

TARTU ÜLIKOOL
LOODUS- JA TÄPPISTEADUSTE VALDKOND
Keemia instituut

Marta-Lisette Pikma

Uute tsükliliste hüdrasiini derivaatide süntees ja isomeerimine
Bakalaureusetöö (6 EAP)
Keemia

Juhendajad: Uno Mäeorg, PhD
Mihkel Ilisson, PhD

TARTU 2019

KASUTATUD LÜHENDID

ADMET	atsüklilise dieeni metateesi polümerisatsioon
Boc	<i>tert</i> -butüüloksükarbonüül
BuLi	<i>n</i> -butüüllitium
Cbz	bensüüloksükarbonüül
CM	ristmetatees
DCM	diklorometaan
DMSO	dimetüülsulfoksiid
EA	etüülatsetaat
ekv	ekvivalent
ESI	elektropihustusionisatsioon
Et	etüül
Hal	halogeniid
HRMS	kõrglahutusmassispektromeetria
Kt	keemistemperatuur
Me	metüül
Mes	mesitüül (2,4,6-trimetüülfenüül)
PCy ₃	tritsükloheksüülfosfiin
PE	petrooleeter
Ph	fenüül
PTC	faasiülekandekatalüüs
RCM	tsüklike metatees
ROM	tsükli avamise metatees
ROMP	tsükli avamise metateesi polümerisatsioon
St	sulamistemperatuur
TBAHS	tetrabutüülammooniumvesiniksulfaat
THF	tetrahüdrofuraan
TLC	planaarkromatograafia (<i>Thin Layer Chromatography</i>)
TMR	tuumamagnetresonantsspektroskoopia
TMS	trimetüülsilüül
w/v	mass/ruumala

INFOLEHT

Uute tsükliliste hüdrasiini derivaatide süntees ja isomeerimine

Antud töös uuriti, kuidas tugev elektronaktseptoorne asendusrühm mõjutab kaksiksideme isomerisatsiooni Boc-kaitstud 6–8-lülilistes N-N sidet sisaldavates heterotsüklites. Tugeva elektronaktseptoorse rühmana kasutati 4-nitrofenüülrühma ning tulemustest järeldus, et nitrorühm avaldab suurt mõju isomeerimisele hüdrasiini fragmenti sisaldavates heterotsüklites. Isomeerimise eeldatavadeks produktideks olid heterotsükliid, kus kaksikside on liikunud eenamiidsesse asendisse, kuid taolisi produkte saadi väikeste saagistega, kõikidel juhtudel liikus kaksikside 4-nitrofenüülrühma poole suuremal määral. Töö käigus sünteesiti kolmteist uut ainet: üks monoallüülitud hüdrasiin, kolm dialküülitud hüdrasiini ja üheksa heterotsüklilist hüdrasiini derivaati, millest kaks olid eenhüdrasiinid ning kolm eenhüdrasiidid.

Märksõnad: hüdrasiini derivaadid, isomeerimine, heterotsükliid, hüdrasiinide alküülimine.

Teadusala: CERCS kood – P390; orgaaniline keemia.

Synthesis and isomerization of novel cyclic hydrazine derivatives

In this research strong electron accepting substituent's impact on double bond isomerization in Boc-protected 6- to 8-membered hydrazine heterocycles including an endocyclic N-N bond was investigated. 4-nitrophenyl substituent was used as the strong electron accepting group and based on the results of the experiments, it was concluded that the nitro group has a significant impact on isomerization of heterocycles that contain a hydrazine fragment. Expected products were heterocycles in which the double bond has migrated to the enamide position, however such products were produced in small yields, in all cases the double bond migrated preferentially towards the 4-nitrophenyl group. Thirteen novel substances were synthesized: one monoallylated hydrazine, three dialkylated hydrazines and nine heterocyclic hydrazine derivatives. Two of the heterocycles were enehydrazines and three enehydrazides.

Keywords: hydrazine derivatives, isomerization, heterocycles, alkylation of hydrazines.

Field of research: CERCS code – P390; organic chemistry.

SISUKORD

1. SISSEJUHATUS	5
2. KIRJANDUSE ÜLEVAADE	6
2.1. Hüdrasiinide alküülimine	6
2.2. Alkeenide metatees.....	7
2.2.1. Ruteeniumi-põhised alkeenide metateesi katalüsaatorid	8
2.2.2. Tsüklike metatees.....	9
2.2.3. Hüdrasiini fragmenti sisaldavate heterotsüklike saamine.....	10
2.3. Katalüütiline isomeerimine.....	10
3. EKSPERIMENTAALNE OSA.....	13
3.1. Kasutatud aparatuur ja reagentid.....	13
3.1.1. Aparatuur.....	13
3.1.2. Reagentid ja solventid.....	13
3.1.3. Reagentide ja solventide puhastamine.....	14
3.2. 4-nitrofenüülhüdrasiini süntees ja Boc-rühmaga kaitsmine.....	14
3.3. 6-lülilise heterotsükli süntees ja isomeerimine	16
3.4. 7-lülilise heterotsükli süntees ja isomeerimine	21
3.5. 8-lülilise heterotsükli süntees ja isomeerimine	26
4. TULEMUSTE ARUTELU	30
4.1. Boc-kaitstud 4-nitrofenüülhüdrasiini süntees	30
4.2. Boc-kaitstud 4-nitrofenüülhüdrasiinide alküülimine.....	30
4.3. Heterotsüklike hüdrasiinide süntees.....	32
4.4. Kaksiksidemete katalüütiline isomeerimine tsüklikes	33
5. KOKKUVÕTE	35
6. KASUTATUD KIRJANDUS	37
7. LISAD	41
8. LIHTLITSENTS	72

1. SISSEJUHATUS

Hüdrasiini derivaadid on tuntud ühendid, mida kasutatakse agrookeemia-, polümeeri-, ravimi- ja värvitööstuses [1]. Alküül- ja arüülasendajatega hüdrasiinid on üldiselt toksilised, kuid elusorganismidest on leitud mitmeid looduslikke ühendeid, milles esineb lämmastik-lämmastik side [2]. Mitmed hüdrasiini derivaadid on bioloogiliselt aktiivsed ja seetõttu pakuvad huvi ravimiarendajatele [3]. Väga paljud agrokemikaalid ja ravimid sisaldavad vähemalt ühte heterotsükli ning rohkem kui 90% ravimitest vähemalt ühte lämmastiku aatomit [4,5], eelnevatel põhjustel on N-N sidet sisaldavate heterotsüklite süntees ja arendus erilisel oluline ning perspektiivikas.

Eenhüdrasiidi fragmente on leitud mitmetest looduslikest ühenditest, näiteks elaiomütsiinidest [6], hüdrasidomütsiinidest [7] ja geraltsiinidest [8]. Nimetatud ühendid on näidanud tsütotoksilisi omadusi [7,9], mis tähendab, et need võivad olla vähivastaste ravimite kandidaadid. Mõningatel hüdrasiinidel on närvirakke kaitsvad omadused ja neid kasutatakse antidepressantidena [10]. Eelnevast järeldub, et taoliste ainete sünteesimine ja seejärel nende bioaktiivsete omaduste uurimine on oluline uute vajalike ravimite väljatöötamiseks.

Varem on meie töörühmas sünteesitud asendamata fenüülrühmaga N-N sidet sisaldavaid heterotsükleid [11], kuid asendusrühmade mõju aromaatses tuumas tsükli tekkele ja kaksiksideme isomerisatsioonile pole uuritud ehk pole teada, kuidas reageerivad tugevate elektronaktseptoorsete asendajatega Boc-kaitstud hüdrasiinid.

Käesoleva töö eesmärk on sünteesida ja isomeerida tugeva elektronaktseptoorse asendusrühmaga Boc-kaitstud hüdrasiini fragmenti sisaldavaid heterotsükleid. Need heterotsükliid on 6–8-lülilised ja sisaldavad tsükklisest C=C kaksiksidet. Siirdemetall-katalüüsiga on võimalik seda kaksiksidet nii tekitada kui ka tsükli „nihutada“ [11,12]. Eenhüdrasiididides on karbamaatne lämmastik kaksiksidemega vahetult seotud ja termodünaamiliselt on nad kõige stabiilsemad. Seetõttu peaksid need ühendid olema isomerisatsioonireaktsioonide põhiproduktid, kuid Ilissoni jt artiklis selgub, et 8-lülilise heterotsükli puhul ei tekkinud eenhüdrasiidi [11]. Käesolevas töös uuriti, millised produktid tekivad tugeva elektronaktseptoorse asendusrühmaga Boc-kaitstud fenüülhüdrasiini heterotsüklite isomeerimisel.

2. KIRJANDUSE ÜLEVAADE

2.1. Hüdrasiinide alküülimine

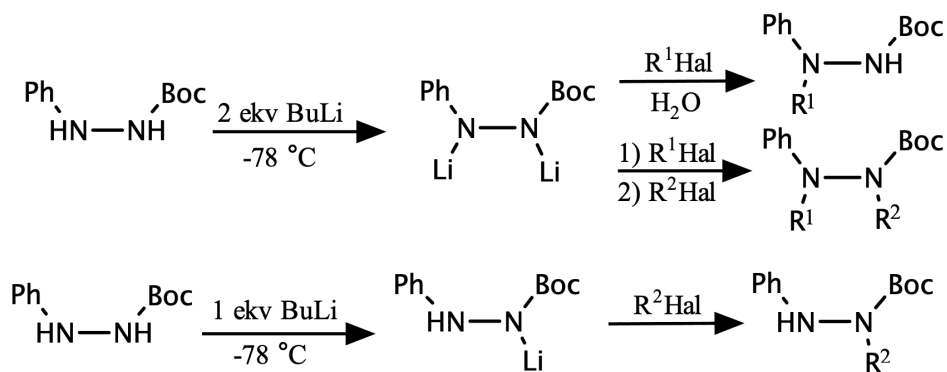
Alküülimine on funktsionaalrühmades aktiivse vesiniku asendamine alküülrühma, alifaatse või alifaatse-aromaatse rühmaga [13].

Hüdrasiinide alküülimiseks on välja töötatud mitmeid sünteesimeetodeid, mis kasutavad ortogonaalsete kaitserühmade strateegiat [14–17]. Antud meetodite puuduseks on vajadus paljude etappide järele, kus lisatakse või eemaldatakse kaitserühmi. See muudab soovitud ainete sünteesi ajakulukaks. Sünteesiradade lühendamiseks on hiljuti välja töötatud vaid kahte kaitserühma kasutavad sünteesimeetodid [18–20].

Bredihhin jt on välja töötanud efektiivse meetodi hüdrasiinide selektiivseks alküülimiseks, kus kasutatakse võimalikult vähe etappe ning kaitserühmi. Selle meetodiga on võimalik teostada sümmeetrilist dialküülimist, kummagi lämmastiku selektiivset monoalküülimist ja mõlema lämmastiku ühe-poti selektiivset alküülimist erinevate asendajatega [21].

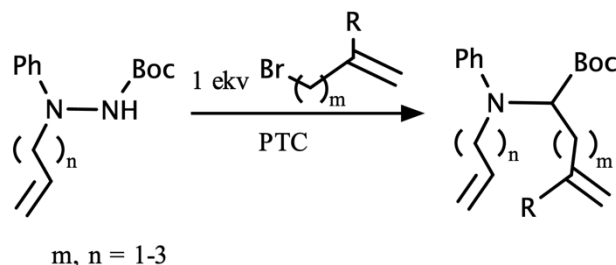
Aminide alküülimiseks kõigepealt metalleeritakse NH-rühm ning seejärel lisatakse elektrofiil, kuid hüdrasiinide puhul on üldjuhul probleemiks selektiivsus ja kaitserühmade labiilsus. Vaatamata sellele oli *tert*-butüül-2-fenüülhüdrasiinkarboksülaadi (PhNHNHBoc) metalleerimisel tekkinud dianioon väga stabiilne lahuses isegi toatemperatuuril [21]. Antud meetodi puhul on tähtis NH-rühmadele vastavad pKa väärtused. Teades ühendite pKa väärtuseid, on võimalik ennustada nende reaktsioonivõimet [22] ehk tsentrite happelisuse erinevus ja selle hindamine võimaldab läbi viia selektiivseid reaktsioone.

Bredihhini jt välja töötatud meetodis kasutatakse polüaniooni tekitamiseks *n*-butüüllitiumit (BuLi). Vastavalt sellele, kas lisatakse 1 või 2 ekvivalenti (ekv) BuLi, on võimalik suunata, kuhu liitub alküülrühm monoalküülimisel. PhNHNHBoc puhul on Boc-i juures olev lämmastik nõrgem nukleofiil ehk siis see loovutab prootoni kiiremini. 1 ekv BuLi lisamisel toimub alküülimine Boc-iga seotud lämmastiku juures ning 2 ekv BuLi lisamisel toimub alküülimine Boc-iga seotud lämmastiku juures. See on põhjustatud fenüüli-poolse NH prootoni madalamast happelisusest, mistõttu on vastav deprotoneeritud vorm tugevam alus võrreldes Boc-iga seotud deprotoneeritud lämmastiku aatomiga (skeem 2) [21].



Skeem 2. PhNHNHBoc-i alküülimine polüaniooni meetodiga Bredihhini jt artiklis [21].

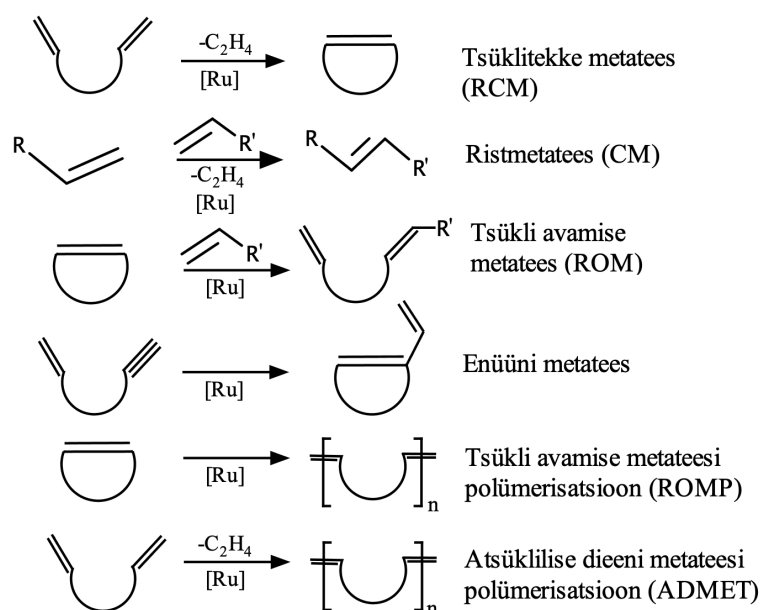
Tšupova jt artiklis lisatakse esimene alküülrühm hüdrasiini külge polüaniooni meetodiga, kuid teise alküülrühma puhul kasutatakse faasiülekanne katalüüsi (PTC) (skeem 3). Faasiülekanne katalüsaator viib reagendi ühest faasist teise, et oleks võimalik reaktsiooni toimumine [23]. Antud artiklis kasutati katalüsaatorina tetrabütüülammoniumvesiniksulfaati (TBAHS), deprotoneerimiseks vajalike alustena NaOH ja K₂CO₃. Meetod toimib hästi, kuna alküülrühm on võimeline liituma ainult ühte asendisse triasendatud ühendites ning kasutatud alused on piisavalt tugevad efektiivseks BocNH deprotoneerimiseks. Soovitud produktid saadi heade kuni väga heade saagistega (61%-93%).



Skeem 3. Tšupova jt artiklis PTC-ga läbiviidud alküülimine [24].

2.2. Alkeenide metatees

Alkeenide metatees on reaktsioon, mis hõlmab alkeenide fragmentide ümberpaigutust süsinik-süsinik kaksiksidemete lõhustamisel ja regenereerimisel. Selle suhtelise lihtsuse tõttu tekib alkeenide metateesil enamasti vähem soovimatuid kõrvalprodukte ja ohtlikke jäätmeid kui alternatiivsete reaktsioonide puhul [25]. Kasutusel olevad alkeenide metateesid on toodud skeemil 4 [26].



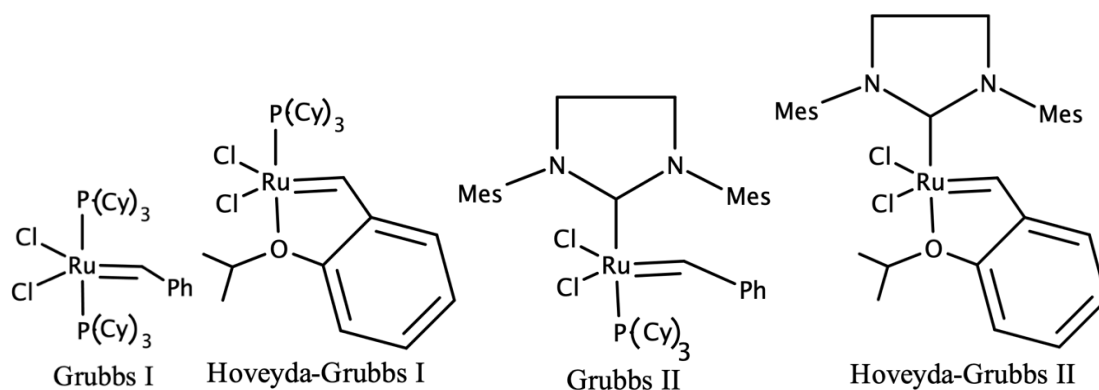
Skeem 4. Kasutusel olevad metateesid orgaanilises keemias.

Alkeenide metateesi algusaegadel ilmusid mitmed publikatsioonid, kus autorid üritasid metateesi rakendada orgaanilises keemias. Selles suunas saavutati mõningaid edusamme, kuid sageli esines probleeme reaktsioonides kasutatavate katalüsaatoritega. Need olid tundlikud õhule, niiskusele, üsna lühikese elueaga ja põhjustasid kõrvalreaktsioone, mistõttu tekkis vajadus stabiilsete katalüsaatorite järele [27].

2.2.1. Ruteeniumi-põhised alkeenide metateesi katalüsaatorid

Alates esimese metateesi-aktiivse ruteeniumalkülideenkompleksi avastamisest 1992. aastal, on see ühendite klass muutunud asendamatuks erinevates kasutusvaldkondades, näiteks orgaanilises sünteesis, polümeeride keemias ja materjaliteaduses [28].

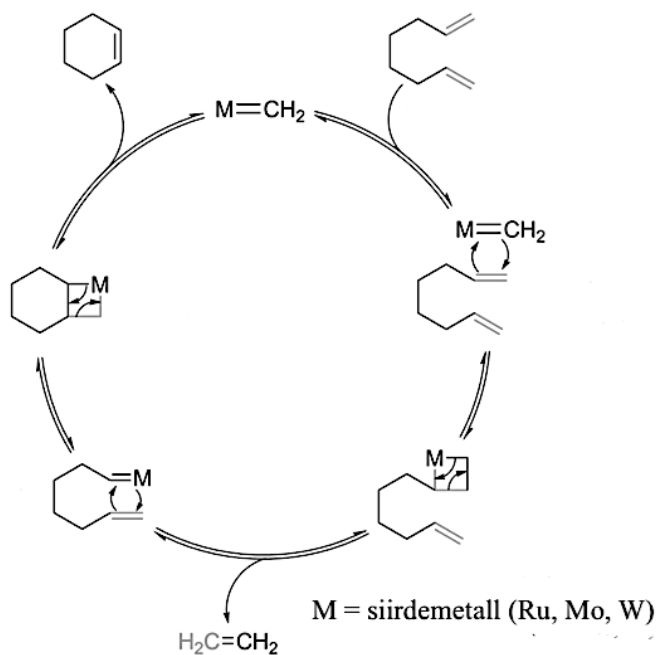
Grubbsi katalüsaatorid on seeria siirdemetallkarbeenkomplekse, mida kasutatakse alkeenide metateesi katalüsaatoritena. Need on nime saanud Robert H. Grubbsi järgi, kes sai koos Yves Chauvini ja Richard R. Schrockiga 2005. aastal Nobeli preemia keemias metateesi meetodi väljatöötamise eest. Välja on töötatud mitu põlvkonda katalüsaatoreid: Grubbsi I põlvkonna katalüsaator, Grubbsi II põlvkonna katalüsaator, Hoveyda-Grubbsi I põlvkonna katalüsaator ning Hoveyda-Grubbsi II põlvkonna katalüsaator (joonis 1). Grubbsi katalüsaatorid taluvad paljusid funktsionaalrühmi alkeensubstraatides ja sobivad paljude lahustitega. Nendel põhjustel on Grubbsi katalüsaatorid muutunud populaarseks sünteetilises orgaanilises keemias [28].



Joonis 1. Grubbsi katalüsaatorid.

2.2.2. Tsüklitekke metatees

Tsüklitekke metateesi (RCM) kasutatakse laialdaselt erinevate küllastumata tsüklite sünteesiks. Kahe terminaalse kaksiksideme intramolekulaarse metateesi käigus moodustub tsükloalkeen ja eteen (skeem 5) [29].

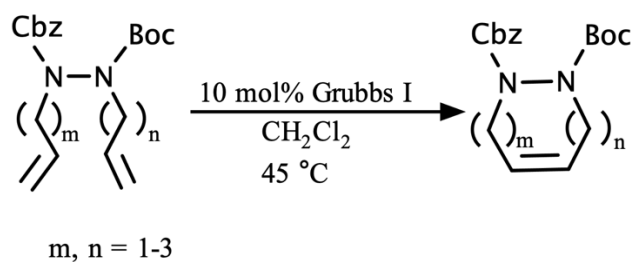


Skeem 5. Tsüklitekke metateesi (RCM) mehhanism [30].

RCM on üks kõige lihtsamaid ja usaldusväärsemaid meetodeid tsüklite sünteesiks ning on võrreldav kõigi eksisteerivate alternatiividega. Selle laia leviku taga on mitmeid aspekte: (1) tõhusate molübdeeni ja ruteeniumi katalüsaatorite kättesaadavus, mis tagavad mugava kasutuse; (2) need katalüsaatorid on märkimisväärselt tolerantssed erinevate funktsionaalrühmade suhtes; (3) lenduva eteeni tekkimisest põhjustatud entroopia kasv ajendab tsükli moodustamist [31].

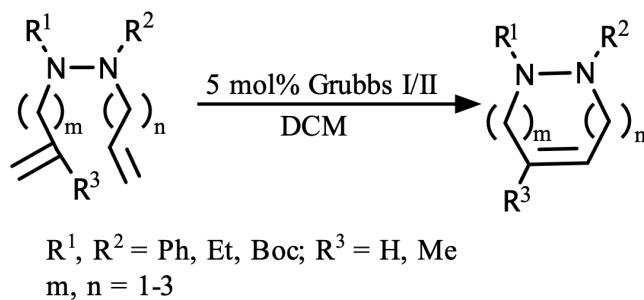
2.2.3. Hüdrasiini fragmenti sisaldavate heterotsüklite saamine

Tae jt töötasid välja efektiivse meetodi 7–10-lüliliste heterotsüklite sünteesiks, kus kasutati RCM-i reaktsiooni. Artiklis kirjeldatakse 6–10-lüliliste hüdrasiini fragmenti sisaldavate heterotsüklite sünteesi (skeem 6). Produktide saamiseks kasutati Grubbsi I põlvkonna katalüsaatorit [32].



Skeem 6. Tsüklitekke metatees Tae jt artiklis [32].

Tšupova jt artiklis kirjeldatakse samuti RCM-i kasutamist hüdrasiini fragmenti sisaldavate heterotsüklite saamiseks. Seal leiti, et 5 mol% Grubbsi katalüsaatori kasutamine on kõige optimaalsem. Prooviti 2 mol% ja 5 mol% katalüsaatori sisaldust ning 6-lülilised tsüklid saadi vastavalt saagisega 39% ja 89%. Üldiselt kasutati Grubbsi I põlvkonna katalüsaatorit, kuid Grubbsi II põlvkonna katalüsaatorit kasutati hüdrasiini derivaatide puhul, kus üheks asendajaks (R^1) oli etüülrühm ning prokiraalsete tsüklite jaoks ($R^3 = \text{Me}$) (skeem 7) [24].



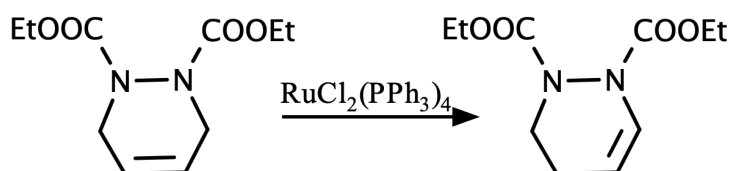
Skeem 7. Tsüklitekke metatees Tšupova jt artiklis [24].

2.3. Katalüütiline isomeerimine

Isomeerimine on keemiline protsess, mille käigus ühend muudetakse tema isomeeriks ehk vormiks, millel on sama keemiline koostis, kuid erinev struktuur või konfiguratsioon ja seeläbi omab see erinevaid füüsikalisi ning keemilisi omadusi [33].

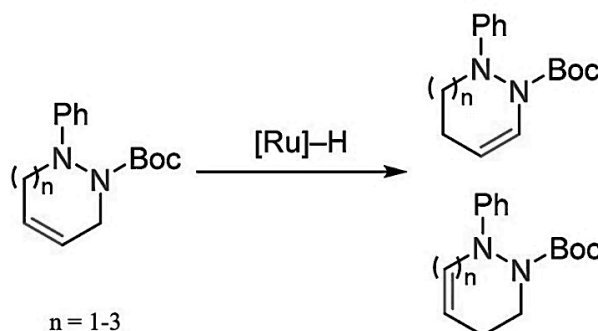
Isomeerimiseks saab kasutada katalüütilist isomeerimist. Antud meetodit on rakendatud suhteliselt harva hüdrasiini derivaatide puhul [11,34,35], kuigi seda kasutatakse laialdaselt eenamiidide saamiseks [36–40].

Menchi jt kasutasid ruteeniumkomplekse kaksiksideme nihutamiseks. Kõige aktiivsem ja selektiivsem katalüsaator oli $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_4$, millega 8 tundi 100 °C juures läbiviidud reaktsiooni saagis oli 93% (skeem 8) [34].

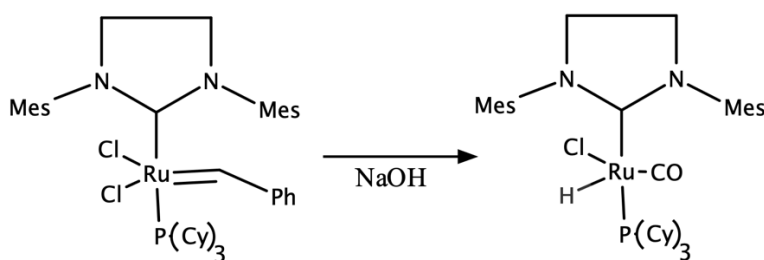


Skeem 8. Heterotsükli isomeerimine Menchi jt artiklis [34].

Ilissoni jt artiklis uuriti süsinik-süsinik kaksiksideme isomeerimist 6–9-lülilistes hüdrasiini fragmenti sisaldavates heterotsüklites (skeem 9). Isomeerimiseks kasutati Ru-H katalüsaatorit, mis saadi *in situ* Grubbsi II põlvkonna katalüsaatorist (skeem 10) [11].



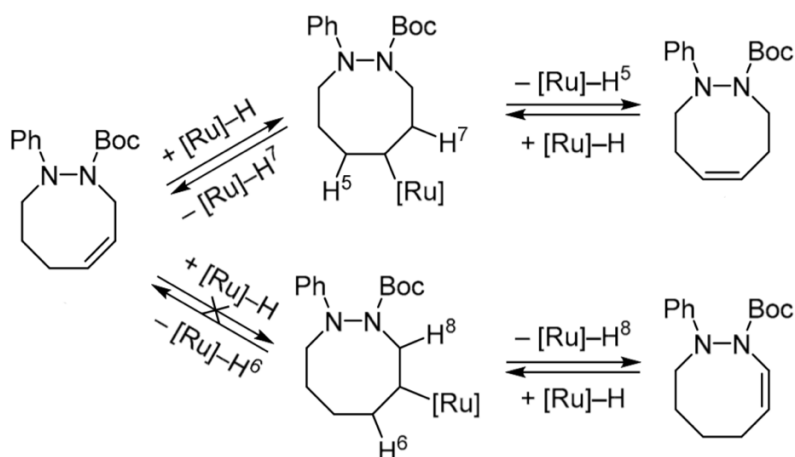
Skeem 9. Hüdrasiini fragmenti sisaldavate heterotsüklite isomeerimine Ilissoni jt artiklis [11].



Skeem 10. Ru-H katalüsaatori saamine Ilissoni jt artiklis [11].

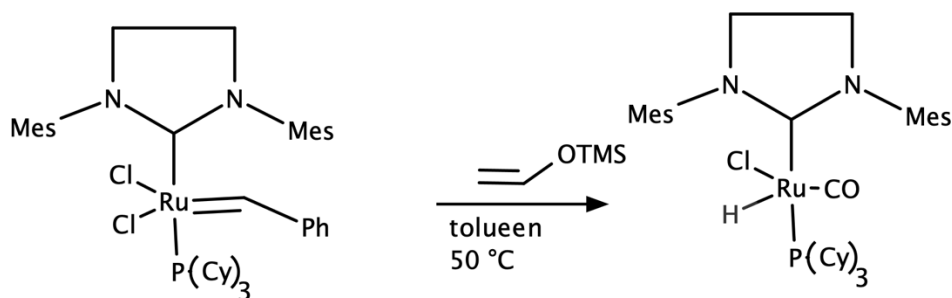
6-lülilise tsükli puhul migreerus kaksikside mõlemale poole, kuna mõlemad produktid on stabiliseeritud konjugatsiooni poolt. 7-lülilise tsükli puhul liikus kaksikside vaid Boc-kaitstud lämmastiku poole – arvatavasti kui kaksikside nihkuks ühe sideme võrra fenüülrühma poole, ei oleks see produkt piisavalt stabiliseeritud ja üle kahe sideme migreerumiseks on

energiabarjäär oletatavasti liiga suur. Sama loogika peaks toimima ka 8-lülilise tsükli puhul, kuid kaksikside liikus vaid ühe sideme võrra fenüülrühma poole, seda ilmselt steerilise takistuse tõttu, mis segab ruteeniumkatalüsaatori sidumist heterotsükli C-7 süsinikuga (skeem 11). 9-lülilise tsükli puhul isomerisatsioonireaktsiooni ei toimunud ning reaktsioonisegust eraldati ainult lähteaine [11].



Skeem 11. 8-lülilise tsükli võimalikud reaktsioonirajad [11].

Arisawa jt leidsid efektiivse mooduse Ru-H katalüsaatori saamiseks. Selleks kasutati Grubbsi II põlvkonna katalüsaatorit ja vinüüloksütrimetüülsilaani (skeem 12). Katsetati ka teisi elektronrikkaid diasendatud terminaalseid alkeene vinüüloksütrimetüülsilaani asemel, kuid soovitud produkti nendega ei saadud, eeldatavasti asendajate steerilise takistuse tõttu metallorgaanilise vaheühendi moodustumisel [12].



Skeem 12. Ru-H katalüsaatori saamine Arisawa jt artiklis [12].

3. EKSPERIMENTAALNE OSA

3.1. Kasutatud aparatuur ja reagensid

3.1.1. Aparatuur

Planaarkromatograafia tegemisel kasutati Merck silikageelplaate TLC Silica gel 60 F₂₅₄. Visualiseerimiseks kasutati UV valgust 254 nm juures ja 1% fosformolübdeenhappe lahust etanoolis ning järgnevat kuumutamist kuumaõhupuhuriga.

Ained puhastati Isolera One (Biotage, Rootsi) *flash*-kromatograafia, milleks kasutati Biotage Snap Ultra 10g ja 25g normaalfaaskolonne.

TMR spektrite mõõtmiseks kasutati Bruker Avance III HD spektromeetrit. ¹H spektrid mõõdeti sagedusel 700 MHz ja ¹³C spektrid sagedusel 176 MHz. Lahustina kasutati deutereeritud dimetüülsulfoksiidi (DMSO-D₆) või kloroformi (CDCl₃). Spektrite töötlemiseks kasutati Bruker Topspin tarkvara versiooni 3.2. Kalibreerimiseks kasutati kas tetrametüülsilaani või solvendi piike: tetrametüülsilaan ¹H 0,00 ppm; DMSO-D₆ ¹H 2,50 ppm ja ¹³C 39,52 ppm; CDCl₃ ¹H 7,26 ppm ja ¹³C 77,16 ppm. Andmed spektritelt on ppm skaalas. Interpreteeringutes toodud keemiliste nihete väärtused on ppm-des ning aatomi numbrid on vastavuses lisades esitatud struktuuridega. Osadele ainetele mõõdeti struktuuri interpreteerimiseks ¹H-¹H COSY, ¹H-¹H NOESY, ¹H-¹³C HSQC, ¹H-¹⁵N HSQC, ¹H-¹³C HMBC ja ¹H-¹⁵N HMBC spektrid. Spektrid mõõdeti Mihkel Ilissoni, Lauri Toomi ja Marta-Lisette Pikma poolt.

Kõrglahutusmassispektromeetria (HRMS) spektrite mõõtmiseks kasutati elektropihustusionisatsiooni (ESI) ning Thermo Fisher Scientific Q Exactive Plus spektromeetrit. Spektrid mõõdeti TÜ Tehnoloogiainstituudis Sergo Kasvandiku poolt.

3.1.2. Reagensid ja solventid

Reagensid ja solventid saadi kommertsiaalsetest allikatest (Sigma-Aldrich, puhtus >95%), kõikides sünteesides kasutati destilleeritud vett. Reagentide ja solventide täiendavat puhastamist üldjuhul ei teostatud (välja arvatud THF, DCM ja allüülbromiid). THF puhastati Mihkel Ilissoni ning allüülbromiid Rasmus Zalite poolt. Reagentide ja solventide füüsikalised konstandid on toodud lisa 1.

3.1.3. Reagentide ja solventide puhastamine

- Tetrahüdrofuraani (THF) puhastamine

THF destilleeriti Na/bensofenooni segu pealt argooni atmosfääris, fraktsiooni koguti 66-67 °C juures.

- Diklorometaani puhastamine

DCM-i destilleeriti CaH₂ (1% DCM-i massist) pealt, fraktsiooni koguti 40 °C juures.

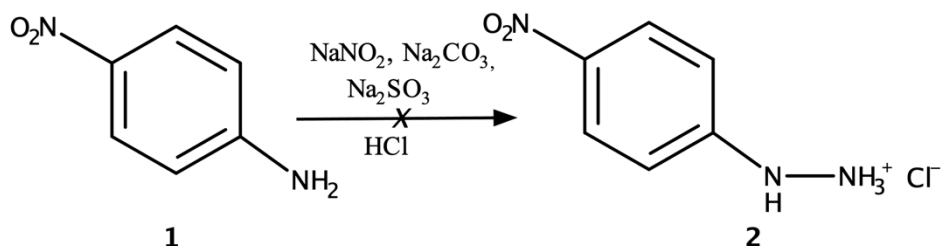
- Allüülbromiidi puhastamine

Allüülbromiidiga viidi läbi lihtdestillatsioon, fraktsiooni koguti 70 °C juures.

3.2. 4-nitrofenüülhüdrasiini süntees ja Boc-rühmaga kaitsmine

3.2.1. 4-nitrofenüülhüdrasiini süntees

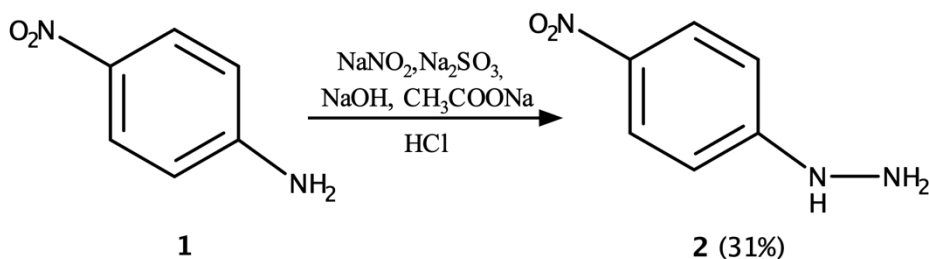
3.2.1.1. Eksperiment 1



Skeem 13. 4-nitrofenüülhüdrasiin vesinikkloriidi süntees.

4-nitroaniliin (**1**) (0,034 mol; 4,696 g) ja NaNO₂ (0,248 mol; 17,115 g) lahust (küllastunud) lisati vesinikkloriidhappe lahusele (kontsentreeritud; 23 ml), hoides reaktsioonisegu jäävannis temperatuuri 0 °C ja 5 °C vahel. Segu segati 2 h, seejärel viidi 12% w/v Na₂CO₃ lahusega segu pH 7-ni [41]. Eeskirja kohaselt oleks pidanud tekkima diasooniumsool, kuid peale Na₂CO₃ lahuse lisamist tekkis pruun vaht, süntees katkestati ja produkti edasi ei uuritud (skeem 13).

3.2.1.2. Eksperiment 2



Skeem 14. 4-nitrofenüülhüdrasiini (2) süntees.

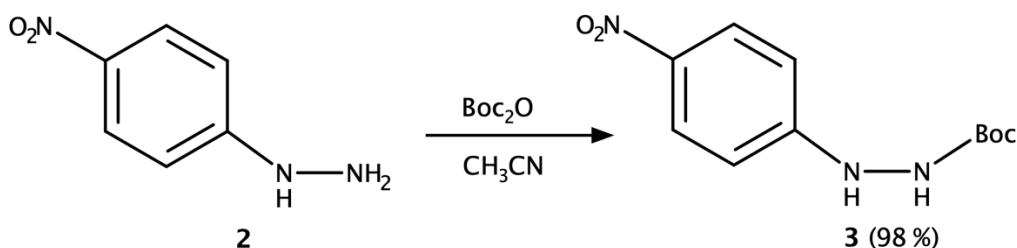
4-nitroaniliin (1) (0,036 mol; 5 g) lahustati 21 ml kontsentreeritud vesinikkloriidhappe (10,5 ml) vesilahuses, seejärel lahus jahutati 0 °C-ni ja diasoteeriti 6 ml NaNO₂ vesilahuse (0,0375 mol; 2,6 g) aeglase lisamisega. Reaktsioonisegu segati mõni minut, filtreeriti ja filtraat lisati tilklehtrist jääkülmale pidevalt segatavale 60 ml Na₂SO₃·7H₂O (0,078 mol; 20,5 g) ja NaOH (0,05 mol; 2g) vesilahusele. Reaktsioonisegul lasti 5 minutit seista ning seejärel hapestati seda 35 ml kontsentreeritud vesinikkloriidhappega ja segati veevannil 25 °C juures 3 minutit. Segul lasti jahtuda ning peale kristallide teket segu filtreeriti ja saadud kristalle kuumutati 10 ml kontsentreeritud vesinikkloriidhappes 7 minutit 50 °C juures ja seejärel jäeti jahtuma. Sade filtreeriti, lahustati minimaalses koguses vees ja lisati 10 ml kontsentreeritud naatriumatsetaadi vesilahust. Peale seda viidi läbi filtreerimine ning 4-nitrofenüülhüdrasiini ümberkristalliseerimine etanoolis [42]. Produktiks saadi 1,77 g 4-nitrofenüülhüdrasiini (2) (saagis 31%) pruuni tahkisena (skeem 14). TMR-i spektrist võib järeldada, et saadud produkti puhtus oli >95%.

Produktist mõõdeti ¹H ja ¹³C TMR spektrid (LISA 2).

¹H TMR (700 MHz, CDCl₃): δ 8,38 (s, 1H, H-9), 7,99 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H, H-2, H-4), 6,8 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H, H-5, H-7), 4,49 (s, 2H, H-1).

¹³C TMR (176 MHz, CDCl₃): δ 157,28 (C-6), 135,51 (C-3), 126,1 (C-2, C-4), 109,3 (C-5, C-7).

3.2.2. *Tert*-butüül-2-(4-nitrofenüül)hüdrasiinkarboksülaadi süntees



Skeem 15. *Tert*-butüül-2-(4-nitrofenüül)hüdrasiinkarboksülaadi (3) süntees.

4-nitrofenüülhüdrasiin (2) (11,1 mmol; 1,69 g) lahustati atsetonitriilis (17 ml) ja argooni all lisati di-*tert*-butüüldikarbonaat (Boc_2O) (13,2 mmol; 2,9 g; 3,05 ml). Pärast 4-nitrofenüülhüdrasiini täielikku ära reageerimist, mida jälgiti TLC abil (PE/EA 4:1), eemaldati lahusti ja Boc_2O rotatsioonaurustiga (40 °C; 10 mbar) [43]. Produktiks saadi 2,7 g *tert*-butüül-2-(4-nitrofenüül)hüdrasiinkarboksülaat (3) (saagis 98%) pruuni tahkisena (skeem 15). TMR-i spektrist võib järeldada, et saadud produkti puhtus oli >95%.

Produktist mõõdeti ^1H ja ^{13}C TMR spektrid (LISA 3).

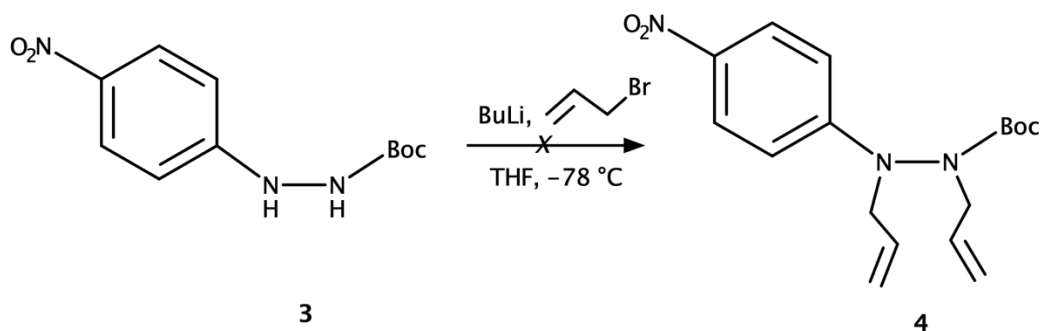
^1H TMR (700 MHz, CDCl_3): δ 8,14 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H, H-6, H-8), 6,83 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H, H-3, H-5), 6,45 (s, 1H, H-1/H-9), 6,24 (br s, 1H, H-1/H-9), 1,48 (s, 9H, H-14, H-15, H-16).

^{13}C TMR (176 MHz, CDCl_3): δ 155,81 (C-10), 153,95 (C-4), 140,94 (C-7), 126,01 (C-6, C-8), 111,66 (C-3, C-5), 82,37 (C-13), 28,3 (C-14, C-15, C-16).

3.3. 6-lülilise heterotsükli süntees ja isomeerimine

3.3.1. *Tert*-butüül-1,2-diallül-2-(4-nitrofenüül)hüdrasiinkarboksülaadi süntees

3.3.1.1. Eksperiment 1



Skeem 16. *Tert*-butüül-1,2-diallül-2-(4-nitrofenüül)hüdrasiinkarboksülaadi (4) süntees.

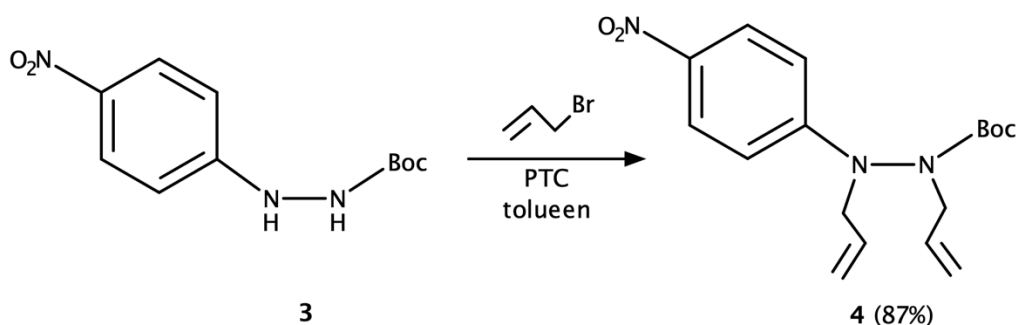
Kolvist, kus oli *tert*-butüül-2-(4-nitrofenüül)hüdrasiinkarboksülaad (**3**) (1 mmol; 253 mg) eemaldati õhk vaakumpumba abil ja kolb taastäideti argooniga. Seejärel lisati THF (5 ml). Lahus jahutati -78 °C-ni, 2,5 M BuLi (2 mmol; 0,8 ml) lisati tilkhaaval ja saadud segu segati 15 min. Reaktsioonisegul lasti soojeneda toatemperatuurini ning lisati allüülbromiid (2,2 mmol; 0,19 ml). Segu segati 2 h ja jälgiti TLC-ga (PE/EA 5:1). Peale seda aurustati lenduvad ained rotatsioonaurustiga (40 °C; 10 mbar). Lisati 4 ml etüülatsetaati ja 3 ml H₂O, etüülatsetaadiga ekstraheeriti 4 x 1 ml. Orgaanilise fraktsiooni kuivatamiseks kasutati küllastunud NaCl vesilahust ja veevaba MgSO₄, aurustuvad ühendid eemaldati rotatsioonaurustiga (40 °C; 10 mbar). Segu puhastati *flash*-kromatograafiaga (PE/EA gradient, algus 9:1, lõpp 7:3) [21]. Produktiks saadi 151 mg *tert*-butüül-1-allüül-2-(4-nitrofenüül)hüdrasiinkarboksülaati (**7**) ehk monoallüülitud ühendit (skeem 16).

Produktist mõõdeti ¹H ja ¹³C TMR spektrid (LISA 4).

¹H TMR (700 MHz, CDCl₃): δ 8,12 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, H-5, H-7), 6,73-6,74 (m, 2H, H-8, H-10), 6,52 (s, 1H, H-12), 5,88 (m, 1H, H-2), 5,2-5,3 (m, 2H, H-1), 4,09-4,13 (m, 2H, H-3), 1,54 (s, 9H, H-17, H-18, H-19).

¹³C TMR (176 MHz, CDCl₃): δ 155,53 (C-13), 153,27 (C-9), 140,95 (C-6), 132,21 (C-2), 126,08 (C-5, C-7), 118,95 (C-1), 111,56 (C-8, C-10), 82,34 (C-16), 53,09 (C-3), 28,24 (C-17, C-18, C-19).

3.3.1.2. Eksperiment 2



Skeem 17. *Tert*-butüül-1,2-diallüül-2-(4-nitrofenüül)hüdrasiinkarboksülaadi (**4**) süntees.

Tert-butüül-2-(4-nitrofenüül)hüdrasiinkarboksülaad (**3**) (0,59 mmol; 150 mg) lahustati atsetonitriilis (0,6 ml) ja lisati allüülbromiid (1,24 mmol; 0,106 ml). Reaktsioon viidi läbi toatemperatuuril PTC tingimustes lisades K₂CO₃ (2,28 mmol; 316 mg), NaOH (3,8 mmol; 152 mg) ja TBAHS (0,12 mmol; 40 mg). Reaktsiooni jälgiti TLC-ga (PE/EA 5:1) ning sellel

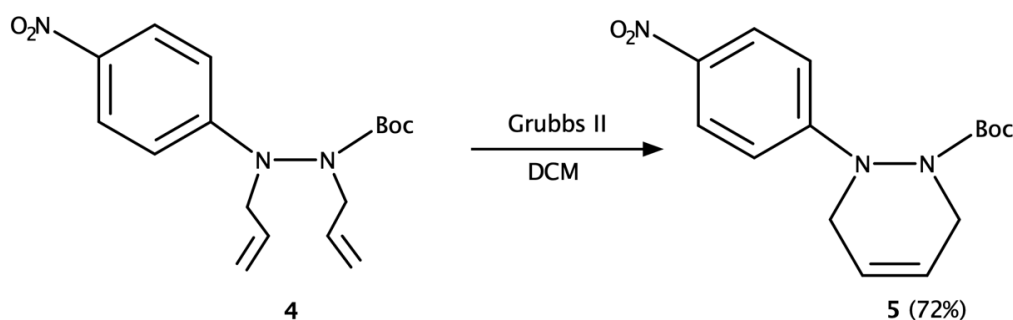
lasti toimuda 24 tundi. Lisati H₂O (3 ml) ja segu ekstraheeriti etüülatsetaadiga (4 x 3 ml). Ühendatud etüülatsetaadi lahused aurustati kokku rotatsioonaurustiga (40 °C; 10 mbar) [24]. Produktiks saadi 170 mg *tert*-butüül-1,2-diallül-2-(4-nitrofenüül)hüdrasiinkarboksülaati (**4**) (saagis 87%) kollase õlina (skeem 17). TMR-i spektrist võib järeldada, et aine puhtus oli >85%. (Produkt sisaldas ~10% TBAHS-i).

Produktist mõõdeti ¹H ja ¹³C TMR spektrid (LISA 5).

¹H TMR (700 MHz, CDCl₃): δ 8,12 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H, H-8, H-10), 6,68 (d, *J* = 9,3 Hz, 2H, H-11, H-13), 5,9-5,97 (m, 2H, H-2, H-5), 5,18-5,33 (m, 4H, H-1, H-4), 4,24-4,25 (m, 2H, H-3), 4,06-4,07 (m, 2H, H-6), 1,47 (s, 9H, H-20, H-21, H-22).

¹³C TMR (176 MHz, CDCl₃): δ 153,5 (C-12), 139,68 (C-9), 132,8 (C-2, C-5), 125,8 (C-8, C-10), 118,23 (C-1, C-4), 111,37 (C-11, C-13), 81,89 (C-19), 59,25 (C-3), 57,24 (C-6), 28,25 (C-20, C-21, C-22). C-16 ei olnud spektris nähtav madala intensiivsuse tõttu.

3.3.2. *Tert*-butüül-3,6-dihüdro-2-(4-nitrofenüül)püridasiin-1-karboksülaadi süntees



Skeem 18. *Tert*-butüül-3,6-dihüdro-2-(4-nitrofenüül)püridasiin-1-karboksülaadi (**5**) süntees.

Kolvist, kus oli *tert*-butüül-1,2-diallül-2-(4-nitrofenüül)hüdrasiinkarboksülaat (**4**) (0,35 mmol; 117 mg), eemaldati õhk vaakumpumba abil ja kolb taastäideti argooniga. Seejärel lisati värskest destilleeritud DCM (17 ml). Lisati Grubbsi II katalüsaatori lahus (0,07 ekv; 20 mg) värskest destilleeritud DCM-s (1 ml). Reaktsioon viidi läbi toatemperatuuril ja sellel lasti toimuda 48 tundi, reaktsiooni kulgu jälgiti TLC-ga (PE/EA 5:1). Lenduvad ained aurustati rotatsioonaurustiga (40 °C; 10 mbar). Saadud produkt lahustati väikeses koguses DCM-s ja voolutati DCM-ga läbi silikageeli kihi klaasfiltril, et eemaldada oksüdeerunud katalüsaator ning puhastati *flash*-kromatograafiaga (PE/EA gradient, algus 19:1, lõpp 7:3) [24]. Produktiks

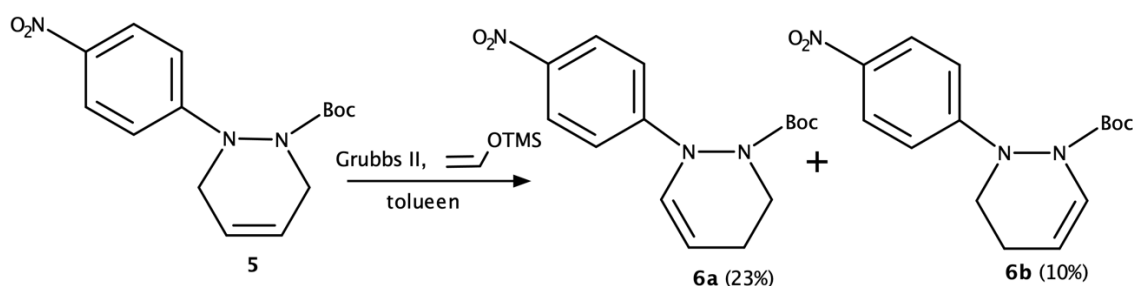
saadi 77 mg *tert*-butüül-3,6-dihüdro-2-(4-nitrofenüül)püridasiin-1-karboksülaati (**5**) (saagis 72%) kollase õlina (skeem 18). TMR-i spektrist võib järeldada, et saadud produkti puhtus oli >95%.

Produktist mõõdeti ^1H ja ^{13}C TMR spektrid (LISA 6).

^1H TMR (700 MHz, CDCl_3): δ 8,15 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H, H-6, H-8), 6,82 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H, H-9, H-11), 5,93-5,94 (m, 1H, H-2), 5,87-5,89 (m, 1H, H-3), 3,84-4,57 (m, 4H, H-1, H-4), 1,59 (s, 9H, H-18, H-19, H-20).

^{13}C TMR (176 MHz, CDCl_3): δ 153,4 (C-10), 139,47 (C-7), 126,09 (C-6,8), 110,96 (C-9,11), 44,53 (C-1/4), 28,2 (C-18,19,20). C-1/4, C-2, C-3, C-14, C-17 ei olnud spektris madala intensiivsuse tõttu näha.

3.3.3. *Tert*-butüül-3,4-dihüdro-2-(4-nitrofenüül)püridasiin-1-karboksülaadi süntees



Skeem 19. *Tert*-butüül-3,4-dihüdro-2-(4-nitrofenüül)püridasiin-1-karboksülaadi (**6b**) süntees.

Tert-butüül-3,6-dihüdro-2-(4-nitrofenüül)püridasiin-1-karboksülaadile (**5**) (0,23 mmol; 70 mg) lisati tahke Grubbsi II põlvkonna katalüsaator (0,07 ekv; 10 mg). Kolvist eemaldati õhk vaakumpumba abil ning taastäideti argooniga (tsükli korraliti 3 korda), lisati toluen (0,8 ml). Segu jahutati vedelas lämmastikus, seejärel võeti kolb jahutussegust välja ja rakendati vaakumit kuni segu oli toatemperatuurini soojenenud. Järgnevalt kolb taastäideti argooniga ja eelnevat tsükli korraliti 4 korda. Lisati vinüüloksütrimetüülsilaan (1 ekv; 37,3 μl). Reaktsioonisegu kuumutati 95 °C-ni. Reaktsioonil lasti toimuda 24 tundi, kulgu jälgiti TLC-ga (PE/EA 5:1). Reaktsioonisegu lahustati väikeses koguses DCM-s ja voolutati DCM-ga läbi silikageeli kihi klaasfiltril, et eemaldada oksüdeerunud katalüsaator. Seejärel aurustati lenduvad ained rotatsioonaurustiga (40 °C; 10 mbar) ning produkti puhastati *flash*-kromatograafiaga (tsükloheksaan/EA gradient, algus 19:1, lõpp 4:1) [12]. Produktiks saadi

kaks ainet: 16 mg *tert*-butüül-5,6-dihüdro-2-(4-nitrofenüül)püridasiin-1-karboksülaati (**6a**) (saagis 23%) oranži õlina ja 6 mg *tert*-butüül-3,4-dihüdro-2-(4-nitrofenüül)püridasiin-1-karboksülaati (**6b**) (saagis 10%) oranži õlina (skeem 19). Lähteainet (**5**) eraldati 10 mg (saagis 14%). Kuna ainete lahutamine oli raskendatud nende sarnasuse tõttu, siis hinnanguliselt pool mõlemast produktist ja lähteainest jäi segafraktsioonidesse. TMR-i spektrist võib järeldada, et saadud produktide puhtus oli vastavalt ligikaudu >80% (**6a**) ja >40% (**6b**).

Produktidest mõõdeti ^1H ja ^{13}C TMR ning HRMS spektrid.

***Tert*-butüül-5,6-dihüdro-2-(4-nitrofenüül)püridasiin-1-karboksülaat (**6a**) (LISA 7)**

^1H TMR (700 MHz, CDCl_3): δ 8,16 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H, H-6, H-8), 6,93 (d, $J = 9,3$ Hz, 2H, H-9, H-11), 6,90 (d, $J = 8,02$ Hz, 1H, H-4), 5,23 (m, 1H, H-3), 3,09-4,34 (m, 2H, H-1), 2,03-2,49 (m, 2H, H-2), 1,44 (s, 9H, H-18, H-19, H-20).

^{13}C TMR (176 MHz, CDCl_3): δ 149,46 (C-10), 137,88 (C-7), 136,34 (C-4), 129,54 (C-6, C-8), 125,80 (C-3), 112,12 (C-9, C-11), 28,19 (C-18, C-19, C-20). *C-17, C-1 ja C-2 ei olnud spektris madala intensiivsuse tõttu nähtavad.*

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}^+]$ arvutatud 328,1268 Da, määratud 328,1269 Da.

***Tert*-butüül-3,4-dihüdro-2-(4-nitrofenüül)püridasiin-1-karboksülaat (**6b**) (LISA 8)**

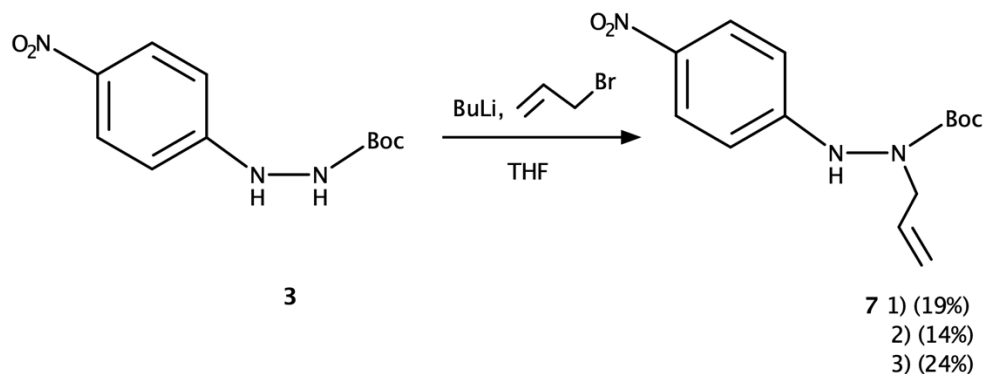
^1H TMR (700 MHz, CDCl_3): δ 8,15 (m, 2H, H-6, H-8), 7,0 (m, 1H, H-1), 6,88 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H, H-9, H-11), 5,04 (m, 1H, H-2), 3,45-4,29 (m, 2H, H-4), 2,01-2,19 (m, 2H, H-3), 1,50 (s, 9H, H-18, H-19, H-20).

^{13}C TMR (176 MHz, CDCl_3): δ 153,93 (C-10), 125,85 (C-6, C-8), 114,36 (C-9, C-11), 106,45 (C-2), 47,35 (C-4), 28,3 (C-18, C-19, C-20), 23,80 (C-3). *C-14, C-7, C-1 ja C-17 ei olnud spektris madala intensiivsuse tõttu nähtavad.*

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}^+]$ arvutatud 328,1268 Da, määratud 328,1268 Da.

3.4. 7-lülilise heterotsükli süntees ja isomeerimine

3.4.1. *Tert*-butüül-1-allüül-2-(4-nitrofenüül)hüdrasiinkarboksülaadi süntees



Skeem 20. *Tert*-butüül-1-allüül-2-(4-nitrofenüül)hüdrasiinkarboksülaadi (**7**) süntees.

3.4.1.1. Eksperiment 1

Kolvist, kus oli *tert*-butüül-2-(4-nitrofenüül)hüdrasiinkarboksülaat (**3**) (3 mmol; 759 mg), eemaldati õhk vaakumpumba abil ja taastäideti argooniga. Lisati THF (15 ml). Reaktsioonisegu jahutati -78 °C juurde, lisati tilkhaaval 2,5 M BuLi (3 mmol; 1,2 ml), saadud segu segati 15 min ning seejärel lisati allüülbromiid (3 mmol; 0,26 ml). Reaktsioonisegul lasti soojeneda -20 °C-ni ja sellele järgnevalt segati veel 24 tundi. Peale seda aurustati lenduvad ained rotatsioonaurustiga (40 °C; 10 mbar). Saadud segule lisati 4 ml etüülatsetaati ja 3 ml vett. Etüülatsetaadiga ekstraheeriti 3 x 1 ml, orgaanilise fraktsiooni kuivatamiseks kasutati küllastunud NaCl vesilahust ja veevaba MgSO₄. Lenduvad ained eemaldati rotatsioonaurustiga (40 °C; 10 mbar) ja allesjäänud aine puhastati *flash*-kromatograafiaga (PE/EA gradient, algus 19:1, lõpp 17:3) [21]. Produktiks saadi 164 mg *tert*-butüül-1-allüül-2-(4-nitrofenüül)hüdrasiinkarboksülaati (**7**) (saagis 19%) oranži tahkisena (skeem 20). TMR-i spektrist võib järeldada, et saadud produkti puhtus oli >80%.

3.4.1.2. Eksperiment 2

Eksperimenti 1 korrati, lähteainet võeti 2 mmol, allesjäänud aine puhastati *flash*-kromatograafiaga (PE/EA gradient, algus 9:1, lõpp 3:1). Produktiks saadi 80 mg *tert*-butüül-1-allüül-2-(4-nitrofenüül)hüdrasiinkarboksülaati (**7**) (saagis 14%) oranži tahkisena. TMR-i spektrist võib järeldada, et saadud produkti puhtus oli >80%.

3.4.1.3. Eksperiment 3

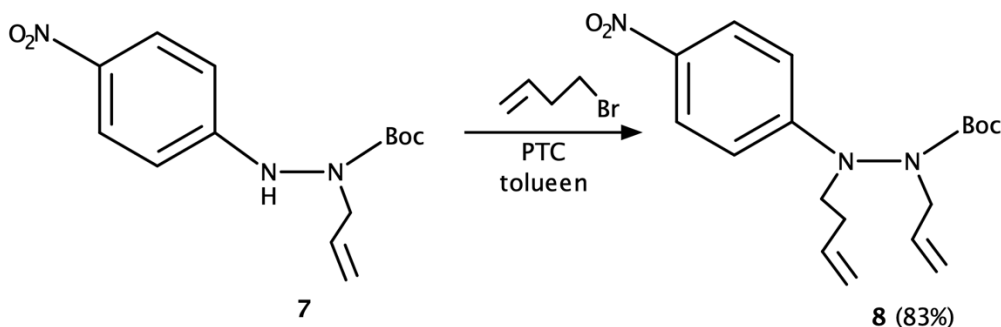
Eksperimenti 2 korrati, kuid reaktsioonil lasti toimuda täiendav 24 tundi toatemperatuuril. Allesjäänud aine puhastati *flash*-kromatograafiaga (PE/EA gradient, algus 9:1, lõpp 13:7). Produktiks saadi 142 mg *tert*-butüül-1-allüül-2-(4-nitrofenüül)hüdrasiinkarboksülaati (**7**) (saagis 24%) oranži tahkisena. TMR-i spektrist võib järeldada, et saadud produkti puhtus oli >90%.

Produktist mõõdeti ^1H ja ^{13}C TMR spektrid (LISA 4).

^1H TMR (700 MHz, CDCl_3): δ 8,12 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H, H-5, H-7), 6,73-6,74 (m, 2H, H-8, H-10), 6,52 (s, 1H, H-12), 5,88 (m, 1H, H-2), 5,2-5,3 (m, 2H, H-1), 4,09-4,13 (m, 2H, H-3), 1,54 (s, 9H, H-17, H-18, H-19).

^{13}C TMR (176 MHz, CDCl_3): δ 155,53 (C-13), 153,27 (C-9), 140,95 (C-6), 132,21 (C-2), 126,08 (C-5, C-7), 118,95 (C-1), 111,56 (C-8, C-10), 82,34 (C-16), 53,09 (C-3), 28,24 (C-17, C-18, C-19).

3.4.2. *Tert*-butüül-1-allüül-2-but-3-enüül-2-(4-nitrofenüül)hüdrasiinkarboksülaadi süntees



Skeem 21. *Tert*-butüül-1-allüül-2-but-3-enüül-2-(4-nitrofenüül)hüdrasiinkarboksülaadi (**8**) süntees.

Tert-butüül-1-allüül-2-(4-nitrofenüül)hüdrasiinkarboksülaat (**7**) (0,56 mmol; 164 mg) lahustati toluenis (1 ml) ja lisati 4-bromobut-1-een (0,65 mmol; 0,07 ml). Reaktsioon viidi läbi toatemperatuuril PTC tingimustes lisades K_2CO_3 (1,14 mmol; 158 mg), NaOH (2 mmol; 80 mg) ja TBAHS (0,06 mmol; 20 mg). Reaktsiooni kulgu jälgiti TLC-ga (PE/EA 5:1). Reaktsioonil lasti toimuda 24 tundi. Lisati H_2O (3 ml) ja segu ekstraheeriti dietüüleetriga (4 x 3 ml). Ühendatud segust eemaldati lenduvad ained rotatsioonaurustiga (40 °C; 10 mbar).

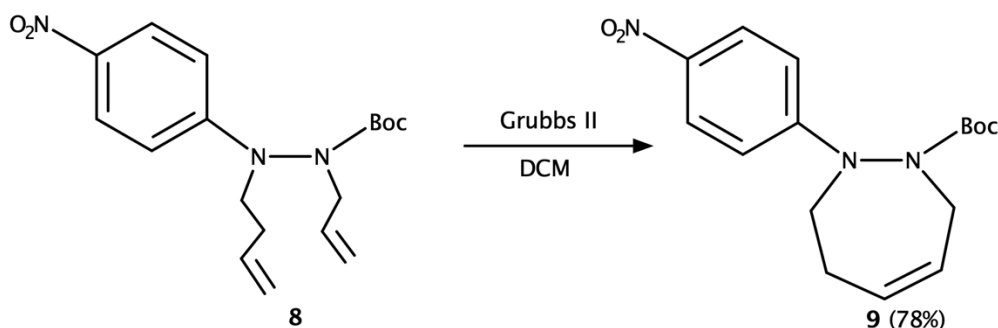
Aine lahustati DCM-s ja voolutati DCM-ga läbi õhukese silikageeli kihi klaasfiltril [24]. Produktiks saadi 162 mg *tert*-butüül-1-allüül-2-but-3-enüül-2-(4-nitrofenüül)hüdrasiin-karboksülaati (**8**) (saagis 83%) oranži õlina (skeem 21). TMR-i spektrist võib järeldada, et saadud produkti puhtus oli >90%.

Produktist mõõdeti ^1H ja ^{13}C TMR spektrid (LISA 9).

^1H TMR (700 MHz, CDCl_3): δ 8,14 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, H-9, H-11), 6,62-6,64 (m, 2H, H-12, H-14), 5,9-5,97 (m, 1H, H-6), 5,8-5,85 (m, 1H, H-2), 5,15-5,25 (m, 4H, H-1, H-5), 3,5-4,29 (m, 4H, H-4, H-7), 2,48-2,49 (m, 2H, H-3), 1,53 (s, 9H, H-21, H-22, H-23).

^{13}C TMR (176 MHz, CDCl_3): δ 153,14 (C-17), 152,34 (C-13), 139,7 (C-10), 134,7 (C-2), 133,65 (C-6), 126,05 (C-9, C-11), 117,6 (C-1, C-5), 110,97 (C-12, C-14), 81,93 (C-20), 53,08 (C-7), 52,22 (C-4), 31,81 (C-3), 28,27 (C-21, C-22, C-23).

3.4.3. *Tert*-butüül-2-(4-nitrofenüül)-2,3,4,7-tetrahüdro-1H-1,2-diazepiin-1-karboksülaadi süntees



Skeem 22. *Tert*-butüül-2-(4-nitrofenüül)-2,3,4,7-tetrahüdro-1H-1,2-diazepiin-1-karboksülaadi (**9**) süntees.

Kuivast kolvist, kus oli *tert*-butüül-1-allüül-2-but-3-enüül-2-(4-nitrofenüül)hüdrasiin-karboksülaat (**8**) (0,46 mmol; 160 mg), eemaldati õhk vaakumpumba abil ja taastäideti argooniga. Lisati värskelt destilleeritud DCM (17 ml) ning Grubbsi teise põlvkonna katalüsaatori (0,05 ekv; 20 mg) lahust värskelt destilleeritud DCM-s (1 ml). Reaktsiooni viidi läbi toatemperatuuril ja kulgu jälgiti TLC abil (PE/EA 5:1). Peale 24 tundi oli reaktsioon lõpule jõudnud. Lenduvad ained eemaldati rotatsioonaurustiga (40 °C; 10 mbar). Segu lahustati DCM-s ja voolutati DCM-ga läbi silikageeli kihi klaasfiltril, et eemaldada oksüdeerunud katalüsaator ning puhastati *flash*-kromatograafiaga (PE/EA gradient, algus 19:1, lõpp 4:1) [24].

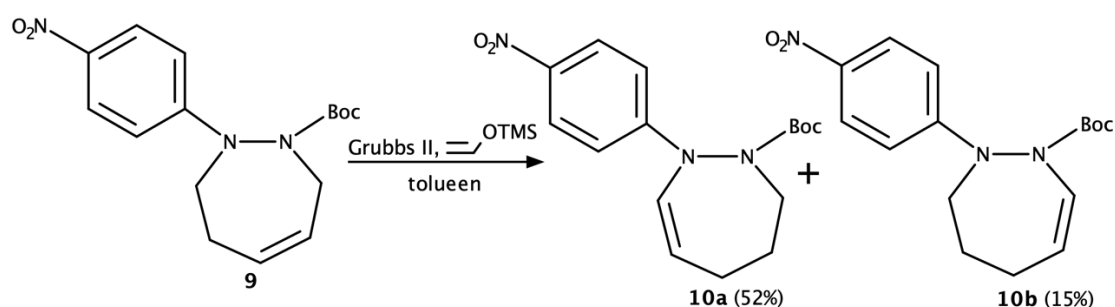
Produktiks saadi 115 mg *tert*-butüül-2-(4-nitrofenüül)-2,3,4,7-tetrahüdro-1H-1,2-diazepiin-1-karboksülaati (**9**) (saagis 78%) oranži õlina (skeem 22). TMR-i spektrist võib järeldada, et saadud produkti puhtus oli >90%.

Produktist mõõdeti ^1H ja ^{13}C TMR spektrid (LISA 10).

^1H TMR (700 MHz, CDCl_3): δ 8,16 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H, H-7, H-9), 6,67-6,7 (m, 2H, H-10, H-12), 5,8-5,84 (m, 1H, H-3), 5,51-5,53 (m, 1H, H-2), 3,62-4,95 (m, 2H, H-1, H-5), 2,29-2,61 (m, 2H, H-4), 1,52 (s, 9H, H-19, H-20, H-21).

^{13}C TMR (176 MHz, CDCl_3): δ 155,15 (C-15), 153,04 (C-11), 139,39 (C-8), 127,73 (C-3), 126,18 (C-2), 125,85 (C-7, C-9), 110,07 (C-10, C-12), 81,83 (C-18), 51,44 (C-5), 48,89 (C-1), 28,3 (C-19, C-20, C-21), 23,17 (C-4).

3.4.4. *Tert*-butüül-2-(4-nitrofenüül)-2,3,4,5-tetrahüdro-1H-1,2-diazepiin-1-karboksülaat



Skeem 23. *Tert*-butüül-2-(4-nitrofenüül)-2,3,4,5-tetrahüdro-1H-1,2-diazepiin-1-karboksülaadi (**10b**) süntees.

Tert-butüül-2-(4-nitrofenüül)-2,3,4,7-tetrahüdro-1H-1,2-diazepiin-1-karboksülaadile (**9**) (0,31 mmol; 100 mg) lisati tahke Grubbsi II põlvkonna katalüsaator (0,05 ekv; 22 mg). Kolvist eemaldati õhk vaakumpumba abil ja taastäideti argooniga (tsükli korrati 3 korda), lisati toluen (1,1 ml). Segu jahutati vedelas lämmastikus, seejärel võeti kolb jahutussegust välja ja rakendati vaakumit kuni segu oli toatemperatuurini soojenenud. Järgnevalt taastäideti kolb argooniga ja eelnevat tsükli korrati 4 korda. Lisati vinüüloksütrimetüülsilaan (1 ekv; 46 μl). Reaktsioonisegu kuumutati 95 °C-ni. Reaktsioonil lasti toimuda 24 tundi, kulgu jälgiti TLC-ga (PE/EA 5:1). Segu lahustati DCM-s ja voolutati DCM-ga läbi silikageeli kihi klaasfiltril, et eemaldada oksüdeerunud katalüsaator. Seejärel aurustati lenduvad ained rotatsioonaurustiga

(40 °C; 10 mbar) ning puhastati *flash*-kromatograafiaga (PE/EA gradient, algus 19:1, lõpp 4:1) [12]. Produktiks saadi 52 mg *tert*-butüül-2-(4-nitrofenüül)-2,5,6,7-tetrahüdro-1H-1,2-diaepiin-1-karboksülaati (**10a**) (saagis 52%) oranži õlina ja 15 mg *tert*-butüül-2-(4-nitrofenüül)-2,3,4,5-tetrahüdro-1H-1,2-diaepiin-1-karboksülaati (**10b**) (saagis 15%) kollaka õlina (skeem 23). TMR-i spektrist võib järeldada, et saadud produktide puhtus oli vastavalt >90% (**10a**) ja >85% (**10b**).

Produktidest mõõdeti ¹H ja ¹³C TMR ning HRMS spektrid.

***Tert*-butüül-2-(4-nitrofenüül)-2,5,6,7-tetrahüdro-1H-1,2-diaepiin-1-karboksülaat (**10a**) (LISA 11)**

Aine esines kahe konformeerina ligikaudu 2:1 suhtega, erinevate konformeeride piikide väärtused on toodud kaldkriipsuga.

¹H TMR (700 MHz, CDCl₃): δ 8,15-8,18 (m, 2H, H-7, H-9), 6,69 (d, *J* = 9,4 Hz, 2H, H-10, H-12), 6,55-6,56/6,41-6,42 (m, 1H, H-5), 5,29-5,31 (m, 1H, H-4), 4,33-4,34/4,16-4,20 (m, 1H, H-1'), 3,43-3,45/3,33-3,35 (m, 1H, H-1), 2,29-2,34 (m, 2H, H-3), 1,81-1,92 (m, 2H, H-2), 1,53 (s, 9H, H-19, H-20, H-21).

¹³C TMR (176 MHz, CDCl₃): δ 155,3 (C-15), 150,36 (C-11), 140,48 (C-8), 130,91 (C-5), 126,01 (C-7, C-9), 118,24 (C-4), 111,33 (C-10, C-12), 81,63 (C-22), 46,86 (C-1), 28,18 (C-19, C-20, C-21), 25,94 (C-2), 25,11 (C-3).

HRMS (ESI): [M+Na⁺] arvutatud 342,1424 Da, määratud 342,1424 Da.

***Tert*-butüül-2-(4-nitrofenüül)-2,3,4,5-tetrahüdro-1H-1,2-diaepiin-1-karboksülaat (**10b**) (LISA 12)**

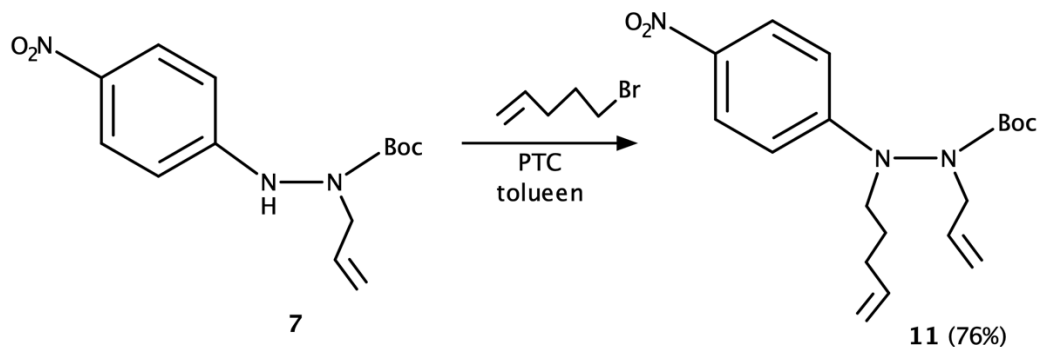
¹H TMR (700 MHz, CDCl₃): δ 8,14 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, H-7, H-9), 6,71-6,79 (m, 1H, H-1), 6,67 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H, H-10, H-12), 5,11-5,18 (m, 1H, H-2), 3,66-3,82 (m, 2H, H-5), 2,19-2,3 (m, 2H, H-3), 2,03-2,1 (m, 2H, H-4), 1,52 (s, 9H, H-19, H-20, H-21).

¹³C TMR (176 MHz, CDCl₃): δ 153,16 (C-11), 139,53 (C-8), 126,1 (C-7, C-9), 110,64 (C-10, C-12), 49,14 (C-5), 28,21 (C-19, C-20, C-21), 26,25 (C-4), 25,01 (C-3). *C-15, C-1, C-2 ja C-18 ei olnud spektris madala intensiivsuse tõttu nähtavad.*

HRMS (ESI): [M+Na⁺] arvutatud 342,1424 Da, määratud 342,1425 Da.

3.5. 8-lülilise heterotsükli süntees ja isomeerimine

3.5.1. *Tert*-butüül-1-allüül-2-pent-4-enüül-2-(4-nitrofenüül)hüdrasiinkarboksülaadi süntees



Skeem 24. *Tert*-butüül-1-allüül-2-pent-4-enüül-2-(4-nitrofenüül)hüdrasiinkarboksülaadi (**11**) süntees.

Tert-butüül-1-allüül-2-(4-nitrofenüül)hüdrasiinkarboksülaat (**7**) (0,72 mmol; 210 mg) lahustati toluenis (1,5 ml) ja lisati 5-bromopent-1-een (0,85 mmol; 0,1 ml). Reaktsioon viidi läbi toatemperatuuril PTC tingimustes lisades K_2CO_3 (1,44 mmol; 200 mg), NaOH (2,5 mmol; 100 mg) ja TBAHS (0,076 mmol; 25 mg). Reaktsiooni kulgu jälgiti TLC-ga (PE/EA 5:1). Reaktsioonil lasti toimuda 24 tundi. Lisati H_2O (3 ml) ja segu ekstraheeriti dietüüleetriga (3 x 3 ml). Ühendatud segust eemaldati lenduvad ained rotatsioonaurustiga (40 °C; 10 mbar). Aine lahustati DCM-s ja voolutati DCM-ga läbi õhukese silikageeli kihi klaasfiltril ning seejärel puhastati *flash*-kromatograafiaga (PE/EA gradient, algus 19:1, lõpp 4:1) [24]. Produktiks saadi 197 mg *tert*-butüül-1-allüül-2-pent-4-enüül-2-(4-nitrofenüül)hüdrasiinkarboksülaati (**11**) (saagis 76%) oranži õlina (skeem 24). TMR-i spektrist võib järeldada, et saadud produkti puhtus oli >90%.

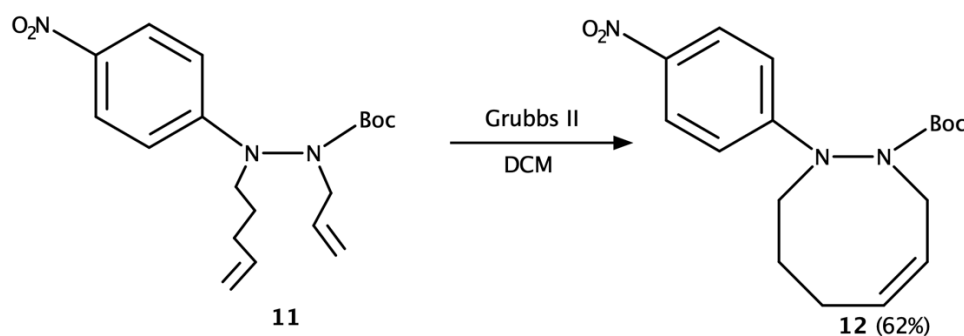
Produktist mõõdeti 1H ja ^{13}C TMR spektrid (LISA 13).

1H TMR (700 MHz, $CDCl_3$): δ 8,13 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H, H-10, H-12), 6,61 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H, H-13, H-15), 5,83-5,94 (m, 2H, H-2, H-7), 5,18-5,24 (m, 2H, H-6), 5,05-5,1 (m, 2H, H-1), 4,03-4,26 (m, 2H, H-8), 3,45-3,56 (m, 2H, H-5), 2,13-2,16 (m, 2H, H-3), 1,82-1,85 (m, 2H, H-4), 1,5 (s, 9H, H-22, H-23, H-24).

^{13}C TMR (176 MHz, $CDCl_3$): δ 153,29 (C-14), 139,35 (C-11), 137,29 (C-2), 132,83 (C-7), 126,03 (C-10, C-12), 119,5 (C-6), 115,91 (C-1), 110,91 (C-13, C-15), 81,97 (C-21), 52,86

(C-5), 52,01 (C-8), 31,08 (C-3), 28,28 (C-22, C-23, C-24), 26,31 (C-4). C-18 ei olnud spektris madala intensiivsuse tõttu nähtav.

3.5.2. *Tert*-butüül-2-(4-nitrofenüül)-3,4,7,8-tetrahüdro-1,2-diasotsiin-1-karboksülaadi süntees



Skeem 25. *Tert*-butüül-2-(4-nitrofenüül)-3,4,7,8-tetrahüdro-1,2-diasotsiin-1-karboksülaadi (**12**) süntees.

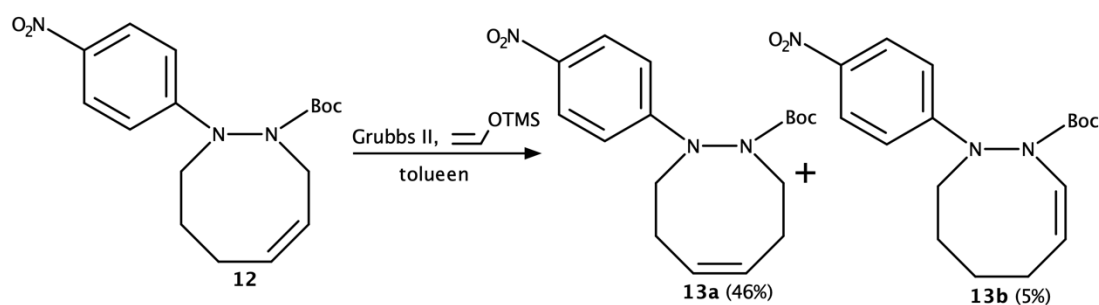
Kuivast kolvist, kus oli *tert*-butüül-1-allüül-2-pent-4-enüül-2-(4-nitrofenüül)hüdrasiin-karboksülaat (**11**) (0,53 mmol; 190 mg), eemaldati õhk vaakumpumba abil ja taastäideti argooniga. Lisati värskelt destilleeritud DCM (20 ml) ning Grubbsi teise põlvkonna katalüsaatori (0,05 ekv; 23 mg) lahust värskelt destilleeritud DCM-s (1 ml). Reaktsiooni viidi läbi toatemperatuuril ja kulgu jälgiti TLC abil (PE/EA 5:1). Reaktsioonil lasti toimuda 24 tundi. Lenduvad ained eemaldati rotatsioonaurustiga (40 °C; 10 mbar). Segu lahustati DCM-s ja voolutati DCM-ga läbi silikageeli kihi klaasfiltril, et eemaldada oksüdeerunud katalüsaator ning puhastati *flash*-kromatograafiaga (PE/EA gradient, algus 19:1, lõpp 4:1) [24]. Produktiks saadi 109 mg *tert*-butüül-2-(4-nitrofenüül)-3,4,7,8-tetrahüdro-1,2-diasotsiin-1-karboksülaati (**12**) (saagis 62%) oranži õlina (skeem 25). TMR-i spektrist võib järeldada, et saadud produkti puhtus oli >95%.

Produktist mõõdeti ^1H ja ^{13}C TMR ning HRMS spektrid (LISA 14).

^1H TMR (700 MHz, CDCl_3): δ 8,14 (d, $J = 9,4$ Hz, 2H, H-8, H-10), 6,65 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H, H-11, H-13), 6,04-6,05 (m, 1H, H-1), 5,93-5,96 (m, 1H, H-2), 4,01-4,38 (m, 2H, H-6), 3,28-3,74 (m, 2H, H-5), 2,21-2,31 (m, 2H, H-3), 2,13-2,2 (m, 2H, H-4), 1,52 (s, 9H, H-20, H-21, H-22).

^{13}C TMR (176 MHz, CDCl_3): δ 154,86 (C-16), 152,71 (C-12), 139,0 (C-9), 135,21 (C-2), 126,9 (C-1), 126,41 (C-8, C-10), 109,83 (C-11, C-13), 81,58 (C-19), 52,18 (C-5), 42,87 (C-6), 28,31 (C-20, C-21, C-22), 26,21 (C-3), 23,82 (C-4).

3.5.3. *Tert*-butüül-2-(4-nitrofenüül)-3,4,5,6-tetrahüdro-1,2-diasotsiin-1-karboksülaadi süntees



Skeem 26. *Tert*-butüül-2-(4-nitrofenüül)-3,4,5,6-tetrahüdro-1,2-diasotsiin-1-karboksülaati (**13b**) süntees.

Tert-butüül-2-(4-nitrofenüül)-3,4,5,8-tetrahüdro-1,2-diasotsiin-1-karboksülaadile (**12**) (0,29 mmol; 95 mg) lisati tahke Grubbsi II põlvkonna katalüsaator (0,08 ekv; 22 mg). Kolvist eemaldati õhk vaakumpumba abil ja täideti argooniga (tsüklit korrati 3 korda), lisati tolupeen (1,2 ml). Segu jahutati vedelas lämmastikus, seejärel võeti kolb jahutussegust välja ja rakendati vaakumit kuni segu oli toatemperatuurini soojenenud. Järgnevalt täideti kolb uuesti argooniga ja eelnevat tsüklit korrati 4 korda. Lisati vinüüloksütrimetüülsilaan (0,35 mmol; 53 μl). Reaktsioonisegu kuumutati 95 °C-ni. Reaktsioonil lasti toimuda 24 tundi, kulgu jälgiti TLC-ga (PE/EA 5:1). Segu lahustati DCM-s ja voolutati DCM-ga läbi silikageeli kihi klaasfiltril, et eemaldada oksüdeerunud katalüsaator. Seejärel aurustati lenduvad ained rotatsioonaurustiga (40 °C; 10 mbar) ning puhastati *flash*-kromatograafiaga (PE/EA gradient, algus 19:1, lõpp 4:1) [12]. Produktiks saadi 44 mg *tert*-butüül-2-(4-nitrofenüül)-3,4,7,8-tetrahüdro-1,2-diasotsiin-1-karboksülaati (**13a**) (saagis 46%) oranži õlina ja 5 mg *tert*-butüül-2-(4-nitrofenüül)-3,4,5,6-tetrahüdro-1,2-diasotsiin-1-karboksülaati (**13b**) (saagis 5%) oranži õlina (skeem 26). Eraldati ka 13 mg lähteainet (saagis 14%). TMR-i spektrist võib järeldada, et saadud produktide puhtus oli vastavalt >90% (**13a**) ja >85% (**13b**).

Produktidest mõõdeti ^1H ja ^{13}C TMR ning HRMS spektrid.

***Tert-butüül-2-(4-nitrofenüül)-3,4,7,8-tetrahydro-1,2-diasotsiin-1-karboksülaad* (13a)**
(LISA 15)

Aine esineb kahe konformeerina suhtega 2:1, konformeeride piikide väärtused on toodud kaldkriipsuga.

^1H TMR (700 MHz, CDCl_3): δ 8,14-8,15 (m, 2H, H-8, H-10), 6,64-6,65/6,68-6,69 (m, 2H, H-11, H-13), 5,79-5,89 (m, 2H, H-2, H-3), 4,29-4,30/4,10-4,11 (m, 2H, H-5/H-6), 3,67-3,68/3,45-3,46 (m, 2H, H-5/H-6), 2,14-2,48 (m, 4H, H-1, H-4), 1,52 (s, 9H, H-20, H-21, H-22).

^{13}C TMR (176 MHz, CDCl_3): δ 154,78 (C-16), 153,95 (C-12), 139,66 (C-9), 129,37 (C-8, C-10), 126,04 (C-2, C-3), 110,96 (C-11, C-13), 81,55 (C-19), 51,77 (C-5), 49,42 (C-6), 28,25 (C-20, C-21, C-22), 26,02 (C-1), 24,92 (C-4).

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}^+]$ arvutatud 356,1581 Da, määratud 356,1580 Da.

***Tert-butüül-2-(4-nitrofenüül)-3,4,5,6-tetrahydro-1,2-diasotsiin-1-karboksülaad* (13b)**
(LISA 16)

^1H TMR (700 MHz, CDCl_3): δ 8,15-8,16 (m, 2H, H-8, H-10), 6,82 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H, H-11, H-13), 6,5-6,56 (m, 1H, H-6), 4,97-4,98 (m, 1H, H-1), 3,9-4,35 (m, 2H, H-5), 3,25-3,6 (m, 2H, H-4), 2,11-2,45 (m, 2H, H-2), 1,64 (m, 2H, H-3), 1,55 (s, 9H, H-20, H-21, H-22).

^{13}C TMR (176 MHz, CDCl_3): δ 154,55 (C-16), 149,3 (C-12), 139,64 (C-9), 128,0 (C-6), 126,19 (C-8, C-10), 112,15 (C-11, C-13), 109,22 (C-1), 81,76 (C-19), 46,26 (C-5), 28,8 (C-2), 28,29 (C-20, C-21, C-22), 27,64 (C-3), 22,79 (C-4).

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}^+]$ arvutatud 356,1581 Da, määratud 356,1580 Da.

4. TULEMUSTE ARUTELU

Püstitatud eesmärkide saavutamiseks oli vaja leida sobiv meetod 4-nitrofenüülhüdrasiini saamiseks, et selle baasil üles ehitada vastavad küllastamata hüdrasiinotsüklid ja uurida nende omadusi.

4.1. Boc-kaitstud 4-nitrofenüülhüdrasiini süntees

4-nitrofenüülhüdrasiini sünteesimiseks kasutati diasoteerimise meetodit. Kõigepealt prooviti sünteesi läbi viia Zhao jt [41] artiklis oleva eeskirja järgi, kuid süntees ebaõnnestus. Peale Na_2CO_3 lisamist tekkis pruun vaht, millest ei õnnestunud soovitud produkti saada. See võis olla põhjustatud reaktsioonisegu soojenemisest toatemperatuurini naatriumkarbonaadi lisamisel. Teiseks põhjuseks võis olla eksperimendi juhendi ebatäpsus – eeskirjas oli märgitud, et vesinikkloriidhappe lahusele lisati NaNO_2 lahus (71,0 ml, 1,24 mol). See ei ole praktiliselt teostatav, kuna NaNO_2 lahustuvus toatemperatuuril on 84,8 g/100 ml, kuid antud juhendis on NaNO_2 mass 85,56 g. Lisaks oli NaNO_2 võetud umbes 7 korda rohkem lähteainest, mis ei ole põhjendatav.

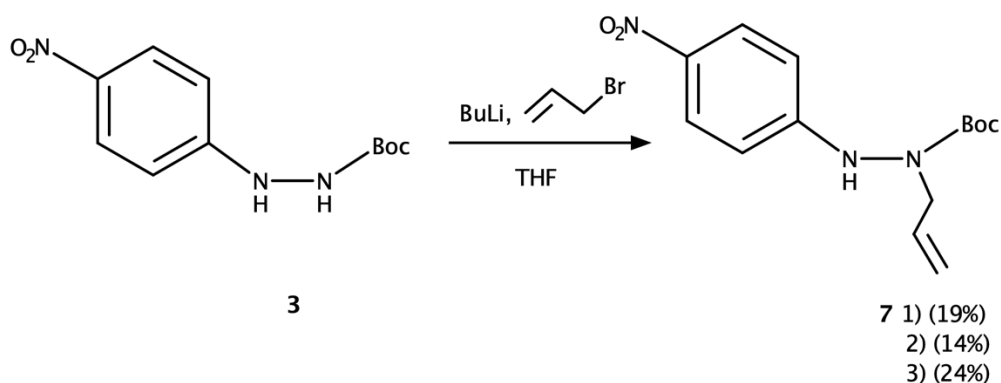
Seejärel prooviti 4-nitrofenüülhüdrasiini sünteesida „Vogeli praktilise orgaanilise keemia käsiraamatus“ leiduva eeskirja järgi [42]. 4-nitrofenüülhüdrasiini saagiseks saadi 31% (juhendi järgi oleks pidanud enne ümberkristalliseerimist saagis olema 63–72%). Madalam saagis on põhjustatud oletatavasti 4-nitrofenüülhüdrasiin vesinikkloriidi halvast lahustumisest, mistõttu lahust filtreeriti ja arvatavasti läks suur osa ainet selles etapis kaduma. Meetodit ei optimeeritud, kuna eesmärgiks ei olnud võimalikult suurt saagist saavutada, vaid piisav kogus puhast ainet kätte saada, et oleks võimalik järgmised ained sünteesida.

Järgmisena sünteesiti Boc-kaitstud 4-nitrofenüülhüdrasiin Jasch jt artiklis kasutatud eeskirja järgi [43]. Süntees kulges väga puhtalt ning *tert*-butüül-2-(4-nitrofenüül)-hüdrasiinkarboksülaat saadi 98% saagisega. Vakumeerimisel vabaneti di-*tert*-butüüldikarbonaadi liiast ning produkti ei olnud vaja muul meetodil puhastada.

4.2. Boc-kaitstud 4-nitrofenüülhüdrasiinide alküülimine

Hüdrasiini monoalküülimiseks otsustati kasutada Bredihhini jt artiklis kirjeldatud

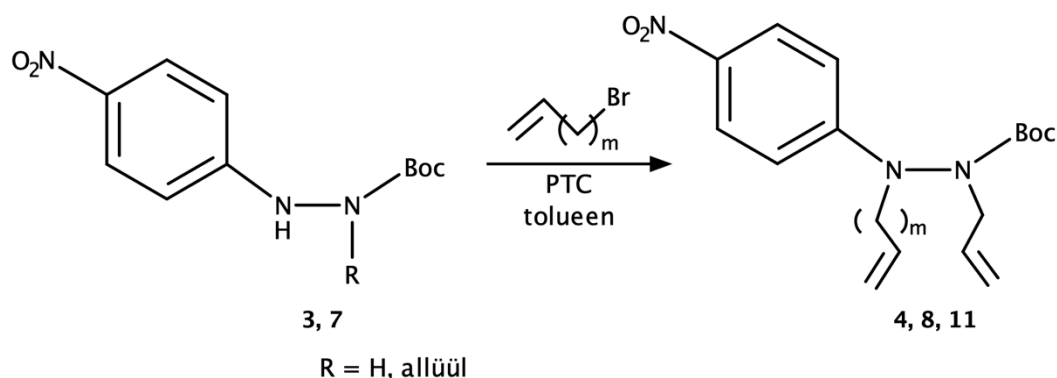
polüaniooni meetodit (skeem 27) [21]. Allüülrühm oli vaja lisada Boc-i juures oleva lämmastiku külge, kuna nii on võimalik peale tsükli tekitamist ja isomeerimist saada eenhüdrasiid, kus kaksikside on eenamiidses asendis.



Skeem 27. Boc-kaitstud 4-nitrofenüülhüdrasiini monoallüülimine polüaniooni meetodiga.

Monoallüülimist korrati kolm korda, kõigil kordadel lasti reaktsioonil toimuda 15 min $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ juures ja 24 tundi $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ juures. Esimesel kahel korral peale seda süntees lõpetati, kuna 2 tunni järel tekkinud ainete suhe ei olnud muutunud. Kolmandal korral lasti reaktsioonisegul soojeneda toatemperatuurini ning peale 2 tundi oli näha ainete suhtes muutust, mistõttu pikendati reaktsiooniga veel 24 tundi. Vaatamata sellele ei suurenenud saagis oluliselt. Madala saagise (14%–24 %) üheks põhjuseks on oletatavasti lämmastike liiga sarnane pKa väärtus. Reaktsioonil tekkis peamise produktina aine, mille eraldamine ei olnud võimalik, kuna see jäi *flash*-kromatograafia kolonni kinni. TLC plaadil liikus produkt sarnaselt diallüülitud produktiga, millest võib oletada, et allüülimine toimus mõlema lämmastiku aatomi juures.

Diallüülimiseks ja teise alküülrühma lisamiseks kasutati Tšupova jt artiklis kasutatud PTC meetodit [24]. Antud meetodiga õnnestus sünteesida erineva pikkuse alküülrühmadega dialküülitud hüdrasiinid (skeem 28, tabel 1).



Skeem 28. Boc-kaitstud 4-nitrofenüülhüdrasiini alküülimine PTC-ga.

Tabel 1. PTC-ga alküülimise tulemused

Substraat		Elektrofiil	Produkt		
Aine	R	Ekvivalent	Aine	m	Saagis
3	H	2 ekv	4	1	87%
7	allüül	1 ekv	8	2	83%
7	allüül	1 ekv	11	3	76%

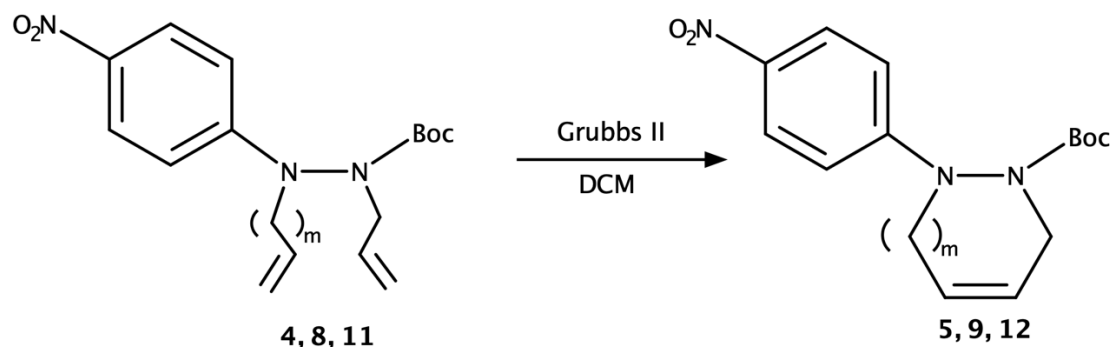
Kõikidel sünteesidel lasti toimuda 24 tundi ning tulemuseks saadi väga head saagised (76%–87%). Diallüülimine toimus TLC järgi puhtalt ning produkti (**4**) ei puhastatud *flash*-kromatograafia. TMR-i spektrist selgus, et produktis oli ligikaudu 10 mol% TBAHS-i, kuid selle eemaldamist ei peetud vajalikuks, kuna TBAHS ei mõjuta RCM-i, mis oli järgmiseks sünteesiks. Produktis olev TBAHS-i kogus võeti saagise ning RCM-i lähteaine moolide arvutamisel arvesse.

TLC järgi toimus puhtalt ka *tert*-butüül-1-allüül-2-but-3-enüül-2-(4-nitrofenüül)-hüdrasiinkarboksülaadi (**8**) süntees, kuid aine otsustati voolutada läbi õhukese silikageeli kihi, et eemaldada TBAHS.

Tert-butüül-1-allüül-2-pent-4-enüül-2-(4-nitrofenüül)hüdrasiinkarboksülaadi (**11**) süntees kulges praktiliselt lõpuni ja reageerimata lähteaine (**7**) oli TLC abil vaevu detekteeritav.

4.3. Heterotsükliliste hüdrasiinide süntees

Saadud dienenidest (**4**, **8**, **11**) sünteesiti vastavad heterotsüklid (**5**, **9**, **12**) Tšupova jt artiklis kirjeldatud meetodi järgi [24], kus kasutatakse tsüklitekke metateesi. Antud meetodiga õnnestus sünteesida 6–8-lülilised hüdrasiini fragmenti sisaldavad heterotsüklid (skeem 29, tabel 2).

**Skeem 29.** Boc-kaitstud 4-nitrofenüülhüdrasiini fragmenti sisaldavate heterotsüklite süntees.

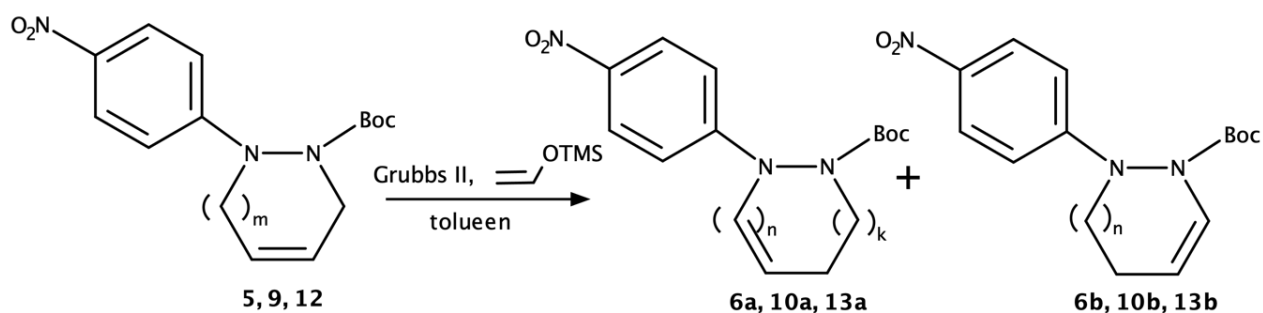
Tabel 2. RCM-i tulemused

Substraat		Produkt	
Aine	m	Aine	Saagis
4	1	5	72%
8	2	9	78%
11	3	12	62%

Soovitud heterotsükliid saadi heade saagistega (62%–78%). 8-lülilise tsükli sünteesil tekkis lisaks *tert*-butüül-2-(4-nitrofenüül)-3,4,7,8-tetrahydro-1,2-diasotsiin-1-karboksülaadile (**12**) ka kõrvalprodukt, mida ei eraldatud puhtalt, kuid segu ¹H TMR-i spektrist võib oletada, et tegu on dimeerse 16-lülilise makrotsükliga.

4.4. Kaksiksidemete katalüütiline isomeerimine tsüklites

Heterotsükleid (**5**, **9**, **12**) isomeeriti Arisawa jt artiklis kirjeldatud meetodiga [12], kus katalüütiliseks isomeerimiseks kasutati Ru-H katalüsaatorit, mis saadi Grubbsi II põlvkonna katalüsaatorist ning vinüüloksütrimetüülsilaanist [12]. Ru-H katalüsaator liitub isomeerimisel kaksiksidemele ning isomeerimise produkt sõltub sellest, kumma süsiniku juurde Ru eelistatult seostub. Kui liitumisele järgneval elimineerimisel eraldub sama prooton, mis liitus eelnevalt, on produktiks lähteaine, teisel pool Ru oleva vesiniku eraldumisel toimub kaksiksideme nihe [38]. Antud meetodiga õnnestus uurida, millised produktid tekivad tugeva elektronaktseptoorse asendusrühmaga Boc-kaitstud hüdrasiini fragmenti sisaldavate heterotsüklike isomeerimisel (skeem 30, tabel 3).



Skeem 30. Boc-kaitstud 4-nitrofenüülhüdrasiini fragmenti sisaldavate heterotsüklike isomeerimine.

Tabel 3. Isomeerimise tulemused

Substraat		Produkt			
<u>Aine</u>	<u>m</u>	<u>Aine</u>	<u>n</u>	<u>k</u>	<u>Saagis</u>
5	1	6a	1	1	23%
5	1	6b	1		10%
9	2	10a	1	2	52%
9	2	10b	2		15%
12	3	13a	2	2	46%
12	3	13b	3		5%

Isomeerimisel liikus kaksikside kõigil juhtudel nii eenamiidsesse asendisse (5%–15%) kui ka 4-nitrofenüülrühma poole (23%–52%), kusjuures kõigi kolme tsükli puhul liikus kaksikside 4-nitrofenüülrühma poole suuremal määral. Ilissoni jt artiklis viidi läbi isomeerimine sarnaste ainetega, kuid 4-nitrofenüülrühma asemel oli asendamata fenüülrühm. Antud artiklis kirjeldatud sünteeside puhul liikus 6- ja 7-lülilise tsükli isomeerimisel kaksikside eenamiidsesse asendisse suurema saagisega [11]. Järelikult on nitrorühmal antud ühendite isomeerimisele suur mõju ning eenamiidsete eenhüdrasiidide sünteesimine on raskendatud.

6-lülilise tsükli isomeerimisel oli saadud ainete segu puhastamine komplitseeritud, kuna ained elueerusid kolonnis väga sarnaselt, selletõttu jäi hinnanguliselt pool ainetest segafraktsioonidesse, mis seletab 7- ja 8-lülilise tsükli isomeerimiste kõrgemat saagist.

Huvipakkuv on, et 7-lülilise tsükli isomeerimisel liikus kaksikside valdavalt üle kahe sideme 4-nitrofenüüli poole eenamiinsesse asendisse, 8-lülilise tsükli puhul aga vastava eenhüdrasiini teket ei täheldatud. 7-lülilise eenhüdrasiinse produkti tekkimine tähendab, et antud reaktsiooniteel olevad vaheolekud ei saa olla kõrge energiabarjääriga, vastupidiselt 8-lülilise tsükli isomeerimise reaktsiooniteega.

8-lülilise tsükli isomeerimisel liikus kaksikside ühe sideme võrra 4-nitrofenüül-asendatud lämmastiku poole suuremal määral, mida täheldati ka Ilissoni jt artiklis. Ilmselt on see põhjustatud steerilisest takistusest, mis segab Ru-H katalüsaatori sidumist heterotsükli C=C kaksiksideme Boc-rühma poolse süsinikuga.

5. KOKKUVÕTE

Mitmed hüdrasiini derivaadid on bioloogiliselt aktiivsed ja seeläbi erinevate ravimite kandidaadid [3]. Eenhüdrasiidide fragmente on leitud mitmetest looduslikest ühenditest, mis omavad tsütotoksilisi omadusi [6–9], seega võivad eenhüdrasiidid omada tähtsust vähivastaste ravimite arendamisel.

Käesoleva töö eesmärgiks oli sünteesida ja isomeerida N-N sidet sisaldavaid 6–8-lülilisi heterotsükleid, mis on ühe lämmastiku poolt kaitstud Boc-rühmaga ning teise lämmastiku juures on tugev elektronaktseptoorne asendusrühm.

Soovitud produktide saamiseks kasutati meie töörühmas varem väljatöötatud meetodit. Kõigepealt alküüliti hüdrasiinid polüaniooni [21] ja faasiülekandekatalüüsi [24] meetodil ning seejärel tekitati tsüklid tsüklitekke metateesiga [24], isomeerimiseks kasutati katalüütilise isomeerimise meetodit [11,12], kus katalüsaatoriks oli Ru-H kompleks.

Tugeva elektronaktseptoorse asendusrühmana kasutati nitrorühma ning antud töö käigus täheldati suurt nitrorühma mõju isomeerimisele. Isomeerimise eeldatavadeks produktideks olid heterotsükliid, kus kaksikside on liikunud eenamiidsesse asendisse, kuid taolisiprodukte saadi väikeste saagistega (5%–15%). Kõikidel juhtudel liikus kaksikside 4-nitrofenüülrühma poole suurema saagisega (23%–52%). Sellest tulenevalt ei ole antud meetod efektiivne tugeva elektronaktseptoorse asendusrühmaga Boc-kaitstud eenhüdrasiidide saamiseks, kuid omab perspektiivi eenhüdrasiidide sünteesiks.

Töö käigus sünteesiti kolmteist uut ainet: üks monoallüülitud ühend – *tert*-butüül-1-allüül-2-(4-nitrofenüül)hüdrasiinkarboksülaad (**7**); kolm dialküülitud ühendit – *tert*-butüül-1,2-dialüül-2-(4-nitrofenüül)hüdrasiin-karboksülaat (**4**), *tert*-butüül-1-allüül-2-but-3-enüül-2-(4-nitrofenüül)hüdrasiinkarboksülaat (**8**), *tert*-butüül-1-allüül-2-pent-4-enüül-2-(4-nitrofenüül)hüdrasiinkarboksülaat (**11**); kolm 6-lülilist heterotsükliit – *tert*-butüül-3,6-dihüdro-2-(4-nitrofenüül)püridasiin-1-karboksülaat (**5**), *tert*-butüül-5,6-dihüdro-2-(4-nitrofenüül)püridasiin-1-karboksülaat (**6a**) ja *tert*-butüül-3,4-dihüdro-2-(4-nitrofenüül)püridasiin-1-karboksülaat (**6b**); kolm 7-lülilist heterotsükliit – *tert*-butüül-2-(4-nitrofenüül)-2,3,4,7-tetrahydro-1H-1,2-diazeepiin-1-karboksülaat (**9**), *tert*-butüül-2-(4-nitrofenüül)-2,5,6,7-tetrahydro-1H-1,2-diazeepiin-1-karboksülaat (**10a**) ja *tert*-butüül-2-(4-nitrofenüül)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,2-diazeepiin-1-karboksülaat (**10b**); kolm 8-lülilist heterotsükliit – *tert*-butüül-2-(4-nitrofenüül)-3,4,5,8-tetrahydro-1,2-diasotsiin-1-karboksülaat (**12**), *tert*-butüül-2-(4-nitrofenüül)-3,4,7,8-tetrahydro-1,2-diasotsiin-1-karboksülaat (**13a**) ja *tert*-butüül-2-(4-nitrofenüül)-3,4,5,6-tetrahydro-1,2-diasotsiin-1-karboksülaat (**13b**).

Eelnevalt on meie töörühmas sünteesitud ja isomeeritud asendamata fenüülrühmaga hüdrasiini fragmenti sisaldavaid heterotsükleid. Seetõttu tasuks sünteesida ja isomeerida ka elektrodonoorse asendusrühmaga Boc-kaitstud hüdrasiini fragmenti sisaldavaid heterotsükleid, mis annaks meile tervikliku ülevaate kasutatud meetodist ja selle rakendamisvõimalustest.

6. KASUTATUD KIRJANDUS

1. Majumdar, P.; Pati, A.; Patra, M.; Behera, R. K.; Behera, A. K. Acid Hydrazides, Potent Reagents for Synthesis of Oxygen-, Nitrogen-, and/or Sulfur-Containing Heterocyclic Rings. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2942–2977.
2. Le Goff, G.; Ouazzani, J. Natural Hydrazine-Containing Compounds: Biosynthesis, Isolation, Biological Activities and Synthesis. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 6529–6544.
3. Ragnarsson, U. Synthetic Methodology for Alkyl Substituted Hydrazines. *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 205–213.
4. Carey, J. S.; Laffan, D.; Thomson, C.; Williams, M. T. Analysis of the Reactions Used for the Preparation of Drug Candidate Molecules. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2337–2347.
5. Dinges, J.; Lamberth, C. *The Significance of Heterocycles for Pharmaceuticals and Agrochemicals*; Wiley-VCH: Weinheim, 2012.
6. Helaly, S. E.; Pesic, A.; Fiedler, H. P.; Süßmuth, R. D. Elaiomycins B and C: Alkylhydrazide Antibiotics from *Streptomyces* Sp. BK 190. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1052.
7. Ueberschaar, N.; Ndejoung, B. L. S. T.; Ding, L.; Maier, A.; Fiebig, H. H.; Hertweck, C. Hydrazidomycins, Cytotoxic Alkylhydrazides from *Streptomyces Atratus*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 5839.
8. Le Goff, G.; Martin, M.-T.; Iorga, B. I.; Adelin, E.; Servy, C.; Cortial, S.; Ouazzani, J. Isolation and Characterization of Unusual Hydrazides from *Streptomyces* Sp. Impact of the Cultivation Support and Extraction Procedure. *J. Nat. Prod.* **2013**, *76*, 142.
9. Le Goff, G.; Martin, M.-T.; Servy, C.; Cortial, S.; Lopes, P.; Bialecki, A.; Smadja, J.; Ouazzani, J. Isolation and Characterization of α,β -Unsaturated γ -Lactono-Hydrazides from *Streptomyces* Sp. *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 915.
10. Ling, L.; Urichuk, L. J.; Sloley, B. D.; Coutts, R. T.; Baker, G. B.; Shan, J. J.; Pang, P. K. T. Synthesis of N-Propargylphenelzine and Analogs as Neuroprotective Agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2715–2717.
11. Ilisson, M.; Tomson, K.; Tamm, T.; Mäeorg, U. Carbon-Carbon Double Bond Isomerization in Heterocyclic Hydrazine Derivatives. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, *54* (5), 572–575.
12. Arisawa, M.; Terada, Y.; Takahashi, K.; Nakagawa, M.; Nishida, A. Development of Isomerization and Cycloisomerization with Use of a Ruthenium Hydride with N-

- Heterocyclic Carbene and Its Application to the Synthesis of Heterocycles. *J. Org. Chem.* **2006**, *71* (11), 4255–4261.
13. Parkinson, D. Analytical Derivatization Techniques. In *Comprehensive Sampling and Sample Preparation*; 2012; Vol. 2, pp 559–595.
 14. Mäeorg, U.; Grehn, L.; Ragnarsson, U. Prototypical Reagent for the Synthesis of Substituted Hydrazines. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1996**, *35* (22), 2626–2627.
 15. Mäeorg, U.; Ragnarsson, U. Synthesis, Application and Scope of a New Protected Hydrazine Reagent. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39* (7), 681–684.
 16. Mäeorg, U.; Pehk, T.; Ragnarsson, U. Synthesis on Substituted Hydrazines from Triprotected Precursors. *Acta Chem. Scand.* **1999**, *53* (12), 1127–1133.
 17. Brosse, N.; Pinto, M.-F.; Bodiguel, J.; Jamart-Grégoire, B. A New Synthetic Route to Protected α -Hydrazinoesters in High Optical Purity Using the Mitsunobu Protocol. *J. Org. Chem.* **2001**, *66* (8), 2869–2873.
 18. Tšubrik, O.; Mäeorg, U. Combination of Tert-Butoxycarbonyl and Triphenylphosphonium Protecting Groups in the Synthesis of Substituted Hydrazines. *Org. Lett.* **2001**, *3* (15), 2297–2299.
 19. Tšubrik, O.; Mäeorg, U.; Ragnarsson, U. Highly Selective Arylation of Disubstituted Hydrazines by Pentavalent Organobismuth Reagents. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43* (35), 6213–6215.
 20. Tšubrik, O.; Mäeorg, U.; Sillard, R.; Ragnarsson, U. Arylation of Diversely Substituted Hydrazines by Tri- and Pentavalent Organobismuth Reagents. *Tetrahedron* **2004**, *60* (38), 8363–8373.
 21. Bredihhin, A.; Groth, U. M.; Mäeorg, U. Efficient Methodology for Selective Alkylation of Hydrazine Derivatives. *Org. Lett.* **2007**, *9* (6), 1097–1099.
 22. Ragnarsson, U.; Grehn, L.; Koppel, J.; Loog, O.; Tšubrik, O.; Bredihhin, A.; Mäeorg, U.; Koppel, I. Acidity of Di- and Triprotected Hydrazine Derivatives in Dimethyl Sulfoxide and Aspects of Their Alkylation. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5916–5921.
 23. *Phase-transfer catalysis*;
<http://goldbook.iupac.org/html/P/P04536.html> viimati alla laetud 15.05.2019.
 24. Tšupova, S.; Lebedev, O.; Mäeorg, U. Combination of Hydrazine Polyanion Strategy and Ring-Closing Metathesis in the Synthesis of Heterocycles. *Tetrahedron* **2012**, *68* (4), 1011–1016.
 25. Delaude, L.; Noels, A. F. Metathesis. In *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*; Weinheim: Wiley-VCH, 2005.

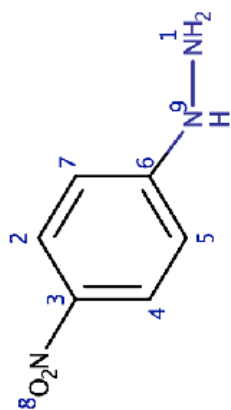
26. *Metathesis*;
<https://www.sigmaaldrich.com/chemistry/chemical-synthesis/technology-spotlights/metathesis.html> viimati alla laetud 16.10.2018.
27. Schrock, R. R. The Discovery and Development of High Oxidation State Mo and W Imido Alkylidene Complexes for Alkene Metathesis. In *Handbook of Metathesis*; Grubbs, R. H., Ed.; WILEY-VCH Verlag GmbH & Co.: Weinheim, 2003; pp 8–32.
28. Nguyen, S. T.; Trnka, T. M. The Discovery and Development of Well- Defined, Ruthenium-Based Olefin Metathesis Catalysts. In *Handbook of Metathesis*; Grubbs, R. H., Ed.; WILEY-VCH Verlag GmbH & Co.: Weinheim, 2003; pp 61–85.
29. Carey, F. A.; Sunburg, R. J. *Advanced Organic Chemistry: Reaction and Synthesis*, 5th ed.; Springer: New York, 2010.
30. *Ring-closing metathesis*;
https://en.wikipedia.org/wiki/Ring-closing_metathesis viimati alla laetud 16.10.2018.
31. Han, S.-Y.; Chang, S. General Ring-Closing Metathesis. In *Handbook of Metathesis*; Grubbs, R. H., Ed.; WILEY-VCH Verlag GmbH & Co.: Weinheim, 2003; pp 5–127.
32. Tae, J.; Hahn, D. W. Synthesis of Cyclic Hydrazines by Ring-Closing Metathesis of Dienes and Enynes Tethered by an N-N Bond. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45 (19), 3757–3760.
33. *Isomerization*;
<https://www.britannica.com/science/isomerization> viimati alla laetud 29.04.2019.
34. Menchi, G.; Matteoli, U.; Scrivanti, A.; Paganelli, S.; Botteghi, C. Homogeneous Isomerization of 1,2-Dicarbethoxy-1,2,3,6-Tetrahydropyridazine by Ruthenium Complexes. *J. Organomet. Chem.* **1988**, 354 (2), 215–220.
35. Nielsen, S. D.; Ruhland, T.; Rasmussen, L. K. Ruthenium-Catalysed Isomerisation of Allylhydrazines: A New Entry to the Fischer Indole Synthesis. *Synlett* **2006**, 3, 443–446.
36. Halli, J.; Kramer, P.; Bechthold, M.; Manolikakes, G. Nickel-Catalyzed Synthesis of Enamides and Enecarbamates via Isomerization of Allylamides and Allylcarbamates. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357 (14-15), 3321–3324.
37. Krompiec, S.; Pigulla, M.; Krompiec, M.; Baj, S.; Mrowiec-Białoń, J.; Kasperczyk, J. Highly Selective Isomerization of N-Allylamides and N-Allylamines. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45 (27), 5257–5261.
38. Fustero, S.; Sánchez-Roselló, M.; Jiménez, D.; Sanz-Cervera, J. F.; Del Pozo, C.; Aceña, J. L. Role of the Gem-Difluoro Moiety in the Tandem Ring-Closing Metathesis-Olefin

- Isomerization: Regioselective Preparation of Unsaturated Lactams. *J. Org. Chem.* **2006**, *71* (7), 2706–2714.
39. Schmidt, B.; Hauke, S. Imino Glycals via Ruthenium-Catalyzed RCM and Isomerization Paper. *Synthesis*, **2014**, 1648–1658.
40. Wang, L.; Liu, C.; Bai, R.; Pan, Y.; Lei, A. Easy Access to Enamides: A Mild Nickel-Catalysed Alkene Isomerization of Allylamides. *Chem. Commun.*, **2013**, 13–15.
41. Zhao, S.; Zhang, Y.; Zhou, H.; Xi, S.; Zou, B.; Bao, G.; Wang, L.; Wang, J.; Zeng, T.; Gong, P.; et al. Synthesis and Biological Evaluation of 4-(2-Fluorophenoxy)-3,3'-Bipyridine Derivates as Potential c-Met Inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *120*, 37–50.
42. Furniss, B. S.; Hannaford, a J.; Smith, P. W. G.; Tatchell, a R. *Vogel's TEXTBOOK OF PRACTICAL ORGANIC CHEMISTRY*, 5th ed.; Longman Scientific and Technical: New York, 1989.
43. Jasch, H.; Höfling, S. B.; Heinrich, M. R. Nucleophilic Substitutions and Radical Reactions of Phenylazocarboxylates. *J. Org. Chem.* **2012**, *77* (3), 1520–1532.
44. *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 52nd ed.; Weast, R. C., Ed.; The Chemical Rubber Company, 1971.
45. *Sigma-Aldrich*;
<https://www.sigmaaldrich.com> viimati alla laetud 01.05.2019.

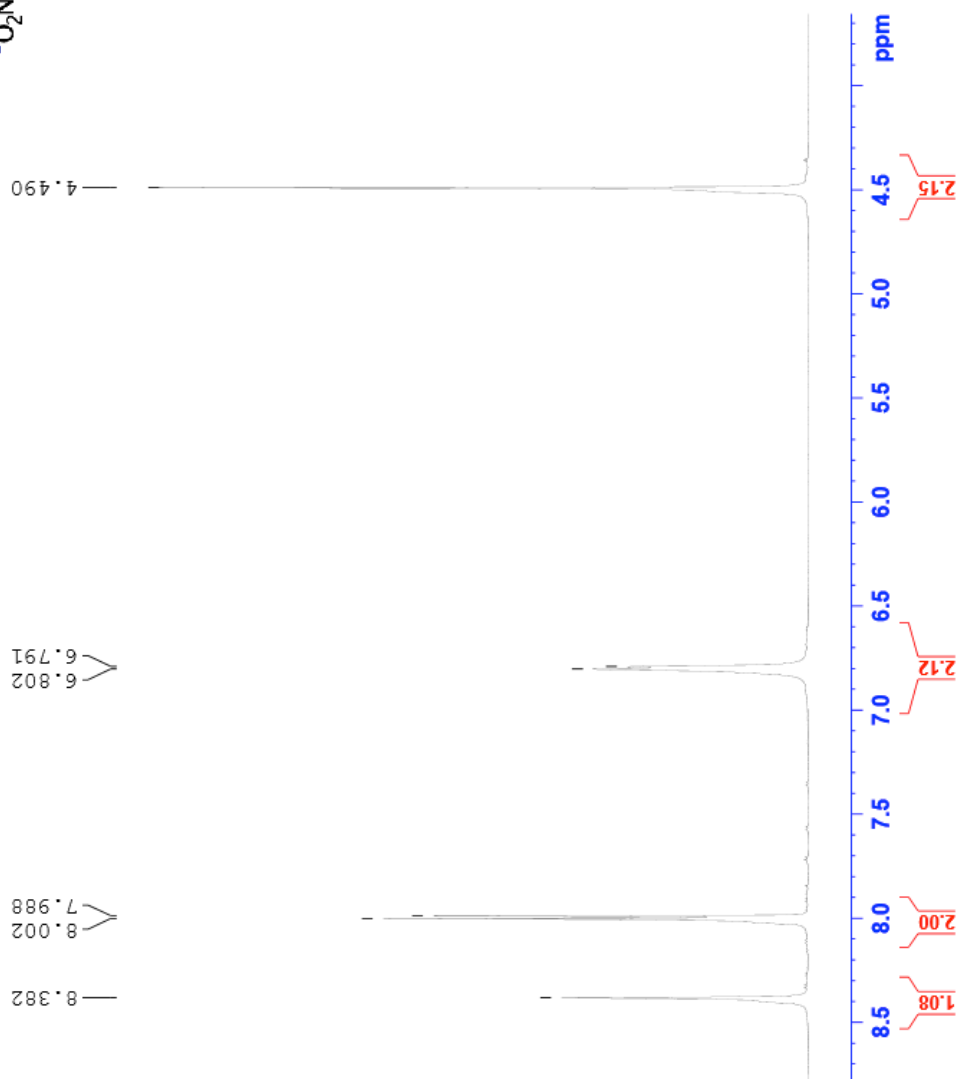
7. LISAD

LISA 1. Kasutatud reagentide ja solventide füüsikalised konstandid.

Aine valem/nimetus	M, g/mol	St, °C	Kt, °C/ mm Hg	d ^{20°C} , g/cm ³	n _D ^{20°C}	Viide
4-bromobut-1-een	135,01	-	99	1,323	1,462	[44]
4-nitroaniliin	138,13	149-150	332	1,424	-	[44]
5-bromopent-1-een	149,03	-	126-127	1,258	1,463	[45]
Allüülbromiid	120,98	-119	70	1,398	1,470	[44]
Boc ₂ O	218,25	23	56-57	0,950	1,409	[45]
BuLi (2,5M heksaanis)	64,06	-	-	0,693	-	[45]
CH ₃ CH ₂ OH	46,07	-117	79	0,789	1,361	[44]
CH ₃ CN	41,05	-46	82	0,786	1,344	[44]
CH ₃ COONa	82,03	324	-	1,528	1,464	[44]
DCM	84,93	-95	40	1,327	1,424	[44]
EA	88,12	-84	77	0,900	1,372	[44]
Et ₂ O	74,12	-116	35	0,714	1,353	[44]
Grubbs II katalüsaator	848,97	144 – 149	-	-	-	[45]
H ₂ O	18,02	0	100	0,998	1,333	[44]
HCl (35%)	36,46	-	-	1,200	-	[45]
K ₂ CO ₃	138,21	891	-	2,428	1,531	[44]
MgSO ₄	120,37	1124	-	2,660	1,560	[44]
Na ₂ CO ₃	105,99	851	-	2,540	1,485	[45]
NaNO ₂	69,00	271	320	2,168	-	[44]
NaOH	40,00	318,4	1390	2,130	1,358	[44]
Na ₂ SO ₃ ·7H ₂ O	252,15	-	-	1,561	-	[45]
PE	-	-	40-60	0,640-0,655	-	[45]
TBAHS	339,53	169-171	-	-	-	[45]
THF	72,12	-108	67	0,889	1,405	[44]
Tolueen	92,15	-95	111	0,867	1,496	[44]
Tsükloheksaan	84,16	4-7	81	0,779	1,426	[45]
Vinüüloksütrimetüül- silaan	116,23	-	74	0,779	1,389	[45]



2

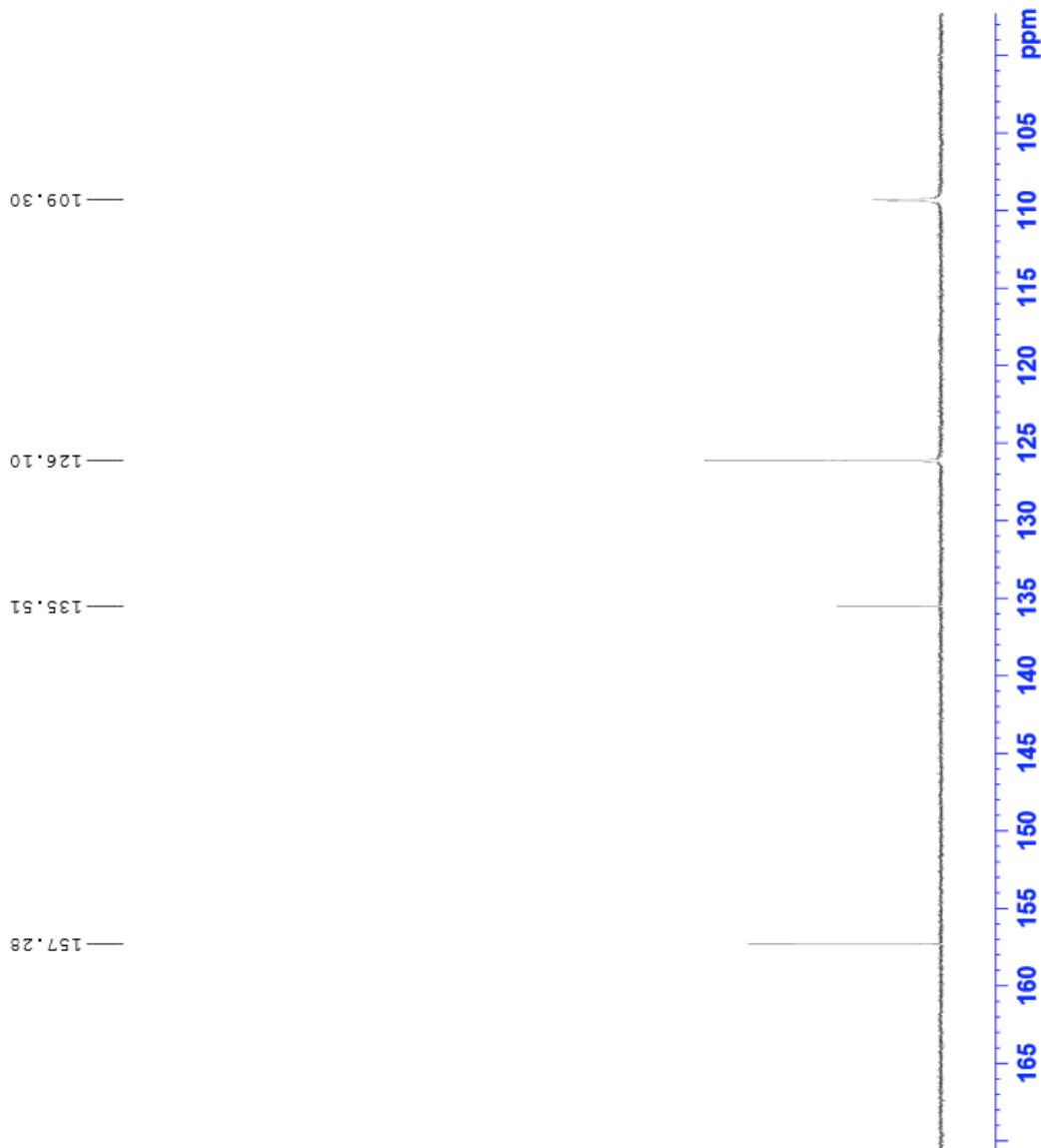
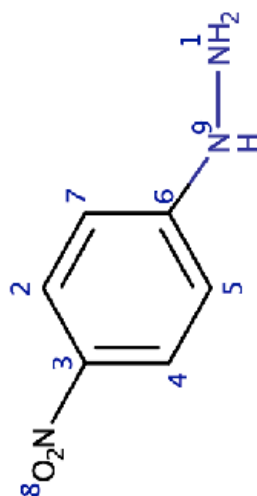


Current Data Parameters
 NAME NO2-Ph-hydrizine
 EXNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20171030
 Time_ 15.45
 INSTRUM spect
 PROSHD 5 mm PABO BB-
 PULPROG zg30
 ID 81820
 SOLVENT DMSO
 NS 16
 DS 0
 SMH 12626.363 Hz
 FIDRES 0.154129 Hz
 AQ 3.2440319 sec
 RG 98.5
 DW 39.800 usec
 DE 13.65 usec
 IE 258.2 K
 DI 1
 ID0 2.00000000 sec

===== CHANNEL f1 =====
 SFO1 700.0847355 MHz
 NUC1 1H
 P1 16.40 usec
 PLW1 26.00000000 W

F2 - Processing parameters
 SI 131072
 SF 700.0799980 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.10 Hz
 GB 0
 PC 1.00

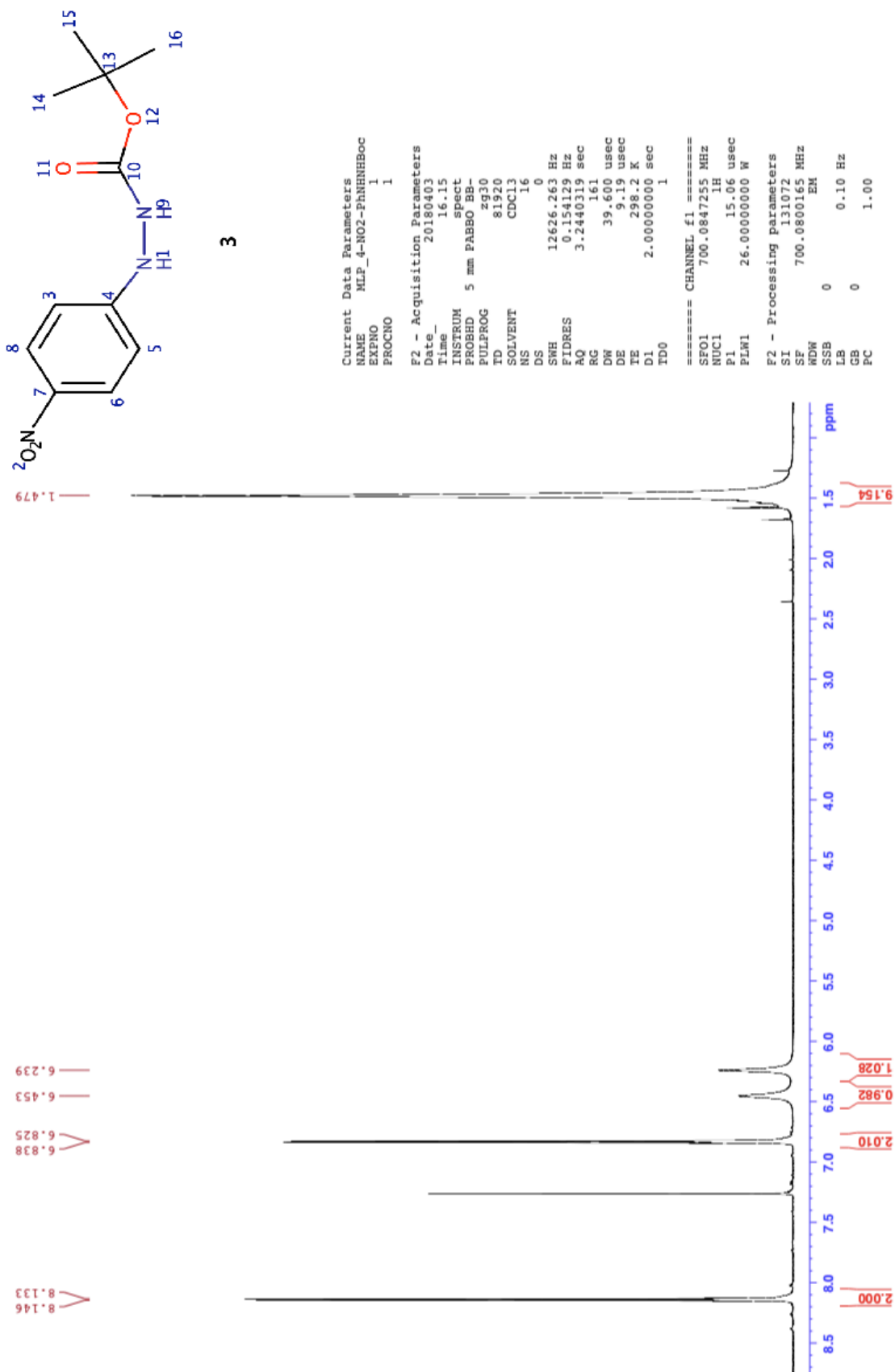


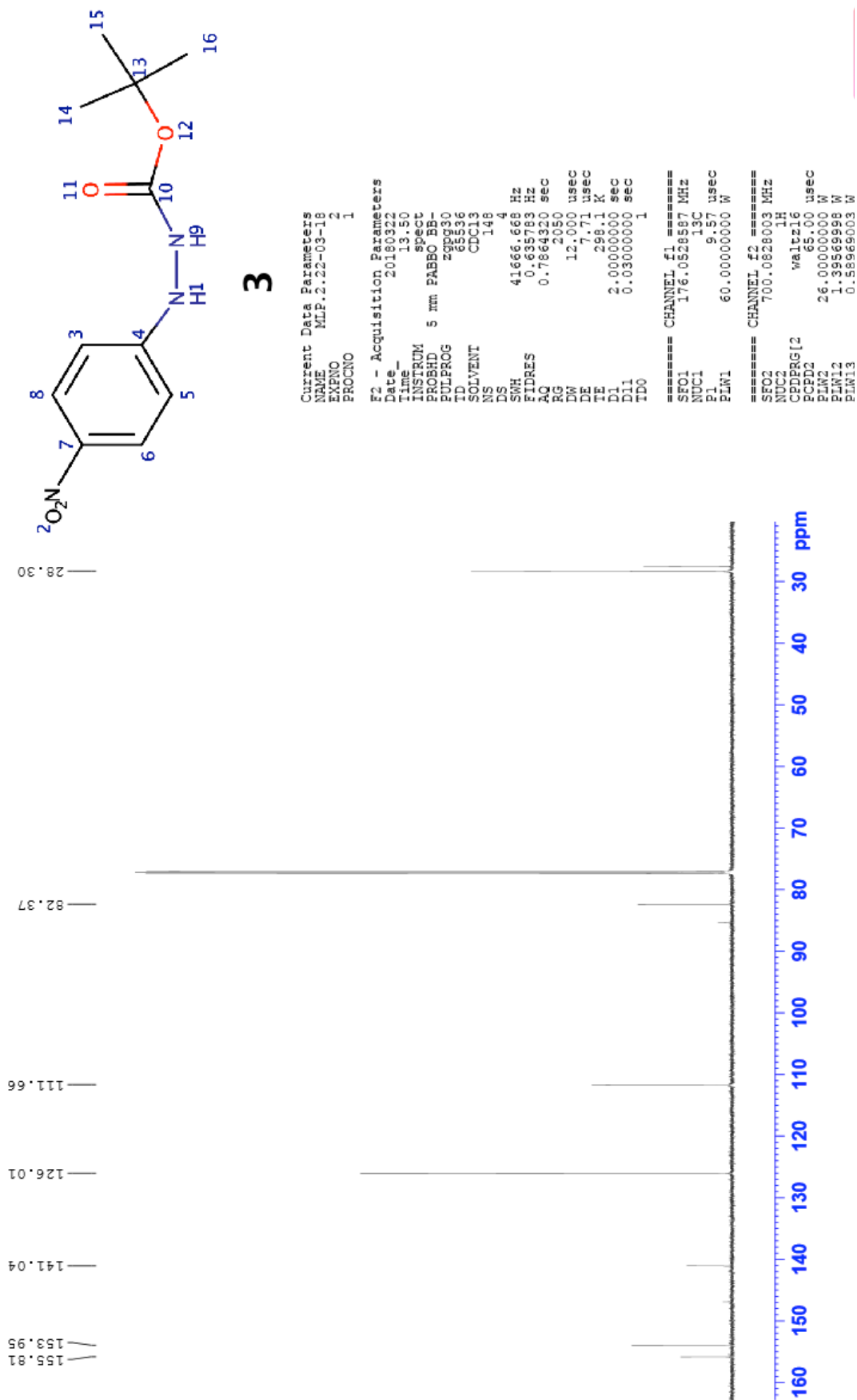
2

Current Data Parameters
 NAME NO2-Pn-Hydrazine
 EXPNO 2
 PROCNO 1
 F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20171030
 Time_ 15.56
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG zgpg30
 ID 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 174
 DS 4
 SWH 41666.668 Hz
 FIDRES 0.635783 Hz
 AQ 0.7864320 sec
 RG 2050
 DW 12.000 usec
 DE 7.62 usec
 TE 298.1 K
 D1 2.00000000 sec
 D11 0.03000000 sec
 TD0 1

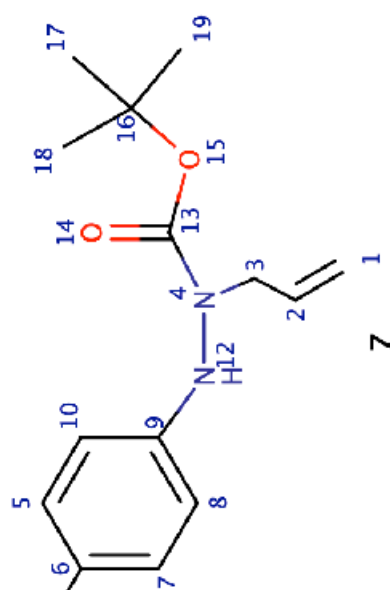
===== CHANNEL f1 =====
 SFO1 176.0528587 MHz
 NUC1 13C
 P1 10.00 usec
 PLW1 60.00000000 W
 ===== CHANNEL f2 =====
 SFO2 700.0828003 MHz
 NUC2 1H
 CPDPRG[2] waltz16
 PCPD2 65.00 usec
 PLW2 26.00000000 W
 PLW12 1.65509999 W
 PLW13 0.69929999 W

LISA 3





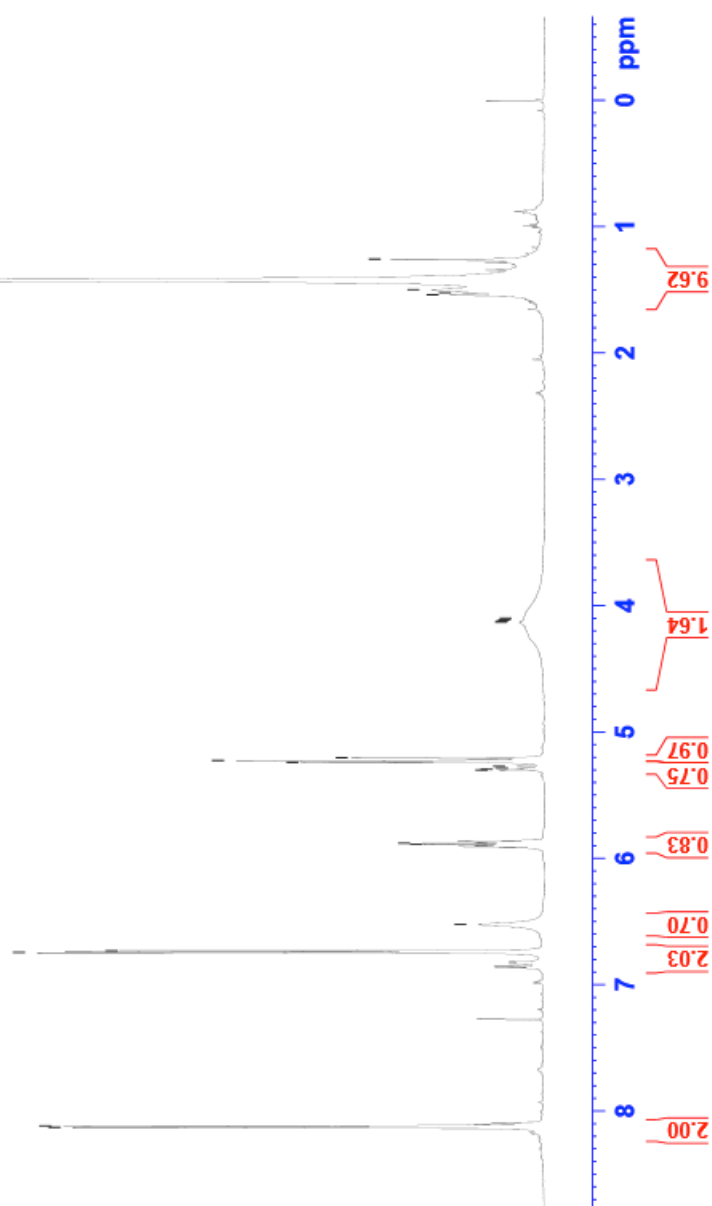
LISA 4



1.539
1.522
1.499
1.257

6.745
6.732
6.522
5.890
5.880
5.301
5.296
5.287
5.271
5.239
5.226
5.204
4.131
4.120
4.112
4.097

8.130
8.117

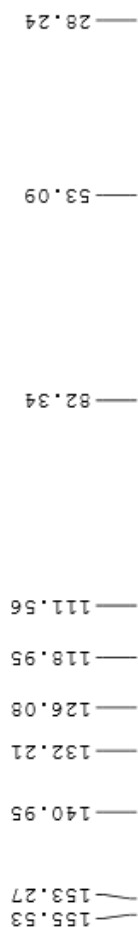
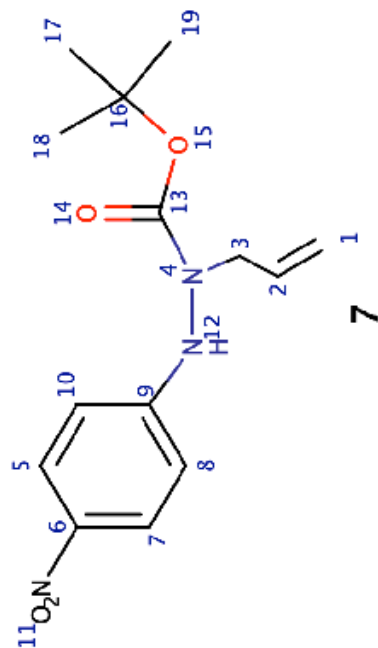


Current Data Parameters
NAME MLP-K13
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20190225
Time_ 10.48
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm TBI 1H/13
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 4
SWH 14097.744 Hz
FIDRES 0.215115 Hz
AQ 2.3243434 sec
RG 71.8
DM 35.467 usec
DE 6.50 usec
TE 298.1 K
D1 3.00000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1 700.0843233 MHz
NUC1 1H
P1 11.50 usec
PL1 12.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI 131072
SF 700.0800079 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.10 Hz
GB 0
PC 1.00



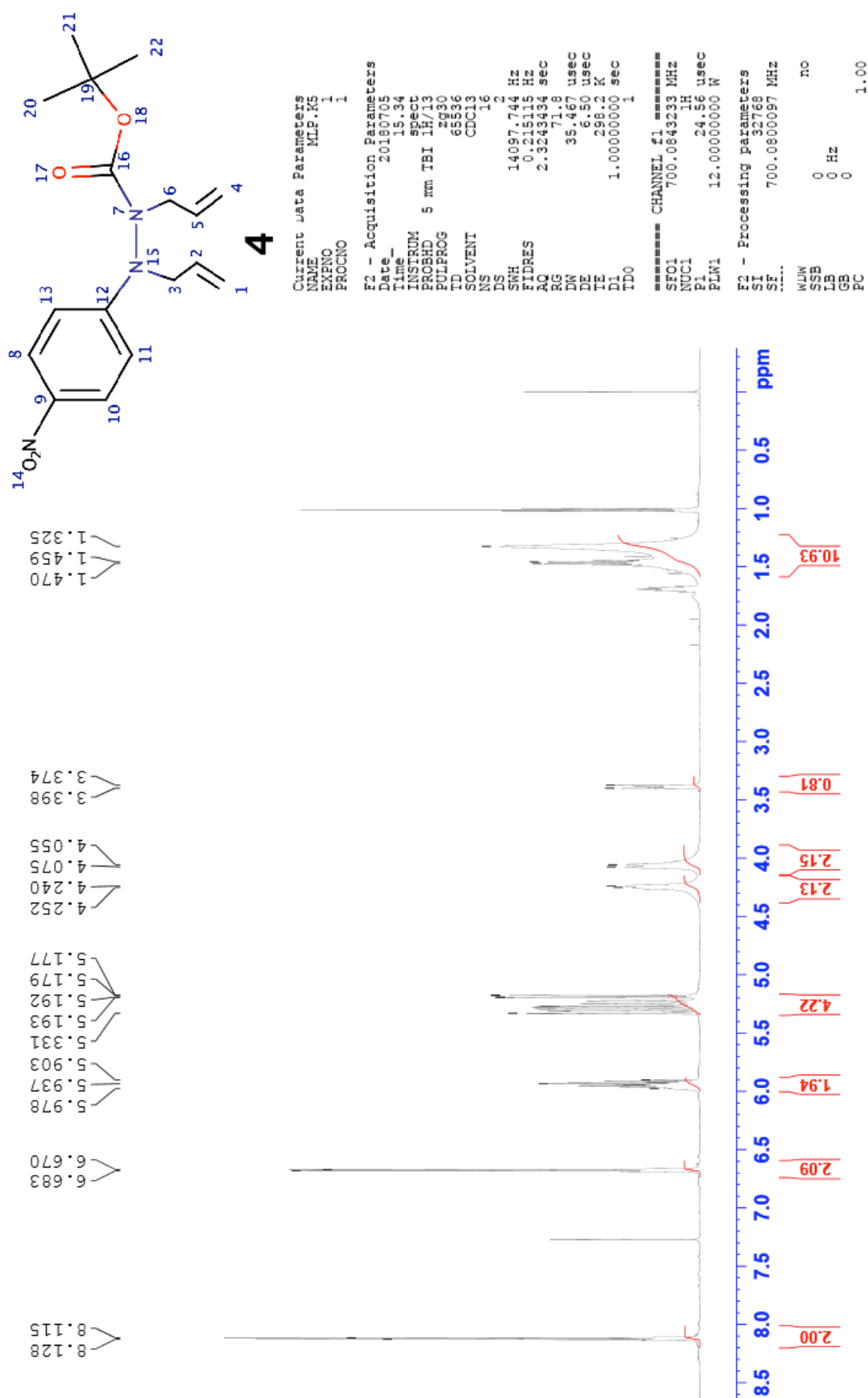
Current Data Parameters
NAME MLP-K13
EXPNO 2
PROCNO 1

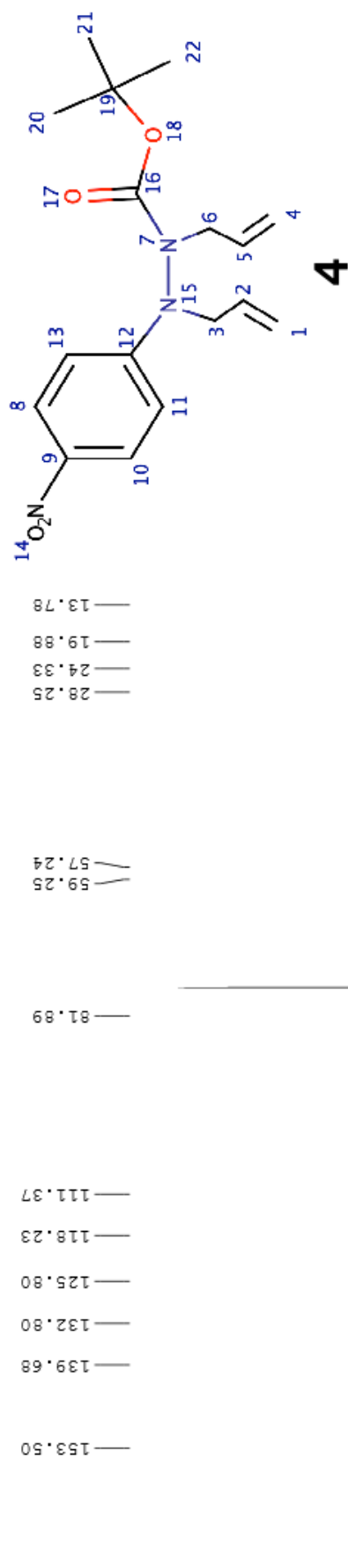
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20190225
Time_ 11.02
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm TBI 1H/13
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 256
DS 4
SWH 41666.668 Hz
FIDRES 0.635783 Hz
AQ 0.7864320 sec
RG 2050
DW 12.000 usec
DE 6.50 usec
TE 299.1 K
D1 2.00000000 sec
d11 0.03000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1 176.0528587 MHz
NUC1 13C
P1 25.30 usec
PL1 132.0000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2 700.0828003 MHz
NUC2 1H
PCPDPRG[2] waltz16
PCPD2 65.00 usec
PLW2 12.00000000 W
PL12 1.7131997 W
PLW13 0.72362998 W

LISA 5



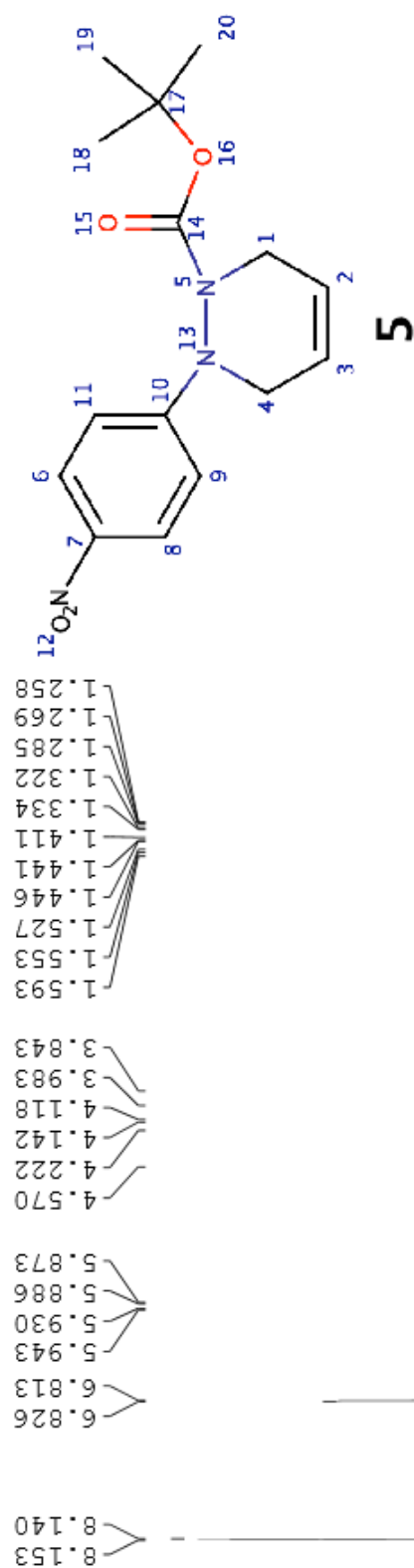


Current Data Parameters
NAME MLP.K5
EXNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20180705
Time 15.49
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm TBI 1H/13
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 256
DS 4
SWH 41666.668 Hz
FIDRES 0.635783 Hz
AQ 0.7864320 sec
RG 2050
DM 12.000 usec
DE 6.50 usec
TE 298.1 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1 176.0528597 MHz
NUC1 13C
P1 25.30 usec
PLW1 132.00000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2 700.0628003 MHz
NUC2 1H
CPDPRG12 waltz16
PCPD2 65.00 usec
PLW2 12.00000000 W
PLW12 1.71319997 W
PLW13 0.72382998 W

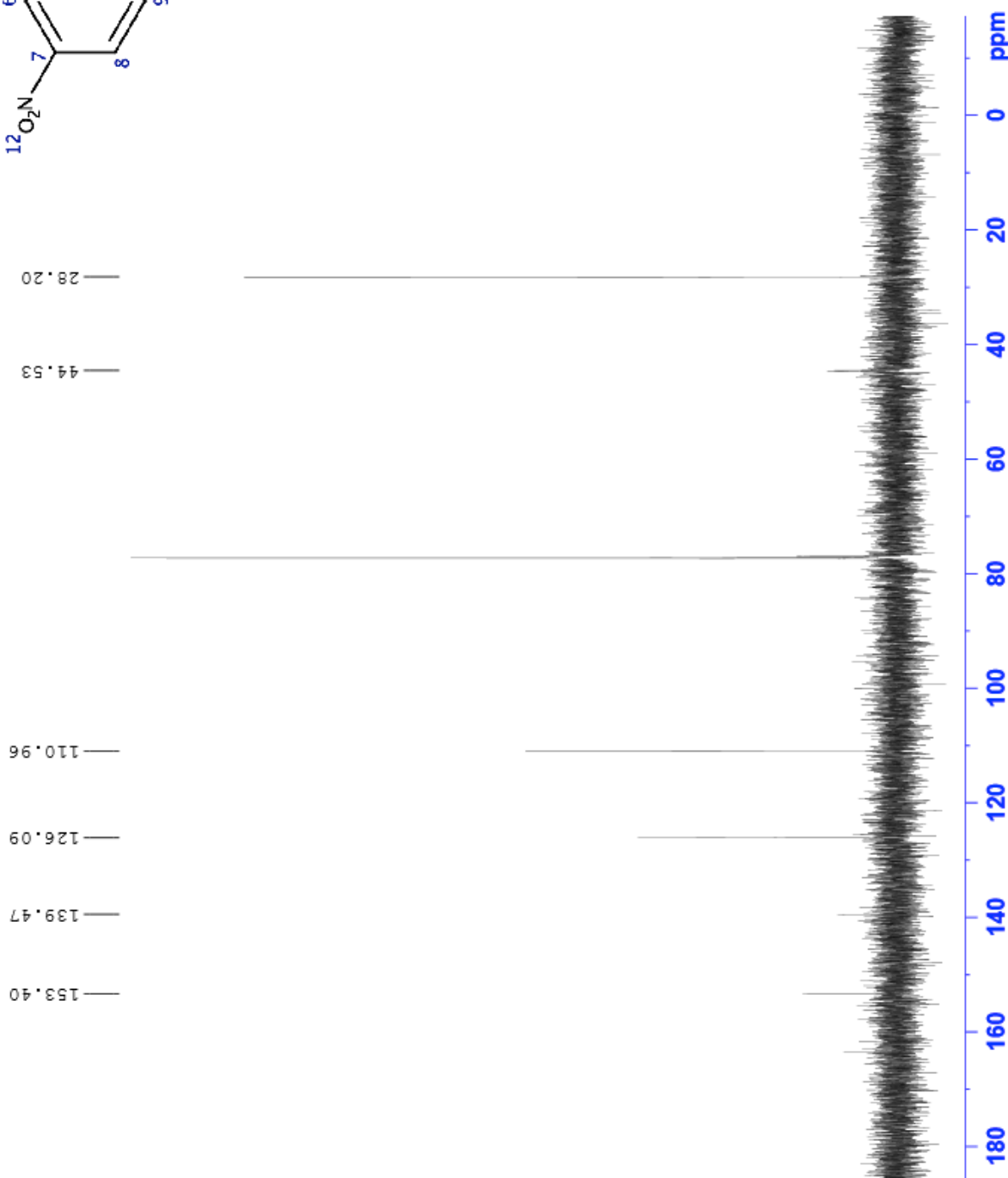
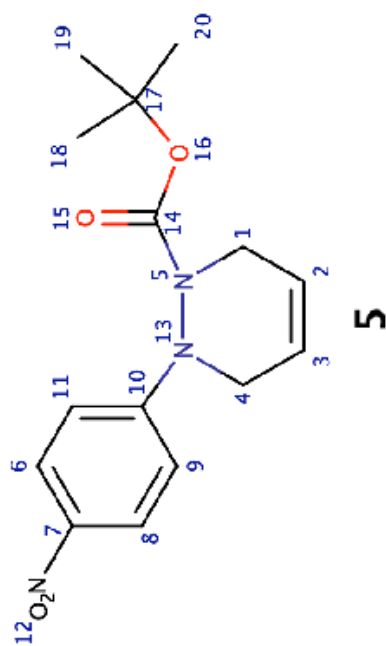


Current Data Parameters
 NAME MLP-K7_10.07.18
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20180710
 Time_ 12.38
 INSTRUM spect
 PROBD 5 mm TBI 1H/13
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 16
 DS 2
 SWH 14097.744 Hz
 FIDRES 0.215115 Hz
 AQ 2.3243434 sec
 RG 90.5
 DW 35.467 usec
 DE 6.50 usec
 TE 298.1 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 SFO1 700.0843233 MHz
 NUC1 1H
 P1 24.56 usec
 PLW1 12.00000000 W

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 700.0800141 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0
 GB 0
 PC 1.00

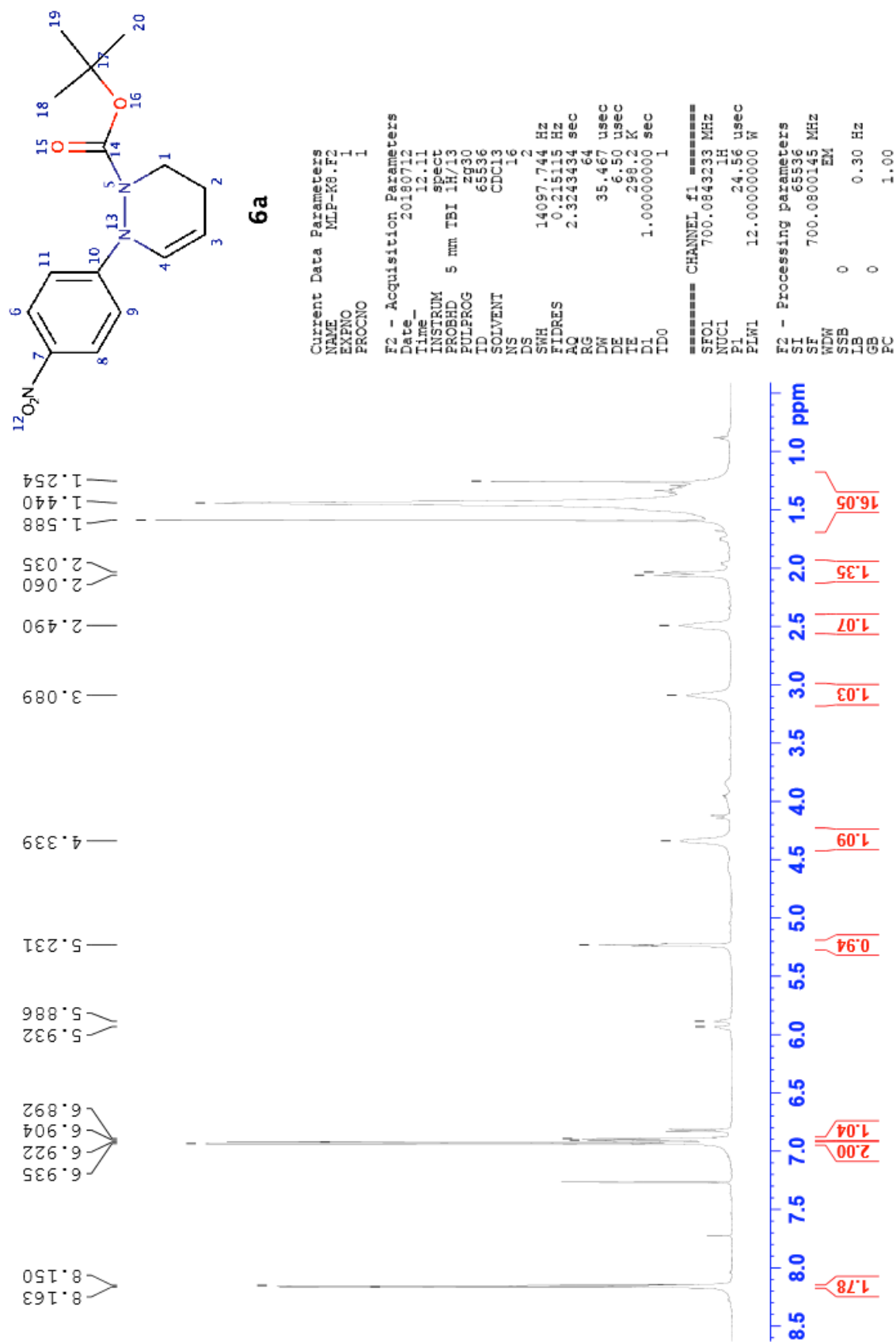


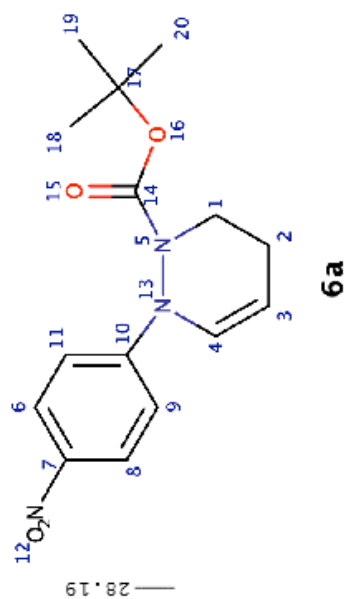
Current Data Parameters
NAME MLP-K7_10.07.18
EXPNO 3
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20180710
Time 12.53
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm TBI 1H/13
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 256
DS 4
SWH 41666.668 Hz
FIDRES 0.635783 Hz
AQ 0.7864320 sec
RG 1820
DW 12.000 usec
DE 6.50 usec
TE 298.2 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1 176.0528587 MHz
NUC1 13C
P1 25.30 usec
PLW1 132.00000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2 700.0828003 MHz
NUC2 1H
CDPRGf2 waltz16
PCPD2 65.00 usec
PLW2 12.00000000 W
PLW12 1.71319997 W
PLW13 0.72382298 W





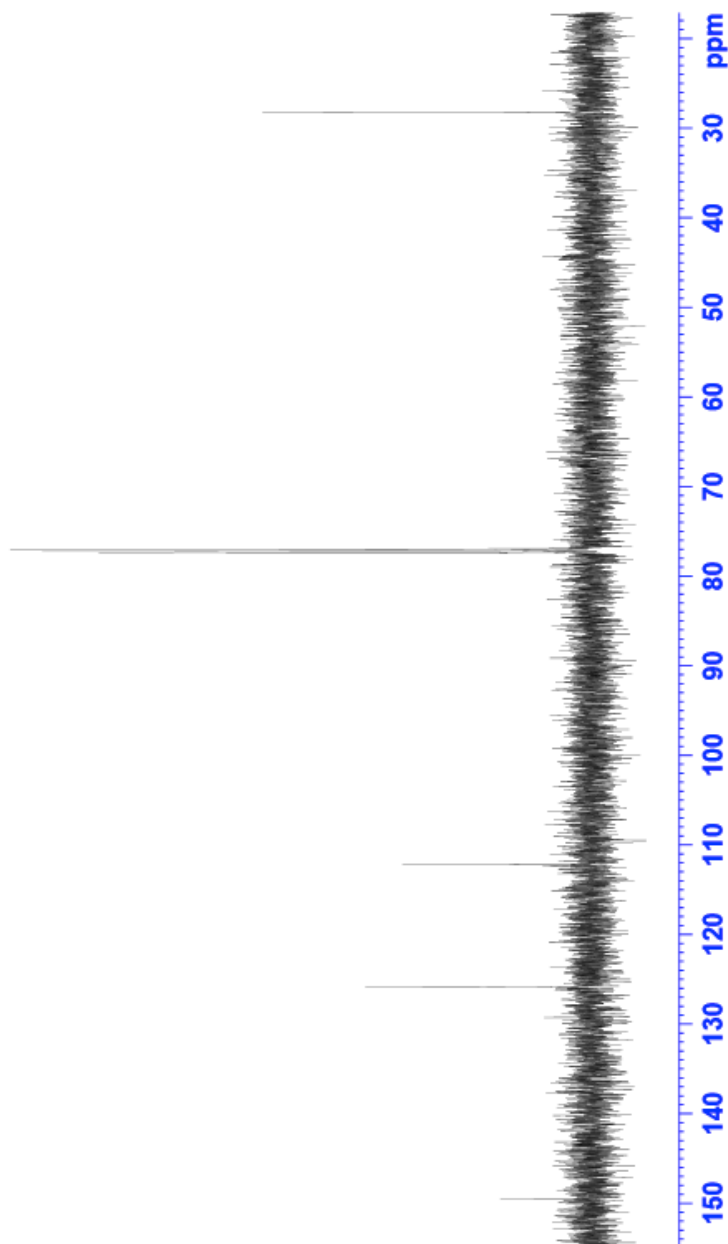
149.46
137.88
136.34
129.54
125.80
112.12

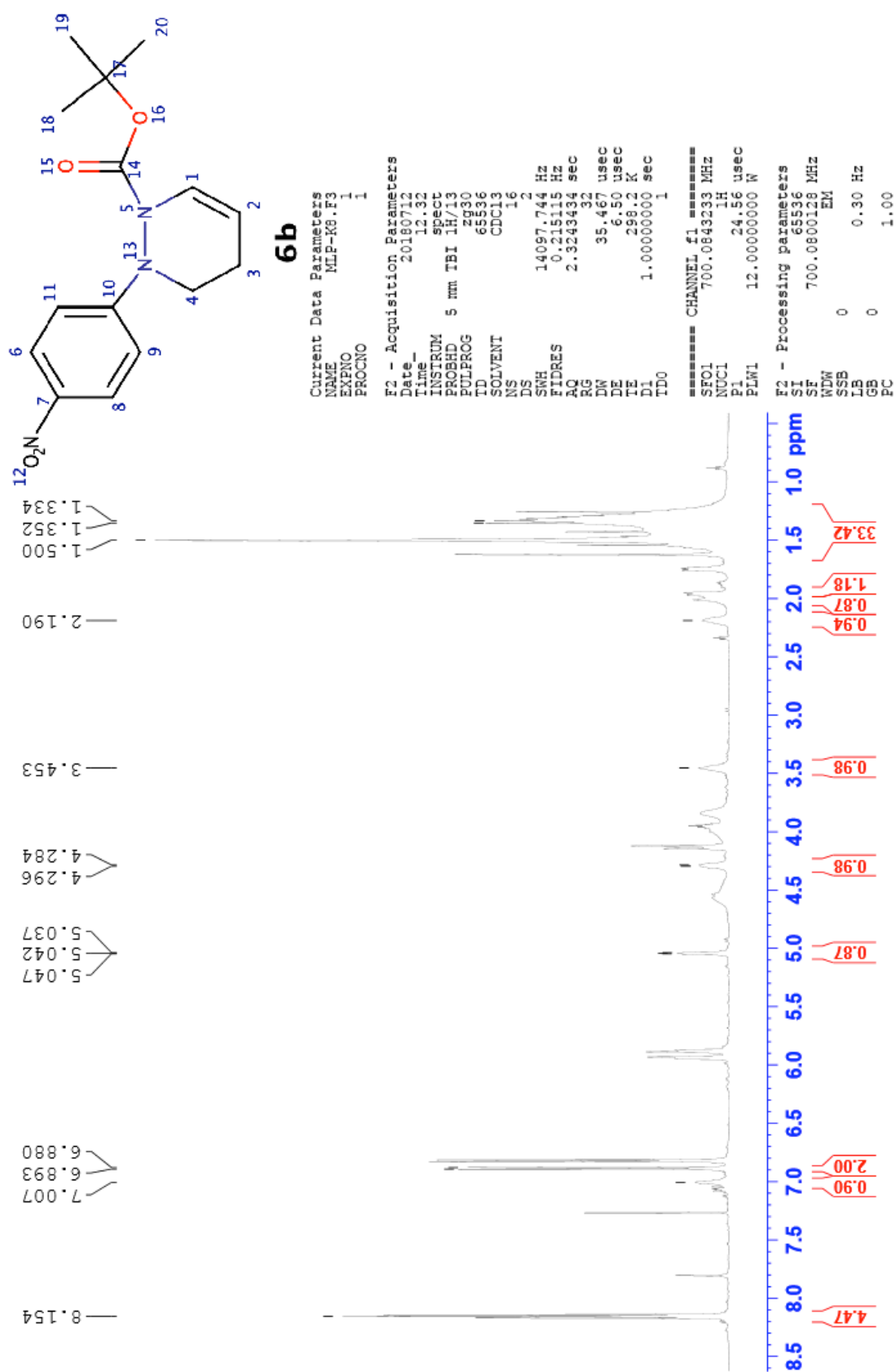
Current Data Parameters
NAME MLP-K8.F2
EXPNO 2
PROCNO 1

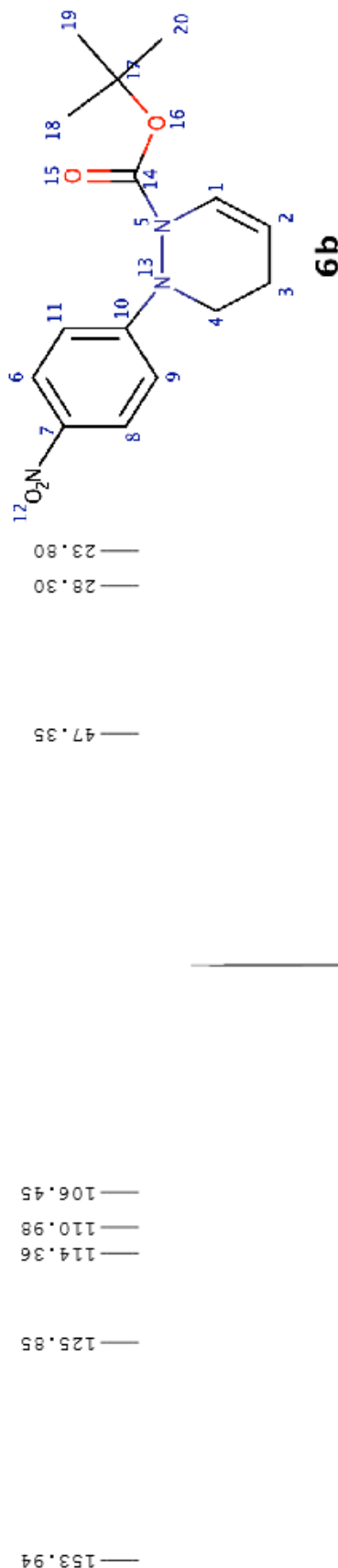
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20180712
Time 12.21
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm TBI 1H/13
PULPROG zgpg30
ID 65536
SOLVENT CDCl3
NS 256
DS 4
SWH 41666.668 Hz
FIDRES 0.635783 Hz
AQ 0.7864320 sec
RG 1820
DE 12.000 usec
TE 298.2 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1 176.0528587 MHz
NUC1 13C
P1 25.30 usec
PLW1 132.00000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2 700.0828003 MHz
NUC2 1H
P2 16.00 usec
PLW2 12.00000000 W
PLW12 1.71319997 W
PLW13 0.72382998 W



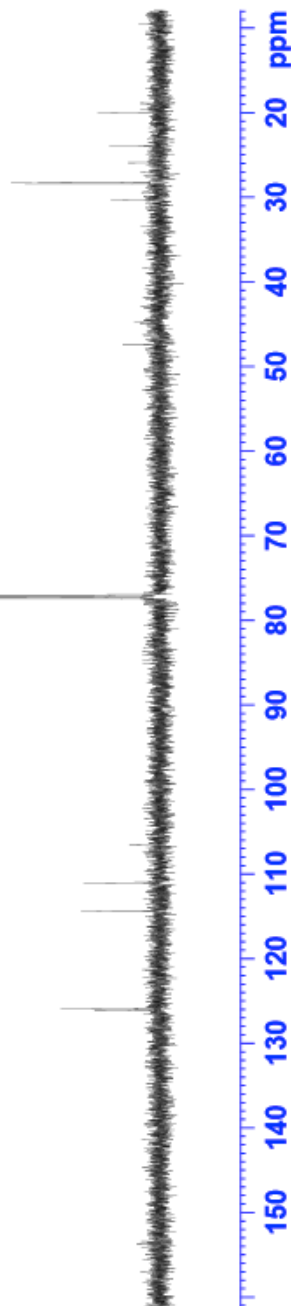


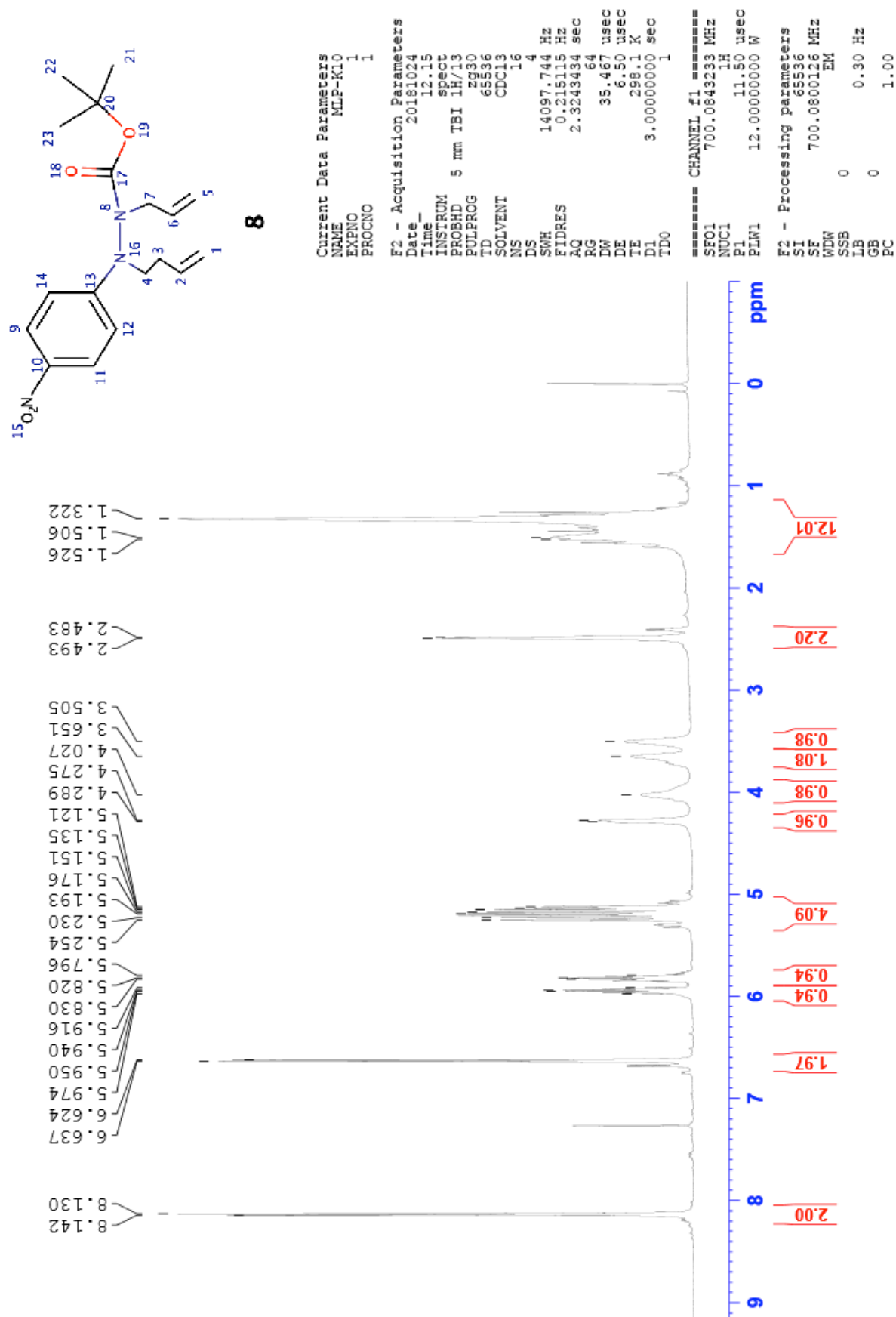


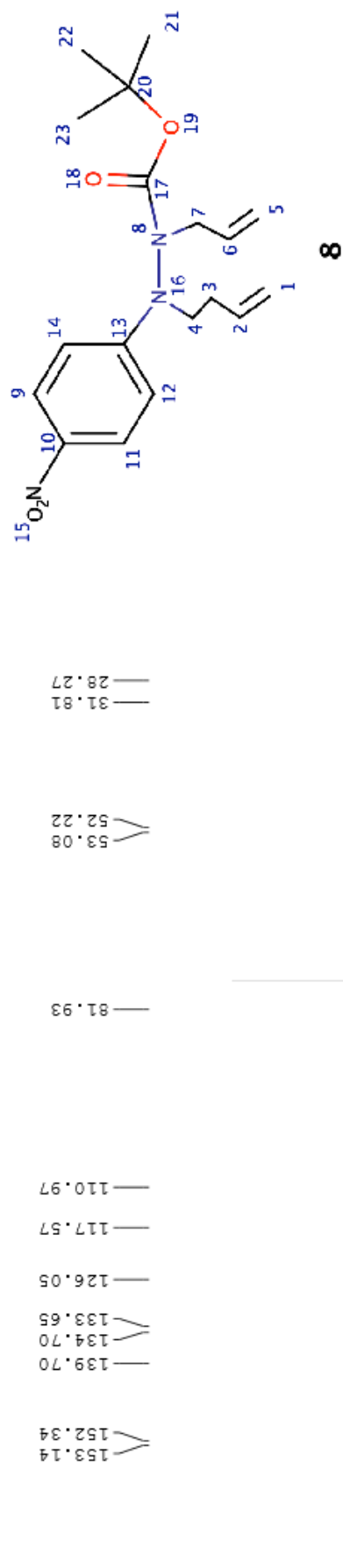
Current Data Parameters
NAME MLP-R3.F3
EXPNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20180712
Time_ 12.47
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm TBI 1H/13
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 256
DS 4
SWH 41666.668 Hz
FIDRES 0.635783 Hz
AQ 0.7864320 sec
RG 1820
DW 12.000 usec
DE 6.50 usec
TE 298.2 K
D1 2.0000000 sec
D11 0.0300000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1 176.0538587 MHz
NUC1 13C
P1 25.30 usec
PLW1 132.0000000 W
===== CHANNEL f2 =====
SFO2 700.0858003 MHz
NUC2 1H
CPDPRG12 waltz16
PCPD2 85.00 usec
PLW2 12.0000000 W
PLW12 1.71319997 W
PLW13 0.72382998 W







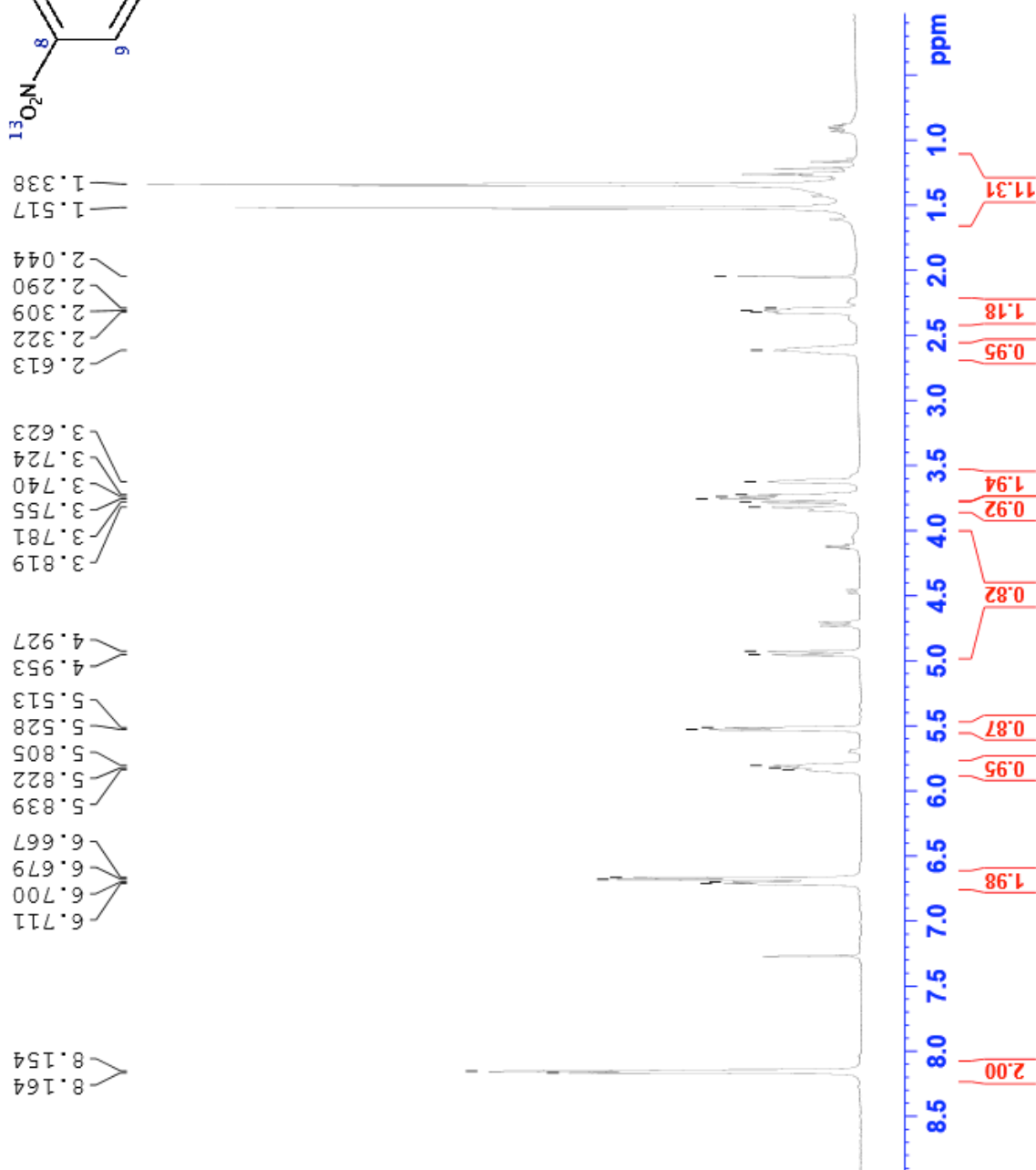
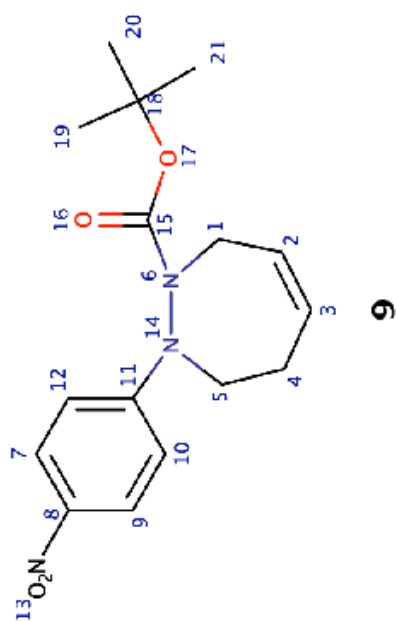
Current Data Parameters
NAME MLP-K10
EXPNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20181024
Time 12.29
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm TBI 1H/13
PULPROG zgpg30
ID 65536
SOLVENT CDC13
NS 256
DS 4
SWH 41666.668 Hz
FIDRES 0.635783 Hz
AQ 0.7864320 sec
RG 2050
DW 12.000 usec
DE 6.50 usec
TE 298.2 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1 176.0528587 MHz
NUC1 13C
P1 25.30 usec
PLW1 132.0000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2 700.0828003 MHz
NUC2 1H
PCPD2 waltz16
PCPD2 65.00 usec
PLW2 12.00000000 W
PLW12 1.71319997 W
PLW13 0.72362998 W

LISA 10

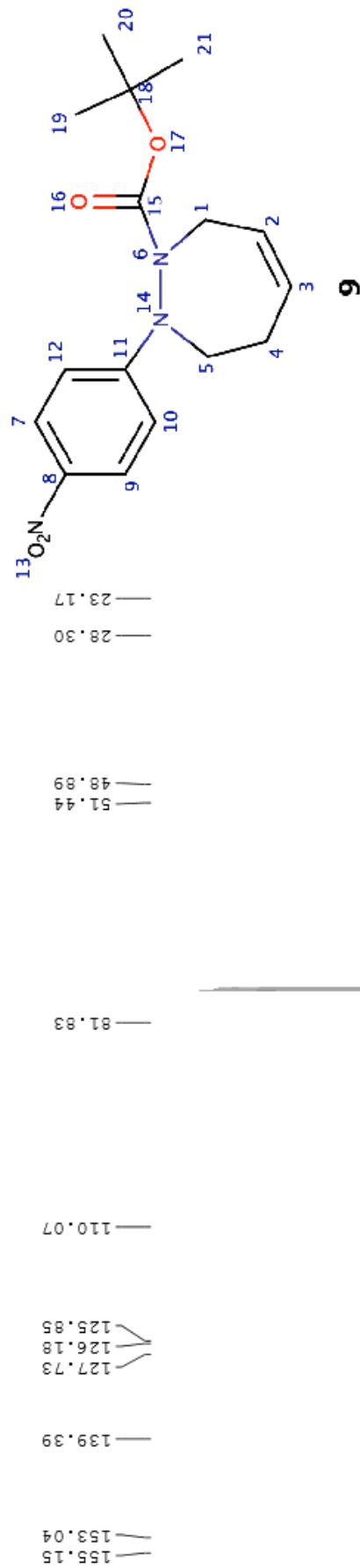


Current Data Parameters
NAME MLP_K11
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20191112
Time_ 10:59
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm TBI 1H/13
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 4
SWH 14097.744 Hz
FIDRES 0.215115 Hz
AQ 2.3243434 sec
RG 181
DW 35.467 usec
DE 6.50 usec
TE 298.1 K
D1 3.00000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1 700.0643233 MHz
NUC1 13C
P1 11.50 usec
PLW1 12.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 700.0600115 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0
GB 0
PC 1.00

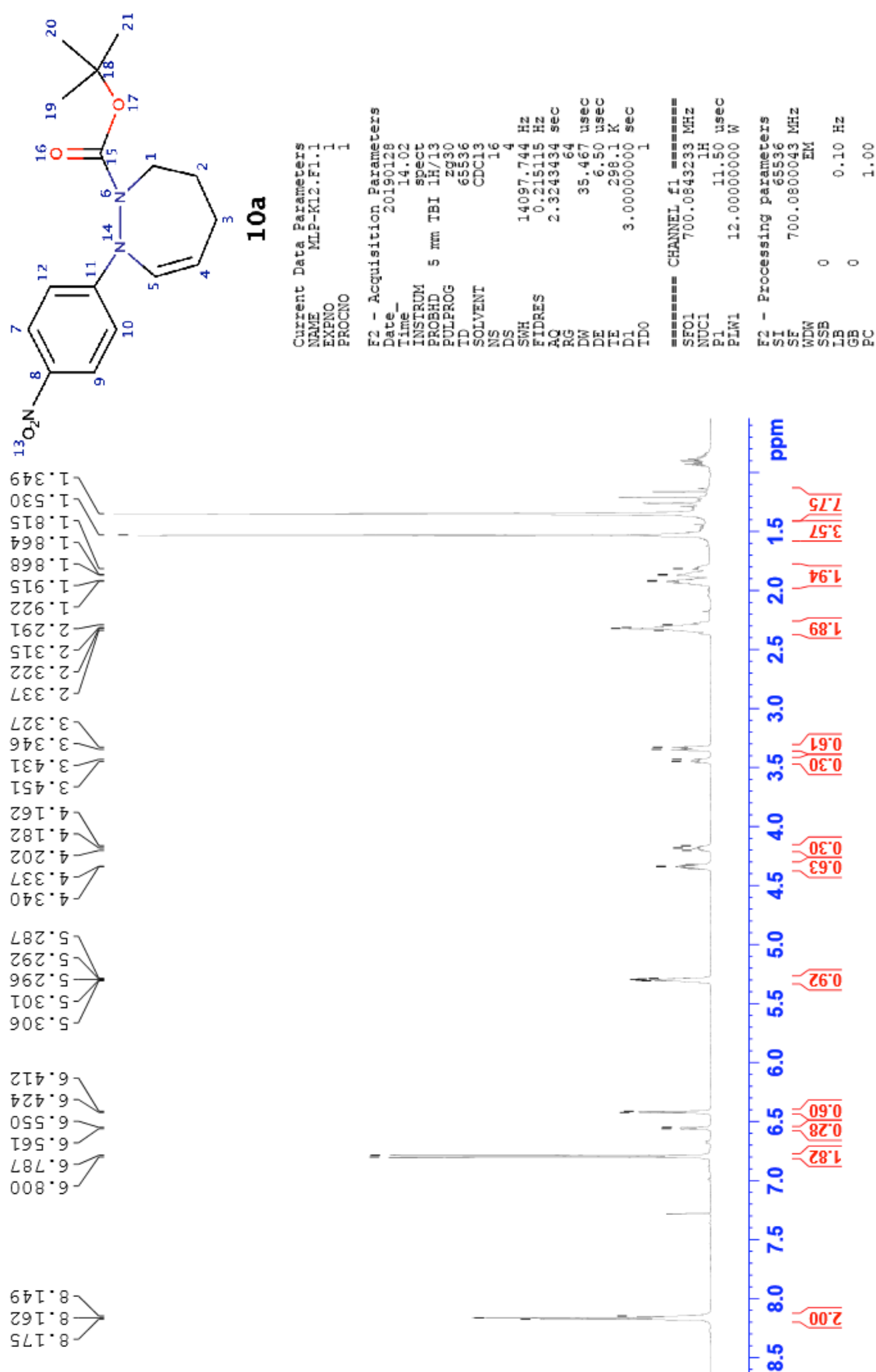


Current Data Parameters
NAME MLP_K11
EXPNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 2018112
Time 11.14
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm TBI 1H/13
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl₃
NS 256
DS 4
SWH 41666.668 Hz
FIDRES 0.635783 Hz
AQ 0.7864320 sec
RG 2050
DM 12.000 usec
DE 6.50 usec
TE 288.1 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1 176.0526897 MHz
NUC1 13C
P1 25.30 usec
PLW1 132.0000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2 700.0828003 MHz
NUC2 1H
CPDPRG12 waltz16
PCPD2 65.00 usec
PLW2 12.00000000 W
PLW12 1.7131997 W
PLW13 0.72382998 W





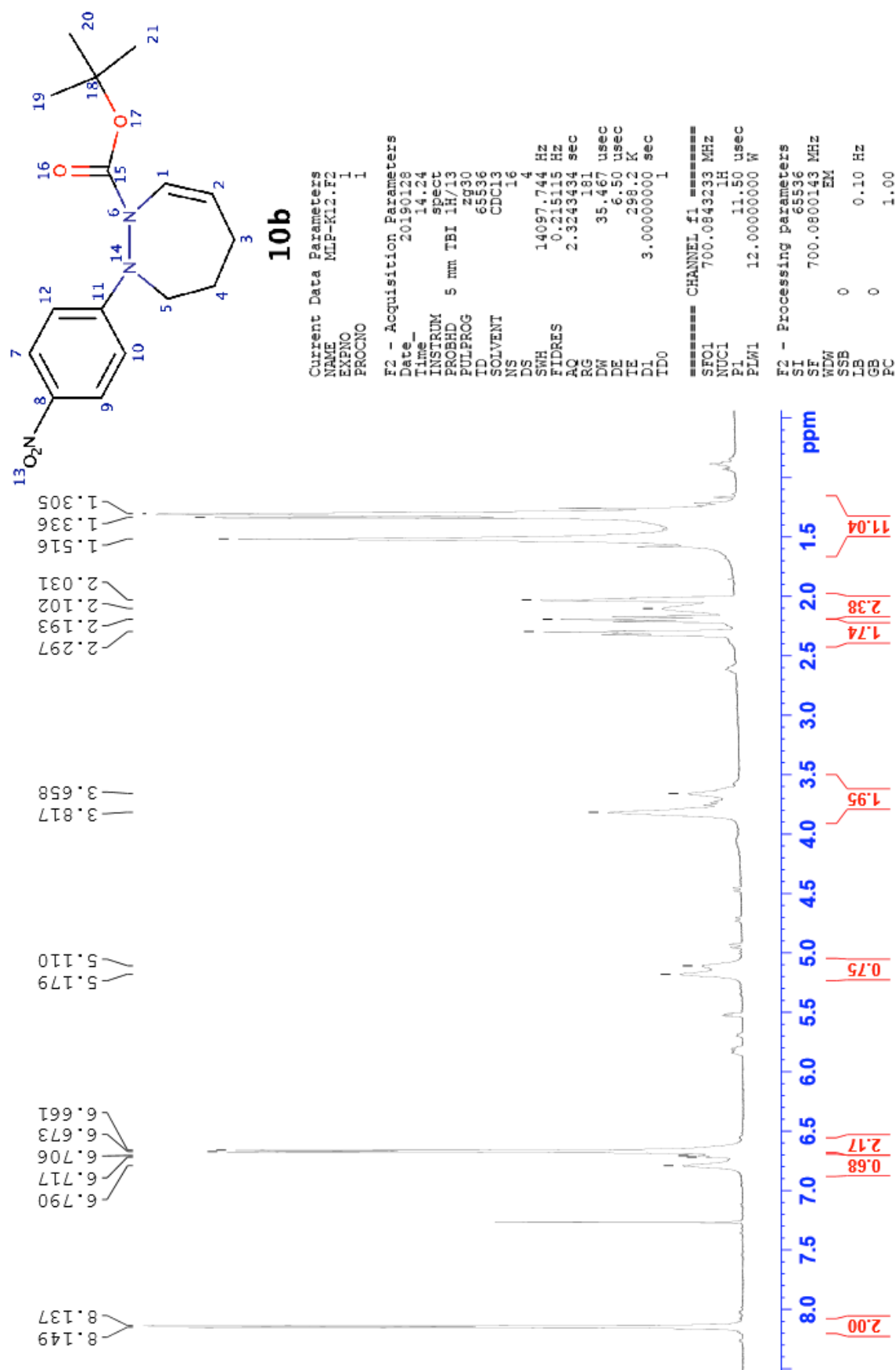
Current Data Parameters
NAME MLP-K12.F1.1
EXPNO 2
PROCNO 1

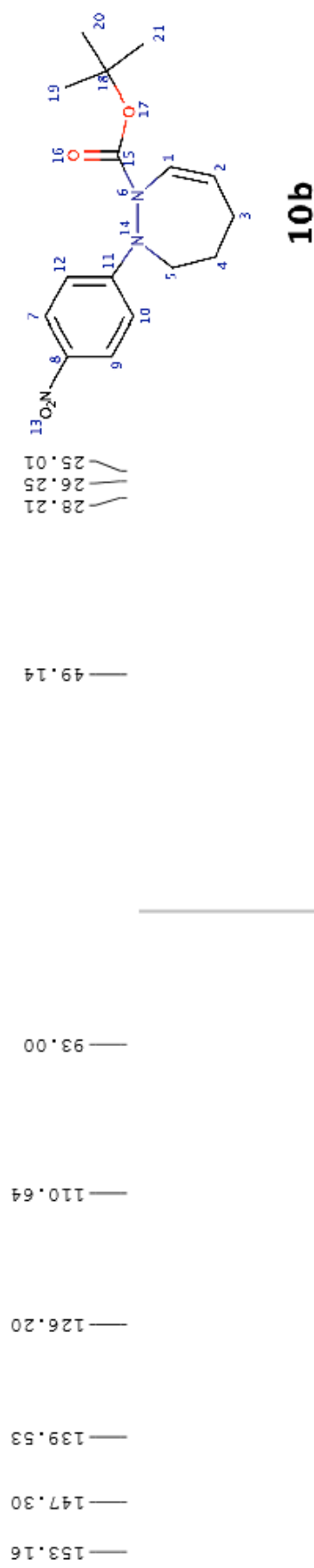
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20190128
Time 14.17
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm TBI 1H/13
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 256
DS 4
SWH 41666.668 Hz
FIDRES 0.635783 Hz
AQ 0.7864320 sec
RG 2050
DW 12.000 usec
DE 6.50 usec
TE 298.1 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1 176.0528587 MHz
NUC1 13C
P1 25.30 usec
PLW1 132.00000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2 700.0826003 MHz
NUC2 1H
CPDPRG12 waltz16
PCPD2 65.00 usec
PLR2 12.00000000 W
PLW2 1.71319897 W
PLW13 0.72392399 W

LISA 12





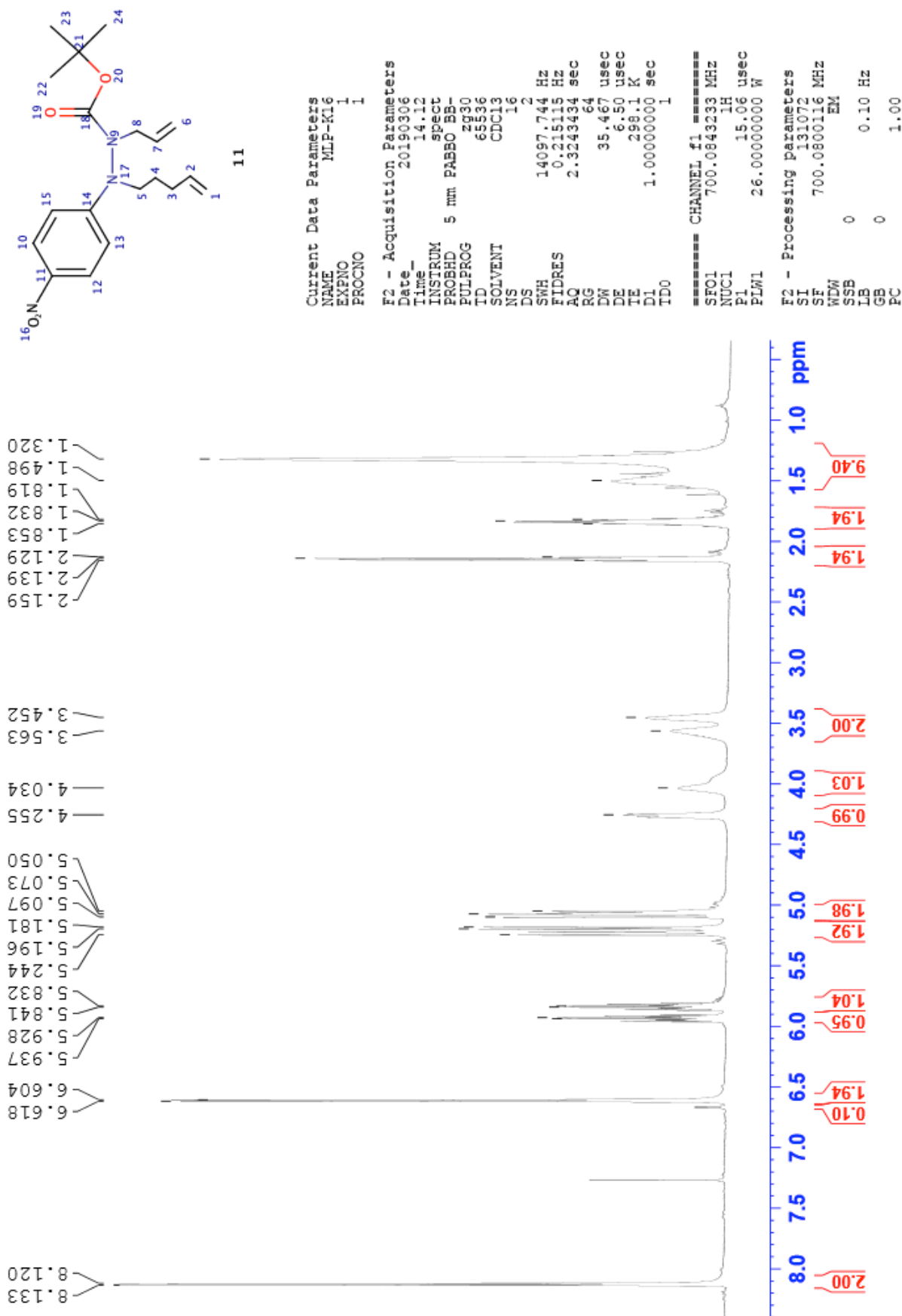
Current Data Parameters
NAME MLP-K12.F2
EXPNO 2
PROCNO 1

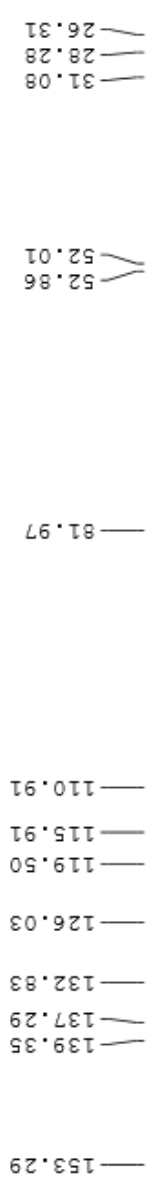
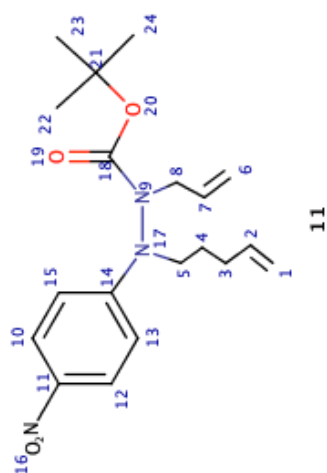
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20190128
Time_ 14.39
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm TBI 1H/13
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 256
DS 4
SWH 41666.668 Hz
FIDRES 0.635783 Hz
AQ 0.7864320 sec
RG 2050
DW 12.000 usec
DE 6.50 usec
TE 298.1 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1 176.0528587 MHz
NUC1 13C
P1 25.30 usec
PLW1 132.00000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2 700.0928003 MHz
NUC2 1H
CPDPRG2 waltz16
PCPD2 65.00 usec
PLW2 12.00000000 W

LISA 13



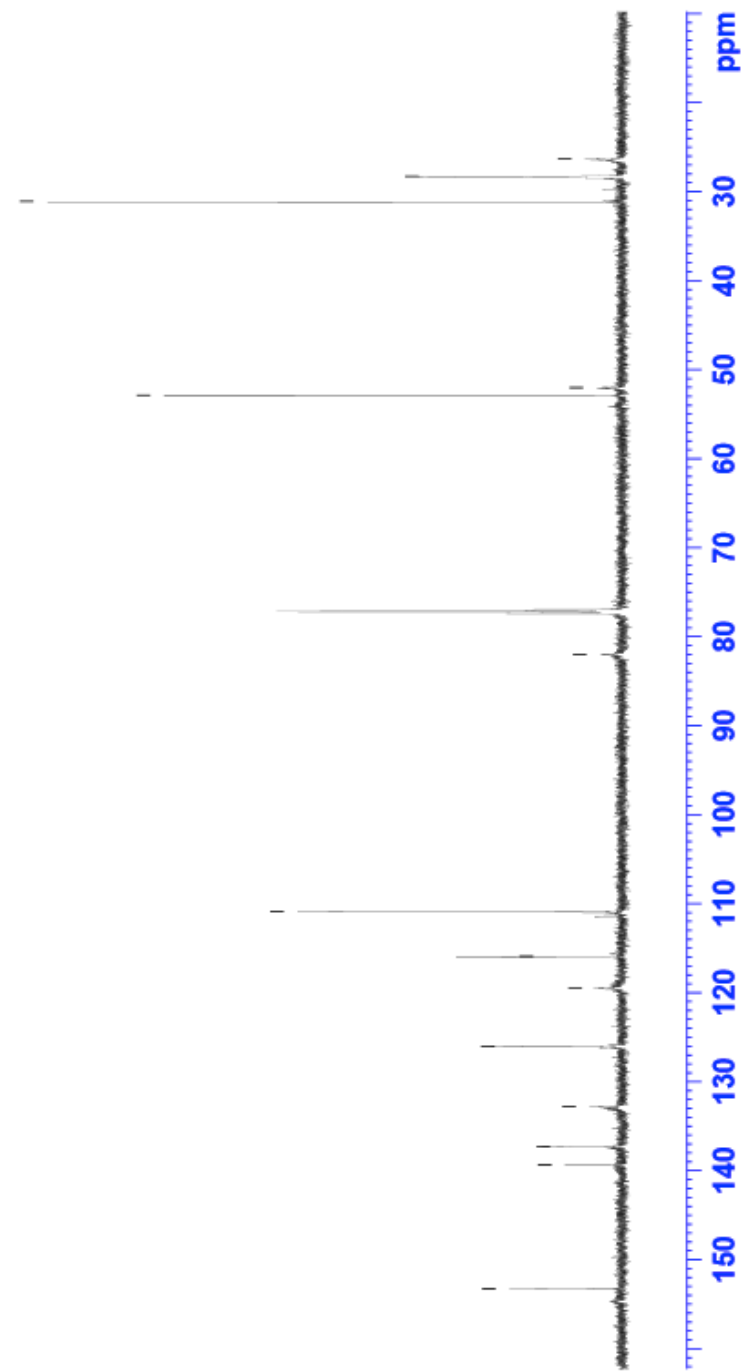


Current Data Parameters
 NAME MLP-K16
 EXPNO 2
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20190306
 Time 14.26
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 256
 DS 4
 SWH 41666.668 Hz
 FIDRES 0.635783 Hz
 AQ 0.7864320 sec
 RG 2050
 DW 12.000 usec
 DE 6.50 usec
 TE 298.1 K
 D1 2.00000000 sec
 D11 0.03000000 sec
 TDO 1

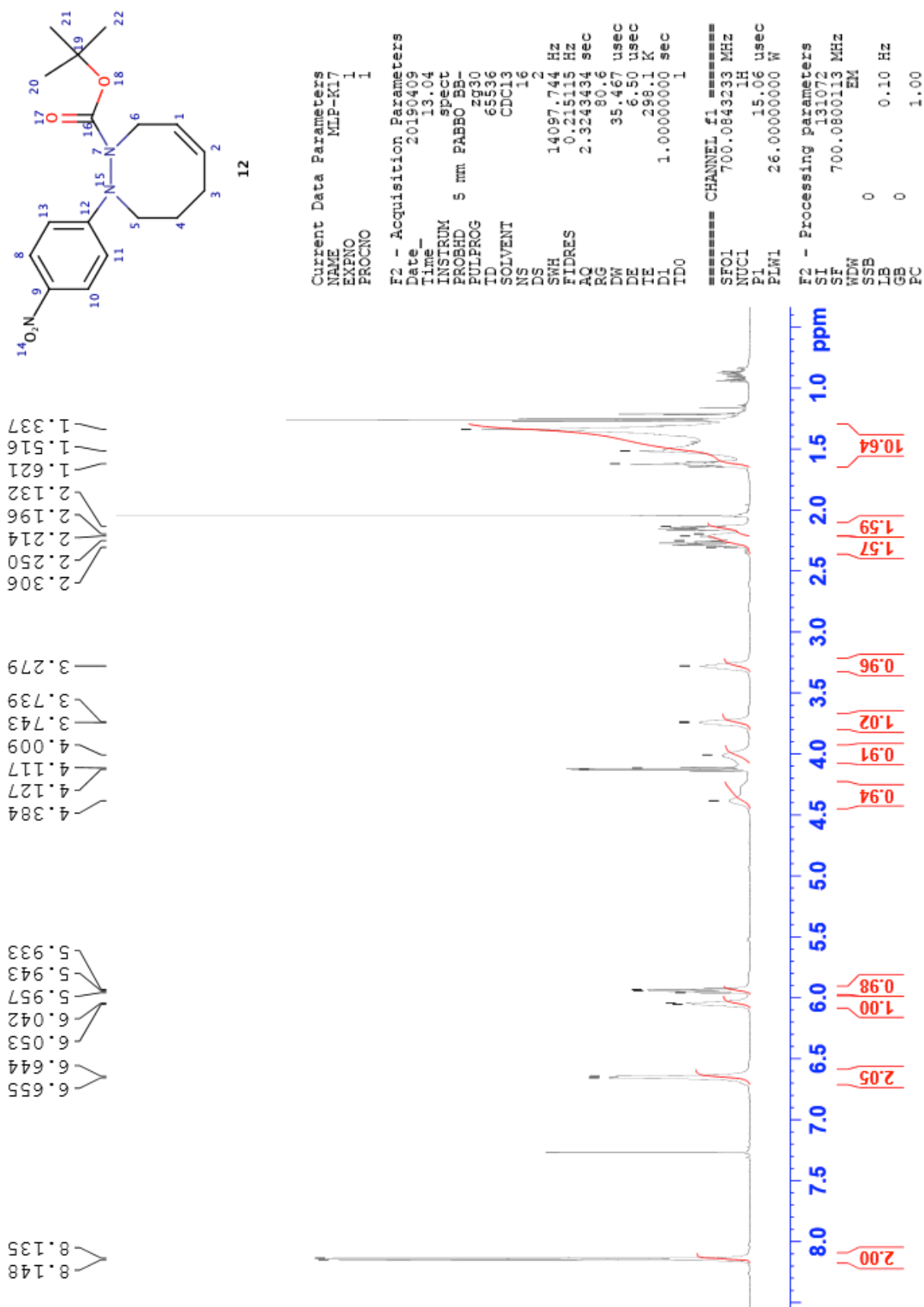
===== CHANNEL f1 =====
 SFO1 176.0528587 MHz
 NUC1 13C
 P1 9.57 usec
 PLW1 60.00000000 W

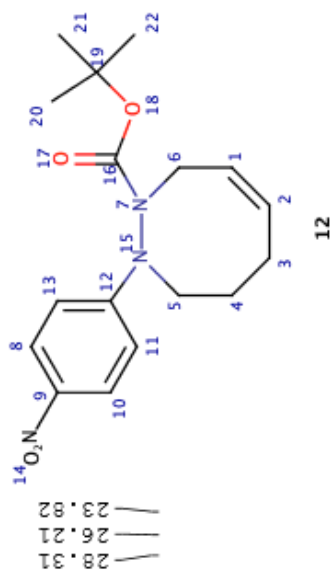
===== CHANNEL f2 =====
 SFO2 700.0628003 MHz
 NUC2 1H
 CPDPRG2 waltz16
 PCPD2 65.00 usec
 PLW2 26.00000000 W
 PLW12 1.39569998 W
 PLW13 0.58969003 W



LISA 14

Produktis oli ligikaudu 20 mol% etüülatsetaati.



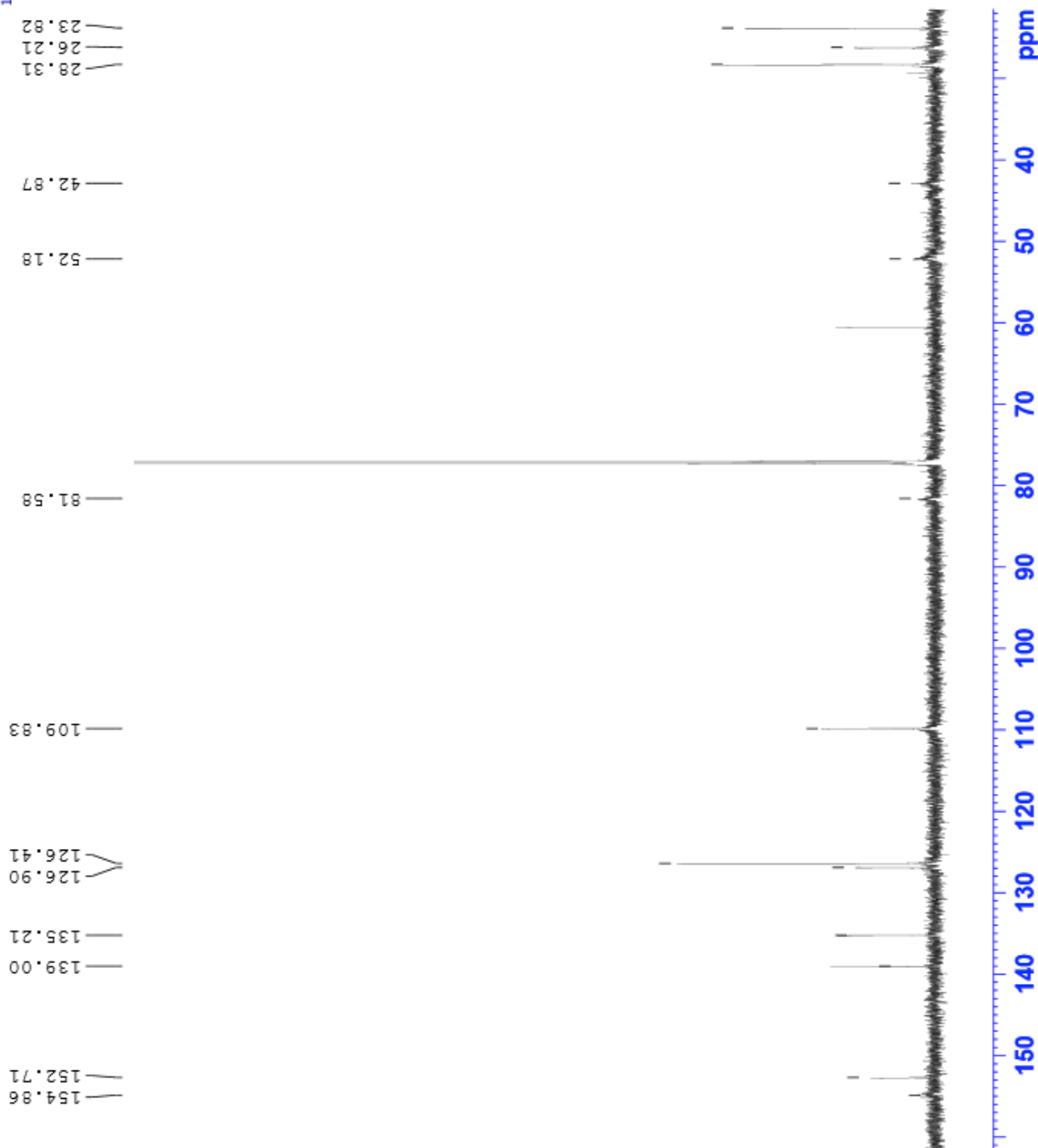


Current Data Parameters
 NAME MLP-K17
 EXPNO 2
 PROCNO 1

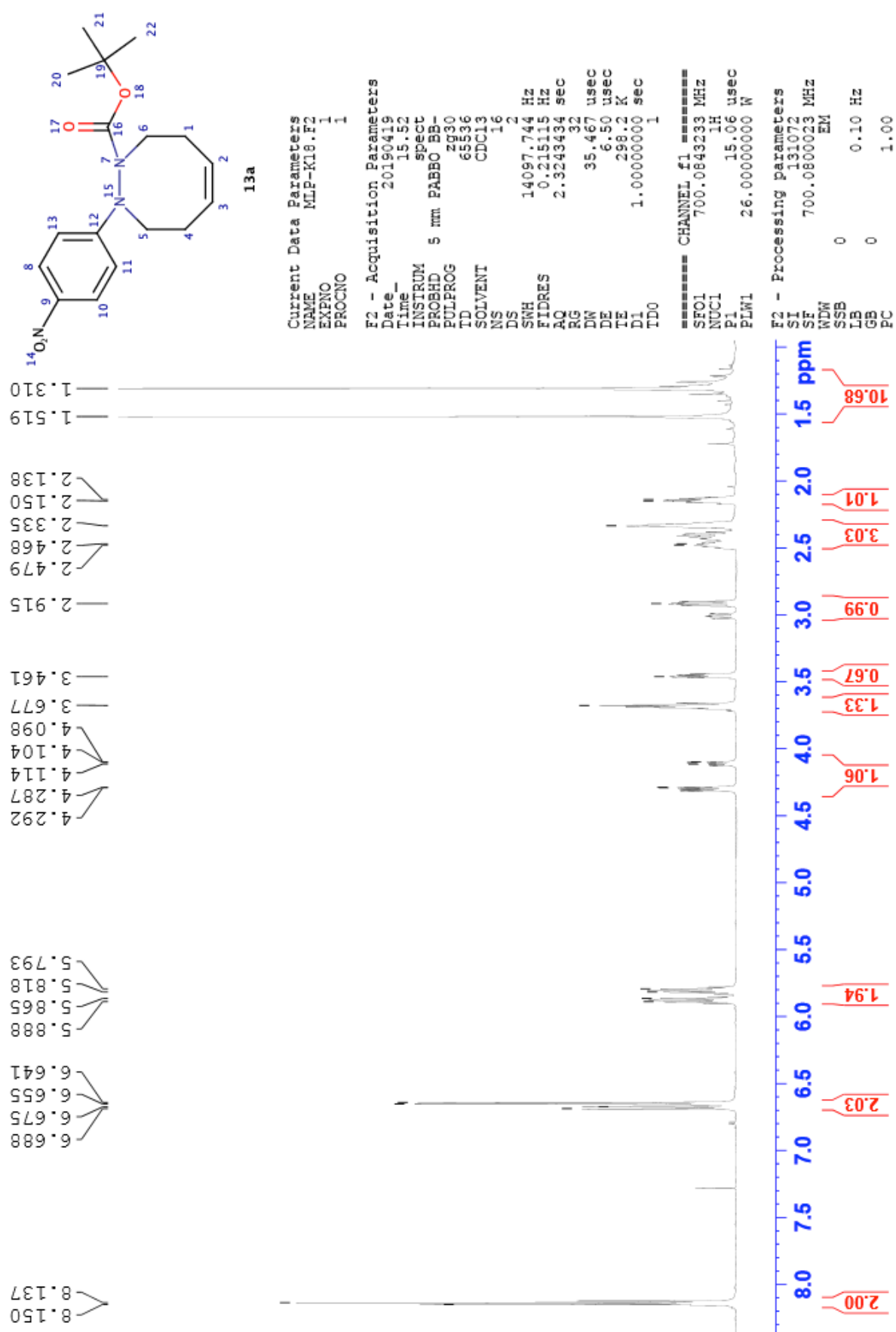
F2 - Acquisition Parameters

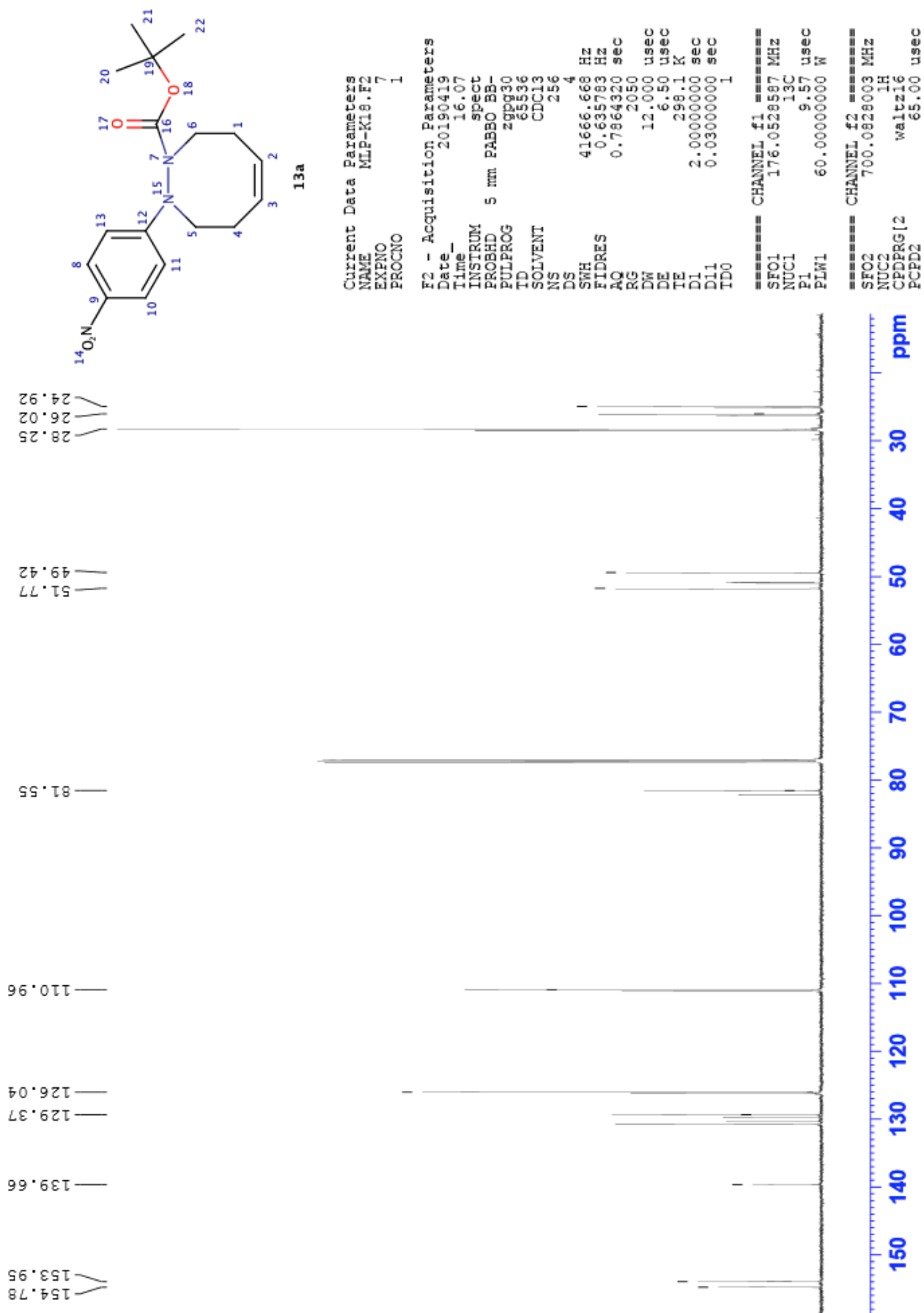
Date_ 20190409
 Time_ 13.18
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl₃
 NS 256
 DS 4
 SWH 41666.668 Hz
 FIDRES 0.835783 Hz
 AQ 0.7864320 sec
 RG 2050
 DW 12.000 usec
 DE 6.50 usec
 TE 298.1 K
 D1 2.00000000 sec
 D11 0.03000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 SF01 176.0528587 MHz
 NUC1 13C
 P1 9.57 usec
 PLW1 60.00000000 W
 ===== CHANNEL f2 =====
 SF02 700.0628003 MHz
 NUC2 1H
 CPDPRG[2] waltz16
 PCPD2 65.00 usec
 PLW2 26.00000000 W
 PLW12 1.39589998 W
 PLW13 0.58969003 W

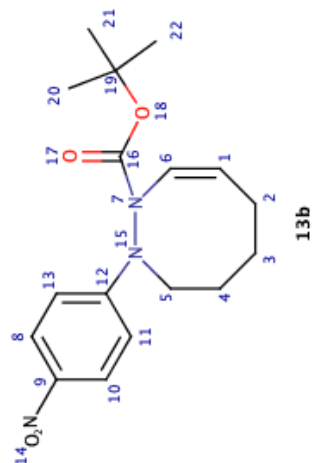


LISA 15

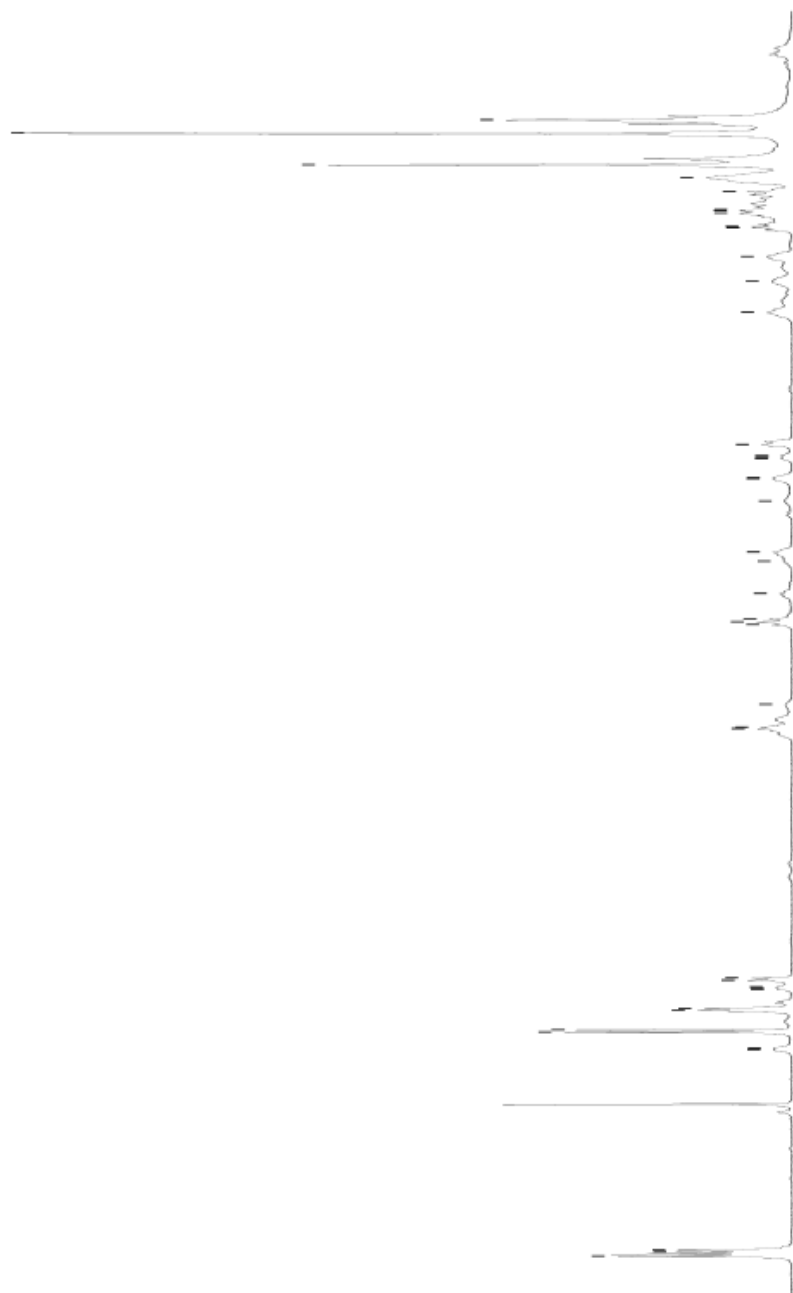




LISA 16

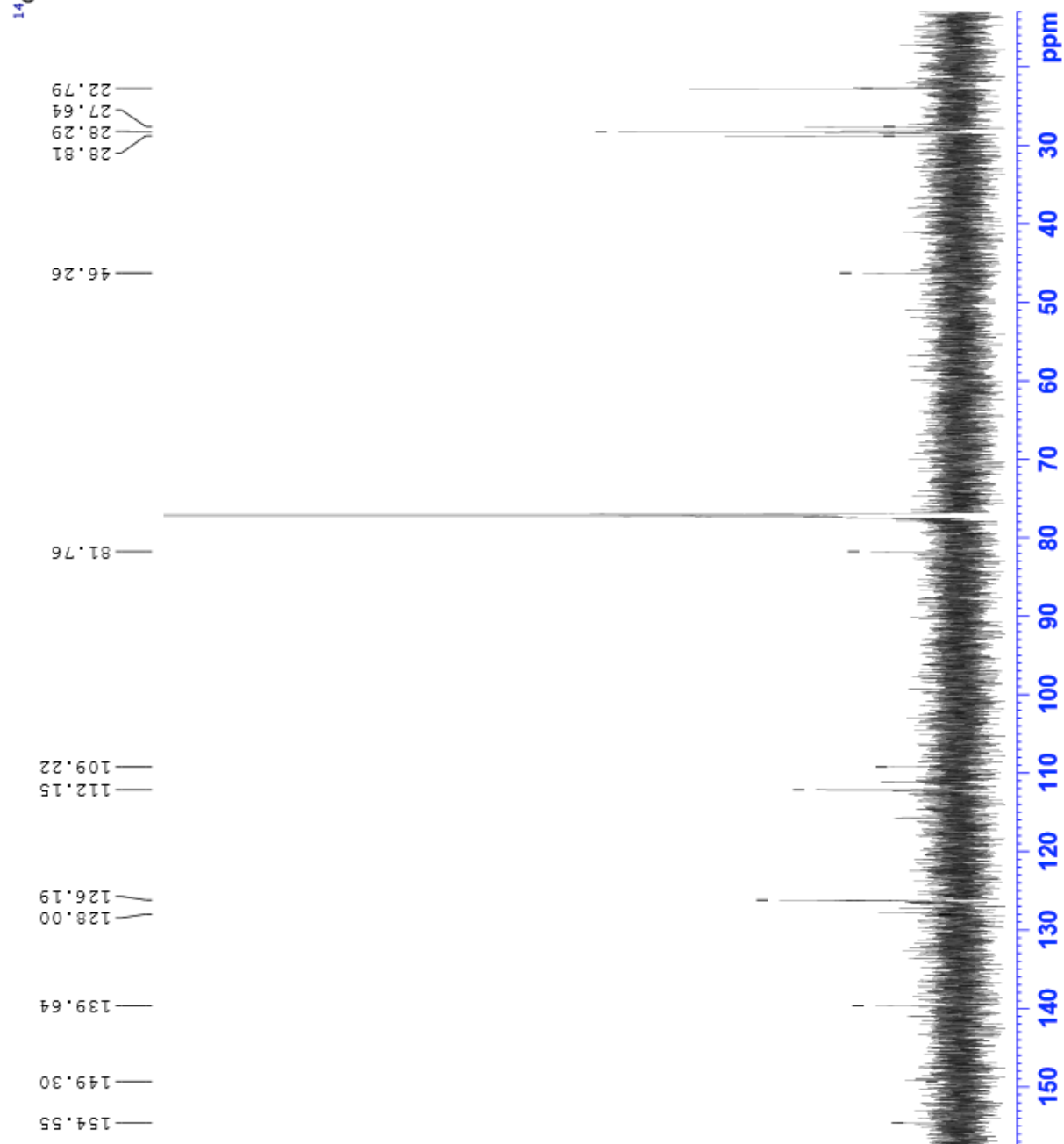
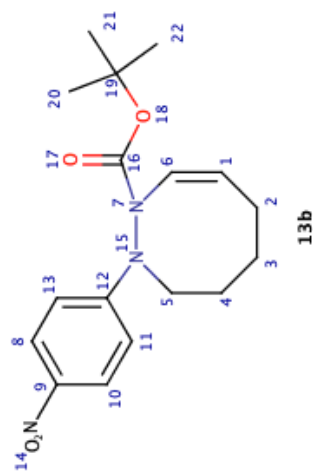


8.162
8.149
6.932
6.923
6.825
6.812
6.692
6.680
6.562
6.560
6.552
6.510
6.497
4.980
4.971
4.833
4.349
4.332
4.313
4.160
3.963
3.908
3.598
3.462
3.455
3.338
3.333
3.322
3.255
2.451
2.261
2.111
1.936
1.929
1.848
1.833
1.718
1.632
1.554



2.00
0.23
1.10
0.96
0.56
0.08
0.59
0.39
1.11
1.15
1.77
2.93
1.88
3.62
7.73

Current Data Parameters
NAME MLP-K18.F1
EXPNO 1
PROCNO 1
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20190419
Time_ 17.46
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 2
SWH 14097.744 Hz
FIDRES 0.215115 Hz
AQ 2.3243434 sec
RG 144
DW 35.467 usec
DE 6.50 usec
TE 298.1 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1
===== CHANNEL f1 =====
SF01 700.084333 MHz
NUC1 1H
P1 15.06 usec
PLW1 26.00000000 W
F2 - Processing parameters
SI 131072
SF 700.0800158 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.10 Hz
GB 0
PC 1.00



Current Data Parameters
NAME MLP-K18.F1
EXPNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20190419
Time 18.20
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 256
DS 4
SWH 41666.668 Hz
FIDRES 0.835783 Hz
AQ 0.7864320 sec
RG 2050
DW 12.000 usec
DE 6.50 usec
TE 298.1 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1 176.0528587 MHz
NUC1 13C
P1 9.57 usec
PLW1 60.00000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2 700.0828003 MHz
NUC2 1H
CPDPRG12 waltz16
PCPD2 65.00 usec
PLW2 26.00000000 W
PLW12 1.39869998 W
PLW13 0.58869003 W

8. LIHTLITSENTS

Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, Marta-Lisette Pikma,

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) minu loodud teose „Uute tsükliliste hüdrasiini derivaatide süntees ja isomeerimine“, mille juhendajad on Mihkel Ilisson ja Uno Mäeorg, reprodutseerimiseks eesmärgiga seda säilitada, sealhulgas lisada digitaalarhiivi DSpace kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.
2. annan Tartu Ülikoolile loa teha punktis 1 nimetatud teos üldsusele kättesaadavaks Tartu Ülikooli veebikeskkonna, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace kaudu Creative Commons'i litsentsiga CC BY NC ND 3.0, mis lubab autorile viidates teost reprodutseerida, levitada ja üldsusele suunata ning keelab luua tuletatud teost ja kasutada teost ärieesmärgil, alates 01.01.2022 kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.
3. olen teadlik, et punktides 1 ja 2 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.
4. kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei riku ma teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse õigusaktidest tulenevaid õigusi.

Marta-Lisette Pikma

29.05.2019