

Ketonin syanoointireaktiot

Johannes Kakko

Orgaaninen kemia ja kemiallinen biologia

Turun Yliopisto

26.04.2020

Turun yliopiston laatu järjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

TURUN YLIOPISTO

Kemian laitos

KAKKO, JOHANNES: Ketonin syanointireaktiot

FM-tutkielma, 52s.

Kemia

Huhtikuu 2020

Karboxylyyhdisteiden ja imiinien syanidi-ionin additio–eliminaatioreaktiot (jäljempänä syanointi) ovat muodostuneet keskeiseksi työkaluksi monimutkaisten orgaanisten yhdisteiden synteeseissä. Tutkielman tavoitteena oli löytää tehokas, edullinen ja teollisesti hyödynnettävä syanointimenetelmä ketonien muuntamiseksi niitä vastaaviksi karbonitriileiksi tai silyloiduiksi syanohydriineiksi. Malliyhdisteenä käytettiin 1-tetralonia, jonka ketoryhmään kokeiltiin erilaisia syanointireaktioita.

Syanointireaktioilla 1-tetralonista saadaan valmistettua 1-syanotetraliinia (1-syano-1,2,3,4-tetrahydronaftaleeni), silyloitua syanotetraliinia (1-syano-1-(trimetyylisilyyli)oksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaleeni) tai 1-syano-3,4-dihydronaftaleenia. 1-syanotetraliini voi toimia lähtöaineena esimerkiksi tetrytsoliinin synteeseissä. Tetrytsoliini on aktiivinen lääkeaine (API, active pharmaceutical ingredient), jota käytetään muun muassa allergisen sidekalvotulehduksen hoidossa.

1-tetralonille testattiin kuutta erilaista syanointimenetelmää. Korkein konversio, selektiivisyys ja saanto saatiin syanointimenetelmällä, jossa tuotteena muodostuu silyloitua syanotetraliinia. Tämä syanointimenetelmä on kustannustehokas, sillä siinä valmistetaan kilohinnaltaan kallis trimetyylisilyylisyanidi (TMSCN) in-situ edullisesta trimetyylisilyylikloridista (TMSCl) natriumsyanidin (NaCN) avulla dimetyylisulfoksidin (DMSO) toimiessa liuottimena. Syanointimenetelmää optimoitiin edelleen DoE-kokeita (Design of Experiment) hyödyntämällä. Optimoitu syanointimenetelmä skaalattiin onnistuneesti kiloskaalaan.

Asiasanat: 1-tetraloni, syanointi, syanohydriini

Sisältö

1. Johdanto	1
1.1. Yleistä.....	1
1.2. Syanointi ja syanohydriinin muodostuminen	2
1.2.1. Karbonyyliyhdisteen syanointireaktion tehostaminen	4
1.2.2. TMSCN ja muut syanidi-ionin lähteet	5
1.3. 1-syanotetraliinin synteesi	7
1.3.1. Lähtöaineena 1-tetraloni.....	7
1.3.2. Lähtöaineena sykloheksanoni	9
1.3.3. Lähtöaineena 1-tetralonin kaltainen yhdiste, sekä muut reaktiot.....	11
1.4. Yhteenveto tutkielman tavoitteista	14
2. Materiaalit ja menetelmät.....	14
2.1. Kemikaalit ja menetelmät.....	14
2.2. Reaktioiden valinta.....	15
2.2.1. Liuotinvalinta ja DMSO.....	15
2.3. 1-tetralonille testatut syanointimenetelmät.....	17
2.3.1. Syanointimenetelmä A	18
2.3.2. Syanointimenetelmä B	20
2.3.3. Syanointimenetelmä C	21
2.3.4. Syanointimenetelmä D	21
2.3.5. Syanointimenetelmä E	24
2.3.6. Syanointimenetelmä F.....	26
2.4. Syanointimenetelmä A:n optimointi	26
2.4.1. DoE – Design of Experiment	26
2.4.2. TMSCl:n lisäystavan vaikutus ja reaktion skaalaaminen.....	29
3. Tulokset ja niiden tarkastelu	31
3.1. Syanointimenetelmä A	31

3.2. Syanointimenetelmä A:n optimointi	33
3.2.1. DoE – Design of Experiment	33
3.2.2. Reaktion skaalaaminen.....	36
3.3. Syanointimenetelmä B	41
3.4. Syanointimenetelmä C	42
3.5. Syanointimenetelmä D	42
3.6. Syanointimenetelmä E.....	43
3.7. Syanointimenetelmä F	44
4. Johtopäätökset.....	44
Liitteet	45
Viitteet.....	46

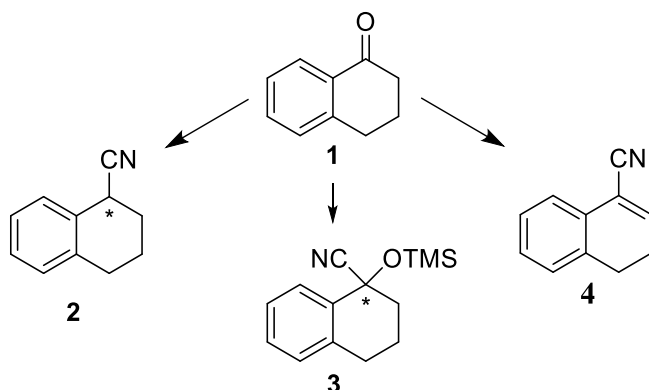
1. Johdanto

1.1. Yleistä

Karbynyyliyhdisteiden ja imiinien syanidi-ionin additio–eliminaatioreaktiot (jäljempänä syanointi) ovat muodostuneet keskeiseksi työkaluksi monimutkaisten orgaanisten yhdisteiden synteesissä¹⁻³. Teollisesti vetysyanidi (HCN) on melko yleisesti käytetty syanidi-ionin lähde^{4,5}. Vetysyanidin ja sen alkalimetallisuolojen, kuten KCN ja NaCN, käyttöön liittyy kuitenkin riskejä niiden välittömän myrkyllisyyden vuoksi¹. Alkalisuolat ovat kiinteitä aineita, mutta HCN on neste, joka kaasuuntuu normaalipaineessa jo 25,6 °C:een⁶ lämpötilassa. Tämän vuoksi reaktioliuoksen pH:lla (tai yleisemmin happamuudella) on iso merkitys reaktiosuorituksen turvallisuuteen. Kaasuuntuneena 270 ppm syanidipitoisuus tappaa ihmisen välittömästi, ja 135 ppm pitoisuus tappaa noin 30 minuutissa⁶. Nämä ovat mg m⁻³-arvoiksi normaalipaineessa 25,6 °C:een lämpötilassa muunnettuna 0,30 g m⁻³ ja 0,15 g m⁻³. Syanidi-ionin lähteenä käytetäänkin usein prekursoriyhdistettä, jossa syanidi on kovalenttisesti sitoutuneena. Tällaisia yhdisteitä ovat esimerkiksi asetonisyanohydrini, trimetyylisilyylisyaniidi (TMSCN), dialkyylisyanofofonaatit ja asyylisyaniidit¹. Näistä yleisin syanidi-ionin lähde on TMSCN⁷.

Tutkielman tavoitteena oli löytää tehokas, edullinen ja teollisesti hyödynnettävä syanointimenetelmä ketonien muuntamiseksi niitä vastaaviksi karbonitriileiksi tai silyloituiksi syanohydrineiksi. Malliyhdisteenä käytettiin 1-tetralonia (α -tetraloni; **1**, kaavio 1), jonka ketoryhmään kokeiltiin erilaisia syanointireaktioita. 1-tetraloni on konjugoitunut ketoni, ja siten melko epäreaktiivinen yhdiste verrattuna esimerkiksi yksinkertaisimpaan ketoniin, asetoniin. Syanointireaktioilla 1-tetralonista saadaan valmistettua 1-syanotetraliinia (1-syano-1,2,3,4-tetrahydronaftaleeni; **2**, kaavio 1), silyloitua syanotetraliinia (1-syano-1-(trimetyylisilyyli)oksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaleeni; **3**, kaavio 1) tai 1-syano-3,4-dihydronaftaleenia (**4**, kaavio 1). 1-syanotetraliini voi toimia lähtöaineena esimerkiksi tetrytsoliinin synteesissä. Tetrytsoliini on aktiivinen lääkeaine (API, active pharmaceutical ingredient), jota käytetään muun muassa allergisen sidekalvotulehduksen hoidossa⁸. Eri prosesseilla voidaan valmistaa 1-syanotetraliinin R- tai S-isomeeria, tai näiden seosta. Esimerkiksi käyttämällä syanoinnissa erästä C₂-symmetristä kiraalista bisoksatsoliini(BOX)-ligandia yhdessä muiden reagenssien kanssa, voidaan 1-syanotetraliinin S-isomeeriä valmistaa 61 % saannolla⁹. Konversion stereoselektiivisyyteen ei tässä tutkielmassa kuitenkaan kiinnitetty huomiota, sillä 1-syanotetraliini käytetään edelleen raseemisen API:n

valmistamiseksi. Toisaalta BOX-ligandien, tai vastaavien, teollinen käyttö ei tule kyseeseen niiden korkean hinnan vuoksi.



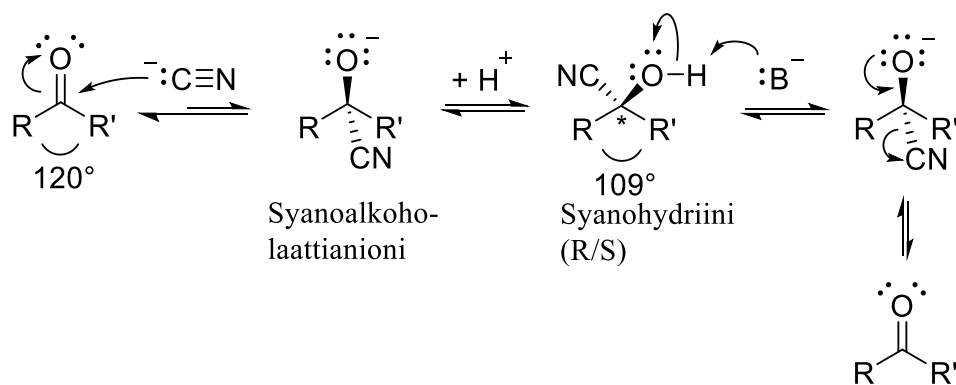
Kaavio 1. 1-tetralonista voidaan valmistaa 1-syanotetraliinia tai silyloitua syanotetraliinia.

1.2. Syanointi ja syanohydriinin muodostuminen

Syanointi on mekanismiltaan nukleofiilinen additio (kaavio 2). Kyseessä on reversiibeli reaktio, jossa nukleofiilina toimiva syanidi-ioni lähestyy elektrofiilinä toimivaa karbonyylihiiltä Bürgin ja Dunitzin määrittelemässä 107° :n kulmassa (BD-kulma). Syanidi-ioni voi lähestyä karbonyylihiiltä kummalta tahansa puolelta kaksoissidostasoa, steeriset tekijät huomioiden, johtaen uuden stereokeskuksen syntyyn. Syanidi-ionin hyökkäyksen seurauksena muodostuu tetraedrinen anioninen intermediaatti, syanoalkoholaattianioni (kaavio 2). Karbonyylihiilen hybridisaatio on muuttunut sp^2 -hybridisoidusta sp^3 -hybridisoiduksi. Hybridisaation muuttuessa karbonyylihiilen substituenttien välinen kulma pienenee. Steeristen tekijöiden kasvu on suurempi ketoneilla kuin aldehydeillä, koska ketoneilla on aina läsnä kaksi alkyylisubstituenttia verrattuna aldehydin yhteen alkyylisubstituenttiin ja alkyylisubstituenttia pienempään vetyyn. Tämä selittää osaltaan, miksi syanidi-ionin additioreaktion tasapainovakion arvo on pienempi ketoneilla kuin vastaavilla aldehydeillä.¹⁰ Vesiliuoksessa syanointi on pH-riippuvainen reaktio. Esimerkiksi HCN:n pK_a -arvo on 9,4¹¹. pH:n ollessa 9,4, tai sen alle, HCN esiintyy pääosin neutraalissa muodossaan. pH:n ollessa yli 9,4 HCN dissosioituu ja syanidi-ioni toimii aktiivisempänä nukleofiilinä. Syanidi-ioni voi toimia myös emäksenä nukleofiilinä toimimisen sijaan, sillä nukleofiilin ja emäksen määritelmät ovat samat. Käytössä olevat reagenssit ja olosuhteet määräävät syanidi-ionin roolin.

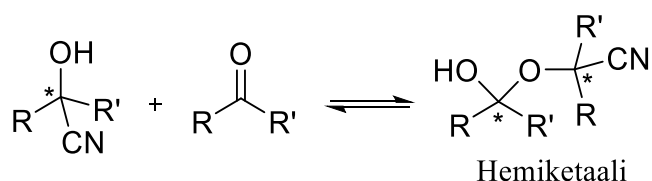
Syanoalkoholaattianionin negatiivisesti varautunut happi voi protonoitua tai hapen elektronipari voi palautua kaksoissidokseksi, jolloin nitrili toimii poistuvana ryhmänä

(kaavio 2). Nitriiliryhmä on hyvä lähtevä ryhmä ja syanoalkoholaattianionin muodostumisen tasapaino onkin yleensä voimakkaasti lähtöaineiden puolella.¹² Reaktio on siis reversiibeli nukleofiilisen addition määritelmän mukaisesti. Protonoituaan syanoalkoholaattianioni muodostaa syanohydriinin (kaavio 2). Syanohydriinissä on kaksi funktionaalista ryhmää, nitriiliryhmä ja hydroksiryhmä^{1,10}. Syanohydriinit ovat monikäyttöisiä yhdisteitä. Hydroksiryhmä voi toimia esimerkiksi nukleofiilinä tai nitriiliryhmä on mahdollista muuntaa toiseksi funktionaaliseksi ryhmäksi, kuten α -hydroksiesteriksi, α -hydroksialdehydiksi, β -aminoalkoholiksi, N-metyyli- β -aminoalkoholiksi, N-alkyyli- β -aminoalkoholiksi tai β -hydroksiamidiksi.⁵ Syanohydriini on melko pysymätön yhdiste. Esimerkiksi vesi on riittävän vahva emäs deprotonoimaan syanohydriinin hydroksiryhmän, jolloin alkuperäinen karbonyyliryhmä palautuu nitriiliryhmän poistuessa.¹⁰ Liian happamissa olosuhteissa syanohydriini voi reagoida α -hydroksihapoksi⁵, toisaalta liian emäksiset olosuhteet suosivat syanohydriinin muodostumisen käänteisreaktiota (kaavio 2).



Kaavio 2. Syanohydriinin muodostuminen ja sen käänteisreaktio.

Lapworth ja Manske ovat määrittäneet syanohydriinien dissosiaatiovakioiden arvoja tarkastelemalla syanohydriinien dissosiaatiota karbonyyliyhdisteeksi ja vetysyanidiksi. Esimerkiksi 1-tetralonista valmistetun syanohydriinin dissosiaatiovakion arvo 96 % etanolissa 20 °C:ssa on $K_d = 806,0 \cdot 10^2 \text{ mol l}^{-1}$, eli proottisessa liuotuksessa tasapaino on voimakkaasti ketonin puolella.^{13,14} Suuren dissosiaatiovakion arvon omaavat syanohydriinit voivat muodostaa miedosti happamissa olosuhteissa hemiketaalia merkittävässä määrin (kaavio 3).²

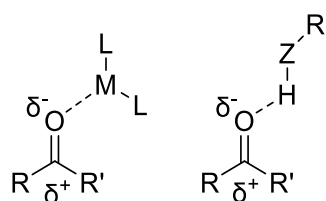


Kaavio 3. Hemiketaalin muodostuminen ja rakenne.

1.2.1. Karbonyyliyhdisteen syanointireaktion tehostaminen

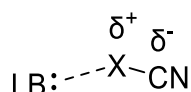
Syanointireaktiota voidaan tehostaa kolmella tavalla: 1) alentamalla elektrofiilinä toimivan karbonyylihiilen elektronitiheyttä, 2) tehostamalla syanidi-ionin nukleofiilisyyttä tai 3) molemmilla tavoilla samanaikaisesti.¹

Karbonyylihiilen elektronitiheys laskee, kun sen viereinen karbonyylihappi on koordinoituneena metalliin (Lewisin happo) tai karbonyylihappi on vetysitoutunut (kuva 1).¹ Lewisin happoina toimivat esimerkiksi LiCl^1 , FeCl_3^1 ja NaI^{15} .



Kuva 1. Karbonyylihiilen elektronitiheyden alentaminen. M = metalli, L = ligandi, Z = N tai O.

Syanidi-ionin nukleofiilisyyttä tehostetaan yleensä käyttämällä Lewisin emästä. Kuvassa 2 Lewisin emäs heikentää vetysyanidinin vedyn ja nitriliryhmän välistä sidosta tehden syanidi-ionista tehokkaamman nukleofiilin.¹ Lewisin emäksenä toimivat esimerkiksi pyridiini¹⁵ ja 1,8-diatsabisykloundek-7-eeniä (DBU)¹. Myös kruunueettereillä voidaan tehostaa syanidi-ionin nukleofiilisyyttä. Esimerkiksi kruunueetteri 18-kruunu-6 pystyy kompleksoimaan KCN:n kaliumionin, jolloin syanidi-ioni toimii tehokkaammin nukleofiilinä.¹⁶



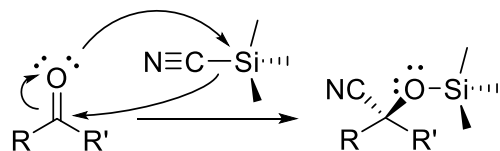
Kuva 2. Syanidi-ionin nukleofiilisyyden tehostaminen. X = H, COR tai R_3Si .

Samanaikainen syanointireaktion tehostaminen saavutetaan, kun reaktiossa käytetään sekä Lewisin happoa että emästä.¹

1.2.2. TMSCN ja muut syanidi-ionin lähteet

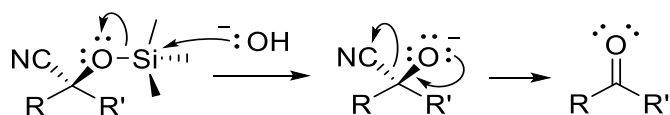
Kun syanidi-ionin lähteenä käytetään asyyllisyanideja, syanoformaatteja, tai syanofosfaatteja, voidaan karbonyyliyhdisteistä valmistaa suojattuja syanohydrinejä nukleofiilisen katalyytin läsnä ollessa. Silyylisyanideilla voidaan valmistaa suojattuja syanohydrinejä ilman nukleofiilistä katalyyttiä. Suojatussa syanohydrinissä on karbonyylihiilessä kiinni ntriiliryhmän lisäksi suojaryhmällä varustettu happi. Suojaryhmän kiinnittyminen tekee syanohydrinin muodostumisesta irreversiibelin reaktion. Näin ollen syanointimenetelmä on käyttökelpoinen myös karbonyyliyhdisteille, joilla syanohydrinin muodostumisen tasapaino on voimakkaasti ketonin puolella.⁷

Yleisesti käytetty syanidi-ionin lähde on trimetyylisilyylisyanidi TMSCN^{3,7}. Muita karbonyyliyhdisteille käytettyjä silyylisyanideja ovat esimerkiksi *tert*-butyylidimetyylisilyylisyanidi (TBDMSCN) ja *tert*-butyylidifenyyllisilyylisyanidi (TBDPSCN)¹⁶. Silyylisyanidit suojaavat karbonyylihapen samanaikaisesti, kun syanidi-ionin nukleofiilinen hyökkäys karbonyylihiileen tapahtuu. Irreversiibelin reaktion tuotteena syntyy silyloitua syanohydriniä.^{17,18} TMSCN on reaktiivisin silyylisyanidi, mutta toisaalta esimerkiksi TBDPSCN:n steerisempi silyylisuoja suojaa silyloitua syanohydriniä paremmin hydrolyysiltä⁷. Esimerkiksi steerisesti estyneet karbonyyliyhdisteet siis reagoivat todennäköisimmin TBDPSCN:a vähemmän steerisen eli reaktiivisemmän TMSCN:n kanssa. TMSCN on tasapainossa isosyanidi-isomeerin (TMSNC) kanssa^{19,20}. Yleensä kuitenkin TMSCN-muoto on vallitseva (>98%)⁷. Bither *et al.* havaitsivat TMSCN:n olevan vallitseva huoneenlämpötilassa, mutta lämpötilan noustessa TMSNC:n osuuden kasvavan¹⁹. Isosyanidin läsnäolo voi selittää esimerkiksi silylointireaktion tuottamia yllättäviä tuotteita⁷. Proottisissa liuotimissa TMSCN hajoaa muodostaen HCN:a²¹.



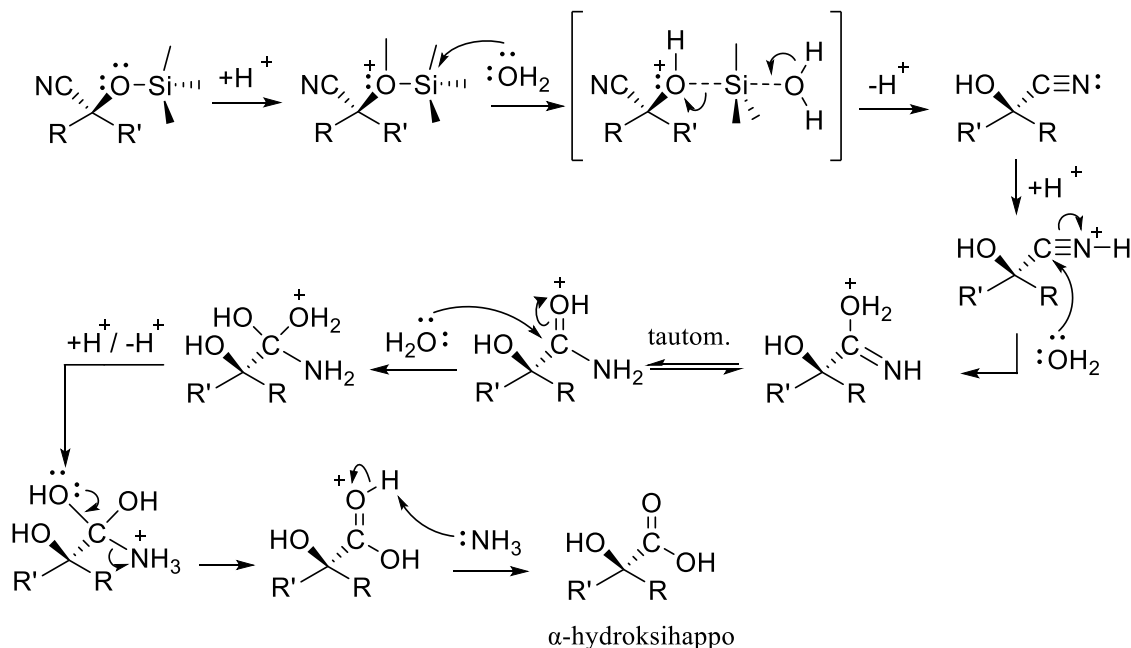
Kaavio 4. Karbonyyliyhdisteen ja TMSCN:n välinen reaktio.

Karbonyyliyhdisteen ja TMSCN:n välisen reaktion seurauksena muodostunut silyloitu syanohydrini on vesiliuoksessa pysymätön yhdiste^{17,22}. Emäksisissä olosuhteissa silyloitu syanohydrini palautuu ketoniksi²³ (kaavio 5).



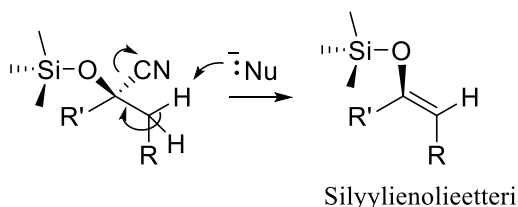
Kaavio 5. Silyloitu syanohydrini hajoaa emäksisissä olosuhteissa.

Happokatalyyttinen hydrolyysi tuottaa silyloidusta syanohydrinistä ensisijaisesti syanohydriniä^{5,23}, joka voi reagoida edelleen happokatalyyttisesti α -hydroksihapoksi⁵ (kaavio 6).



Kaavio 6. Happokatalyyttinen hydrolyysi ja α -hydroksihapon muodostuminen.

Aproottisissa liuottimissa silyloitu syanohydrini on stabiili yhdiste²². Aproottisissa liuottimissa voidaan esimerkiksi deprotonoida α -vety, jolloin silyloidusta syanohydrinistä muodostuu vastaava silyylienieteri nitrilin toimiessa poistuvana ryhmänä (kaavio 7)¹².



Kaavio 7. Silyylienieterin muodostuminen.

TMSCN:n additioreaktiossa käytetään yleensä katalyyttiä, sillä ilman sitä karbonyliyhdisteet eivät reagoi tai reagoisivat hitaasti silyloiduksi syanohydriniksi¹. On

myös syanoointimenetelmiä, jotka eivät tarvitse katalyyttiä²⁴. TMSCN:n additiota karbonyyliyhdisteeseen on katalysoitu käyttämällä Lewisin happokatalyyttinä esimerkiksi seuraavia yhdisteitä: AuCl_3^1 , LiCl^1 , $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3^1$, FeCl_3^1 , $\text{ZnI}_2^{1,22,23}$ ja NaI^{15} . Lewisin emäskatalyyttinä on käytetty esimerkiksi pyridiiniä¹⁵ tai DBU:ta¹. Myös nukleofiilinen katalyytti edesauttaa TMSCN:n ja karbonyyliyhdisteen välistä reaktiota^{16-18,24}. Nukleofiilinen katalyytti reagoi TMSCN:n kanssa vapauttaen syanidi-ionin, joka reagoi karbonyyliyhdisteen kanssa, jonka jälkeen karbonyylihappi silyloituu. Nukleofiilinen katalyytti voi myös hyökätä suoraan karbonyyliyhdisteeseen tuottaen intermediaatin, joka silyloituu.^{17,18} Nukleofiilisinä katalyytteinä on käytetty esimerkiksi karbonaatteja ja fosfaatteja²⁴. Nukleofiilisen katalyytin toimintaa voidaan selittää myös esimerkiksi autokatalyysin tai kompleksinmuodostumisen avulla²⁴. Lämmityksen on myös havaittu katalysoivan TMSCN:n additiota karbonyyliyhdisteisiin^{7,18,22}.

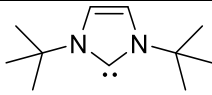
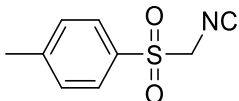
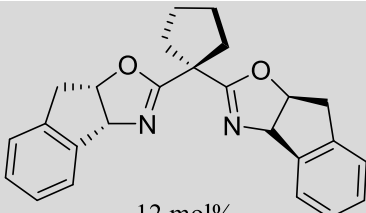
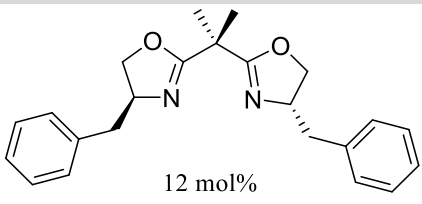
Vaikka TMSCN on yleinen syanidi-ionin lähde, on se kuitenkin melko kallis kemikaali¹² teollisessa mittakaavassa. TMSCN:n kilohinta on noin 100–200 €²⁵. TMSCN:a on mahdollista valmistaa in situ esimerkiksi trimetyylisilylikloridista (TMSCl) ja natrium- tai kaliumsyanidista^{12,15,26,27}. Duboudin *et al.* valmistavat ensin samassa reaktioastiassa TMSCN:a, joka reagoi lisättävän karbonyyliyhdisteen kanssa¹⁵. Cabirol *et al.*¹², sekä Rasmussenin ja Heilmannin²⁶ kehittämät syanoointimenetelmät perustuvat tasapainoon, jossa syanidi-ioni ensin hyökkää karbonyyliyhdisteeseen. Muodostunut syanoalkoholaattianioni reagoi joko TMSCN:n tai TMSCl:n kanssa tuottaen silyloitua syanohydriiniä. TMSCN:n in situ-valmistamisen etuna on sen edullisuus, sillä TMSCl:n kilohinta on 5–20 € ja alkalisyanidien kilohinta on 4–10 €²⁵.

1.3. 1-syanotetraliinin synteesi

Seuraavissa kappaleissa esitetään erilaisia syanoointimenetelmiä, joilla 1-tetralonista on valmistettu 1-syanotetraliinia, silyloitua syanoitetraliinia, tai näiden johdoksia. Taulukko 1 listaa syanoointimenetelmiä, joissa lähtöaineena on ollut 1-tetraloni. Taulukko 2 listaa syanoointimenetelmiä, joissa lähtöaineena on ollut sykloheksanoni. Taulukko 3 listaa syanoointimenetelmiä, joissa lähtöaineena on ollut 1-tetralonin kaltainen yhdiste, sekä muita 1-tetralonille mahdollisesti sopivia reaktioita. Taulukoituna on reaktioissa käytetyt lähtöaineet, reagenssit ja reaktio-olosuhteet, sekä lopputuotteet.

1.3.1. Lähtöaineena 1-tetraloni

Taulukko 1. Erilaisia syanoointireaktioita käyttäen lähtöaineena 1-tetralonia. Saannon yhteydessä on mainittu isomeerien suhde, mikäli mahdollista. # = rivin tunniste.

# viite	Lähtöaine	Reagenssit ja reaktio-olosuhteet	Tuote	Saanto
a ²⁸	1	 0,5 mol% 1,1 eq TMSCN → DMF, 2 h, hl, N ₂	3	83 % (R/S)
b ²⁹	1	1,1 eq TMSCN → ZnI ₂ (kat.), N ₂	3	95 % (R/S)
c ³⁰	1	 3 eq KOtBu 5 eq → HMPT, 21 h, hl	2	47 % (R/S)
d ⁹	1	 12 mol% 3 eq TMSCN 1,5 eq F-N(SO ₂ Ph) ₂ → 10 mol% Cu(OAc), bentseeni, 10 h, hl, N ₂	2	48 % (92 % S)
e ⁹	1	 12 mol% 3 eq TMSCN 1,5 eq F-N(SO ₂ Ph) ₂ → 10 mol% Cu(OAc), bentseeni, 10 h, hl, N ₂	2	61 % (86 % S)
f ³¹	1	1,1 eq AlCl ₃ ^a , 2 eq NaCN ^a → 0,03 eq TBAB ^a , nitrobentseeni, 6 h, 90 °C, N ₂	4	89 %

DMF = dimetyyliformamidi, HMPT = tris(dimetyyliamino)fosfiini, KOtBu = kalium-tert-butoksidi, TBAB = tetrabutyyliammoniumbromidi, hl = huoneenlämpötila, eq = moolisuhde lähtöaineeseen, kat. =

katalyyttinen määrä, ^a = Davidsonin patentin³¹ mukaan näiden yhdisteiden tilalla voidaan käyttää myös muita vastaavanlaisia yhdisteitä.

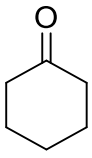
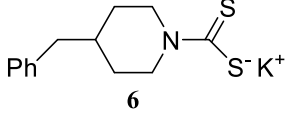
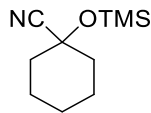
Taulukon 1 syanoointimenetelmissä yleisin syanidi-ionin lähde on TMSCN. Syanoointimenetelmää c lukuun ottamatta kaikki synteesit on suoritettu typen alla, eli reaktiot saattavat olla herkkiä esimerkiksi ilmankosteudelle. Taulukon 1 kahdella ensimmäisellä syanoointimenetelmällä a ja b saadaan tuotteena silyloitua syanotetraliinia. Näistä syanoointimenetelmistä korkeimman saannon (95 %) tuottaa Evans *et al.* kehittämä syanoointimenetelmä²⁹ b. Taulukon 1 syanoointimenetelmillä c, d ja e saadaan tuotteena 1-syanotetraliinia. Näistä syanoointimenetelmistä korkein saanto (61 %) saavutetaan syanoointimenetelmällä e. Taulukon 1 muista syanoointimenetelmistä poiketen Davidsonin patentin³¹ mukaisella syanoointimenetelmällä f saadaan tuotteena 1-syano-3,4-dihydronaftaleenia. Patentissa mainitaan, että katalyyttinen määrä vettä tai HCl:a nopeuttaa reaktiota ja kasvattaa saantoa. Katalyyttinen määrä voi olla peräisin esimerkiksi reagensseista, joita ei ole erikseen kuivattu. Koska kyseessä on patentti, käsittävät reaktiossa käytettävät reagenssit ja liuotin melko laajan skaalan vastaavia yhdisteitä.

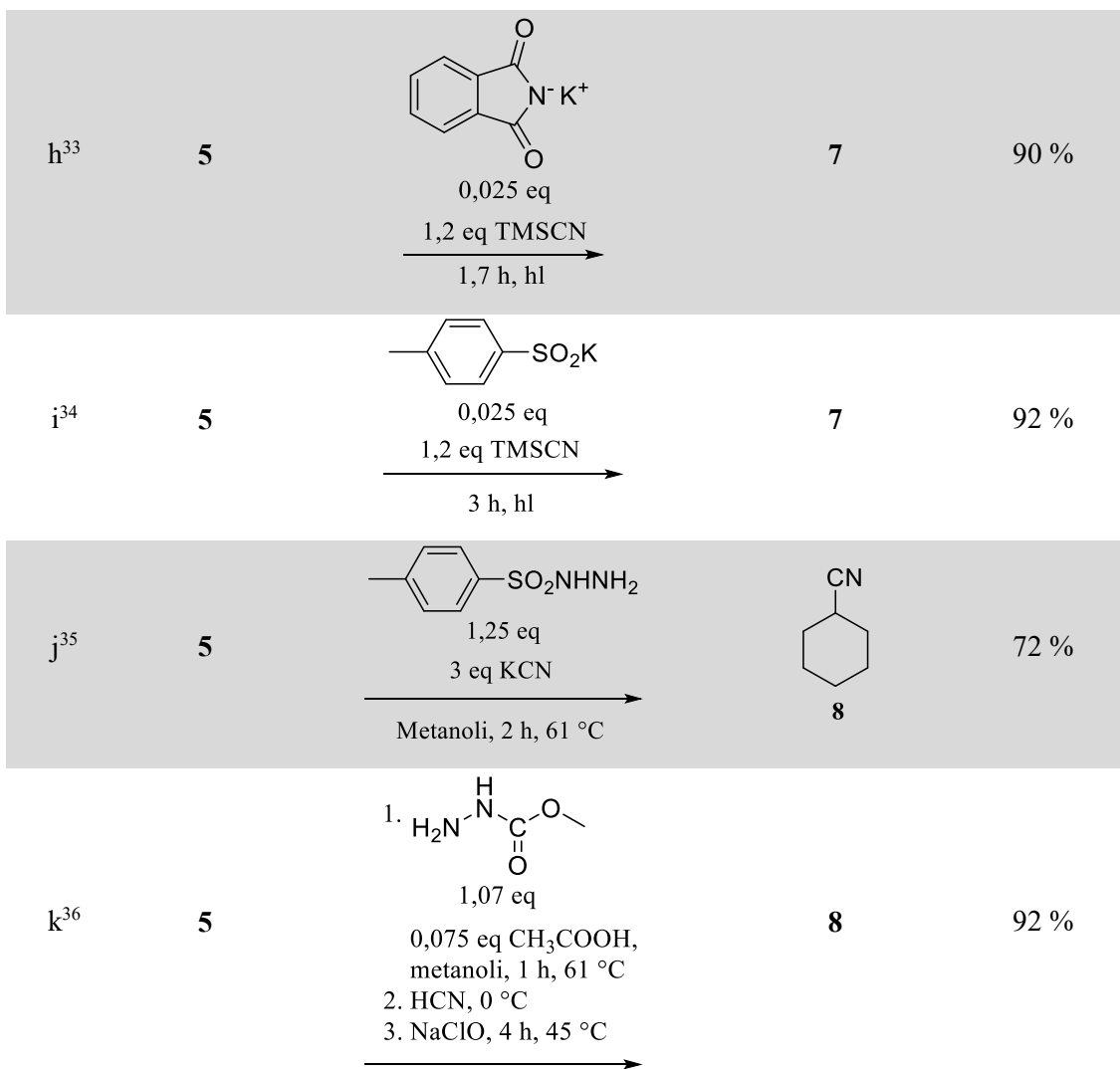
Zhang *et al.* kehittämässä syanoointimenetelmissä⁹ d ja e on käytetty suurikokoisia BOX-ligandeja syanoointireaktion enantioselektiivisyyden parantamiseksi.

Syanoointimenetelmät a, b, c ja f ovat reagenssien osalta yksinkertaisimmat. Syanoointimenetelmissä a ja f on käytetty liuotinta, joka saattaa heikentää hedelmällisyyttä³², joten syanoointimenetelmät b ja c erottuvat edukseen. Toisaalta syanoointimenetelmässä f syanidi-ionin lähteenä on käytetty NaCN:a tehden syanoointimenetelmästä mielenkiintoisen vaihtoehdon, mikäli liuottimena käytetyn nitrobenseenin voisi korvata toisella aproottisella liuottimella.

1.3.2. Lähtöaineena sykloheksanoni

Taulukko 2. Erilaisia syanoointireaktioita käyttäen lähtöaineena sykloheksanonia. # = rivin tunniste.

# viite	Lähtöaine	Reagenssit ja reaktio-olosuhteet	Tuote	Saanto
g ³		 6 0,02 eq 1,2 eq TMSCN 2 h, hl	 7	97 %



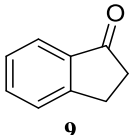
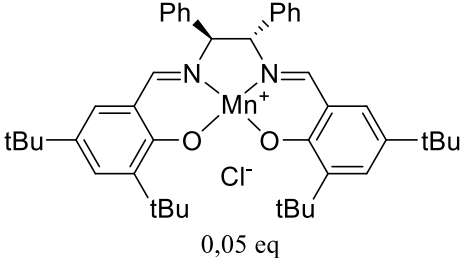
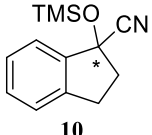
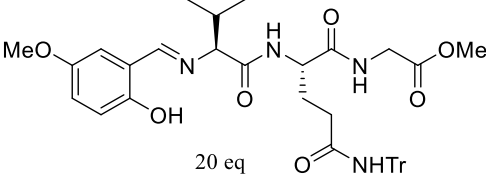
hl = huoneenlämpötilä, eq = ekvivalenttimäärä.

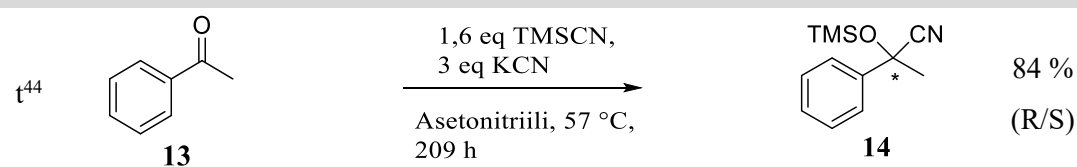
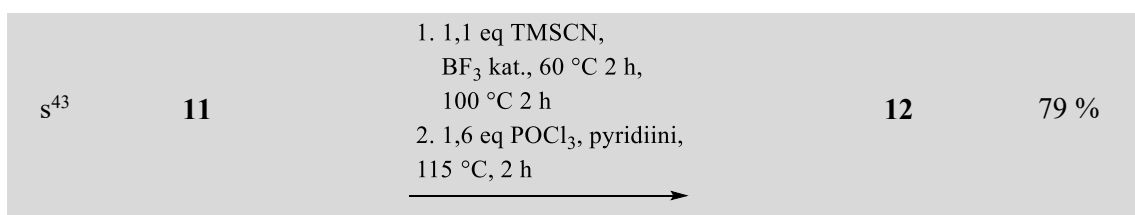
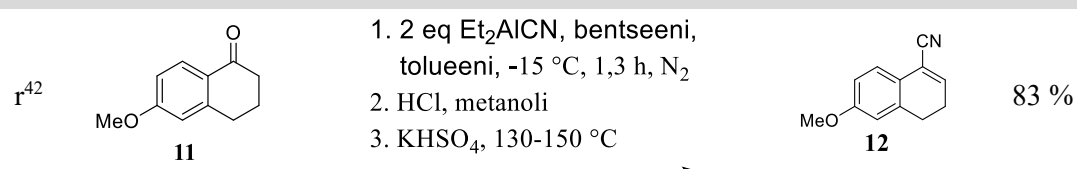
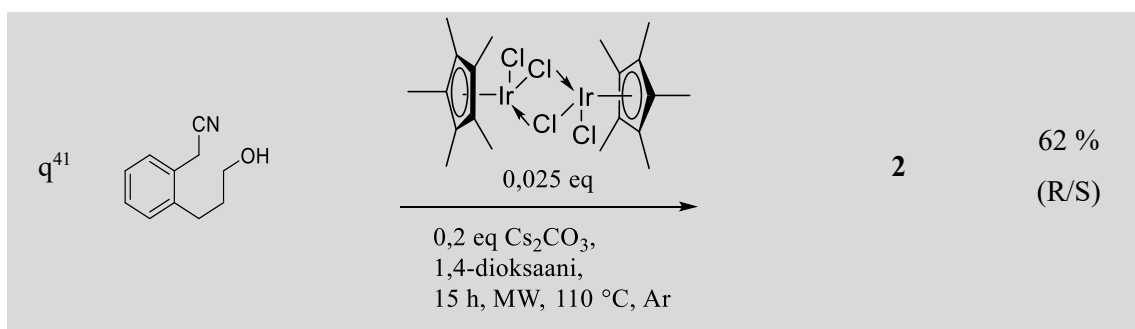
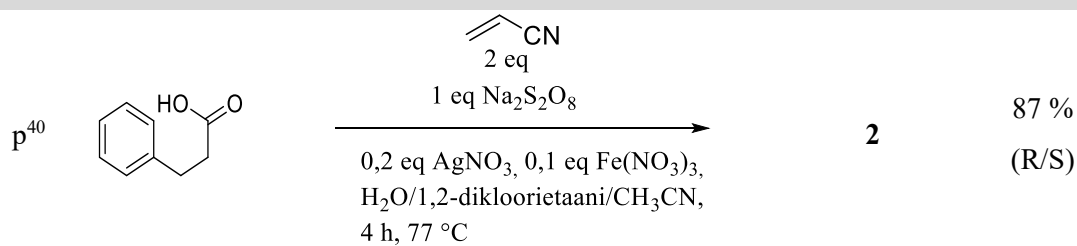
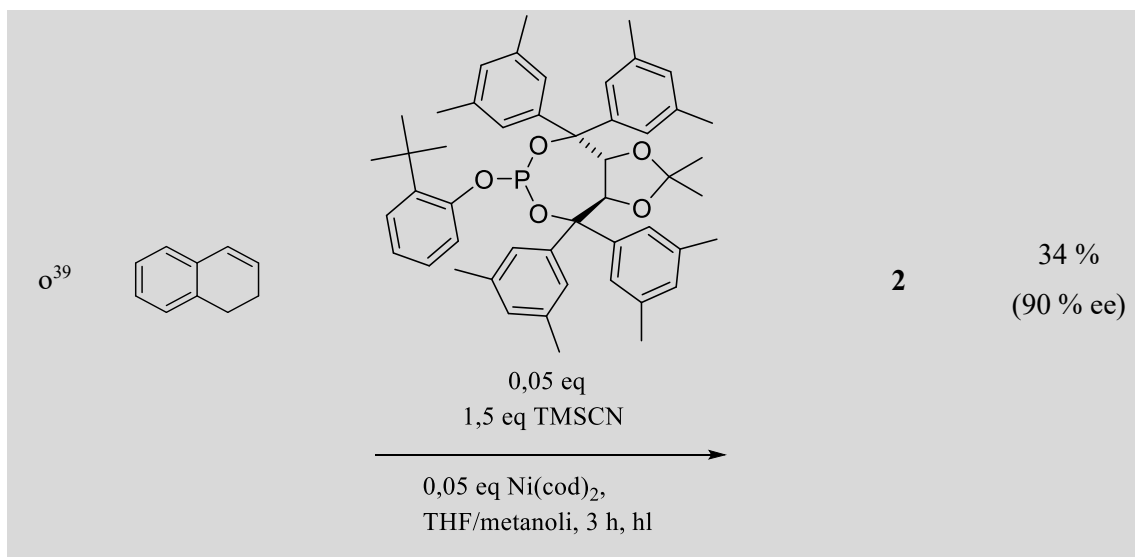
Taulukon 2 syanoointimenetelmissä lähtöaineena käytetty sykloheksanoni (**5**) muistuttaa syklisenä ketonina 1-tetralonin (**1**) rakennetta, mutta sykloheksanonilla ei kuitenkaan esiinny konjugaatiota tehden siitä 1-tetralonia reaktiivisemmän ketonin. Taulukon 2 syanoointimenetelmät eivät siis välttämättä toimi 1-tetralonin syanoinnissa käytetyn lähtöaineen erilaisen reaktiivisuuden takia. Taulukon 2 syanoointimenetelmissä yleisin syanidi-ionin lähde on TMSCN. Mitään taulukon 2 synteeseistä ei ole suoritettu typen alla, eli syanoointimenetelmät eivät ole kovin herkkiä esimerkiksi ilmankosteudelle. Kolme ensimmäistä syanoointimenetelmää g,h ja i tuottavat sykloheksanonista silyloitua sykloheksaanikarbonitriiliä (**7**). Näistä syanoointimenetelmistä syanoointimenetelmällä g on saatu korkein saanto (97 %). Taulukon 2 kaksi viimeistä syanoointimenetelmää j ja k tuottavat sykloheksanonista sykloheksaanikarbonitriiliä (**8**). Näistä jälkimmäisellä syanoointimenetelmällä k on saavutettu korkein saanto (92 %). Syanoointimenetelmä j ei todennäköisesti sovellu aromaattisille yhdisteille kehittäjiensä Jiricny *et al.* mukaan³⁵.

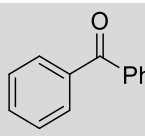
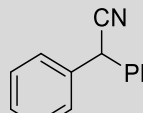
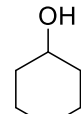
Taulukon 2 syanointimenetelmissä g, h ja j ei käytetä liuotinta. Syanointimenetelmät erottuvat edukseen, sillä liuottimen puuttuminen alentaa syanointimenetelmän kemikaalikustannuksia. Toisaalta syanointimenetelmissä j ja k on käytetty TMSCN:a edullisempia syanidi-ionin lähteitä KCN:a²⁵ ja HCN:a. HCN tulisi kuitenkin korvata toisella syanidi-ionin lähteellä, kuten johdannossa mainittiin.

1.3.3. Lähtöaineena 1-tetralonin kaltainen yhdiste, sekä muut reaktiot

Taulukko 3. Erilaisia syanointireaktioita, joissa lähtöaineena on ollut rakenteeltaan 1-tetralonin kaltainen yhdiste. # = rivin tunniste. Saannon yhteydessä on mainittu isomeerien suhde, mikäli mahdollista.

# viite	Lähtöaine	Reagenssit ja reaktio-olosuhteet	Tuote	Saanto
l ³⁷		 0,05 eq 1,5 eq TMSCN		56 % (58 % ee)
m ¹²	9	1,5 eq TMSCl, 2 eq NaCN, DMSO/heksaani, 5 min, 60 °C, N ₂	10	84 % (R/S)
n ³⁸	9	 20 eq 2 eq TMSCN 20 eq Al(OiPr) ₃	10	87 % (88 % S)
		3 Å molekyyliculajauhetta, metanoli/tolueeni, 48 h, -78 °C		



u ²⁶	13	$\xrightarrow[1,5 \text{ eq TMSCl, } 3 \text{ eq KCN, } 8,5 \text{ eq Zn(CN)}_2]{\text{Asetonitriili, } 57 \text{ }^\circ\text{C, } 30 \text{ h, N}_2}$	14	93 % (R/S)
v ³³	13	$\xrightarrow[2 \text{ h, hl}]{0,025 \text{ eq } \mathbf{10}, 1,2 \text{ eq TMSCN}}$	14	65 % (R/S)
w ³⁴	13	$\xrightarrow[5 \text{ h, hl}]{0,025 \text{ eq } \mathbf{11}, 1,2 \text{ eq TMSCN}}$	14	68 % (R/S)
x ¹⁵	13	$\xrightarrow[0,19 \text{ eq NaI, } 0,28 \text{ eq pyridiini, } \text{asetonitriili, hl, } 2 \text{ h, N}_2]{1,1 \text{ eq TMSCl, } 1,1 \text{ eq KCN}}$	14	70 % (R/S)
y ³	 15	$\xrightarrow[4 \text{ h, hl}]{0,02 \text{ eq } \mathbf{6}, 1,2 \text{ eq TMSCN}}$		75 %
z ²⁷		$\xrightarrow[\text{NaI (kat.), } \text{asetonitriili/DMF, } 60\text{-}65 \text{ }^\circ\text{C, } 8 \text{ h, Ar}]{2 \text{ eq TMSCl, } 2 \text{ eq NaCN}}$	8	16 %

ee = enantioylimäärä, hl = huoneenlämpötilä, eq = ekvivalenttimäärä, kat. = katalyyttinen määrä, Ph = fenyylisubstituentti, tBu = tert-butyylisubstituentti, DCM = dikloorimetaani, DMSO = dimetyylisulfoksidi, THF = tetrahydrofuraani.

Taulukon 3 lähtöaineista 1-indanoni (**9**) ja 6-metoksi-1-tetraloni (**11**) ovat rakenteeltaan lähinnä 1-tetralonia. Syanointimenetelmät, joissa **9** ja **11** ovat lähtöaineena, voisivat siis todennäköisesti soveltua myös 1-tetralonille. Lähtöaineista asetofenoni (**13**) on yhtä konjugoitunut kuin 1-tetraloni, mutta **13** on kuitenkin asyklinen ketoni, joten se on 1-tetralonia reaktiivisempi vähemmän steerisesti estyneenä. Syanointimenetelmät, joissa **13** on lähtöaineena, eivät välttämättä siis toimi 1-tetralonille. Lähtöaineista asyklinen ketoni bentsofenoni (**15**) on 1-tetralonia voimakkaammin konjugoitunut, eli 1-tetralonia epäreaktiivisempi ketoni.

Taulukon 3 syanointimenetelmissä yleisin syanidi-ionin lähde on TMSCN. Syanointimenetelmät l, n ja o käyttävät monimutkaisia ligandeja syanointireaktion enantioselektiivisyyden parantamiseksi. Syanointimenetelmissä p ja q reaktio-olosuhteet ovat monimutkaiset tai reagenssit ovat kalliita.

Syanointimenetelmissä m, u, x, z on käytetty TMSCN:a edullisempia syanidi-ionin lähteitä NaCN:a²⁵ ja KCN:a²⁵, joten nämä syanointimenetelmät erottuvat edukseen. Lisäksi syanointimenetelmissä m, u ja x TMSCN muodostetaan edullisesti in-situ. TMSCN muodostaa 1-tetralonista todennäköisesti silyloitua syanotetraliinia, kuten kappaleessa 1.2.2. todettiin, vaikka silyloidun syanotetraliinin muodostumisen tasapaino onkin voimakkaasti ketonin puolella.

1.4. Yhteenvedo tutkielman tavoitteista

Tutkielman tavoitteena oli löytää uusi, mahdollisimman edullinen, sekä yksinkertainen ja tehokas tapa valmistaa 1-tetralonista silyloitua syanotetraliinia tai 1-syanotetraliinia. 1-tetralonille päätettiin testata taulukosta 1 syanointimenetelmää f, taulukosta 2 syanointimenetelmää k ja taulukosta 3 syanointimenetelmiä m,x ja z. Lisäksi taulukoiden ulkopuolelta testattiin yhtä syanointimenetelmää. Syanointimenetelmien valintaa on perusteltu kappaleessa 2.3.

Lupaavinta taulukon 3 syanointimenetelmään m perustuvaa syanointimenetelmää A (ks. kappale 2.3., taulukko 5) optimoitiin edelleen DoE-kokeita (Design of Experiment) hyödyntämällä. Optimoitu syanointimenetelmä A skaalattiin kilomittakaavaan. Kokeellinen työ tehtiin yhteistyössä Seqensin (PCAS Finland Oy) kanssa.

2. Materiaalit ja menetelmät

2.1. Kemikaalit ja menetelmät

Käytetyt kemikaalit olivat Sigma-Aldrichilta ja ne käytettiin sellaisenaan synteeseissä. Astioita tai kemikaaleja ei erikseen kuivattu. Kaikki reaktiot suoritettiin vetokaapissa typpivirtauksen alla. Typen poistovirtaus kulki NaOH-liuoksen läpi mahdollisen vapautuvan syanidikaasun sitomiseksi. Suljettuun reaktiosysteemiin oli myös kytketty jäähdyttävä. Lisäksi käytössä oli henkilökohtainen syanidihälytín Dräger Pac 7000. Varotoimenpiteenä kaasunaamaria säilytettiin vetokaapin lähellä. pH määritettiin pH-paperilla. Reaktio seurannassa ja tuotteiden karakterisoinnissa käytettiin kaasukromatografiaa (Agilent, GC-FID), ohutkerroskromatografiaa (TLC) ja NMR-spektrometriaa (Bruker 300 MHz). Reaktio-olosuhteiden optimoinnissa käytettiin MODDETM-ohjelmistoa. Optimointikokeet suoritettiin EasyMax 102-laitteistolla. Työssä oli kiinnitettävä erityistä huomiota työturvallisuuteen, sillä käsitellyt syanidit on luokiteltu välitöntä myrkyllisyyttä aiheuttaviksi kemikaaleiksi.

2.2. Reaktioiden valinta

Synteeseireitin edullisuuteen vaikuttavat käytettävät reagenssit, lähtöaineiden ekvivalenttisuhteet, lämpötila, liuotinmäärät, sekä jäteliuosten määrä ja -laatu. Esimerkiksi syanidipitoinen vesijäte käsitellään ongelmajätteenä, joka tuo lisäkustannuksia suhteessa siihen, että vesiliuos voitaisiin tyhjentää viemäriverkostoon. Muilta osin työtä ohjasi yleiset synteeseireitin suunnittelussa käytettävät ohjeet: mahdollisimman vähän synteeseivaiheita, korkea saantoprosentti, käytännön toteutuksen yksinkertaisuus; reaktion suoritus yhdessä reaktioastiassa (one-pot), kuinka kosteusherkkä reaktio on, välituotteiden ja tuotteen mahdollisten pesujen ja uuttojen määrät, uuttoliuosten tilavuudet, sekä lopputuotteen mahdollisen eristämisen helppous.

Arvioitaessa taulukoissa 1, 2 ja 3 esitettyjen syanointimenetelmien soveltuvuutta teolliseen tuotantoon kiinnitettiin synteeseireitin edullisuuden ohella huomiota ICH:n (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use)⁴⁵ ja REACH:n (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals)³² ohjeistuksiin. ICH ja REACH määrittävät, millaisia kemikaaleja voidaan käyttää API:en valmistamisessa. Lisäksi katsottiin eduksi, mikäli syanointimenetelmä sisälsi sellaisia kemikaaleja, joita oli jo valmiiksi käytössä Seqensin (PCAS Finland Oy) tehtaalla. GMP:n (good manufacturing practice) mukaisessa tuotannossa uuden kemikaaliin käyttöönotto lisää prosessin kehityskuluja, sillä käyttöönotto vaatii esimerkiksi valmistajan hyväksymisen, materiaalin testauksen ja analysoinnin, nimekkeen perustamisen tietojärjestelmään, analyysimenetelmien spesifikaation ja metodin kehittämisen ja siirron laadunvalvontaan, sekä varastointipaikan määrittämisen. Mikäli tarkasteltava syanointimenetelmä sisälsi kemikaaleja, jotka oli syytä vaihtaa toiseen samantapaiseen, arvioitiin kemikaalien yhteensopivuutta kirjan Bretherick's Handbook of Reactive Chemical Hazards⁴⁶ avulla.

2.2.1. Liuotinvalinta ja DMSO

Mikäli tarkasteltavassa artikkelissa oli käytetty esimerkiksi erityisen myrkyllistä liuotinta, haettiin sille sopivia vaihtoehtoja pääasiassa liuottimen dipolimomenttiin ja dielektriseen vakioon perustuen. Dielektrinen vakio kuvaa hyvin liuottimen kykyä liuottaa suoloja⁴⁷. Taulukossa 4 on esitetty eräiden aproottisten, sekä aproottisten polaaristen liuottimien dipolimomenttien ja dielektrisen vakion arvoja⁴⁸. DMSO on vihreäksi luokiteltu⁴⁵ monikäyttöinen liuotin⁴⁹. DMSO:n autokatalyyttinen hajoaminen saattaa kuitenkin aiheuttaa turvallisuusrisikin, mikäli prosessissa käytetään korkeita

lämpötiloja⁵⁰. Eräissä reaktioissa DMSO on onnistuttu korvaamaan osittain tai kokonaan dimetyyliasetamidilla (DMA), N-metyylipyrrolidonilla (NMP) tai DMF:llä⁵⁰. DMA:n, NMP:n ja DMF:n käyttöä API:en valmistamisessa on kuitenkin rajoitettu yhdisteiden myrkyllisyyden vuoksi⁴⁵. Aineet löytyvät myös REACH:n SVHC-listalta (The Candidate List of Substances of Very High Concern)³², joten niiden käyttöä on pyrittävä välttämään. Liuottimen vaihtaminen toiseen ei aina ole suoraviivaista, esimerkiksi nitriliin synteesissä DMSO:n korvaaminen DMF:llä, sulfolaanilla tai dimetyylisulfolaanilla on tuottanut huonoja tuloksia⁵¹.

NaCN liukenee DMSO:hon, kun Na⁺-ionit solvatoituvat DMSO:n kanssa. DMSO-molekyylien negatiivisen osittaisvarauksen omaavat hapet ovat koordinoituneena Na⁺-ioneihin (vertaa kuva 1). DMSO:n happi toimii siis Lewisin emäksenä ja Na⁺-ioni Lewisin haponä. Tällöin CN⁻-anionit jäävät melko vapaiksi ja voivat toimia jopa tavanomaista aktiivisempina nukleofiileinä^{47,52}. DMF:llä ja DMA:lla on havaittu vastaava ominaisuus⁴⁷. NaCN liukenee KCN:a paremmin DMSO:hon korkeassa lämpötilassa. 25 °C:ssa NaCN:a ja KCN:a liukenee millilitraan DMSO:ta 1 g, mutta 95 °C:ssa NaCN:a liukenee 10 g ja KCN:a vain 2 g⁴⁹. Liukoisuusero johtuu siitä, että natriumionin solvaatio on tehokkaampaa kuin kaliumionien⁴⁷. Esimerkiksi nitriliin synteesiä tutkiessaan Friedman ja Schecter totesivat NaCN:n tuottavan KCN:a paremman saannon DMSO:ssa ja lisäksi reaktion olevan nopeampi NaCN:lla⁵¹.

Taulukko 4. Eräiden aproottisten, sekä aproottisten polaaristen liuottimien dipolimomenttien ja dielektrisen vakion arvoja⁴⁸.

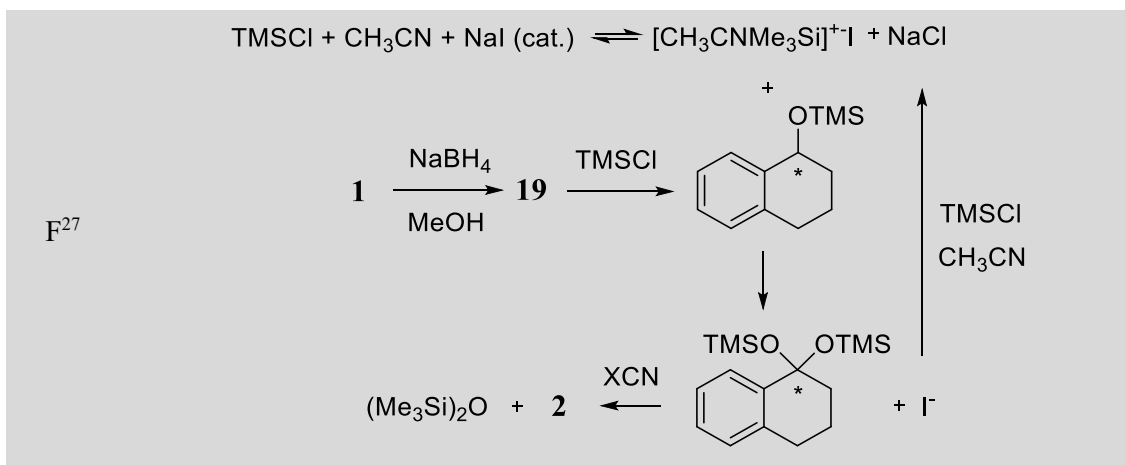
Liuotin	Dipolimomentti (D)	Dielektrinen vakio
Propyleenikarbonaatti	4,9	66,1
Sulfolaani	4,8	43,3
Bentsonitriili	4,2	25,9
N-metyylipyrrolidoni (NMP)	4,1	32,6
Dimetyylisulfoksidi (DMSO)	4,0	47,2
Asetonitriili (AcN)	3,9	36,6
Dimetyyliformamidi (DMF)	3,8	38,3
Dimetyyliasetamidi (DMA)	3,7	38,9
Tetrahydrofuraani (THF)	1,8	7,5
Metyleenikloridi (DCM)	1,6	8,9

2.3. 1-tetralonille testatut syanointimenetelmät

1-tetralonille (**1**) testattiin syanointimenetelmää f taulukosta 1 (myöhemmin B, ks. taulukko 5), syanointimenetelmää k taulukosta 2 (myöhemmin D, ks. taulukko 5) ja syanointimenetelmiä m, x ja z taulukosta 3 (myöhemmin A, C ja F, ks. taulukko 5). Lisäksi testattiin taulukkojen ulkopuolelta yhtä syanointimenetelmää (E, ks. taulukko 5). Kaikki testatut syanointimenetelmät on esitetty taulukossa 5. Syanointimenetelmille on annettu uudet tunnisteen, koska lähtöaineena on käytetty 1-tetralonia.

Taulukko 5. 1-tetralonille testattavat syanointireaktiot. # = rivin tunniste.

#viite	Reaktiokaavio
A ¹²	$\mathbf{1} \xrightarrow[\text{Esim. DMSO}]{\text{XCN, TMSCl}} \mathbf{3}$
B ³¹	$\mathbf{1} \xrightarrow[\text{Esim. DMSO}]{\text{XCN, AlCl}_3 \text{ tai AlCl}_3 \cdot 6 \text{ H}_2\text{O}} \mathbf{4}$
C ¹⁵	$\text{TMSCl} \xrightarrow[\text{Asetonitrili}]{\text{NaCN, NaI, Et}_3\text{N}} \text{TMSCN} \xrightarrow{\mathbf{1}} \mathbf{3}$
D ³⁶	<p> $\mathbf{1} \xrightarrow[\text{MeOH}]{\text{CH}_3\text{COOH, H}_2\text{N-NH-C(=O)OMe}} \mathbf{16} \xrightarrow[\text{MeOH}]{\text{XCN}} \mathbf{17} \xrightarrow{\text{NaClO}} \mathbf{2}$ </p> <p> $\mathbf{16} \rightarrow \mathbf{18} \xrightarrow[\text{DMSO tai MeOH}]{\text{XCN}} \mathbf{17} \xrightarrow[\text{H}_2\text{O}_2 + \text{NH}_3]{\text{NaClO tai CuCl}_2 \cdot 2 \text{ H}_2\text{O}} \mathbf{2}$ </p>
E	<p> $\mathbf{1} \xrightarrow[\text{MeOH}]{\text{NaBH}_4, \text{NaOH}} \mathbf{19} \xrightarrow[\text{Et}_3\text{N, EtOAc}]{\text{MsCl}} \text{OMs} \xrightarrow{\text{XCN}} \mathbf{2}$ </p> <p> $\mathbf{19} \xrightarrow[\text{THF, H}_2\text{O}]{\text{TsCl, NaOH}} \text{OTs} \xrightarrow{\text{XCN}} \mathbf{2}$ </p>



X = KCN, NaCN tai in situ muodostettu HCN, MsCl = metaanisulfonyylikloridi, EtOAc = etyyliasetaatti, TsCl = p-tolueenisulfonyylikloridi.

2.3.1. Syanointimenetelmä A

Cabirol *et al.* mukaan reaktiossa muodostuva pysymätön syanoalkoholaattianioni reagoi TMSCl:n tai in-situ muodostuneen TMSCN:n kanssa muodostaen silyloidun syanohydriinin¹². Cabirol *et al.* julkaisussa kuvataan kaksi erilaista tapaa suorittaa karbonyyliyhdisteen syanointi. Ensimmäinen tavassa käytetään liuottimena kaksifaasisysteemiä (DMSO:heksaani 2:3 v/v), johon karbonyyliyhdisteen ja TMSCl:n sisältävä liuos lisätään. Toisessa tavassa karbonyyliyhdiste on ensin liuotettu DMSO:hon ja liuokseen lisätään TMSCl. Taulukossa 6 on listattuna kaikki syanointimenetelmään A perustuvat testit. Reaktion muuttujia arvioitiin yksittäisillä kokeilla ja tulkitsemalla näin saatuja tuloksia. Kokeissa pyrittiin muuttamaan yhtä parametriä kerrallaan vertailukelpoisuuden säilyttämiseksi.

Ensimmäinen ja toinen testi (taulukko 6; TET1C005 ja TET1C006) pohjautuivat kaksifaasisysteemiä hyödyntävään menetelmään käyttäen 1-tetralonia lähtöaineena. Kolviin panostettiin 1,3 g (20 mmol) KCN:a, lisättiin 10 ml DMSO:ta, nostettiin lämpötila 60 °C:seen, sekoitettiin 15 min ja lisättiin 10 ml heksaania. Valmistettiin erikseen TMSCl-liuos: 5 ml heksaania, 1,3 ml (10 mmol) 1-tetralonia ja 1,5 ml (15 mmol) TMSCl:a. Kolviin lisättiin initiaattoriksi 0,4 ml (5 mmol) TMSCl:a, jonka jälkeen erikseen valmistettu TMSCl-liuos lisättiin kolviin tiputussuppilolla. Eksotermisen lisäyksen jälkeen reaktioseosta sekoitettiin vielä 25 min 60 °C:ssa (taulukko 6; S), reaktioseoksen annettiin jäähtyä huoneenlämpötilaan ja se uutettiin heksaanilla (3 x 15 ml). Heksaanifaasit yhdistettiin ja jäähdytettiin jäähauteella, jolloin DMSO-faasin jäämät jäivät pisaroituneena kolvin pohjalle. Heksaanifaasi dekantoitiin ja haihdutettiin kuiviin pyöröhaihduttajalla noin 30 °C:ssa. Lopuksi haihdutusjäännöstä haihdutettiin vielä 60 °C:ssa mahdollisen veden poistamiseksi. Tuote analysoitiin GC:llä.

Kolmas testi (taulukko 6; TET1C007) pohjautui Cabirol *et al.* esittämään toiseen tapaan. Testi toimii samalla syanointimenetelmä A:n perusrunkona, johon taulukon 5 loput testit pohjautuvat soveltuvin osin. Kolviin panostettiin 1,0 g (20 mmol) NaCN:a, lisättiin 10 ml DMSO:ta ja sekoitettiin 60 °C:ssa 15 min. Seuraavaksi kolviin lisättiin 1,3 ml (10 mmol) 1-tetralonia ja sekoitettiin 10 min, jonka jälkeen lisättiin tiputussuppilolla 1,5 ml (15 mmol) TMSCl:a ja eksotermisen lisäyksen jälkeen reaktioseosta sekoitettiin vielä 40 min 60 °C:ssa. Reaktioseoksen annettiin jäähtyä huoneenlämpötilaan, jonka jälkeen ylöstyöskentely (work-up) suoritettiin ensimmäisen tavan mukaisesti ja tuote analysoitiin GC:llä, NMR:llä tai molemmilla.

Taulukko 6. Syanointimenetelmään A perustuvat testit. Kokeissa käytetty 10 mmol 1-tetralonia (α), ellei toisin mainittu. T = tunniste, muotoa TET1C000, XCN = KCN tai NaCN, XCN ja TMSCl ekvivalentteina 1-tetraloniin nähden, S = sekoitusaika minuutteina TMSCl:n lisäyksen jälkeen, Hek = 3 x 15 ml heksaani, Hep = 3 x 15 ml heptaani, kat. = katalyyttinen määrä, C₄H₆O₃ = propyleenikarbonaatti, - = ei käytetty/ei tehty. Uutot suoritettu huoneenlämpötilassa, ellei toisin mainittu.

T	XCN (eq)	TMSCl (eq)	Liutin (ml)	S	Uutto	Kuvaus
005	KCN 2	1,5	DMSO 10 ml, heksaani 10 ml	25	Hek	
006	NaCN 2	1,5	DMSO 10 ml, heksaani 10 ml	60	Hek	Osittain kuten TET1C005.
007	NaCN 2	1,2	DMSO 10 ml	40	Hek	
008	KCN 2	1,2	DMSO 10 ml	20	Hek	Osittain kuten TET1C007. Ennen TMSCl:n lisäystä $t = 60\text{ °C} \rightarrow 80\text{ °C}$ ja takaisin KCN:n liukoisuuden parantamiseksi. TMSCl lisäys 53 °C:ssa 60 °C:een sijaan.
009	NaCN 2	1,2	DMSO 10 ml	17	Hep	Osittain kuten TET1C007. Ennen TMSCl:n lisäystä $t = 60\text{ °C} \rightarrow 80\text{ °C}$ ja takaisin NaCN:n liukoisuuden parantamiseksi.
011	NaCN 2	1,2	DMSO 10 ml	60	Hep	Osittain kuten TET1C009. Ei t:n ylösajoa.
010	NaCN 2	1,2	DMSO 10 ml	180	Hep	Osittain kuten TET1C009. Ei t:n ylösajoa.
012	NaCN 1,2	1,2	DMSO 10 ml	65	Hep	Osittain kuten TET1C009. Ei t:n ylösajoa.
013	NaCN 1,2	1,2	DMSO 5 ml	45	Hep	Osittain kuten TET1C012.

014	NaCN 1,2	1,2	DMSO 10 ml	45	1 x 20 ml heptaani 60 °C	Osittain kuten TET1C012.
025	NaCN 1,2	1,2	DMSO 6 ml	45	Hep	Osittain kuten TET1C012. Lisäysjärjestyksen vaihto: Aiemmin TMSCl lisätty α :n sisältävään liuokseen, nyt α lisätty TMSCl:n sisältävään liuokseen.
043	NaCN 1,2	1,4	DMSO 10 ml	60	Hep	Osittain kuten TET1C012. Tarkasteltiin, toimiiko TMSCl Lewisin happokatalyyttinä kasvattamalla TMSCl:n määrää. TMSCN 1 eq. Tarkasteltiin vielä TMSCl:n katalyyttistä toimintaa. Annettiin TMSCN:n reagoita α :n kanssa ensin 1 h 50 °C:ssa, jolloin lämpö ajaa reaktiota oikealle ja mitattiin NMR- spektri. Lisättiin seokseen 0.1 eq TMSCl, annettiin reagoita 1 h 50 °C:ssa ja mitattiin NMR-spektri. $n(\alpha) = 5$ mmol.
044	-	0,1	-	-	-	
045	NaCN 12 mmol	12 mmol	DMSO 6 ml	-	-	Tarkasteltiin, reagoivatko DMSO, NaCN ja TMSCl keskenään. Ei α :aa läsnä.
028	NaCN 1,2	4,0	H ₂ O kat.	90	40 ml heptaani + 40 ml H ₂ O	Osittain kuten TET1C012. Lisäksi katalyyttinä ZnI ₂ .
029	NaCN 1,2	1,2	C ₄ H ₆ O ₃ 10 ml	-	Tolueeni	Lisäksi H ₂ O kat.
023	NaCN 1,2	1,2	AcN 10 ml	45	Suodatus	Osittain kuten TET1C012. Uuton sijaan suodatus ja liuottimen haihdutus.
024	NaCN 1,2	1,2	THF 10 ml	45	Suodatus	Osittain kuten TET1C012. Uuton sijaan suodatus ja liuottimen haihdutus.
031	NaCN 1,2	1,2	Sulfo- laani 10 ml	120	1 x 20 ml heptaani 60 °C	Osittain kuten TET1C012. Silyloinnin jälkeen lisättiin katalyyttiksi vielä ZnI ₂ ja annettiin reagoita 30 min.

2.3.2. Syanointimenetelmä B

Syanointimenetelmä B (taulukko 5; B) perustuu Davidsonin patenttiin³¹ f (taulukko 1). Syanointimenetelmään B ei päädytty erikseen lisäämään katalyyttistä määrää vettä tai HCl:a. Taulukossa 7 on listattuna kaikki syanointimenetelmään B perustuvat testit.

Tyypillinen syanointimenetelmän B mukainen testi suoritettiin seuraavanlaisesti. Kolviin panostettiin 1,5 g (11 mmol) AlCl₃:a, 0,7 g (15 mmol) NaCN:a ja 0,1 g (0,3 mmol) TBAB:a, jonka jälkeen lisättiin 10 ml tarkasteltavaa liuotinta ja liuosta sekoitettiin 2 h huoneenlämpötilassa. Seuraavaksi lisättiin 1,3 ml (10 mmol) 1-tetralonia ja reaktioseosta sekoitettiin 5–6 h 90 °C:ssa. Reaktioseoksen annettiin jäähtyä huoneenlämpötilaan ja se uutettiin heptaanilla (3 x 15 ml). Heptaanifaasit yhdistettiin, jäähdytettiin jäähauteella,

dekantointiin ja haihdutettiin kuiviin pyöröhaihduttajalla noin 30 °C:ssa. Lopuksi haihdutusjäännöstä haihdutettiin vielä 60 °C:ssa mahdollisen veden poistamiseksi. Tuote analysoitiin GC:llä, NMR:llä, tai molemmilla.

Taulukko 7. Syanointimenetelmään B perustuvat testit. Kokeissa käytetty 10 mmol 1-tetralonia, sekä 0,03 mmol TBAB:a. T = tunniste, muotoa TET1C000, XCN = KCN tai NaCN, XCN ja emäs ekvivalentteina 1-tetraloniin nähden. Uutot suoritettu huoneenlämpötilassa.

T	XCN (eq)	Emäs (eq)	Liutotin (ml)	Uutto
016	NaCN 1,5	AlCl ₃ 1,1	DMSO 10 ml	3 x 15 ml heptaani
019	NaCN 1,5	AlCl ₃ 1,1	AcN 10 ml	3 x 15 ml heptaani
020	NaCN 1,5	AlCl ₃ 1,1	DCM 10 ml	3 x 15 ml heptaani
022	KCN 1,5	AlCl ₃ 1,1	DCM 10 ml	3 x 15 ml H ₂ O
030	NaCN 1,5	AlCl ₃ •6 H ₂ O	DMSO 10 ml	3 x 15 ml heptaani
032	KCN 1,5	AlCl ₃ 1,1	AcN 10 ml	3 x 15 ml heptaani
033	KCN 1,5	AlCl ₃ 1,1	DCM 10 ml	3 x 15 ml H ₂ O

2.3.3. Syanointimenetelmä C

Duboudin *et al.* kehittämään syanointimenetelmään x (taulukko 3) perustuvaa syanointimenetelmää C (taulukko 5; C) päädyttiin testaamaan seuraavasti (TET1C027). Kolviin panostettiin 0,3 g (2 mmol) NaI:a, lisättiin 6 ml asetonitriiliä ja reaktioseosta sekoitettiin 10 min huoneenlämpötilassa. Kolviin huuhdottiin 0,6 g (12 mmol) NaCN:a käyttäen 2 ml asetonitriiliä, lisättiin 1,5 ml (12 mmol) TMSCl:a, 0,6 ml (4 mmol) trietyyliamiinia ja reaktioseosta sekoitettiin 2 h huoneenlämpötilassa. Seuraavaksi kolviin lisättiin 1,3 ml 1-tetralonia ja sekoitusta jatkettiin 2 h huoneenlämpötilassa. Reaktioseos uutettiin heptaanilla (50 ml) ja vedellä (50 ml). Heptaanifaasi haihdutettiin kuiviin pyöröhaihduttajalla 30 °C:ssa. Lopuksi haihdutusjäännöstä haihdutettiin vielä 60 °C:ssa mahdollisen veden poistamiseksi. Tuote analysoitiin GC:llä.

2.3.4. Syanointimenetelmä D

Syanointimenetelmä D (taulukko 5; D) perustuu pääosin Simbera *et al.* kehittämään syanointimenetelmään k (taulukko 2), jossa muodostetaan ensin metyyli-2-(1-hydroksi-

2,3,4-trihydronaftaleeni)-hydratsiinikarboksylaatti (taulukko 5; **16**). Yhdisteestä **16** saadaan syanoimalla 2-(1-syano-2,3,4-trihydronaftaleeni)-hydratsiinikarboksylaatti (taulukko 5; **17**). Yhdisteelle **16** pääteltiin myös metyyli-2-(2,3,4-trihydronaftalenylideeni)-hydratsiinikarboksylaatin (taulukko 5; **18**) muodostumisen olevan mahdollista. **17** hapetetaan edelleen esimerkiksi NaClO:lla metyyli-(1-syano-2,3,4-trihydronaftaleeni)-diatseenikarboksylaatti intermediaatin kautta 1-syanotetraliiniksi. Syanidi-ionin lähteenä testattiin erilaisia vaihtoehtoja Simbera *et al.* käyttämän HCN:n tilalle.

Ensimmäinen testi (TET1C034) suoritettiin seuraavasti. Kolviin panostettiin 1 g (11 mmol) metyylihydratsiinikarboksylaattia, 1,3 ml (10 mmol) 1-tetralonia, 2 ml metanolia ja 0,05 ml (0,8 mmol) etikkahappoa. Seosta refluksoitiin 65 °C:ssa kunnes 1-tetralonin pitoisuus oli alle 4 pinta-ala % GC:n perusteella. Valmistettiin erikseen liuos: 0,6 g (12 mmol) NaCN:a liuotettuna 10 ml metanoliin. NaCN-liuos lisättiin tiputussuppilolla kolviin ja sekoitusta jatkettiin 1 h. Mikäli yhdistettä **17** ei havaittu NMR:n perusteella, lisättiin kolviin 0,5 ml (0,8 mmol) etikkahappoa ja sekoitusta jatkettiin 1 h huoneenlämpötilassa. Happolisäyksellä varmistettiin syanidi-ionin aktiivisuus: pH:ssa 3–3,5 mahdollisesti liukenematon NaCN reagoi HCN:ksi, joka liukenee metanoliin ja voi reagoida yhdisteen **16** kanssa. Seuraavaksi reaktioseoksen lämpötila nostettiin 45 °C:een, siihen lisättiin tiputussuppilolla 8 ml (12 mmol) 10 % NaClO:a ja sekoitusta jatkettiin 30 min. Mahdollinen suolasakka hajotettiin lisäämällä kolviin 12 ml vettä, jonka jälkeen reaktioseosta sekoitettiin vielä 30 min 45 °C:ssa. Kolviin lisättiin 8 ml heptania, faasit erotettiin, ja heptaanifaasi haihdutettiin kuiviin pyöröhaihduttajalla 30 °C:ssa. Lopuksi haihdutusjäännöstä haihdutettiin vielä 60 °C:ssa mahdollisen veden poistamiseksi. Tuote analysoitiin GC:llä.

Toinen testi (TET1C035) suoritettiin pääosin kuten ensimmäinen testi (TET1C034). Mikäli NaCN-liuoksen lisäyksen jälkeen yhdistettä **17** ei ollut NMR:n perusteella läsnä, säädettiin pH 3–3,5 0,5 ml (0,8 mmol) HCl:lla etikkahapon sijaan. NaClO lisättiin 45 °C:een sijaan refluksoiden seosta 65 °C:ssa. Tuote analysoitiin GC:llä ja NMR:llä.

Kolmannen testauksen (TET1C036) alussa reagenssit panostettiin ja reaktioseosta refluksoitiin kuten ensimmäisessä testauksessa (TET1C034). Seuraavaksi syanoointia testattiin valmistamalla erikseen HCN:a sisältävä liuos Zandbergen *et al.* syanoointimenetelmää mukailleen⁵³ (TET1C036-4): 1,5 g (30 mmol) NaCN:a liuotettiin 55 ml vettä jäähauteessa, seokseen lisättiin 2,9 ml (30 mmol) HCl:a ja sitä sekoitettiin alle

20 °C:ssa 15 min. Tarkistettiin, että liuksen pH on 3–3,5 jonka jälkeen tuote uutettiin käyttäen 55 ml etyyliasettaattia. 1-tetralonia sisältävä kolvi asetettiin jäähauteeseen, HCN-liuos lisättiin kolviin tiputussuppilolla ja reaktioseosta sekoitettiin 1h. Seuraavaksi syanointia testattiin samassa kolvissa uudelleen toisella syanointimenetelmällä (TET1C036-9). Wender *et al.* syanointimenetelmää mukaillen⁵⁴ valmistettiin erikseen liuos: 0,5 g (10 mmol) NaCN:a ja 0,5 g (10 mmol) NH₄Cl:a liuotettiin veteen (15 ml). NaCN-liuos lisättiin reaktioseokseen tiputussuppilolla ja reaktioseosta sekoitettiin 1 h. Syanointien jälkeen reaktioseos analysoitiin GC:llä ja NMR:llä. Reaktioseos uutettiin käyttämällä ylimäärin etyyliasettaattia ja vettä. Orgaaninen faasi haihdutettiin kuiviin pyöröhaihduttajalla 30 °C:ssa ja lopuksi haihdutusjäännöstä haihdutettiin vielä 60 °C:ssa mahdollisen veden poistamiseksi. Tuote analysoitiin GC:llä.

Neljännän testauksen (TET1C040) alussa reagenssit panostettiin ja reaktioseosta refluksottiin kuten ensimmäisessä testauksessa (TET1C034). Refluksoinnin jälkeen liuos jaettiin lämpimänä kahteen osaan ja molemmille osille testattiin syanointia eri menetelmillä. Ensimmäisen osan syanointi (TET1C040-12): Kolviin huuhdottiin 1 g (15 mmol) KCN:a käyttäen 8 ml metanolia, seosta refluksottiin 65 °C:ssa 2 h ja yhdisteen 2 läsnäolo tarkistettiin GC:llä. Toisen osan syanointi (TET1C040-24): Liuos haihdutettiin kuiviin ja haihdutusjäännös liuotettiin 15 ml DMSO:ta. Kolviin lisättiin 1 g (15 mmol) KCN:a ja reaktioseosta refluksottiin 189 °C:ssa 2 h. Reaktioseoksen lämpötila laskettiin 45 °C:een, siihen lisättiin tiputussuppilolla 8 ml (12 mmol) 10 % NaClO:a, jonka jälkeen sitä sekoitettiin 30 min. Tämän jälkeen kolviin lisättiin 50 ml heptania ja mahdollisesti muodostunut suolasakka liuotettiin lisäämällä 25 ml vettä. Kolviin lisättiin vielä 10 ml kylläistä NaCl:n vesiliuosta ja faasit erotettiin. Heptaanifaasi jäähdytettiin jäähauteella, dekantointiin ja haihdutettiin kuiviin pyöröhaihduttajalla noin 30 °C:ssa. Lopuksi haihdutusjäännöstä haihdutettiin vielä 60 °C:ssa mahdollisen veden poistamiseksi. Tuote analysoitiin GC:llä.

Viidennessä testissä (TET1C041) kokeiltiin pilkkoa neljännän testauksen (TET1C040) jälkimmäisen syanoinnin tuote NaClO:n sijaan Simbera *et al.* kehittämällä erilaisella hapetusmenetelmällä³⁶. Tuotteen oletettiin olevan yhdiste **17** tai **18** ja pilkkoutuvan 1-syanotetraliiniksi. TET1C040-24 reaktion tuotekolvin sisältö 0,27 g liuotettiin 5 ml metanolia. Kolviin lisättiin 1,9 mg (0,01 mmol) CuCl₂ • 2 H₂O:a ja lämpö nostettiin 45 °C:een. Liuos, joka sisälsi 0,12 g 30 % H₂O₂-liuosta, 5 µl 24,5 % NH₃-liuosta ja 50 µl vettä, valmistettiin erikseen. Erikseen valmistettu liuos lisättiin tiputussuppilolla TET1C040-25:n sisältämään kolviin ja reaktioseosta sekoitettiin 10 min. Kolviin lisättiin

20 ml heptaania, 10 ml vettä ja sekoitusta jatkettiin 15 min. Orgaaninen faasi haihdutettiin kuiviin pyöröhaihduttajalla 30 °C:ssa ja lopuksi haihdutusjäännöstä haihdutettiin vielä 60 °C:ssa mahdollisen veden poistamiseksi. Tuote analysoitiin GC:llä ja NMR:llä.

2.3.5. Syanointimenetelmä E

Syanointimenetelmässä E (taulukko 5; E) 1-tetraloni pelkistetään ensin natriumboorihydridillä (NaBH₄) metanolissa 1-tetraloliksi (**19**) perustuen osittain Johnsonin ja Rickbornin kehittämään menetelmään⁵⁵. Seuraavaksi 1-tetralolin hydroksiryhmä tosyloitiin tai mesyloitiin perustuen osittain Xiangyang *et al.* kehittämään menetelmään⁵⁶, sekä Yoshida *et al.* kehittämään menetelmään⁵⁷. Lopuksi mesyyli- tai tosyyliryhmä yritettiin syanoida kahdella eri tavalla. Ensimmäisessä tavassa syanidi-ionin lähteenä käytettiin HCN-liuosta, joka valmistettiin osittain kuten aikaisemmin syanointimenetelmä D:n testissä TET1C036-4 Zandbergen *et al.* syanointimenetelmää mukaillen⁵³. Toisessa tavassa syanidi-ionin lähteenä käytettiin metanoliin liuotettua NaCN:a, osittain kuten syanointimenetelmä D:n testeissä TET1C034 ja TET1C035 tehtiin.

Ensimmäinen testi (TET1C037) perustui mesylointiin. Kolviin panostettiin 1,7 g (46 mmol) NaBH₄:ä, 50 ml metanolia, 3 ml (23 mmol) 1-tetralonia ja reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa. Reaktion etenemistä seurattiin TLC:llä käyttäen ajoliuoksena dikloorimetaanin ja metanolin seosta (DCM:MeOH 9:1 v/v). Kolviin lisättiin erikseen valmistettu laimea happoliuos, joka sisälsi 50 ml vettä ja 0,1 ml (1,8 mmol) etikkahappoa. Reaktioseokseen lisättiin 70 ml etyyliasetaattia, jonka jälkeen sekoitusta jatkettiin 10 min ja faasit erotettiin. 1-tetralolin läsnäolo varmistettiin GC:llä ja NMR:llä. Seuraavaksi kolvi asetettiin jäähauteeseen, kolviin lisättiin 6,8 ml (46 mmol) Et₃N:a, sekä 2,3 ml (30 mmol) MsCl:a ja reaktioseosta sekoitettiin 3 h. Reaktion etenemistä tarkasteltiin NMR:llä 1 h ja 3 h kuluttua. Kolviin lisättiin vielä 6,8 ml (46 mmol) Et₃N:a, sekä 2,3 ml (30 mmol) MsCl:a. Reaktioseos uutettiin vedellä (50 ml). Orgaaninen faasi haihdutettiin kuiviin pyöröhaihduttajalla 30 °C:ssa ja lopuksi haihdutusjäännöstä haihdutettiin vielä 60 °C:ssa mahdollisen veden poistamiseksi. Tuote analysoitiin NMR:llä.

Toinen testi (TET1C038) perustui myös mesylointiin. Kolviin panostettiin 0,07 g (1,75 mmol) NaOH:a, 1,7 g (46 mmol) NaBH₄:ä, 50 ml metanolia ja 3 ml (23 mmol) 1-tetralonia. Reaktion etenemistä seurattiin TLC:llä ja kolviin lisättiin laimea happoliuos kuten ensimmäisessä testissä (TET1C037). Reaktioseosta sekoitettiin 5 min, jonka

jälkeen siihen lisättiin 70 ml etyyliasettaattia ja ylimäärin vettä. Faasit erotettiin ja orgaaninen faasi haihdutettiin kuiviin kuten ensimmäisessä testissä. 1-tetralolin läsnäolo varmistettiin NMR:llä. Seuraavaksi haihdutusjäännös liuotettiin 30 ml etyyliasettaattia, kolvi asetettiin jäähauteeseen ja siihen lisättiin 6,8 ml (46 mmol) Et₃N:a, sekä 2,3 ml (30 mmol) MsCl:a. 15 min sekoituksen jälkeen reaktioseos uutettiin vedellä (50 ml) ja orgaaninen faasi haihdutettiin kuiviin kuten edellä. Mesyloidun 1-tetralolin läsnäolo tarkastettiin NMR:llä. Tuote liuotettiin 10 ml:aan etyyliasettaattia ja liuos puolitettiin kahta erilaista syanointitestiä varten. Ensimmäisen puolikkaan syanointi (TET1C038-3) suoritettiin syanointimenetelmä D:n testiä TET1C036-4 mukailleen: 1,5 g (30 mmol) NaCN:a liuotettiin 55 ml vettä jäähauteessa, lisättiin seokseen 2,9 ml (51 mmol) etikkahappoa ja sekoitusta jatkettiin 10 min alle 20 °C:ssa. Liuos uutettiin etyyliasettaatilla (55 ml). Mesyloidun 1-tetralolin sisältämä kolvi asetettiin jäähauteeseen, edellä valmistettu HCN-liuos lisättiin kolviin tiputussuppilolla, reaktioseosta sekoitettiin 1 h ja se uutettiin vedellä (50 ml). Orgaaninen faasi haihdutettiin kuiviin kuten aikaisemmin ja haihdutusjäännös analysoitiin GC:llä. Toisen puolikkaan syanointi (TET1C038-10) suoritettiin seuraavasti. Valmistettiin erikseen liuos sisältäen 1,5 g (30 mmol) NaCN:a ja 25 ml MeOH:a ja liuos lisättiin 1-tetralolin sisältämään kolviin kuten ensimmäisen puolikkaan syanointitestissä tehtiin. 1 h sekoituksen jälkeen reaktioseos uutettiin etyyliasettaatilla (30 ml) ja vedellä (20 ml). Orgaaninen faasi haihdutettiin kuiviin kuten aikaisemmin ja tuote analysoitiin GC:llä.

Kolmas testi (TET1C039) perustui tosylointiin. 1-tetralolin valmistus suoritettiin testin TET1C038 mukaisesti, mutta 1-tetralolin läsnäolo varmistettiin vain TLC:llä. Haihdutusjäännös liuotettiin 14 ml THF:a ja kolviin lisättiin erikseen valmistettu 15 m-% NaOH-liuos, joka sisälsi 3,0 g (75 mmol) NaOH:a ja 17 ml vettä. Liuos sisältäen 5,3 g (28 mmol) TsCl:a ja 33 ml THF:a, valmistettiin erikseen. 1-tetralolin sisältämä kolvi asetettiin jäähauteeseen, kolviin lisättiin TsCl-liuos tiputussuppilolla ja reaktioseosta sekoitettiin 2 h huoneenlämpötilassa. Reaktioseos uutettiin etyyliasettaatilla (100 ml) ja orgaanista faasia pestiin vedellä (50 ml). Orgaaninen faasi haihdutettiin kuiviin kuten aikaisemmin ja haihdutusjäännös jaettiin kahteen osaan kahta syanointitestiä varten. Ensimmäinen puolikas (TET1C039-6) liuotettiin 5 ml etyyliasettaattia ja syanointi, sekä ylöstyöskentely suoritettiin kuten testissä TET1C038-3. Tuote analysoitiin GC:llä. Toinen puolikas (TET1C039-11) liuotettiin 5 ml metanolia ja syanoitiin, sekä ylöstyöskenneltiin kuten testissä TET1C038-10. Uutossa käytettiin kuitenkin 100 ml etyyliasettaattia ja 25 ml vettä. Tuote analysoitiin GC:llä.

2.3.6. Syanointimenetelmä F

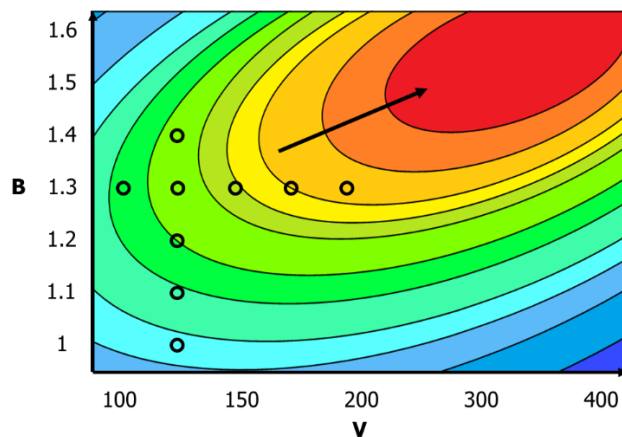
Davisin ja Untchin syanointimenetelmään²⁷ (taulukko 3; z) perustuvaa syanointimenetelmää F (taulukko 5; F) päädyttiin testaamaan seuraavasti (TET1C042). Kolviin panostettiin 0,04 g (1 mmol) NaOH:a, 0,9 g (24 mmol) NaBH₄:ä, 30 ml metanolia, 1,6 ml (12 mmol) 1-tetralonia ja sekoitettiin huoneenlämpötilassa. Reaktion etenemistä seurattiin TLC:llä käyttäen ajoliuoksena dikloorimetaanin ja metanolin seosta (DCM:MeOH 9:1 v/v). Kolviin lisättiin erikseen valmistettu laimea happoliuos, joka sisälsi 25 ml vettä ja 0,05 ml (1 mmol) etikkahappoa. Reaktioseos uutettiin käyttämällä ylimäärin etyyliasetaattia ja vettä. Orgaaninen faasi haihdutettiin kuiviin pyöröhaihduttajalla 30 °C:ssa ja lopuksi haihdutusjäännöstä haihdutettiin vielä 60 °C:ssa mahdollisen veden poistamiseksi. 1-tetralolin läsnäoloa ei varmistettu, koska menettely oli lähes identtinen syanointimenetelmän E kanssa. Seuraavaksi haihdutusjäännös liuotettiin 20 ml asetonitriiliä ja kolviin huuhdottiin 6,2 mg (0,04 mmol) NaI:a ja 1,2 g (24 mmol) NaCN:a käyttäen 20 ml DMF:ää. Kolviin lisättiin tiputussuppilolla 2,4 ml (24 mmol) TMSCl:a huoneenlämpötilassa ja reaktioseosta sekoitettiin 10 min. Kolviin asetettiin lämmitys 60 °C:een ja reaktioseosta sekoitettiin 24 h. Reaktioseos uutettiin vedellä (40 ml) ja heptaanilla (40 ml). Orgaanista faasia pestiin kylläisellä NaCl-liuoksella (25 ml) ja vedellä (25 ml). Orgaaninen faasi haihdutettiin kuiviin kuten edellä ja analysoitiin GC:llä ja NMR:llä.

2.4. Syanointimenetelmä A:n optimointi

2.4.1. DoE – Design of Experiment

Syanointimenetelmä A:n reaktio-olosuhteet optimoitiin DoE-kokeiden avulla. DoE on tilastollisia menetelmiä hyödyntävä koejärjestely, joka perustuu epälineaariseen optimointiin. DoE-kokeilla voidaan selvittää optimaaliset reaktio-olosuhteet pienemmillä koemäärillä verrattuna menetelmään, jossa muutetaan yhtä muuttujaa kerrallaan ja analysoidaan tuloksia. Lisäksi DoE-kokeilla voidaan havaita eri muuttujien välisiä korrelaatioita, jos niitä on. Kuvitellaan tilanne, jossa optimoidaan reaktio $A + B \rightarrow C$ tavanomaisin menetelmin. Asetetaan parametreiksi lähtöaineen B moolisuhte lähtöaineeseen A, sekä reaktioliuoksen kokonaistilavuus V. Asettamalla ensin V vakioksi ja muuttamalla B:n arvoa saadaan mielekäs tulos B:n moolisuhteelle. Seuraavaksi asetetaan B:n arvo vakioksi ja annetaan V:lle eri arvoja. Näin saadut V:n ja B:n arvot (kuva 3) eivät kuitenkaan ole päteviä silloin, kun B:n arvo on riippuvainen V:stä. Esimerkiksi B:n liukoisuus saattaa tulla ongelmaksi liian alhaisella V:n arvolla. Todellinen optimaalinen olosuhde löydetään DoE-kokeiden perusteella saadun

korkeuskäyräkuvaajan (kuva 3) punaiselta alueelta. DoE-kokeissa käytetään yleensä ohjelmistoa, johon syötetään reaktiossa vaikuttavat parametrit ja vakiot. Tämän jälkeen ohjelma määrittelee esimerkiksi 20 koetta ja kokeiden tulosten perusteella ohjelma osaa kertoa optimaaliset reaktio-olosuhteet, tai mistä suunnasta niitä kannattaisi etsiä.⁵⁸



Kuva 3. Esimerkki DoE-kokeiden perusteella saadusta korkeuskäyräkuvaajasta. Nuoli osoittaa reaktion tilavuudelle V ja lähtöaineen B moolisuhteelle optimaalisen punaisen alueen. Ympyrät kuvaavat kokeita, jotka on suoritettu muuttamalla yhtä parametria kerrallaan.

Taulukon 8 tunniste TET1C046 kattaa MODDE™-ohjelmiston määrittämän 17-kokeen DoE-sarjan. Optimointikokeet suoritettiin EasyMax 102-laitteistolla, jolloin kokeet voitiin suorittaa mahdollisimman toistettavasti. Vakioiksi MODDE™-ohjelmistolle asetettiin 1-tetralonin määrä, DMSO:n tilavuus, sekoitusnopeus 300 rpm (revolutions per minute), sekoitusaika, sekä TMSCl:n lisäysnopeus 0,5 ml min⁻¹. TMSCl:n lisäys suoritettiin ruiskupumpulla. Muuttujiksi MODDE™-ohjelmistolle asetettiin NaCN:n moolisuhde **1**:een (1,1–1,3 eq), TMSCl:n moolisuhde **1**:een (1,1–1,3 eq) ja lämpötila 40–80 °C. NaCN:n annettiin sekoittua 50 ml:aan DMSO:ta 30 min tarkasteltavassa lämpötilassa. TMSCl:n lisäämisen jälkeen reaktioseosta sekoitettiin 60 min. Uuttojen jälkeen heptaanifaasit yhdistettiin, jäähdytettiin jäähauteessa 10 min, dekantoiitiin ja haihdutettiin kuiviin pyöröhaihduttajalla.

DoE-kokeissa testattu lämpötila-alue oli 40–80 °C. Testillä TET1C049 haluttiin vielä testata reaktion etenemistä alimmassa mahdollisessa lämpötilassa, jossa DMSO ei vielä jähmety (sulamispiste 19 °C⁴⁹). Reaktioaikojen vaikutusta 1-tetralonin konversioon tutkittiin testeissä TET1C048 ja TET1C051. Testeillä TET1C052–TET1C056 tutkittiin uuttotavan vaikutusta, DMSO:n tilavuuden muutoksen vaikutusta, sekä muiden pienten

muutosten vaikutusta reaktioon. Testissä TET1C055 mitattiin myös pH TMSCl:n lisäyksen jälkeen. Testissä TET1C057 reaktio skaalattiin 1 litran reaktoriin.

Taulukko 8. Syanointimenetelmä A:n optimointi. T = tunniste, muotoa TET1C000. Reaktio-olosuhteet, ellei toisin mainittu: 49 mmol 1-tetralonia (α), sekoitusaika 60 minuuttia TMSCl:n lisäyksen jälkeen, uutot suoritettu huoneenlämpötilassa (noin 20 °C). Taulukon tunnisteesta TET1C049 alaspäin testeissä käytetty salattua DoE-kokeiden perusteella saatua optimoitua lämpötilaa sekä NaCN:n ja TMSCl:n ekvivalenttimäärää (eq) 1-tetralonin suhteen, ellei toisin mainittu.

T	Liuosin (ml)	Uutto	Kuvaus
046	DMSO 50 ml (14,3 eq)	2 x 30 ml heptaani (8,4 eq)	DoE-sarja, 17 koetta. Vakioina α :n määrä, V(DMSO), sekoitusnopeus ja -aika, sekä TMSCl:n lisäysnopeus 0,5 ml min ⁻¹ . Muuttujina NaCN eq, TMSCl eq ja t.
049	DMSO 50 ml	3 x 15 ml heptaani	TMSCl:n lisäysnopeus 0,5 ml min ⁻¹ . Reaktiolämpötila t = 22 °C.
050	DMSO 50 ml	50 ml heptaani + 30 ml heptaani	Osittain kuten TET1C049. TMSCl:n lisäysnopeus 0,5 ml min ⁻¹ . 50 ml heptaania lisättiin reaktioseokseen 60 °C:ssa, jonka jälkeen erotettua DMSO-faasia uutettiin vielä heptaanilla (30 ml) huoneenlämpötilassa.
048	DMSO 50 ml	3 x 30 ml heptaani	TET1C046 nähden nelinkertaiset reaktio- ja lisäysajat. TMSCl:n lisäysnopeus 0,12 ml min ⁻¹ .
051	DMSO 50 ml	3 x 30 ml heptaani	Osittain kuten TET1C048, mutta vain TMSCl:n lisäyksellä pitkä aika: lisäysnopeus 0, 12 ml min ⁻¹ .
052	DMSO 50 ml	90 ml heptaani + 10 ml H ₂ O	Osittain kuten TET1C051. TMSCl:n lisäysnopeus 0, 12 ml min ⁻¹ .
053	DMSO 50 ml	90 ml tolueeni + 10 ml H ₂ O	Osittain kuten TET1C051. TMSCl:n lisäysnopeus 0, 12 ml min ⁻¹ . NaCN 1,5 eq ja TMSCl 1,5 eq.
054	DMSO 40 ml	90 ml heptaani	Osittain kuten TET1C052. TMSCl:n lisäysnopeus 0,12 ml min ⁻¹ . Kinetiikkamittaukset NMR:llä TMSCl:n lisäyksen aikana.
055	DMSO 30 ml	90 ml heptaani	Osittain kuten TET1C052. TMSCl:n lisäysnopeus 0,12 ml min ⁻¹ . Ei jäähaudetta orgaaniselle faasille uuttojen jälkeen. Kinetiikkamittaukset NMR:llä TMSCl:n lisäyksen jälkeen.
056	DMSO 40 ml (20 ml)	180 ml heptaani + 20 ml H ₂ O	Osittain kuten TET1C052. Reaktio skaalattu 2 x, jolloin sopii paremmin 100 ml reaktoriin. Testillä mallinnetaan siis 20 ml DMSO:n tilavuutta. TMSCl:n lisäysnopeus kaksinkertainen 0,24 ml min ⁻¹ , sillä lisäysaika pidetty samana. Ei jäähaudetta orgaaniselle faasille uuttojen jälkeen. n(α) = 98 mmol
057	DMSO 300 ml	890 ml heptaani + 100 ml H ₂ O	Osittain kuten TET1C055. Skaalattu 1 litran reaktoriin. Ainemäärät skaalattiin lineaarisesti, TMSCl:n lisäysaika pidettiin tunnissa, lisäysnopeus 1,2 ml min ⁻¹ . n(α) = 490 mmol

2.4.2. TMSCl:n lisäystavan vaikutus ja reaktion skaalaaminen

Ennen reaktion skaalaamista päätettiin vielä tutkia TMSCl:n lisäystavan vaikutusta 1-tetralonin konversioon ja selektiivisyyteen. TMSCl:n lisäysnopeutta muutettiin ja lisäyksen aikana pidettiin taukoja. 1-tetralonin konversiota ja selektiivisyyttä seurattiin TMSCl:n lisäyksen edetessä NMR:llä. NMR-spektri mitattiin suoraan reaktioliuoksesta, jolloin mittaustulokset ovat vertailukelpoisia eri testien välillä. Lisäksi haluttiin tutkia reaktioliuoksen pH:n muuttumista TMSCl:n lisäyksen aikana ja lisäyksen jälkeen. Osaan testeistä lisättiin turvallisuussyistä emäkseksi Na₂CO₃:ia, jotta reaktioliuos pysyisi emäksisenä koko reaktion ajan, eikä reaktiossa mahdollisesti muodostuva HCN pääsisi kaasuuntumaan. Kuten kappaleessa 1.2.1. mainittiin, liian emäksiset olosuhteet kuitenkin suosivat käänteisreaktiota, joten liiallista emäksen käyttöä pyrittiin välttämään.

Testi TET1C067 (taulukko 9) oli skaalattava suurempaan mittakaavaan, sillä 20 ml tilavuus DMSO:ta olisi ollut liian pieni EasyMax:n 100 ml reaktoriin (lämpötila-anturien syvyysrajoitus). TET1C067 kuvaa hyvin tyypillistä suoritusta (osa tiedoista salattu): Kolviin panostettiin NaCN, ja Na₂CO₃, lisättiin 40 ml DMSO:ta ja reaktioseosta sekoitettiin lämpötilassa t 30 min. Kolviin lisättiin 14,28 g (98 mmol) 1-tetralonia ja sekoitusta jatkettiin 10 min. Kolviin lisättiin ruiskupumpulla 25 % TMSCl:n kokonaismäärästä (2,14 ml min⁻¹) ja mitattiin NMR suoraan reaktioseoksesta otetusta näytteestä 3 minuutin kuluttua. Lisäksi mitattiin reaktioseoksen pH. Reaktioseosta sekoitettiin 10 min, jonka jälkeen lisättiin jälleen 25 % TMSCl, tehtiin mittaukset kuten edellä ja sekoitettiin 10 min. Kun kaikki TMSCl oli lisätty, reaktioseosta sekoitettiin vielä 10 min ja mitattiin NMR suoraan reaktioseoksesta, sekä mitattiin reaktioseoksen pH. Reaktioseos uutettiin tolueenilla (180 ml) ja vedellä (20 ml). Orgaaninen faasi haihdutettiin kuiviin pyöröhaihduttajalla noin 30 °C:ssa. Lopuksi haihdutusjäännöstä haihdutettiin vielä 60 °C:ssa mahdollisen veden poistamiseksi. Tuote analysoitiin NMR:llä.

Taulukko 9. Syanointimenetelmä A:n skaalaus. T = tunniste, muotoa TET1C000. Testeissä käytetty salattua DoE-kokeiden perusteella saatua optimoitua lämpötilaa sekä NaCN:n ja TMSCl:n ekvivalenttimäärää (eq) 1-tetralonin suhteen, ellei toisin mainittu. α = 1-tetralonin määrä (mmol), - = ei suoritettu/ei määritetty, x ja ^x = suoritustapa salattu. Uutot suoritettu huoneenlämpötilassa.

T	α	Liuos (ml)	Uutto	Kuvaus
058	49	DMSO 30 ml	–	NaCN 2 eq. TMSCl:n lisäysnopeus 0,12 ml min ⁻¹ , lisäyksen profiili: hidas vakionopeus. pH:n mittausta vain TMSCl:n lisäyksen jälkeen.
059	49	DMSO 30 ml	–	Osittain kuten TET1C058. TMSCl:n lisäysnopeus 0,12 ml min ⁻¹ , lisäyksen profiili: hitaasti 50 %, 30 min tauko, hitaasti 50 %.
061	49	DMSO 30 ml	–	Osittain kuten TET1C059. TMSCl:n lisäyksen profiili: nopeasti 50 % (0,8 ml min ⁻¹), tauko 30 min, hitaasti 50 % (0,12 ml min ⁻¹).
062	49	DMSO 30 ml	–	Osittain kuten TET1C059. TMSCl:n lisäyksen profiili: nopeasti 75 % (1,2 ml min ⁻¹), tauko 60 min, hitaasti 25 % (0,12 ml min ⁻¹).
063	49	DMSO 30 ml	–	Osittain kuten TET1C062. Sekoitusajat lyhyet. TMSCl:n lisäyksen profiili: nopeasti 75 % (1,2 ml min ⁻¹), tauko 60 min, hitaasti 25 % (0,12 ml min ⁻¹). Na ₂ CO ₃ 0,3 eq.
064	49	DMSO 30 ml	–	Osittain kuten TET1C059. TMSCl:n lisäyksen profiili: 4 x [nopeasti 25 % (1,2 ml min ⁻¹), tauko 10 min].
065	49	DMSO 30 ml, heptaani 40 ml	60 ml heptaani + 10 ml H ₂ O	Osittain kuten TET1C064. TMSCl:n lisäyksen profiili: 4 x [nopeasti 25 % (1,2 ml min ⁻¹), tauko 10 min]. Ei NMR-seurantaa TMSCl:n lisäyksestä, eikä pH:n mittausta.
066	49	DMSO 30 ml	90 ml heptaani + 10 ml H ₂ O	Osittain kuten TET1C065. TMSCl:n lisäyksen profiili: 4 x [nopeasti 25 % (1,2 ml min ⁻¹), tauko 10 min]. Na ₂ CO ₃ 0,1 eq. Ei NMR-seurantaa TMSCl:n lisäyksestä.
067	98	DMSO 40 ml (20 ml)	180 ml tolueeni + 20 ml H ₂ O	Osittain kuten TET1C066. Skaalattu reaktio mallintaa 20 ml DMSO:n tilavuutta. TMSCl:n lisäyksen profiili: 4 x [nopeasti 25 % (2,4 ml min ⁻¹), tauko 10 min]. Na ₂ CO ₃ x eq.
068	98	DMSO 60 ml	180 ml heptaani + 20 ml H ₂ O	Osittain kuten TET1C066. Reaktio skaalattu kaksinkertaiseksi. TMSCl:n lisäyksen profiili: 4 x [nopeasti 25 % (2,4 ml min ⁻¹), tauko 10 min]. Na ₂ CO ₃ x eq. Ei NMR-seurantaa TMSCl:n lisäyksestä.
069	98	DMSO 60 ml	180 ml heptaani + 20 ml H ₂ O	Osittain kuten TET1C068. TMSCl:n lisäysnopeus 2,4 ml min ⁻¹ , lisäyksen profiili: nopeasti 50 %, tauko 10 min, nopeasti 25 %, tauko 10 min, nopeasti 12,5 %, tauko 10 min, nopeasti 12,5 %. Na ₂ CO ₃ x eq.
075	98	DMSO 60 ml	180 ml heptaani + 20 ml H ₂ O	Osittain kuten TET1C069. Lisätty katalyytiksi ZnI ₂ 0,02 eq. TMSCl:n lisäysnopeus 2,4 ml min ⁻¹ , lisäyksen profiili: nopeasti 50 %, tauko 10 min, nopeasti 25 %, tauko 10 min, nopeasti 12,5 %, tauko 10 min, nopeasti 12,5 %. Na ₂ CO ₃ x eq.
070	490	DMSO 300 ml	900 ml heptaani + 100 ml H ₂ O	Osittain kuten TET1C069. Skaalattu 1 litran reaktoriin. TMSCl:n lisäysnopeus 6 ml min ⁻¹ , lisäyksen profiili: nopeasti 50 %, tauko 15 min, nopeasti 25 %, tauko 15 min, nopeasti 12,5 %, tauko 15 min, nopeasti 12,5 %. Na ₂ CO ₃ x eq.
074	490	DMSO 300 ml	900 ml heptaani + 100 ml H ₂ O	Osittain kuten TET1C070. 1-tetraoni ja DMSO Seqensin (PCAS Finland Oy) tehtaalta. TMSCl:n lisäysnopeus 6 ml min ⁻¹ , lisäyksen profiili: nopeasti 50 %, tauko 15 min, nopeasti 25 %, tauko 15 min, nopeasti 12,5 %, tauko 15 min, nopeasti 12,5 %. Na ₂ CO ₃ x eq.
085	2450	DMSO 1500 ml	4500 ml heptaani	Osittain kuten TET1C070. Skaalattu 5 litraan. 1-tetraoni ja DMSO Seqensin (PCAS Finland Oy) tehtaalta. TMSCl:n

+ 800 ml H₂O lisäysnopeus sellainen, ettei lämpö nouse yli 50 °C (mahdollisimman nopea), lisäyksen profiili: nopeasti 50 %, tauko 20 min, nopeasti 25 %, tauko 20 min, nopeasti 12,5 %, tauko 20 min, nopeasti 12,5 %. Na₂CO₃ x eq. Ei NMR-seurantaa TMSCl:n lisäyksestä.

102	2300	DMSO 1408 ml	x ml heptaani + x ml H ₂ O	1-tetraoni ja DMSO Seqensin (PCAS Finland Oy) tehtaalta. TMSCl:n lisäysnopeus sellainen, ettei lämpö nouse yli 50 °C (mahdollisimman nopea), lisäyksen profiili: nopeasti 50 %, tauko 20 min, nopeasti 25 %, tauko 20 min, nopeasti 12,5 %, tauko 20 min, nopeasti 12,5 %. Na ₂ CO ₃ x eq. Ei NMR-seurantaa TMSCl:n lisäyksestä. Tuote myös desilyloitiin ^x .
-----	------	-----------------	--	--

3. Tulokset ja niiden tarkastelu

Saantoja tarkasteltaessa tulee huomata, että saantoon vaikuttaa suuresti ylöstyöskentelytapa. Mikäli esimerkiksi on testattu erilaista uuttomenetelmää, joka osoittautuu tehottomammaksi kuin aikaisempi menetelmä, saattaa saanto laskea merkittävästi aiempiin tuloksiin nähden. Konversio ja selektiivisyys kuvaavat paremmin testatun menetelmän tehokkuutta. Tutkielmassa konversiolla tarkoitetaan reagoineen lähtöaineen osuutta lähtöaineesta mooleina, eli lähtöaineen määrän pienenemistä. Selektiivisyydellä tarkoitetaan halutun tuotteen osuutta muista yhdisteistä.

3.1. Syanointimenetelmä A

Syanointimenetelmään A (taulukko 5; A) perustuvien taulukon 6 mukaisten testien tulokset on esitetty alla taulukossa 10.

Taulukko 10. Syanointimenetelmään A perustuvien testien tulokset. T = tunniste, muotoa TET1C000. a-% = GC:llä havaitun piikin pinta-alaprosentti, - = yhdistettä ei havaittu/saantoa ei määritetty, **1** = 1-tetraloni, **2** = 1-syanotetraliini, **3** = silyloitu syanotetraliini, **4** = 1-syano-3,4-dihydronaftaleeni.

T	1 a-%	2 a-%	3 a-%	4 a-%	Muut a-%	Saanto %
005	95,9	-	0,3	-	3,8	0,07
006	100,0	-	-	-	-	-
007	8,3	-	91,7	-	-	70,2
008	100,0	-	-	-	-	-
009	11,6	-	88,4	-	-	63,0
011	21,6	-	76,9	-	1,5	55,4
010	27,0	-	69,7	-	3,3	42,0
012	14,3 ja 15,4 ^a	-	85,7 ja 83,0 ^a	-	- ja 1,6	66,3
013	24,6	-	75,4	-	-	56,9
014	16,5	-	83,0	-	0,5	41,3
025	100,0	-	-	-	-	-

043	12,6	-	86,1	-	1,3	55,8
044	96,4	-	-	-	3,6	-
045	-	-	-	-	-	-
028	98,9	-	-	-	1,1	-
029	100,0	-	-	-	-	-
023	100,0	-	-	-	-	-
024	100,0	-	-	-	-	-
031	95,4	-	-	-	4,6	-

^a = hajoamis seuranta: GC 34 d kuluttua ja NMR 30 d kuluttua.

Testien TET1C005 ja TET1C008 perusteella KCN:n ei havaittu toimivan syanidi-ionin lähteenä synteessimenetelmässä A. Tuloksen saattaa selittää KCN:n NaCN:a heikompi liukoisuus DMSO:hon, kuten kappaleessa 2.2.1. todettiin. Testin TET1C045 perusteella TMSCl:n havaittiin reagoivan DMSO:n kanssa. Tämä selittää, miksi testissä TET1C025 lisäysjärjestyksen muutos johti 1-tetralonin reagoimattomuuteen: TMSCl oli ehtinyt reagoida DMSO:n kanssa ennen 1-tetralonin lisäystä.

Kaksifaasisysteemin (DMSO:heksaani 2:3, v/v) ei havaittu toimivan testien TET1C005 ja TET1C006 perusteella. KCN:n ja NaCN:n liukoisuusero ei selitä tulosta, sillä kummallakaan syanidisuolalla ei saatu valmistettua silyloitua syanotetraliinia. On mahdollista, että reagoivat aineet eivät siirry tarpeeksi tehokkaasti kahden eri faasin välillä. Aineiden siirtymistä faasien välillä olisi voitu tehostaa käyttämällä faasinsiirtoreagenssia tai tehostamalla sekoitusta. Näin ei kuitenkaan tehty, sillä reaktio vaikutti lupaavalta pelkässä DMSO:ssa testin TET1C007 perusteella.

Uuttoliuotin vaihdettiin heksaanista heptaaniin testistä TET1C009 alkaen, sillä heptaani on PCAS Finland Oy:llä yleisemmin käytössä. Heptaani on heksaania pidempänä hiilivetyinä hieman poolittomampi, joten sen voidaan olettaa uuttavan heksaania heikommin silyloitua syanotetraliinia ja 1-syanotetraliinia, sillä yhdisteet ovat luonteeltaan hiilivetyjä polaarisempia. Tämä havaitaan käytännössä verrattaessa testien TET1C007 ja TET1C009 tuloksia keskenään. Testissä TET1C014 kokeiltiin uuttotavan muuttamista kolmesta 15 ml heptaaniuutosta yhteen 20 ml heptaaniuuttoon. Lisäksi uuttoa pyrittiin tehostamaan käyttämällä lämmitystä 60 °C:ssa huoneenlämpötilan sijaan. Saanto jäi kuitenkin vertailutestiä TET1C012 alemmaksi. Useampi uuttokerta tuotti luonnollisesti paremman tuloksen.

DMSO:n tilalla kokeiltiin erilaisia taulukon 4 liuottimia (TET1C029, -23, -24, -31), mutta näillä synteessimenetelmä A ei tuottanut tulosta. Reagenssien liukoisuus saattaa olla merkittävästi erilainen muissa liuottimissa verrattuna DMSO:hon. Testien TET1C043 ja

TET1C044 perusteella TMSCl ei toimi Lewisin happokatalyyttinä synteessimenetelmässä A. TMSCl:n on havaittu toimivan Lewisin happokatalyyttinä esimerkiksi allyylisessä alkylaatioissa⁵⁹. Testien TET1C009, TET1C012 ja TET1C043 perusteella NaCN:n ja TMSCl:n keskinäinen ekvivalenttisuhte 1-tetraloniin ei vaikuta merkittävästi muodostuvan silyloidun syanohydrinin määrään. Alempi ekvivalenttisuhte on tuotannon kannalta edullisempi vaihtoehto. Testien TET1C009–TET1C011 perusteella lyhyempi sekoitusaika TMSCl:n lisäyksen jälkeen tuottaa enemmän silyloitua syanotetraliinia. Liuottimena toimivan DMSO:n tilavuutta tarkasteltiin testeissä TET1C012–TET1C014. Testien perusteella 10 ml tilavuus on 5 ml tilavuutta parempi muodostuvan silyloidun syanotetraliinin määrän kannalta.

3.2. Syanointimenetelmä A:n optimointi

3.2.1. DoE – Design of Experiment

Taulukon 8 mukaisten testien tulokset on esitetty alla taulukossa 11.

Taulukko 11. Syanointimenetelmä A:n optimoinnin tulokset. T = tunniste, muotoa TET1C000. a-% = GC:llä havaitun piikin pinta-alaprosentti, x = tulokset salattu, - = yhdistettä ei havaittu/saantoa ei määritetty, **1** = 1-tetraloni, **2** = 1-syanotetraliini, **3** = silyloitu syanotetraliini.

T	1 a-%	2 a-%	3 a-%	Muut a-%	Saanto %
046	x	x	x	x	x
049	46,4	1,9	30,1	21,6	6,0
050	7,7	0,6	89,2	2,5	53,6
048	1,7	0,5	96,6	1,2	63,9
051	1,7	0,7	95,8	1,8	49,6
052	2,5	0,4	95,9	1,2	85,9
053	0,7	0,3	98,1	0,9	142,2
054	2,8	0,6	95,4	1,2	54,4
055	1,8	0,5	96,5	1,2	68,9
056	10,3	0,3	89,3	0,1	78,0
057	97,5	-	-	2,5	-

DoE-kokeet (TET1C046) onnistuivat hyvin ja optimaalinen NaCN:n sekä TMSCl:n moolisuhte 1-tetraloniin nähden saatiin määritettyä. DoE-kokeiden perusteella optimaalinen reaktiolämpötila eroaa Cabiról *et al.* käyttämästä 60 °C:sta¹². Esimerkiksi ntriilien synteessissä alemman reaktiolämpötilan on havaittu vähentävän liuottimena toimivan DMSO:n vuorovaikutuksia reagoivien yhdisteiden kanssa ja vaikuttavan positiivisesti reaktion saantoon⁵¹. Testin TET1C049 tuloksen perusteella 22 °C:n

lämpötilalla saavutetaan aikaisemmin käytettyä 60 °C:een lämpötilaa (taulukko 10) alempi 1-tetralonin konversio. Myös saanto on muita taulukon 11 tuloksia pienempi. DoE-kokeiden perusteella optimaalinen lämpötila sijoittuu 22–80 °C:een välille, mutta tarkka lämpötila on salaista tietoa.

Testissä TET1C050 heptaania lisättiin uuttovaiheessa kerralla suurempi tilavuus 60 °C:ssa, lisäksi kaksifaasista liuosta sekoitettiin 1 h ennen kerrosten erottamista. Erotettua DMSO-faasia uutettiin vielä käyttäen 30 ml heptaania. 1-tetralonin konversio jäi kuitenkin alhaiseksi mahdollisesti liian pitkän sekoitusajan takia. Ennen heptaanin lisäystä reaktioliuoksen mitattiin NMR:llä sisältävän 14,7 massaprosenttia 1-tetralonia. Ensimmäisen heptaaniuuton jälkeen erotetun DMSO-faasin mitattiin NMR:llä sisältävän 23,0 massaprosenttia 1-tetralonia. Heptaanin havaittiin siis uuttavan ensisijaisesti silyloitua syanotetraliinia DMSO:sta, eli tuotteen jakaantumiskerroin heptaaniin vaikuttaa suotuisalta testin TET1C050 perusteella.

Testissä TET1C048 nelinkertaistettiin sekoitusajat ja TMSCl:n lisäysaika. Silyloitua syanotetraliinia saatiin näin menetellen muodostumaan aikaisempaa enemmän. Pääteltiin, että TMSCl:n lisäysaika saattaisi olla kriittinen parametri, sillä aikaisemmin havaittiin TMSCl:n reagoivan DMSO:n kanssa (TET1C045). Testissä TET1C051 silyloitua syanotetraliinia saatiin valmistettua lähes yhtä paljon kuin testissä TET1C048, joten TMSCl:n lisäysaika vahvistui kriittiseksi parametriksi. Testin TET1C052 tarkoitus oli toistaa testin TET1C051 tulos, lisäksi kokeiltiin käyttää heptaaniuuton yhteydessä vettä. Veden tarkoitus oli tehdä DMSO-faasista entistä polaarisempi, jolloin hydrofobiset orgaaniset yhdisteet siirtyisivät todennäköisesti tehokkaammin orgaaniseen uuttoliuottimeen. Selektiivisyys oli testin TET1C051 tasolla, mutta saanto parani lähes kaksinkertaiseksi.

Aiemmin DoE-kokeissa testattu NaCN:n ja TMSCl:n moolisuhdealue oli 1,1–1,3 eq ja testillä TET1C053 haluttiin testata reaktion etenemistä käyttäen 1,5 eq NaCN:a ja TMSCl:a. Lisäksi testattiin uuttoliuottimeen vaihtamista heptaanista tolueniiniin. 1,5 eq NaCN:a ja TMSCl:a osoittautui erittäin suotuisaksi suhteeksi silyloidun syanohydriinin muodostumisen kannalta. Tolueeniutolla reaktion saanto oli kuitenkin yli 100 %, mikä selittyy NMR:n perusteella haihdutusjäännöksessä olevalla DMSO:lla. Tolueeniin siis jää DMSO:ta, tehden tolueniinista huonon uuttoliuotinvaihtoehdon. DMSO-jäämiä ei havaittu aiempien testien heptaaniuuttojen yhteydessä.

Testien TET1C054, TET1C055 ja TET1C056 perusteella 30 ml DMSO:n tilavuus tuottaa eniten silyloitua syanotetraliinia. Testissä TET1C056 TMSCl:n lisäysnopeus oli kaksinkertainen, joten tulos ei ole aivan vertailukelpoinen testien TET1C054 ja TET1C056 kanssa, sillä TMSCl:n lisäysnopeuden on havaittu aiemmin testin TET1C051 yhteydessä olevan kriittinen parametri. Silyloidun syanohydriinin määrä jäi odotetusti testejä TET1C054 ja TET1C055 pienemmäksi. Ennen uuttoa reaktioseokseen kokeiltiin lisätä vielä 20 % TMSCl:a ja 10 % NaCN:a, mutta tuotetta ei muodostunut NMR:n perusteella enempää näennäisesti vastoin Le Châtelierin periaatetta. Uuttotapa kuitenkin vahvisti testin TET1C052 tuloksen: heptaaniuutto toimii tehokkaammin veden kanssa. Erotettua heptaanifaasia ei myöskään jäähdytetty ja dekantoitu, sillä erityisesti dekantointia ei ole mahdollista suoraan toistaa PCAS Finland Oy:n käytössä olevilla laitteistoilla. DMSO-jäämiä ei kuitenkaan havaittu haihdutusjäännöksessä, mikä oli toivottu tulos.

Testi TET1C057 oli toisto testistä TET1C055, mutta skaalattuna kymmenkertaiseksi 1 litran mittakaavaan. Myös TMSCl:n lisäysnopeus oli kymmenkertainen, jotta lisäysaika pysyisi samana. Oletuksena oli, että TMSCl:n lisäysnopeuden kasvattaminen johtaisi pienempään silyloidun syanohydriinin muodostumiseen. NMR-mittauksen perusteella reaktioseos sisälsi 60 minuuttia TMSCl:n lisäyksen jälkeen 17,3 massaprosenttia 1-tetralonia, joka on noin 10 % massaprosenttia enemmän kuin aiemmissa testeissä. Reaktioseokseen kokeiltiin lisätä vielä 20 % TMSCl:a ja 10 % NaCN:a, mutta tuotetta ei muodostunut NMR:n perusteella enempää näennäisesti vastoin Le Châtelierin periaatetta, kuten testissä TET1C056. Ylöstyöskentelyssä lisättiin epähuomiossa vesi ennen heptaania, mikä johti todella huonoon saantoon. Mahdollisesti reaktioliuoksessa muodostui HCl:a johtaen pH:n laskuun ja silyyliryhmän irtoamiseen silyloidusta syanotetraliinista¹⁷. Reaktion teoreettinen saanto oli 120 g, mutta tuotetta saatiin talteen vain 15 g. Ilmeisesti reaktion hajoamistuotteet ovat vesiliukoisia. Uutossa on siis erittäin kriittistä lisätä ensin heptaani ja vasta sitten vesi. Testissä TET1C057 havaittiin lisäksi, että mikäli reaktorin pohjalle panostetaan ensin NaCN ja lisätään sitten DMSO, muodostuu NaCN-sakka, joka ei liukene täydellisesti missään vaiheessa reaktiota. Pääteltiin, että sakan muodostuminen voidaan välttää lisäämällä ensin osa DMSO:sta ja kytkemällä sekoitus päälle ennen NaCN:n ja lopun DMSO:n lisäämistä.

Testissä TET1C054 tarkasteltiin lisäksi NMR:llä tuotteen muodostumista TMSCl:n lisäyksen aikana ottamalla näytteet suoraan reaktioseoksesta. Tuloksista tehty kuvaaja on esitetty seuraavan kappaleen 3.2.2. yhteydessä (kuva 5). Testissä TET1C055 tarkasteltiin

NMR:llä tuotteen osuuden muutoksia reaktioseoksessa 60 min aikana TMSCl :n lisäyksen jälkeen ottamalla näytteet suoraan reaktioseoksesta. Tuotteen osuuden havaittiin pysyvän samana koko mittausjakson aikana.

3.2.2. Reaktion skaalaaminen

Taulukon 9 mukaisten testien tulokset on esitetty alla taulukossa 12. Testeissä määritettiin NMR:llä tuotteen massaprosentti suoraan DMSO :sta TMSCl :n lisäyksen jälkeen, jotta saatiin testien välillä vertailukelpoiset mittaustulokset. Näin poistettiin ylöstyöskentelyn vaikutus testituloksiin. Kuten Taulukosta 9 huomataan, olivat NMR-mittaustulokset ja ylöstyöskennellyn tuotteen GC-mittaustulokset kuitenkin hyvin linjassa keskenään. Taulukossa 12 on lisäksi esitetty uudelleen taulukon 8 kokeen TET1C055 tulos taulukosta 11. Testi TET1C058 poikkeaa testistä TET1C055 vain NaCN :n määrän osalta, joten testin TET1C058 tulosta on hyvä verrata testin TET1C055 tulokseen.

Skaalauksen seurauksena reaktioseosta päästiin tarkastelemaan visuaalisesti tarkemmin. Kuten kuvasta 4 nähdään, reaktioseos on heterogeeninen. Valkoiset partikkelit saattavat olla liukenematonta NaCN :a tai muodostunutta NaCl :a.



Kuva 4. Heterogeeninen reaktioseos

Taulukko 12. Syanointimenetelmä A:n skaalaamisen tulokset. T = tunniste, muotoa TET1C000. m = reaktioseoksesta NMR:llä määritetty tuotteen massaprosentti TMSCl :n lisäyksen jälkeen, a = ylöstyöskennellyn tuotteen GC:llä havaitun piikin pinta-alaprosentti, - = yhdistettä ei havaittu/saantoa ei määritetty, **1** = 1-tetraloni, **2** = 1-

syantotetraliini, **3** = silyloitu syantotetraliini, **19** = 1-tetraloli, pH = alin havaittu pH TMSCl:n lisäyksen aikana tai lisäyksen jälkeen. Taulukoituna lisäksi taulukon 8 testin TET1C055 tulos taulukosta 11. Saannot laskettu GC-tulosten perusteella, ellei toisin mainittu.

T	1	2	3	19	Muut	Saanto %	pH
055	3,5 m ja 1,8 a	0,5 a	96,5 m ja 96,5 a	-	1,2 a	68,9	-
058	23,3 m	-	76,7 m	-	-	-	10–11 ^a
059	3,5 m	-	96,5 m	-	-	-	8–9
061	3,5 m ja 2,3 m ^b	-	96,5 m ja 97,7 m ^b	-	-	-	11
062	9,7 m	-	90,3 m	-	-	-	3
063	15,2 m ja 10,6 m ^g	-	84,8 m ja 89,4 m ^g	-	-	-	9–10
064	7,7 m	-	92,0m	-	-	-	2
065	25,9 a	-	73,6 a	-	0,5 a	55,8	3 ^f
066	4,5 a	-	93,6 m	-	1,9 a	90,3	3 ja 7–8 ^f
067	1,8 m ^c	-	98,2 m ^c	-	-	91,3	2–5 ja 3 ^f
068	6,1 m ja 6,0 a	-	93,9 m ja 91,7 a	-	- ja 2,3 a	87,8	9–10 ja 9 ^f
069	6,7 m ja 2,7 a	-	93,3 m ja 95,4 a	- ja 0,2 a	- ja 1,7 a	88,8	10 ja 10 ^f
075	16,0 m	-	84,0 m	-	-	63,1 ^h	10–11
070	3,0 a	-	95,0 a	0,2 a	1,8 a	92,4	10–11 ja 10 ^f
074	5,6 m ja 2,2 a	-	94,4 m ja 96,0 a	-	- ja 1,8 a	95,6	10–11 ja 10–11 ^f
085	4,6 a	-	93,1 a	0,1 a	2,2 a	90,5 ^d	10–11 ja 9–10 ^f
102	3,5 m ja 0,9 a ^e	- ja 98,7 a _e	96,5 m ja - ^e	- ja - ^e	- ja 0,4 a ^e	72,6 ^e	10–11

^a = pH mitattu vain TMSCl:n lisäyksen jälkeen, ^b = hajoamisseuranta: NMR 4 d kuluttua, ^c = ylöstyöskennellyn tuotteen NMR, ^d = saanto arvioitu kahden erikseen heptaanifaasista haihdutetun massan avulla, ^e = desilyloinnin (PCAS Finland Oy:n menetelmä, ei julkinen) seurauksena saatu tulos, ^f = uuton jälkeisen erotetun DMSO-faasin pH, ^g = NMR:llä määritetty tuotteen massaprosentti ylimääräisen 10 % TMSCl:n lisäyksen jälkeen, ^h = saanto laskettu NMR-tulosten perusteella.

Emäslisäyksen (katso taulukko 9) ansiosta reaktioseoksen pH saatiin pysymään pääosin emäksisenä (9–11). Testin TET1C066 tulos poikkeaa tästä trendistä, syynä saattaa olla epäedustava näyte sillä reaktioseos oli heterogeeninen. Lisäksi muissa testeissä, joissa emästä on käytetty, on uuton jälkeen erotetun DMSO-jätefaasin pH korreloinut hyvin TMSCl:n lisäyksen aikaisen pH:n kanssa. TET1C066:n tulos poikkeaa myös tästä trendistä vahvistaen oletusta epäedustavasta näytteestä. Testin TET1C066 reaktioseoksen

pH saattaa siis todellisuudessa olla ollut 7–8. Testin TET1C063 perusteella 0,3 eq Na₂CO₃:a suosii käänteisreaktiota liikaa suhteessa testin TET1C062 tulokseen. Testin TET1C066 perusteella 0,1 eq Na₂CO₃:a tuottaa paremman 1-tetralonin konversion verrattuna reaktioon ilman emästä (TET1C064). Testien TET1C064, TET1C066 ja TET1C068 perusteella emäksen määrällä saadaan hallittua reaktioseoksen pH:ta.

Testissä TET1C058 TMSCl lisättiin hitaasti tasaisella nopeudella, kuten aikaisemmin testissä TET1C055. Testissä TET1C058 NaCN:a oli suurempi määrä verrattuna testin TET1C055 määrään (tarkka arvo salattu, alueella 1,1–1,3 eq), mikä selittää havaitun emäksisen pH:n. Tulosten perusteella testin TET1C058 testiä TET1C055 suurempi NaCN:n määrä johti testiä TET1C055 huonompaan 1-tetralonin konversioon. Cabirol *et al.* havaitsivat kehittämänsä syanoitireaktion etenevän nopeammin NaCN:n ylimäärällä, mutta NaCN:n määrän vaikutuksesta lähtöaineen konversioon tai selektiivisyyteen ei ollut mainintaa.

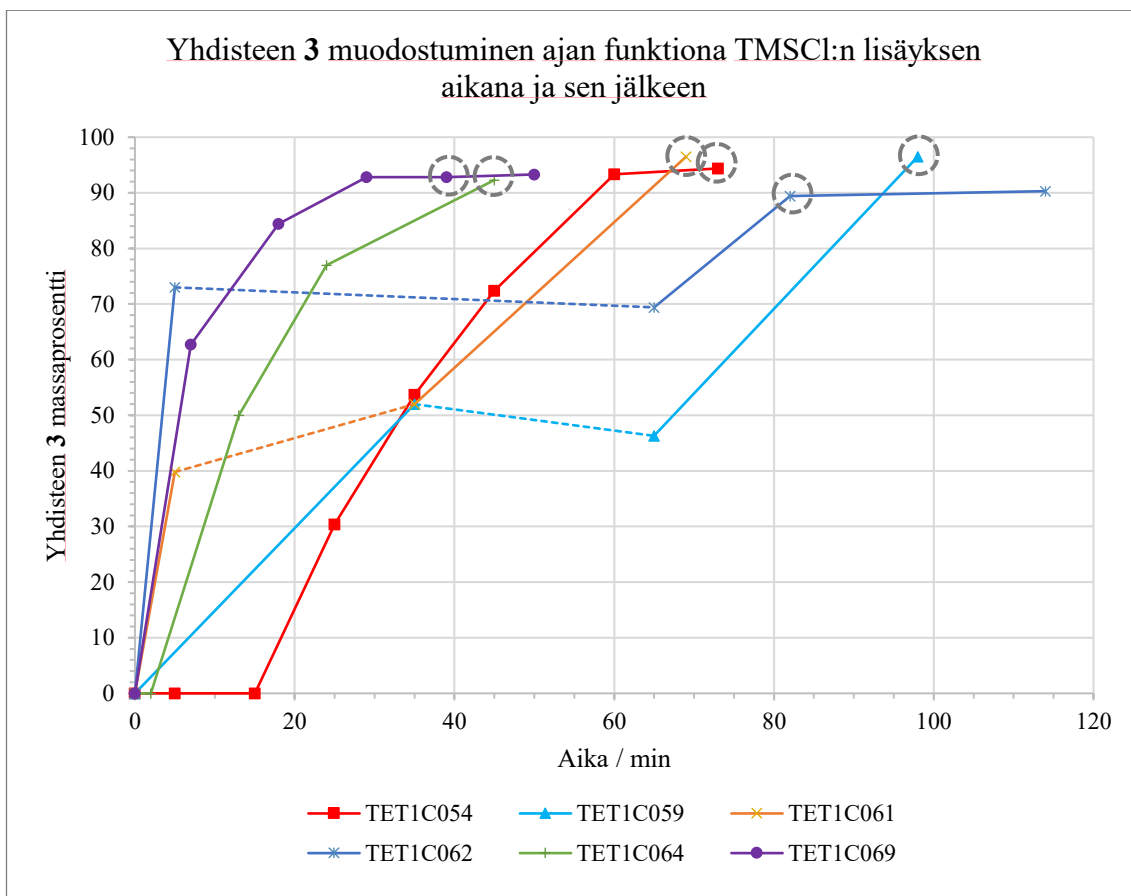
Testin TET1C063 ensimmäinen taulukon 12 tulos on saatu 30 min TMSCl lisäyksen jälkeen. Reaktiota yritettiin ajaa eteenpäin lisäämällä 10 % TMSCl:a, jonka jälkeen mitattiin NMR 5 min kuluttua ja saatiin taulukon 12 toinen tulos. Tuotetta muodostui NMR:n perusteella hieman enemmän vastoin testien TET1C056 ja TET1C057 (taulukko 11) tuloksia. Testin TET1C063 tulos on Le Châtelierin periaatteen mukainen. Tulos saattaa johtua emäksen Na₂CO₃ läsnäolosta reaktiossa verrattaessa testeihin TET1C056 ja TET1C057.

Testissä TET1C065 testattiin vielä Cabirol *et al.* kehittämää kaksifaasisysteemiä¹², mutta 1-tetralonin konversio oli huono verrattuna testiin TET1C064, jossa liuottimena oli pelkkä DMSO. Testissä TET1C067 DMSO:n tilavuutta pienennettiin verrattuna testiin TET1C068. Pienemmällä DMSO:n tilavuudella havaittiin suurempi 1-tetralonin konversio. Reaktioseoksen pH:n havaittiin olevan huomattavasti alempi (2–5) verrattuna testin TET1C068 pH-arvoon 9–10. Turvallisuussyistä pH tulisi pitää emäksisenä, korkeintaan neutraalina, joten DMSO:n tilavuuden pienentämistä ei harkittu.

Lewisin happokatalyytin vaikutusta reaktion etenemiseen tutkittiin testissä TET1C075. ZnI₂:n havaittiin alentavan 1-tetralonin konversiota verrattaessa testin TET1C069 tulokseen.

Verrattaessa testien TET1C061 ja TET1C062 tuloksia testin TET1C059 tuloksiin havaittiin, että TMSCl:n lisäysnopeus vaikuttaisi olevan kriittinen konversion kannalta

vasta TMSCl:n lisäyksen loppupuolella. Testissä TET1C061 50 % TMSCl:a lisättiin nopeasti ($0,8 \text{ ml min}^{-1}$), annettiin reaktion tasapainottua 30 min ja lisättiin hitaasti loput 50 % TMSCl:a ($0,12 \text{ ml min}^{-1}$). Lisäystavan muutos ei vaikuttanut 1-tetralonin konversioon suhteessa testin TET1C059 tulokseen. Ajateltaessa reaktion skaalausta teolliseen mittakaavaan on tärkeää, että TMSCl:n lisäysnopeus olisi mahdollisimman nopea. Jos esimerkiksi optimaalinen lisäysnopeus olisi $0,12 \text{ ml min}^{-1}$ ja syanointimenetelmä skaalattaisiin 10^5 kertaiseksi, pitäisi lisäysnopeus muuttua 10^{-5} kertaiseksi. Esimerkiksi 100 mmol TMSCl:a (2 eq) tarkoittaisi skaalattuna $1,27 \text{ m}^3$:n lisäystä, jonka lisäysaika olisi noin 20 vuotta. Testien TET1C064, TET1C066 ja TET1C068 perusteella testin TET1C061 lisäystapa tuottaa paremman 1-tetralonin konversion. Testin TET1C069 lisäystapa tuottaa testin TET1C068 lisäystavan suhteen samansuuruisen 1-tetralonin konversion NMR:n perusteella. GC:n perusteella testin TET1C069 ylöstyöskennelty tuote omaa kuitenkin suuremman 1-tetralonin konversion suhteessa testiin TET1C068. On mahdollista, että heterogeenisen reaktioseoksen NMR-näyte ei ollut edustava. Teollista lisäystapaa ajatellen testien TET1C064, TET1C066, TET1C068 tai testin TET1C069 lisäystapa on kuitenkin testiä TET1C061 parempi, sillä näissä testeissä TMSCl:n lisäysnopeus voidaan pitää suurena koko lisäyksen ajan. Lisäysten väliset tauot ovat helposti toteutettavissa. Alla olevassa kuvassa 5 on tarkasteltu eri lisäystavan omaavien taulukon 9 testien TET1C054, TET1C059, TET1C061, TET1C062, TET1C064, TET1C069 ja TET1C074 NMR-mittausten tuloksia. Testin TET1C069 lisäystavalla saadaan nopeimmin valmistettua tuotetta, joka sisältää yli 90 massaprosenttia silyloitua syanotetraliinia. Kyseessä on ikään kuin logaritminen lisäystapa: edellisestä lisäyksestä lisätään seuraavaksi noin puolet 10 min lisäystauon jälkeen. Logaritmisen lisäystavan etu selittyy sillä, että 1-tetralonin konsentraatio laskee TMSCl:n lisäyksen edetessä kohti loppua. Tällöin TMSCl:n kanssa reagoivien kilpailevien sivureaktioiden suhteellinen osuus kasvaa. Mikäli TMSCl lisätään lopussa liian nopeasti, TMSCl ehtii reagoida vallitsevissa sivureaktioissa 1-tetralonin sijaan. Aiemmin havaittiin, että TMSCl reagoi esimerkiksi DMSO:n kanssa (taulukko 6, TET1C045).



Kuva 5. TMSCl:n lisäästävän vaikutus yhdisteen 3 muodostumiseen NMR:llä mitattuna. Esitettyinä on eri lisäästävän omaavien taulukon 9 testien TET1C054, TET1C059, TET1C061, TET1C062, TET1C064 ja TET1C069 NMR-mittausten tulokset. Katkoviivalla ympyröity arvo on mitattu, kun kaikki TMSCl on lisätty. Katkoviiva kuvaajassa tarkoittaa, että TMSCl:n lisääksessä on pidetty tauko.

Skaalaustesti TET1C070 tuotti erittäin hyvän 1-tetralonin konversion. Konversio oli parempi kuin pienemmässä mittakaavassa toteutetussa testissä TET1C069. Testin TET1C070 perusteella TMSCl:n lisäästen väliset tauot voidaan pitää lyhyinä, vaikka syanoointimenetelmää skaalattaisiin suuremmaksi. Testi TET1C074 vahvisti testin TET1C070 toimivuuden ja eri valmistajan lähtöaineet tuottivat jopa testin TET1C074 1-tetralonin konversiota ja selektiivisyyttä paremman tuloksen. Suuremman mittakaavan testeissä TET1C085 ja TET1C102 TMSCl lisättiin siten, että lievästi eksotermisen lisääksen takia reaktioseoksen lämpötila ei noussut yli 50 °C:een. Testeillä TET1C085 ja TET1C102 saatiin testin TET1C070 tasoinen 1-tetralonin konversio ja selektiivisyys. Testissä TET1C102 silyloitu syanotetraliini lisäksi desilyloitiin onnistuneesti (PCAS Finland Oy:n menetelmä, ei julkinen).

Testeissä TET1C070, TET1C074, TET1C085 ja TET1C102 lisättiin reaktorin pohjalle ensin osa DMSO:sta ja kytkettiin sekoitus päälle ennen NaCN:n lisäämistä. Näin vältettiin DoE-kokeiden testin TET1C057 yhteydessä havaitun NaCN-sakan muodostuminen.

3.3. Syanointimenetelmä B

Syanointimenetelmään B (taulukko 5; B) perustuvien taulukon 7 mukaisten testien tulokset on esitetty alla taulukossa 13.

Taulukko 13. Syanointimenetelmään B perustuvien testien tulokset. T = tunniste, muotoa TET1C000. a-% = GC:llä havaitun piikin pinta-alaprosentti, - = yhdistettä ei havaittu/saantoa ei määritetty, **1** = 1-tetraloni, **2** = 1-syanotetraliini, **3** = silyloitu syanotetraliini, **4** = 1-syano-3,4-dihydronaftaleeni.

T	1 a-%	2 a-%	3 a-%	4 a-%	Muut a-%	Saanto %
016	-	-	-	-	-	-
019	50,0	-	-	-	50,0	-
020	-	-	-	-	-	-
022	100,0	-	-	-	-	-
030	100,0	-	-	-	-	-
032	69,8	-	-	-	30,2	-
033	97,9	-	-	-	2,1	-

Ensimmäisessä testissä (taulukko 11; TET1C016) käytettiin Lewiksen happona AlCl_3 :a ja liuottimena DMSO:ta. Davidsonin patentissa³¹ mainittu nitrobenseeni ei tullut liuottimena kyseeseen yhdisteen myrkyllisyyden vuoksi³². AlCl_3 :n ja DMSO:n arvioitiin etukäteen sopivan yhteen, mutta kokeellisesti havaittiin kuitenkin erittäin eksoterminen reaktio näiden kemikaalien välillä. Todennäköisesti AlCl_3 pelkistää DMSO:n dimetyylisulfidiksi. Lukuun ottamatta testiä TET1C030, kokeiltiin muissa testeissä vaihtelevasti DMSO:n tilalla asetonitriiliä ja dikloorimetaania. Testissä TET1C030 AlCl_3 kokeiltiin tuloksetta korvata AlCl_3 :n heksahydraatilla $\text{AlCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ käyttäen DMSO:ta liuottimena. Testissä TET1C020 heptaanuuutto johti todennäköisesti tuotteen jäämiseen DCM-jätefaasiin. Tämän seurauksena suoritettiin toistokoe TET1C022, jossa uuttoliuottimena käytettiin vettä ja tuote saatiin talteen DCM-faasista. Syanidi-ionin lähteellä (KCN tai NaCN) ei havaittu olevan vaikutusta testien perusteella. Kuten aiemmin todettiin, käsittää Davidsonin patenti³¹ melko laajan skaalan erilaisia reagensseja ja olosuhteita. Suotuisia olosuhteita yhdisteen **4** valmistamiseksi syanointimenetelmällä B ei onnistuttu löytämään.

3.4. Syanointimenetelmä C

Syanointimenetelmään C perustuvan kokeen (TET1C027) GC-tulosten perusteella haihdutusjäynnös sisälsi 95,3 pinta-alaprosenttia 1-tetralonia, sekä 4,7 pinta-alaprosenttia muita epäpuhtauksia. Saantoa ei määritetty. Duboudin *et al.* kehittämässä syanointimenetelmässä oli käytetty pyridiinikatalyyttiä¹⁵. Tuotannollistaloudellisista syistä pyridiinin tilalle valittiin trietyyliamiini. Trietyyliamiinin havaittiin kuitenkin reagoivan TMSCl:n kanssa muodostaen vaaleaa kaasua, mutta koe suoritettiin loppuun tästä huolimatta. Kaasu on todennäköisesti klooria (Cl₂). Kloridi-ioneja vapautuu, kun trietyyliamiini syrjäyttää TMSCl:n kloorin. Trietyyliamiinin pK_a-arvo on 10 ja pyridiinin 5¹⁷. Trietyyliamiini on siis paljon pyridiiniä reaktiivisempi emäs. Trietyyliamiinin tilalle ei lähdetty kokeilemaan muita vaihtoehtoisia emäskatalyyttejä. Duboudin *et al.* käyttämistä lähtöaineista¹⁵ asetofenoni (**15**) muistuttaa rakenteeltaan eniten 1-tetralonia (**1**), sillä asetofenoni on yhtä konjugoitunut. 1-tetralonin karbonyylihiilen ympäristö on kuitenkin hieman steerisesti estyneempi verrattuna asetofenoniin. Todennäköisesti kuitenkin emäskatalyytin vaihtaminen selittää, miksi silyloitua syanotetraliinia ei onnistuttu valmistamaan syanointimenetelmällä C.

3.5. Syanointimenetelmä D

Syanointimenetelmässä D GC-menetelmänä käytettiin Seqensin aiemmin 1-syanotetraliinille (**2**) ja silyloidulle syanotetraliinille (**3**) kehittämää GC-menetelmää (PCAS Finland Oy:n menetelmä, ei julkinen). GC-menetelmällä ei kuitenkaan havaittu syanointimenetelmä D:n intermediaatteja niiden erilaisen rakenteen vuoksi. Uutta GC-menetelmää ei lähdetty kehittämään, sillä GC:llä havaittiin 1-tetralonin määrän väheneminen, joka toimii epäsuorana indikaattorina reaktion etenemiselle. Lisäksi GC:n rinnalla käytettiin tukena NMR:ää tarvittaessa. Syanointimenetelmään D (taulukko 5; D) perustuvien kappaleen 2.3.4. mukaisten testien tulokset on esitetty alla taulukossa 14.

Taulukko 14. Syanointimenetelmään D perustuvien testien tulokset. T = tunniste, muotoa TET1C000. a-% = GC:llä havaitun piikin pinta-alaprosentti, - = yhdistettä ei havaittu/saantoa ei määritetty, **1** = 1-tetraloni, **2** = 1-syanotetraliini.

T	1 a-%	2 a-%	Muut a-%	Saanto %
034	62,3	0,9	36,8	0,5
035	76,2	1,8	22,0	0,5
036-4	13,5	-	86,5	-
036-9	4,4	-	95,6	-
040-12	11,5	-	88,5	-

040-24	5,1	-	94,9	-
041	17,0	-	82,0	-

Simbera *et al.* kehittämässä syanointimenetelmässä k (taulukko 2) oli käytetty syanidi-ionin lähteenä HCN:a³⁶, mutta sen käyttö ei tullut kyseeseen HCN:n vaarallisuuden vuoksi. Syanoinnissa kokeiltiin neljää eri syanidi-ionin lähdettä HCN:n tilalla. Syanointimenetelmässä k oli lisäksi käytetty lähtöaineena sykloheksanonia. Kuten aiemmin todettiin, sykloheksanoni (**5**) on 1-tetralonia (**1**) reaktiivisempi ketoni, sillä sykloheksanonilla ei esiinny konjugaatiota. 1-tetralonin alempi reaktiivisuus saattaa selittää, miksi syanointimenetelmällä D ei onnistuttu valmistamaan 1-syanotetraliinia. Toisaalta syanointimenetelmä k perustuu osittain Wender *et al* kehittämään syanointimenetelmään⁵⁴, jossa mainitaan syanohydratsiinin muodostumisen olevan epäsuotuisa aryyliketoneille. Ilman syanohydratsiinia **17** ei 1-syanotetraliinia saada valmistettua syanointimenetelmällä D.

3.6. Syanointimenetelmä E

Syanointimenetelmään E (taulukko 5; E) perustuvien kappaleen 2.3.5. mukaisten testien tulokset on esitetty taulukossa 15.

Taulukko 15. Syanointimenetelmään E perustuvien testien tulokset. T = tunniste, muotoa TET1C000. a-% = GC:llä havaitun piikin pinta-alaprosentti, - = yhdistettä ei havaittu/saantoa ei määritetty, **1** = 1-tetraloni, **2** = 1-syanotetraliini, **19** = 1-tetraloli.

T	1 a-%	2 a-%	19 a-%	Muut a-%	Saanto %
037	-	-	100,0	-	-
038-3	13,0	-	18,9	68,1	-
038-10	19,3	-	19,1	61,6	-
039-6	0,5	0,2	98,4	0,9	0,1
039-11	0,5	-	96,7	2,8	-

Kaikissa testeissä 1-tetralonin konversio 1-tetraloliksi oli TLC:n perusteella 100 %. Ensimmäisessä testissä (TET1C037) 1-tetraloli uutettiin vedellä etyyliasetaatiiin, jonka jälkeen mesylointia yritettiin etyyliasetaatissa. 1-tetralolin ei havaittu mesyloituneen. Mahdollisesti etyyliasetaatiiin oli liuennut vettä⁶⁰, joka häiritsi mesylointia⁵⁶. On myös mahdollista, että kloridi-ioni korvaa mesylaatin⁶¹ tuottaen 1-kloori-1,2,3,4-tetrahydronaftaleenia mesyloidun 1-tetralolin sijaan. Toisessa testissä (TET1C038) 1-tetralolin sisältämä etyyliasetaatifaasi haihdutettiin kuiviin ennen mesylointia

vedettömien olosuhteiden varmistamiseksi ja NMR:llä havaittiin muutos ¹H-spektrissä mesyloinnin jälkeen. Syanointia kokeiltiin kahdella eri tavalla tuloksetta. Kolmas testi (TET1C039) perustui tosylointiin, 1-tetralolin sisältämä etyyliasetaattifaasi haihdutettiin kuiviin ennen tosylointia vedettömien olosuhteiden varmistamiseksi. GC:n perusteella 43 % 1-tetralolista oli tosyloitunut. Syanointia kokeiltiin kahdella eri tavalla tuloksetta. Mahdollisesti mesyloidun tai tosyloidun 1-tetralolin syanointi tuotti 1-syanotetraliinin sijaan 1,2-dihydronaftaleenia S_N2 substituution kanssa kilpailevan E2 eliminaation seurauksena.

3.7. Syanointimenetelmä F

Syanointimenetelmään F perustuvan kokeen TET1C042 GC-tulosten perusteella haihdutusjäännös sisälsi 7,4 pinta-alaprosenttia 1-tetralonia, 17,0 pinta-alaprosenttia 1-tetralolia, 0,1 pinta-alaprosenttia 1-syanotetraliinia, sekä 75,5 pinta-alaprosenttia tuntematonta epäpuhtautta. Saanto oli 0,04 %. Reaktiossa on mahdollisesti muodostunut 1,2-dihydronaftaleenia tai 2,3-dihydronaftaleenia. Tuntematonta yhdistettä ei tarkemmin analysoitu. Davisin ja Untchin syanointimenetelmässä²⁷ sykloheksaanikarbonitriilin (**8**) saanto sykloheksanolista oli vain 16 %, joten odotukset 1-syanotetraliinin muodostumiselle olivat alhaiset. 1-syanotetraliinia ei onnistuttu valmistamaan menetelmällä F.

4. Johtopäätökset

1-tetralonille (**1**) testattiin kuutta erilaista syanointimenetelmää (A, B, C, D, E ja F), joilla 1-tetralonista saadaan valmistettua 1-syanotetraliinia (**2**), silyloitua syanotetraliinia (**3**) tai 1-syano-3,4-dihydronaftaleenia (**4**). Korkein konversio, selektiivisyys ja saanto saatiin syanointimenetelmällä A, jossa tuotteena muodostuu silyloitua syanotetraliinia. Syanointimenetelmä A on muokattu aikaisemmin Cabirol *et al.* julkaisemasta syanohydriinien valmistusmenetelmästä¹². Julkaistu syanointimenetelmä on kustannustehokas, sillä siinä valmistetaan kilohinnaltaan kallis trimetyylisilyylisyanidi (TMSCN) in-situ edullisesta trimetyylisilyylikloridista (TMSCl) natriumsyanidin (NaCN) avulla dimetyylisulfoksidin (DMSO) toimiessa liuottimena. Syanointimenetelmä A:n mukainen synteesi on mahdollista tehdä yhdessä reaktioastiassa (one-pot), joten se on yksinkertainen suorittaa käytännössä.

DoE-kokeiden perusteella saatiin määritettyä optimaalinen NaCN:n ja TMSCl:n moolisuhde 1-tetraloniin nähden. Lisäksi saatiin määritettyä optimaalinen reaktiolämpötila, joka eroaa Cabirol *et al.* käyttämästä 60 °C:sta¹². Reaktion skaalaamisen

yhteydessä reaktioseoksen todettiin olevan heterogeeninen. Reaktiot ovat yleensä nopeampia homogeenisessa liuoksessa, sillä tällöin reagoivat aineet pääsevät paremmin kosketuksiin toistensa kanssa⁶². Heterogeenisyyteen ei kuitenkaan kiinnitetty enempää huomiota, sillä synteessimenetelmän A todettiin toimivan erittäin hyvin.

Tuotteena saatava silyloitu syanotetraliini voidaan eristää reaktioliuoksesta esimerkiksi uuttamalla heptaanin kanssa. Heptaanin havaittiin uuttavan ensisijaisesti silyloitua syanotetraliinia reaktioliuoksesta tehden heptaanista tuotteen puhtauden kannalta erittäin sopivan uuttoliuottimen (TET1C050, taulukot 8 ja 11). Tuote voidaan edelleen käyttää mahdollisiin jatkoreaktioihin heptaanissa tai heptaanin voidaan haihuttaa pois. Pyöröhaihdutuksen jälkeisen tuotteen ei havaittu sisältävän epäpuhtauksia, ainoastaan reagoimatonta lähtöainetta ja lopputuotetta. Reaktio ei siis vaadi kromatografista puhdistamista. Tutkielmassa löydettiin tehokas tapa valmistaa silyloitua syanotetraliinia. Varsinaisen API:n valmistamisessa on kuitenkin vielä muita reaktiovaiheita, joita on mahdollista optimoida.

Erityiset kiitokset: Pasi Virta, Pasi Nieminen, Denys Mavrynsky, Sakari Tuokko, Juhana Kiesiläinen, Seqens (PCAS Finland Oy) muu henkilöstö sekä Tanja Kakko.

Liitteet

Kemialliset siirtymät NMR:llä karakterisoiduille yhdisteille, sekä esimerkki GC-FID kromatogrammista (PCAS Finland Oy:n menetelmä, ei julkinen).

1-tetraloni

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300MHz): δ = 7,83 (1H, dd, J = 8,04 Hz), 7,49 (1H, td, J = 7,48 Hz), 7,29 (2H, m), 2,89 (2H, t, J = 6,06 Hz), 2,55 (2H, t, J = 6,54 Hz), 1,98 (2H, k, J = 6,15 Hz). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100.65MHz): δ = 197,4, 144,7, 133,4, 132,1, 129,0, 126,5, 126,2, 38,6, 28,9, 22,8.

1-syano-1-(trimetyylisilyyli)oksi-1,2,3,4-tetrahydronaftaleeni

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300MHz): δ = 7,56 (1H, t, J = 4,77 Hz), 7,31 (2H, t, J = 4,50 Hz), 7,17 (1H, t, J = 4,22 Hz), 2,80 (2H, t, J = 6,35 Hz), 2,38–2,30 (1H, m), 2,19–2,11 (1H, m), 2,06–1,92 (1H, m), 1,89–1,76 (1H, m), 0,17 (9H, s).

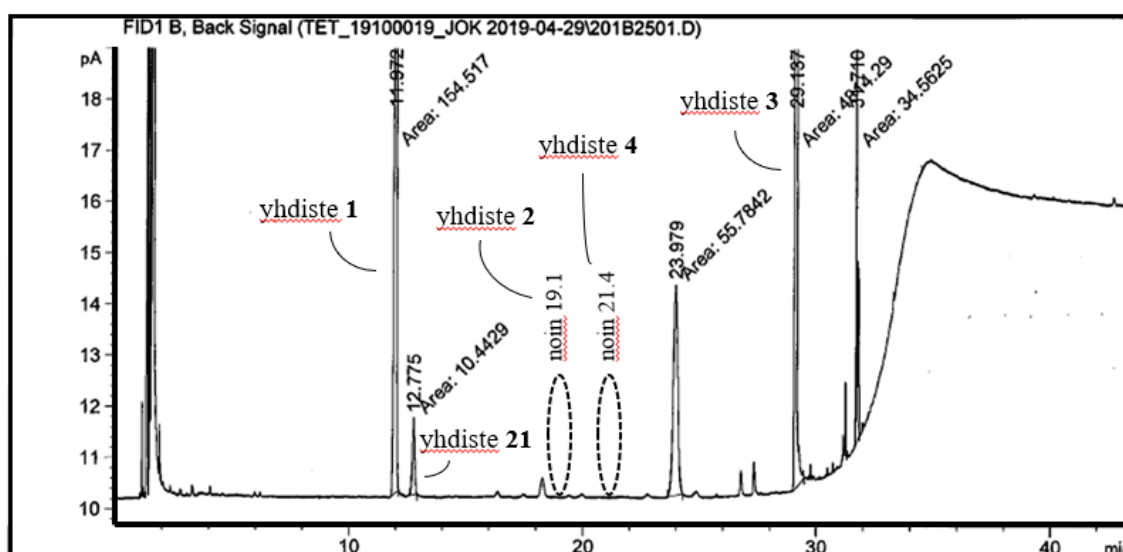
1-syano-3,4-dihydronaftaleeni

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz): $\delta = 7,36\text{--}7,14$ (5H, m), 7,09 (1H, t, $J = 4,61$ Hz), 2,79 (2H, t, $J = 8,33$ Hz), 2,45 (2H, td, $J = 8,04$ Hz).

1-syano-1,2,3,4-tetrahydronaftaleeni

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz): $\delta = 7,41\text{--}7,38$ (1H, m), 7,25 (2H, k, $J = 2,79$ Hz), 7,17–7,14 (1H, m), 3,99 (1H, t, $J = 6,53$ Hz), 2,94–2,76 (2H, m), 2,20–2,11 (2H, m), 2,10–1,99 (1H, m), 1,93–1,80 (1H, m).

Esimerkki GC-FID-kromatogrammista



Signal 1: FID1 B, Back Signal

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	11.972	MM	0.1047	154.51746	24.58844	3.04792
2	12.775	MM	0.1158	10.44286	1.50263	0.20599
3	23.979	MM	0.2256	55.78422	4.12193	1.10037
4	29.137	MM	0.0468	4814.29053	1713.79285	94.96396
5	31.710	MM	0.0420	34.56251	13.72021	0.68176

Totals : 5069.59757 1757.72606

Viitteet

- Merino, P. *CN Addition to C=O and C=N Bonds*. Kirjassa *Comprehensive Organic Synthesis*. 2. painos; Knochel, P., Molander, G., Toim. Elsevier, **2014**, s. 697-750.
- Mowry, D. T. The Preparation of Nitriles. *Chem. Rev.*, **1948**, 42, 189-283.

3. Dekamin, M. G.; Alizadeh, R.; Naimi-Jamal, M. R. Organocatalytic synthesis of cyanohydrin trimethylsilyl ethers by potassium 4-benzylpiperidinedithiocarbamate under solvent-free conditions. *Appl. Organomet. Chem.*, **2010**, *24*, 229-235.
4. North, M. Catalytic Asymmetric Cyanohydrin Synthesis. *Synlett*, **1993**, *11*, 807-820.
5. Gregory, R. J. H. Cyanohydrins in Nature and the Laboratory: Biology, Preparations, and Synthetic Applications. *Chem. Rev.*, **1999**, *99*, 3649-3682.
6. Patnaik, P. *A Comprehensive Guide to the Hazardous Properties of Chemical Substances*. 3. painos; John Wiley & Sons, Incorporated, **2007**, s. 320.
7. North, M.; Usanov, D. L.; Young, C. Lewis Acid Catalyzed Asymmetric Cyanohydrin Synthesis. *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, 5146-5226.
8. Wertheimer, R.; Blessmann, G. Antazoline/tetryzoline eyedrops in comparison with levocabastine eyedrops in acute allergic conjunctivitis. *Klin Monbl Augenheilkd*, **1997**, *210*, 93-96.
9. Zhang, W.; Wang, F.; McCann, S. D.; Wang, D.; Chen, P.; Stahl, S. S.; Liu, G. Enantioselective cyanation of benzylic C–H bonds via copper-catalyzed radical relay. *Science (New York, N.Y.)*, **2016**, *353*, 1014-1018.
10. Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. *Nucleophilic addition to the carbonyl group*. Kirjassa *Organic Chemistry*. 2. painos; Oxford University Press, **2012**, s. 125-140.
11. Stavropoulos, G. G.; Skodras, G. S.; Papadimitriou, K. G. Effect of solution chemistry on cyanide adsorption in activated carbon. *Appl. Therm. Eng.*, **2015**, *74*, 182-185.
12. Cabirol, F. L.; Lim, A. E. C.; Hanefeld, U.; Sheldon, R. A.; Lyapkalo, I. M. Robust and Efficient, Yet Uncatalyzed, Synthesis of Trialkylsilyl-Protected Cyanohydrins from Ketones. *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 2446-2449.
13. Lapworth, A.; Manske, R. H. F. CCCXXXVI.—The conditions determining the thermodynamic stability of cyanohydrins of carbonyl compounds. Part I. Some effects of (a) substitution in aromatic aldehydes and (b) ring formation. *J. Chem. Soc.*, **1928**, 2533-2549.
14. Lapworth, A.; Manske, R. H. F. CCLVI.—The conditions determining the thermodynamic stability of cyanohydrins of carbonyl compounds. Part II. Dissociation

constants of some cyanohydrins derived from methyl alkyl and phenyl alkyl ketones. *J. Chem. Soc.*, **1930**, 1976-1981.

15. Duboudin, F.; Cazeau, P.; Moulines, F.; Laporte, O. A New, One-Pot Synthesis of Silylated Cyanohydrins. *Synthesis*, **1982**, 3, 212-214.

16. Golinski, M.; Brock, C. P.; Watt, D. S. Addition of tert-butyldimethyl- or tert-butyldiphenylsilyl cyanide to hindered ketones. *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 159-164.

17. Wuts, P. G. M. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*. 5. painos; John Wiley & Sons, Incorporated, **2014**, s. 650-1289.

18. Evans, D. A.; Truesdale, L. K. Carbonyl insertion reactions of silicon pseudohalides: Catalysis. *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 14, 4929-4932.

19. Bither, T. A.; Knoth, W. H.; Lindsey, R. V.; Sharkey, W. H. Trialkyl- and Triaryl(iso)cyanosilanes. *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, 80, 4151-4153.

20. Seyferth, D.; Kahlen, N. (Iso)cyanides of Silicon, Germanium and Tin as Ligands in Iron Carbonyl Complexes. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, 82, 1080-1082.

21. North, M. *Introduction of the Cyano Group by Addition to a Carbonyl Group*. Kirjassa *Science of Synthesis: Houben-weyl methods of molecular transformations, category 3: compounds with four and three carbon-heteroatom bonds*. Murahashi, S., Toim. Thieme Publishing Group, **2004**, s. 235.

22. Evans, D. A.; Truesdale, L. K.; Carroll, G. L. Cyanosilylation of aldehydes and ketones. A convenient route to cyanohydrin derivatives. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 55-56.

23. Gassman, P. G.; Talley, J. J. Cyanohydrins - a general synthesis. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 19, 3773-3776.

24. Prakash, G. K. S.; Vaghoo, H.; Panja, C.; Surampudi, V.; Kultyshev, R.; Mathew, T.; Olah, G. A. Effect of carbonates/phosphates as nucleophilic catalysts in dimethylformamide for efficient cyanosilylation of aldehydes and ketones. *PNAS*, **2007**, 104, 3026-3030.

25. Seqens PCAS Finland Oy hintakyselyiden tulokset.

26. Rasmussen, J. K.; Heilmann, S. M. In situ Cyanosilylation of Carbonyl Compounds: O-trimethylsilyl-4-methoxymandelonitrile. *Org. Synth.*, **1984**, *62*, 196.
27. Davis, R.; Untch, K. G. Direct one-step conversion of alcohols into nitriles. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 2985-2987.
28. Song, J. J.; Gallou, F.; Reeves, J. T.; Tan, Z.; Yee, N. K.; Senanayake, C. H. Activation of TMSCN by N-Heterocyclic Carbenes for Facile Cyanosilylation of Carbonyl Compounds. *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 1273-1276.
29. Evans, D. A.; Carroll, G. L.; Truesdale, L. K. Synthetic applications of trimethylsilyl cyanide. Efficient synthesis of .beta.-aminomethyl alcohols. *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 914-917.
30. Oldenziel, O. H.; Van Leusen, D.; Van Leusen, A. M. A general one-step synthesis of nitriles from ketones using tosylmethyl isocyanide. Introduction of a one-carbon unit. *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 3114-3118.
31. Davidson, R. I. United States Patent 4,581,176, **1986**.
32. REACH SVHC - Ehdokasluettelo erityistä huolta aiheuttavista aineista lupamenettelyä varten. Saatavilla <https://echa.europa.eu/fi/candidate-list-table> (viitattu 20.03.2019).
33. Dekamin, M. G.; Karimi, Z. Activation of trimethylsilyl cyanide by potassium phthalimide for facile synthesis of TMS-protected cyanohydrins. *J. Organomet. Chem.*, **2009**, *694*, 1789-1794.
34. Dekamin, M. G.; Farahmand, M.; Reza Naimi-Jamal, M.; Javanshir, S. Synthesis of cyanohydrin trimethylsilyl ethers catalyzed by potassium p-toluenesulfinate. *Catal. Commun.*, **2008**, *9*, 1352-1355.
35. Jiricny, J.; Orere, D. M.; Reese, C. B. The conversion of aldehydes and ketones via their 2,4,6-tri-isopropylbenzenesulphonyl hydrazones into nitrites containing one additional carbon atom. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1980**, 1487-1492.
36. Simbera, J.; Sevcik, R.; Pazdera, P. New One-Pot Methods for Preparation of Cyclohexanecarbonitrile—Green Chemistry Metrics Evaluation for One-Pot and Similar Multi-Step Syntheses. *Green Sustain. Chem.*, **2014**, *4*, 70-79.

37. Kim, S. S.; Lee, S. H.; Kwak, J. M. Enantioselective cyanosilylation of ketones catalyzed by Mn(salen)/Ph₃PO. *Tetrahedron Asymmetry*, **2006**, *17*, 1165-1169.
38. Deng, H.; Isler, M. P.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. Aluminum-Catalyzed Asymmetric Addition of TMSCN to Aromatic and Aliphatic Ketones Promoted by an Easily Accessible and Recyclable Peptide Ligand. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 1009-1012.
39. Falk, A.; Göderz, A.; Schmalz, H. Enantioselective Nickel-Catalyzed Hydrocyanation of Vinylarenes Using Chiral Phosphine–Phosphite Ligands and TMS-CN as a Source of HCN. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 1576-1580.
40. Araneo, S.; Fontana, F.; Minisci, F.; Recupero, F.; Serri, A. Redox catalysis in free-radical reactions: New, simple, convenient intramolecular homolytic aromatic substitutions. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 4307-4310.
41. Anxionnat, B.; Pardo, D. G.; Ricci, G.; Cossy, J. First Intramolecular Alkylation of Nitriles with Primary and Secondary Alcohols Catalyzed by Iridium Complexes. *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 4453-4456.
42. Nagata, W.; Yoshioka, M.; Murakami, M. Preparation of Cyano Compounds using Alkylaluminum Intermediates: 1-cyano-6-methoxy-3,4-dihydronaphthalene. *Org. Synth.*, **1972**, *52*, 96.
43. Jacobs, S. A.; Harvey, R. G. Synthesis of a Conjugated Nitrile from a Benzylic Ketone via a Cyanotrimethylsilane Adduct: 3,4-dihydro-6-methoxynaphthalene-1-carbonitrile. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 5134-5135.
44. Rasmussen, J. K.; Heilmann, S. M. A Facile, One-Pot Synthesis of Silylated Cyanohydrins. *Synthesis*, **1978**, *3*, 219-221.
45. ICH Harmonised Guideline - Impurities: Guideline for Residual Solvents Q3C(R6), current Step 4 version. Saatavilla <https://www.ich.org/page/quality-guidelines> (Viitattu 20.03.2019).
46. Urben, P. G. *Bretherick's Handbook of Reactive Chemical Hazards*. 6. painos; Butterworth-Heinemann Ltd, **1999**.
47. Parker, A. The Effects of Solvation on the Properties of Anions in Dipolar Aprotic Solvents. *Q. Rev. Chem. Soc.*, **1962**, *16*, 163-187.

48. Lide, D. R. *CRC Handbook of Chemistry and Physics*. Internet versio; CRC Press, **2005**.
49. Gaylord Chemical – Dimethyl Sulfoxide Solubility Data. Saatavilla <https://www.gaylordchemical.com/literature/dmsol-solubility-data/> (Viitattu 10.01.2019).
50. Wang, Z.; Richter, S. M.; Belletini, J. R.; Pu, Y.; Hill, D. R. Safe Scale-Up of Pharmaceutical Manufacturing Processes with Dimethyl Sulfoxide as the Solvent and a Reactant or a Byproduct. *Org. Process Res. Dev.*, **2014**, *18*, 1836-1842.
51. Friedman, L.; Shechter, H. Preparation of Nitriles from Halides and Sodium Cyanide. An Advantageous Nucleophilic Displacement in Dimethyl Sulfoxide. *J. Org. Chem.*, **1960**, *25*, 876-879.
52. Francis, C.; Sundberg, R. *Chapter 3. Functional Group Interconversion by Substitution, Including Protection and Deprotection*. Kirjassa *Advanced Organic Chemistry, Part B: Reactions and Synthesis*. 5. painos; Springer, **2007**, s.224.
53. Zandbergen, P.; Linden, J. v. d.; Brussee, J.; Gen, A. v. d. Synthesis of Optically Active Cyanohydrins Using Almond Meal. *Synth. Commun.*, **1991**, *21*, 1387-1391.
54. Wender, P. A.; Eissenstat, M. A.; Sapuppo, N.; Ziegler, F. E. Nitriles from Ketones: Cyclohexanecarbonitrile. *Org. Synth.*, **1978**, *58*, 101.
55. Johnson, M. R.; Rickborn, B. Sodium borohydride reduction of conjugated aldehydes and ketones. *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 1041-1045.
56. Xiangyang, L.; Anusha, J.; Abou Shama, M. A.; Stafford, J. M.; Cao, B. Chromatography-Free and Eco-Friendly Synthesis of Aryl Tosylates and Mesylates. *Synthesis*, **2015**, *47*, 2578-2585.
57. Yoshida, Y.; Sakakura, Y.; Aso, N.; Okada, S.; Tanabe, Y. Practical and efficient methods for sulfonylation of alcohols using Ts(Ms)Cl/Et₃N and catalytic Me₃H·HCl as combined base: Promising alternative to traditional pyridine. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 2183-2192.
58. Eriksson, L.; Johansson, E.; Kettaneh-Wold, N.; Wikström, C.; Wold, S. *Design of Experiments: Principles and Applications*. MKS Umetrics AB, **2008**.

59. Deng, W.; Ye, F.; Bai, X.; Li, L.; Song, T.; Wei, Y.; Xu, L. Chlorotrimethylsilane (TMSCl): an efficient silicon-based Lewis acid mediator in allylic alkylation using a diethylzinc reagent. *RSC Adv.*, **2013**, *4*, 479-483.
60. Altshuller, A. P.; Everson, H. E. The Solubility of Ethyl Acetate in Water. *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, *75*, 1727-1727.
61. Ding, R.; He, Y.; Wang, X.; Xu, J.; Chen, Y.; Feng, M.; Qi, C. Treatment of Alcohols with Tosyl Chloride Does Not always Lead to the Formation of Tosylates. *Molecules*, **2011**, *16*, 5665-5673.
62. Bennett, A. *Enzyme Kinetics and Regulation*. ED-Tech Press, **2018**, s. 6.