois. Seokseen lisättiin EtOAc ja uutettiin orgaaninen faasi vedellä ja kylläisellä NaCl-liuoksella. Tuote kuivattiin Na₂SO₄-suolalla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Polymeeri puhdistettiin liuottamalla se pieneen määrään asetoniin ja lisäämällä liuos veteen. Koska tuote ei saostunut, haihdutettiin osa nesteestä pois, jolloin tuote (**35**, 0,45 g, 81 %) saostui ja se suodatettiin. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.80-7.44 (br), 7.41, 3.72, 3.64, 2.36, 2.25, 1.69, 1.33-1.26, 0.88. ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 188.45, 139.54, 102.33, 70.74, 31.80, 22.87, 14.33. Spektrit liitteen 1 sivuilla 1 ja 2.

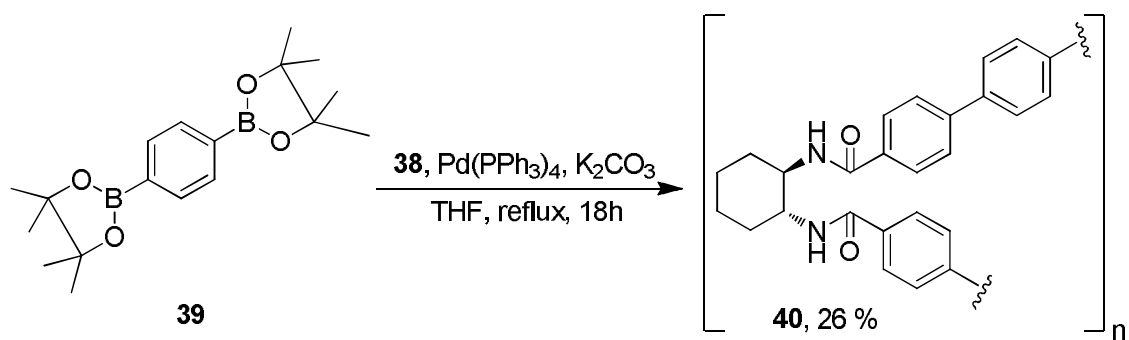
Kuvassa 60 on esitetty 4-jodibentsoehapon (**36**) happokloridin muodostus (**37**) sekä sen reaktio edelleen (1*R*,2*R*)-1,2-diaminosykloheksaanin (**33**), jossa muodostuu polymerointireaktion monomeeri (**38**). Kuvissa 61 ja 62 on esitetty polymerointireaktiot kiraalisen lähtöaineen (**38**) reagoidessa kahden eri boorihapon esterin (**39**, **41**) kanssa. Kuvan 61 polymeeri (**40**) on sama kuin kuvan 59 polymeeri (**35**), mutta valmistettu eri lähtöaineista. Alla on kuvattu tarkemmin reaktioiden eri vaiheet ja tuotteiden valmistus.



Kuva 60. *N,N'*-((1*R*,2*R*)-Sykloheksaani-1,2-diiyli)bis(4-jodibensamidin) synteesi.

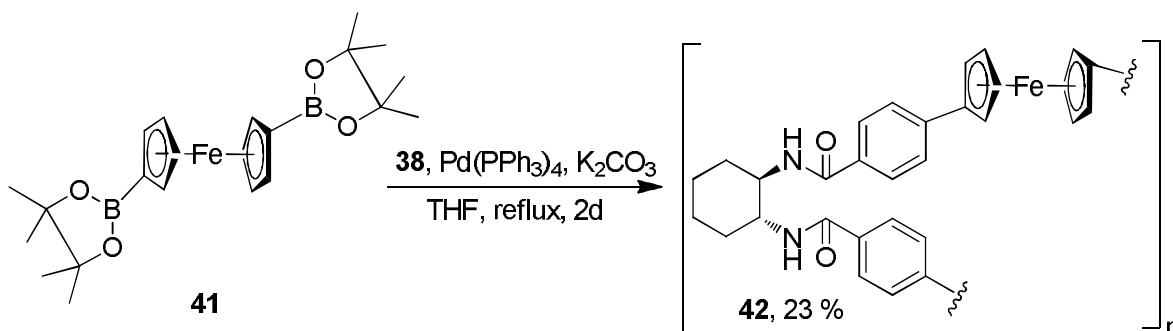
4-Jodibentsyylikloridi (37)^{185,186,187}: Reaktiota yritettiin ensin suoraan 4-jodibentsoehapolla (**36**) ja 1,2-diaminosykloheksaanilla (**33**), mutta koska reaktion saanto oli vain 12 %, tehtiin haposta ensin happokloridi, jonka jälkeen sen annettiin reagoida amiinin kanssa. Happokloridi valmistettiin lisäämällä **36** (2,50 g, 1,0 mmol) tislatus tionylikloridin (SOCl₂, 14,6 ml, 20 mmol) ja tislatus tolueenin (150 ml) sekaan. Sekoitettiin 100 °C:ssa argonin alla 3 h, jonka jälkeen neste haihdutettiin pois. Tuote (**37**, 2,50 g, 94 %) karakterisoitiin NMR:lla. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.90 (d, *J* = 15 Hz, 2H), 7.81 (d, *J* = 15 Hz, 2H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 168.22, 138.63, 132.93, 132.58, 104.46. Spektrit liitteen 1 sivuilla 2 ja 3.

***N,N*-((1*R*,2*R*)-1,2-Sykloheksaanidiyyli)bis(4-jodibensamidi) (38)¹⁸¹:** Trietyyliamiini (Et₃N, 1,45 ml, 10 mmol) lisättiin jäähauteessa olevan 4-jodibentsoylikloridin (**37**, 2,50 g, 9,4 mmol) ja tislatus argonissa kuplitetun THF:n (40 ml) sekaan. Sekoitettiin 10 minuuttia 0 °C lämpötilassa, jonka jälkeen **33** (0,54 g, 4,7 mmol) lisättiin reaktioseokseen pienessä määrässä THF:a. Sekoitettiin 16 h huoneenlämmössä, jonka jälkeen reaktio lopetettiin suodattamalla sakka. Nestefaasiin lisättiin EtOAc ja se uutettiin vedellä ja kylläisellä NaCl-liuoksella, kuivattiin MgSO₄:lla ja haihdutettiin kuiviin. Tuote (**38**, 1,75 g, 65 %) uudelleenkitytettiin metanolista. ¹H NMR (DMSO, 500 MHz): δ 8.30 (d, *J* = 5 Hz, 2H (vaihtuvat)), 7.78 (d, *J* = 5 Hz, 4H), 7.48 (d, *J* = 5 Hz, 4H), 3.90 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.28 (m, 2H). ¹³C NMR (DMSO, 75 MHz): δ 165.77, 137.12, 134.48, 129.27, 98.54, 53.08, 31.65, 24.82. Spektrit liitteen 1 sivuilla 3 ja 4.



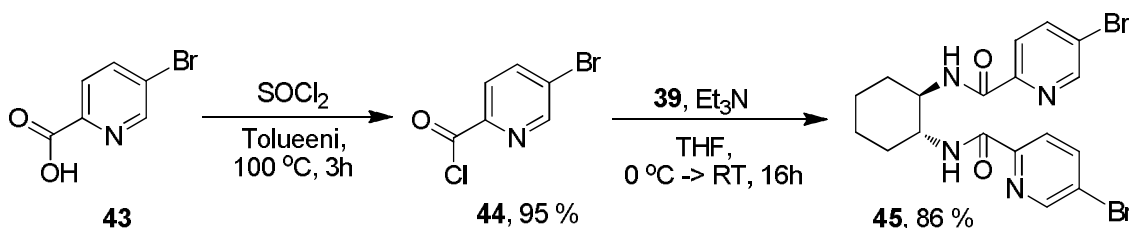
Kuva 61. *Poly*-(fenyyli-*alt*-**34**) synteesi.

***Poly*-(fenyyli-*alt*-**34**) (40, sama tuote kuin 35)^{183,184}:** Lisättiin **38** (0,50 g, 0,87 mmol), 2,2'-(1,4-fenyleeni)bis[4,4,5,5-tetrametyyli]-1,3,2-dioksaborolaani (**39**, 0,29 g, 0,87 mmol) ja Pd(PPh₃)₄-katalyytti (0,10 g, 0,087 mmol) argonilla kuplitetun THF:a (25 ml) joukkoon. Lisättiin K₂CO₃ (0,24 g, 1,7 mmol) pienessä määrässä argonilla kuplitettua vettä reaktion emäskatalyytiksi. Refluksoitiin 18 h argonin alla, jonka jälkeen reaktio lopetettiin haihduttamalla suurin osa THF:sta pois. Seokseen lisättiin EtOAc ja uutettiin orgaaninen faasi vedellä ja kylläisellä NaCl-liuoksella. Tuote (**40**, 0,09 g, 26 %) kuivattiin Na₂SO₄:lla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Tuote karakterisoitiin NMR:lla (ks. tuote **35**).



Kuva 62. *Poly*-(ferroseeni-*alt*-**34**) synteesi.

***Poly*-(ferroseeni-*alt*-**34**) (42)**^{183,184}: Punnittiin **38** (0,50 g, 0,87 mmol), 1,1'-ferroseenidiboorihapon bis(pinakoli)esteri (**41**, 0,38 g, 0,87 mmol) ja Pd(PPh₃)₄-katalyytti (0,10 g, 0,087 mmol) argonkaasulla suojattuun kolviin. Lisättiin 20 ml THF:a liuottimeksi ja K₂CO₃ (0,24 g, 1,7 mmol) pienessä määrässä vettä reaktion emäskatalyytiksi. Refluksoitiin 2 d, jonka jälkeen reaktio lopetettiin haihduttamalla suurin osa THF:sta pois. Lisättiin seokseen EtOAc, suodatettiin saostuma pois, ja uutettiin orgaaninen faasi vedellä ja kylläisellä NaCl-liuoksella. Tuote (**42**, 0,10 g, 23 %) kuivattiin MgSO₄-suolalla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.70-7.41, 6.79, 4.42, 4.37, 3.98, 2.20, 1.86, 1.61, 1.43, 1.39, 1.35, 1.26, 0.88. Spektri liitteen 1 sivulla 4.



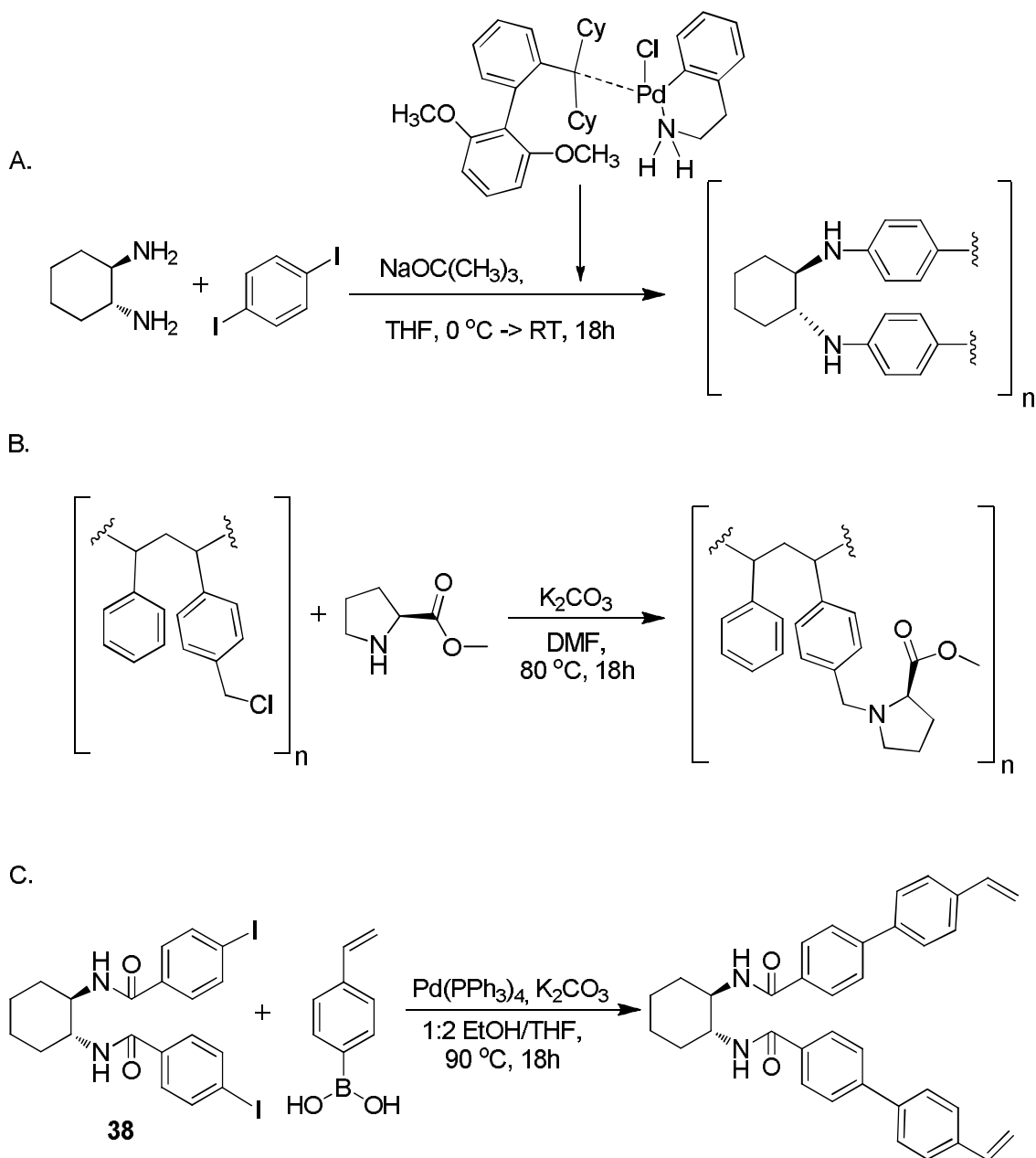
Kuva 63. *N,N'*-((1*R*,2*R*)-Sykloheksaani-1,2-diiyyli)bis(5-bromipikoliiniamidin) synteesi.

Kuvassa 63 on esitetty synteesireitti 5-bromi-2-pyridiinikarboksylihapon (**43**) happokloridin (**44**) muodostukseen sekä sen reaktio (1*R*,2*R*)-1,2-diaminosykloheksaanin (**33**) kanssa. Koska aiemmissa reaktioissa polymerointi 2,2'-(1,4-fenyleeni)bis[4,4,5,5-tetrametyyli]-1,3,2-dioksaborolaanin (**39**) kanssa ei onnistunut halutulla tavalla, vaan saannot olivat huonot ja käyttösovellus ei toiminut, ei polymerointia tehty tälle syntetisoidulle yhdisteelle (**45**).

5-Bromi-2-pyridiinikarbonyylikloridi (44)^{185,186}: Lisättiin 5-bromi-2-pyridiinikarboksyylihappo (**43**, 4,00 g, 20 mmol) tislatus tionyylidikloridin (SOCl₂, 21,5 ml, 297 mmol) ja tislatus toluenin (150 ml) sekaan. Sekoitettiin 100 °C:ssa argonin alla 3 h, jonka jälkeen neste haihdutettiin pois. Tuote (**44**, 4,15 g, 95 %) karakterisoitiin NMR:lla. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 8.88 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 8.08 (dd, *J* = 5 Hz, 15 Hz, 1H), 8.02 (dd, *J* = 5 Hz, 15 Hz, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 151.77, 147.46, 140.32, 127.51, 126.45, 100.05. Spekitrit liitteen 1 sivulla 5.

***N,N*-((1*R*,2*R*)-1,2-Sykloheksaanidiyyli)bis(5-bromipikoliiniamidi) (45)¹⁸¹:** Lisättiin Et₃N (2,1 ml, 19 mmol) jäähauteessa olevan 5-bromi-2-pyridiinikarbonyylikloridin (**44**, 3,00 g, 14 mmol) ja tislatus argonilla kuplitetun THF:n (40 ml) sekaan. Sekoitettiin 10 min 0 °C:ssa, jonka jälkeen **33** (0,78 g, 6,8 mmol) lisättiin pienessä määrässä THF:a reaktioseokseen. Sekoitettiin 16 h RT, jonka jälkeen reaktio lopetettiin suodattamalla saostuma. Nestefaasiin lisättiin EtOAc ja se uutettiin vedellä ja kylläisellä NaCl-liuoksella, kuivattiin MgSO₄:lla ja haihdutettiin kuiviin. Sitten tuote (**45**, 2,81 g, 86 %) liuotettiin kloroformiin ja haihdutettiin kuiviin. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 8.57 (s, 2H), 8.07 (m, 2H (vaihtuvat)), 7.96 (d, *J* = 10 Hz, 2H), 7.86 (d, *J* = 10 Hz, 2H), 4.02 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.46 (m, 4H). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 163.99, 149.64, 149.40, 148.38, 124.00, 123.79, 53.63, 32.89, 25.08. Spekitrit liitteen 1 sivulla 6.

Polymerointia yritettiin myös suoraan (1*R*,2*R*)-1,2-diaminosykloheksaanin ja 1,4-dijodibentseenin välillä (Kuva 64.A.),¹⁸⁸ mutta reaktio ei onnistunut kunnolla. Myös kiraalisen (*S*)-metyylipyrrolidiini-2-karboksylaatin liittämistä suoraan polymeeriin testattiin huonoin tuloksin (Kuva 64.B.).¹⁸⁹ Suzuki-reaktiota testattiin myös valmistetulle kiraaliselle amidille (**38**) ja (4-vinyylifenyyli)boorihapolle (Kuva 64.C.),^{183,184} joka olisi voitu polymerisoida radikaalireaktiolla, mutta monomeerin epäonnistuttua polymerointi jätettiin tekemättä.

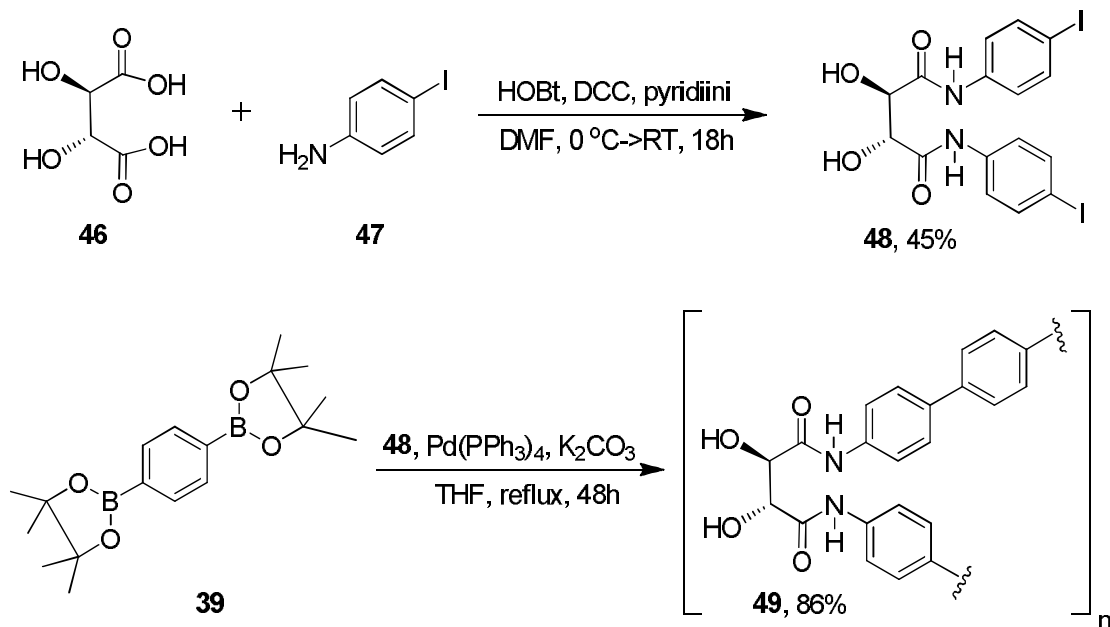


Kuva 64. Epäonnistuneet synteesit A, B, ja C.

10.2. (2*R*,3*R*)-Tartarihappojohdos

Reaktion ensimmäinen vaihe tehtiin muutamia kertoja käyttäen joko hydroksibentsotriatsolia (HOBt) tai 4-DMAP:a, ja todettiin HOBtin toimivan parempana apuaineena. Kytkentäreagenssina käytettiin *N,N'*-disykloheksyylikarbodiimidiä (DCC), emäskatalyyttinä pyridiiniä ja liuottimena dimetyyliformamidia (DMF). Reaktiota yritettiin 4-jodianiliinin (**52**) sijaan myös 5-jodo-2-pyridiiniamiinilla, mutta saanto oli huono, joten

reaktiota ei toistettu eikä polymerointia yritetty. Kuvassa 65 on esitetty *L*(+)-tartarihappoon perustuvan polymeerin valmistus.



Kuva 65. *poly*-(Fenyyli-*alt*-**48**) synteesi.

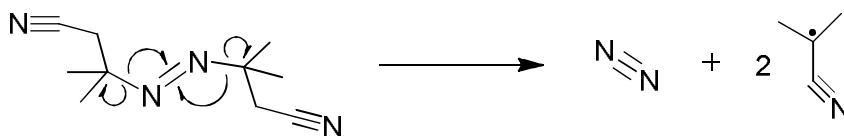
(2*R*,3*R*)-2,3-Dihydroksi-*N*1,*N*4-bis(4-jodifenyyli)sukkiiniamidi (48**)**¹⁹⁰: Lisättiin *L*(+)-tartarihappo (**46**, 1,50 g, 6,7 mmol), 4-jodianiliini (**47**, 4,82 g, 15 mmol) ja HOBt (3,63 g, 16 mmol) 30 ml:aan DMF:a. Lisättiin vielä 2,4 ml pyridiiniä. Kun kaikki aineet olivat liuenneet, jäädytettiin reaktioseos 0 °C:een, lisättiin DCC (4,95 g, 16 mmol) ja sekoitettiin 18 h RT. Reaktio lopetettiin suodattamalla reaktiossa muodostunut saostuma ja huuhtomalla sitä etyyliasetaatilla. Suodos uutettiin kylläisellä NaHCO₃-vesiliuoksella, 10 % HCl-liuoksella, vedellä ja kylläisellä NaCl-liuoksella. Orgaaninen faasi kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Tuote (**48**) puhdistettiin liuottamalla se DMF:iin, suodattamalla liukenematon osa ja haihduttamalla nestefaasi kuiviin. Sama puhdistus toistettiin vielä THF:lla (1,67 g, 45 %). ¹H NMR (DMSO, 500 MHz): δ 9.75 (s, 2H (vaihtuvat)), 7.65 (d, *J* = 10 Hz, 4H), 7.61 (d, *J* = 10 Hz, 4H), 6.02 (m, 2H (vaihtuvat)), 4.48 (d, *J* = 5 Hz, 2H). ¹³C NMR (DMSO, 75 MHz): δ 170.97, 138.26, 137.17, 121.83, 87.13, 73.25. Spektrit liitteen 1 sivulla 7.

***poly*-(Fenyyli-*alt*-48) (49)**^{183,184}: Lisättiin **48** (0,50 g, 0,9 mmol), **39** (0,33 g, 1,0 mmol) ja Pd(PPh₃)₄ tislattun argonilla kuplitetun THF:n (20 ml) sekaan. Lisättiin veteen liuotettu ja argonilla kuplitettu emäs (K₂CO₃: 0,25 g, 1,8 mmol TAI K₃PO₄: 0,38 g, 1,8 mmol). Refluksoitiin 48 h argonin alla, jonka jälkeen reaktio lopetettiin haihduttamalla osa THF:sta pois. Lisättiin EtOAc, jolloin muodostui sakkaa, joka suodatettiin pois. Nestefaasi uutettiin vedellä ja kylläisellä NaCl-liuoksella ja kuivattiin MgSO₄-lla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Tuote (**49**, 0,29 g, 86 %) karakterisoitiin NMR:lla. ¹H NMR (DMSO, 500 MHz): δ 10.42, 10.00, 9.86-9.79, 8.20 (br), 7.95-7.48 (br), 6.11, 6.01, 4.57, 4.52, 1.29-1.23, 1.16, 1.07, 0.85. Spektri liitteen 1 sivulla 8.

11. Kiraaliset polyeteenit

Eteeniyhdisteet polymeroidaan teollisuudessa radikaalipolymeroinnilla ankarissa olosuhteissa, kuten kovassa paineessa (1000 – 4000 bar) tai lämpötilassa (200 – 300 °C), tai käyttäen katalyyttiä apuna alemmissa lämpötiloissa (usein alle 100 °C) tai paineessa (alle 50 bar).¹⁹¹ Vapaa-radikaalipolymerointi koostuu neljästä perusreaktiovaiheesta: initiaatiosta, propagaatiosta, ketjun siirrosta ja terminaatiosta.¹⁹² Reaktio voidaan aloittaa neljän eri initiaatiovaiheen kautta: lämpöhajoamisen, fotolyysin, redox-reaktion tai ionisoivan säteilyn kautta. Initiaattoreiden terminen hajottaminen on yleisesti käytetty radikaalireaktion polymeroinnin aloitus.¹⁹³

Atsokomponentit ovat termisesti hajoavia initiaattoreita, jotka ovat yleisesti käytössä radikaalireaktioissa.¹⁹⁴ Esimerkiksi atsobisisobutyronitriili (AIBN) on yleisesti käytetty initiaattori, jota käytettiin myös tässä tutkimuksessa. Kuvassa 66 on esitetty AIBN:n hajoaminen radikaaliksi lämmön vaikutuksesta. Termisessä radikaalireaktiossa initiaattori hajoaa radikaaliksi, joka reagoidessaan alkeenin, esim. eteenin, kanssa tuottaa alkyyliradikaalin.¹⁶⁹ Propagaatiovaiheessa alkyyliradikaali reagoi alkeenin tai alkyynin kanssa muodostaen suuremman radikaalimolekyylin ja reaktion jatkuessa polymeroituu. Lopulta radikaalipolymerointi päättyy terminaatiovaiheeseen.

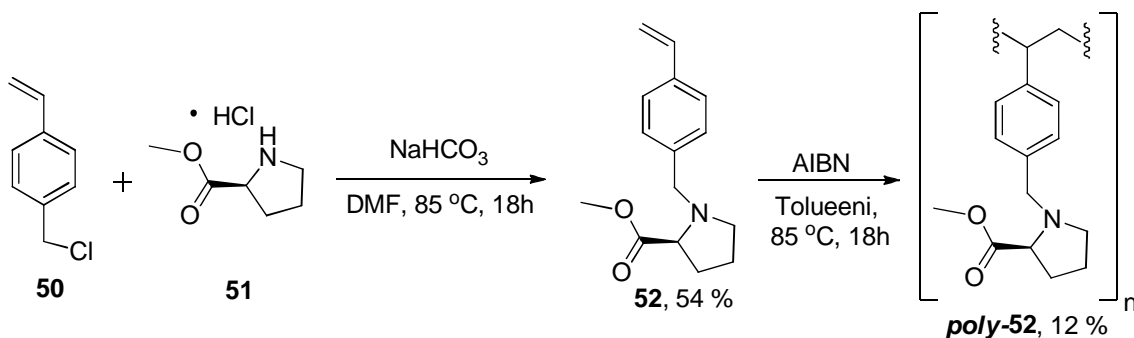


Kuva 66. Atsobisisobutyronitriilin (AIBN) terminen hajoamisreaktio radikaaliksi.¹⁹⁵

Vapaaradikaaliadditioreaktiolla valmistettiin erilaisia kiraalisia yksiköitä sisältäviä polymeerejä. Myös tässä työssä polymeroinnit tehtiin etyleenijohdoksille, ja initiaattorina käytettiin AIBN:a. Reaktiot tehtiin normaalipaineessa ja lämpötilat pidettiin maltillisina.

11.1. Polyvinyylijohdokset

Kiraalisen monomeerin valmistuksessa käytettiin useita eri kiraalisia lähtöaineita. Toisena lähtöaineena käytettiin 4-vinyylibentsyylikloridia (**50**). Reaktion toteutus oli samanlainen kaikkia eri kiraalisia lähtöaineita käytettäessä. Myös polymerointi tapahtui kaikilla kiraalisilla monomeereillä samaan tapaan samansuuruisilla saannoilla. Alla on kuvattu (*S*)-metyyli-1-(4-*poly*-vinyylibentsyyli)pyrrolidiini-2-karboksylaatin (**poly-52**) reaktion kulku ja synteesireitti (Kuva 67). Kuvassa 68 on esitetty muut onnistuneesti valmistetut polymeerit saantoineen.



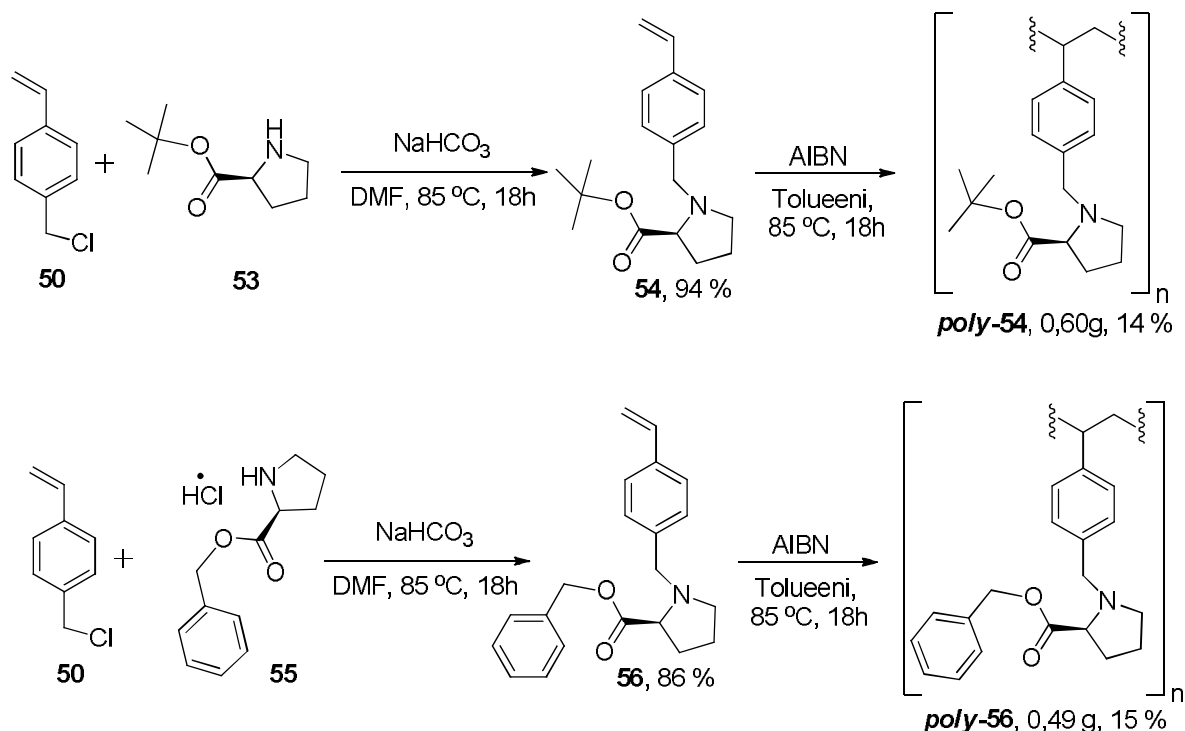
Kuva 67. (*S*)-metyyli-1-(4-*poly*-vinyylibentsyyli)pyrrolidiini-2-karboksylaatin, (**poly-57**):n, synteesi.

(*S*)-metyyli-1-(4-vinyylibentsyyli)pyrrolidiini-2-karboksylaatti (**52**)^{189,196,197}: Lisättiin 4-vinyylibentsyylikloridi (**50**, 3,69 g, 24 mmol) ja (*S*)-metyyli-pyrrolidiini-2-karboksylaatin hydrokloridi (**51**, 4,00 g, 24 mmol) argonilla kuplitetun DMF:n (20 ml)

sekaan. Lisättiin NaHCO_3 (4,06 g, 48 mmol). Sekoitettiin 85 °C:ssa 18 h argonin alla, jonka jälkeen reaktio lopetettiin laimentamalla seos etyyliasetaatilla. Uutettiin EtOAc-faasi vedellä ja kylläisellä NaCl-liuoksella, kuivattiin MgSO_4 :lla, suodatettiin ja haihdutettiin liuotin pois. Kuivattiin tuote vielä korkeavakuuissa yön yli. Tuote (**52**, 3,22 g, 54 %) puhdistettiin flash-kromatografialla 4:1 heksaani/EtOAc-eluentilla. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.35 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 6.70 (dd, $J = 15$ Hz, $J = 18$ Hz, 1H), 5.72 (d, $J = 18$ Hz, 1H), 5.21 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 3.88 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.56 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 1.92 (m, 4H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 174.7, 138.2, 136.8, 136.7, 129.5, 126.2, 113.6, 65.4, 58.5, 53.4, 51.9, 29.5, 23.2. Spektrit liitteen 1 sivulla 8 ja 9.

(S)-metyyli-1-(4-poly-vinyylibentsyyli)pyrrolidiini-2-karboksylaatti (poly-52)¹⁹⁸:

Lisättiin (S)-metyyli-1-(4-vinyylibentsyyli)pyrrolidiini-2-karboksylaatti (**52**, 3,00 g, 12 mmol) argonilla kuplitetun toluueenin sekaan (20 ml). Lisättiin vielä AIBN (0,02 g, 0,12 mmol). Sekoitettiin 85 °C:ssa 18 h argonin alla, jonka jälkeen sekoitettiin 5 min huoneilmassa radikaalien ja AIBN:n reaktiivisuuden tappamiseksi. Haihdutettiin neste pois ja pidettiin tuotetta korkeavakuuissa yön yli. Tuote puhdistettiin dialysoimalla: pipetoitiin dioksaaniin liuotettu tuote Cellu Sep T2 6000 – 8000 MW -dialyysiputkeen ja asetettiin se dioksaania sisältävään dekanterilasiin sekoitukseen. Dialysointia jatkettiin viiden päivän ajan, jonka aikana dekanterilasin dioksaani vaihdettiin viidesti. Dialysoinnin jälkeen putki avattiin, neste haihdutettiin kuiviin ja tuotetta (**poly-52**, 0,39 g, 12 %) kuivattiin korkeavakuuissa yön yli. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 6.96 (br), 6.38 (br), 3.22 (br), 2.90 (br), 2.29-1.31 (br). Spektri liitteen 1 sivulla 9.



Kuva 68. Poly-**54**: ja poly-**56**:n synteesireitit.

Polymeerit **54** ja **56** valmistettiin samanlaista synteesireittiä käyttäen kuin **poly-52** valmistettiin (Kuva 68). **Poly-54**:n lähtöaineena käytettiin 4-vinyylibentsyylikloridin lisäksi (*S*)-*tert*-butyylipyrrolidiini-2-karboksylaattia (**53**), ja saanto oli 94 %. **Poly-56**:n toisena lähtöaineena käytettiin (*S*)-bentsyylipyrrolidiini-2-karboksylaatin hydrokloridia (**55**), ja saanto oli 86 %. Polymeroinnissa käytettiin myös AIBN:a, ja reaktiot suoritettiin tolueenissa 85 °C:ssa 18 h argonin alla, ja tuotteet puhdistettiin dialysoimalla.

(*S*)-*tert*-butyyli-1-(4-vinyylibentsyyli)pyrrolidiini-2-karboksylaatin (**54**) ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.36-7.28 (m, 4H), 6.70 (dd, $J = 18$ Hz, $J = 18$ Hz, 1H), 5.72 (d, $J = 21$ Hz, 1H), 5.20 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 3.50 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 3.14 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.12-1.66 (m, 4H), 1.48 (s, 9H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 173.50, 138.86, 136.89, 136.53, 129.41, 126.22, 113.46, 80.66, 65.93, 58.24, 53.18, 29.36, 28.32, 23.13. Spekitrit liitteen 1 sivulla 10.

Poly-54:n ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.33, 6.98 (br), 6.42 (br), 3.89 (br), 3.30 (br), 3.10 (br), 2.82 (br), 2.24-1.71 (br), 1.48, 1.25. Spektri liitteen 1 sivulla 11.

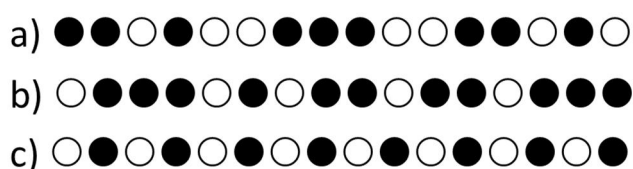
(S)-bentsyyli-1-(4-vinylibentsyyli)pyrrolidiini-2-karboksylaatin (56) ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.36-7.22 (m, 9H), 6.69 (dd, $J = 18$ Hz, $J = 18$ Hz, 1H), 5.71 (d, $J = 18$ Hz, 1H), 5.21 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 5.10 (m, 2H), 3.90 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 3.55 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.03 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 1.92 (m, 4H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 174.12, 138.39, 136.85, 136.62, 136.21, 129.49, 128.91, 128.71, 128.43, 126.22, 113.60, 66.42, 65.28, 58.37, 53.32, 29.52, 23.28. Spekitrit liitteen 1 sivuilla 11 ja 12.

Poly-56:n ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.28, 6.90 (br), 6.41 (br), 5.11 (br), 3.84 (br), 3.25 (br), 2.83 (br), 2.23-1.25 (br). Spektri liitteen 1 sivulla 12.

11.2. Kopolymeeri

Kopolymeerit ovat polymeerejä, joissa on kahta (binäärinen systeemi) tai useampaa eri rakenneyksikköä vuoronperään tai epäjärjestyksessä (Kuva 69).¹⁷⁰ Rakenneyksiköt voivat olla liittyneenä toisiinsa joko lineaarisesti tai haaroittuneesti.¹⁹⁹ Kopolymerointi voidaan tehdä sekä homopolymeroituville että ei-homopolymeroituville monomeereille.¹⁷⁰ Homopolymeroituvat monomeerit pystyvät polymeroitumaan itsensä kanssa, kun taas ei-homopolymeroituvat polymeerit tarvitsevat hyvin homopolymeroituvan monomeerin toiseksi monomeeriksi tai elektronirikkaan (donorin) ja elektroniköyhän (akseptorin) monomeerin vuorottelun muodostakseen kopolymerin.

Binäärinen systeemi

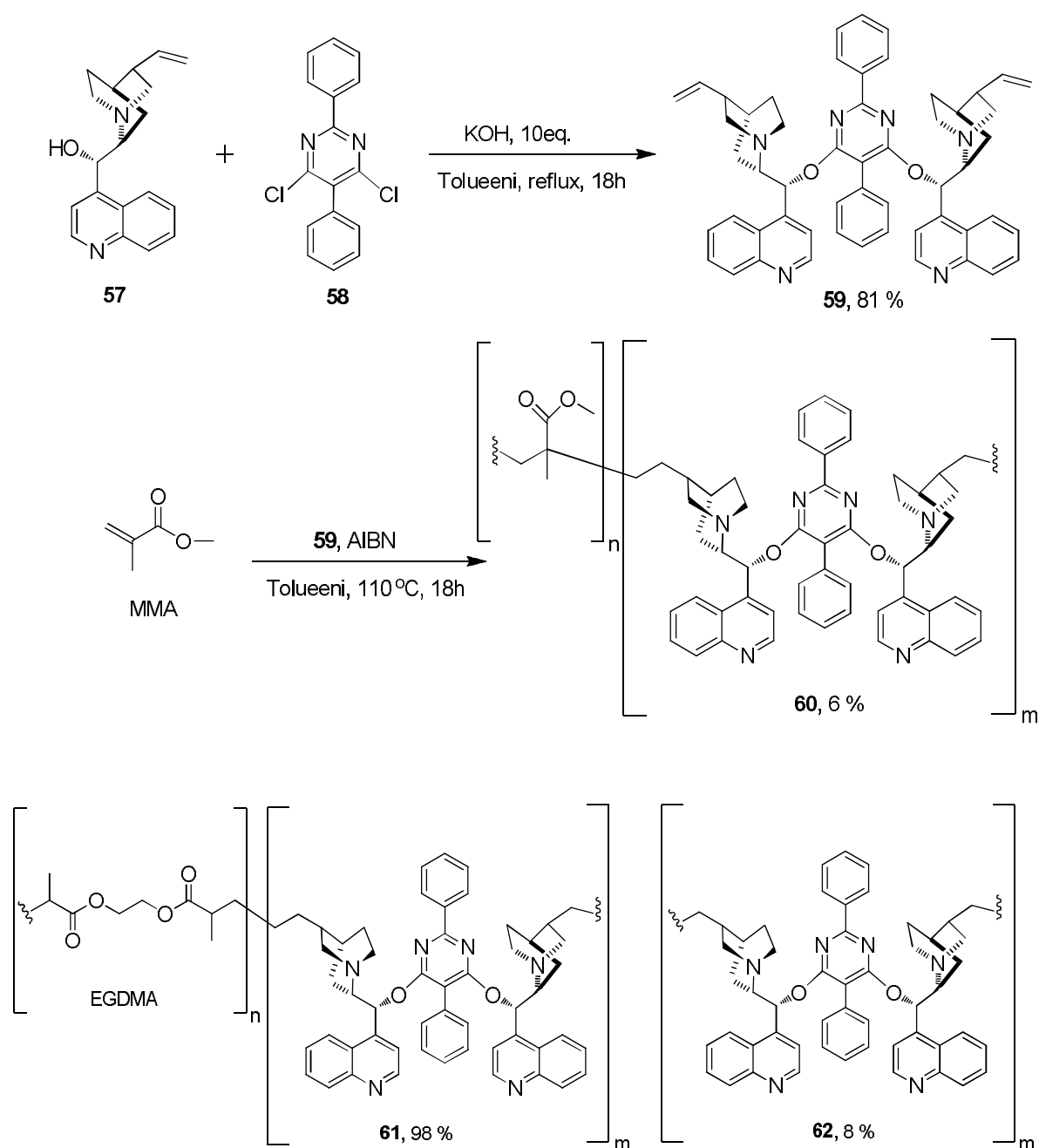


Ternäärinen systeemi



Kuva 69. Monomeerisekvenssi binäärisestä polymeeristä, jossa (a) ei yhtään (b) yksi (○) tai (c) kaksi (○, ●) ei-homopolymeroituvaa monomeeriä, ja monomeerisekvenssi ternäärisestä kopolymeristä (d), jossa vain ei-homopolymeroituvia monomeerejä (○, ●, ⊗).¹⁷⁰

Tässä työssä kopolymeroitavat monomeerit olivat homopolymeroituvia, koska syntetisoiduissa polymeereissä molemmat monomeeriyksiköt pystyivät polymeroitumaan myös itsensä kanssa ilman toista monomeeriä. Kuvan 69 (a)-kohta vastaa syntyneitä kopolymeerejä siltä osin, että saman monomeeriyksikköjen peräkkäistä määrä ei tiedetä. Tällä menetelmällä syntetisoitiin kolme erilaista polymeeriä, jotka on esitetty kuvassa 70 niiden synteesireitin ohella.



Kuva 70. Kopolymerien syntesi.

2-((1S)-((2,5-difenylyli-6-((1R)-kinoliini-4-yyli((5S)-5-vinylylikinuklidiini-2-yyli)metoksi)pyrimidiini-4-yyli)oksy)(kinoliini-4-yyli)metyyli)-5-vinylylikinuklidiini (59)^{200,201}: Lisättiin (-)-kinkonidiini (**57**, 5,89 g, 20 mmol), 4,6-dikloori-2,5-difenylylipyrimidiini (**58**, 2,90 g, 10 mmol) ja KOH (5,91 g, 0,1 mol) 300 ml:aan tolueenia. Sekoitettiin ensin 10 min RT ja sitten refluksoitettiin 18 h atseotrooppisella veden poistolla argonin alla. Reaktio lopetettiin lisäämällä reaktioastiaan EtOAc ja uuttamalla orgaaninen faasi vedellä ja kylläisellä NaCl-liuoksella. Se kuivattiin MgSO₄-suolalla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Tuote (**59**, 6,62 g, 81 %) puhdistettiin Flash-kromatografialla (eluentti: MeOH/EtOAc, 3:7). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.86 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 8.26 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 8.15 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 7.79-6.87 (m, 18H), 5.69 (m, 2H), 4.89 (m, 4H), 3.14-2.97 (m, 6H), 2.57 (m, 4H), 2.16 (m, 2H), 1.64 (m, 6H), 1.25 (m, 2H), 1.08 (m, 2H). Spektri liitteen 1 sivulla 13.

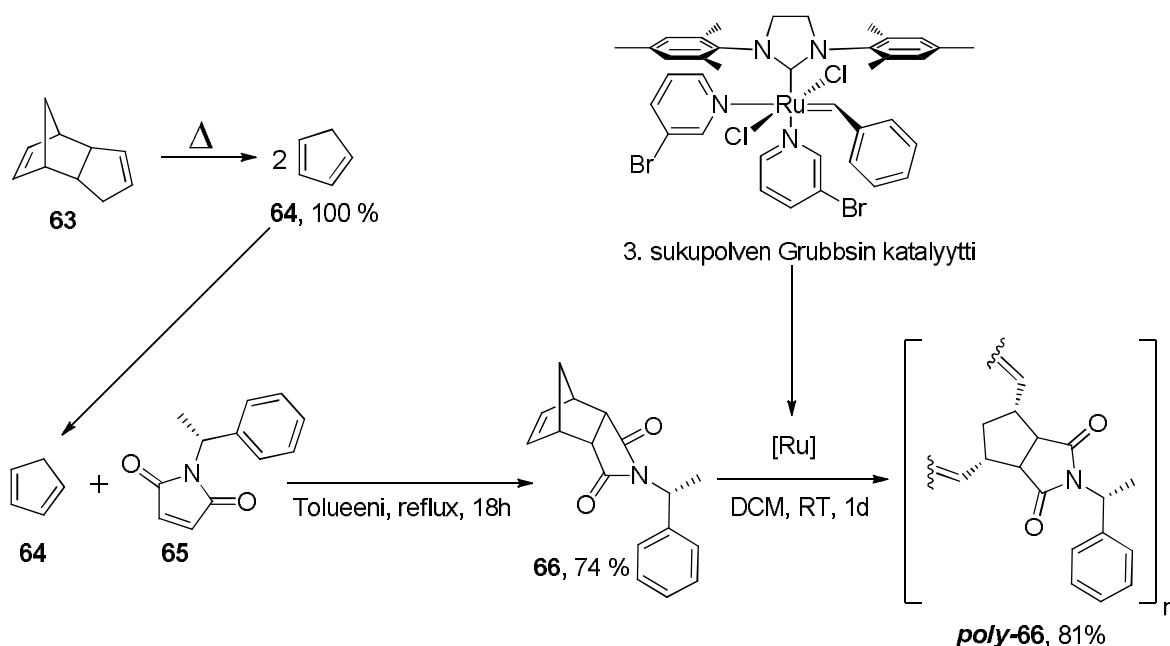
(-)-Kinkonidiinipohjaiset kopolymeerit (60-62)¹⁹⁸: Polymerointia kokeiltiin kolminkertaisella ylimäärällä etyleeniglykolidimetyyliakrylaattia (EGDMA), mutta todettiin reaktion tapahtuvan nopeammin 9-kertaisella ylimäärällä, joten käytettiin sitä reaktiossa. Lisättiin (**59**, 1,00 g, 1,2 mmol) argonissa kuplitetun tolueenin (20 ml) sekaan. Lisättiin vielä tislattu metyylimetakrylaatti (MMA, 1,10 g, 11 mmol) tai EGDMA (2,18 g, 11 mmol), sekä AIBN (0,01 g, 0,06 mmol) argonoituun kolviin. Polymeerin **62** valmistuksessa komonomeereja (MMA tai EGDMA) ei käytetty. Sekoitettiin 110 °C:ssa 18 h, jonka jälkeen tuotteet (**60**, **62**) saostettiin heksaanista. Tuotteet puhdistettiin dialysoimalla dioksaanissa Cellu Sep T2 6000 – 8000 MW –dialyysiputkia käyttäen. Tuotteiden lopullinen saanto jäi hyvin pieneksi johtuen huonosta polymeraatioasteesta (**65**, 0,07 g, 6 %; **62**, 0,08 g, 8 %). Tuote (**61**, 1,2 g, 98 %) saostettiin metanolista, liuotettiin kloroformiin ja saostettiin uudestaan lisäämällä kloroformiliuos suureen määrään metanolia. Tämän jälkeen tuote ei enää liuennut kloroformiin, ja siitä syystä tuotteesta ei myöskään ole NMR-spektriä.

Poly-(MMA-co-59) (60) ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.62, 7.52, 4.91, 3.66, 3.60, 1.89 (br), 1.82, 1.57, 1.47, 1.37, 1.25, 1.02, 0.84. Spektri liitteen 1 sivulla 13.

Oligo-59 (62) ¹H NMR: 8.85 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 8.27 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 8.15 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7.79-6.86 (m, 18H), 5.67 (m, 2H), 4.89 (m, 4H), 3.15-2.98 (m, 6H), 2.58 (m, 4H), 2.17 (m, 2H), 1.65 (m, 6H), 1.26 (m, 2H), 1.08 (m, 2H). Spektri liitteen 1 sivulla 14.

12. Kiraalinen olefiinipolymeeri

Diels–Alder –reaktiolla²⁰² valmistettiin aluksi kiraalinen lähtöaine, joka polymeroitiin renkaan avautumismetateesi polymeraatiota (ROMP) käyttäen. Katalyyttinä käytettiin 3. sukupolven Grubbsin katalyyttiä. Renkaan avautumismetateesi polymeraatiolla voidaan valmistaa kopolymeerejä, mutta tässä reaktiossa polymerointi tehtiin vain yhtä kiraalista lähtöainetta käyttäen (Kuva 71).



Kuva 71. *poly*-(4*R*,6*S*)-2-((*R*)-1-fenyylietyyli)-4,6-divinyylitetrahydro syklopenta[c]pyrroli-1,3(2*H*,3*aH*)-dioonin synteesi.

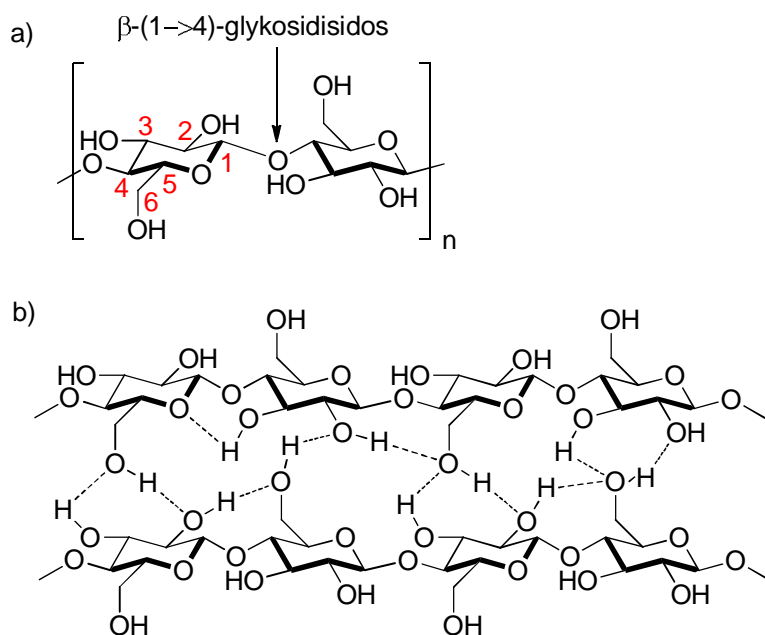
(3*aR*,4*S*,7*R*,7*aS*)-2-((*R*)-1-fenyylietyyli)-3*a*,4,7,7*a*-tetrahydro-1*H*-4,7-metaani-isoindoli-1,3(2*H*)-diooni (66)^{203,204}: Punnittiin 3*a*,4,7,7*a*-tetrahydro-4,7-metaani-indeeni (bisyklopentadieeni, **63**, 10 g) kolviin ja tislattiin 200 °C:ssa tuotteen (1,3-syklopentadieeni, **64**) saamiseksi.²⁰⁵ Lisättiin 1-[(1*R*)-1-fenyylietyyli]-1*H*-pyrroli-2,5-diooni (**65**, 1,00 g, 5,0 mmol) tolueenin (10 ml) sekaan. Lisättiin vielä 1,3-syklopentadieeni (4,4 ml, 5,0 mmol). Kuumennettiin reaktiota 110 °C:ssa argonin alla yön yli. Haihdutettiin tolueeni pois, ja puhdistettiin tuote (**66**, 0,98 g, 74 %) Flash-kromatografialla 3:1 heksaani/EtOAc:lla. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.39-7.23 (m, 5H), 6.01 (m, 1H), 5.86 (m, 1H), 5.25 (q, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 1.70-1.46 (m, 2H), 1.69 (d, 3H). ¹³C

NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 177.72, 139.80, 134.52, 128.29, 127.86, 127.76, 52.19, 49.98, 45.53, 45.35, 16.60. Spektrit liitteen 1 sivuilla 14 ja 15.

Poly-66¹²⁷: Lisättiin **66** (0,90 g, 3,7 mmol) argonilla kuplitetun dikloorimetaanin (DCM, 5 ml) joukkoon. Lisättiin 3. sukupolven Grubbsin katalyytti (0,10 g, 0,11 mmol) ja sekoitettiin RT argonin alla yön yli. Tuote (**poly-66**, 0,89 g, 81 %) puhdistettiin saostamalla se metanolista, liuottamalla kloroformiin ja saostamalla uudestaan metanolista. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.43-7.19 (br), 5.64-5.34 (br), 3.10 (br), 3.08 (br), 2.82 (br), 1.74 (br), 1.55 (br), 1.15 (br). Spektri liitteen 1 sivulla 15.

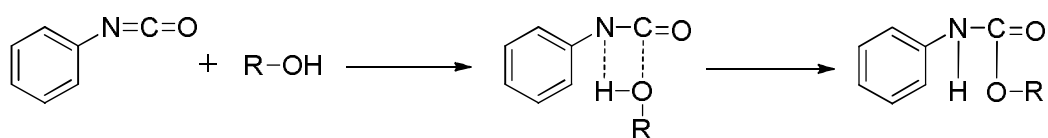
13. Kiraaliset selluloosakarbamaattijohdokset

Selluloosa on luonnonpolymeeri, jota esiintyy kasvien soluseinissä pitkinä kiteisinä mikrofibrilleinä (kuituina), jotka ovat muodostuneet, kun selluloosamolekyylit pakkautuvat vetysidoksien ansiosta vaakasuorasti.²⁰⁶ Selluloosan verkostoitunut vetysidoksista johtuva intra- ja interketjuttunut rakenne aiheuttaa selluloosan korkean stabiilisuuden ja huonon liukoisuuden (Kuva 72b).²⁰⁷ Selluloosa on rakenteeltaan polysakkaridi, joka koostuu kiraalisista glukoosimolekyyleistä liittyneenä toisiinsa hiilistä 1 ja 4 β -(1 \rightarrow 4)-glykosididoksen avulla (Kuva 72a). Jokaisen sokeriyksikön hiilissä 2, 3 ja 6 on kiinni hydroksyyliyhdyt, joiden avulla selluloosan reaktiot voidaan tehdä pilkkomatta selluloosaa (Kuva 72a).



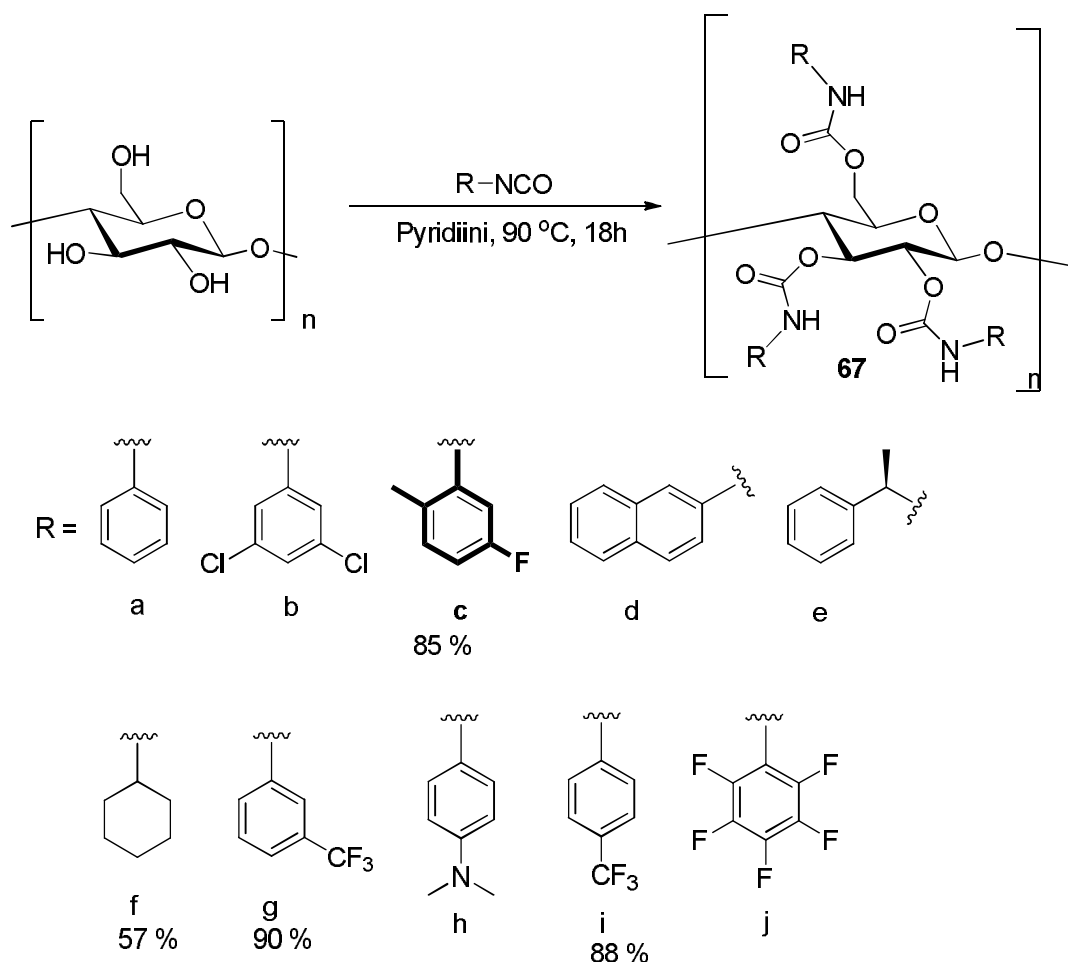
Kuva 72. (a) Selluloosa on lineaarinen homopolymeeri, joka joostuu anhydroglukoosiyksiköistä kiinnittyneenä toisiinsa β -(1 \rightarrow 4)-glykosidisisidoksen avulla, (b) selluloosan verkottunut rakenne vetysidoksineen.²⁰⁷

Karbamaatit ovat isosyanaatin ja alkoholin reagoidessa muodostuvia yhdisteitä. Yksinkertaisessa tapauksessa isosyanaatti (esim. fenyyli-isosyanaatti) reagoitetaan metanolin kanssa, jolloin muodostuu karbamiinihapon metyyliesteri eli metyylikarbamaatti (esim. N-fenyylimetyyli-karbamaatti) (Kuva 73).^{171,208}



Kuva 73. Alkoolien ja isosyanaattien välinen reaktio karbamaattien muodostumisessa.¹⁷¹

Selluloosakarbamaattijohdokset valmistettiin reagoittamalla erilaisia kaupallisia isosyanaatteja selluloosan kanssa reaktiivisella liuotuksella, jossa selluloosasta tulee liukoisaa käytettävään liuottimeen sen reagoidessa toisen lähtöaineen kanssa (Kuva 74).²⁰⁹ Selluloosa on itsessään kiraalinen luonnonpolymeeri, mutta liitettäessä isosyanaatteja selluloosaan, saadaan siitä paremmin orgaanisiin liuottimiin liukenevaa ja reagoimaan täten paremmin myös muiden pienimolekyylisten aineiden kanssa intermolekulaarisesti.



Kuva 74. Selluloosakarbamaattijohdosten synteesi.

Selluloosakarbamaattijohdokset (70)^{209,210,172}: Lisättiin selluloosa (Avicell, 0,89 g, 5,5 mmol) KOH-rakeiden päällä kuivatun pyridiinin (20 ml) sekaan. Lisättiin isosyanaatti (**c**, 5,00 g, 33 mmol) sekaan, ja sekoitettiin 90 °C:ssa argonin alla yön yli. Tuote saostettiin metanolista, liuotettiin kloroformiin ja saostettiin uudestaan metanolista. Tuotteesta ajettiin NMR-spektri. Polymeerit **a**, **d**, **e**, **h** ja **i** eivät lienneet kloroformiin saostuksen jälkeen. Polymeerin **j** reaktio ei onnistunut, koska tuotteeksi saatiin mustaa geelimäistä sakkaa, joka ei saostunut orgaanisista liuottimista. Polymeeri **b** liukeni kloroformiin metanolin avustamana, mutta ei toiminut DOSY NMR:ssa halutulla tavalla. Polymeerit **f** ja **g** liukenivat kloroformiin, mutta ne eivät myöskään toimineet DOSY:ssa. Polymeeri **70c** (selluloosa tris(5-fluoro-2-metyylifenyylikarbamaatti)) liukeni kloroformiin ja toimi jollain tasolla DOSY-sovelluksessa.

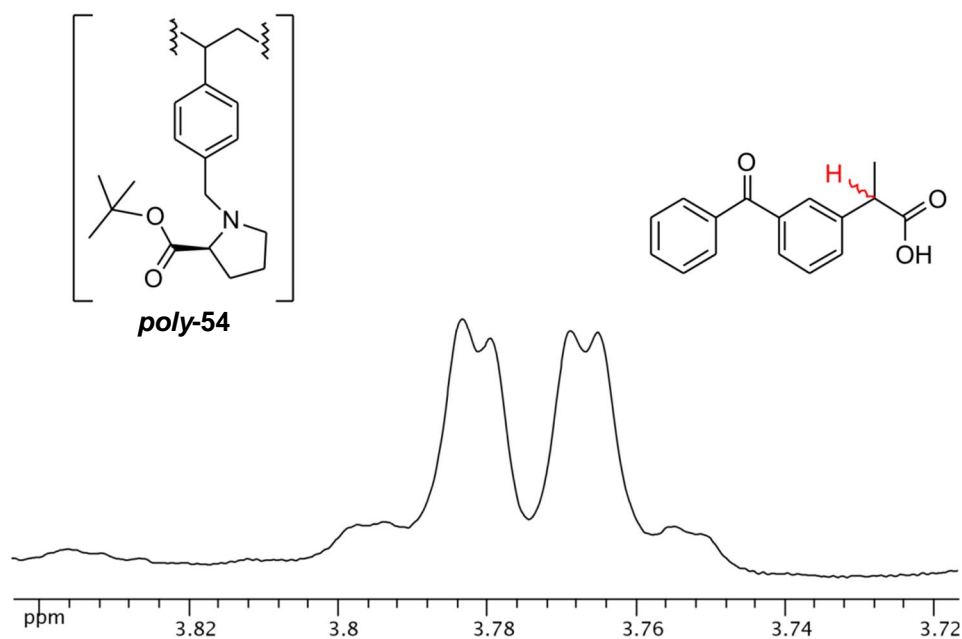
Koska kaikkien selluloosajohdosten NMR-spektrit ovat hyvin samankaltaisia, on tässä kerrottu vain hyvin onnistuneen selluloosa tris(5-fluoro-2-metyylifenyylikarbamaatin) (**72c**) ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) piikkilistaus: δ 8.62, 7.45-6.28 (br), 5.00 (br), 4.80 (br), 4.43-3.72 (br), 2.01 (br), 1.85 (br), 1.81 (br), 1.57 (br), 1,25 (br).

14. Tulokset

Kiraalisten monomeerien valmistus onnistui yleisesti hyvin ja kohtuullisilla saannoilla (saannot välillä 39 – 95 %). Ne saatiin puhdistettua ja reagoimaan eteenpäin polymeereiksi tai oligomeereiksi. Polymeraatioasteen ollessa pieni, tuotteet luokitellaan oligomeereiksi. Booria sisältävillä yhdisteillä oli hieman huonommat saannot flash-kromatografialla tehdyn puhdistuksen jälkeen johtuen boorihapon tai boorihappoesterin luultavasta reagoimisesta silikan kanssa. Polymeroinnit onnistuivat vaihtelevasti (saannot 6 – 98 %), useimmiten kuitenkin kohtalaisilla saannoilla. Polymeraatioaste ei kaikilla polymeereillä ollut kovinkaan korkea. Koska dialysoiduilla polymeereillä dialysointiputkien koko oli 6000-8000, saantoprosentit syntyneillä oligomeereillä olivat kaikkein huonoimmat (6 – 15 %). Polymeerien substituominen kiraalisen tai akiraalisen yhdisteen kanssa onnistui vaihtelevin tuloksin; usein kuitenkin selluloosan kanssa reagoineille kiraalisille ja akiraalisille yhdisteille saatiin hyvät saannot (57 – 90 %).

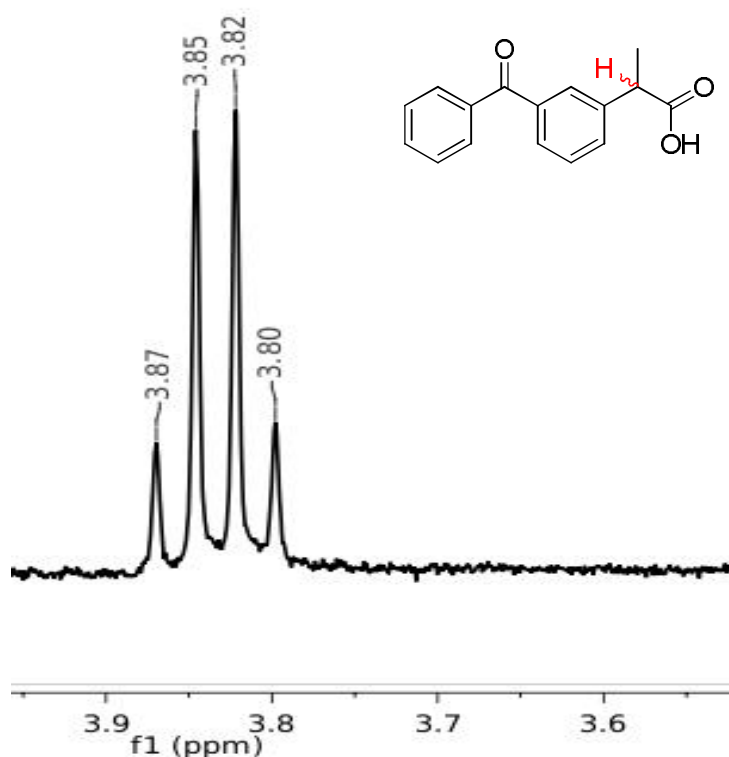
Polymeerien liukoisuus kloroformiin testattiin, ja vain muutamat valmistetuista kiraalisista polymeereistä liukenivat tähän liuottimeen, mikä oli ehtona NMR-kokeissa käytettäville polymeereille. Suurin osa niistä polymeereistä, jotka saatiin liuotettua klorofomiin, oli vaikea puhdistaa. Polymeerien haluttiin olevan liukoisia yleisimmin NMR:ssä käytettävään liuottimeen myös sen takia, että kloroformi on suhteellisen pooliton liuotin, jolloin se ei juurikaan vuorovaikuttaisi analysoitavien yhdisteiden eikä polymeerin kanssa. Niistä kiraalisista polymeereistä, jotka saatiin liuotettua ja puhdistettua, suurin osa ei vuorovaikuttanut millään tasolla raseemisen yhdisteen kanssa, jolloin erottumista DOSY-kokeessa ei tapahtunut. Polymeerin ja raseemisen yhdisteen keskinäinen vetysitoutuminen ei siis ollut tarpeeksi voimakasta.

Lopulta löydettiin yksi kiraalinen vinyylipohjainen polymeeri (*poly-54*), jonka avulla saatiin raseemisesta yhdisteestä erotettua kiraalisen keskuksen protonin piikit ¹H NMR:ssä, sekä yksi selluloosapohjainen polymeeri (*67c*), jolla DOSY NMR-sovellus saatiin toimimaan yhdellä raseemisella yhdisteellä.



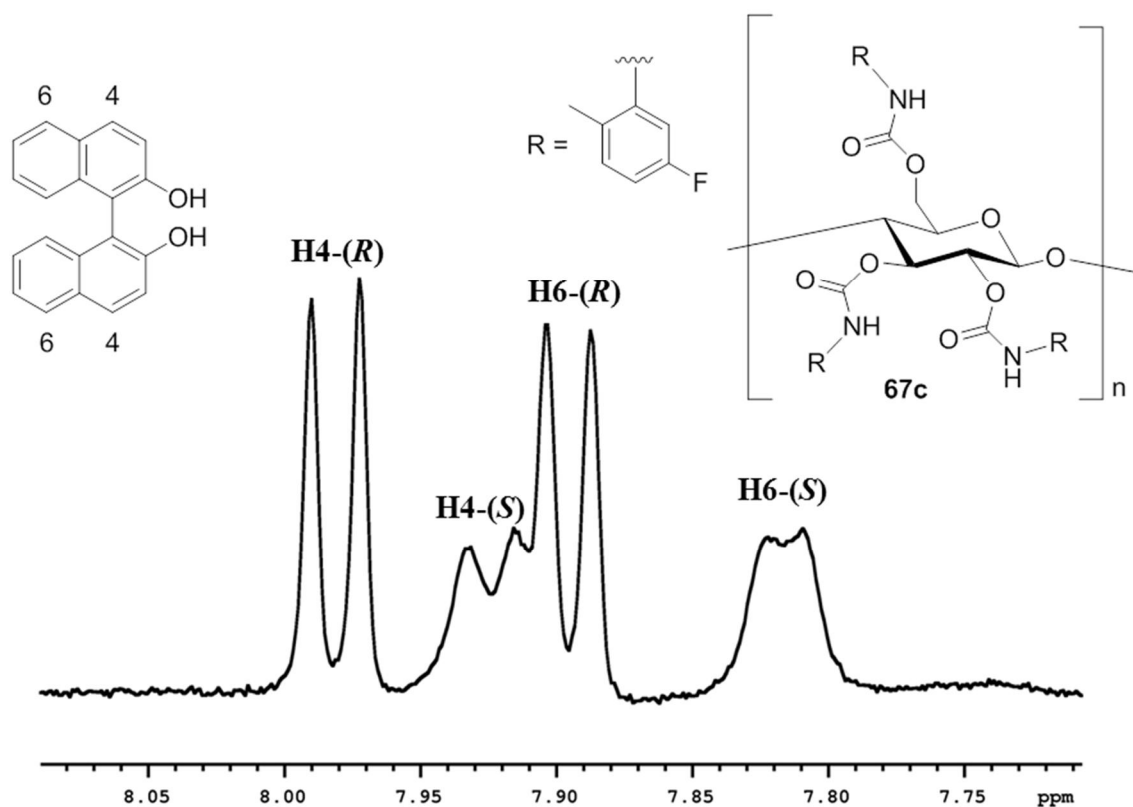
Kuva 75. ¹H-spektri, jossa raseemisen ketoprofeenin kiraalisen keskuksen protonin piikit on saatu erottumaan polymeerin (**poly-54**) läsnäollessa.

Kiraalinen polymeeri (*2S*)-*tert*-butyyli-1-(4-(*poly*-vinyyli)bentsyyli)pyrrolidiini-2-karboksylaatti (**poly-54**) liukeni hyvin kloroformiin ja se vuorovaikutti raseemisen ketoprofeenin kanssa toivotulla tavalla, eli ketoprofeenin kiraalisen keskuksen protonin piikit ¹H NMR:ssä saatiin erottumaan kiraalisen polymeerin läsnäollessa (Kuva 75). Erottumista DOSY-kokeissa ei kuitenkaan tapahtunut. Kuvassa 76 on esitetty raseemisen ketoprofeenin ¹H NMR-spektri kiraalisen protonin piikkien osalta, jossa polymeeriä ei ole lisätty.

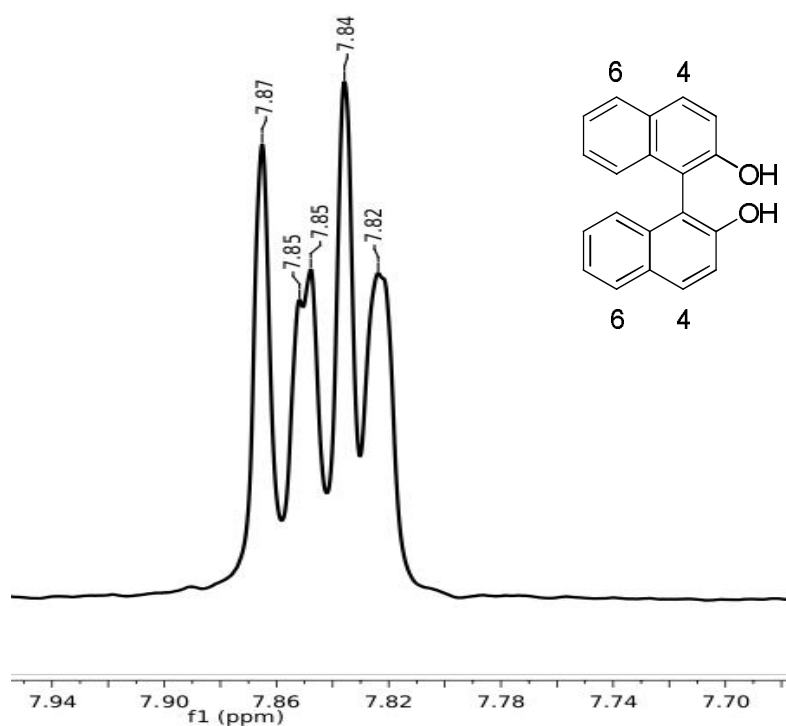


Kuva 76. Raseemisen ketoprofeenin ^1H NMR-spektri, jossa näkyy kiraalisen keskuksen protonin piikit.

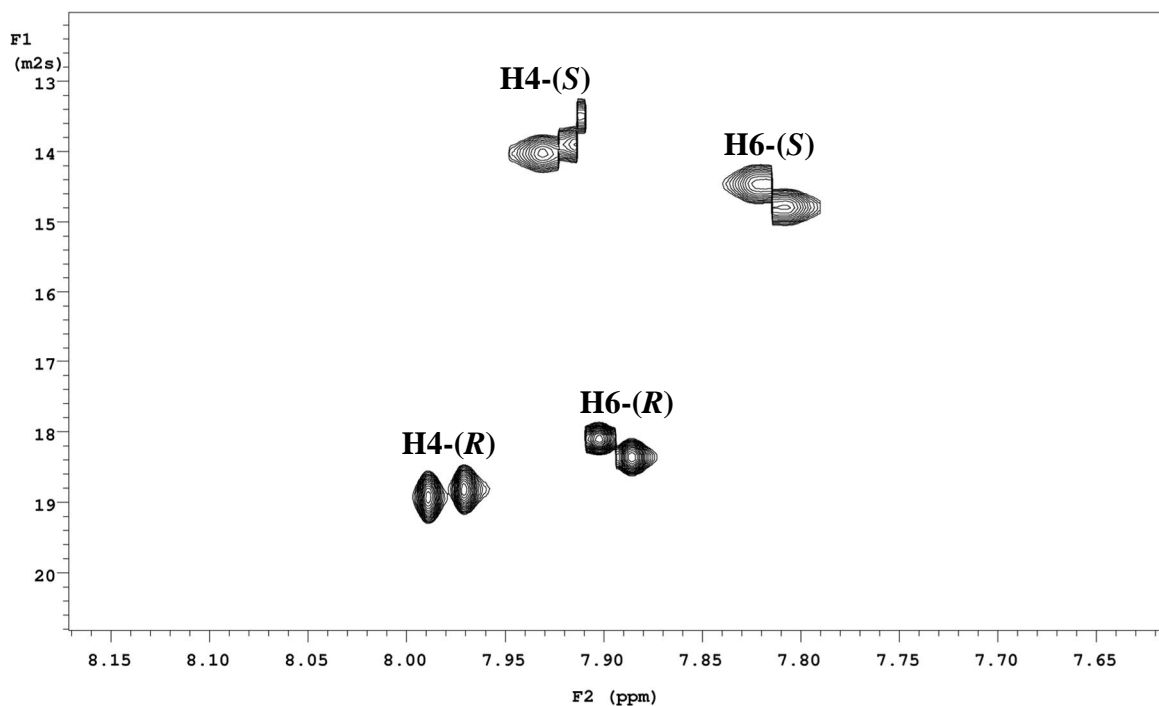
Myös selluloosa tris(5-fluoro-2-metyylifenyylikarbamaatin) (**67c**) liukeni kloroformiin ja vuorovaikutti raseemisen BINOLin kanssa erottaen enantiomeerien protonien piikit ^1H NMR:ssä (Kuva 77), kuten Okamoto *et al.*¹⁷² osoitti tutkimuksessaan. Kuvassa 78 on esitetty raseemisen BINOLin ^1H NMR-spektri ilman polymeerin vaikutusta. Raseemisen BINOLin enantiomeerien protonien piikit saatiin erottumaan myös DOSY NMR –spektrissä (Kuva 79). Tämä tulos kertoo siitä, että on mahdollista valmistaa kiraalisia polymeerejä, joiden vuorovaikutus raseemisten yhdisteiden toisen enantiomeerin kanssa on tarpeeksi voimakasta enantiomeerien erottamiseen polymeeriavusteisella DOSY-spektroskopiolla.



Kuva 77. Raseemisen BINOLin ^1H -spektri, jossa kiraalisen keskuksen protonin piikit on saatu erottumaan selluloosa tris(5-fluoro-2-metyylifenyylikarbamaatin) (**67c**) läsnäollessa. Raseemisen BINOLin toisen enantiomeerin piikkien erottuminen johtuu vuorovaikutuksesta kiraalisen polymeerin kanssa.



Kuva 78. Raseemisen BINOLin ^1H -spektri ilman polymeerin vaikutusta.



Kuva 79. Raseemisen BINOLin DOSY-spektri, jossa kiraalisen keskuksen protonin piikit on saatu erottumaan selluloosa tris(5-fluoro-2-metyylifenyylikarbamaatin) (**67c**) läsnäollessa. Polymeerin kanssa vuorovaikuttavalla *S*-enantiomeerillä on pienempi diffuusiovakio kuin vähemmän vuorovaikuttavalla *R*-enantiomeerillä.

15. Johtopäätökset

Kiraalisten polymeerien valmistaminen on haastavaa, koska synteesit ovat usein monivaiheisia ja saannot huonoja. Asymmetristä synteesiä tehdessä on myös huomioitava, että reaktioiden olosuhteet pysyvät sellaisina, ettei rasemoitumista tapahdu. Radikaalipolymerointi on yksi kiraalisten polymeerien helpoimpia polymerointimetoodeita, koska siinä polymerointireaktio tapahtuu vinyyliryhmän kautta, eikä reaktiossa yleensä ole rasemoitumisen vaaraa. Toisaalta valmiiden kiraalisten polymeerien, kuten selluloosan, käyttö helpottaa synteesiä, mikäli ne saadaan reagoimaan haluttujen monomeerien kanssa. Selluloosan modifioinnissa ongelmana on kuitenkin sen heikko liukoisuus orgaanisiin liuottimiin sekä tuotteen substituutioaste (DS). DS kertoo kuinka moni selluloosan hydroksyyliyhdistelmä (max = 3) on korvautunut jollain muulla funktionaalisella ryhmällä, tässä tapauksessa karbamaattiryhmällä.

Polymeerien puhdistuksessa ei voi käyttää kaikkia orgaanisen kemian perinteisiä puhdistusmetodeja, kuten flash-kromatografiaa, vaan niiden puhdistus vaatii usein saostamisen tai dialysoinnin. Kuitenkin näissäkin puhdistusmetodeissa on omat ongelmansa. Dialysoinnissa pitäisi tietää valmistetun polymeerin keskikoko, kun valitsee dialysointiputken kokoa, jotta puhdasta tuotetta on jäljellä dialysoinnin jälkeen. Tuotteen puhdistaminen dialysoimalla vie myös useita päiviä. Saostamisessa ongelmana voi olla se, että polymeerin joukkoon saattaa jäädä epäpuhtauksia, jos se saostuu vähänkään isompina partikkeleina. Liukoisuus orgaanisiin liuottimiin saattaa myös laskea puhdistuksen jälkeen.

Teoriassa on mahdollista valmistaa kiraalisia kloroformiin liukenevia polymeereja, jotka voivat vuorovaikuttaa raseemisen yhdisteen kanssa erottaen sen enantiomeerit toisistaan ^1H NMR:ssä sekä DOSY:ssä. Työ vaatii kuitenkin paljon aikaa, koska valmistetuista polymeereistä vain murto-osa liukenee kunnolla kloroformiin ja vielä pienempi osa kykenee vuorovaikuttamaan riittävän laajan yhdistejoukon kanssa.

Lähteet

- 1 A. Fuerstner, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2013, **52**, 2794-2819.
- 2 S. T. Diver and A. J. Giessert, *Chem. Rev. (Washington, DC, U. S.)*, 2004, **104**, 1317-1382.
- 3 Grubbs, R. H. and Pine, S. H., *Comprehensive Organic Synthesis - Selectivity, Strategy and Efficiency in Modern Organic Chemistry*, Elsevier, Pergamon: New York, 1991, Vol. 5, Chapter 9.3, s. 1115-1116.
- 4 A. H. Hoveyda and A. R. Zhugralin, *Nature (London, U. K.)*, 2007, **450**, 243-251.
- 5 B. M. Trost, *Science (Washington, D. C. , 1883-)*, 1991, **254**, 1471-7.
- 6 J. L. Herisson and Y. Chauvin, *Makromol. Chem.*, 1971, **141**, 161-76.
- 7 R. R. Schrock, J. S. Murdzek, G. C. Bazan, J. Robbins, M. DiMare and M. O'Regan, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 3875-86.
- 8 P. Schwab, M. B. France, J. W. Ziller and R. H. Grubbs, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1995, **34**, 2039-41.
- 9 M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee and R. H. Grubbs, *Org. Lett.*, 1999, **1**, 953-956.
- 10 J. S. Kingsbury, J. P. A. Harrity, P. J. J. Bonitatebus and A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, **121**, 791-799.
- 11 R. H. Grubbs and S. Chang, *Tetrahedron*, 1998, **54**, 4413-4450.
- 12 S. Monsaert, V. Lozano Ana, R. Drozdak, D. V. Van Pascal and F. Verpoort, *Chem. Soc. Rev.*, 2009, **38**, 3360-3372.
- 13 K. Ziegler and K. Bahr, *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B*, 1928, **61B**, 253-63.
- 14 K. Ziegler and H. Kleiner, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 1929, **473**, 57-82.
- 15 K. Ziegler, E. Holzkamp, H. Breil and H. Martin, *Angew. Chem.*, 1955, **67**, 541-7.
- 16 G. Natta, *Angew. Chem.*, 1956, **68**, 393-403.
- 17 G. Natta, *Angew. Chem.*, 1964, **76**, 553-66.
- 18 G. Natta, P. Pino and G. Mazzanti, *Isotactic polypropylene and crystalline polymers of higher homologs of ethylene*, "Montecatini" Societa Generale per l'Industria Mineraria e Chimica, 1963, Patent No: US3112300.
- 19 R. L. Banks and G. C. Bailey, *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.*, 1964, **3**, 170-3.

- 20 S. Kotha and M. K. Dipak, *Tetrahedron*, 2012, **68**, 397-421.
- 21 N. Calderon, H. Y. Chen and K. W. Scott, *Tetrahedron Lett.*, 1967, **34**, 3327-9.
- 22 N. Calderon, E. A. Ofstead, J. P. Ward, W. A. Judy and K. W. Scott, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1968, **90**, 4133-40.
- 23 N. Calderon, *Accounts Chem. Res.*, 1972, **5**, 127-32.
- 24 C. P. C. Bradshaw, E. J. Howman and L. Turner, *J. Catal.*, 1967, **7**, 269-76.
- 25 G. S. Lewandos and R. Pettit, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1971, **93**, 7087-8.
- 26 R. H. Grubbs and T. K. Brunck, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1972, **94**, 2538-40.
- 27 T. J. Katz and J. McGinnis, *J. Am. Chem. Soc.*, 1975, **97**, 1592-4.
- 28 J. W. Begley and R. T. Wilson, *J. Catal.*, 1967, **9**, 375-95.
- 29 M. J. Lewis and G. B. Wills, *J. Catal.*, 1969, **15**, 140-3.
- 30 W. B. Hughes, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1970, **92**, 532-7.
- 31 R. H. Grubbs and W. Tumas, *Science (Washington, D. C., 1883-)*, 1989, **243**, 907-15.
- 32 E. O. Fischer and A. Maasboel, *Angew. Chem.*, 1964, **76**, 645.
- 33 C. P. Casey and T. J. Burkhardt, *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, **95**, 5833-4.
- 34 C. P. Casey, L. D. Albin and T. J. Burkhardt, *J. Am. Chem. Soc.*, 1977, **99**, 2533-9.
- 35 C. P. Casey, S. W. Polichnowski, A. J. Shusterman and C. R. Jones, *J. Am. Chem. Soc.*, 1979, **101**, 7282-92.
- 36 O. Mukheijee Singh, *J. Sci. Ind. Res.*, 2006, **65**, 957-965.
- 37 F. N. Tebbe, G. W. Parshall and G. S. Reddy, *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, **100**, 3611-13.
- 38 P. Schwab, R. H. Grubbs and J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, **118**, 100-10.
- 39 J. C. Mol, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 2004, **213**, 39-45.
- 40 W. Graulich, W. Swodenk and D. Theisen, *Hydrocarbon Process.*, 1972, **51**, 71-5.
- 41 G. Wilke, *Angew. Chem.*, 1963, **75**, 10-19.
- 42 R. L. Banks, D. S. Banasiak, P. S. Hudson and J. R. Norell, *J. Mol. Catal.*, 1982, **15**, 21-33.

- 43 R. R. Schrock, S. A. Krouse, K. Knoll, J. Feldman, J. S. Murdzek and D. C. Yang, *J. Mol. Catal.*, 1988, **46**, 243-53.
- 44 Z. Komiya, C. Pugh and R. R. Schrock, *Macromolecules*, 1992, **25**, 6586-92.
- 45 E. F. Lutz, *J. Chem. Educ.*, 1986, **63**, 202-3.
- 46 E. R. Freitas and C. R. Gum, *Chem. Eng. Prog.*, 1979, **75**, 73-6.
- 47 A. Fuerstner and O. R. Thiel, *J. Org. Chem.*, 2000, **65**, 1738-1742.
- 48 K. C. Nicolaou, N. Winssinger, J. Pastor, S. Ninkovic, F. Sarabia, Y. He, D. Vourloumis, Z. Yang, T. Li, P. Giannakakou and E. Hamel, *Nature (London)*, 1997, **387**, 268-272.
- 49 A. D. Wadsworth, D. P. Furkert, J. Sperry and M. A. Brimble, *Org. Lett.*, 2012, **14**, 5374-5377.
- 50 Z. Ye, T. Gao and G. Zhao, *Tetrahedron*, 2011, **67**, 5979-5989.
- 51 F. N. Tebbe, G. W. Parshall and D. W. Ovenall, *J. Am. Chem. Soc.*, 1979, **101**, 5074-5.
- 52 N. A. Petasis and E. I. Bzowej, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 6392-4.
- 53 R. R. Schrock and A. H. Hoveyda, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2003, **42**, 4592-4633.
- 54 R. R. Schrock, *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)*, 2005, **22**, 2773-2777.
- 55 R. R. Schrock, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2006, **45**, 3748-3759.
- 56 J. H. Wengrovius, R. R. Schrock, M. R. Churchill, J. R. Missert and W. J. Youngs, *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, **102**, 4515-16.
- 57 R. R. Schrock, R. T. DePue, J. Feldman, C. J. Schaverien, J. C. Dewan and A. H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, **110**, 1423-35.
- 58 R. R. Schrock, R. T. DePue, J. Feldman, K. B. Yap, D. C. Yang, W. M. Davis, L. Park, M. DiMare, M. Schofield and a. et, *Organometallics*, 1990, **9**, 2262-75.
- 59 W. C. P. Tsang, J. A. Jernelius, G. A. Cortez, G. S. Weatherhead, R. R. Schrock and A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 2591-2596.
- 60 G. S. Weatherhead, J. G. Ford, E. J. Alexanian, R. R. Schrock and A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 1828-1829.
- 61 D. S. La, J. B. Alexander, D. R. Cefalo, D. D. Graf, A. H. Hoveyda and R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, **120**, 9720-9721.
- 62 D. S. La, J. G. Ford, E. S. Sattely, P. J. Bonitatebus, R. R. Schrock and A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, **121**, 11603-11604.

- 63 J. B. Alexander, R. R. Schrock, W. M. Davis, K. C. Hultsch, A. H. Hoveyda and J. H. Houser, *Organometallics*, 2000, **19**, 3700-3715.
- 64 J. S. Murdzek and R. R. Schrock, *Organometallics*, 1987, **6**, 1373-4.
- 65 J. H. Oskam, H. H. Fox, K. B. Yap, D. H. McConville, R. O'Dell, B. J. Lichtenstein and R. R. Schrock, *J. Organomet. Chem.*, 1993, **459**, 185-98.
- 66 R. R. Schrock, S. Luo, J. C. J. Lee, N. C. Zanetti and W. M. Davis, *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, **118**, 3883-95.
- 67 K. C. Hultsch, P. J. Bonitatebus Jr., J. Jernelius, R. R. Schrock and A. H. Hoveyda, *Organometallics*, 2001, **20**, 4705-4712.
- 68 R. R. Schrock, J. Y. Jamieson, S. J. Dolman, S. A. Miller, P. J. Bonitatebus Jr. and A. H. Hoveyda, *Organometallics*, 2002, **21**, 409-417.
- 69 S. S. Zhu, D. R. Cefalo, D. S. La, J. Y. Jamieson, W. M. Davis, A. H. Hoveyda and R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, **121**, 8251-8259.
- 70 L. R. Gilliom and R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, **108**, 733-42.
- 71 P. J. Flory, *J. Am. Chem. Soc.*, 1940, **62**, 1561-5.
- 72 B. M. Novak and R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, **110**, 960-1.
- 73 S. T. Nguyen, L. K. Johnson, R. H. Grubbs and J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 3974-5.
- 74 S. T. Nguyen, R. H. Grubbs and J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, **115**, 9858-9.
- 75 G. C. Fu, S. T. Nguyen and R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, **115**, 9856-7.
- 76 G. C. Fu and R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 7324-5.
- 77 E. L. Dias, S. T. Nguyen and R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, **119**, 3887-3897.
- 78 M. S. Sanford, J. A. Love and R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, **123**, 6543-6554.
- 79 R. H. Grubbs, *Angew. Chem. , Int. Ed.*, 2006, **45**, 3760-3765.
- 80 T. Weskamp, F. J. Kohl, W. Hieringer, D. Gleich and W. A. Herrmann, *Angew. Chem. , Int. Ed.*, 1999, **38**, 2416-2419.
- 81 J. Huang, E. D. Stevens, S. P. Nolan and J. L. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, **121**, 2674-2678.
- 82 M. S. Sanford, J. A. Love and R. H. Grubbs, *Organometallics*, 2001, **20**, 5314-5318.

- 83 S. B. Garber, J. S. Kingsbury, B. L. Gray and A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 8168-8179.
- 84 A. H. Hoveyda, D. G. Gillingham, V. Van Joshua J., O. Kataoka, S. B. Garber, J. S. Kingsbury and J. P. A. Harrity, *Org. Biomol. Chem.*, 2004, **2**, 8-23.
- 85 H. Wakamatsu and S. Blechert, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2002, **41**, 2403-2405.
- 86 H. Wakamatsu and S. Blechert, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2002, **41**, 794-796.
- 87 K. Grela, S. Harutyunyan and A. Michrowska, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2002, **41**, 4038-4040.
- 88 C. W. Bielawski and R. H. Grubbs, *Prog. Polym. Sci.*, 2007, **32**, 1-29.
- 89 R. H. Grubbs, S. J. Miller and G. C. Fu, *Acc. Chem. Res.*, 1995, **28**, 446-52.
- 90 S. J. Connon and S. Blechert, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2003, **42**, 1900-1923.
- 91 W. E. Crowe and Z. J. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, **115**, 10998-9.
- 92 W. E. Crowe and D. R. Goldberg, *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, **117**, 5162-3.
- 93 W. E. Crowe, D. R. Goldberg and Z. J. Zhang, *Tetrahedron Lett.*, 1996, **37**, 2117-20.
- 94 O. Brummer, A. Ruckert and S. Blechert, *Chem. --Eur. J.*, 1997, **3**, 441-446.
- 95 J. Feng, M. Schuster and S. Blechert, *Synlett*, 1997, **35**, 129-130.
- 96 S. J. Meek, R. V. O'Brien, J. Llaveria, R. R. Schrock and A. H. Hoveyda, *Nature (London, U. K.)*, 2011, **471**, 461-466.
- 97 M. Schuster, J. Pernerstorfer and S. Blechert, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1996, **35**, 1979-1980.
- 98 S. E. Gibson, V. C. Gibson and S. P. Keen, *Chem. Commun. (Cambridge)*, 1997, 1107-1108.
- 99 J. M. Berlin, S. D. Goldberg and R. H. Grubbs, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2006, **45**, 7591-7595.
- 100 S. Kress and S. Blechert, *Chem. Soc. Rev.*, 2012, **41**, 4389-4408.
- 101 J. Tsuji and S. Hashiguchi, *Tetrahedron Lett.*, 1980, **21**, 2955-8.
- 102 P. E. Romero and W. E. Piers, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 5032-5033.
- 103 W. C. P. Tsang, K. C. Hultsch, J. B. Alexander, P. J. Bonitatebus Jr., R. R. Schrock and A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 2652-2666.

- 104 A. Fuerstner, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2000, **39**, 3012-3043.
- 105 T. R. Pradhan and D. K. Mohapatra, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2012, **23**, 709-715.
- 106 K. Radha Palakodety and P. Srinivas, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2012, **23**, 769-774.
- 107 P. Thakur, B. Kumaraswamy, G. R. Reddy, R. Bandichhor and K. Mukkantii, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2012, **23**, 547-553.
- 108 A. B. Smith III, C. M. Adams, S. A. Kozmin and D. V. Paone, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, **123**, 5925-5937.
- 109 T. J. Katz and T. M. Sivavec, *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, **107**, 737-8.
- 110 Y. Chauvin, *Angew. Chem. Int. Ed Engl.*, 2006, **45**, 3740-7.
- 111 A. H. Hoveyda and R. R. Schrock, *Chem. --Eur. J.*, 2001, **7**, 945-950.
- 112 S. J. Malcolmson, S. J. Meek, E. S. Sattely, R. R. Schrock and A. H. Hoveyda, *Nature (London, U. K.)*, 2008, **456**, 933-937.
- 113 E. S. Sattely, S. J. Meek, S. J. Malcolmson, R. R. Schrock and A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, **131**, 943-953.
- 114 M. F. Schneider and S. Blechert, *Angew. Chem. , Int. Ed. Engl.*, 1996, **35**, 411-12.
- 115 M. F. Schneider, N. Lucas, J. Velder and S. Blechert, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1997, **36**, 257-259.
- 116 O. Arjona, A. G. Csaky and J. Plumet, *Synthesis*, 2000, 857-861.
- 117 D. G. Gillingham, O. Kataoka, S. B. Garber and A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**, 12288-12290.
- 118 D. S. La, E. S. Sattely, J. G. Ford, R. R. Schrock and A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, **123**, 7767-7778.
- 119 A. Cordova and R. Rios, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2009, **48**, 8827-8831.
- 120 I. Ibrahem, M. Yu, R. R. Schrock and A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, **131**, 3844-3845.
- 121 K. J. Ivin, *ROMP and related chemistry: past, present and future, NATO Science Series, II: Mathematics, Physics and Chemistry, II*, 2002, **56**, 1-15.
- 122 M. Bornand and P. Chen, *Angewandte Chemie International Edition*, 2005, **44**, 7909-7911.
- 123 P. R. Khoury, J. D. Goddard and W. Tam, *Tetrahedron*, 2004, **60**, 8103-8112.

- 124 W. L. Truett, D. R. Johnson, I. M. Robinson and B. A. Montague, *J. Am. Chem. Soc.*, 1960, **82**, 2337-40.
- 125 J. Kress, J. A. Osborn, R. M. E. Greene, K. J. Ivin and J. J. Rooney, *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, **109**, 899-901.
- 126 D. H. McConville, J. R. Wolf and R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, **115**, 4413-14.
- 127 A. Hejl, O. A. Scherman and R. H. Grubbs, *Macromolecules*, 2005, **38**, 7214-7218.
- 128 G. C. Bazan, E. Khosravi, R. R. Schrock, W. J. Feast, V. C. Gibson, M. B. O'Regan, J. K. Thomas and W. M. Davis, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 8378-87.
- 129 M. M. Flook, L. C. H. Gerber, G. T. Debelouchina and R. R. Schrock, *Macromolecules (Washington, DC, U. S.)*, 2010, **43**, 7515-7522.
- 130 M. M. Flook, A. J. Jiang, R. R. Schrock, P. Muller and A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, **131**, 7962-7963.
- 131 M. M. Flook, V. W. L. Ng and R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **133**, 1784-1786.
- 132 L. Zhu, M. M. Flook, S. Lee, L. Chan, S. Huang, C. Chiu, C. Chen, R. R. Schrock and T. Luh, *Macromolecules (Washington, DC, U. S.)*, 2012, **45**, 8166-8171.
- 133 B. K. Keitz, A. Fedorov and R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, **134**, 2040-2043.
- 134 T. W. Baughman and K. B. Wagener, *Adv. Polym. Sci.*, 2005, **176**, 1-42.
- 135 H. Mutlu, d. E. Montero Lucas and M. A. R. Meier, *Chem. Soc. Rev.*, 2011, **40**, 1404-1445.
- 136 K. B. Wagener, J. M. Boncella and J. G. Nel, *Macromolecules*, 1991, **24**, 2649-57.
- 137 E. A. Zuech, W. B. Hughes, D. H. Kubicek and E. T. Kittleman, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1970, **92**, 528-31.
- 138 M. Lindmark-Hamberg and K. B. Wagener, *Macromolecules*, 1987, **20**, 2949-51.
- 139 K. B. Wagener, J. M. Boncella, J. G. Nel, R. P. Duttweiler and M. A. Hillmyer, *Makromol. Chem.*, 1990, **191**, 365-74.
- 140 K. B. Wagener, J. G. Nel, J. Konzelman and J. M. Boncella, *Macromolecules*, 1990, **23**, 5155-7.
- 141 M. Kalesse, M. Quitschalle, E. Claus, K. Gerlach, A. Pahl and H. H. Meyer, *Eur. J. Org. Chem.*, 1999, 2817-2823.
- 142 S. J. Miller and R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, **117**, 5855-6.

- 143 F. Ding and M. P. Jennings, *Org. Lett.*, 2005, **7**, 2321-2324.
- 144 M. Ulman and R. H. Grubbs, *Organometallics*, 1998, **17**, 2484-2489.
- 145 T. R. Hoye and H. Zhao, *Org. Lett.*, 1999, **1**, 1123-1125.
- 146 N. Diedrichs and B. Westermann, *Synlett*, 1999, 1127-1129.
- 147 R. M. Beesley, C. K. Ingold and J. F. Thorpe, *J. Chem. Soc. , Trans.*, 1915, **107**, 1080-1106.
- 148 M. E. Jung and G. Piizzi, *Chem. Rev. (Washington, DC, U. S.)*, 2005, **105**, 1735-1766.
- 149 M. D. E. Forbes, J. T. Patton, T. L. Myers, H. D. Maynard, D. W. Smith Jr., G. R. Schulz and K. B. Wagener, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 10978-80.
- 150 K. H. Mortell, R. V. Weatherman and L. L. Kiessling, *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, **118**, 2297-8.
- 151 D. Bartscher and K. Grela, *Angew. Chem. , Int. Ed.*, 2009, **48**, 442-454.
- 152 S. J. Connon and S. Blechert, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2002, **12**, 1873-1876.
- 153 S. J. Connon, M. Rivard, M. Zaja and S. Blechert, *Adv. Synth. Catal.*, 2003, **345**, 572-575.
- 154 J. B. Binder, J. J. Blank and R. T. Raines, *Org. Lett.*, 2007, **9**, 4885-4888.
- 155 L. Gulajski, P. Sledz, A. Lupa and K. Grela, *Green Chem.*, 2008, **10**, 271-274.
- 156 D. M. Lynn, S. Kanaoka and R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, **118**, 784-90.
- 157 K. J. Davis and D. Sinou, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 2002, **177**, 173-178.
- 158 K. C. Nicolaou, R. Hughes, S. Y. Cho, N. Winssinger, H. Labischinski and R. Endermann, *Chem. --Eur. J.*, 2001, **7**, 3824-3843.
- 159 B. H. Lipshutz, G. T. Aguinaldo, S. Ghorai and K. Voigtritter, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 1325-1328.
- 160 K. C. Nicolaou, P. G. Bulger and D. Sarlah, *Angew. Chem. , Int. Ed.*, 2005, **44**, 4490-4527.
- 161 S. Sakthivel, S. Jammi and T. Punniyamurthy, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2012, **23**, 101-107.
- 162 J. Lu and P. H. Toy, *Chem. Rev. (Washington, DC, U. S.)*, 2009, **109**, 815-838.
- 163 S. Degni, C. Wilen and A. Rosling, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2004, **15**, 1495-1499.

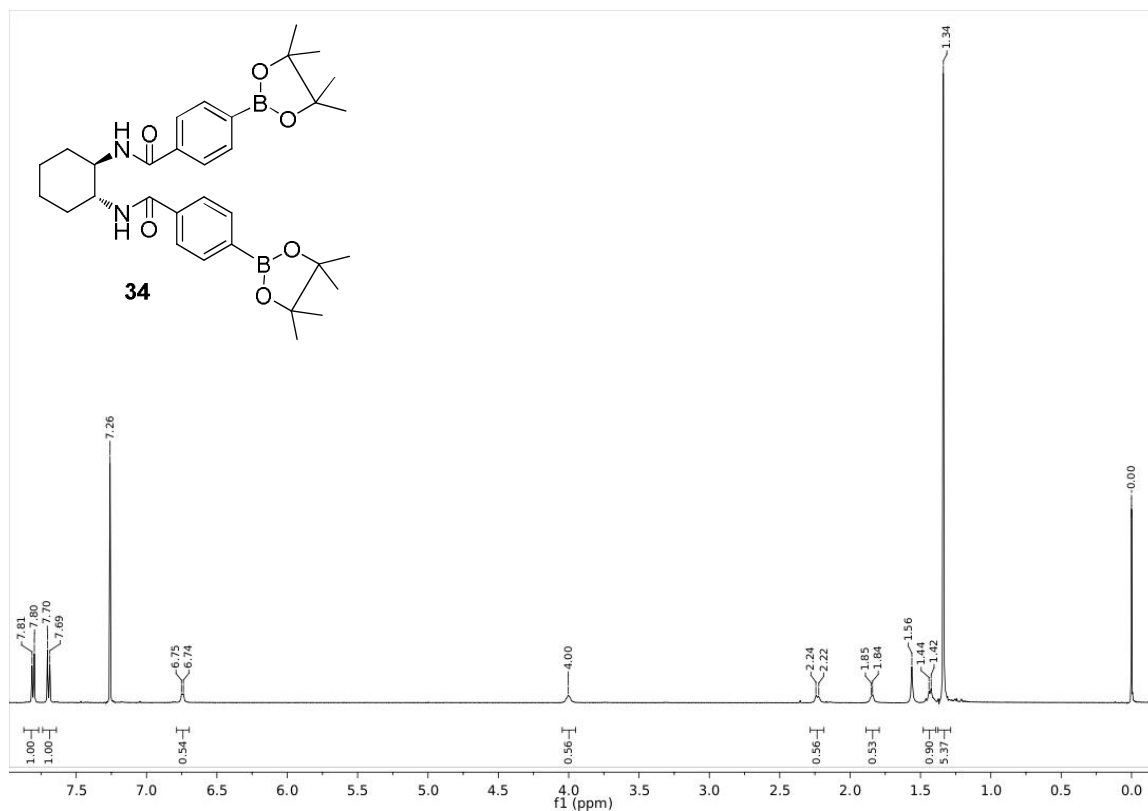
- 164 Y. Arakawa, A. Chiba, N. Haraguchi and S. Itsuno, *Adv. Synth. Catal.*, 2008, **350**, 2295-2304.
- 165 K. Nilsson Peter R., J. D. M. Olsson, F. Stabo-Eeg, M. Lindgren, P. Konradsson and O. Inganaes, *Macromolecules*, 2005, **38**, 6813-6821.
- 166 T. D. W. Claridge, *High-resolution NMR techniques in organic chemistry*, Elsevier, UK, 1999, s. 25-34, 368-370.
- 167 J. S. Kavakka, I. Kilpelainen and S. Heikkinen, *Org. Lett.*, 2009, **11**, 1349-1352.
- 168 A. Suzuki, *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)*, 2005, 4759-4763.
- 169 M. B. Smith and J. March, *March's advanced organic chemistry: reactions, mechanisms, and structure*, John Wiley & Sons, New York, NY, cop. 2001, s. 894-895, 909, 977.
- 170 D. Braun and F. Hu, *Prog. Polym. Sci.*, 2006, **31**, 239-276.
- 171 S. Sivakamasundari and R. Ganesan, *J. Org. Chem.*, 1984, **49**, 720-2.
- 172 E. Yashima, C. Yamamoto and Y. Okamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, **118**, 4036-48.
- 173 M. D. Pelta, H. Barjat, G. A. Morris, A. L. Davis and S. J. Hammond, *Magn. Reson. Chem.*, 1998, **36**, 706-714.
- 174 H. Y. Carr and E. M. Purcell, *Phys. Rev.*, 1954, **94**, 630-8.
- 175 S. Meiboom and D. Gill, *Rev. Sci. Instrum.*, 1958, **29**, 688-91.
- 176 A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.*, 1999, **576**, 147-168.
- 177 N. Miyaura, T. Yanagi and A. Suzuki, *Synth. Commun.*, 1981, **11**, 513-19.
- 178 N. Miyaura, K. Yamada, H. Suginome and A. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, **107**, 972-80.
- 179 C. Griffiths and N. E. Leadbeater, *Tetrahedron Lett.*, 2000, **41**, 2487-2490.
- 180 J. J. Li, *Name Reactions - A Collection of Detailed Reaction Mechanisms*, Springer, Germany, 2003, 2nd ed. s. 234, 401.
- 181 S. Fuchs, V. Berl and J. Lepoittevin, *Eur. J. Org. Chem.*, 2007, 1145-1152.
- 182 C. P. Butts, E. Filali, G. C. Lloyd-Jones, P. Norrby, D. A. Sale and Y. Schramm, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, **131**, 9945-9957.
- 183 Q. Hu, W. Huang and L. Pu, *J. Org. Chem.*, 1998, **63**, 2798-2799.
- 184 W. Huang, Q. Hu and L. Pu, *J. Org. Chem.*, 1999, **64**, 7940-7956.

- 185 B. Latli, M. Hrapchak, J. A. Easter, W. T. Stolle, K. Grozinger, D. Krishnamurthy and C. H. Senanayake, *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, 2008, **51**, 314-320.
- 186 S. Ghirmai, E. Mume, C. Henssen, H. Ghaneolhusseini, H. Lundqvist, V. Tolmachev, S. Sjoeborg and A. Orlova, *Eur. J. Org. Chem.*, 2004, 3719-3725.
- 187 S. Seo, S. Kawakami, H. Nomura and N. Ohsawa, *Organic semiconductor material and light-emitting element, light-emitting device, lighting system, and electronic device using the same*, Semiconductor Energy Laboratory Co., Ltd., Japan, 2010, Patent No: WO2010027004A1
- 188 M. R. Biscoe, B. P. Fors and S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 6686-6687.
- 189 S. Itsuno, K. Ito, A. Hirao and S. Nakahama, *J. Chem. Soc. , Perkin Trans. I*, 1984, 2887-93.
- 190 D. B. Llewellyn and B. A. Arndtsen, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2005, **16**, 1789-1799.
- 191 E. Grau, J. Broyer, C. Boisson, R. Spitz and V. Monteil, *Polym. Chem.*, 2011, **2**, 2328-2333.
- 192 D. Braun, *J. Vinyl Addit. Technol.*, 2005, **11**, 86-90.
- 193 R. O. C. Norman and J. M. Coxon, *Principles of organic synthesis*, Chapman and Hall London, 1993, s. 523-524.
- 194 D. Braun, *Int. J. Polym. Sci.*, 2009, No pp. given.
- 195 Z. Guan, J. R. Combes, Y. Z. Menciloglu and J. M. DeSimone, *Macromolecules*, 1993, **26**, 2663-9.
- 196 J. K. Mishra, P. Garg, P. Dohare, A. Kumar, M. I. Siddiqi, M. Ray and G. Panda, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2007, **17**, 1326-1331.
- 197 L. Zhu, L. Cheng, Y. Zhang, R. Xie and J. You, *J. Org. Chem.*, 2007, **72**, 2737-2743.
- 198 D. Chen, Y. Shi and Z. Fu, *J Appl Polym Sci*, 2009, **111**, 1581-1587.
- 199 G. C. Eastmond, *Pure Appl. Chem.*, 1981, **53**, 657-71.
- 200 T. Seitz, J. Baudoux, H. Bekolo, D. Cahard, J. Plaquevent, M. Lasne and J. Rouden, *Tetrahedron*, 2006, **62**, 6155-6165.
- 201 E. Nandanan, A. Sudalai and T. Ravindranathan, *Tetrahedron Lett.*, 1997, **38**, 2577-2580.
- 202 O. Diels and K. Alder, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 1928, **460**, 98-122.

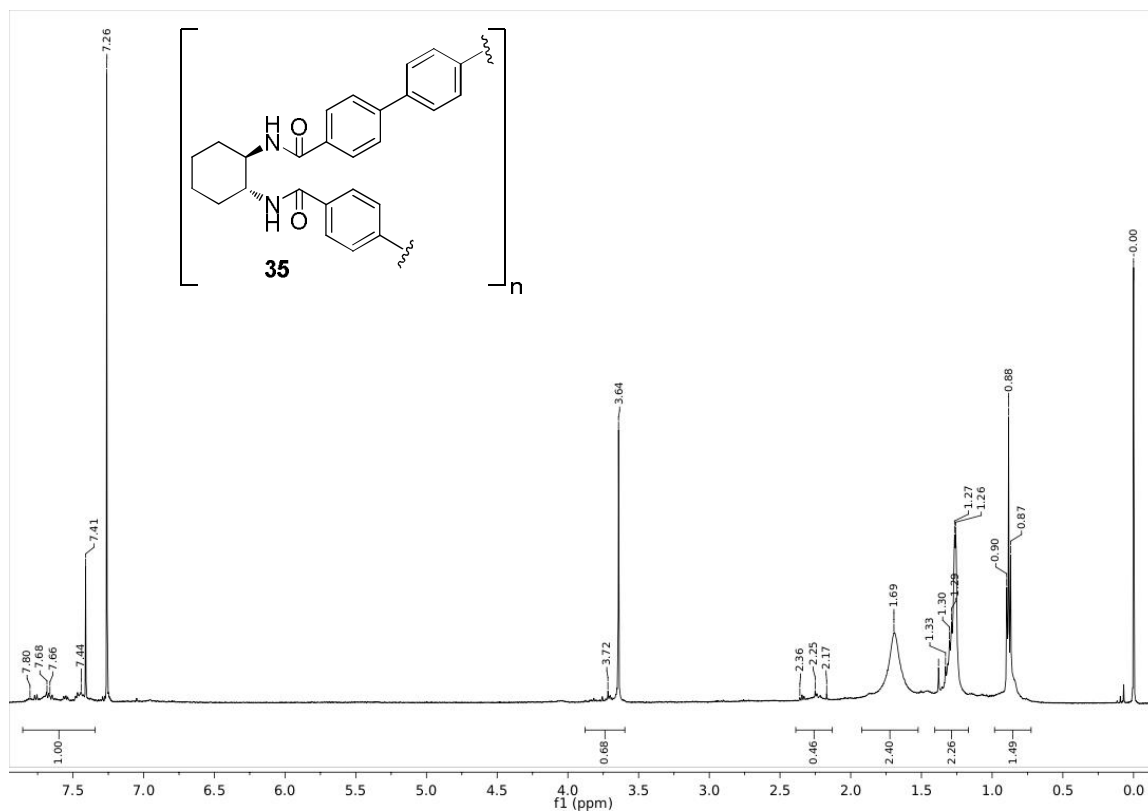
- 203 V. Nair, J. S. Nair, S. Kumar, N. P. Rath, P. G. Williard and G. K. Eigendorf, *Tetrahedron Lett.*, 1998, **39**, 4603-4606.
- 204 O. M. Musa, *Ring-opening metathesis polymerization of norbornene and oxanorbornene moieties and uses thereof*, USA, 2011, Patent No: US20110065880A1.
- 205 N. M. Do, M. A. Olivier, J. J. Salisbury and C. B. Wager, *Anal. Chem. (Washington, DC, U. S.)*, 2011, **83**, 8766-8771.
- 206 K. Abe and H. Yano, *Cellulose*, 2009, **16**, 1017-1023.
- 207 J. Verendel Johan, T. Church L. and P. Andersson G., *Synthesis*, 2011, **2011**, 1649,1677.
- 208 M. C. Davis, *Synth. Commun.*, 2009, **39**, 1100-1108.
- 209 S. R. Labafzadeh, J. S. Kavakka, K. Sievaenen, J. Asikkala and I. Kilpelaeinen, *Cellulose (Dordrecht, Neth.)*, 2012, **19**, 1295-1304.
- 210 K. Schluffer, H. Schmauder, S. Dorn and T. Heinze, *Macromol. Rapid Commun.*, 2006, **27**, 1670-1676.

Liitteet

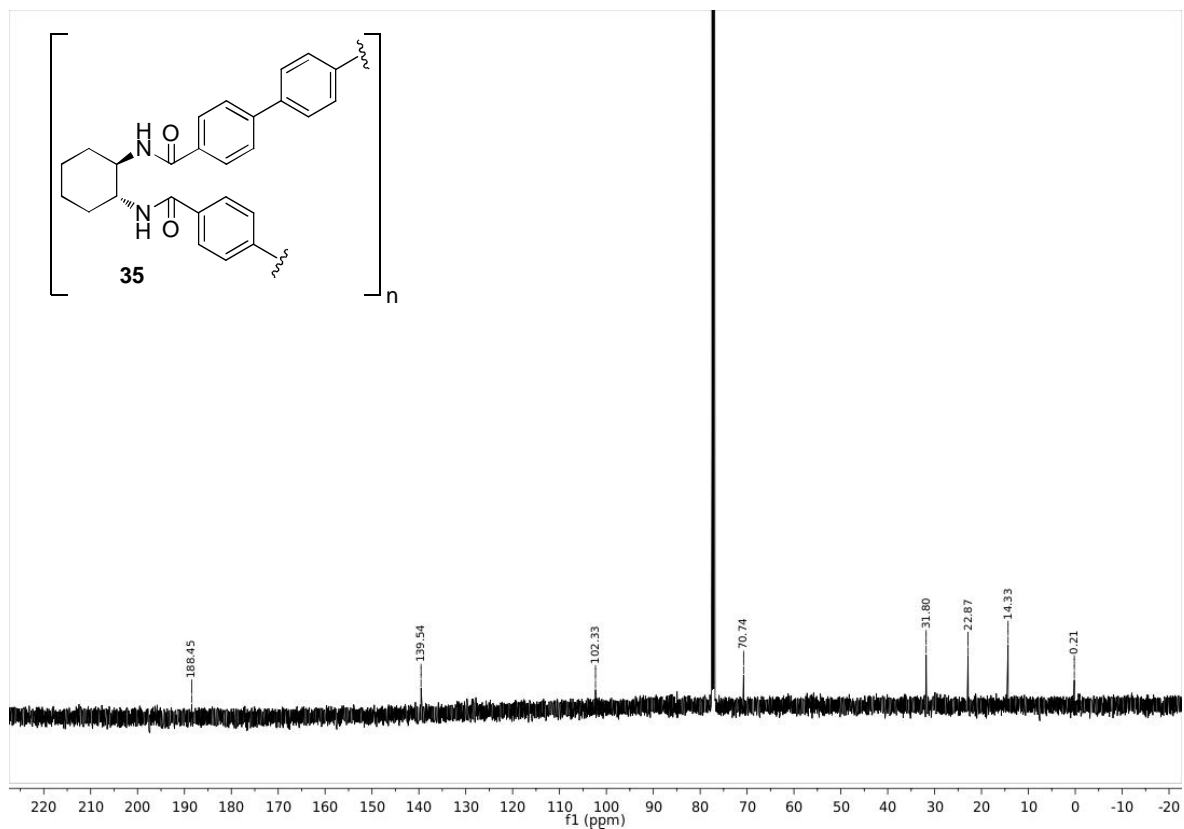
Liite 1. Syntetisoitujen molekyylien NMR-spektrit



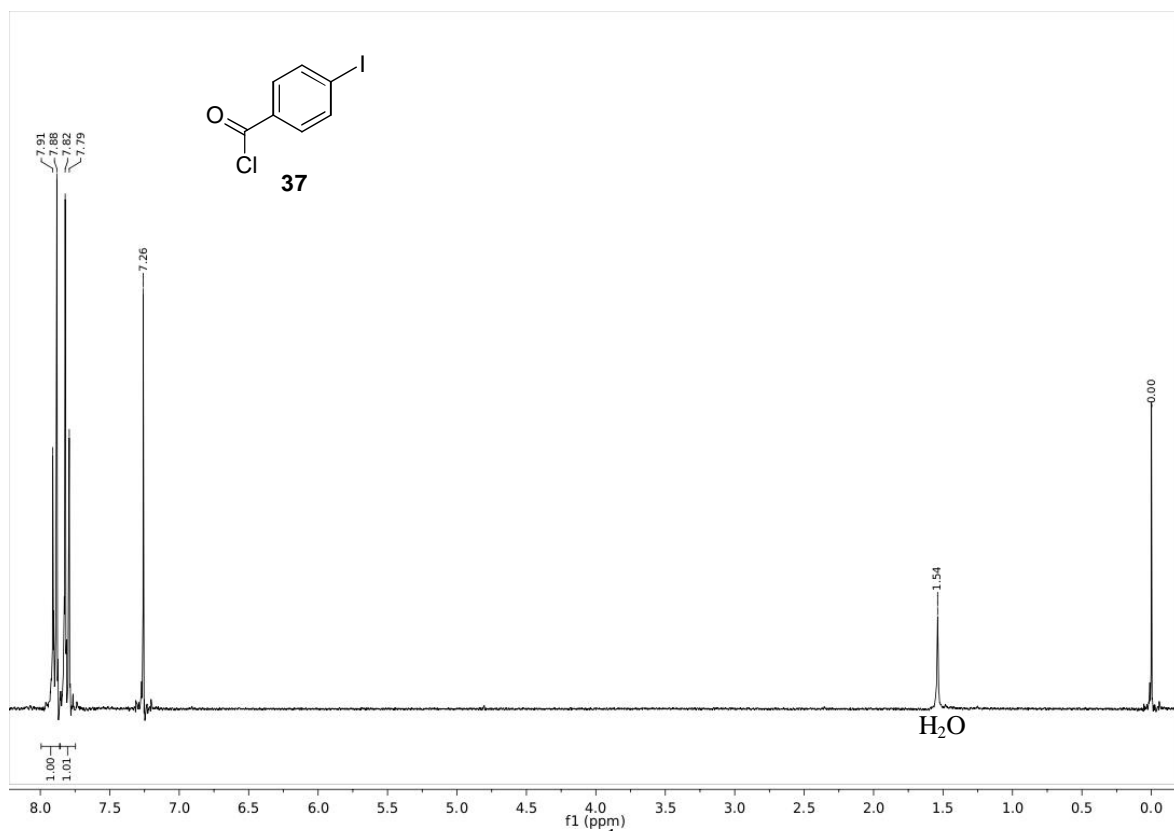
Kuva I. *N,N*-((1*R*,2*R*)-1,2-Sykloheksaanidiyyli)bis(4-(4,4,5,5-tetrametyyli-1,3,2-dioksaborolan-2-yyli)bentsamidin) (**34**) ¹H NMR-spektri (CDCl₃, 500 MHz).



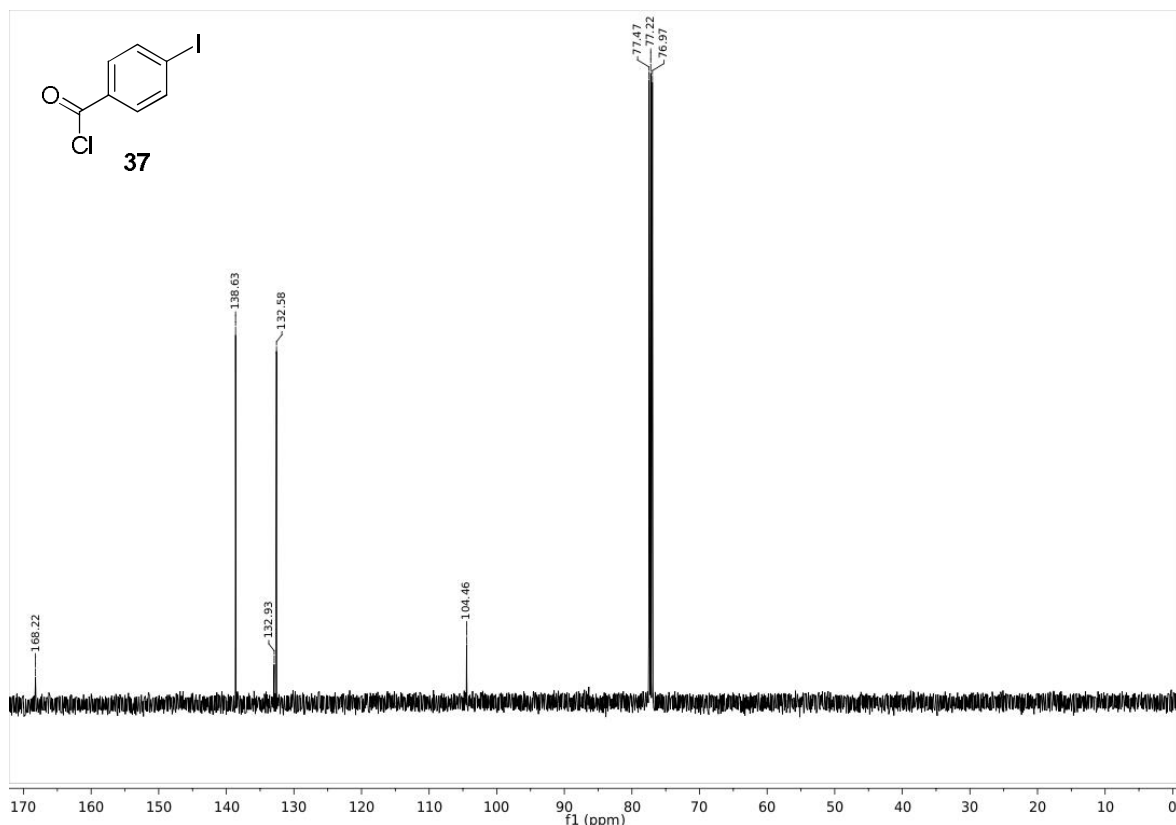
Kuva II. Poly-(fenyyli-alt-**34**) (**35**) ¹H NMR-spektri (CDCl₃, 500 MHz).



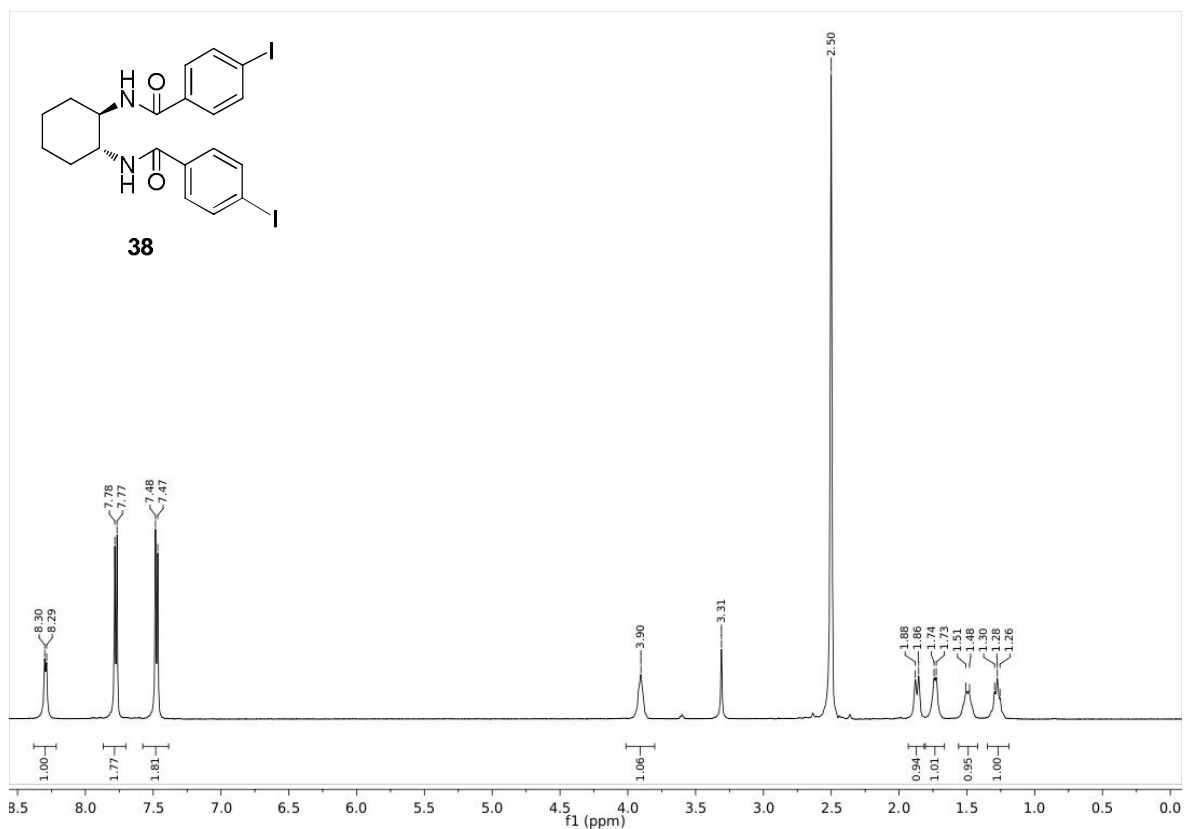
Kuva III. *Poly*-(fenyyli-*alt*-**34**) (**35**) ^{13}C NMR-spektri (CDCl₃, 125 MHz).



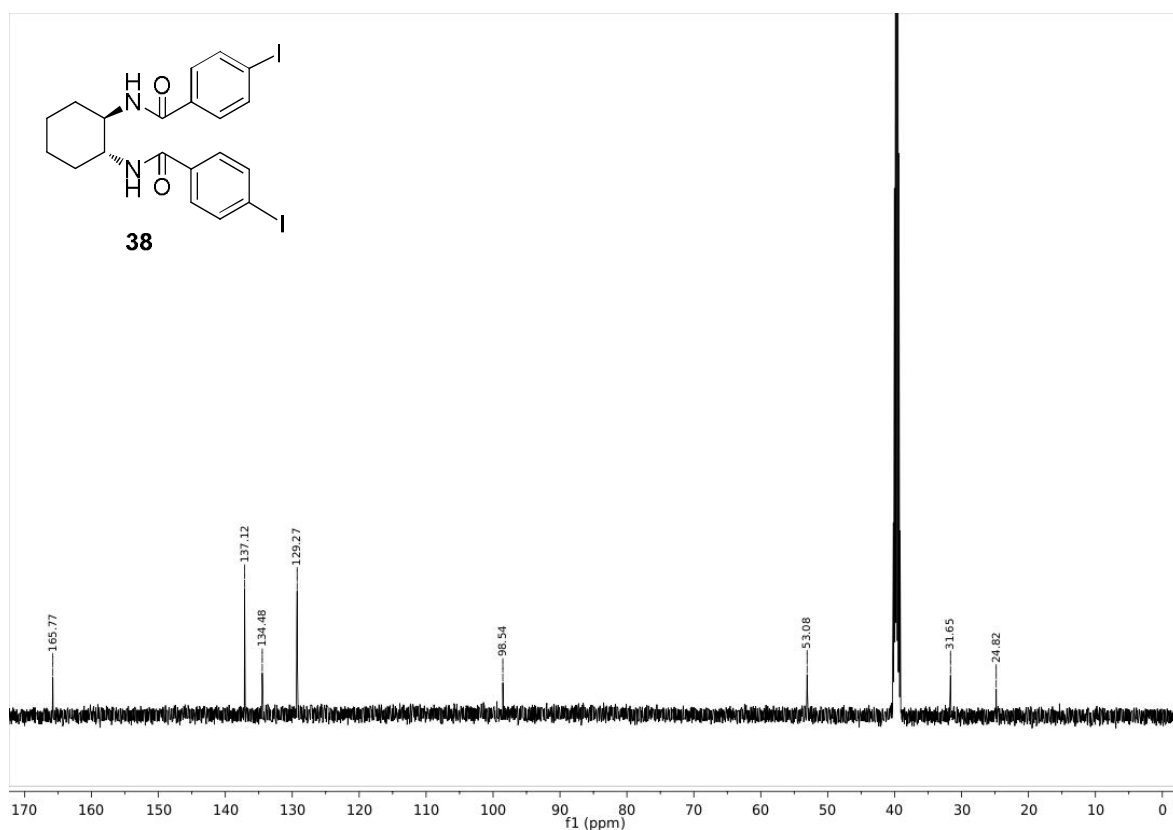
Kuva IV. 4-Jodibentsyylikloridin (**37**) ^1H NMR-spektri (CDCl₃, 500 MHz).



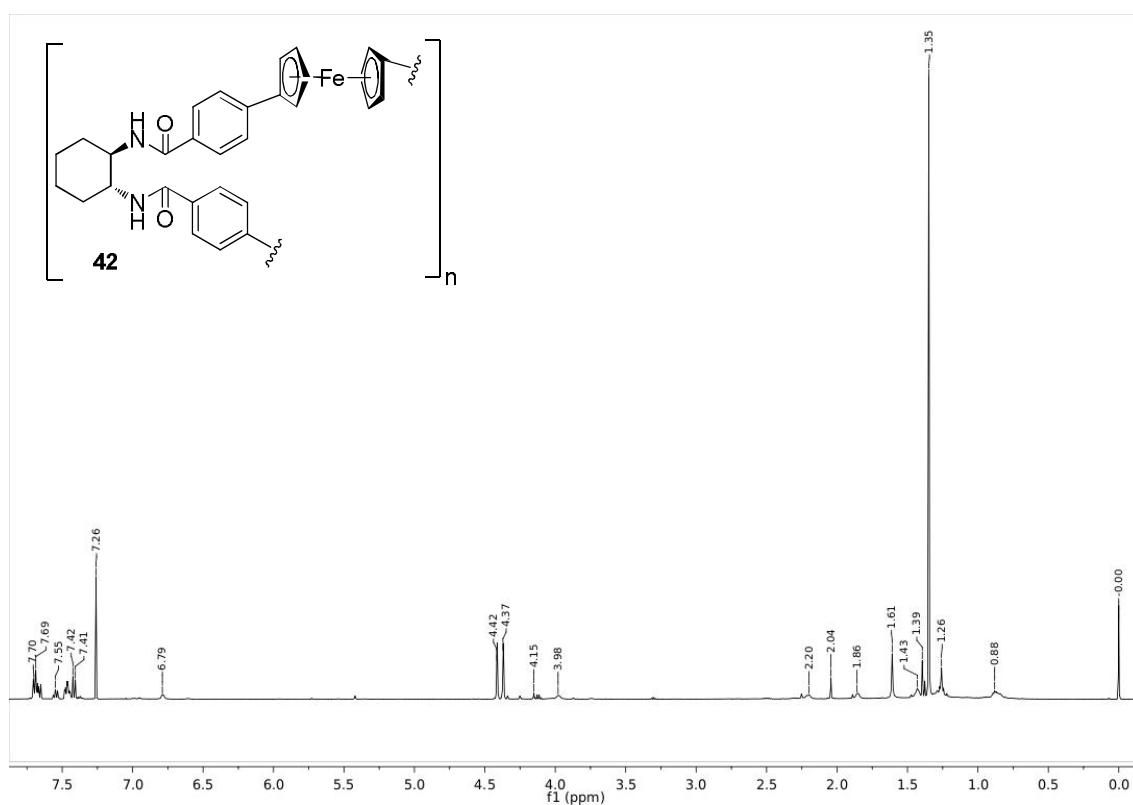
Kuva V. 4-Jodibentsyylikloridin (**37**) ¹³C NMR-spektri (CDCl₃, 125 MHz).



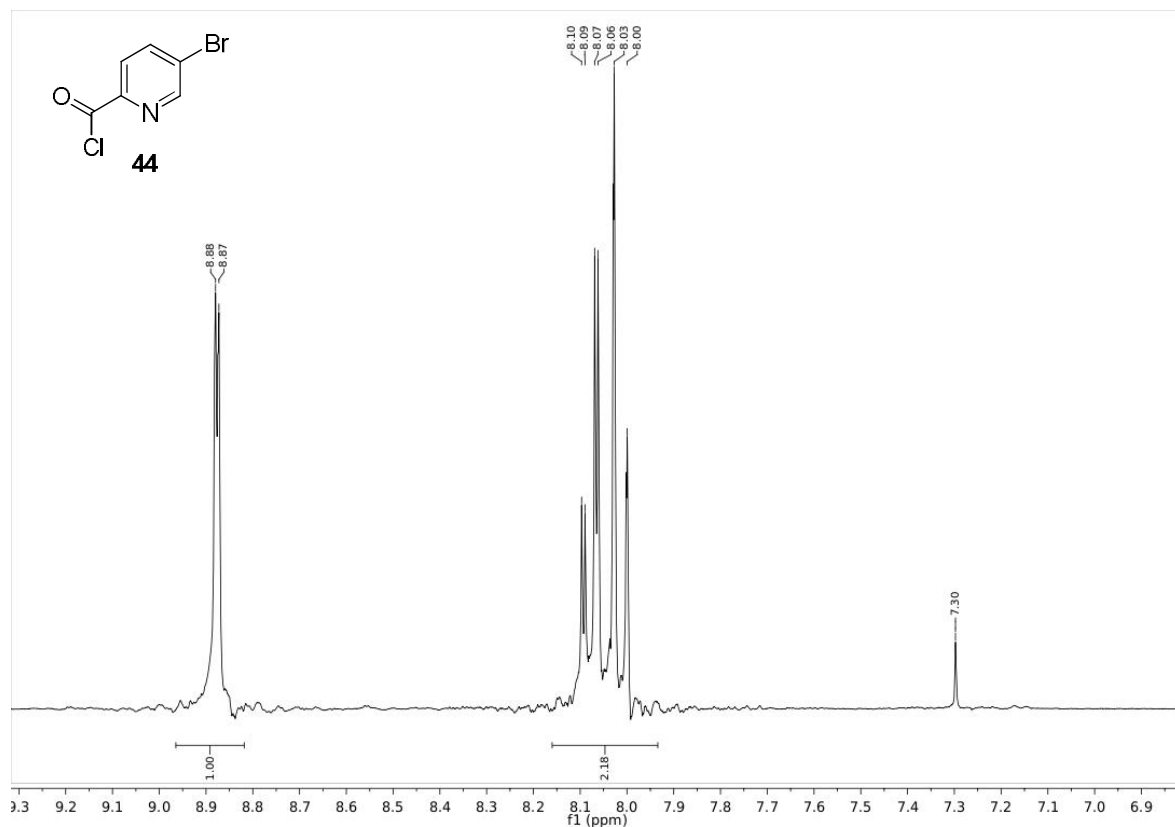
Kuva VI. *N,N'*-((1*R*,2*R*)-Sykloheksaani-1,2-diyyli)bis(4-jodibensamidin) (**38**) ¹H NMR-spektri (DMSO, 500 MHz).



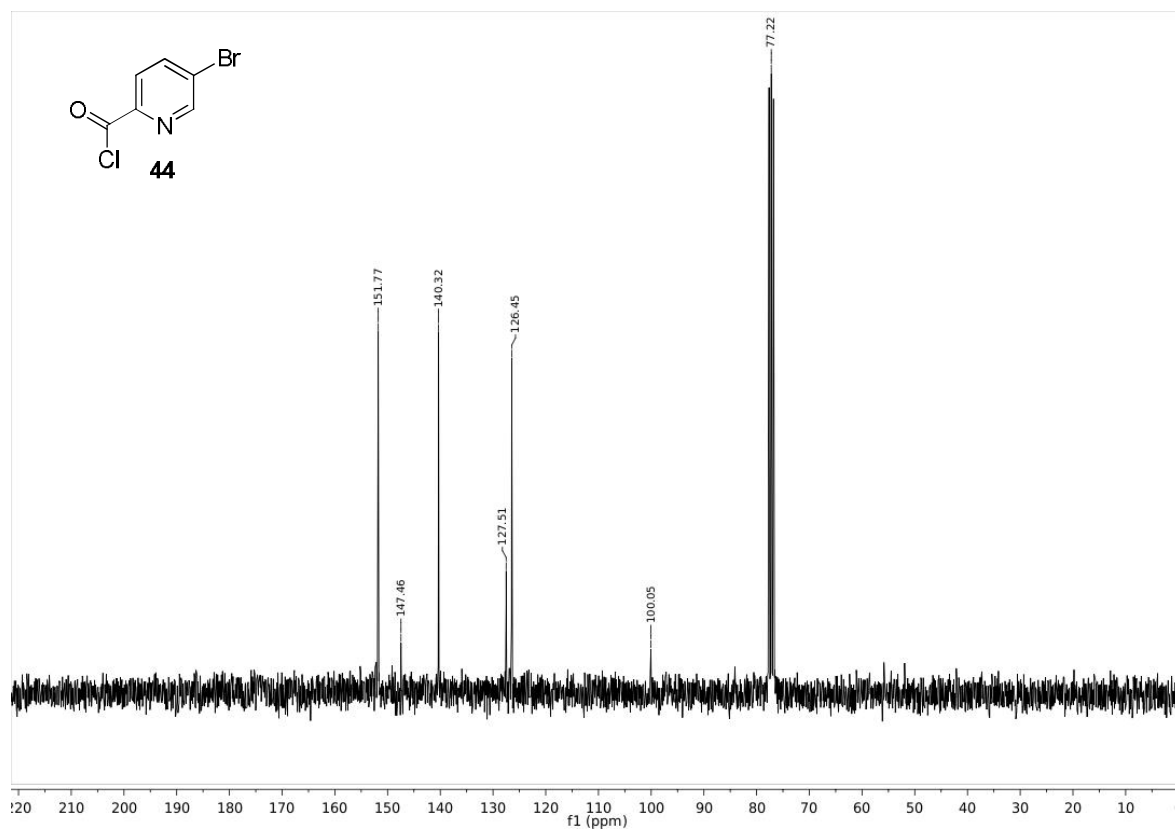
Kuva VII. *N,N'*-((1*R*,2*R*)-Sykloheksaani-1,2-diyyli)bis(4-jodibensamidin) (**38**) ¹³C NMR-spektri (DMSO, 125 MHz).



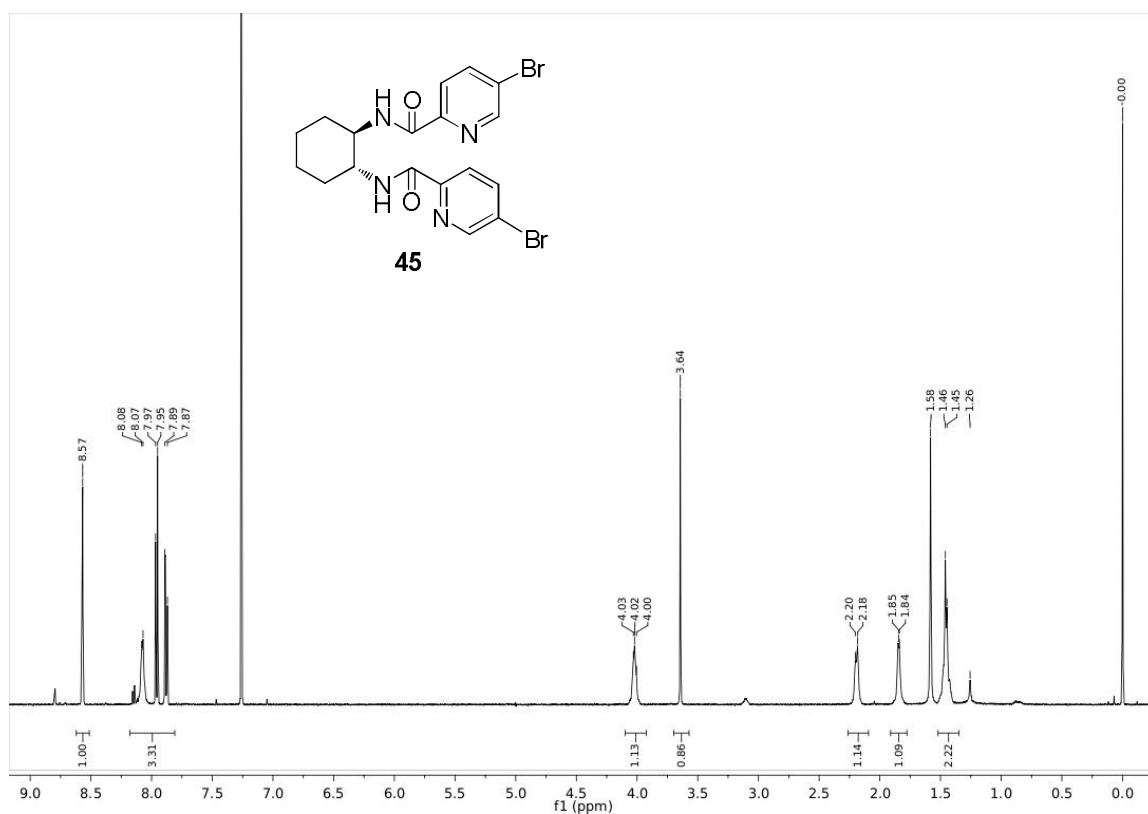
Kuva VIII. Poly-(ferroseeni-*alt*-**34**) (**42**) ¹H NMR-spektri (CDCl₃, 500 MHz).



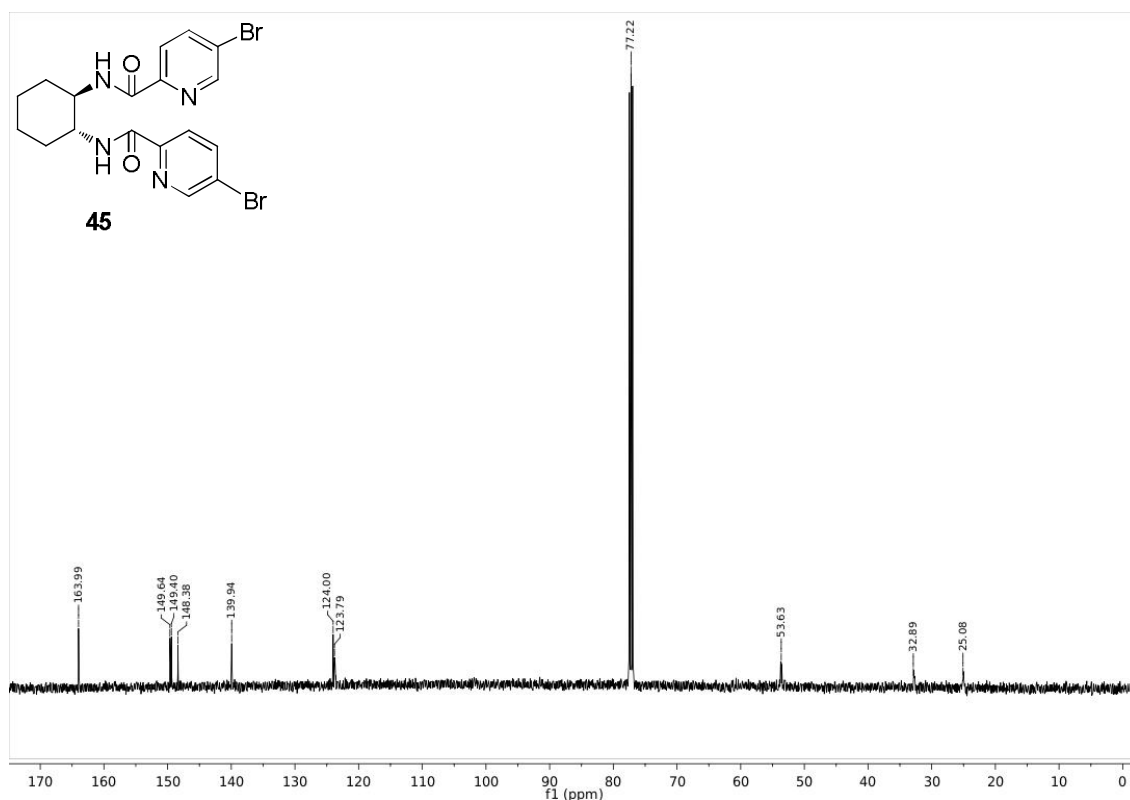
Kuva IX. 5-Bromi-2-pyridiinikarbonyylikloridin (**44**) ¹H NMR-spektri (CDCl₃, 500 MHz).



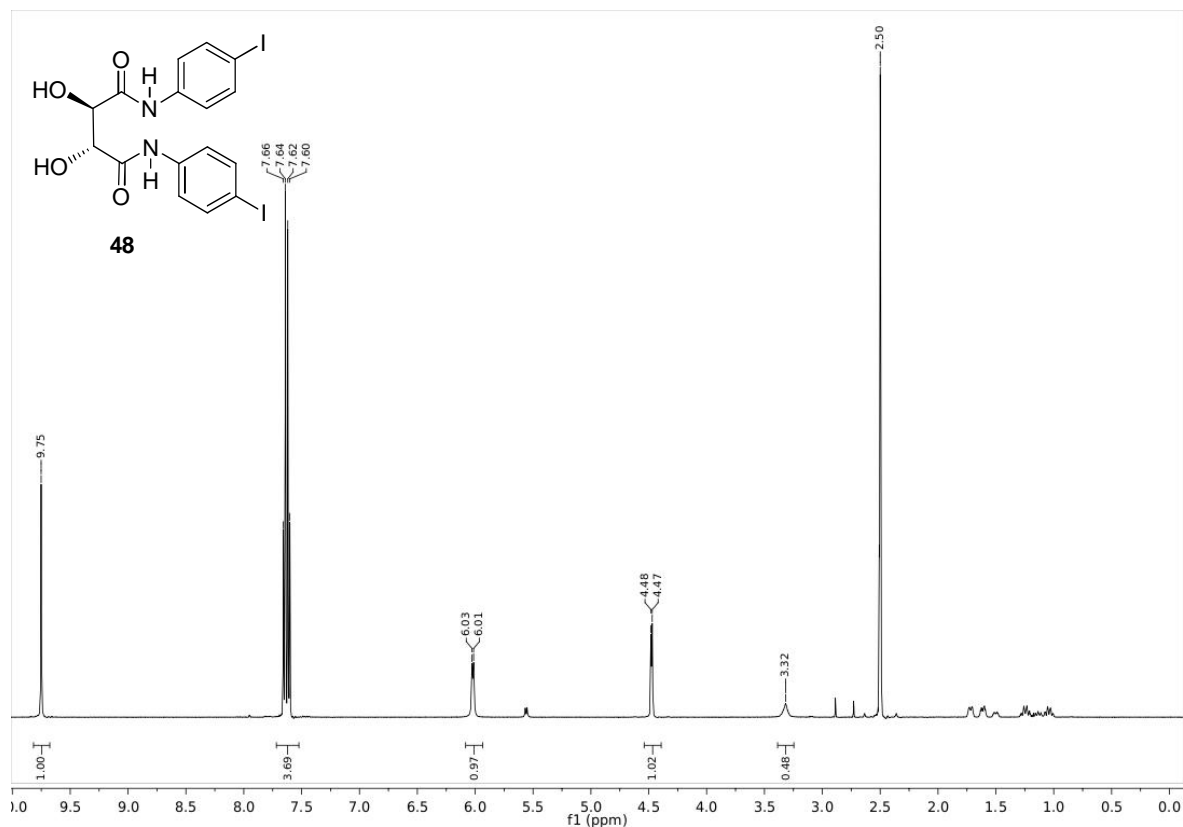
Kuva X. 5-Bromi-2-pyridiinikarbonyylikloridin (**44**) ¹³C NMR-spektri (CDCl₃, 125 MHz).



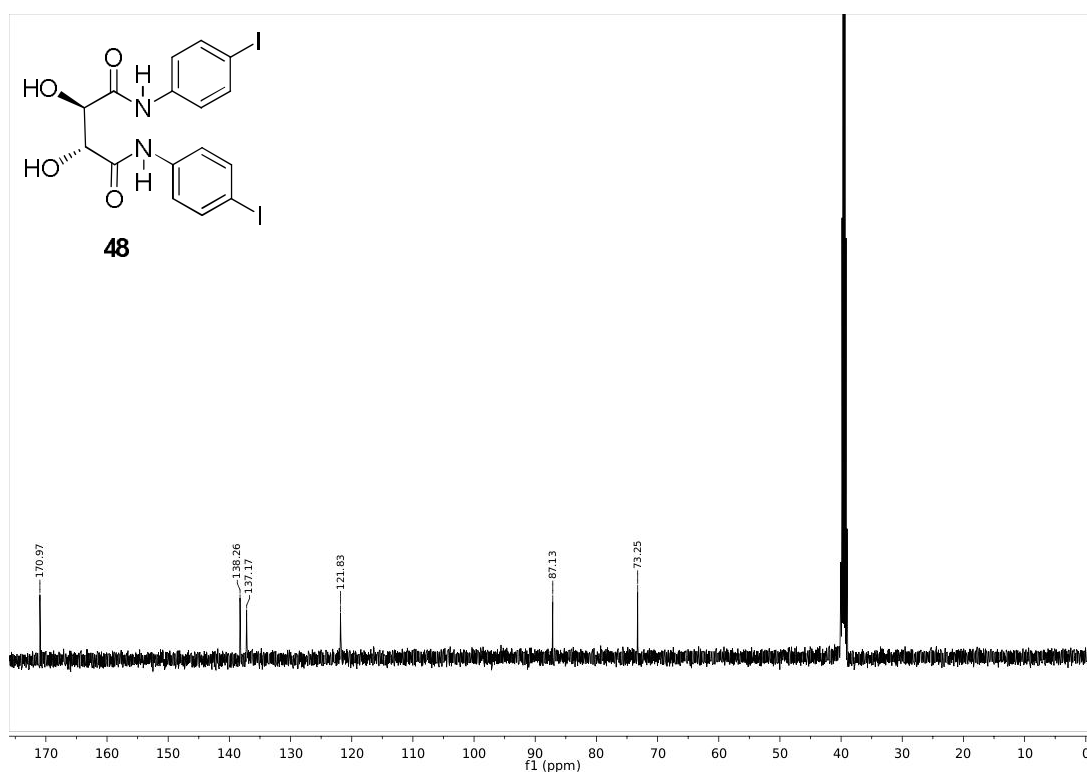
Kuva XI. *N,N'*-((1*R*,2*R*)-Sykloheksaani-1,2-diyyli)bis(5-bromipikoliiniamidin) (**45**) ¹H NMR-spektri (CDCl₃, 500 MHz).



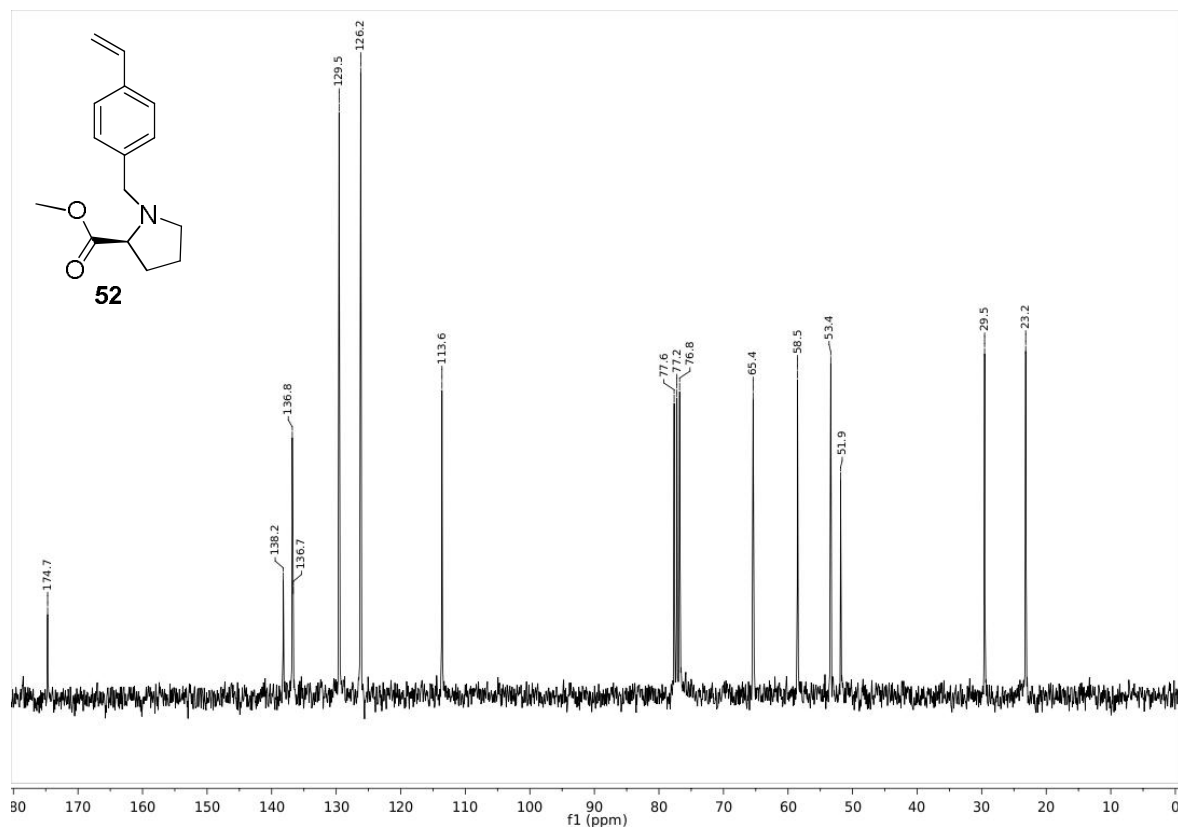
Kuva XII. *N,N'*-((1*R*,2*R*)-Sykloheksaani-1,2-diyyli)bis(5-bromipikoliiniamidin) (**45**) ¹³C NMR-spektri (CDCl₃, 125 MHz).



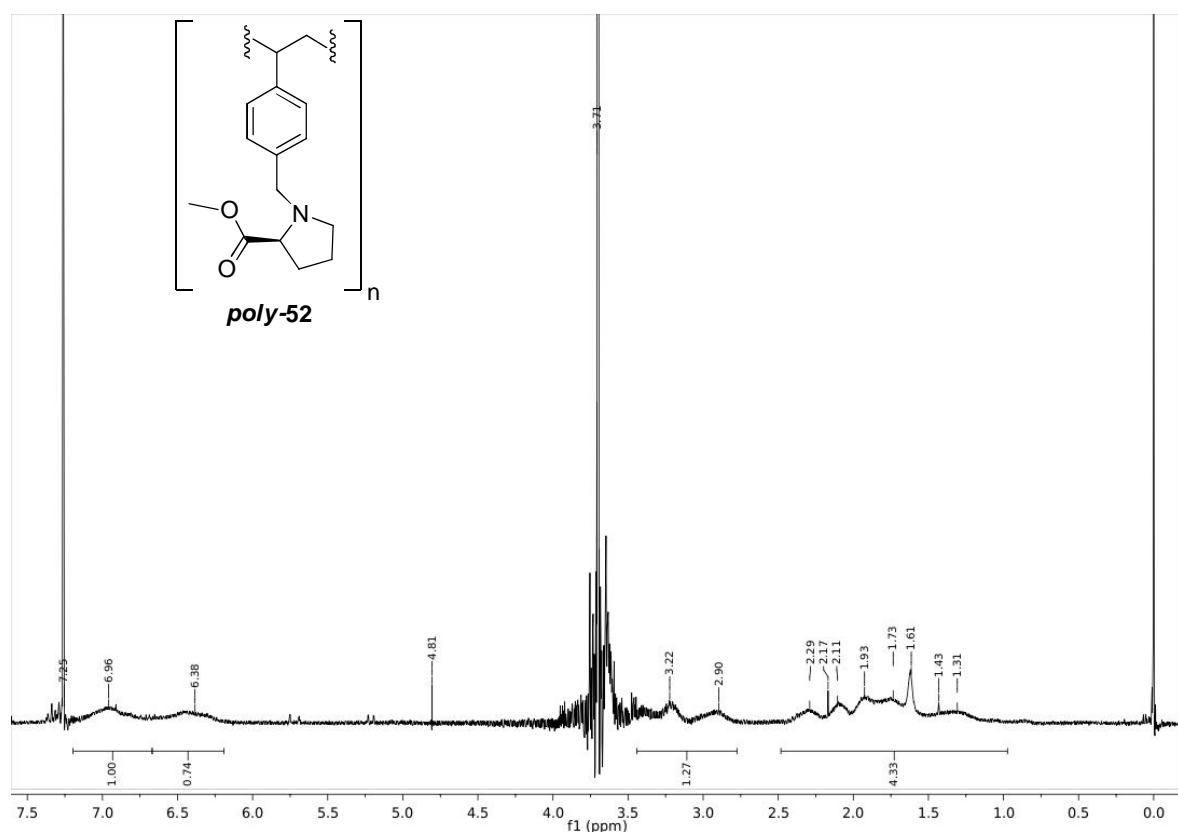
Kuva XIII. (2*R*,3*R*)-2,3-Dihydroksi-*N*1,*N*4-bis(4-jodifenyyl)i)sukkiiniamidin (**48**) ¹H NMR-spektri (DMSO, 500 MHz).



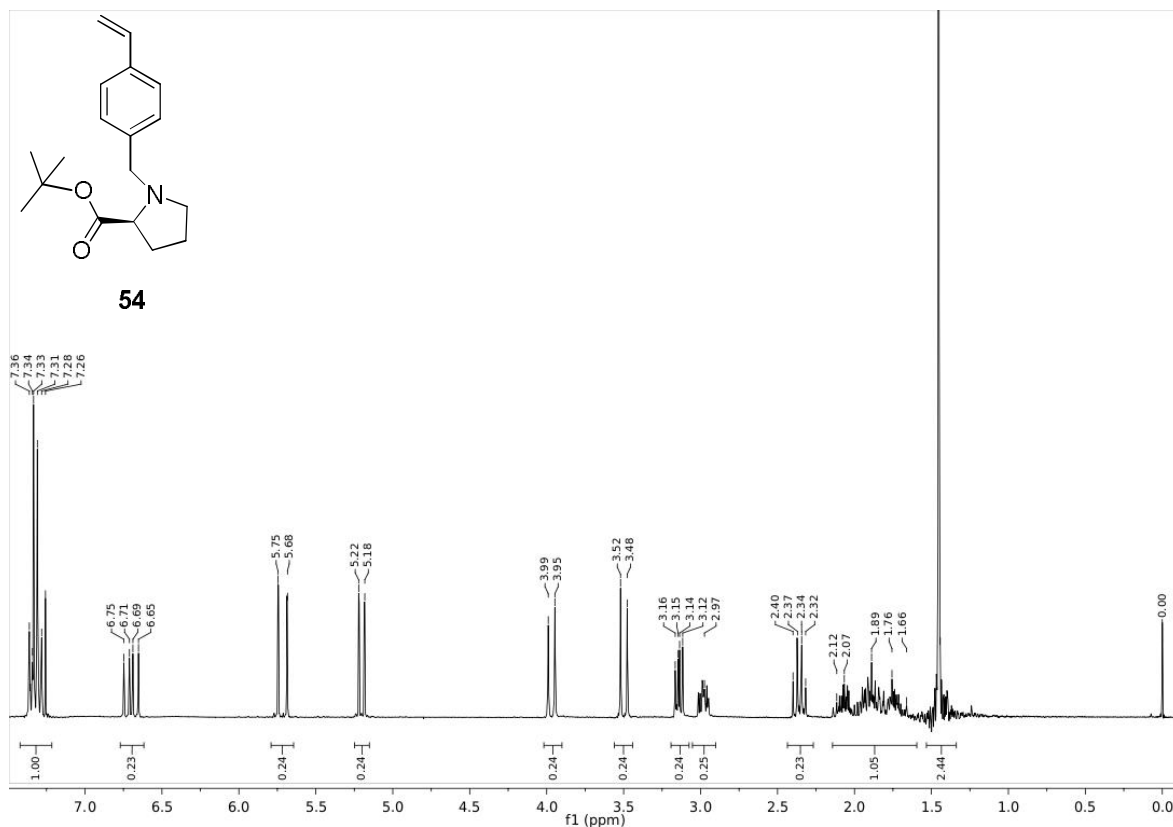
Kuva XIV. (2*R*,3*R*)-2,3-Dihydroksi-*N*1,*N*4-bis(4-jodifenyyl)i)sukkiiniamidin (**48**) ¹³C NMR-spektri (DMSO, 125 MHz).



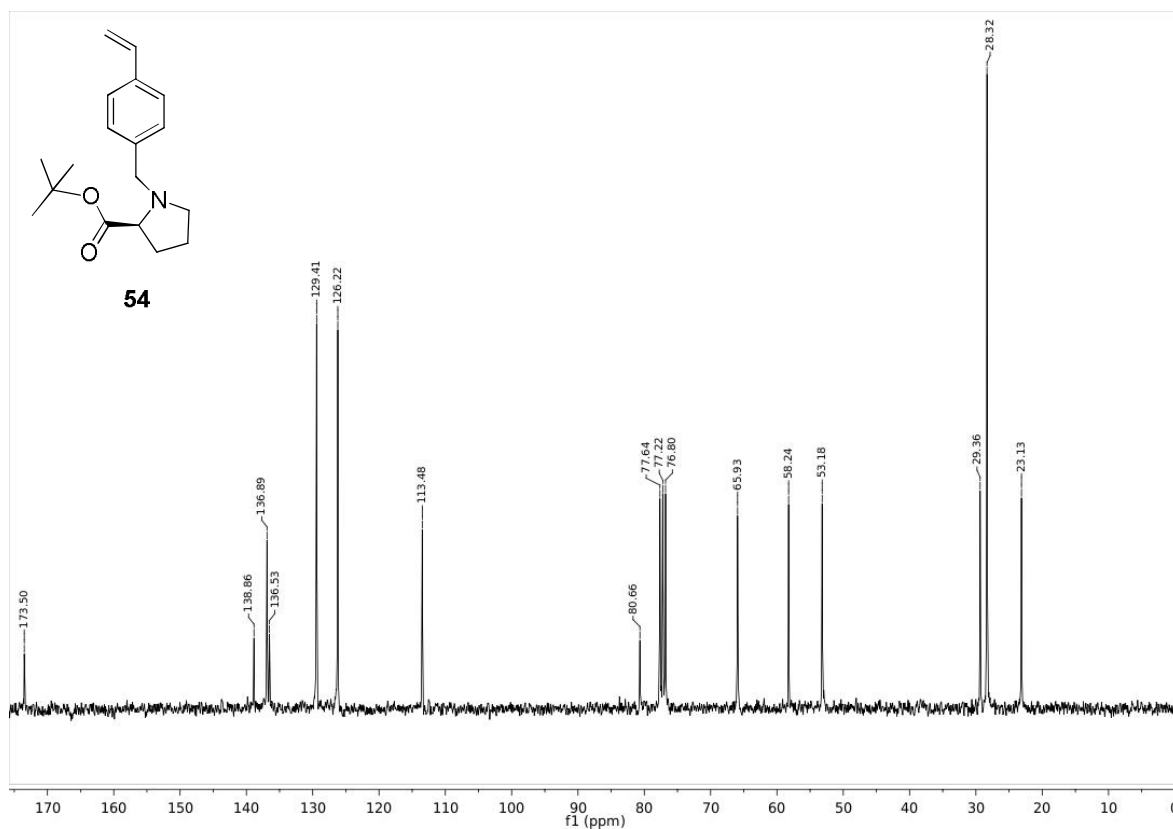
Kuva XVII. *(S)*-metyyli-1-(4-vinylibentsyyli)pyrrolidiini-2-karboksylaatin (**52**) ^{13}C NMR-spektri (CDCl₃, 75 MHz).



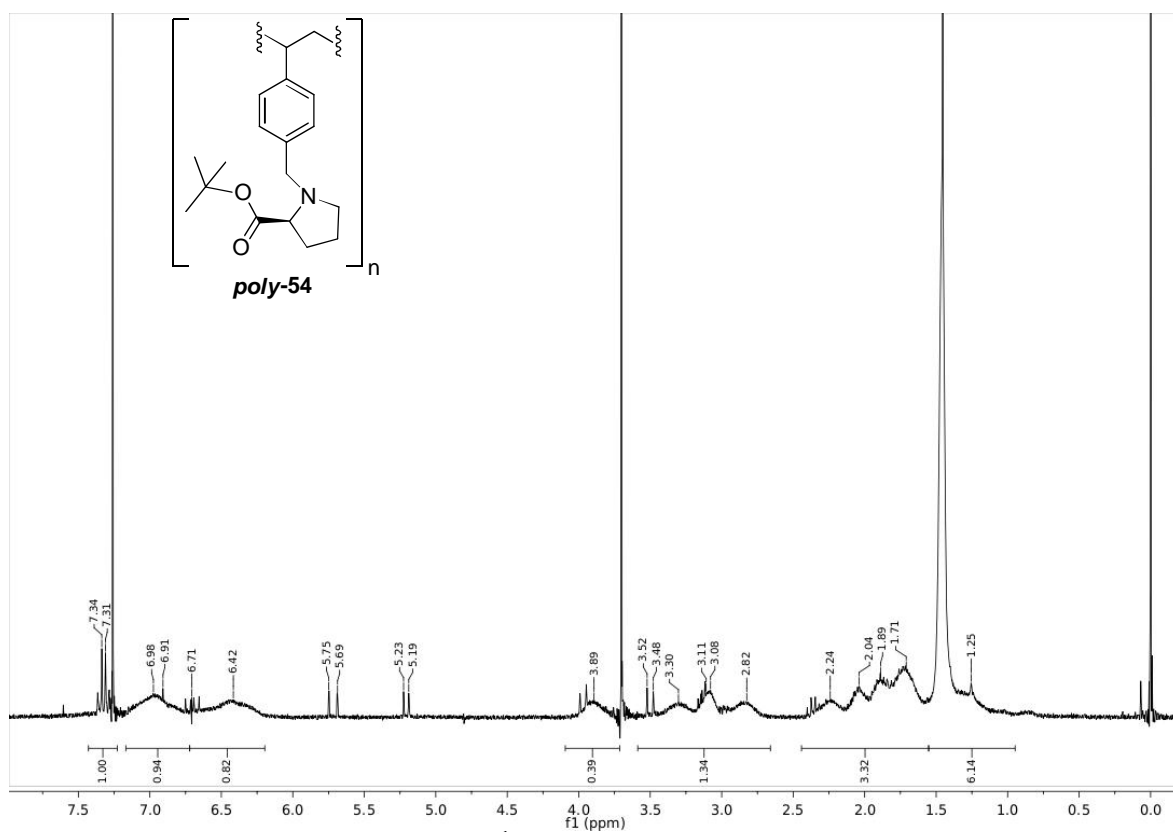
Kuva XVIII. *Poly-52:n* ^1H NMR-spektri (CDCl₃, 300 MHz).



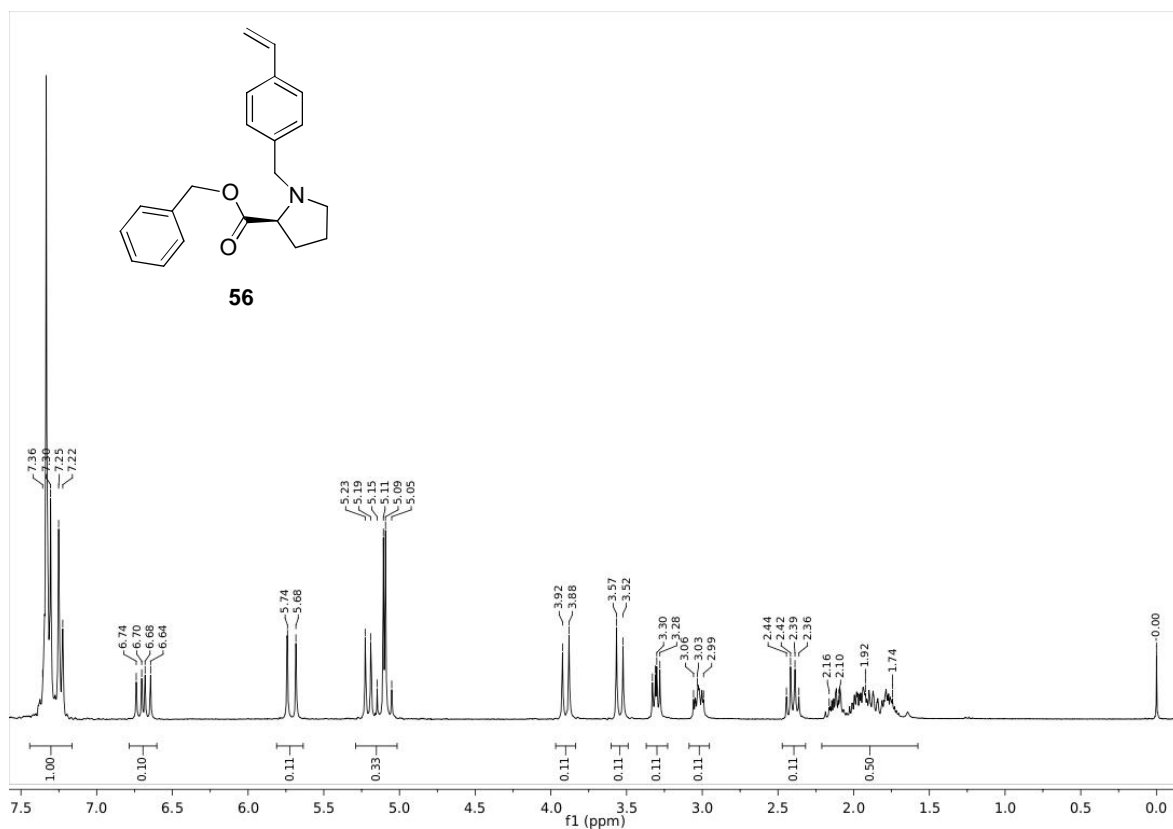
Kuva XIX. (*S*)-*tert*-butyylipyrrollidiini-2-karboksylaatin (**54**) ¹H NMR-spektri (CDCl₃, 300 MHz).



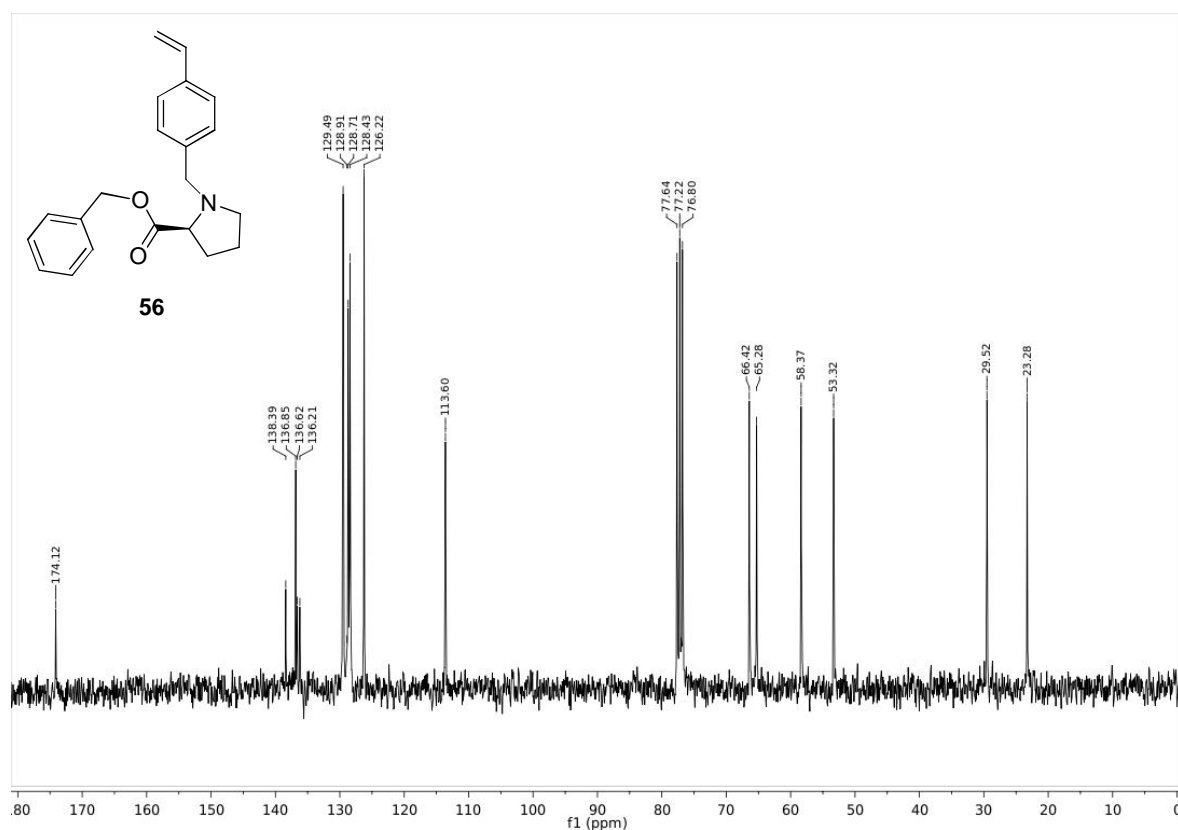
Kuva XX. (*S*)-*tert*-butyylipyrrollidiini-2-karboksylaatin (**54**) ¹³C NMR-spektri (CDCl₃, 75 MHz).



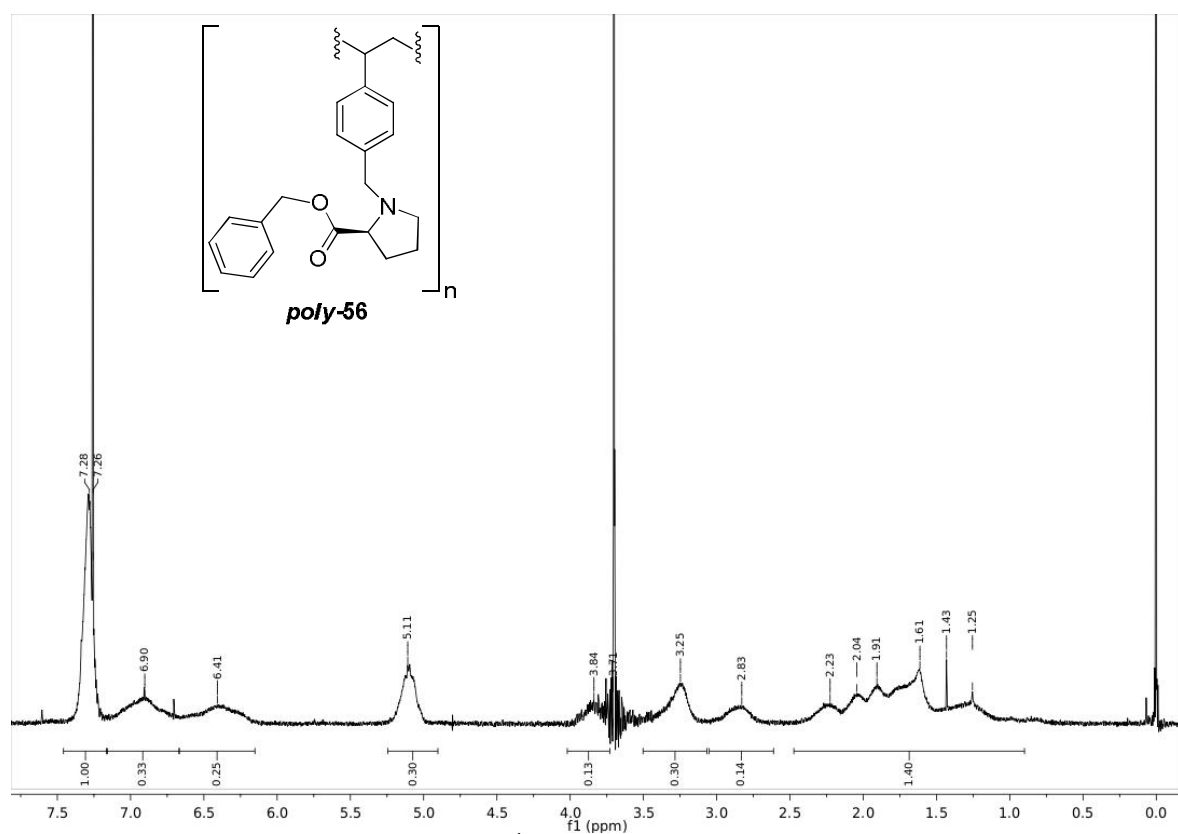
Kuva XXI. *Poly-54:n* ^1H NMR-spektri (CDCl₃, 300 MHz).



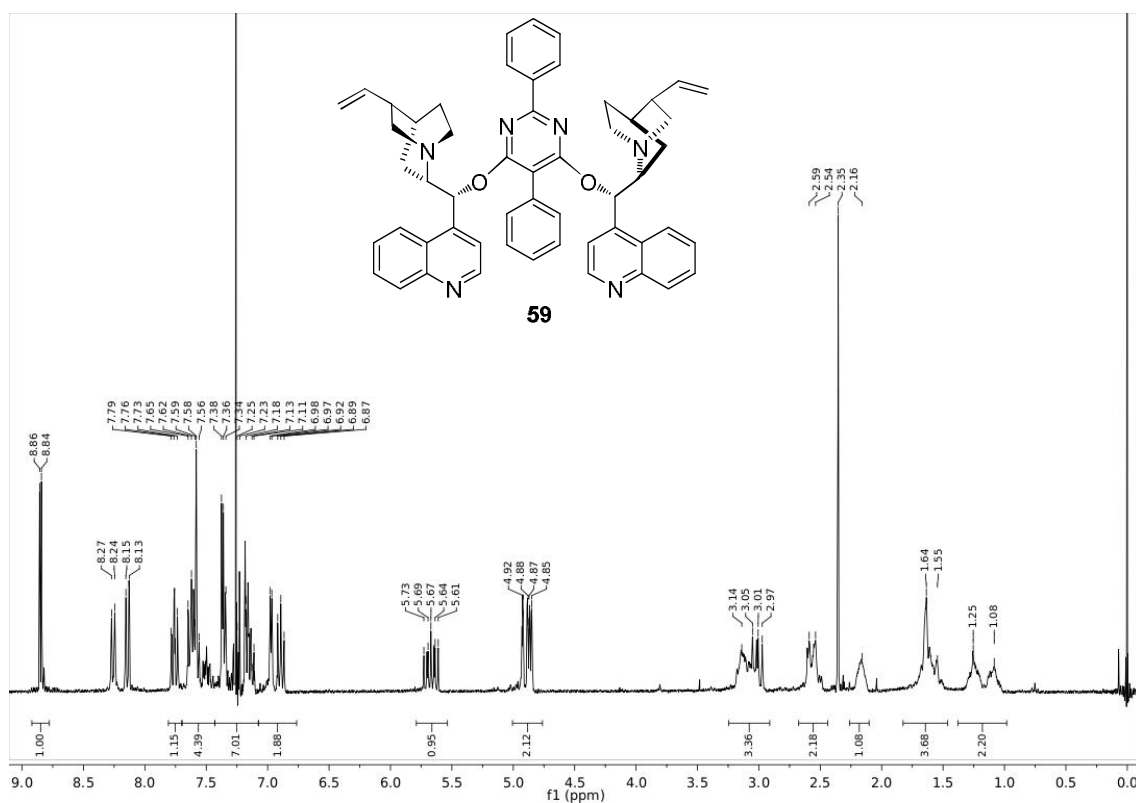
Kuva XXII. (*S*)-bentsyylpyrrolidiini-2-karboksylaatin hydrokloridin (**56**) ^1H NMR-spektri (CDCl₃, 300 MHz).



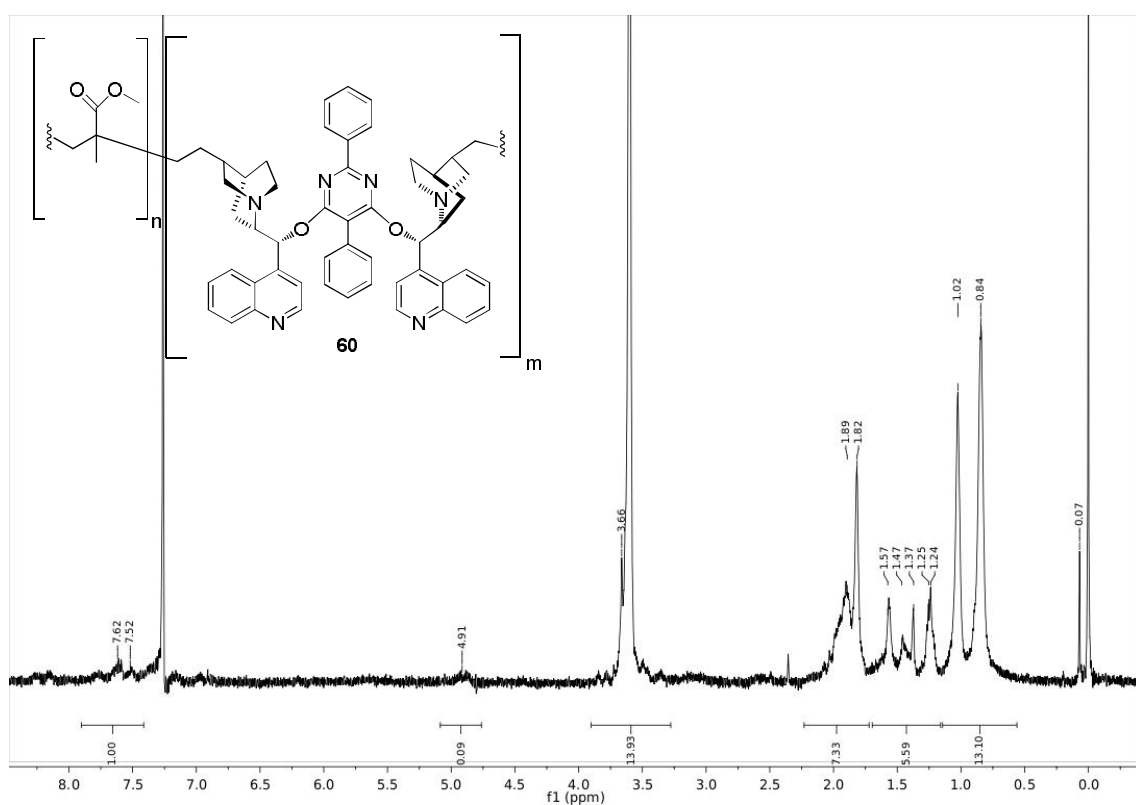
Kuva XXIII. (*S*)-bentsyylipyrrolidiini-2-karboksylaatin hydrokloridin (**56**) ¹³C NMR-spektri (CDCl₃, 75 MHz).



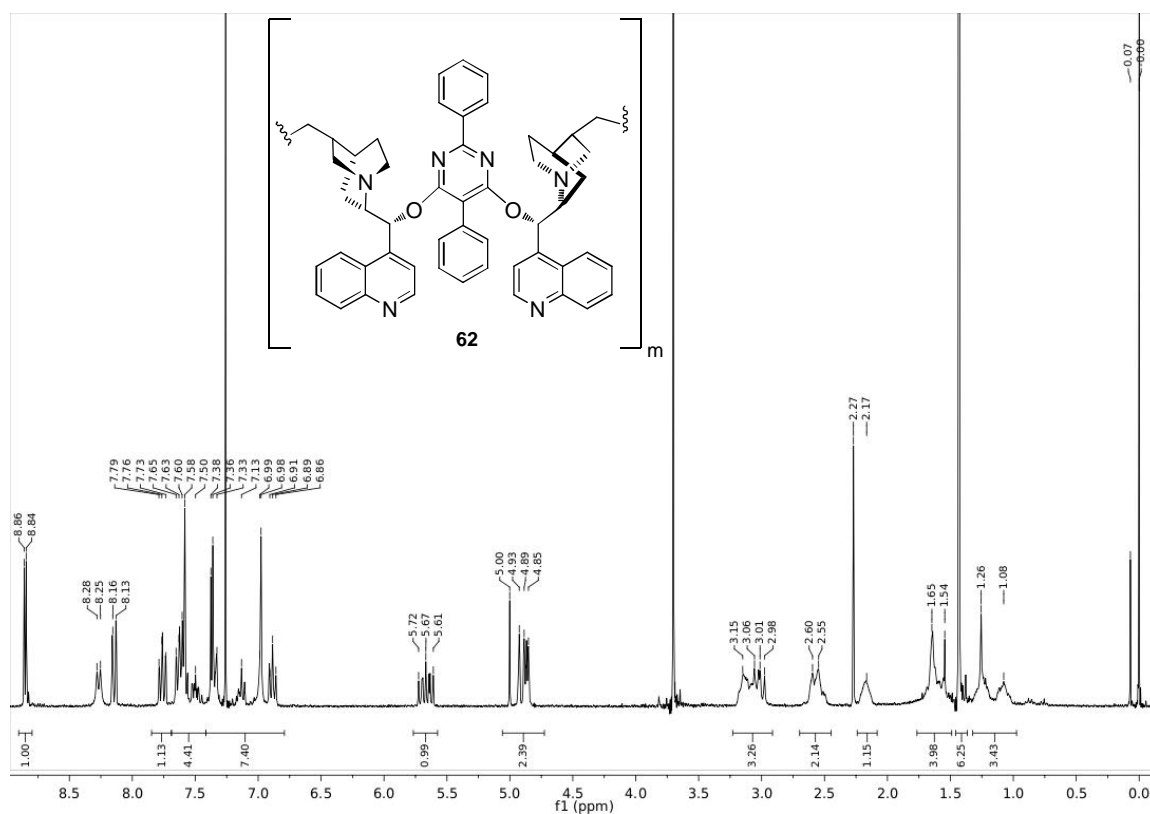
Kuva XXIV. *Poly-56:n* ¹H NMR-spektri (CDCl₃, 300 MHz).



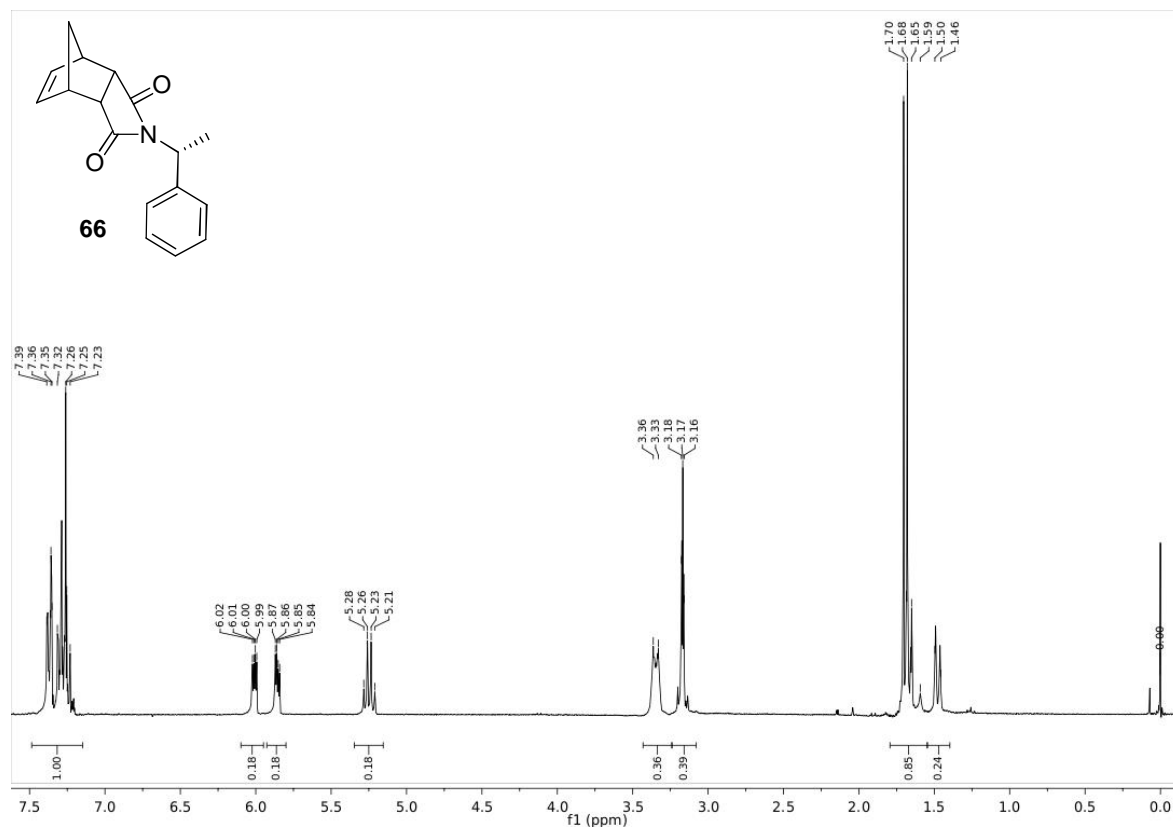
Kuva XXV. 2-((*1S*)-((2,5-difenyyli-6-((*1R*)-kinoliini-4-yyli((*5S*)-5-vinyylkinuklidiini-2-yyli)metoksi)pyrimidiini-4-yyli)oksy)(kinoliini-4-yyli)metyyli)-5-vinyylkinuklidiinin (**59**) ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz).



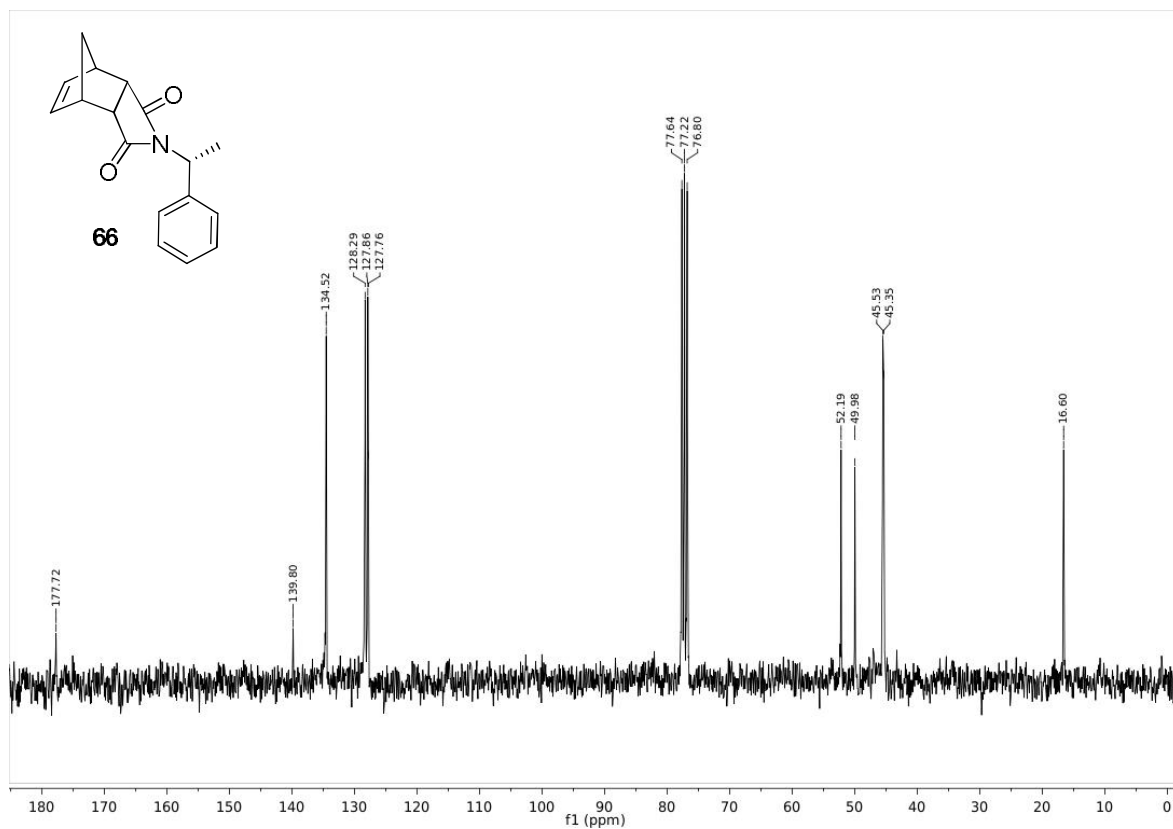
Kuva XXVI. *Poly*-(MMA-*co*-**59**):*n* (**60**) ^1H NMR-spektri (CDCl_3 , 300 MHz).



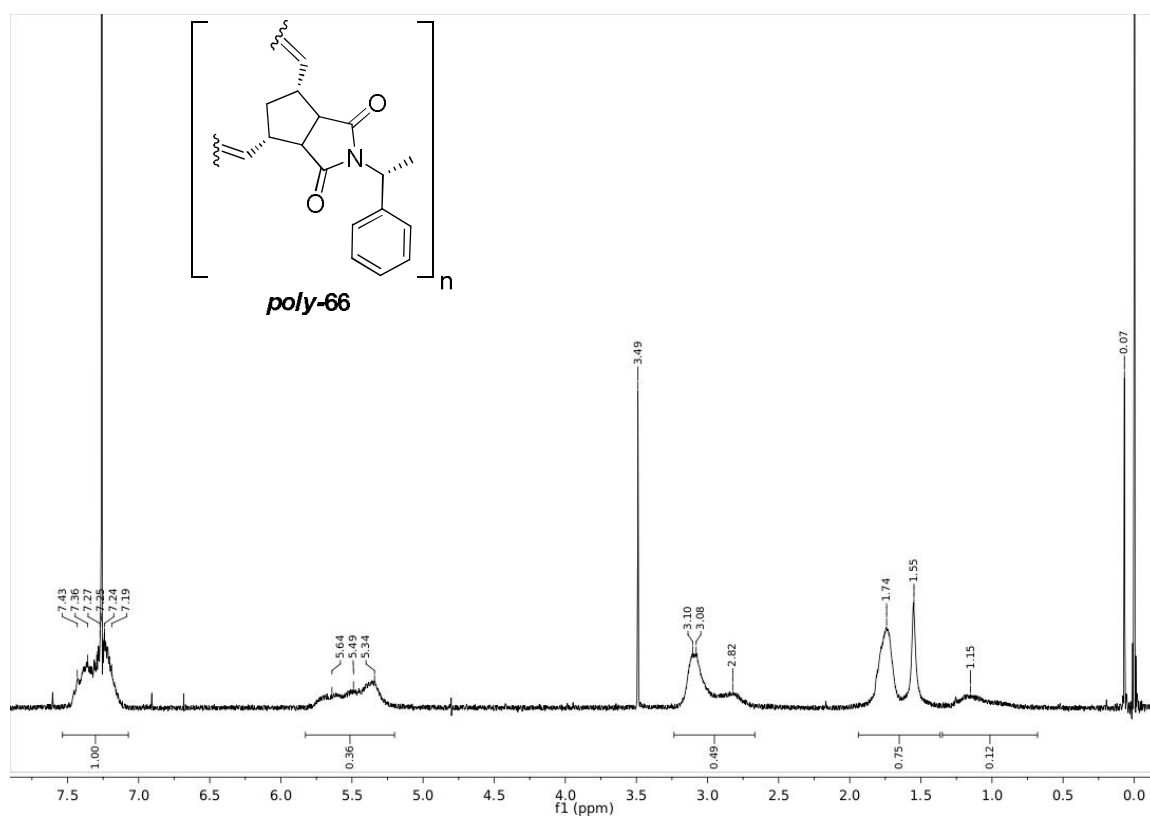
Kuva XXVII. *Oligo-59:n* (**62**) ¹H NMR-spektri (CDCl₃, 300 MHz).



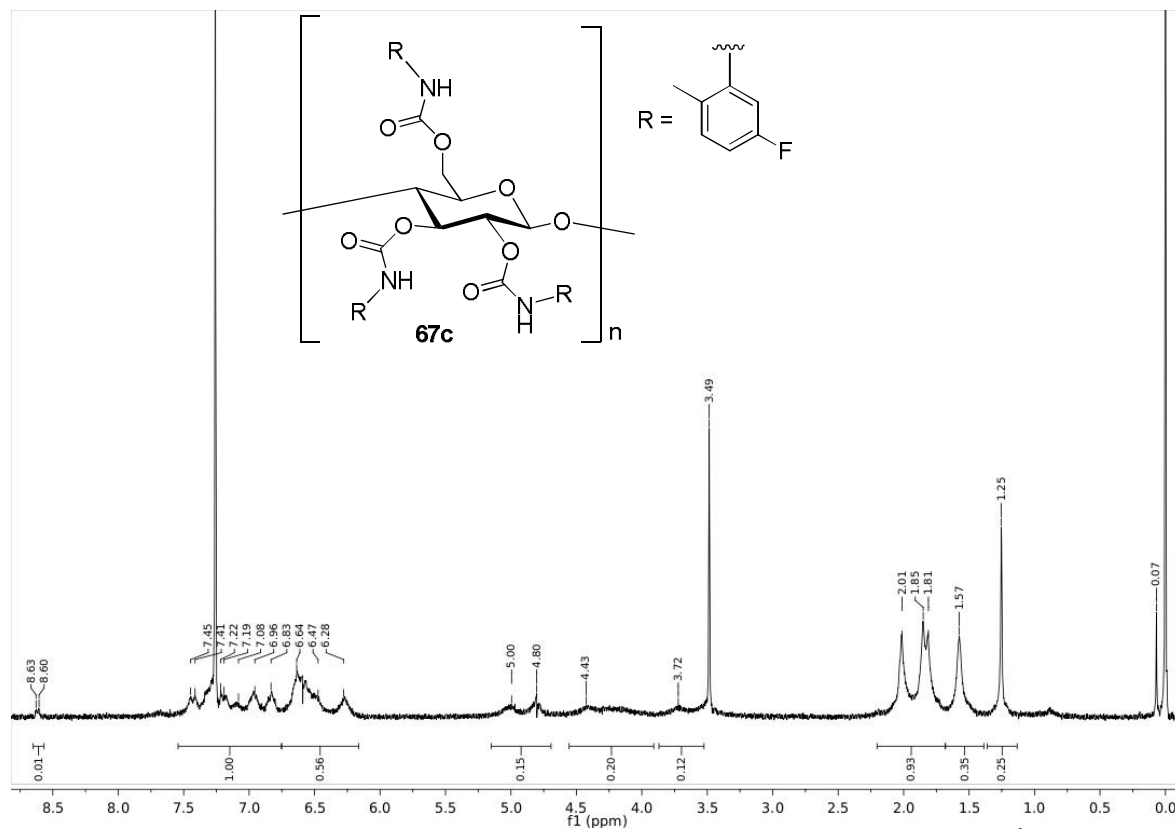
Kuva XXVIII. *(3aR,4S,7R,7aS)-2-((R)-1-fenyylietyyli)-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-4,7-metaani-isoindoli-1,3(2H)-dioonin* (**66**) ¹H NMR-spektri (CDCl₃, 300 MHz).



Kuva XXIX. (*3aR,4S,7R,7aS*)-2-((*R*)-1-fenyylietyyli)-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-4,7-metaani-isoindoli-1,3(2H)-dioonin (**66**) ^{13}C NMR-spektri (CDCl₃, 75 MHz).



Kuva XXX. *Poly-66:n* ^1H NMR-spektri (CDCl₃, 300 MHz).



Kuva XXXI. Selluloosa tris(5-fluoro-2-metyylifenyylikarbamaatin) (**67c**) ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz).