

TARTU ÜLIKOOL
LOODUS- JA TÄPPISTEADUSTE VALDKOND
KEEMIA INSTITUUT

Rasmus Zalite

***N*-asendatud *N'*-fenüül-3,4,5,8-tetrahüdro-1,2-diasotsiini kaksiksideme
ruteenium-katalüüsitud isomerisatsioon**

Bakalaureusetöö (6 EAP)

Keemia

Juhendajad: Uno Mäeorg, PhD

Mihkel Ilisson, PhD

TARTU 2020

KASUTATUD LÜHENDID

Ac	atsetüül
ACN	atsetonitriil
Ac ₂ O	atseetanühüdiid
ATR	nõrgendatud täielik sisepeegeldus (<i>Attenuated total reflectance</i>)
Boc	<i>tert</i> -butüüloksükarbonüül
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butüüllitium
Cbs	4-tsüanofenüülsulfonüül
DCM	diklorometaan
DMAP	4-(<i>N,N</i> -dimetüülamino)-püridiin
DMSO	dimetüülsulfoksiid
dppp	propaan-1,3-diüülbis(difenüülfosfaan)
EA	etüülatsetaat
ekv	ekvivalent
ESI	elektronpihustsuionisatsioon
FTIR	Fourier' teisendusega infrapuna spektrofotomeeter
Grubbs I	bensülideen-bis(tritsükloheksüülfosfino)-diklororuteenium
Grubbs II	[1,3-bis-(2,4,6-trimetüülfenüül)-2-imidasolidiinülideen] dikloro(fenüülmetüleen)(tritsükloheksüülfosfino)ruteenium
HRMS	kõrglahutusmassispektrometria
Mes	2,4,6-trimetüülfenüül
PE	petrooleeter
Ph	fenüül
PTC	faasiülekandekatalüüs
RCM	tsüklikekke metatees
TBAHS	tetrabutüülammooniumvesiniksulfaat
TFA	trifluoroäädikhape
TFAA	trifluoroatseetanühüdiid
THF	tetrahüdrofuraan
TLC	planaarkromatograafia (<i>Thin layer chromatography</i>)
TMR	Tuumamagnetresonantsspektroskoopia
TMS	trimetüülsilüül
<i>p</i> -Tol	4-metüülfenüül

INFOLEHT

***N*-asendatud *N'*-fenüül-3,4,5,8-tetrahydro-1,2-diasotsiini kaksiksideme ruteenium-katalüüsitud isomerisatsioon**

Antud töös uuriti, kuidas mõjutab kaksiksideme isomerisatsiooni elektronaktseptoorse rühma varieerimine N-N sidet sisaldavas 8-lülilises tsükli. Elektronaktseptoorsete rühmadena kasutati atsetüülrühma või trifluoroatsetüülrühma. Näidati, et atsetüülrühma kasutamisel tekib 4 isomeeri segu, millest üks on väikse saagisega eenhüdrasiid. Trifluoroatsetüülrühma kasutamisel tekib eelistatult üks isomeer väikse saagisega, kuid tekib ka kõrvalprodukte. Seega kinnitati, et elektronaktseptoorse rühma varieerimisel on steeriline efekt tähtis, sest atsetüülrühm on suhteliselt väikese steerikaga asendaja võrreldes trifluoroatsetüülrühmaga ja varasemalt kasutatud *tert*-butüüloksükarbonüülrühmaga. Kokku sünteesiti 8 uut ainet.

Märksõnad: isomerisatsioon, hüdrasiini derivaadid, eenhüdrasiid, ruteenium-katalüüs, , diasotsiin.

Teadusala: CERCS kood – P390; orgaaniline keemia.

***N*-substituted *N'*-phenyl-3,4,5,8-tetrahydro-1,2-diazocine ruthenium-catalyzed double bond isomerization**

The purpose of this research was to examine the double bond isomerization and the effects of varying the electron withdrawing groups in an 8-atom chain containing an N-N bond. The electron withdrawing groups chosen for this were acetyl and trifluoroacetyl groups. It was shown that when an acetyl group is attached to the nitrogen atom, a mixture of 4 isomers forms, one of which is an enehydrazide in low yield. On the other hand, when using a trifluoroacetyl group only one preferred isomer is formed in low to moderate yield accompanied by sideproducts. It was concluded that when varying the electron withdrawing group, steric effects are important in determining the course of the reaction, because an acetyl group has a lower steric volume compared to both trifluoroacetyl or *tert*-buthyloxycarbonyl groups. A total of 8 new compounds were synthesized.

Keywords: isomerization, hydrazine derivatives, enehydrazide, ruthenium-catalysis, diazocine.

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

SISUKORD

1. SISSEJUHATUS.....	5
2. KIRJANDUSE ÜLEVAADE	6
2.1. Hüdrasiinide alküülimine	6
2.1.1. Ortogonaalsete kaitserühmade strateegia.....	6
2.1.2. Polüanioonide strateegia	6
2.2. Endotsükliiliste hüdrasiini heterotsükliite süntees.....	7
2.2.1. Endotsükliilise N-N sidemega tsükliite süntees.....	7
2.2.2. Tsükliitekke metatees.....	8
2.3. Allüülamiidide süntees	10
2.3.1. Metallkatalüütiline isomerisatsioon	10
2.3.2. [Ru]-H katalüütiline isomerisatsioon.....	11
3. EKSPERIMENTAALNE OSA.....	15
3.1. Aparatuur ja reagentid	15
3.1.1. Aparatuur	15
3.1.2. Reagentid ja nende puhastamine.....	16
3.2. Sünteeside üldkirjeldus.....	18
3.2.1. 1-atsetüül-2-fenüül-3,4,5,8-tetrahydro-1,2-diasotsiin (5a)	18
3.2.2. 2-fenüül-1-trifluoroatsetüül-3,4,5,8-tetrahydro-1,2-diasotsiin (8a)	19
3.2.3. 2-fenüül-1-metüül-3,4,5,8-tetrahydro-1,2-diasotsiin (9).....	20
3.2.4. Isomerisatsiooni üldkirjeldus	20
3.3. Sünteesieeskirjad	20
3.3.1. 1-fenüül-3,6,7,8-tetrahydro-2 <i>H</i> -diasotsiini (7) süntees	20
3.3.2. 1-atsetüül-2-fenüül-3,4,5,8-tetrahydro-1,2-diasotsiini (5a) süntees.....	21
3.3.3. 2-fenüül-1-trifluoroatsetüül-3,4,5,8-tetrahydro-1,2-diasotsiini (8a) süntees	22
3.4.2. 2-fenüül-1-trifluoroatsetüül-3,4,5,8-tetrahydro-1,2-diasotsiini (8a) isomerisatsioon	25
4. TULEMUSTE ARUTELU	27
4.1. 1-atsetüül-2-fenüül-3,4,5,8-tetrahydro-1,2-diasotsiini (5a) süntees	27
4.2. 2-fenüül-1-trifluoroatsetüül-3,4,5,8-tetrahydro-1,2-diasotsiini (8a) süntees.....	28
4.3. Isomerisatsioonid.....	29
5. KOKKUVÕTE.....	32
6. KASUTATUD KIRJANDUS	33
LISAD	41
LIHTLITSENTS	92

1. SISSEJUHATUS

Hüdrasiini fragmenti sisaldavaid aineid kasutatakse mitmetes valdkondades: põllumajanduses väetiste ja pestitsiididena, militaartööstuses kütuste ja propellantidena ning polümeeri-, värvi-, ja ravimitööstuses [1]. Nii looduslikud kui ka sünteetilised hüdrasiini derivaadid on sageli kõrge bioloogilise aktiivsusega [2] ning selle tõttu kasutatakse neid laialdaselt ravimites ja agrokeemias. Ravimites kasutatakse nt HIV/AIDS-vastast ravimit atazanaviri [3], rinnavähivastast ravimit anastroooli [4], ja antidepressanti isokarboksasiidi [5]. Looduslikud hüdrasiinid hüdrasidomütsiinid ja geraltsiinid on tsütotoksiliste omadustega, mistõttu on nad vähiravimite kandidaadid [2]. Hüdrasiini derivaatide kõrge bioaktiivsuse tõttu on nende süntees ja uurimine suure väärtusega.

Hüdrasiini derivaadid võivad olla erinevates vormides. Sageli asub hüdrasiini fragment nendes ainetes heterotsükklis nt anastrooolis või hüdrasiidina nt atanazaviiri või isokarboksasiidi struktuuris. Hüdrasiid on amiidi analoog, kus amiidne lämmastik on seotud teise lämmastiku aatomiga. Mõned looduslikud hüdrasiinid, nt hüdrasidomütsiinid või geraltsiinid, esinevad ka eenhüdrasiidina. Eenhüdrasiidis on amiidne lämmastiku aatom seotud nii teise lämmastiku aatomiga kui ka vinüülse fragmendiga. Eenhüdrasiidid on eenamiidide analoogid ning on reaktiivsed vaheühendid keemilises sünteesis [6]. Selliste ainete valmistamiseks on tarvis välja töötada hüdrasiini derivaatide sünteesimeetodeid.

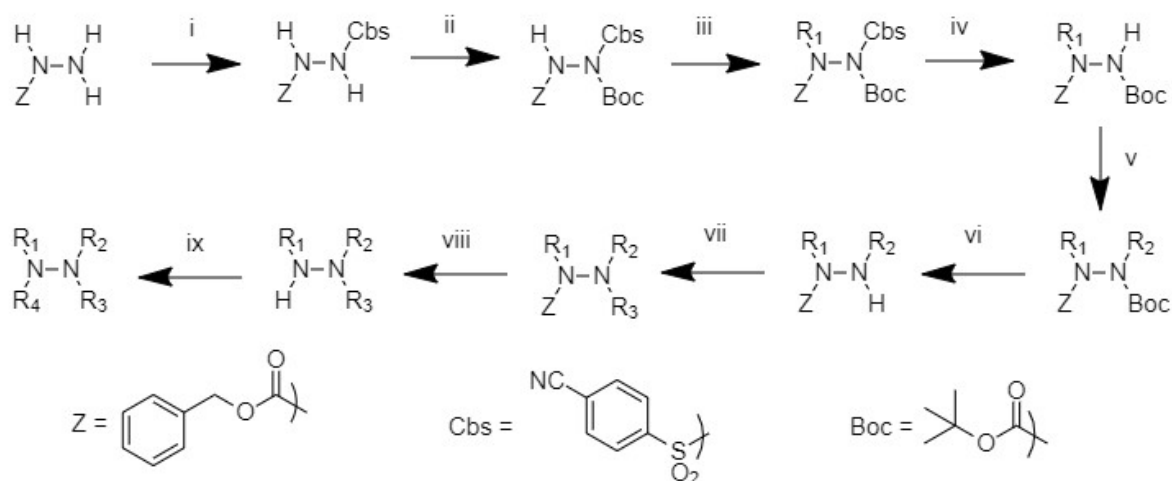
Varem on meie töögrupis uuritud mitmeid *N*-Boc-*N'*-Ph-asendatud hüdrasiini sisaldavate heterotsükklite sünteesi [7] ning kaksiksideme isomerisatsiooni [6]. Kaksiksideme isomerisatsiooni eesmärgiks oli saada heterotsükkliline eenhüdrasiid. 6- ja 7-lülilises tsükklis isomeerimise käigus see tekkis, kuid leiti, et 8-lülilise tsükli puhul selle teket ei täheldatud. Selle nähtuse kirjeldamiseks uuritakse, kuidas mõjutab elektronaktseptoorse asendusrühma muutmine kaksiksideme isomerisatsiooni. Antud asendaja varieerimine võimaldab anda informatsiooni selle kohta, kas asendajast tingitud steriilsed või elektroonsed efektid mõjutavad isomerisatsiooni ja kui suurel määral. Selles töös piirduakse vaid 8-lülilise tsükli asendaja mõju uurimisega.

2. KIRJANDUSE ÜLEVAADE

2.1. Hüdrasiinide alküülimine

2.1.1. Ortogonaalsete kaitserühmade strateegia

Varasemalt on hüdrasiinide alküülimiseks välja töötatud mitmeid strateegiaid [8, 9]. Ragnarssoni grupp on välja töötanud ortogonaalsete kaitserühmade strateegia, kasutades kolme kaitserühmaga hüdrasiine (vt skeem 1) [10–12]. Hüdrasiinide *N*-alküülimist teostatakse alküülhaliidiga faasiülekangetingimustes (PTC). Võimalik on ka *N*-arüülimine, kasutades tri- või pentavalentseid triarüülvismutaane [13–18]. On avastatud ka meetod, mis kasutab vaid kahte kaitserühma [19]. Ortogonaalsete kaitserühmade strateegia abil on võimalik mitmete ebasümmeetriliste mono-, di-, tri- ja tetrasendatud hüdrasiinide süntees, kuid selle puuduseks on kulukate kaitserühma lisamis- ja eemaldamisetappide olemasolu.

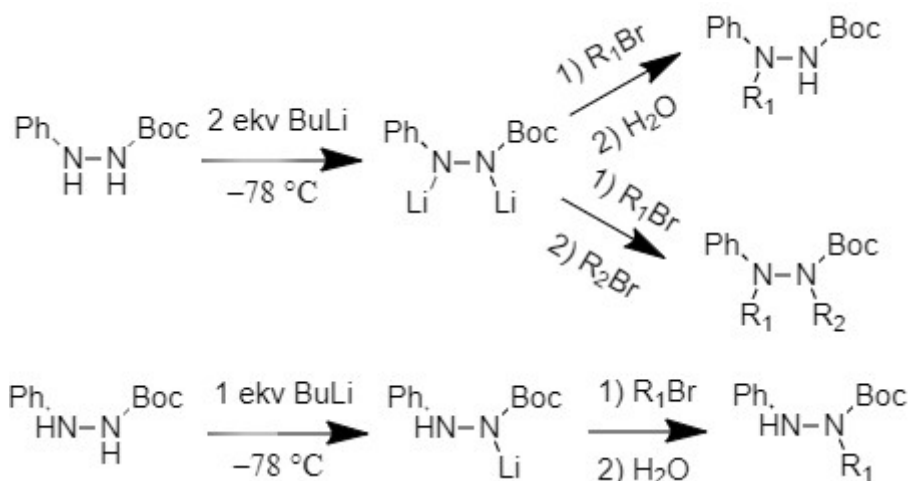


Skeem 1. Ortogonaalsete kaitserühmade strateegia [10].

2.1.2. Polüanioonide strateegia

Eelpool toodud põhjustel Bredihhin jt [20–22] töötasid välja polüanioonide strateegia, mille abil on võimalik sünteesida mitmeid tri- ja tetrasendatud hüdrasiine (vt skeemi 2). Meetodis metalleeritakse hüdrasiini derivaat 1 või 2 ekvivalendi (ekv) butüüllitiumiga (*n*-BuLi) temperatuuril $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ THF-is ja seejärel tekkinud mono- või dianiooni alküülitakse alküülhaliidiga toatemperatuuril. Alküülimist saab teostada kas monoalküülimisena, sümmeetrilise dialküülimisena või ebasümmeetrilise ühepoti dialküülimisena [22]. Kui

hüdrasiini derivaadis on erinevad kaitserühmad, näiteks PhNHNHBoc, siis lämmastikuga seotud vesinikud on erineva happelisusega ja seega saab alküülimine toimuda selektiivselt ühe lämmastiku juures [23]. Monoanioon reageerib madalal temperatuuril (–50 kuni –20 °C) happelisema vesinikuga lämmastiku juures ning dianiooni korral toimub alküülimine vähem happelisema vesinikuga lämmastiku juures [20].



Skeem 2. PhNHNHBoc-i alküülimine polüanioonide strateegiaga [22].

Mõnel juhul kulgeb dialküülimise teine alküülimine aeglasemalt ja halvema saagisega nt kui triasendatud hüdrasiini derivaadi monoaniooni nukleofiilsus on halvem steerilise takistuse tõttu [7, 22]. Tšupova jt [7] kasutasid polüanioonide strateegiat, et dianioonist saada monoalküülitud produkt ja järgmises etapis kasutasid PTC tingimusi dialküülitud produkti sünteesimiseks.

2.2. Endotsükliliste hüdrasiini heterotsüklite süntees

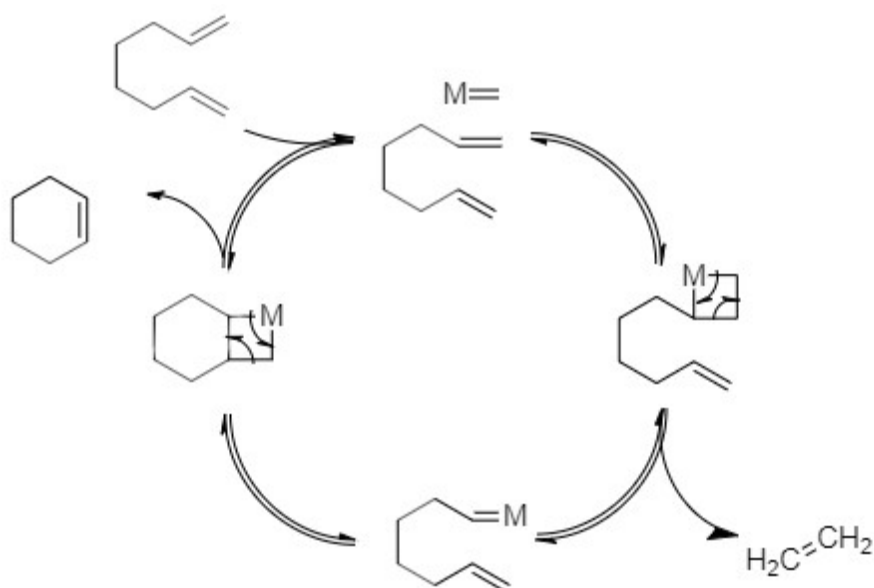
2.2.1. Endotsüklilise N-N sidemega tsüklite süntees

5- ja 6-lülilisi endotsüklilisi hüdrasiini heterotsükleid (mõlemad lämmastikud tsüklis sees) ja nende sünteesi on palju uuritud ja nende jaoks on palju meetodeid. Küllastumata aroomaatseid heterotsükleid pürasooli [24], 1,2,4-triasiini [25] ja püridasiini [26] ja nende sünteesi on palju uuritud. 5–7-lülilisi küllastunud või osaliselt küllastumata heterotsükleid saab sünteesida hüdrasiini derivaadi alküülimisel dihaliidiga aluse juuresolekul [27–30], Diels-Alderi reaktsiooniga [31], või Mitsunobu reaktsiooniga [32]. 6–7-lülilisi tsükleid saab polüanioonide strateegiaga sünteesida dihaliidiga [33]. Keskmise suurusega heterotsükleid ehk 7–10-lülilisi tsükleid on raske eelpool toodud meetoditega valmistada, sest tsükli

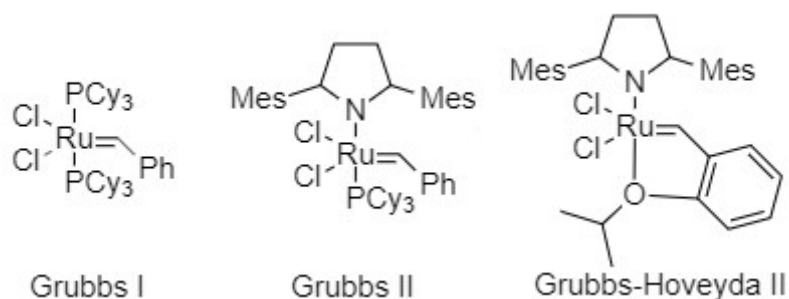
moodustumine toimub üldiselt intramolekulaarse S_N2 mehhanismiga (v.a. Diels-Alderi reaktsioon ehk [4+2] tsüklo-liitumine [34]), mis on suuremate tsüklite moodustumisel väga aeglane [35]. Selle tõttu on tarvilik nende valmistamiseks leida paremaid meetodeid.

2.2.2. Tsüklitekke metatees

Üks võimalus keskmise suurusega endotsükliliste hüdrasiini heterotsüklite sünteesimiseks on kasutada tsüklitekke metateesi reaktsiooni (RCM, *Ring-Closing Metathesis*) [36, 37]. RCM on pöörduv reaktsioon, mis toimub skeemis 3 toodud katalüütilise tsükli kaudu. Substraat reageerib skeemis 3 toodud reaktsioonis katalüsaatori (vt skeemi 4) toimel intramolekulaarselt moodustades tsüklilise alkeeni. Seejuures tekib kõrvalproduktina eteen, mis tüüpilistes reaktsioonitingimustes tavaliselt aurustub lahusest välja. Seega on reaktsiooni tasakaal nihutatud tsükli tekkimise suunas [36–38].



Skeem 3. RCM. Chauvin'i mehhanism (M = Ru, Mo, W) [38].

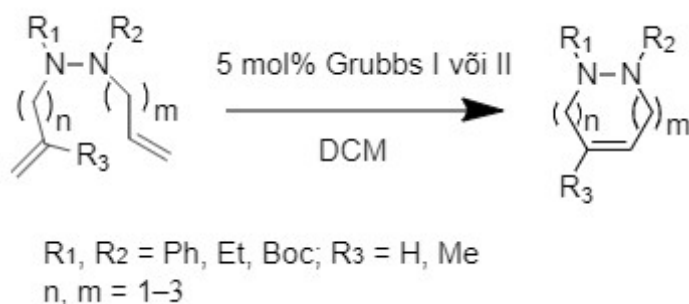


Skeem 4. Grubbsi katalüsaatorid ($[Ru]=C$) [37].

On näidatud, et RCM saab kasutada keskmise suurusega tsüklite moodustamiseks, kasutades vastavaid reaktsioonitingimusi. Kuna substraat võib ka oligomeriseeruda ehk teise substraadi molekuliga reageerida, siis tuleb mõnel juhul viia reaktsioon läbi madalal kontsentratsioonil, kasutades rohkem lahustit [7, 39].

Tae jt [39, 40] on varasemalt sünteesinud erinevaid 6–10-lülilisi endotsüklilisi hüdrasiini heterotsükleid. Reaktsioonid viiakse läbi Grubbsi I katalüsaatoriga diklorometaanis (DCM) või Grubbsi II katalüsaatoriga toluuenis tagasijooksutingimustes (solventi samaaegne keemine, aurude kondenseerumine püstjahutis ja reaktsioonianumasse tagasi tilkumine). 8–10-lüliliste tsüklite sünteesimiseks on vaja eelmises lõigus toodud põhjuse tõttu kasutada madalamaid substraadi kontsentratsioone (0,005–0,008 M) [39, 40].

Tšupova jt [7] kasutasid hiljuti polüanioonide strateegiat, et sünteesida tsüklitekke metateesi lähteaineid ning viisid seejärel läbi metateesi reaktsiooni (vt skeemi 5). Reaktsioonid viidi läbi Grubbs I või Grubbs II katalüsaatoriga DCM-is toatemperatuuril. Saadi 6–9-lülilisi endotsüklilisi hüdrasiini heterotsükleid 51–94% saagisega. 9-lüliliste tsüklite sünteesil saadi madalamad, kuid suhteliselt head saagised (51–54%) madalate substraadi kontsentratsioonide korral [7].



Skeem 5. Erinevate hüdrasiini heterotsüklite süntees kasutades RCMi [7].

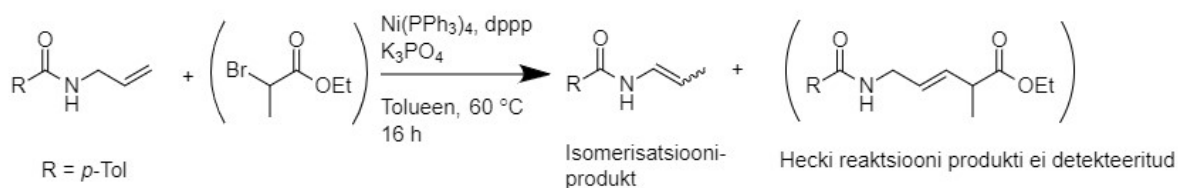
RCM on antud näidete põhjal efektiivne meetod keskmise suurusega (6–10-lüliliste) endotsükliliste hüdrasiini heterotsüklite sünteesimiseks. Reaktsioonid viiakse läbi pehmetes tingimustes (madalad temperatuurid, selektiivne katalüsaator) ja hea saagisega. Produktid on suhteliselt puhtad, kuid mõnel juhul võib tekkida produktide segu nt oligomeriseerumise tõttu [41].

2.3. Allüülamiidide süntees

2.3.1. Metallkatalüütiline isomerisatsioon

Eenhüdrasiide saab vaadelda kui eenamiidide analooge, mistõttu saab kasutada eenhüdrasiidide sünteesimiseks meetodeid, mis kirjeldavad eenamiidide saamist. Klassikaline meetod eenamiidide saamiseks on imiini atsüülimine atsüülkloriidiga [42, 43], kuid see meetod on tülikas (imiinid on ebastabiilsed). Tänapäeval sünteesitakse eenamiide enamasti metallkatalüütilise vinüülimise [44] või allüülamiidide isomerisatsiooniga [45]. Eenamiide on võimalik sünteesida allüülamiididest metallkatalüütilise isomerisatsiooni käigus, kasutades tugevat alust [46] või erinevaid siirdemetalle [6, 45, 47–57]. Allüülamiinide isomeerimiseks kasutatakse kõige rohkem Rh, kuid mingil määral ka Ru ja Fe [47–49]. Kõige efektiivsemad katalüsaatorid allüülamiidide isomerisatsiooniks on Ru-, Ir-, või Fe-katalüsaatorid [45, 47, 51]. Hiljuti on põgusalt uuritud nii Ru- [6, 57] kui ka Ni-katalüüsitud isomerisatsioone [54–56]. Ni-katalüüsitud isomerisatsioon on uus avastus ning tõotab olla hea alternatiiv Ru- ja Ir-katalüsaatoritele tema suhtelise odavuse tõttu.

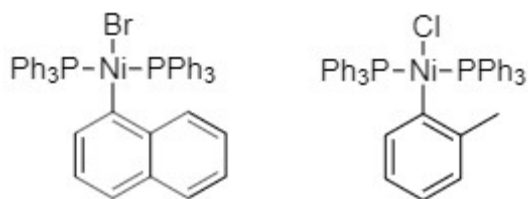
Wang jt [54] avastasid, et erinevad allüülamiidid isomeriseerusid $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_4$ katalüüsi toimeel eenamiidideks. Esialgu uuriti Hecki reaktsiooni Ni-katalüsaatoriga erinevate alkeenidega, kuid skeemis 6 toodud reaktsioonis saadi kõrvalproduktiks ka isomerisatsiooniprodukt 36% saagisega. Reaktsiooni uuriti edasi ja leiti optimaalsed tingimused erinevate allüülamiidide isomeerimiseks. Parimad tulemused leiti siis, kui kasutati 10 mol% $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_4$ etanoolis temperatuuril 30 °C (solvendina saab kasutada ka tolueni või metanooli). Lisaks allüülamiididele võivad isomeriseeruda nn kaugisomerisatsiooni [52, 54] toimeel ühendid, milles süsinik-süsinik kaksikside asub lämmastiku aatomist kaugemal.



Skeem 6. Ni-katalüütiline *N*-allüülamiidi isomerisatsioon [54].

$\text{Ni}(\text{PPh}_3)_4$ kasutamise suureks miinuseks on tema õhutundlikkus, mistõttu tuleb reaktsioonid läbi viia inertatmosfääris, kuid hiljuti leidsid Halli jt [56], et reaktsiooni saab läbi viia ka õhustabiilsete σ -arüül-Ni(II) kompleksühenditega (vt skeem 7). Produktidena saadakse segu *E/Z*-isomeeridest, kuid üldiselt tekib rohkem *E*-isomeeri. Antud isomerisatsiooni saab

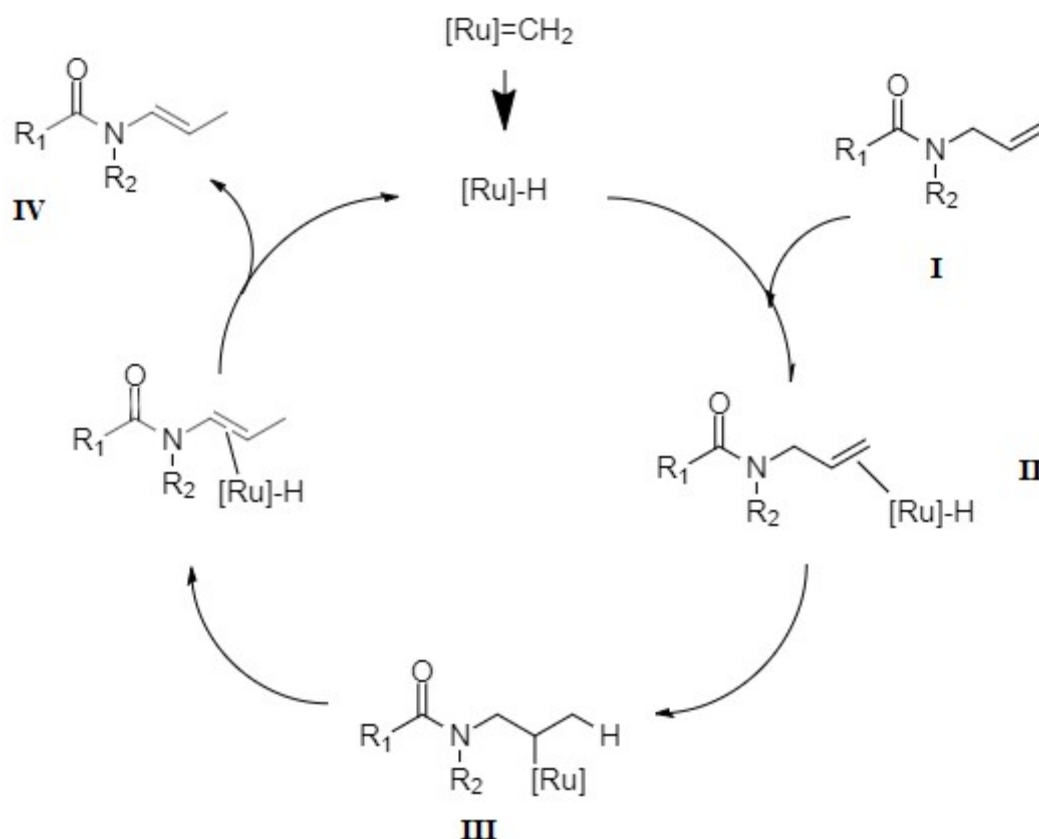
teostada ka muude siirdemetallide toimetel, kuid Ni on suhteliselt odav ning substraadi valik on lai [56].



Skeem 7. σ -arüül-Ni(II) kompleksühendid [56]

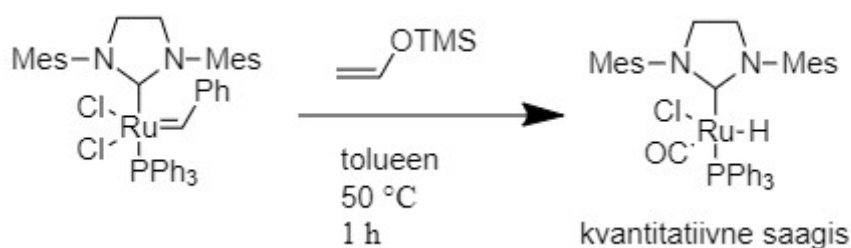
2.3.2. [Ru]-H katalüütiline isomerisatsioon

Ru põhinevaid katalüsaatoreid kasutatakse laialdaselt metateesi läbiviimiseks, kuid võimalik on läbi viia ka kaksiksideme isomerisatsiooni. Allüülamiidide isomerisatsiooni mehhanism põhineb nn hüdrüidmehhanismil (vt skeem 8). Esialgu komplekseerub allüülamiid (I) [Ru]-H katalüsaatoriga, moodustades π -kompleksi (II). Seejärel tekib hüdrometalleerimisel σ -kompleks (III). Pärast [Ru]-H β -elimineerimist tekib vastav produkt (IV) ja regenereeritakse [Ru]-H katalüsaator [58].



Skeem 8. [Ru]-H katalüütiline allüülamiidi isomerisatsioon [58].

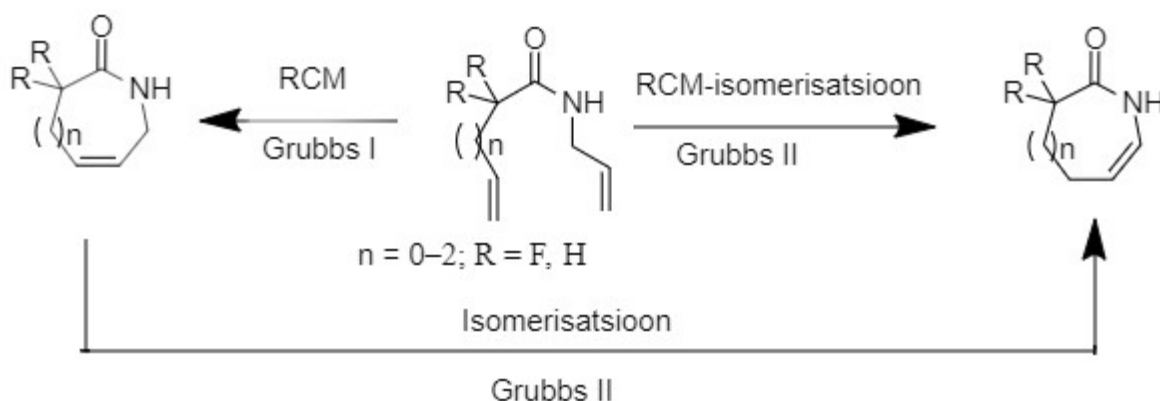
Metatees ja isomerisatsioon on pöörduvad reaktsioonid ning produkt oleneb reaktsioonitingimustest, spetsiifilisest katalüsaatorist ja substraadist. Grubbsi katalüsaatorid on üldiselt selektiivsed metateesi suhtes, kuid kõrgema temperatuuri ja/või lisandite (nt NaOH [6]) mõjul tekivad katalüsaatori lagunemisel uued kompleksühendid, mis on isomerisatsiooni suhtes aktiivsed. On näidatud, et tekivad ka [Ru]-H ühendid [59]. Arisawa jt [60] näitasid, et usaldusväärne meetod [Ru]-H katalüsaatori genereerimiseks on Grubbs II katalüsaatorile lisada vinüüloksütrimetüülsilaani (vt skeem 9). Hong jt [61] leidsid, et teistsuguste lisandite (nt AcOH või bensokinoon) abil on võimalik välistada mittesoovitud isomerisatsiooniproduktide teket, sest [Ru]-H eemaldatakse enne kui nad isomeerimist katalüüsida jõuavad. Sellest järeldub, et isomerisatsiooni suhtes on [Ru]-H ühendid kõrge katalüütilise aktiivsusega [49, 62, 63].



Skeem 9. [Ru]-H katalüsaatori genereerimine [60].

Metateesile ja isomerisatsioonile avaldavad mõju ka solvent ja temperatuur. Fustero jt [64] sünteesisid 6-8-lülilisi laktaame (vt skeemi 10). Nad leidsid, et erinevates solventides madalal temperatuuril tekkisid ainult RCM produktid nii Grubbs I kui ka Grubbs II katalüsaatoriga. Erandiks oli toluen, mis andis toatemperatuuril 2 tunni jooksul 1:1 segu RCM- ja RCM-isomerisatsiooniproduktidest. Kui skeemis 8 lähteaine I reageeris Grubbs II katalüsaatoriga toluenis keemistemperatuuril (u 110 °C), siis tekkis väga hea saagisega RCM-isomerisatsiooniprodukt. Kui reaktsioon viidi läbi NMR-tuubis deutereeritud toluenis 80 °C juures, siis leiti, et 10 minuti pärast oli reaktsioonisegus lähteaine kadunud ja tekkinud oli 1:1 segu RCM- ja RCM-isomerisatsiooniproduktist. Pärast 2h tuvastati vaid RCM-isomerisatsiooniprodukt. Sellest järeldati, et RCM on toatemperatuuril kiire protsess ning [Ru]-H genereerimisel algab isomerisatsioon. Põhjus, miks toluenis kulgeb isomerisatsioon kiiremini, seisneb katalüsaatori ja tolueni vahelistes interaktsioonides. Grubbs II interakteerumine tolueni molekulidega vähendab intramolekulaarseid π - π kihistumisinteraktsioone mesitüüli ja bensülideeni fragmentide vahel. Selle tõttu kasvab

katalüsaatori konformatsiooniline vabadus ja seega on tema reaktsioonivõime erinev võrreldes teiste keskkondadega [64, 65].

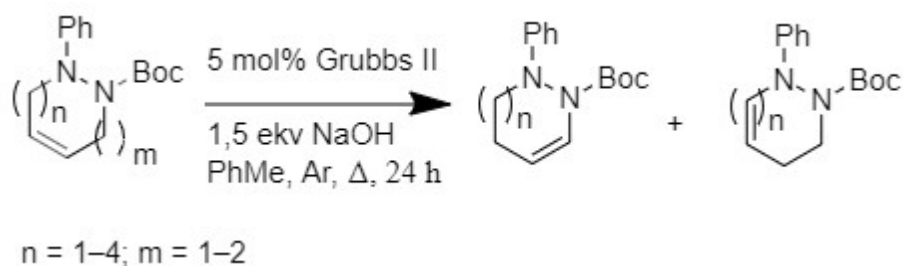


Skeem 10. Tsüklitekke metatees ja isomerisatsioon [64].

Esimesed näited allüülamiidide [Ru]-katalüütilisest isomerisatsioonist pärinevad Krompieci grupist [62, 63]. Allüülamiide isomeriseeriti vastavateks eenamiidideks. Katalüsaatorina kasutati [Ru]-H põhinevat [RuClH(CO)(PPh₃)₃]. Isomerisatsioonil saab ka stereokeemiat kontrollida, kui kasutada teist katalüsaatori süsteemi [49, 66] või kui substraadi molekulis on aromaadne tuum [62]. Hiljuti leidsid Trost jt [57] meetodi, mille abil on võimalik kõrge stereoselektiivsusega di-, tri-, ja tetraasendatud eenamiide sünteesida asendatud allüülamiididest. Reaktsiooni läbiviimiseks piisab pehmetest tingimustest (toatemperatuur, lahustina DMF) ja katalüsaatorina kasutati CpRu(CH₃CN)₃PF₆. Antud meetodiga sünteesiti esimest korda kaksiksideme isomerisatsioonil tetraasendatud eenamiid. Lisaks sellele tolereeritakse mitmeid funktsionaalrühmi nt alkohole, boronaate, ja halogene. Seega on võimalik erinevate asendajatega eenamiide sünteesida pehmetel tingimustel kasutades Ru-katalüsaatorit. Isomeerimine toimib sarnaselt ka tsükliliste ühendite puhul [6, 64].

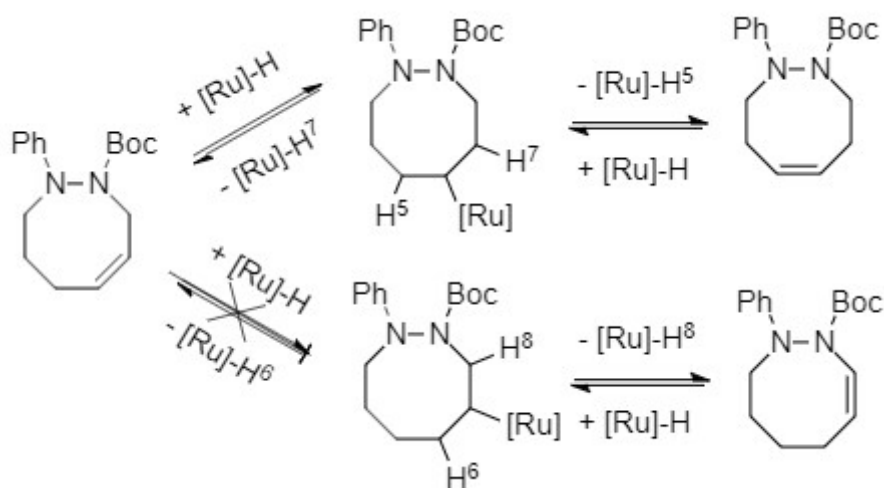
Isomerisatsiooniprodukt ei pruugi olla alati ühene ja võib oleneda nii elektroonsetest kui ka steerilistest faktoritest. Ilisson jt [6] sünteesisid 6–9-lülilisi endotsüklilisi hüdrasiide ning viisid läbi kaksiksideme isomerisatsiooni (vt skeemi 11). Reaktsioon viidi läbi toluuenis 120 °C juures Grubbs II katalüsaatoriga ja lisandina kasutati NaOH. Tulemused olid ootamatud, sest 6–9-lüliliste tsüklite kaksiksidemete isomerisatsioon kulges väga erinevalt. 6-lülilisel tsüklil nihkus kaksikside mõlemale poole, kusjuures Boc-rühma poole nihkus rohkem (saagis 49%). 7-lülilisel tsüklil tekkis ainsa produktina Boc-rühma poole nihkunud produkt hea saagisega (69%) ning 8-lülilisel tsüklil eenhüdrasiidi ei tuvastatud ning kaksikside nihkus hoopis fenüülrühmaga asendatud lämmastikuaatomi poole keskmise saagisega (63%). 9-lülilisel tsüklil isomerisatsiooniprodukte ei tuvastatud. 8-lülilise tsükli isomerisatsioonil

põhjendati eenhüdrasiidi puudumist skeemis 12 kirjeldatud mehhanismiga, mis toetub Fustero jt [64] artiklis kirjeldatud mehhanismile. Skeemis 12 liitub [Ru]-H kaksiksidemele ning β -elimineerumise tulemusel tekib uus isomeer või regenereeritakse lähteaine. Pakuti, et 8-lülisel tsüklil Ru-aatom ei liitu 7. süsinikuaatomi külge, mistõttu ei saa β -elimineerumine toimuda 8. süsiniku vesinikuaatomi eemaldades.



Skeem 11. Ilisson jt artiklis hüdrasiini heterotsüklite isomerisatsioon [6].

7



Skeem 12. 8-lülilise heterotsükli isomerisatsioon [6].

3. EKSPERIMENTAALNE OSA

3.1. Aparatuur ja reagentid

3.1.1. Aparatuur

Planaarkromatograafiat teostati Merck silikageelplaatidega TLC Silica gel 60 F₂₅₄. Ilmutamiseks kasutati 1% fosformolübdeenhappe lahust etanoolis ja järgnevat kuumutamist kuumaõhupuhuriga või UV valgust 254 nm juures.

TMR spektrid mõõdeti Bruker Avance III HD spektromeetril. ¹H, ¹³C, ¹⁹F ja ¹⁵N spektrid mõõdeti vastavalt sagedusel 700 MHz, 176 MHz, 657 MHz ja 71 MHz. Mõõdeti ka ¹H-¹H COSY, ¹H-¹H TOCSY, ¹H-¹H NOESY, ¹H-¹³C HSQC, ¹H-¹³C HMBC, ¹³C APT ja ¹H-¹⁵N HMBC spektreid. Lahustina kasutati CDCl₃ või DMSO-D₆. Keemiline nihe on esitatud ppm skaalas ja sidestuskonstantide ühikuna kasutati Hz. Referentspiikidena kasutati kas tetrametüülsilaani (¹H 0,00 ppm, ¹³C 0,00 ppm), CDCl₃ (¹H 7,26 ppm, ¹³C 77,16 ppm) või DMSO-D₆ (¹H 2,50 ppm, ¹³C 39,52 ppm) piike. Spektrite töötlemiseks kasutati tarkvara Bruker Topspin versiooni 3.2 või 3.5.b.88p17. Sünteesitud ainete spektrite interpreteerimisel toodud aatomite numbrid on vastavasuses struktuuril oleva nummerdusega (struktuurid on lisaosas olevate spektrite juures). Spektrid mõõdeti Mihkel Ilissoni, Lauri Toomi ja Rasmus Zalite poolt.

Infrapunaspektrid mõõdeti Fourier' teisendusega infrapuna spektrofotomeetriga (FTIR) Perkin Elmer Spectrum BX II, kasutades ATR tehnikat (ZnSe). Spektriandmed on esitatud lainearvu skaalas, lainearvu ühikuks on cm⁻¹.

Kõrglahutusmassispektromeetria (HRMS) spektrid mõõdeti TÜ Tehnoloogiainstituudis kasutades Thermo Fischer Scientific Q Exactive Plus spektromeetrit, kasutades elektronpihustusionisatsiooni (ESI). Spektrid mõõdeti Merilin Saarma poolt.

Ainete puhastamiseks kasutati kolonnkromatograafiat või *flash*-kromatograafiat. Kolonnkromatograafiat teostati Merck Kiesegel 70–230 mesh silikageeliga. *Flash*-kromatograafiat teostati Isolera One Biotage *flash*-kromatograafiga (kolonnina kasutati Biotage Snap KP-Sil 10 ja 25 ning Biotage Snap Ultra 10, 25 ja 50 kolonne).

Ained kaaluti kas kaalul CAS Magnetic Balance ME-410 (e = d = 1 mg) või Radweg WAS220/C/2 (e = 1 mg, d = 0,1 mg).

3.1.2. Reagendid ja nende puhastamine

Reagendid ja solvendid pärinevad kommertsiaalsetest allikatest (Sigma Aldrich, Alfa Aesar) ja täiendavat puhastust üldjuhul ei sooritatud.

5-bromo-1-penteeni sünteesiti esimestes eksperimentides ise (vt lisa 4) ning puhastati alandatud rõhul fraktsioneeriva destilleerimisega, kuid hiljem kasutati kommertsiaalset päritolu ainet (Sigma Aldrich, 95%), mida täiendavalt ei puhastatud.

Allüülbromiidi puhastamiseks viidi läbi lihtdestillatsioon ja koguti fraktsioon 70 °C juures.

DCM puhastamiseks kuumutati DCM Ar-atmosfääris tagasijooksutingimustes koos CaH_2 -iga 1-3 h. Seejärel viidi läbi lihtdestillatsioon ja koguti DCM 40 °C juures.

THF puhastamiseks saamiseks kuumutati THF Ar-atmosfääris tagasijooksutingimustes koos Na ja bensofenoonega kuni tumesinise värvuse saabumiseni. Seejärel destilleeriti ja koguti THF 67 °C juures. Täiendavalt kuivatati THF 3 Å molekulaarsõeltega. Enne reaktsiooni uuriti peroksiidide olemasolu 5% KI lahusega.

Tolueeni puhastamiseks kuumutati tolueeni Ar-atmosfääris tagasijooksutingimustes koos Na ja bensofenoonega kuni tumesinise värvuse saabumiseni. Seejärel destilleeriti ja koguti tolueeni 110 °C juures. Täiendavalt kuivatati tolueeni 4 Å molekulaarsõeltega.

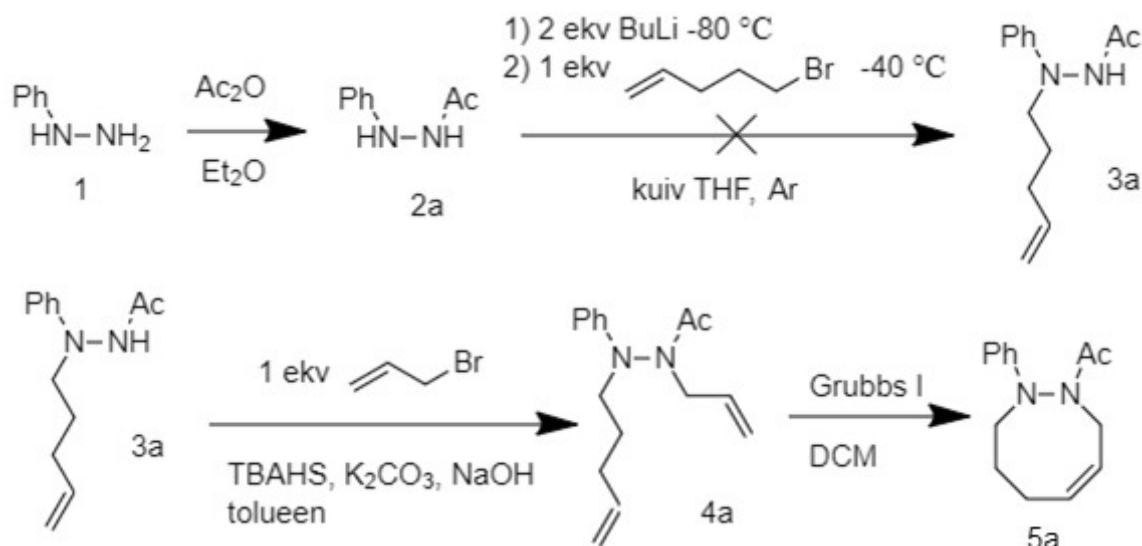
Tabel 1. Kasutatud reagentide ja solventide füüsikalised omadused [ev, v].

Nimetus või lühend	M, g/mol	St, °C	Kt, °C/mmHg	$d^{20^{\circ}\text{C}}$, g/ml	$n_D^{20^{\circ}\text{C}}$	Viide
1,5-dibromopentaan	229,941	-40	222,3	1,6928	1,5102	67
5-bromo-1-penteen	149,03	-	126–127	1,258	1,463	68
ACN	41,05	-46	82	0,786	1,344	67
Ac ₂ O	102,089	-73,4	139,5	1,082	1,3901	67
Allüülbromiid	120,98	-119	70	1,398	1,470	67
bensofenoon	182,217	48,0	305, 9	1,111	1,6077	67
Boc ₂ O	218,25	23	56–57	0,950	1,409	68
BuLi (2,0 M heksaanides)	64,06	-	80	0,775	-	68
CaH ₂	42,094	1000	-	1,7	-	67
DCM	84,93	-95	40	1,327	1,424	67
DMAP	122,17	108– 110	-	-	-	68
EA	88,12	-84	77	0,900	1,372	67
Et ₂ O	74,12	-116	35	0,714	1,353	67
Grubbs I katalüsaator	822,26	153	-	-	-	68
Grubbs II katalüsaator	848,97	143,5 – 148,5	-	-	-	68
H ₂ O	18,02	0	100	0,998	1,333	67
35% HCl	36,46	-	-	1,200	-	68
I ₂	253,809	113,7	184,4	4, 933	0,03	67
K ₂ CO ₃	138,21	891	-	2,428	1,531	67
KO ^t Bu	112,21	256– 258	-	-	-	68
MeI	141, 939	-66	42,4	2,2789	1,5308	67
Mg	24,305	650	1090	1,74	-	67
MgSO ₄	120,37	1124	-	2,660	1,560	67
MnO ₂	86, 937	535	5,08	-	-	67
Na	22, 99	97,79	882, 94	0, 97	-	67
NaCl	58,443	802	1465	2,17	36,0	67
Na ₂ CO ₃	105, 989	856	-	2,54	30,7	67
NaH (60% õlis)	24,00	800	-	-	-	68
NaHCO ₃	84,007	527	-	2,20	10,3	67
NaOH	40,00	318,4	1390	2,130	1,358	67
PE	-	-	40–60	0,640– 0,655	-	68
PhNHNH ₂	108,14	20,06	243,5	1,099	1,6084	67
Püridiin	79,101	-41,63	115,2	0, 9819	1,5095	67
Sidrunhape	192,12	153	-	1,665	-	67
TBAHS	339,53	169– 171	-	-	-	68
TFA	114,023	-15,2	72	1,5351	-	67
TFAA	210,031	-65	39,5	1,490	1,269	67
THF	72,12	-108	67	0,889	1,405	67
Tolueen	92,15	-95	111	0,867	1,496	67
Tsükloheksaan	84,16	-47	81	0,779	1,426	68
vinüüloksütrimetüülsilaan	116,23	-	74	0,779	1,389	68

3.2. Sünteeside üldkirjeldus

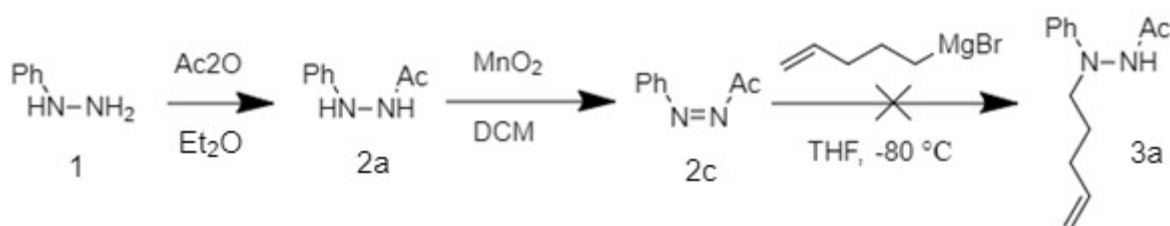
3.2.1. 1-atsetüül-2-fenüül-3,4,5,8-tetrahydro-1,2-diasotsiin (5a)

Esimene plaan (vt skeem 13) 1-atsetüül-2-fenüül-3,4,5,8-tetrahydro-1,2-diasotsiini (5a) sünteesimiseks oli seda teha analoogselt *tert*-butüül-2-fenüül-3,4,5,8-tetrahydro-1,2-diasotsiin-1(2*H*)-karboksülaadi (6) sünteesiga kirjeldatud meetoditega (vt skeem 15, lisad 4–7) [7, 20] selle erinevusega, et ühel lämmastiku aatomil on Boc-rühma asemel Ac-rühm. Antud skeem nägi ette PhNHNHAc (2a sünteesi PhNHNH₂ (1) atsetüülimisega Ac₂O-ga (lisa 1) [69]. Seejärel alküülitakse PhNHNHAc (2a) BuLi ja 5-bromo-1-penteeniga (lisa 5). Pärast seda alküülitakse monoalküülitud hüdrasiin (3a) allüülbromiidiga faasiülekanetingimustes (lisa 6) ning lõpuks viiakse läbi RCM reaktsioon 8-lülilise tsükli (5a) saamiseks (lisa 7). Kuna monoalküülimine BuLi-ga ei andnud häid tulemusi, siis antud reaktsioonirada ei uuritud edasi.



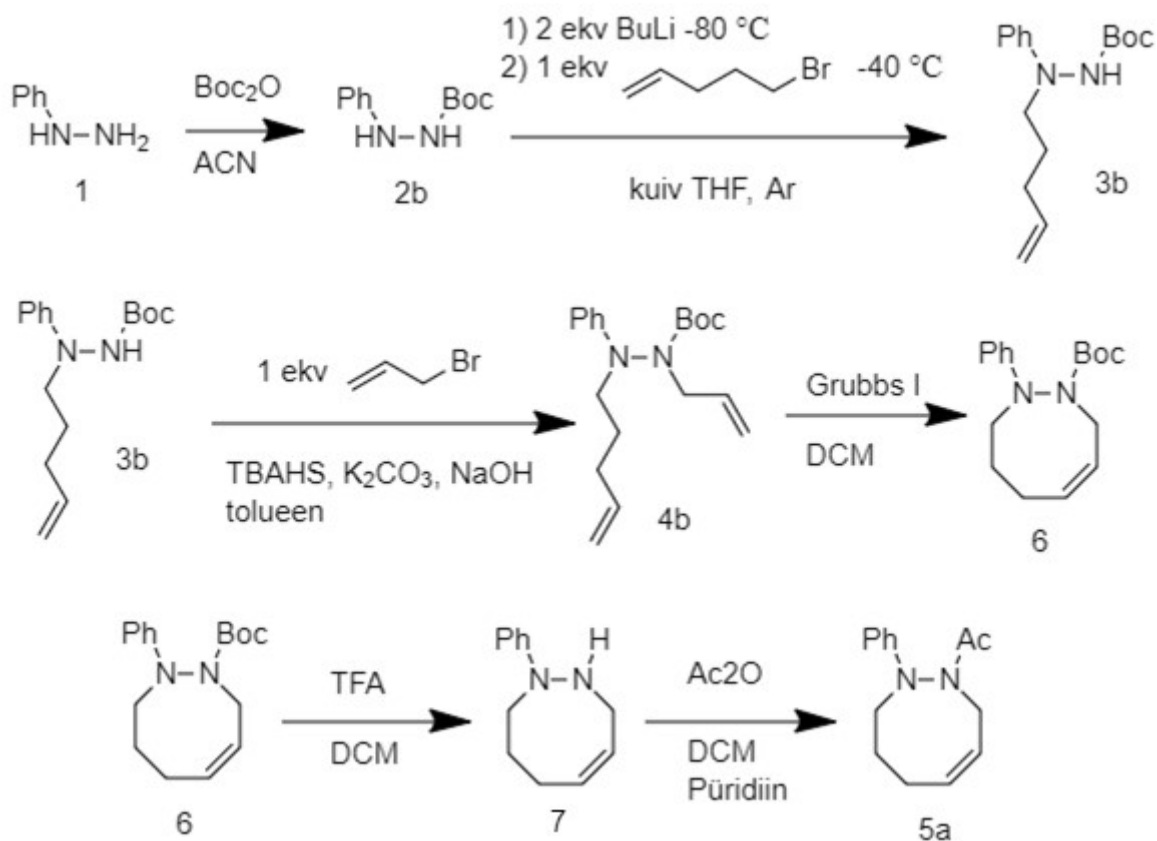
Skeem 13. Esimene plaan 5a sünteesimiseks

Teise plaani (vt skeem 14) järgi sooritati samuti PhNHNH₂ (1) atsetüülimine Ac₂O-ga (lisa 1), kuid seejärel oksüdeeriti PhNHNHAc (2a) MnO₂-ga vastavaks diaseeniks (2c) (lisa 2) [70]. Diaseen (2c) alküüliti värskest valmistatud Grignard reagentiga -80 °C juures [71], kuid see reaktsioon ei töötanud soovitud efektiivsusega ja seega ei uuritud antud sünteesirada edasi.



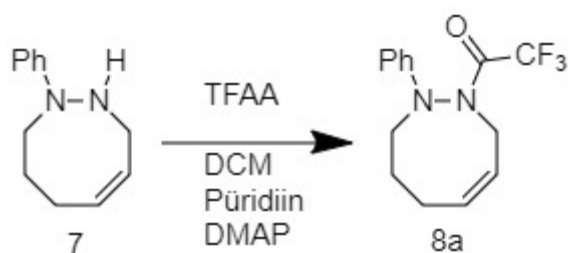
Skeem 14. Teine plaan 1-atsetüül-2-fenüül-3,4,5,8-tetrahydro-1,2-diasotsiini (5a) sünteesimiseks.

Kolmas plaan (vt skeem 15) 5a sünteesiks oli seda valmistada *tert*-butüül-2-fenüül-3,4,5,8-tetrahydro-1,2-diasotsiin-1(2*H*)-karboksülaadist (6), mille sünteesimeetodid on kirjanduses kirjeldatud (lisad 4–7) [7, 20]. Viimase ühendi Boc-rühma eemaldamisel TFA-ga [72] saadakse 1-fenüül-3,6,7,8-tetrahydro-2*H*-diasotsiin (7), mille atsetüülimine Ac₂O-ga annab soovitud atsetüü litud aine (5a) [20].



3.2.2. 2-fenüül-1-trifluoroatsetüül-3,4,5,8-tetrahydro-1,2-diasotsiin (8a)

2-fenüül-1-trifluoroatsetüül-3,4,5,8-tetrahydro-1,2-diasotsiini (8a) sünteesimiseks lisatakse ühendile 7 TFAA-d (vt skeemi 16) [20].



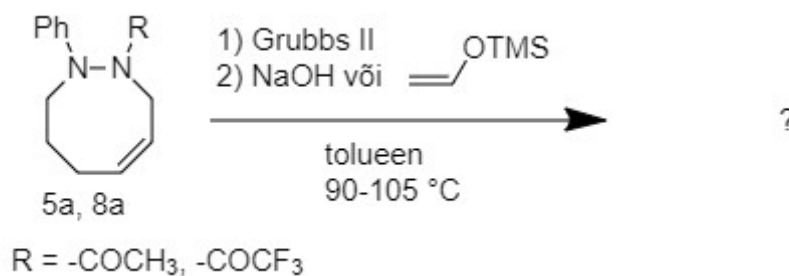
Skeem 16. 2-fenüül-1-trifluoroatsetüül-3,4,5,8-tetrahydro-1,2-diasotsiini (8a) süntees.

3.2.3. 2-fenüül-1-metüül-3,4,5,8-tetrahydro-1,2-diasotsiin (9)

2-fenüül-1-metüül-3,4,5,8-tetrahydro-1,2-diasotsiin (9) (skeem 17) sünteesimiseks lisati ühendile 7 NaH THF-is. Seejärel lisati MeI. Antud reaktsioon ei toiminud hästi ning seda ei uuritud edasi [73].

3.2.4. Isomerisatsiooni üldkirjeldus

Antud töö põhieksperimentidena teostati isomerisatsiooni ühenditega 5a ja 8a (skeem 17), et täiendada Ilisson jt [6] tulemusi. [Ru]-H katalüsaatori genereerimiseks kasutati lisandina kas NaOH-d või vinüüloksütrimetüülsiloksaani. Reaktsioonikeskkonda deoksügeneeriti (vakumeerimine, jahutamine vedela lämmastikuga, taastäitmine Ar-iga). Lahustina kasutati kuiva tolueni.



Skeem 17. Isomerisatsioon.

3.3. Sünteesieeskirjad

3.3.1. 1-fenüül-3,6,7,8-tetrahydro-2H-diasotsiini (7) süntees

200 mg (0,74 mmol) *tert*-butüül-2-fenüül-3,4,5,8-tetrahydro-1,2-diasotsiin-1(2H)-karboksülaati (6) lahustati 1,5 mL DCM-is ja jahutati jäävanniga 0 °C-ni. Sellele lisati tilkhaaval TFA lahus DCM-is (0,6 mL TFA, 6 mL DCM) 25 minuti jooksul. Pärast lisamist lasti reaktsioonisegul soojeneda toatemperatuurini ning jälgiti TLC abil (1:4 EA:PE). 4 h pärast aurustati reaktsioonisegu kokku. Lisati 1,5 mL küllastunud NaHCO₃ lahust ning ekstraheeriti 3 korda 5 mL DCM-iga. DCM kihid ühendati ja kuivatati MgSO₄ peal. Seejärel filtreeriti ja aurustati DCM pealt ära. Vaakumiga kuivatades saadi 110 mg (79 %) produkti pruunide kristallidena [72].

Eelnevatel katsetel puhastati ainet *flash*-kromatograafiaga, mille tulemusel saagis vähenes oluliselt ning puhtus märkimisväärselt ei paranenud.

Produktist mõõdeti ¹H, ¹³C, ¹H-¹³C HSQC, ¹H-¹³C HMBC, ¹H-¹H COSY, FTIR ja HRMS spektrid (vt lisad 8–14).

¹H NMR (700 MHz, CDCl₃): δ 7,22–7,19 (m, 2H, H-11, H-13), 6,88 (dd, *J* = 8,8 Hz, 0,9 Hz, 2H, H-10, H-14), 6,68 (tt, *J* = 7,2 Hz, 1,1 Hz, 1H, H-12), 5,91–5,86 (m, 2H, H-4, H-5), 5,50–4,70 (br, 1H, H-2), 3,61 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H, H-8), 3,51–3,50 (m, 2H, H-3), 2,17 (q, *J* = 6,7 Hz, 2H, H-6), 1,82 (quint, 5,9 Hz, 2H, H-7).

¹³C NMR (176 MHz, CDCl₃): δ 148,99 (C-9), 134,22 (C-4/C-5), 129,11 (C-11, C-13), 128,52 (C-4/C-5), 116,71 (C-12), 111,14 (C-10, C-14), 52,47 (C-8), 45,49 (C-3), 26,97 (C-7), 23,73 (C-6).

FTIR: 1687 (ν C=C), 1597 (Ar ν C=C), 1498 (Ar ν C=C), 1364 (Ar ν C-N), 1199 (ν C-N), 1136 (ν C-N), 735 (Ar δ_{mtp}), 693 (Ar δ_{mtp}).

HRMS (ESI): [M + H⁺] arvutatd 189,1392 Da, määratud 189,1386 Da.

3.3.2. 1-atsetüül-2-fenüül-3,4,5,8-tetrahydro-1,2-diasotsiini (5a) süntees

100 mg (0,53 mmol) 1-fenüül-3,6,7,8-tetrahydro-2*H*-diasotsiini (7) lahustati 2,5 mL DCM-is. Lahusele lisati 50 µL (0,53 mmol, 1 ekv) Ac₂O ja 50 µL (0,62 mmol, 1,1 ekv) püridiini. Reaktsiooni kulgu jälgiti TLC-ga (1:10 EA:PE). 3 h pärast oli lähteaine laik kadunud ning reaktsioonisegu aurustati kokku. Toorprodukt puhastati *flash*-kromatograafiaga (alg 10%, lõpp 80% EA:PE), saades 83 mg (68 %) produkti helekollase vedelikuna [20].

Produktist mõõdeti ¹H, ¹³C, ¹H-¹³C HSQC, ¹H-¹³C HMBC, ¹H-¹H COSY, ¹H-¹⁵N HMBC, FTIR ja HRMS spektrid (vt lisad 15–21).

¹H NMR (700 MHz, CDCl₃): δ 7,30–7,26 (m, 2H, H-11, H-13), 6,81 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H, H-12), 6,61 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H, H-10, H-14), 6,03 (dt, *J* = 10,0 Hz, 7,7 Hz, 1H, H-4), 5,88 (tdd, *J* = 10,0 Hz, 7,1 Hz, 1,1 Hz, 1H, H-5), 4,66 (dd, *J* = 14,0 Hz, 7,4 Hz, 1H, H-3), 4,08 (ddd, *J* = 15,4 Hz, 5,2 Hz, 1,3 Hz, 1H, H-8), 3,70 (dd, *J* = 14,0 Hz, 7,9 Hz, 1H, H-3), 3,26 (ddd, *J* = 15,4 Hz, 12,5 Hz, 5,1 Hz, 1H, H-8), 2,42 (tq, *J* = 13,7 Hz, 4,2 Hz, 1H, H-7), 2,22 (dtd, *J* = 9,4 Hz, 6,6 Hz, 4,5 Hz, 1H, H-6), 2,07–2,03 (m, 1H, H-6), 1,93 (s, 3H, H-16), 1,59 (ttd, *J* = 13,3 Hz, 3,9 Hz, 1,6 Hz, 1H, H-7).

¹³C NMR (176 MHz, CDCl₃): δ 173,93 (C-15), 145,19 (C-9), 134,39 (C-5), 129,80 (C-11, C-13), 126,88 (C-4), 118,32 (C-12), 110,62 (C-10, C-14), 50,57 (C-8), 40,20 (C-3), 26,72 (C-7), 23,36 (C-6), 20,18 (C-16).

FTIR: 1671 (ν C=O), 1500 (Ar ν C=C), 750 (Ar δ_{mtp}).

HRMS (ESI): [M + H⁺] arvutatud 231,1497 Da, määratud 231,1492 Da.

3.3.3. 2-fenüül-1-trifluoroatsetüül-3,4,5,8-tetrahüdro-1,2-diasotsiini (8a)

süntees

90 mg (0,47 mmol) 1-fenüül-3,6,7,8-tetrahüdro-2*H*-diasotsiini (7) lahustati 2,5 mL DCM-is. Lahusele lisati 75 µL (0,53 mmol, 1,1 ekv) TFAA, 50 µL (0,62 mmol, 1,3 ekv) püridiini ja vaevu nähtav kristallitükk DMAP-i. Reaktsiooni kulgu jälgiti TLC abil (1:10 EA:PE). Reaktsioonisegu segati toatemperatuuril üleöö ning seejärel aurustati kokku. Toorprodukt puhastati kromatograafiaga (1:10 EA:PE), saades 98 mg (73 %) produkti helekollase vedelikuna [20].

Produktist mõõdeti ^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^1H COSY, FTIR ja HRMS spektrid (vt lisad 22–28).

^1H NMR (700 MHz, CDCl_3): δ 7,31–7,27 (m, 2H, H-11, H-13), 6,87 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H, H-12), 6,63 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H, H-10, H-14), 6,03 (dt, $J = 10,0$ Hz, 7,7 Hz, 1H, H-4), 5,96 (tdd, $J = 10,0$ Hz, 7,1 Hz, 1,1 Hz, 1H, H-5), 4,57 (dd, $J = 14,1$ Hz, 7,1 Hz, 1H, H-3) 4,18 (dd, $J = 16,2$ Hz, 4,7 Hz, 1H, H-8), 3,97 (dd, $J = 14,1$ Hz, 7,9 Hz, 1H, H-3), 3,31 (ddd, $J = 16,1$ Hz, 12,7 Hz, 4,9 Hz, 1H, H-8), 2,53 (tq, $J = 13,6$ Hz, 4,7 Hz, 1H, H-7), 2,10 (dtd, $J = 9,7$ Hz, 5,8 Hz, 4,6 Hz, 1H, H-6), 2,07–2,02 (m, 1H, H-6), 1,62–1,56 (m, 1H, H-7).

^{13}C NMR (176 MHz, CDCl_3): δ 159,49 (q, $J = 35,6$ Hz, C-15), 144,88 (C-9), 136,11 (C-5), 129,57 (C-11, C-13), 124,90 (C-4), 119,44 (C-12), 111,97 (C-10, C-14), 51,73 (C-8), 41,17 (C-3), 26,58 (C-7), 23,44 (C-6).

^{19}F NMR (657 MHz, CDCl_3): δ -70,93.

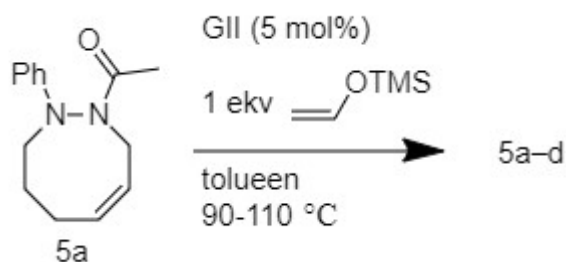
FTIR: 1706 (ν C=O), 1599 (Ar ν C=C), 1500 (Ar ν C=C), 1199 (ν CF_3), 1153 (ν CF_3), 746 (Ar δ_{mtp}), 696 (Ar δ_{mtp}).

HRMS (ESI): $[\text{M} + \text{H}^+]$ arvutatud 285,1215 Da, määratud 285,1209 Da.

3.4. Isomerisatsioonid

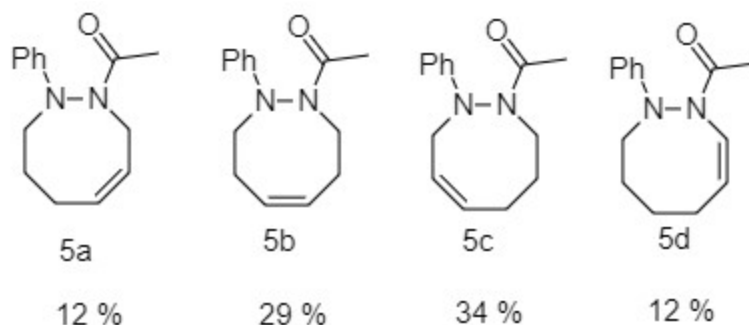
3.4.1. 1-atsetüül-2-fenüül-3,4,5,8-tetrahüdro-1,2-diasotsiini (5a)

isomerisatsioon



Kuivatuskapis (110 °C, üleöö) kuivatatud kolbi viidi 44 mg (0,19 mmol) 1-atsetüül-2-fenüül-3,4,5,8-tetrahydro-1,2-diasotsiini (5a) ja 13,2 mg (0,016 mmol, 8 mol%) Grubbs II katalüsaatorit. Kolb suleti septumiga, vakumeeriti ja taastäideti Ar-iga 3 korda. Seejärel lisati 1,0 mL (5 mL/mmol) kuivatatud tolueni süstlaga läbi septumi. Seejärel jahutati kolb vedelas N₂-s samal ajal vakumeerides. Kolvil lasti soojeneda toatemperatuurini ja seejärel taastäideti Ar-iga. Jahutamist, vakumeerimist ja Ar-iga taastäitmist korrati kokku 3 korda. Kolbi lisati läbi septumi mikrosüstlaga 28 µL (0,19 mmol, 1 ekv) vinüüloksütrimetüülsilaani. Reaktsioonisegu kuumutati õlivannil 105 °C-ni ning segati üleöö. Seejärel eemaldati kolb õlivannist ja lasti sellel toatemperatuurini maha jahtuda. Reaktsioonisegu filtreeriti klaasfiltril läbi tseliidi kihi, pestes täiendavalt DCM-iga. Seejärel eemaldati DCM aurustamise teel [6, 61].

Saadud toorprodukt puhastati kolonnkromatograafiaga (1:2 EA:PE), mille tagajärjel eraldati kaks fraktsiooni: 5 mg (R_f = 0,43 1:5 EA:PE) ja 33 mg (R_f = 0,3 1:5 EA:PE). Fraktsioone uuriti TMR abil ning tuvastati, et esimene fraktsioon sisaldab eenhüdrasiini (5d) ning teine fraktsioon sisaldab 3 isomeeri (5a, 5b, 5c), millest üks on lähteaine (vt skeem 18). TMR abil määrati 3 isomeeri omavaheline suhe ja selle kaudu arvutati isomeeride saagis. Selleks kasutati lähteaine puhul ¹H keemilise nihke 4,66 ppm integraali. Isomeeri 5b kasutati 4,37 ppm ja 5c puhul 4,17 ppm. Omavaheliseks suhteks saadi 1:2,40:2,90 (5a:5b:5c). Seega 33 mg fraktsioonist on neid vastavalt 5,2 mg, 12,6 mg ja 15,2 mg.



Skeem 18. Isomerisatsiooniproduktid.

Eenhüdrasiinist (5d) mõõdeti ¹H, ¹³C, ¹H-¹³C HSQC, ¹H-¹³C HMBC, ¹H-¹H COSY, ¹H-¹H TOCSY, ¹H-¹H NOESY, FTIR ja HRMS spektrid (lisad 29–33).

¹H NMR (700 MHz, CDCl₃): δ 7,33 (t, *J* = 8,2 Hz, 2H, H-11, H-13), 6,98 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H, H-12), 6,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, H-10, H-14), 6,51 (dd, *J* = 9,5 Hz, 1,9 Hz, 1H, H-3), 4,83 (td, *J* = 9,7 Hz, 6,3 Hz, 1H, H-4), 4,58 (t, *J* = 13,0 Hz, 1H, H-8), 3,10 (dt, *J* = 13,9 Hz, 3,4 Hz, 1H,

H-8), 2,41 (sept, $J = 6,8$ Hz, 1H, H-5), 2,20–2,10 (m, 1H, H-5), 2,04 (s, 3H, H-16), 1,85–1,76 (m, 1H, H-6), 1,70 (qt, $J = 13,0$ Hz, 4,0 Hz, 1H, H-7), 1,61–1,52 (m, 2H, H-6, H-7).

^{13}C NMR (176 MHz, CDCl_3): δ 174,28 (C-15), 142,77 (C-9), 129,82/129,80 (C-11, C-13), 128,08 (C-3), 121,51 (C-12), 113,58 (C-10, C-14), 104,96 (C-4), 43,89 (C-8), 28,43 (C-6), 21,93 (C-5), 21,64 (C-7), 20,98 (C-16).

FTIR: 1671 (ν C=O), 1598 (Ar ν C=C), 1499 (Ar ν C=C), 734 (Ar δ_{mtp}).

HRMS (ESI): $[\text{M} + \text{H}^+]$ arvutatud 231,1497 Da, mõõdetud 231.1492 Da.

Teise fraktsiooni isomeeride segule teostati ^1H , ^{13}C , ^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^1H TOCSY, FTIR ja HRMS spektrite mõõtmine (lisad 34–41). Isomeeride signaalid suudeti TMR spektrites eraldada ja määrata nende omavaheline suhe. Järgnevalt on kirjeldatud isomeeride TMR interpretatsioonid eraldi.

5a ehk 1-atsetüül-2-fenüül-3,4,5,8-tetrahydro-1,2-diasotsiini (lähteaine) ^1H ja ^{13}C spektrid on interpreteeritud eespool.

5b ehk 1-atsetüül-2-fenüül-3,4,7,8-tetrahydro-1,2-diasotsiini ^1H ja ^{13}C interpretatsioon.
 ^1H NMR (700 MHz, CDCl_3): δ 7,29 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H, H-11, H-13), 6,83 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H, H-12), 6,58 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, H-10, H-14), 5,83 (m 1H, H-6), 5,79 (m, 1H, H-5), 4,37 (ddd, $J = 13,3$ Hz, 9,7 Hz, 2,7 Hz, 1H, H-3) 3,89 (ddd, $J = 13,3$ Hz, 9,0 Hz, 2,1 Hz, 1H, H-8), 3,31 (ddd, $J = 13,3$ Hz, 7,7 Hz, 2,2 Hz, 1H, H-8), 3,12 (ddd, $J = 13,3$ Hz, 7,0 Hz, 2,7 Hz, 1H, H-3), 2,50 (quint, $J = 7,6$ Hz, 1H, H-7), 2,31–2,24 (m, 1H, H-7), 2,25–2,19 (m, 2H, H-4), 2,04/1,93 (s, 3H, H-16).

^{13}C NMR (176 MHz, CDCl_3): δ 175,02/175,01 (C-15), 145,98 (C-9), 130,18 (C-5), 129,81 (C-6), 129,63 (C-11, C-13), 118,82 (C-12), 111,02 (C-10, C-14), 51,91 (C-8), 47,25 (C-3), 25,02/24,99/24,93/24,81 (C-4, C-7), 20,87/20,82 (C-16).

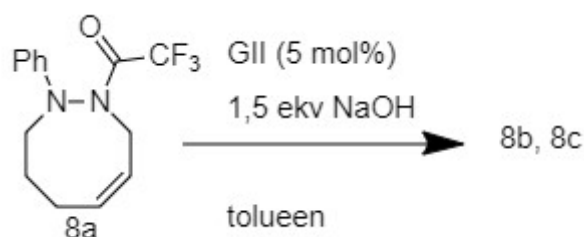
5c ehk 1-atsetüül-2-fenüül-3,6,7,8-tetrahydro-1,2-diasotsiini ^1H ja ^{13}C interpretatsioon.
 ^1H NMR (700 MHz, CDCl_3): δ 7,29 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H, H-11, H-13), 6,91 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H, H-12), 6,77 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H, H-10, H-14), 6,07 (q, $J = 8,9$ Hz, 1H, H-6), 6,02 (m, 1H, H-7), 4,17 (dt, $J = 14,2$ Hz, 3,1 Hz, 1H, H-3), 4,01 (dd, $J = 13,2$ Hz, 7,7 Hz, 1H, H-8), 3,92 (dd, $J = 13,2$ Hz, 8,0 Hz, 1H, H-8), 2,66 (ddd, $J = 14,4$ Hz, 12,0 Hz, 3,7 Hz, 1H, H-3), 2,38–2,31 (m, 1H, H-5), 2,22–2,12 (m, 1H, H-5), 2,04/1,93 (s, 3H, H-16), 1,52–1,46 (m, 2H, H-4).

^{13}C NMR (176 MHz, CDCl_3): δ 175,02/175,01 (C-15), 146,96 (C-9), 137,57 (C-6), 129,77 (C-11, C-13), 124,32 (C-7), 120,32 (C-12), 113,44 (C-10, C-14), 46,12 (C-3), 45,77 (C-8), 25,02/24,99/24,93/24,81 (C-4, C-5), 20,87/20,82 (C-16).

FTIR: 1734 (ν C=C), 1662 (ν C=O), 1597 (Ar ν C=C), 749 (Ar δ_{mtp}), 693 (Ar δ_{mtp}).

HRMS (ESI): $[\text{M} + \text{H}^+]$ arvutatud 231,1497 Da, määratud 231,1492 Da.

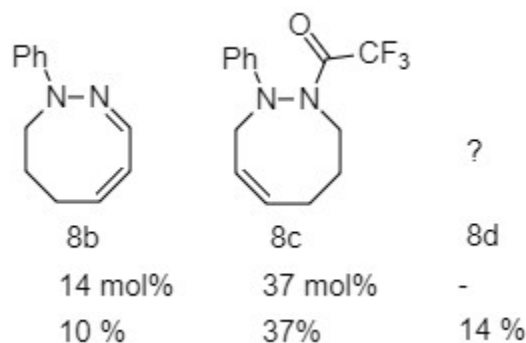
3.4.2. 2-fenüül-1-trifluoroatsetüül-3,4,5,8-tetrahüdro-1,2-diasotsiini (8a) isomerisatsioon



Kuivatuskapis (110 °C, üleöö) kuivatatud kolbi viidi 53,5 mg (0,19 mmol) 1-atsetüül-2-fenüül-3,4,5,8-tetrahüdro-1,2-diasotsiini (8a), 11,1 mg (0,013 mmol, 7 mol%) Grubbs II katalüsaatorit ja 12,2 mg (0,31 mmol, 1,6 ekv) NaOH. Kolb suleti septumiga, vakumeeriti ja taastäideti Ar-iga 3 korda. Seejärel lisati 1,0 mL (5 mL/mmol) kuivatatud toluene süstlaga läbi septumi. Seejärel jahutati kolb vedelas N_2 -s samal ajal vakumeerides. Kolvil lasti soojeneda toatemperatuurini ja seejärel taastäideti Ar-iga. Jahutamist, vakumeerimist ja Ar-iga taastäitmist korrati kokku 3 korda. Reaktsioonisegu kuumutati õlivannil 90 °C-ni ja segati 24 h. Reaktsiooni kulgu jälgiti TLC abil (1:20 EA:PE). Reaktsioonisegu filtreeriti klaasfiltril läbi tseliidi kihi, pestes täiendavalt DCM-iga. Seejärel eemaldati DCM aurustamise teel [6, 61].

Toorprodukt puhastati kolonnkromatograafiaga (alg 1:50, lõpp 1:5 EA:PE) ning eraldati kolm fraktsiooni: 5,4 mg ($R_f = 0,31$, 1:20 EA:PE), 19,6 mg ($R_f = 0,19$, 1:20 EA:PE) ja 7,6 mg ($R_f = 0,13$, 1:20 EA:PE). Kolme fraktsiooni mõõdeti TMR abil.

Esimeses fraktsioonis määrati aine struktuuriks elimineerumisprodukt hüdrasoon 8b, teises fraktsioonis oli isomerisatsiooniprodukt 8c. Kolmanda fraktsiooni struktuuri ei suudetud määrata, kuid tehti kindlaks, et see ei sisalda mõnda muud isomerisatsiooniprodukti.



Skeem 19. Isomerisatsiooniproduktid.

Hüdrasooni 8b mõõdeti ^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^{15}N HMBC, ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^1H TOCSY, ^1H - ^1H NOESY, FTIR ja HRMS spektrid (lisad 42–48).

^1H NMR (700 MHz, CDCl_3): δ 7,29 (tt, $J = 8,0$ Hz, 2,0 Hz, 2H, H-11, H-13), 7,23 (dd, $J = 8,8$ Hz, 1,0 Hz, 2H, H-10, H-14), 6,89 (tt, $J = 7,2$ Hz, 1,0 Hz, 2H, H-12), 6,58 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H, H-3), 6,07 (dd, $J = 11,2$ Hz, 4,2 Hz, 1H, H-4), 5,50 (dt, $J = 11,2$ Hz, 8,2 Hz, 1H, H-5), 4,15 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H, H-8), 2,28 (dt, $J = 8,0$ Hz, 5,0 Hz, 2H, H-6), 1,44 (quint, $J = 6,0$ Hz, 2H, H-7).

^{13}C NMR (176 MHz, CDCl_3): δ 147,20 (C-9), 130,98 (C-3), 129,72 (C-5), 129,12 (C-11, C-13), 127,37 (C-4), 119,78 (C-12), 113,03 (C-10, C-14), 45,47 (C-8), 25,43 (C-6), 13,52 (C-7).

FTIR: 1673 (ν N=C), 1598 (Ar ν C=C), 1499 (Ar ν C=C), 912 (δ), 750 (Ar δ_{mtp}).

HRMS (ESI): $[\text{M} + \text{H}^+]$ arvutatud 187,1235 Da, mõõdetud 187,1230 Da.

Isomerisatsiooniproduktist 8c mõõdeti ^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^{15}N HMBC, ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^1H TOCSY ja ^1H - ^1H NOESY spektrid (lisad 49–55).

^1H NMR (700 MHz, CDCl_3): δ 7,31 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H, H-11, H-13), 6,98 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H, H-12), 6,81 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H-10, H-14), 6,11–6,03 (m, 2H, H-6, H-7), 4,12–4,06 (m, 2H, H-8), 3,98 (dd, $J = 13,8$ Hz, 7,3 Hz, 1H, H-3), 2,92 (td, $J = 13,5$ Hz, 3,7 Hz, 1H, H-3), 2,39 (qt, $J = 9,4$ Hz, 3,6 Hz, 2H, H-4/H-5), 2,29–2,23 (m, 1H, H-4/H-5), 2,23–2,16 (m, 1H, H-4/H-5) 1,57–1,51 (m, 1H, H-4/H-5).

^{13}C NMR (176 MHz, CDCl_3): δ 159,98 (m, C-15) 146,57 (C-9), 136,84 (C-7), 129,50 (C-11, C-13), 125,34 (C-6), 121,48 (C-12), 114,62 (C-10, C-14), 47,47 (C-3), 46,76 (C-8), 24,33/24,22 (C-4/C-5).

^{19}F NMR (657 MHz, CDCl_3): δ -70,83.

FTIR: 1704 (ν C=O), 1598 (Ar ν C=C), 1496 (Ar ν C=C), 1204 (ν CF_3), 1162 (ν CF_3), 912 (δ), 750 (Ar δ_{mtp}), 692 (Ar δ_{mtp}).

HRMS (ESI): $[\text{M} + \text{H}^+]$ arvutatud 285,1215 Da, mõõdetud 285,1209 Da.

4. TULEMUSTE ARUTELU

4.1. 1-atsetüül-2-fenüül-3,4,5,8-tetrahydro-1,2-diasotsiini (5a) süntees

Esiialgu uuriti aine 5a sünteesi PhNHNHAc-ist alustades. Esimese plaanis (lisa 5) [7] kirjeldatud monoalküülimine 2 ekvivalendi *n*-BuLi ja 5-bromo-1-penteeniga ei töötanud hästi. Seda ilmselt sellepärast, et atsetüülrühmas (-CO-CH₃) on happelised vesinikud. Lisaks, eeldatavasti on nad happelisemad, kui N-H vesinikud [74]. Seetõttu võib eeldada *n*-BuLi deprotoneerib atsetüülrühma prootoni ning peamiseks produktiks ei teki soovitud monoalküülitud hüdrasiini. Edasi seda reaktsiooni ei uuritud.

Teiseks otsustati sünteesida monoalküülitud hüdrasiin reageerides Ph-N=N-Ac reaktsioonil 5-bromo-1-penteenist valmistatud Grignard' reagentiga [71]. Süntees ei andnud oodatud tulemusi. Põhjus võib olla selles, et Grignard' reagenti genereerimisel lisati bromoalkeeni liias. Selle tõttu tekkinud Grignard' reagent võib liigse bromoalkeeniga reageerida [75]. Teine põhjus võib seisneda atsetüülrühma happelistest vesinikest, mida kirjeldati eelmises lõigus [74]. Grignard reagent võib sarnaselt *n*-BuLi-ile atsetüülrühma deprotoneerida, jättes N=N sideme puutumata. Lisaks, kuna Grignard' reagenti genereeriti suhteliselt väikestes kogustes, siis on reaktsioon väga tundlik õhu ja niiskuse suhtes. Teisi katseid ei tehtud, sest hinnati, et antud reaktsioon ei tööta hästi ning ka teises alküülimise etapis võib komplikatsioone tekkida atsetüülrühma olemasolu tõttu.

Kolmandaks plaaniks oli sünteesida *tert*-butüül 2-fenüül-3,4,5,8-tetrahydro-1,2-diasotsiin-1(2*H*)-karboksülaat, mille süntees on Uno Mäeoru grupi poolt varem kirjeldatud (vt lisasid 4–7) [6, 7]. Sünteesid kulgesid mõnede komplikatsioonidega. Monoalküülimine *n*-BuLi-iga sõltub oluliselt solventi THF puhtusest (vee jälgedest). Kui kasutati kaua aega seisnud kuivatatud THF-i, siis ei pruugi reaktsioon hästi kulgeda, sest *n*-BuLi on H₂O suhtes väga reaktiivne. Lisaks, BuLi kontsentratsioon ei pruugi anumas märgitud kontsentratsiooniga sama olla, sest *n*-BuLi laguneb aja vältel [76]. Nendel kahel asjaolul lisati *n*-BuLi arvutatud hulgast rohkem või vähem. Lisati *n*-BuLi, kuni saavutati [Ph-N-N-Boc]⁻² dianioonile omane helekollane lahuse värvus. Kui lahus on oranžikas, siis see viitas monoaniooni [Ph-NH-N-Boc]⁻ olemasolule, mis moodustab mittesoovitud monoalküülitud kõrvalprodukti (saagised 37–64 %) Teine alküülimine kulges väga heade saagistega (82–91 %). Tsüklitekke metatees dialküülitud produktiga kulges hästi (81 %). See-eest reaktsioon ei kulgenud katsetes lõpuni. Lisaks, *flash*-kromatograafiaga ei õnnestunud eraldada lähteainet täielikult produktist ning seega saadi mitu fraktsiooni, kus produkt on erineva puhtusega lähteaine suhtes. Hinnati, et aine ei sisalda lähteainet suurel määral ning hilisemas etapis pestakse ainet kolonnis.

4.1.1. 1-fenüül-3,6,7,8-tetrahydro-2H-diasotsiini (7) süntees

Antud sünteesi viidi läbi kokku 5 korda. Esimesed katsed ei andnud oodatuid tulemusi ja saagised olid madalad (28–41 %). Eelviimases katses täheldati, et pärast reaktsioonisegu kokku aurutamist saadud toorprodukt on suhteliselt puhas (hinnati TMR ^1H spektri järgi u 83 %). See-eest puhastati seda *flash*-kromatograafiaga, kuid produkti ei õnnestunud eraldada soovitud koguses. Selle tõttu korraldati sünteesi kaks korda, kasutades produkti ilma puhastamata järgmises etapis, et vältida aine kadusid (saagis 79, 81 %). Põhjust, miks ainekaod tekivad, eraldi ei uuritud. On võimalus, et *flash*-kromatograafia kolonnides on jäägid, mis reageerivad produktiga. Teine võimalus on see, et aine laguneb silikageeli tõttu.

4.1.2. Atsetüülimine

Atsetüülimise reaktsioonid kulgesid ilma komplikatsioonideta (3 katset, saagised 33 %, 67 %, ja 73,5 %). Pärast *flash*-kromatograafiaga puhastamist saadi kõikidest eksperimentidest väga puhas produkt (99 %, lisa 15). Reaktsioonisegu jälgimisel TLC abil (1:10 EA:PE) täheldati lähteaine kadumist 1 h jooksul. Ühel katsel lasti reaktsioonil kulgeda 1 h ning saagiseks saadi 33 %, kuid teistes katsetes lasti reaktsioonil segada kuni 3 h ning täheldati paremaid saagiseid. Kindlat põhjust saagiste erinevusele ei osata välja tuua, sest TLC analüüs viitab sellele, et lähteaine on 1 h möödudes enamjaolt ära reageerinud. Kuna reaktsiooniaja pikendamist ei peetud produkti saamise seisukohalt halvaks, siis kasutati pikemaid reaktsioone.

4.2. 2-fenüül-1-trifluoroatsetüül-3,4,5,8-tetrahydro-1,2-diasotsiini (8a) süntees

Trifluoroatsetüülimise reaktsioon sooritati sarnaselt atsetüülimisega [20]. Esimeses katses kasutati lähteainet väikeses koguses (28 mg) ning *flash*-kromatograafiaga õnnestus vähesel määral produkti eraldada. Teises katses kasutati rohkem lähteainet (u 100 mg). Reaktsiooni jälgiti TLC abil, kuid ei suudetud selle abil produkti laiku eristada. Hiljem avastati, et produkti ja lähteaine laik oli TLC plaadil väga sarnase retensioonifaktoriga. Seetõttu eeldati algselt, et lähteainet on veel reaktsiooniseigus alles ja et TFAA on kõrvalreaktsioonides (nt hüdrolüüsi tõttu) lagunenu. Otsustati lisada TFAA ja püridiini juurde (1 ekv ja 1,1 ekv vastavalt) ning reaktsiooni jälgiti u 1 h pärast TLC abil, kuid ei suudetud lähteaine laiku määrata. Lisati DMAP vaevu nähtaval hulgal spaatliga ning

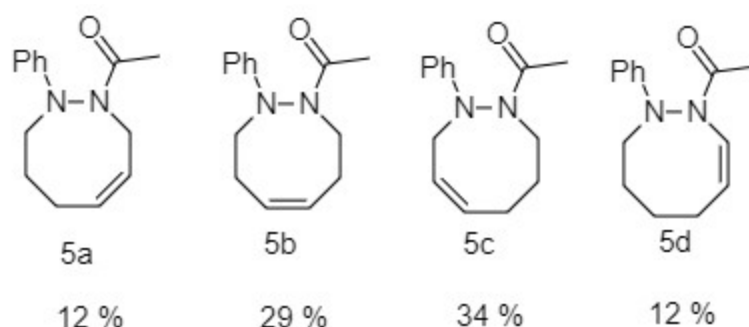
reaktsioonisegul lasti segada 2 päeva. Pärast puhastamist kolonnkromatograafiaga saadi ebapuhast produkti (puhtus u 85%) saagisega 39 %. Produkti puhtust ja saagist võis mõjutada see, et lähteaine ei olnud täielikult puhas (RCM reaktsiooni vähem puhtam fraktsioon). Kolmandas katses viidi reaktsioon läbi analoogselt atsetüülimisega, kuid lisati vaevu nähtaval hulgal DMAP-i ja segati üleöö. TLC analüüsi ei sooritatud ning toorsegu puhastati kolonnkromatograafiaga, saades puhta produkti 72 % saagisega. Seega järeldati, et reaktsioon kulgeb hästi ning selle jälgimine TLC-ga ei anna reaktsiooni kulgemisest eelpool selgitatud põhjuste, usaldusväärset hinnangut.

4.3. Isomerisatsioonid

4.3.1. 1-atsetüül-2-fenüül-3,4,5,8-tetrahüdro-1,2-diasotsiini (5a) isomerisatsioon

5a isomerisatsioonist viidi läbi 3 katsed. Esimese katses kasutati NaOH-d [Ru]-H katalüsaatori genereerimiseks. Saadi kaks fraktsiooni, millest saadi enamus lähteainet tagasi (62 % ning täheldati ka väikeses koguses kõrvalprodukti teket). Teises katses tekkis väga keeruline produktide segu ning otsustati mitte seda edasi uurida. Kolmandas katses kasutati eksperimentaalses osas kirjeldatud vinüültrimetüüloksüsilaani, et välistada NaOH tõttu põhjustatud kõrvalreaktsioone.

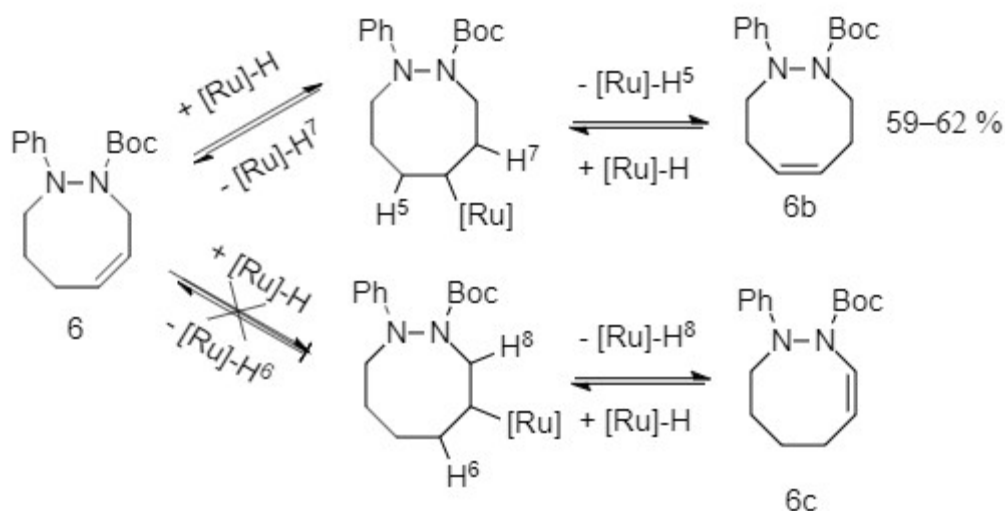
Esimese ja teise katse tulemusest saab järeldada, et NaOH ei pruugi antud reaktsioonis hästi toimida, samuti võib tulemust mõjutada ka tavalise kromatograafia asendamine kiirema ja mugavama *flash*-kromatograafiaga. Kolmanda katse tulemused on toodud skeemis 20.



Skeem 20. Atsetüülrühmaga tsükli isomerisatsioonitulemused.

Isomerisatsioonireaktsiooni tulemused on oodatust keerulisemad, sest sarnastes ühendites pole nii palju isomeere korraga tekkinud ning raske on põhjust sellele välja tuua [6]. Kui isomeerid on sarnase stabiilsusega, siis on mitme eri isomeeri teke loogiline. See-eest

tekkis eenhüdrasiidi 5d, mis peaks olema kaksiksideme konjugatsiooni tõttu stabiilsem kui ülejäänud isomeerid [6]. Aine 5a analoogis 6 (kus atsetüülrühma asemel on suure steerilise takistusega Boc-rühm) vastavat eenhüdrasiidi ei tekkinud ning põhiproduktina eraldati hoopis ainele 5b analoogne isomeer, kus kaksikside nihkus Ph-rühma poole ühe võrra (skeem 21) [6]. Seda tulemust ei oodatud, sest arvutuste järgi on eenhüdrasiid palju stabiilsem kui teised isomeerid kaksiksideme konjugatsiooni tõttu. Seega järeldati, et Boc-rühm ei lase steerilise takistuse tõttu katalüsaatoril ligineda molekulile, et sisestuda 7. süsinikule. Boc-rühma asendamine atsetüülrühmaga võimaldab eenhüdrasiidi 5d teket, sest atsetüülrühm ei takista katalüsaatoril skeemil 21 tähistatud 7. süsinikule sisestuda ning seega vähendab energiabarjääri eenhüdrasiidi tekkele.



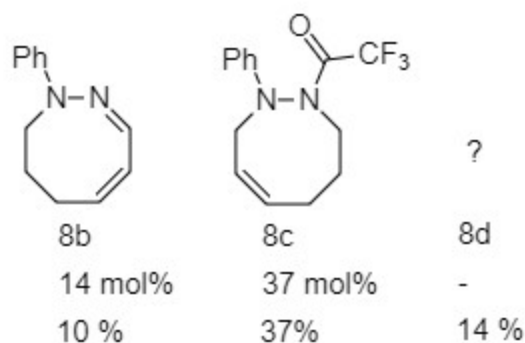
Skeem 21. 8-lülilise tsükli isomerisatsioon [6].

4.3.2. 2-fenüül-1-trifluoroatsetüül-3,4,5,8-tetrahydro-1,2-diasotsiini (8a) isomerisatsioon

8a isomerisatsiooni viidi läbi NaOH-ga. Esialgu sooviti kasutada vinüüloksütrimetüülsiloksaani, kuid avastati, et see oli otsa saanud. Põhjus vinüüloksütrimetüülsilaani eelistamises seisneb selles, et trifluoroatsetüülrühm ei pruugi stabiilne olla tugeva aluse suhtes ning NaOH võib trifluoroatsetüülrühma eemaldada lähteainest. 8a isomerisatsioonitulemused on toodud skeemis 22. Esitatud on nii moolprotsent (mitmest protsendist lähteaine moolidest tekkis produkti moole) kui ka massiprotsent.

Antud reaktsioonis tekkis isomerisatsiooniprodukt 8c ning kõrvalproduktina hüdrasoon 8b. Hüdrasooni teke on nähtavasti põhjustatud NaOH poolt elimineerimisreaktsiooni kaudu. Molekul 8d struktuur on määramata, kuid TMR analüüsiga sai välistada aine 8a isomeerid. Ainukese isomeerina eraldati kahe süsiniku võrra Ph-pool

nihkunud kaksiksidemega isomeer (8) 37 % saagisega. Eeldati, et trifluoroatsetüülrühm suunab elektronaktseptorina reaktsiooni eenhüdrasiidi tekke suunas, kuid eenhüdrasiidi ei tuvastatud.



Skeem 22. Trifluoroatsetüülrühmaga tsükli isomerisatsiooni tulemused.

Meie töögrupis on hiljuti teostatud isomerisatsiooni tsüklitega, milles fenüülrühm on asendatud *p*-nitrofenüülrühmaga ning Boc-rühm on alles jäetud. Antud töös täheldati, et kaksikside nihkub *p*-nitrofenüülrühma poole suurema saagisega võrreldes Ph-asendatud tsüklitega. Järeldati, et elektronaktseptoorse rühma lisamine muudab ühendi reaktiivsust ning kaksikside migreerub suuremal määral Ar-N poole. Seejuures trifluoroatsetüülrühma kasutamine ei suuna tulemust eenhüdrasiidi tekkele. See lisab kinnitust sellele, et 8-lülilises tsükliis elektronaktseptoorne rühm ei vähenda oluliselt energiabarjääri eenhüdrasiidi tekkele isomerisatsioonireaktsioonis.

Isomerisatsioonireaktsioonidest, mis on läbi viidud, saab täheldada seda, et 8-lülilise tsükliga ei teki võrreldes 6–7-lüliliste tsüklitega reaktsioonides eenhüdrasiidi suurel määral. Kaksikside nihkub eelistatult arüülse asendajaga lämmastiku poole. Amiidse lämmastiku asendaja varieerimine annab erinevaid tulemusi. Atsetüülrühmaga asendatud ühendi puhul tekib 4 eri isomeeri segu, kusjuures tekib ka eenhüdrasiid. Trifluoroatsetüülrühmaga asendatud ühendi puhul tekib eelistatult isomeer, milles kaksikside on nihkunud kahe süsiniku võrra Ar-N poole. Kuna atsetüülrühm on väiksema steerilise takistusega (nii Boc- kui ka trifluoroatsetüülrühmaga võrreldes), siis eenhüdrasiidi tekkimiseks läbitav vaheolek on stabiilsem. Trifluoroatsetüülrühm võib elektronaktseptorina mõjutada reaktsiooni energiabarjääri eenhüdrasiidi tekke soodustamiseks. Antud töös näidati, et see ei mängi olulist rolli võrreldes steerilise takistusega 8-lüliliste tsükliite puhul. Ilmselt asetsevad 8-lülilised tsükliid vastavas konformatsioonis, mis suurendab tema tundlikust steerilise takistuse suhtes. Et neid tulemusi kinnitada, tuleks läbi viia korduskatse trifluoroatsetüülrühmaga asendatud tsükliga, kasutades mitteamuselisi katalüsaatorit.

5. KOKKUVÕTE

Hüdrasiini fragменти sisaldavad orgaanilised molekulid on bioloogiliselt aktiivsed ühendid, mida kasutatakse eri valdkondades [1–5]. Käesolevas töös keskenduti tsükliliste eenhüdrasiidi fragменти sisaldavate ühendite sünteesile kaksiksideme isomerisatsioonil [6].

Varasemalt on meie töögrupis uuritud hüdrasiini sisaldavate molekulide alküülimist, kaitserühmade lisamist ja eemaldamist, tsüklite sünteesi ja ka kaksiksidet sisaldavate tsüklite isomerisatsiooni [6, 7, 13, 18–20]. Eelpool mainitud meetodeid kasutati lähteainete sünteesimiseks, et nendega uurida kaksiksideme isomerisatsiooni. Täpsemini seda, kuidas mõjutab elektronaktseptoorse rühma varieerimine kaksiksideme isomerisatsiooni 8-lülilistes N-N sidet sisaldavates tsüklites. Varasemalt uuritud Boc-rühm asendati atsetüülrühma või trifluoroatsetüülrühmaga.

Varasemad katsed isomerisatsioonis on näidanud, et üldiselt kulgeb reaktsioon eenhüdrasiidi tekke suunas, kuid 8-lülilises tsüklis seda ei täheldatud. Põhjuseks toodi välja steeriline takistus [6]. Atsetüülrühma kasutamine vähendab steerilist takistust ja mõjutab isomerisatsiooni, suunates reaktsiooni eenhüdrasiini tekke suunas väiksel määral. Lisaks tekib teisi isomeere. Trifluoroatsetüülrühm on tugevalt elektronaktseptoorne ning võimaldab hinnata elektronaktseptoorse rühma mõjusid isomerisatsioonile. Leiti, et trifluoroatsetüülrühmaga isomerisatsiooni teostades ei eraldatud eenhüdrasiidi vaid kaksikside migreerub teisele poole. Katsetega kinnitati, et 8-lülilise tsükli isomeerimine on mõjutatud steerilisest takistusest.

Töös sünteesiti ja analüüsiti kokku 8 uut ainet: 1-fenüül-3,6,7,8-tetrahydro-2*H*-diasotsiin (7), 1-atsetüül-2-fenüül-3,4,5,8-tetrahydro-1,2-diasotsiin (5a), 1-atsetüül-2-fenüül-3,4,7,8-tetrahydro-1,2-diasotsiin (5b), 1-atsetüül-2-fenüül-3,6,7,8-tetrahydro-1,2-diasotsiin (5c), 1-atsetüül-2-fenüül-3,4,5,6-tetrahydro-1,2-diasotsiin (5d), 2-fenüül-1-trifluoroatsetüül-3,4,5,8-tetrahydro-1,2-diasotsiin (8a), 1-fenüül-1,6,7,8-tetrahydro-1,2-diasotsiin (8b) ja 2-fenüül-1-trifluoroatsetüül-3,6,7,8-tetrahydro-1,2-diasotsiin (8c).

6. KASUTATUD KIRJANDUS

1. Majumdar, P.; Pati, A.; Patra, M.; Behera, R. K.; Behera, A. K. Acid Hydrazides, Potent Reagents for Synthesis of Oxygen-, Nitrogen-, and/or Sulfur-Containing Heterocyclic Rings. *Chem. Rev.* **2014**, *114* (5), 2942–2977. <https://doi.org/10.1021/cr300122t>.
2. Le Goff, G.; Ouazzani, J. Natural Hydrazine-Containing Compounds: Biosynthesis, Isolation, Biological Activities and Synthesis. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2014**, *22* (23), 6529–6544. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.10.011>.
3. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Atazanavir, CID=148192, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Atazanavir> viimati alla laetud 03.12.2019.
4. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Anastrozole, CID=2187, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Anastrozole> viimati alla laetud 03.12.2019.
5. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Isocarboxazid, CID=3759, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/ISOCARBOXAZID> viimati alla laetud 03.12.2019.
6. Ilisson, M.; Tomson, K.; Tamm, T.; Mäeorg, U. Carbon–Carbon Double Bond Isomerization in Heterocyclic Hydrazine Derivatives. *Chem Heterocycl Comp* **2018**, *54* (5), 572–575. <https://doi.org/10.1007/s10593-018-2308-9>.
7. Tšupova, S.; Lebedev, O.; Mäeorg, U. Combination of Hydrazine Polyanion Strategy and Ring-Closing Metathesis in the Synthesis of Heterocycles. *Tetrahedron* **2012**, *68* (4), 1011–1016. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2011.11.091>.
8. Ragnarsson, U. Synthetic Methodology for Alkyl Substituted Hydrazines. *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30* (4), 205–213. <https://doi.org/10.1039/b010091a>.
9. Le Goff, G.; Ouazzani, J. Natural Hydrazine-Containing Compounds: Biosynthesis, Isolation, Biological Activities and Synthesis. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2014**, *22* (23), 6529–6544. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.10.011>.
10. Grehn, L.; Lönn, H.; Ragnarsson, U. Stepwise Synthesis of Tetrasubstituted Hydrazines. *Chem. Commun.* **1997**, No. 15, 1381–1382. <https://doi.org/10.1039/a703008h>.

11. Grehn, L.; Nyasse, B.; Ragnarsson, U. A Practical Reagent for the Synthesis of Substituted Hydrazines. *Synthesis* 1997, 1997 (12), 1429–1432. <https://doi.org/10.1055/s-1997-1368>.
12. Mäeorg, U.; Ragnarsson, U. Synthesis, Application and Scope of a New Protected Hydrazine Reagent. *Tetrahedron Letters* 1998, 39 (7), 681–684. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(97\)10634-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(97)10634-7).
13. Loog, O.; Mäeorg, U.; Ragnarsson, U. Synthesis of Hydrazines with Aromatic Substituents Using Triarylbismuth Reagents. *Synthesis* 2000, 2000 (11), 1591–1597. <https://doi.org/10.1055/s-2000-7600>.
14. Barton, D. H. R.; Finet, J.-P.; Khamsi, J. Copper Salts Catalysis of N-Phenylation of Amines by Trivalent Organobismuth Compounds. *Tetrahedron Letters* 1987, 28 (8), 887–890. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)81015-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)81015-7).
15. Chan, D. M. T. Promotion of Reaction of N-H Boths with Triarylbismuth and Cupric Acetate. *Tetrahedron Letters* 1996, 37 (50), 9013–9016. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(96\)02116-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(96)02116-8).
16. Combes, S.; Finet, J.-P. A Convenient Synthesis of Triarylbismuth Diacetates. *Synthetic Communications* 1996, 26 (24), 4569–4575. <https://doi.org/10.1080/00397919608004781>.
17. Finet, J.-P. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Vol. 8; Paquette, L.A., Ed.; Wiley: New York, 1995; p 5347; and references therein
18. Tsubrik, O.; Mäeorg, U.; Sillard, R.; Ragnarsson, U. Arylation of Diversely Substituted Hydrazines by Tri- and Pentavalent Organobismuth Reagents. *Tetrahedron* 2004, 60 (38), 8363–8373. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2004.07.020>.
19. Tsubrik, O.; Mäeorg, U. Combination of *Tert*-Butoxycarbonyl and Triphenylphosphonium Protecting Groups in the Synthesis of Substituted Hydrazines. *Org. Lett.* 2001, 3 (15), 2297–2299. <https://doi.org/10.1021/ol0160856>.
20. Bredihhin, A.; Mäeorg, U. Effective Strategy for the Systematic Synthesis of Hydrazine Derivatives. *Tetrahedron* 2008, 64 (28), 6788–6793. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2008.04.096>.
21. Bredihhin, A.; Mäeorg, U. Use of Polyanions for Alkylation of Hydrazine Derivatives. *Org. Lett.* 2007, 9 (24), 4975–4977. <https://doi.org/10.1021/ol702234s>.
22. Bredihhin, A.; Groth, U. M.; Mäeorg, U. Efficient Methodology for Selective Alkylation of Hydrazine Derivatives. *Org. Lett.* 2007, 9 (6), 1097–1099. <https://doi.org/10.1021/ol070026w>.

23. Ragnarsson, U.; Grehn, L.; Koppel, J.; Loog, O.; Tšubrik, O.; Bredikhin, A.; Mäeorg, U.; Koppel, I. Acidity of Di- and Triprotected Hydrazine Derivatives in Dimethyl Sulfoxide and Aspects of Their Alkylation. *J. Org. Chem.* 2005, 70 (15), 5916–5921. <https://doi.org/10.1021/jo050680u>.
24. Joule, J. A.; Mills, K. *Heterocyclic Chemistry*, 5th ed.; Wiley: Hoboken, N.J, 2009, pp 494-497.
25. Joule, J. A.; Mills, K. *Heterocyclic Chemistry*, 5th ed.; Wiley: Hoboken, N.J, 2009, pp 566-567.
26. Joule, J. A.; Mills, K. *Heterocyclic Chemistry*, 5th ed.; Wiley: Hoboken, N.J, 2009, pp 274-275.
27. Ahn, J. H.; Shin, M. S.; Jun, M. A.; Jung, S. H.; Kang, S. K.; Kim, K. R.; Rhee, S. D.; Kang, N. S.; Kim, S. Y.; Sohn, S.-K.; et al. Synthesis, Biological Evaluation and Structural Determination of β -Aminoacyl-Containing Cyclic Hydrazine Derivatives as Dipeptidyl Peptidase IV (DPP-IV) Inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2007, 17 (9), 2622–2628. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2007.01.111>.
28. Toya, T.; Yamaguchi, K.; Endo, Y. Cyclic Dibenzoylhydrazines Reproducing the Conformation of Ecdysone Agonists, RH-5849. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2002, 10 (4), 953–961. [https://doi.org/10.1016/S0968-0896\(01\)00353-4](https://doi.org/10.1016/S0968-0896(01)00353-4).
29. Melendez, R. E.; Lubell, W. D. Aza-Amino Acid Scan for Rapid Identification of Secondary Structure Based on the Application of *N*-Boc-Aza¹-Dipeptides in Peptide Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126 (21), 6759–6764. <https://doi.org/10.1021/ja039643f>.
30. Monbaliu, J.-C.; Marchand-Brynaert, J. A Practical Synthesis of 3-Diethoxyphosphoryl-1,2-Pyridazine Derivatives. *Synthesis* 2009, 2009 (11), 1876–1880. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1088056>.
31. Pérez Luna, A.; Ceschi, M.-A.; Bonin, M.; Micouin, L.; Husson, H.-P.; Gougeon, S.; Estenne-Bouhtou, G.; Marabout, B.; Sevrin, M.; George, P. Enantioselective Desymmetrization of Meso Bicyclic Hydrazines: A Novel Approach to the Asymmetric Synthesis of Polysubstituted Amino Cyclopentanic Cores. *J. Org. Chem.* 2002, 67 (10), 3522–3524. <https://doi.org/10.1021/jo011190e>.
32. Aoyagi, Y.; Saitoh, Y.; Ueno, T.; Horiguchi, M.; Takeya, K.; Williams, R. M. Lipase TL-Mediated Kinetic Resolution of 5-Benzyloxy-1-*Tert*-Butyldimethylsilyloxy-2-Pentanol at Low Temperature: Concise Asymmetric Synthesis of Both Enantiomers of

- a Piperazic Acid Derivative. *J. Org. Chem.* 2003, 68 (18), 6899–6904. <https://doi.org/10.1021/jo034441n>.
33. Lebedev, O.; Bredihhin, A.; Tšupova, S.; Mäeorg, U. The Use of Polyanions of Hydrazines in the Synthesis of Heterocycles. *Tetrahedron* 2009, 65 (27), 5438–5442. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2009.04.040>.
34. https://en.wikipedia.org/wiki/Diels%E2%80%93Alder_reaction; viimati alla laetud 28.10.2019.
35. *Organic Chemistry*; Clayden, C.; Greeves, N; Warren, S.; Oxford University Press; 2 ed, 2012, pp 806-807.
36. *Olefin Metathesis: Theory and Practice*; Grela, K., Ed.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2014, pp 85-152. <https://doi.org/10.1002/9781118711613>.
37. Hanson, P. R.; Maitra, S.; Chegondi, R.; Markley, J. L. General Ring-Closing Metathesis. In *Handbook of Metathesis*; Grubbs, R. H., Wenzel, A. G., O’Leary, D. J., Khosravi, E., Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2015, pp 1–170. <https://doi.org/10.1002/9783527674107.ch15>.
38. <https://www.organic-chemistry.org/namedreactions/ring-closing-metathesis.shtm>; viimati alla laetud 03.12.2019.
39. Tae, J.; Hahn, D.-W. Synthesis of Cyclic Hydrazines by Ring-Closing Metathesis of Dienes and Enynes Tethered by an N–N Bond. *Tetrahedron Letters* 2004, 45 (19), 3757–3760. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2004.03.075>.
40. Lim, A.; Choi, J. H.; Tae, J. Organocatalytic α -Amination–Allylation–RCM Strategy: Enantioselective Synthesis of Cyclic Hydrazines. *Tetrahedron Letters* 2008, 49 (33), 4882–4885. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.06.004>.
41. Conrad, J. C.; Eelman, M. D.; Silva, J. A. D.; Monfette, S.; Parnas, H. H.; Snelgrove, J. L.; Fogg, D. E. Oligomers as Intermediates in Ring-Closing Metathesis. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129 (5), 1024–1025. <https://doi.org/10.1021/ja067531t>.
42. Lenz, G. R. The Photochemistry of Enamides. *Synthesis* 1978, 1978 (07), 489–518. <https://doi.org/10.1055/s-1978-24793>.
43. Cook, G. R.; Barta, N. S.; Stille, J. R. Lewis Acid-Promoted 3-Aza-Cope Rearrangement of N-Alkyl-N-Allyl Enamines. *J. Org. Chem.* 1992, 57 (2), 461–467. <https://doi.org/10.1021/jo00028a016>.
44. Wang, B.; Du, H.; Shi, Y. A Palladium-Catalyzed Dehydrogenative Diamination of Terminal Olefins. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47 (43), 8224–8227. <https://doi.org/10.1002/anie.200803184>.

45. Krompiec, S.; Krompiec, M.; Penczek, R.; Ignasiak, H. Double Bond Migration in N-Allylic Systems Catalyzed by Transition Metal Complexes. *Coordination Chemistry Reviews* **2008**, *252* (15–17), 1819–1841. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2007.12.013>.
46. Ribéreau, P.; Delamare, M.; Célanire, S.; Quéguiner, G. Selective Preparation of (Z)- and (E)-Prop-1-Enylamides from N -Allylbenzamides. *Tetrahedron Letters* **2001**, *42* (21), 3571–3573. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)00467-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)00467-1).
47. Stille, J. K.; Becker, Y. Isomerization of N-Allylamides and -Imides to Aliphatic Enamides by Iron, Rhodium, and Ruthenium Complexes. *J. Org. Chem.* **1980**, *45* (11), 2139–2145. <https://doi.org/10.1021/jo01299a021>.
48. Zacuto, M. J.; Xu, F. One-Step RhCl₃ -Catalyzed Deprotection of Acyclic N -Allyl Amides. *J. Org. Chem.* **2007**, *72* (16), 6298–6300. <https://doi.org/10.1021/jo070553t>.
49. Krompiec, S.; Pigulla, M.; Kuźnik, N.; Krompiec, M.; Marciniak, B.; Chadyniak, D.; Kasperczyk, J. Highly Selective Isomerization of N-Allylamides Catalyzed by Ruthenium and Rhodium Complexes. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2005**, *225* (1), 91–101. <https://doi.org/10.1016/j.molcata.2004.09.001>.
50. Ershova, V. A.; Golovin, A. V.; Pogrebnyak, V. M. Catalytic Isomerization of N-Allylic Substrates with Chiral Os₃ Clusters as Potentially Enantioselective Reaction. *Journal of Organometallic Chemistry* **2002**, *658* (1–2), 147–152. [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(02\)01643-1](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(02)01643-1).
51. Neugnot, B.; Cintrat, J.-C.; Rousseau, B. A New Highly Chemoselective Isomerization of Allylamides. *Tetrahedron* **2004**, *60* (16), 3575–3579. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2004.03.004>.
52. Sergeev, S. A.; Hesse, M. Enamides via Long-Distance Migration of Double Bonds. *HCA* **2003**, *86* (3), 750–755. <https://doi.org/10.1002/hlca.200390074>.
53. Yamada, H.; Sodeoka, M.; Shibasaki, M. A New Method for the Stereocontrolled Synthesis of Dienamine Derivatives Using (Naphthalene)Chromium Tricarbonyl Catalyzed Isomerization. *J. Org. Chem.* **1991**, *56* (14), 4569–4574. <https://doi.org/10.1021/jo00014a051>.
54. Wang, L.; Liu, C.; Bai, R.; Pan, Y.; Lei, A. Easy Access to Enamides: A Mild Nickel-Catalysed Alkene Isomerization of Allylamides. *Chem. Commun.* **2013**, *49* (72), 7923. <https://doi.org/10.1039/c3cc43875a>.
55. Weber, F.; Steinlandt, P.; Ballmann, M.; Hilt, G. Structure-Dependent Nickel-Catalysed Transposition of N-Allylamides to E- or Z-Enamides. *Synthesis* **2016**, *49* (02), 440–450. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1588340>.

56. Halli, J.; Kramer, P.; Bechthold, M.; Manolikakes, G. Nickel-Catalyzed Synthesis of Enamides and Enecarbamates *via* Isomerization of Allylamides and Allylcarbamates. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357* (14–15), 3321–3324. <https://doi.org/10.1002/adsc.201500461>.
57. Trost, B. M.; Cregg, J. J.; Quach, N. Isomerization of N-Allyl Amides To Form Geometrically Defined Di-, Tri-, and Tetrasubstituted Enamides. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (14), 5133–5139. <https://doi.org/10.1021/jacs.7b00564>.
58. Alcaide, B.; Almendros, P.; Luna, A. Grubbs' Ruthenium-Carbenes Beyond the Metathesis Reaction: Less Conventional Non-Metathetic Utility. *Chem. Rev.* **2009**, *109* (8), 3817–3858. <https://doi.org/10.1021/cr9001512>.
59. Hong, S. H.; Day, M. W.; Grubbs, R. H. Decomposition of a Key Intermediate in Ruthenium-Catalyzed Olefin Metathesis Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (24), 7414–7415. <https://doi.org/10.1021/ja0488380>.
60. Arisawa, M.; Terada, Y.; Takahashi, K.; Nakagawa, M.; Nishida, A. Development of Isomerization and Cycloisomerization with Use of a Ruthenium Hydride with *N*-Heterocyclic Carbene and Its Application to the Synthesis of Heterocycles. *J. Org. Chem.* **2006**, *71* (11), 4255–4261. <https://doi.org/10.1021/jo060308u>.
61. Hong, S. H.; Sanders, D. P.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. Prevention of Undesirable Isomerization during Olefin Metathesis. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (49), 17160–17161. <https://doi.org/10.1021/ja052939w>.
62. Krompiec, S.; Pigulla, M.; Szczepankiewicz, W.; Bieg, T.; Kuznik, N.; Leszczynska-Sejda, K.; Kubicki, M.; Borowiak, T. Highly Selective Synthesis of (E)-N-Aryl-N-(1-Propenyl) Ethanamides *via* Isomerization of N-Allyl Ethanamides Catalyzed by Ruthenium Complexes. *Tetrahedron Letters* **2001**, *42* (40), 7095–7098. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)01457-5](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)01457-5).
63. Krompiec, S. Isomerisation of N-Allyl-N-Arylethanamides Catalysed by Ruthenium Complexes. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2002**, *189* (2), 169–185. [https://doi.org/10.1016/S1381-1169\(02\)00360-6](https://doi.org/10.1016/S1381-1169(02)00360-6).
64. Fustero, S.; Sánchez-Roselló, M.; Jiménez, D.; Sanz-Cervera, J. F.; del Pozo, C.; Aceña, J. L. Role of the *gem*-Difluoro Moiety in the Tandem Ring-Closing Metathesis–Olefin Isomerization: Regioselective Preparation of Unsaturated Lactams. *J. Org. Chem.* **2006**, *71* (7), 2706–2714. <https://doi.org/10.1021/jo0525635>.

65. Fürstner, A. , Ackermann, L. , Gabor, B. , Goddard, R. , Lehmann, C. W., Mynott, R. , Stelzer, F. and Thiel, O. R. (2001), Comparative Investigation of Ruthenium-Based Metathesis Catalysts Bearing N-Heterocyclic Carbene (NHC) Ligands. *Chem. Eur. J.*, 7: 3236-3253. doi:[10.1002/1521-3765\(20010803\)7:15<3236::AID-CHEM3236>3.0.CO;2-S](https://doi.org/10.1002/1521-3765(20010803)7:15<3236::AID-CHEM3236>3.0.CO;2-S).
66. Krompiec, S.; Pigulla, M.; Krompiec, M.; Baj, S.; Mrowiec-Białoń, J.; Kasperczyk, J. Highly Selective Isomerization of N-Allylamides and N-Allylamines. *Tetrahedron Letters* **2004**, 45 (27), 5257–5261. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2004.05.023>.
67. CRC Handbook of Chemistry and Physics, 97nd ed.; Haynes, W. M., Ed.; Taylor & Francis Group, LLC, 2016-2017.
68. *Sigma-Aldrich*; <https://www.sigmaaldrich.com> viimati alla laetud 29.05.2020.
69. Taylor, E. C.; Hinkle, J. S. New Routes to 1,2-Diazetidines. *J. Org. Chem.* **1987**, 52 (18), 4107–4110. <https://doi.org/10.1021/jo00227a029>.
70. Jürmann, G.; Tšubrik, O.; Tammeveski, K.; Mäeorg, U. Investigation of the Oxidation Ability of Protected Hydrazine Derivatives. *J. chem. res. (s)* **2005**, 2005 (10), 661–662. <https://doi.org/10.3184/030823405774662995>.
71. Barton, D. H. R.; Ozbalik, N.; Vacher, B. [No Title Found]. *Tetrahedron* **1988**, 44 (24), 7385–7392. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)86234-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)86234-7).
72. Ilisson, M.; Mäeorg, U. Systematic Synthesis of Phthalimide-Protected Unsaturated Hydrazine Heterocycles. *Synthetic Communications* **2017**, 47 (13), 1231–1238. <https://doi.org/10.1080/00397911.2017.1321127>.
73. Hisler, K.; Commeureuc, A. G. J.; Zhou, S.; Murphy, J. A. Synthesis of Indoles via Alkylidenation of Acyl Hydrazides. *Tetrahedron Letters* **2009**, 50 (26), 3290–3293. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.02.060>.
74. <https://www.chem.wisc.edu/areas/reich/pkatable/>
75. Hobbs, C.; Hammann, W. Synthesis of Long-Chain Tert-Alkylbenzenes by the Grignard-Wurtz Reaction. *J. Org. Chem.* **1970**, 35 (12), 4188–4191. <https://doi.org/10.1021/jo00837a608>.
76. Seyferth, D.; Cohen, H. M. The Stability of Cyclopropyllithium in Diethyl Ether and in Tetrahydrofuran. *Journal of Organometallic Chemistry* **1963**, 1 (1), 15–21. [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(00\)80040-6](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(00)80040-6).
77. Molina, C. L.; Chow, C. P.; Shea, K. J. Type 2 Intramolecular N -Acylazo Diels–Alder Reaction: Regio- and Stereoselective Synthesis of Bridgehead Bicyclic

- 1,2-Diazines. *J. Org. Chem.* **2007**, *72* (18), 6816–6823.
<https://doi.org/10.1021/jo070978f>.
78. Baughman, T. W.; Sworen, J. C.; Wagener, K. B. The Facile Preparation of Alkenyl Metathesis Synthons. *Tetrahedron* **2004**, *60* (48), 10943–10948.
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2004.09.021>.
79. Kadyrov, R. Low Catalyst Loading in Ring-Closing Metathesis Reactions. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19* (3), 1002–1012. <https://doi.org/10.1002/chem.201202207>.

LISAD

1. 1-atsetüül-2-fenüülhüdrasiini süntees

7,54 mL (80 mmol) Ac_2O lahustati 50 mL Et_2O -s. Eraldi kolvis lahustati 3,54 mL (97 %, 36 mmol) fenüülhüdrasiin 5 mL Et_2O -s, lisati magnetsegajapulk ning jahutati jäävanniga 0 °C-ni. Seejärel lisati fenüülhüdrasiini lahusele läbi tilklehtri Ac_2O lahust 15 minuti jooksul ning jäeti 15 minutiks segama. Tekkinud sade filtreeriti klaasfiltriga ning sadet pesti külma Et_2O -ga. Saadi 5,34 g (99 %) produkti valgete kristallidena [69].

Produktist mõõdetud ^1H ja ^{13}C spektrid vastavad kirjanduses leiduvatele andmetele [69].

2. 1-atsetüül-2-fenüül-diaseen

1-atsetüül-2-fenüülhüdrasiin lahustati DCM-is ning saadud lahus jahutati jäävannil 0 °C-ni. Lisati 5 ekv MnO_2 . 15 min pärast tehti TLC ning tuvastati lähteaine kadumist. Reaktsioonisegul lastakse soojeneda toatemperatuurini ning filtritakse klaasfiltriga. Filtraat aurutatakse kokku, mille tulemusel saadakse produkt oranžide kristallidena [70].

Produktist mõõdetud ^1H ja ^{13}C spektrid vastavad kirjanduses leiduvatele andmetele [77].

Eelnevatel katsetel üritati produkti puhastada nii *flash*-kromatograafiaga kui ka tavalise kolonnkromatograafiaga, kuid tuvastati, et aine reageerib silikageeliga ja laguneb.

3. 5-bromo-1-penteeni süntees

250-mL ümarkolvis lahustati 20,5 g (0,089 mol) 1,5-dibromopentaan 92 mL THF ja tolueni 1:1 segus. Lisati magnetsegajapulk ning lahus jahutati jäävannis. Lisati portsaaval 15 g KO^tBu (0,134 mol) 30 min jooksul. Kohe pärast lisamist valati reaktsioonisegule 60 mL 1M HCl vesilahust. Ekstraheeriti orgaanikakiht, mis pesti küllastunud Na_2CO_3 lahusega ning seejärel küllastunud NaCl lahusega. Orgaanikakiht kuivatati MgSO_4 -ga ja lahusti aurustati pealt ära. Toorseguga viidi läbi fraktsioneeriv destillatsioon alandatud rõhul, millest saadi 9,8 g (68 %, 75-82 °C, 200 mbar) 5-bromo-1-penteeni [7].

Produktist mõõdetud ^1H ja ^{13}C spektrid vastavad kirjanduses leiduvatele andmetele [78].

Katsed teise protseduuri [79] järgi kasutades Et₂O, KO^tBu ja 18-kroon-6 andsid halvemaid tulemusi ning vähest produkti ei õnnestunud destilleerimise käigus olulises koguses eraldada.

4. *tert*-butüül 2-fenüülhüdrasiin-1-karboksülaadi süntees

2,23 g (97 %, 20 mmol) fenüülhüdrasiini lahustati ümarkolvis 8 mL ACN-is. Lisati magnetsegaja ja 4,36 g (20 mmol) Boc₂O. Tekitati Ar-atmosfäär ja segatati üleöö toatemperatuuril. Lahusti aurutatati ära ning tekkinud kollasele sademele teostati ümberkristallimine tsükloheksaanis. Sadet pesti 3 korda külma tsükloheksaaniga ning kuivatati vaakumiga. Saadi 3,46 g (80 %) produkti helekollase tahkisenä [20].

Produktist mõõdetud ¹H ja ¹³C spektrid vastavad kirjanduses leiduvatele andmetele [20].

5. *tert*-butüül 2-(pent-4-*een*-1-üül)-2-fenüülhüdrasiin-1-karboksülaadi süntees

Ahjus kuivatatud kolbi viidi 833 mg (4,0 mmol) *tert*-butüül 2-fenüülhüdrasiin-1-karboksülaati ja magnetsegajapulk. Kolb suleti septumiga, vakumeeriti ja taastäideti Ar-iga 3 korda. Läbi septumi lisati süstlaga 20 mL kuiva THF ja lahus jahutati atsetooni ja vedela lämmastiku vannis vähemalt -78 °C-ni. Lisati tilkhaaval 2 M BuLi lahust (2 ekv või helekollase värvuse saabumiseni). Seejärel lasti lahusel soojeneda -40 °C-ni. Lisati 596 mg (4,0 mmol) 5-bromo-1-penteeni 10 minuti jooksul hoides temperatuuri -40 °C juures. Pärast lisamist lasti lahusel soojeneda toatemperatuurini ja jälgiti reaktsiooni kulgu TLC-ga (EA:PE 1:5). Pärast reaktsiooni lõppu lisati 0,3 mL dest H₂O ning aurustati THF pealt ära. Segu ekstraheeriti Et₂O-ga 3 korda ning orgaanikakiht kuivatati MgSO₄ peal, filtreeriti ja aurustati lahusti pealt ära. Saadud toorsegu puhastati *flash*-kromatograafiaga (alg 5%, lõpp 10% EA:PE). Saadi 705 mg (64 %) produkti kollase vedelikuna [7].

Produktist mõõdetud ¹H ja ¹³C spektrid vastavad kirjanduses leiduvatele andmetele [7].

6. *tert*-butüül 1-allüül-2-(pent-4-*een*-1-üül)-2-fenüül-1-karboksülaadi süntees

Kolbi viidi 790 mg (2,86 mmol) *tert*-butüül 2-(pent-4-*een*-1-üül)-2-fenüülhüdrasiin-1-karboksülaati, 1184 mg (8,57 mmol, 3 ekv) K₂CO₃, 228 mg (5,71 mmol, 2 ekv) NaOH, 97 mg

(0,29 mmol, 10 mol%) TBAHS ja magnetsegajapulk. Lisati 4 mL tolueni ning viimasena 346 mg (2,86 mmol) allüülbromiidi. Reaktsioonisegu kohale tekitati Ar-atmosfäär, kolb suleti septumiga ning jäeti segama toatemperatuurile. Reaktsiooni kulgu jälgiti TLC-ga (1:20 EA:PE). Pärast 24 h oli lähteaine enamjaolt reageerinud ning segu filtreeriti läbi klaasfiltri ja silikageelikihhi. Silikageelikihhi koos filtriga pesti DCM-iga ning filtraadist aurustati solvendid pealt ära. Saadud toorprodukt puhastati *flash*-kromatograafiaga (alg 4%, lõpp 10% EA:PE), mille tulemusel saadi 822 mg (91 %) produkti kollase vedelikuna [7].

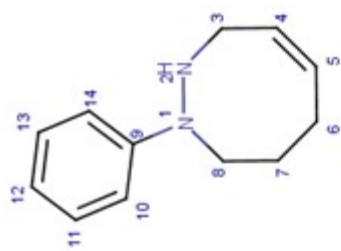
Produktist mõõdetud ¹H ja ¹³C spektrid vastavad kirjanduses leiduvatele andmetele [7].

7. *tert*-butüül 2-fenüül-3,4,5,8-tetrahüdro-1,2-diasotsiin-1(2*H*)- karboksülaadi süntees

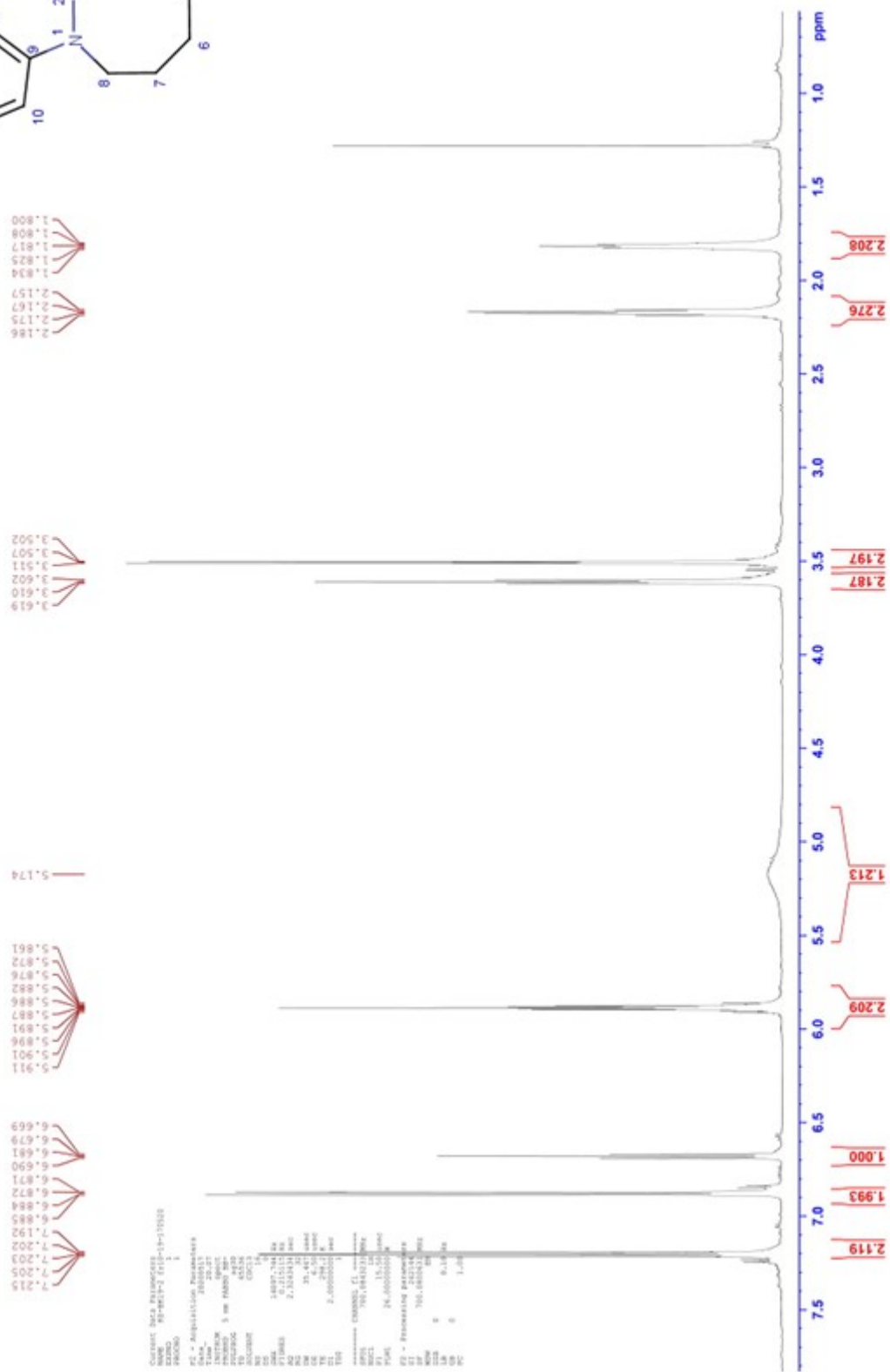
Ahjus kuivatatud kolbi viidi 822 mg (2,6 mmol) *tert*-butüül 1-allüül-2-(pent-4-een-1-üül)-2-fenüül-1-karboksülaati ja magnetsegajapulk. Kolb suleti septumiga, vakumeeriti ja taastäideti Ar-iga 3 korda. Teise ahjus kuivatatud kolbi kaaluti 95 mg (0,1 mmol, 5 mol%) Grubbs I katalüsaatorit, mis lahustati 130 mL värskest destilleeritud DCM-is. Grubbs I katalüsaatori lahus lisati süstlaga läbi septumi lähteainele ja segu jäeti toatemperatuuril segama. Reaktsiooni kulgu jälgiti TLC-ga (1:20 EA:PE) ning järgmiseks päevaks oli lähteaine enamjaolt ära reageerinud. DCM aurustati pealt ära ning toorsegu puhastatakse *flash*-kromatograafiaga (alg 2%, lõpp 8% EA:PE). Saadi 450 mg (hinnanguliselt 83 %-line puhtus) ebapuhast produkti, mida edasi ei puhastatud, ning 200 mg puhast produkti (kokku 573 mg, saagis 81 %) [7].

Produktist mõõdetud ¹H ja ¹³C spektrid vastavad kirjanduses leiduvatele andmetele [7].

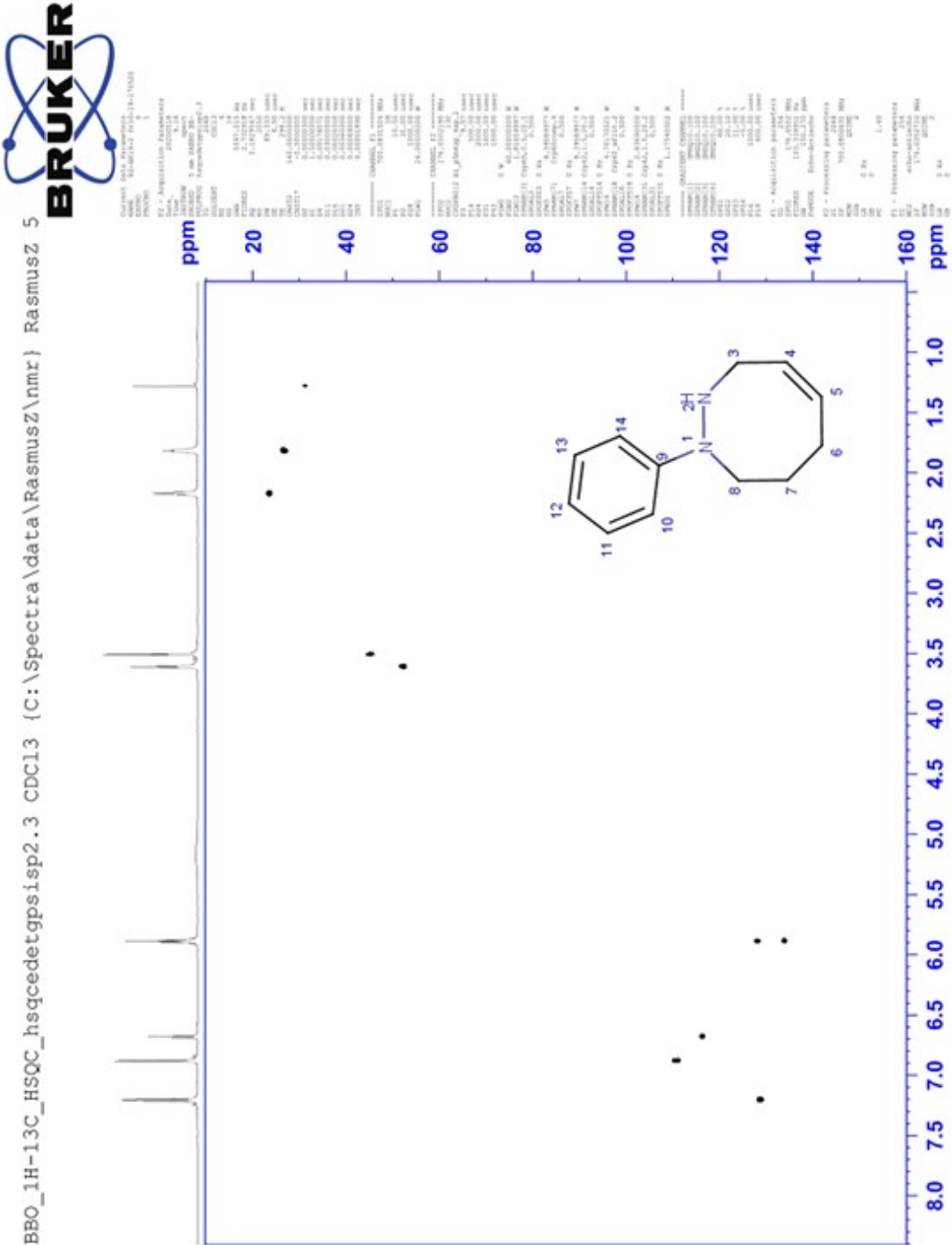
8. 1-fenüül-3,6,7,8-tetrahydro-2H-diasotsiin (7) ¹H



PROTON CDC13 (C:\Spectra\data\RasmusZ\nmr) Rasmus.Z 55



11. 1-fenüül-3,6,7,8-tetrahydro-2H-diasotsiin (7) ¹H-¹³C HSQC



12. 1-fenüül-3,6,7,8-tetrahydro-2H-diasotsiin (7) ^1H - ^{13}C HMBC



Current Data Parameters
 NAME 12-0613-2 F1-13-170420
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20230517
 Time 20:38

INSTRUM spect
 PULPROG zgpg30
 TD 2548
 SOLVENT CDCl3
 NS 16
 DS 4
 SWH 5481.818 Hz
 FIDRES 2.77435 Hz
 AQ 0.180228 sec
 RG 208
 DM 88.500 usec
 DE 6.50 usec
 TE 300.2 K
 CHFT13 145.900000 K
 CHFT13 16.800000 M
 D0 0.000038 sec
 D1 0.483443 sec
 D2 0.000000 sec
 D6 0.000000 sec
 D16 0.000000 sec
 D30 0.000010 sec

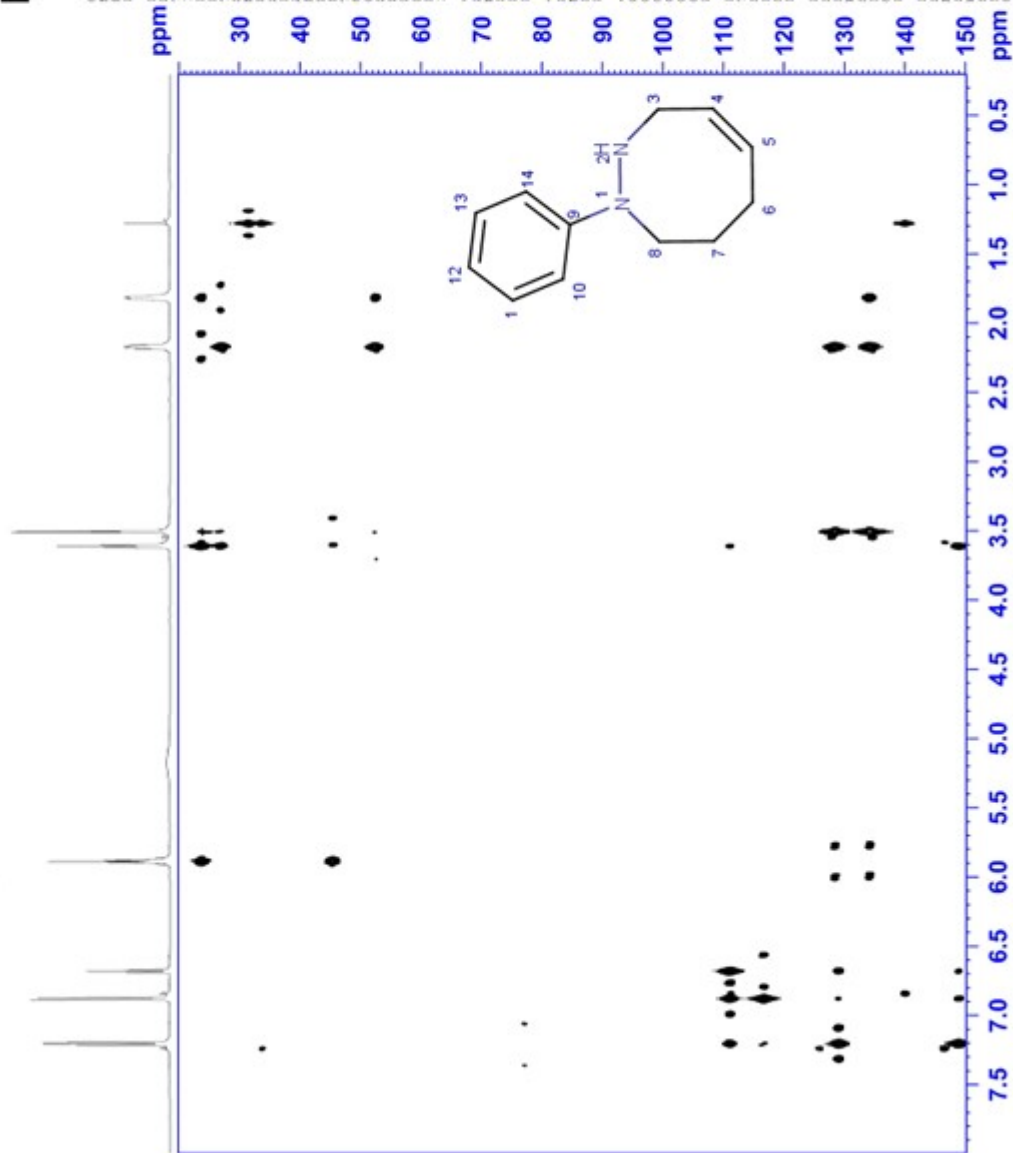
===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 13C
 P1 15.00 usec
 PL1 26.00000000 M
 ===== CHANNEL f2 =====
 NUC2 1H
 P2 9.37 usec
 PL2 40.00000000 M

===== GRADIENT CHANNEL =====
 GPMAX11 5000.000 Hz
 GPMAX12 5000.000 Hz
 GPMAX13 5000.000 Hz
 GPC1 50.00 %
 GPC2 30.00 %
 GPC3 80.00 %
 GPC4 100.00 usec

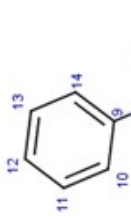
F1 - Acquisition Parameters
 SI 32768
 SF 176.052 MHz
 FIDRES 186.01192 Hz
 DN 135.242 ppm
 F2 - Acquisition Parameters
 SI 2548
 SF 700.890633 MHz
 LB 0 Hz
 GB 0
 PC 1.40

F1 - Processing Parameters
 SI 32768
 SF 176.052 MHz
 HF 0 Hz
 WDW SINE
 SSB 0
 GB 0
 MC 1.40
 F2 - Processing Parameters
 SI 2548
 SF 700.890633 MHz
 LB 0 Hz
 WDW SINE
 SSB 0
 GB 0
 MC 1.40

HMBGGP CDCl3 {C:\spectra\data\RasmusZ\nmr}



13. 1-fenüül-3,6,7,8-tetrahydro-2H-diasotsiin (7) ¹H-¹H COSY



Current Data Parameters
 NAME: R2-3619-2 f10-19-170320
 PROCNO: 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20250717
 Time 21:21
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG cosyzgpc02
 SOLVENT CDCl3
 NS 2
 DSH 5651.818 Hz
 FIDRES 2.774325 Hz
 AQ 0.1892240 sec
 RG 6
 SWH 88.050 usec
 DE 6.50 usec
 TE 298.2 K
 D1 1.9000000 sec
 D11 0.3000000 sec
 D12 0.0002000 sec
 D13 0.0000000 sec
 D14 0.0000000 sec
 INVO 0.00017600 sec

===== CHANNEL f1 =====
 SFO1 700.080000 MHz
 NUC1 1H
 P0 15.50 usec
 P1 15.50 usec
 P17 15.50 usec
 PL1 26.0000000 W
 PLM1 8.7231984 W

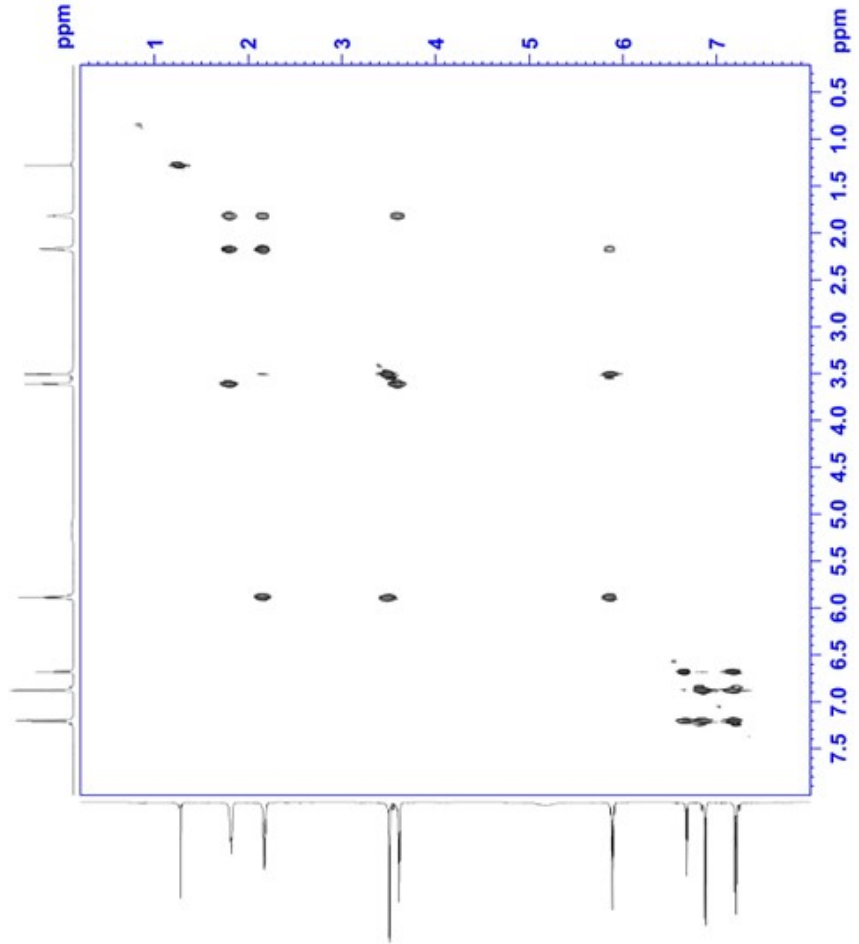
===== CHANNEL CHAN2 =====
 GPM1 10.00 %
 GPC1 1000.00 usec

F1 - Acquisition Parameters
 TD 128
 SFO1 700.0801 MHz
 CPDPRG2 zgpg30
 SWH 8.116 ppm
 FWHZ 67.00

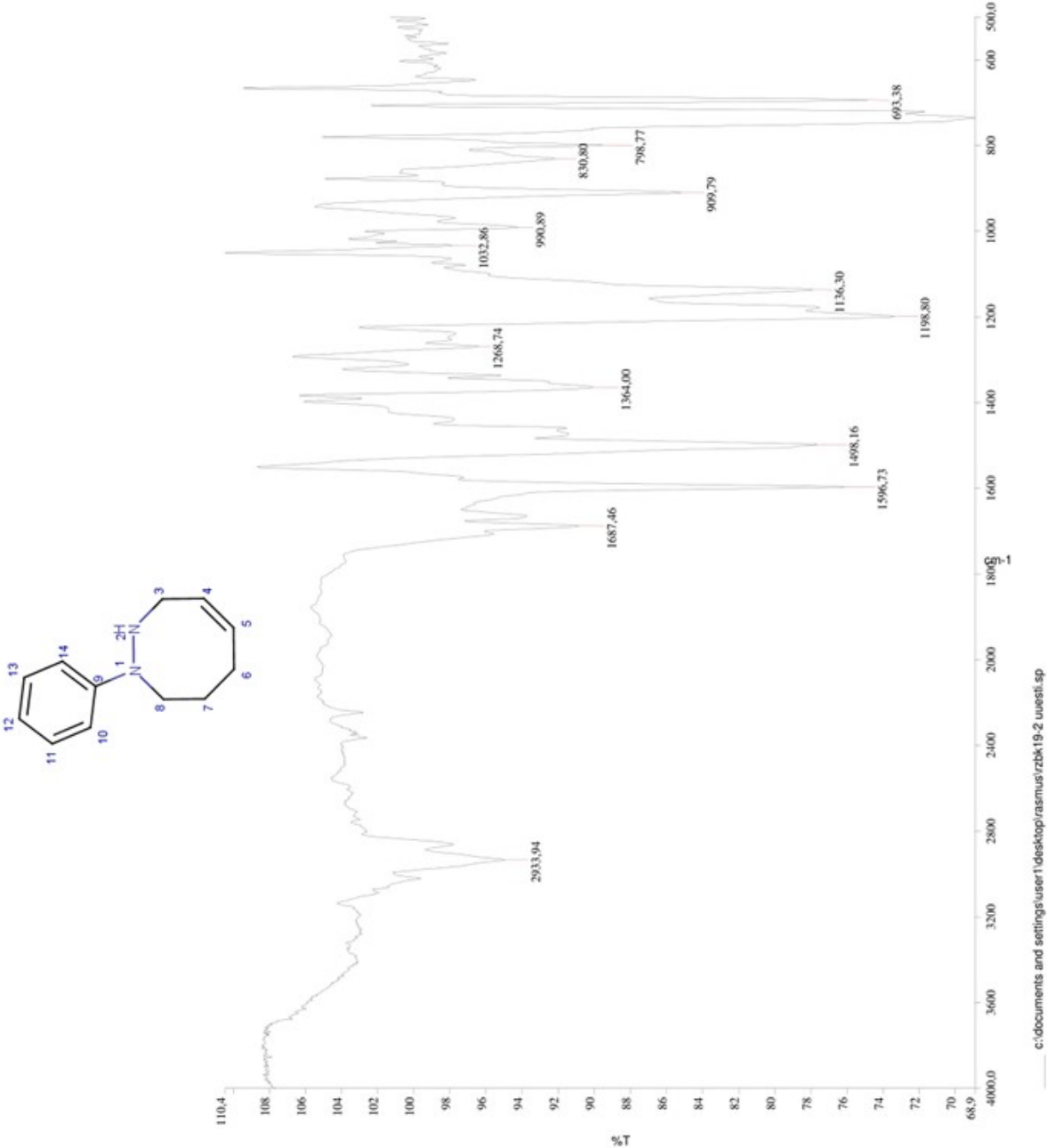
F2 - Processing parameters
 SI 2048
 SF 700.0800431 MHz
 WDW 0
 LB 0 Hz
 GB 0
 PC 1.40

F1 - Processing parameters
 SI 256
 IC2 700.080000 MHz
 NCH 0
 ZSR 0
 LB 0 Hz
 GB 0

COSYGPSW CDCl3 (C:\Spectra\data\Rasmus2\nmr)

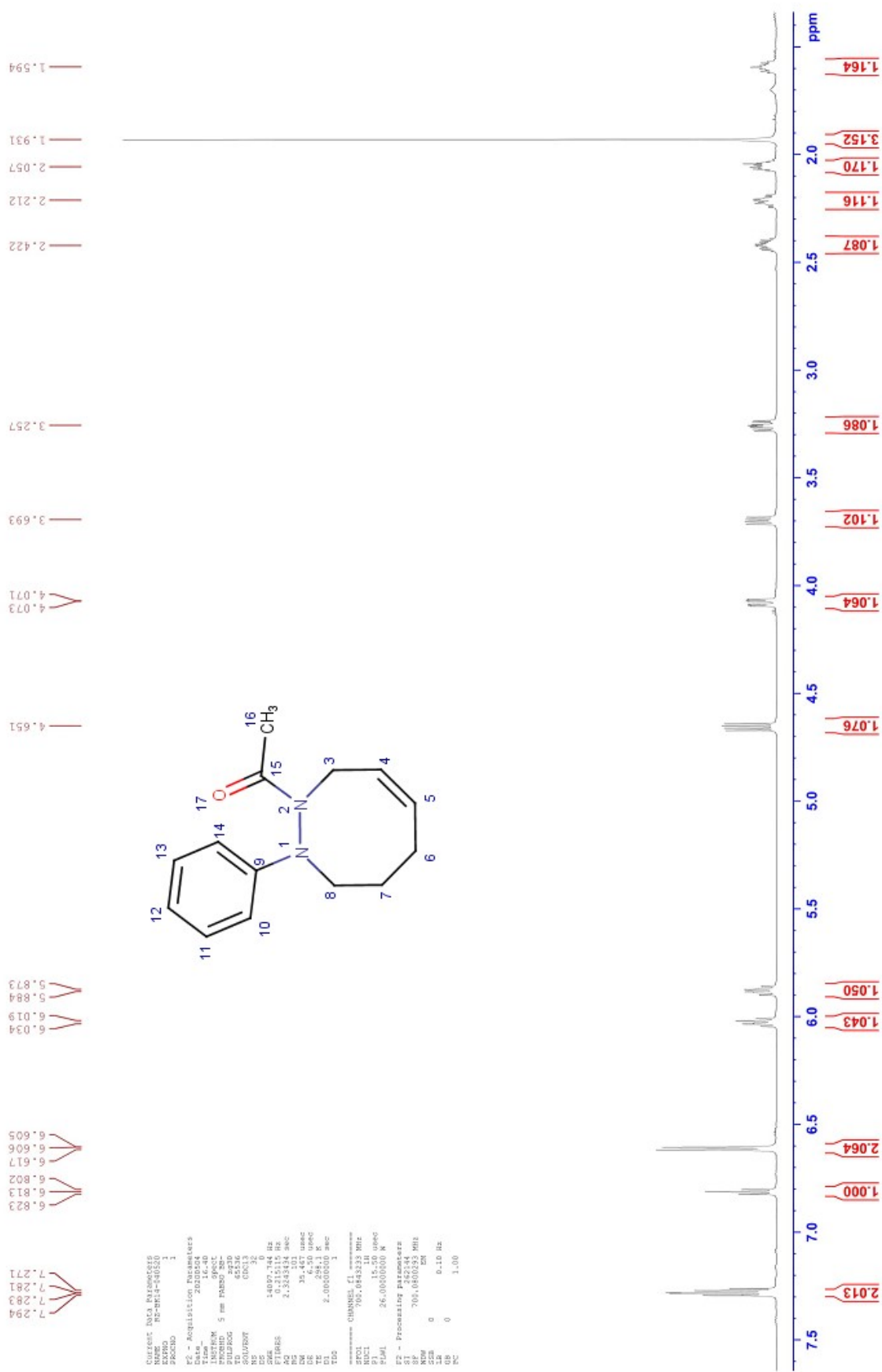


14. 1-fenüül-3,6,7,8-tetrahydro-2H-diasotsiin (7) FTIR-ATR

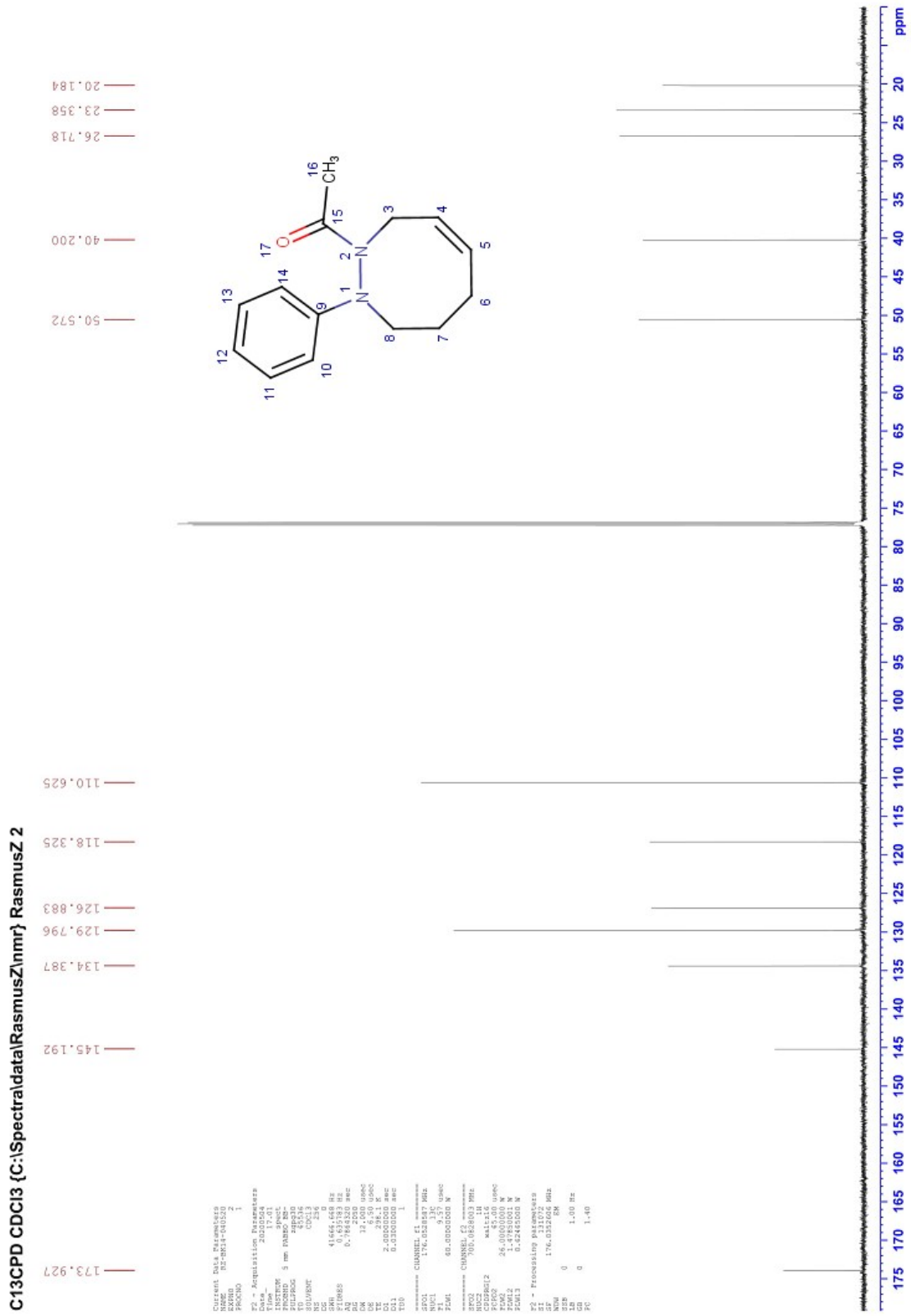


15. 1-atsetüül-2-fenüül-3,4,5,8-tetrahydro-1,2-diasotsiin (5a) ¹H

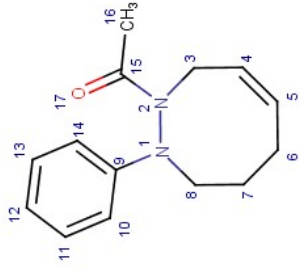
PROTON CDCI3 (C:\Spectra\data\RasmusZ\Inmr) RasmusZ 2



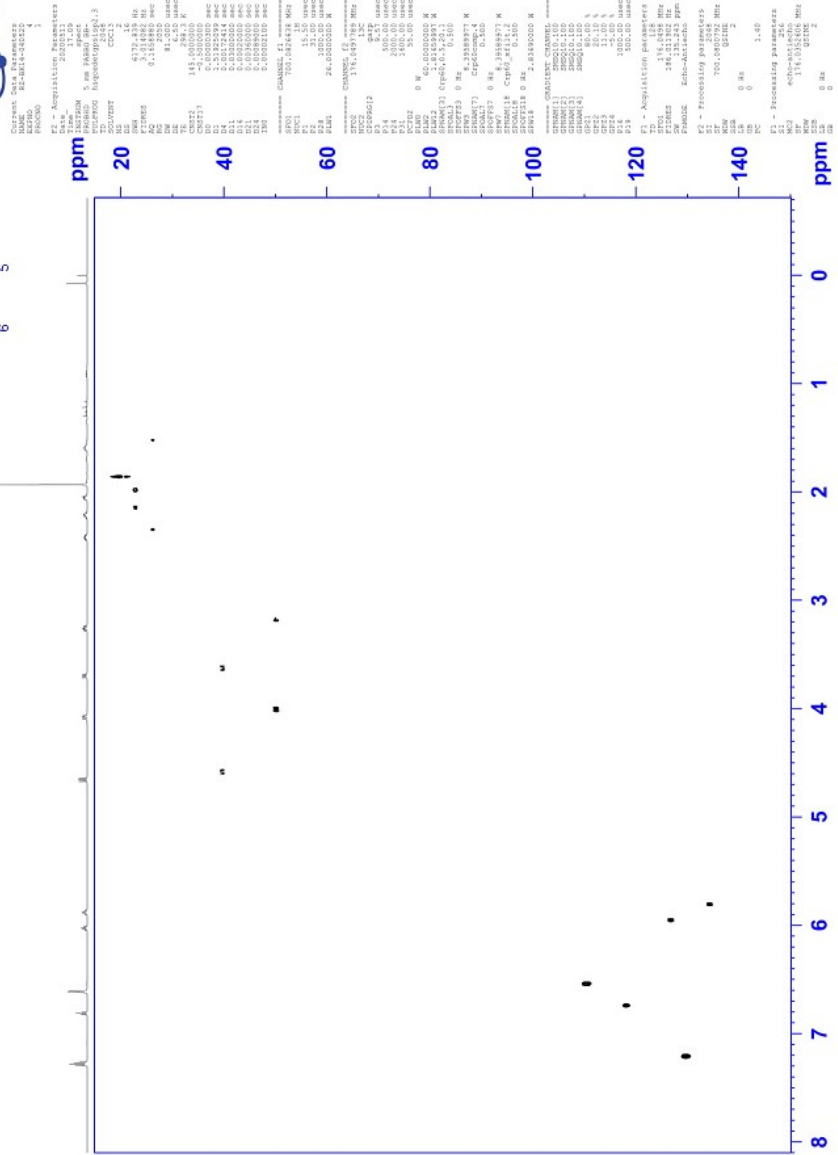
16. 1-atsetüül-2-fenüül-3,4,5,8-tetrahydro-1,2-diasotsiin (5a) ¹³C



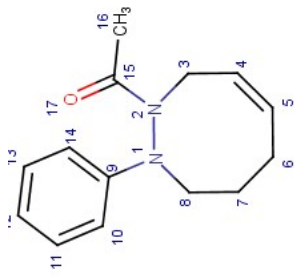
17. 1-atsetüül-2-fenüül-3,4,5,8-tetrahydro-1,2-diasotsiin (5a) ¹H-¹³C HSQC



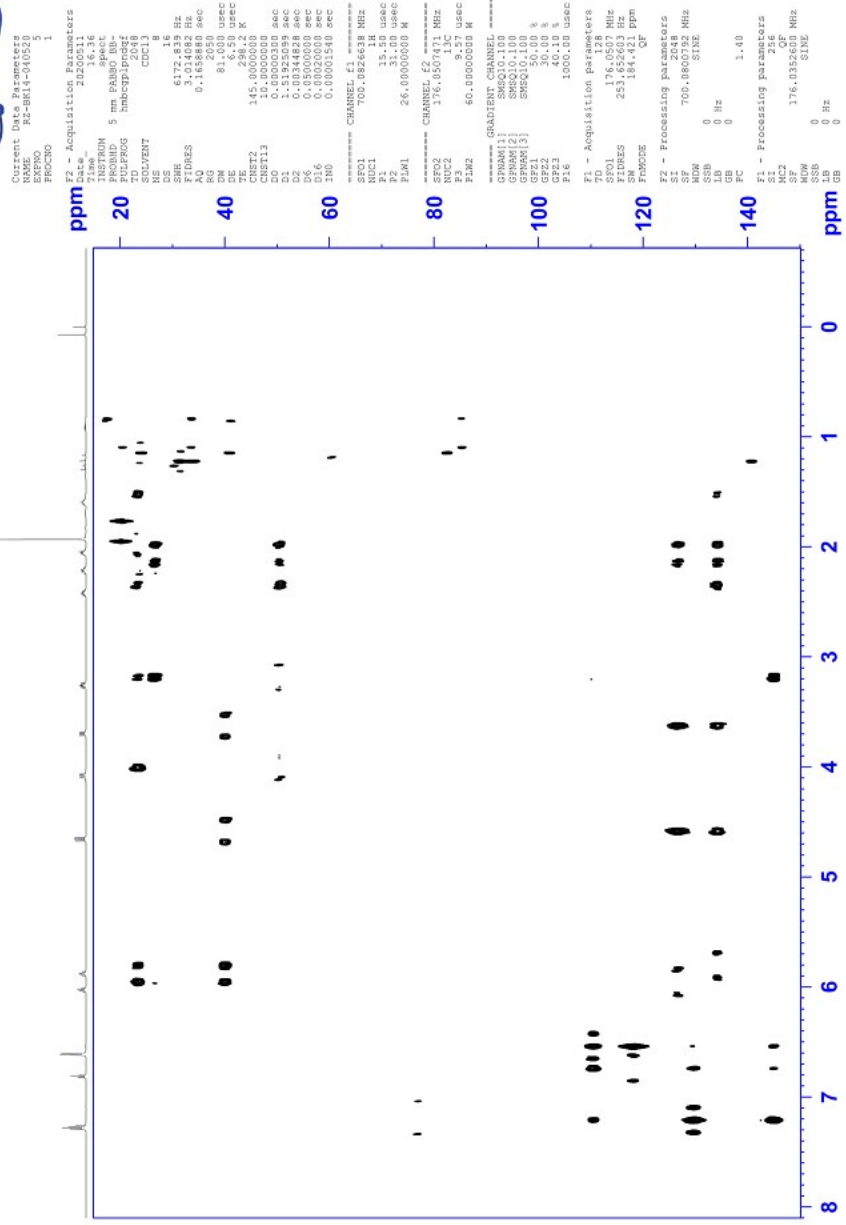
HSQCETGP CDCl3 (C:\Spectra\data\RasmusZ\nmr) RasmusZ 2



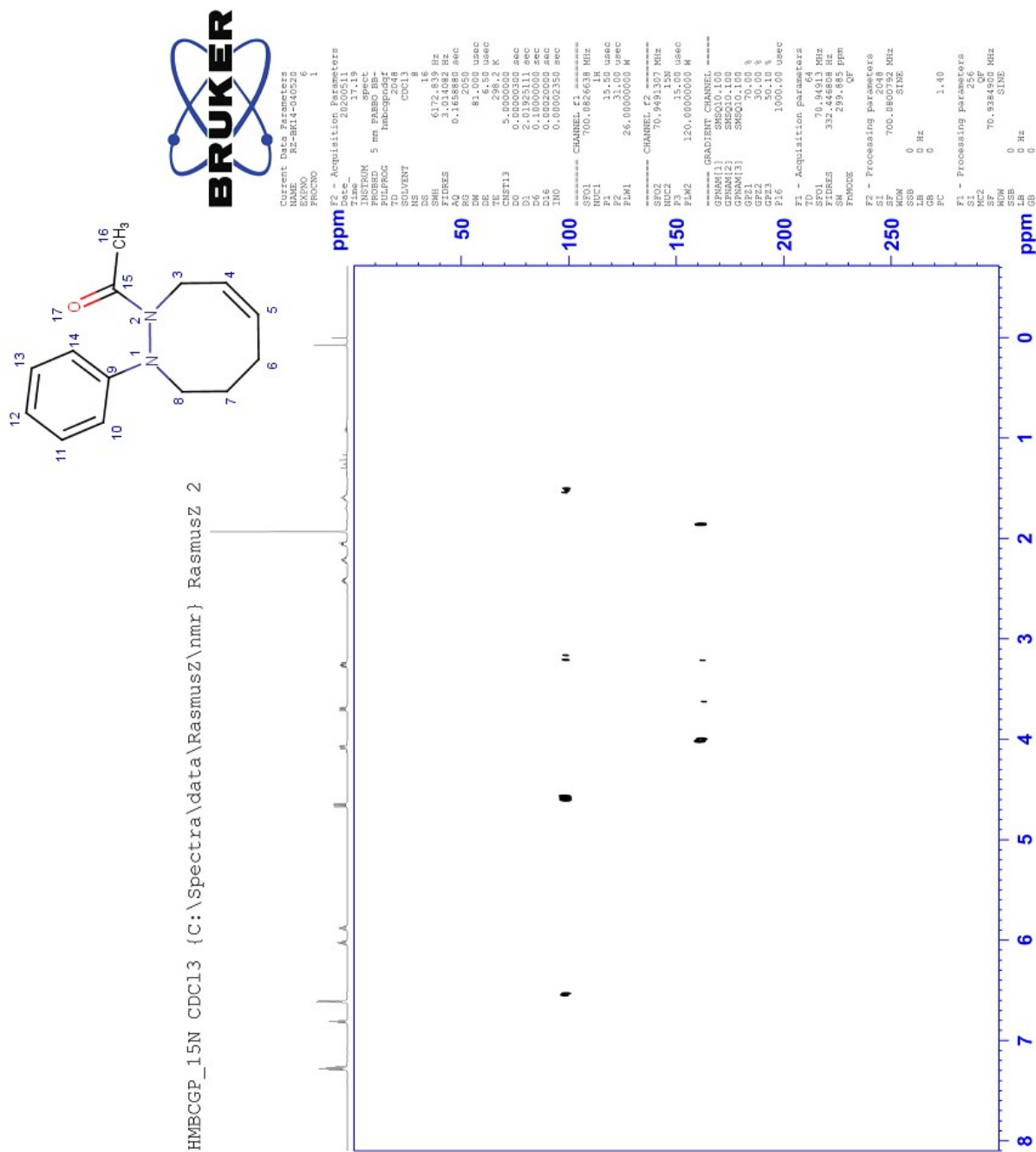
18. 1-atsetüül-2-fenüül-3,4,5,8-tetrahydro-1,2-diasotsiin (5a) ¹H - ¹³C HMBC



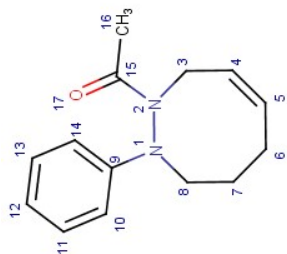
HMBCGP CDCl3 {C:\spectra\data\Rasmusz\nmr} Rasmusz 2



19. 1-atsetüül-2-fenüül-3,4,5,8-tetrahydro-1,2-diasotsiin (5a) ¹H-¹⁵N HMBC



20. 1-atsetüül-2-fenüül-3,4,5,8-tetrahydro-1,2-diasotsiin (5a) ¹H-¹H COSY



COSYGPSW CDCl3 {C:\Spectra\data\RasmusZ\nmr} RasmusZ 2



```

Current Data Parameters
NAME      RZ-BK14-040320
EXPNO    1
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    2016.16.21
Time     16.21
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm PABBO DBC
PULPROG  zgpg30
TD        65536
SOLVENT  CDCl3
DS        4
SWH       6172.839 Hz
FIDRES    3.104082 Hz
AQ         0.167118 sec
RG         327.5
WDW        EM
SSB        0
LB         298.2 Hz
TE         298.2 K
D0         0.0000300 sec
D1         2.0192511 sec
D2         0.0000000 sec
D3         0.0000400 sec
D4         0.0000000 sec
D5         0.0000000 sec
D6         0.0000000 sec
D7         0.0016200 sec
D8         0.0016200 sec

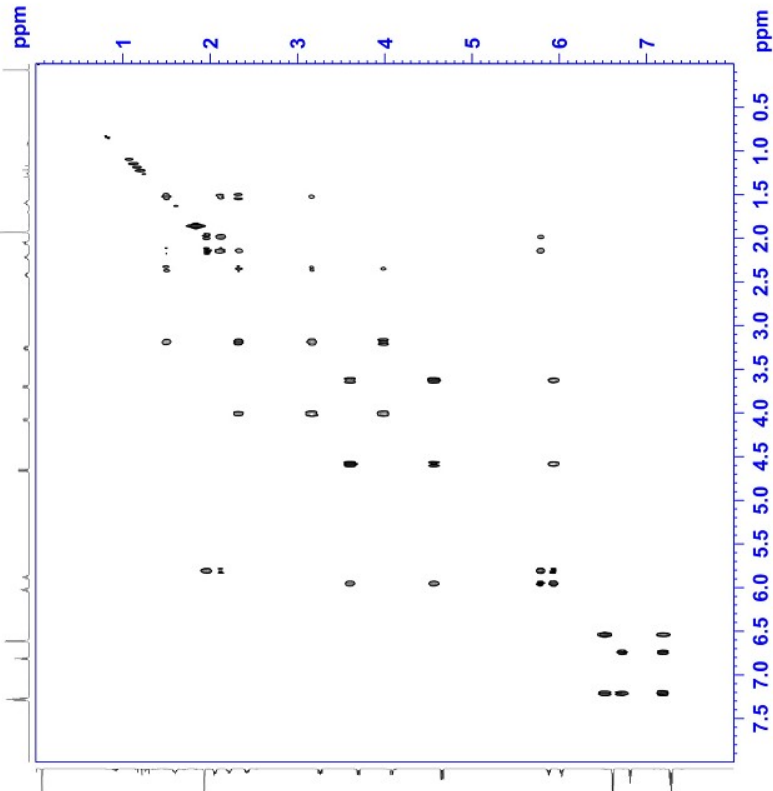
===== CHANNEL f1 =====
NUC1      15N
P1         15.50 usec
PL1        0.00 dB
NUC2      1H
P2         15.50 usec
PL2        0.00 dB
PL12       26.00000000 W
PL13       8.72319984 W

===== GRADIENT CHANNEL =====
GPRAM[1]  SMSQC1.100
GP1        10.00 %
P15        1000.00 usec

F1 - Acquisition Parameters
PRGNAME    zgpg30
PROCNO     1
INSTRUM    spect
PROBHD     5 mm PABBO DBC
PULPROG    zgpg30
TD          65536
SOLVENT    CDCl3
DS          4
SWH         6172.839 Hz
FIDRES      3.104082 Hz
AQ           0.167118 sec
RG           327.5
WDW          EM
SSB          0
LB           298.2 Hz
TE           298.2 K
D0           0.0000300 sec
D1           2.0192511 sec
D2           0.0000000 sec
D3           0.0000400 sec
D4           0.0000000 sec
D5           0.0000000 sec
D6           0.0000000 sec
D7           0.0016200 sec
D8           0.0016200 sec

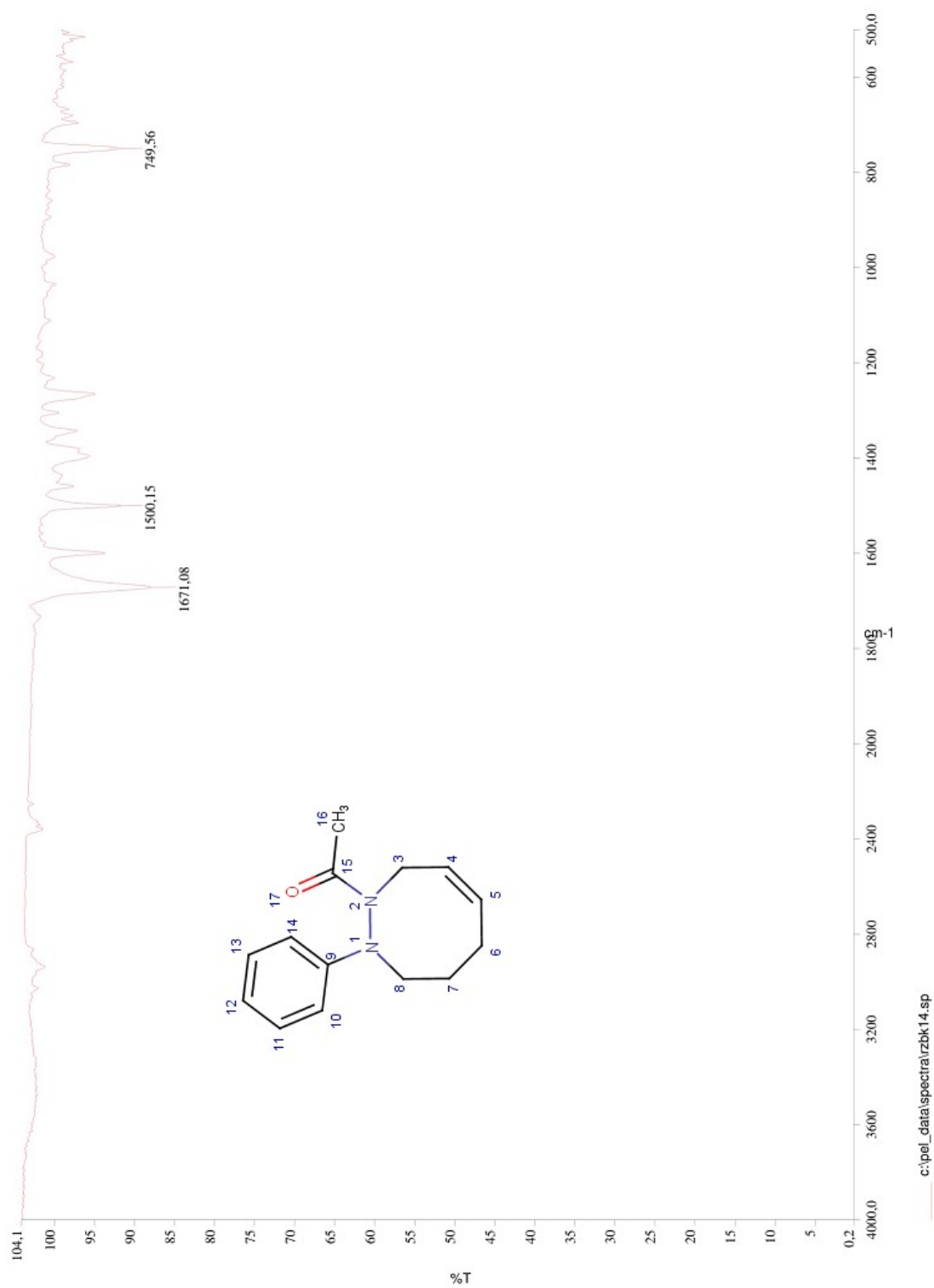
===== Processing parameters =====
SI          32768
SF          400.625131 MHz
WDW         EM
SSB         0 Hz
GB          0
PC          1.40
SFO         700.0827 MHz
FIDRES      48.228307 Hz
SWSH        8.817 ppm
GB          0
PC          1.40

F1 - Processing parameters
SI          32768
SF          400.625131 MHz
WDW         EM
SSB         0 Hz
GB          0
PC          1.40
SFO         700.0827 MHz
FIDRES      48.228307 Hz
SWSH        8.817 ppm
GB          0
PC          1.40
    
```



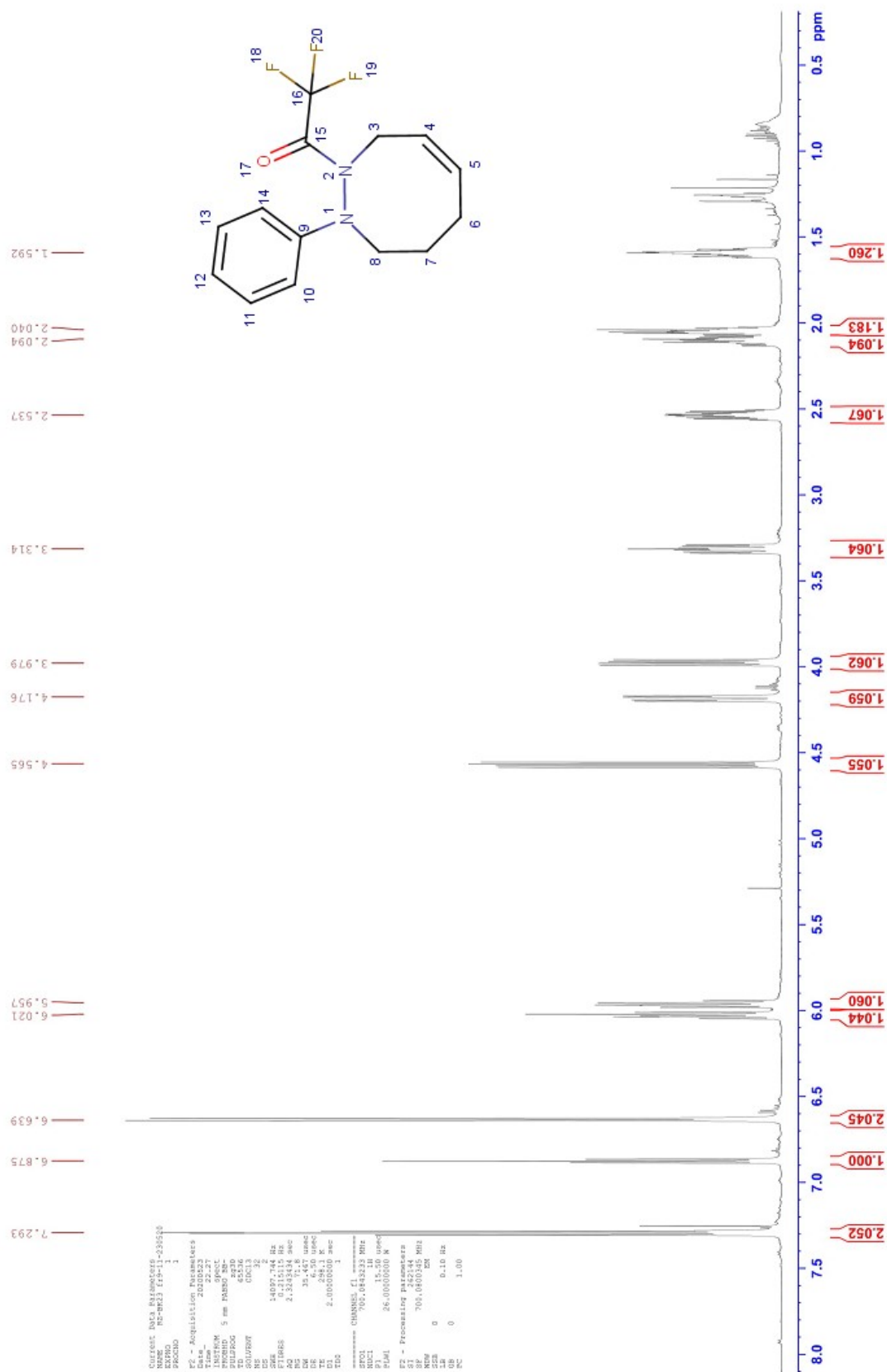
21. 1-atsetüül-2-fenüül-3,4,5,8-tetrahydro-1,2-diasotsiin (5a) FTIR

Kommentaar: ainet oli vähe, seega antud spekter pole väga kvaliteetne.

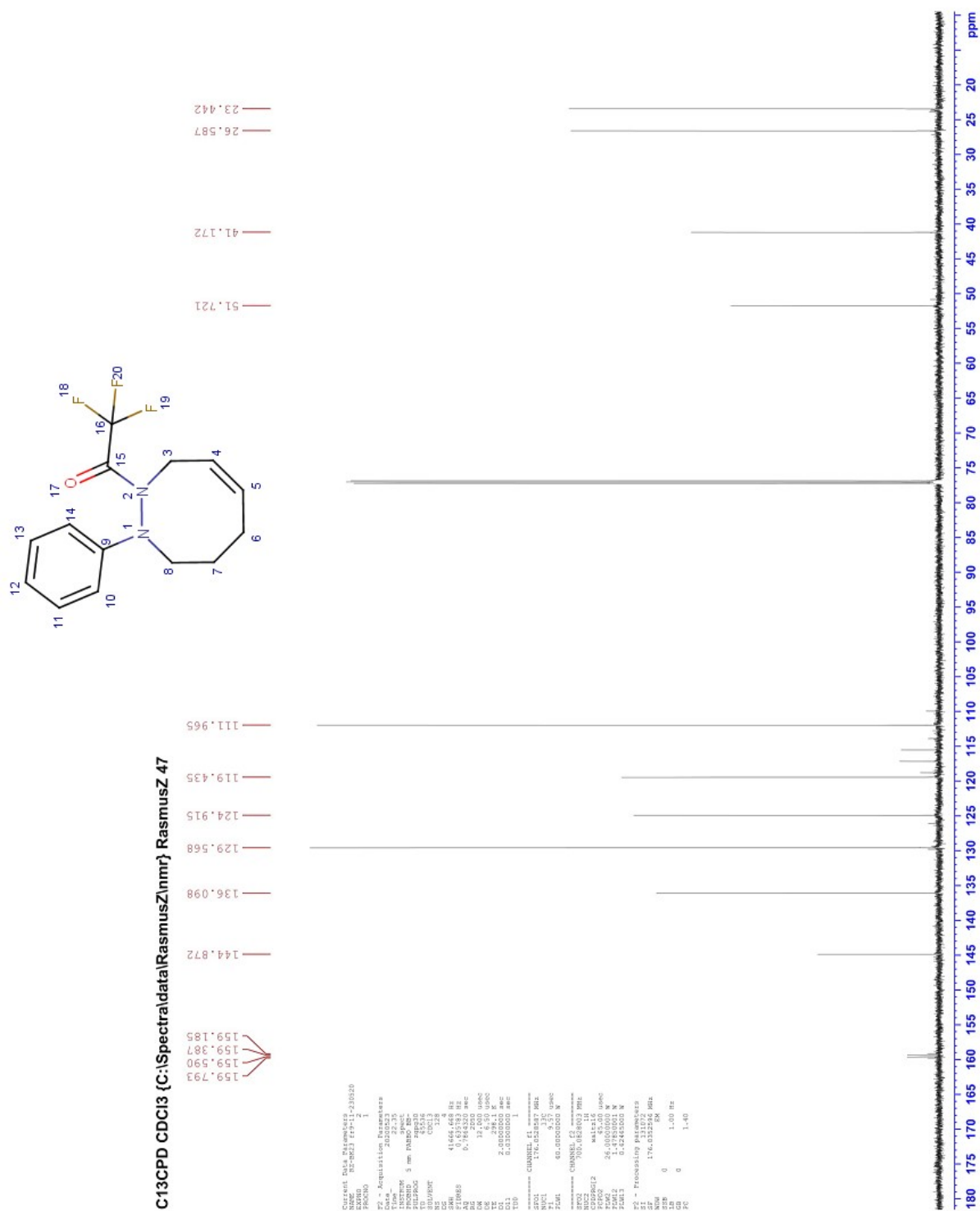


22. 2-fenüül-1-trifluoroatsetüül-3,4,5,8-tetrahydro-1,2-diasotsiin (8a) ¹H

PROTON CDCI3 (C:\Spectra\data\RasmusZ\nmr) RasmusZ 47



23. 2-fenüül-1-trifluoroatsetüül-3,4,5,8-tetrahydro-1,2-diasotsiin (8a) ¹³C



24. 2-fenüül-1-trifluoroatsetüül-3,4,5,8-tetrahydro-1,2-diasotsiin (8a) ¹⁹F



F19 CDCl3 (C:\Spectra\data\RasmusZ\nmr} RasmusZ 47

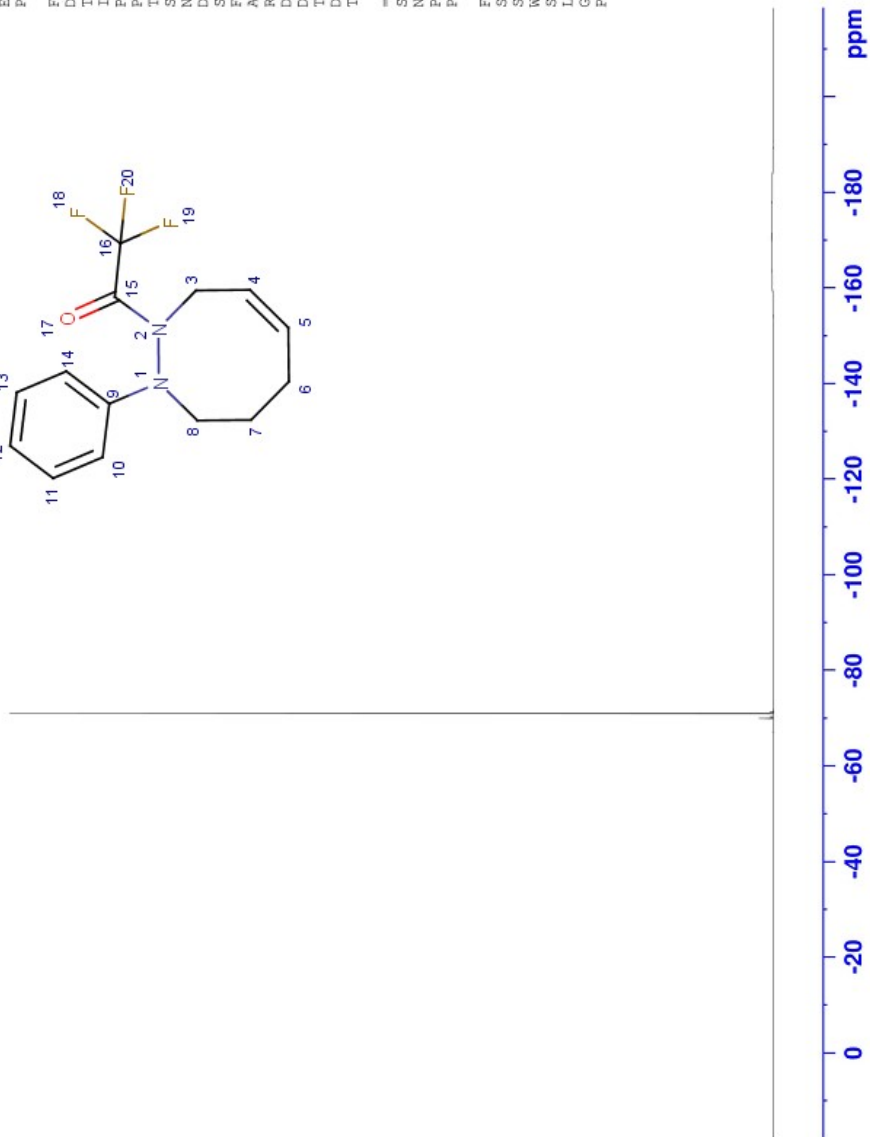
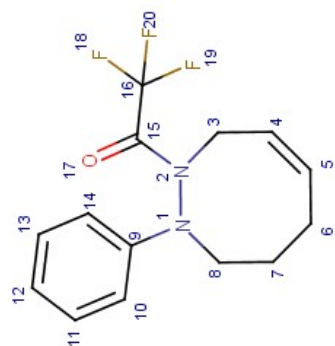
```

Current Data Parameters
NAME      RG-BR23 f19-11-230520
EXPNO    3
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20200525
Time     16.22
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm PABBO BB
PULPROG  zgpg30
TD       131072
SOLVENT  CDCl3
NS       16
DS       4
SWH      156250.000 Hz
FIDRES   1.192093 Hz
AQ       0.4194304 sec
RG       16
DW       3.200 usec
DE       6.50 usec
TE       298.1 K
D1       1.00000000 sec
TD0      1

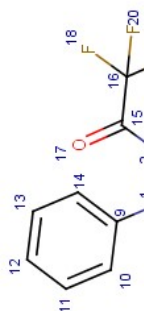
===== CHANNEL f1 =====
SFO1    658.6674789 MHz
NUC1    19F
P1      15.00 usec
PLW1    20.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI      65536
SF      658.7333520 MHz
WDW     EM
SSB     0
LB      0.30 Hz
GB      0
PC      1.00
    
```

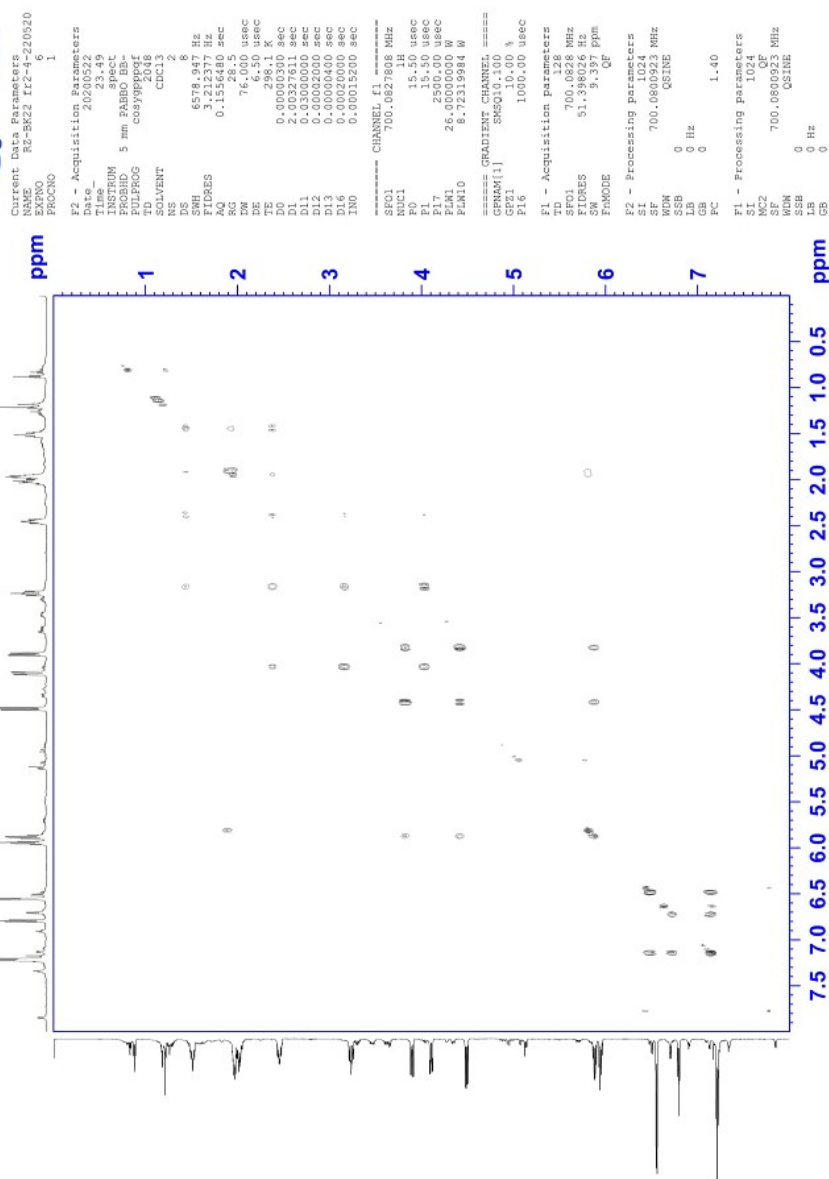


25. 2-fenüül-1-trifluoroatsetüül-3,4,5,8-tetrahydro-1,2-diasotsiin (8a)

^1H - ^{13}C HSQC

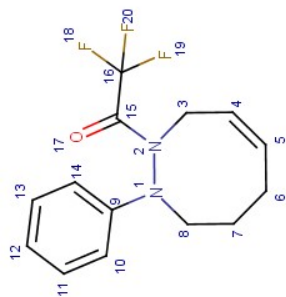


COSYGPSW CDCl3 (C:\Spectra\data\RasmusZ\nmr} RasmusZ 49



26. 2-fenüül-1-trifluoroatsetüül-3,4,5,8-tetrahydro-1,2-diasotsiin (8a)

¹H-¹³C HMBC



HMBCGP CDC13 (C:\Spectra\data\RasmusZ\nmr) RasmusZ_49



Current Data Parameters
 EXPTNO 1
 PROCNO 1
 F2 - Acquisition Parameters

INSTRUM spect
 PULPROG hmcsp1prqf
 TD 65536
 NS 2048
 DS 4
 SB 6578.842 Hz
 FIDRES 3.212377 Hz
 RM 0.152959 sec
 DM 76.000 usec
 TE 298.2 K
 CHSET2 145.000000 Hz
 DD 0.00000000 sec
 D1 0.00000000 sec
 D2 0.00344828 sec
 D6 0.05000000 sec
 D7 0.05000000 sec
 TAD 0.00018600 sec
 TAD2 0.00018600 sec

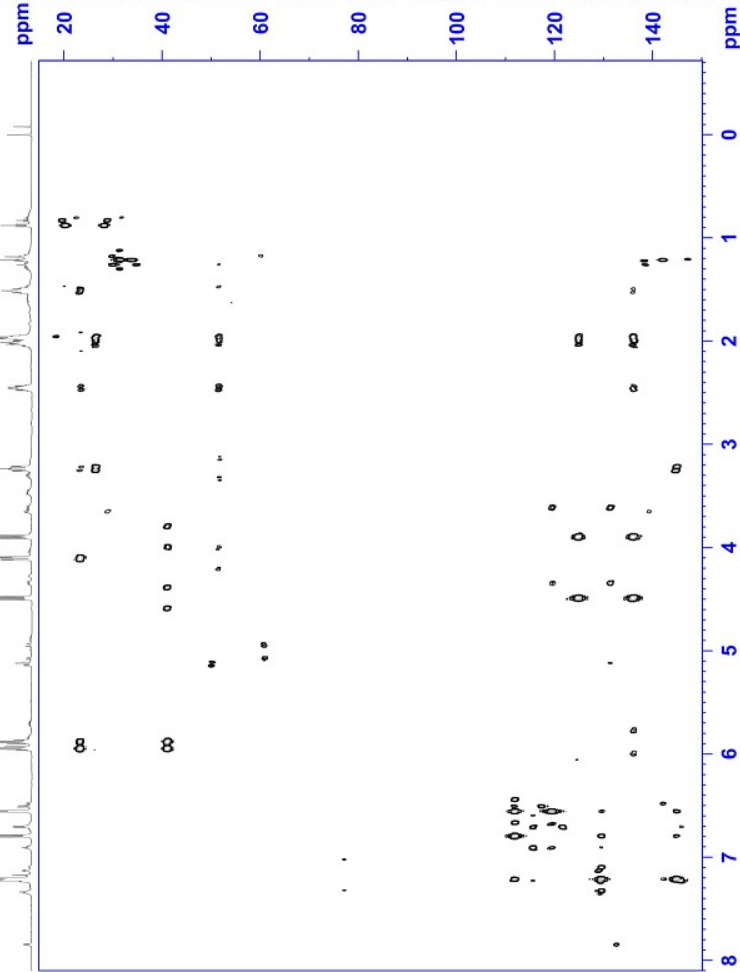
***** CHANNEL f1 *****
 SFO1 700.027776 MHz
 NUC1 13
 P1 15.00 usec
 F2 26.00000000 MHz
 FWH1 26.00000000 MHz
 SFO2 176.050430 MHz
 NUC2 13
 P2 9.57 usec
 F3 80.00000000 MHz

***** CHANNEL f2 *****
 SFO1 700.027776 MHz
 NUC1 13
 P1 15.00 usec
 F2 26.00000000 MHz
 FWH1 26.00000000 MHz
 SFO2 176.050430 MHz
 NUC2 13
 P2 9.57 usec
 F3 80.00000000 MHz

***** GRADIENT CHANNEL *****
 GPMAX1 2.00
 GPMAX2 2.00
 GPMAX3 2.00
 GPCP1 30.00 %
 GPCP2 30.00 %
 GPCP3 30.00 %
 F1S 1000.00 usec

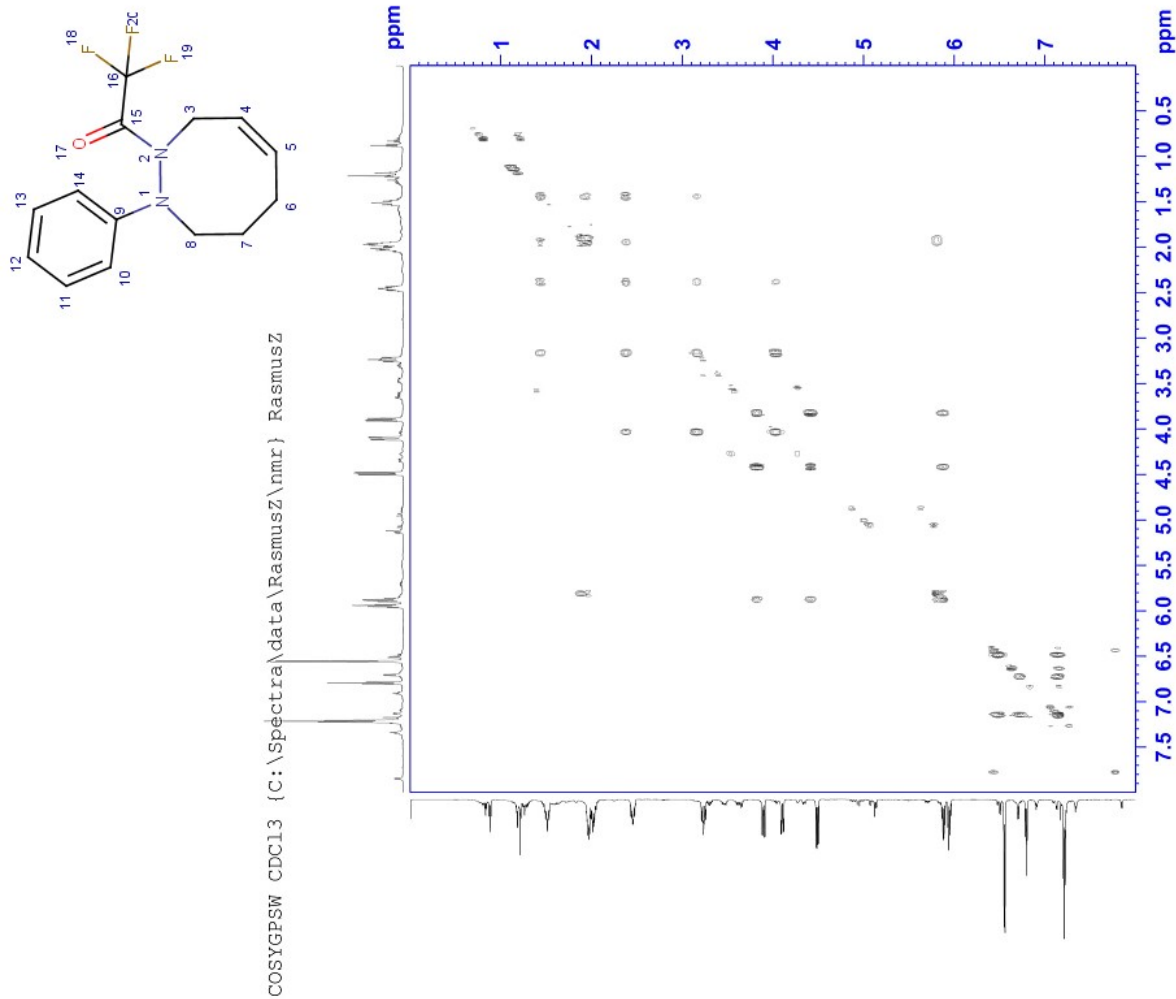
F1 - Acquisition Parameters
 SFO1 176.050430 MHz
 SFO2 214.680160 MHz
 SFO3 132.493160 MHz
 FWDOS OF
 F2 - Processing Parameters
 S2 700.080293 MHz
 SI 32768
 LSI 0 Hz
 LS 0 Hz
 GB 0
 PC 1.40

F1 - Processing Parameters
 NCU 176.032686 MHz
 NCP 4.00
 NQM 176.032686 MHz
 SSB 0 Hz
 CB 0 Hz
 GB 0 Hz

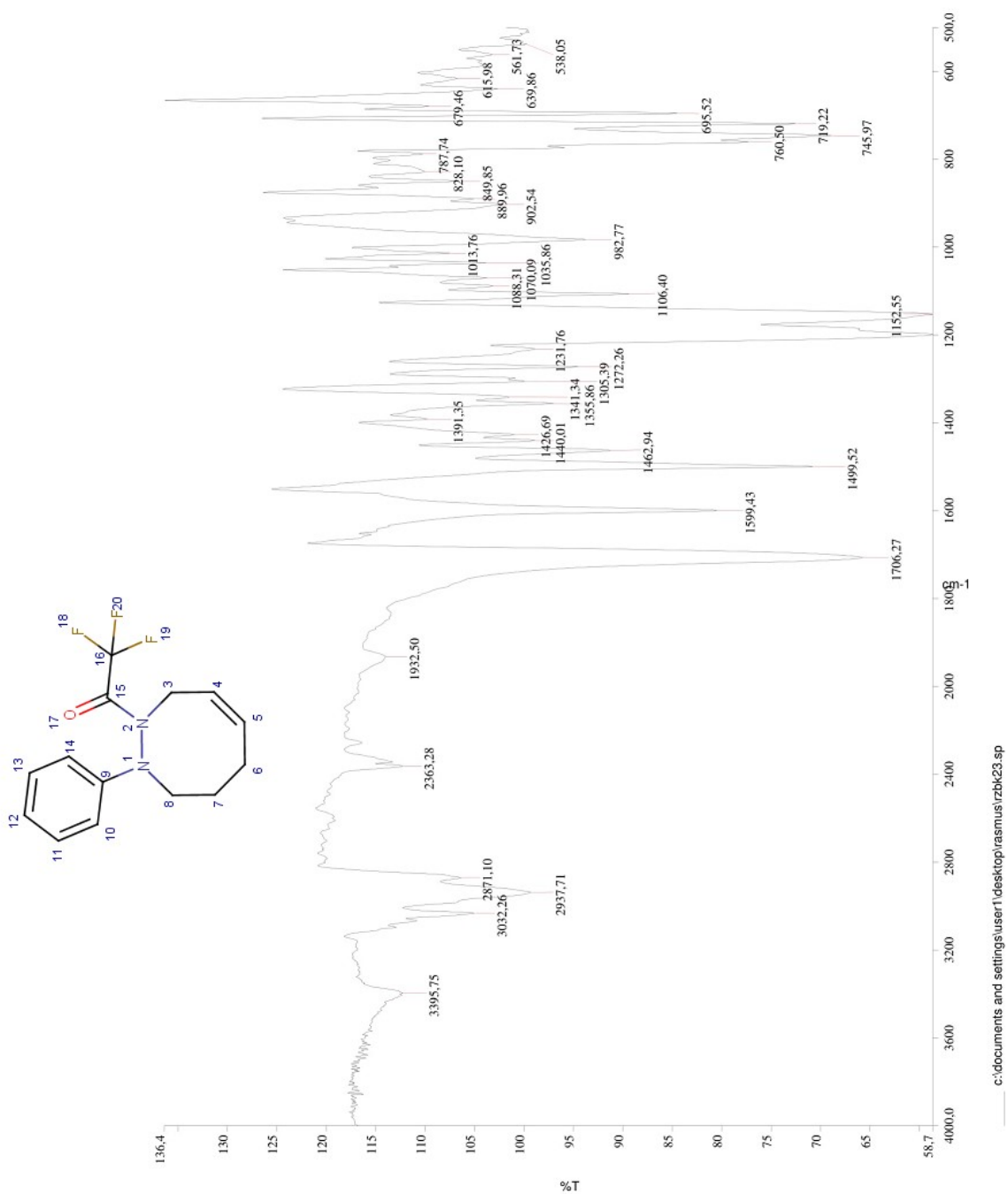


27. 2-fenüül-1-trifluoroatsetüül-3,4,5,8-tetrahydro-1,2-diasotsiin (8a)

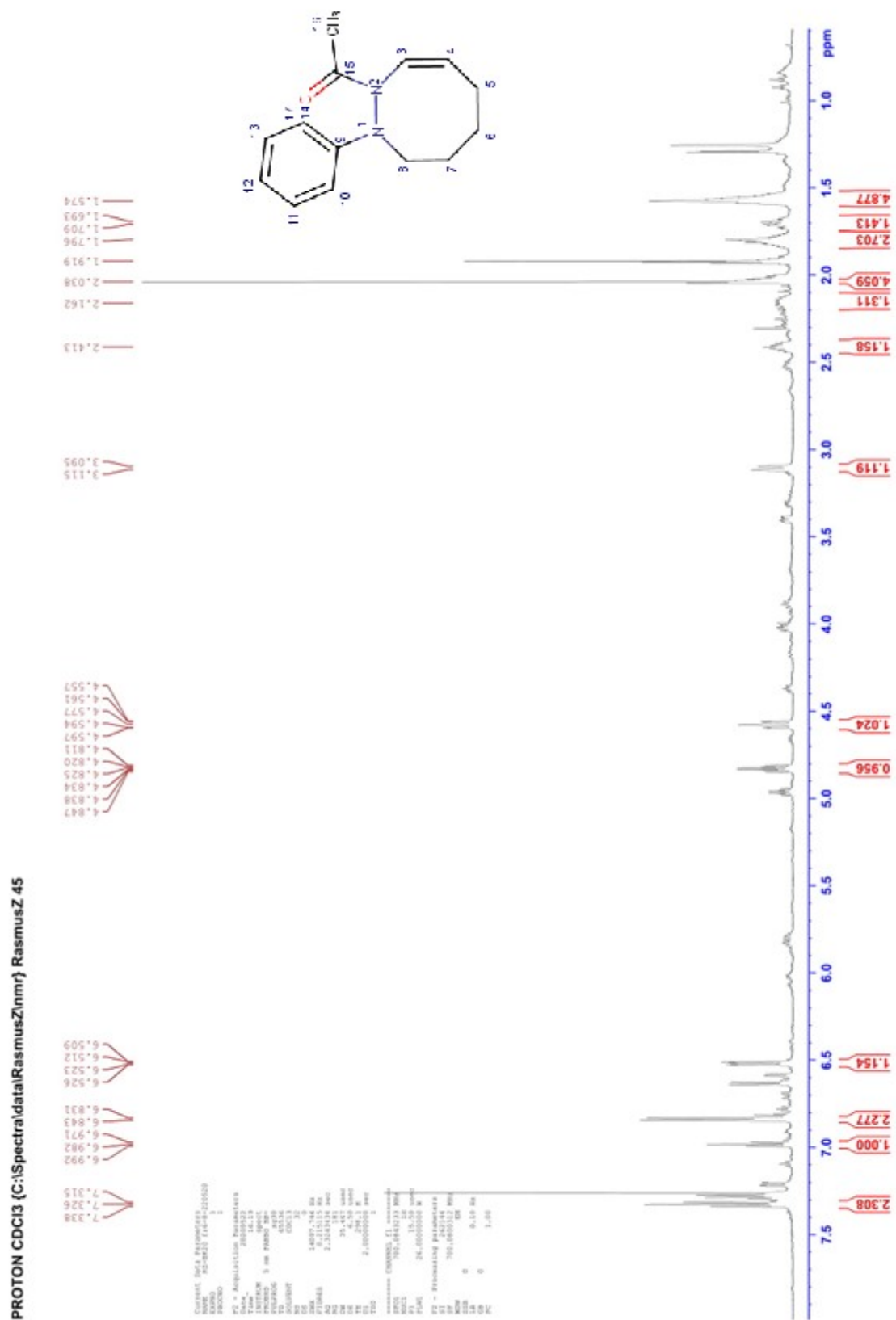
$^1\text{H}-^1\text{H}$ COSY



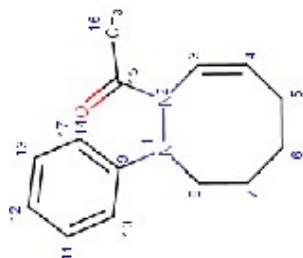
28. 2-fenüül-1-trifluoroatsetüül-3,4,5,8-tetrahydro-1,2-diasotsiin (8a) FTIR



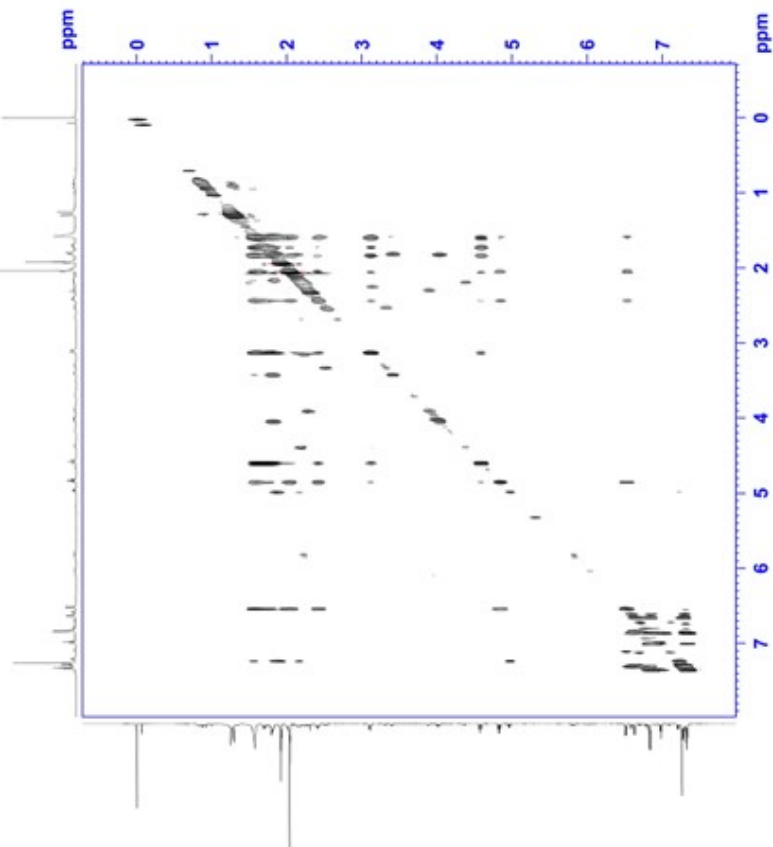
29. 1-atsetüül-2-fenüül-3,4,5,6-tetrahydro-1,2-diasotsiin (5d) ¹H



31. 1-atsetüül-2-fenüül-3,4,5,6-tetrahydro-1,2-diasotsiin (5d) ¹H-¹H TOCSY

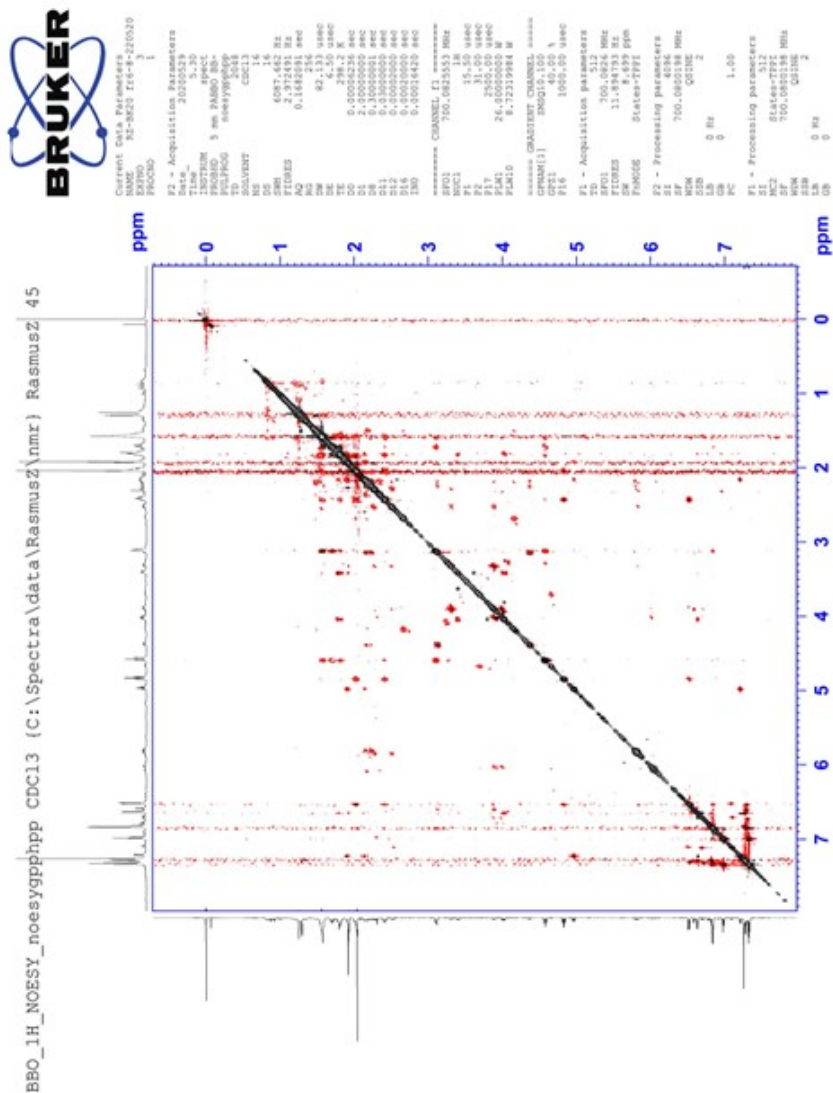
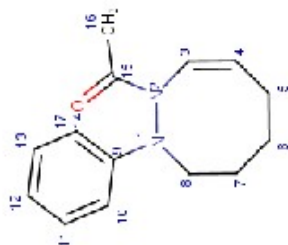


BBO_1H_TOCSY_mlevph CDC13 (C:\Spectra\data\RasmusZ\nmr} RasmusZ_45

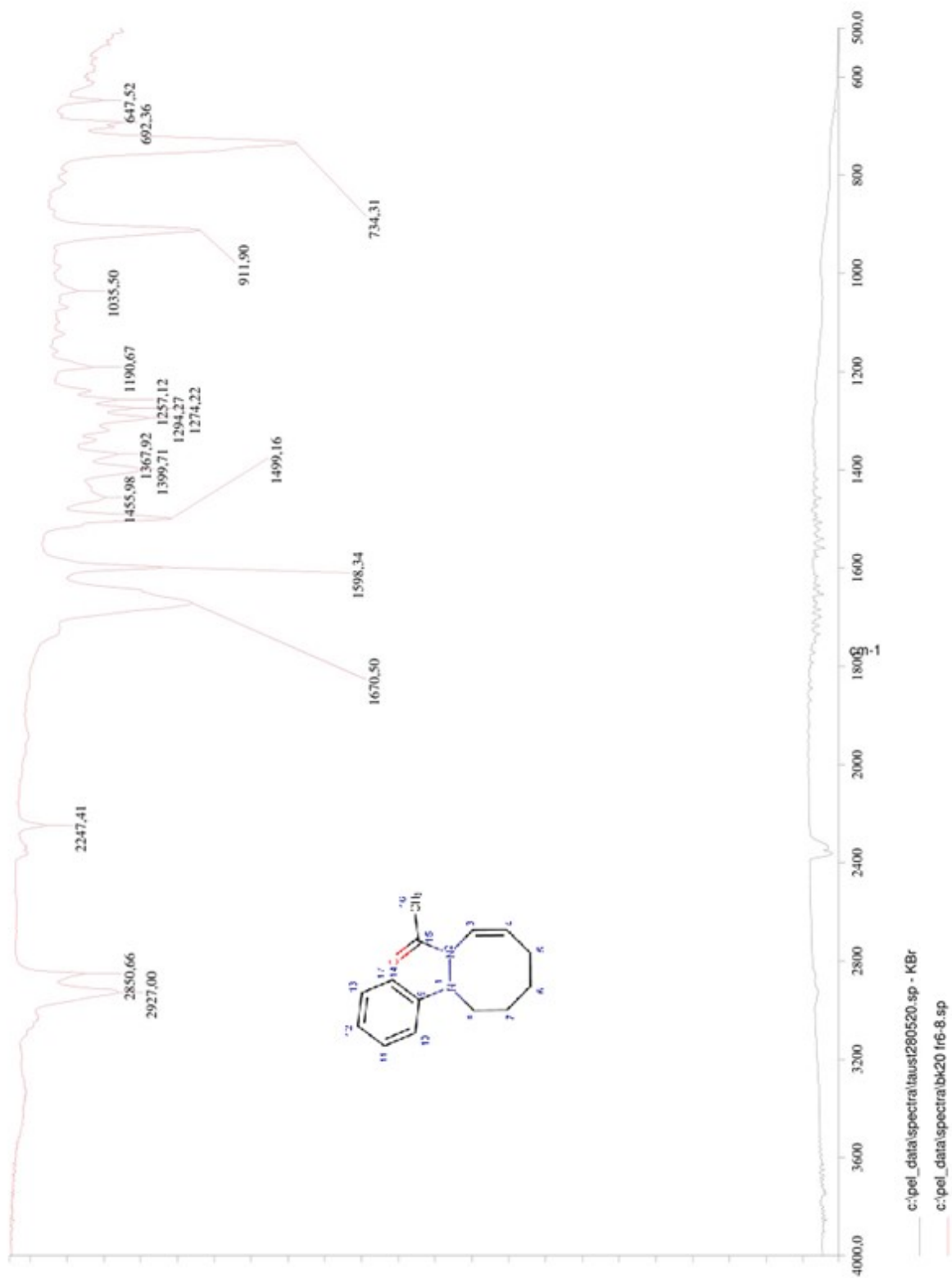


Current Data Parameters
 EXPNO 2
 PROCNO 1
 F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20200506
 Time 15.40
 INSTRUM spect
 PULPROG zgpg30
 PRG2PRG 5 mm PABBO 2D
 TO 2018
 SOLVENT mlevph
 NS 128
 DS 2
 AS 32
 SS 32
 DE 687.16 Hz
 DF 2797481 Hz
 FIDRES 0.1642091 kHz
 AQ 0.1642091 kHz
 RG 645
 AG 82.445 umsec
 PG 15.51 umsec
 PC 288.1 K
 TC 1.5000000 sec
 TD 65536
 SFO1 500.136199 MHz
 D1 0.6000000 sec
 D12 0.6000000 sec
 D13 0.6000000 sec
 L1 0.0016942 sec
 L2 0.0016942 sec
 CHANNELS 41
 SFO1 700.683553 MHz
 MUX1
 P1 15.50 umsec
 PL1 0.00 umsec
 PC 26.00 umsec
 P2 52.00 umsec
 PL2 0.00 umsec
 PL3 20.000000 umsec
 PL4 8.7231984 M
 P1 - Acquisition parameters
 TD 64
 SFO1 700.6836 MHz
 F2RES 95.136199 Hz
 SFO2
 F2RES
 FWHOSE States=PP1 PPM
 P2 - Processing parameters
 SI 4096
 SF 700.680110 MHz
 DS 2
 SW 4096
 LB 0 Hz
 GB 0
 PC 1.00
 P1 - Processing parameters
 SI 4096
 SF 700.680110 MHz
 DS 2
 SW 4096
 LB 0 Hz
 GB 0

32. 1-atsetüül-2-fenüül-3,4,5,6-tetrahydro-1,2-diasotsiin (5d) ¹H-¹H NOESY



33. 1-atsetüül-2-fenüül-3,4,5,6-tetrahydro-1,2-diasotsiin (5d) FTIR

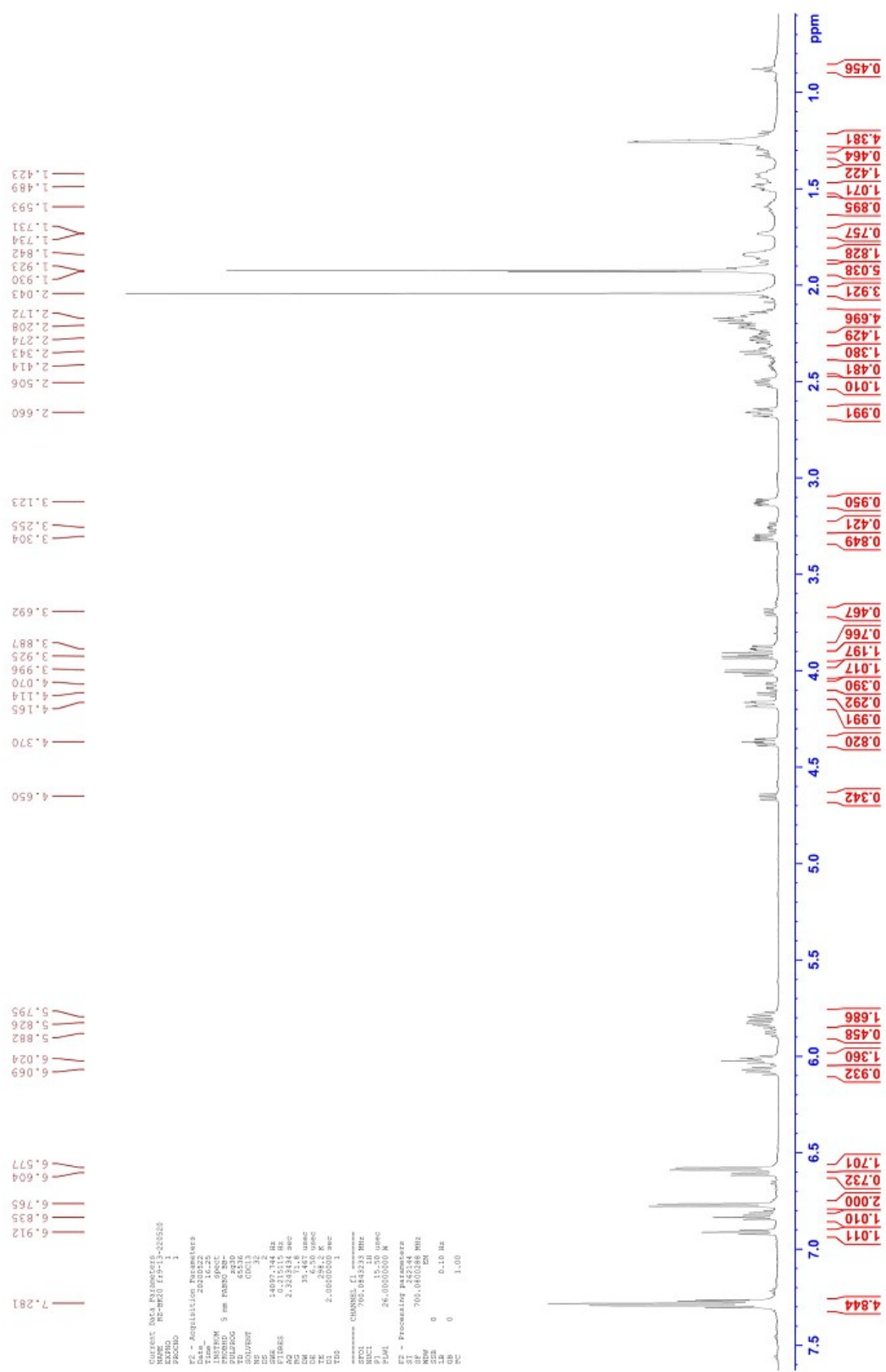


c:\pel_data\spectra\lauusi280520.sp - KBr

c:\pel_data\spectra\bk20 fr6-8.sp

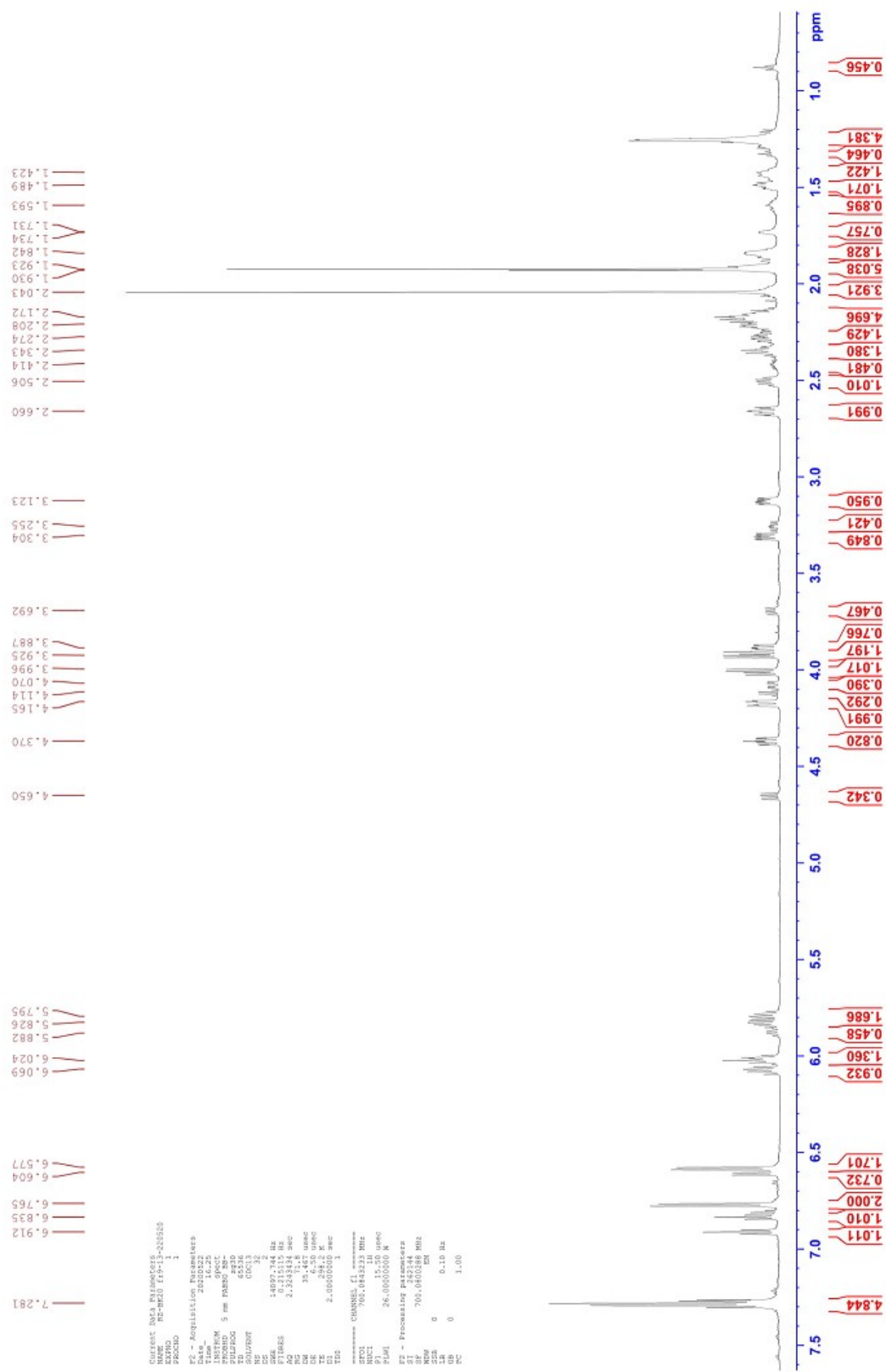
34. 5a, 5b, 5c ¹H

PROTON CDC13 (C:\Spectra\data\RasmusZ\Inmr) RasmusZ 46



35. 5a, 5b, 5c ¹³C

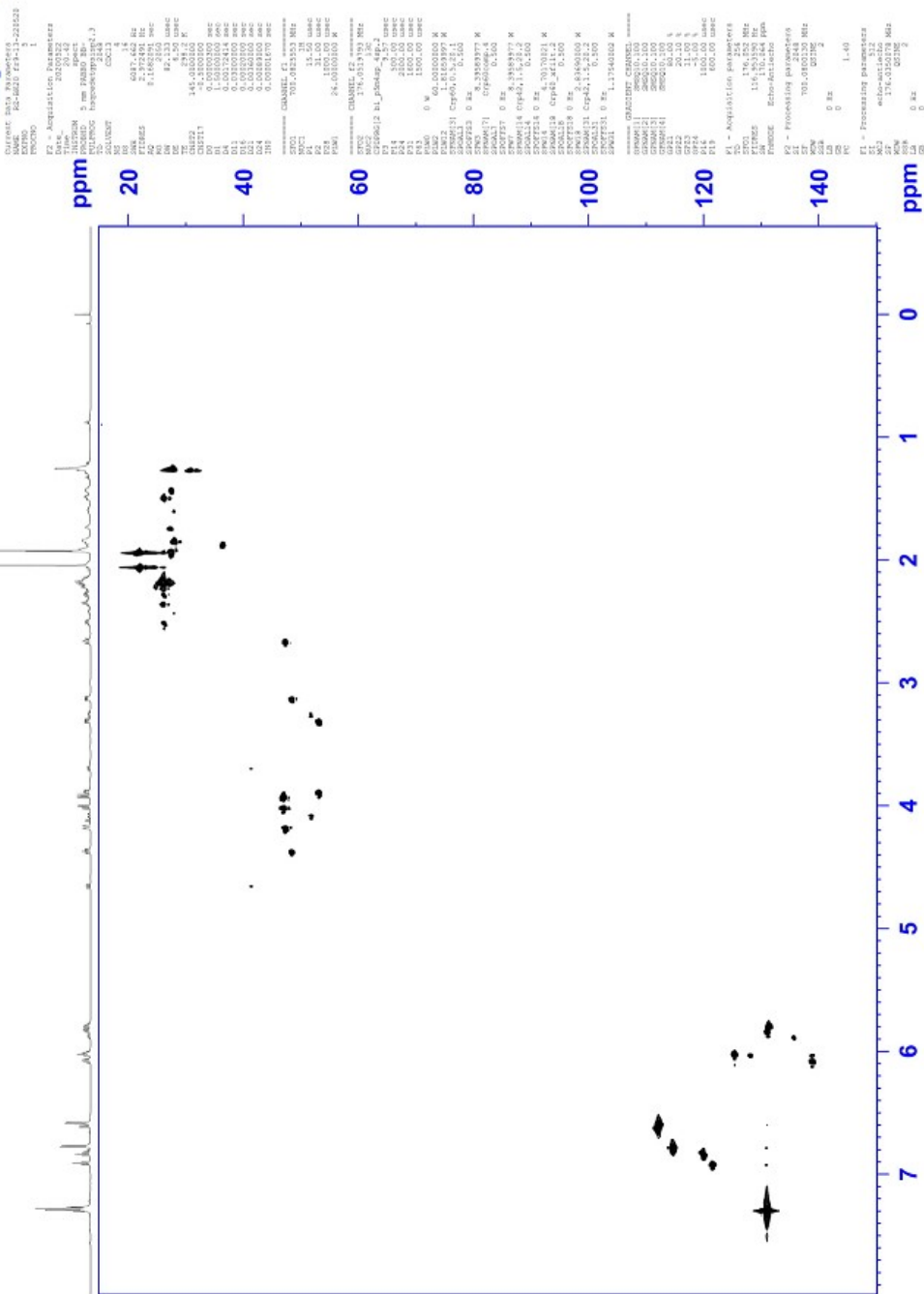
PROTON CDC13 (C:\Spectra\data\RasmusZ\Inmr) RasmusZ 46



36. 5a, 5b, 5c ¹H-¹³C HSQC



BBO_1H-13C_HSQC_hsqcedetgpsisp2.3 CDCl3 {C:\Spectra\data\RasmusZ\anmr} RasmusZ 4



37. 5a, 5b, 5c ¹H-¹³C HMBC



Current Data Parameters
 NAME RZ-BK20 Fr3-13-220520
 EXNO 4
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20200622
 Time 20:10
 INSTRUM spect
 PROBMID 5 mm EASY 8B-
 PULPROG hmbrcp1prdf
 TD 2048
 NS 2048
 SOLVENT CDCl3
 DS 16
 SMC 5681.818 Hz
 FIDRES 2.77425 Hz
 AQ 0.118624 sec
 RG 2050
 DM 88.000 usec
 DE 6.50 usec
 TE 300.2 K
 CHST2 145.000000
 CHST13 10.000000
 D0 0.0000300 sec
 D1 1.4879801 sec
 D2 0.0500000 sec
 D6 0.0500000 sec
 D16 0.0002000 sec
 INO 0.0001670 sec

===== CHANNEL F1 =====
 SFO1 700.0829168 MHz
 NUC1 1H
 P1 15.50 usec
 PL1 0.0000000 M
 FWH 26.0000000 M

===== CHANNEL F2 =====
 SFO2 176.0519793 MHz
 NUC2 13C
 P2 9.57 usec
 PL2 60.0000000 M

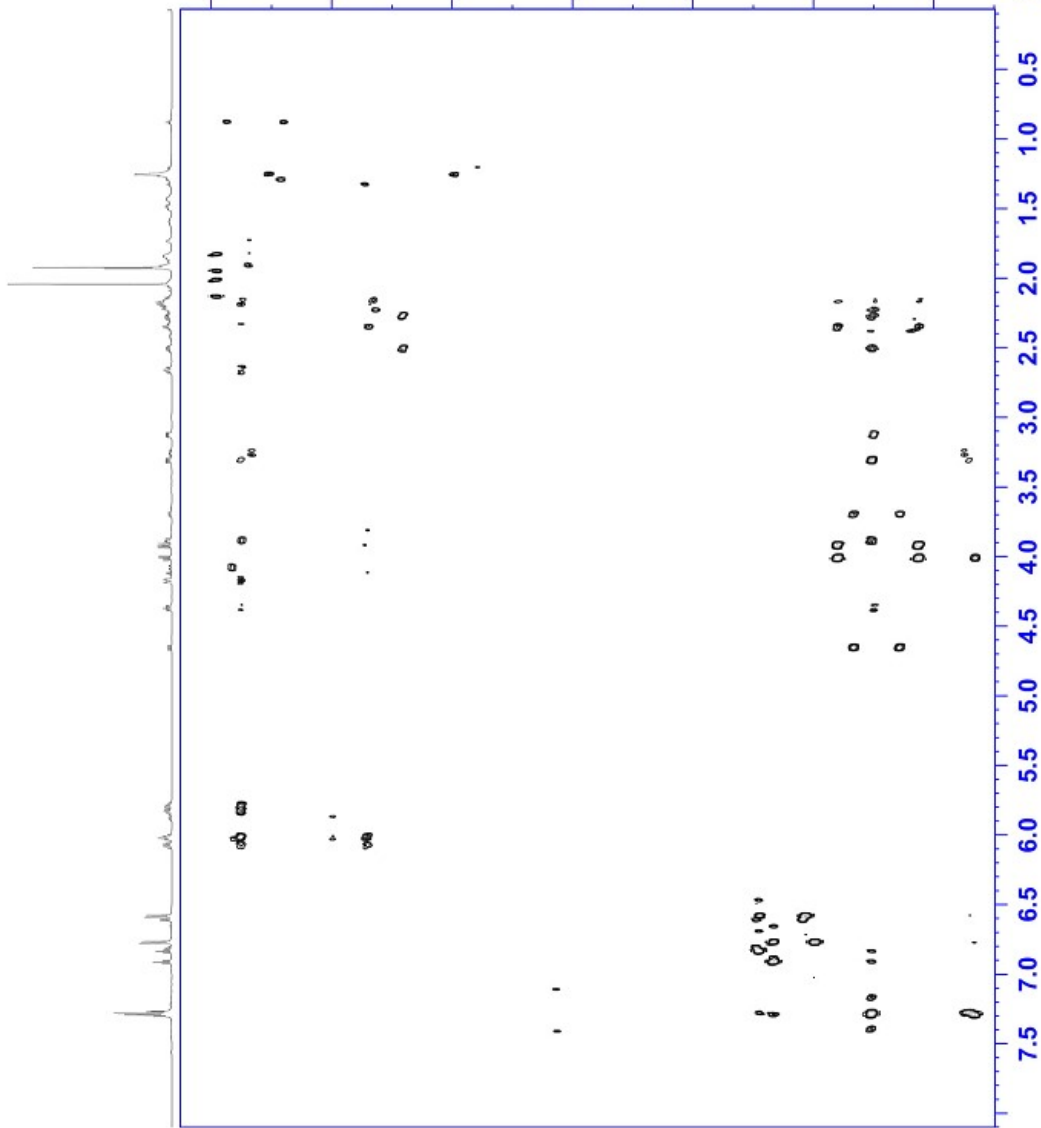
===== GRADIENT CHANNEL =====
 GPM11 SMSQ10.100
 GPM12 SMSQ10.100
 GPM13 SMSQ10.100
 GPC1 50.00 %
 GPC2 40.10 %
 GPC3 40.10 %
 F16 1000.00 usec

F1 - Acquisition parameters
 SFO1 176.052 MHz
 FIDRES 233.907181 Hz
 SM 170.064 ppm
 FWHMDE CF

F2 - Processing parameters
 SI 2048
 SF 700.0800288 MHz
 SSB 0
 LB 0 Hz
 GB 0
 FC 1.40

F1 - Processing parameters
 SI 1024
 MC2 CF
 SFO 176.0352000 MHz
 NUN 0
 SSB 0
 LB 0 Hz
 GB 0

HMBCGP CDCl3 {C:\spectra\data\RasmusZ\nmr} RasmusZ 46



38. 5a, 5b, 5c ¹H-¹H COSY



Current Data Parameters
 NAME: RP-SKCO I3-13
 EXPNO: 2
 PROCNO: 1

F2 - Acquisition Parameters

Date_ 20200522
 Time 17:54
 PROBHD 5 mm BBOBO BB
 PULPROG cosygpprogf
 TD 2048
 SOLVENT CDC13
 NS 2
 DS 8
 SWH 5747.328 Hz
 FIDRES 2.866214 Hz
 AQ 0.1781760 sec
 RG 40.3
 DW 87.000 usec
 DE 6.50 usec
 TE 296.2 K
 D1 1.99580387 sec
 D11 0.03000000 sec
 D12 0.00002000 sec
 D13 0.00004000 sec
 D16 0.00020000 sec
 INO 0.00017400 sec

==== CHANNEL f1 =====

SFO1 700.0829061 MHz
 NUC1 1H
 P0 15.50 usec
 PL 15.50 usec
 PL1 2500.00 usec
 PL2 2500.00 usec
 PL3 2500.00 usec
 PL4 2500.00 usec
 PL5 2500.00 usec
 PL6 1000.00 usec

==== GRADIENT CHANNEL =====

GP1 10.00 %
 GP2 10.00 %
 GP3 10.00 %
 GP4 10.00 %
 GP5 10.00 %
 GP6 10.00 %

F1 - Acquisition Parameters

TD 128
 SFO1 700.0829 MHz
 FIDRES 44.899426 Hz
 SW 8.209 ppm
 FWHM 0.6
 FMODE QF

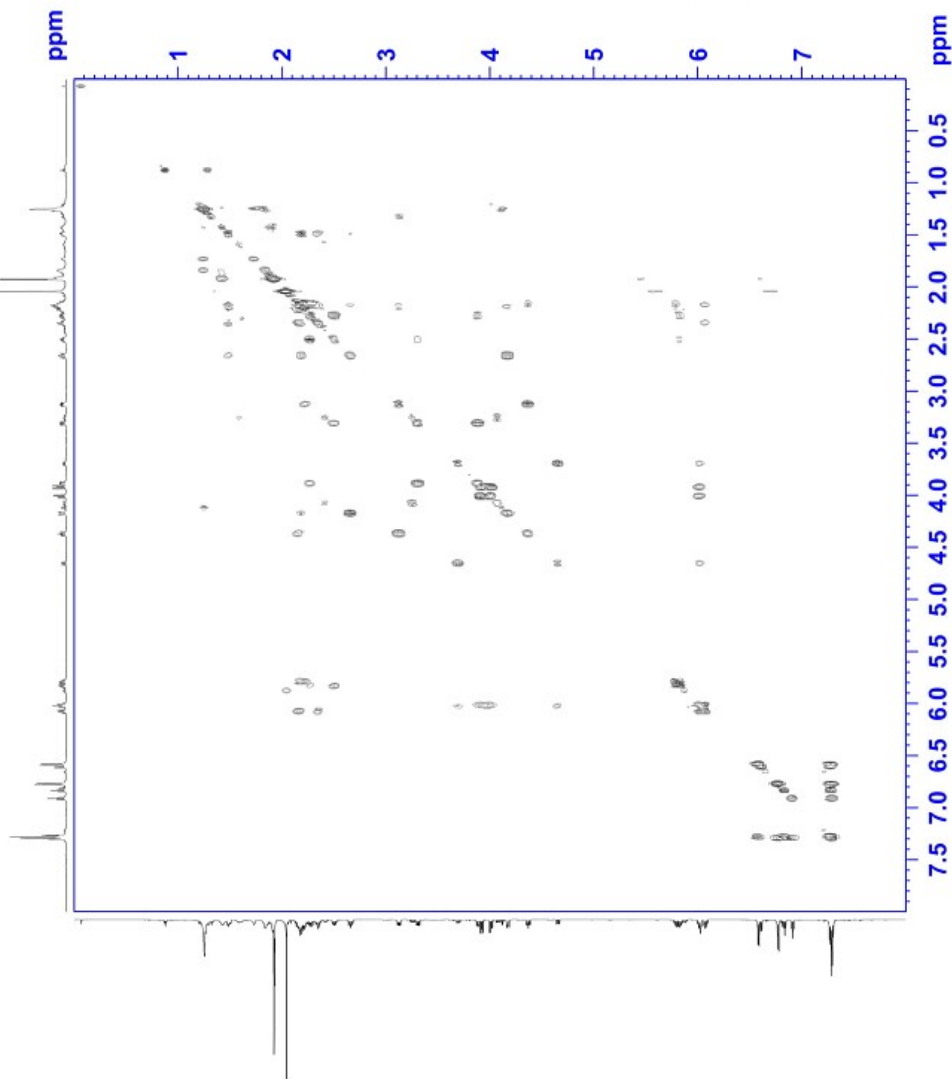
F2 - Processing Parameters

SI 1024
 SF 700.0800288 MHz
 SSB 0
 LB 0 Hz
 GB 0
 PC 1.40

F1 - Processing Parameters

SI 1024
 SF 700.0800288 MHz
 SSB 0
 LB 0 Hz
 GB 0

COSYGPSW CDC13 {C:\Spectra\data\RasmusZ\nmr} RasmusZ 46



39. 5a, 5b, 5c ¹H-¹H TOCSY

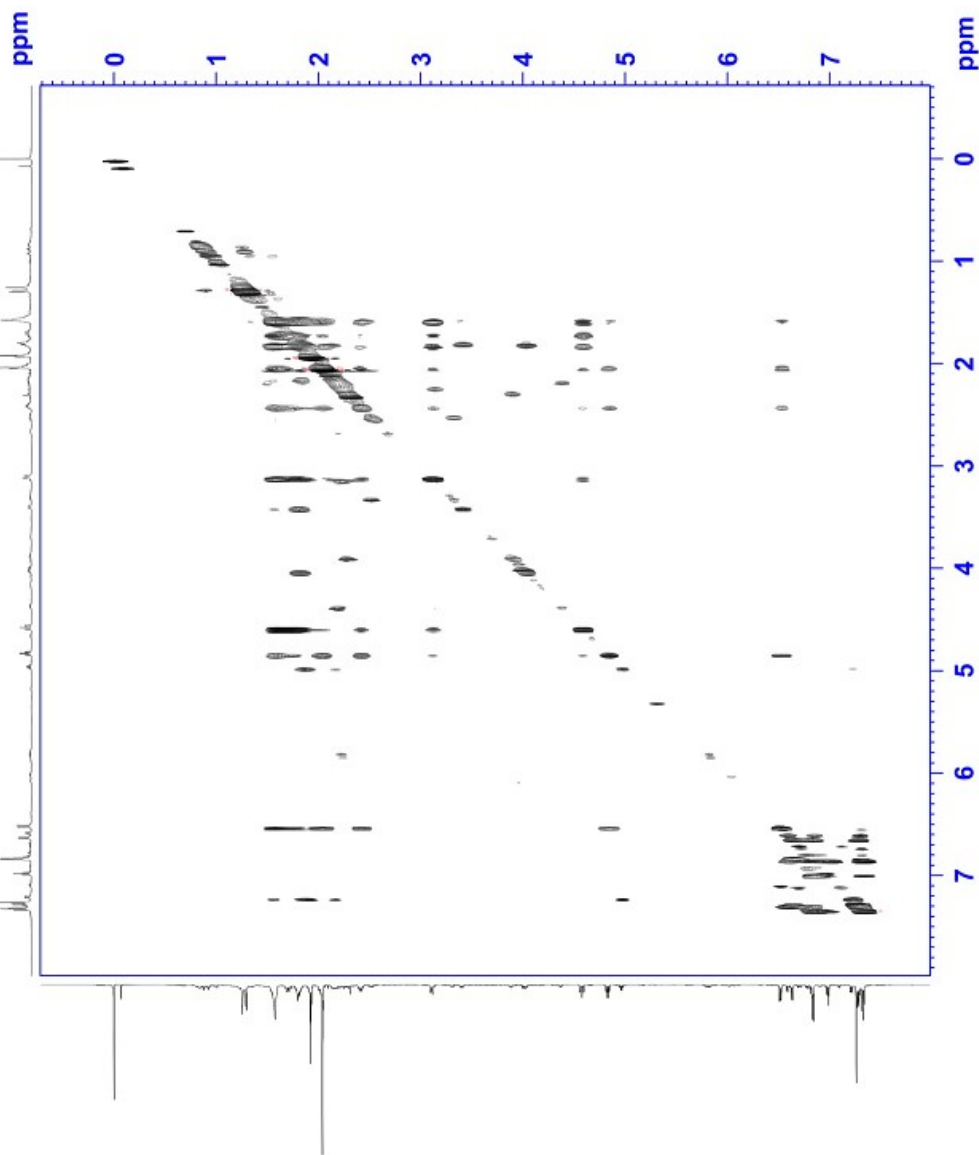


Current Data Parameters
 NAME R2-BR20 f6-8-220520
 EXPRNO 12
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20200526
 Time_ 15:40
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm F4BBO BB-
 PULPROG mlevph
 TD 2048
 SOLVENT CDCl3
 NS 32
 DS 16
 SWH 6087.662 Hz
 FIDRES 2.972491 Hz
 AQ 0.1682091 sec
 RG 645
 DW 82.133 usec
 DE 15.61 usec
 TE 298.1 K
 DO 0.00006823 sec
 D1 1.50000000 sec
 D9 0.08000000 sec
 D12 0.00020000 sec
 INO 0.00016420 sec
 L1 42

----- CHANNEL f1 -----
 SFO1 700.0825553 MHz
 NUCL1 1H
 P1 15.50 usec
 F2 27.34 usec
 B6 56.00 usec
 P17 252.00 usec
 PL1 26.00000000 sec
 PL10 8.72319984 W
 F1 - Acquisition parameters
 TD 64
 SFO1 700.0826 MHz
 FIDRES 95.158340 Hz
 SW 8.699 ppm
 PRMODE States-TFPI
 F2 - Processing parameters
 SI 4096
 SF 700.0800130 MHz
 WDW QSI
 LB 0 Hz
 GB 0
 PC 1.00
 F1 - Processing parameters
 SI 512
 MC2 States-TFPI
 SF 700.0800130 MHz
 WDW QSI
 SSB 2
 LB 0 Hz
 GB 0

BBO_1H_TOCSY_mlevph CDCl3 {C:\Spectra\data\RasmusZ\nmr} RasmusZ 45



40. 5a, 5b, 5c ¹H-¹H NOESY



Current Data Parameters
 NAME R2-BK20 f16-8-220520
 EXPNO 3
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

Date_ 20200529
 Time_ 5:30
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG noesypphpgp
 ZGPGM zgpg30
 SOLVENT CDCl3
 NS 16
 DS 16
 SWH 6087.662 Hz
 FIDRES 2.972491 Hz
 AQ 0.1682091 sec
 RG 327.56
 DW 82.133 usec
 DE 19.073 usec
 TE 298.2 K
 D0 0.00006236 sec
 D1 2.00000000 sec
 D8 0.30000001 sec
 D11 0.03000000 sec
 D12 0.00020000 sec
 D16 0.00020000 sec
 INO 0.00016420 sec

==== CHANNEL f1 =====

SFO1 700.082553 MHz
 NUC1 1H
 P1 15.50 usec
 P2 31.00 usec
 PL1 2500.00 usec
 PL2 800.00 usec
 PLM1 6.7219984 W
 PLM2 6.7219984 W

==== GRADIENT CHANNEL =====

GPRAM[1] SMSQ10.100
 GPC1 40.00 %
 P16 1000.00 usec

F1 - Acquisition Parameters

WD 512
 SFO1 700.08256 MHz
 FIDRES 11.894793 Hz
 SW 8.659 PPM
 FMODE States-TFPI

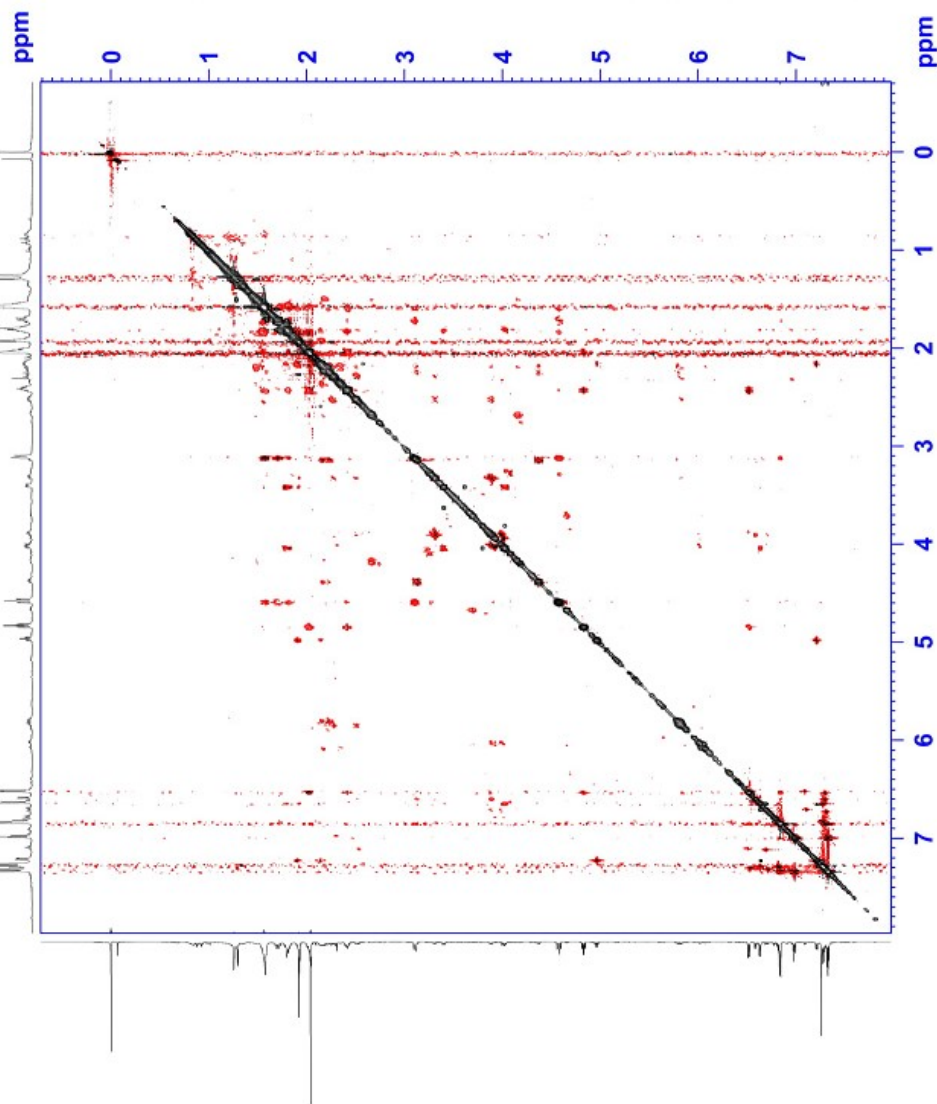
F2 - Processing parameters

SI 0
 SF 700.0800198 MHz
 WDW COSINE
 SSB 2
 LB 0 Hz
 GB 0
 PC 1.00

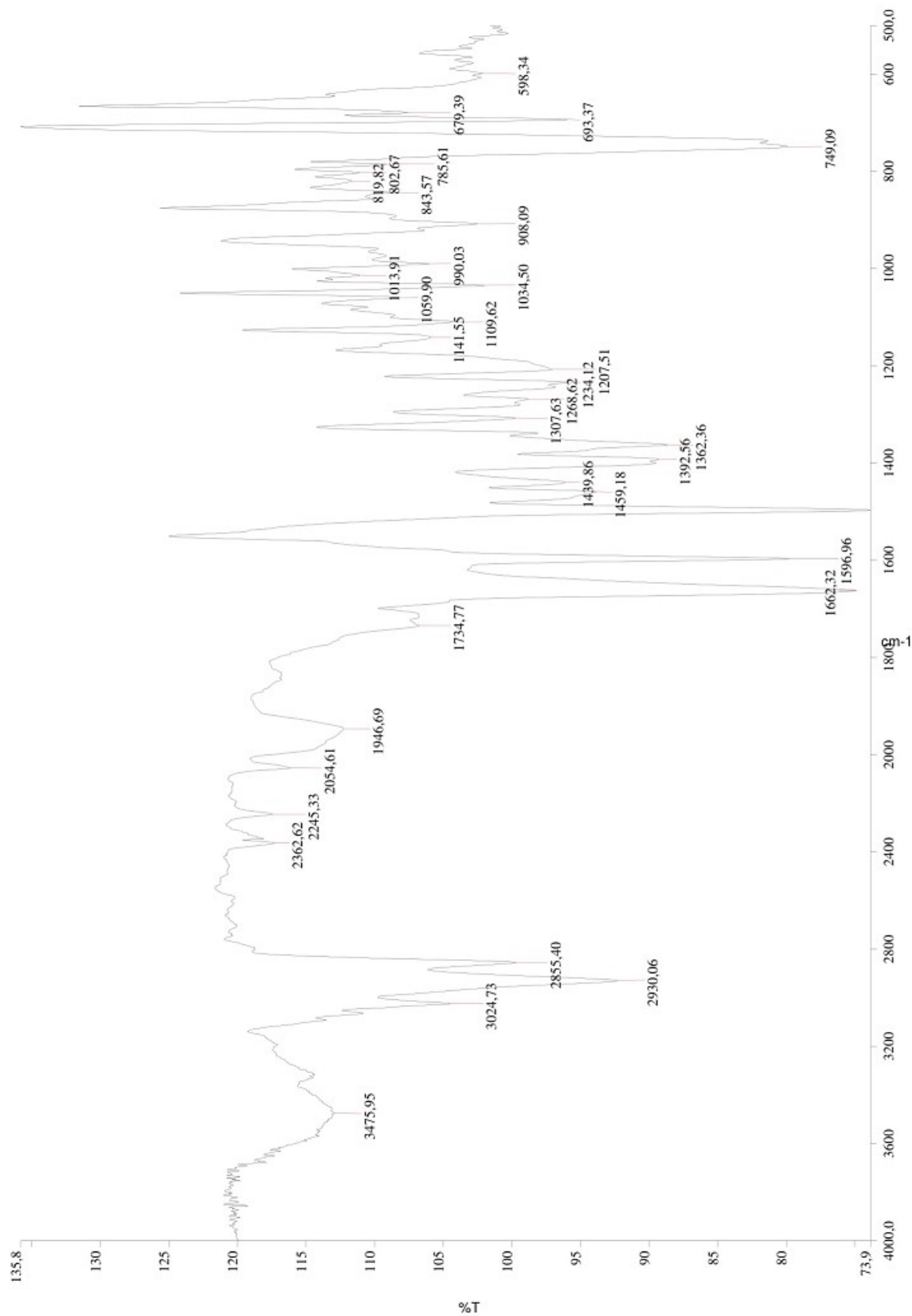
F1 - Processing parameters

SI 0
 SF 700.0800198 MHz
 WDW COSINE
 SSB 2
 LB 0 Hz
 GB 0

BBO_1H_NOESY_noesypphpgp CDCl3 {C:\Spectra\data\RasmusZ\nmr} RasmusZ 45



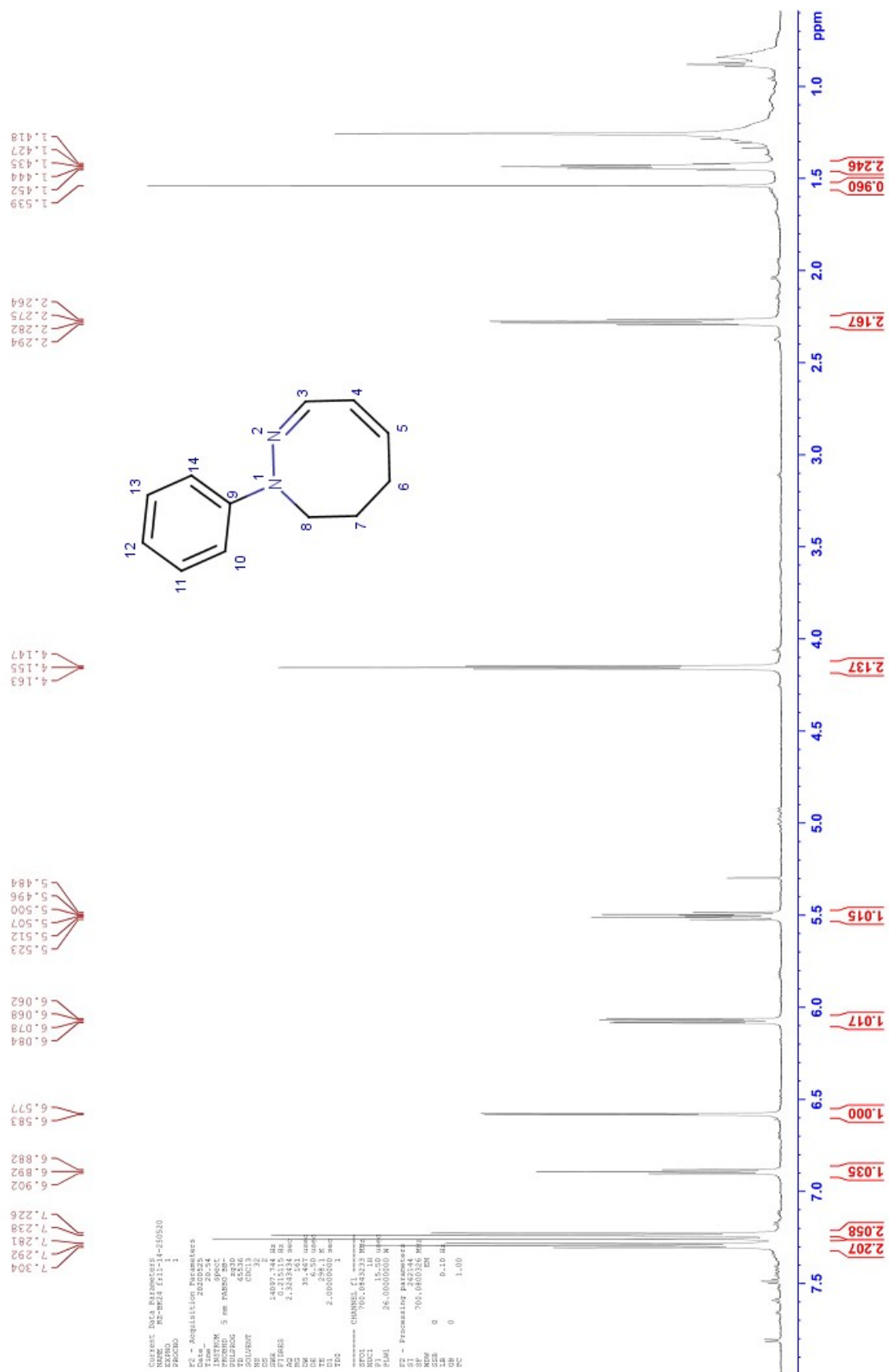
41. 5a, 5b, 5c FTIR



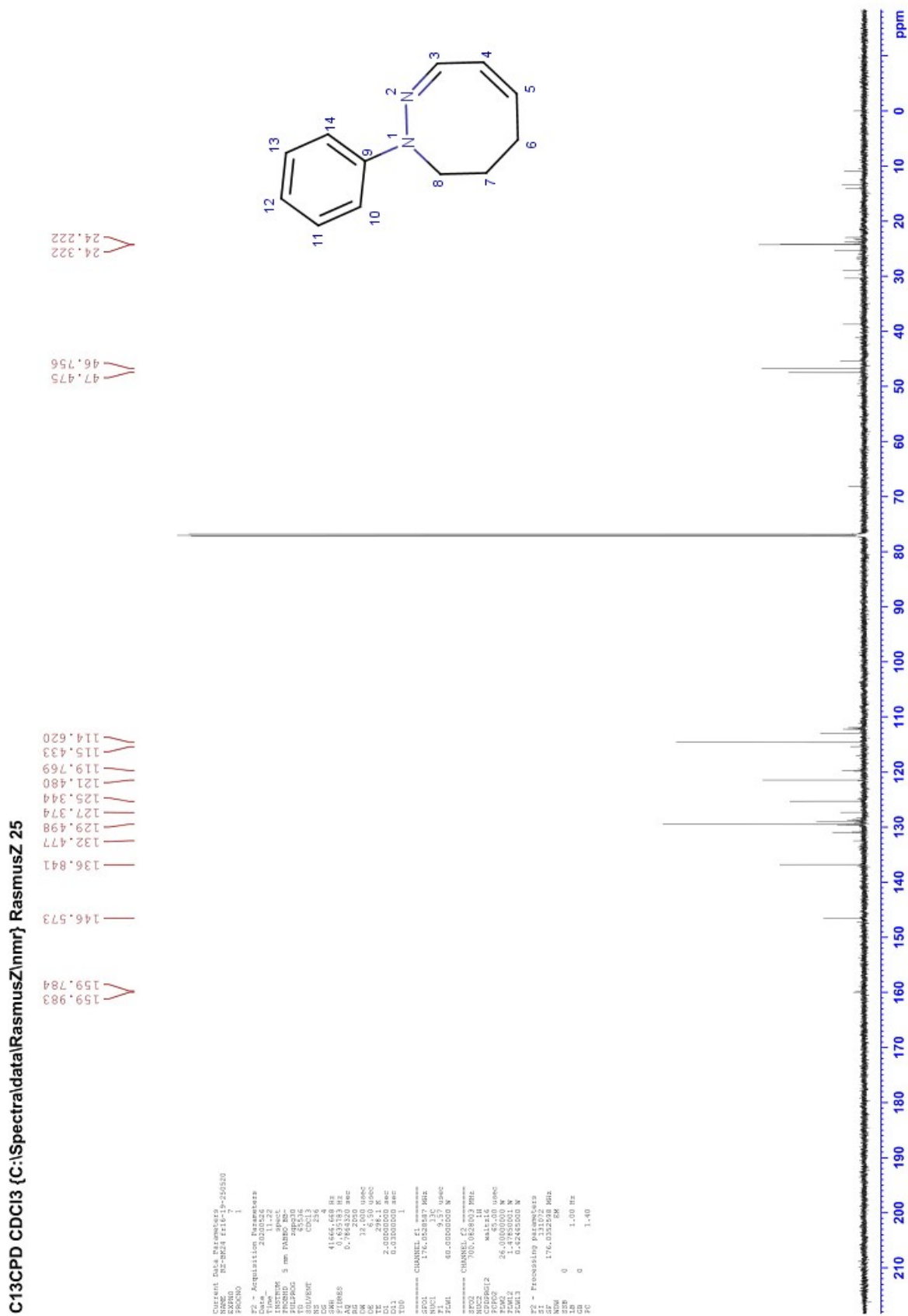
c:\documents and settings\user1\desktop\rasmus\rbk20-fr9-13.sp

42. 1-fenüül-1,6,7,8-tetrahydro-1,2-diasotsiin ¹H

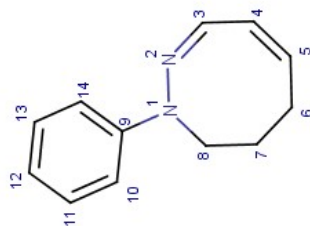
PROTON CDCI3 {C:\Spectra\data\RasmusZinnmr} RasmusZ 24



43. 1-fenül-1,6,7,8-tetrahydro-1,2-diasotsiin ¹³C



44. 1-fenüül-1,6,7,8-tetrahydro-1,2-diasotsiin ¹⁹F



F19 CDCl3 {C:\Spectra\data\RasmusZ\nmr} RasmusZ 24

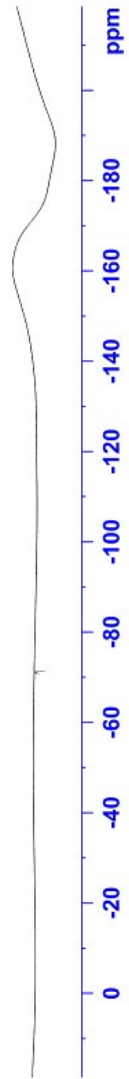
```

Current Data Parameters
NAME      RZ-BK24 f11-14-250520
EXPNO     14
PROCNO    1

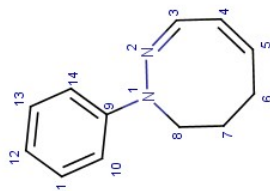
F2 - Acquisition Parameters
Date_     20200528
Time      0.54
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm PABBO BB-
PULPROG   zgpg30
TD         131072
SOLVENT   CDCl3
NS         64
DS         4
SWH        156250.000 Hz
FIDRES     1.18293 Hz
AQ          0.413254 sec
RG          256
DM          3.200 usec
DE          6.50 usec
TE          298.2 K
D1          1.00000000 sec
TD0         1

===== CHANNEL f1 =====
SF01      638.6674789 MHz
NUC1       19F
P1         15.00 usec
PLW1      20.00000000 W

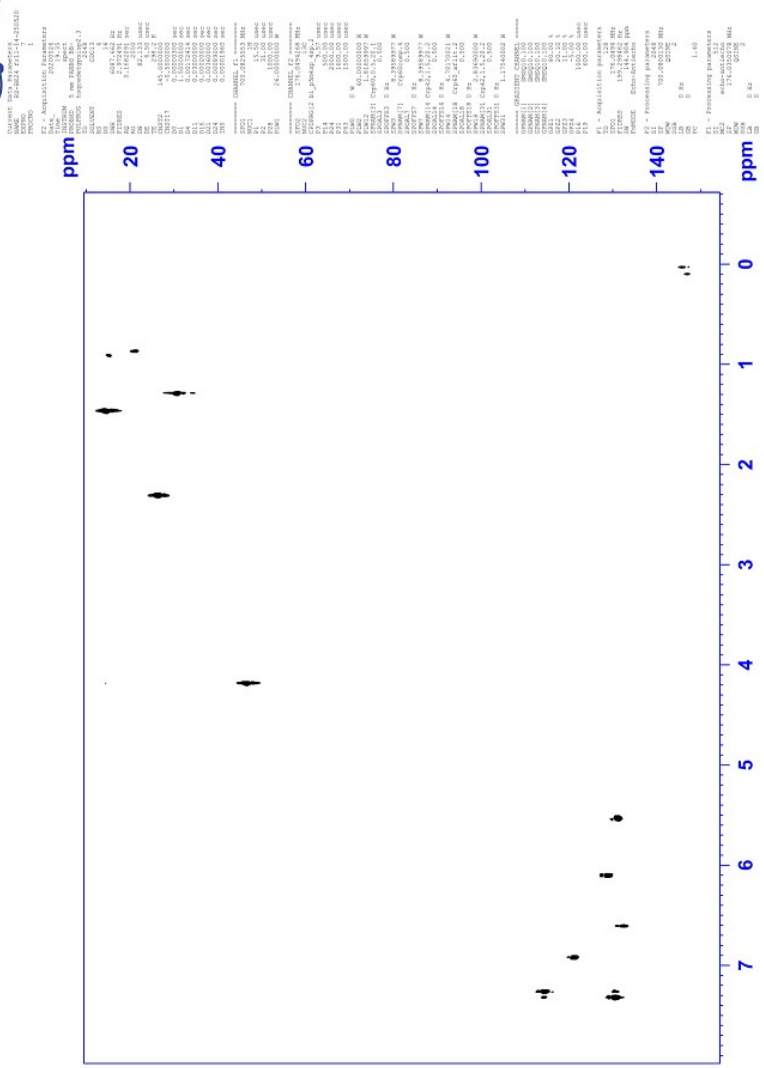
F2 - Processing parameters
SI         65536
SF         658.7333520 MHz
WDW        EM
SSB         0
LB          0.30 Hz
GB          0
EC          1.00
    
```



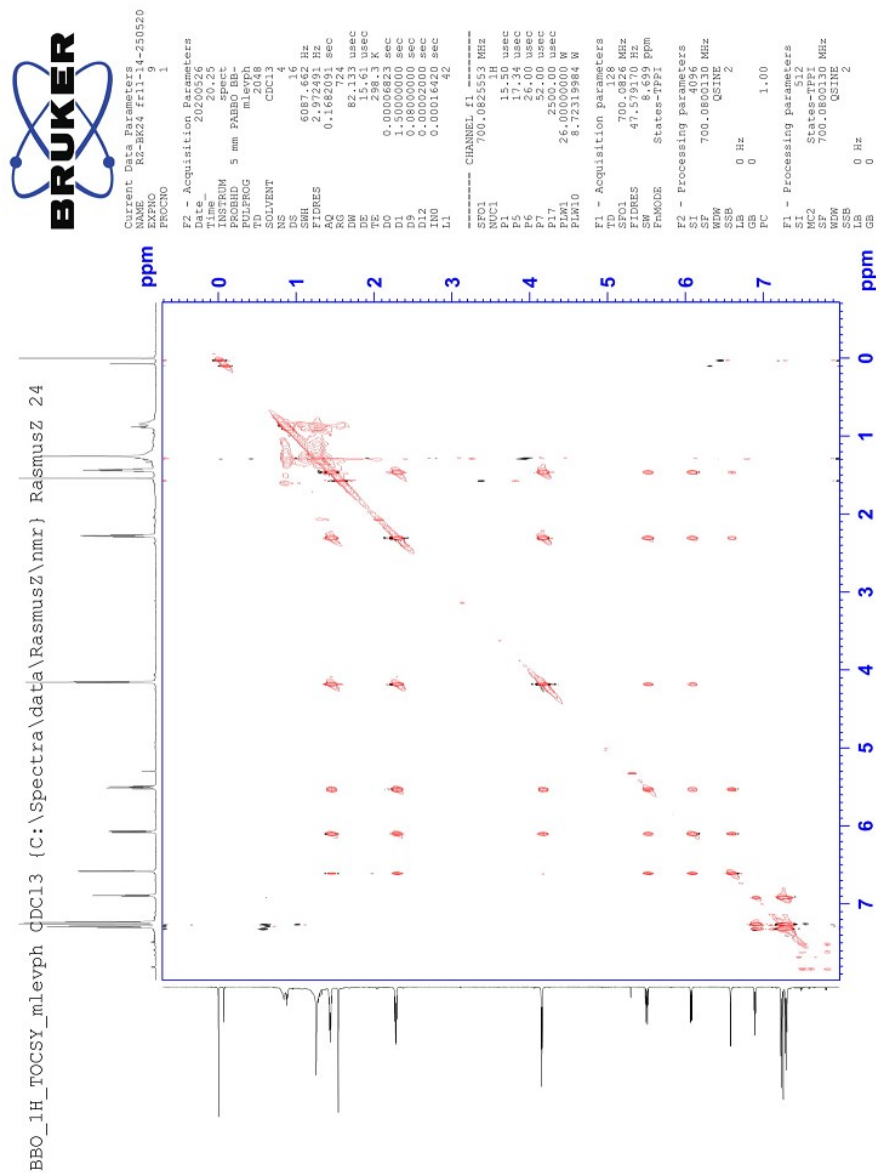
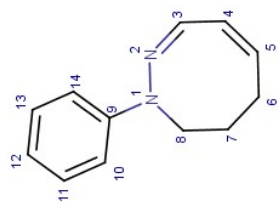
45. 1-fenüül-1,6,7,8-tetrahydro-1,2-diasotsiin ¹H-¹³C HSQC



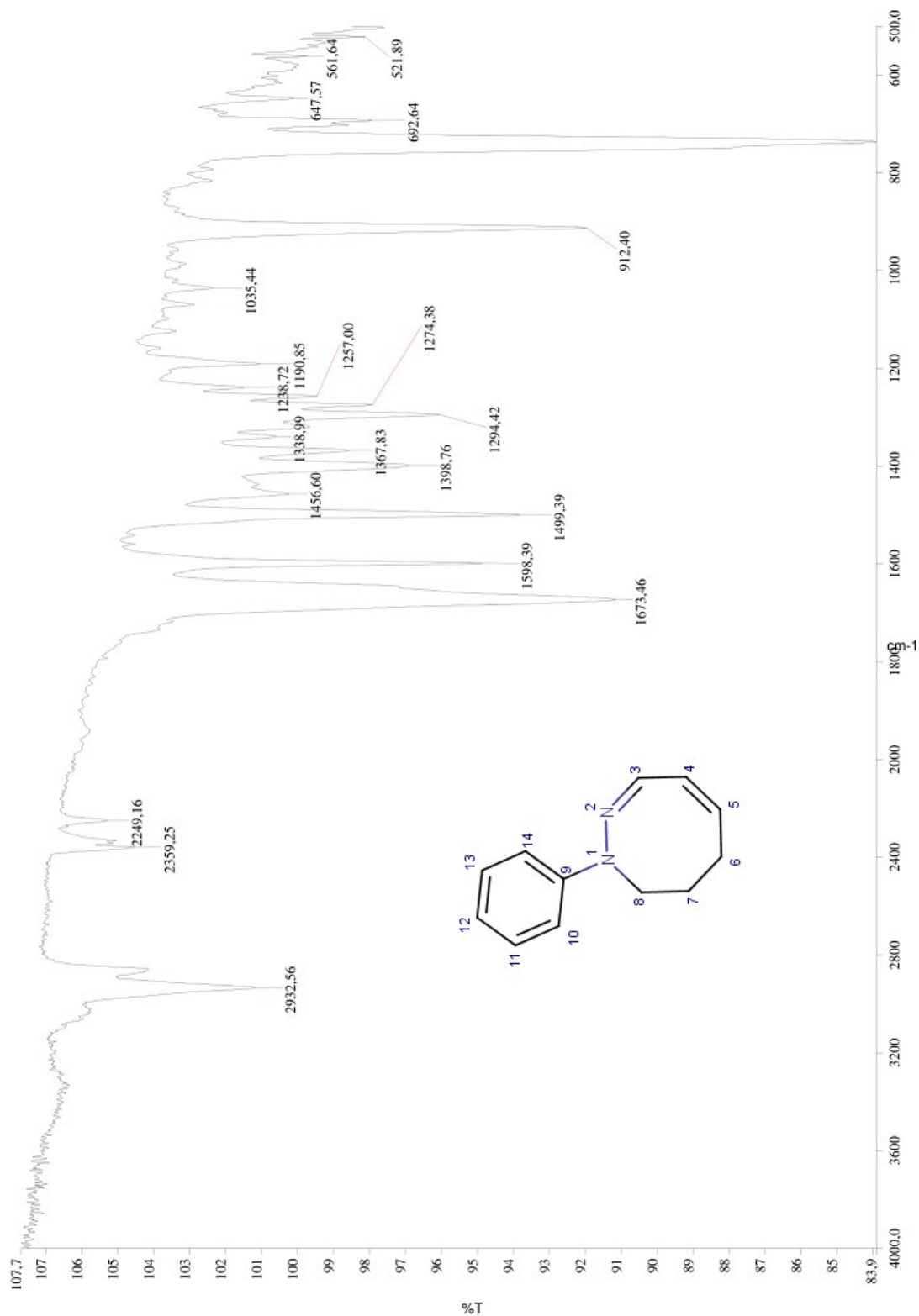
BBO_1H-13C_HSQC_hsqcedetgpsisp2.3 CDCl3 {C:\Spectra\data\RasmusZ\nmr} RasmusZ 2



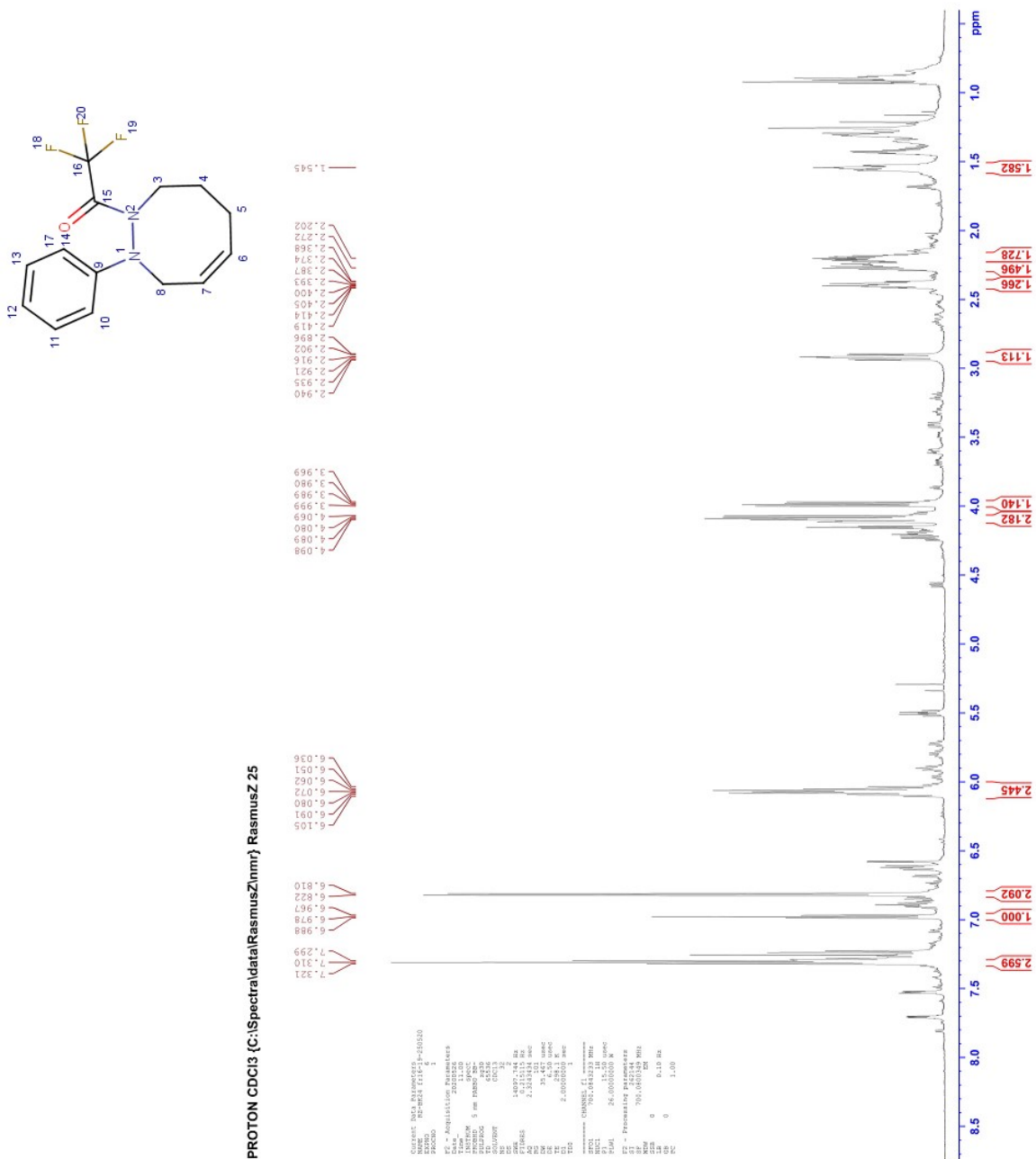
47. 1-fenül-1,6,7,8-tetrahydro-1,2-diasotsiin ¹H-¹H TOCSY



48. 1-fenüül-1,6,7,8-tetrahydro-1,2-diasotsiin FTIR



49. 2-fenüül-1-trifluoroatsetüül-3,6,7,8-tetrahydro-1,2-diasotsiin ¹H



51. 2-fenüül-1-trifluoroatsetüül-3,6,7,8-tetrahydro-1,2-diasotsiin ¹⁹F



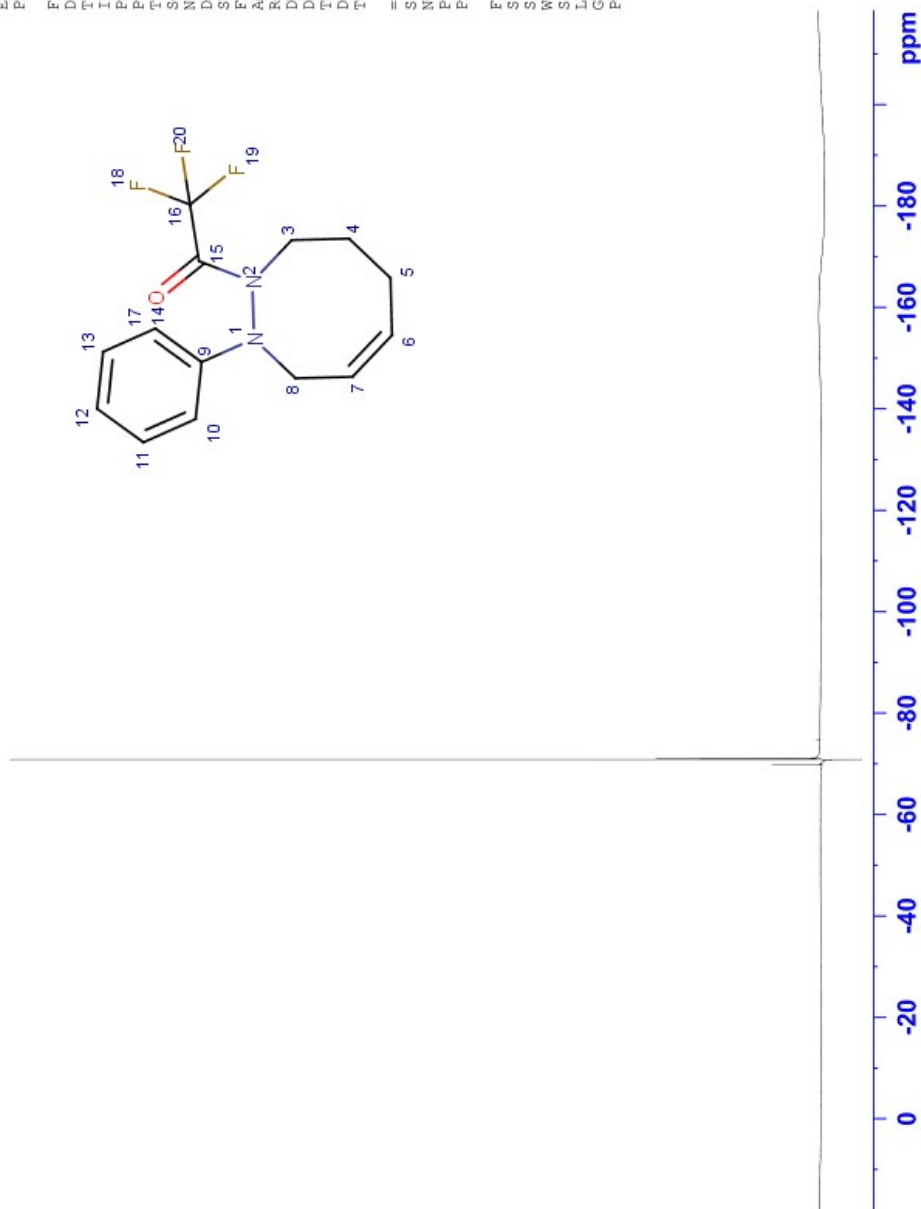
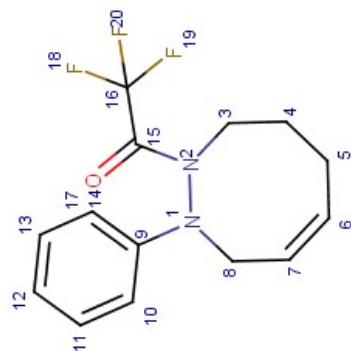
Current Data Parameters
 NAME RZ-BK24 Fr16-19-250520
 EXPNO 3
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20200525
 Time_ 21.35
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm PABBO RB-
 PULPROG zgpg30
 TD 131072
 SOLVENT CDCl3
 NS 16
 DS 4
 SWH 156250.000 Hz
 FIDRES 1.192093 Hz
 AQ 0.4194304 sec
 RG 25.4
 DW 3.200 usec
 DE 6.50 usec
 TE 298.2 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1

==== CHANNEL f1 =====
 SF01 658.6674789 MHz
 NUCL ¹⁹F
 F1 15.00 usec
 PLW1 20.00000000 W

F2 - Processing Parameters
 SI 65536
 SF 658.7333520 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

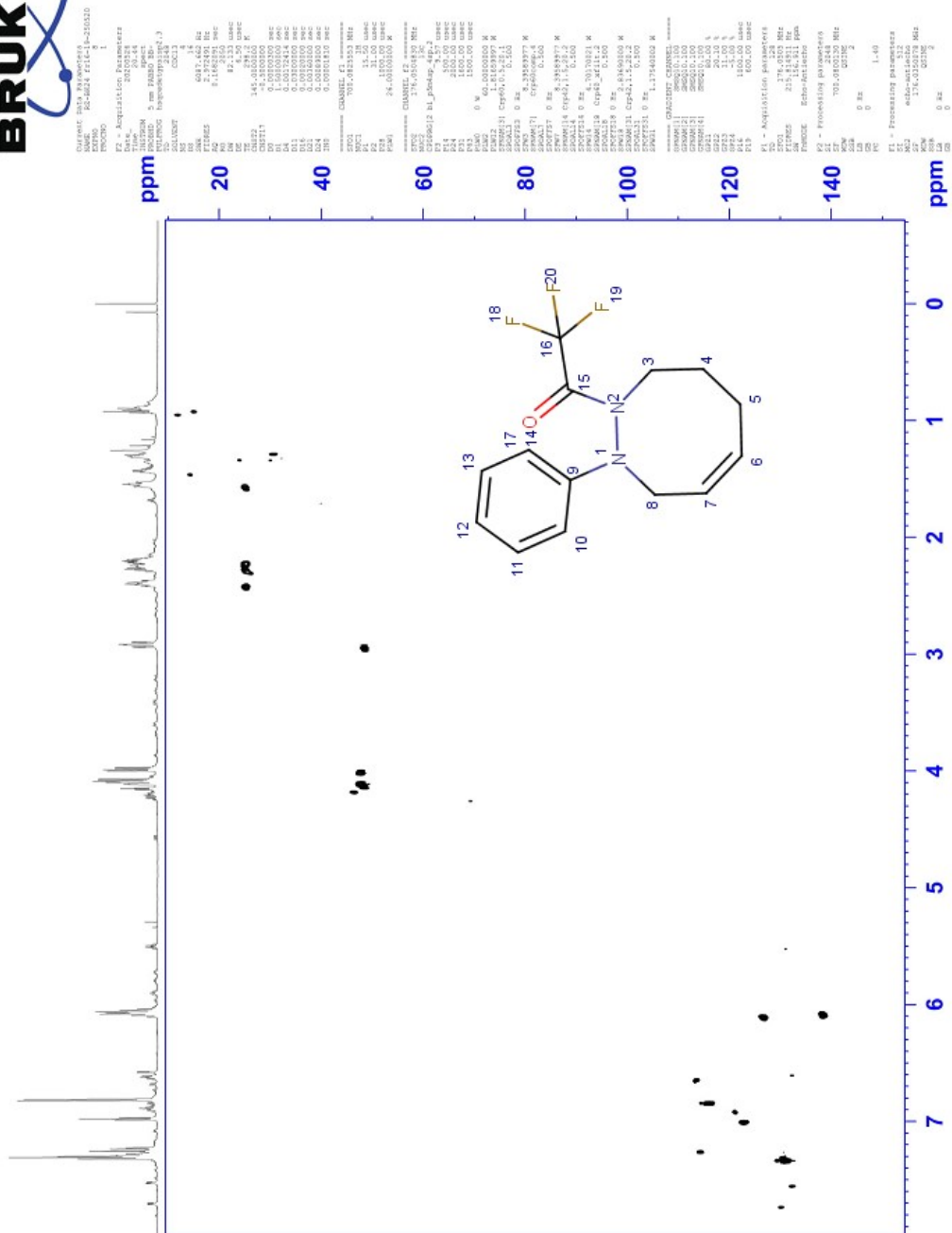
F19 CDCl3 {C:\spectra\data\RasmusZ\nmr} RasmusZ 25



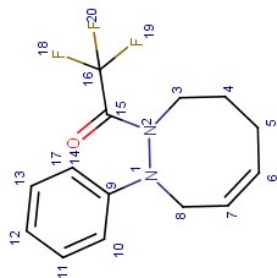
52. 2-fenüül-1-trifluoroatsetüül-3,6,7,8-tetrahydro-1,2-diasotsiin ¹H-¹³C HSQC



BBO_1H-13C_HSQC_hsqcedetgpsisp2.3 CDCl3 {C:\Spectra\data\RasmusZ\nmr} RasmusZ 2



53. 2-fenüül-1-trifluoroatsetüül-3,6,7,8-tetrahydro-1,2-diasotsiin ¹H-¹H COSY



```

Current Data Parameters
NAME          R2-BK24  Ir15-19-230520
EXPNO        11
PROCNO       1
F2 - Acquisition Parameters
Time         20031405
INSTRUM      spect
PROBHD       5 mm BBO
PULPROG      zgpg30
TD           2048
SOLVENT      CDCl3
DS           8
SWH          6087.662 Hz
AQ          0.1682091 sec
RG          62.243
AQ          6.170 usec
TE           298.1 K
DD           0.0000350 sec
DE           0.0000000 sec
D11          0.03300000 sec
D12          0.0002000 sec
D13          0.0002000 sec
D14          0.0002000 sec
D15          0.0002000 sec
D16          0.0002000 sec
INQ         0.00016420 sec

===== CHANNEL f1 =====
SF01         700.062513 MHz
NUC1         15-N
P1           15.50 usec
PL1          -1.50 dB
PL12         2500.00 usec
PL13         8.72319984 W
PL14         8.72319984 W

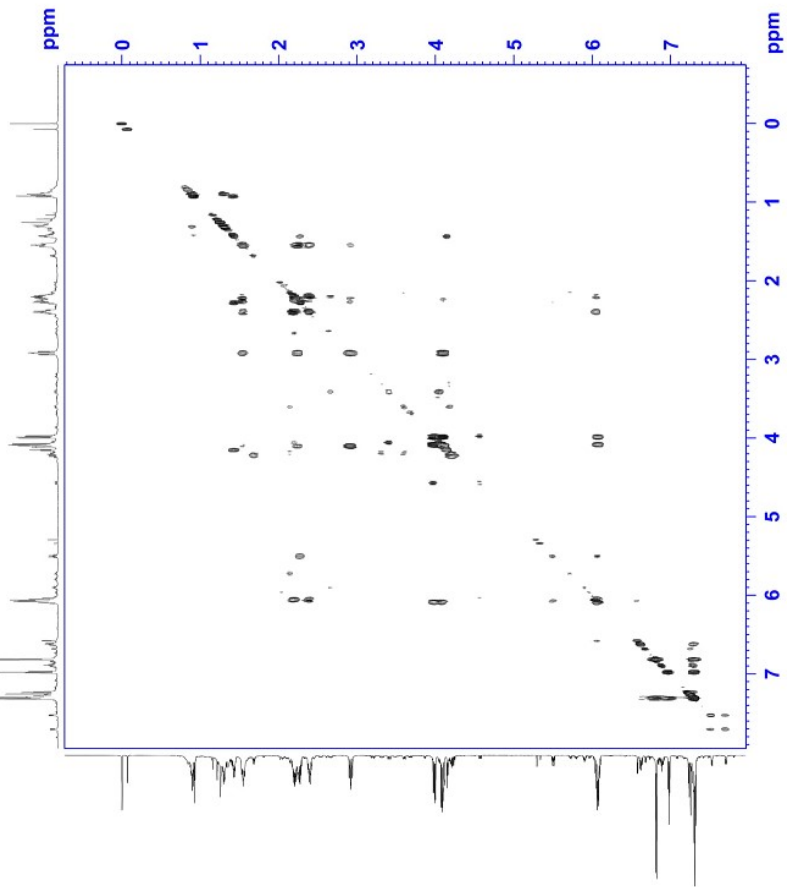
===== CHANNEL =====
CPDPRG1      sgcpdprg1
PCPD1        10.00 %
P16          1000.00 usec

F1 - Acquisition Parameters
TD          700.128
SFO1        700.062513 MHz
SF02        47.979770 MHz
SWH         8.699 ppm
FHM02       OF
FHM01       OF

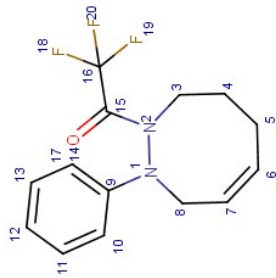
F2 - Processing parameters
SI          700.062048 MHz
WDW         0 Hz
SSB         0 Hz
GB          0
PC          1.40

F1 - Processing parameters
SI          700.062048 MHz
WDW         0 Hz
SSB         0 Hz
GB          0
PC          1.40
  
```

BBO_1H-COSY_cosyppppqf CDCl3 {C:\Spectra\data\RasmusZ\nmr} RasmusZ 25



54. 2-fenüül-1-trifluoroatsetüül-3,6,7,8-tetrahydro-1,2-diasotsiin ¹H-¹H TOCSY



BBO_1H_TOCSY_mlevph_CDCI3 (C:\spectra\data\RasmusZ\nmr} RasmusZ_25

Current Data Parameters
 Name RUMZ4 Ir16-9-20020
 EXPNO 10
 PROCNO 1

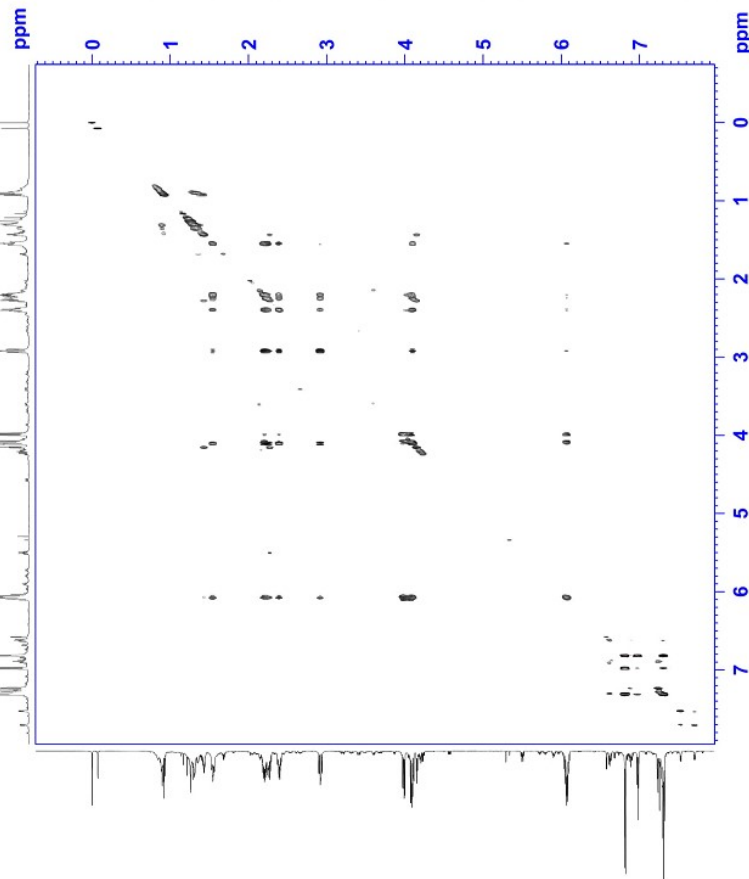
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20020526
 Time 21.34
 INSTRUM spect
 PULPROG zgpg30
 TD 2048
 SOLVENT CDCl3
 DS 16
 SHH 6087.662 Hz
 FIDRES 7.72591 Hz
 RG 0.186211 sec
 RW 1.61
 DW 82.123 usec
 DE 78.6 usec
 TE 300.2 K
 D0 0.0005823 sec
 D1 1.5000000 sec
 D2 0.0000000 sec
 D3 0.0000000 sec
 INO 0.00016420 sec
 L1 42

CHANNEL f1
 SF01 700.082553 MHz
 NUC1 1H
 P1 17.34 usec
 PL1 0.0000000 W
 P2 25.00 usec
 PL2 0.0000000 W
 PLW1 26.0000000 W
 PLW0 8.7231984 W

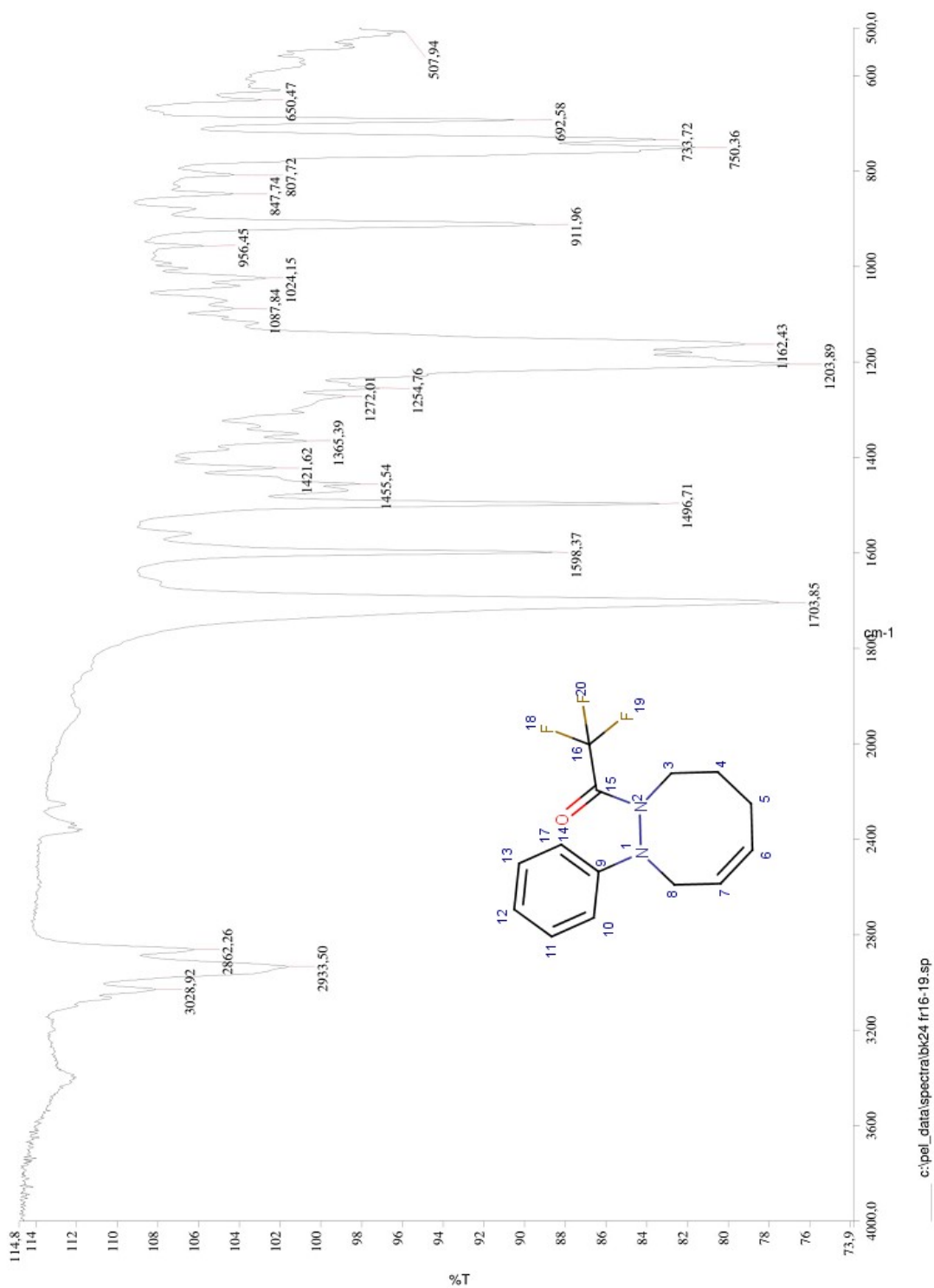
F1 - Acquisition Parameters
 TD 128
 SF01 700.0826 MHz
 FIDRES 47.57170 Hz
 SFO2 700.0826 MHz
 PPM0 0.0000000 ppm

F2 - Processing parameters
 SI 512
 SF 700.080328 MHz
 WDW QSI
 SSB 0 Hz
 GB 0
 PC 1.00

F1 - Processing parameters
 SI 512
 MC2 States-TFPI
 NP 700.080328 MHz
 WDW QSI
 SSB 0 Hz
 LB 0 Hz
 GB 0



55. 2-fenüül-1-trifluoroatsetüül-3,6,7,8-tetrahydro-1,2-diasotsiin FTIR



LIHTLITSENTS

Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, Rasmus Zalite,

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) minu loodud teose „*N*-asendatud *N*'-fenüül-3,4,5,8-tetrahydro-1,2-diasotsiini kaksiksideme ruteenium-katalüüsitud isomerisatsioon“, mille juhendajad on Mihkel Ilisson ja Uno Mäeorg, reprodutseerimiseks eesmärgiga seda säilitada, sealhulgas lisada digitaalarhiivi DSpace kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.
2. annan Tartu Ülikoolile loa teha punktis 1 nimetatud teos üldsusele kättesaadavaks Tartu Ülikooli veebikeskkonna, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace kaudu Creative Commons'i litsentsiga CC BY NC ND 3.0, mis lubab autorile viidates teost reprodutseerida, levitada ja üldsusele suunata ning keelab luua tuletatud teost ja kasutada teost ärieesmärgil, alates 01.01.2022 kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.
3. olen teadlik, et punktides 1 ja 2 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.
4. kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei riku ma teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse õigusaktidest tulenevaid õigusi.

Rasmus Zalite 30.05.2020