

**Intramolekulaariset, hapettavat ja metallivapaat  
C(sp<sup>2</sup>)-H-sidoksen aminaatiot 1H-indolisynteeseissä**

Kiia Malinen

Pro gradu -tutkielma

Kemian osasto

Synteesi ja analyysi

Helsingin yliopisto

Marraskuu 2019

Tiedekunta/Osasto Fakultet/Sektion – Faculty Matemaattis-luonnontieteellinen tiedekunta		Laitos/Institution– Department Kemian osasto	
Tekijä/Författare – Author Kiia Malinen			
Työn nimi /Arbetets titel – Title Intramolekulaariset, hapettavat ja metallivapaat C(sp <sup>2</sup> )-H-sidoksen aminaatiot 1 <i>H</i> -indolisyynteeiseissä			
Oppiaine /Läroämne – Subject Kemia			
Työn laji/Arbetets art – Level Pro gradu		Aika/Datum – Month and year Marraskuu 2019	Sivumäärä/ Sidoantal – Number of pages 89
Tiivistelmä/Referat – Abstract			
<p>Indolijohdannaiset ovat tärkeitä heterosyklejä, koska niillä on paljon sovelluksia materiaali- ja lääketieteessä. Niille on olemassa lukuisia erilaisia synteesimenetelmiä. 2-Alkenyyliamiinien C-N-kytkentäreaktio on suoraviivainen ja tehokas tapa syntetisoida indolijohdannaisia. Näissä reaktioissa on usein käytetty katalyyttinä jotain siirtymämetallia, kuten palladiumia tai ruteniumia, mutta viime vuosina niiden rinnalle on tarjottu myös metallivapaita katalyyttejä.</p> <p>Tämän tutkielman kirjallisen osuuden ensimmäisessä osassa tarkastellaan intramolekulaarisia, hapettavia ja metallivapaita C-H-sidoksen aminaatioreaktioita 1<i>H</i>-indolisyynteeiseissä. Toisessa osassa perehdytään lyhyesti aktiivihiihen rakenteeseen, rakenteen modifiointiin, funktionaalisten ryhmien karakterisointiin ja aktiivisten ryhmien katalyyttisiin ominaisuuksiin.</p> <p>Tutkimusosassa näytetään, että eri lailla substituoidut aryyliamiinit voidaan hapettaa modifioidulla aktiivihieellä ja terminaalisen hapettimenä toimivalla molekulaarisella hapella indolijohdannaisiksi hyvillä saannoilla. Lisäksi tutkimusosassa on optimoitu karbokatalyyysireaktioiden olosuhteet tilastollisia menetelmiä apuna käyttäen.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords hiilikatalyytit, aktiivihiihi, 1 <i>H</i> -indolit, metallivapaa, intramolekulaarinen, aminaatio, karbokatalyyysi, hapettava			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited Helsingin yliopiston digitaaliset aineistot HELDA/eThesis			
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information			

## Sisällysluettelo

<b>Lyhenneluettelo</b> .....	5
<b>1. Johdanto</b> .....	7
<b>2. Intramolekulaariset, hapettavat ja metallivapaat C(sp<sup>2</sup>)-H-sidoksen aminaatiot</b> .....	8
2.1 Johdanto .....	8
2.2 Aminaatiot 2-stryryyliamiineista .....	10
2.2.1 2,3-Dikloori-5,6-disyano-1,4-bentsokinonilla .....	10
2.2.2 1-Jodipyrrolidiini-2,5-dionilla .....	12
2.2.3 Organoseleenillä ja terminaalaisella hapettimella .....	13
2.2.4 Molekulaarisella hapella ja hapolla .....	15
2.2.5 Dimetyyli(metyylitio)sulfoniumtrifluorometaanisulfonaatilla .....	16
2.3 Aminaatiot vinyyliamiineista hypervalenttisilla jodiyhdisteillä .....	17
2.4 Johtopäätökset .....	21
<b>3. Aktiivihiili katalyyttinä</b> .....	22
3.1 Aktiivihiilen rakenne .....	23
3.2 Rakenteen modifiointi .....	25
3.3 Funktionaalisten ryhmien karakterisointi .....	27
3.4 Aktiivihiilen katalyyttiset ominaisuudet .....	28
3.5 Klooriadsorption vaikutukset .....	31
3.6 Johtopäätökset .....	32
<b>4. Tutkimusosa</b> .....	34
4.1 Johdanto .....	34
4.2 Tutkimustulokset ja niiden tarkastelu .....	37
4.2.1 Lähtöaineiden synteesit .....	37
4.2.2 Katalyysireaktioiden optimointi .....	39
4.2.3 Indolisynteesit .....	45
4.2.4 Imiinin muodostus ja kinoliinisynteesi .....	48
4.2.5 Johtopäätökset .....	49
4.3 Menetelmät .....	50
4.3.1 Menetelmä A: 2-Bromianiliinijohdosten synteesi .....	51
4.3.2 Menetelmä B: Styryylianiiliniinien ja styryylianiilijohdosten synteesi .....	52
4.3.3 Menetelmä C: Styryylianiinijohdosten synteesi .....	52
4.3.4 Katalyyttien valmistus .....	53

4.3.5 Menetelmä D: Yleinen katalyysimenetelmä. ....	54
4.3.6 Tutkielmassa syntetisoidut yhdisteet. ....	54
<b>5. Yhteenveto. ....</b>	<b>65</b>
<b>6. Viiteluettelo. ....</b>	<b>66</b>
<b>7. Liitteet. ....</b>	<b>69</b>

## Lyhenne- ja symboliluettelo

$\sigma$	substituenttivakio
AC	aktiivihili
Ac	asyyli
ArI(OAc) <sub>2</sub>	(3,5-dimetyylifenyyli)- $\lambda^3$ -jodyylidiasetaatti
BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub>	booritrifluoridi-eteraatti
BET	Brunauer-Emmett-Teller – teoria
BHT	2,6-di- <i>tert</i> -butyyli-4-metyylifenoli
Boc	butyylioksikarbonaatti
Bz	bentsoyyli
Cbz	bentsyylikarbamaatti
DCM	dikloorimetaani
DDQ	2,3-dikloori-5,6-disyano-1,4-bentsokinoni
DMSO	dimetyylisulfoksidi
DMTST	dimetyyli(metyyllitio)sulfoniumtrifluorometaanisulfonaatti
E1	E1-eliminaatiomekanismi
E2	E2-eliminaatiomekanismi
EDG	<i>engl.</i> electron donating group
Ekv	ekvivalentti
EL	elektroneja luovuttava
EPV	elektroneja puoleensa vetävä
Et <sub>3</sub> N	trietyyliamiini
EtOAc	etyyliasettaatti
EtOH	etanoli
EWG	<i>engl.</i> electron withdrawing group
h	tunti
HAT	<i>engl.</i> hydrogen atom transfer
HCl-AC	suolahappokäsitelty aktiivihili
HNO <sub>3</sub> -oAC	typpihappohapetettu aktiivihili
H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	<i>orto</i> -fosforihappo
IOB	jodisylibentseeni
JMP	tilastotiedeohjelma

kat.	katalyytti
M	molaarisuus yksikössä mol/l
MgSO <sub>4</sub>	magnesiumsulfaatti
MsOH	metaanisulfonihappo
NaCl	natriumkloridi
n-BuLi	n-butyylilitium
NIS	1-jodipyrrolidiini-2,5-dioni
NMR	ydinmagneettinen resonanssi
O <sub>2</sub> -oAC	ilmahapetettu aktiivihiihi
oAC	hapetettu aktiivihiihi
Pd(OAc) <sub>2</sub>	palladium(II)asetaatti
PIFA	(bis(trifluoroasetoksi)jodi)bentseeni
PISA	(fenyylijodio)sulfamaatti
PhIO	jodisylibentseeni (IOB)
P-oAC	fosforiseostettu ilmahapetettu aktiivihiihi
P( <i>o</i> -Tol) <sub>3</sub>	tris(2-metyylifenyli)fosfiini
<i>p</i> -TsCl	<i>para</i> -tolueenisylfonyylikloridi
rt	huoneenlämpötila <i>engl.</i> room temperature
SET	<i>engl.</i> single-electron transfer
T	lämpötila
TDS	<i>engl.</i> thermal desorption spectroscopy
TIPBSA	2,4,5-tri-isopropylibentseenisulfonihappo
THF	tetrahydrofuraani
TLC	ohutkerroskromatografia
TPD	<i>engl.</i> temperature-programmed desorption
Ts	tosyyli (tolueenisulfonyyli)
XPS	<i>engl.</i> X-ray photoelectron spectroscopy
ZnCl <sub>2</sub>	sinkki(II)kloridi
pzc	varauksen nollapiste, <i>engl.</i> point of zero charge
Å	Ångström

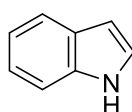
## 1. Johdanto

Tämä tutkielma sisältää sekä kokeellisen että kirjallisen osuuden. Kirjallisen osuuden ensimmäisessä osassa (2.) vertaillaan intramolekulaarisia, hapettavia ja metallivapaita C(sp<sup>2</sup>)-H-sidoksen aminaatioreaktioita 1*H*-indolisynteeseissä ja toisessa osassa (3.) tarkastellaan aktiivihiihtä katalyyttinä. Kokeellisessa osuudessa näytetään, että eri lailla substituoidut aryyliamiinit voidaan hapettaa modifioidulla aktiivihiihellä ja terminaalisenä hapettimena toimivalla molekulaarisella hapella indolijohdannaisiksi (4.2.3). Kokeellisessa osuudessa näytetään myös, että bentsyyliuojattu aryyliamiini voidaan hapettaa aktiivihiihellä imiiniksi tai se voidaan happokatalysoida kinoliiniksi (4.2.4). Lisäksi tutkimusosassa on syntetisoitu katalyyssireaktioissa tarvittavat aryyliamiinilähtöaineet (4.2.1) ja optimoitu hapetusreaktioiden olosuhteet tilastollisia menetelmiä apuna käyttäen (4.2.2). Lopuksi kokeellisessa osuudessa esitetään vielä tutkimuksessa käytetyt menetelmät (4.3).

## 2. Intramolekulaariset, hapettavat ja metallivapaat C(sp<sup>2</sup>)-H-sidoksen amiinaatiot 1*H*-indolisynteeseissä

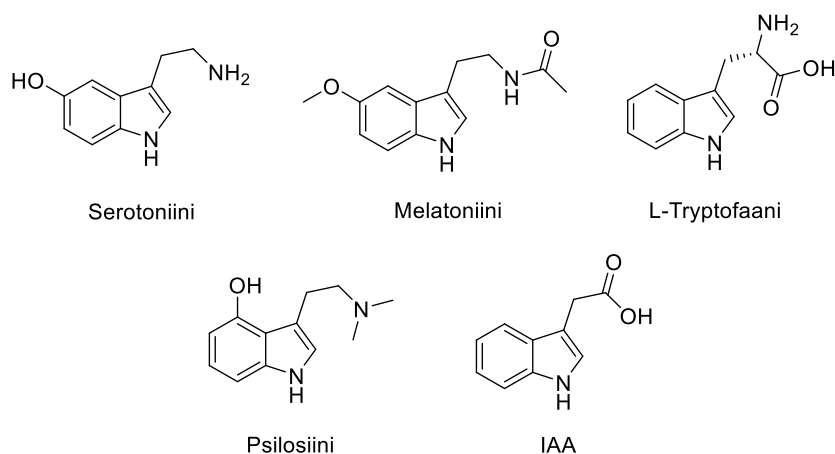
### 2.1 Johdanto

Indoli on bisyklinen, aromaattinen ja sekundäärinen amiini (**Kuva 1**). Se eristettiin ensimmäisen kerran indigosta vuonna 1866, minkä jälkeen se on eristetty myös monista muista kasveista, kuten jasmiinista ja appelsiinin kukista.<sup>1-3</sup>



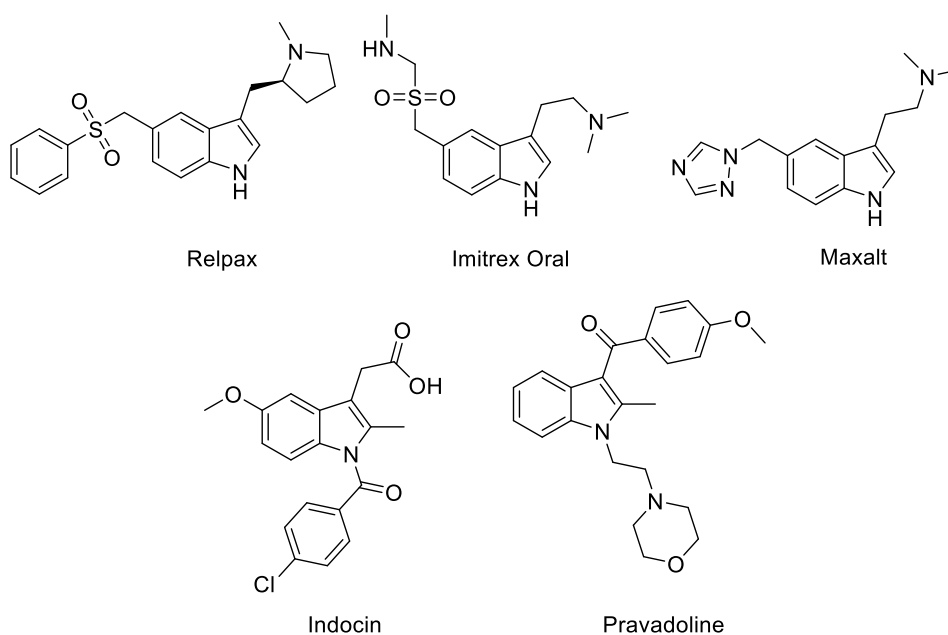
**Kuva 1.** 1*H*-indoli.

Siihen aikaan indolit ja indolijohdannaiset olivat tärkeitä väriaineita ja pelkästään siinä tarkoituksessa niitä käytettiin 1900-luvun vaihteeseen asti. Vuonna 1930 huomattiin, että indolijohdannaisilla on monia bioaktiivisia ominaisuuksia ja samoihin aikoihin indoli löydettiin myös eläinruumiiden hajoamistuotteista. Sen jälkeen indolijohdannaisiksi on todettu useita erilaisia alkaloideja (**Kuva 2**) ja tänä päivänä indolijohdannaiset ovat avainasemassa monissa eri lääkeaineissa (**Kuva 3**).<sup>1-4</sup>



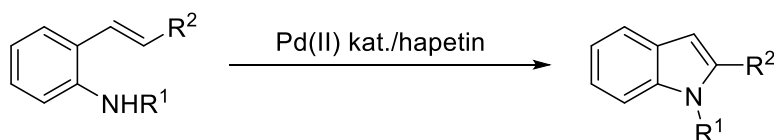
**Kuva 2.** Kuvassa on esitetty erilaisia bioaktiivisia indolijohdannaisia, joista serotoniini on aivojen välittäjäaine, melatoniini on uni-valve-rytmiin vaikuttava hormoni, L-tryptofaani on yksi ihmiselle välttämättömistä aminohapoista, psilosiiini on sieniperäinen psykedeelinen alkaloidi ja IAA on kasvihormoni.<sup>1, 5</sup>





**Kuva 3.** Kuvassa on esitetty muutamia indolijohdannaisia lääkevalmisteita, joista kolme ensimmäistä ovat migreenipäänsärkyyn vaikuttavia lääkkeitä ja kaksi jälkimmäistä ovat tulehduskipulääkkeitä.<sup>6</sup>

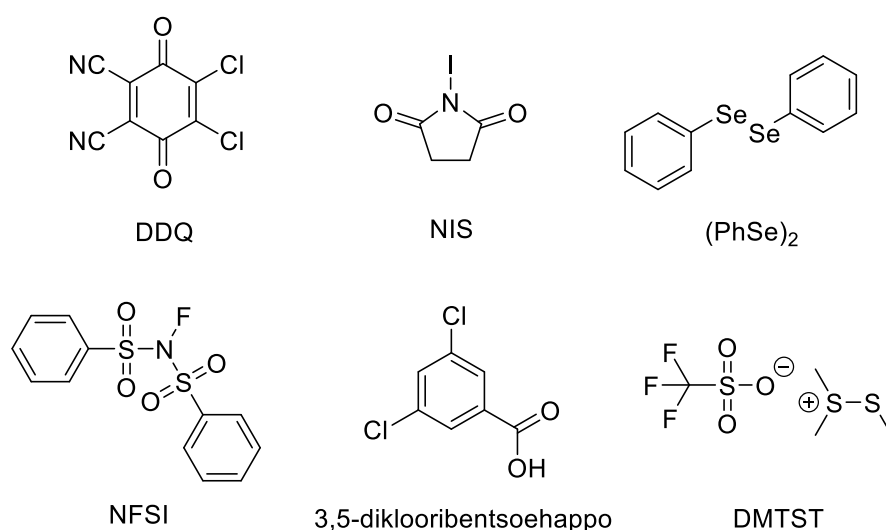
Indolin syntetisoi ensimmäisen kerran Baeyer ja Emmerling vuonna 1869 ja sen jälkeen indolijohdannaisille on kehitetty lukuisia erilaisia synteessimenetelmiä. Viime vuosikymmeninä siirtymämetalleilla katalysoidut, intramolekulaariset ja hapettavat synteessimenetelmät ovat lisääntyneet merkittävästi.<sup>7,8</sup> Yksi esimerkki on 2-alkenylylaniliinien C-N-sidoksen kytkentäreaktio (**Kaavio 1**). Tämän kaltainen C(sp<sup>2</sup>)-H-sidoksen aminaatio on suoraviivainen ja tehokas tapa syntetisoida indolijohdannaisia. Seuraavissa kappaleissa tarkastellaan 2-alkenylylaniliinien reaktioista ainoastaan intramolekulaarisiin, hapettaviin ja metallivapaisiin C(sp<sup>2</sup>)-H-sidoksen aminaatioreaktioihin lukeutuvia 1*H*-indolisyntesejä. C(sp<sup>2</sup>)-H-sidoksen aminaatiolla tarkoitetaan tässä tapauksessa kaksoissidoksen aminaatioreaktiota.



**Kaavio 1.** C-H-sidoksen aminaatio.<sup>8</sup>

## 2.2 Aminaatiot 2-stryyliamiineista

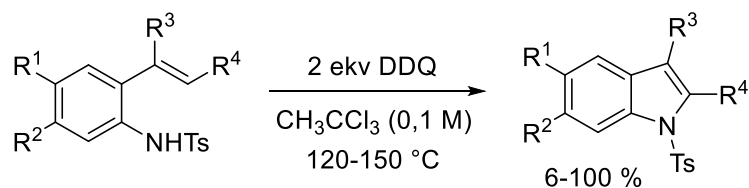
Mono- ja polysubstituoituja indoleja on syntetisoitu 2-stryyliamiineista 2,3-dikloori-5,6-disyano-1,4-bentsokinonilla (DDQ)<sup>9</sup>, 1-jodipyrrolidiini-2,5-dionilla (NIS)<sup>10</sup>, 1,2-difenyyliselaanilla ((PhSe)<sub>2</sub>) yhdessä terminaalaisella hapettimena toimivan *N*-fluoridibentseenisulfonamidin (NFSI) kanssa<sup>11, 12</sup>, 3,5-diklooribentsoehapolla<sup>13</sup> ja dimetyyli(metyylitio)sulfoniumtrifluorometaanisulfonaatilla (DMTST)<sup>14</sup>. Edellä mainitut katalyytit on esitetty kuvassa 4.



**Kuva 4.** 2-stryyliamiinireaktioiden katalyytit.

### 2.2.1 2,3-Dikloori-5,6-disyano-1,4-bentsokinonilla

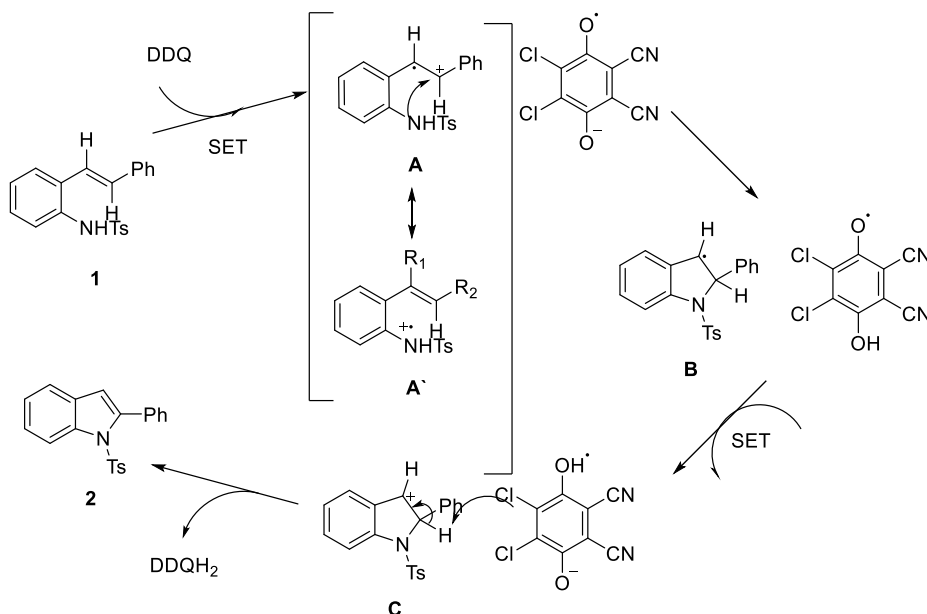
DDQ:lla on syntetisoitu 1-tosyyli-indoleja *N*-Ts-alkenyyliaaniineista saannoilla, joista suurin osa on hyvien ja kvantitatiivisten saantojen välillä (**Kaavio 2**).<sup>9</sup> Reaktio on optimoitu käyttämällä (*E*)-4-metyyli-*N*-(2-stryyylifenyyl)i-bentseenisulfonamidia **1** lähtöaineena. Optimoiduilla olosuhteilla (2 ekvivalenttia (ekv) DDQ:a, 120 °C ja liuottimena 1,1,1-trikloorietaani) on saatu 2-fenyyl-1-tosyyli-indolille **2** 96 % saanto 24 tunnissa. Reaktio on toiminut yhtä hyvin ja vielä lyhemmällä reaktioajalla (7 h) tetrakloorimetaanissa, mutta sen toksisuuden takia on päädytty 1,1,1- trikloorietaaniin, joka myös on myrkyllistä. Kun reaktiossa käytettiin kahden ekvivalentin sijasta yksi ekvivalentti DDQ:a, saanto jäi 57 %:iin. Sen sijaan käytettäessä DDQ:n tilalla jodia, päästiin 2 tunnissa 41 % saantoon, mutta tällöin sivutuotteena muodostui *N*-Ts-2-fenyylindoliinia **3**.



**Kaavio 2.** DDQ:lla katalysoitu C-H-sidoksen aminaatioreaktion optimoidut olosuhteet.<sup>9</sup>

DDQ:lla katalysoiduissa C-H-sidoksen aminaatioreaktioissa R<sup>4</sup>-asemassa olevat substituentit eivät vaikuta reaktiossaantoihin merkittävästi, *para*-metyylisubstituoitua (saanto jäi 42 %:iin) ja *para*-metoksisubstituoitua lähtöainetta lukuun ottamatta. Viimeksi mainitussa reaktiossa muodostui 2-, 3-aryylisubstituoitujen *N*-Ts-indolien seos. R<sup>1</sup>- ja R<sup>2</sup>-asemassa olevilla metyyliisubstituoituilla lähtöaineilla saannot jäivät paljon yleistä tasoa huonommiksi, koska reaktiossa muodostui myös sivutuotetta. Tämän on ehdotettu johtuvan bentsyyllisen aseman hapettumisesta. Metoksisubstituentit R<sup>2</sup>- ja R<sup>4</sup>-asemissa vaikuttivat reaktioon kiihdyttämällä reaktionopeutta. Tämän on ajateltu johtuvan siitä, että metoksisubstituentit lisäävät amiinin nukleofiilisyyttä ja laskevat alkeenin hapetuspotentiaalia. Kun olefiinin elektronitiheyttä vähennettiin vaihtamalla R<sup>4</sup>-asemassa oleva substituentti elektroneja puoleensa vetävään ryhmään (EWG), esimerkiksi syanidiin, tuotetta ei enää muodostunut.

Reaktiolle on ehdotettu SET-välitteistä mekanismia (*engl.* single-electron transfer, **Kaavio 3**),<sup>9</sup> jossa DDQ vastaanottaa ensin yhden elektronin yhdisteeltä **1** (joko amiinilta tai olefiinilta) ja sen jälkeen amiini hyökkää nukleofiilisesti muodostuneeseen olefiinikationiin (**A**). Tästä muodostunut hiiliradikaali (**B**) hapettuu SET-välitteisesti bentsyylliseksi hiilikationiksi (**C**), joka lopulta deprotonoituu lähtöainetta vastaavaksi 1-Ts-indoliksi **2**. Mainittava myös on, että eräillä β,β-substituoituilla 2-alkenyyliaaniililähtöaineilla, ehdotettu reaktiomekanismi sisältää myös fenoniumionin kautta kulkevan 1,2-aryylimigraation, jolloin tuotteiksi saadaan 2,3-disubstituoitujen *N*-tosyyli-indolien seos. Tuotetta ei muodostu lainkaan ja lähtöaine hajoaa reaktioolosuhteissa, jos tosyloitujen aryyliamiinien sijasta lähtöaineena käytetään 2-styryylianiiliinia **4**.

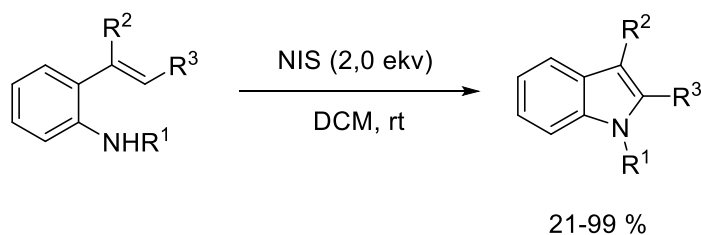


**Kaavio 3.** Ehdotettu SET-välitteinen mekanismi.<sup>9</sup>

### 2.2.2 1-Jodipyrrolidiini-2,5-dionilla

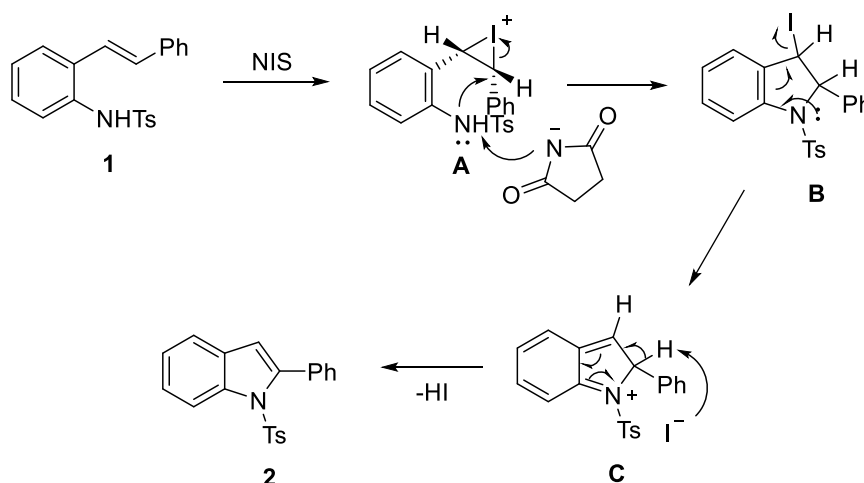
NIS-välitteisesti on syntetisoitu 1-Ts-indoleja niitä vastaavista lähtöaineista pääosin todella hyvillä ja erinomaisilla saannoilla (**Kaavio 4**).<sup>10</sup> Kahdella ekvivalentilla NIS:a on saatu 0,5 tunnissa yhdisteelle **2** 99 % saanto huoneenlämpötilassa. Reaktio ei kuitenkaan toimi NIS-välitteisesti kuin klooratuissa hiilivedyissä ja 1,2 ekvivalentilla NIS:a saanto jää 10 tunnin reaktioajalakin vain 57 %:iin.

Reaktion toimivuus testattiin myös muilla suojaryhmillä. EWG-ryhmiä sisältävät suojaryhmät, esimerkiksi *tert*-butyylioksidikarbonaatti (Boc) sekä kloorattu ja nitrattu aromaattinen sulfonyyli alensivat saantoja merkittävästi.<sup>15,16</sup> Substituenttiefektit eivät näkyneet saannoissa merkittävästi kuin R<sup>3</sup>-asemassa olevien *para*-metyloidun ja *orto*- tai *para*-metoksisubstituoitujen aryyliamiinien kohdalla. Edellä mainittujen lähtöaineiden reaktiot johtivat 2- ja 3-aryyli-tosyyli-indolien seokseen. Myös aromaattisen ryhmän poisto R<sup>3</sup>-asemasta johti saantojen huononemiseen.



**Kaavio 4.** DDQ:lla katalysoitu C-H-sidoksen aminaatio.<sup>10</sup>

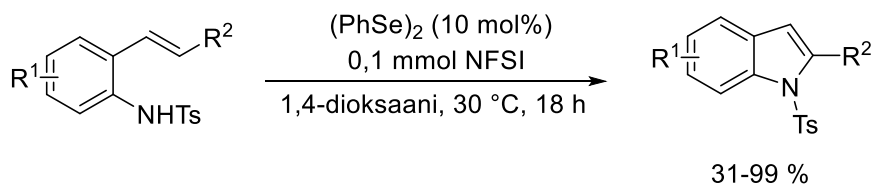
Reaktiolle on ehdotettu mekanismia (**Kaavio 5**), jossa NIS reagoi olefiinin **1** kanssa muodostaen jodoniumionin (**A**). Aminaatio tapahtuu, kun amiini hyökkää nukleofiilisesti muodostuneeseen jodiniumioniin. Sen seurauksena muodostuu indoliini (**B**) ja samalla 2,5-dioksopyrrolidinidi pelkistyy pyrrolidiini-2,5-dioniksi ja eliminoituu reaktiosta. Lopuksi indoliini aromatisoituu sitä vastaavaksi 1-Ts-indoliksi **2**.

**Kaavio 5.** Ehdotettu mekanismi NIS-välitteiselle reaktiolle.<sup>10</sup>

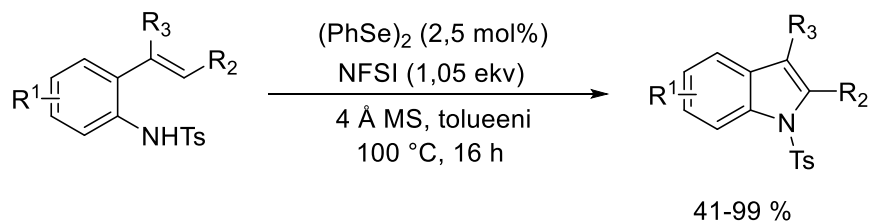
### 2.2.3 Organoseleenillä ja terminaalisisella hapettimella

Zhao et al. sekä Orgies ja Breder ovat valmistaneet tosyloituja 1*H*-indolijohdannaisia organoseleeniyhdisteillä terminaalisisena hapettimena toimivan NFSI:n kanssa (**Kaavio 6**).<sup>11, 12</sup> Ensin mainittu ryhmä on käyttänyt hapetuksissa 10 mol%:a 1,2-difenyylidiseleeniä ja 0,1 mmol NFSI:a kun viimeksi mainitut ovat käyttäneet hapetuksissa vain 2,5 mol%:a 1,2-difenyylidiseleeniä ja 1,05 ekvivalenttia NFSI:a. Jälkimmäisellä reaktiolla saatiin yhdisteelle **2** 97 % saanto, kun se ensiksi mainitulla jäi 89 %:iin.

1. Zhao et al.

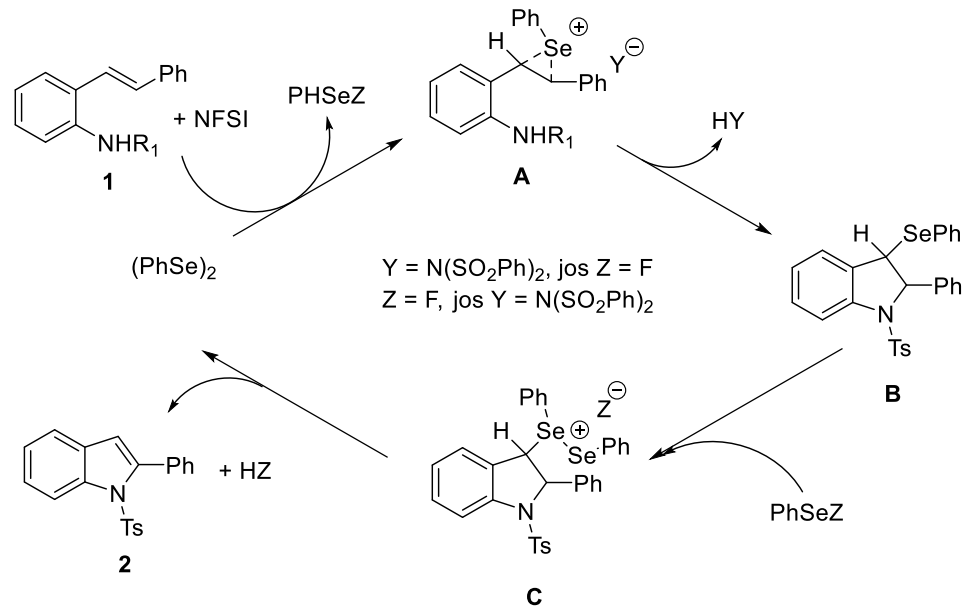


2. Orgtjes ja Breder

**Kaavio 6.** 2-alkenyyliminiinien hapetusreaktiot organoseleenillä.<sup>11,12</sup>

Hapetusreaktiot toimivat organoseleeniyhdisteillä pääosin hyvillä tai erinomaisilla saannoilla. Aromaatisten renkaiden EWG- tai elektroneja luovuttavat (EDG) -substituentit eivät vaikuttaneet reaktioiden saantoihin merkittävästi, kuin R<sup>2</sup>-asemassa olevan *para*-metoksisubstituentin ja R<sup>1</sup>-asemassa olevan bromisubstituentin kohdalla. Molemmissa tapauksissa saanto laski noin 40 %:iin.

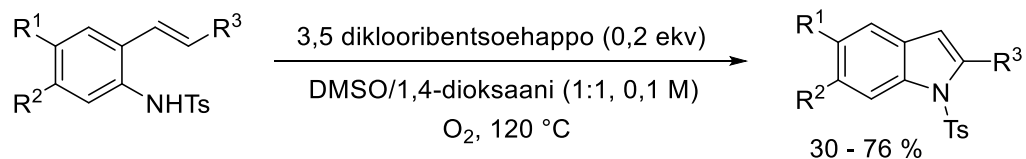
Organoseleenillä katalysoiduille reaktiolle on ehdotettu seuraavaa reaktiomekanismia, jossa seleeni kytkeytyisi metallien tai jodin tavoin kaksoissidokseen (**Kaavio 7**). *N*-fluoribentseenisulfonamidi hapettaa ensin 1,2-difenyylidiseleeniyhdisteen ja näin muodostunut elektrofiili hyökkää alkeeniin **1**, jolloin muodostuu seleraaniumioni (*engl.* seleniranium ion) **A**. Sulfonamidiryhmä eliminoi seleraaniumionista vedyn, jolloin muodostuu addukti **B**. Lopuksi elektrofiilin hyökkäys adduktiin **B** mahdollistaa organoseleenin eliminaation adduktista **C**, jolloin muodostuu indolituote **2**.



**Kaavio 7.** Reaktiolle ehdotettu mekanismi.<sup>11</sup>

#### 2.2.4 Molekulaarisella hapella ja hapolla

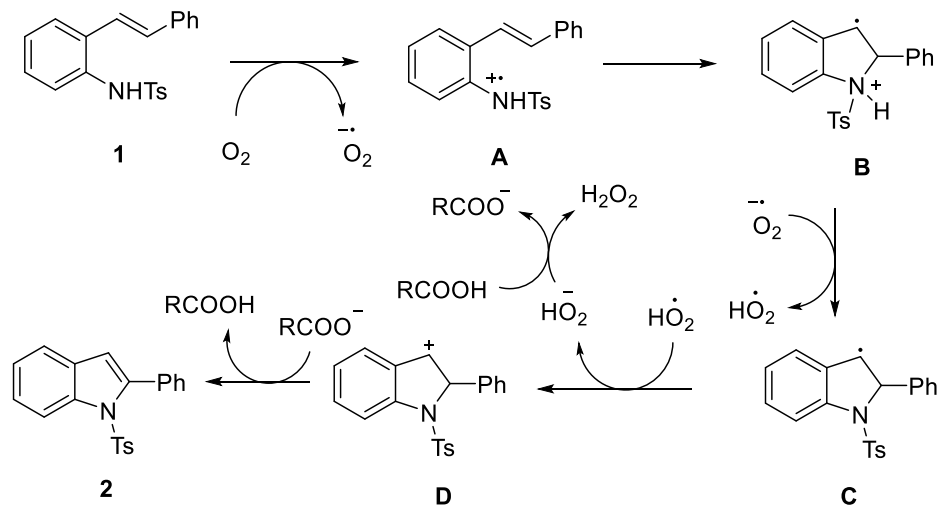
Molekulaarista happea on käytetty terminaalisenä hapettimena yhdessä 3,5-diklooribentsoehapon kanssa tosyloitujen 1*H*-indolijohdannaisien synteesissä.<sup>13</sup> Indolijohdannaisia on syntetisoitu tällä menetelmällä pääosin tyydyttävillä tai hyvillä saannoilla (**Kaavio 8**). Yhdisteelle **2** saatiin optimoituilla olosuhteilla 73 % saanto 24 tunnin reaktioajalla 120 °C lämpötilassa. Reaktioissa käytettiin liuottimena dimetyylisulfoksidin (DMSO) ja 1,4-dioksaanin seosta. Reaktioissa vain R<sup>1</sup>- tai R<sup>3</sup>-asemassa olevat halogenoidut ryhmät ja R<sup>3</sup>-asemassa oleva *para*-nitrosubstituoitu lähtöaine alensivat saantoja merkittävästi.



**Kaavio 8.** Hapolla ja terminaalisella hapella katalysoitu reaktio.<sup>13</sup>

Reaktion ei havaittu toimivan happokatalysoidusti, koska tuotetta ei muodostunut, kun reaktio tehtiin ilman happea typpiatmosfäärissä. Tuotetta ei myöskään muodostunut, kun reaktio-olosuhteisiin lisättiin 1,1 ekvivalenttia TEMPO:a. Tämä viittaa siihen, että reaktio etenee radikaali-

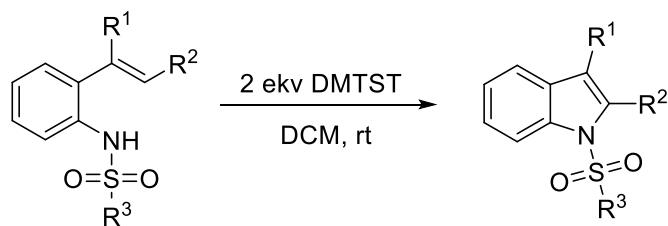
livälvaiheiden kautta. Reaktiolle on ehdotettu reaktiomekanismia (**Kaavio 9**), jossa molekulaarinen happi hapettaa ensin typpiatomin radikaalikationiksi **A**. Bentsyylinen radikaali **B** syntyy radikaalikationin elektrofiilisellä additiolla alkeeniin. Bentsyylinen radikaali **B** hapettuu vastaavaksi kationiksi **D** ja lopuksi happoanioni deprotonoi kationin, jolloin kationi **D** aromatisoituu indolituotteeksi **2**.



**Kaavio 9.** Ehdotettu reaktiomekanismi.<sup>13</sup>

### 2.2.5 Dimetyyli(metyylitio)sulfoniumtrifluorometaanisulfonaatilla

2-Styryyliamiinien C-H-sidoksen aminaatioreaktio on katalysoitu yllä esitettyjen reagenssien lisäksi myös DMTST:llä.<sup>14</sup> Kyseisessä reaktiossa saatiin yhdisteelle **2** 65 % saanto 8 h reaktioajalla huoneenlämpötilassa (**Kaavio 10**).

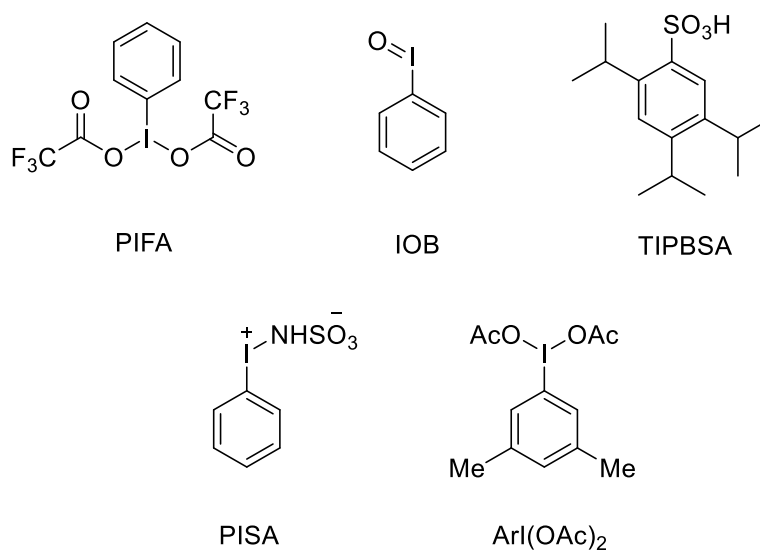


**Kaavio 10.** Optimoidut olosuhteet.<sup>14</sup>  $R^3 = p\text{-Tol, Me, } p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$



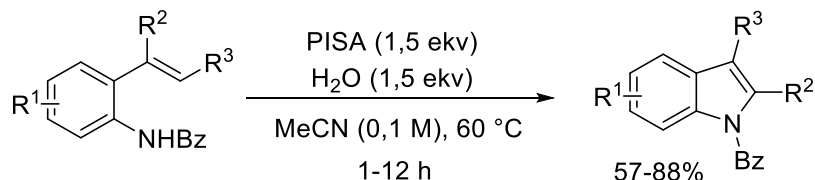
### 2.3 2-Vinyyliamiineista hypervalenttisilla jodiyhdisteillä

Hypervalenttisilla jodeilla katalysoitujen reaktioiden suurin ero edellä esitettyihin reaktioihin on se, että ne toimivat hyvin vain terminaalisisille alkeeneille. Jodiyhdisteiden eli fenyyljodiosulfaatin (PISA)<sup>17</sup>, jodisyylibentseenin ja 2,4,5-tri-isopropyylibentseenisulfonihapon eli modifioidun Koserin reagenssin (IOB/TIPBSA)<sup>18</sup>, bistrifluoroasetoksijodibentseenin (PIFA)<sup>19</sup> ja 3,5-dimetyylifenyyljodylyldiasetaatin (ArI(OAc)<sub>2</sub>)<sup>20</sup> rakenteet on esitetty kuvassa 5.

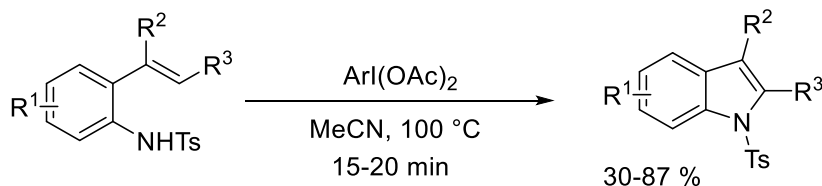


**Kuva 5.** Hypervalentitiset jodiyhdisteet ja lisäaineet.

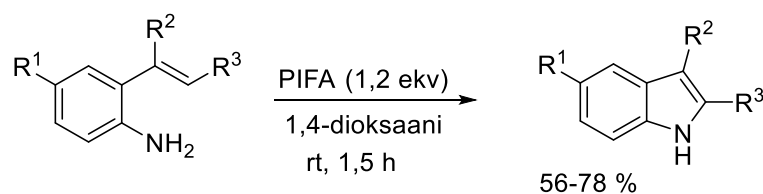
Hypervalenttisilla jodiyhdisteillä syntetisoitujen indolijohdannaisten saannot ovat pääosin olleet hyviä tai melko hyviä (**Kaaviot 11-14**). Reaktioiden liuottimena on käytetty PISA- ja ArI(OAc)<sub>2</sub>-välitteisessä reaktiossa asetonitriliä, PIFA-välitteisessä 1,4-dioksaania ja PhIO-välitteisessä kloroformia. Reaktioajat vaihtelevat 0,25 h ja 12 h välillä. Sekä PISA-välitteisessä että IOB -välitteisissä reaktioissa on käytetty lisäaineita. Vesi parantaa PISA-välitteisten reaktioiden saantoja ja vastaavasti TIPBSA vaikuttaa suotuisasti IOB-välitteisten reaktioiden saantoihin.



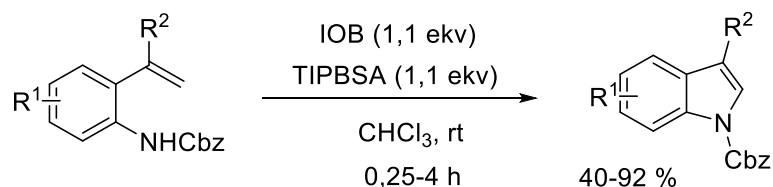
**Kaavio 11.** PISA-välitteinen reaktio.<sup>17</sup>



**Kaavio 12.**  $\text{ArI(OAc)}_2$ -välitteinen reaktio.<sup>20</sup>



**Kaavio 13.** PIFA-välitteinen reaktio.<sup>19</sup>

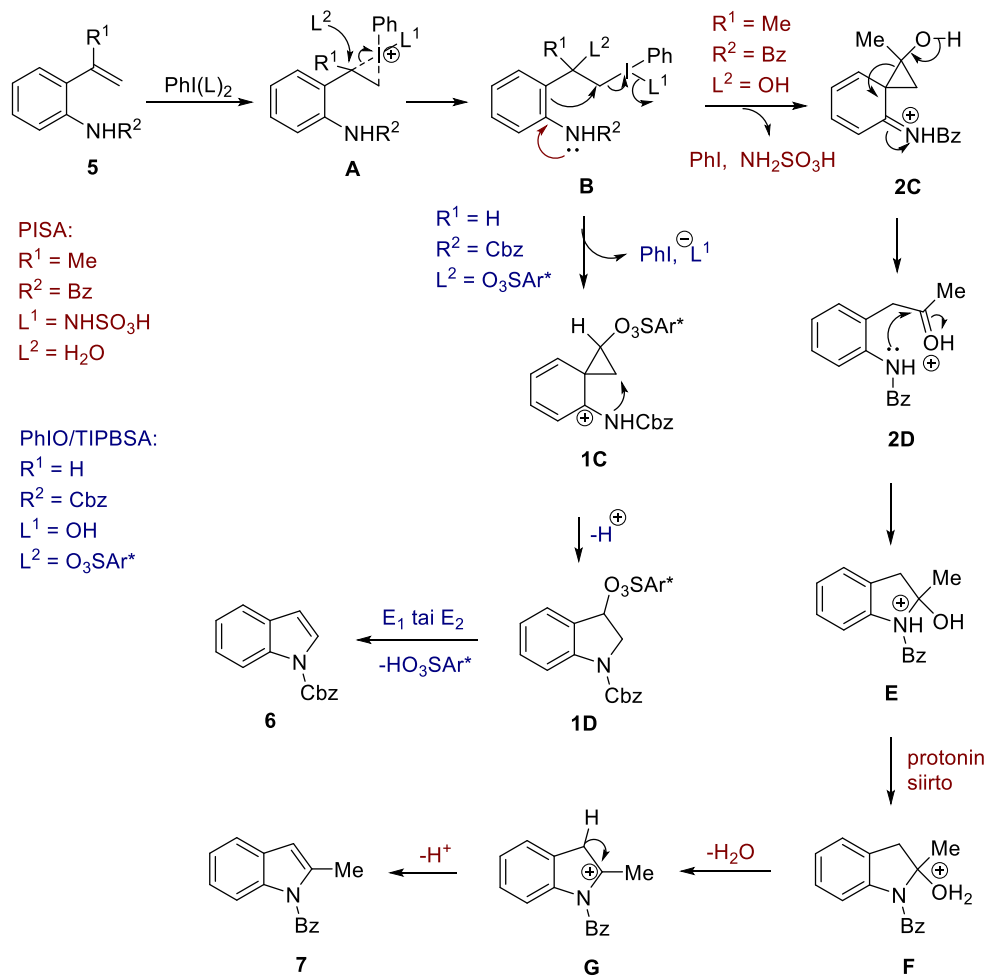


**Kaavio 14.** IOB -välitteinen reaktio.<sup>18</sup>

Hypervalenttisilla jodiyhdisteillä tehdyistä reaktioista ainoastaan PIFA-välitteinen reaktio toimii ilman suojaryhmää, mutta sillä on muihin tutkielmassa esitettyihin katalyytteihin verrattuna suppeampi käyttöalue. Muissa hypervalenttisilla jodiyhdisteillä katalysoiduissa reaktioissa suojaryhmänä on käytetty joko bentsoyylia (Bz), tosyylia (Ts) tai bentsyyliklooriformiaattia (Cbz). PISA-välitteisessä reaktiossa tapahtuu  $\alpha$ - $\beta$ -migraatio ja sen selektiivisyyteen voidaan vaikuttaa käyttämällä lisäaineena vettä. Hypervalenttisten jodiyhdisteiden reaktioissa substituentit  $\text{R}^1$ -

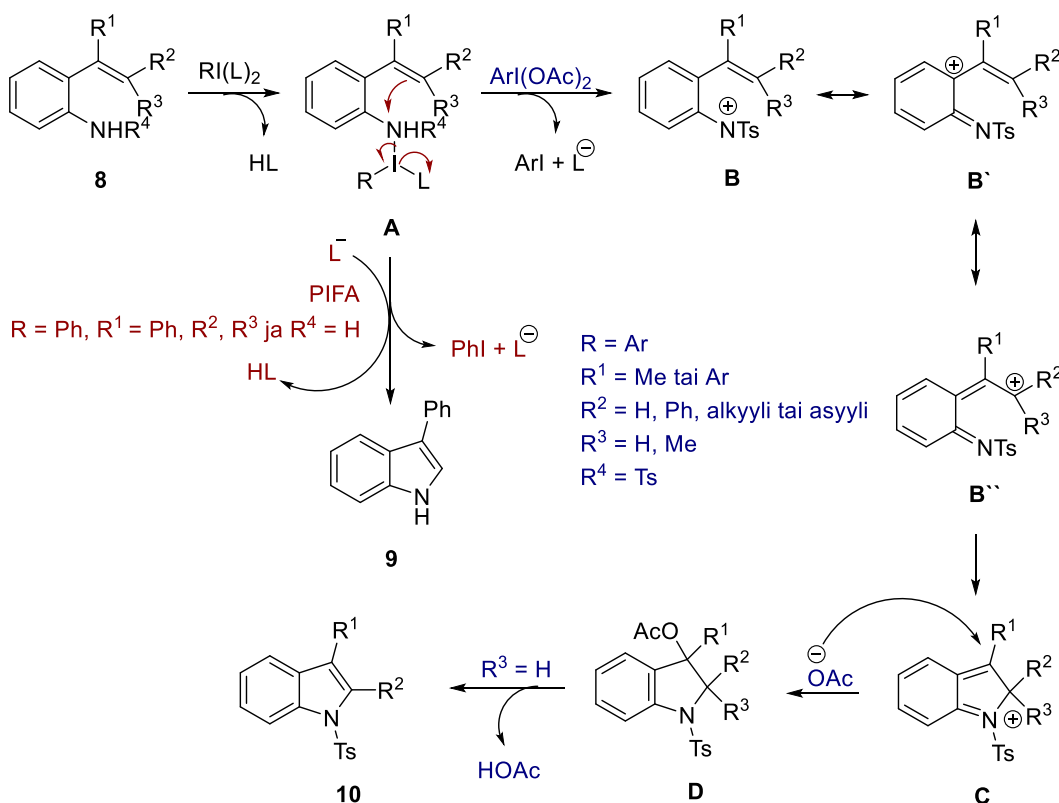
asemassa eivät vaikuttaneet reaktioihin saantoja alentavasti kuin halogenoiduissa, metoksisubstituoiduissa tai syanosubstituoiduissa lähtöaineissa.

Hypervalenttisille jodiyhdisteille on ehdotettu neljää hieman toisistaan poikkeavaa reaktiomekanismia. Kahdessa ensimmäisessä, PISA- ja IOB-välitteisille reaktioille ehdotetuissa mekanismeissa, jodi(III) kytkeytyy alkeeniin (**5**, **Kaavio 15**) ja kahdessa jälkimmäisessä alkeenin **8** sijaan tyypeen (**Kaavio 16**). Ensin mainituissa reaktioissa jodaani siis hyökkää nukleofiilisesti alkeenin, jolloin muodostuu jodiniumioni **A**. Kun  $L^2$ -ligandi ( $H_2O$  tai  $O_3SAr^*$ ) hyökkää bentsoyylisessä asemassa olevaan hiileen, muodostuu väliaine **B**. PISA-välitteisessä reaktiossa fenyyliin nukleofiilinen hyökkäys jodi(III)-yhdisteeseen antaa spiroväliainetta **2C**, joka aukeaa, kun bentseenirengas aromatisoituu uudelleen väliainetta **2D**. Seuraavaksi typpiatoimin vapaa elektronipari hyökkää nukleofiilisesti karbonyyliryhmään (**E**), josta protonin siirrolla ja lopuksi tapahtuvalla veden eliminaatiolla saadaan haluttu indoliaine **7**. Sen sijaan PhIO/TIPBSA-välitteisessä reaktiossa intermediaatin (**B**) jälkeen muodostuu ensin spirorakenneinen fenoniumioni **1C** ja vasta tämän jälkeen typpi hyökkää nukleofiilisesti joko  $C(sp^3)$ -hiileen tai oksygenoituu hiileen. Spiroväliainetta **1C** aukeamista seuraa oksygenoitu indoliini **1D**, josta joko E1 tai E2-mekanismilla tapahtuva eliminaatio antaa indoliainetta **6**.



**Kaavio 15.** Ehdotetut mekanismit PhIO/TIPBSA- ja PISA-välitteisille reaktioille.<sup>17, 18</sup>

Alla olevaa reaktiomekanismia on ehdotettu PIFA- ja  $\text{ArI}(\text{OAc})_2$ -välitteisten reaktioiden mekanismiksi. Ensin hypervalenttinen jodiyhdiste kytkeytyy typpiin. Tällöin vapautuu happoa. Tämän jälkeen PIFA-välitteisessä reaktiossa tapahtuu elektrofiilinen syklisaatio indolituotteeksi **9**, minkä takia syklisaatiossa eliminoiduu jodibentseeniä ja trifluorietikkahappoa.  $\text{ArI}(\text{OAc})_2$ -välitteisessä reaktiossa välituoteelle **A** tapahtuu pelkistävä eliminaatio, jolloin muodostuu nitreniumioni **B**. Nitreniumionin isomerisaatio johtaa välituotteisiin **B'** ja **B''**. Kun typpiin vapaa elektronipari hyökkää nukleofiilisesti  $\text{sp}^2$ -hiileen muodostuu välituote **C**. Anionin hyökkäys intermediaattiin **C** ja sen jälkeen tapahtuva E1-eliminaatio antaa indolituotteen **10**.



**Kaavio 16.** Ehdotetut mekanismit PIFA- ja  $\text{ArI}(\text{OAc})_2$ -välitteisille reaktioille.<sup>19,20</sup>

## 2.4 Johtopäätökset

Indolijohdannaisia on syntetisoitu metallivapaasti  $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ -sidoksen aminaatioreaktiolla 2-alkenyliamiini lähtöaineista pääosin hyvillä tai erinomaisilla saannoilla (**Taulukko 1**). Katalyytteinä näissä reaktioissa on käytetty kinoniryhmiä, jodireagensseja, organoseleeniyhdisteitä tai happoa yhdessä terminaalisten hapettimien kanssa. Hypervalenttisilla jodiyhdisteillä on syntetisoitu 1*H*-indoleja pääsääntöisesti terminaalisisista 2-alkenyliamiineista ja 2-styryyliamiinien reaktioissa ne toimivat selvästi muita tutkielmassa tarkasteltuja katalyyttejä huonommin tai eivät lainkaan. Muilla tutkielmassa esiintyvillä metallivapailla katalyyteillä tämä reaktiivisuus on lähes päinvastainen. Tämä johtuu todennäköisesti siitä, että terminaaliset alkeeni-amiinit ovat muita alkeenyhdisteitä alttiimpia nukleofiilisille hyökkäyksille eli niiden hapetuspotentiaali on pienempi kuin 2-styryyliamiiniyhdisteiden hapetuspotentiaali. Elektroneja puoleensa vetävien ryhmien lisääminen aromaattisiin renkaisiin nosti joissain tapauksissa hapetuspotentiaalia ja vaikutti näin saantoihin. Lisäksi esimerkiksi DDQ- ja NIS-välitteiset reaktiot johtavat 2- ja 3-substituoitujen 1*H*-indolien seoksiin erityisesti metoksisubstituoiduilla lähtöaineilla.

**Taulukko 1.** Yhteenveto 2-alkenyylimiamiinien C-H-sidoksen aminaatioreaktioista.

Katalyytti	Lähtöaineet	Liutotin	Lämpötila (°C)	Aika (h)	Tuotteet (lkm)	Saannot (%)
DDQ	2-styryyliamiinit	CH <sub>3</sub> CCl <sub>3</sub>	120-150	0,5-24	22	6-100
NIS	2-styryyliamiinit	DCM	25	0,25-12	21	21-99
(PhSe) <sub>2</sub> /NFSI	2-styryyliamiinit	dioksaani	30	18	20	31-99
(PhSe) <sub>2</sub> /NFSI	2-styryyliamiinit	tolueeni	100	16	18	41-99
3,5-dikloori-BzOH/O <sub>2</sub>	2-styryyliamiinit	DMSO/ dioksaani (1:1)	120	5-48	22	30-76
DMTST/ Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	2-styryyliamiinit	DCM	25	8-14	4	65-95
PISA/ H <sub>2</sub> O	2-vinyyliamiini 2-(1-alkyylivinyyli)- amiinit	MeCN	60	1-12	34	57-88
IOB/ TIPBSA	2-vinyyliamiinit	DCM	25	0,25-4	18	40-92
PIFA	2-(1-aryyliivinyyli)- amiinit	dioksaani	25	1,5	9	56-78
Arl(OAc) <sub>2</sub>	2-(1-metyylivi- nyyli)amiinit 2-(1-aryyliivinyyli)amii- nit 2-alkenyylimiamiinit	MeCN	100	0,25- 0,33	23	30-87

Vaikka tutkielmassa esitetyt yhdisteet ovat metallivapaita ja ne toimivat hyvin 2-alkenyylimiamiinien C-N-kytkentäreaktioissa, on niillä myös huonoja puolia. Kaikki reagenssit eivät ole kaupallisesti saatavilla ja lähes kaikkien reaktioiden liuottimina on käytetty kloorattuja tai muita ympäristölle tai ihmisille erittäin haitalliseksi luokiteltuja liuottimia.<sup>21</sup>

### 3. Aktiivihiihi katalyyttinä

Ilman alkuainehiiltä maapallolla ei olisi elämää. Hiiltä esiintyy jokaisessa orgaanisessa rakenteessa ja elämälle välttämättömät yhdisteet, kuten amino-, nukleiini-, rasvahapot sisältävät hiiltä

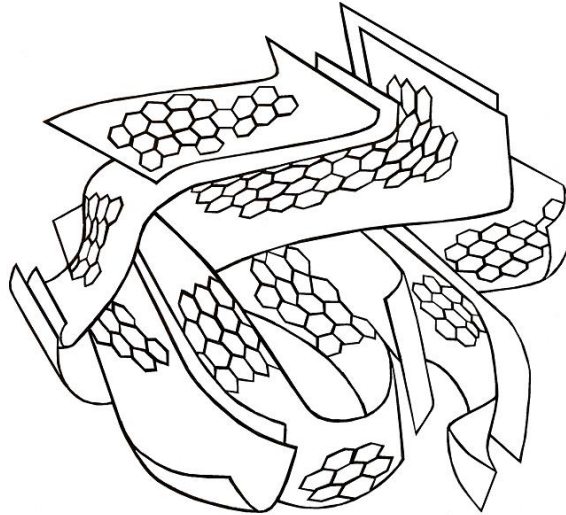
ja hiilien välisiä sidoksia.<sup>6</sup> Orgaanisten yhdisteiden lisäksi myös monet epäorgaanisiksi luokitellut yhdisteet sisältävät hiiltä tai ne ovat alkuainehiilen erilaisia allotrooppisia muotoja. Hiilen allotrooppisiin rakenteisiin sisältyy sekä kovin luonnossa esiintyvä materiaali, timantti, että yksi pehmeimpiin materiaaleihin lukeutuvista aineista, grafiitti. Sekä timantin että grafiitin rakenteessa on sellaisia piirteitä, joita voidaan havaita myös aktiivihiihen rakenteessa.<sup>22-26</sup>

Aktiivihiihi on hyvin huokoista hiiltä, jota voidaan valmistaa hiiltämällä orgaanista materiaalia inerteissa olosuhteissa. Hiiltämisen jälkeen hiili aktivoidaan joko fysikaalisella tai kemiallisella aktivaatiomenetelmällä. Fysikaalisessa eli lämpöön perustuvassa menetelmässä hiiltä kuumentetaan hiilidioksidivirrassa korkeassa lämpötilassa, kun taas kemiallisessa menetelmässä hiili aktivoidaan joko happojen tai emästen avulla. Aktiivihiihi voidaan edelleen muunnella myös erilaisilla jatkokäsittelyillä. Valmistustavalla ja jatkomodifioinnilla on aktiivihiihen valmistuksessa suuri merkitys, koska niiden avulla pystytään vaikuttamaan siihen millaisia aktiivisia ryhmiä hiilen jää.<sup>22-26</sup>

Seuraavassa osassa perehdytään lyhyesti aktiivihiihen rakenteeseen, rakenteen modifiointiin, funktionaalisten ryhmien karakterisointiin ja aktiivisten ryhmien katalyyttisiin ominaisuuksiin.

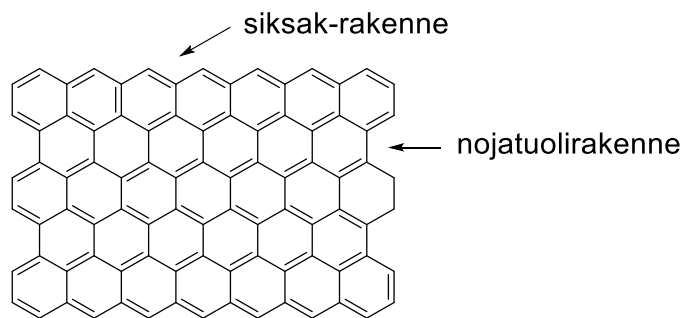
### 3.1 Aktiivihiihen rakenne

Aktiivihiihellä on kideäinen järjestäytymätön grafeenikerrosrakenne, joka voidaan mallintaa laskostuneiden paperiarkkien avulla (**Kuva 6**).<sup>22,27</sup> Grafeenikerrokset ovat sitoutuneet toisiinsa Van der Waalsin voimin, mutta on myös ehdotettu, että sidoksissa olisi 1/3 osa kaksoissidoksen luonnetta rungon mahdollisista resonanssirakenteista johtuen.<sup>24,26</sup> Rungon hiiliatomit ovat sitoutuneet toisiinsa satunnaisesti kolmikulmaisten tasomaisten  $sp^2$ - ja tetrahedristen  $sp^3$ -hybridiorbitaalien kautta.<sup>26,28</sup> Hybridiorbitaaleista  $sp^2$ -orbitaaleja hiihessä on määrällisesti eniten ja niiden takia grafeenikerroksilla on kaksiulotteinen tasomainen rakenne.<sup>24</sup>



**Kuva 6.** Aktiivihiilen mikrorakenteen paperiarkkimalli. Kuva on tehty aineiston perusteella.<sup>22, 27</sup>

Grafeenikerrosten reunoilla on siksak- ja nojatuolirakenteita (**Kuva 7**)<sup>29</sup>, joihin on sitoutunut heteroatomeja, kuten happea (O), typpeä (N), rikkiä (S) ja fosforia (P). Ne voivat olla lähtöisin joko hiilen prekursorista, aktivointimetodista tai hiilen jatkomodifioinnista, kuten hapetuksesta. Näihin palataan vielä tuonnempana.<sup>22</sup> Lisäksi hiili voi sisältää metallijäämiä hyvin pieninä pitoisuuksina.<sup>30</sup>

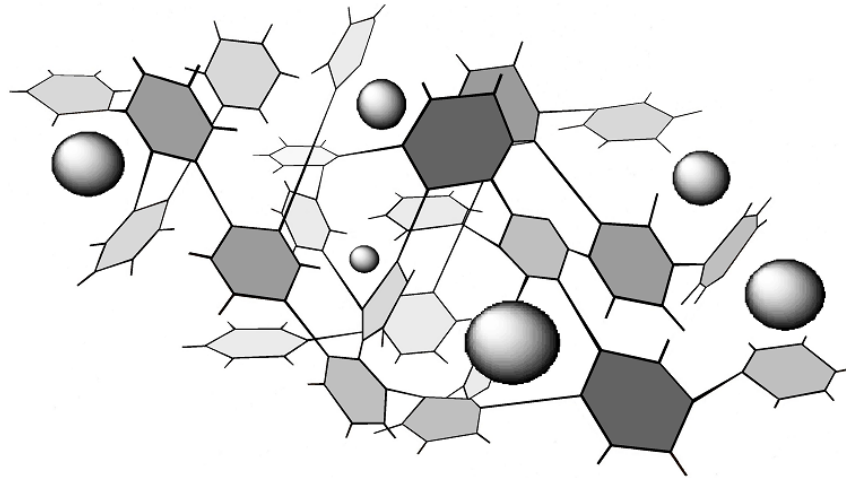


**Kuva 7.** Grafeenikerrosten siksak- ja nojatuolirakenteet. Kuva on tehty aineiston perusteella.<sup>29</sup>

Grafeenikerrosten väliin jää huokosia, joihin aktiivihiili voi absorboida aineita dispersiovoimien avulla.<sup>22</sup> Huokosten pinta-ala hiilen massaan suhteutettuna on erityisen suuri. Yksi gramma aktiivihiiltä voi sisältää pinta-alaltaan  $500 \text{ m}^2 - 3000 \text{ m}^2$ :ä huokosia.<sup>28</sup> Huokokset voidaan jakaa mikro- (alle 2 nm), meso- (2-50 nm) ja makrohuokosiin (yli 50 nm). Niiden rakenne, koko ja määrä riippuvat hiilen lähteestä, aktivaatiometodista ja aktivoinnin kestosta.<sup>22</sup> Huokosten tilavuus voidaan määrittää erilaisten tekniikoiden avulla. Yksi niistä on Brunauer-Emmett-



Teller -teoria (BET), joka perustuu kiinteässä aineessa tapahtuvaan kaasujen absorptioon.<sup>10,31</sup> Hiilen rakennetta on mallinnettu kuvissa 8 ja 9.<sup>22,32</sup>



**Kuva 8.** Aktiivihiileen absorboituneinten molekyylien polyfenyylimalli. Kuva on tehty aineiston perusteella.<sup>32</sup>

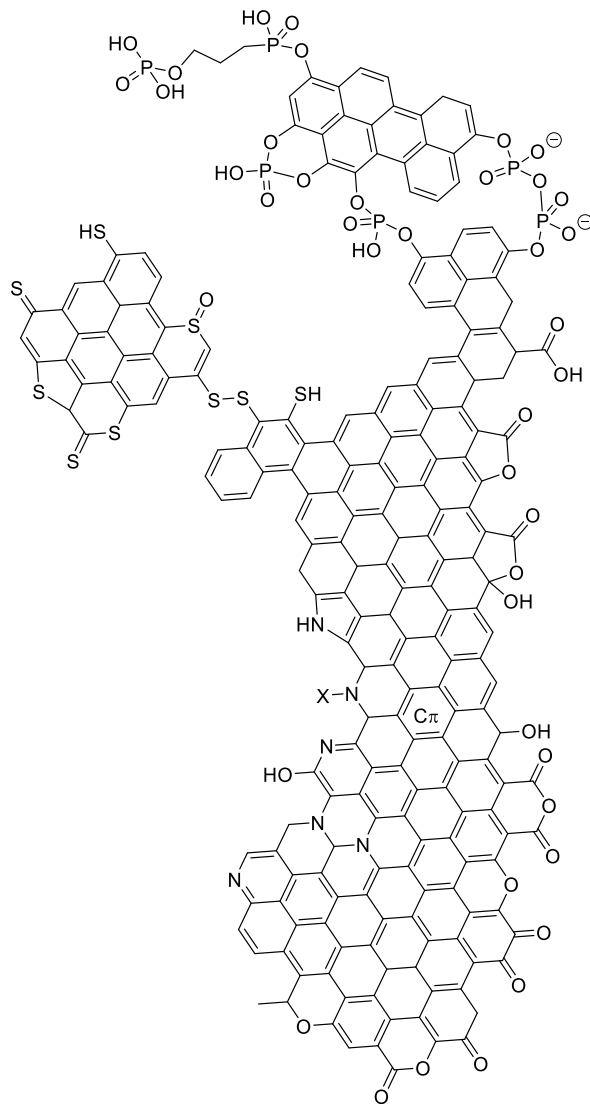


**Kuva 9.** Aktiivihiilen mikrorakenne. Kuva on tehty aineiston perusteella.<sup>22</sup>

### 3.2 Rakenteen modifiointi

Aktiivihiilessä olevien heteroatomien konsentraatiota ja luonnetta on siis mahdollista modifioida erilaisilla fysikaalisilla ja kemiallisilla käsittelyillä. Heteroatomeista happifunktionaalisuudet ovat helpoiten lisättävissä ja niiden on myös ehdotettu olevan aktiivihiilen katalyyttisten ominaisuuksien kulmakivi.<sup>23,24,33</sup> Happifunktionaalisuuksia on lisätty kaasu- tai nestefaasissa ja poistettu kuumentamalla inerteissä olosuhteissa. Niiden lisäämiseen kaasufaasissa käytetään

esimerkiksi ilmaa, happea ( $O_2$ ) tai typpioksidia ( $N_2O$ ) ja nestefaasissa vetyperoksidia ( $H_2O_2$ ) tai typpihappoa ( $HNO_3$ ). Niiden poistamiseksi taas on käytetty esimerkiksi häkää ( $CO$ ), hiilidioksidia ( $CO_2$ ) ja typpeä ( $N_2$ ).<sup>22,24,26,33</sup> Kirjallisuudessa raportoituja aktiivihiilen sisältämiä funktionaalisia ryhmiä on kerätty kuvaan 10.<sup>22-24</sup>



**Kuva 10.** Aktiivihiilen sisältämät funktionaaliset ryhmät. Kuva on tehty aineiston perusteella.<sup>22-24</sup>

Happifunktionaalisuuksien on ajateltu olevan joko happamia (anhydritit, fenolit, karboksyylihapot ja laktonit) tai emäksisiä (kinonit, kromeenit (bentsopyraanit), pyronit) ja erilaisilla käsitteillä hiilen pinnalle voidaan modifioida näistä enemmän haluttuja ryhmiä.<sup>25</sup> Happamia ryhmiä hiileen syntyy, kun aktiivihiili altistetaan hapettimen läsnä ollessa hapelle joko kaas-

tai nestefaasissa. Sen sijaan emäksisiä ryhmiä hiileen voidaan modifioida poistamalla happofunktionaalisuuksia ensiksi korkeissa lämpötiloissa inerteissä olosuhteissa ja sen jälkeen altistamalla hiili hapelle hiilen jäähtyessä.<sup>34</sup> Myös jotkin neutraaleiksi ajatellut ryhmät, kuten karbonyylit ja eetterit saattavat muodostaa emäksisiä funktionaalisuuksia.<sup>22</sup> Nämä emäksiset ja happamat ryhmät antavat liuoksessa olevalle aktiivihielelle sen amfoteerisen luonteen ja niiden takia hiilen pinta voi olla joko negatiivisesti tai positiivisesti varautunut (**Taulukko 2**).

**Taulukko 2.** Aktiivihiihen pinnan varausjakauma. Taulukko on tehty aineiston perusteella.<sup>22</sup>

Hapan		Neutraali		Emäksinen
$\text{Ar}_\pi - \text{H}_3\text{O}^+$	←	$\text{Ar}_\pi$	→	$\text{Ar}_\pi$
$\text{ArO}^+$	←	$\text{ArO}$	→	$\text{ArO}$
$\text{ArNH}_3^+$	←	$\text{ArNH}_2$	→	$\text{ArNH}_2$
$\text{ArOH}$	←	$\text{ArOH}$	→	$\text{ArO}^-$
$\text{ArCOOH}$	←	$\text{ArCOOH}$	→	$\text{ArCOO}^-$

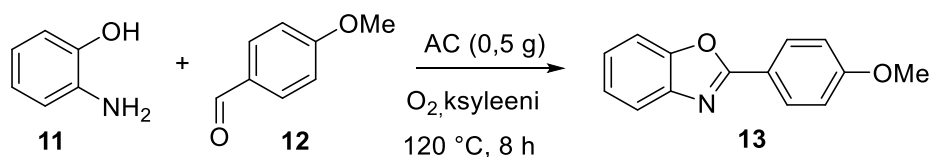
### 3.3 Funktionaalisten ryhmien karakterisointi

Aktiivihiihen sisältämät funktionaaliset ryhmät tai niiden määrä voidaan analysoida esimerkiksi titrauksen (Boehm), infrapunaspektroskopian (esim. FTIR), lämpöohjelmoidun desorption (TPD) ja röntgen fotoelektronispektroskopian (XPS) avulla.<sup>22, 24, 26</sup> Boehm-titraus perustuu happamien funktionaalisuuksien neutralointiin ja titrantin valinnalla voidaan vaikuttaa siihen, minäkalaiset ryhmät hiilen rakenteesta neutraloituvat.<sup>35</sup> Fourier'n muunnos infrapunaspektroskopian avulla hiilestä voidaan määrittää joko absorptio- tai emissiospektri ja sitä käytetään funktionaalisten ryhmien laadulliseen analyysiin.<sup>22</sup> Röntgen fotoelektronispektroskopia perustuu funktionaalisten ryhmien erilaisiin sidosenergioihin. Kun atomit altistetaan röntgensäteille, voidaan niiden emittoima elektronien kineettinen energia mitata. Koska sidosenergia on yhteydessä elektronien kineettiseen energiaan, saadaan tällä tavalla tietoa hiilen sisältämisestä funktionaalista ryhmistä.<sup>22,31</sup> Lämpöohjelmoitu desorptio (TPD) on yksi tärkeimmistä hiilen funktionaalisten ryhmien karakterisoinnissa käytetyistä menetelmistä. Siinä lämmöllä saadaan aikaan yhdisteiden hajoaminen ja hajotessaan ne vapauttavat kaasuja, jotka voidaan analysoida esimerkiksi kaasu- tai massakromatografialla. Happifunktionaalisuuksista emäksiset ryhmät desorptoituvat TPD:ssa hiilimonoksidina (CO) ja happamat hiilidioksidina (CO<sub>2</sub>).<sup>10</sup>

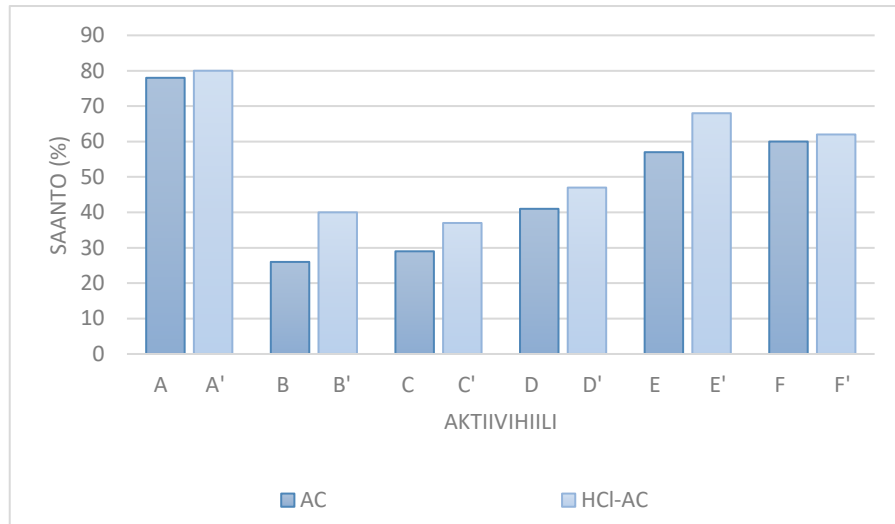
Lisäksi myös aktiivihiilen varauksen nollapiste (pzc) voidaan määrittää kokeellisesti zeta-potentiaalin avulla. Aktiivihiili absorboi liuksesta  $H^+/OH^-$  -ioneja ja pzc vastaa sitä pH:ta, jossa pinnan nettovaraustiheys on nolla. Näin ollen liuoksen pH-arvon perusteella voidaan tehdä johtopäätöksiä aktiivihiilen pinnasta. Jos liuoksen pH-arvo on hiilen  $pH_{pzc}$ -arvon alapuolella, hiilen pinta on positiivisesti varautunut ja liuoksen pH-arvon ollessa sen yläpuolella, hiilen pinta saa negatiivisen varauksen.<sup>24</sup>

### 3.4 Aktiivihiilen katalyyttiset ominaisuudet

Hiilen aktiivisuus perustuu huokosten pinta-alaan, tilavuuteen ja edellä mainittuihin grafeenikerrosten siksakki- ja nojatuolirakenteisiin sitoutuneisiin heteroatomeihin.<sup>23</sup> Toisaalta on myös ehdotettu, että hiilen aktiivisuus voi perustua sen sisältämiin metallijäämiin tai kemiallisen aktivoinnin takia rakenteeseen absorboituneisiin happoihin.<sup>30</sup> Tästä huolimatta tutkimuksessa,<sup>31</sup> jossa hapetettu aktiivihiili seostettiin raudalla (eli sillä metallilla, jota ko. aktiivihiilessä oli eniten), ei havaittu lisääntyneitä katalyyttistä aktiivisuutta seostamattomaan hapetettuun aktiivihiilen verrattuna. Sen sijaan tutkimuksessa,<sup>10</sup> jossa on testattu metallien poistossa käytetyn happopesun vaikutus kuuden eri hiilikatalyytin aktiivisuuteen, metallien määrä todistetusti väheni käsittelyllä, vaikka standardireaktioiden saannot paranivat parilla prosenttiyksiköllä. Suolahappokäsittelyn vaikutus standardireaktion (**Kaavio 17**) saantoon eli oksatsolisynteesiin 2-aminofenolista **11** ja 4-metoksibentsaldehydistä **12** on esitetty kuvaajassa 1.



**Kaavio 17.** Standardireaktio.<sup>10</sup>



**Kuvaaja 1.** Aktiivihiilen (AC) ja happopestyn aktiivihiilen (HCl-AC) vaikutus standardireaktion saantoihin. Kuvaaja on tehty aineiston perusteella.<sup>10</sup>

Kuvaajasta nähdään, että suolahappokäsitellyt aktiivihiilet antavat 2-(4-metoksifenyyli)bentso-oksatsolille **13** käsittelemättömiin aktiivihiiliin verrattuina noin 2-14 % paremman saannon. Tämä on perusteltu hiilessä olevien CO-ryhmien määrän kasvulla. Happopesu vaikutti myös CO<sub>2</sub>-ryhmien määrään, mutta niiden lukumäärän muutos ei ollut aina samankaltainen. Niiden määrä saattoi CO-ryhmistä poiketen joko vähentyä tai kasvaa. CO<sub>2</sub>-ryhmien määrä ei myöskään korreloinut suoraan saantoihin. Suolahappokäsittelyiden vaikutus CO- ja CO<sub>2</sub>-ryhmien määrään on esitetty taulukossa 3 (rivit 1-12). Sen lisäksi taulukossa on esitetty myös muutaman muun eri prekursorista lähtöisin olevan hiilen ominaisuudet (rivit 13–19).

**Taulukko 3.** Aktiivihiihien ominaisuuksien vertailua spesifisen pinta-alan, huokosten tilavuuden, huokosen halkaisijan ja desorptoituneen hapen määrän suhteen. Taulukko on tehty aineiston perusteella.<sup>10</sup>

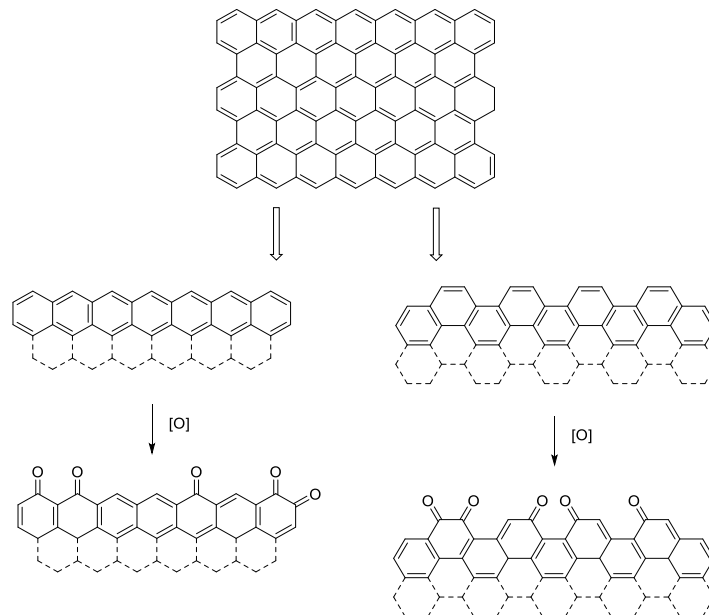
#	Näyte <sup>a</sup> X'	Aktivaatio- metodi	Hiilen prekursori	S <sup>b</sup> / m <sup>2</sup> g <sup>-1</sup>	V <sup>c</sup> / ml g <sup>-1</sup>	D <sup>d</sup> / nm	O-CO <sup>e</sup> / mg g <sup>-1</sup>	O-CO <sub>2</sub> <sup>e</sup> / mg g <sup>-1</sup>	O <sup>e</sup> / mg g <sup>-1</sup>
1	A	ZnCl <sub>2</sub>	Puu	1455	1,310	3,60	31,3	17,0	48,3
2	A'	ZnCl <sub>2</sub>	Puu	1446	1,294	3,58	32,4	14,0	46,4
3	B	Steam	Kivihiihi	1042	0,541	2,08	15,0	7,4	22,4
4	B'	Steam	Kivihiihi	1038	0,536	2,06	17,7	6,6	24,3
5	C	Steam	Kookos <sup>i</sup>	1230	0,553	1,80	12,2	5,7	17,9
6	C'	Steam	Kookos <sup>i</sup>	1251	0,567	1,81	16,6	6,1	22,8
7	D	Steam	Kookos <sup>i</sup>	1640	0,776	1,89	15,0	6,5	21,5
8	D'	Steam	Kookos <sup>i</sup>	1640	0,777	1,90	20,0	6,0	26,0
9	E	ZnCl <sub>2</sub>	Kookos <sup>i</sup>	1413	0,742	2,10	29,3	15,7	45,0
10	E'	ZnCl <sub>2</sub>	Kookos <sup>i</sup>	1400	0,730	2,09	39,6	18,7	58,3
11	F	ZnCl <sub>2</sub>	Kookos <sup>i</sup>	1279	0,569	1,78	31,1	11,8	42,9
12	F'	ZnCl <sub>2</sub>	Kookos <sup>i</sup>	1300	0,589	1,81	34,7	12,4	47,1
13	G	Steam	Puu	1033	0,603	2,34	22,6	26,2	48,8
14	H	Steam	Puu	995	0,575	2,31	19,9	27,7	47,6
15	I	ZnCl <sub>2</sub>	Puu	1111	1,007	3,63	37,1	35,3	72,5
16	J	ZnCl <sub>2</sub>	Puu	991	0,803	3,24	43,4	42,6	86,1
17	K <sup>f</sup>	H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	Puu	1474	1,260	3,42	29,9	11,9	41,8
18	L <sup>g</sup>	H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	Puu	1505	1,313	3,49	30,8	14,3	45,2
19	M <sup>h</sup>	Steam	Kivihiihi	964	0,625	2,60	13,5	7,3	20,8

a) X' on käsitelty 3 % suolahapolla 10 minuutin ajan ja keitetty sen jälkeen vedessä 10 kertaa. b) Spesifinen pinta-ala. c) Huokosten tilavuus. d) Huokosen halkaisijan keskiarvo. e) Laskennallinen hapen määrä desorptoituneesta CO- tai CO<sub>2</sub> – kaasusta 900 °C:ssa. f) Dargo KB. g) Dargo KB-B. h) Dargo G60. i) Kookospähkinän kuoret.

Taulukon ja kuvaajan tietoja yhdistelemällä nähdään, että sinkkikloridilla (ZnCl<sub>2</sub>) aktivoidut hiilet antavat yhdisteelle **13** muita aktivaatiometodeja paremman saannon. Happifunktionaliteuksien suurempi määrä on siis yhteydessä korkeampiin saantoihin (rivit 1, 2 ja 9-12). Myös hiilen lähtöaineella (puu vs. kookospähkinän kuoret) voidaan havaita olevan jonkinlainen vaikutus saantoihin, koska kemiallisesti aktivoitu puuhiili antaa kemiallisesti aktivoituja kookospähkinän kuorista valmistettuja hiiliä paremman saannon. Edellisten tietojen pohjalta voisi olettaa, että ylivoimaisesti parhaat saannot yhdisteelle **13** saataisiin rivin 15 ja 16 aktiivihiihillä. Näin ei kuitenkaan ollut, sillä molempien hiilien kohdalla saannot jäivät tutkimuksessa noin 70

%:iin. Tästä voisi päätellä, että kun CO<sub>2</sub>-ryhminä desorptoituvien ryhmien määrä kasvaa hiilessä liian suureksi, vaikuttaa se reaktioon saantoja alentavasti. Myös huokosten pinta-alalla ja tilavuudella näyttäisi olevan joku merkitys reaktiossa, kun vertaa rivien 1 ja 2 arvoja rivien 15 ja 16 arvoihin.

Funktionaalisista ryhmistä kinonien ja hydrokinonien on ehdotettu olevan hapetettujen aktiivihiilien katalyyttisten ominaisuuksien takana redox-katalysoituissa reaktioissa.<sup>23,25,31,33,36</sup> Tätä ehdotusta tukee se, että kinoneja on todettu hiilimateriaaleista useiden eri tutkimusten yhteydessä<sup>25,31,37,39</sup> ja se, että joidenkin reaktioiden kohdalla on osoitettu, että happamien ryhmien määrän lisääntyminen tai vähentyminen ei ole merkittävässä määrin yhteydessä reaktioiden saantoihin.<sup>10,31,33</sup> Kinoniryhmien muodostuminen hiileen on esitetty kuvassa 11.<sup>29</sup>



**Kuva 11.** Kinonien muodostuminen grafeenirakenteisiin. Kuva on tehty aineiston perusteella.<sup>29</sup>

### 3.5 Klooriadsorptioon vaikutukset

Tutkimuksessa, jossa on tutkittu kloorin kemisorption vaikutus aktiivihiilien pinnan ominaisuuksiin, huomattiin, että hiileen sitoutunut kloori tekee hiilessä olevista happoryhmistä happamampia eli kloorilla on niihin induktiivinen vaikutus.<sup>39,40</sup> Kloori adsorboitui käsittelemätöntä aktiivihiiltä huomattavasti vahvasti hapetettuihin aktiivihiiliin ja pelkistetyt hiilet sitoivat klooria parhaiten. Samassa tutkimuksessa huomattiin myös, että suolahappokäsittely ei välttämättä

poista hiilestä kaikkia sen sisältämiä metalliepäpuhtauksia. Tähän liittyvät tulokset on esitetty taulukossa 4.

**Taulukko 4.** Aktiivihiilten karakterisointi TPD:llä. Taulukko on tehty aineiston perusteella.<sup>39</sup>

#	Aktiivihiili	Metalliepäpuhtaudet (m%)	Sitoutunut kloori (m%)	Desorptoitunut kloori (%) (TPD / 900 °C)
1	BPL-AR <sup>a</sup>	6,3 ± 0,1	6,6	51
2	BPL-HCl <sup>b</sup>	5,0 ± 0,1	6,7	54
3	PVDC-AC <sup>c</sup>	0	11,6	80
4	Sokeri-AC	0,07 ± 0,10	5,2	100
5	GMS-70 <sup>d</sup>	3,7 ± 0,2	5,0	90

a) Calgon BPL-aktiivihiili. b) Calgon BPL- HCl, suolahappopesty aktiivihiili. c) Poly(1,1-dikloorieteeni)-aktiivihiili d) California Carbon Co.:n kookospähkinän kuorista valmistettu aktiivihiili.

Taulukosta nähdään, että metalliepäpuhtaudet eivät vaikuttaneet sitoutuneen kloorin määrään, koska myös vain vähän (rivi 4) tai ei ollenkaan (rivi 3) metalleja sisältävät hiilet adsorboivat klooria lähes yhtä hyvin tai jopa paremmin kuin metalliepäpuhtauksia sisältävät hiilet (rivit 1 ja 2). TPD:ssa metalleja sisältävät hiilet sen sijaan desorptoivat klooria paljon metallittomia huonommin. Myös metalliepäpuhtauksien kemiallisella luonteella ehdotettiin olevan jokin vaikutus kloorin desorptoitumiseen hiilestä, koska aktiivihiili, joka sisälsi lähes 4 massaprosenttia metalliepäpuhtauksia desorptoi 90 % kaikesta siihen sitoutuneesta kloorista, vaikka metalleja 5,0 - 6,3 massaprosenttia sisältävät hiilet desorptoivat vain noin 50 %. Tutkimuksessa ei määritetty aktiivihiilen klooripitoisuutta suolahappokäsittelyn jälkeen tai ennen hiilten kloorausta.

### 3.6 Johtopäätökset

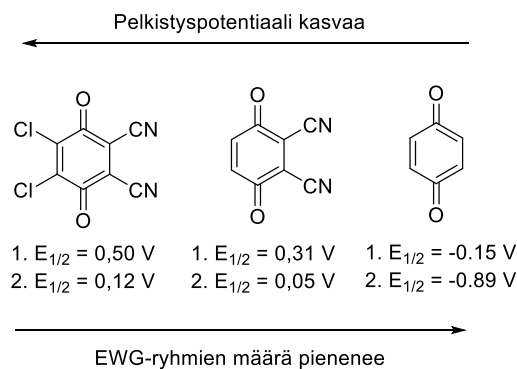
Vaikka aktiivihiiltä on käytetty muihin tarkoituksiin jo 1550-luvulta asti, on sen sovellukset ja edut katalyysikemiassa ymmärretty varsin myöhään.<sup>22-26</sup> Karbokatalyytit ovat ympäristöystävällisiä, myrkyttömiä ja metallikatalyytteihin verrattuna edullisia. Lisäksi niiden heterogeenin luonne takaa sen, että ne on helppo erottaa reaktiotuotteista. Toisaalta se, mihin aktiivihiilen katalyyttiset ominaisuudet perustuvat, on vielä osittain hämärän peitossa.

Ajoittain on ehdotettu, että aktiivihiilen katalyyttiset ominaisuudet perustuisivat metalliin absorboituneisiin happoihin tai sen sisältämiin metallijäämiin. Kuitenkin, kuten jo edellä todettiin, suolahappopesu paransi katalyysireaktioiden saantoja muutamalla prosenttiyksiköllä vaikka



metalliepäpuhtauksien määrä todistettavasti väheni käsittelyllä. Hiilen katalyyttiset ominaisuudet eivät siis korreloi sen sisältämään metallimäärään. Happopesu myös kasvatti hiilessä olevien CO-ryhmien määrää, ja CO-ryhmien määrän kasvu korreloi suoraan saantoihin. CO-ryhmien määrän kasvu voidaan selittää ainakin CO<sub>2</sub>-ryhmiä sisältävien ryhmien hydrolyysillä. Lisäksi yhdessä tutkimuksessa todistettiin, että aktiivihiiileen absorboitunut kloori loi sen sisältämiin funktionaalsiin ryhmiin induktiivisen efektin. Tämä induktiivinen efekti voisi näkyä saantojen paranemisena.

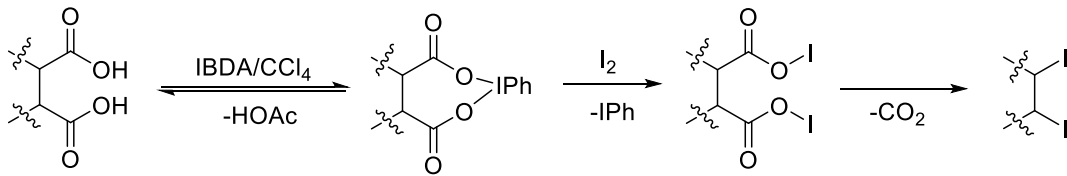
Jos aktiivihiiilen katalyyttiset ominaisuudet perustuvat funktionaalsiin ryhmiin, kuten esimerkiksi kinoneihin, voitaisiin aktiivihiiilen pelkistyspotentiaalia mahdollisesti nostaa lisäämällä sen rakenteisiin elektroneja puoleensa vetäviä ryhmiä. Tämä on esitetty kaaviossa 18.<sup>29</sup>



Vs. standardi kalomelielektrodi (MeCN, 0,1 M LiClO<sub>4</sub>)

**Kaavio 18.** Elektroneja puoleensa vetävien ryhmien vaikutus pelkistyspotentiaaleihin. Kuva on tehty aineiston pohjalta.<sup>29</sup>

Hiilinanoputkia on jodioitu esimerkiksi Hunsdieckerin reaktiota modifioimalla, niiden sähköjohtokyvyn parantamiseksi (**Kaavio 19**).<sup>41</sup> Vastaava käsittely voitaisiin mahdollisesti toistaa myös aktiivihiihille ja tällä tavalla voitaisiin tutkia sitä, parantavatko hiileen lisätyt elektroneja puoleensa vetävät ryhmät hiilellä katalysoitujen hapetusreaktioiden saantoja.

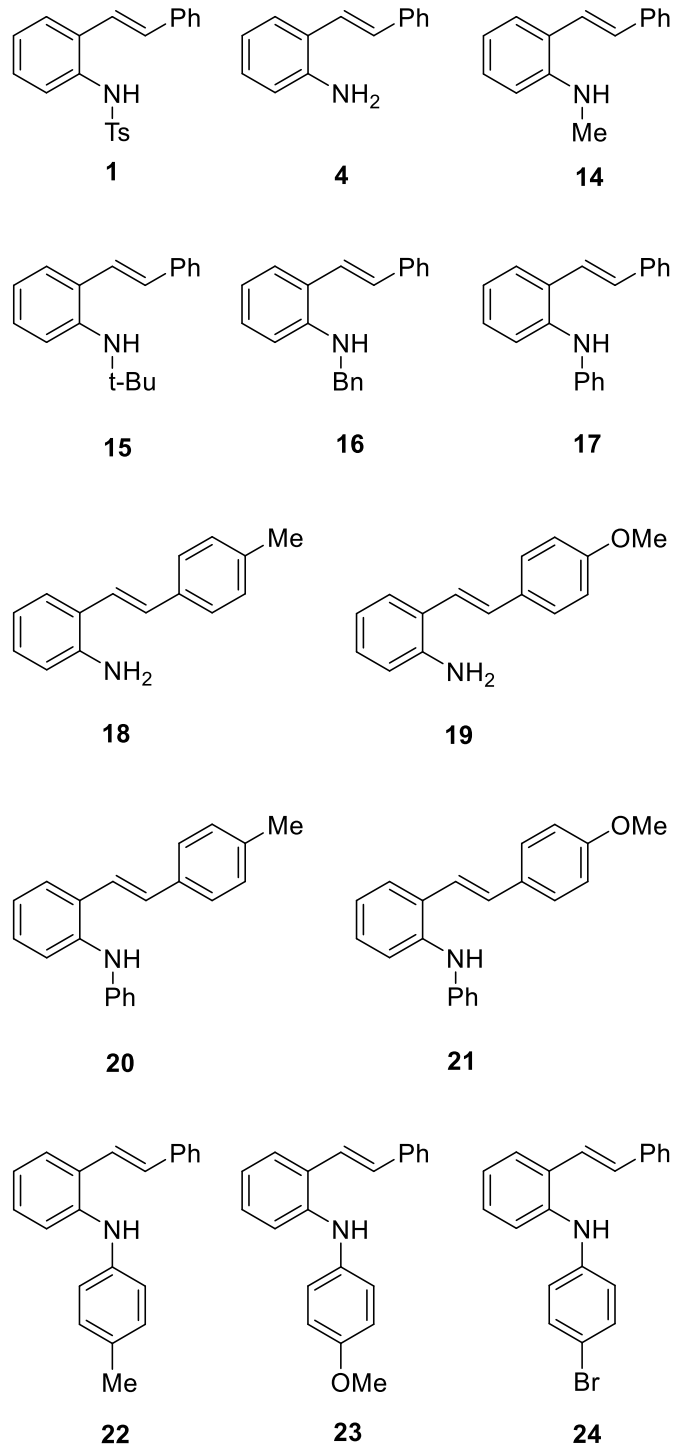


**Kaavio 19.** Hiilinanoputkien jodiointi.<sup>41</sup>

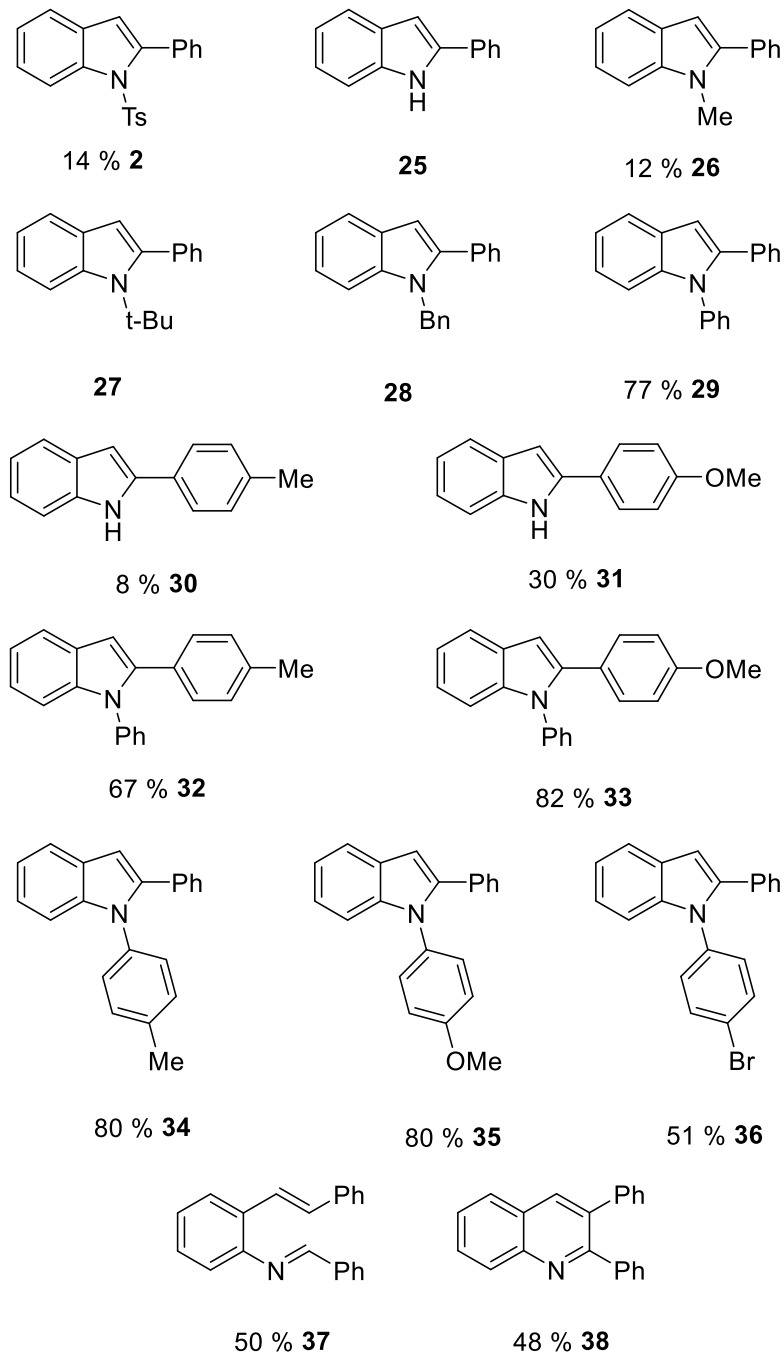
## 4. Tutkimusosa

### 4.1 Johdanto

Kuten edellä on todettu, DDQ on tehokas, monipuolinen ja metallivapaa hapetin. Toisaalta, se on myös kallis (>500 €/mol) ja myrkyllinen (LD<sub>50</sub> 82 mg/kg rotalle) oksidantti, joka toimii hyvin vain klooratuissa hiilivedyissä ja vapauttaa vetysyanidia (HCN) veden läsnä ollessa emäksisissä olosuhteissa.<sup>42</sup> 2-Styryylianiiliinien laskennallisista hapetuspotentiaaleista ja edellä esitetyistä syistä johtuen, tutkimusosa perustuu siihen ajatukseen, että DDQ on korvattavissa edullisella, vihreällä ja myrkyttömällä katalyytillä. Seuraavassa osassa näytetään, että eri lailla substituoidut 2-styryyliamiinit (**1**, **4** ja **14-24**, **Kuva 12**) voidaan hapettaa modifioidulla aktiivihieillä yhdessä terminaalisen hapettimenä toimivan molekulaarisen hapen kanssa joko indoleiksi tai imiiniksi (**2** ja **25-38**, **Kuva 13**) ja happamissa olosuhteissa kinoliiniksi.



**Kuva 12.** Tutkimuksessa syntetisoidut lähtöaineet.

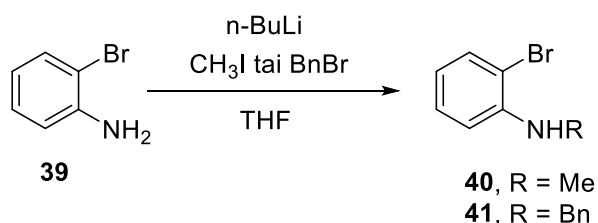


**Kuva 13.** Synteesituotteet ja niiden konversioperusteiset NMR-saannot

## 4.2 Tutkimustulokset ja niiden tarkastelu

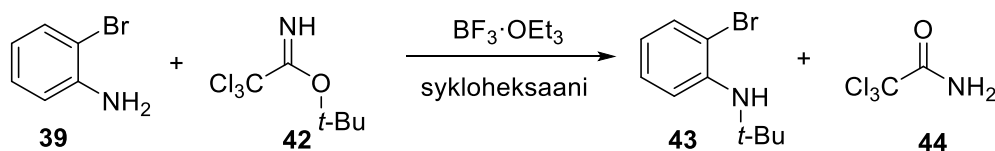
### 4.2.1 Lähtöaineiden synteetit

Kaikki kuvassa 12 esiintyvät lähtöaineet syntetisoitiin kirjallisuudessa esiintyviä samantapaisia reaktioita mukaillen.<sup>9, 43-45</sup> 2-Bromianiliini **39** metyloitiin ja bentsyloitiin niitä vastaavilla hali- deilla – 78 °C lämpötilassa (**Kaavio 20**). Kummassakin reaktiossa emäksenä käytettiin n-bu- tyylilitiumia (n-BuLi) ja liuottimena absoluuttisen kuivaa tetrahydrofuraania (THF).



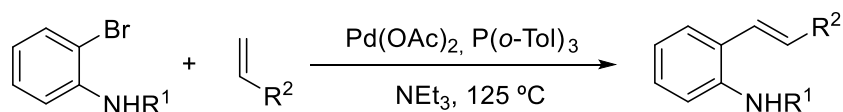
**Kaavio 20.** 2-Bromianiliinin **39** metylointi ja bentsylointi.

Bromianiliini **39** *tert*-butyloitiin *tert*-butyyli-2,2,2-triklooriasetimidaatilla **42** (**Kaavio 21**). Booritrifluoridieteraattia (BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>) käytettiin reaktiossa booritrifluoridin (BF<sub>3</sub>) lähteenä. BF<sub>3</sub> toimii reaktiossa Lewis haponna. Reaktiossa muodostuu sivutuotteena 2,2,2-triklooriasetamidia **44**.



**Kaavio 21.** 2-Bromianiliinin **39** *tert*-butylointi.

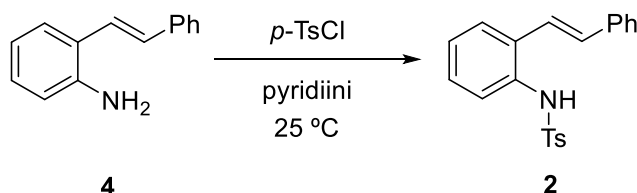
Styryylianiiniit (**4 ja 18 ja 19**) ja metyloidut, *tert*-butyloidut ja bentsyloidut styryylianiiniinijoh- dokset (**14-16**) syntetisoitiin Heck-ristikytKentäreaktiolla (**Taulukko 5**). Esikatalyyttinä reak- tiossa käytettiin palladiumasettaattia (Pd(OAc)<sub>2</sub>) ja ligandina tris(2-metyylifenyyli)fosfiinia (P(*o*-Tol)<sub>3</sub>). Trietyyliamiini (NEt<sub>3</sub>) toimii reaktiossa sekä emäksenä että liuottimena.

**Taulukko 5.** 2-Bromianiliinin **39** ja sen johdannaisten **14**, **15** ja **16** ristikytkeäreaktiot.

#	Lähtöaine	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Tuote
1	<b>39</b>	H	Ph	<b>4</b>
2	<b>39</b>	H	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>18</b>
3	<b>39</b>	H	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>19</b>
4	<b>40</b>	Me	Ph	<b>14</b>
5	<b>43</b>	<sup>t</sup> Bu	Ph	<b>15</b>
6	<b>41</b>	Bn	Ph	<b>16</b>

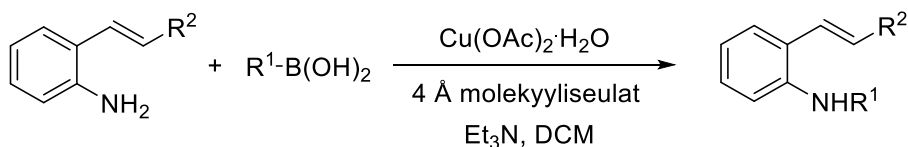
Olosuhteet: SM (1 ekv), olefiini (1,2 ekv), Pd(OAc)<sub>2</sub> (1 mol%), P(*o*-Tol)<sub>3</sub> (8 mol%), NEt<sub>3</sub> (1,0 M), 125 °C, 4-16 h

4-Metyyli-*N*-(2-styryylifenyyl)bentseenisulfoamidi **2** syntetisoitiin Heck –reaktiosta tuotteena saadusta 2-styryylianiliinista **4** 4-metyylisulfonyylikloridilla (*p*-TsCl, **kaavio 22**). Liuottimena reaktiossa käytettiin pyridiiniä.

**Kaavio 22.** 2-Styryylianiliinin **4** tosylointi.

*N*-aryyli-2-styryylianiliinit (**17** – **24**) syntetisoitiin 2-styryylianiliineista (**4**, **18** ja **19**) ja *p*-(R<sup>1</sup>)-aryyliboorihapoista Chan Lam – ristikytkeäreaktiolla (**Taulukko 6**). Esikatalyyttinä reaktiossa käytettiin kidevedellistä kupariasetaattia, ligandina Et<sub>3</sub>N:a ja liuottimena dikloorimetaania (DCM). Molekyyliseuloja (4 Å) käytettiin reaktion kuivaamiseen.

**Taulukko 6.** 2-Styryylianiiniinien **4**, **18** ja **19** ristikytkentäreaktio *p*-(R<sup>1</sup>)-aryliboorihapon kanssa.

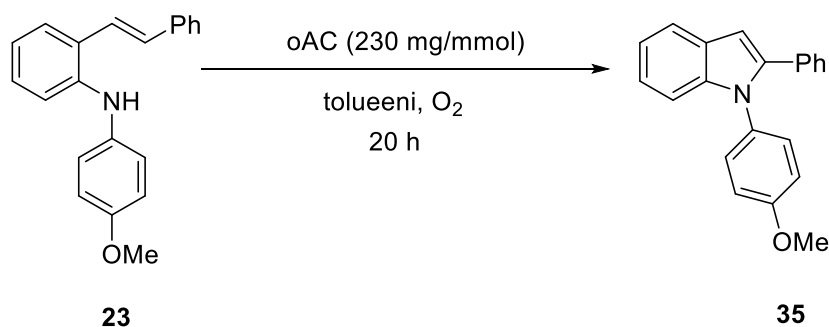


#	Lähtöaine	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Tuote
1	<b>4</b>	Ph	Ph	<b>17</b>
2	<b>18</b>	Ph	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>20</b>
3	<b>18</b>	Ph	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>21</b>
4	<b>4</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	<b>22</b>
5	<b>4</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	<b>23</b>
6	<b>4</b>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	<b>24</b>

Olosuhteet: SM (1 ekv), boorihappo (2 ekv), Cu(OAc)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (1,5 ekv), 4 Å (1,15 g/mmol), NEt<sub>3</sub> (2,0 ekv), DCM (1,0 M), 16 h

#### 4.2.2 Katalyysireaktioiden optimointi

Parhaan aktiivisuuden löytämiseksi testasimme muutamia erilaisia hapetettuja hiilimateriaaleja (luku 4.3.4), joita on vertailtu taulukossa 7. Vetyperoksidilla hapetetut nanoputket (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-oCNT, G-12) antoivat selvästi ilma- tai typpihappohapetettuja aktiivihiliä (G-38 ja G19) huomman saannon. Ilmahapetetun aktiivihilen (O<sub>2</sub>-oAC) ja typpihappohapetetun aktiivihilen (HNO<sub>3</sub>-oAC) välillä ei havaittu suurta eroa (~ 5 %), joten O<sub>2</sub>-oAC valikoitui paremmaksi sen ympäristöystävällisemmän valmistustavan vuoksi.

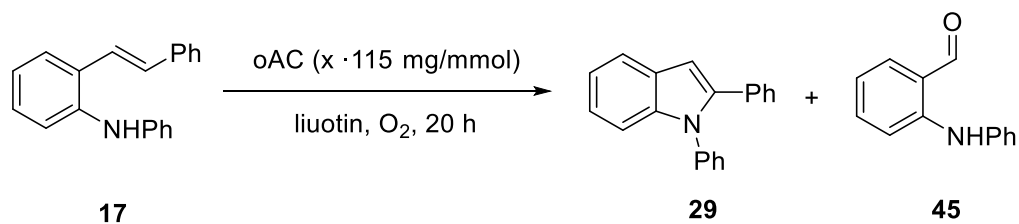
**Taulukko 7.** Hapetettujen hiilimateriaalien vertailu.

#	x /kat.	T (°C)	c (mol/l)	Saanto <b>35</b> (%)	Konversio (%)	Konversiosaanto <b>35</b> (%)
1	2 / HNO <sub>3</sub> -oAC (G-19)	110	0,1	77,0	100	77,0
2	2 / H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> -oCNT (G-12)	110	0,1	24,7	60,9	40,6
3	2 / O <sub>2</sub> -oAC (G-38)	110	0,1	72,5	100	72,5

Olosuhteet: **23** (1 ekv), oAC (230 mg/mmol), tolueeni (0,1 M), O<sub>2</sub>, 110 °C, 20h, a = 230 mg/mmol, b = 172,5 mg/mmol

Seuraavaksi haluttiin selvittää, syntyykö tuotetta myös käsittelemättömällä aktiivihiilellä (AC) ja ilman katalyyttiä. Lisäksi tutkittiin kahden eri liuottimen, anisolin ja tolueenin vaikutus saantoon. Tulokset on esitetty taulukossa 8. Taulukosta 8 nähdään (rivi 1), että haluttua päätuotetta, 1,2-difenyyl-1*H*-indolia **29** ei muodostu ilman katalyyttiä. Sivutuotetta **45** reaktiossa sen sijaan muodostuu luultavasti lämmön ja molekulaarisen hapen vaikutuksesta. Käsittelemätön AC (rivi 1) antaa pienemmän saannon kuin O<sub>2</sub>-oAC vaikka lähtöaine reagoikin tässä kokeessa loppuun asti. Käsittelemättömällä AC:llä myös sivutuotetta muodostuu suhteessa enemmän (1:1,6) eli se on tämän reaktion päätuote. Vertailtaessa eri liuottimien vaikutuksia saantoon (rivit 3 ja 4) huomattiin, että reaktio toimii paremmin anisolissa kuin tolueenissa. Se on myös tolueenia vihreämpi liuotin,<sup>21</sup> joten se valittiin katalyysireaktioiden liuottimeksi.



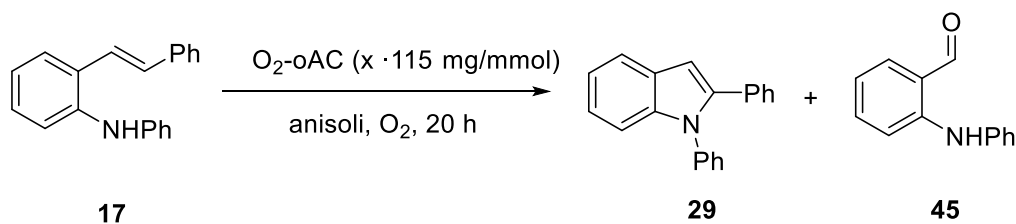
**Taulukko 8.** Liuottimien ja hiilikatalyyttien vertailu.

#	x /kat.	T (°C)	c (mol/l)	Liuotin	Saanto 29 /45 (%)	Suhde 29:45	Konversio (%)
1	2 <sup>a</sup> /O <sub>2</sub> -oAC (G-78)	110	0,1	anisoli	47,4 /3,1	15:1	69,5
2	-	110	0,1	anisoli	- /11,2	0:1	62
3	2 <sup>a</sup> /AC	110	0,1	anisoli	26,6 /43,7	1:2	100
4	2 <sup>a</sup> /O <sub>2</sub> -oAC (G-38)	110	0,1	tolueeni	28,5 /3,8	8:1	54,4

Olosuhteet: **17** (1 ekv), oAC (x·172,5 mg/mmol), liuotin (0,1 M), O<sub>2</sub>, 20h, a = 230 mg/mmol, b = 172,5 mg/mmol

Katalyytin ja liuottimen valinnan jälkeen reaktio optimoitiin tilastollisia menetelmiä hyödyntäen SAS JMP – ohjelmistolla. Jos ohjelmistoa haluaa käyttää reaktion optimointiin, ohjelmistoon syötetään optimoitavat muuttujat ja ne vasteet, joihin optimoinnilla halutaan vaikuttaa. Valinnan jälkeen ohjelmisto muodostaa variaatioista optimointitaulukon (liite 1), johon kokeelliset tulokset kirjataan ja sen jälkeen tuloksista voidaan johtaa tilastollisia analyysejä.

Optimoitaviksi muuttujiksi valittiin katalyytin määrä (n = 1, 2 tai 3), konsentraatio (c = 0,05, 0,1 tai 0,15 mol/l) ja lämpötila (T = 90, 110 tai 130 °C). Vasteeksi valittiin saanto, konversio, konversiosaanto ja sivutuotteen määrä. Näistä kolmea ensin mainittua yritettiin optimoimalla maksimoida ja viimeinen minimoida. Reaktioaika optimoitiin reaktiota monitoroimalla. Optimointireaktioita on vertailtu taulukossa 9.

**Taulukko 9.** Optimointireaktiot.

#	x	T (°C)	c (mol/l)	Saanto <b>29/45</b> (%)	Konversio (%)	Konversiosaahto <b>29/45</b> (%)
1	1 <sup>c,h</sup>	130	0,05	66,5 /22,8	96,2	69,1 /23,7
2	2 <sup>d,h</sup>	110	0,1	38,0 /3,8	52,5	72,4 /7,3
3	2 <sup>d,i</sup>	110	0,1	39,7 /5,0	60,3	65,9 /8,2
4	2 <sup>d,i</sup>	110	0,1	47,4 /3,1	69,5	68,2 /4,4
5	1 <sup>c,h</sup>	130	0,15	43,7 /15,2	81,0	54,0 /18,8
6	1 <sup>c,h</sup>	90	0,15	13,6 /0,4	14,4	94,2 /2,7
7	3 <sup>e,h</sup>	90	0,15	26,6 /1,9	48,7	54,6 /3,9
8	1 <sup>c,h</sup>	90	0,05	7,6 /1,0	20,2	37,6 /4,7
9	3 <sup>e,h</sup>	130	0,15	55,1 /3,8	96,2	55,3 /4,0
10	3 <sup>e,h</sup>	130	0,05	58,9 /3,8	100	58,9 /3,8
11	3 <sup>e,h</sup>	90	0,05	22,8 /7,6	43,0	53,0 /17,7
12	1 <sup>c,h</sup>	140	0,025	60,8 /22,8	86,7	70,1 /26,3
13 <sup>a</sup>	1,5 <sup>f,h</sup>	135	0,035	53,2 /13,3	100	53,2 /13,3
14 <sup>b</sup>	1 <sup>c,h</sup>	135	0,025	62,7 /22,8	100	62,7 /22,8
15 <sup>b</sup>	0,75 <sup>g,h</sup>	145	0,025	57,0 /22,8	92,4	61,7 /24,7
16	1,5 <sup>f,h</sup>	135	0,035	74,1 <sup>i</sup> /20,9	96,2	77,0 /21,7

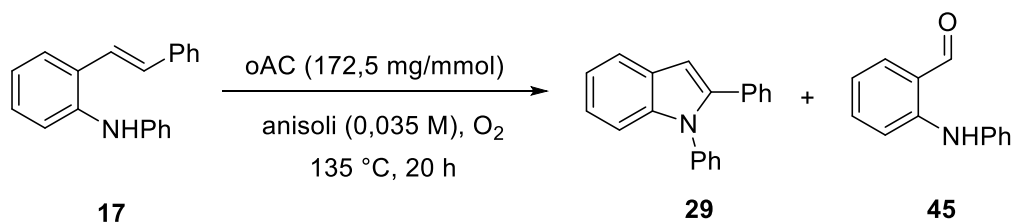
Olosuhteet: **17** (1 ekv), oAC (x · 172,5 mg/mmol), anisoli, O<sub>2</sub>, a = 40 h:n reaktioaika, b = 24 h:n reaktioaika, c = 115 mg/mmol, d = 230 mg/mmol, e = 345 mg/mmol, f = 172,5 mg/mmol ja g = 86,3 mg/mmol, h = G-38, i = G-78, j = eristetty saanto 74 %

Taulukon tulosten perusteella (rivit 1-11) muodostettiin estimaattori, jonka avulla tehtiin ennuste niistä olosuhteista, joilla tuotteen saanto pyrittiin maksimoimaan. Estimaattorit saannolle, konversiolle, konversiosaaonnolle ja sivutuotteen määrälle on esitetty liitteessä 2. Taulukon tuloksista rivit 12–16 ovat estimaattorin avulla löydettyjä olosuhteita. Paras saanto (rivi 16, 77 %) saatiin 135 °C lämpötilassa, kun lähtöaineen konsentraatio oli 0,035 M ja happihapetetun aktiivihiilen määrä 172,5 mg/mmol. Liitteessä 3. olevasta linkistä pääsee tarkastelemaan laskentataulukon siirrettyjä estimaattoreita ja etsimään estimaatin maksimiarvoa. Estimaattorien mukaan reaktion maksisaanto (97 %) saataisiin rivin 15 olosuhteilla. Koska kokeellinen tulos (57 %) poikkeaa huomattavan paljon estimaatin arvosta, jotkin muut syyt vaikuttavat sii-

hen, miksi maksimisaantoa ei saada estimoiduilla olosuhteilla. Reaktiossa käytetty happi saattaa esimerkiksi hajottaa lähtöainetta ja/tai tuotetta. Yksi tulos (rivi 6) voi myös vääristää estimaattorin antamia arvoja, koska se ei ole linjassa muiden arvojen kanssa ja tämän takia ohjelman on vaikea sovittaa estimaattori kulkemaan ko. pisteen kautta. Liitteessä 4. on näytetty, miten näiden arvojen pois jättäminen muuttaa estimaattorin antamia arvoja. Estimaattien tarkkuutta olisi mahdollisesti voitu parantaa ottamalla reaktioaika yhdeksi muuttujaksi, mutta tämä olisi nostanut suoritettavien kokeiden määrän moninkertaiseksi. Lisäksi nollakohtien välinen hajonta (rivit 2-4) voi vaikuttaa estimaatteihin. Nollakohtien välinen keskihajonta saannolle on likimäärin 4,09 eli tulokset poikkeavat toisistaan keskimäärin 4,09 % prosenttia. Saannon keskihajonta on laskettu liitteessä 5.

Taulukossa esitetyistä olosuhteista on lisäksi nähtävissä, että katalyysikokeita ei tehty variaation perusteella vaan muuttujia yhdistelemällä saatiin näkyviin myös muuttujien välinen vuorovaikutusefekti. Muuttujien ja muuttujaparien vaikutukset saantoon, konversioon, konversiosaantoon ja sivutuotteen määrään on esitetty liitteessä 6. Vaikka liitteen x t-arvoa ilmentävästä kuvaajasta voidaan lukea, että lähes kaikilla muuttujilla ja muuttujapareilla on jonkinasteinen vaikutus vasteisiin, ei nollahypoteesia voida tilastollisen analyysin nojalla kumota kuin muutama muuttujan ja vasteen kohdalla. Nämä muuttuja-vaste-parit ovat lämpötilan vaikutus saantoon ja lämpötilan ja hiilen määrän vaikutus konversioon.

Lopuksi vielä reaktiossa sivutuotteena syntyvän aminobentsaldehydin **45** määrä yritettiin minimoida eri atmosfäärien, hiilen fosforoinnin<sup>46</sup> ja 2,6-di-*tert*-butyyli-4-metyylifenolin (BHT) avulla. Näiden kokeiden tulokset on esitetty alla (**Taulukot 10-12**). Sekä argon- että eteeniatmosfäärissä saatiin suhteessa 3:1 pää- ja sivutuotetta. Happi- ja ilma-atmosfäärissä tuotteita saatiin suhteessa 4:1. Happea sisältävät atmosfäärit toimivat siis argon- ja eteeniatmosfäärejä paremmin. Happiatmosfäärissä päästiin 74,1 % saantoon ja 77 % konversioperusteiseen saantoon, kun taas ilma-atmosfäärissä päästiin 49,1 % saantoon ja 69,6 % konversioperusteiseen saantoon. Konversio oli lähes täydellinen vain happiatmosfäärissä tehdyssä reaktiossa, kun se ilma-atmosfäärissä jäi 70,5 %:iin. Tutkimatta jäi, päästäisiinkö myös ilma-atmosfäärissä lähes 100 %:n konversioon reaktioaikaa pidentämällä.

**Taulukko 10.** Eri atmosfäärien vertailu.

#	Atmosfääri	Saanto <b>29 /45</b> (%)	Suhde <b>29 : 45</b>	Konversio (%)	Konversiosaan- to <b>29 /45</b> (%)
1	Happi	74,1 /20,9	4:1	96,2	77,0 /21,7
2	Argon	26,2 /9,8	3:1	37,8	69,3 /26,0
3	Ilma	49,1 /13,1	4:1	70,5	69,6 /18,5
4	Eteeni	36,1 /13,3	3:1	52,5	68,8 /25,3

Olosuhteet: **17** (1 ekv), G-78 (172,5 mg/mmol), anisoli (0,035 M), O<sub>2</sub>, 135 °C ja 20 h.

Fosforikäsitellyn (P-oAC) hiilen tarkoitus oli viedä reaktio halutun päätuotteen suuntaan. Se ei kuitenkaan toiminut odotetulla tavalla ja sekä pää- että sivutuotteiden suhteet jäivät sillä fosforikäsittelemätöntä oAC:tä huonommiksi. Fosforiseostamisen jälkeen päätettiin vielä kokeilla lisäaineena BHT:a (**Taulukko 12**). Koska sivutuotteen epäiltiin johtuvan happiradikaalista, haluttiin BHT:n avulla selvittää, voidaanko sen määrän vaikuttaa radikaalikeräilijän avulla. Lisäyksellä ei kuitenkaan ollut toivottua vaikutusta, sillä reaktiossa muodostuneiden tuotteiden suhteet pysyivät samana. Sen sijaan päätuotteen saanto tippui 1 ekvivalentilla BHT:a 74,1 %:sta 36,9 %:iin ja sivutuotteen 20,9 %:sta 9,8 %:iin. Tämä tulos kertoo siitä, että molemmissa reaktioissa on ainakin yksi radikaalivälivaihe.<sup>9, 47</sup>

**Taulukko 11.** Fosforoitu ilmahapetettu aktiivihiili.

#	Fosforin määrä (p- %)	Saanto <b>29 / 45</b> (%)	Suhde <b>29 : 45</b>	Konversio (%)	Konversiosaan- to <b>29 /45</b> (%)
1	0	74,1 /20,9	4:1	96,2	77,0/ 21,7
2	0,5	47,0 /19,4	2:1	100	47,0 /19,4
3	1	39,8 /12,3	3:1	93,9	42,4 /13,1
4	2	38,7 /16,6	2:1	83,4	46,5 /19,9

Olosuhteet: **17** (1 ekv), P-oAC tai G-38 (172,5 mg/mmol), anisoli (0,035 M), O<sub>2</sub>, 135 °C ja 20 h.

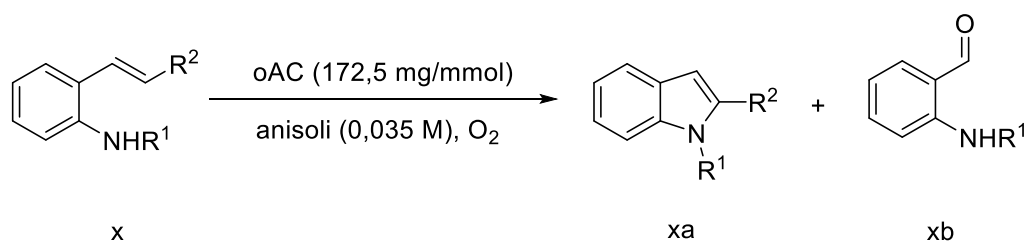
**Taulukko 12.** BHT-lisän vaikutus sivutuotteen määrään.

#	x / kat.	T (°C)	c (mol/l)	Liuotin	Lisäaine	Saanto <b>29 /45 (%)</b>	Suhde <b>29 : 45</b>	Konversio (%)
1	1,5 <sup>b</sup> /O <sub>2</sub> -oAC <sup>a</sup>	135	0,035	anisoli	-	74,1 /20,9	4:1	96,2
2	1,5 <sup>b</sup> /O <sub>2</sub> -oAC <sup>b</sup>	135	0,035	anisoli	BHT	36,9/ 9,8	4:1	58,1

Olosuhteet: **17** (1 ekv), BHT (1 ekv), a = G38 tai b = G-78 (172,5 mg/mmol), anisoli (0,035 M), O<sub>2</sub>, 135 °C ja 20 h.

#### 4.2.3 Indolisynteesit

2-Styryylianiiliini **4**, *N*-Ts-2-styryylianiiliini **1** ja *para*-metoksifenylianiiliini **23** valittiin lähtöaineiksi niiden laskennallisten hapetuspotentiaalien perusteella. Reaktiot eivät kuitenkaan toimineet odotetulla tavalla ja vain kahden lähtöaineen **1** ja **23** kohdalla reaktiotuotteena muodostui indolia. Toinen reaktioista toimi vielä paljon odotettua huonommin ja 2-fenyyl-1-tosyyli-indolin **2** saannoksi saatiin vain 3,8 % konversion jäädessä 27,4 %:iin. 1-Metoksifenyyl-2-fenyyl-indolin **35** saannoksi saatiin 79,6 % ja konversioksi 100 %. Katalyysikokeiden tulokset on esitetty taulukossa 13.

**Taulukko 13.** Indolisynteetit 2-stryyliamiini lähtöaineista.

#	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Saanto xa /xb (%)	Konversio (%)	Konversiosaanto xa /xb (%)
1	H	Ph	- /-	24,8	- /-
2	H	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4 /-	44,8	7,9
3	H	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	11 /-	37,3	29,7
4	Me	Ph	7,0 /-	48,0	14,6 /-
5	<i>t</i> -Bu	Ph	- /-	60,3	- /-
6	Ts	Ph	3,8 /-	27,4	14,0 /-
7	Bn	Ph	- /-	100	- /-
8	Ph	Ph	74,1 /20,9	96,2	77,0 /21,7
9	Ph	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	66,8 /13,8	100	66,8 /13,8
10	Ph	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	79,5 /3,2	96,8	82,2 /3,3
11	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	80,0 /6,9	100	80,0 /6,9
12	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	79,6 /-	100	79,6 /-
13	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	51,0 /29,4	100	51,0 /29,4

Olosuhteet: x (1 ekv), G-38 tai G-78 (172,5 mg/mmol), anisoli (0,035 M), O<sub>2</sub>, 135 °C, 20 h.

Koska substituomatonta aniliini lähtöainetta (**4**, R<sup>1</sup> = H) ei saatu katalysoitua tuotteeksi, yritettiin seuraavaksi löytää sellainen sekundäärinen amiini, josta *N*-asemassa oleva substituentti voidaan halutessa poistaa. Yhdisteet **14** ja **15** (rivit 4 ja 5) valikoituivat lähtöaineiksi, koska niiden laskennalliset hapetuspotentiaalit korreloivat reaktiossa hapettuneiden lähtöaineiden hapetuspotentiaalien kanssa. Kumpikaan valikoiduista substraateista ei kuitenkaan toiminut reaktiossa riittävän hyvin. Tähän voi **15**:n kohdalla vaikuttaa ainakin steeriset syyt.

Lähtöaineena päätettiin kokeilla vielä *N*-bentsyyli-2-styryylianiinia **16** (rivi 7). Kun tämäkin lähtöaine ei tuottanut reaktio-olosuhteissa haluttua indolituotetta, valittiin lähtöaineiden **17** - **24** kaltaisia *para*-substituoituja fenyylilyhdisteitä lähtöaineiksi niiden Hammett-yhtälön substituenttivakioiden perusteella. Substituenttivakiot on esitetty alla (**Taulukko 14**). Positiivinen  $\sigma$ -arvo kertoo, että substituentti on elektroneja puoleensa vetävä (EPV) eli elektronegatiivinen, kun taas elektropositiivisella, elektroneja luovuttavalla substituentilla (EL)  $\sigma$ -arvo on negatiivinen. Jos  $\sigma$ -arvo on 0, substituentilla ei ole merkittävää vaikutusta reaktion kulkuun.<sup>15</sup>

**Taulukko 14.** Substituenttivakiot.<sup>15</sup>

X	$\sigma$
OMe	- 0,29
Me	- 0,17
H	0,00
Br	0,23

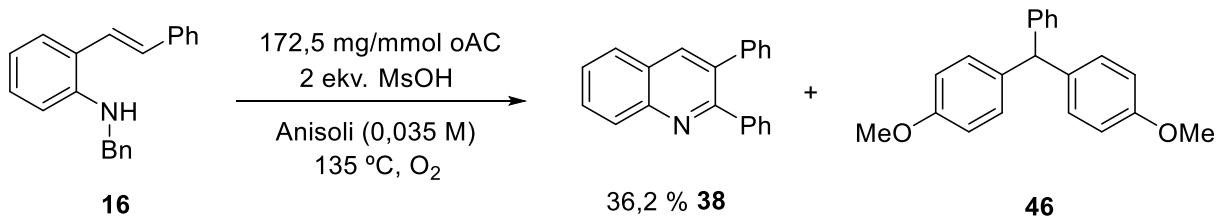
EL-substituentteja (OMe ja Me) sisältävät lähtöaineet (**20-23**) toimivat reaktiossa EPV-substituenttia (Br) sisältävää lähtöainetta **24** paremmin. Emme tutkineet, paranisiko EPV-ryhmällä varustetun lähtöaineen saanto katalyytin määrää lisäämällä. EL-substituentteilla (taulukon rivit 8-12) saannot vaihtelivat 67–80 % välillä ja konversiot 96–100 % välillä. EPV-substituentilla (rivi 13) saanto jäi 51 %:iin, vaikka lähtöaine kului reaktiossa loppuun. Myös sivutuotteen määrä korreloi EL- ja EPV- ryhmien kanssa, mutta eri lailla kuin edellä. *N*-4-bromifenyyli-2-styryylianiiniin **24** reaktiossa sivutuotetta muodostui eniten 29,4 %, kun sen määrä metoksisyryylianiiniin **23** reaktiossa jäi nolnaan.

Toimimattomien reaktioiden kohdalla yritettiin happolisäyksellä saada aikaan toivottu reaktio. Huonolla saannolla toimivien lähtöaineiden kohdalla yritettiin reaktio viedä haluttuun suuntaan eri hiilikatalyytillä tai hiilen määrää ja reaktioaikaa kasvattamalla. Kumpikaan muutos ei vaikuttanut indolisaantoihin. Konversio sen sijaan kasvoi, mikä kertoo siitä, että lähtöaine ja/tai tuote hajoaa happoa ja hiilen määrää lisättäessä tai lämpötilaa nostettaessa.

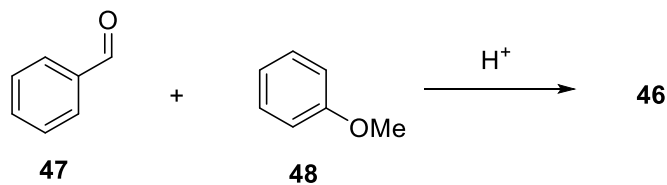
Kuten jo aiemmin kokeellisesti todistettiin, reaktiomekanismi sisältää radikaalivälivaiheita. Kaaviossa 23. on esitetty mahdollinen mekanismi hapettavalle karbokatalyyksille. Molekulaarinen happi hapettaa ensin 2-styryyliamiiniin **17** typpiatomin radikaalikationiksi **A**. Seuraavaksi hapetetun aktiivihiihen funktionaaliset ryhmät eliminoivat vedyn radikaalikationista **A**, jolloin syntyy typpiradikaali **B**. Kun typpiradikaali hyökkää alkeeniin, muodostuu bentsyylinen radikaali **C**, josta saadaan indolituote **29**, kun karbokatalyytti eliminoi välituotteesta **C** vetykationin tai vetyradikaalin. Lopuksi happi regeneroi karbokatalyytin aktiiviset ryhmät takaisin lähtötilanteeseen.





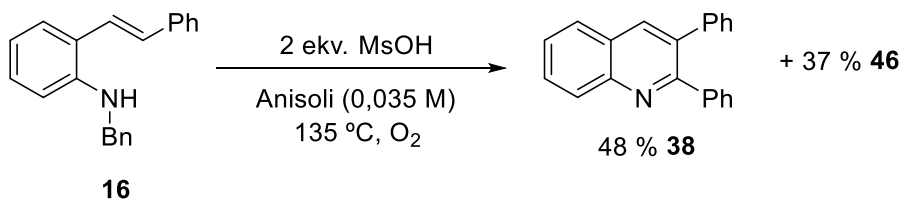


**Kaavio 25.** Kinoliinisynteesi (**38**).



**Kaavio 26.** Anisolin **48** ja bentsyyli-2-styryylianiiliinin hydrolyysituotteen **47** happokatalysoitu reaktio reaktiotuotteeksi **46**.

Kinoliinisynteesi toimii myös hapon katalysoimana ilman hiiltä (**Kaavio 27**). Suhteellinen saanto oli 49 %, joka todennäköisesti viittaa siihen, että edellä esitettyssä reaktiossa hiilen huokosiin jäi tuotetta ja mahdollisesti myös lähtöainetta runsaista asetonipesuista huolimatta.



**Kaavio 27.** Happokatalysoitu kinoliinisynteesi (**38**).

#### 4.2.5 Johtopäätökset

Substituoituja 1,2-aryyli-indoleja on mahdollista syntetisoida 2-alkenylylianiineista hapettamalla karbokatalyysillä. Ilmahapetetun aktiivihiihen pelkistyspotentiaali ei kuitenkaan riitä hapettamaan tosyloituja alkenyyliamiineja tai 2-styryylianiiliinia. Lähtöaineiden hapetuspotentiaalien lisäksi tähän voi vaikuttaa myös esimerkiksi steeriset syyt. Emäksen lisääminen reaktio-

tioseokseen voisi parantaa amiinin nukleofiilisyyttä tai helpottaa radikaalikationin muodostumista, jolloin saannot voisivat mahdollisesti parantua myös sellaisten spesiesten kohdalla, joiden hapetuspotentiaali on tällä hetkellä aktiivihieille liian korkea.

EPV-ryhmien lisääminen lähtöaineisiin nosti lähtöaineiden hapetuspotentiaalia ja tämä näkyi huonompina saantoina. Sen sijaan reaktiossa sivutuotteena syntyvän aminobentsaldehydin määrään EPV-ryhmien lisäys vaikutti suotuisasti. EL-ryhmillä tämä vaikutus oli päinvastainen ja metoksisubstituoiduilla lähtöaineilla sivutuotetta ei muodostunut reaktiossa lainkaan.

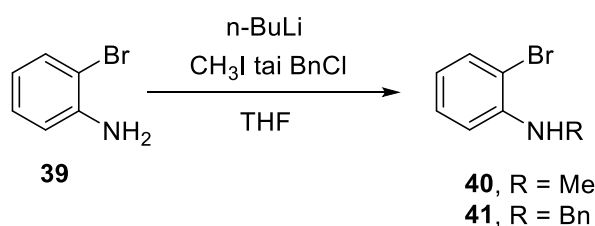
Jatkoa ajatellen eri substituenttien vaikutusta reaktiosaantoihin olisi mielenkiintoista tutkia vielä laajemmin. Myös sellaisen suojaryhmän löytäminen, joka olisi helposti poistettavissa, laajentaisi hiilikatalyytin käyttöaluetta merkittävästi. Lisäksi voisi olla mielenkiintoista tutkia vaikuttavatko happopesuista hiileen mahdollisesti jäävät kloridi-ionit suotuisasti reaktiosaantoihin induktiivisen efektin takia.

### 4.3 Menetelmät

Kaikkia kaupallisilta toimittajilta ostettuja lähtöaineita ja liuottimia käytettiin sellaisinaan, jollei toisin mainita. Reaktiot tehtiin ilma-atmosfäärissä ja huoneenlämpötilassa, ellei toisin sanota. Kosteudelle tai hapelle herkät reaktiot suoritettiin käyttämällä Schlenk-linjastoa. Suoja-kaasuna käytettiin argonia. Suodatuksissa käytettiin piimaata. Happamat reaktioseokset neutraloitiin suodattamalla ne emäksisen alumiinioksidin läpi. HPLC-laatuksia liuottimia käytettiin sellaisenaan tai molekyyliseulojen päältä. Absoluuttisen kuiva THF kuivattiin VAC SOLVENT PURIFIER-laitteistolla. Liuottimien vesipitoisuus määritettiin Karl-Fisher-titrauslaitteella (Mettler Toledo DL32, Karl-Fisher Coulometer). Reaktioita seurattiin Sigma-Aldrich'in TLC-levyillä. Flash-kromatografisissa puhdistuksissa käytettiin VWR:n (40–63  $\mu\text{m}$ ) -silikageeliä. Tuotteet kuivattiin alipaineessa pyöröhaihduttimella ja/tai öljypumpussa. Tuotteet karakterisoi-  
ttiin Avance Neo (Bruker, 400 MHz) NMR-spektrometrillä. Kaikki NMR-spektrit mitattiin huoneenlämpötilassa. Liuottimena käytettiin deuteroitua-kloroformia,  $d_6$ -asetonia tai  $d_6$ -DMSO:a. Siirtymät on ilmoitettu ppm:inä.  $^1\text{H}$ -NMR-mittauksissa käytettiin referenssinä joko tetrametyylisilaania (0 ppm) tai liuotinpaikeiden siirtymiä ( $\text{CDCl}_3$  7.26 ppm,  $d_6$ -asetoni 2,05 ppm,  $d_6$ -DMSO 2,50 ppm).  $^1\text{H}$  – siirtymät on ilmoitettu seuraavasti: kemiallinen siirtymä, multiplisiteetti (s = singletti, d = dupletti, t = tripletti, q = kvartetti ja m = multiplletti).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-

spektrien referenssinä käytettiin liuotinpiikkien siirtymiä ( $\text{CDCl}_3 = 77,16 \text{ ppm}$ ,  $d_6$ -asetoni  $29,84 \text{ ppm}$ ,  $d_6$ -DMSO  $39,52 \text{ ppm}$ ). Katalyysikokeissa sisäisenä standardina käytettiin 1,3,5-trimetoksisibentseeniä. Puhtauden määrittämisessä ja reaktioiden monitoroinnissa käytettiin Bruker Scion SQ 456 GC-MS:a tai Bruker Scion TQ 436-GC-MS:a. Kantajakaasuna käytettiin heliumia virtausnopeudella  $1,3 \text{ ml/min}$ .

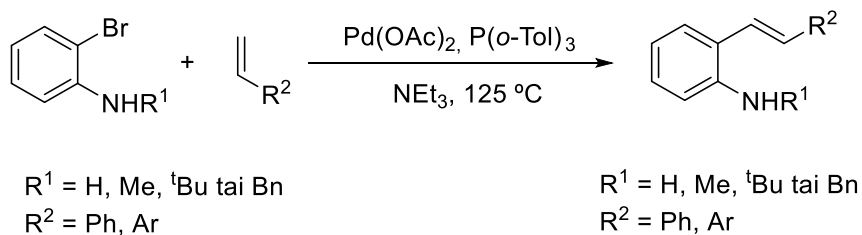
#### 4.3.1 Menetelmä A: 2-Bromianiliinijohdosten synteesi



**Kaavio 29.** 2-Bromianiliinijohdosten **40** ja **41** synteesi.

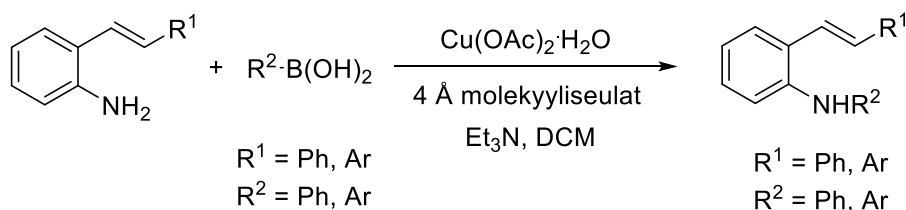
Bromianiliinijohdokset **40** ja **41** syntetisoitiin kirjallisuudessa kuvailtua menetelmää mukailleen.<sup>43</sup> 2-Bromianiliini **39** (5 g, 29,1 mmol, 2,0 ekv) liuotettiin THF:iin (30 ml). Liuos jäähdytettiin  $-40 \text{ }^\circ\text{C}$  lämpötilaan (nestetyppi/asetonitriili) ja liuoksen joukkoon lisättiin hitaasti n-BuLi:a (1.6 M, 9,1 ml, 14,55 mmol, 1,0 ekv). Liuosta sekoitettiin ko. lämpötilassa noin 15 minuutin ajan, jonka jälkeen liuos jäähdytettiin  $-60 \text{ }^\circ\text{C}$  lämpötilaan. Liuokseen lisättiin hitaasti jodimetaania (0,91 ml, 14,5 mmol, 1,0 ekv) ja sen annettiin lämmetä huoneenlämpötilaan yön aikana. Reaktio sammutettiin  $\text{H}_2\text{O}$ :lla (30 ml) ja orgaaninen faasi eristettiin. Vesifaasi uutettiin EtOAc:lla (3 x 30 ml), yhdistetyt orgaaniset faasit pestiin kylläisellä  $\text{NaHCO}_3$ :lla ja kuivattiin  $\text{MgSO}_4$ :lla. Liuotin haihdutettiin vakuumissa ja tuote puhdistettiin flash-kromatografisesti (n-heksaani/EtOAc = 60:1).

## 4.3.2 Menetelmä B: Styryylianiiliinien ja styryylianiilijohdosten synteesi

**Kaavio 30.** Styryylianiiliinien ja styryylianiilijohdosten yleinen synteesi.

Styryylianiiliinit ja styryylianiilijohdokset syntetisoitiin kirjallisuudessa kuvailtua metodia mukailleen.<sup>9</sup> 2-Bromianiiliiniin **39** (1 ekv) tai 2-bromianiilijohdosten ja NEt<sub>3</sub>:n (1,0 M) liuokseen lisättiin argonin alla Pd(OAc)<sub>2</sub>:a (1 mol%), P(*o*-Tol)<sub>3</sub>:a (8 mol%) ja olefiinia (1,2 ekv). Reaktioseosta refluksottiin yön yli 125 °C lämpötilassa, minkä jälkeen reaktioseos kaadettiin veteen ja uutettiin DCM:lla (3 x 40 ml). Yhdistetyt orgaaniset faasit pestiin kylläisellä NaCl-liuoksella, kuivattiin MgSO<sub>4</sub>:lla ja konsentroidtiin vakuumissa. Jäännös suodatettiin silikan läpi (n-heksaani/EtOAc tai DCM) ja uudelleenkiteytettiin EtOH:sta tai puhdistettiin flash-kromatografisesti (n-heksaani/EtOAc).

## 4.3.3 Menetelmä C: Styryylianiilijohdosten synteesi

**Kaavio 31.** Styryylianiilijohdosten yleinen synteesi.

Styryylianiilijohdokset syntetisoitiin kirjallisuudessa kuvailtua metodia mukailleen.<sup>45</sup> *Para*-(R<sup>2</sup>)-aryyliboorihapon (2 ekv), kidevedellisen kupariasetaatin Cu(OAc)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (1,5 ekv), 4 Å molekyyliseulojen (1,15 g/mmol) ja kuivan DCM:n (0.1 M) seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa noin 5 minuutin ajan. Seokseen lisättiin 2-styryylianiiliinia **4**, **18** tai **19** (1 ekv) ja NEt<sub>3</sub>:a (2 ekv) ja sekoitusta jatkettiin yön yli. Seos suodatettiin piimaan ja silikan läpi

DCM:llä, minkä jälkeen liuotin haihdutettiin vakuuissa ja tuote puhdistettiin flash-kromatografisesti (n-heksaani/EtOAc).

#### 4.3.4 Katalyytin valmistus

##### *Metallien poisto:*

Aktiivihiili (16,0 g) punnittiin kolviin ja suolahappo (130 ml, 1,0 M) lisätiin sen joukkoon. Suspensiota sekoitettiin 6 tuntia 70 °C lämpötilassa. AC<sub>metallivapaa</sub> pestiin tislattulla vedellä (3000 ml) ja kuivattiin uunissa (140 °C, 16 h).<sup>31</sup>

##### *Ilmahapetettu AC (G-38 ja G-78):*

Metallivapaata aktiivihiililtä (4,0 g) pidettiin 425 °C lämpötilassa 16 tunnin ajan (14 min rt → 425 °C). Ilmahapetetun aktiivihiilen massaksi saatiin 3,15 g. Ilmahapetettu hiili (3,15 g) dekarboksyloitiin kuumentamalla sitä typpivirrassa (40 ml/min) 24 h ajan.<sup>31</sup>

##### *Typpihappohapetettu AC (G-19):*

Metallivapaan aktiivihiilen (4,0 g) joukkoon lisättiin hitaasti typpihappoa (~ 8 ml, 68 %), minkä jälkeen muodostunutta lietettä sekoitettiin 15 tunnin ajan 140 °C lämpötilassa. Reaktiossa muodostuneet kaasut johdettiin Dreschel-pullon kautta natriumhydroksidin vesiliuokseen. Hapetettu aktiivihiili kuivattiin vakuuissa 2 tunnissa 140 °C lämpötilassa. Typpihappohapetetun aktiivihiilen massaksi saatiin 3,81 g.<sup>31</sup>

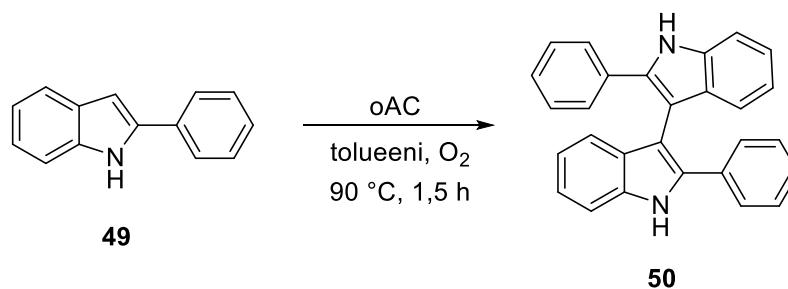
##### *Fosforikäsitelty AC:*

Fosforointi tehtiin kirjallisuudessa esitettyjä metodeja mukaillen.<sup>46</sup> Diammoniumvetyfosfaatin ((NH<sub>4</sub>)HPO<sub>4</sub>) standardiliuosta (0,73 g, 5,5 mmol, 0,055 M) mitattiin ilmahapetetun aktiivihiilen (100 mg) joukkoon joko 0,3 ml, 0,6 ml tai 1,2 ml, jolloin fosforin painoprosentiksi saatiin 0,5 %, 1 % tai 2 %. Sen jälkeen liuotin haihdutettiin pois ja hiili kuivattiin vakuuissa.

##### *Standardireaktio:*

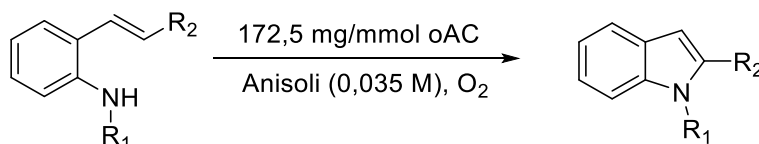
Katalyytin tehokkuus varmistettiin standardireaktion avulla.<sup>31</sup> Standardireaktio on esitetty kaaviossa 32. Indolin **49** (20 mg, 0,1 mmol, 1 ekv) ja hiilen (23 mg, 224 mg/mmol) joukkoon lisättiin happiatmosfäärissä tolueenia (1 ml, 0,1 M). Seosta sekoitettiin 1,5 tunnin ajan 90 °C lämpötilassa, jonka jälkeen hiili suodatettiin pois ja tuote pestiin asetonilla. Tuotteen saanto

määritettiin sisäisen standardin avulla. Typpihappohapetetulla hiilellä tuotteen saannoksi tulisi saada 33–37 %, jotta katalyytti olisi tasalaatuista. Ilmahapetetulla hiilellä tuotteen saannoksi riittää 14–16 %.



**Kaavio 32.** Standardireaktio.

#### 4.3.5 Menetelmä D: Yleinen katalyysimenetelmä

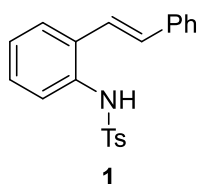


**Kaavio 33.** Katalyysimenetelmä.

Ilmahapetettu aktiivihiili G-38 tai G-78 (172,5 mg/mmol) punnittiin Schlenk-putkeen ja putken atmosfääri vaihdettiin happeen. Lähtöaine (1 ekv) lisättiin anisolissa (0,035 M) hiileen joukkoon. Reaktiota sekoitettiin 20 h ajan 135 °C lämpötilassa. Suodatuksen ja asetonipesun jälkeen tuotteen saanto määritettiin 1,3,5-trimetoksisibentseenin avulla.

#### 4.3.6 Tutkielmassa syntetisoidut yhdisteet

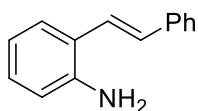
*(E)*-4-metyyli-*N*-(2-styryylifenyyli)bentseenisulfoamidi (**1**)<sup>9</sup>:



*(E)*-4-Metyyli-*N*-(2-styryylifenyyli)bentseenisulfonamidi (**1**) syntetisoitiin kirjallisuudessa esitettyä menetelmää mukailien.<sup>9</sup> 2-Styryylianiiliini (**4**) syntetisoitiin seuraten menetelmää B. Styryylianiiliinin (0,55 g, 2,8 mmol, 1 ekv) ja pyridiinin (14 ml, 0,2 M) liuokseen lisättiin 0 °C lämpötilassa *p*-tolueenisulfonyylikloridia (0,59 g, 3,1 mmol, 1,1 ekv). Liuoksen

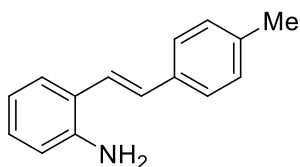
annettiin lämmetä 25 °C lämpötilaan ja sitä sekoitettiin 2 tuntia ko. lämpötilassa. Tämän jälkeen seos kaadettiin veteen ja tuote uutettiin DCM:lla (3 x 30 ml), kuivattiin MgSO<sub>4</sub>:lla ja konsentroitiin vakuuimissa. Tuote puhdistettiin flash-kromatografisesti (n-heksaani/EtOAc = 5:1). Tuotteen massa oli 0,27 g ja saanto 27 %. Valkoinen kiinteä aine. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2,31 (s, 3H), 6,62 (br s, 1H), 6,77 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,23–7,38 (m, 8 H), 7,49 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 Hz) δ 21,4, 122,6, 126,5, 126,6, 126,7, 127,6, 127,1, 128,1, 128,4, 128,6, 129,7, 132,2, 133,2, 135,6, 136,6, 143,9.

(*E*)-2-styryylianiiliini (**4**)<sup>9</sup>:



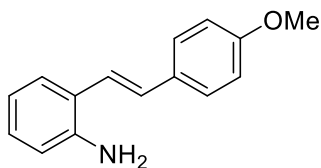
**4** Yhdiste **4** syntetisoitiin seuraten menetelmää B. Eluenttina käytettiin n-heksaanin ja EtOAc:n seosta suhteessa 5:1. Tuote uudelleenkitetyttiin EtOH:sta. Tuote on kiteinen keltainen aine. Tuotteen **4** massa oli 5,6 g ja saanto 49 %. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 3,81 (br s, 2H), 6,73 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,81 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 7,11 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 7,26 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,36 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,41 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 Hz) δ 116,4, 119,3, 124,0, 124,4, 126,6, 127,4, 127,7, 128,8, 130,5, 137,8, 144,1.

(*E*)-2-(4-metyylistyryyli)aniiliini (**18**)<sup>8</sup>:



**18** Yhdiste **18** syntetisoitiin seuraten menetelmää B. Suodatuksessa käytettiin DCM:a. Tuote uudelleenkitetyttiin EtOH:sta. Ruskea kiinteä aine. Tuotteen **18** massa oli 1,5 g ja saanto 37 %. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2,34 (s, 3H), 3,78 (br s, H), 6,70 (dd, *J* = 8,0, 0,8 Hz, 1H), 6,79 (td, *J* = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 7,06–7,16 (m, 4H), 7,37–7,40 (m, 3H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 Hz) δ 21,2, 116,1, 119,1, 123,1, 124,0, 126,3, 127,1, 128,4, 129,2, 130,2, 134,8, 137,4, 143,8.

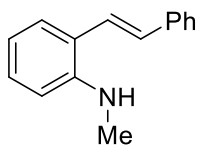
(*E*)-2-(4-metoksistyryyli)aniliini (**19**)<sup>8</sup>:



**19**

Yhdiste **19** syntetisoitiin seuraten menetelmää B. Suodatuksessa käytettiin DCM:a. Tuote uudelleen kiteytettiin EtOH:sta. Keltainen kiinteä aine. Tuotteen **19** massa oli 1,6 g ja saanto 47 %. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 3,82 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 6,74 (dd, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,87–7,00 (m, 3H), 7,06 (d, *J* = 16,1, 1H), 7,12 (ddd, *J* = 7,8, 7,6, 1,6 Hz, 1H). 7,37–7,51 (m, 3H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 Hz) δ 55,3, 114,1, 116,2, 119,2, 122,1, 124,2, 127,0, 127,5, 128,3, 129,9, 130,4, 143,7, 159,3.

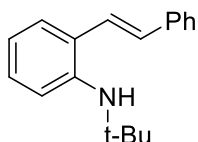
(*E*)-*N*-metyyli-2-styrylianiliini (**14**)<sup>8</sup>:



**14**

Yhdiste **14** syntetisoitiin seuraten menetelmiä A ja B. Haalean ruskea kiinteä aine. (n-heksaani/EtOAc suhteessa 50:1) Tuotteen **14** massa oli 0,4019 g ja saanto 71,5 %. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2,87 (s, 3H), 6,61–6,63 (m, 2H), 6,90 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 7,05 (dd, 1H, *J* = 16,2, 1,8 Hz), 7,20 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,32 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H) 7,37 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,48 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 Hz) δ 30,7, 112,6, 112,7, 124,5, 122,1, 124,6, 126,0, 126,7, 128,6, 128,8, 128,9, 138,1, 148,7.

(*E*)-*N*-(*tert*-butyyli)-2-styrylianiliini (**15**)<sup>8</sup>:



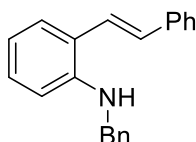
**15**

(*E*)-*N*-(*tert*-butyyli)-2-styrylianiliini **15** syntetisoitiin seuraten menetelmää B (vaihe 2). Vaihe 1: 2-Bromi-*N*-(*tert*-butyyli)aniliini (**43**) syntetisoitiin kirjallisuudessa kuvailtua metodologia mukailten.<sup>44</sup> 2-Bromianiliinin (**39**) (4,0 g, 23,3 mmol, 1,0 ekv.) ja syklohekseenin



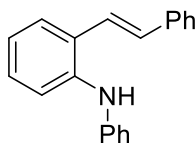
(30 ml) liuokseen lisättiin argonin alla *tert*-butyyli-2,2,2-triklooriasetimidaattia (**42**) (10,4 ml, 58,2 mmol) ja booritrifluoridieteraattia BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (600 µl, 25,8 ml/mol). Reaktiota sekoitettiin huoneenlämpötilassa 6 tunnin ajan, minkä jälkeen seos uutettiin EtOAc:lla. Orgaaninen faasi pestiin saturoidulla NaHCO<sub>3</sub> ja NaCl-vesiliuoksella ja kuivattiin MgSO<sub>4</sub>:lla. Liuotin haihdutettiin pois vakuumissa ja tuote puhdistettiin flash-kromatografisesti (n-heksaani/EtOAc = 40:1). (*E*)-*N*-(*tert*-butyyli)-2-styryylianiiliini massa oli 0,2754 g ja saanto 42,8 %. <sup>1</sup>H NMR (*d*<sub>6</sub>-asetoni, 400 MHz) δ 1,39 (s, 9H), 4,21 (br s, 1H), 6,73 (t, 1H), 6,94–7,01 (m, 2H), 7,12 (t, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,32–7,40 (m, 3 H), 7,44 (d, 1H), 7,57 (d, 2H). <sup>13</sup>C NMR (*d*<sub>6</sub>-asetoni, 100 Hz) δ 52,2, 117,9, 118,9, 126,2, 127,3, 127,7, 127,9, 128,1, 128,9, 129,4, 130,4, 138,9, 145,6.

(*E*)-*N*-bentsyyli-2-styryylianiiliini (**16**)<sup>8</sup>:



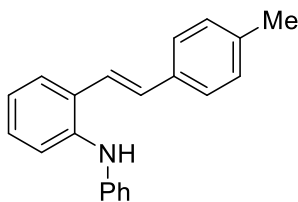
**16** Yhdiste **16** syntetisoitiin seuraten menetelmiä A ja B. Oranssi kiinteä aine. Eluentti: (n-heksaani/EtOAc = 50:1). Massa oli 0,2421 g ja saanto 44,3 %. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 4,23 (br s, 1H), 4,40 (s, 2H), 6,67 (d, *J* = 8,4 Hz 1H), 6,78 (t, *J* = 7,5 Hz 1H), 6,99 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 7,13–7,20 (m, 2 H), 7,23–7,31 (m, 2H), 7,31–7,41 (m, 7H), 7,49 (d, *J* = 7,2 Hz 1H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 Hz) δ 48,4, 111,3, 117,8, 124,2, 126,4, 127,2, 127,3, 127,5, 127,6, 128,7, 128,9, 131,0, 137,5, 139,1.

(*E*)-*N*-fenyli-2-styryylianiiliini (**17**)<sup>50</sup>:



**17** Yhdiste **17** syntetisoitiin seuraten menetelmiä B ja C. Keltainen kiinteä aine. Eluentti: (n-heksaani/EtOAc = 100:1). Massa oli 0,54 g ja saanto 77,7 %. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 5,96 (br s, 1H), 6,94 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,01 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,05–7,09 (m, 2H), 7,24–7,39 (m, 8H), 7,50 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,62 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 Hz) δ 117,2, 120,0, 120,4, 122,6, 124,2, 126,5, 127,1, 127,6, 128,4, 128,6, 129,3, 129,6, 130,7, 137,6, 140,7, 144,1.

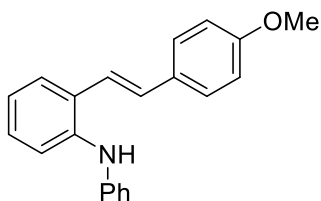
(*E*)-2-(4-metyylistyryyli)-*N*-fenylianiliini (**20**)<sup>50</sup>:



**20**

Yhdiste **20** syntetisoitiin seuraten menetelmiä B ja C. Keltainen kiinteä aine. Eluentti: (n-heksaani/EtOAc = 80:1). Tuotteen **20** massa oli 0,3496 g ja saanto 42,7 %. <sup>1</sup>H NMR (*d*<sub>6</sub>-asetoni, 400 MHz) δ 2,30 (s, 3H), 6,81 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,01 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,05–7,09 (m, 2H), 7,24–7,39 (m, 8H), 7,50 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,62 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H). <sup>13</sup>C NMR (*d*<sub>6</sub>-asetoni, 100 Hz) δ 117,2, 120,0, 120,4, 122,6, 124,2, 126,5, 127,1, 127,6, 128,4, 128,6, 129,3, 129,6, 130,7, 137,6, 140,7, 144,1. Spektrissä näkyy piikki DCM:sta.

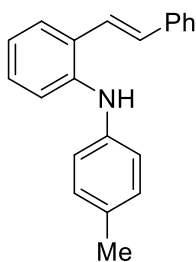
(*E*)-2-(4-metoksistyryyli)-*N*-fenylianiliini (**21**)<sup>50</sup>:



**21**

Yhdiste **21** syntetisoitiin seuraten menetelmiä B ja C. Keltainen kiinteä aine. Eluentti: (n-heksaani/EtOAc = 60:1). Tuotteen **21** massa oli 0,4826 g ja saanto 60,1 %. <sup>1</sup>H NMR (*d*<sub>6</sub>-asetoni, 400 MHz) δ 3,80 (s, 3H), 6,81 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,06–6,97 (m, 3H), 7,17–7,06 (m, 2H), 7,24–7,16 (m, 3H), 7,33–7,26 (m, 2 H), 7,46 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,69 (d, 9,3 Hz, 1H). <sup>13</sup>C NMR (*d*<sub>6</sub>-asetoni, 100 Hz) δ 114,0, 116,7, 119,5, 120,8, 122,3, 122,4, 126,2, 127,7, 127,9, 128,9, 129,0, 130,2, 130,6, 140,8, 145,3, 159,5. Spektrissä näkyy piikki DCM:sta siirtymällä 5,62 ppm.

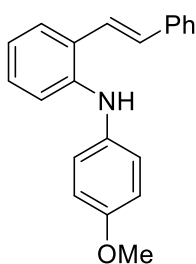
(*E*)-2-styryyli-*N*-(*p*-tolyyli)aniliini (**22**)<sup>50</sup>:

**22**

Yhdiste **22** syntetisoitiin seuraten menetelmiä B ja C. Keltainen kiinteä aine.

Eluentti: (n-heksaani/EtOAc = 100:1). Tuotteen **22** massa oli 0,7618 g ja saanto 52, 1 %. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2,23 (s, 3H), 5,93 (br s, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,99–7,11 (m, 4H), 7,19–7,38 (m, 6H), 7,51 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,58 (d, *J* = 6,3 Hz, 1 H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 Hz) δ 20,6 118,4, 118,6, 121,7, 124,4, 126,5, 127,2, 127,6, 128,4, 129,8, 130,4, 130,8, 137,5, 141,1 141,3.

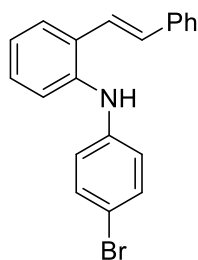
(*E*)-*N*-(4-metoksifenyli)-2-styrylianiliini (**23**)<sup>50</sup>:

**23**

Yhdiste **23** syntetisoitiin seuraten menetelmiä B ja C. Keltainen kiinteä aine.

Eluentti: (n-heksaani/EtOAc = 100:1). Tuotteen **23** massa oli 0,5132 g ja saanto 55,4 %. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 3,81 (s, 3H), 5,47 (br s, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,94 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,96–7,081 (m, 4H), 7,17 (t, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 7,25–7,29 (m, 2H), 7,36 (t, *J* = 15,4 Hz, 2H), 7,50–7,54 (m, 3H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 Hz) δ 55,4, 114,7, 116,9, 120,8, 121,4, 124,2, 126,4, 127,2, 127,3, 127,5, 128,4, 128,6, 130,7, 136,4, 137,5, 142,4, 154,9.

*(E)*-*N*-(4-bromifenyli)-2-styrylianiliini (**24**):

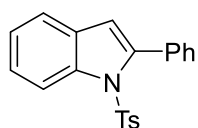


**24**

Yhdiste **24** syntetisoitiin seuraten menetelmiä B ja C. Ruskea kiinteä aine.

Eluentti: (n-heksaani/EtOAc = 50:1). Tuotteen **24** massa oli 0,1475 g ja saanto 27,4 %.  $^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -asetoni, 400 MHz)  $\delta$  6,93 (m, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,16 (d, 16,3 Hz, 1H), 7,22–7,28 (m, 2H), 7,28–7,38 (m, 5H), 7,40 (d,  $J$  = 16,7 Hz, 1 H), 7,51 (dd, 7,5 Hz, 2H), 7,75 (dd, 7,9 Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $d_6$ -asetoni, 100 Hz)  $\delta$  110,4, 117,9, 118,0, 121,7, 123,3, 124,4, 126,5, 127,5, 128,4, 128,6, 129,6, 130,6, 131,8, 137,8, 140,2, 144,9.

2-fenylyli-1-tosyyli-1*H*-indoli (**1**)<sup>9</sup>:

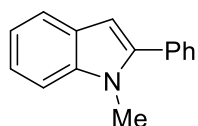


**2**

Yhdiste **2** syntetisoitiin seuraten menetelmää D. Tuotteen **2** NMR-saanto oli

4 %.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  2,28 (s, 3H), 6,54 (br s, 1H), 7,03 (d,  $J$  = 8, 0 Hz, 2H), 7,24–7,28 (m, 1 H), 7,29 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 2H), 7,36 (d,  $J$  = 8, 0 Hz, 1H) 7,42–7,45 (m, 4 H) 7,49–7,51 (m, 2 H), 8,31 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 Hz)  $\delta$  21,5, 113,6, 116,6, 120,7, 124,3, 124,7, 126,8, 127,5, 128,6, 129,2, 130,5, 132,4, 134,6, 138,3, 142,1, 144,5.

1-metyyli-2-fenylyli-1*H*-indoli (**26**)<sup>8</sup>:



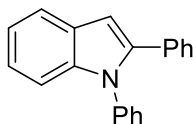
**26**

Yhdiste **26** syntetisoitiin seuraten menetelmää D. Tuotteen **26** NMR-saanto

oli 9 %.  $^1\text{H}$  NMR ( $d_6$ -asetoni, 400 MHz)  $\delta$  3,88 (s, 3H), 6,71 (s, 1H), 7,50–7,77 (m, 9 H).  $^{13}\text{C}$

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 Hz)  $\delta$  32,4, 103,2, 111,6, 121,4, 122,0, 123,3, 129,6, 130,0, 130,4, 131,0, 133,1, 134,7, 140,4, 143,2.

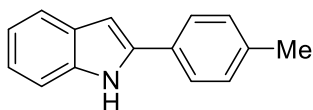
*1,2-difenyli-1H-indoli (29)*<sup>8</sup>:



**29** Yhdiste **29** syntetisoitiin seuraten menetelmää D. Valkoinen kiinteä aine.

Tuotteen **29** massa oli 0,0124 g ja saanto 74 %. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,78–7,73 (m, 1H), 7,50–7,44 (m, 2H), 7,42–7,28 (m, 9H), 7,27–7,22 (m, 2H), 6,88 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  140,7, 139,0, 138,5, 132,5, 129,2, 128,9, 128,1, 127,2, 122,3, 120,6, 110,6, 103,7.

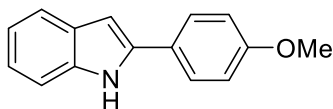
*2-(p-tolyyli)-1H-indoli (30)*<sup>50</sup>:



**30** Yhdiste **30** syntetisoitiin seuraten menetelmää D. Tuotteen **30** NMR-

saanto oli 4 %. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,62 (t,  $J$  = 8,0 Hz, 2H), 7,46 (t,  $J$  = 8,0 Hz, 2H), 7,37–7,29 (m, 3H), 7,18–7,09 (m, 6H), 6,79 (s, 1H), 2,39 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  138,6, 138,2, 137,0, 128,5, 122,4, 120,7, 119,7, 111,2, 111,1, 102,4, 99,6, 21,6.

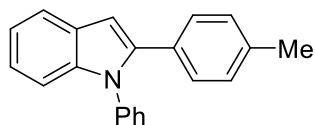
*2-(4-metoksifenyli)-1H-indoli (31)*<sup>50</sup>:



**31** Yhdiste **31** syntetisoitiin seuraten menetelmää D. Tuotteen **31**

NMR-saanto oli 11 %. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,26 (1H, br, s), 7,62–7,60 (3H, m), 7,40 (1H, d,  $J$  = 7,8 Hz), 7,20–7,10 (2H, m), 6,99 (2H, d,  $J$  = 8,2 Hz), 6,73 (1H, s), 3,87 (3H, s); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  159,4, 138,0, 136,7, 129,5, 126,5, 125,3, 121,9, 120,4, 120,2, 114,5, 110,7, 98,9, 55,4.

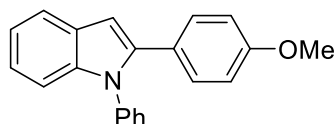
*1-fenyyli-2-(p-tolyyli)-1H-indoli (32)*<sup>50</sup>:



**32**

Yhdiste **32** syntetisoitiin seuraten menetelmää D. Tuotteen **32** NMR-saanto oli 67 %. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,75–7,71 (m, 1H), 7,47 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,42–7,37 (m, 1H), 7,34–7,28 (m, 3H), 7,24–7,19 (m, 4H), 7,10 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 6,83 (s, 1H), 2,36 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 140,9, 138,9, 138,6, 137,1, 129,6, 129,2, 128,9, 128,8, 128,3, 128,1, 127,1, 122,1, 120,6, 120,4, 110,5, 103,2, 21,2.

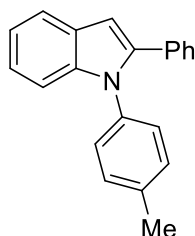
*1-fenyyli-2-(p-metoksifenyyli)-1H-indoli (33)*<sup>50</sup>:



**33**

Yhdiste **33** syntetisoitiin seuraten menetelmää D. Tuotteen **33** NMR-saanto oli 80 %. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,74–7,70 (m, 1H), 7,46 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,40 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,34–7,28 (m, 3H), 7,23 (ddd, *J* = 8,4, 5,5, 1,4 Hz, 4H), 6,86–6,77 (m, 3H), 3,82 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158,9, 140,6, 138,8, 138,6, 130,1, 129,2, 128,3, 128,1, 127,1, 125,1, 122,0, 120,6, 120,3, 113,6, 110,5, 102,8, 55,2.

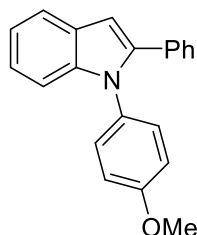
*2-fenyyli-1-(p-tolyyli)-1H-indoli (34)*<sup>50</sup>:



**34**

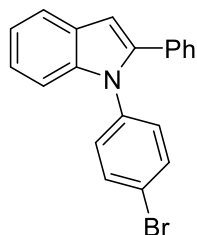
Yhdiste **34** syntetisoitiin seuraten menetelmää D. Tuotteen **34** NMR-saanto oli 80 %. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,69 (dd, *J* = 6,0, 3,3 Hz, 1H), 7,32–7,25 (m, 4H), 7,25–7,19 (m, 4H), 7,19–7,12 (m, 4H), 6,80 (s, 1H), 2,41 (s, 3H).

*1-(4-metoksifenyli)-2-fenyli-1H-indoli (35)*<sup>50</sup>:



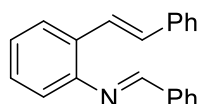
**35** Yhdiste **35** syntetisoitiin seuraten menetelmää D. Tuotteen **35** NMR-saanto oli 75 %. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,76-7,74 (m, 1H), 7,37-7,23 (m, 10H), 7,00- 6,97 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,86 (s, 1H), 3,89 (s, 3H). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100,6 MHz): δ 158,4, 140,8, 139,2, 132,5, 131,2, 129,0, 128,8, 128,1, 128,0, 127,1, 122,1, 120,4, 120,3, 114,3, 110,5, 103,0, 55,3.

*1-(4-bromifenyli)-2-fenyli-1H-indoli (36)*:



**36** Yhdiste **36** syntetisoitiin seuraten menetelmää D. Tuotteen **36** NMR-saanto oli 50 %. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,74–7,70 (m, 1H), 7,59–7,54 (m, 2H), 7,30 (t, *J* = 4,8 Hz, 6H), 7,24–7,21 (m, 2H), 7,18–7,14 (m, 2H), 6,83 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 140,6, 138,8, 137,6, 132,5, 132,2, 129,5, 128,9, 128,4, 128,3, 127,5, 122,6, 121,0, 120,8, 120,7, 110,4, 104,2.

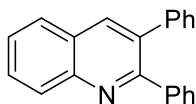
*(E)-1-fenyli-N-(2-((E)-styryyli)fenyyli)metaani-imiini (37)*<sup>51</sup>:



**37** Yhdiste **37** syntetisoitiin seuraten menetelmää D. Tuotteen **37** NMR-saanto oli 47 %. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 8,67 (s, 1H), 7,93–7,92 (t, *J* = 3,25, 2H),

7,65–7,64 (d,  $J = 6,5$  Hz, 2H), 7,60–7,58 (d,  $J = 6,5$  Hz, 2H), 7,51–7,5 (d,  $J = 5,5$  Hz, 3H), 7,37–7,35 (t,  $J = 6,25$  Hz, 2H), 7,29–7,9 (d,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 7,26–7,25 (t,  $J = 3,0$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 160,64, 150,95, 137,6, 136,5, 135,5, 131,91, 129,27, 129,15, 129,12, 128,45, 128,34, 128,01, 127,83, 126,87, 122,02.

2,3-difenylylikinoliini (**38**)<sup>52</sup>:



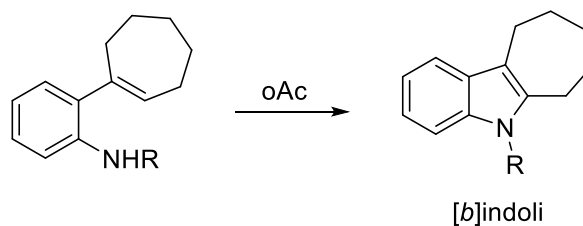
**38** Yhdiste **38** syntetisoitiin seuraten menetelmää D. Tuotteen **38** NMR-saanto oli 48 %.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,22 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,88 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,75 (ddd,  $J = 8,4, 6,9, 1,4$  Hz, 1H), 7,60–7,54 (m, 1H), 7,49–7,43 (m, 2H), 7,35–7,24 (m, 8H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158,54, 147,42, 140,55, 140,11, 137,71, 134,66, 130,14, 129,89, 129,75, 129,56, 128,36, 128,14, 128,07, 127,61, 127,35, 127,31, 126,88.



## 5. Yhteenveto

Tutkielmassa tarkasteltiin hapettavia ja metallivapaita indolisynteesejä 2-alkenyylimiamiinilähtöaineista, perehdyttiin aktiivihiiilen rakenteeseen ja näytettiin, että modifioidulla aktiivihiiilellä on mahdollista katalysoida samantapaisia indolijohdannaisia, samantapaisista lähtöaineista kuin tutkielmassa esiintyvillä muillakin metallivapailta katalyyteillä. Ilmahapetettu aktiivihiiili toimi myös muita tutkielmassa esiintyviä katalyyttejä paremmin metoksisubstituoiduille lähtöaineille, eikä aktiivihiiilellä katalysoiduissa reaktiossa muodostunut indolien seoksia.

Jatkossa olisi mielenkiintoista tutkia, onko 1*H*-indolisynteetit laajennettavissa hapetetun aktiivihiiilen osalta myös [*b*]indoleihin (**Kaavio 28**), koska luonnossa ja useissa eri lääkeaineissa esiintyy vastaavanlaisia heterosyklejä.<sup>53</sup>



**Kaavio 28.** Laajennus [*b*]indoleihin. R = H, Ph.

## 6. Viiteluettelo

1. R. B. Van Order and H. G. Lindwall, *Chem. Rev.*, 1942, **30**, 69-96.
2. F. P. Byrne, S. Jin, G. Paggiola, T. H. M. Petchey, J. H. Clark, T. J. Farmer, A. J. Hunt, C. Robert McElroy and J. Sherwood, *Sustainable Chemical Processes*, 2016, **4**, 7.
3. S. Cacchi and G. Fabrizi, *Chem. Rev.*, 2005, **105**, 2873-2920.
4. H. Johansson, T. B. Jørgensen, D. E. Gloriam, H. Bräuner-Osborne and D. S. Pedersen, *RSC Adv.*, 2013, **3**, 945-960.
5. N. A. Campbell and N. A. Campbell, *Biology*, Benjamin Cummings; Pearson Education, San Francisco, California: London, 2008.
6. <https://www.webmd.com/drugs/>; 25.10.2019
7. A. Baeyer and A. Emmerling, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1869, **2**, 679-68.
8. **a)** T. W. Liwosz and S. R. Chemler, *Chem. Eur. J.*, 2013, **19**, 12771-12777. **b)** S. Maity and N. Zheng, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, **51**, 9562-9566. **c)** U. Sharma, R. Kancherla, T. Naveen, S. Agasti and D. Maiti, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2014, **53**, 11895-11899. **d)** L. S. Hegedus, G. F. Allen and E. L. Waterman, *J. Am. Chem. Soc.*, 1976, **98**, 2674-2676.
9. Y. H. Jang and S. W. Youn, *Org. Lett.*, 2014, **16**, 3720-3723.
10. Y. Kawashita, J. Yanagi, T. Fujii and M. and Hayashi, *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 2009, **84:4**, 482-488.
11. S. Ortgies and A. Breder, *Org. Lett.*, 2015, **17**, 2748-2751.
12. X. Zhang, R. Guo and X. Zhao, *Org. Chem. Front.*, 2015, **2**, 1334-133.
13. A. Ma, Y. Li, J. Li and J. Deng, *RSC Adv.*, 2016, **6**, 35764-35770.
14. **a)** K. Okuma, T. Yasuda, I. Takeshita, K. Shioji and Y. Yokomori, 2007. **b)** K. Okuma, I. Takeshita, T. Yasuda and K. Shioji, *Chemistry Letters 2006 35:10*, 1122-1123, 2006, **35(10)**, 1122-1123.
15. J. Clayden, N. Greeves and S. Warren, *Organic chemistry*, Oxford University Press, Oxford, 2012.
16. I. Chataigner, C. Panel, H. Gérard and S. R. Piettre, *Chem. Commun.*, 2007, 3288-3290.
17. H. Xia, Y. Zhang, Y. Wang and C. Zhang, *Org. Lett.*, 2018, **20**, 4052-4056.
18. L. Fra, A. Millán, J. A. Souto and K. Muñiz, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2014, **53**, 7349-7353.

19. M. Wu and R. Yan, *Synlett*, 2017, **28**, 729-733.
20. C. Zhao, K. Li, Y. Pang, J. Li, C. Liang, G. Su and D. Mo, *Adv. Synth. Catal.*, 2018, **360**, 1919-1925.
21. F. P. Byrne, S. Jin, G. Paggiola, T. H. M. Petchey, J. H. Clark, T. J. Farmer, A. J. Hunt, C. Robert McElroy and J. Sherwood, *Sustainable Chemical Processes*, 2016, **4**, 7.
22. J. F. Kwiatkowski and J. F. Kwiatkowski, *Activated carbon: classifications, properties and applications*, Nova Science Publishers, New York, 2012.
23. J. L. Figueiredo and M. F. R. Pereira, *The role of surface chemistry in catalysis with carbons*, 2010.
24. T. J. Bandoz, *Surface Chemistry of Carbon Materials*, 2008.
25. J. L. Figueiredo and M. F. R. Pereira, *Carbon as Catalyst*, 2008.
26. H. Marsh and F. Rodríguez-Reinoso, *Activated carbon*, Elsevier, Amsterdam; London, 2006.
27. A. Oberlin, M. Villey and A. Combaz, *Influence of elemental composition on carbonization: Pyrolysis of kerosene shale and kuckersite*, 1980.
28. D. S. Su, G. Wen, S. Wu, F. Peng and R. Schlögl, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2017, **56**, 936-964.
29. T. Wirtanen, *Quinones as redox mediators*, University of Helsinki, Helsinki, 2017.
30. X. Jin, G. Zhang, Y. Hao, Z. Chang and X. Sun, *Chem. Commun.*, 2015, **51**, 15585-.
31. T. Wirtanen, M. K. Mäkelä, J. Sarfraz, P. Ihalainen, S. Hietala, M. Melchionna and J. Hejala, *Adv. Synth. Catal.*, 2015, **357**, 3718-3726.
32. J. Gibson, M. Holohan and H. L. Riley, *J. Chem. Soc.*, 1946, 456-461.
33. C. Aguilar, R. García, G. Soto-Garrido and R. Arraigada, *Topics in Catalysis*, 2005, **33**, 201-206.
34. J. A. Menéndez, J. Phillips, B. Xia and L. R. Radovic, *Langmuir*, 1996, **12**, 4404-4410.
35. A. Contescu, C. Contescu, K. Putyera and J. A. Schwarz, *Surface acidity of carbons characterized by their continuous pK distribution and Boehm titration*, 1997.
36. V. A. Garten and D. E. Weiss, *Aust. J. Chem.*, 1955, **8**, 68-95.
37. K. Kinoshita and J. A. S. Bett, *Potentiodynamic analysis of surface oxides on carbon blacks*, 1973.
38. J. V. Hallum and H. V. Drushel, *J. Phys. Chem.*, 1958, **62**, 110-117.

39. M. J. B. Evans, E. Halliop, S. Liang and J. A. F. MacDonald, *The effect of chlorination on surface properties of activated carbon*, 1998.
40. E. V. Anslyn and D. A. Dougherty, *Modern physical organic chemistry*, University Science, Sausalito, Calif, 2006.
41. K. S. Coleman, A. K. Chakraborty, S. R. Bailey, J. Sloan and M. Alexander, *Chem. Mater.*, 2007, **19**, 1076-1081
42. A. E. Wendlandt and S. S. Stahl, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2015, **54**, 14638-14658.
43. S. Würtz, C. Lohre, R. Fröhlich, K. Bergander and F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, **131**, 8344-8345.
44. T. Watanabe, S. Oishi, N. Fujii and H. Ohno, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 1759-1762.
45. R. Zhang, Y. Zhao, G. Li, D. Yang and Z. Ni, *RSC Adv.*, 2016, **6**, 9037-9048.
46. J. Zhang, X. Liu, R. Blume, A. Zhang, R. Schlögl and D. S. Su, *Science*, 2008, **322**, 73.
47. G. Wang, d. S. Piva, N. E. Wiebe, G. . Fehr and R. L. Davis, *RSC Adv.*, 2017, **7**, 48848-48852.
48. S. J. Blanksby and G. B. Ellison, *Acc. Chem. Res.*, 2003, **36**, 255-263.
49. B. Reddy, A. Venkateswarlu, B. Sridevi, S. Aldeyab and A. Vinu, *J Nanosci Nanotechnol*, 2015, **15(9)**, 6826-6832.
50. L. Ackermann, S. Barfüßer and H. Potukuchi, *Adv. Synth. Catal.*, 2009, **351**, 1064-1072.
51. J. Su, Y. Lu, G. Ding, Z. Wang, F. Huang, F. Gao, Z. Luo and H. Li, 2017.
52. G. Ranjith Kumar, R. Kumar, M. Rajesh and M. Sridhar Reddy, *Chem. Commun.*, 2018, **54**, 759-762
53. Z. Wang, Y. Addepalli and Y. He, *Org. Lett.*, 2018, **20**, 644-647.

## 7. Liitteet

### Liite 1. JMP-optimointitaulukko.

	Pattern	Molarity	Amount of Carbon	Temperature	Yield	Assay Yield	Conversion	Side product
1	---	0,05	1	90	7,6	37,6	20,2	1
2	---+	0,05	3	130	58,9	58,9	100	3,8
3	---+	0,05	1	130	66,5	69,1	96,2	22,8
4	++-	0,15	3	90	26,6	54,6	48,7	1,9
5	000	0,1	2	110	38	72,4	52,5	3,8
6	000	0,1	2	110	39,7	65,9	60,3	5
7	000	0,1	2	110	47,4	68,2	69,5	3,1
8	-+-	0,05	3	90	22,8	53	43	7,6
9	+++	0,15	1	130	43,7	54	81	15,2
10	++-	0,15	1	90	13,6	94,2	14,4	0,4
11	+++	0,15	3	130	55,1	55,3	96,2	3,8

**Liite 2.** JMP-ohjelmalla tuotetut estimaattorit saannolle, konversiolle, konversiosaannolle ja sivutuotteen määrälle.

<p>▼ <b>Response Yield</b></p> <p>▷ Actual by Predicted Plot</p> <p>▷ Lack Of Fit</p> <p>▷ Residual by Predicted Plot</p> <p>▷ Studentized Residuals</p> <p>▷ Parameter Estimates</p> <p>▷ Effect Tests</p> <p>▼ <b>Box-Cox Transformations</b></p> <p>▲ Prediction Expression</p> $38,172727273$ $+ -2,1 \cdot \left( \frac{\text{Molarity} - 0,1}{0,05} \right)$ $+ 4 \cdot (\text{Amount of Carbon} - 2)$ $+ 19,2 \cdot \left( \frac{\text{Temperature} - 110}{20} \right)$ $+ \left( \frac{\text{Molarity} - 0,1}{0,05} \right) \cdot ((\text{Amount of Carbon} - 2) \cdot 2,1)$ $+ \left( \frac{\text{Molarity} - 0,1}{0,05} \right) \cdot \left( \left( \frac{\text{Temperature} - 110}{20} \right) \cdot -4,55 \right)$ $+ (\text{Amount of Carbon} - 2) \cdot \left( \left( \frac{\text{Temperature} - 110}{20} \right) \cdot -3,05 \right)$	<p>▼ <b>Response Assay Yield</b></p> <p>▷ Actual by Predicted Plot</p> <p>▷ Lack Of Fit</p> <p>▷ Residual by Predicted Plot</p> <p>▷ Studentized Residuals</p> <p>▷ Parameter Estimates</p> <p>▷ Effect Tests</p> <p>▼ <b>Box-Cox Transformations</b></p> <p>▲ Prediction Expression</p> $62,109090909$ $+ 4,9375 \cdot \left( \frac{\text{Molarity} - 0,1}{0,05} \right)$ $+ -4,1375 \cdot (\text{Amount of Carbon} - 2)$ $+ -0,2625 \cdot \left( \frac{\text{Temperature} - 110}{20} \right)$ $+ \left( \frac{\text{Molarity} - 0,1}{0,05} \right) \cdot ((\text{Amount of Carbon} - 2) \cdot -5,4375)$ $+ \left( \frac{\text{Molarity} - 0,1}{0,05} \right) \cdot \left( \left( \frac{\text{Temperature} - 110}{20} \right) \cdot -9,6125 \right)$ $+ (\text{Amount of Carbon} - 2) \cdot \left( \left( \frac{\text{Temperature} - 110}{20} \right) \cdot 1,9125 \right)$
<p>▼ <b>Response Conversion</b></p> <p>▷ Actual by Predicted Plot</p> <p>▷ Lack Of Fit</p> <p>▷ Residual by Predicted Plot</p> <p>▷ Studentized Residuals</p> <p>▷ Parameter Estimates</p> <p>▷ Effect Tests</p> <p>▼ <b>Box-Cox Transformations</b></p> <p>▲ Prediction Expression</p> $62$ $+ -2,3875 \cdot \left( \frac{\text{Molarity} - 0,1}{0,05} \right)$ $+ 9,5125 \cdot (\text{Amount of Carbon} - 2)$ $+ 30,8875 \cdot \left( \frac{\text{Temperature} - 110}{20} \right)$ $+ \left( \frac{\text{Molarity} - 0,1}{0,05} \right) \cdot ((\text{Amount of Carbon} - 2) \cdot 2,8625)$ $+ \left( \frac{\text{Molarity} - 0,1}{0,05} \right) \cdot \left( \left( \frac{\text{Temperature} - 110}{20} \right) \cdot -2,3625 \right)$ $+ (\text{Amount of Carbon} - 2) \cdot \left( \left( \frac{\text{Temperature} - 110}{20} \right) \cdot -4,7625 \right)$	<p>▼ <b>Response Side product</b></p> <p>▷ Actual by Predicted Plot</p> <p>▷ Lack Of Fit</p> <p>▷ Residual by Predicted Plot</p> <p>▷ Studentized Residuals</p> <p>▷ Parameter Estimates</p> <p>▷ Effect Tests</p> <p>▼ <b>Box-Cox Transformations</b></p> <p>▲ Prediction Expression</p> $6,2181818182$ $+ -1,7375 \cdot \left( \frac{\text{Molarity} - 0,1}{0,05} \right)$ $+ -2,7875 \cdot (\text{Amount of Carbon} - 2)$ $+ 4,3375 \cdot \left( \frac{\text{Temperature} - 110}{20} \right)$ $+ \left( \frac{\text{Molarity} - 0,1}{0,05} \right) \cdot ((\text{Amount of Carbon} - 2) \cdot 0,3125)$ $+ \left( \frac{\text{Molarity} - 0,1}{0,05} \right) \cdot \left( \left( \frac{\text{Temperature} - 110}{20} \right) \cdot -0,1625 \right)$ $+ (\text{Amount of Carbon} - 2) \cdot \left( \left( \frac{\text{Temperature} - 110}{20} \right) \cdot -4,8125 \right)$

**Liite 3.** Linkki laskentataulukoon.

<https://docs.google.com/spreadsheets/d/1cgobadNPnExJI0pzDOWEEKvLfn4LS46Dysc9JD7WrDE/edit#gid=0>

**Liite 4.** Kuvakaappaus taulukosta kaikilla optimointitaulukon arvoilla ja ilman rivin 10 arvoja.

<b>Response Yield</b>		
<i>Molarity</i>	<b>0,035</b>	2,73
<i>Amount of Carbon</i>	<b>1,5</b>	-2
<i>Temperature</i>	<b>135</b>	24
		1,365
		7,39375
		1,90625
	<b>Yield (%)</b>	<b>72,37277778</b>

<b>Response Yield (-1)</b>		
<i>Molarity</i>	<b>0,035</b>	5,681
<i>Amount of Carbon</i>	<b>1,5</b>	-3,135
<i>Temperature</i>	<b>135</b>	26,8375
		2,8405
		3,705
		3,325
	<b>Yield (%)</b>	<b>74,214</b>

**Liite 5:** Saannon keskihajonta s:

$$s = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$$

$$s = \sqrt{\frac{1}{3} ((38,0 - 41,7)^2 + (39,7 - 41,7)^2 + (47,4 - 41,7)^2)}$$

$$s = \sqrt{\frac{50,18}{3}} = 4,089824772$$



## Liite 6. Vuorovaikutusefektit:

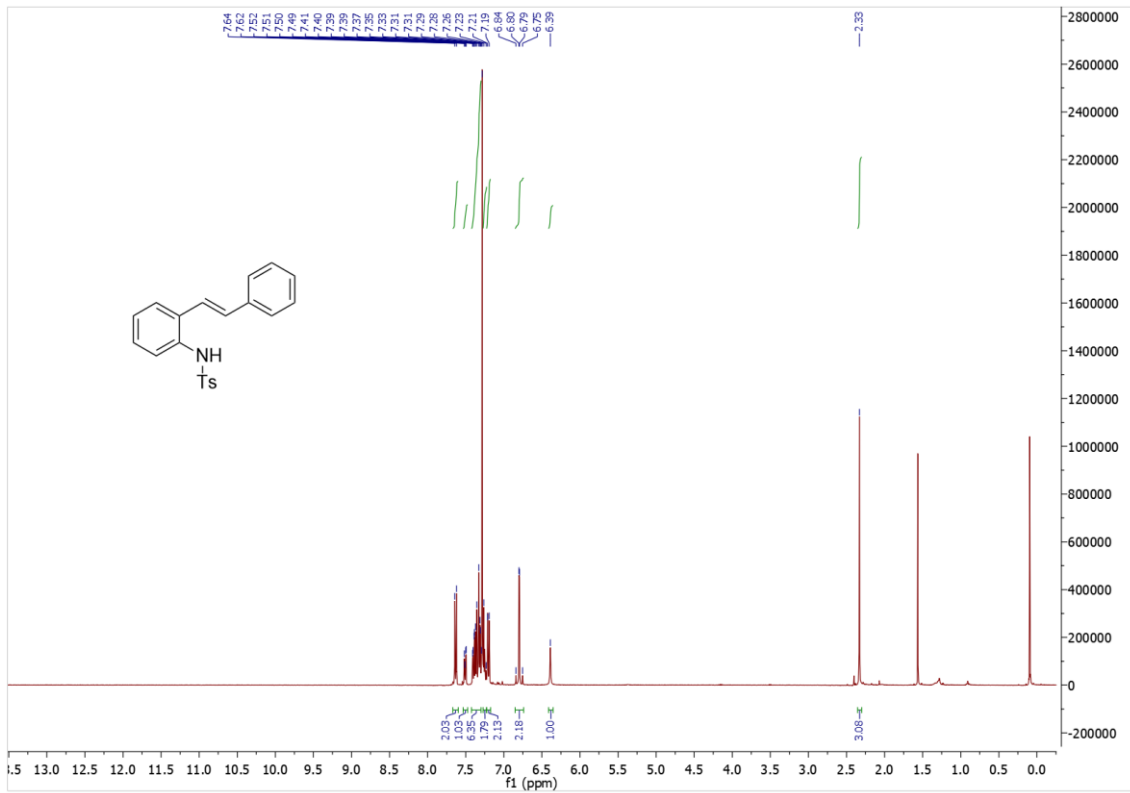
Screening for Yield						
Contrasts						
Term	Contrast			Lenth t-Ratio	Individual p-Value	Simultaneous p-Value
Temperature	16,3738			5,05	0,0054*	0,0389*
Amount of Carbon	3,4112			1,05	0,2598	0,9553
Molarity	-1,7909			-0,55	0,6229	1,0000
Temperature*Temperature	-2,1600			-0,67	0,5081	1,0000
Temperature*Amount of Carbon	-2,6010			-0,80	0,3868	0,9993
Temperature*Molarity	-3,8803			-1,20	0,2090	0,8880
Amount of Carbon*Molarity	1,7909			0,55	0,6229	1,0000
Temperature*Amount of Carbon*Molarity	2,2599			0,70	0,4704	1,0000
Null10	2,1355			0,66	0,5302	1,0000
Null11	0,0369			0,01	0,9911	1,0000

Screening for Assay Yield						
Contrasts						
Term	Contrast			Lenth t-Ratio	Individual p-Value	Simultaneous p-Value
Molarity	4,21071			0,73	0,4416	1,0000
Amount of Carbon	-3,52847			-0,62	0,5747	1,0000
Temperature	-0,22386			-0,04	0,9729	1,0000
Molarity*Molarity	-4,11774			-0,72	0,4570	1,0000
Molarity*Amount of Carbon	-4,63712			-0,81	0,3809	0,9990
Molarity*Temperature	-8,19757			-1,43	0,1424	0,7313
Amount of Carbon*Temperature	1,63099			0,28	0,8072	1,0000
Molarity*Amount of Carbon*Temperature	7,08892			1,24	0,1929	0,8638
Null10	1,12822			0,20	0,8674	1,0000
Null11	-0,83801			-0,15	0,8984	1,0000

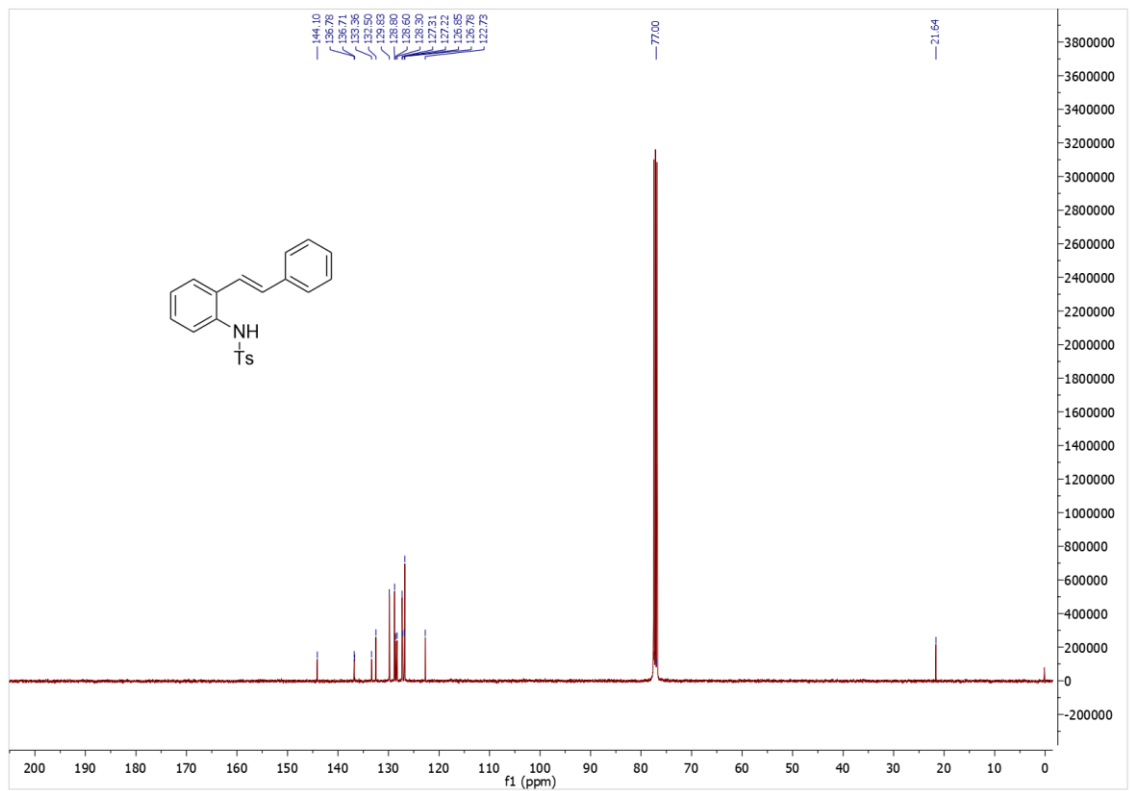
Screening for Conversion						
Contrasts						
Term	Contrast			Lenth t-Ratio	Individual p-Value	Simultaneous p-Value
Temperature	26,3409			8,62	0,0013*	0,0088*
Amount of Carbon	8,1123			2,66	0,0314*	0,1856
Molarity	-2,0361			-0,67	0,5120	1,0000
Temperature*Temperature	0,7553			0,25	0,8227	1,0000
Temperature*Amount of Carbon	-4,0615			-1,33	0,1723	0,7982
Temperature*Molarity	-2,0147			-0,66	0,5300	1,0000
Amount of Carbon*Molarity	2,4411			0,80	0,3923	0,9990
Temperature*Amount of Carbon*Molarity	-0,0107			-0,00	0,9968	1,0000
Null10	-0,5445			-0,18	0,8728	1,0000
Null11	3,5874			1,17	0,2171	0,8939

Screening for Side product						
Contrasts						
Term	Contrast			Lenth t-Ratio	Individual p-Value	Simultaneous p-Value
Temperature	3,69903			1,80	0,0897	0,4871
Amount of Carbon	-2,37719			-1,16	0,2258	0,9066
Molarity	-1,48174			-0,72	0,4534	1,0000
Temperature*Temperature	1,37877			0,67	0,5028	1,0000
Temperature*Amount of Carbon	-4,10411			-2,00	0,0668	0,3828
Temperature*Molarity	-0,13858			-0,07	0,9539	1,0000
Amount of Carbon*Molarity	0,26650			0,13	0,9073	1,0000
Temperature*Amount of Carbon*Molarity	1,35382			0,66	0,5335	1,0000
Null10	-0,40617			-0,20	0,8615	1,0000
Null11	-0,05387			-0,03	0,9827	1,0000

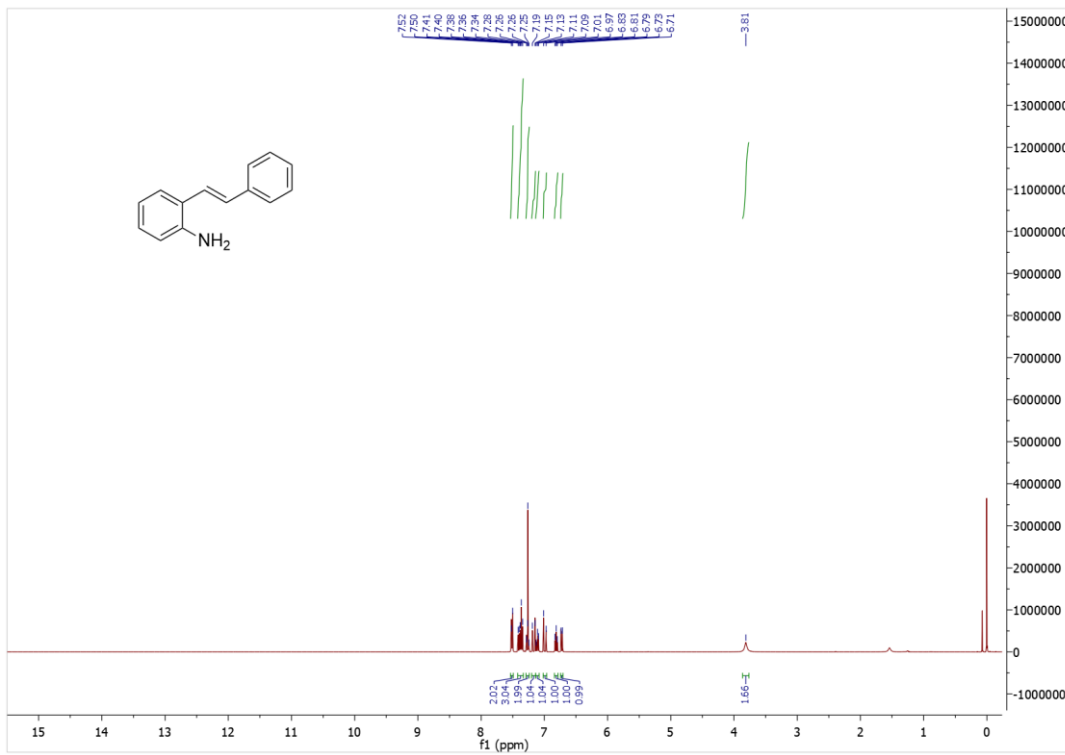
**Liite 7.** Yhdisteen **1**  $^1\text{H}$ -NMR-spektri.



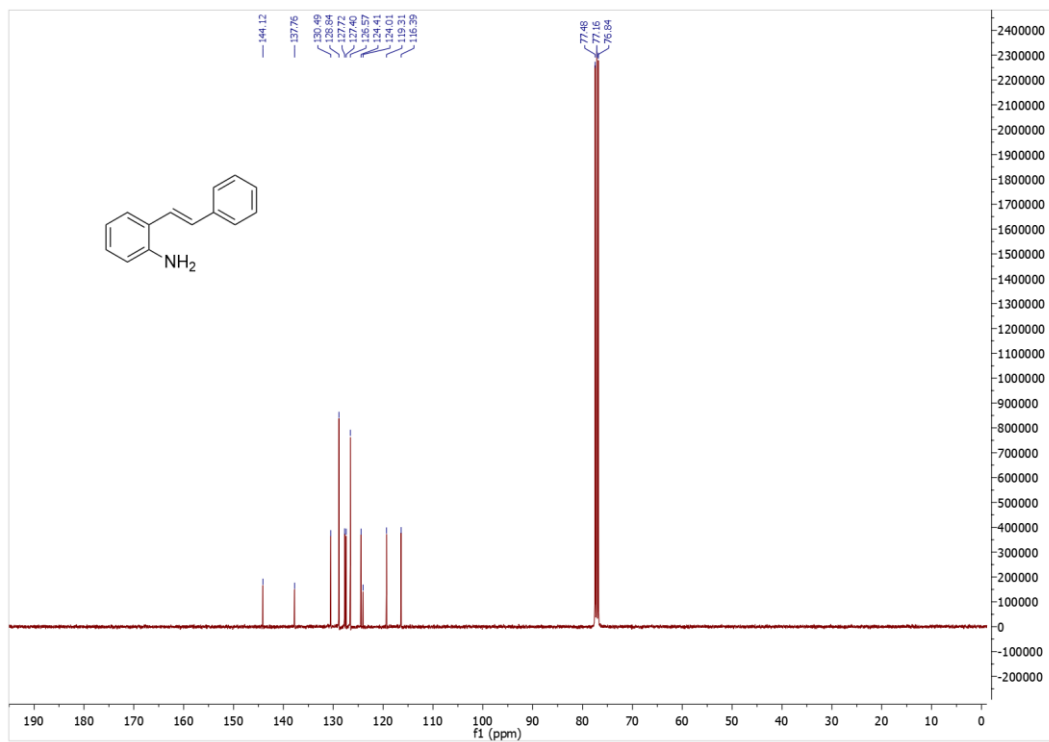
**Liite 8.** Yhdisteen **1**  $^{13}\text{C}$ -NMR-spektri.



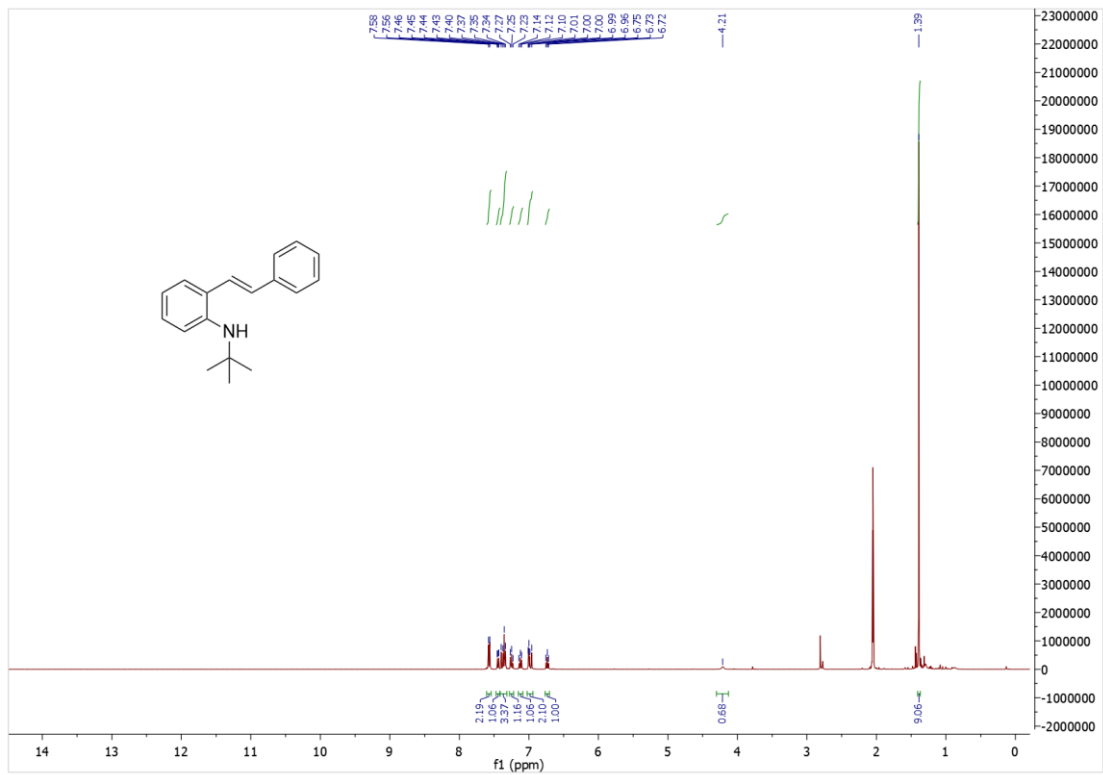
Liite 9. Yhdisteen 4  $^1\text{H}$ -NMR-spektri.



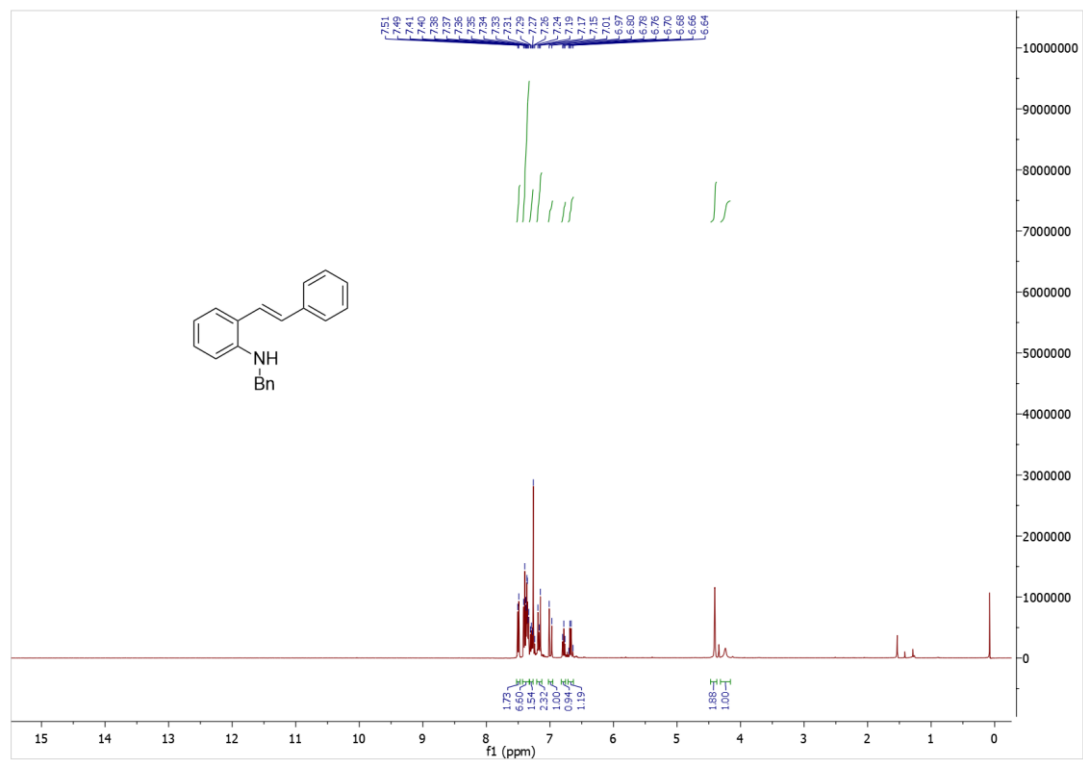
Liite 10. Yhdisteen 4  $^{13}\text{C}$ -NMR-spektri.

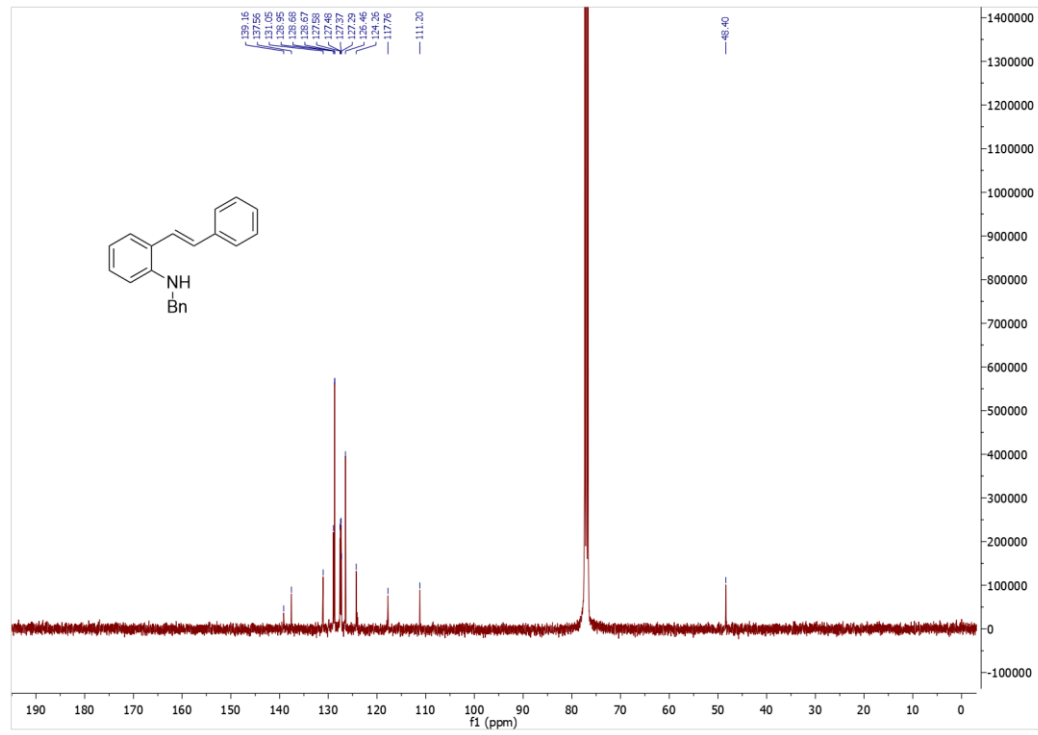
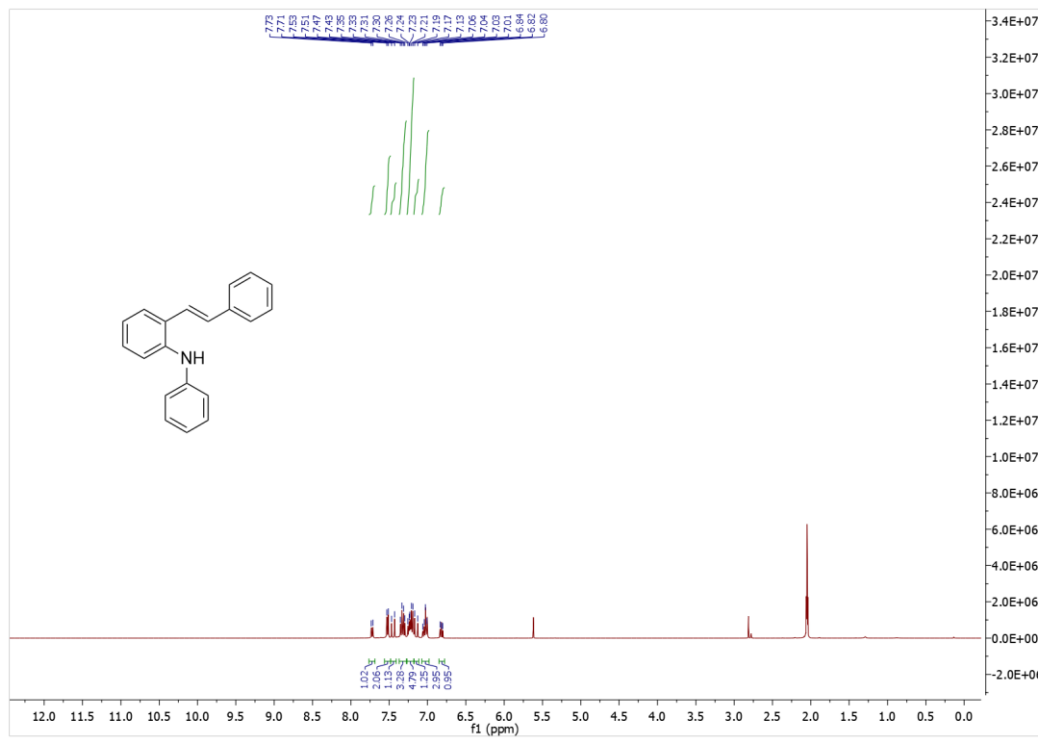


Liite 11. Yhdisteen 15  $^1\text{H-NMR}$ -spektri.

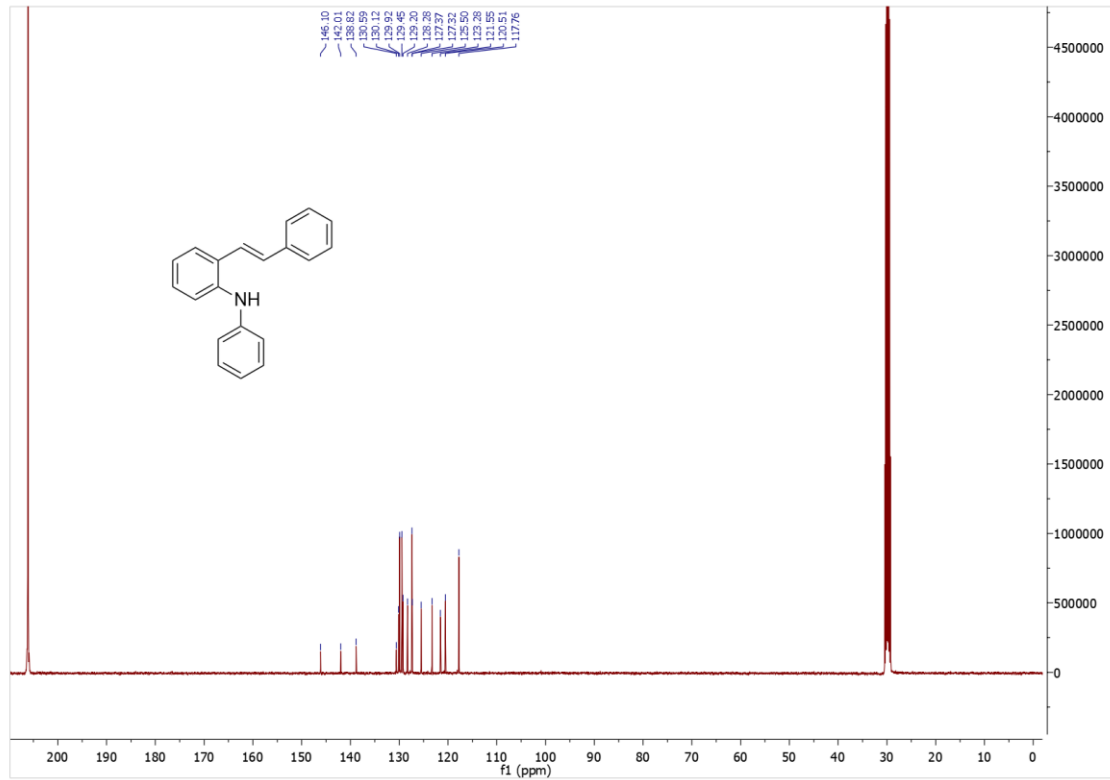


Liite 12. Yhdisteen 16  $^1\text{H-NMR}$ -spektri.

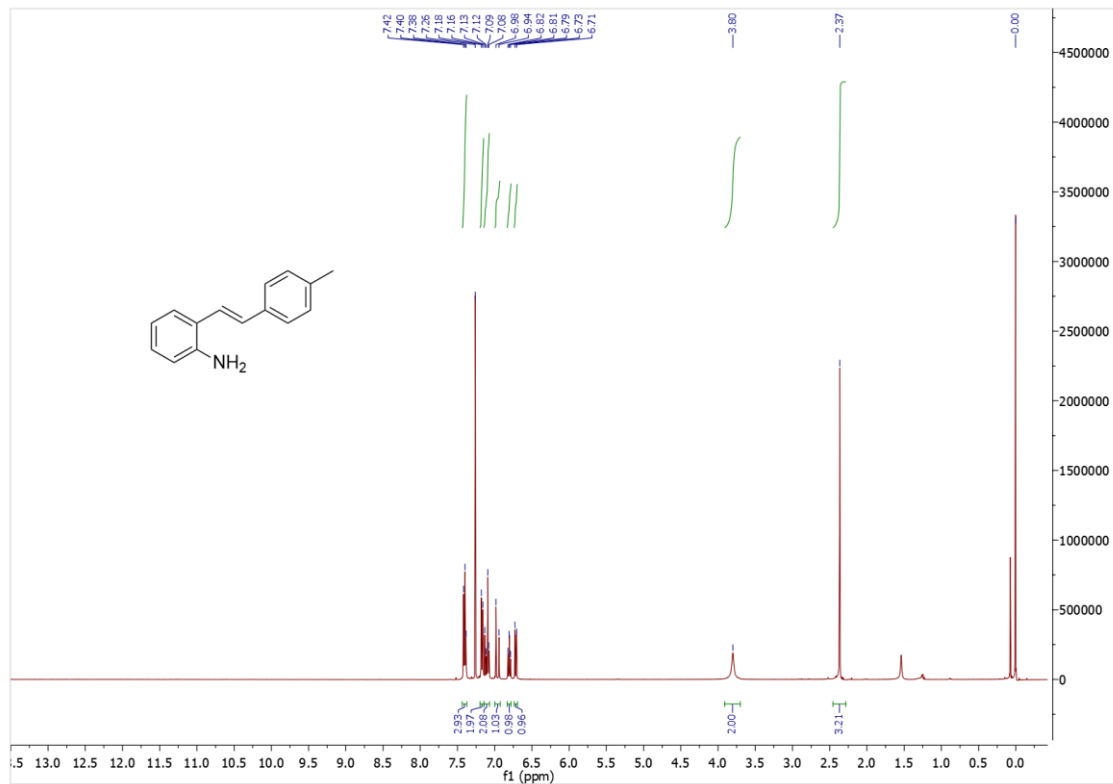


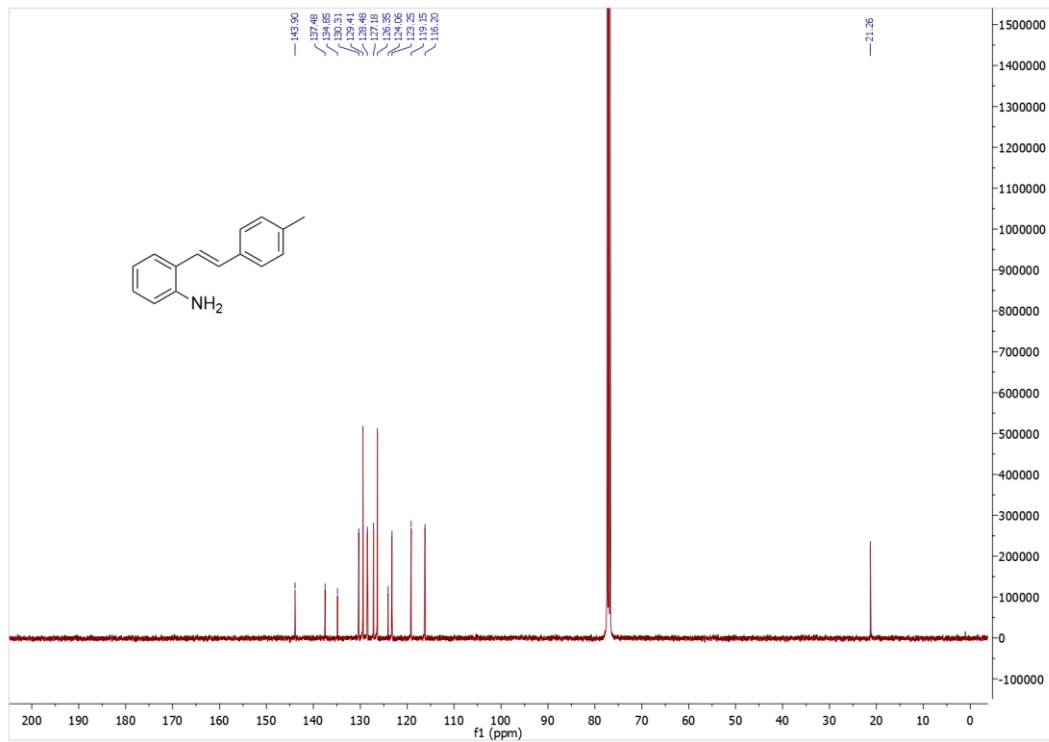
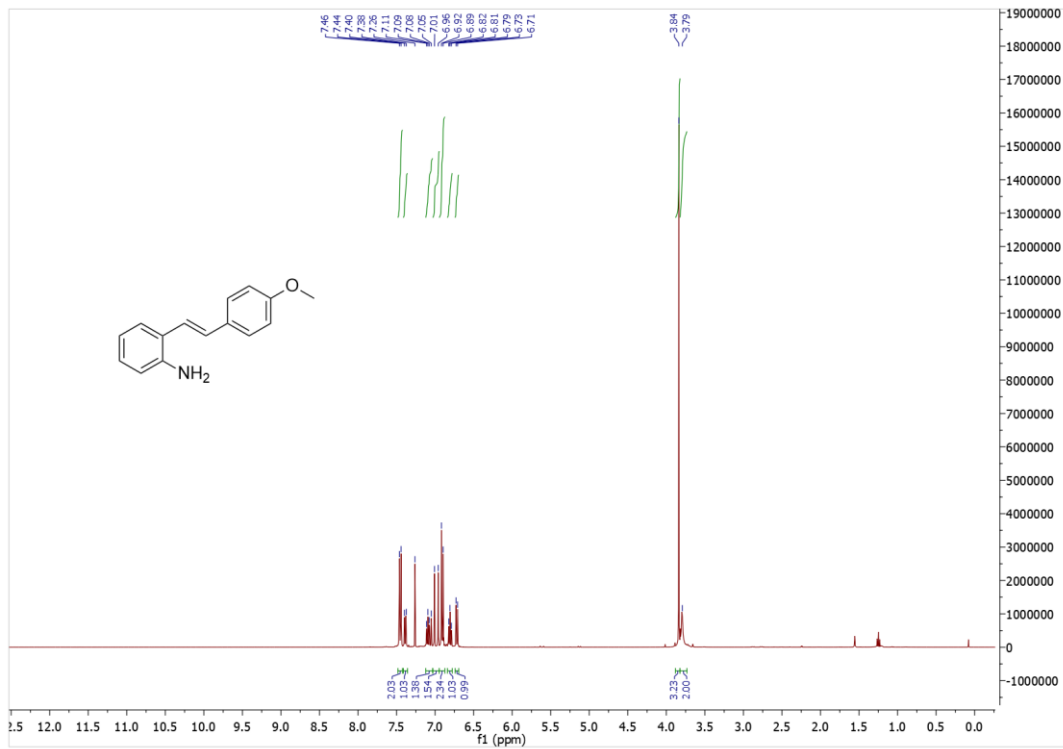
Liite 13. Yhdisteen **16**  $^{13}\text{C}$ -NMR-spektri.Liite 14. Yhdisteen **17**  $^1\text{H}$ -NMR-spektri.

Liite 15. Yhdisteen **17**  $^{13}\text{C}$ -NMR-spektri.

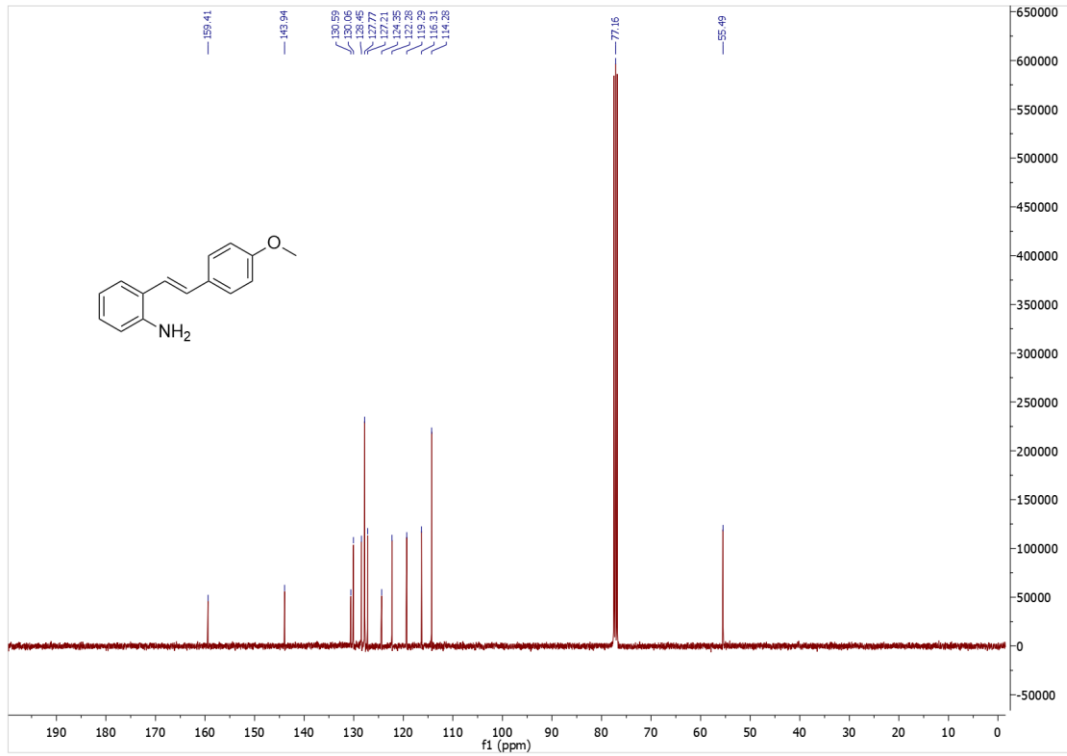


Liite 16. Yhdisteen **18**  $^1\text{H}$ -NMR-spektri.

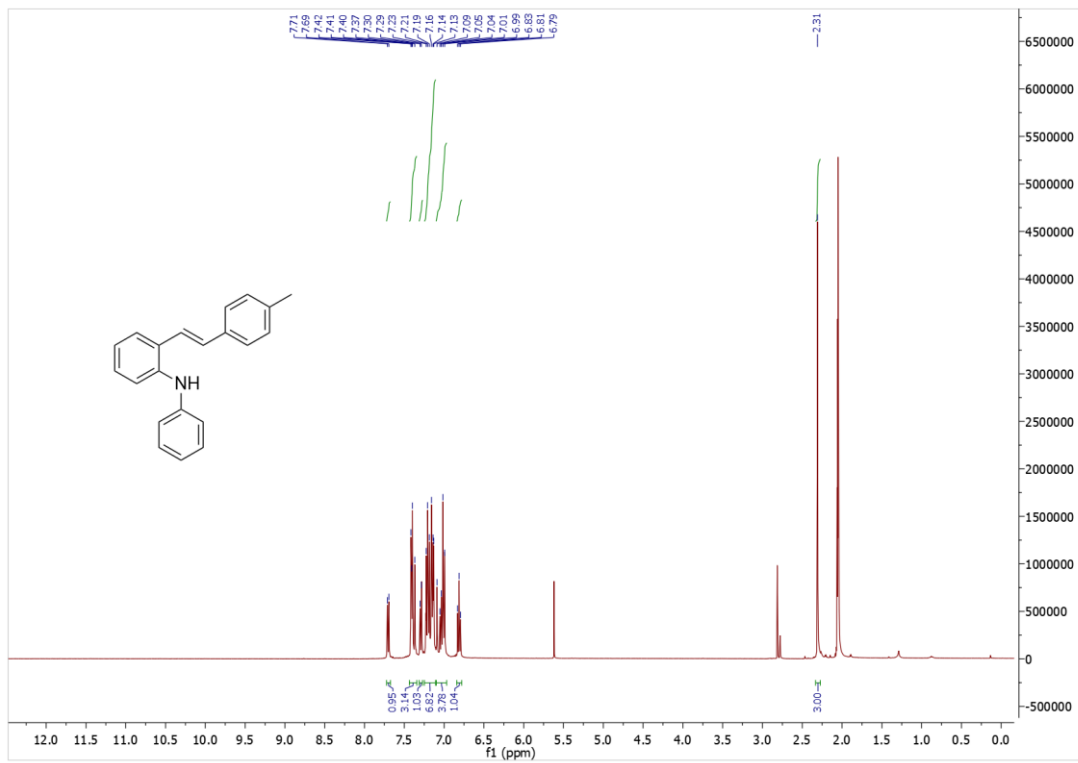


Liite 17. Yhdisteen **18**  $^{13}\text{C}$ -NMR-spektri.Liite 18. Yhdisteen **19**  $^1\text{H}$ -NMR-spektri.

Liite 19. Yhdisteen **19**  $^{13}\text{C}$ -NMR-spektri.

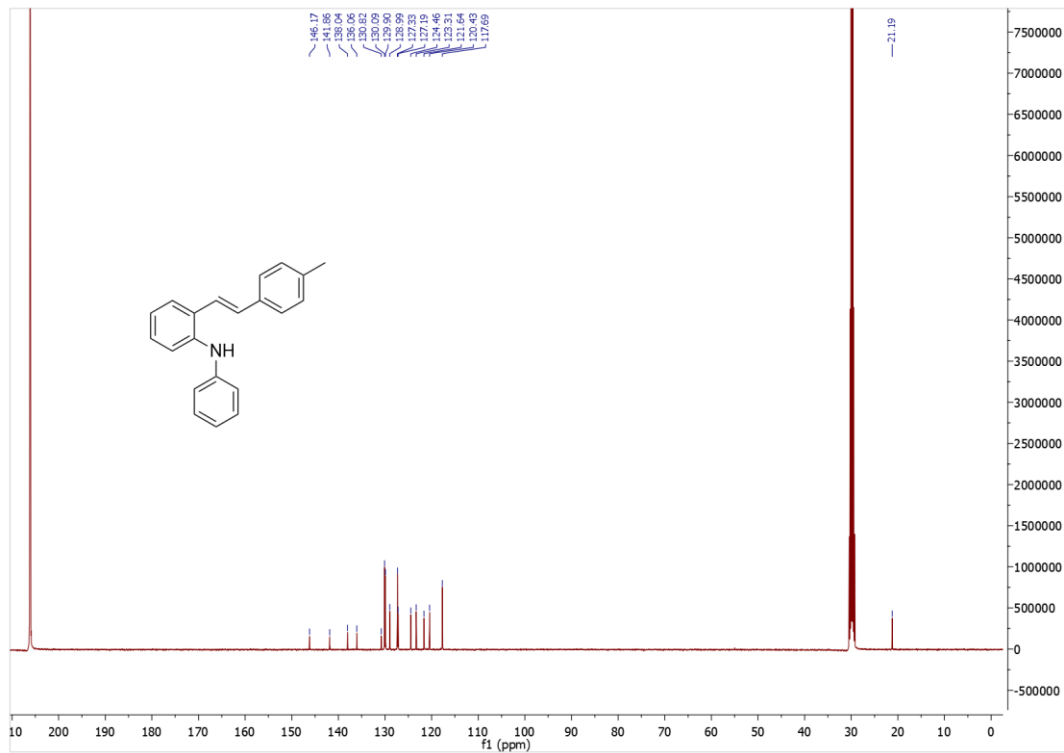


Liite 20. Yhdisteen **20**  $^1\text{H}$ -NMR-spektri.

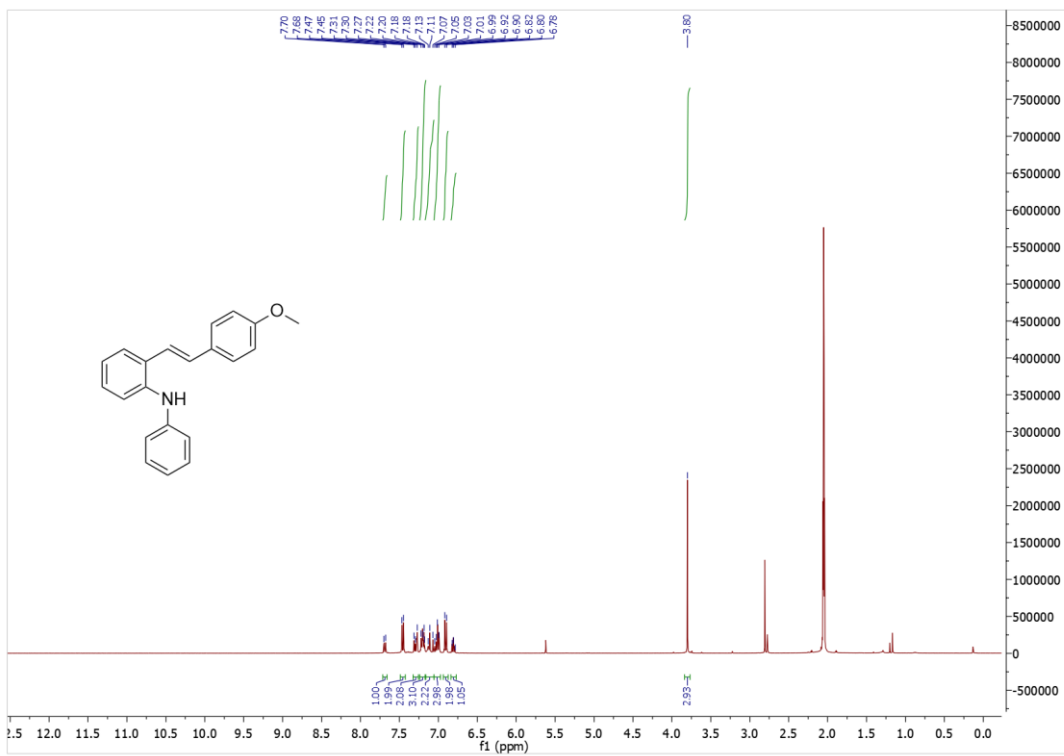




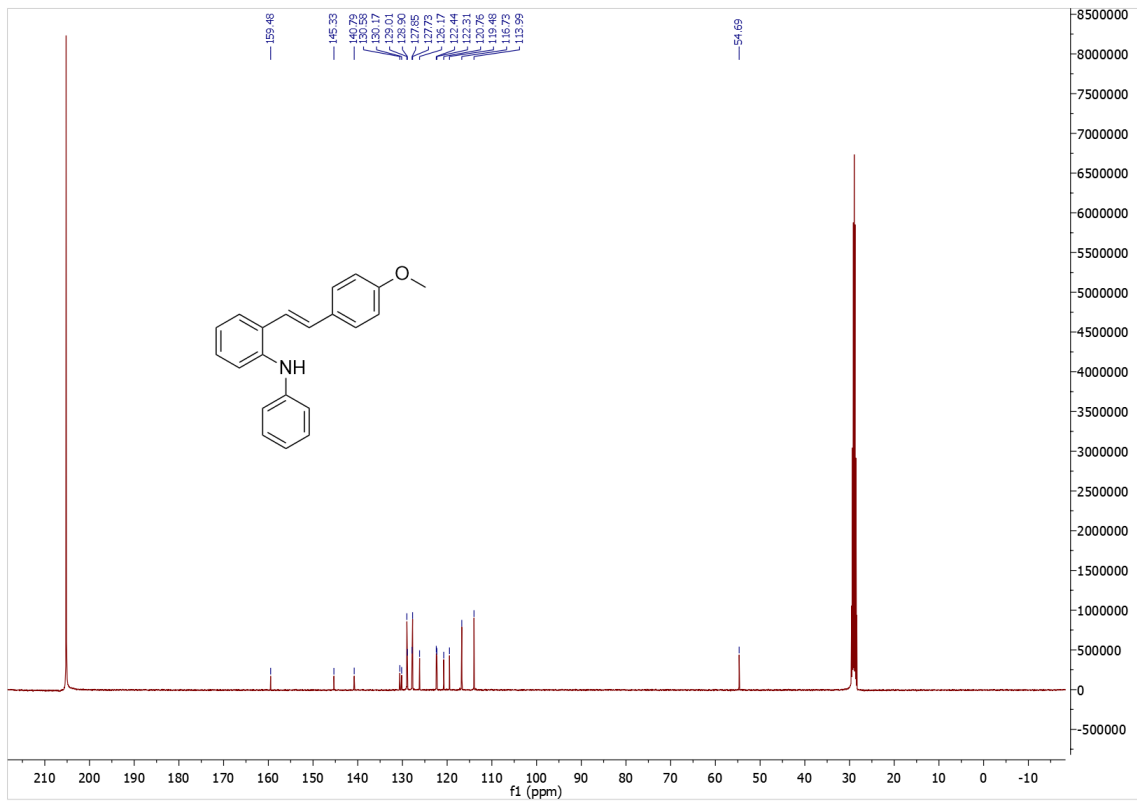
Liite 21. Yhdisteen **20**  $^{13}\text{C}$ -NMR-spektri.



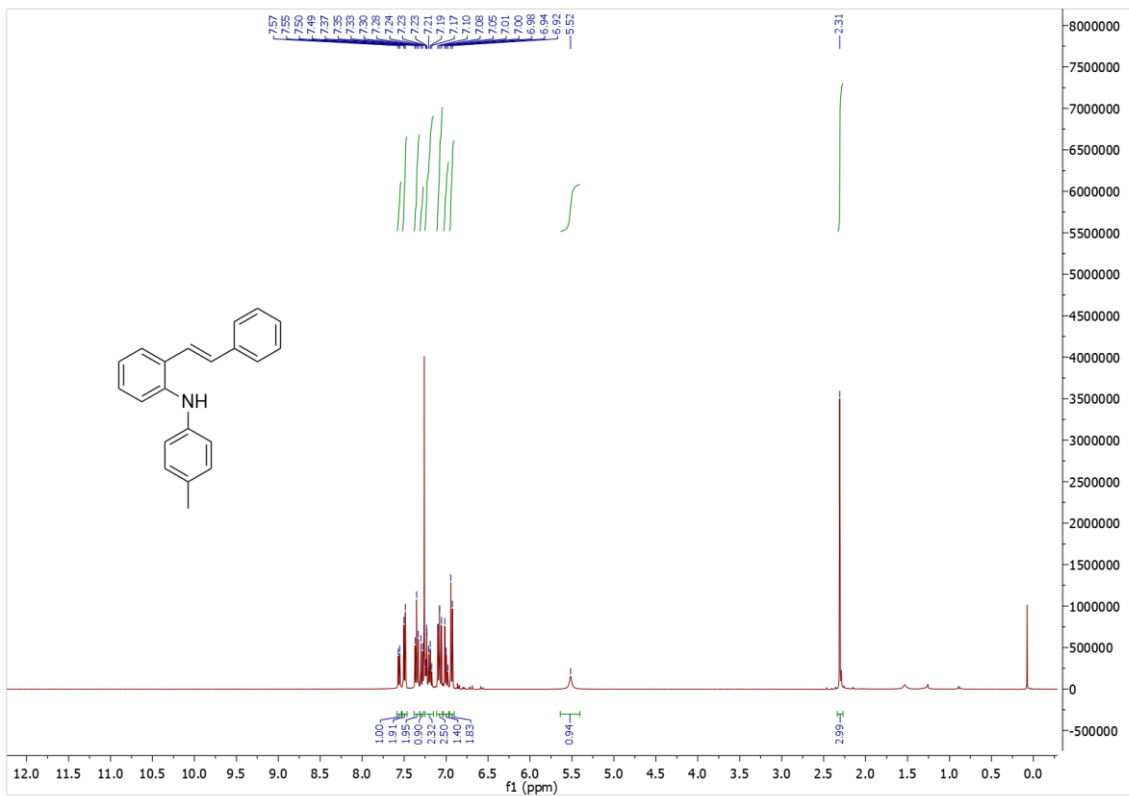
Liite 22. Yhdisteen **21**  $^1\text{H}$ -NMR-spektri.



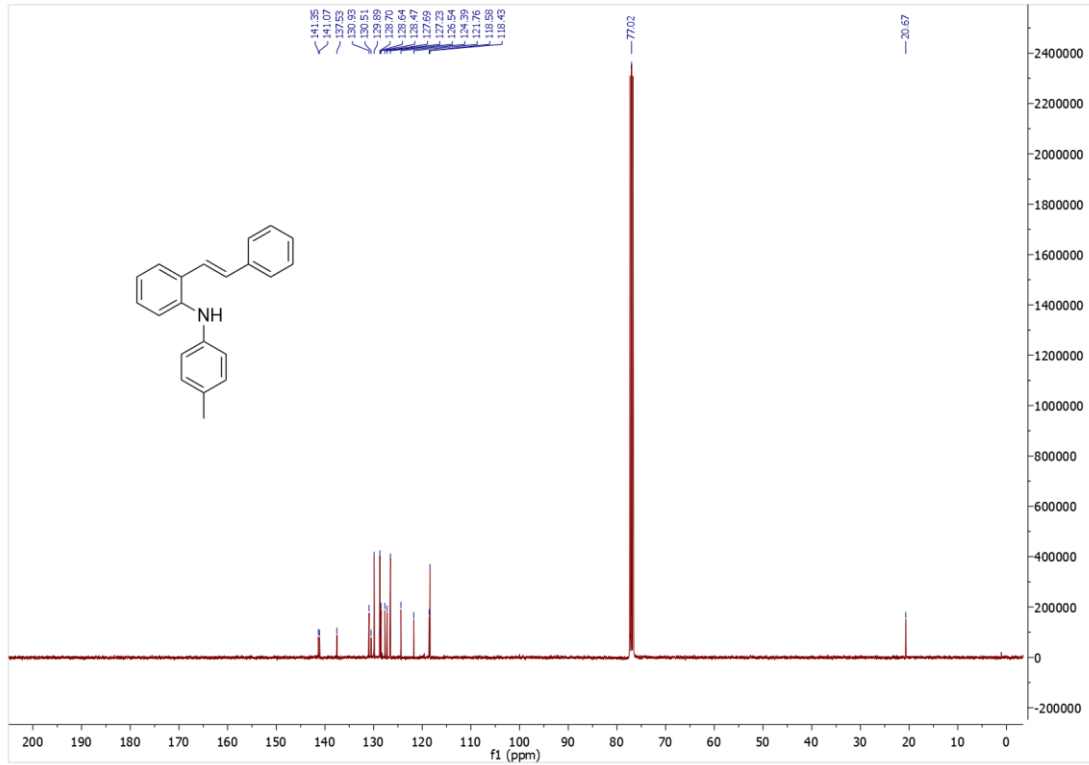
Liite 23. Yhdisteen **21**  $^{13}\text{C}$ -NMR-spektri.



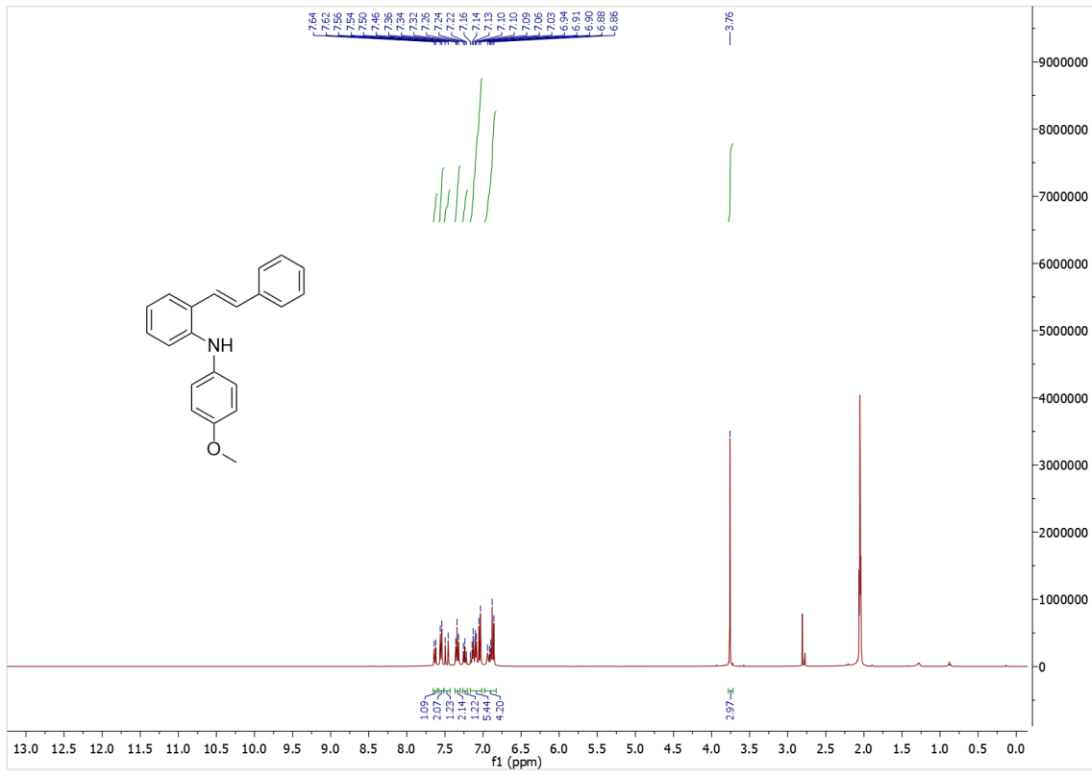
Liite 24. Yhdisteen 22  $^1\text{H}$ -NMR-spektri.



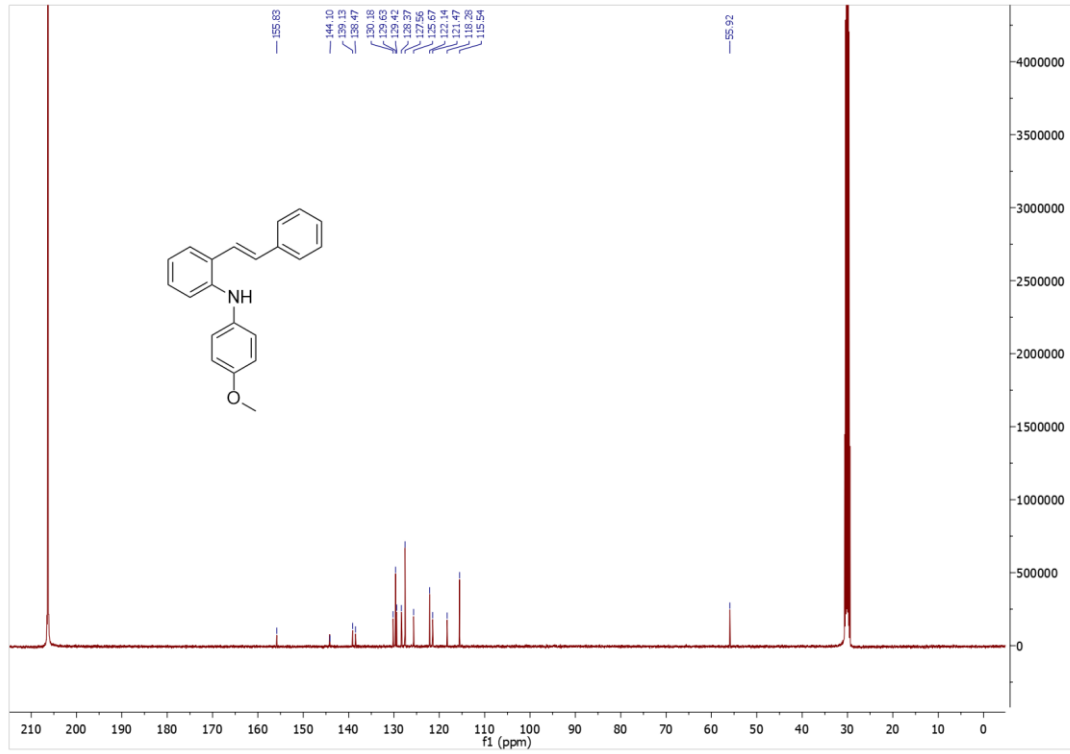
Liite 25. Yhdisteen 22  $^{13}\text{C}$ -NMR-spektri.



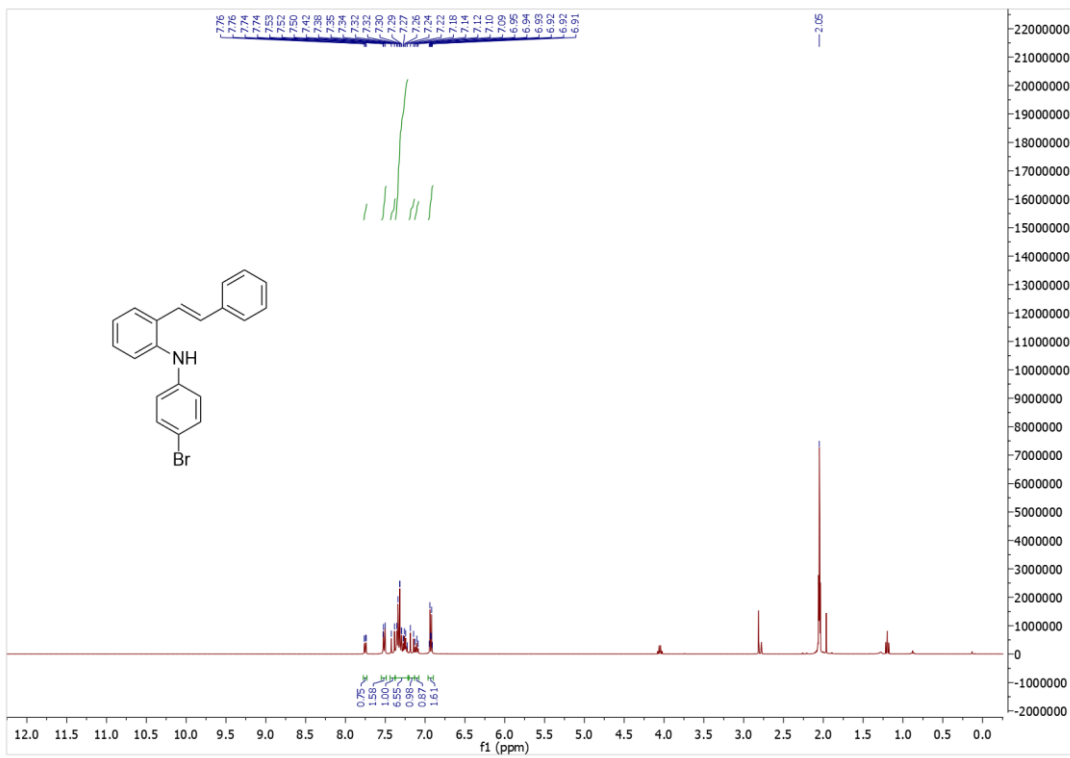
Liite 26. Yhdisteen 23  $^1\text{H-NMR}$ -spektri.



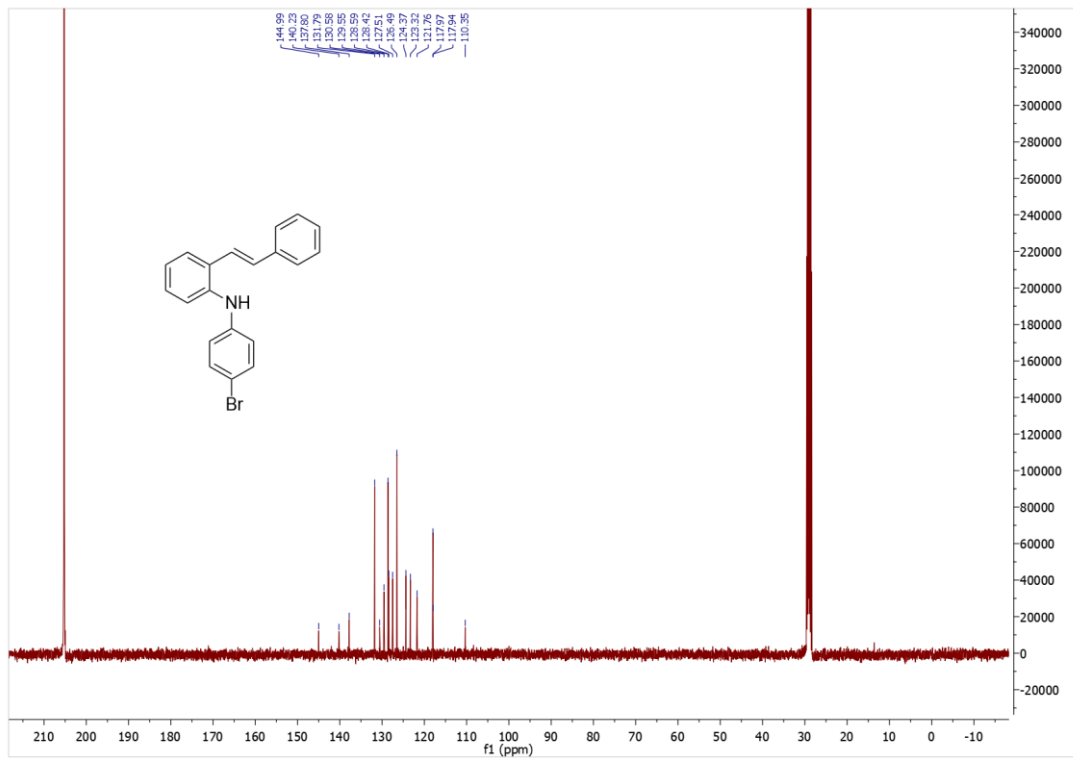
Liite 27. Yhdisteen 23  $^{13}\text{C-NMR}$ -spektri.



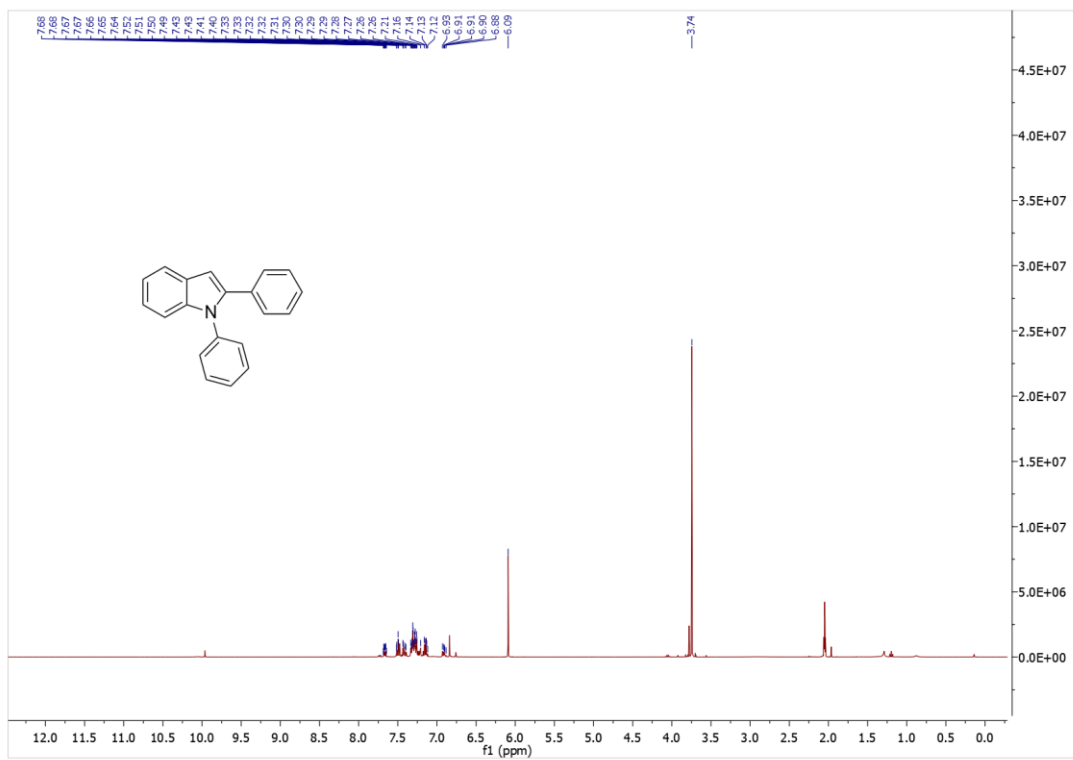
Liite 28. Yhdisteen 24  $^1\text{H}$ -NMR-spektri.



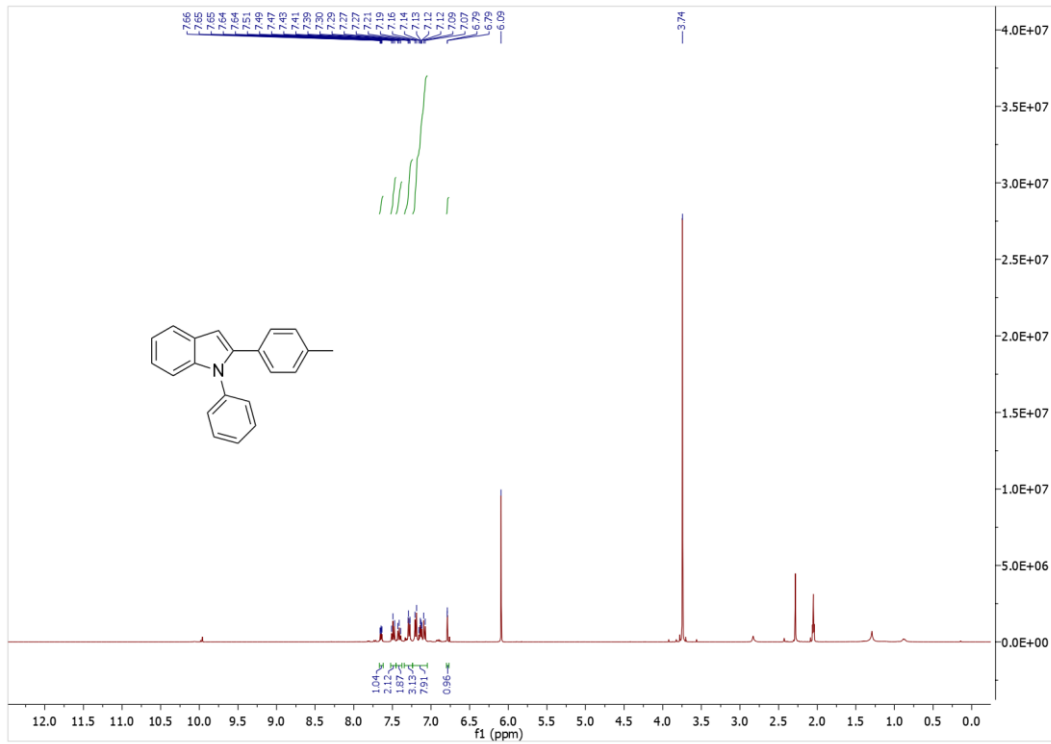
Liite 29. Yhdisteen 24  $^{13}\text{C}$ -NMR-spektri.



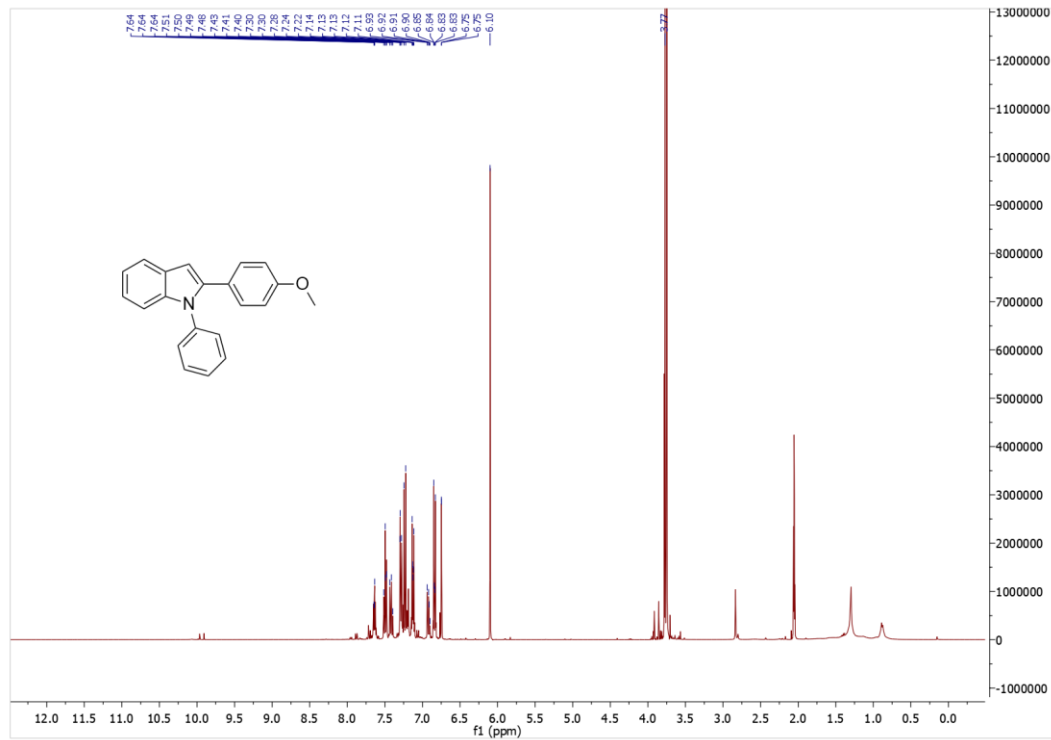
Liite 30. Yhdisteen 29  $^1\text{H}$ -NMR-spektri.

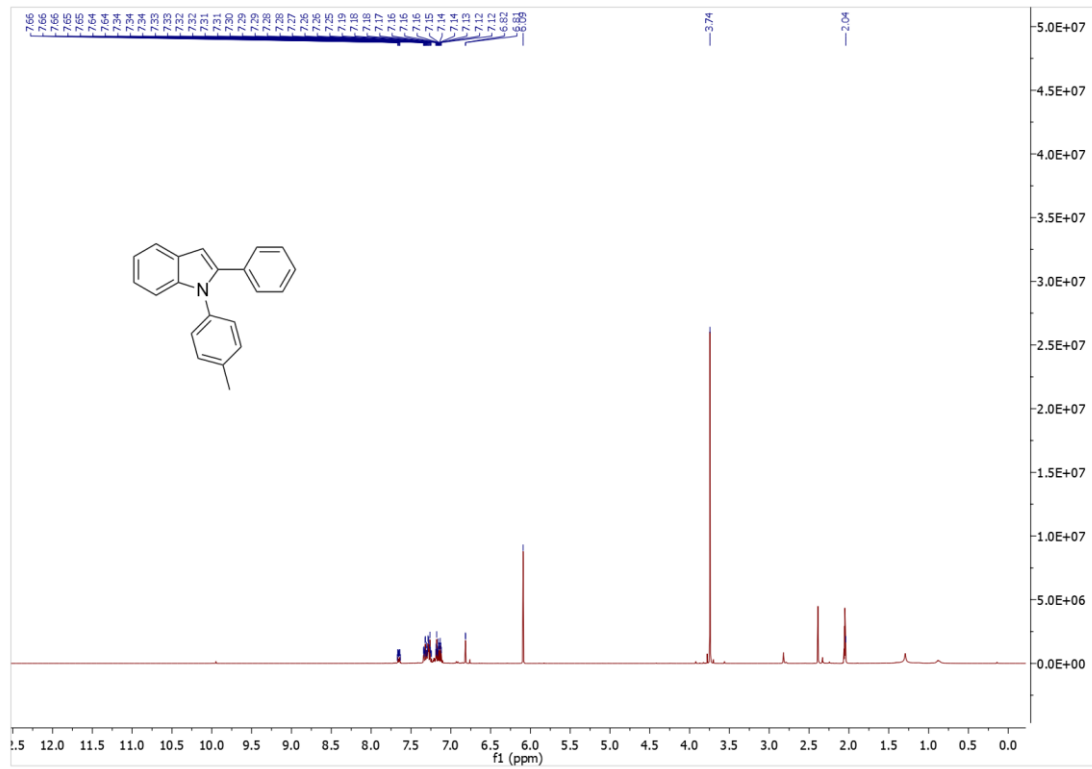
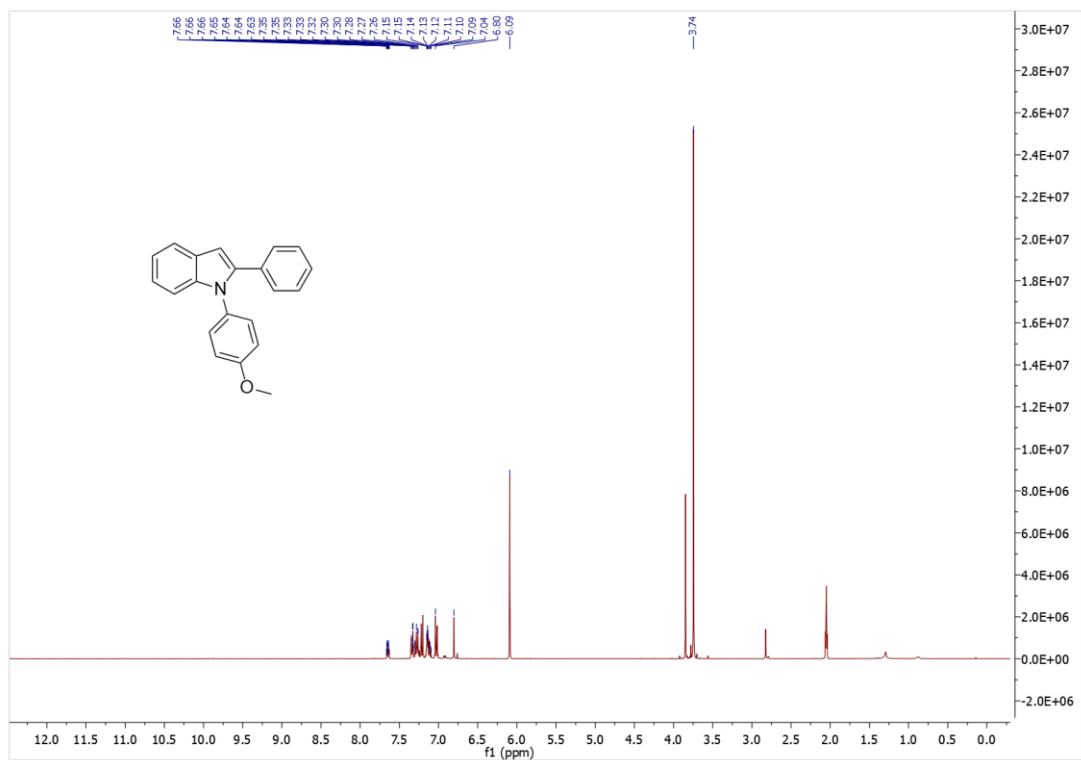


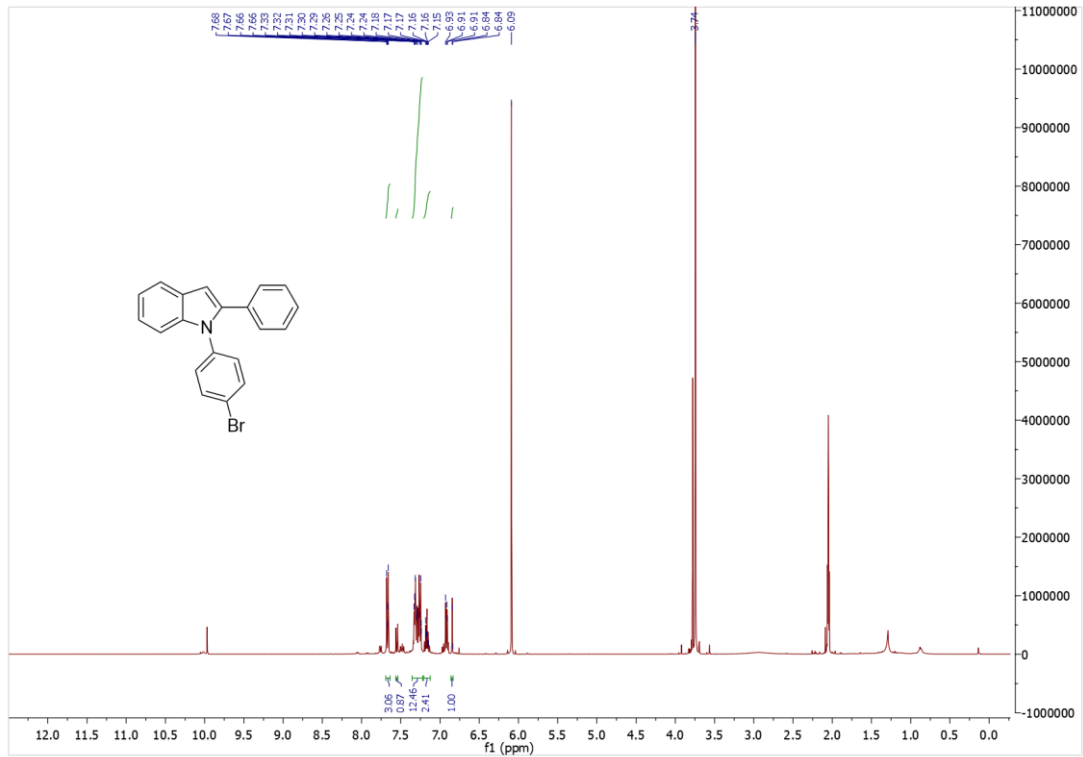
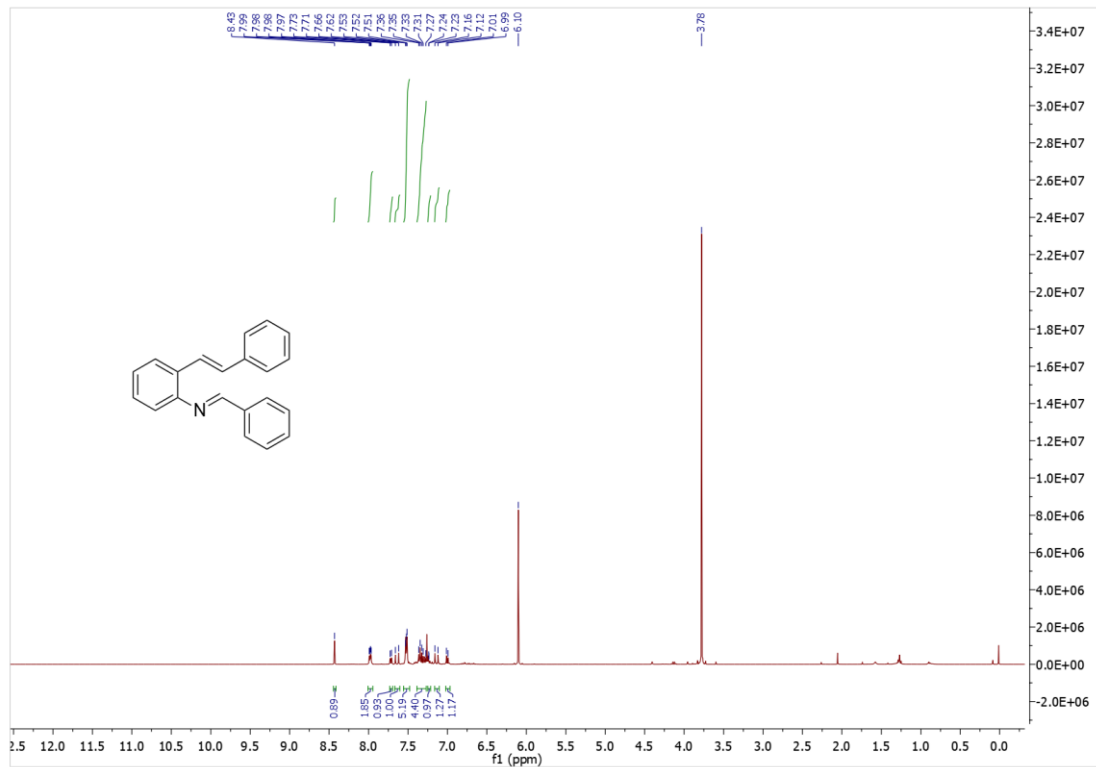
**Liite 31.** Yhdisteen **32**  $^1\text{H-NMR}$ -spektri.



**Liite 32.** Yhdisteen **33**  $^1\text{H-NMR}$ -spektri.



Liite 33. Yhdisteen 34  $^1\text{H-NMR}$ -spektri.Liite 34. Yhdisteen 35  $^1\text{H-NMR}$ -spektri.

Liite 35. Yhdisteen **36**  $^1\text{H-NMR}$ -spektri.Liite 36. Yhdisteen **37**  $^1\text{H-NMR}$ -spektri.



Liite 37. Yhdisteen **38**  $^1\text{H-NMR}$ -spektri.