



**Pienimolekyylisten yhdisteiden
palladiumavusteinen
late stage -funktionalisaatio**

Fanny Kankaanhuhta
Kandidaatintutkielma
Kemian tutkinto-ohjelma
Oulun yliopisto
2022

Sisällysluettelo

1. JOHDANTO	3
2. LATE STAGE -FUNKTIONALISAATIO	4
2.1 Siirtymämetallit katalyyttinä	7
2.2 Suunnattu C-H-funktionalisaatio	8
2.2.1 Ohjaavat ryhmät	8
2.2.2 Etäfunktionalisaation hyödyntäminen ja steerisyyden huomioiminen	12
2.3 Luontainen C-H-funktionalisaatio	15
3. YHTEENVETO	21
4. VIITTEET	22

1. JOHDANTO

Tässä tutkielmassa käsitellään late stage -funktionalisaatiota, kun katalyyttinä toimii palladium. Late stage -funktionalisaatio määritellään halutuksi muunnokseksi kemoselektiivisyyttä vaativassa molekyylissä ilman valmista funktionaalista ryhmää. Funktionalisaation avulla pyritään muokkaamaan molekyylin rakennetta ja yhdisteessä olevia C-H-sidoksia, vaikka läsnä olisi reaktiivisempiakin funktionaalisia ryhmiä. Tavoitteena on, että molekyyliin saataisiin lisättyä regioselektiivisesti jokin ryhmä, kuten metyyliiryhmä, synteessin lopussa ilman lukuisia välivaiheita.

Late stage -funktionalisaatiotapoja on useita. Tässä tutkielmassa niistä käsitellään tarkemmin suunnattua funktionalisaatiota sekä luontaista funktionalisaatiota. Suunnatussa funktionalisaatiossa selektiivisyys pyritään saavuttamaan ohjaavien ryhmien ohjauksella tai huomioimalla steeriset ja elektroniset ominaisuudet sekä hyödyntämällä etäfunktionalisaatiota. Luontaisella funktionalisaatiolla C-H-sidos korvataan funktionaalisella ryhmällä molekyylin reaktiivisimmassa kohdassa.

Late stage -funktionalisaatiota hyödynnetään esimerkiksi lääkeaineiden valmistamisessa, luonnonainesynteessissä sekä materiaalitieteissä. LSF mahdollistaa toisenlaisen tavan, jossa funktionaalinen ryhmä voidaan lisätä regioselektiivisesti eri kohtiin yhdistettä synteessin lopussa. Näin kyetään tuottamaan tehokkaasti uusia analogeja. LSF:lla pyritään tuomaan apua menetelmien hitauteen ja kalleuteen, koska monivaiheinen synteesi voidaan korvata late stage -funktionalisaatiolla ja funktionaalinen ryhmä voidaan lisätä synteessin lopussa regioselektiivisesti eri kohtiin yhdistettä. Sen haasteita ovat muun muassa ennustettavuuden ja paikkaselektiivisyyden parantaminen.

2. LATE STAGE -FUNKTIONALISAATIO

Late stage -funktionalisaatio (LSF) määritellään halutuksi muunnokseksi monimutkaisessa kemoselektiivisyyttä vaativassa molekyylissä ilman valmiiksi lisättyä funktionaalista ryhmää, joka mahdollistaisi tietyn transformaation.¹ C-H-sidosta pidetään yleisesti epätoiminnallisena ryhmänä ja vetyjä kaikkialla esiintyvänä sekä ei-reaktiivisina. Tätä kuvaa myös se, että monesti yhdisteitä esitettäessä vedyt eivät ole näkyvillä. Tavoitteena on muuttaa C-H-sidokset uusiksi sidoksiksi eli lisätä jokin ryhmä, kuten metyyli- tai aryyli-ryhmä yhdisteeseen. LSF:n avulla voidaan funktionalisoida C-H-sidoksia selektiivisesti myös muiden mahdollisesti reaktiivisempien funktionaalisten ryhmien läsnä ollessa synteessin lopussa.² Reaktiivisuuden toiminnan ymmärryksellä voidaan selvittää sopiva menetelmä funktionalisaatioon. Näitä voivat olla muun muassa metylaatio, arylaatio, tai halogenaatio.³ Late stage -funktionalisaatio on hallittu synteettinen strategia, jolla suunnatut reaktiot saavuttavat selektiivisyyden esimerkiksi ohjaavien ryhmien tai steeristen vuorovaikutusten avulla. Luontaisella selektiivisyydellä reaktiot tapahtuvat yhdisteen reaktiivisimmassa ja saavutettavimmassa kohdassa.²

Late stage -funktionalisaatiolla ja C-H-sidoksien aktiivisuutta hyödyntämällä pyritään muokkaamaan molekyylin rakennetta. Orgaanisten molekyylien reaktiivisuuden aikaansaamiseksi on hyödynnetty aiemmin esimerkiksi halogeenisubstituentteja tai tyydyttymättömiä sidoksia. Perinteisesti funktionaalinen ryhmä on ensin tuotu yhdisteen osana synteisiin, minkä jälkeen on käyty läpi monivaiheisia synteesejä sekä keskinäisiä konversioita, jotta on saatu aikaan haluttu yhdiste. LSF mahdollistaa toisenlaisen tavan, jossa funktionaalinen ryhmä voidaan lisätä regioselektiivisesti eri kohtiin yhdistettä synteessin lopussa. Näin kyetään tuottamaan tehokkaasti uusia analogeja.²

LSF tarjoaa mahdollisuuksia muun muassa lääkeaineiden valmistukseen, luonnonainesynteesiin sekä materiaalitieteisiin. Lääkkeen kehittäminen itsessään on pitkä ja kallis prosessi, jossa kehityskustannukset ovat nousseet ja hyväksymisasteet ovat alhaiset. Tasapainoa lääkekehityksessä haetaan lääkkeen tehon, affiniteetin ja ominaisuuksien, kuten liukoisuuden, optimoimisen välillä. Uudet

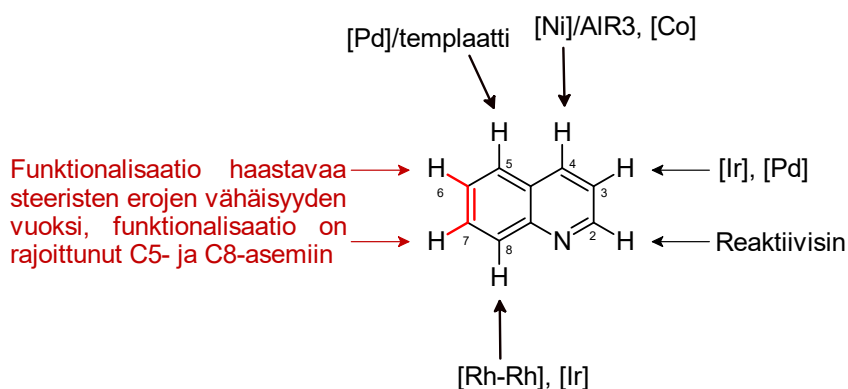
synteettiset menetelmät tuovat tarvittua helpotusta hitauteen ja kalleuteen, kun monivaiheinen synteesi voidaan korvata LSF:lla.¹ Lääketuotantoa pystytään tämän avulla monipuolistamaan, virtaviivaistamaan, lisäämään ja kehittämään. Late stage -funktionalisaatiota hyödynnetään myös rakenneaktiivisuussuhteen (SAR) tutkimisessa. LSF:n avulla kyetään kehittämään kemiallisia kirjastoja ja luonnonaineita. Potentiaalia nähdään lääkkeiden farmakokineettisten ja -dynaamisten ominaisuuksien muuttamisessa ilman *de novo*-synteessin tarvetta tai biologisen aktiivisuuden edellyttämän toiminnan muutosta.³

Late stage -funktionalisaatiossa on kuitenkin vielä useita haasteita ja vaatimuksia, kuten ennustettavuus ja paikkaselektiivisyys. LSF-menetelmien täytyy sietää molekyylien rakenteissa olevia erilaisia substituentteja. LSF:lle sopii pienemmät substituentit, joilla kyetään muokkaamaan molekyylin ominaisuuksia huomioiden esimerkiksi lääkeaineilla sitoutumisaffiniteetti tai farmakokineettiset ominaisuudet. Rakenteellisesti monimutkaisen molekyylin regioselektiivinen funktionalisointi ennustettavalla tavalla on vaativaa. Synteesiä varten tarvitaan täydentäviä, luotettavia ja ennakoitavia tekniikoita sekä miedompia reaktioolosuhteita.⁴

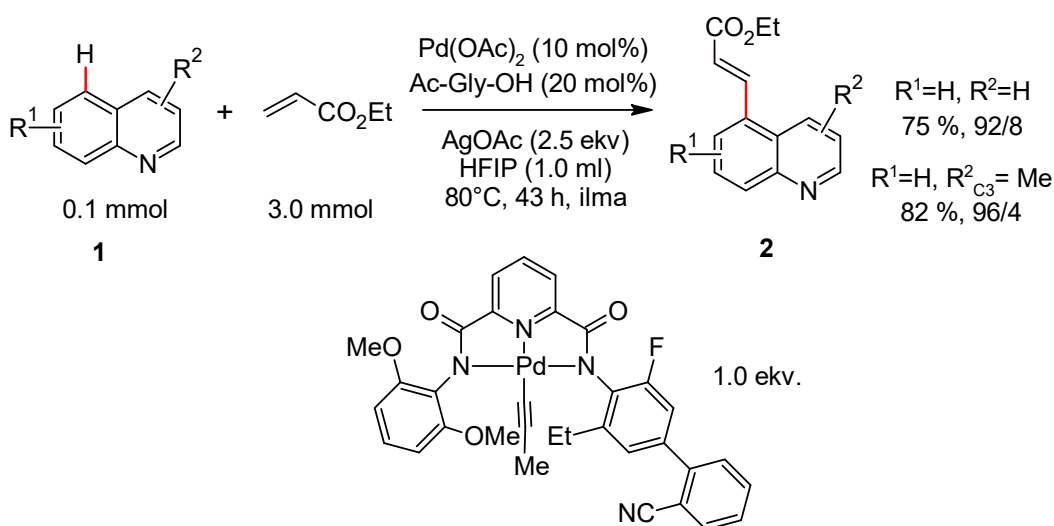
Late stage -funktionalisaation avulla molekyyliä voidaan muokata eri kohdissa rakennetta olevien C-H-sidosten funktionalisoinnilla.⁵ Haasteena rakenteellisesti monimutkaisissa molekyyleissä ovat varsinkin C-H-sidokset, jotka ovat etäällä funktionaalisista ryhmistä, esimerkiksi kelatoivasta typpiatomista. Erityisesti haastetta tuovat C-H-sidokset, joiden kemiallinen luonne ei eroa paljoa keskenään. Erilaisia etäfunktionalisaatiomenetelmiä on kehitetty, jotta funktionaaliseen ryhmään nähden etäiset sidokset olisivat saavutettavissa.⁴

Kuvassa 1 kuvataan kinoliinirenkaan paikkaselektiivistä funktionalisaatiota. C2-, C3-, C4-, C5- ja C8-asetat on onnistuttu funktionalisoimaan eri katalyyttien avulla. Kuvassa 1 on esitetty nuolien avulla tietyn aseman saavuttamiseen käytetyt katalyytit.⁴ Kaaviossa 1 esitetyn reaktion mukaisesti C5-asema yhdisteessä **1** (kinoliini, kaavio 1) saavutettiin hyödyntämällä paikkaselektiivistä olefinointia. Kompleksin, palladiumasetaanin sekä aminohappoligandin avulla saavutettiin hyvä paikkaselektiivisyys ja yhdistettä **2** (kinoliinin johdannainen, kaavio 1) 75 %:n saannolla. Päätuotteen suhde muihin isomeereihin oli 92/8.⁶ Jos kinoliinin C3-

asemassa oli metyyliryhmä, tuotteen saannoksi saatiin puolestaan 82 % ja päätuotteen sekä muiden isomeerien suhteeksi 96/4. Kinoliinin fenyylirengasosan aktivointi on rajoittunut C5- ja C8-asemiin. C6- ja C7 -sidosten erottaminen on haastavampaa elektronisten ja steeristen erojen vähäisyyden vuoksi.⁷ Etäisten sidosten funktionalisointi on ratkaistu menetelmällä, jossa palladium (II)-katalyytti ohjataan selektiivisesti C5-asemaan kinoliinin typen koordinaatiolla. Tätä käsitellään myöhemmässä kappaleessa.¹



Kuva 1: Kinoliinin paikkaselektiivinen C-H-funktionalisaatio⁷



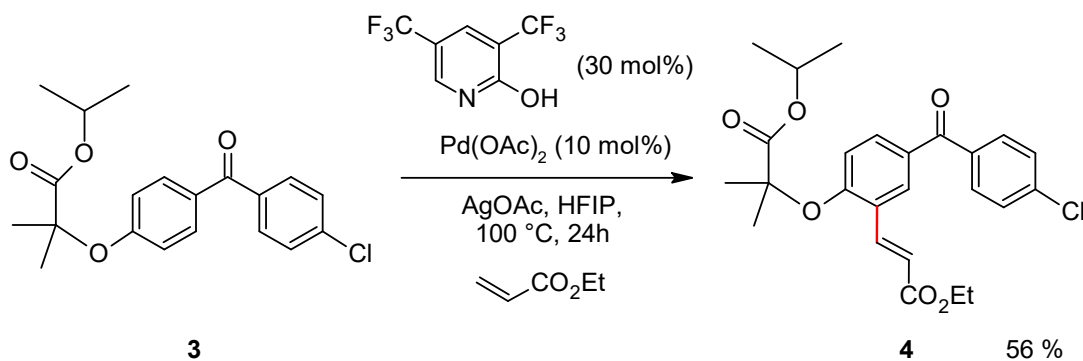
Kaavio 1: Kinoliinien paikkaselektiivinen olefinointi⁶

Paikkaselektiivisyysongelmia siis syntyy, kun molekyyli omaa useampia C-H-sidoksia, joiden sidossidossosiaatioenergiat (BDE) poikkeavat hyvin vähän toisistaan. Selektiivisyyden ohittamiseksi voidaan käyttää eri strategioita, kuten luontaista ja suunnattua C-H-funktionalisaatiota. Oikean tavan löytäminen voi olla haastavaa useiden paikkaselektiivisyyttä määrävien tekijöiden takia.¹

2.1 Siirtymämetallit katalyyttinä

Katalyytti vaikuttaa paikkaselektiivisyyteen ja katalyytin harkittu valinta voi mahdollistaa halutun reaktion. Ympäristön ja kestävän kehityksen tavoitteiden näkökulmasta siirtymämetallikatalyytit tuovat tehokkaan ja monipuolisen avun synteeseihin. LSF:n myötä pitkiä synteessin vaiheita karsiutuu ja ei-toivottuja sivutuotteita muodostuu vähemmän.

Siirtymämetallikatalyyysi on myös monipuolistanut synteessin mahdollisuuksia. Esimerkiksi 2-pyridinonijohdannaiseen perustuvaa ligandia käytetään areenin ollessa rajoittava reagenssi. Se sitoutuu palladiumiin ja näin nopeuttaa ohjaavaa tai ohjaamatonta C-H-funktionalisaatiota.¹ Steerisyys ja varaukset ohjaavat transformaation paikkaselektiivisyyttä. Yu ryhmineen tutki lukuisia substraatteja ja kaaviossa 2 on esitetty niistä yhdiste **3** (fenofibraatti, kaavio 2), joka reagoi paikkaselektiivisesti, jolloin tuotteen **4** (fenofibraatin johdannainen, kaavio 2) saannoksi saatiin 56 %.⁸



Kaavio 2: Siirtymämetallikatalysoitu LSF⁸

Pyrkimyksenä on edelleen löytää uusia toimivampia sekä edullisempia vaihtoehtoja, koska monet siirtymämetallit ovat kalliita ja osa lisäksi myrkyllisiä. Siirtymämetalleista 3d-siirtymämetallit ovat vähemmän myrkyllisiä kuin 4d- tai 5d-siirtymämetallit.⁴

2.2 Suunnattu C-H-funktionalisaatio

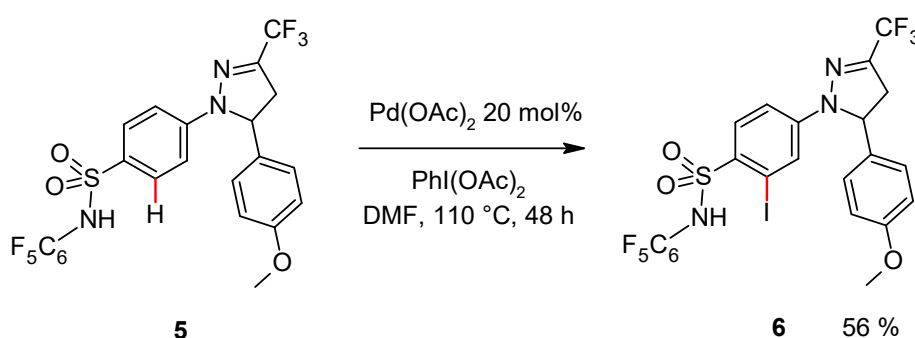
Yksi yleinen late-stage funktionalisointitapa on suunnattu C-H-funktionalisaatio. C-H-selektiivisyys voidaan saavuttaa ohjaavien ryhmien avulla tai huomioimalla steeriset vuorovaikutukset ja hyödyntämällä etäfunktionalisaatiota.¹ Esimerkiksi sulfonamidi toimii ohjaavana ryhmänä Pd-katalysoidussa selekoksibi-johdannaisen jodauksessa (kaavio 3).⁹ Ohjauksessa on mahdollista käyttää monia erilaisia funktionaalisia ryhmiä ja menetelmiä, kuten metylaatiota, halogenointia tai arylaatiota. Näiden menetelmien avulla voidaan saavuttaa erilaisia lähestymistapoja sp^2 - ja sp^3 -keskusten funktionalisoimiseen, *orto*- ja *meta*-ohjaukseen sekä etäfunktionalisoimiseen.¹

2.2.1 Ohjaavat ryhmät

Ohjaavien ryhmien suuntauksessa katalyytti tai reagenssi ohjataan kemoselektiivisesti tietyn sp^2 - tai sp^3 -hybridisoituneen hiilen C-H-sidoksen läheisyyteen, jolloin mahdollistetaan kelaatioavusteinen C-H-sidoksen katkaisu ja funktionaalisen ryhmän liittäminen substraattiin. Aktivaatio orgaanisissa systeemeissä sp^2 -hybridisoituneen hiilen C-H-sidoksessa on yleisempää kuin sp^3 -hybridisoituneen hiilen aktivointi. Myös sp^3 -hybridisoituneen hiilen funktionalisaatioita, esimerkiksi arylaatioita, on kuitenkin saatu onnistumaan, vaikka se on haastavampaa. Kelaatioavusteinen C-H-aktivaatio mahdollistaa luotettavamman tavan ennustaa inerttien C-H-sidosten toiminta miedoissa reaktio-

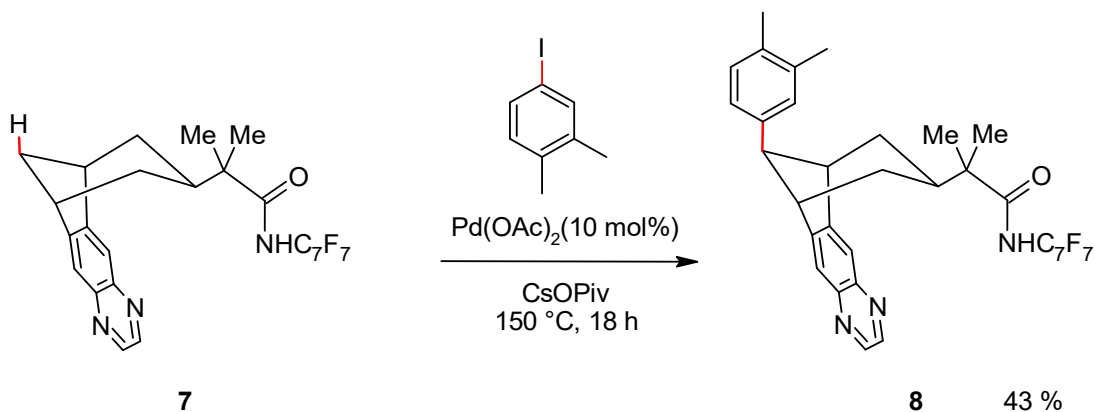
olosuhteissa. Ohjaavina ryhminä hyödynnetään esimerkiksi tyypeä sisältäviä heterosyklejä tai amideja.¹

Esimerkiksi yhdisteen **5** (selekoksibi-johdannainen, kaavio 3) ohjaavana ryhmänä on pentafluorianiliinista johdettu sulfonamidi.³ Tätä käytetään selektiivisesti funktionalisoimaan sijainti erittäin happaman sulfonamidin läheisyydessä, vaikka vahvasti koordinoiva pyratsoli on läsnä. Yu ryhmineen raportoi palladium (II) katalyysillä aikaansaataavasta selektiivisestä jodauksesta, kun hapettimena oli I₂ sekä PhI(OAc)₂. Sulfonamidi ohjaavana ryhmänä pystyi ohjaamaan palladium-katalyytin kanssa muun muassa karboksylaatiota, metylaatiota ja arylaatiota.⁹



Kaavio 3: Pd-katalysoitu yhdisteen **5** jodaus sulfonamidin avulla⁹

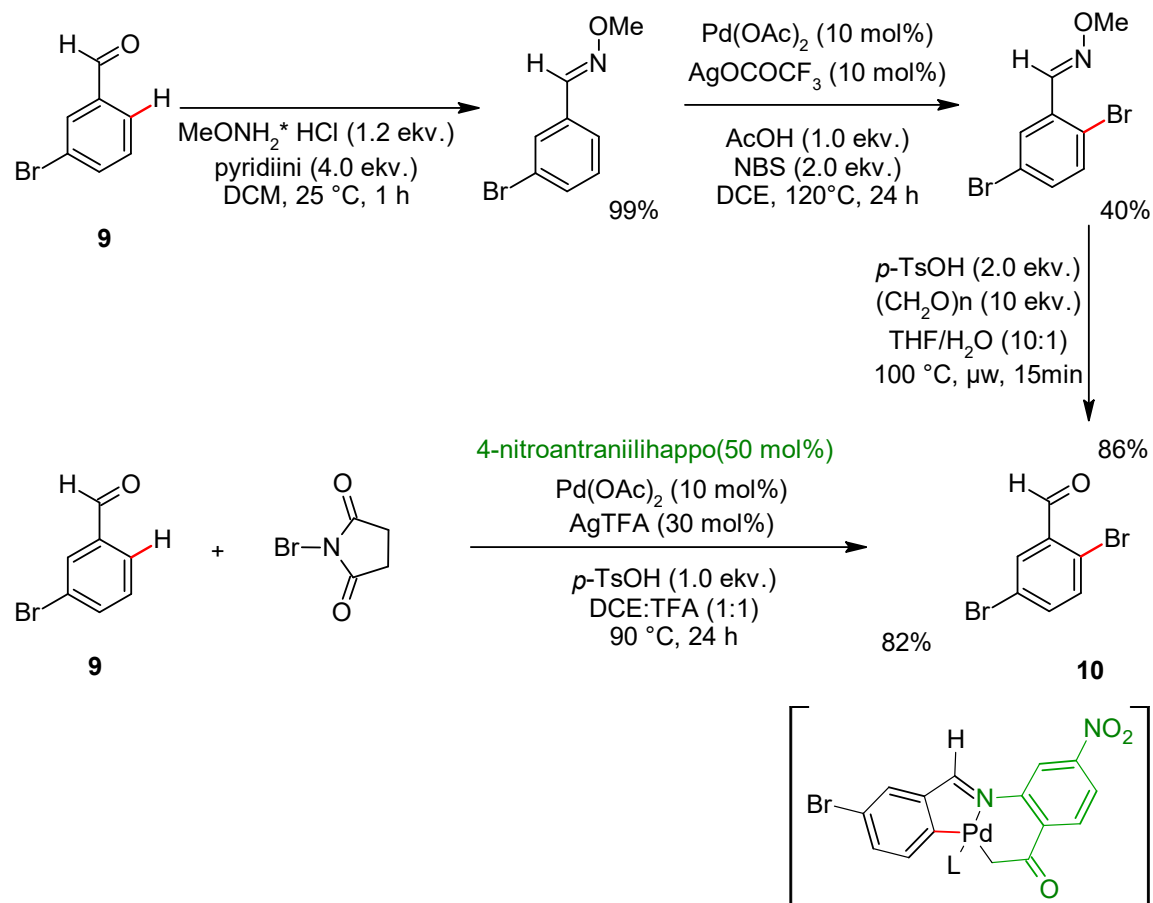
Sanford tutkimusryhmineen raportoi palladium (II) katalysoidusta alisyklisten amiinien transannulaarisesta arylaatiosta.¹⁰ Yhdiste **7** (varenikliinin johdannainen, kaavio 4) oli muodostettu 81 %:n saannolla lisäämällä fluoriamidiryhmä varenikliiniin, joka on Pfizerin käyttämä tupakoinnin lopettamisessa hyödynnettävä yhdiste. Yhdiste **7** funktionalisoitiin ohjaavan ryhmän, elektronivajaan perfluoriatun amidin, avulla. Aryyliryhmä lisättiin aksiaalisesti yhdisteeseen, joka olisi haastavaa muilla synteetitavoilla. Tuotetta **8** (varenikliinin johdannainen, kaavio 4) muodostui 43 % saannolla.¹⁰



Kaavio 4: Palladium katalysoitu alisyklisen amiiniin transannulaarinen arylaatio¹⁰

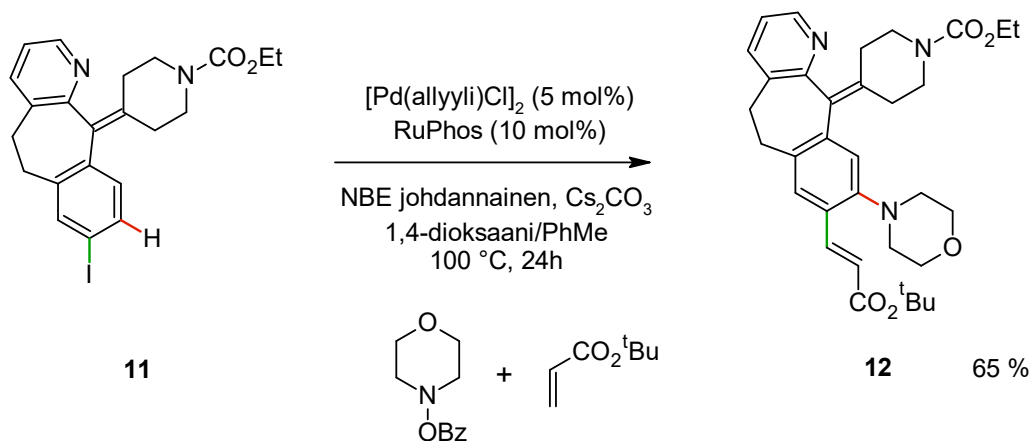
Ennalta suunnitellun eksogeenisen eli ulkoisen ohjaavan ryhmän lisääminen tai poistaminen aiheuttaa lisävaiheita, jotka tuovat lisäkustannuksia. Ryhmän poistaminen voi myös osoittautua hankalaksi. Tilapäisen ohjaavan ryhmän käyttö onkin saanut osakseen kiinnostusta yksinkertaisemman ja tehokkaan luonteen takia. Ohjaavan ryhmän lisääminen sekä poistaminen tapahtuu *in situ*-menetelmällä ja eikä se vaadi eksogeenisen ryhmän lailla lisävaiheita, vaan sama voidaan toteuttaa yhden vaiheen aikana.⁴ Tilapäisen ohjaavan ryhmän muodostaminen täytyy tapahtua kemoselektiivisesti, tilapäinen ligandi ei saa häiritä transformaatiota, halutun ligandin tulee olla stabiili reaktion aikana ja ohjaavan ryhmän muodostumisen täytyy olla palautuvaa.

Yu ryhmineen tutki tilapäisen ohjaavan ryhmän käyttöä palladiumkatalysoidussa aromaattisten aldehydien *orto*-C-H-halogenoinnissa. Kaaviossa 5 on verrattu ohjattua C-H-bromaukseen tilapäisen ohjaavan ryhmän C-H-bromaukseen.¹¹ Tilapäisenä ohjaavana ryhmänä käytettiin 4-nitroantraniilihappoa ja suoritettiin bromaus NBS:n avulla. Yhdisteestä **9** (3-bromibentsaldehydi, kaavio 5) funktionalisoitiin yhdiste **10** (2,5-dibromibentsaldehydi, kaavio 5). Verratessa funktionalisaatiotapoja huomattiin, että tilapäisellä ohjaavalla ryhmällä muodostui vähemmän jätettä. Myös yleinen hyöty oli huomattavasti suurempi, kun kokonaissaanto tilapäisen ohjaavan ryhmän avulla oli 82 % ja C-H bromauksen avulla vain 34 %.¹²



Kaavio 5: C-H-halogenointitapojen vertaaminen^{11, 12}

Dong ryhmiseen raportoi kaaviossa 6 esitettävästä Catellanireaktiosta, joka mahdollistaa aromaattisten elektrofiliin difunktionaalisoinnin. Loratadiini on antihistamiineihin kuuluva lääkeaine. Sen johdannaiselle, yhdisteelle **11** (loratadiinijohdannainen, kaavio 6), toteutettiin *orto*-aminointi sekä *ipso*-alkenylointi.⁴

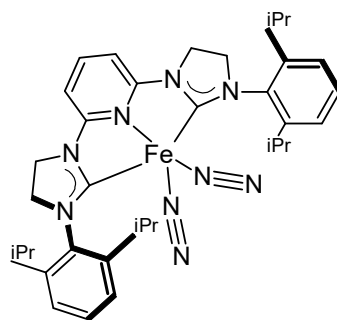


Kaavio 6: Yhdisteen **11** *orto*-aminointi ja *ipso*-alkenylointi Catellani-reaktiolla⁴

2.2.2 Etäfunktionalisaation hyödyntäminen ja steerisyyden huomioiminen

Inerttien C-H-sidosten funktionalisoinnissa ja erottelussa voidaan hyödyntää myös hylkiviä steerisiä vuorovaikutuksia yhdessä elektronisten ominaisuuksien kanssa. Kun näitä ominaisuuksia ymmärretään, voidaan paikkaselektiivisyyttä hallita ja ennustaa paremmin. Reaktioissa käytettävä strategia riippuu substraatin rakenteesta ja rakenteeseen voidaan vaikuttaa ligandeilla, jotka ympäröivät siirtymämetallia.

Ligandien käyttö on yleisesti vakiintunutta. Ligandit voivat ympäröidä jalometalleja, mutta myös muita metalleja. Kompleksit voivat olla rakenteeltaan monimutkaisia ja hyvän selektiivisyyden saavuttamiseksi ligandeja täytyy muokata. Muokkaamisen myötä ligandien käyttökohteet spesifioituvat eli niiden käyttö erilaisissa reaktioissa rajoittuu. Ligandien kehittäminen tietyn ryhmän paikkaselektiivisen funktionalisaation avuksi on tällä hetkellä kysyttyä. Kuvan 2 kompleksia pystytään hyödyntämään esimerkiksi sp^2 -C-H-sidoksen vetyisotoopin vaihdossa.¹

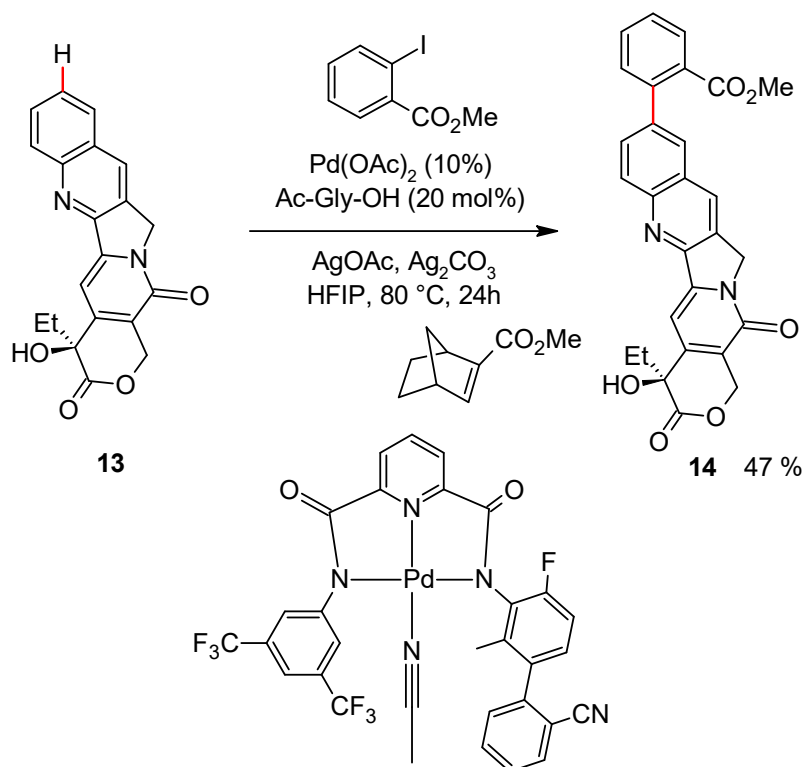


Kuva 2: Esimerkki rautakompleksista¹³

Tietylle C-H-sidokselle löydetään helpommin funktionalisointitapa, kun C-H-sidosten välillä on steerinen ero. Liian etäällä kelatoivasta tyypestä voi olla vaikea erottaa elektronisesti C-H-sidoksia, jolloin aktivointi on rajoittunutta. Etäfunktionalisaatiolla on haettu apua tähän.⁷ Etäfunktionalisaatio tarkoittaa funktionaalisen ryhmän vuorovaikutusta, joka johtaa reaktioon yhdisteen kaukaisessa asemassa. Eri etäfunktionalisoinneille yhteistä on aloitus-osa, joka ohjaa ja vuorovaikuttaa reagenssin tai katalyytin kanssa. Funktionalisoitava kohta voi olla kaukana aloitus-kohdasta, vähintään kahden hiiliatomin etäisyydellä. Etäfunktionalisointi voi edetä ulkoisen templaatin avulla tai vaihtoehtoisesti reagenssin tai katalyytin sisäisellä siirtymisellä substraattia pitkin.¹⁴ Erilaisilla etäfunktionalisaatitavoilla on potentiaalia tarjota pääsy monipuolisesti eri johdannaisiin. Muun muassa myöhemmissä kappaleissa käsiteltävässä Catellani-reaktiossa hyödynnetään etäaktivointia.

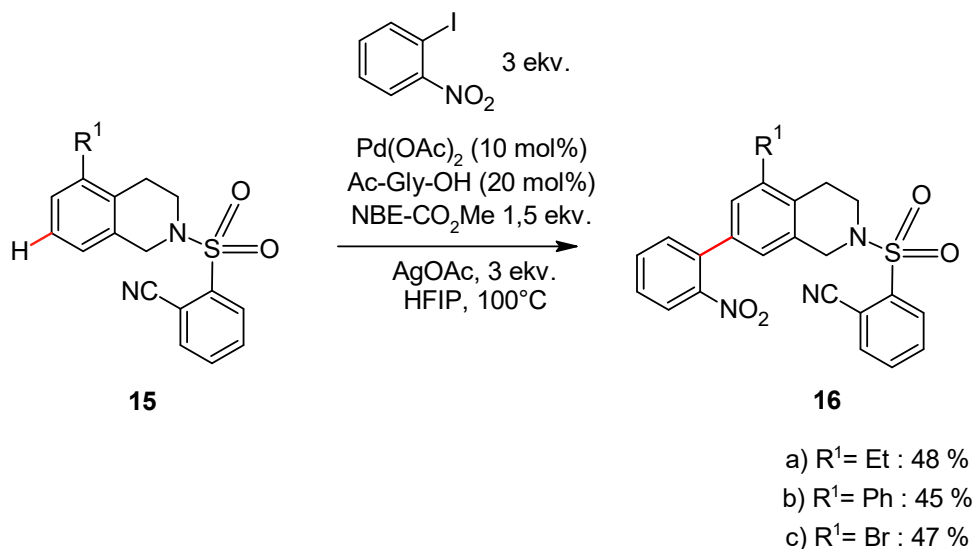
Houkin ja Yun tutkimuksessa hyödynnettiin palladiumpohjaista kompleksia katalyyttinä. Kyseessä oli kinoliinin ja isokinoliinin funktionalisointi etäohjauksella. Nämä yhdisteet ovat yleisesti paljon käytettyjä ja esiintyvät muun muassa lääkkeissä, funktionaalisissa materiaaleissa ja luonnonaineissa. Yhdistelmää palladiumpohjaisesta kompleksista ja norboreenijohdannaisesta käytettiin apuna Catellani lähestymistavassa. Kinoliiniosan C6-selektiivinen arylointi perustui kompleksiyhdisteellä ohjattuun C5-H aktivaatioon, jota seurasi norboreenijohdannaisen karbopalladaatio ja C6-palladasyklin muodostuminen. Lähestymistapa johti monien farmaseuttisesti tärkeiden bentsoasiinien, kuten yhdisteen **13** (camptothecin, kaavio 7), paikkaselektiiviseen arylaatioon. Aiemmin saavuttamattomaan sijaintiin tehty late-stage modifointi onnistui yhdisteellä **13**, joka

on myös leukemiaa ja kasvaimia estävä alkaloidi. Tuotteen **14** (camptothecin'in johdannainen, kaavio 7) saantoprosentti oli 47 %.⁷



Kaavio 7: Pd-katalysoitu templaattivälitteinen yhdisteen **13** arylaatio⁷

Myös muiden areenien selektiivistä etäfunkionalisaatiota C-H-arylaatiolla on tarkasteltu. Nämä areenit sisälsivät kovalenttisesti kiinnitettyjä U:n muotoisia templaatteja. Tällä tarkasteltiin voiko yllä esiteltyä strategiaa käyttää laajemmin, jotta saataisiin erotettua vierekkäisiä C-H-sidoksia etäältä. Yu tutkimusryhmineen raportoi yhdisteen **15** (tetrahydroisokinoliini, kaavio 8) aryloinnista C7-asemassa. Reaktio-olosuhteet sietivät useita eri substituentteja eri asemassa, kuten etyyliryhmän, fenoliryhmän tai bromiryhmän C5-asemassa. Yhdisteen **16** (tetrahydroisokinoliinin johdannainen, kaavio 8) saanto oli 48 %, kun etyyliryhmä oli liitetty C5-asemaan. Kun etyyliryhmän tilalla oli fenyyliiryhmä, saanto oli 45 %. Kun tilalla oli bromiryhmä, saanto oli 47 %.⁷



Kaavio 8: Yhdisteen **15** ja sen johdannaisten arylaatio C7-asemassa⁷

Etäohjatun templaatin, norboreenin ja ligandin toiminta yhdessä mahdollistavat kahden eri kelatoivaan tyypeen nähden etäisen C-H-sidoksen tarkan ohjauksen ja uudet katalyyttijärjestelmät C-H-aktivaatioon. Lähestymistapaa voidaan soveltaa esimerkiksi heterosykleihin ja muihin synteettisesti käyttökelpoisiin substraatteihin.⁷

2.3 Luontainen C-H-funktionalisaatio

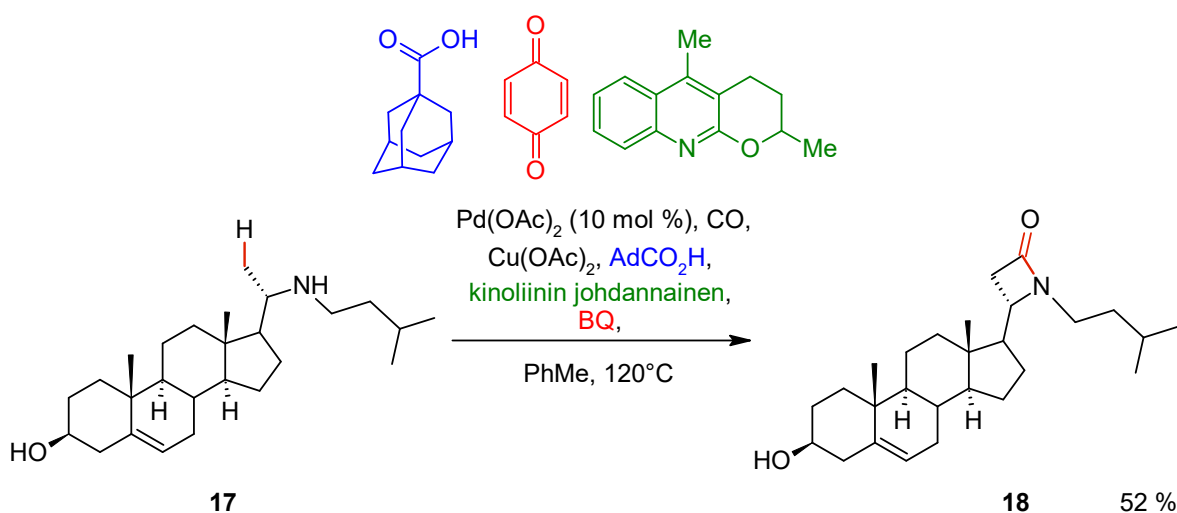
Luontainen C-H-funktionalisaatio tarkoittaa C-H-sidoksen korvaamista funktionaalisella ryhmällä molekyylin reaktiivisimmassa ja saavutettavimmassa kohdassa.¹ Kun reaktiossa tietty kohta molekyylistä reagoi luontaisesti muita nopeammin, paikkaselektiivisyyden ennustaminen onnistuu helpommin. Substraatin reaktiivisin kohta riippuu reaktiomekanismista ja luontainen reaktiivisuus on yhteydessä erilaisiin reaktio-olosuhteisiin. Paikkaselektiivisyyttä pystytään ennustamaan paremmin, kun huomioidaan muun muassa steeriset ja elektroniset esteet ja BDE. C-H-sidosten välillä $\text{sp}^3\text{-C-H}$ -sidoksilla on $\text{sp}^2\text{-C-H}$ -sidoksia pienempi BDE, jolloin niiden funktionalisointi on helpompaa.¹⁵

Luontainen funktionalisaatio tarjoaa perustavanlaatuisen lähestymistavan orgaanisessa kemiassa. Funktionalisaatiotavat, kuten elektrofiiliset aromaattiset

substituutiot, ovat vakiintuneita. Reaktiivisuusmalleja on hyödynnetty ennenkin, mutta vaativien reaktio-olosuhteiden ja menetelmien sijaan on tarve luotettaville, ennustettaville sekä miedommille menetelmille.¹ Lähestymistapana käytetään esimerkiksi katalyyttijärjestelmää, jolla alennetaan aktivaation rajaa ja määritellään uusi potentiaalinen energiapinta, jolloin mahdollistetaan C-H-sidosten erottelu. On myös mahdollista suunnitella uusia reagensseja, joilla reaktiivisuus lisääntyy.¹⁶

Yksi luontaista reaktiivisuutta hyödyntävä C-H-funktionalisointitapa on CMD (concerted metalation-deprotonation). Menetelmä tarjoaa mahdollisuuden elektronirikkaiden heterosyklisten C-H-funktionalisaatioiden regioselektiivisyyden selittämiseen. Aluksi tutkijat löysivät metalli-ligandi-aktivaation teoreettisen perustan, jossa Pd-koordinoitu asetaatti toimi deprotonoivana emäksenä. Mekanismi kyettiin yleistämään. CMD-menetelmässä C-H-sidos katkeaa ja korvautuu siirtymätilan kautta C-metalli-sidoksella. Karboksylaatti- tai karbonaattiemäs deprotonoi substraatin. CMD suosii elektronirikkaampia C-H-aseimia.¹⁷

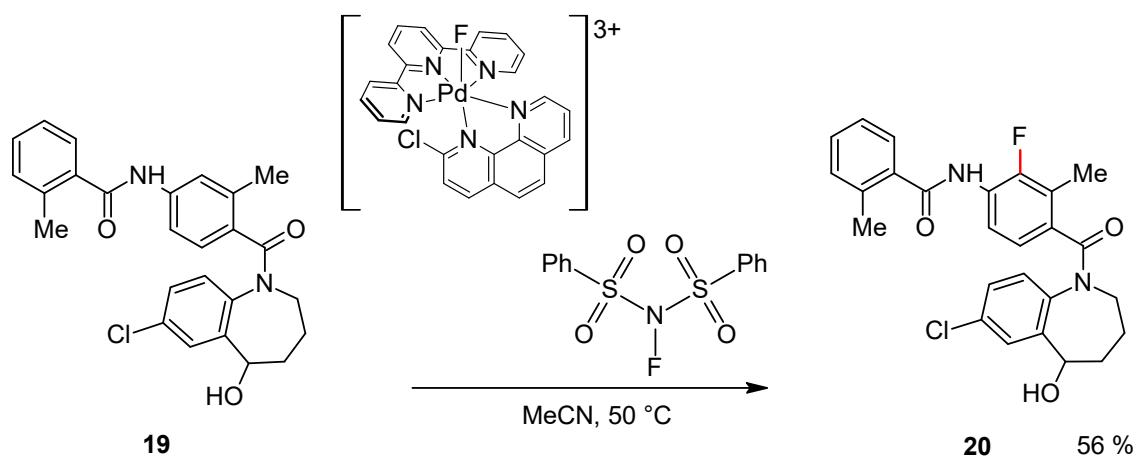
Kaaviossa 9 esitetään Ritterin ja Börgelin raportoima funktionalisaatio, jossa hyödynnettiin CMD-menetelmää. C-H-sidos happamoitui ohjaavan ryhmän koordinaatiolla metalliin, kun kyseessä oli reagenssi tai katalyytti. Palladium katalysoi tällöin β -laktaamin muodostumista sekundaarisista amiineista. Funktionalisointi oli mahdollista amiinikoordinaatiolla palladium (II):iin ennen C-H-metallaatiota. Funktionalisointi tapahtui CMD:n avulla.¹



Kaavio 9: Koordinoiva ohjaava ryhmä mahdollistaa CMD:n¹

Areenien funktionalisointi etäältä sisältää haasteita. *Para*-selektiivisen C-H-funktionalisaation menetelmiä on niukasti ja ne perustuvat pitkälti lähtöaineen luontaisiin ominaisuuksiin. Näin on varsinkin elektrofiilisillä radikaaleilla aromaattisessa substituutiossa. Tutkimuksissa on kuitenkin huomattu radikaalin elektronisen luonteen toimivan merkittävässä roolissa parannettaessa paikkaselektiivisyyttä. Elektrofiilisten radikaalien esiasteita tutkittaessa on havaittu positiivisesti varautuneiden radikaalien johtavan parempaan *para*-selektiivisyyteen.¹⁵

Ritter ja Zhang tutkivat elektrofiilistä aromaattista C-H-fluorausta, josta reaktioyhtälö esitetään kaaviossa 10. Elektrofiilinen Pd(IV)-F-katalyytti reagoi yhdisteen **19** (areenin johdannainen, kaavio 10) kanssa fluoridikytketyssä elektroninsiirtoreaktiossa. Tuotteen **20** (areenin johdannainen, kaavio 10) saanto oli 56 %. Täten kemoselektiivisyys ja substraattialue laajenivat verrattuna ohjattuihin areenin fluorausreaktioihin, joissa käytetään esimerkiksi "selectfluor":a reagenssina. Palladium-katalyytti ei kykene kaikkiin mahdollisiin muutoksiin selektiivisyyden vuoksi. Tutkimuksessa pohdittiin katalyytin uusia mahdollisuuksia yhdessä eksogeenisen hapettimen kanssa.¹⁵

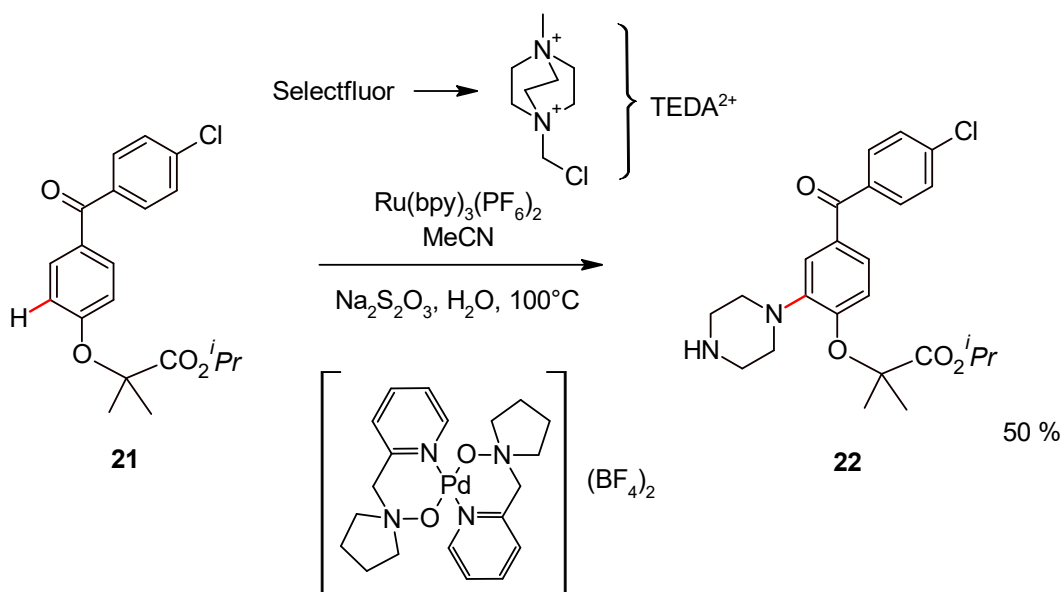


Kaavio 10: Elektrofiilinen aromaattinen fluoraus¹⁵

Kaaviossa 11 Ritter tutkimusryhmineen hyödynsi kaksikationista TEDA²⁺:a (N-(kloorimetyyli)trieteenidiamiini), joka oli tutkimuksessa johdettu "selectfluor":sta reaktiolla fluoribentseeniin, jolloin saatiin aryyli-TEDA-yhdiste. TEDA²⁺ on epätavallisen korkean elektroniaffiniteetin omaava kaksikationinen orgaaninen radikaali. Korkea elektroniaffiniteetti suosii suurta varauksensiirtoa addition

siirtymätilassa. Tämä johtaa aromaattiseen substituutioon hyvällä selektiivisyydellä paikassa, jossa varauksen siirto on suurin. Eri radikaaleja tutkittaessa TEDA²⁺ oli optimaalinen selektiivisen C-N-sidoksen muodostumiselle. Yleensä TEDA²⁺ reagoisi ensisijaisesti para-asemaan. Ritterin tutkimusryhmän tutkimuksessa se estettiin ryhmällä, joka ei voi käydä läpi *ipso*-substituutiota ja havaittiin täydellinen *orto*-selektiivisyys.

Yhdisteen **21** (fenofibraatti, kaavio 11) elektronirikas aromaattinen rengas siis aminoitiin selektiivisesti. Useimmilla substraateilla havaittiin lähes täydellinen konversio Ar-TEDA-yhdisteeksi. Ar-TEDA-yhdiste pelkistettiin natriumtiosulfaattilla, joka muutti TEDA-osan piperatsiiniheterosykliksi. Piperatsiinia käytetään yleisesti lääkkeissä ja materiaaleissa. Monesti, kuten yhdisteen **21** tapauksessa, piperatsiinin saanto tiosulfaattivälitteisen vaiheen jälkeen oli pienempi. Yhdiste **21** muodosti Ar-TEDA-yhdisteen 88 % saannolla, mutta sitä käsiteltiin natriumtiosulfaattilla, jolloin saannoksi saatiin 50 %.¹⁸



Kaavio 11: Yhdisteen **21** elektronirikkaan aromaattisen renkaan selektiivinen aminaatio¹⁸

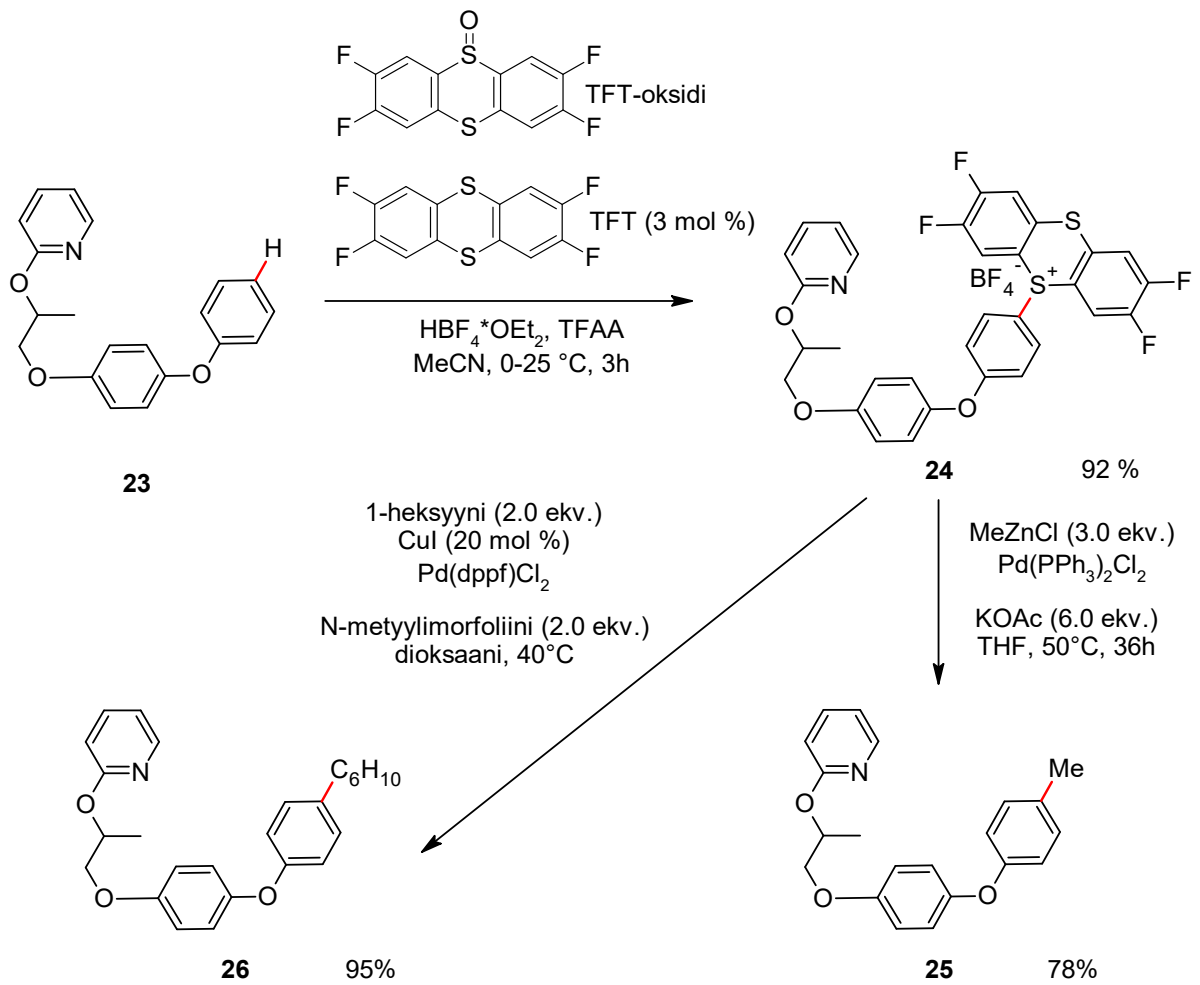
Kaavion 11 lähestymistapaa on laajennettu kaaviossa 12 myös radikaalikationeihin, jotka sisältävät rikkiä.¹⁹ Korkean paikkaselektiivisyyden ja uuden funktionaalisen ryhmän lisäämisen avulla voidaan funktionalisoida edelleen lukuisia monimutkaisia ja pieniä molekyylien johdannaisia, kuten areenin

johdannaisia. Uusi funktionaalinen ryhmä toimii seuraavien funktionalisaatioiden mahdollistajana ilman ohjaavaa ryhmää tai tiettyä substituenttia. Kaaviossa 12 areenin elektronirikkain asema funktionalisoitiin lievemmissä reaktio-olosuhteissa. Se sai aikaan paremman saannon sekä selektiivisyyden.¹⁹

Reaktiossa aluksi oli mukana esimerkiksi hyönteismyrkkinä käytettävä raseeminen yhdiste **23** (pyriproksyfeeni, kaavio 10). Yhdiste **24** (pyriproksyfeenistä johdettu "thiantrenium" suola, kaavio 10) saatiin yhdisteestä **23** *in situ*-menetelmällä TFT-oksidin ja TFT:n avulla. Yhdistettä **24** voitiin edelleen funktionalisoida funktionaalisten ryhmien avulla. TFT-oksidin paikalle saatiin Negishi-reaktiolla metyyliiryhmä 78 % saannolla ja Sonogashira-reaktiolla 1-heksyyini 95 % saannolla.¹⁹

Yhdisteen **23** tilalla voidaan käyttää eri molekyyliä, kuten etyylibentseeniä, joihin voidaan liittää TFT-oksidin. Radikaalikationi reagoi kemoselektiivisesti areenin funktionalisoimiseksi, jolloin saadaan laajasti erilaisia substraatteja. Johdannaisia kyetään funktionalisoida edelleen useiksi eri yhdisteiksi.²⁰

Juuri yhdisteen **24** "thiantrenium"-suolat toimivat elektrofiileinä muun muassa palladiumkatalysoiduissa ristikytkentäreaktioissa. Ne kestävät hyvin nukleofiilejä, kuten tertiäärisiä amiineja reaktioissa, ja niillä on lisääntynyt stabiilius verrattuna esimerkiksi alkyyliryylisuoloihin. Vaikka "thiantrenium" onkin suuri funktionaalinen ryhmä, sen avulla on mahdollista saavuttaa myös steerisesti estyneitä paikkoja. Tämän arveltiin tutkimuksessa johtuvan pitkästä C-S-sidoksesta.²⁰ Yhdiste **24** voitiin kaaviossa 10 nähtyjen funktionalisaatioiden lisäksi esimerkiksi sulfonoida tai fosforyloida.¹⁹



Kaavio 12: Yhdisteestä **23** johdetun "thiantrenium"-suolan *para*-selektiivinen
 funktionalisaatio¹⁹

3. YHTEENVETO

Late stage -funktionalisaatio on orgaanisen kemian hallittu synteettinen strategia, jossa haluttu muunnos monimutkaisessa kemoselektiivisyyttä vaativassa molekyylissä toteutetaan ilman valmiiksi lisättyä funktionaalista ryhmää. LSF on kohtuullisen uusi ja edelleen kehittyvä synteetitapa. Tässä kandidaatintutkielmassa käsiteltiin palladiumkatalysoitua suunnattua ja luontaista C-H-funktionalisaatiota.

Suunnatussa C-H-funktionalisaatiossa selektiivisyys saavutetaan ohjaavien ryhmien ohjauksella tai etäohjauksella ja steeriset sekä elektroniset ominaisuudet huomioimalla. Apuna ohjauksessa voidaan käyttää eri funktionaalisia ryhmiä ja menetelmiä, joilla voidaan löytää uusi lähestymistapa sp^2 - ja sp^3 - keskusten funktionalisointiin. Steeristen vuorovaikutusten ja elektronisten ominaisuuksien avulla pystytään ymmärtämään sekä ennustamaan paikkaselektiivisyyttä. Steerisistä vuorovaikutuksista käsiteltiin muun muassa Pd-katalysoitua templaattivälitteistä arylaatiota yhdisteelle, joka toimii esimerkiksi leukemiaa estävänä alkaloidina.⁷

Luontaisessa C-H-funktionalisaatiossa C-H-sidos korvataan funktionaalisella ryhmällä molekyylin reaktiivisimmassa sekä saavutettavimmassa kohdassa. Tällöin tulee huomioida steeriset ja elektroniset esteet sekä BDE. Kandidaatintutkielmassa käsiteltiin muun muassa areenien etäfunktionalisaatiota kaksikationisen orgaanisen radikaalin TEDA²⁺:n avulla sekä rikkiä sisältävän radikaalin käyttöä seuraavien funktionalisaatioiden mahdollistajana.

LSF:lla on valtava potentiaali menetelmänä. Late stage -funktionalisaation avulla kyetään tuottamaan tehokkaasti, monipuolisesti ja virtaviivaisemmin uusia analogeja. Näitä voidaan hyödyntää esimerkiksi lääkeaineiden valmistuksessa, luonnonainesynteesissä sekä materiaalitieteissä. Haasteena tavassa on edelleen ennustettavuuden ja paikkaselektiivisyyden parantaminen. Uusia lähestymistapoja olisikin hyvä tuottaa lisää.

4. VIITTEET

- ¹ Börgel J. & Ritter, T.; *Chem*, **2020**, 6, 1877-1887
- ² Dominguez-Huerta, A.; *et al. Can. J. Chem.*, **2019**, 97, 67-85
- ³ Wencel-Delord, J. & Glorius, F. *Nat. Chem.*, **2013**, 5, 369-375
- ⁴ Wang, J.; *et al. Nat. Chem.*, **2018**, 10, 866-872
- ⁵ Blakemore, D.C.; *et al. Nat. Chem.*, **2018**, 10, 383-394
- ⁶ Zhang, Z. *et al. Nature*, **2017**, 543, 538-542
- ⁷ Shi, H.; *et al. Nat. Chem.*, **2020**, 12, 399-404
- ⁸ Wang, P.; *et al. Nature*, **2017**, 551, 489-493
- ⁹ Dai, H.-X.; *et al. J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, 7222-7228
- ¹⁰ Topczewski, J.J.; *et al. Nature*, **2016**, 531, 220-224
- ¹¹ Liu, X.-H.; *et al. J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, 139, 888-896
- ¹² Dubost, E.; *et al. J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 6414-6420
- ¹³ Yu, R.P.; *et al. Nature*, **2016**, 529, 195-199
- ¹⁴ Tang, R.; Li, G. & Yu, J.; *Nature*, **2014**, 507, 215-220
- ¹⁵ Zhang, L & Ritter, T.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2022**, 144, 2399-2414
- ¹⁶ Willcox, D.; *et al. Science*, **2016**, 354, 851-857
- ¹⁷ Choi, H.; *et al. Chem. Sci.*, **2016**, 7, 3900-3909
- ¹⁸ Boursalian, G. B.; *et al. Nat. Chem.*, **2016**, 8, 810-815
- ¹⁹ Berger, F.; *et al. Nature*, **2019**, 567, 223-228
- ²⁰ Kafuta, K.; *et al. Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, 59, 1950-1955