

TARTU ÜLIKOOL

LOODUS- JA TEHNOLOOGIATEADUSKOND

Keemia Instituut

Henri Annilo

**AMIINIDE VASK(I)-KATALÜÜTILINE OKSÜDATIIVNE  
DIMERISATSIOON**

Bakalaureusetöö (12 EAP)

Juhendajad: dots. Uno Mäeorg

Mihkel Ilisson, MSc

Kaitsmisele lubatud .....

Juhendaja .....

Tartu 2015

## SISUKORD

TÖÖS KASUTATUD LÜHENDID:.....	4
SISSEJUHATUS .....	5
1 KIRJANDUSE ÜLEVAADE.....	6
1.1 Hüdrasiinidest üldiselt.....	6
1.2 Asendatud hüdrasiinide sünteesi meetodid .....	6
1.3 Alküül- ja arüülasendatud amiinide vask(I)-katalüütiline oksüdatiivne dimerisatsioon 10	
1.4 Lämmastikku sisaldavate heterotsüklite kondensatsioon.....	11
1.5 Hüdrasiinide rakendusvaldkonnad .....	13
2 EKSPERIMENTAALNE OSA .....	15
Aparatuur ja töövahendid.....	15
Kasutatud reagentide ja lahustite füüsikalised konstandid .....	16
2.1 CuBr valmistamine CuBr <sub>2</sub> redutseerimisel .....	17
2.2 1,2-dimetüül-1,2-difenüülhüdrasiini süntees .....	17
2.3 1,2-difenüülhüdrasiini süntees .....	20
2.4 1,2-dimetüül-1,2-dibensüülhüdrasiini süntees .....	21
2.5 1,1'-bipürooli süntees.....	21
2.6 1,1'-biindooli süntees .....	22
3 TULEMUSTE ARUTELU.....	23
3.1 Töö eesmärk .....	23
3.2 CuBr valmistamine CuBr <sub>2</sub> redutseerimisel .....	23
3.3 1,2-dimetüül-1,2-difenüülhüdrasiini süntees .....	24

3.4	1,2-difenüülhüdrasiini süntees .....	24
3.5	1,2-dimetüül-1,2-dibensüülhüdrasiini süntees .....	25
3.6	1,1'-bipürooli süntees.....	25
3.7	1,1'-biindooli süntees .....	25
3.8	Plaanid edasisteks uurimusteks .....	26
KOKKUVÕTE .....		27
SUMMARY.....		28
KASUTATUD KIRJANDUSE LOETELU .....		29
LISAD.....		33

## TÖÖS KASUTATUD LÜHENDID:

AcOH - etaanhape

Ar - arüül

Bn - bensüül

BOC - *tert*-büüüloksükarbonüül

Bu - butüül

CV - kolonni ruumala

DMF - dimetüülformamiid

EI - elektronionisatsioon

Et<sub>2</sub>O - dietüüleeter

Et<sub>3</sub>N - trietüülamiin

EtOAc - etüülatsetaat

FTIR - Fourier' teisendus infrapunane spektroskoopia

GC/MS – gaasikromatograafia/massispektromeetria

kt - keemistemperatuur

SHE - standardvesinikelektrood

st - sulamistemperatuur

Z - büüüloksükarbonüül

THF - tetrahüdrofuraan

TLC - planaarkromatograafia

TMEDA - tetrametüületüleendiamiin

UV - ultraviolet

## SISSEJUHATUS

Asendatud hüdrasiinid on leidnud laialdast kasutust orgaanilises ja bioorgaanilises keemias erinevate ühendite lähteainetena. Bioloogiliselt aktiivseid hüdrasiine kasutatakse edukalt nii ravimite kui pestitsiididena [1,2]. Tulenevalt sellest on ka arendatud mitmeid meetodeid nende laboratoorseks ja tööstuslikuks sünteesiks. Meetodid varieeruvad laialt, hõlmates nitrosoamiinide redutseerimist, monoasendatud hüdrasiinide alküülimist, arüülimist või atsüülimist, urea reaktsiooni hüpoklorititega ning alküülasendatud amiinide oksüdatiivset dimerisatsiooni [3,4].

Alküülasendatud amiinide oksüdatiivse kondensatsiooni puhul on aeroobne vaskkatalüüs suurepärane võimalus soovitud hüdrasiinide sünteesiks. Olenevalt valitud asendajatest ning reaktsioonitingimustest on võimalik saada laias valikusprodukte [4]. Käesoleva töö eesmärgiks oli uurida erinevate asendajatega amiinide Cu(I)-katalüüsitud oksüdatiivset dimerisatsiooni ning selle rakendamise võimalusi tsükleid sisaldavate hüdrasiinide saamiseks.

Erinevate vaseühendite katalüütilist aktiivsust on viimaste aastakümnete jooksul põhjalikult uuritud. Kuna vask võib esineda stabiilselt nii Cu(0), Cu(I), Cu(II) ning Cu(III) oksüdatsiooniastmetes ning üleminek nende vahel on kergesti saavutatav, võivad vaseühendid vahendada nii üheelektronilisi kui kaheelektronilisi sideme tekkereaktsioone. Samuti komplekseeruvad vaseühendid laia valiku erinevate funktsionaalrühmadega. Nende omaduste tõttu on vases võime katalüüsida paljude erinevate ühendite oksüdatiivseid protsesse ning liitumisreaktsioone [5].

Tänu Cu(I) ühendite omadusele kergesti elektrone loovutada toimuvad selle katalüüsitud reaktsioonid pehmetes tingimustes. Oksüdeerijana on võimalik kasutada õhuhapnikku, mille tulemusel kujuneb kogu protsess küllaltki ohutuks ning loodussõbralikuks.

# 1 KIRJANDUSE ÜLEVAADE

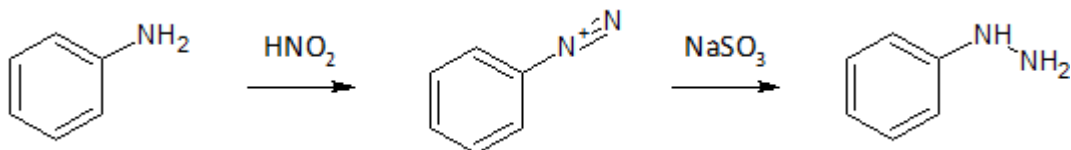
## 1.1 Hüdrasiinidest üldiselt

Hüdrasiin  $\text{H}_2\text{NNH}_2$  on lihtsaim *N-N* sidet sisaldav orgaaniline ühend. Esmakordselt 1887. aastal Curtiuse poolt sünteesitud ühend leidis laiemat rakendust pärast 1906. aastal avaldatud tööstuslikku tootmist võimaldavat Raschigi protsessi. Hüdrasiinil on kõrge põlemissoojus ning see oksüdeerub gaasilisteks produktideks, mille tõttu on seda põhiliselt kasutatud raketikütusena. Esmakordselt kasutati hüdrasiini suuremas mahus Teise Maailmasõja ajal Saksa hävitaja Messerschmitt Me-163 kütusena. Veevaba hüdrasiini, metüülhüdrasiini ning 1,1-dimetüülhüdrasiini on kasutatud monopropellandina ka USA kosmoseprogrammis [2].

Kuigi 2013. aastaks oli kirjanduses välja toodud üle 200 erineva loodusliku ühendi, mis sisaldavad *N-N* sidet [6], esineb looduses hüdrasiine harva. 2014. aastal oli teada vaid neli looduses esinevat atsüülimata hüdrasiini. Levinumad on hüdrasoonid ning hüdrasiidid, mille hulka kuuluvatel ühenditel on avastatud näiteks antibakteriaalsed, vähivastased ning antifungaalsed omadused [7].

## 1.2 Asendatud hüdrasiinide sünteesi meetodid

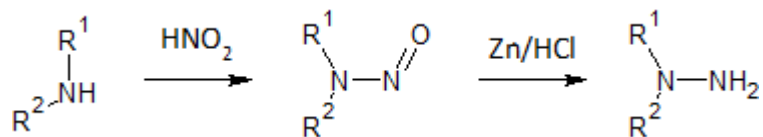
Esimese asendatud hüdrasiini sünteesi avaldas H. E. Fischer 1875. aastal, kasutades fenüülhüdrasiini sünteesimiseks vastava diasooniumsoola redutseerimist sulfitite toimel (skeem 1) [8]. Antud meetodikat kasutatakse tänapäevani monoasendatud aromaatsete hüdrasiinide sünteesiks [3].



Skeem 1

Fischer rakendas saadud fenüülhüdrasiini reaktsiooni aldehüüdide ning ketoonidega, et saada erinevatest sahhariididest osasoone. Lahusest väljasadenenud osasoonide kristalle uurides tegi ta kindlaks erinevate polüsahhariidide koostise [9]. Peale Fischeri meetodi on ajalooliselt

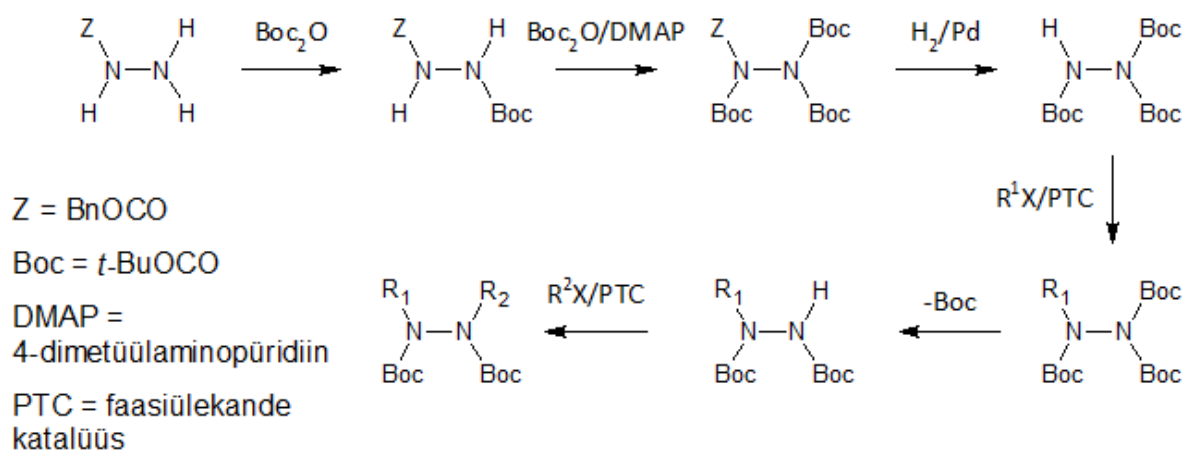
hüdrasiine sünteesitud ka sekundaarsete amiinide nitroseerimise ning saadud nitrosoamiinide redutseerimise teel (skeem 2), kuid tulenedes nitrosoamiinide kantserogeensusest on antud meetod jäänud tänapäeval tagaplaanile [3].



Skeem 2

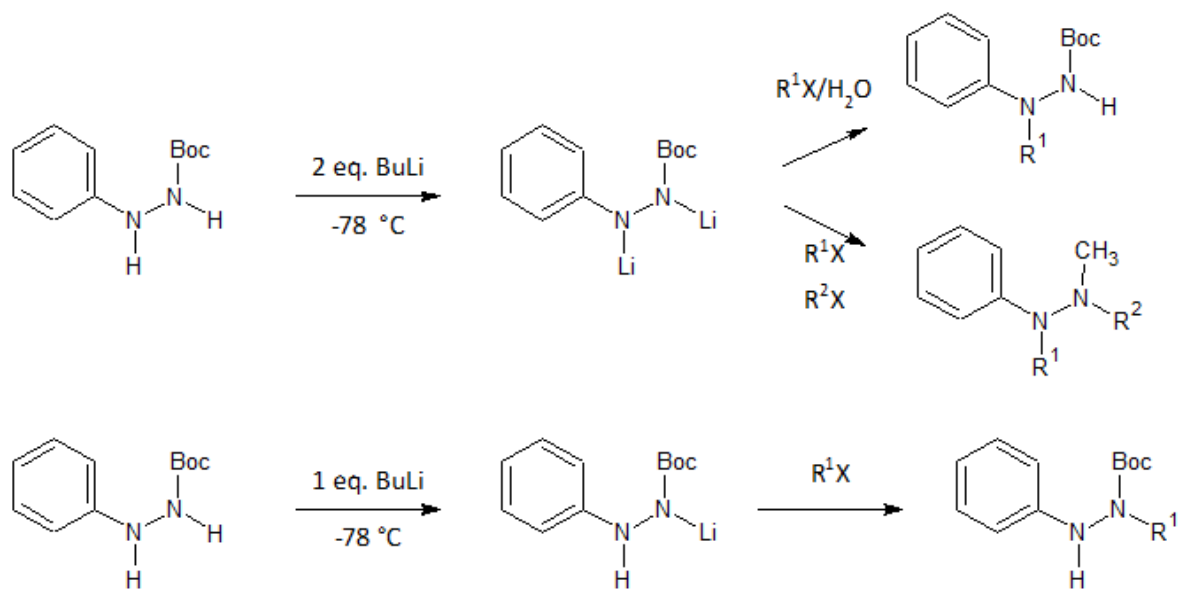
Tänu 1907. aastal avaldatud Raschigi protsessile tekkis võimalus sünteesi lähteainena kasutada hüdrasiini ennast. Hüdrasiini alküülimine on senimaani üks levinuim meetod alifaatsete ahelatega asendatud hüdrasiinide saamiseks [3,10]. Sarnaselt amiinide ning ammoniaagi alküülimisega on probleemiks produktide edasireageerimine ning ülealküülimine. Lahenduseks teostatakse reaktsioon üldiselt hüdrasiini liiaga, mis on preparatiivse sünteesi korral soovimatu, kuna jääkide taaskasutamine on tarbetu ning kaod on suured [3].

Ülealküülimise vältimiseks rakendatakse mitmeid erinevaid kaitserühmi. Laialdast kasutust on leidnud *N-H* sidemete kaitsmine fosforüül-, *tert*-bütüüloksükarbonüül- (BOC), bensüüloksükarbonüül- (Z), propüül-2-ideen-, sulfonüül- ning ftaloüülrühmadega [3,10]. Monoasendatud hüdrasiinide sünteesiks on edukalt rakendatud ka Mitsunobu reaktsiooni, liites lämmastikule nii primaarseid kui sekundaarseid alküülasendajaid [11]. Di- ja triasendatud hüdrasiinide puhul on vajalik ka kaitserühmade selektiivne eemaldamine. Rakendades samaaegselt Z ja BOC kaitserühmi on võimalik ühelt lämmastikult eemaldada selektiivselt kaitse ning teostada alküülimine (skeem 3) [3,12].



Skeem 3

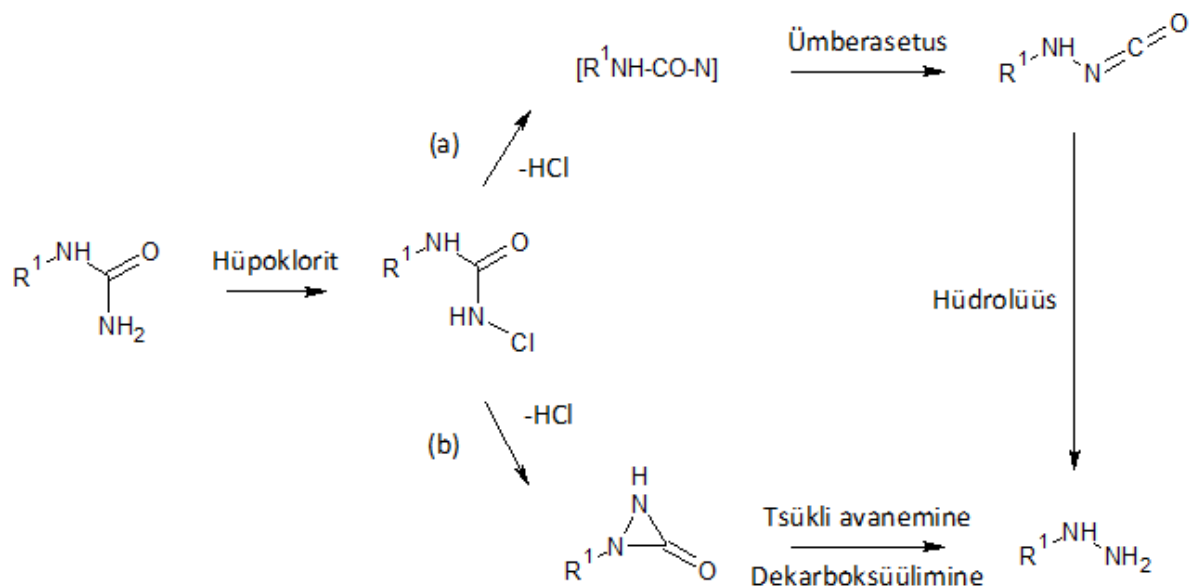
Tri- ja tetraalküülasendatud hüdrasiine on sünteesitud ka liitumasendatud hüdrasiinide baasil. Kasutades butüülliitumi, on temperatuuri ning BuLi hulka varieerides võimalik selektiivselt asendada fenüülhüdrasiini *N* ja *N'* asendis vesinikke (skeem 4) [13].



Skeem 4

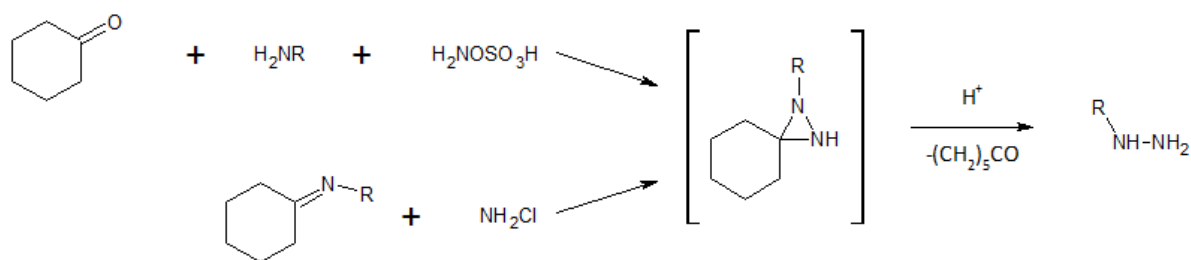


Laialtlevinud preparatiivne meetod on ka monoasendatud uurea reaktsioon hüpokloritiga. Sellisel juhul elimineerub ühendist HCl ning edasine reaktsioonikäik võib toimuda ümberasetuse (a) või tsükli tekke ning dekarboksüülimise kaudu (b) (skeem 5) [3,14].



Skeem 5

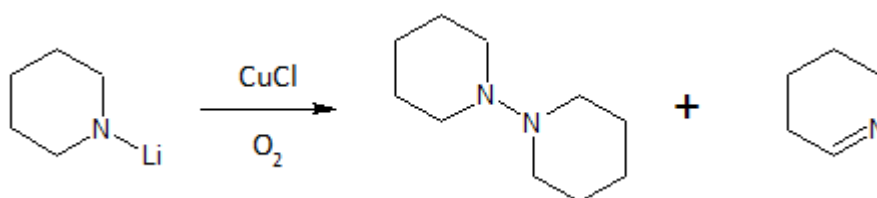
Sarnane molekulisisene tsükli teke esineb ka amiini elektrofilse amiinimise puhul hüdroksüülamiin-o-sulfoonhappega ketooni juuresolekul ning Schifffi aluse reaktsioonis klooramiiniga, kus tekib vaheühendina diasiridiin, mis laguneb hüdrasiiniks (skeem 6) [10].



Skeem 6

### 1.3 Alküül- ja arüülasendatud amiinide vask(I)-katalüütiline oksüdatiivne dimerisatsioon

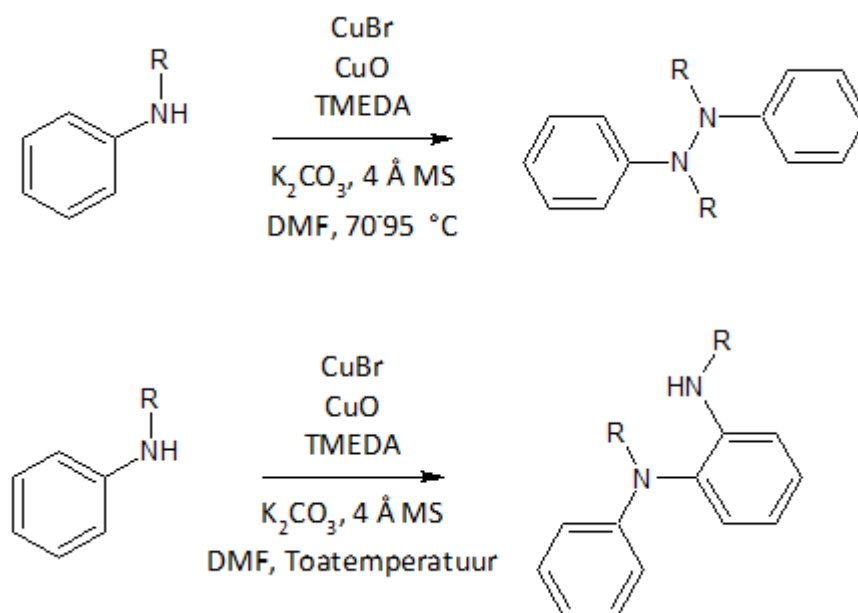
Esimene näide oksüdatiivse dimerisatsiooni teel saadud alküülasendatud hüdrasiinidest on 1967. aastal Kauffmann jt poolt avaldatud dipiperidiini süntees. Piperidiini liitiumamiidi reaktsioonis vask(I)kloriidiga õhuhapniku juuresolekul tekib hea saagisega dipiperidiin, kõrvalproduktina esineb asomeiin (skeem 7). Antud reaktsioon osutus olevat piperidiinile ning sarnastele tsükliilistele amiinidele spetsiifiline, kuna dietüülamiini ning pürrolidiini puhul oli saaduseks vaid vastav asomeiin [15].



Skeem 7

Esimese sekundaarse amiini vask(I)-katalüütilise dimerisatsiooni meetod avaldati Kajimoto jt poolt. Kasutades vask(I)kloriidi lahust püridiinis leiti, et lahuses absorbeerub hapnik, ning difenüülamiini lisamisel toimub dimerisatsioon kõrge saagisega. Selline meetod ei osutunud perspektiivseks aga alküülalhelaga *N*-asendatud aniliinide puhul, *N*-metüülaniiliini puhul langes saagis 52%-ni ning *N*-etüülaniiliini puhul reaktsiooni ei toimunud [16].

Hiljuti on selgunud, et pikemate alküülalhelatega hüdrasiine on võimalik sünteesida vastavatest sekundaarsetest amiinidest vask(I)-katalüütilise oksüdatsiooni teel, rakendades tetrametüületüleendiamiini (TMEDA) ligandina ning vask(II)oksiidi lisandina. Reaktsioon teostati 95 °C juures saades vastavaid hüdrasiine kõrge saagisega. Toatemperatuuril dimerisatsiooni ei toimunud, kuid toimus kõrge saagisega asendusreaktsioon vastava aniiliini orto-asendisse (skeem 8) [4].



Skeem 8

Zhang, C. ning Jiao N. kirjeldasid 2010. aastal samuti Cu(I)-ühendite võimet katalüüsida *N-N* sideme teket. Kasutades CuBr-i katalüsaatorina ning püridiini ligandina sünteesiti aniliinist asobenseen 96% saagisega. Sama meetodika andis keskmiseid kuni kõrgeid saagiseid ka laia valiku aromaatses tuumas olevate asendajate puhul [17].

Peale vask-katalüüsi on kirjeldatud ka haruldaste muldmetallide katalüütilist aktiivsust *N-N* sidemete tekkel, võimaldades sünteesida aniliini derivaatidest nii asoühendeid kui hüdrasiine. Zhang, L. jt kirjeldasid ütriumamiidide toimet ning märkisid, et reaktsioonid kulgesid varieeruva saagisega. Reaktsioon osutus võimalikuks ka indooltsükliite puhul [18].

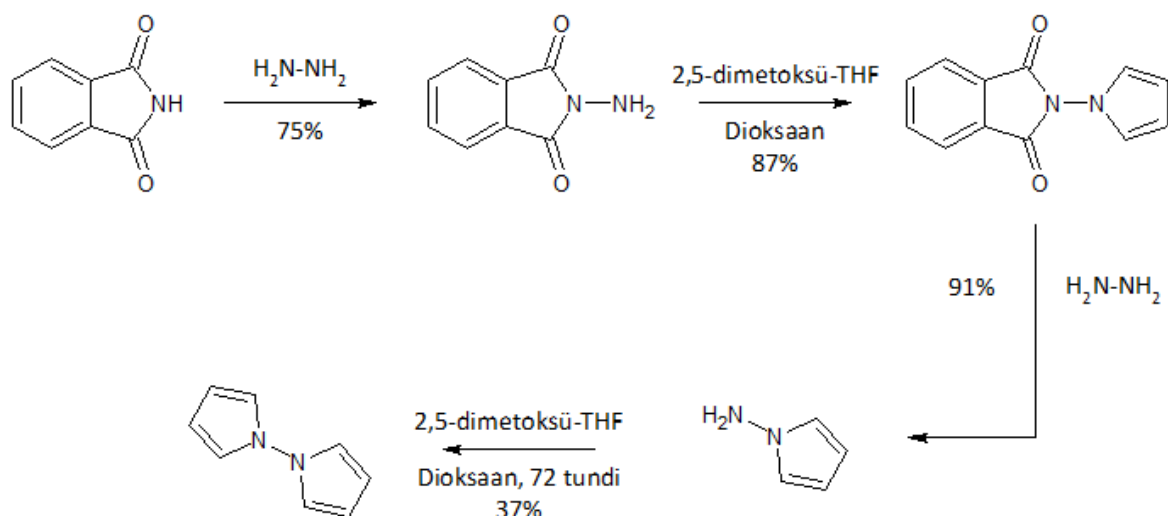
#### 1.4 Lämmastikku sisaldavate heterotsükliite kondensatsioon

Lämmastikku sisaldavatest heterotsükliitidest saadud dimeerid on oma olemuselt samuti hüdrasiinid. Võimalik on sünteesida erinevaid 1,1'-bipürrooli ning 1,1'-biindooli derivaate, mida uuritakse nende bioloogilise aktiivsuse ning elektrokeemiliste omaduste tõttu [19,20].

Küllastunud tsükliiliselt asendatud hüdrasiinide sünteesimiseks on kirjeldatud nii vask(I)- kui ka hõbe(I)-katalüütilist dimeriseerumist, ning tsükliilise asetidiini amiinimist ja saadud ühendi edasist dimerisatsiooni, kuid taolised ühendid ei ole leidnud veel praktilisi rakendusi [21,22].

Palju huvipakkumad on lämmastikku sisaldavatest aromaatsetest heterotsüklitest saadavad dimeerid, mille hulka kuuluvad pürrooli, indooli ning karbasooli dimeerid ning nende derivaadid.

1,1'-bipürrooli sünteesi kirjeldasid 2007. aastal Dey, S. K. ning Lightner D. A. Alustades ftaalimiidiga sünteesiti hüdrasiini abil *N*-aminoftaalimiid, mis reageerides 2,5-dimetoksütetrahydrofuraaniga dioksaanis andis produktiks *N*-ftaalimiidopürrooli. Korrates neid samme sünteesiti 1,1'-bipürrool (skeem 9). Üldsaagiseks raporteeriti 22% [23].



Skeem 9

1,1'-biindool ning 9,9'-bikarbasool on samuti heterotsükliliselt asendatud hüdrasiinid. 1,1'-biindool on vähem uuritud ning ainus kirjanduses kajastatud sünteesimeetod on Zhang, L. jt poolt välja töötatud ütriumamiidide poolt katalüüsitud radikaalmehhanismiga kondensatsioon [18].

9,9'-bikarbasoolide sünteesi- ning rakendusvõimalusi on uuritud põhjalikumalt, kuid üldiselt on reaktsioonide saagised osutunud madalateks. Üks varaseimaid 9,9'-bikarbasooli sünteesimeetodeid on karbasooli oksüdeerimine permanganaadiga. Masatane, K. on kirjeldanud solventi mõju antud reaktsioonile. Etaanhappes toimus dimerisatsioon 3,3' asendis ning atsetoonis vastavalt 9,9' asendis [24].

9,9'-bikarbasooli on võimalik sünteesida kõrgema saagisega elektrokeemilisel meetodil. Rosen, Werner jt kirjeldasid karbasooli elektrokeemilist oksüdatsiooni DMF-is süsinikanoodil potentsiaalil +1,2 V Ag/AgCl elektroodi suhtes. 18 tunni jooksul oli kogu lähteaine reageerinud ning eraldatud saagiseks raporteeriti 60%. See meetod osutus rakendatavaks grammiliste koguste ning erinevate asendusrühmade korral [25].

### **1.5 Hüdrasiinide rakendusvaldkonnad**

Hüdrasiinid on leidnud rakendust erinevate lämmastikühendite sünteesis. Nendest on võimalik valmistada ka heterotsükleid, mis on läheaineks laiale valikule bioaktiivsetele ainetele. Üks vanimaid tänapäeval rakendust leidvaid kasutusvõimalusi on Fischeri indooli süntees, kus fenüülhüdrasiini ja ketooni või aldehüüdi vahelises reaktsioonis on võimalik valmistada indooli ning selle 2- ja 3- asendatud derivaate [26]. Indooli derivaate on võimalik kasutada migreenivastase mõjuga triptaanide sünteesis [27].

Monoasendatud hüdrasiinidest on oksüdeerimise teel lihtne saada vastavaid asoühendeid, mida kasutatakse tööstuslikult nii värvainete kui indikaatoritena. Polümeeritööstuses kasutatakse neid lisaks veel ka radikaalpolümerisatsiooni initsiaatoritena ning vahustusainetena [1].

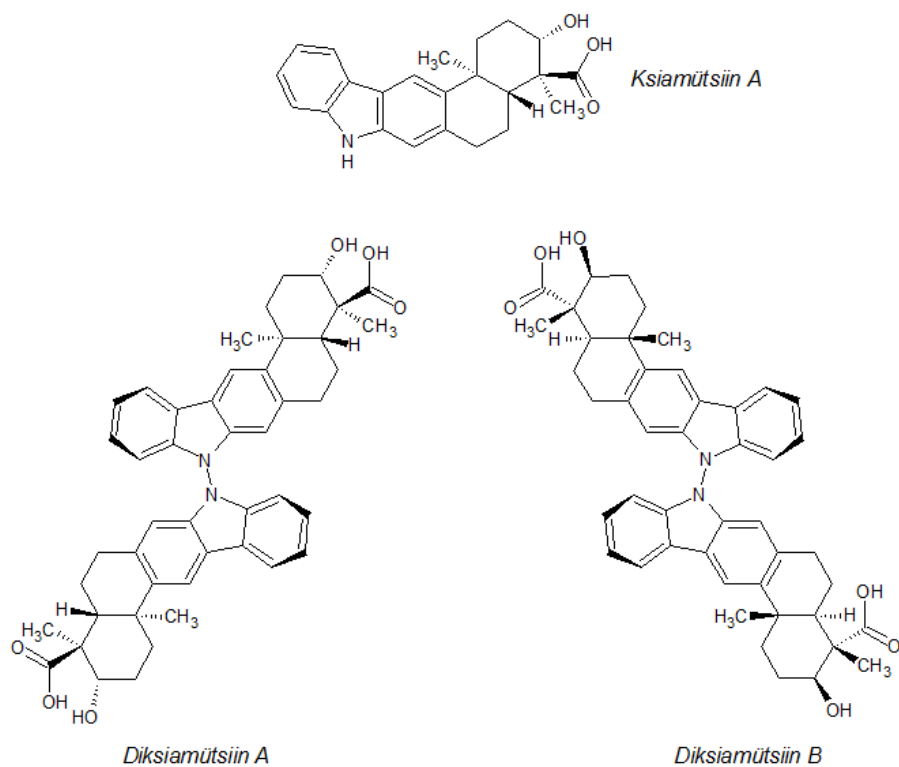
Suur osa tööstuslikult toodetud hüdrasiinide derivaatidest on heterotsüklilised pestitsiidid ning taimekasvu regulaatorid [1,2]. Esimene sellel otstarbel kasutusele võetud derivaat oli maleiinhüdrasiid. Tänapäeval on müügis ligikaudu 50 hüdrasiinidel põhinevat fungitsiidi ning herbitsiidi [1].

Hüdrasiinidel baseeruvate asapeptiidide mõju uuritakse hepatiidi, SARS-i ning AIDS-i ravis [28-30]. Edukat rakendust on leidnud isonikotiinhüdrasiid (Isoniazid), mida on kasutatud tuberkuloosi ennetamiseks ning ravimiseks juba 1950. aastate algusest [31].

Fenüületüülhüdrasiini derivaate on kasutatud ajalooliselt antidepressantidena nende toime tõttu monoamiinoksüdaasi inhibiitoritena. Suur enamus neist ühenditest on tänaseks turult eemaldatud maksa kahjustavate kõrvalmõjude tõttu, kuid vähesed, nagu 2-fenüületüülhüdrasiin (kaubandusliku nimega Nardil), on veel kasutuses [32].

Heterotsükliliselt asendatud hüdrasiinidest on võimalik valmistada polümeere, millel on elektrokromaatsed omadused. Cihaner jt kirjeldasid 2008. aastal 1,1'-bipürrooli ühikuid sisaldava polümeerkile fluorestsentsomadusi ning võimet muuta korduvalt värvi oranžist violetseks ning tagasi [19].

Heterotsükliliselt asendatud hüdrasiinidel on täheldatud ka antibakteriaalseid omadusi. 2012. aastal eraldati Lõuna-Hiina meres leiduvast aktiinobakterist *N-N* sidemega diksiamütsiinid (skeem 10), mille antibakteriaalsed omadused olid kordades tugevamad kui vastaval ksiamütsiinil [20]. 2014. aastal kirjeldasid Rosen jt võimalust diksiamütsiin B-d sünteesida ksiamütsiin A elektrokeemilise oksüdeerimise käigus [25].



Skeem 10

## 2 EKSPERIMENTAALNE OSA

### Aparatuur ja töövahendid

Reaktsioonide kulgemist jälgiti planaarkromatograafia meetodil, kasutades Machery-Nagel silikageeliplaate Alugram<sup>®</sup> Xtra SIL G/UV 254. Ained visualiseeriti UV valguse all lainepikkusel 254 nm. Keemiliseks visualiseerimiseks kasutati fosformolübdeenhappe 1% lahust etanoolis ning järgnevat kuumutamist.

Reaktsioonisegu filtrimiseks kasutati Machery-Nagel silikageeli MN Kieselgel 60.

Ainete eraldamiseks viidi läbi flash-kromatograafia, kasutades Biotage<sup>®</sup> Isolera One<sup>™</sup> kromatograafi ning Biotage<sup>®</sup> SNAP KP-Sil 25g ja SNAP Ultra 10g kolonne. Gradient: 1CV 12% tolueeni, 88% heksaani, 12CV jooksul tõus 100% tolueenini, 100% tolueeniga 2CV.

Infrapunaspektrid mõõdeti Perkin-Elmer spektromeetrit Spectrum BXII FTIR, mis oli varustatud Interspectrum'i tsinkseleniidkristallist ATR-seadmega. Spektrid on esitatud  $\text{cm}^{-1}$  skaalas.

TMR spektrid mõõdeti Bruker Ascend<sup>™</sup> 700 MHz spektromeetriga. <sup>1</sup>H spektrid mõõdeti sagedusel 700 MHz ning <sup>13</sup>C spektrid sagedusel 176 MHz. Lahustina kasutati deutereeritud kloroformi. Spektrid on esitatud ppm skaalas. Spektrid mõõdeti Mihkel Ilissoni poolt.

GC/MS mõõtmised teostati Agilent Technologies 7890A gaasikromatograafil (kolonn Agilent HP-5MS, kandegaas He, temperatuuriprogramm: 60 °C, tõus 10 °C/min kuni 200 °C, hoida 8 min), millel oli massidetektoriks Agilent Technologies 5975C (EI, kvadрупool).

### Kasutatud reagentide ja lahustite füüsikalised konstandid

Aine valem/nimetus	Molaarmass (g/mol)	st. (°C)	kt. (°C/ 760 mm Hg)	$d^{20\text{ °C}}$ (g/cm <sup>3</sup> )	$n_D^{20\text{ °C}}$	Viide
CuBr <sub>2</sub>	223,35	498	-	-	-	[33]
CuBr	143,45	504	-	-	-	[33]
CuO	79,55	-	-	-	-	[33]
HBr (48%)	80,91	-	126	1,49	-	[33]
Na <sub>2</sub> SO <sub>3</sub>	126,04	-	-	-	-	[33]
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	138,21	891	-	-	-	[33]
<i>N</i> -metüülaniilin	107,15	-57	196	0,989	1,571	[33]
<i>N</i> -metüülbensüülamiin	121,18	-55	184-190	0,94	1,524	[34]
Aniliin	93,13	-6	184	1,022	1,586	[33]
Pürrool	67,09	-23	131	0,967	1,508	[33]
Indool	117,15	52	254	-	-	[34]
Püridiin	79,10	-42	115	0,978	1,509	[33]
TMEDA	116,20	-55	120-122	0,755	1,418	[33]
Tolueen	92,14	-93	110-111	0,865	1,496	[33]
DMF	73,09	-61	153	0,944	1,430	[33]
EtOAc	88,11	-84	76,5-77,5	0,902	1,372	[33]
Heksaan	96,18	-95	69	0,659	1,375	[33]
AcOH	60,05	16,2	117-118	1,049	1,371	[33]
EtOH	46,07	-114	78	0,790	1,362	[33]
Et <sub>2</sub> O	74,12	-116	34,6	0,706	1,353	[33]



## 2.1 CuBr valmistamine CuBr<sub>2</sub> redutseerimisel

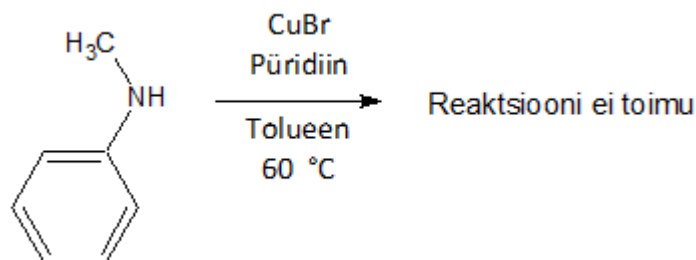
Vask(I)bromiidi valmistamiseks kohandati R. N. Kelleri ja H. D. Wycoffi poolt avaldatud vask(I)kloriidi sünteesi [35], kus CuCl<sub>2</sub> ja konts. HCl asendati vastavalt CuBr<sub>2</sub> ja konts. HBr-ga.

5 milliliitris vees lahustati 22,9 mmol (5,12 grammi) eelnevalt kuivatamata vask(II) bromiidi. Saadud lahusele lisati aeglaselt valades 50 ml 3,8 grammist veevabast naatriumsulfitist valmistatud vesilahus. Reaktsioonisegu segades muutus värv algul tumedaks ning valge CuBr settides värvus lahus õrnalt roheliseks. Kogu saadud segu koos settinud CuBr-iga valati 500 ml vette, kuhu oli eelnevalt lisatud ca 1 gramm naatriumsulfitit ning 1 ml konts. HBr-i. Keeduklaasi põhjas täheldati veel rohelise CuBr<sub>2</sub> esinemist, mille tõttu lisati segule aeglaselt HBr-i kuni roheline sade oli täielikult valgeks muutunud. Sademel lasti settida umbes 15 minutit ning seejärel dekanteeriti suurem osa veest. Allesjäänud lahus viidi klaasfiltrile ning filtreeriti vaakumi abil, jälgides, et sadet kataks õhuke vedelikukiht. Filtrile jäänud CuBr sade pesti neli korda 20 ml äädikhappega, millele järgnes pesemine 3 x 20 ml etanooliga ning lõpuks pesemine 2 x 15 ml dietüüleetriga.

Saadud produkt viidi ümarkolbi ning kuivatati vaakumi all (ca 10 Torr) pool tundi. Saadi 2,64 grammi valget kristalset ainet (18,4 mmol).

## 2.2 1,2-dimetüül-1,2-difenüülhüdrasiini süntees

### *Eksperiment 1*

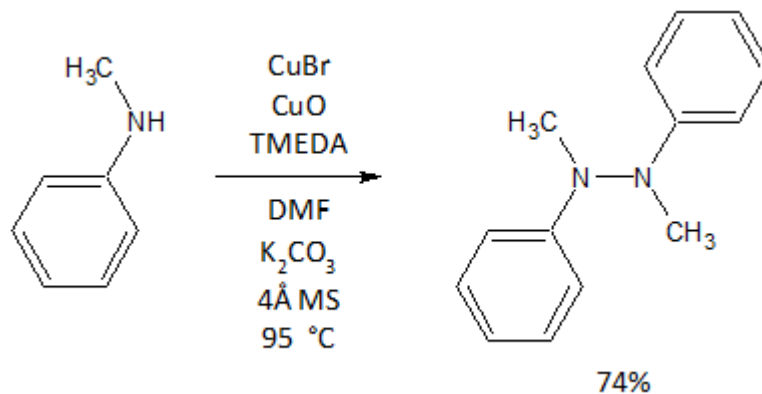


*Skeem 11*

1,1 mmol (0,12 grammi) *N*-metüülaniiliini lahustati 4 ml toluenis ning lisati 0,09 mmol (7,3 µl) püridiini. Lahusele lisati 0,03 mmol (5 mg) CuBr, lahus värvus tumeroheliseks.

Reaktsioonisegu kuumutati 60 °C juures 20 tundi avatud kolvis. Reaktsiooni kulgu jälgiti TLC abil (voolutiks 1:1 tolueni/EtOAc segu). Reaktsioonisegus produkti teket ei tuvastatud, kuigi kirjanduse andmetel kulges reaktsioon primaarse aromaatses amiini puhul lõpuni ca 8 tunniga [17], seega reaktsioon katkestati.

### *Eksperiment 2*



*Skeem 12*

Lähtuti Yan jt sünteesieeskirjast, koguseid suurendati 5 korda [4]. 10 ml DMF-is lahustati 4,8 mmol (0,52 grammi) *N*-metüülaniiliini. Lahusele lisati 9,3 mmol (1,08 grammi) TMEDA-t, 1,1 mmol (0,16 grammi) vask(I)bromiidi ning 1 mmol (0,08 grammi) vask(II)oksiidi. Lahus värvus CuBr lisamisel tumesiniseks. Lahusesse lisati seejärel 10 mmol (1,41 grammi) eelnevalt kuivatatud kaaliumkarbonaati ning 0,5 grammi 4 Å molekulaarsõelu. Lahus värvus segades tumepruuniks. Reaktsioonisegu kuumutati 95 °C juurde ning jälgiti TLC-ga (voolutiks 1:1 tolueni/heksaani segu). 22 tunni möödudes ei esinenud TLC plaadil enam lähteainet, täheldati kahe vähempolaarse produkti teket. Reaktsioonisegu filtriti läbi silikageeli kihi ning filtrile jäänud tahket sadet pesti kolm korda ca 5 ml etüülatsetaadiga, mis ühendati reaktsioonisegu filtraadiga. Saadud lahus aurutati rotatsioonaurutis kuivaks, kolvi põhja jäi tume viskoosne segu. Saadud segu lahustati etüülatsetaadis ning eraldati flash-kromatograafia meetodil KP-Sil 25g kolonniga voolutates segu tolueni/heksaani gradiendiga. Produktina saadi **74%** (1,8 mmol; 380 mg) 1,2-dimetüül-1,2-difenüülhüdrasiini.

Produkt identifitseeriti <sup>1</sup>H TMR, <sup>13</sup>C TMR ning FTIR spektritega.

$^1\text{H}$  TMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 3,21 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ); 7,09 (t, 2H, ArH); 7,12 (d, 4H, ArH); 7,52 (td, 4H, ArH);

$^{13}\text{C}$  TMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 33,76 (s, 2C,  $\text{CH}_3$ ); 112,52 (s, 2C, ArC); 118,57 (s, 1C, ArC); 129,32 (s, 2C, ArC); 148,93 (s, 1C, ArC)

FTIR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3026, 2870, 2803, 1594, 1495, 1319, 1108, 746, 689

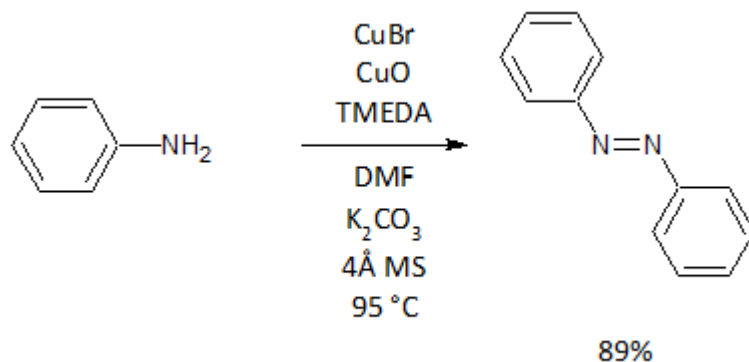
Reaktsioon viidi läbi ka ilma  $\text{K}_2\text{CO}_3$ -ta. Sellel juhul ei olnud lähteaine 22 tunni jooksul täielikult reageerinud ning 1,2-dimetüül-1,2-difenüülhüdrasiini saagiseks saadi **43%**.

### *Eksperiment 3*

10 mmol (1,07 grammi) *N*-metüülaniliini lahustati 20 ml DMF-is. Lahusele lisati 20 mmol (2,35 grammi) TMEDA-t, 2 mmol (0,29 grammi) vask(I)bromiidi ning 2 mmol (0,16 grammi) vask(II)oksiidi, 20 mmol (2,75 grammi) eelnevalt kuivatatud kaaliumkarbonaati ning 1 gramm 4 Å molekulaarsõelu. Reaktsioonisegu kuumutati  $95^\circ\text{C}$  juures tagasivoolujahuti all 16 tundi, mille järel täheldati TLC-l ühe vähempolaarse produkti teket, kuid lähteaine oli endiselt ülekaalus. 24 tunni möödudes oli hinnanguliselt vaid ca 10% lähteainest ära reageerinud ning reaktsioon peatati.

Katse korrati juhtides reaktsioonisegusse suruõhku. 24 tunni möödudes ei tuvastatud lähteaine esinemist ning saadud segu filtriti läbi silikageeli. Saadud filtraat aurutati kuivaks ning produkt eraldati flash-kromatograafia meetodil Biotage SNAP Ultra 10g kolonniga voolutades segu tolueni/heksaani gradiendiga. Produktina saadi **69%** (3,44 mmol, 730 mg) 1,2-dimetüül-1,2-difenüülhüdrasiini. Produkt identifitseeriti GC/MS meetodil, kasutades referentsiks eelmise eksperimendi produkti.

### 2.3 1,2-difenüülhüdrasiini süntees

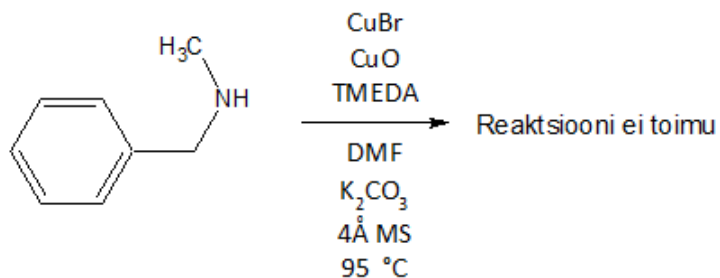


Skeem 13

5 ml DMF-is lahustati 2,39 mmol (0,22 grammi) aniliini. Lahusele lisati 5 mmol (0,58 grammi) TMEDA-t, 0,6 mmol (0,09 grammi) vask(I)bromiidi, 0,6 mmol (0,05 grammi) vask(II)oksiidi, 6 mmol (0,82 grammi) kuiva kaaliumkarbonaati ning 0,25 grammi 4Å molekulaarsõelu. Reaktsioonisegu kuumutati 95 °C juures ning reaktsiooni kulgu jälgiti TLC abil (voolutiks 1:1 tolueni/heksaani segu). Ca 2 tunni möödudes täheldati reaktsiooniseigus kahe produkti teket. 10 tunni möödudes ei esinenud TLC plaadil lähteaine jälgi ning reaktsioon loeti lõppenuks. Reaktsioonisegu filtriti läbi silikageeli ning saadud filtraat aurutati rotatsioonaurutis kuivaks. Flash-kromatograafia meetodil (kolonn Biotage Snap Ultra 10g, gradientvoolutamine) õnnestus eraldada põhiproduktina **89%** (1,064 mmol, 194 mg) asobenseeni. TLC-l näha olnud polarsemat produkti ei õnnestunud segust eraldada.

Produkt identifitseeriti gaasikromatograafia meetodil võrreldes retentsiooniaega ning massispektrit referentsainega ning massispektrite andmebaasi andmetega.

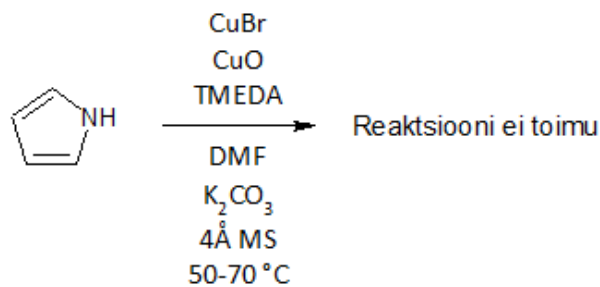
## 2.4 1,2-dimetüül-1,2-dibensüülhüdrasiini süntees



Skeem 14

10 ml DMF-is lahustati 5,1 mmol (0,62 grammi) *N*-metüülbensüülamiini. Lahusele lisati 10,9 mmol (1,27 grammi) TMEDA-t, 1 mmol (0,15 grammi) vask(I)bromiidi ning 1 mmol (0,08 grammi) vask(II)oksiidi. Seejärel lisati 10 mmol (1,41 grammi) eelnevalt kuivatatud kaaliumkarbonaati ning 0,5 grammi 4Å molekulaarsõelu. Reaktsioonisegu kuumutati 95 °C juures 48 tundi, kuid lähteaine kadumist ega produkti teket ei täheldatud ning reaktsioon katkestati. Kui segamine oli lõpetatud eraldus reaktsioonisegu kahte kihti. Ülemises kihis tuvastati vaid lähteaine esinemine ning alumine kiht (suspensioon) sisaldas samuti lähteainet.

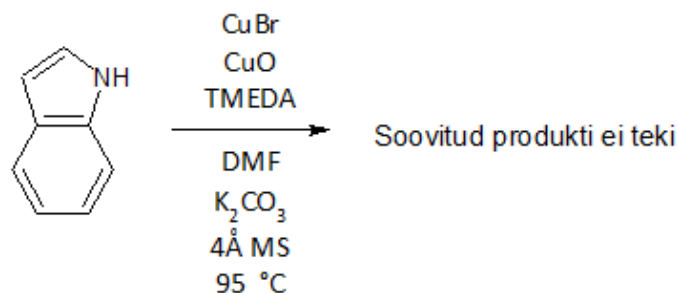
## 2.5 1,1'-bipürooli süntees



Skeem 15

10 ml DMF-is lahustati 5,0 mmol (0,34 grammi) pürrooli. Lahusele lisati 10,3 mmol (1,20 grammi) TMEDA-t, 1 mmol (0,15 grammi) vask(I)bromiidi ning 1 mmol (0,08 grammi) vask(II)oksiidi, 10 mmol (1,41 grammi) eelnevalt kuivatatud kaaliumkarbonaati ning 0,5 grammi 4Å molekulaarsõelu. Reaktsioonisegu kuumutati 50 °C juures 24 tundi ning seejärel 70 °C juures veel 24 tundi, kuid selle aja jooksul ei täheldatud TLC-ga (voolutiks 1:1 tolueni/EtOAc segu) ühegi produkti teket ega lähteaine ärareageerimist.

## 2.6 1,1'-biindooli süntees



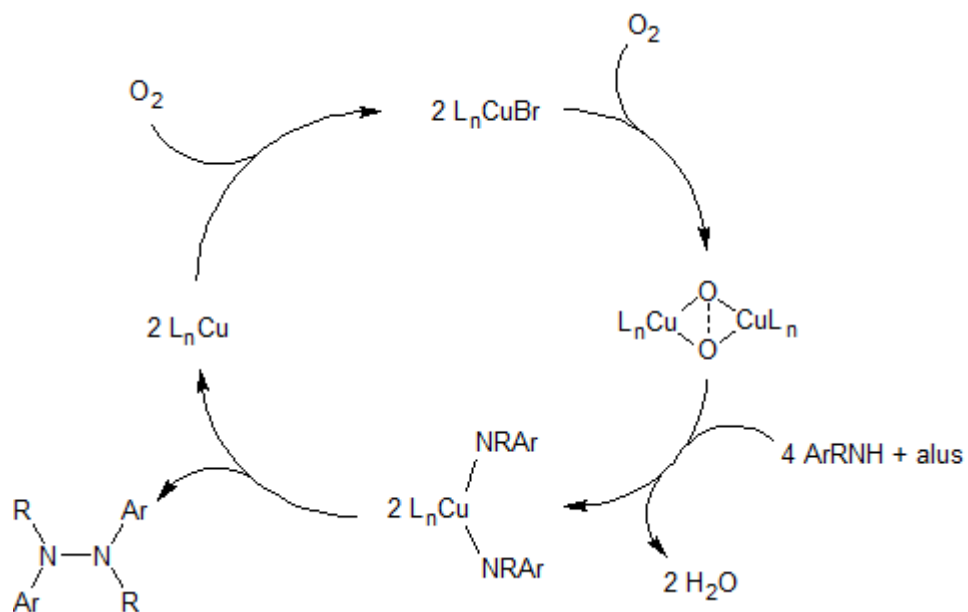
*Skeem 16*

10 ml DMF-is lahustati 5,0 mmol (0,59 grammi) indooli. Lahusele lisati 10 mmol (1,17 grammi) TMEDA-t, 1 mmol (0,15 grammi) vask(I)bromiidi ning 1 mmol (0,08 grammi) vask(II)oksiidi, 10 mmol (1,41 grammi) eelnevalt kuivatatud kaaliumkarbonaati ning 0,5 grammi 4 Å molekulaarsõelu. 21 tunni möödudes ei tuvastatud TLC abil (voolutiks 2:1 tolueni/EtOAc segu, lisandiks Et<sub>3</sub>N) reaktsioonisegus enam lähteainet. Täheledatai reaktsioonisegust keeruliselt eraldatava polarsema produkti teket. Reaktsioonisegu filtriti läbi silikageeli ning puhastati flash kromatograafia meetodil (kolonn Biotage Snap Ultra 10g, gradientvoolutamine). Ühtegi kindlat produkti ei õnnestunud puhtana eraldada. Saadud ainete segu analüüsiti GC/MS meetodil, mille abil tuvastati kahe produkti esinemine. Massispektrit analüüsides leiti, et ühele piigile oli võimalikuks vasteks 5-formüülindool. Teist produkti ei olnud massispektri järgi võimalik tuvastada.

### 3 TULEMUSTE ARUTELU

#### 3.1 Töö eesmärk

Tuginedes Yan jt edule Cu(I)-katalüütilise aniliinide oksüdatiivse dimerisatsiooni uurimisel [4], oli käesoleva töö eesmärgiks uurida CuBr võimet katalüüsida erinevate asendajatega amiinide dimerisatsiooni sarnastes tingimustes. Kirjanduses pakutud reaktsioonimehhanism on toodud järgneval joonisel (skeem 17).



Skeem 17

#### 3.2 CuBr valmistamine CuBr<sub>2</sub> redutseerimisel

Kuna CuBr on kergesti oksüdeeruv ühend, siis oli esmalt vajalik see valmistada, lähtudes CuBr<sub>2</sub>-st. Selleks kasutati kirjanduses toodud eeskirja [35]. Valmistati 2,68 grammi CuBr-i. Oksüdatsiooni vältimiseks hoiustati CuBr argooni atmosfääris.

### 3.3 1,2-dimetüül-1,2-difenüülhüdrasiini süntees

Esialgselt uuriti võimalust Zhang ja Jiao poolt kirjeldatud aromaatsete asoühendite sünteesi meetodikat [17] üle kanda *N*-alküulaniliinide dimerisatsiooni teostamiseks, kuid selgus, et sekundaarsete amiinide puhul antud reaktsioon ei toimi. Edasise töö käigus lähtuti Yan jt poolt kirjeldatud aniliinide oksüdatiivse dimerisatsiooni meetodikast [4].

Süntees viidi läbi vastavalt kirjanduses toodud eeskirjale DMF-is, kuid lähtuti 5 korda suurendatud kogustest. 5 mmol skaalas osutus reaktsioon edukaks 22 tunni jooksul ja eraldati 1,2-dimetüül-1,2-difenüülhüdrasiin saagisega 73%. Grammi-skaalas osutus reaktsioon ebaotstarbekalt aeglaseks, 24 tunni möödudes oli lähteaine endiselt ülekaalus. Katse korrati hiljem, juhtides reaktsioonisegust läbi suruõhku. Sellel juhul saadi eraldatud saagiseks 69%, kuid TLC plaadil täheldatud sarnase värvusega, ent väheliikumamad laigud viitavad võimalikule komplekside esinemisele raskesti eraldadavas segus.

Reaktsioon teostati ka ilma kaaliumkarbonaadita, 24 tunni möödudes polnud lähteaine lõpuni reageerinud, 1,2-dimetüül-1,2-difenüülhüdrasiini saagiseks saadi 43%.

<i>N</i> -metüulaniliini kogus	Reaktsiooni aeg	Eraldatud saagis	Märkused
10 mmol	24 h	-	Lähteaine ülekaalus
9,7 mmol	24 h	69%	Reaktsioonisegusse juhiti suruõhku
4,8 mmol	22 h	74%	-
4,9 mmol	22 h	43%	Ilma K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> -ta

### 3.4 1,2-difenüülhüdrasiini süntees

Kuna 1,2-difenüülhüdrasiin on kasulik lähteaine tri- ja tetraasendatud hüdrasiinide sünteesis, uuriti sama sünteesimeetodika rakendamise võimalust aniliini puhul. Reaktsiooni käigus tekkis mittesoovitud produktina asobenseen. See viitab tekkinud 1,2-difenüülhüdrasiini oksüdatsioonile asobenseeniks. Kuna reaktsioon toimus sarnastel tingimustel ning sarnase



ajaga nagu Zhang ning Jiao poolt kirjeldatud asoühendite süntees [17], on seda meetodit võimalik kasutada juhtudel, kui seni kasutatud reagentide rakendamine peaks olema ebasoovitav.

### **3.5 1,2-dimetüül-1,2-dibensüülhüdrasiini süntees**

Kuna *N*-metüülaniiliini puhul osutus dimerisatsioon edukaks, otsustati uurida dimerisatsiooni võimalust bensüülasedatud amiini korral. Järgides sama sünteesieeskirja jälgiti reaktsiooni 48 tunni vältel, kuid ühegi produkti teket ega lähteaine ärareageerimist ei täheldatud.

Selle põhjal järeldati, et arüülasedandaja mängib olulist rolli antud dimerisatsiooni mehhanismis. Üks võimalik põhjus, miks reaktsioon toimub arüülasedandatud amiinide korral, aga mitte bensüülasedandatud puhul, on redokspotentsiaalide erinevus. Töös kasutatud sekundaarsete amiinide elektrokeemilisi omadusi ei ole põhjalikult uuritud, kuid kirjanduses on toodud difenüülamiini oksüdatsioonipotentsiaaliks  $E=1,07$  V ning dibensüülamiini oksüdatsioonipotentsiaaliks  $E=1,49$  V SHE suhtes [36], see võib olla põhjenduseks, miks reaktsioonisegusse tekib raskesti eraldatav polaarsete ainete segu, kuid produktina hüdrasiini ei teki.

### **3.6 1,1'-bipürooli süntees**

Heterotsükliiliste amiinide dimerisatsiooni uurimiseks otsustati esialgu reaktsioon teostada pürrooliga. Kuna 1,1'-bipürrool on kergesti lenduv ühend, teostati reaktsioon 50 °C juures. Jälgides reaktsioonisegu 48 tunni vältel TLC-ga ei täheldatud produkti teket ega lähtaine ärareageerimist. Võimalik põhjus on lämmastiku vaba elektronpaari osalus aromaatses tuumas, mille tõttu väheneb pürrooli nukleofiilsus ning reaktsioonivõime *N*-asendis.

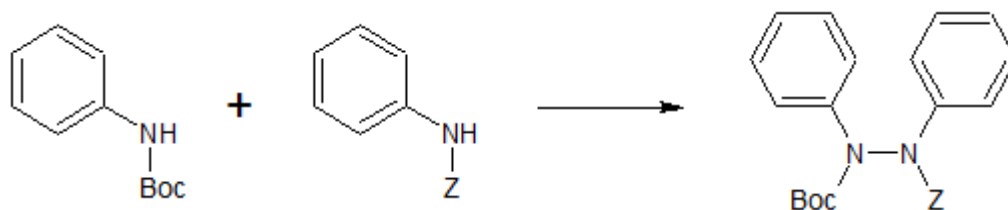
### **3.7 1,1'-biindooli süntees**

Järgides sama eeskirja teostati reaktsioon indooliga. 24 tunni möödudes oli lähteaine ära reageerinud, kuid tekkinud oli keeruline produktide segu, mille lahutamine ei olnud efektiivne ega otstarbekas. Pärast kromatograafia teostamist õnnestus tuvastada vaid üks võimalik indooli oksüdatsiooniprodukt.

### 3.8 Plaanid edasisteks uurimusteks

Kuna katsetatud sünteesimeetodi kasutusvõimalused piirnevad aromaatsete amiinide dimerisatsiooniga tuleb edaspidi uurida teisi oksüdeerimismeetodeid. Peale keemilise oksüdatsiooni on kavas uurida ka elektrokeemiliste meetodite võimalikkust asendatud hüdrasiinide sünteesiks.

Kavas on uurida ka BOC ning Z kaitstud arüülamiinide dimerisatsiooni, mis võimaldaks saadud ühendeid lihtsalt ja selektiivselt edasi alküülida. Üheks kavatsuseks on uurida kirjanduses kajastamata ristkondensatsiooni toimumist erinevalt asendatud amiinide puhul. Boc-kaitstud aniliini ning Z-kaitstud aniliini vahelise reaktsiooni tulemusel on teoreetiliselt võimalik saada *N-N'* kaitstud hüdrasiin (skeem 18).



Skeem 18

## KOKKUVÕTE

Tuginedes Yan jt edule Cu(I)-katalüütilise *N*-alküulaniliinide oksüdatiivse dimerisatsiooni meetodika välja töötamises, oli käesoleva töö eesmärgiks uurida CuBr võimet katalüüsida erinevate asendajatega amiinide ning heterotsükliiliste ühendite dimerisatsiooni sarnastes tingimustes.

Töö käigus uuriti võimalust viia läbi süntees preparatiivsel skaalal. Selgitati, et reaktsiooni limiteerivaks faktoriks oli hapniku juurdepääs lahusesse ning pakuti välja võimalus seda ületada, juhtides reaktsioonisegusse suruõhku. Katsetades erinevaid asendajaid selgus, et kasutatud meetodika piirdub aromaatsete amiinide dimerisatsiooniga.

Rakendades uuritavat meetodikat õnnestus sünteesida aniliinist asobenseen. Saadud tulemus võib osutada kasulikuks asoühendite sünteesis tugevate oksüdeerijate suhtes tundlike asendajatega lähteainete puhul.

Kuigi läbiviidud katsete käigus ei õnnestunud sünteesida soovitud tsükliiliselt asendatud hüdrasiine, rikastati teadmisi aromaatsete amiinide dimerisatsiooni valdkonnas. Töö käigus kujunes välja mitu edasist võimalikku uurimissuunda nii kasutatud meetodika edasiarendamiseks kui ka alternatiivsete dimerisatsioonivõimaluste katsetamiseks.

## **SUMMARY**

*Henri Annilo*

### **COPPER(I)-CATALYZED DIMERIZATION OF AMINES**

Based on the success of Yan et al. in developing a method of Cu(I)-catalyzed oxidative dimerization of *N*-alkylanilines, the goal of this work was to explore the ability of CuBr to catalyze the dimerization of different substituted amines and heterocyclic compounds under similar circumstances.

The possibility of conducting a synthesis on a preparative scale was tested. The limiting factor for larger scale reactions was determined to be the absorption of oxygen into the reaction mixture. A solution to this problem was presented by aerating the mixture with compressed air. When carrying out the experiment with different substituents, it was determined that the used methodology is limited to the dimerization of aromatic amines.

Utilizing the investigated methodology azobenzene was synthesized from aniline. This result may prove to be useful in the synthesis of azo compounds from oxidation-sensitive substrates.

Though the primary aim of synthesis of hydrazine derivatives with cyclic substituents was not successful, new knowledge about the dimerization of aromatic amines was gained. Multiple future avenues of research developed during the course of this work, both for improving the used methodology and for developing alternative dimerization techniques.

## KASUTATUD KIRJANDUSE LOETELU

1. Schirmann, J.-P.; Bourdauducq, P. Hydrazine. In *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Wiley: Wennheim, 2001, Vol. 18, 79-84.
2. Shiessl, H.W. Hydrazine and its Derivatives. In *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*, 4th edn.; Wiley: New York, 1995, Vol. 13, 278-282.
3. Ragnarsson, U. Synthetic methodology for alkyl substituted hydrazines. *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 205–213.
4. Yan, X.-M.; Chen, Z.-M.; Yang, F; Huang, Z.-Z. A Dehydrogenative Homocoupling Reaction for the Direct Synthesis of Hydrazines from N-Alkylanilines in Air. *Synlett* **2011**, *4*, 569-572
5. Allen, S. E.; Walvoord, R. R.; Padilla-Salinas, R.; Kozlowski, M. C. Aerobic Copper-Catalyzed Organic Reactions. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 8, 6431-6432.
6. Blair, L. M.; Sperry, J. Natural Products Containing a Nitrogen-Nitrogen Bond. *J. Nat. Prod.* **2013**, *76*, 4, 794-812.
7. Le Goff, G.; Ouazzani, J. Natural hydrazine containing compounds: Biosynthesis, isolation, biological activities and synthesis. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 23, 6529-6544.
8. Fischer, E. Ueber aromatische Hydrazinverbindungen. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1875**, *8*, 589-594.
9. Fischer, E. Ueber einige Osazone und Hydrazone der Zuckergruppe. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1894**, *27*, 2, 2486-2492.
10. Belen'kii L. I. Alkylnitrogen Compounds: Compounds with N-N, N-P, N-As, N-Sb, N-Bi, N-Si, N-Ge, N-B, and N-Metal Functional Groups. In *Comprehensive Organic Functional Group Transformations* (Katritzky A. R., Meth-Cohn, O., Rees, C. W., eds.), Vol. 2, Pergamon/Elsevier: Oxford, 1995, 345-353.

11. Brosse, N.; Pinto, M.-F.; Jamart-Gregoire, B. New synthesis of 1,1-substituted hydrazines by alkylation of N-acyl- or N-[(alkyloxycarbonyl)amino]phthalimide using the Mitsunobu protocol. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4370–4374.
12. Ragnarsson, U.; Grehn, L. Novel Amine Chemistry Based on DMAP-Catalyzed Acylation. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 494-501.
13. Bredihhin, A.; Groth, U. M.; Mäeorg, U. Efficient Methodology for Selective Alkylation of Hydrazine Derivatives. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 6, 1097-1099.
14. Ohme, R.; Preuschhof, H.; Mechanism of hydrazine formation from ureas. *J. Prakt. Chem.* **1970**, *312*, 349–358.
15. Kauffmann, T.; Albrecht, J.; Berger, D.; Legler, J. “Dimerization” of Organic Nitrogen Compounds via Copper-Containing Intermediates. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1967**, *6*, 7, 633-634.
16. Kajimoto, T.; Takahashi, H.; Tsuji, J. Copper(I) chloride-catalyzed oxidative coupling reaction of secondary amines with molecular oxygen in pyridine. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, *55*, 11, 3673-3674.
17. Zhang, C.; Jiao N. Copper-Catalyzed Aerobic Oxidative Dehydrogenative Coupling of Anilines Leading to Aromatic Azo Compounds using Dioxygen as an Oxidant. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 35, 6174-6177.
18. Zhang, L.; Xia, J.; Li, Q.; Li, X.; Wang, S. Fast Synthesis of Hydrazine and Azo Derivatives by Oxidation of Rare-Earth-Metal-Nitrogen Bonds. *Organometallics* **2011**, *30*, 3, 375-378.
19. Cihaner, A.; Mert, O.; Demir, A. S. A novel electrochromic and fluorescent polythienylpyrrole bearing 1,1 –bipyrrole. *Electrochim. Acta* **2009**, *54*, 4, 1333-1338
20. Zhang, Q.; Mandi, A.; Li, S.; Chen, Y.; Zhang, W.; Tian, X.; Zhang, H.; Li, H.; Zhang, W.; Zhang, S.; Ju, J.; Kurtan, T.; Zhang, C N-N-coupled indolo-sesquiterpene atropo-

- diastereomers from a marine-derived actinomycete. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2012, 27, 5256-5262.
21. Nomura, Y.; Ogawa, K.; Takeuchi, Y.; Tomoda, S. Synthesis of 1,1'-bipiperidines by the direct N,N-coupling of piperidines. *Chem. Lett.* **1978**, 3, 271-272
  22. Kirste, K.; Luetke, W.; Rademacher, P. Synthesis and conformation behavior of 1,1'-biazetidinyl. *Angew. Chem* **1978**, 90, 9, 726-727
  23. Dey, S. K.; Lightner, D. A. 1,1-Bipyrroles: Synthesis and Stereochemistry. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 24, 9395-9397.
  24. Kuroki, M. Oxidation of carbazole. *Yuki Gosei Kagaku Kyokaiishi* **1965**, 23, 5, 447-451.
  25. Rosen, B. R.; Werner, E. W.; O'Brien, A. G.; Baran, P. S. Total Synthesis of Dixiamycin B by Electrochemical Oxidation. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 15, 5571-5574
  26. Robinson, B. Studies on the Fischer indole synthesis. *Chem. Rev.* **1969**, 69, 2, 227-250
  27. Dowle, M. D.; Coates, I. H. Heterocyclic compounds. US 4816470 A, 1989
  28. Zhang, R.; Durkin, J. P.; Windsor, W. T. Azapeptides as inhibitors of the hepatitis C virus NS3 serine protease. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 1005-1008.
  29. Lee, T.-W.; Cherney, M. M.; Huitema, C.; Liu, J.; James, K. E.; Powers, J. C.; Eltis, L. D.; James, M. N. G. Crystal Structures of the Main Peptidase from the SARS Coronavirus Inhibited by a Substrate-like Aza-peptide Epoxide. *J. Mol. Biol.* **2005**, 354, 1137-1151.
  30. Raja, A.; Lebbos, J.; Kirkpatrick, P. Atazanavir sulphate. *Nat. Rev.* **2003**; 2, 857-858.
  31. Mackaness, G. B.; Smith, N. The action of isoniazid (isonicotinic acid hydrazide) on intracellular tubercle bacilli. *Am. Rev. Tubercul.* **1952**, 66, 2, 125-133.

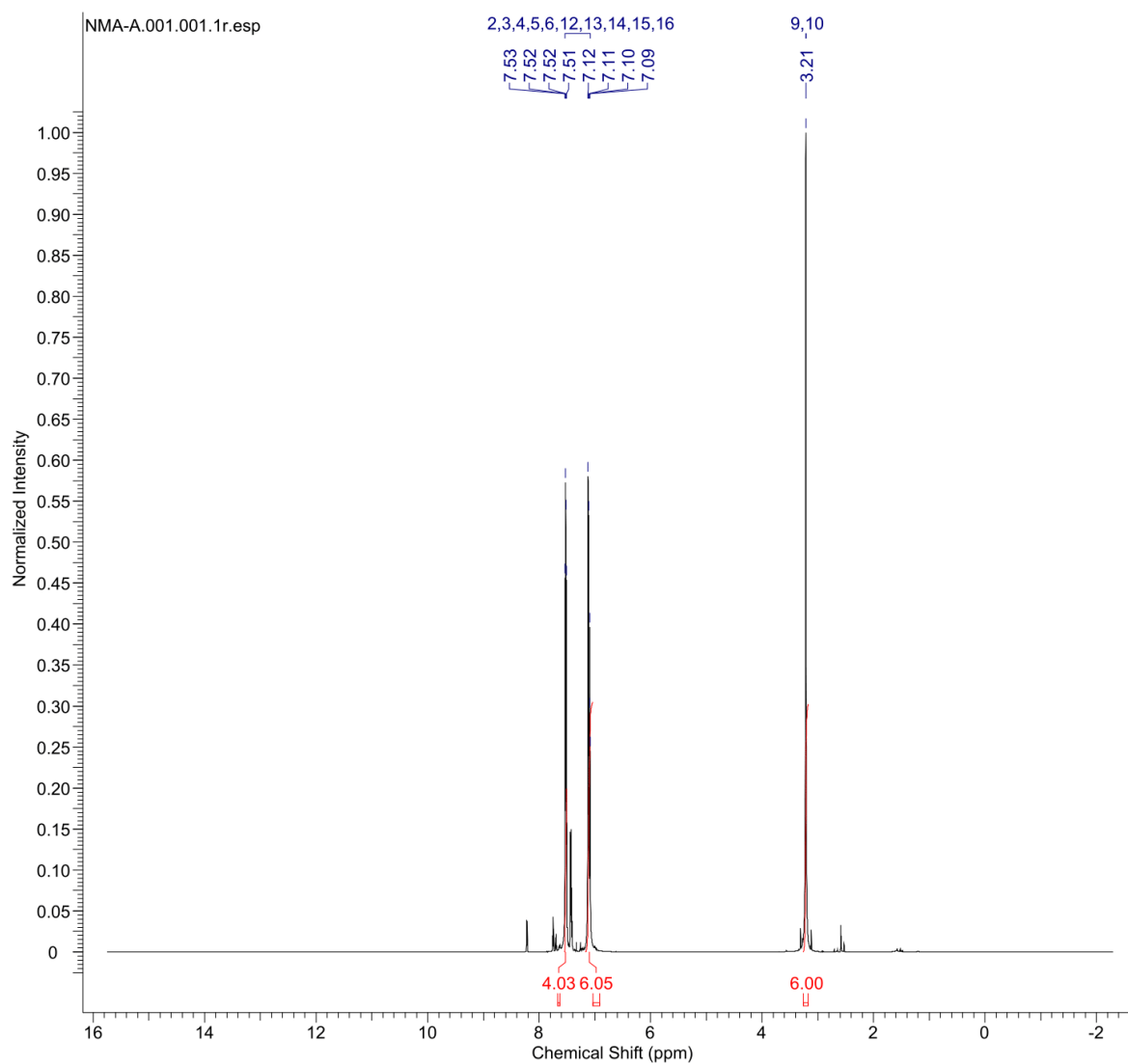
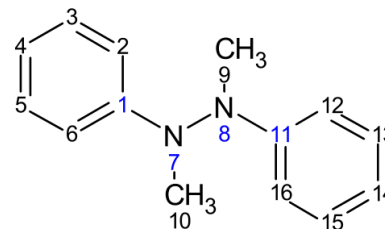
32. Francisco L.-M.; Cecilio, A. Monoaminergic Neurotransmission: The History of the Discovery of Antidepressants from 1950s Until Today. *Curr. Pharm. Des.* **2009**, *15*, 1563-1586.
33. <http://www.sigmaaldrich.com/> viimati alla laetud 26.05.15
34. <http://www.merckmillipore.com/> viimati alla laetud 26.05.15
35. Keller R. N.; Wycoff H.D. Copper(I) Chloride. In *Inorganic Synthesis, Volume 2* (ed Fernelius, W. C.) John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 1946, 1-4.
36. Weinberg, N. L.; Weinberg, H. R. Electrochemical oxidation of organic compounds. *Chem. Rev.* **1968**, *68*, 4, 449–523.



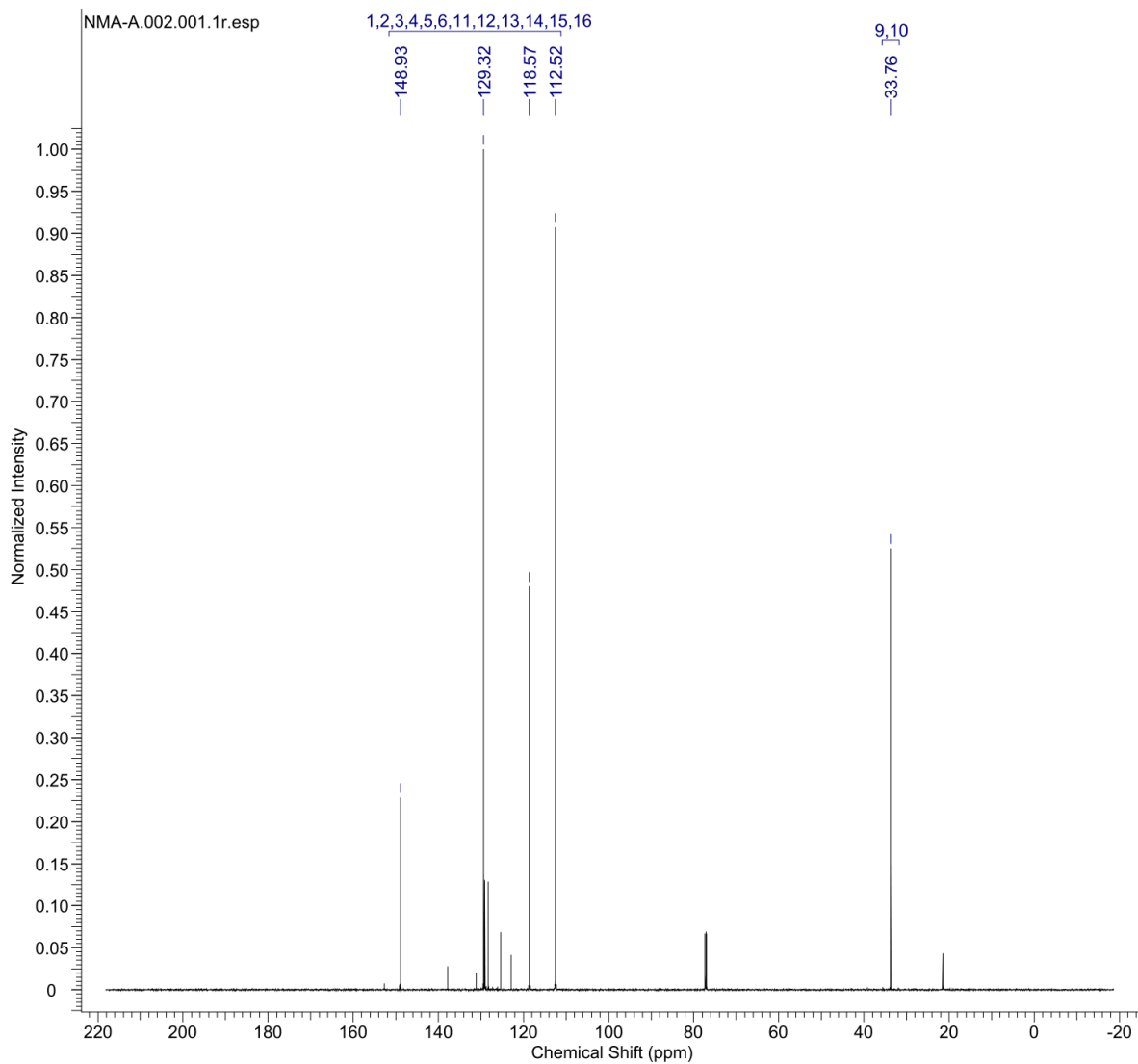
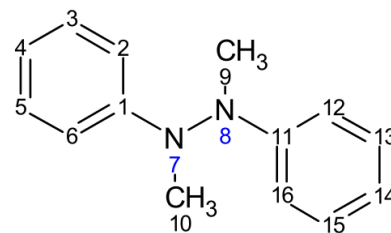
## LISAD

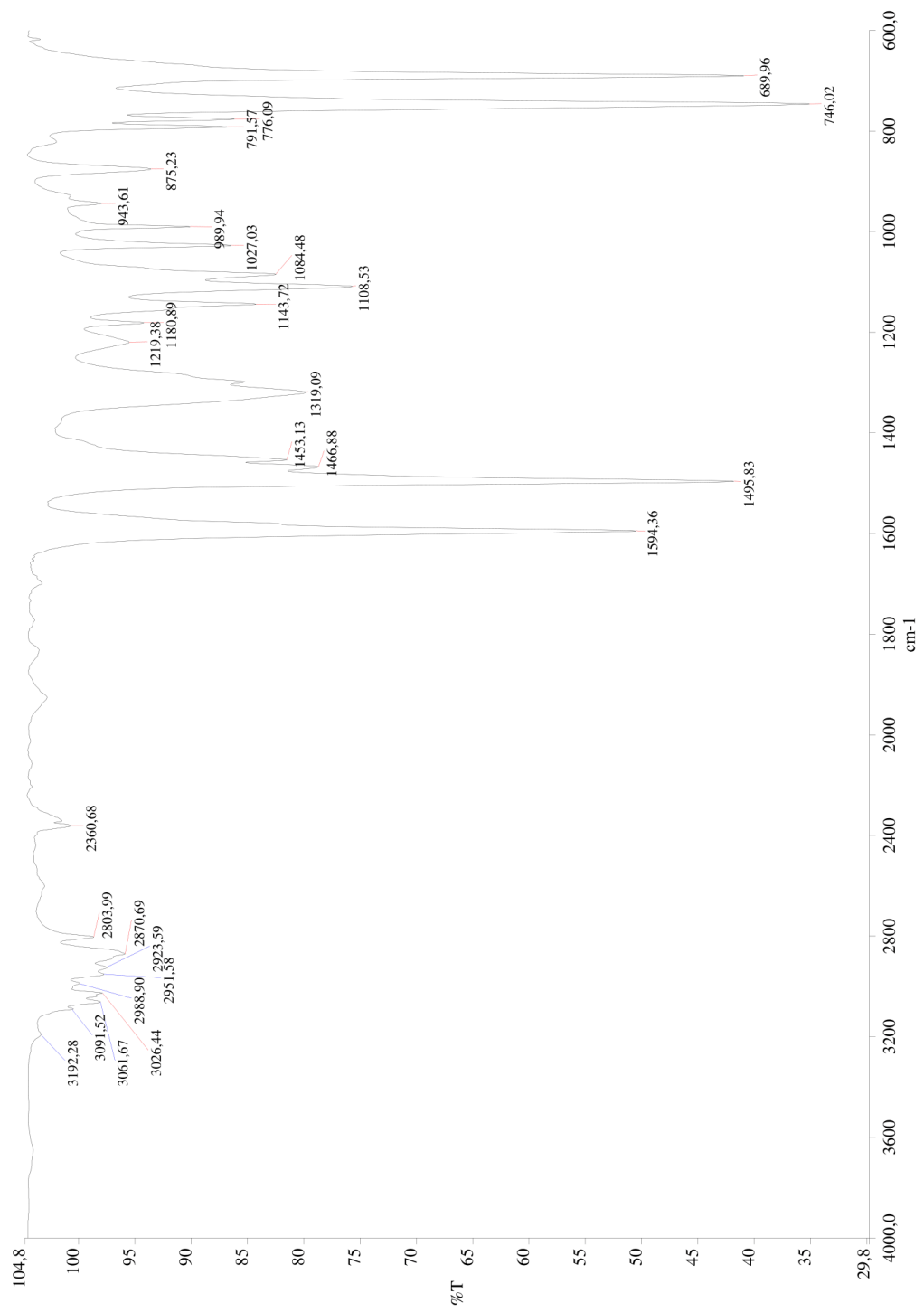
1. 1,2-dimetüül-1,2-difenüülhüdrasiin,  $^1\text{H}$  TMR,  $\text{CDCl}_3$ , 700 MHz
2. 1,2-dimetüül-1,2-difenüülhüdrasiin,  $^{13}\text{C}$  TMR,  $\text{CDCl}_3$ , 176 MHz
3. 1,2-dimetüül-1,2-difenüülhüdrasiin, FTIR
4. Asobenseen, M/Z
5. 5-formüülindool, M/Z

<b>Acquisition Time (sec)</b>	2.5952	<b>Comment</b>	1H 1H zg30 CDCl3 {C:\Spectra\data\Mihkell\nmr} Mihkell 32	
<b>Date</b>	27 May 2015 10:42:56	<b>Date Stamp</b>	27 May 2015 10:42:56	
<b>File Name</b>	C:\Users\Henri\Desktop\ANALUUSID\NMA-A\1\PDATA\11r	<b>Frequency (MHz)</b>	700.08	
<b>Nucleus</b>	1H	<b>Number of Transients</b>	18	
<b>Original Points Count</b>	32768	<b>Owner</b>	nmrsu	
<b>Pulse Sequence</b>	zg30	<b>Receiver Gain</b>	3.56	
<b>Solvent</b>	CHLOROFORM-d	<b>SW(cyclical) (Hz)</b>	12626.26	
<b>Spectrum Type</b>	STANDARD	<b>Spectrum Offset (Hz)</b>	4708.7671	
		<b>Sweep Width (Hz)</b>	12626.21	
		<b>Temperature (degree C)</b>	20.148	

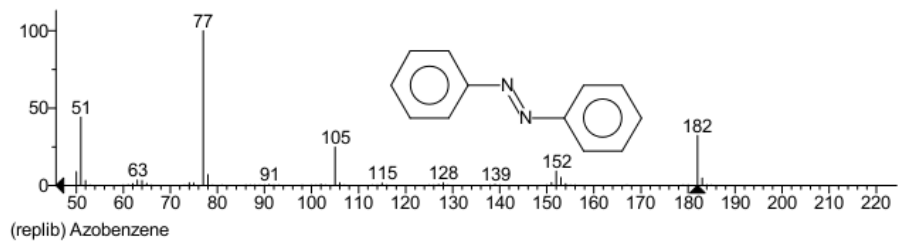
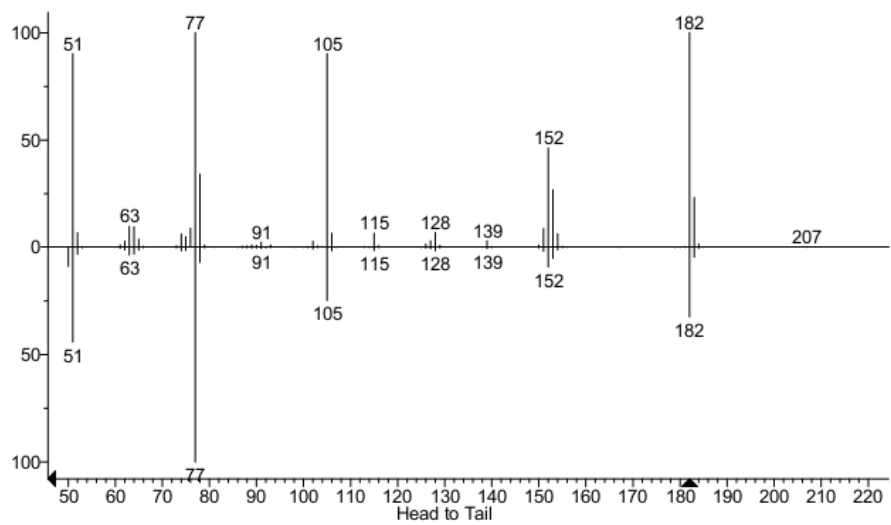
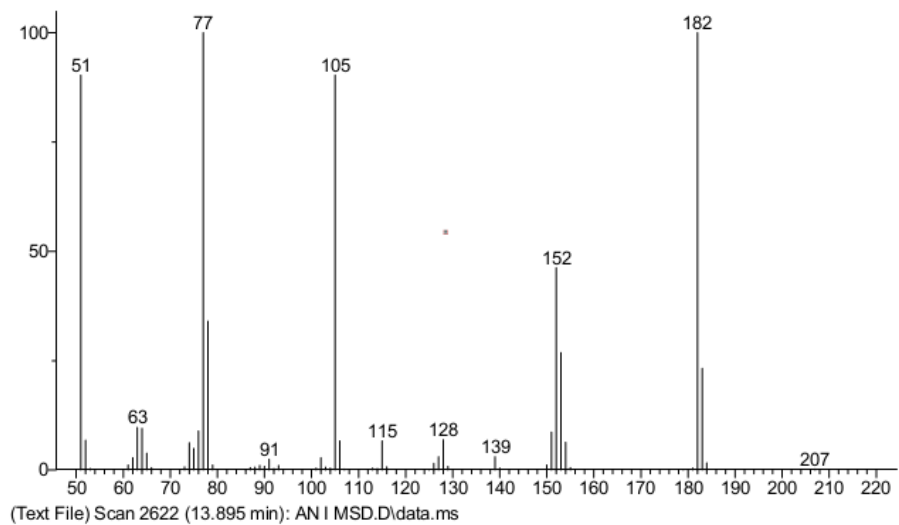


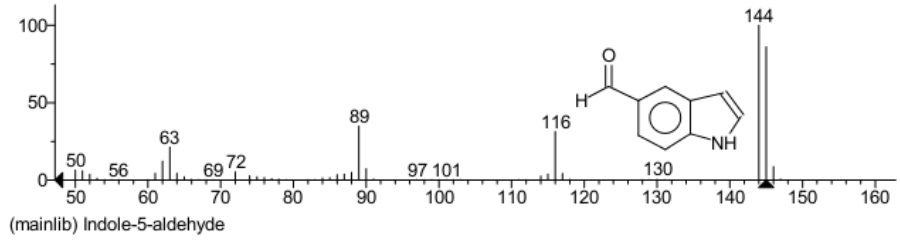
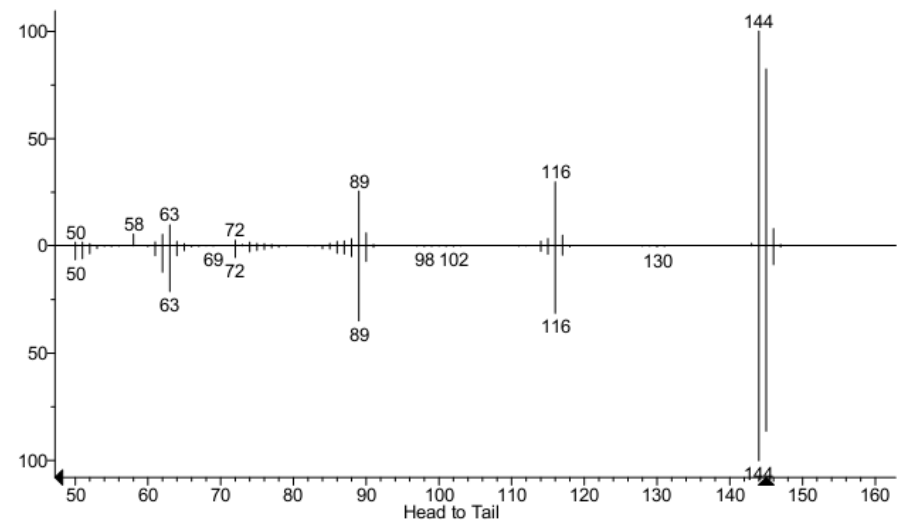
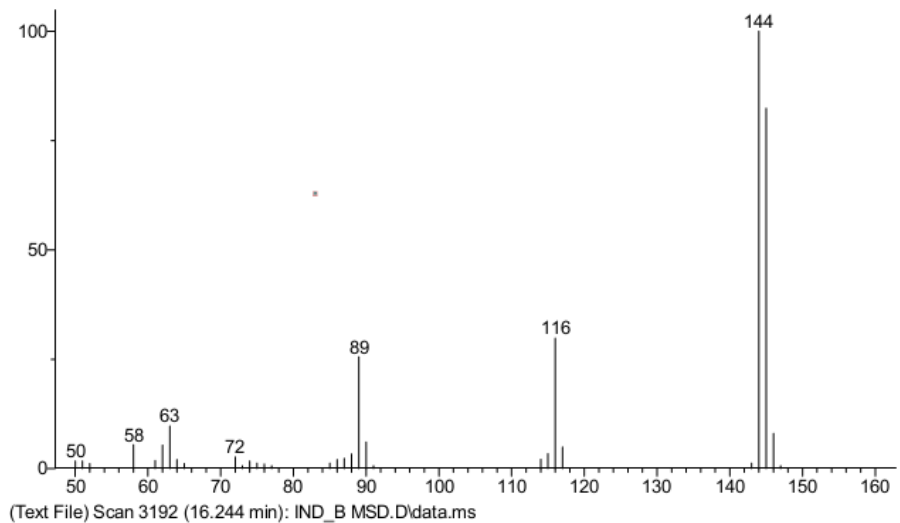
<b>Acquisition Time (sec)</b>	0.7864	<b>Comment</b>	13C C13CPD CDCl3 {C:\Spectra\data\Mihkell\Nmr} Mihkell 32
<b>Date</b>	27 May 2015 10:45:04	<b>Date Stamp</b>	27 May 2015 10:45:04
<b>File Name</b>	C:\Users\Henri\Desktop\ANALUUSID\NMA-A\2\PDATA\111r	<b>Frequency (MHz)</b>	176.04
<b>Nucleus</b>	13C	<b>Number of Transients</b>	33
<b>Original Points Count</b>	32768	<b>Owner</b>	nmr-su
<b>Pulse Sequence</b>	zgpg30	<b>Receiver Gain</b>	2050.00
<b>Solvent</b>	CHLOROFORM-d	<b>SW(cyclical) (Hz)</b>	41666.67
<b>Spectrum Type</b>	STANDARD	<b>Spectrum Offset (Hz)</b>	17552.0977
		<b>Sweep Width (Hz)</b>	41666.35
		<b>Temperature (degree C)</b>	20.152





c:\pel\_data\spectra\henri\_1.002 - atr





## **Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja lõputöö üldsusele kättesaadavaks tegemiseks**

Mina, Henri Annilo,

*(autori nimi)*

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) enda loodud teose  
Amiinide vask(I)-katalüütiline dimerisatsioon,

*(lõputöö pealkiri)*

mille juhendajad on Uno Mäeorg, PhD; Mihkel Ilisson, MSc,

*(juhendaja nimi)*

- 1.1.reprodutseerimiseks säilitamise ja üldsusele kättesaadavaks tegemise eesmärgil, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace-is lisamise eesmärgil kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni;
- 1.2.üldsusele kättesaadavaks tegemiseks Tartu Ülikooli veebikeskkonna kaudu, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace'i kaudu alates **28.05.2017** kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni.
2. olen teadlik, et nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.
3. kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei rikuta teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse seadusest tulenevaid õigusi.

Tartus, **28.05.2015**