

TARTU ÜLIKOOL  
Füüsika-keemiateaduskond  
Orgaanilise- ja bioorgaanilise keemia instituut

**Liina Raus**

**Arüülboorhapete kasutamine  
asendatud hüdrasiinide arüülimisel**

**Magistritöö**

**Juhendajad: dots. Uno Mäeorg  
doktorant Olga Tšubrik**

**TARTU 2004**

## SISUKORD

<b>TÖÖS KASUTATUD LÜHENDID</b> .....	<b>4</b>
<b>1. SISSEJUHATUS</b> .....	<b>6</b>
<b>2. KIRJANDUSE ÜLEVAADE</b> .....	<b>7</b>
2.1. ASENDATUD HÜDRASIINIDE ETAPIVIISILINE SÜNTEES.....	7
2.1.1. Arüül- ja alkoksüfosforüül- kaitsvate rühmade kasutamine.....	8
2.1.2. Alkoksükarbonüül- ja arüülsulfonüül- kaitsvate rühmade kasutamine.....	10
2.1.3. Iminofosforaanidel põhinevad asendatud hüdrasiinide sünteesimeetodid .....	12
2.1.4. Ftaalimiidide kasutamine asendatud hüdrasiinide sünteesis.....	14
2.2. SELEKTIIVNE ARÜÜLASENDATUD AMIINIDE JA HÜDRASIINIDE SÜNTEES .....	16
2.2.1. Arüülasendatud hüdrasiinide sünteesi erimeetodid.....	16
2.2.2. N-arüülimine .....	17
2.2.2.1. Pallaadiumkatalüüs.....	18
2.2.2.2. Vaskkatalüüs .....	22
2.2.2.3. Arüülimine vismutorgaaniliste ühendite abil .....	27
2.2.2.4. Arüülimine arüülboorhapetega.....	30
2.2.2.5. Arüülboorhapete saamine.....	35
<b>3. EKSPERIMENTAALNE OSA</b> .....	<b>37</b>
3.1. APARATUUR JA TÖÖVAHENDID.....	37
3.2. KASUTATUD REAGENTIDE JA LAHUSTITE FÜSIKALISED KONSTANDID .....	38
3.3. REAGENTIDE JA LAHUSTITE PUHASTAMINE .....	39
3.4. SÜNTEESIDE ÜLDSKEEM .....	40
3.5. TRI(3-PÜRIDÜÜL)BISMUTAANI SÜNTEES.....	42
3.6. 3-PÜRIDÜÜLBOORHAPPE SÜNTEES .....	43
3.7. MÕNINGATE ARÜÜLIMISEL KASUTATUD ASENDATUD HÜDRASIINIDE SÜNTEES .....	44
3.7.1. 1,2-di-Boc-hüdrasiini süntees .....	44
3.7.2. 1,2-di-Boc-2-metüülhüdrasiini süntees .....	44
3.7.2.1. 1,1,2-tri-Boc-2-metüülhüdrasiini süntees.....	44
3.7.2.2. 1,2-di-Boc-2-metüülhüdrasiini süntees .....	45
3.8. DIASENDATUD HÜDRASIINIDE ARÜÜLIMINE ARÜÜLBOORHAPETEGA .....	45
3.8.1. 1,2-di-Boc-1-(3-püridüül)hüdrasiini süntees .....	45
3.8.1.1. 1,2-di-Boc-1-(3-püridüül)hüdrasiini süntees trietüülamiini juuresolekul	45
3.8.1.2. 1,2-di-Boc-1-(3-püridüül)hüdrasiini süntees püridiini juuresolekul .....	46
3.8.2. 1,2-di-Boc-1-fenüülhüdrasiini süntees .....	47
3.8.2.1. 1,2-di-Boc-1-fenüülhüdrasiini süntees trietüülamiini juuresolekul .....	47
3.8.2.2. 1,2-di-Boc-1-fenüülhüdrasiini süntees 1,10-fenantroliini juuresolekul .....	47
3.8.2.2. 1,2-di-Boc-1-(3-püridüül)hüdrasiini süntees katalüütilise koguse Cu(OAc) <sub>2</sub> -ga.....	47
3.8.3. 1,2-di-Boc-1-(2-tienüül)hüdrasiini süntees .....	48
3.8.4. 1-Tos-2-Z-hüdrasiini fenüülimine .....	48
3.9. TRIASENDATUD HÜDRASIINIDE ARÜÜLIMINE ARÜÜLBOORHAPETEGA .....	50
3.9.1. 1,2,2-tri-Boc-1-fenüülhüdrasiini süntees .....	50

3.9.2.	<i>1-Boc-1-Tos-2-Z-2-fenüülhüdrasiini süntees</i> .....	50
3.9.3.	<i>1,2-di-Boc-1-Me-2-fenüülhüdrasiini süntees</i> .....	51
3.9.3.1.	<i>1,2-di-Boc-1-Me-2-fenüülhüdrasiini süntees ilma molekulaarsõelteta</i> ....	51
3.9.3.2.	<i>1,2-di-Boc-1-Me-2-fenüülhüdrasiini süntees molekulaarsõelte juuresolekul</i> .....	51
3.9.4.	<i>1,2-di-Boc-1-Me-2-(2-tienüül)hüdrasiini süntees</i> .....	51
3.9.4.1.	<i>1,2-di-Boc-1-Me-2-(2-tienüül)hüdrasiini süntees trietüülamiini juuresolekul</i> .....	51
3.9.4.2.	<i>1,2-di-Boc-1-Me-2-(2-tienüül)hüdrasiini süntees püridiini juuresolekul</i> ..	52
<b>4.</b>	<b>TULEMUSTE ARUTELU</b> .....	<b>53</b>
4.1.	TRI(3-PÜRIDÜÜL)BISMUTAANI JA 3-PÜRIDÜÜLBOORHAPPE SÜNTEES .....	53
4.1.1.	<i>Tri(3-püridiül)bismutaani süntees</i> .....	54
4.1.2.	<i>3-püridiülboorhappe süntees</i> .....	55
4.2.	ASENDATUD HÜDRASIINIDE ARÜÜLIMINE ARÜÜLBOORHAPETEGA .....	55
4.2.1.	<i>1,2-diasendatud hüdrasiinide arüülimine arüülboorhapetega</i> .....	56
4.2.2.	<i>Triasendatud hüdrasiinide arüülimine arüülboorhapetega</i> .....	58
<b>5.</b>	<b>KOKKUVÕTE</b> .....	<b>60</b>
<b>6.</b>	<b>SUMMARY</b> .....	<b>61</b>
<b>7.</b>	<b>TÄNUAVALDUSED</b> .....	<b>62</b>
<b>8.</b>	<b>KASUTATUD KIRJANDUS</b> .....	<b>63</b>
<b>9.</b>	<b>LISAD</b> .....	<b>71</b>

## Töös kasutatud lühendid

Ac	Atsetüül
Ar	Arüül
Boc	<i>Tert</i> -butoksükarbonüül
Bu	Butüül
Bzl	Bensüül
Cbs	4-tsüanofenüülsulfonüül
Cy	Tsükloheksüül
Et	Etüül
Hal	Halogeniid
Me	Metüül
Naft	1-naftüül
Ph	Fenüül
Phth	Ftalüül
Piv	Pivalüül
Pr	Propüül
Py	3-püridüül
Tos	Tosüül ehk 4-metüülfenüülsulfonüül
Troc	2,2,2-trikloroetoksükarbonüül
Z	Bensüüloksükarbonüül
ACN	Atsetonitriil
BuLi	Butüüllitium
DCC	1,3-ditsükloheksüülkarbodiimiid
DMAP	4-dimetüülaminopüridiin
DMF	N,N-dimetüülformamiid
DMSO	Dimetüülsulfoksiid
DO	Dioksaan
EtOAc	Etüülatsetaat
Et <sub>2</sub> O	Etüüleeter
LiHMDS	Liitiumheksametüüldisilasaan
TBAHS	Tetrabutüülammooniumvesiniksulfaat
TEBA	Trietüülbensüülammooniumkloriid
TEMPO	2,2,6,6-tetrametüülpiperidinüüloksü vabaradikaal
TMEDA	Tetrametüületüleendiamiin
TFA	Trifluoroäädikhape
THF	Tetrahüdrofuraan
aq	Vesilahus

lag	Lagunemine
kt	Keemistemperatuur
MS	Molekulaarsõelad
PTC	Faasiülekanne katalüüs
rt	Toatemperatuur
st	Sulamistemperatuur
TLC	Planaarkromatograafia
TMR	Tuumamagnetresonantspektroskoopia
UV	Ultraviolettkiirgus

## 1. SISSEJUHATUS

Hüdrasiini derivaate kasutatakse laialdaselt ravimite, agrokemikaalide ja värvainete tootmisel [1]. Peale selle on asendatud hüdrasiinid tähtsad paljude oluliste ühendite näiteks asoühendite [2], asapeptiidide [3], dendrimeeride [4] ning heterotsüklite [5] sünteesis. Viimasel ajal on huvi uute bioloogiliselt aktiivsete ja tööstuslikult kasulike hüdrasiiniderivaatide väljatöötamise vastu üha kasvanud [6-8].

Paljud huvipakkuvatest hüdrasiini derivaatidest sisaldavad arüül- ja heteroarüülrühmi. N-arüülimiseks on mitmeid võimalusi. Meie uurimisgrupis on hüdrasiine edukalt arüülitud vismuti arüül derivaatidega [9, 10], lähtudes D. H. R. Bartoni [11] ja D. M. T. Chani [12] poolt välja töötatud põhimõtetest. Vismuti arüül derivaate on müügil vähe ning enamasti tuleb neid ise sünteesida. Vismuti heteroarüül derivaatide kohta on kirjanduses vaid paar mittesünteesialast tööd.

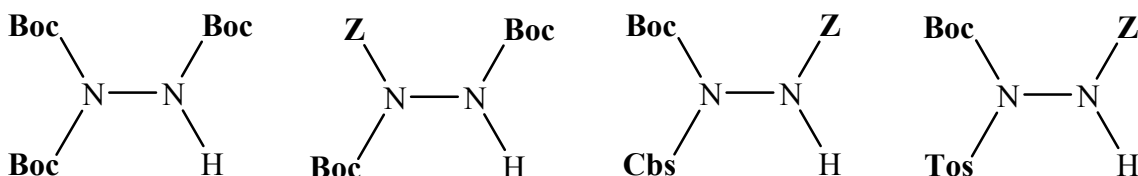
D. M. T. Chan [13] ja P. Y. S. Lam [14] on kirjeldanud huvitavat meetodit N-arüülimiseks arüülboorhapetega. Arüülboorhapped on leidnud laia kasutust orgaanilises sünteesis eelkõige C-C sideme moodustamise reaktsioonides, selle tõttu on väga suur hulk arüül- ning heteroarüülboorhappeid ka kaubanduslikult kättesaadavad [15]. Viimasel ajal on edukalt sünteesitud terve rida heteroarüülboorhappeid, sealhulgas ka 3-püridüülboorhappe [16, 17].

Antud töös uuritigi arüül- ja heteroarüülboorhapete kasutamist arüülhüdrasiinide sünteesil. Kuna asendatud hüdrasiinide selektiivne süntees põhineb kaitserühmade kasutamisel, siis lähtehüdrasiinideks valiti mitmed di- ja triasendatud kaitsvaid rühmi sisaldavad hüdrasiinid.

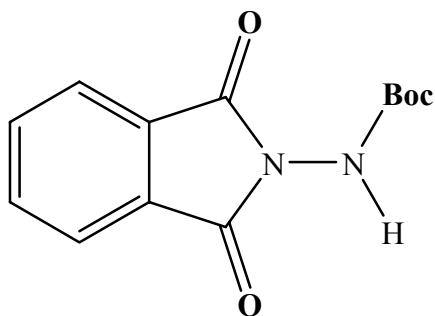
## 2. KIRJANDUSE ÜLEVAADE

### 2.1. Asendatud hüdrasiinide etapiviisiline süntees

Hüdrasiinide otsene alküülimine või arüülimine annab tavaliselt mono-, di- ja triasendatud produktide segu, seetõttu tuleb puhaste asendatud hüdrasiinide saamisel lähtuda mitut ortogonaalset kaitsvat rühma sisaldavast reagentist [1]. Ortogonaalseteks kaitserühmadeks loetakse neid, mida on võimalik ühekaupa selektiivselt eemaldada [18]. Selline hüdrasiini sünteesi reagent sisaldab kolme kaitsvat rühma, ning ühte vaba vesinikuaatomit. Polüasendatud hüdrasiini saame vaheldumisi asendajaid selektiivselt sisse viies ja kaitsvaid rühmi selektiivselt eemaldades. Kaitsvate rühmadena kasutatakse hüdrasiinide sünteesis tavalisi aminorühma kaitsmiseks kasutatavaid rühmi, nagu Boc, Z, Tos, Phth. Joonisel 1 on toodud mitmed hiljuti väljatöötatud kolme kaisvat rühma sisaldavad reagentid.



U. Ragnarsson, U. Mäeorg, L. Grehn [19-24]

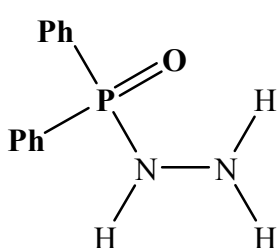


B. Jamart-Gregorie jt. [ 25-29]

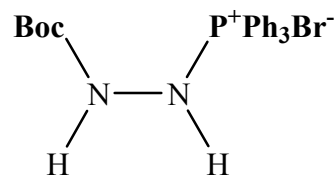
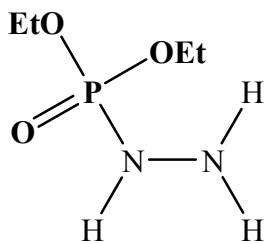
**Joonis 1 . Kolme kaitsvat rühma sisaldavad hüdrasiinide sünteesi reagentid**

Kuna kaitsvate rühmade sisseviimine ja eemaldamine on aeganõudev ning kulub palju reagente, siis pakub huvi ka vähema arvu kaitserühmadega reagenti väljatöötamine.

Seejuures peaks säilima reagenti selektiivsus mitmesugustes reaktsioonides. Mõned sellised reagentid on näidatud joonisel 2.



A. Zwierzak [30-32]



O. Tšubrik, U. Mäeorg [33]

## Joonis 2. Ühte ja kahte kaitsvat rühma sisaldavad hüdrasiinide sünteesi reagentid

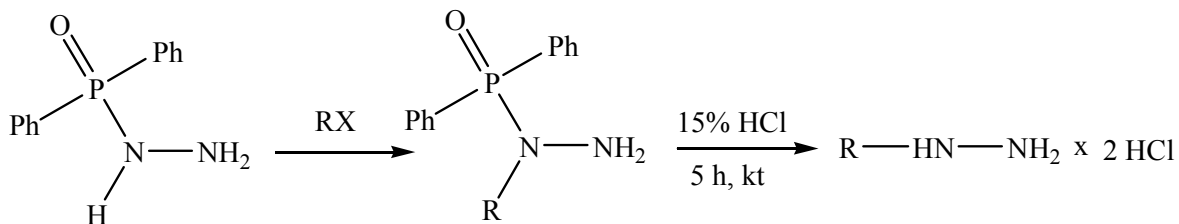
Kaitsval rühmal on tihti veel ka teine ülesanne, nimelt tõstavad mitmed sellised rühmad nagu fosforüül, fosfinüül, sulfonüül jt. nendega seotud lämmastiku juures oleva vesiniku happelisust. Sellise asendatud hüdrasiini deprotoneerimisel tekivad anioon on elektrofiilide suhtes suurema reaktsioonivõimega kui neutraalne substraat. Seetõttu on uuritud mitmete kahte ja kolme kaitsvat rühma sisaldavate hüdrasiini derivaatide happelisust [34].

Järgnevatel peatükkides 2.1.1.-2.1.4. on antud ülevaade ülaltoodud reagentide sünteesist ja kasutamisest asendatud hüdrasiinide selektiivses sünteesis.

### 2.1.1. Arüül- ja alkoksüfosforüül- kaitsvate rühmade kasutamine

A. Zwierzak töötas välja sünteesimeetodid mono- ja dialküülhüdrasiinide saamiseks [30-32]. Esimesel juhul [30] kasutati monoasendatud hüdrasiinide saamiseks reagenti, mis sisaldab difenüülfosfiinorühma (skeem 1). Alküülimine erinevate halogeniididega toimus tahke-vedelik PTC tingimustes üsna heade saagistega (42-96%). Ka kaitsva rühma eemaldamise saagised olid head (82-99%).

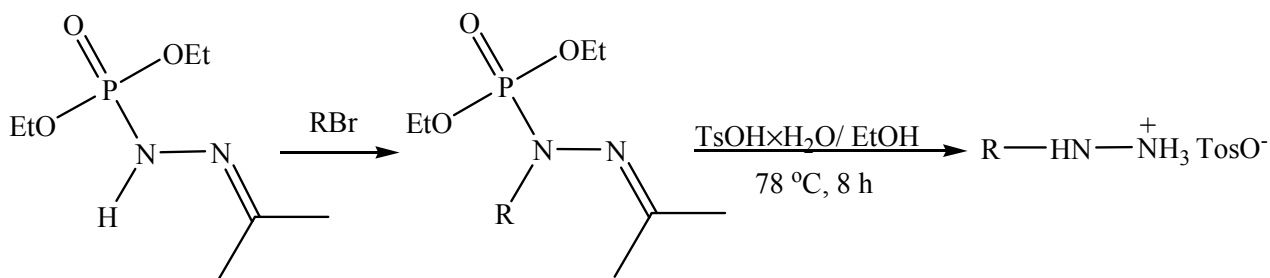




R = Me, Et, Pr, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, *iso*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, *sec*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, CH<sub>2</sub>=CH-CH<sub>2</sub>,  
CH≡C-CH<sub>2</sub>, Bzl.

**Skeem 1.**

Teisel juhul [31] kasutati kaitsvate rühmadena dietoksüfosforüül- ja 2-propüülideenrühma (skeem 2.).

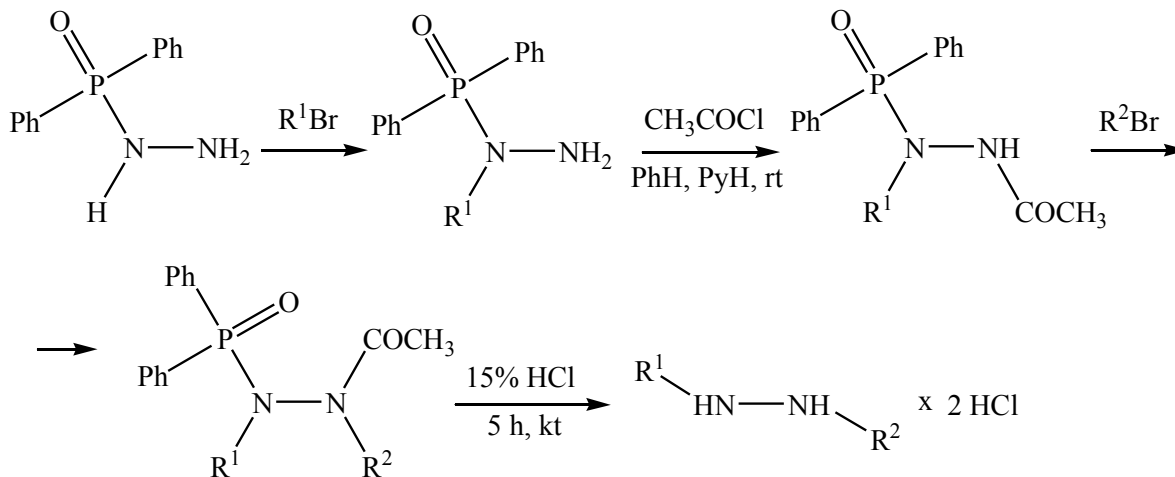


R = Et, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, *iso*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, CH<sub>2</sub>=CH-CH<sub>2</sub>, Ph(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, Bzl.

**Skeem 2.**

Selle meetodi eeliseks on N-(dietoksüfosforüül)hüdrasooni odavus võrreldes difenüülfosfiinhappe hüdrasiidiga, kuid siin õnnestus alküülimiseks kasutada vaid primaarseid alküülhalogeniide. Hüdrasiinid saadi *p*-tolueensulfonaatide kujul saagistega 47-77%.

A. Zwierzak sünteesis ka N,N'-dialküülhüdrasiine [32]. Nagu monoasendatud hüdrasiinide saamisel, oli siingi lähteaineks difenüülfosfiinhüdrasiid. Esimene alküülrühm viidi sisse juba tuntud võtetega, teise lämmastiku alküülimiseks tuli see aga eelnevalt atsüülida (skeem 3). Atsetüülrühma sisseviimine toimus heade saagistega (78-85%). Sellele järgnev teine alküülimine toimus vedelik-vedelik PTC tingimustes saagistega 67-88%. Kaitsvad rühmad eemaldati korruga ning selle etapi saagised olid 77-99%.



$\text{R}^1 = \text{Et, Bzl, CH}_2=\text{CH-CH}_2,$

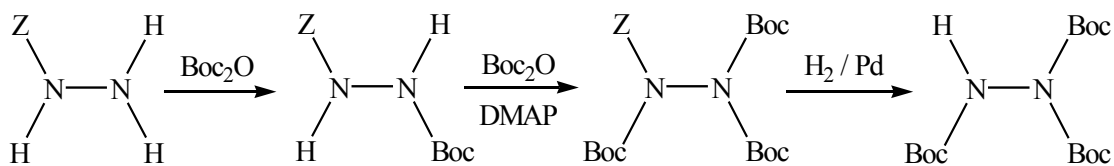
$\text{R}^2 = \text{Me, Pr, Bu.}$

**Skeem 3.**

### 2.1.2. Alkoksükarbonüül- ja arüülsulfonüül- kaitsvate rühmade kasutamine

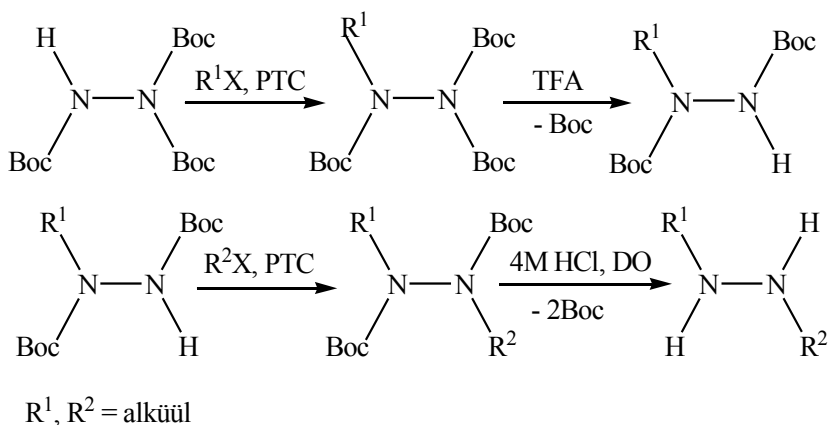
U. Mäeorg, U. Ragnarsson jt. töötasid välja mitmed kolme ortogonaalset kaitsvat rühma sisaldavad reagentid kolme ja nelja erineva asendajaga hüdrasiinide saamiseks. Kõigepealt sünteesitakse kaitsvaid rühmi sisaldav reagent ning seejärel toimub järjestikku vaheldumisi asendaja sisseviimine ja kaitsva rühma eemaldamine. Kõik etapid kulgevad kõrge selektiivsuse ja väga heade saagistega.

Esimesena sünteesiti kolme kaitsvat rühma sisaldav reagent - 1,1,2-tris(*tert*-butoksükarbonüül)hüdrasiin (skeem 4.) [19].



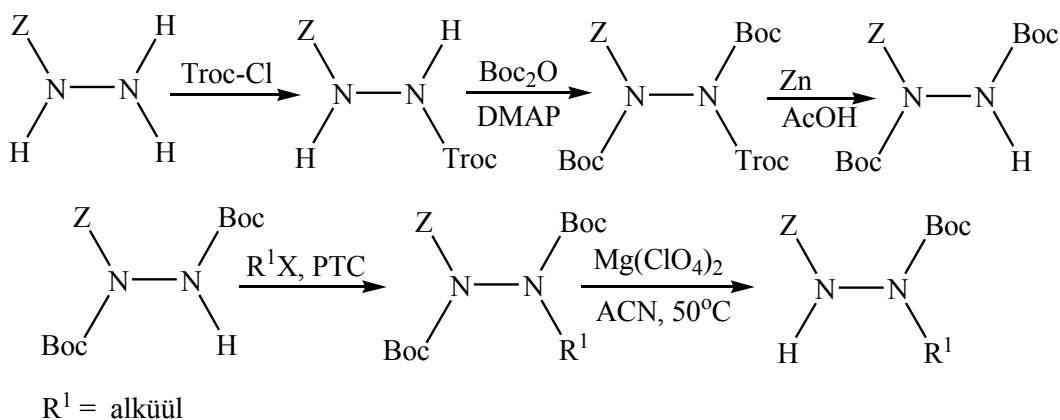
**Skeem 4.**

Seejärel viidi asendajad sisse kaitstud hüdrasiini alküülimisel ja järgneval alküülitud hüdrasiini atsüülimisel. Kuna üks Boc-rühm on teistest erinev, saab selle selektiivselt trifluoroäädikhappega eemaldada. Ülejäänud kaks Boc-rühma on ekvivalentsed ning neid saab eemaldada vaid korraga (skeem 5.). Kõik etapid kulgevad kõrgete saagistega.



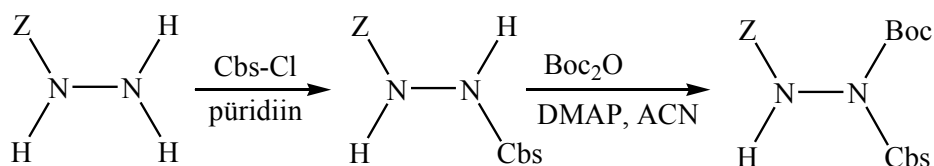
**Skeem 5.**

Järgmisena töötati välja reagent 1,2-bis(*tert*-butoksükarbonüül)-1-bensüüloksükarbonüülhüdrasiin (skeem 6.) [20,21]. Sellega saab hüdrasiini molekuli sisse viia neli erinevat asendajat (kaks alküül ja kaks atsüül), sest kõik kolm kaitsvat rühma on erinevad ja neid saab selektiivselt eemaldada. Esimese Boc-rühma eemaldamiseks kasutati siin esmakordselt  $Mg(ClO_4)_2$ , mis osutus väga efektiivseks.



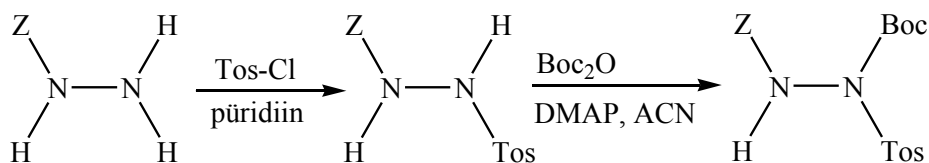
**Skeem 6.**

U. Ragnarsson jt. sünteesisid veel kaks kolme erinevat kaitsvat rühma sisaldavat reagenti [22], mille abil on võimalik saada kuni nelja erineva asendajaga hüdrasiine. Esimene neist sisaldab lisaks Boc- ja Z-rühmale ka Cbs-rühma (skeem 7.)



**Skeem 7.**

Teine sünteesitud reagent (skeem 8.), mis on eelmisega analoogiline, sisaldab Tos-rühma [23]. Selle reagenti eeliseks eelmise ees on odavama lähteaine tosüülkloriidi kasutamine.

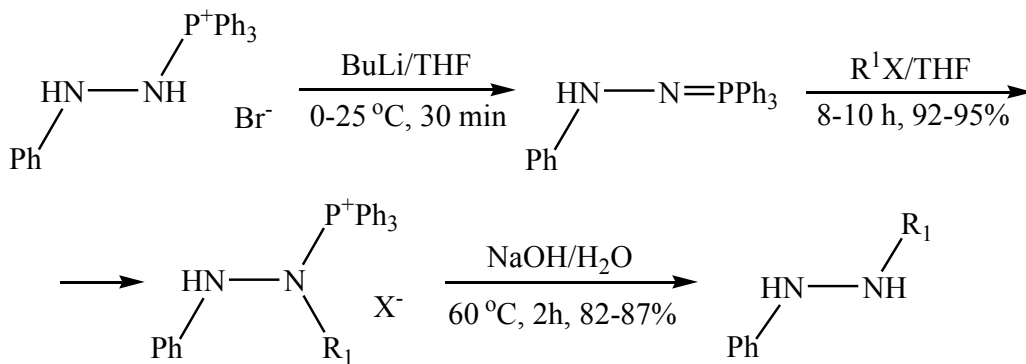


**Skeem 8.**

### **2.1.3. Iminofosforaanidel põhinevad asendatud hüdrasiinide sünteesimeetodid**

Iminotrifenuülfosforaanideks ehk trifenuülfosfiinimiinideks nimetatakse ühendeid üldvalemiga  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{N-R}$ . Lämmastikuaatomil on siin negatiivne osalaeng, mistõttu sellised molekulid on võimelised reageerima erinevate elektrofiilidega, näiteks alküülhalogeniididega [35].

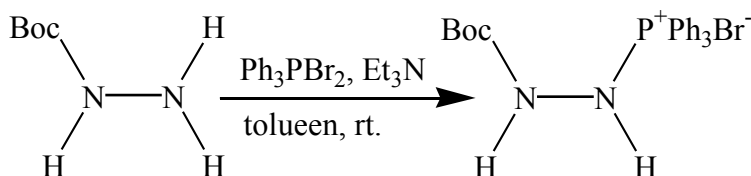
J. Barluenga töötas välja efektiivse meetodi alküülfenuülhüdrasiinide sünteesiks fenüülhüdrasiinist, kasutades kaitsva rühmana trifenuülfosfooniumrühma (skeem 9.)[36].



R<sup>1</sup> = alküül

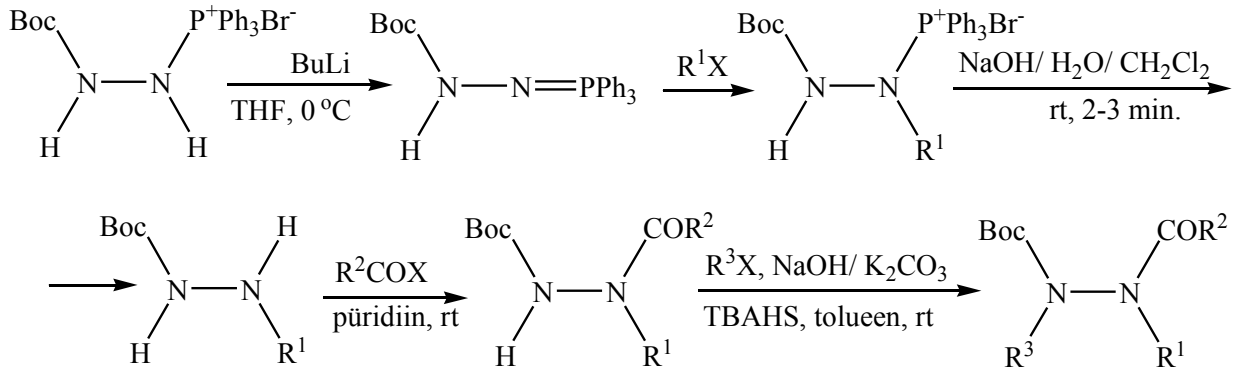
**Skeem 9.**

O. Tšubrik ja U. Mäeorg kasutasid tri- ja tetraasendatud hüdrasiinide saamisel N-H sidemete kaitseks erinevate N-aatomite juures trifenüülfosfooniumrühma ja *tert*-butoksükarbonüülrühma (skeem 10.) [33]. Siin saadi lähtereagent, erinevalt eelnevatest meetoditest ühe etapiga ja seda saagisega 87%.



**Skeem 10.**

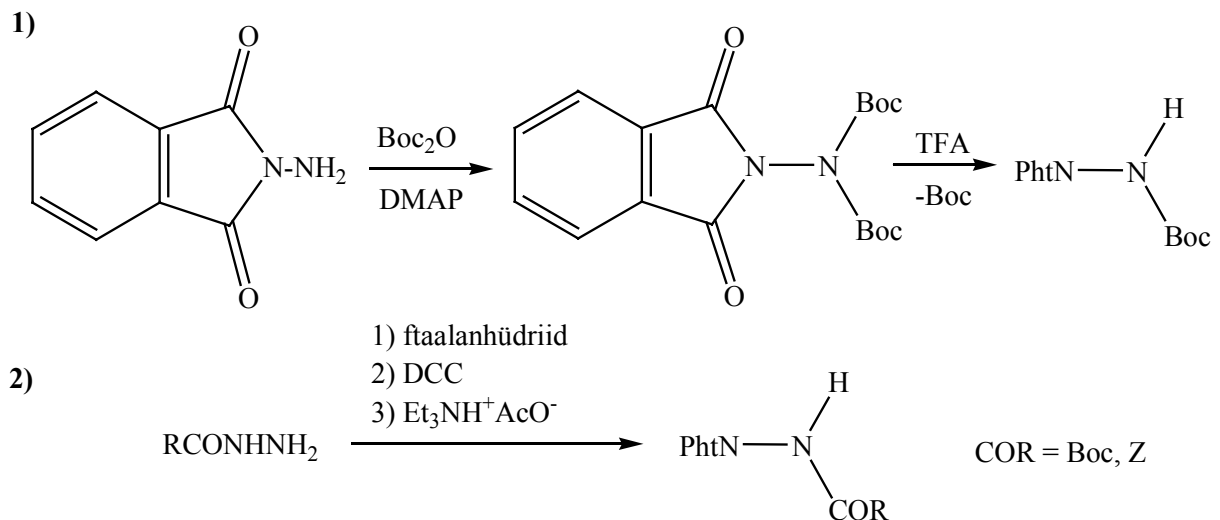
Järgnev alküülimine viidi läbi ühepoti sünteesina. Vastavate alküülitud fosfooniumsoolade moodustumine toimus selektiivselt saagistega 62-76%. Fosfinimiin reageerib vaid primaarsete alküülhalogeniididega (R<sup>1</sup> = Me, Bzl, 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *n*-Bu, propargüül, etoksükarbonüülmetüül, allüül). Trifenüülfosfoonium-rühma eemaldamiseks kasutati siin uut faasiülekanne katalüüsil põhinevat meetodit, mis on varem kasutatuga võrreldes tunduvalt kiirem (skeem 11.). Järgnev atsüülimine ja alküülimine teostati juba varem väljatöötatud tingimuste järgi.



**Skeem 11.**

#### 2.1.4. Ftaalimiidide kasutamine asendatud hüdrasiinide sünteesil.

B. Jamart-Grégorie jt. lähtusid 1,1-diasendatud hüdrasiinide sünteesil N-alkoksükarbonüülamiinoftaalimiididest [25-28]. Viimaseid saab valmistada kahel viisil (skeem 12.) - N-amiinoftaalimiidi otsesel atsüülimisel [25, 26], või ftaalanhüdrüidi ja vastava monoatsüülhüdrasiini vahelisel reaktsioonil [26].

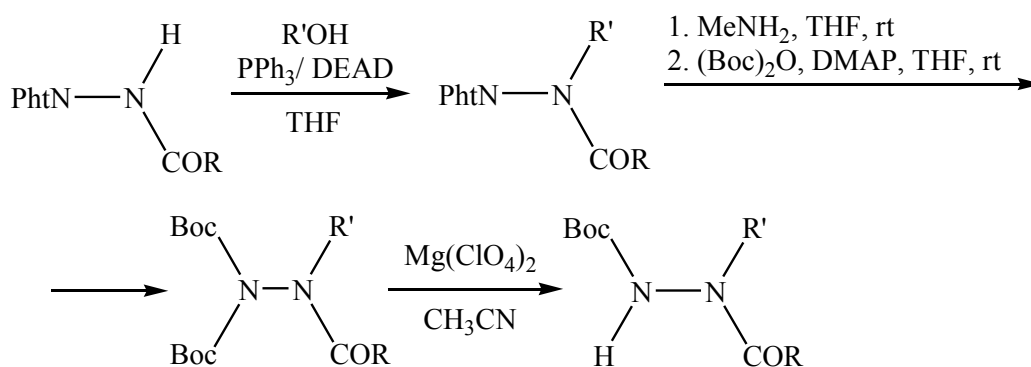


**Skeem 12.**

Esimesel meetodil saadi kahe Boc rühmaga derivaat, seetõttu kujunes reaktsioon kaheetapiliseks. Samuti ei õnnestunud sellisel teel sisse viia bensüüloksükarbonüülrühma. Hiljem välja töötatud teine meetod on odavam ja annab üldiselt kõrgemaid saagiseid.

Järgnevalt alküülitati saadud N-alkoksükarbonüülaminoftalimiidide Mitsunobu reaktsiooni tingimustel kõrgete saagistega (67-97%) [27]. Ftaloüülühma eemaldamine toimus metüülhüdrasiini toimel enamasti heade saagistega (40-94%).

Sama teadlastegrupp töötas välja ka meetodi N-aminoftalimiidide muutmiseks vastavateks N-amino-di-*tert*-butüülimidokarbonaatideks (skeem 13.)[29]. Reaktsioon teostati ühepoti sünteesina ja kõigi etappide saagised olid väga head (75-98%).



R = Me, Ph, *t*-BuO, OCH<sub>2</sub>Ph  
 R' = Me, CH<sub>2</sub>Ph, CH(CH<sub>3</sub>)COOEt

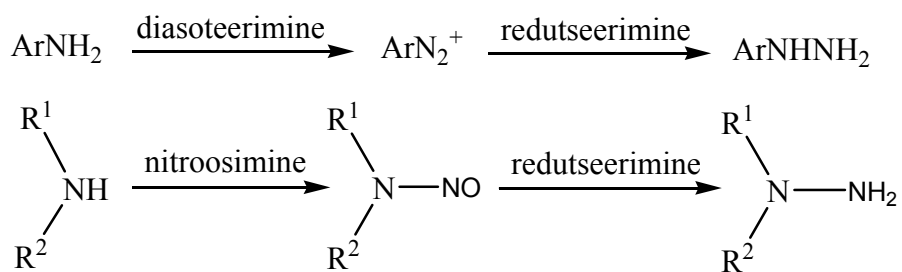
**Skeem 13.**

Saadud N-amino-di-*tert*-butüülimidokarbonaati saab kasutada nelja erineva asendajaga hüdrasiini sünteesiks. Siin on kasutatud ka uut meetodit ftaloüülühma eemaldamiseks. Varasemates töodes [25-28] kasutati selleks kantserogeenset ja ohtlikku ainet - metüülhüdrasiini, nüüd kasutati selleks aga metüülamiini.

## 2.2. Selektiivne arüülasendatud amiinide ja hüdrasiinide süntees

### 2.2.1. Arüülasendatud hüdrasiinide sünteesi erimeetodid

Esimesed hüdrasiini derivaadid sünteesis 19. sajandi lõpus E. Fischer, juba enne kui oli tuntud vaba hüdrasiin [1]. Monoasendatud ja 1,1-diasendatud arüülhüdrasiine sünteesiti lähtudes aromaatsetest amiinidest nagu on toodud skeemil 14.

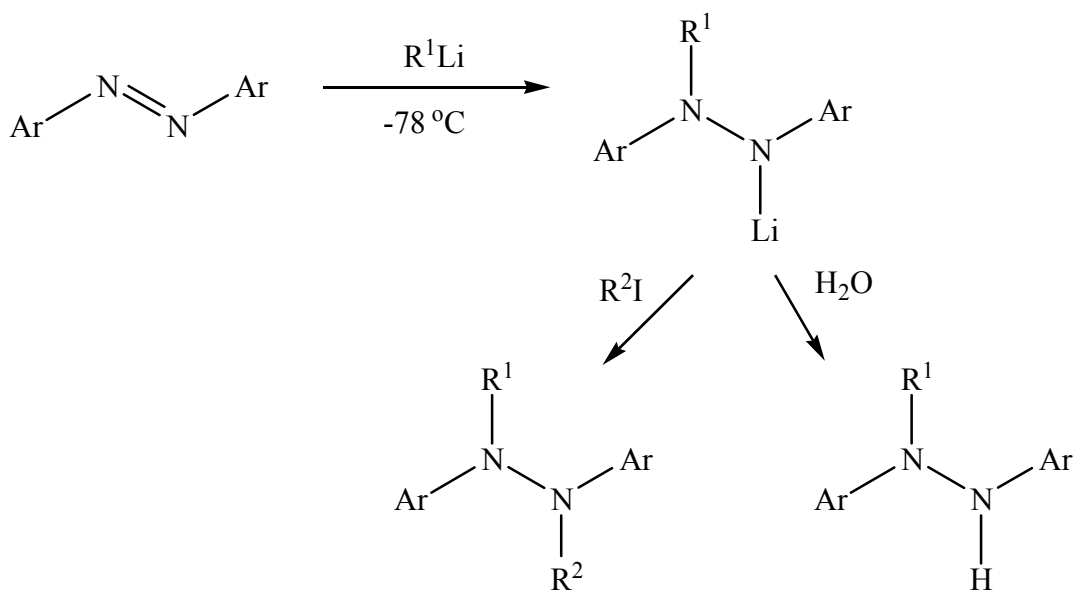


Skeem 14.

E. Fischer sünteesis ka 1-fenüül-2-alküülhüdrasiini, lähtudes fenüülhüdrasiinist, ning kasutades kaitserühmadena bensüülrühmi.

A. Katritzky jt. lähtusid tri- või tetraasendatud hüdrasiinide sünteesil diarüülasoühenditest [37] (skeem 15). Kasutati sümmetriliselt asendatud diasoühendit, sest teisiti ei oleks reaktsioon selektiivne. Saagised olid enamasti kõrged.





**Ar** = Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **R**<sup>1</sup> = Bu, sec-Bu, Ph; **R**<sup>2</sup> = Bu, Et, Me

**Skeem 15.**

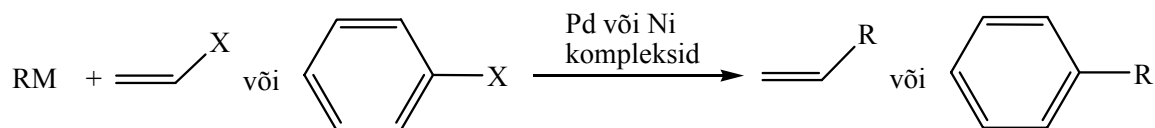
Sama teadlastegrupp sünteesis hiljem triasendatud hüdrasiine lähtudes difenüülhüdrasiinist [38]. Analoogiliselt eelnevaga saadi kahte ühesugust arüülasendajat sisaldav triasendatud hüdrasiin.

### 2.2.2. N-arüülimine

Varasemad protseduurid arüülamiinide saamiseks sisaldavad nitreerimist ning sellele järgnevat redutseerimist või siis nukleofilset aromaatsset asendust [39]. Amiinide arüülimise vanim meetod Ullmanni arüülimine põhineb reaktsioonil arüülhalogeniididega katalüütilise koguse vasesoolade juuresolekul. See reaktsioon nõuab väga kõrgeid temperatuure ning ei ole eriti selektiivne [40, 41]. Alates 1990-ndatest on N-arüülimine muutunud väga huvipakkuvaks valdkonnaks orgaanilises sünteesis ning välja on töötatud palju meetodeid amiinide ning teiste NH-ühendite arüülimiseks. Kaheks peamiseks suunaks sellel alal on pallaadiumkatalüüs ning vaskkatalüüs.

### 2.2.2.1 Pallaadiumkatalüüs

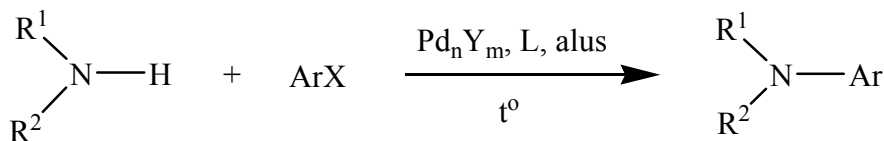
Pd- ja ka Ni-katalüüsi on varasemalt kasutatud eelkõige uute C-C sidemete moodustamiseks [42] nagu on toodud skeemil 16.



M= Mg, Al, Zr, Sn, B; X= Cl, Br, I, OSO<sub>2</sub>R'

**Skeem 16.**

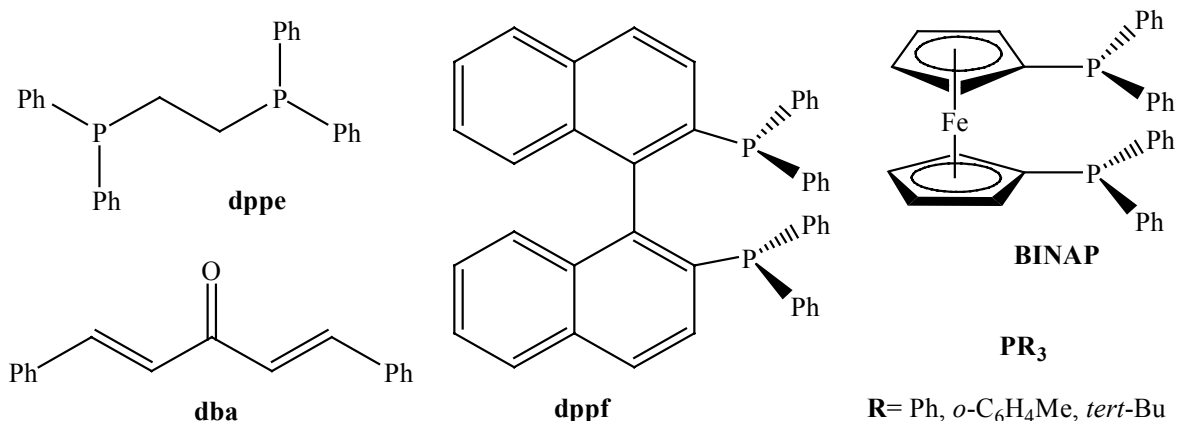
J. F. Hartwig'i ja S. L. Buchwald'i põhjanevad uurimised [40,43] tegid pallaadiumkatalüüsi üheks tähtsamaks suunaks amiinide aga ka teiste NH- ja OH-ühendite arüülimises. Pd-katalüüs põhineb pallaadiumi võimel moodustada mitmesuguseid kompleksühendeid, millel on ülivõimas katalüütiline toime [42]. Arüülivaks agendiks on enamasti arüülhalogeniid, aga vahel ka arüültriflaat (skeem 17).



**Skeem 17.**

Tihti kasutatakse pallaadiumsoola või –kompleksühendi Pd<sub>n</sub>Y<sub>m</sub> ja ligandi L segu, millest vahetult enne arüülimist tekib uus väga kõrge reaktsioonivõimega Pd-ligand kovalentset sidet sisaldav kompleksühend. Esialgseks soolaks või kompleksiks on tihti PdCl<sub>2</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub> või [Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>], kuid sageli kasutatakse ka valmis kompleksühendeid nagu Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>, [Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>] ilma täiendava ligandita. Enamus ligande on fosfaani derivaadid, kus koordinatiivne side tekib tänu fosfori jagamata elektronpaarile. Fosforiga seotud rühm määrab fosfori elektronegatiivsuse ning kättesaadavuse kompleksi

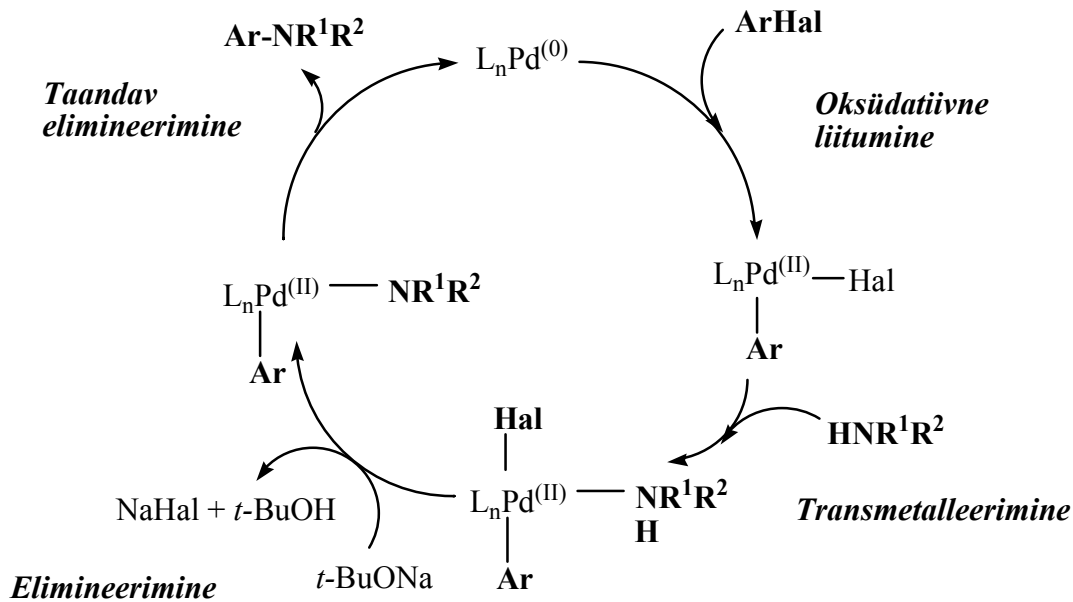
moodustamiseks. Üldiselt on ligandi omadustel ja steerikal väga suur tähtsus. Mõned olulisemad ligandid on toodud järgneval joonisel.



**Joonis 3.**

Pallaadiumkatalüüsi eripäraks on lisaks kasutatavate ligandide mitmekesisusele veel ka mitmete teiste reaktsiooni mõjutavate parameetrite olemasolu. Enamikel juhtudel nõuab pallaadiumkatalüüs hoolikat tingimuste optimeerimist, et leida antud substraadile sobivad parameetrid. Sõltuvalt substraadist kasutatakse väga erineva tugevusega aluseid: Me<sub>3</sub>CONa, LiHMDS, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Rb<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaH. Lahusti polaarsus muutub samuti laias vahemikus – selleks võib olla vähepolaarne toluen või polaarsed DMF ning DMSO. Enamasti teostatakse arüülimist lahusti keemistemperatuuril, ning reaktsioonide ajad varieeruvad mõnest tunnist mitme päevani.

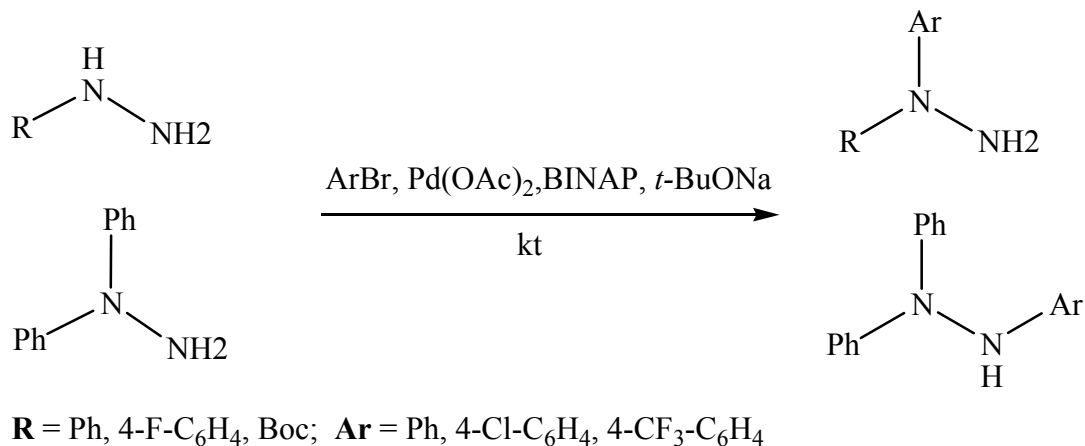
Pallaadiumkatalüüsi mehhanismi on põhjalikult uuritud. Amiinide arüülimise mehhanismi seletav katalüütiline tsükkel on toodud joonisel 4 [44].



**Joonis 4. Amiinide arüülimise katalüütiline tsükkel** (aluseks on siin  $t-BuONa$ ).

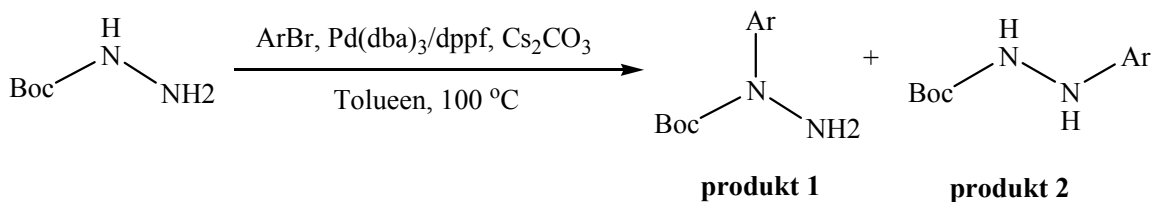
Kuna tihti on limiteerivaks etapiks oksüdatiivne liitumine, ning selle kiirus sõltub ligandi elektrodoorsusest, siis enamast on reaktsioonitingimuste optimeerimisel esmase tähtsusega just õige ligandi leidmine. Näiteks töötati madala reaktsioonivõimega arüülkloriidide jaoks välja ligandid, mille abil toimub sekundaarsete amiinide arüülimine isegi toatemperatuuril [44].

S. L. Buchwald jt. kasutasid Pd-katalüüsi ka hüdrasiinide ja hüdrasoonide arüülimisel [45,46]. Bensofenooni hüdrasooni  $Ph_2C=NNH_2$  arüüliti edukalt erinevate  $p$ - ja  $m$ - asendatud arüülbromiididega. Katalüsaatorina kasutati  $Pd(OAc)_2/BINAP$  süsteemi ning reaktsioon kulges kuumutamisel 80-100 °C juures toluenis,  $t-BuONa$  või  $Cs_2CO_3$  juuresolekul. Hüdrasiinide arüülimisel [46] arüülbromiididega (skeem 18.) kasutati lahustina tolueni või diisopropüülamiini. Reaktsiooniaeg sõltus substraadist (1-18 h) ning ka saagised varieerusid laiades piirides (24-95%).



**Skeem 18.**

R. T. Skerlj jt. uurisid *tert*-butüülkarbasaadi reaktsiooni arüülbromiididega [47]. Esiialgsel katsel, kasutades Pd(OAc)<sub>2</sub>/BINAP katalüütilist süsteemi, said nad mono- ja diarüülitud produktide regioisomeeride segu. Tingimuste optimeerimisel (skeem 19) õnnestus selektiivselt ja enamasti hea saagisega saada üks isomeer. Sealjuures *p*-asendatud arüülbromiidid andsid produkti 1, kui aga asendaja oli lisaks veel ka *o*-asendis saadi produkt 2.



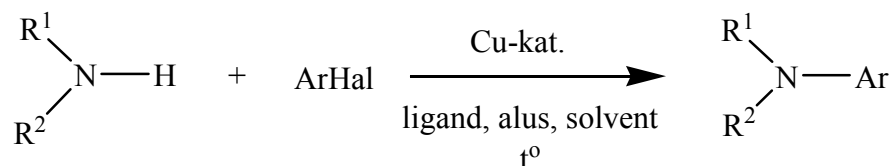
**Skeem 19.**

J. B. Arterburn jt. uurisid hüdrasiinide Ph<sub>2</sub>CNNH<sub>2</sub>, BocNHNH<sub>2</sub> ja BocNHNHBoc reaktsioone asendatud 2-halopüridiinidega [48]. Reaktsioonitingimused olid üldjoontes samad, mida hüdrasiinide arüülimisel kasutas S. L. Buchwald (skeem 18.). Esimese substraadi puhul töötas paremini katalüütiline süsteem Pd(OAc)<sub>2</sub>/BINAP, ülejäänute korral Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/dppf. Reaktsioone BocNHNH<sub>2</sub>-ga ei õnnestunud optimeerida, teistel juhtudel varieerusid saagised 42-95%-ni.

Hoolimata suurtest edusammudest pallaadiumkatalüüsi alal, on sellel siiski mõningad puudused. Probleemaatiliseks on osutunud NH ja OH rühmi sisaldavate arüülhalogeniidide kasutamine arüülimisel. Pallaadiumkatalüüs on ka üsna tundlik õhuhapniku ja niiskuse suhtes ning kasutatavad ligandid on suhteliselt kallid ja substraadispetsiifilised [49]. Seetõttu on otsitud ka teisi võimalusi arüülimiseks, milledest tähtsamad on toodud järgnevas peatükis.

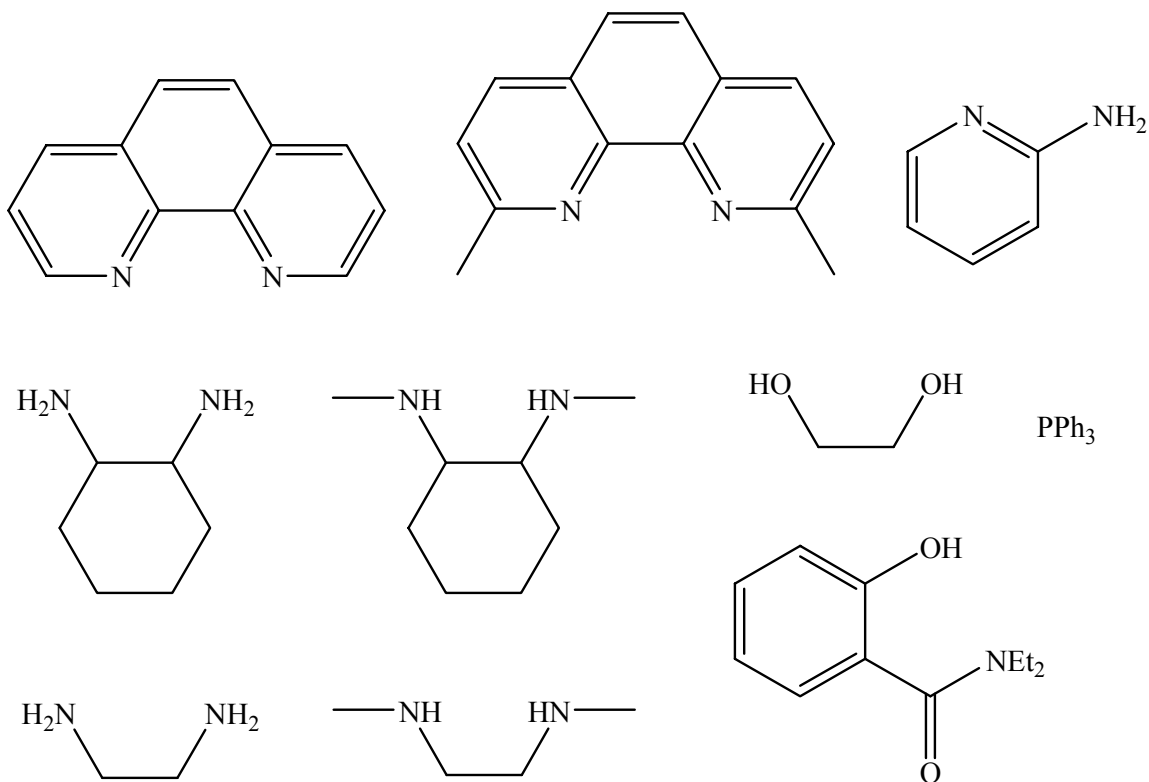
### 2.2.2.2 Vaskkatalüüs

Alternatiivi Pd- katalüüsile C-heteroaatom sideme moodustamisel pakub Cu-katalüüs, mille vastu on viimasel ajal märgata suurt huvi. Vasekatalüüsil on palju erinevaid modifikatsioone – kasutatakse erinevaid arüülrühma doonoreid [41]. Üsna hiljuti arendati edasi ka Ulmanni reaktsiooni (skeem 20), võttes analoogiliselt Pd-katalüüsile kasutusele erinevaid ligande [50].



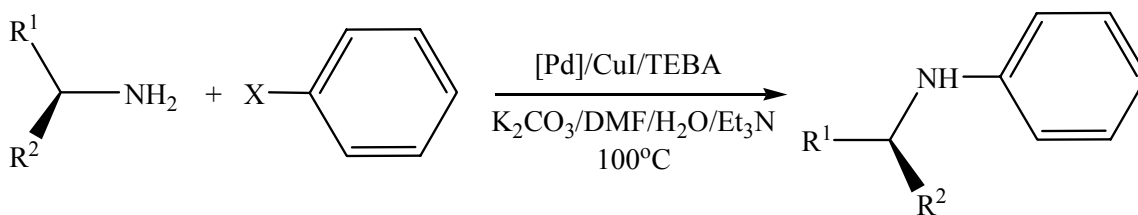
**Skeem 20.**

Analoogiliselt Pd-katalüüsile mängivad ka selle meetodi puhul olulist rolli õige ligandi, solvendi, ning aluse valik. Vase allikana kasutatakse CuI, CuCl või vasepulbrit. Solvendi ja aluse valik varieerub analoogiliselt Pd-katalüüsile (vt. peatükk 2.1.2.1.). Reaktsioone teostatakse üsna kõrgel temperatuuril (70-120°C), see on aga siiski palju madalam temperatuurist, mida tuleb kasutada klassikalise Ullmanni arüülimise korral. Ligandideks on enamasti neutraalsed bidentaatsed kelaati moodustavad ühendid [50]. Mõningad sellised ligandid on näidatud järgneval joonisel 5.



**Joonis 5. Mõningad Cu-katalüüsis kasutatavad ligandid**

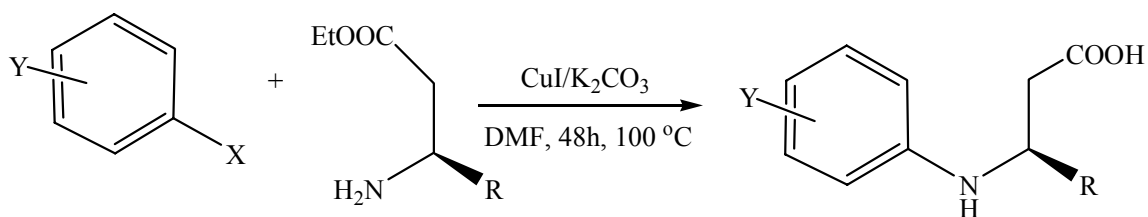
Mõningatel juhtudel on arüülimisel kasutatud ka pallaadiumkomplekside ja vasesoolade koosmõju. Näiteks D. Ma ja J. Yao [51] kasutasid sellist meetodit kiraalsete N-arüül- $\alpha$ -aminohapete sünteesiks (skeem 21).



**Skeem 21.**

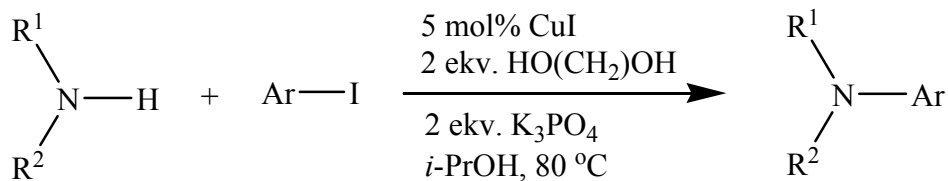
D. Ma jt. avastasid, et ligandid mängivad ka Cu-katalüüsis olulist rolli. Oma töödes [52, 53] leidsid nad, et  $\alpha$ -aminohapped ja  $\beta$ -aminohapete estrid (skeem 22) annavad Ullmann'i reaktsiooni kergemini kui teised amiinid. Nad oletasid, et aminohapped või

nende estrid täidavad ka ligandi rolli andes vahestaadiumis kompleksi vasega. Enamike substraatide korral olid saagised võrdlemisi head (62-87%).



**Skeem 22.**

S. Buchwald kasutas Cu-katalüüsi nii alküülamiinide kui ka hüdrasiinide arüülimisel [54, 55]. Mõlemal juhul kasutati arüülrühma doonorina arüüljodiide. Tingimuste optimeerimisel amiinide korral katsetati erinevaid O-doonorligande. Kõige paremaid tulemusi andis lihtsaim diool ehk etüleenglükool (skeem 23), samas kui ülejäänud andsid märgatavalt halvemaid tulemusi. Märkimisväärne on see, et õhuhapnik ja niiskus ei alandanud saagiseid.

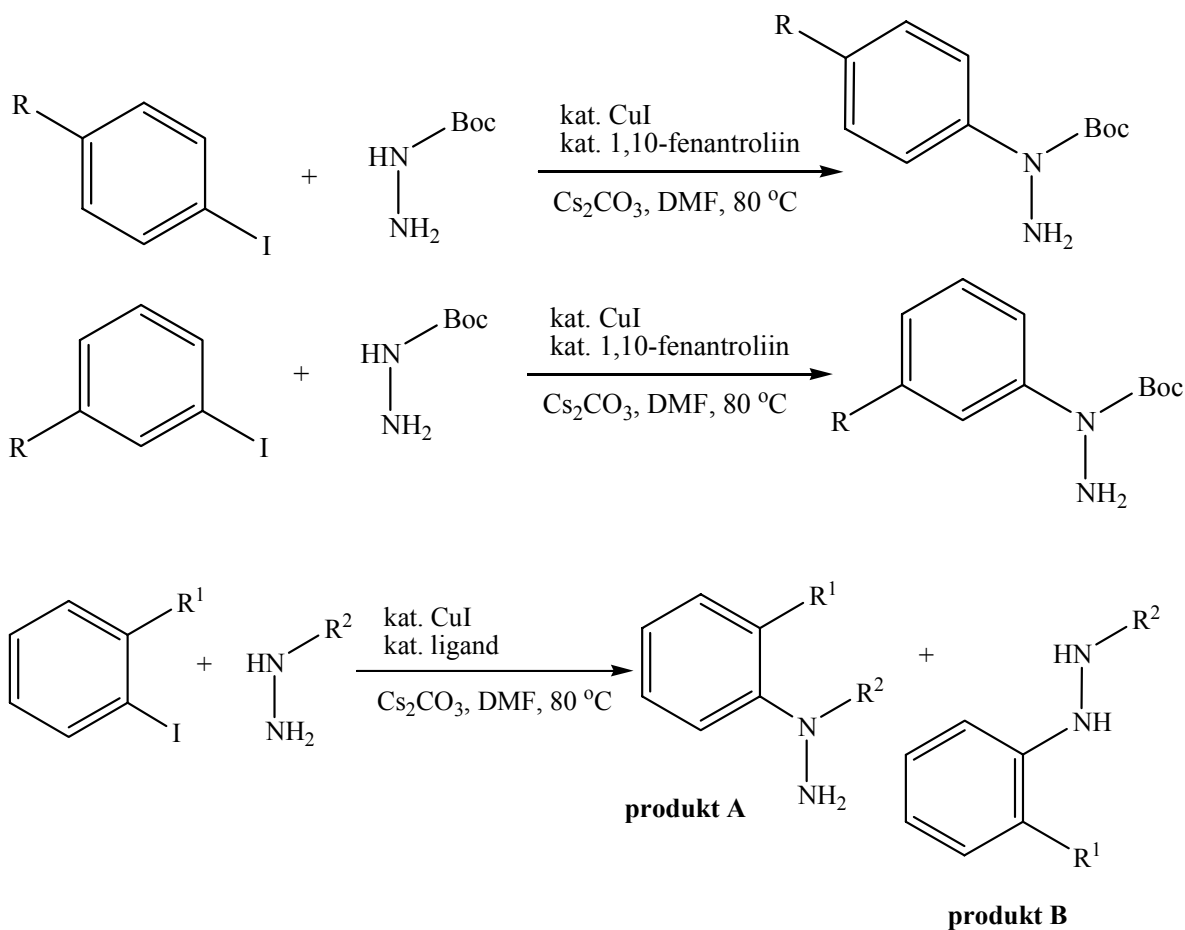


**Skeem 23.**

Arüülimisi teostati nii primaarsete, kui ka sekundaarsete amiinidega. Primaarsete amiinide korral oli reaktsioon selektiivne, andes vaid monoarüülitud produkti. Saagised olid head (65-90%).

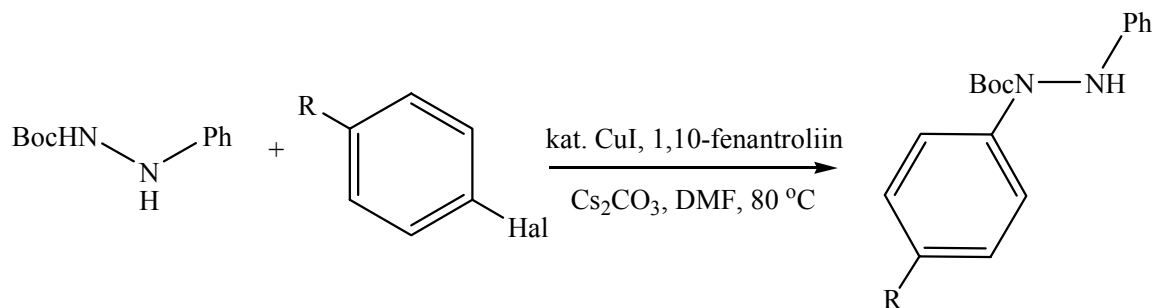
Hüdrasiinide korral uuriti *p*-, *m*- ja *o*-asendatud arüüljodiidide erinevust arüülimisel [55]. N-Boc-hüdrasiini reageerimisel *p*- või *m*-arüüljodiidiga saadi selektiivselt küllaltki heade saagistega (43-97%) N-arüülitud produkt. *o*-Arüülhalogeniid andis N-Boc-hüdrasiiniga produktide A ja B segu. Bensoehappe hüdrasiidiga õnnestus aga selektiivselt saada produkt B saagistega 32-69%. Ligandina kasutati 1,10-fenantroliini või pikoliinhapet (skeem 24).

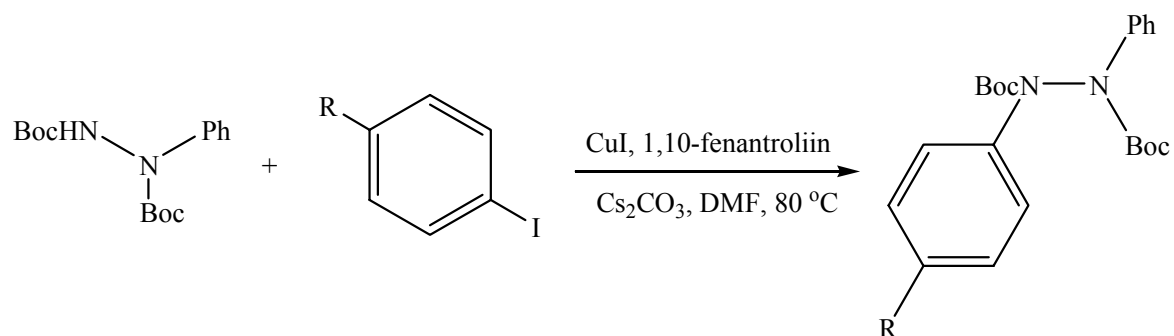




**Skeem 24.**

K.-Y. Kim, C.-G. Cho jt. kasutasid Buchwaldi poolt optimeeritud tingimusi N<sup>7</sup>-Boc-fenüülhüdrasiini ning bis-Boc-fenüülhüdrasiini arüülimiseks [56]. Triasendatud hüdrasiini arüülimisel kasutati nii katalüütilist kui stöhhiomeetrist kogust CuI (skeem 25). Viimane andis märgatavalt parema tulemuse (saagised 86-99%) ning vähendas reaktsiooniks kuluvat aega enamasti kahelt päevalt 3-4 tunnile.

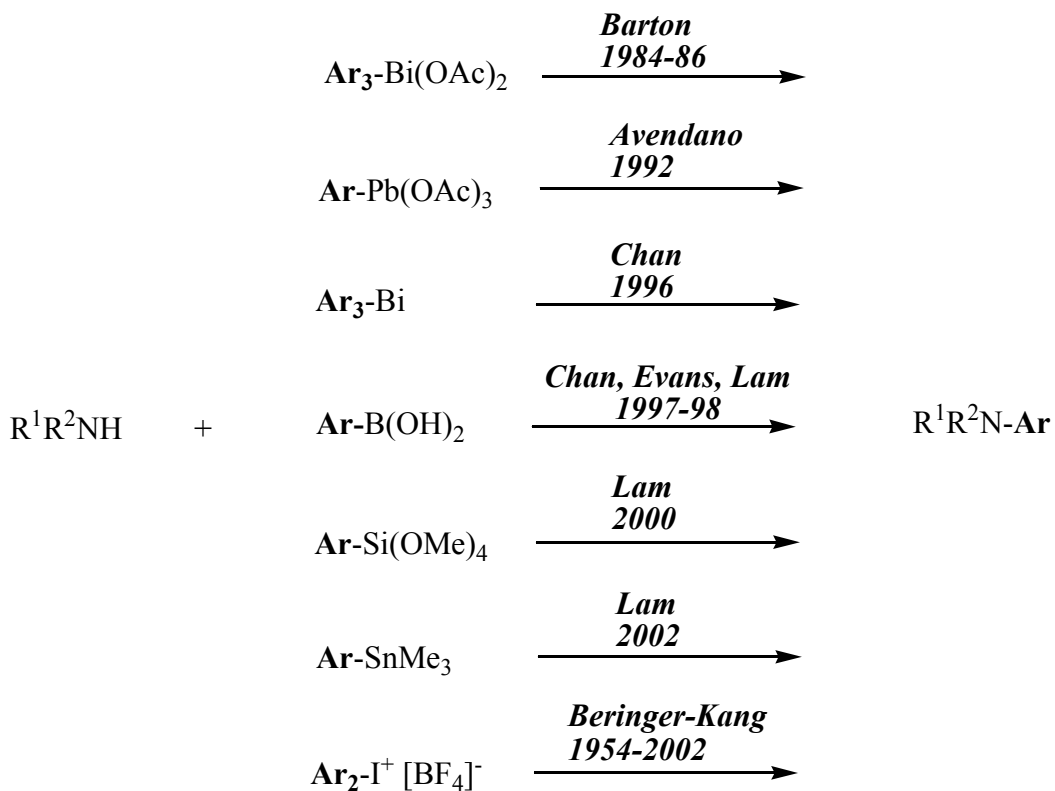




**Skeem 25.**

Saadud arüülhüdrasiinid oksüdeeriti edasi asobenseenideks kuumutades neid 110 °C juures stöhhiomeetrilise koguse CuI ning Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> juuresolekul.

Hiljuti on välja töötatud veel terve rida vase katalüüsil või vahendusel põhinevaid reaktsioone [41], kus kasutatakse erinevaid arüülrühma doonoreid (joonis 6).



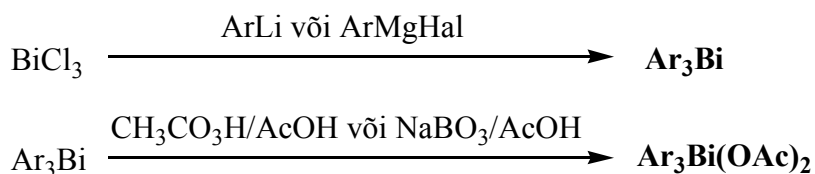
**Joonis 6. N-arüülimisel kasutatud arüülrühma doonoirid.**

Enam on neist tähelepanu pälvinud arüülimine Bi arüül derivaatidega ning eriti viimasel ajal ka arüülboorhapetega.

### 2.2.2.3 Arüülimine vismutorgaaniliste ühendite abil

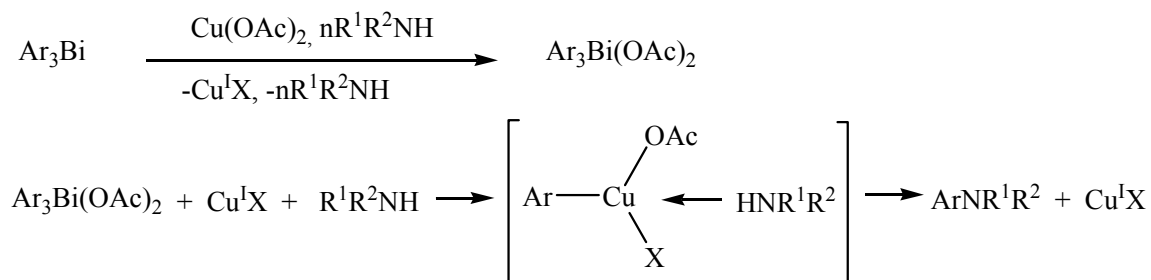
Selle meetodi uurimise ja väljatöötamisega on kõige rohkem tegelenud D. H. R. Barton ning J.-P. Finet [57-59]. Lisaks amiinide arüülimisele on vismuti arüül derivaate kasutatud ka alkoholide ja fenoolide O-arüülimiseks [57, 58].

Arüülimiseks kasutatakse kolmevalentseid ( $\text{Ar}_3\text{Bi}$ ) ning viievalentseid vismuti ühendeid ( $\text{Ar}_3\text{BiX}_2$ ). X võib olla Hal või OCOR, kuid kõige enam kasutatakse triarüülbismutdiatsetaate  $\text{Ar}_3\text{Bi}(\text{OAc})_2$ . Järgnevalt on toodud skeemid kõige sagedamini kasutatavate vismutireagentide sünteesi kohta:



Skeem 26.

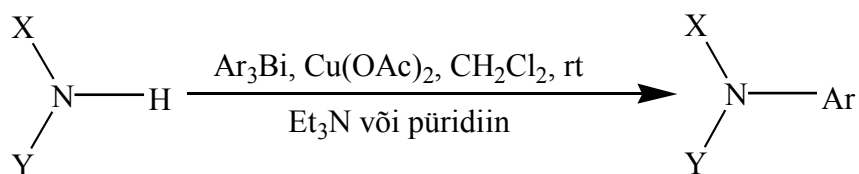
Arüülimine toimub vasesoolade juuresolekul. Viievalentsete vismuti arüül derivaatidega arüülimisel kasutatakse enamasti katalüütilist kogust  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ , kuid sobivad ka  $\text{CuCl}$  või  $\text{Cu}^0$ . Kolmevalentse ühendi korral tuleb aga kasutada stöhhiomeetrilist kogust  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ , mis oksüdeerib kolmevalentse vismutiühendi viievalentseks. Eelnev on seletatav D. H. R. Bartoni ja J.-P. Finet poolt välja pakutud oletatava reaktsioonimehhanismiga [60, 61], mis on toodud joonisel 7. Analoogiliselt Pd katalüüsi tsüklile toimub ka siin esmalt oksüdatiivne liitumine ning sellele järgnev transmetalleerimine.



**Joonis 7. Arüülimise mehhanism**

D. H. R. Bartoni ja J.-P. Finet uurisid nii kolme kui ka viievalentse vismuti arüül derivaatide kasutamist amiinide arüülimiseks. Substraatideks olid nii alifaatsed kui aromaatsed amiinid [60, 62] ning aminohapete estrid [63]. Saagised ning reaktsiooniajad varieerusid laiades piirides, sõltuvalt substraadi reaktsioonivõimest.

D. M. T. Chan [12] laiendas oluliselt D. H. R. Bartoni poolt peamiselt amiinide N-arüülimiseks välja töötatud meetodit paljudele teistele lämmastikuühenditele, mida varem ei õnnestunud pehmetes tingimustes edukalt arüülida. Seejuures kasutas ta promootorina trietüülamiini või püridiini (skeem 27)

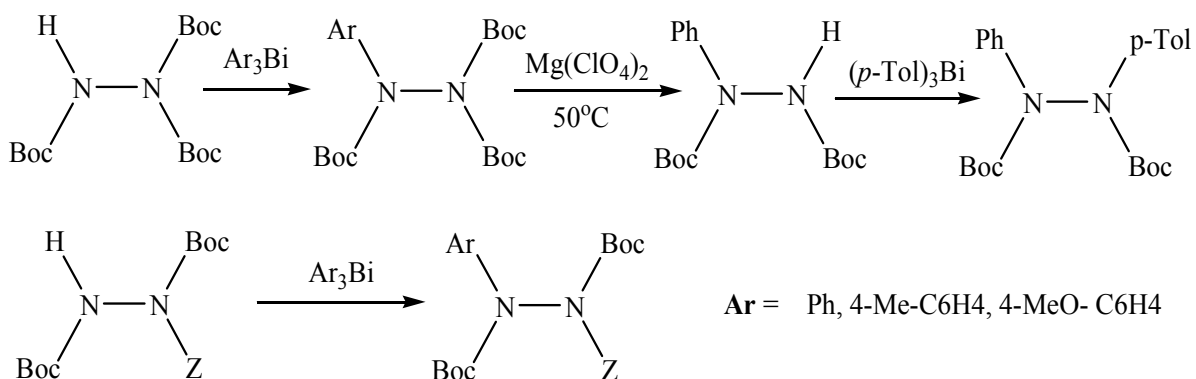


X,Y= COR, CO<sub>2</sub>R, CONR<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>R, R, H (R= alküül või arüül)

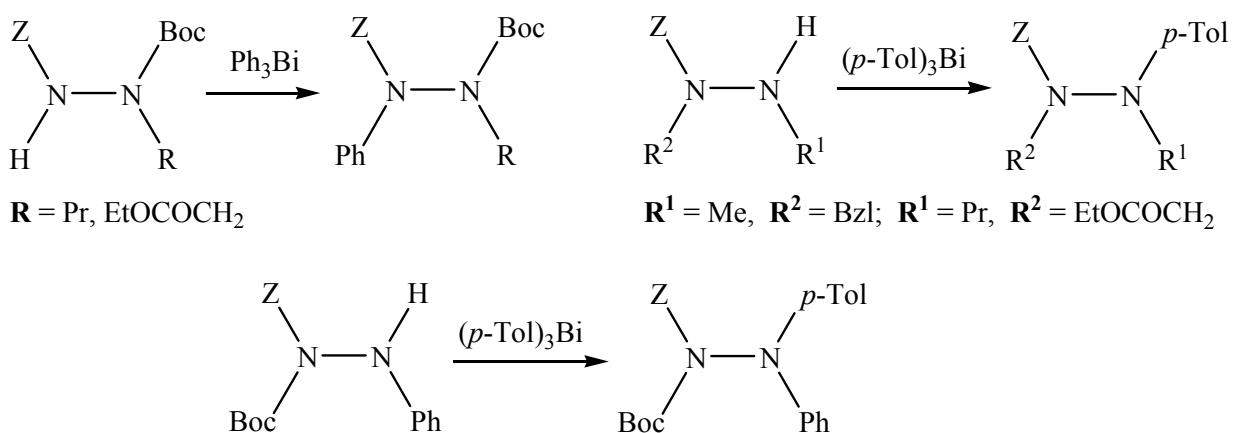
**Skeem 27.**

Selle meetodiga õnnestus kõrgete saagistega arüülida erinevaid amiide, uurea-derivaate, imiide ja sulfoonamiide. Erinevate ühendite korral andsid püridiin ja trietüülamiin erinevaid tulemusi. Esimene oli efektiivsem imiidide ja sulfoonamiidide arüülimisel, teine aga amiidide korral.

O. Loog, U. Mäeorg ja U. Ragnarson kasutasid D. M. T. Chani poolt väljatöötatud tingimusi triasendatud hüdrasiinide arüülimiseks [9]. Lähtuti eelnevalt väljatöötatud kolme kaitsvat rühma sisaldavatest hüdrasiini reagentidest (neist lähemalt peatükis 2.1.2) 1,2-di-Boc-1-Z- ja 1,1,2-tri-Bochüdrasiinist (skeem 28).

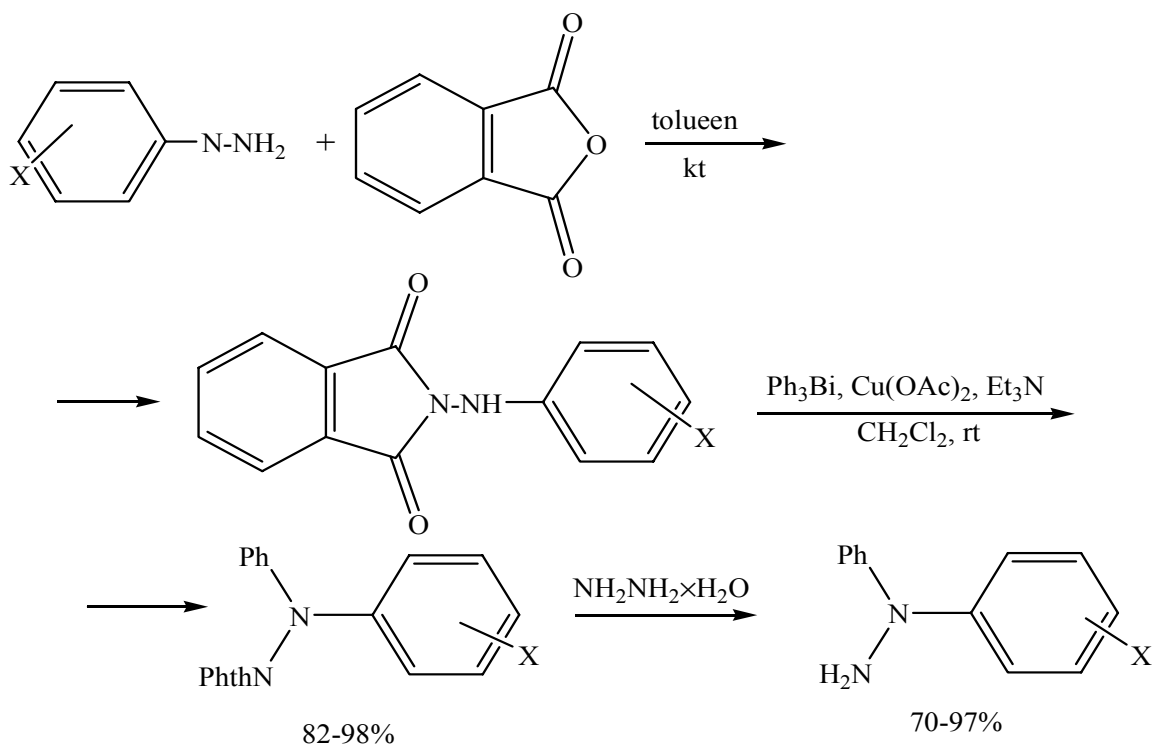


Samas arüülitati veel mitmeid eelnevalt alküülitatud ja atsüülitatud hüdrasiine ning saadi ka N-diarüülhüdrasiin, kus mõlemad arüülasendajad on sama lämmastiku küljes (skeem 29).



Kõik reaktsioonid kulgesid selektiivselt ja peaaegu kvantitatiivsete saagistega (96-98%)

Y. Aoki, Y. Saito jt. [64] fenüülisid samades tingimustes N-arüülaminoftaalimiide, saades pärast ftaalimiidkaitse eemaldamist 1-arüül-1-fenüülhüdrasiine (skeem 30). Sünteesil lähtusid nad asendatud fenüülhüdrasiinidest.



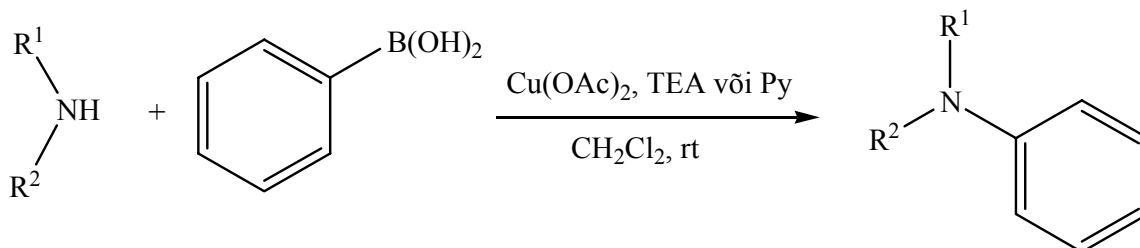
X = H, 2-Br, 2-F, 3-Me, 3-Cl, 4-Cl.

**Skeem 30.**

#### 2.2.2.4 Arüülimine arüülboorhapetega

Arüülboorhappeid on kõige enam kasutatud Suzuki-Miyaura ristkondensatsioonireaktsioonides [65], kus tekib uus C-C side (peatükk 2.2.2.1, skeem 16). N- ning ka O-arüülimisel kasutavad arüülboorhappeid esimestena üksteisest sõltumatult D. M. K. Chani [13], P. Y. S. Lami [14] ning D. Evansi [66] uurimisgrupid 1998. aastal. Sellest alates on huvi arüülboorhapete kasutamise vastu arüülimisreaktsioonides järjest kasvanud.

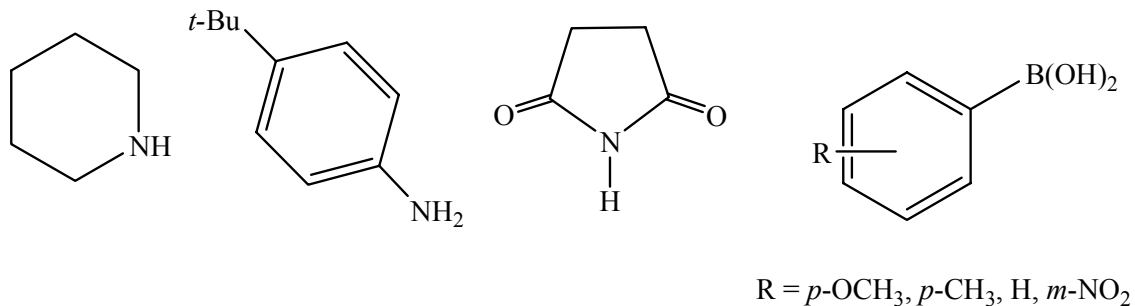
D. M. T Chan [13] kirjeldas esimesena amiinide arüülimist fenüülboorhappe abil (skeem 31). Reaktsioonid toimusid samadel tingimustel, mida eelnevalt kasutati trifenüülbismutiaaniga arüülimisel [12].



**Skeem 31.**

Arüülimist õnnestus teostada nii alifaatsete ja aromaatsete amiinidega kui ka madala nukleofiilsusega amiididega, ftaalimiididega, sulfoonamiididega ning karbamaatidega. Sõltuvalt substraadist töötas paremini kas TEA või püridiin. Fenüülboorhapet ja alust tuli võtta 2 ekvivalenti, Cu(OAc)<sub>2</sub> 1 ekvivalent. Saagised olid enamikel juhtudel head (45-96%), ainult N-metüülbensamiidi korral oli see 17%. Reaktsioonid olid aeglased (1-3 päeva).

D. J. Cundy ja S. A. Frosty [67] uurisid erineva elektrondonoorsusega arüülboorhapete reaktsioone erineva aluselisusega amiinidega. Mõned kasutatud substraadid ja reagentid on toodud joonisel 8. Mingit üldist sõltuvust amiini aluselisuse ning tema reaktsioonivõime ning samuti arüülboorhappe elektrondonoorsuse ning tema reaktsioonivõime vahel ei täheldatud. Reaktsioonitingimused olid samad mida kasutas D. M. T. Chan. Alusena kasutati siin kõigil juhtudel trietüülamiini. Saagised varieerusid väga laiades piirides.



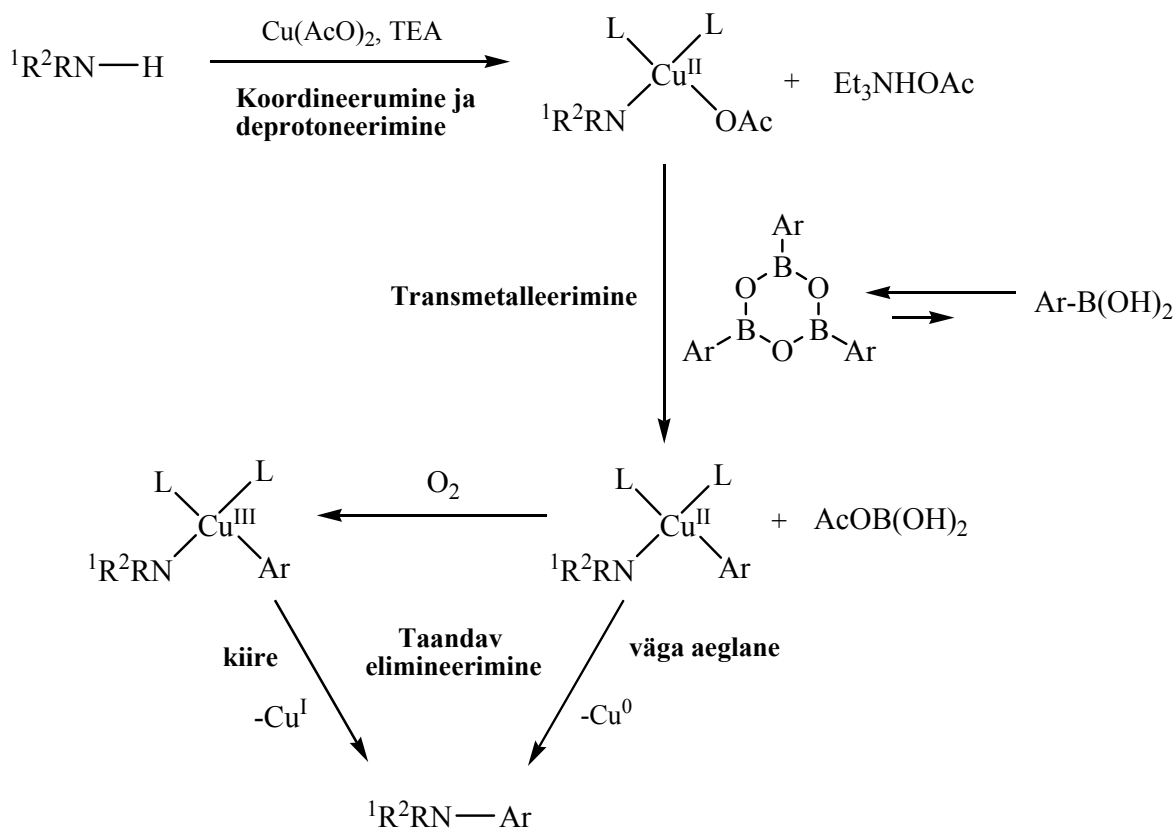
**Joonis 8.**

P. Y. S. Lam jt. on põhjalikult uurinud N-H-sidet sisaldavate heterotsüklite arüülimist arüülboorhapetega [14, 68-71]. Esimeses töös kasutati alusena püridiini. Saagised olid võrdlemisi head ka küllalt erineva elektrondonoorsusega arüülboorhapete korral (45-76%). Madalama nukleofiilsusega heterotsüklid nagu triasoolid ja tetrasool andsid madalaid saagiseid (6-26%). Sel juhul täheldati suure hulga vastava fenooli või diarüüleetri tekkimist.

Järgnevates töodes arüüliti mitmesuguseid küllastamata ja küllastatud NH-heterotsükleid [69, 70] ning ka  $\alpha$ -aminoestrid [71]. Sõltuvalt substraadist kasutati alusena nii trietüülamiini kui püridiini, kusjuures täheldati, et esimene on parem vähem happeliste heterotsüklite korral. Võeti kasutusele ka molekulaarsõelad, mis eemaldavad vett. Tehti kindlaks, et feenooli ja diarüüleetri moodustumine on tingitud veest. Selgus, et konkureerivalt N-arüülimisele toimub vee O-arüülimine, andes fenooli. Viimase edasisel arüülimisel tekib diarüüleeter.

P. Y. S. Lam jt. pakkusid välja ka hüpoteetilise mehhanismi N-arüülimise jaoks arüülboorhapetega, mis on toodud joonisel 9.





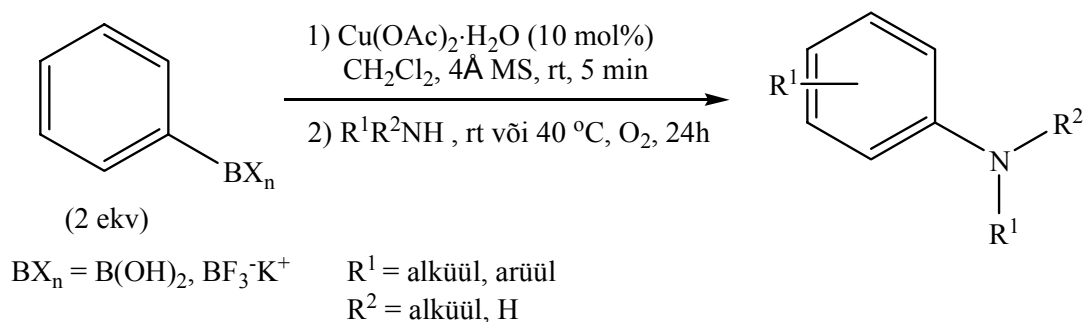
**Joonis 9.**

P. Y. S. Lam jt. uurisid ka erinevate pehmete oksüdeerijate mõju reaktsioonile [70]. Sealjuures kasutati katalüütilist kogust  $Cu(OAc)_2$ , 1,1 ekv oksüdeerijat. Parimaid tulemusi andsid sõltuvalt substraadist püridiin N-oksiid või TEMPO, kuid mitmel juhul töötas paremini hapnik. Prooviti ka varem J. P. Collmanni [72, 73] poolt kasutatud katalüütilist süsteemi - kat  $[Cu(OH) \cdot TMEDA]_2Cl_2/O_2$ , kuid selgus, et see annab häid tulemusi vaid imidasoolide korral. Reaktsionideks kulus 4 päeva. Õige oksüdeerija valikul õnnestus saada päris häid saagiseid (55-100%).

D. M. T. Chan ja P. Y. S. Lam katsetasid oma hiljutises töös [74] O- ja N-arüülimist ka mitmete boorhappe derivaatidega. Seekord võeti arüülivat reagenti stõhhiomeetriselises koguses. Selgus, et mitmed fenüülboorhappe estrid annavad paremaid tulemusi kui fenüülboorhappe ise. Kõige paremini töötas aga fenüülboorhappe anhüdriid – trifenüülboroksiin, mis andis isegi umbes kaks korda kõrgemaid saagiseid (40-62%) kui

fenüülboorhappe (17-30%). Arüülimiseks kasutati ka 3-püridüülboorhapet ja vastavat 1,3-tsükliilist propaandiooli estrit. Viimane andis reaktsioonis bensimidiasooliga tunduvalt parema tulemuse, ning seda kasutati ka mõnede teiste heteroareenide arüülimiseks.

R. A. Batey ja T. D. Quach [75] arüülsid katalüütilise koguse  $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  juuresolekul mitmeid alifaatseid amiine ja aniliine. Reaktsioone viidi läbi skeemil 32 näidatud tingimustel, seejuures ei kasutatud ligandi ega alust. Arüüliva reagentina prooviti nii arüülboorhappeid kui ka kaalium arüültrifluoroboraate. Esimesed osutused siiski mõnevõrra efektiivsemaks. Amiinide korral olid saagised üldiselt head (67-98%). Halvemini reageerisid tertsiaarset alküülasendajat sisaldavad amiinid ja aniliinid (saagised 39-66%).

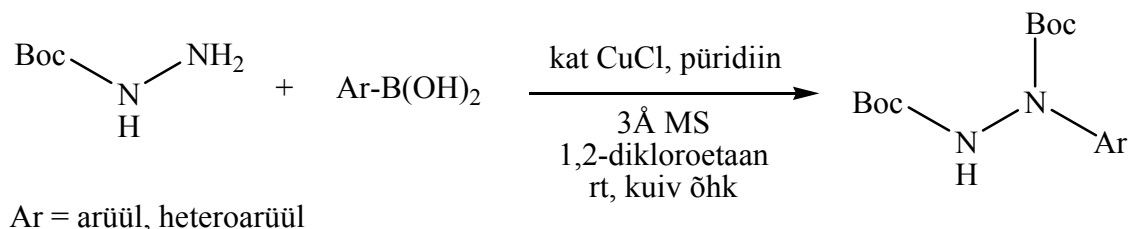


**Skeem 32.**

Uuriti ka erinevate arüülboorhappe derivaatide reaktsioonivõimet. Hästi reageerisid kõik *m*- või *p*-asendis nii elektronodonoorsete kui elektronoaktseptoorsete asendajatega arüülboorhapped. Steerilise takistuse tõttu reageerisid halvasti *o*-asendatud arüülboorhapped.

G. W. Kabalka ja S. K. Guchhait [76] kasutasid arüülboorhappeid ka hüdrasiinide arüülimisel. Seejuures lähtuti kahest ekv mono-Boc-hüdrasiinist ning arüülimisel saadi 1,2-di-Boc-arüülhüdrasiin. Reaktsioonitingimuste optimeerimisel proovitud erinevatest katalüsaatoritest ( $\text{CuCl}$ ,  $\text{CuBr} \cdot \text{SMe}_2$ ,  $\text{CuI}$ ,  $\text{CuCl}_2$ ,  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ) osutus parimaks  $\text{CuCl}$ . Solvendina kasutati 1,2-dikloroetaani, mis leiti olevat efektiivsem kui diklorometaan,

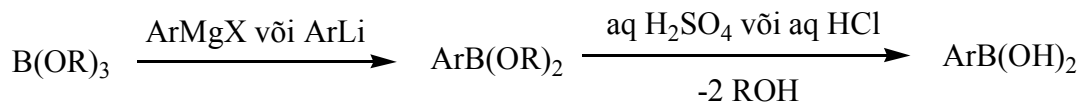
DMF, THF, toluen või MeCN. Saagised olid head (63-81%), reaktsiooniajad varieerusid 6h-72h-ni (skeem 33).



**Skeem 33.**

### 2.2.2.5 Arüülboorhapete saamine

Arüülboorhapteid saadakse üldiselt trialküülboraadi reaktsioonil vastava arüüllitiumi või Grignardi reagentiga ning sellele järgneval arüülboorhappe estri hüdrolüüsil (skeem 34). Lahustiks on eeter või THF.



**Skeem 34.**

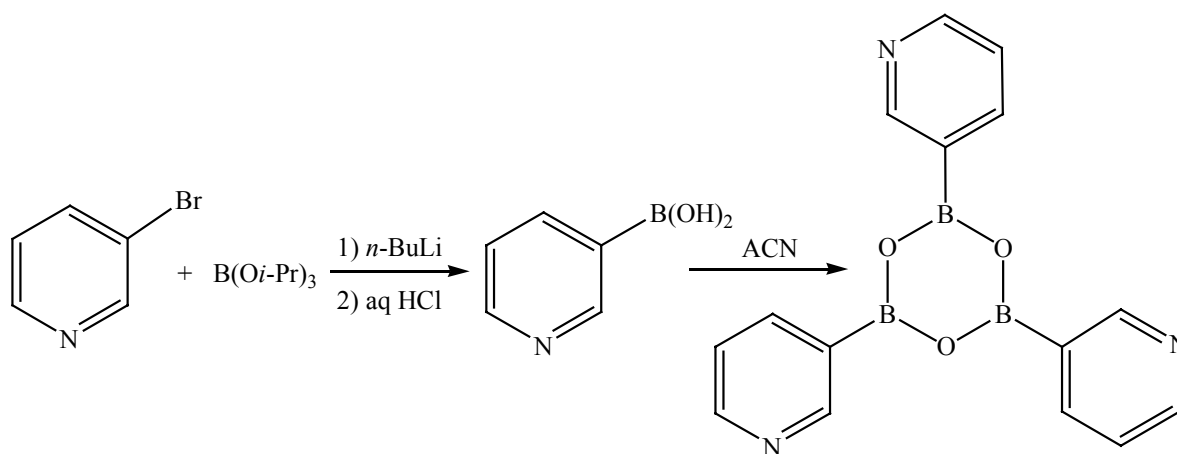
J. Sullivan [77] kasutas arüülboorhapete sünteesiks Grignardi reagenti. Reaktsioone teostati temperatuuridel  $-10\text{ }^\circ\text{C}$   $-0\text{ }^\circ\text{C}$ , reaktsiooniks kulus 1-2 h. Saagised varieerusid 50-70%.

Viimasel ajal on suurt huvi tuntud ka erinevate heteroarüülboorhapete sünteesi vastu [16]. Heteroarüülboorhapete sünteesil lähtutakse heteroarüülhalogeniidist, enamasti bromiidist. Vastav Li- või Mg- orgaaniline ühend saadakse metall-halogeenvahetuse teel. Enamasti kasutatakse Li-Hal vahetuse korral BuLi, Mg-Hal vahetuse korral on parimaid tulemusi andnud *i*-PrMgCl [78]. Heteroarüülboorhapete sünteesil on üldiselt kasutatud BuLi. Enamast nõuab see väga madalaid temperatuure ( $-60\text{ }^\circ\text{C}$   $-100\text{ }^\circ\text{C}$ )

Cai jt. [79] on välja töötanud efektiivse meetodi 3-püridüülboorhappe sünteesiks, kasutades esimeses etapis Li-Br vahetust. Reaktsiooni teostatati temperatuuril  $-50\text{ }^\circ\text{C}$ .

Reaktsiooni BuLi-ga viiakse läbi toluenis, ning THF lisatakse juba valmis 3-püridüüllitiumile selle lahustamiseks. Kõige viimaks lisatakse triisopropüülboraat. Erinevalt klassikalisest meetodist lisatakse 3-Br-püridiini BuLi-le mitte vastupidi. See on hea, kuna väheneb deprotoneerimise osakaal. Nii õnnestus 3-püridüülboorhapet saada peaaegu kvantitatiivse saagisega.

Järgnevas töös [17] parandati protseduuri veelgi, muutes reagentide lisamise järjekorda. BuLi lahus lisati 3-püridüülboorhappe ja triisopropüülboraadi segule  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  juures. Edasi saadi 3-püridüülboroksiin kuumutades 3-püridüülboorhapet  $30\text{ min }70\text{ }^{\circ}\text{C}$  juures atsetonitriilis (skeem 35). Samas töös sünteesiti ka mitmeid teisi heteroarüül- ja arüülboorhappeid. Saagised varieerusid 22-100%-ni.



**Skeem 35.**

### 3. EKSPERIMENTAALNE OSA

#### 3.1. Aparatuur ja töövahendid

- Tuumamagnetresonantsspektrid mõõdeti spektromeetril Bruker AC 200P (Spektrospin AG, Šveits).  $^1\text{H}$  spektrid mõõdeti sagedusel 200 MHz,  $^{13}\text{C}$  spektrid sagedusel 50 MHz. Sisestandardiks oli tetrametüülsilaan. Lahustina kasutati deuteroforni või deuterodimetüülsulfoksiidi. Spektrid mõõdeti TÜ Orgaanilise- ja bioorgaanilise Instituudi doktorandi Olga Tšubriku ning magistrandi Aleksei Bredihhini poolt. Spektri andmed on esitatud ppm skaalas ja sidestuskonstandid on toodud Hz. Enne TMR spektrite mõõtmist vakuumeeriti proove rõhul  $\sim 1$  mmHg.
- Planaarkromatograafis kasutati firma Macherey-Nagel silikageelplaate “ Alugram® SIL G/UV 254 ”. Laikude visualiseerimiseks kasutati enamasti fosformolübdeenhappe  $\sim 1\%$  lahust etanoolis (kuumutamise) ja UV-kiirgust. Kolonnkromatograafias kasutati firma Aldrich silikageeli 70-230 mesh.
- Sulamistemperatuurid määrati firma Gallenkamp digitaalse sulamistemperatuuri määramise seadmega.
- Kolbe kuivatati enne reaktsioonie kuivatuskapis  $\sim 150$  °C juures, ning jahutati seejärel  $\text{P}_2\text{O}_5$  eksikaatoris.

### 3.2. Kasutatud reagentide ja lahustite füüsikalised konstandid

Aine nimetus, lühend või valem	M, g/mol	st, °C	kt, °C	D <sup>20</sup> <sub>4</sub> , g/ml	n <sub>D</sub> <sup>20</sup>	Viide
Boc <sub>2</sub> O	218,25	-73,1	139,55	1,0820	1,39006	[80]
BocNH-NH <sub>2</sub>	132,19	39-42	65 <sup>0,03</sup>	-	-	[81]
3-Br-püridiin	158,00	142-3	172-3 <sup>752</sup>	1,645	1,5694	[82]
Butüüllitium	64,06	150 lag.	-	-	-	[82]
Diklorometaan	84,93	-95,1	40	1,3266	1,4242	[82]
1,2-dikloroetaan	98,96	-35,36	83,47	1,2351	1,4448	[82]
Etanool	46,07	-117,3	78,5	0,7893	1,3611	[82]
Etüülatsetaat	88,12	-83,58	77,06	0,9003	1,3723	[82]
Etüüleeter	74,12	-116,2	34,51	0,71378	1,3526	[82]
1,10-fenantroliini	180,22	117	>300	-	-	[82]
Heksaan	86,18	-95	68,95	0,6603	1,37506	[82]
Jodometaan	141,94	-66,45	42,4	2,279	1,5380	[82]
Metanool	32,04	-93,9	64,69	0,7914	1,3288	[82]
Püridiin	79,10	-42	115,5	0,9819	1,5095	[82]
Sidrunhape	192,14	153	Lag.	-	-	[82]
Triklorometaan	119,38	-63,5	61,7	14,4832	1,4459	[82]
Triisopropüülboraat	188,08	-	104	0,8251	1,3772	[82]
THF	72,12	-65	67	0,8892	1,4050	[82]
Tolueen	92,15	-95	110,6	0,8669	1,4961	[82]
Trietüülamiin	101,19	-114,7	89,3	0,7275	1,4010	[82]

### 3.3. Reagentide ja lahustite puhastamine

**1,2-dikloroetaan.** Keedeti 2-3 h  $P_2O_5$  peal ja seejärel destilleeriti, kogudes fraktsiooni 83 °C juures.

**Triklorometaan.** Kontrolliti happe sisaldust. Happe sisalduse korral pesti triklorometaani naatriumkarbonaadi küllastatud lahusega ning kuivatati seejärel magneesiumsulfaadiga. Siis keedeti 2-3 h  $P_2O_5$  peal ja destilleeriti, kogudes fraktsiooni 62-63°C juures.

**Metanool.** Kuivatati värskest valmistatud magneesiummetanolaadiga, keedeti sellega u. 2 h ja destilleeriti, kogudes fraktsiooni 64 °C juures.

**Jodometaan.** MeI keedeti 2 h  $P_2O_5$  ning seejärel destilleeriti temperatuuril 42-43 °C.

**Tetrahüdrofuraan.** Enne puhastamist kontrolliti THF puhtust peroksiidide suhtes KJ lahusega ning veesisaldust  $CaH_2$ -ga. THF keedeti argooni atmosfääris naatriumi ja bensofenooni peal kuni bensofenoonketüüli sinise värvuse moodustumiseni ning destilleeriti. Puhastamine toimus vahetult enne kasutamist.

**Trietüülamiin.** Keedeti 2 h  $CaH_2$  peal ning destilleeriti kogudes fraktsiooni 89-90 °C juures.

**Vask(II)atsetaat.** Kuumutati 2-3 tundi 90 °C juures rõhul ~1mm Hg.

**Molekulaarsõelad.** Peenestati uhmriss, ning seejärel kuumutati 2-3 h 100-150 °C juures rõhul ~1mm Hg.

**Naatriumsulfaat.** Kuumutati ~ 4 tundi kuivatuskapis ~ 250 °C juures.

**Magneesiumsulfaat.** Kuumutati ~ 4 tundi kuivatuskapis ~ 250 °C juures.

**Mono-Boc-hüdrasiin.** Kristalliti ümber hekseenis.

**Butüüllitiumi lahus hekseenis.** Ühel juhul kasutati meie laboris juba eelnevalt valmistatud BuLi. Enne selle kasutamist tuli määrata selle üldine aluselisuus (BuLi + laguproduktid BuOLi, LiOH,  $Li_2O$ ) ja BuLi kontsentratsioon. 1) Üldise aluselisuus määramiseks hüdrolüüsiti proov veega ja tiitriti HCl lahusega fenoolftaleiini juuresolekul.  $C_1=2,05M$ . 2) Butüüllitiumi lahus lahjendati benseeniga, ning tiitriti süstla abil *sec*-butanooli lahusega benseenis o-fenantroliini juuresolekul, argooni atmosfääris.  $C_2= 1,85M$ . Sünteesi arvutustes kasutati  $C_2= 1,85M$ .

Teisel juhul kasutati firma Aldrich 1,6 M BuLi lahust hekseenis.

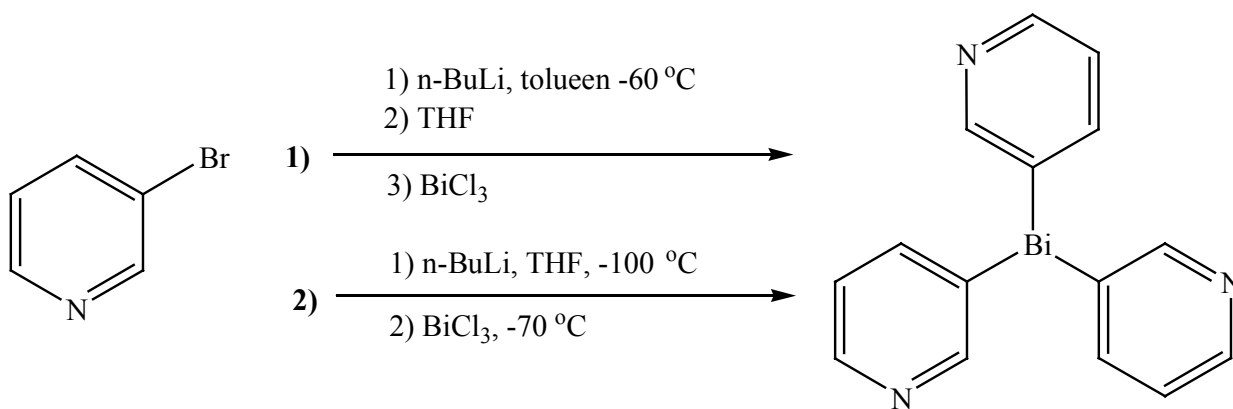
**2-Tienüülboorhape.** Kasutati firma Aldrich 2-tienüülboorhapet.

**3-Bromopüridiin.** Kasutati firma Aldrich 3-bromopüridiini.

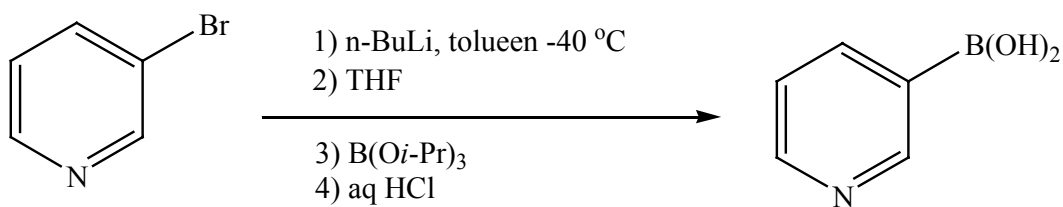
**Triisopropüülboraat.** Kasutati firma Aldrich triisopropüülboraati.

**1,1,2-tri-Boc ja 1-Boc-1-Tos-2-Z- ning 1-Tos-2-Z-hüdrasiin.** Need reagentid on meie uurimisgrupis sünteesitud.

### 3.4. Sünteeside üldskeem

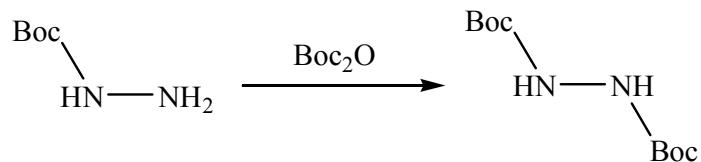


Skeem 36. Tri-(3-püridüül)vismutaani süntees

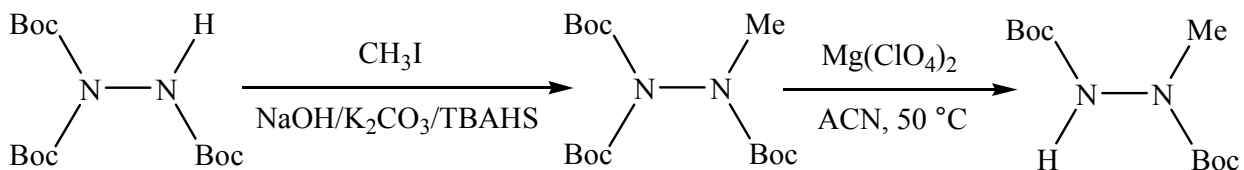


Skeem 37. Tri-(3-püridüül)boorhappe süntees

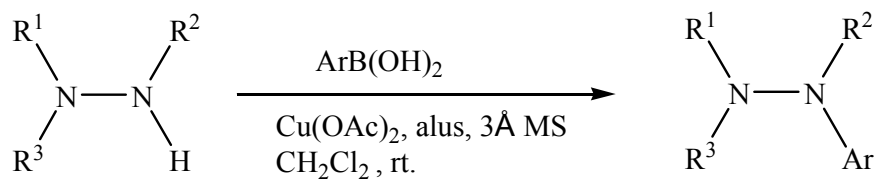




**Skeem 38. 1,2-di-Boc-hüdrasiini süntees**



**Skeem 39. 1,2-di-Boc-1-Me-hüdrasiini süntees**



$\text{R}^1 = \text{Boc, Tos}; \text{R}^2 = \text{Boc, Z}; \text{R}^3 = \text{H, Me, Boc, Tos}$

**Skeem 40. Hüdrasiinide arüülimine arüülboorhapetega**

### 3.5. Tri(3-püridüül)bismutaani süntees

#### *Eksperiment 1*

Argoonipalli, termomeetri, septumi ja magnetsegajaga varustatud 100 ml kolmekaelalises kolvis jahutati 36 ml tolueni  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ni. Lisati 16,8 ml (3,3 ekv, 31,02 mmol) 1,85M *n*-BuLi lahust heksaanis. Kui temperatuur oli jõudnud langeda jälle  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ni, siis lisati tilkhaaval 4,46 g (3 ekv, 28,2 mmol) 3-bromopüridiini, mis oli lahustatud 12 ml toluenis. Seejuures jälgiti, et temperatuur ei tõuseks üle  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ . 3-bromopüridiini lisamisel täheldati rohekaskollase 3-püridüüllitiiumi sademe tekkimist. Reaktsioonisegu segati 25 minutit ning seejärel lisati aeglaselt 12 ml THF, hoides reaktsioonisegu temperatuuri allpool  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Reaktsioonisegu segati 15 minutit ning seejärel lisati tilkhaaval 2,96 g (1 ekv, 9,4 mmol)  $\text{BiCl}_3$  lahus 3 ml THF-s. Reaktsioonisegul lasti soojeneda toatemperatuurile ning jäeti ööseks segama.

Järgmisel päeval valati segu 50 ml 10%  $\text{NH}_4\text{Cl}$  vesilahusesse, mis oli küllastatud  $\text{NaCl}$ -ga. Segu filtriti läbi tseliidi ja tseliiti pesti  $\text{CHCl}_3$ -ga. Eraldati alumine orgaanikakiht, ning veekihti ekstraheeriti triklorometaaniga ( $4 \times 15$  ml). Saadud orgaanilised ekstraktid ühendati ning kuivatati  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  peal. Pärast seda lahustati aurustati ning saadi 2,162 g punakaspruuni viskoosset vedelikku. TLC (EtOAc:petrooleeter 1:0,5 ja etanool:triklorometaan 1:6) näitas, et tegu on keerulise ainete seguga. Selle kolonnkromatograafiline lahutamine osutus võimatuks.

#### *Eksperiment 2*

Argoonipalli, termomeetri, septumi ja magnetsegajaga varustatud 100 ml kolmekaelalises kolvis jahutati 60 ml tolueni ja 15 ml THF  $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ni (jahutussegu isooktaan  $/\text{N}_2$ ). Sellele lisati 8,7 ml (13,86 mmol, 3,96 ekv) 1,6 M *n*-BuLi lahust. Seejärel lisati  $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$  juures tilkhaaval u. 30 minuti jooksul 1,991 g (12,6 mmol, 3,6 ekv) 3-Br-püridiini lahus THF-s (4 ml). Reaktsioonisegu temperatuuril lasti tõusta  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ni ning segati u. 15 min  $-70$  kuni  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  juures. Peale seda lisati tilkhaaval 1,103 g (3,5 mmol, 1 ekv)  $\text{BiCl}_3$  THF (6 ml) lahust. Täheldati segu muutumist heterogeenseks.

Reaktsioonisegu segati 1 tund  $-60$  kuni  $-70$  °C juures, seejärel lasti soojeneda toatemperatuurile ning jäeti ööseks segama.

Järgmisel päeval oli segu määrdunud munakollase värvusega ning sisaldas ka mingit sadet. Jahutades lisati 50 ml jäävett. Tekkis kaks kihti. Ülemine õhem kiht oli hägune kahvatu munakollane ning alumine läbipaistev kollane. Segu filtriti läbi tseliidi ja tseliiti pesti  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -ga. Eraldati alumine orgaanikakiht ja veekihti ekstraheeriti  $3 \times 10$  ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -ga. Orgaanilised ekstraktid ühendati ja kuivatati  $\text{MgSO}_4$  peal. Lahusti aurutati ja saadi 1,24 g viskooset ainet. TLC (eluent EtOAc:heksaan 2:1 ja etanool:triklorometaan 1:6) näitas, et tegu on päris keerulise ainete seguga, kuid üks laik oli teistest tunduvalt suurem. Seda üritati eraldada:

1. Lisati mõni ml diklorometaani, seejärel lisati heksaani. Eraldus väike tihe kääk, see eraldati ülejäänud segust, tehti katki ja pesti  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -ga. Tekkinud sade ei lahustunud  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -s ega MeOH-s.

2. Viskoosne segu lahustati u. 5 ml EtOAc-s, seejärel lisati tilkhaaval heksaani. Hakkas tekkima hägu. Segu jäeti ööseks külmkappi. Järgmisel päeval filtriti sade välja, kuid seda oli väga vähe. Sade ei lahustunud  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -s ega MeOH-s.

3. Võeti u 1/3 segust ning kuiva kolonni kromatograafiaga (eluent EtOAc:heksaan 2:1) eraldati huvipakkuv aine. Seismisel 2 päeva jooksul see lagunes, andes TLC plaadil terve rea erinevaid laike. Protseduuri korrati ja saadi 164 mg TLC järgi puhast ainet. Ainet hoiti külmas kuni TMR spektri mõõtmiseni (2-4 h). TMR spekter (lisa 1 ja 2) näitas, et tegu on 3-butüülpüridiiniga.

$^1\text{H}$  TMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.93$  (3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.37, 1.56 ( $2 \times 2\text{H}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 2.59 (2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.21, 7.46 ( $2 \times \text{H}$ , Py), 8.44 ( $2 \times \text{H}$ , Py, 2 signaali koos)

$^{13}\text{C}$  TMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 13.81, 22.23, 32.75, 33.25, 123.24, 135.74, 137.97, 147.18, 150.00$

### 3.6. 3-püridüülboorhappe süntees

Reaktsioon teostati argooni atmosfääris 100 ml kolme kaelaga kolvis, mis oli varustatud termomeetri, magnetsegaja, septumi ning argoonipalliga. Kolbi viidi 24 ml tolueni ja 6 ml THF. Lisati 4,15 ml (1,2 ekv, 18 mmol) triisopropüülboraati ja 1,45 ml (1 ekv, 15 mmol) 3-Br-püridiini. Segu jahutati  $-40$  °C-ni (jahutussegu oktaanist ja vedelast

lämmastikust). Seejärel lisati süstlaga läbi septumi tilkhaaval u. 0,5 h jooksul 11,25 ml butüüllitiiumi lahust (1,6 M lahus heksaanis, 1,2 ekv, 18 mmol). Reaktsioonisegu segati 0,5 h -40 °C juures, seejärel lasti temperatuuril tõusta -20 °C-ni ning lisati 15 ml 2 M HCl lahust. Segul lasti soojeneda toatemperatuurile ning eraldati jaotuslehtis veekiht (pH≈1). Segades viidi veefaasi pH 7-ni, lisades 5 M NaOH lahust (2,3 ml), seejuures eraldus valge tahke aine. Seejärel küllastati segu 3,75 g NaCl-ga ning ekstraheeriti kolm korda 20 ml THF-ga. THF ekstraktid ühendati ning lahusti eemaldamisel rotaatoraurutiga saadi 1,841 g tahket ainet (kvantitatiivne saagis). Sulamistemperatuuri määramisel lagunes 350 °C juures. TMR spektrid on toodud lisades 3 ja 4.

<sup>1</sup>H TMR (CDCl<sub>3</sub>): δ= 3.51 (lai signaal, 2×H, 2×OH,), 7.1-7.9, 8.0-8.8, 9.35 (5×H, Py)

<sup>13</sup>C TMR (CDCl<sub>3</sub>): δ= 123.11, 124.41, 125.47.133.65, 139.55, 141.71, 143.26, 144.26, 148.12, 150.66, 154.68, 155.04.

### **3.7. Mõningate arüülimisel kasutatud asendatud hüdrasiinide süntees**

#### **3.7.1. 1,2-di-Boc-hüdrasiini süntees**

12,047 g (1,15 ekv., 55,2 mmol) Boc<sub>2</sub>O sulatati ja lisati sellele segamisel 6,377 g (1 ekv., 48 mmol) mono-Boc-hüdrasiini. Reaktsioon läks lõpuni 10 minutiga, mille vältel toimus tormiline gaasi eraldumine ja reaktsioonisegu muutumine tahkeks. TLC (EtOAc:etüüleeter 1:1) näitas, et kogu lähteaine oli ära reageerinud. Eemaldamaks Boc<sub>2</sub>O liiga kristalliti produkt dietüüleetri:heksaani segust ning saadi 9,78 g (saagis 88%) valget kristalset di-Boc-hüdrasiini (st 121 °C). Produkti puhtust kontrolliti TLC-ga (vooluti heksaan, ilmuti KMnO<sub>4</sub> vesilahus).

#### **3.7.2. 1,2-di-Boc-2-metüülhüdrasiini süntees**

##### **3.7.2.1. 1,1,2-tri-Boc-2-metüülhüdrasiini süntees**

1,330 g (4 mmol) 1,1,2-tri-Boc-hüdrasiini lahustati 4 ml toluenis. Segamisel lisati 0,560 g pulbriks peenestatud NaOH, 1,121 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ning 0,136 g TBAHS. Lõpuks lisati

0,30 ml MeI (1,2 ekv). 20 minuti pärast oli TLC järgi (EtOAc:heksaan 1:3) veel lähteainet alles ning lisati veel 0,30 ml MeI ning 30 mg TBAHS. Tund pärast reaktsiooni algust valati kolbi 10 ml etüületrit ning 10 ml vett. Eetrikiht eraldati ja pesti 5 ml veega. Veefraktsiooni ekstraheeriti 3×15 ml eetriga, ekstraktid ühendati ning pesti 10 ml veega ja küllastatud NaCl vesilahusega neutraalseks. Eetrilahus kuivatati veevaba Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> peal. Peale eetri eemaldamist rotaatoraurutiga saadi 1,385 g (kvantitatiivne saagis) värvitut vedelikku. TLC järgi sisaldas see väikest lisandit, mis peaks olema 1,2-di-Boc-1,2-di-Me-hüdrasiin.

### **3.7.2.2. 1,2-di-Boc-2-metüülhüdrasiini süntees**

Eelnevalt saadud 1,385 g 1,1,2-tri-Boc-2-metüülhüdrasiini lahustati 10 ml ACN. Kolb paigutati õlivanni, mis oli eelnevalt kuumutatud 50 °C-ni. Tugevas argoonivoolus lisati 180 mg Mg(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> (0,2 ekv). Segu muutus viskoosseks, kuid lähteaine ei olnud veel ära ei reageerinud. Tundus et solventi oli liiga vähe. Segu aurutati kokku (seda oli nüüd 1,137 g) ning lisati 13 ml ACN ja veel 124 mg Mg(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>. Reaktsioonil lasti käia 20 minutit. Lahusti aurustati ning kolbi lisati 20 ml 2 M sidrunhappe lahust ning 10 ml etüületrit. Veefraktsiooni ekstraheeriti 4×20 ml etüületriga, ekstraktid ühendati ning pesti neutraalseks 4×10 ml küllastatud NaCl vesilahusega. Eetrilahus kuivatati veevaba Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> peal. Peale solvendi eemaldamist rotaatoraurutiga saadi 1,03 g läbipaistvat viskoosset vedelikku. Peale kolonnkromatograafiat (teostati 2×, voolutiks EtOAc:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:heksaan 1:1:4) saadi 437 mg (saagis 44%) valget kristalset produkti, mis oli planaarkromatograafia järgi puhas.

## **3.8. Diasendatud hüdrasiinide arüülimine arüülboorhapetega**

### **3.8.1. 1,2-di-Boc-1-(3-püridüül)hüdrasiini süntees**

#### **3.8.1.1. 1,2-di-Boc-1-(3-püridüül)hüdrasiini süntees trietüülamiini juuresolekul**

##### ***Eksperiment 1***

Magnetsegajaga varustatud 10 ml kolbi kaaluti 75,5 mg (1 ekv, 0,325 mmol) 1,2-di-Boc-hüdrasiini, 80 mg (2 ekv., 0,65 mmol) 3-püridüülboorhapet ning 59 mg (1 ekv,

0,325 mmol)  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ , lisati 1,75 ml diklorometaani ning 90  $\mu\text{l}$  TEA (2 ekv, 0,65 mmol). Reaktsiooni teostati toatemperatuuril ja jälgiti TLC-ga (EtOAc:heksaan 1:4 ja MeOH: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1:16). Produkti laik oli lähteainest väiksema  $R_f$ -ga. 3 päeva pärast oli kogu lähteaine ära reageerinud, reaktsioonisegule lisati 0,69 g silikageeli ja lahusti aurutati rotaatoraurutigaga. Eraldamisel filterkromatograafiaga (12 g silikageeli, EtOAc:heksaan 1:2 ning MeOH: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1:16) saadi 121 mg viskooset ainet, mis sisaldas peale põhiprodukti ka ühte lisandit. Kristallimisel EtOAc ja heksaani segust saadi 74 mg (saagis 74%) kollakasoranžikaid kristalle (st. 107 °C). TLC järgi oli aine puhas. TMR spektrid lisades 5 ja 6.

$^1\text{H}$  TMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 1.49, 1.50 (18H, 2×Boc), 7.1-8.2 (4H, Py)

$^{13}\text{C}$  TMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 28.23, 28.16, 82.03, 83.08, 108.96, 130.35, 144.80, 146.03, 153.24, 155.44

### ***Eksperiment 2***

Eksperiment 1 kordus. Reaktsioon lõppes kolme päevaga. Puhast produkti prooviti kätte saada juba kromatografeerimisel. Tundus, et TEA lisamine voolutile aitab produkti lisandist lahutada, kuid see ei õnnestunud. Kromatografeerimisel kasutati voolutina 1) 1:6 EtOAc:heksaan, 2) 1:2 EtOAc:heksaan, 3) 1:6 EtOAc:heksaan + 2% TEA, 4) 1:16 MeOH: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Kromatografeerimisel saadi 190 mg ainet, mis sisaldas veel rohkem lisandit, kui esimesel eksperimendil. Ümberkristallimisel seekord produkti kätte saada ei õnnestunud.

#### **3.8.1.2. 1,2-di-Boc-1-(3-püridüül)hüdразиini süntees püridiini juuresolekul**

Reaktsioon viidi läbi sarnaselt eksperimendiga 1 kuid TEA asemel kasutati 52  $\mu\text{l}$  (2 ekv., 0,65 mmol) püridiini. TLC (EtOAc:heksaan 1:4) näitas lähteainest suurema  $R_f$ -ga laigu tekkimist. Kolme päeva möödudes polnud lähteaine ikka veel ära reageerinud. Lisati veel 0,5 ekv 3-püridüülboorhapet,  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  ja püridiini. Reaktsiooni edasiminekut ei olnud näha, ning järgmisel päeval eraldati produktid filterkromatograafiaga (EtOAc:heksaan 1:6 ja 1:2, MeOH: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1:16) Esimese voolutiga saadi 17 mg tahket kollast ainet ning teise voolutiga 32 mg lähteainet (42% reaktsiooniks võetud kogusest) Kolmanda voolutiga saadi 67 mg mitut ainet ja arvatavasti ka produkti sisaldav fraktsioon.

### **3.8.2. 1,2-di-Boc-1-fenüülhüdrasiini süntees**

#### **3.8.2.1. 1,2-di-Boc-1-fenüülhüdrasiini süntees trietüülamiini juuresolekul**

Magnetsegajaga varustatud 10 ml kolbi kaaluti 81 mg (1 ekv, 0,35 mmol) 1,2-di-Boc-hüdrasiini, 85 mg (2 ekv, 0,70 mmol) fenüülboorhapet, 64 mg (1 ekv, 0,35 mmol)  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  ning 150 mg 3 Å molekulaarsõelu. Lisati 2 ml diklorometaani ning 97 µl trietüülamiini (2 ekv, 0,70 mmol). Reaktsiooni kulgu jälgiti TLC-ga, voolutiks EtOAc:heksaan 1:4. Kolme päeva möödudes oli kogu lähteaine ära reageerinud. Kolonnkromatograafiaga (eluent EtOAc:heksaan 1:4) eraldati 64 mg TLC järgi puhast viskoosset ainet. TMR spektrid on toodud lisades 7 ja 8.

$^1\text{H}$  TMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 1.3 (18H, 2×Boc), 7-8 (5H, Ph)

$^{13}\text{C}$  TMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 28.04, 123.64, 125.51, 128.25, 142.35, 153.64, 155.51

#### **3.8.2.2. 1,2-di-Boc-1-fenüülhüdrasiini süntees 1,10-fenantroliini juuresolekul**

Ainete kogused olid samad mis eelmisel reaktsioonil, kuid TEA asemel võeti 126 mg 1,10-fenantroliini. Poole tunni pärast tehtud TLC näitas, et natuke produkti on juba tekkinud. Reaktsiooni jälgimisel TLC ga täheldati u. kahe päeva möödudes, et reaktsioon ei ole edasi läinud, kuigi lähteainet (1,2-di-Boc-hüdrasiini) on veel palju alles. Lisati veel 22 mg (0,5 ekv) fenüülboorhapet, 32 mg (0,5 ekv)  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ . TLC järgi ei täheldatud peale täiendavat ainete lisamist märgatavat produkti laigu suurenemist. Neli päeva pärast reaktsiooni alustamist eraldati kolonnkromatograafiaga 29 mg ( saagis 27%) produkti.

#### **3.8.2.2. 1,2-di-Boc-1-(3-püridüül)hüdrasiini süntees katalüütilise koguse $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ -ga**

Magnetsegajaga varustatud 10 ml kolbi kaaluti 81 mg (1 ekv, 0,35 mmol) 1,2-di-Boc-hüdrasiini, 85 mg (2 ekv, 0,70 mmol) fenüülboorhapet, 6,4 mg (0,1 ekv, 0,035 mmol)  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  ning 150 mg 3 Å molekulaarsõelu. Lisati 2 ml diklorometaani. Reaktsioonisegust puhuti läbi õhku, mis eelnevalt juhiti läbi  $\text{CaH}_2$  toru. 15 minuti pärast võetud TLC (EtOAc:heksaan 1:4) näitas, et natuke produkti on juba tekkinud. Ühe päeva

möödudes oli produkti ja lähteaine laikude suhe umbes 1:3. Umbes kahe päeva pärast aga täheldati et reaktsioon ei ole enam edasi läinud. Prooviti kas TEA lisamine kiirendab reaktsiooni. Lisati 100 µl TEA, kuid märgatavalt see reaktsiooni ei kiirendanud. Produkti ei hakatud eraldama, kuid TLC järgi oli lähteaine ja produkti laikude suhe nelja päeva möödudes sarnane eelmisel reaktsioonil saaduga (p. 3.8.2.2.).

### **3.8.3. 1,2-di-Boc-1-(2-tienüül)hüdrasiini süntees**

Magnetsegajaga varustatud 10 ml kolbi kaaluti 74 mg (1 ekv; 0,32 mmol) 1,2-di-Boc-hüdrasiini, 82 mg (2 ekv) 2-tienüülboorhapet, 58 mg (1 ekv) Cu(OAc)<sub>2</sub> ning 150 mg molekulaarsõelu. Lisati 2 ml dikorometaani ning 90 µl (2 ekv) trietüülamiini. Reaktsiooni jälgiti TLC-ga, voolutiks EtOAc:heksaan 1:4. Kahe tunni pärast tehtud TLC näitas, väga väikese koguse lähteainest 1,2-di-Boc-hüdrasiinist suurema R<sub>f</sub> ga produkti tekkimist. Kahe päeva möödudes oli produkti laik siiski veel väga väike (u 1/5-1/4 lähteaine laigu suuruselt). Lisati veel 0,5 ekv 2-tienüülboorhapet, Cu(OAc)<sub>2</sub> ning trietüülamiini. Ainete täiendav lisamine siiski märgatavalt reaktsiooni edasi ei viinud. Kuna produkti tekkis nii vähe siis ei hakatud seda kolonnkromatograafiaga eraldama.

### **3.8.4. 1-Tos-2-Z-hüdrasiini fenüülimine**

#### ***Eksperiment 1***

Magnetsegajaga varustatud 10 ml kolbi kaaluti 84 mg (1 ekv, 0,25 mmol) 1-Tos-2-Z-hüdrasiini, 61 mg (2 ekv, 0,5 mmol) fenüülboorhapet ja lisati 2 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Segades lisati 45,4 mg (1 ekv., 0,25 mmol) Cu(OAc)<sub>2</sub> ning 70 µl (2 ekv, 0,5 mmol) TEA. Cu(OAc)<sub>2</sub> lahustus täielikult vähem kui 5 min möödudes ja reaktsioonisegu omandas selge ererohelise värvuse. Kaalumise juures täheldati, et 1-Tos-2-Z-hüdrasiin läks kokkupuutes Cu(OAc)<sub>2</sub>-ga vedelaks. Reaktsiooni jälgiti TLC-ga EtOAc: heksaan 1:2, 1h pärast tehtud TLC näitas suure produkti laigu tekkimist, kuid tundus et ka lähteainet on veidi alles. Ka kahe tunni pärast ei olnud olukord eriti palju muutunud. Ka 24 h pärast tundus, et veidi lähteainet on võibolla veel alles, kuid reaktsioon lõpetati. Laikude paremaks eraldamiseks ja “sabatamise” vältimiseks lisati voolutile 2% etanooli. Kolonnkromatograafiaga saadi kaks



produkti 14 mg arvatavasti 1-Tos-2-Z-1,2-di-fenüülhüdrasiini ja 42 mg produkti (saagis 42%)

TMR spektrid 1-Tos-2-Z-1,2di-fenüülhüdrasiinist on toodud lisades. 9 ja 10.

$^1\text{H}$  TMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 2.17 (3H, Me), 5.18 (2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.0-7.7 [19H=4H(Tos)+5H(Z)+2 $\times$ 5H(Ph)]

TMR spektrid monofenüülitud produkti regioisomeeride segust on toodud lisades 11 ja 12.

$^1\text{H}$  TMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ = 2.40 (3H, Me), 5.06 (2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.9-8.0 [14H=4H(Tos)+5H(Z)+5H(Ph)]

Samas prooviti reaktsiooni teostada kasutades 1,1 ekv. fenüülboorhapet. Reaktsiooni lõpetati 2 h pärast, kui TLC järgi oli lähteaine ära reageerinud. Kolonnkromatograafia (EtOAc:heksaan:EtOH 1:2:0,2) kinnitas, et lähteainet alles ei ole. Kokku oli segus 4 laiku: üks UV-aktiivne ja kolm fosformolübdeenhappe lahusega ilmuvat. Kolonnkromatograafiaga neid eraldada ei õnnestunud. Tundus ka, et mõni segu komponentidest laguneb aja jooksul.

### ***Eksperiment 2***

Magnetsegajaga varustatud ning argooniga täidetud 10 ml kolbi kaaluti 32 mg (1,05 ekv, 0,26 mmol) fenüülboorhapet, 2,5 mg (0,1 ekv, 0,025 mmol) CuCl ning 150 mg 3 Å molekulaarsõelu. Kolvist puhuti läbi kuiva õhku, kolb suleti septumiga ning varustati kuiva õhuga täidetud palliga. Lisati 1 ml 1,2-dikloroetaani. Segu jahutati 0 °C, lisati 80,4  $\mu\text{l}$  (4 ekv, 1 mmol) püridiini ning 84 mg (1 ekv, 0,25 mmol) 1-Tos-2-Z-hüdrasiini. Reaktsioonisegul lasti soojeneda toatemperatuurile. Reaktsiooni jälgiti TLC-ga (EtOAc: heksaan 1:2). Juba viie minuti pärast oli tekkinud produkti laik, mis TLC järgi osutus asoühendiks (võrdlusaine TosN=NZ). Reaktsioon lõpetati. Asoühend tekkis TLC järgi ka siis, kui katseklaasis diklorometaanis 1-Tos-2-Z-hüdrasiinile lisati  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  ning TEA.

### 3.9. Triasendatud hüdrasiinide arüülimine arüülboorhapetega

#### 3.9.1. 1,2,2-Tri-boc-1-fenüülhüdrasiini süntees

Magnetsegajaga varustatud 10 ml kolbi kaaluti 83 mg (1 ekv, 0,25 mmol) 1,1,2-tri-Boc-hüdrasiini, 45,4 mg (1 ekv, 0,25 mmol) Cu(OAc)<sub>2</sub>, 60,9 mg (2 ekv, 0,5 mmol) fenüülboorhapet, lisati 1,5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ning 70 µl TEA. Reaktsiooni jälgiti TLC-ga EtOAc:heksaan 1:4. Reaktsiooni praktiliselt ei toimunud, TLC järgi tekkis produkti vaid imepisike kogus. Kahe päeva pärast lisati veel 0,5 ekv fenüülboorhapet, Cu(OAc)<sub>2</sub> ja TEA. Prooviti ka kuumutamist, kuid reaktsioon edasi ei läinud.

#### 3.9.2. 1-Boc-1-Tos-2-Z-2-fenüülhüdrasiini süntees

Magneseajaga varustatud 10 ml kolbi kaaluti 87 mg (1 ekv, 0,2 mmol) 1-Boc-1-Tos-2-Z-hüdrasiini, 49 mg (2 ekv, 0,4 mmol) fenüülboorhapet, 36 mg (1 ekv, 0,2 mmol) Cu(OAc)<sub>2</sub> ning 100 mg 3 Å molekulaarsõelu, lisati 2 ml diklorometaani ja 56 µl (2 ekv, 0,4 mmol) TEA. Reaktsiooni jälgiti TLC-ga (EtOH:etüüleeter:tolueen:heksaan 0,1:1:2:3). Tunni aja pärast oli lähteaine ja produkti laikude suhe TLC järgi u. 3:2 kuni 1:1. 30 tunni möödudes polnud reaktsioon oluliselt edasi läinud ja lisati veel 18 mg Cu(OAc)<sub>2</sub>, 12 mg fenüülboorhapet ja 28 µl TEA. Eriti märgatavalt see lähteaine ja produkti vahekorda TLC järgi ei muutnud. Reaktsioonil lasti toimuda kokku 4 päeva. Kolonnkromatograafiaga eraldati 33 mg (saagis 32%) kollakat viskoosset ainet. Selle TMR spektrid on toodud lisades 13 ja 14.

<sup>1</sup>H TMR (CDCl<sub>3</sub>): δ= 1.33 (9H, Boc), 2.38 [3H, Me(Tos)], 5.31 [2H, CH<sub>2</sub>(Z)], 7-8 (14H=4H(Tos)+5H(Z)+5H(Ph))

### **3.9.3. 1,2-di-Boc-1-Me-2-fenüülhüdrasiini süntees**

#### **3.9.3.1. 1,2-di-Boc-1-Me-2-fenüülhüdrasiini süntees ilma molekulaarsõelteta**

Magnetsegajaga varustatud 10 ml kolbi kaaluti 74 mg (1 ekv, 0,31 mmol) 1,2-di-Boc-1-Me-hüdrasiini, 76 mg (2 ekv, 0,62 mmol) fenüülboorhapet ning 56 mg (1 ekv, 0,31 mmol) Cu(OAc)<sub>2</sub>, lisati 1,8 ml diklorometaani ja 86 µl (2 ekv, 0,62 mmol) TEA. Reaktsiooni jälgiti TLC-ga EtOAc:heksaan 1:4. Juba 10 minuti pärast võis märgata produkti tekkimist. 18 tunni pärast oli TLC järgi lähteaine ja produkti laikude suhe u. 4:1. Lisati veel 20 mg (0,5 ekv) fenüülboorhapet, 30 mg (0,5 ekv) Cu(OAc)<sub>2</sub> ning 45 µl (1 ekv) TEA. Ainete lisamine reaktsiooni oluliselt edasi ei viinud. Reaktsioonil lasti toimuda kokku 4 päeva ja kolonnkromatograafiaga eraldati 16 mg (saagis 16%) TLC järgi puhast viskoosset ainet.

#### **3.9.3.2. 1,2-Di-Boc-1-Me-2-fenüülhüdrasiini süntees molekulaarsõelte juuresolekul**

Reaktsioon teostati sarnaselt eelmisele, kuid lisati 150 mg 3 Å molekulaarsõelu. Kahe päeva pärast lisati veel 45 µl TEA. Nelja päeva pärast reaktsioon lõpetati. Kolonnkromatograafiaga eraldati 29 mg ( saagis 29%) TLC järgi puhast produkti ja 64 mg lähteainet.

Produkti TMR spektrid on toodud lisades 15 ja 16.

<sup>1</sup>H TMR (CDCl<sub>3</sub>): δ= 1.46, 1.52 (18H, 2×Boc), 3.11 (3H, Me), 7.2-7.8 (5H, Ph)

<sup>13</sup>C TMR (CDCl<sub>3</sub>): δ= 28.45, 81.25, 81.93, 122.78, 125.43, 128.69, 131.04

Lähteaine TMR spektrid on toodud lisades 17 ja 18.

<sup>1</sup>H TMR (CDCl<sub>3</sub>): δ= 1.46 (18H, 2×Boc), 3.09 (3H, Me)

<sup>13</sup>C TMR (CDCl<sub>3</sub>): δ= 28.42, 81.23

### **3.9.4. 1,2-di-Boc-1-Me-2-(2-tienüül)hüdrasiini süntees**

#### **3.9.4.1. 1,2-di-Boc-1-Me-2-(2-tienüül)hüdrasiini süntees trietüülamiini juuresolekul**

Magneseajaga varustatud 10 ml kolbi kaaluti 76 mg ( 1 ekv, 0,31 mmol) 1,2-di-Boc-1-Me-hüdrasiini, 79 mg ( 2 ekv, 0,62 mmol) 2-tienüülboorhapet, 56 mg (1 ekv, 0,31

mmol) Cu(OAc)<sub>2</sub>, 150 mg 3<sup>Å</sup> molekulaarsõelu. Lisati 1,8 ml diklorometaani ning 86 µl (2 ekv, 0,62 mmol) trietüülamiini. Reaktsiooni jälgiti TLC-ga EtOAc:heksaan 1:4. 10 minuti pärast täheldati produkti teket. Umbes pooleteise päeva möödudes oli produkti laik suurenenud nii, et see moodustas u ¼ lähteaine laigust. Edasi reaktsioon aga enam märgatavalt ei toimunud ning u. kaks päeva peale reaktsiooni algust lisati veel 0,5 ekvivalenti 2-tienüülboorhapet, Cu(OAc)<sub>2</sub> ja trietüülamiini. Ainete lisamine siiski reaktsiooni märgatavalt edasi ei viinud. Neli päeva peale reaktsiooni algust eraldati kolonnkromatograafiaga 10 mg produkti (saagis 10%). Produkti TMR spektrid on toodud lisades 19 ja 20.

<sup>13</sup>C TMR (CDCl<sub>3</sub>): δ= 28.22 [3C, 3×Me(Boc)], 38.88 (1C, Me), 81.57 [2C, 2×C=O(Boc)], 124.69, 128.84, 130.83, 132.59 (4C, 2-thienüül-)

#### **3.9.4.2. 1,2-di-Boc-1-Me-2-(2-tienüül)hüdrasiini süntees püridiini juuresolekul**

Ainete kogused olid samad mis eelmisel reaktsioonil (p. 3.9.4.2.) kuid trietüülamiini asemel võeti 50 µl (2 ekv, 0,62 mmol) püridiini. Sellel juhul reaktsioon praktiliselt ei toimunud. TLC järgi tekkis silmaga vaevumärgatav produkti laik, mis edasi ei suurenenud.

## 4. TULEMUSTE ARUTELU

### 4.1. Tri(3-püridüül)bismutaani ja 3-püridüülboorhappe süntees

Meie uurimisgrupis on siiani väga edukalt kasutatud hüdrasiinide arüülimiseks kolme ja viievalentse vismuti arüül derivaate [9, 10]. Kahjuks on vaid väga vähesed vismuti arüül derivaadid kaubanduslikult kättesaadavad ja enamasti tuleb neid ise sünteesida. Siiani sünteesitud ühendite spekter on paraku üsna kitsas. Heterotsüklilisi vismuti arüül derivaate praktiliselt ei tunta.

Samas pakub suurt huvi heterotsüklite viimine hüdrasiini molekuli uute tööstuslikult ja bioloogiliselt huvipakkuvate ühendite väljatöötamisel [48, 83, 84]. Bioloogiliselt kõige huvipakkuvamad on lämmastikku sisaldavad heterotsüklid, kuna neid sisaldavad ka paljud olulised biomolekulid. Näiteks nikotinoüülhüdrasiini kasutatakse tuberkuloosivastase ravimina [1].

Käesolevas töös proovitigi teadaolevalt esimest korda sünteesida tri(3-püridüül)bismutaani, eesmärgiga seda hiljem kasutada hüdrasiinide arüülimisel.

Teisest küljest on N-arüülimist võimalik teostada ka arüülboorhapetega. Erinevalt vismuti arüül derivaatidest on paljusid boorhappeid võimalik osta, ning välja on töötatud ka meetodid paljude heteroarüülboorhapete, sealhulgas ka 3-püridüülboorhappe sünteesiks [17, 79].

Nii triarüülbismutaanide kui arüülboorhapete süntees toimub üle vastava Li või Mg-organilise ühendi. Püridiini madala elektrontiheduse tõttu ei ole metalli otsene oksüdatiivne liitumine enamikel juhtudel võimalik ning sünteesi tuleb läbi viia metall-halogeenvahetuse teel. Enamasti lähtutakse püridüülbromiididest, kuna nad on piisavalt reaktsioonivõimelised ning mitte väga kallid. Bromopüridiinide happelise iseloomu tõttu toimub Li-Hal vahetusel konkureerivalt deprotoneerimine ning selle vältimiseks tuleb reaktsioone teostada väga madalatel temperatuuridel ( -100 °C THF-s või -40 °C

dietüleetris). Mg-Br vahetust saab teostada toatemperatuuril, kuid see nõuab ühe lisaetapina *i*-PrMgCl sünteesi.

#### 4.1.1. *Tri(3-püridüül)bismutaani süntees*

Triarüülbismutaane saadakse üldiselt BiCl<sub>3</sub> reaktsioonil vastava liitium- või magneesiumorgaanilise ühendiga nagu on toodud skeemil 41.



**Skeem 41.**

D. Chai jt. [79] on välja töötanud efektiivse meetodi 3-püridüülboorhappe sünteesiks, mis esimeses etapis sisaldab Li-Br vahetust. Selles töös väidetakse muuhulgas, et Mg-Br vahetus ei anna häid tulemusi tekkiva 3-püridüülmagneesiumkloriidi halva lahustuvuse tõttu THF-s, mis takistab reaktsioonide edukat kulgemist.

Reaktsiooni teostamisel kasutatigi esmalt D. Chai jt. poolt välja töötatud protseduuri 3-püridüüllitiumi sünteesiks. Selle eelis klassikalise meetodi ees on see, et 3-püridüüllitiumi süntees on teostatav palju kõrgemal temperatuuril (-50 °C). Tri(3-püridüül)bismutaani saamiseks lisati saadud 3-püridüüllitiumile BiCl<sub>3</sub>. Kahjuks ei kulgenud reaktsioon selektiivselt ja saadi terve rida erinevaidprodukte, mille lahutamine osutus võimatuks.

Samas prooviti ka reaktsiooni 3-püridüüllitiumi saamiseks teostada klassikalisel teel -100 °C juures THF-s [85]. Reaktsiooni teostamisega probleeme ei olnud, kuid ikkagi tekkis erinevate produktide segu. Üks produktidest õnnestus siiski eraldada. TMR spekter eraldatud aimest näitas, et see ei olnud mitte oodatud tri(3-püridüül)bismutaan, vaid hoopis 3-butüülpüridiin.

Kirjanduses toodud andmeil on 3-püridüülboorhappe ning ka mitmete teiste asendatud püridiini derivaatide süntees Li-Br vahetust kasutades olnud edukas [79]. Sellest tulenevalt võib arvata, et probleemne on reaktsiooni teine etapp - BiCl<sub>3</sub> reageerimine 3-püridüüllitiumiga. Tekkis idee, et püridiini lämmastik omades vaba elektronpaari ning

negatiivset osalaengut võib anda  $\text{BiCl}_3$ -ga kompleksi. See võib takistab reaktsiooni. Selle oletuse kontrollimiseks tehti katse, kus THF-s lahustati  $\text{BiCl}_3$  ning sellele lisati püridiini või 3-Br-püridiini. Mõlemal juhul tekkis kohe valge sade, mis ei lahustunud diklorometaanis, etanoolis ega vees. Võib oletada et analoogiline kompleksimoodustumine leiab aset ka  $\text{BiCl}_3$  lisamisel 3-püridüülliitiumile. Seda kinnitab ka reaktsiooni jälgimisel tehtud tähelepanek, et  $\text{BiCl}_3$  lisamisel reaktsioonisegule, muutus see heterogeenseks. Tri(3-püridüül)bismutaani sünteesiks võeti  $\text{BiCl}_3$  1 ekvivalent, 3-Br-püridiini aga üle 3 ekvivalendi. Võib oletada, et kui kogu  $\text{BiCl}_3$  kulus kompleksimoodustamiseks, siis reaktsioonisegu soojendamisel võis ülejäänud 3-püridüülliitium anda terve rea produkte, sealhulgas eraldatud 3-butüülpüridiini.

#### **4.1.2. 3-püridüülboorhappe süntees**

Kuna tri(3-püridüül)bismutaani kahjuks sünteesida ei õnnestunud, siis teostati 3-püridüülboorhappe süntees juba varem mainitud D. Chai, P. J. Reader jt. poolt välja töötatud ning veelgi parandatud meetodi järgi [17]. Reaktsiooni teostamine kulges edukalt ning 3-püridüülboorhappe saadi kvantitatiivse saagisega.

#### **4.2. Asendatud hüdrasiinide arüülimine arüülboorhapetega**

Asendatud hüdrasiinide arüülimise juures oleks kõige huvitavam arüülida sellist di- või triasendatud hüdrasiini, mille kaitsvaid rühmi saaks hiljem selektiivselt eemaldada. Nii oleks võimalik saada ka nelja erineva asendajaga hüdrasiini derivaati.

N-arüülimine arüülboorhapetega on üsna hiljuti avastatud meetod ning sobivate tingimuste väljatöötamine alles käib. Samas on see viimasel ajal väga populaarne valdkond ning mitmed uued artiklid sel teemal ilmusid käesoleva magistritöö valmimise käigus. Esimesed arüülimisreaktsioonid teostati D. M. T. Chani poolt välja töötatud meetodi järgi, hiljem võeti arvesse ka vahepeal ilmunud artiklites tehtud uuendusi. Arüülboorhappeid on hüdrasiinide arüülimisel kasutanud vaid G. W. Kabalka jt, saades mono-Boc-hüdrasiini

arüülimisel 1,2 di-Boc-arüülhüdrasiini. Sel juhul aga saab kaitserühmi eemadada vaid korraga.

#### **4.2.1. 1,2-diasendatud hüdrasiinide arüülimine arüülboorhapetega**

Kuna varem ei ole hüdrasiine arüülboorhapetega arüülitud, siis esialgu valiti lähtehüdrasiiniks 1,2-di-Boc-hüdrasiin. Selle puhul ei tohiks probleemiks saada steerilised takistused, ning kuna ka regioisomeeride tekkimine pole võimalik, siis on produkti kergem eraldada.

Varem sünteesitud 3-püridüülboorhappe reaktsioon 1,2-di-Boc-hüdrasiiniga kulges selektiivselt ja kvantitatiivselt. 1,2-di-Boc-1-(3-püridüül)hüdrasiini saagis peale kristallimist oli 74%. Kuna TLC järgi reageeris kogu lähteaine ära 3 päeva jooksul, siis võib arvata, et kaod esinevad ümberkristallimisel ning tegelikult on saagis märksa suurem. Kahjuks esines produktis väike lisand, mida ei õnnestunud kolonnkromatograafiaga põhiproduktist eraldada. Seda reaktsiooni teostati D. M. T. Chani meetodi järgi, kasutades alusena TEA-d. Püridiini kasutamisel tekkis keeruline ainete segu. Soovitud produkti oli selles väga vähe ning seda eraldada ei õnnestunud.

Järgnevalt prooviti arüülida 1-Tos-2-Z-hüdrasiini. Kui seda hüdrasiini oleks võimalik selektiivselt arüülida, siis saaks edaspidi sünteesida ka nelja erineva asendajaga hüdrasiine. Samas on selle ebasümmeetriliselt asendatud hüdrasiini korral üsna tõenäoline regioisomeeride teke. Kuna N-H prootonid on siin mõnevõrra erineva happelisusega, siis võiks olla võimalik ka selektiivselt ühe isomeri teke.

Reaktsiooni teostamisel kasutati jälle T. M. T. Chani poolt väljatöötatud tingimusi. Mudelühendina kasutati odavamat kommertsiaalset fenüülboorhapet. Reaktsiooni jälgimine oli mõnevõrra raske kuna vaadeldavad ained TLC plaadil "sabatasiid", ning raske oli aru saada, kas lähteaine on ära reageerinud või mitte. Tundus, et juba 1-2 tunni pärast, kui võeti esimesed TLC proovid, oli enamus lähteainest ära reageerinud. "Sabatamise" vältimiseks lisati voolutile veidi etanooli. Reaktsioon lõpetati 24 tunni pärast, kuna lähteaine oli praktiliselt ära reageerinud ja oli märgata uue suurema  $R_f$  väärtusega laigu



tekkimist, mis võis olla difenüülitud produkt. Eraldamisel saadi 42 mg produkti, mis TMR spektri järgi otsustades on regioisomeeride segu, ning 16 mg diasendatud produkti. Lähteainet alles ei olnud.

Järgnevalt tehti reaktsioon ekvimolekulaarse koguse fenüülboorhappega. Reaktsioon lõpetati kahe tunni pärast, kuna TLC järgi oli lähteaine ära reageerinud. Kolonnkromatograafiaga produkti puhastada ei õnnestunud. Selgus et, segus on mitu fosformolübdeenhappega ilmuvat laiku. Tundus ka, et mõni segu komponent aja jooksul laguneb. Hilisemad katsed, kus prooviti ka G. W. Kabalka poolt välja töötatud tingimusi, näitasid, et lähteaine reageerib arvatavasti nii kiiresti seetõttu et Cu-ühendi toimel tekib asoühend. Võrreldes tekkinud produkti meie grupis varem sünteesitud ZN=NTos-ga, selgus et produkt omab sama  $R_f$  väärtust ja ilmub samade ilmutitega. Tehti ka katse, kus reaktsioonisegule fenüülboorhapet ei lisatud, ning täheldati samuti asoühendi tekkimist juba viie minuti jooksul.

Antud töös ei õnnestunud 1-Tos-2-Z-hüdrasiini arüülimist edukalt optimeerida, kuna tekkis asoühend. Siiski esimesel korral, kui reaktsiooniaeg oli pikem ja kasutati 2 ekvivalenti fenüülboorhapet, õnnestus saada fenüülitudprodukte. Võimalik et esmalt toimub kiiresti asoühendi teke, ning hiljem selle arüülimine. Seetõttu on vaja reaktsiooniks ikkagi pikemat aega, kuigi lähteaine reageerib juba 1-2 tunni jooksul. Kahjuks ei õnnestunud asoühendi ja arvatava fenüülitud produkti laiku TLC plaadil eraldada, ning seetõttu ei saa midagi kindlat antud reaktsiooni kulgemise kohta öelda, ning keeruline on hinnata ka optimaalset reaktsiooniaega. Asoühendite reaktsioonide kohta arüülboorhappetega andmed puuduvad.

Järgmisena uuriti fenüülrühma viimist 1,2-di-Boc-hüdrasiini. Sealjuures prooviti erinevaid kirjanduses kasutatud tingimusi [13, 75, 86]. Alusena kasutati TEA asemel ka 1,10-fenantroliini ning ühel juhul teostati reaktsiooni katalüütilise koguse  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  juuresolekul ilma täiendava aluseta. Siin lisati kõigil juhtudel reaktsioonisegule ka molekulaarsõelu, kuna kirjanduses toodud andmetel osutusid need vajalikuks (vt lk 31) Seda kinnitas ka ajaliselt varem läbi viidud 1,2-di-Boc-1-metüülhüdrasiini arüülimine fenüülboorhappega, kus molekulaarsõelte lisamine reaktsioonisegule andis märgatavalt parema tulemuse (vt. p. 2.2.2.4 ).

Parimaid tulemusi andis reaktsioon TEA juuresolekul, kasutades 1 ekv  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (Chani tingimused), kuna teistel juhtudel täheldati reaktsiooni seisma jäämist, nii et vaid umbes kolmandik lähteainest reageeris ära. Kasutades D. M. T. Chani tingimusi ning lisades reaktsioonisegule täiendavalt molekulaarsõelu oli TEA korral 1,2-di-Boc-1-fenüülhüdrasiini saagis 59%.

1,2-di-Boc-hüdrasiini arüüliti ka 2-tienüülboorhappega. Reaktsiooni teostati eelnevalt kõige efektiivsemaks osutunud tingimustel stõhhiomeetrilise koguse  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  juuresolekul, kasutades alusena TEA ning lisades reaktsioonisegule molekulaarsõelu. 2-tienüülboorhape ei osutunud 1,2-di-Boc-hüdrasiini arüülimisel nii efektiivseks kui 3-pürüüül- või fenüülboorhape. Ka veel nelja päeva pärast oli TLC järgi suur hulk lähteainet alles ning produkti laik moodustas vähem kui  $\frac{1}{4}$  lähteaine laigust. Kuna arvatavat produkti tekkis väga vähe, siis seda ei hakatud kolonnkromatograafiaga eraldama.

#### **4.2.2. Triasendatud hüdrasiinide arüülimine arüülboorhapetega**

Triasendatud hüdrasiinidest arüüliti 1,1,2-tri-Boc hüdrasiini, 1,2-di-Boc-1-Me-hüdrasiini ning 1-Boc-1-Tos-2-Z-hüdrasiini. Vaid viimane neist sisaldab ortogonaalseid kaitserühmi ja võimaldab saada nelja erineva asendajaga hüdrasiini, kuid reaktsiooni uurimise seisukohast on huvitav arüülida ka kahte esimest triasendatud hüdrasiini. Need kolm triasendatud hüdrasiini erinevad steerika poolest. Nii saab uurida steerika mõju arüülimisreaktsioonile.

Antud töös arüülitigi kõiki kolme eeltoodud triasendatud hüdrasiini fenüülboorhappega. 1,1,2-tri-Boc-hüdrasiin mis sisaldab kolme mahukat Boc-rühma praktiliselt ei reageerinud. 1,2-di-Boc-1-Me-hüdrasiin ja 1-Boc-1-Tos-2-Z-hüdrasiin, mis omavad ilmselt väiksemat steerilist takistust andsid fenüülitud produkti vastavalt saagistega 29% ja 33%. 1,2-di-Boc-1-Me-hüdrasiini arüülimist teostati ka ilma molekulaarsõelteta, mis andis saagiseks vaid 16%. See kinnitab, et vee jäljed alandavad oluliselt arüülimise saagiseid.

Kuna 1-Boc-1-Tos-2-Z-hüdrasiini rohkem kui üheks katseks ei jätkunud, siis uuriti kuidas 2-tienüülboorhappe reageerib 1,2-di-Boc-1-Me-hüdrasiiniga. Alusena kasutati nii TEA kui püridiini, kuid viimane osutus jällegi täiesti ebaefektiivseks. Kui alusena kasutati TEA, saadi arüülitud produkti saagisega 10%. 2-tienüülboorhappe osutus vähem reaktsioonivõimelisemaks kui fenüülboorhappe ka eespool kirjeldatud 1,2-di-Boc- hüdrasiini arüülimisel.

## 5. KOKKUVÕTE

Paljud asendatud hüdrasiinid on kasutusel kui bioloogiliselt aktiivsed ning tööstuslikult olulised ühendid. Samas on märgata kasvavat huvi ka uute kasulike hüdrasiiniderivaatide väljatöötamise vastu. Käesolevas magistritöös püüti hüdrasiinide arüülimist laiendada ka heteroarüülasendajatele. Meie uurimisgrupis on siiani kasutatud hüdrasiinide arüülimiseks vismutorgaanilisi ühendeid. Selliste heterotsükliliste vismutorgaaniliste ühendite sünteesi pole aga varem kirjeldatud. Kuna erinevalt vismutorgaanilistest ühenditest on paljusid arüül- ja heteroarüülboorhappeid võimalik osta või sünteesida, siis prooviti nende rakendamist hüdrasiinide arüülimisel.

1,2-diasendatud hüdrasiinid reageerisid üldiselt hästi. Reaktsioonil 3-püridüül- ning fenüülboorhappega läksid lõpuni. Probleeme tekkis ebasümmeetriliselt asendatud 1-Tos-2-Z-hüdrasiini arüülimisel, kuna täheldati, et lähteainest tekib kiiresti vastav asoühend. See reaktsioon vajaks edasist uurimist, sest on võimalik et tekkinud asoühend reageerib edasi arüülboorhappega, andes ikkagi soovitud produkti. Seda kinnitab asjaolu, et pikema reaktsiooniaja korral saadi ikkagi fenüülitud produkti.

Triasendatud hüdrasiinide arüülimine kulges oluliselt madalamate saagistega, kuna reaktsioon nendega oli tõenäoliselt steeriliselt takistatud. Reaktsioonid ei kulgenud lõpuni ning palju lähteainet jäi reageerimata. Paremini reageerisid siin steeriliselt vähem takistatud 1,2-Boc-1-Me-hüdrasiin ning 1-Boc-1-Tos-2-Z-hüdrasiin, kuid 1,1,2-tri-Boc-hüdrasiin ei reageerinud üldse.

Tingimuste optimeerimisel selgus, et parimaid tulemusi andis TEA ja stöhhiomeetrilise koguse  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  kasutamine. Saagist parandas ka reaktsioonisegule molekulaarsõelte lisamine.

Käesolevas töös näidati, et arüülboorhapped üldiselt sobivad arüül- ja heteroarüülrühma viimiseks asendatud hüdrasiini molekuli. Arüülboorhapped võeti N-arüülimisel kasutusele üsna hiljuti. Seetõttu pole neid reaktsioone veel piisavalt põhjalikult uuritud, ning reaktsioonitingimuste optimeerimine ning sobivate reagentide otsimine alles käib, seetõttu on lootust et, tingimuste edasisel optimeerimisel õnnestub ka hüdrasiinide arüülimise saagiseid tõsta.

## 6. SUMMARY

A great interest in the synthesis of aryl and heteroarylsubstituted hydrazines as biologically and industrially valuable compounds can be recognized now. The purpose of current study was to expand the arylation of hydrazines to heteroaryl substituents. In our group hydrazines have been successfully arylated with organobismuth compounds. Unfortunately synthesis of heterocyclic organobismuth compounds was not described before.

Unlike bismuth compounds the great number of heterocyclic boronic acids are commercially available or easy to prepare. Thus, application of these reagents in arylation of hydrazines was tested.

In general, the reactions of disubstituted hydrazines and arylboronic acids were successful. In the reactions with 3-pyridyl and phenylboronic acid full consumption of the starting material was observed and the products were obtained in good yields. Unfortunately the arylation of unsymmetrically substituted hydrazines such as 1-Tos-2-Z-hydrazine was problematic and fast formation of azocompound was detected. However when reaction was left for longer time we were able to separate an arylated hydrazine. Thus this reaction needs further investigation and optimization.

In the arylation of trisubstituted hydrazines substantially poorer yields were obtained, probably because of the steric hindrance of the substrate. In these cases remarkable part of the starting material remained unreacted. Modest yields were obtained with trisubstituted hydrazines such as 1,2-di-Boc-1-Me-hydrazine and 1-Boc-1-Tos-2-Z-hydrazine. More sterically hindered 1,1,2- tri-Boc hydrazine gave no product.

During the optimization it appeared, that the best results were achieved using TEA as a base in the presence of stoichiometric amount of  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  and molecular sieves.

The arylboronic acids were found to be suitable reagents for the introduction of aryl and heteroaryl groups into the substituted hydrazine. The preliminary results encourage us to investigate these reactions more thoroughly to obtain better yields.

## 7. TÄNUAVALDUSED

Sooviksin kõigepealt tänada oma juhendajaid Uno Mäeorgu ja Olga Tšubrikut, kellela see töö poleks valminud.

Tänan ka kõiki laborikaaslasi, Orgaanilise ja Bioorgaanilise Keemis instituudi töötajaid ja üliõpilasi ning kursusekaaslasi.

Tahaks tänada ka Lauri Toomi, kes aitas mind palju Uppsalas viibimise ajal, ning teisi toremaid inimesi, kes seal olid.

Tänan kõikidele õppejõududele.

Suur tänu vanematele ja kogu perele, Kasparile, tema perele ning enda korterikaaslastele.

## 8. KASUTATUD KIRJANDUS

1. Ragnarsson, U. Synthetic methodology for alkyl substituted hydrazines., *Chem. Soc. Rev.*, 2001, **30**, 205-213.
2. Kim, K.-Y.; Shin, J.-T.; Lee, K.-S.; Cho, C.-G. Cu(I) mediated one-pot synthesis of azobenzenes from bis-Boc aryl hydrazines and aryl halides. *Tetrahedron Lett.*, 2004, **45**, 117-120.
3. Han, H.; Janda, K. D. Azatides: Solution and Liquid phase synthesis of a new Peptidomimetic. *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, **118**, 11, 2539-2544.
4. Sebastian, R. M.; Margo, G.; Caminade, A.-M.; Majoral, J.-P. Dendrimers with N,N-Disubstituted Hydrazines as End-Groups, Useful Precursors for the Synthesis of Water-Soluble Dendrimers Capped with Carbohydrate, Carboxylic or Boronic Acid Derivatives. *Tetrahedron*, 2000, **56**, 6269-6277.
5. Lim, Y.-K., Cho, C.G. Expedient synthesis of indoles from N-Boc arylhydrazines. *Tetrahedron Lett.*, 2004, **45**, 1857-1859.
6. Furch, J. A.; Kuhn, D. G.; Hunt, D. A.; Lew, A. C.; Gronostajski, C. E. N-arylhydrazine derivatives as insecticides and acaricides. Eur. Pat. Appl. EP 604798 A1, 1994.
7. Almstead, J.-I. K.; Izzo, N. J.; Jones, D. R. Preparation of hydrazones and hydrazines for use in increasing erythropoietin and vascularization of tissue. PCT Int. Appl. WO 2002089809 A1, 2002.
8. Wang, Q.; Huang, R. Synthesis and biological activity of novel N'-tert-butyl-N'-substituted benzoyl-N-(substituted phenyl)aminocarbonylhydrazines and their derivatives. *Tetrahedron Lett.*, 2001, **42**, 50, 8881-8883.
9. Loog, O., Mäeorg, U., Ragnarson, U. Synthesis of Hydrazines with Aromatic Substituents Using Triarylbi-muth Reagents. *Synthesis*, 2000, 1591-1597.
10. Tšubrik, O., Mäeorg, U., Ragnarsson, U. Highly selective arylation of disubstituted hydrazines by pentavalent organobismuth reagents., *Tetrahedron Lett.*, 2002, **43**, 6213-6215.

11. Barton, D. H. R., Finet, J.-P., Khamisi, J. Copper Salts Catalysis of N-Phenylation of Amines by Trivalent Organobismuth Compounds. *Tetrahedron Letters*, 1987, **28**, 8, 887-890.
12. Chan, D. M. T. Promotion of Reaction of N-H Bonds with Triarylbiomuth and Cupric Acetate. *Tetrahedron Letters*, 1996, **37**, 50, 9013-9016.
13. Chan, D. M. T., Monaco, K. L., Wang, R. P., Winters, M. P. New N- and O-Arylations with Phenylboronic Acids and Cupric Acetate. *Tetrahedron Lett.*, 1998, **39**, 2933-2936.
14. Lam, P. Y. S.; Clark, C. G.; Saubern, S.; Adams, J.; Winters, M. P.; Chan, D. M. T.; Combs, A. New Aryl/Heteroaryl C-N Bond Cross-coupling Reactions via Arylboronic Acid/Cupric Acetate Atylation. *Tetrahedron Lett.*, 1998, **39**, 2941-2944.
15. Miyaura, N. Organoboron Compounds. *Topics in Current Chemistry*, **219**, 11-59.
16. Tyrrel, E., Brookes, P. The Synthesis and Applications of Heterocyclic Boronic Acids. *Synthesis*, 2004, **4**, 469-483.
17. Li, W.; Nelson, D. P.; Jensen, M.S.; Hoerrner, R. S.; Cai, D.; Larsen, R. D.; Reider, P. J. An Improved Protocol for the Preparation of 3-Pyridyl- and Some Arylboronic Acids. *J. Org. Chem.* 2002, **67**, 5394-5397.
18. Kocienski, P. J. Protecting groups. Georg Thieme Verlag Stuttgart: New York, 1994.
19. Mäeorg, U.; Grehn, L.; Ragnarsson, U. Prototypical Reagent for the Synthesis of Substituted Hydrazines. *Angew. Chem.*, 1996, **108**, 2802-2803.
20. Mäeorg, U.; Ragnarsson, U. Synthesis, Application and Scope of a new protected Hydrazine Reagent. *Tetrahedron Lett.*, 1998, **39**, 7, 681-684.
21. Mäeorg, U.; Pehk, T.; Ragnarsson, U. Synthesis of Substituted Hydrazines from Triprotected Precursors. *Acta. Chem. Scand.*, 1999, **53**, 1127-1133.
22. Grehn, L.; Löhn, H.; Ragnarsson, U. Stepwise synthesis of tetrasubstituted hydrazines. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1997, 1-2.
23. Grehn, L.; Nyasse, B.; Ragnarsson, U. A Practical Reagent for the Synthesis of Substituted Hydrazines. *Synthesis*, 1997, 1429-1432.
24. Grehn, L.; Ragnarsson, U. 1-*tert*-Butoxycarbonyl-1-tosyl-hydrazine as Reagent for the Synthesis of Substituted Hydrazines with Secondary Alkyl Group. *Tetrahedron*, 1999, **55**, 4843-4852.



25. Brosse, N., Pinto, M.-F., Jamart-Grégoire, B. Synthesis of N-(protected)amino-phthalamides: application to the Synthesis of singly labelled isoniazid., *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 1998, 1, 3683-3688.
26. Brosse, N., Pinto, M.-F., Jamart-Grégoire, B. New Synthesis of 1,1-Substituted Hydrazines by Alkylation of N-Acyl- or N-alkyloxycarbonylamino-phthalimide Using the Mitsunobu Protocol. *J. Org. Chem.* 2000, **65**, 4370-4374.
27. Bosse, N.; Pinto, M.-F.; Jamart-Grégoire, B. N-tert-Butoxycarbonylamino-phthalamide, a versatile reagent for the conversion of alcohols into alkylated tert-butylcarbazates or hydrazines via the Mitsunobu protocol. *Tetrahedron Lett.*, 2000, **41**, 2, 205-207.
28. Brosse, N., Pinto, M.-F., Bodiguel, J., Jamart-Grégoire, B. A New Synthetic Route to Protected  $\alpha$ -Hydrazinoesters in High Optical Purity Using the Mitsunobu Protocol. *J. Org. Chem.*, 2001, **66**, 2869-2873.
29. Brosse, N., Jamart-Grégoire, B. Very efficient one-pot conversion of N-aminophthalimide derivatives into the corresponding N-amino-di-*tert*-butyl imidodicarbonates. *Tetrahedron Lett.*, 2002, **43**, 249-251.
30. Miotkowska, B., Zwierzak, A. Solid NaOH/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> – A New Highly Effective Base for Phase-Transfer Catalysed N-Alkylation of Diphenylphosphinic Hydrazide. *Tetrahedron Lett.*, 1978, **47**, 4731-4734.
31. Zawadski, S., Osowska-Pasewicka, K., Zwierzak, A. A Simple Alkylative Approach to Monoalkylhydrazines. *Synthesis*, 1987, 485-487.
32. Kluba, M., Zwierzak, A. Synthesis of 1,2-Dialkylhydrazines by Stepwise Phase-Transfer Catalysed N-Alkylation of Diphenylphosphinic Hydrazide. *Synthesis*, 1981, 537-539.
33. Tšubrik, O., Mäeorg, U. Combination of *tert*-Butoxycarbonyl and Triphenylphosphonium Protecting Groups in the Synthesis of Substituted Hydrazines. *Organic Letters*, 2001, **3**, 15, 2297-2299.
34. Ragnarsson, U.; Grehn, L.; Koppel, J; Loog, O.; Tšubrik, O.; Mäeorg, U.; Koppel, I. Acidity of Di- and Triprotected Hydrazine Derivatives in Dimethyl Sulfoxide and Aspects of Their Alkylation. *J.Org.Chem.*, In press.

35. Staudinger, H., Hauser, E. Über neue organische. Phosphorverbindungen IV. Phosphinimine. *Helv. Chim. Acta.* 1921, **4**, 861-886.
36. Barluenga, J., Merino, I., Viña, S., Palacios, F. Regioselective Synthesis of 1-Alkyl-1-phenylhydrazines, 2-Alkyl-1-phenylhydrazines, and 1,2-Dialkyl-1-phenylhydrazines. *Synthesis*, 1990, **5**, 380-400.
37. Katritzky, A.; Wu, L.; Verin, S. V. A Convenient, One-Pot Preparative Method for Tri- and Tetrasubstituted Hydrazines from Azobenzenes and Organolithiums. *Synthesis*, 1995, 651-653.
38. Katritzky, A.; Qiu, G.; Yang, B. Preparations of Trisubstituted Hydrazines and Pyrazolidines from N-(1-Benzotriazolylalkyl)hydrazines. *J. Org. Chem.*, 1997, **62**, 8210-8214.
39. Belfield, A. J.; Brown, G. R.; Foubister, A.J. Recent Synthetic Advantages in Nucleophilic Amination of Benzenes. *Tetrahedron*, 1999, **55**, 11399-11428.
40. Hartwig, J. F. Transition Metal Catalyzed Synthesis of Arylamines and Aryl Ethers from Aryl Halides and Triflates: Scope and Mechanism. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1998, **37**, 2046-2067.
41. Ley, S. V.; Thomas, A. W. Modern Synthetic Methods for Copper-Mediated C(aryl)-O, C(aryl)-N, and C(aryl)-S Bond Formation. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, **42**, 5400-5449.
42. Hartwig, J. F. Palladium-Catalyzed Amination of Aryl Halides: Mechanism and Rational Catalyst Design. *Synlett*, 1997, **4**, 329-340.
43. Wolfe, J. P.; Wagaw, S.; Marcoux, J.-F.; Buchwald, S. L. Rational development of Practical Catalysts for Aromatic Carbon-Nitrogen Bond Formation. *Acc. Chem. Res.*, 1998, **31**, 805-818.
44. Wolfe, J. P.; Buchwald, S. T. A Highly Active Catalyst for the Room-Temperature Amination and Suzuki Coupling of Aryl Chlorides. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1999, **38**, 16, 2413-2416.
45. Wagaw, S.; Yang, B. H.; Buchwald, S. L. A Palladium-Catalyzed for the Preparation of Indoles: A Novel Entry into the Fischer Indole Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, **120**, 9722-9723.

46. Buchwald, S. L.; Wagaw, S.; Geis, O. F. Metal-Catalyzed Arylations of Hydrazines, Hydrazones and Related Substrates. US 6,235,936 B1 Appl. No.: 09/030,936.
47. Wang, Z.; Skerlj, R. T.; Bridger, G. J. Regioselective Synthesis of Aryl Hydrazides by Palladium-Catalyzed Coupling of *t*-Butylcarbazate with Substituted Aryl Bromides. *Tetrahedron Lett.*, 1999, **40**, 3543-3546.
48. Arteburn, J. B.; Rao, K. V.; Ramdas, R.; Dible, B. R. Catalytic Amination of 2-Substituted Pyridines with Hydrazine Derivatives. *Org. Lett.*, 2001, **3**, 9, 1351-1354.
49. Kwong, F. Y.; Klapars, A.; Buchwald, S. L. Copper-Catalyzed Coupling of Alkylamines and Aryl Iodides: An Efficient System Even in Air Atmosphere. *Org. Lett.*, 2002, **4**, 581-584.
50. Kunz, K.; Scholz, U.; Ganzer, D. Renaissance of Ullmann and Goldberg Reactions – Progress in Copper Catalyzed C-N-, C-O- and C-S-Coupling. *Synlett*, 2003, **15**, 2428-2439.
51. Ma, D.; Yao, J. Synthesis of Chiral N-Aryl- $\alpha$ -Amino Acids by Pd-Cu Catalyzed Couplings of Chiral  $\alpha$ -Amino Acids with Aryl Halides. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1996, **7**, 3075-3078.
52. Ma, D.; Zhang, Y.; Yao, J.; Wu, S.; Tao, F. Accelerating Effect Induced by the Structure of  $\alpha$ -Amino Acid in the Copper-Catalyzed Coupling Reaction of Aryl Halides with  $\alpha$ -Amino Acids. Synthesis of Benzolactam-V8. *J. Am. Chem. Soc.* 1998, **120**, 12459.
53. Ma, D.; Xia, C. CuI- Catalyzed Coupling Reaction of  $\beta$ -Amino Acids or Esters with Aryl Halides at Temperature Lower Than That Employed in the Normal Ullmann Reaction. Facile Synthesis of SB-214857. *Org. Lett.*, 2001, **3**, 2583-2586.
54. Kwong, F. Y.; Klapars, A.; Buchwald, S. L. Copper-Catalyzed Coupling of Alkylamines and Aryl Iodides: An Efficient System Even in Air Atmosphere. *Org. Lett.*, 2002, **4**, 581-584.
55. Wolter, M.; Klapars, A.; Buchwald, S. L. Synthesis of N-Aryl Hydrazides by Copper-Catalyzed Coupling of Hydrazides with Aryl Iodides. *Org. Lett.*, 2001, **3**, 3803-3805.

56. Kim, K.-Y.; Shin, J.-T.; Lee, K.-S.; Cho, C.-G. Cu(I) mediated one-pot synthesis of azobenzenes from bis-Boc aryl hydrazines and aryl halides. *Tetrahedron Lett.*, 2004, **45**, 117-120.
57. Elliott, G. I.; Konopelski, J. P. Arylation with organolead and organobismuth reagents. *Tetrahedron*, 2002, **57**, 5683-5705.
58. Finet, J.-P. Arylation Reactions with Organobismuth Reagents. *Chem. Rev.*, 1989, **89**, 1487-1501.
59. Suzuki, H.; Matano, Y. *Organobismuth Chemistry*, Elsevier: Amsterdam, 2001.
60. Barton, D. H. R.; Finet, J.-P.; Khamsi, J. Copper Salts Catalysis of N-Phenylation of Amines by Trivalent Organobismuth Compounds. *Tetrahedron Lett.*, 1987, **28**, 8, 887-890.
61. Abramovitch, R. A.; Barton, D. H. R.; Finet, J.-P. Newer Methods of Arylation. *Tetrahedron*, 1988, **44**, 11, 3039-3071.
62. Arnauld, T., Barton, D.H.R., Doris, E. The Chemistry of Pentavalent Organobismuth Reagents. Part 14. Recent Advances in the Copper-Catalyzed Phenylation of Amines. *Tetrahedron*, 1997, **53**, 4137- 4144.
63. Barton, D., H., R, Finet, J.-P., Khamsi, J. N-Phenylation of Amino Acid Derivatives. *Tetrahedron Lett.*, 1989, **30**, 8, 937-940.
64. Aoki, Y., Saito, Y., Sakamoto, T., Kikugawa, Y. N-Phenylation of N-Arylamino-phthalimides with Triphenylbismuth and Cupric Acetate: A Convenient Synthesis of 1-Aryl-1-phenylhydrazines. *Synth. Commun.*, 2000, **30**, 1, 131-140.
65. Miyaura, N. Organoboron Compounds. *Topics in Current Chemistry*, 2002, **219**, 11-59.
66. Evans, A. D.; Katz, J. L.; West, T. R. Synthesis of Diaryl Ethers through the Copper-Promoted Arylation of Phenols with Arylboronic Acids. An Expedient Synthesis of Thyroxine. *Tetrahedron Lett.*, 1998, **39**, 2937-2940.
67. Cundy, D. J.; Forsyth, S. A. Cupric Acetate Mediated N-Arylation by Arylboronic Acids: A Preliminary Investigation into the Scope of Application. *Tetrahedron Lett.*, 1998, **39** 7979-7982.

68. Combs, A. P.; Saubern, S.; Rafalski, M.; Lam, P. Y. S. Solid Supported Aryl/heteroaryl C-N Cross-coupling Reactions. *Tetrahedron Lett.*, 1999, **40**, 1623-1626.
69. Lam, P. Y. S.; Clark, C. G.; Saubern, S.; Adams, J.; Averill, K. M.; Chan, D. M. T. Copper Promoted Aryl/Saturated Heterocyclic C-N Bond Cross-Coupling with Arylboronic Acid and Arylstannane. *Synlett*, 2000, 5, 674-676.
70. Lam, P. Y. S.; Vincent, G.; Clark, C. G.; Deudon, S.; Jadhav, P. K. Copper-catalyzed general C-N and C-O bond cross-coupling with arylboronic acid. *Tetrahedron Lett.*, 2001, **42**, 3415-3418.
71. Lam, P. Y. S.; Bonne, D.; Vincent, G.; Clark, C. G.; Combs, A. P. N-Arylation of  $\alpha$ -aminoesters with *p*-tolylboronic acid promoted by copper(II) acetate. *Tetrahedron Lett.*, 2003, **44**, 1691-1694.
72. Collman, J. P.; Zhong, M. An Efficient Diamine-Copper Complex-Catalyzed Coupling of Arylboronic Acids with Imidazoles. *Org. Lett.* 2000, **2**, 9, 1233-1236.
73. Collman, J. P.; Zhong, M.; Zeng, Li.; Costanzo, S. The [Cu(OH)·TMEDA]<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Catalyzed Coupling of Arylboronic Acids with Imidazoles in Water. *J. Org. Chem.*, 2001, **66**, 1528-1531.
74. Chan, D. M. T.; Monaco, K. L.; Li, R.; Bonne, D.; Clark, C. G.; Lam, P. Y. S. Copper promoted C-N and C-O bond cross-coupling with phenyl and pyridylboronates. *Tetrahedron Lett.*, 2003, **44**, 3863-3865.
75. Quach, T. D.; Batey, R. A. Ligand- and Base-Free Copper(II)-catalyzed C-N Bond Formation: Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds with Aliphatic Amines and Anilines. *Org. Lett.*, 2003, **5**, 23, 4397-4400.
76. Kabalka, G. W.; Guchhait, S. K. Synthesis of Diprotected Monosubstituted Hydrazine Derivatives from *tert*-Butyl Carbazates and Boronic Acids. *Org. Lett.*, 2003, **5**, 22, 4129-4131.
77. Sullivan, J.; Barnes, H. Synthesis of Arylboronic Acids. WO 99/64428, Appl. No.: PCT/US99/13105, 1999.
78. Trécourt, F., Breton, G., Bonnet, V., Mongin, F., Marsais, F., Quéguiner, G. New Synthesis of Substituted Pyridines via Bromine-Magnesium Exchange. *Tetrahedron*, 2000, **56**, 1349-1360.

79. Cai, D., Larsen, R. D., Reider, P. J. Effective lithiation on 3-bromopyridine: synthesis of 3-pyridine boronic acid and variously 3-substituted pyridines. *Tetrahedron Lett.* 2002, **43**, 1-3.
80. Позднев, В. Ф. Трет.-бутилоксикарбонилирование гидразина и его производных ди-трет.-бутилдикарбонатом. *Журнал органической химии*, 1977, **13**, 12, 2531-2535.
81. Paquette, L. Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis. John Wiley & Sons, New York, 1995, 8, 5370-5375.
82. CRC Handbook of Chemistry and Physics, 52. ed.: The Chemical Rubber Co., Cleaveland. 1971-1972.
83. Arteburn, J. B.; Bryant, B. K.; Chen DJ. Synthesis of (pyridine-2 yl)hydrazine conjugates as bifunctional chelates using the Suzuki-Miyaura reaction. *Chem. Comm.*, 2003, **15**, 1890-1891.
84. Zhang, L.; Zhulin, T. Double nucleophilic addition. A one-pot synthesis of 2-alkyl- and 2-phenyl-5-hydrazinopyridine from pyridine. *Tetrahedron Lett.*, 2000, **41**, 3025-3028.
85. Brandsma, L., Verkrujsse, H. Preparative Polar Organometallic Chemistry 1. Springer-Verlag, 1987, 172-173.
86. Bakkestuen, A., K.; Gundersen, L.-L. Regioselective N-9 arylation of purines employing arylboronic acids in the presence of Cu(II). *Tetrahedron Lett.*, 2003, **44**, 3359-3362

## 9. LISAD