

TARTU ÜLIKOOL
LOODUS- JA TÄPPISTEADUSTE VALDKOND
Keemia Instituut

Kristjan Tomson
EENHÜDRASIINSETE HETEROTSÜKLITE SÜNTEES

Magistritöö (30 EAP)

Juhendajad: Dots. Uno Mäeorg, PhD
Mihkel Ilisson, MSc

Tartu 2016

LÜHENDID

AcOH – äädikhape

Boc – *tert*-butüüloksükarbonüül

n-BuLi – butüüllitium

Bu₄NI – tetra-*n*-butüülammooniumjodiid

Cbz – bensüüloksükarbonüül

Cu(OAc)₂ – vask(II)atsetaat

DCM – diklorometaan

DMF – *N,N*-dimetüülformamiid

Dppp – 1,3-bis(difenüülfosfiin)propaan

Eq – ekvivalent

Et – etüül

EtOH – etanool

EWG – elektronakseptorne rühm (*electron withdrawing group*)

Grubbs I – Grubbs'i esimese põlvkonna katalüsaator ehk bensülideen-bis(tritsükloheksüülfosfiin)-diklororuteenium

Grubbs II – Grubbs'i teise põlvkonna katalüsaator ehk (1,3-bis(2,4,6-trimetüülfenüül)-2-imidasolidinülideen)dikloro(fenüülmetüleen)(tritsükloheksüülfosfiin)ruteenium

Hoveyda-Grubbs II – Hoveyda-Grubbs'i teise põlvkonna katalüsaator (1,3-Bis-(2,4,6-trimetüülfenüül)-2-imidasolidinülideen)dikloro(*o*-isopropoksüfenüülmetüleen)ruteenium

HRMS – kõrglahutusmassispektromeetria

[Ir(COD)Cl]₂ – bis(1,5-tsüklooktadieen)diiriidium(I)dikloriid

KHMDS – kaaliumbis(trimetüülsilüül)amiid

Kt – keemistemperatuur

Lag- laguneb

Lp- leekpunkt

Me – metüül

Mes - mesitüül

MeOH – metanool

MS - molekulaarsõelad

OTMS – trimetüülsilüüleeter

PCy₃ – tritsükloheksüülfosfiin

Ph – fenüül

PhOH– fenool

PMHS – polümetüülhüdrosüsilaan

i-PrOH – isopropüülalkohol

PTC – faasiülekandekatalüüs

TBAHS – tetrabutüülamooniumvesiniksulfaat

TEA – trietüülamiin

TFA – trifluoroäädikhape

THF – tetrahüdrofuraan

TLC – planaarkromatograafia (*Thin Layer Chromatography*)

TMR – tuumamagnetresonantsspektroskoopia

o-Tol- orto-tolüül

Ts - tosüül

SISUKORD

1.	SISSEJUHATUS	6
2.	KIRJANDUSE ÜLEVAADE	8
2.1	Ühe-poti alküülimine	8
2.2	Hüdrasiinide tsüklikekke metatees	9
2.3	Amiidide vinüülimine	11
2.3.1	Vask-katalüüs	11
2.3.2	Pallaadium-katalüüs	14
2.4	Amiidide isomeriseerimine	15
2.4.1	Nikkel-, pallaadium- ja iriidium-katalüüs	15
2.4.2	Ruteenium-katalüüs	17
2.4.3	Ruteenium-katalüüsil toimuva isomeriseerimise oletatav mehhanism	22
3.	EKSPERIMENTAALNE OSA	24
3.1	Aparatuur ja töövahendid	24
3.2	Kasutatud reagentide ja lahustite puhastamine	25
3.3	Sünteeside üldskeemid:	26
3.3.1	<i>tert</i> -butüül-(1,3-dimetüleenisoiindoliin-2-üül)karbamaadi otsene vinüülimine ja 1,3-dimetüleen- <i>N</i> -vinüüliisoiindoliin-2-amiini süntees	26
3.3.2	<i>tert</i> -butüül-2-fenüülhüdrasiin-1-karboksülaadi süntees	26
3.3.3	1,3-dimesitüül-2-(perfluorofenüül)imidasolidiini süntees	27
3.3.4	Grubbs'i II põlvkonna katalüsaatori süntees	27
3.3.5	<i>tert</i> -butüül-2-fenüül-3,4-dihüdropüridasiin-1(2 <i>H</i>)-karboksülaadi (5d) ja <i>tert</i> -butüül-2-fenüül-5,6-dihüdropüridasiin-1(2 <i>H</i>)-karboksülaadi (5f) süntees	28
3.3.6	<i>tert</i> -butüül-2-fenüül-2,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -1,2-diazeepiin-1-karboksülaadi süntees	28
3.3.7	<i>tert</i> -butüül-2-fenüül-3,4,7,8-tetrahydro-1,2-diasotsiin-1(2 <i>H</i>)-karboksülaadi süntees	29
3.3.8	<i>tert</i> -butüül-2-fenüül-2,3,4,5,6,9-heksahüdro-1 <i>H</i> -1,2-diasoniin-1-karboksülaadi süntees ja <i>tert</i> -butüül-2-fenüül-2,3,4,5,8,9-heksahüdro-1 <i>H</i> -1,2-diasoniin-1-karboksülaadi süntees	29

3.4	Sünteeside eeskirjad	30
3.4.1	Otsene vinüülimine	31
3.4.2	Heterotsükliite isomeriseerimine.....	32
4.	TULEMUSTE ARUTELU	37
4.1	Otsene vinüülimine.....	37
4.2	Heterotsükliite süntees.....	39
4.3	Heterotsükliite isomeriseerimine	41
5.	KOKKUVÕTE	45
	KASUTATUD KIRJANDUS	46

1. SISSEJUHATUS

Hüdrasiini derivaatide süntees on olnud pikka aega väga huvipakkuv valdkond keemikutele, materjaliteadlastele ning inseneridele. Esimene hüdrasiini derivaat, mis sünteesiti 1863. aastal asobenseenist, oli hüdrasobenseen. Antipüriin (Fenasoon) oli esimene palavikualandaja, mida hakati kasutama 1889-1890 aasta gripiepidemia ajal [1-2].

Tänapäeval on hüdrasiini derivaatide kasutusvaldkond väga lai. Neid kasutatakse nii lõhkeaine-, polümeeri-, farmaatsia-, mehaanika- kui ka põllumajandustööstuses. Meie töögrupi jaoks on kõige huvipakkavam hüdrasiinide kasutamine ravimitööstuses. Ravimites kasutatavad hüdrasiini ühendid saab jagada 4 gruppi - alifaatsed ja aromaatsed derivaadid, karboksüülhapete derivaadid, aldehüüdide ja ketoonide derivaadid, tsüklilised hüdrasiini derivaadid [2].

Palju hüdrasiinipõhiseid ravimeid kuulub tsükliliste hüdrasiiniderivaatide gruppi. Selles grupis on ühendid, nagu näiteks pürasoolid – 5-lülilised heterotsüklilised ühendid, tiadiazoolid – väävlit sisaldavad 5-lülilised heterotsüklilised ühendid, triasoolid ja tetrasoolid – 3 või 4 lämmastikku sisaldavad 5-lülilised heterotsüklilised ühendid, püridasiiinid – 6-lülilised heterotsüklilised ühendid, ftalasiinid – ftalouülrühma sisaldavad hüdrasiini ühendid [2-3]. Pürasooli derivaate sisaldavad ravimid on näiteks Zaleplon, Zolpidem ja neid kasutatakse ärevuse, krampide, mäluhäirete ning unehäirete raviks [4-5]. Angiini, glaukoomi ja infarkti raviks kasutatakse tiadiazooli sisaldavaid ravimeid – timolol ja atsetasolamiid (Diamox) [6-7]. Kaugele arenenud seenhaiguste raviks sobivad hästi tugevatoimelised triasoolide derivaadid nagu näiteks flukonasool, vorikonasool [8-9]. Tetrasoolid leiavad kasutust kõrgvererõhu ravimisel, näiteks Losartan [10]. Ravimid, mis sisaldavad püridasiiini derivaate võivad olla nii palavikualandavate ja valuvaigistavate (näit. Emorfasoon) kui ka antidepressiivsete (näiteks minapriin ja pipofesiin) omadustega [11-12]. Ftalasiinidest tuntuim on hüdralasiin (Apresoliin), mida kasutatakse vererõhualandajana [13-14].

Eenamiidid on väga reaktiivsed ühendid ning nendega on võimalik läbi viia radikaalreaktsioone, fotokeemilisi reaktsioone, peritsüklilisi reaktsioone, siirdemetallide

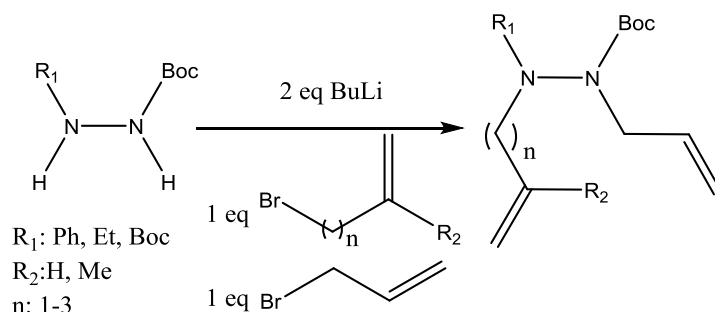
poolt katalüüsitud reaktsioone, elektrofiilseid ja nukleofiilseid reaktsioone ning samuti on võimalik sünteesida heterotsükleid [15]. Tänu oma suurele reaktiivsusele omavad eenamiidid tähtsat rolli ka ravimitööstuses. Eenamiidi derivaate kasutatakse erinevates ravimites nagu näiteks Levoflokatsiin (antibiootikum), Amlodipiin (angiini ja kõrgvererõhu ravim). Eelnevatel põhjustel keskendub ka käesolev töö eenamiidide ja eenhüdrasiinide sünteesi meetoditele [16-17].

Meie töögrupis on varasemalt välja töötatud erinevaid meetodeid hüdrasiini ühendite sünteesiks [18-27]. Vastavate meetodite abil saab sünteesida erinevate asendusrühmade ja suurusega tsüklilisi hüdrasiine. Antud töö eesmärgiks oli välja töötada efektiivne meetod erineva suurusega heterotsükliliste eenhüdrasiinide sünteesiks.

2. KIRJANDUSE ÜLEVAADE

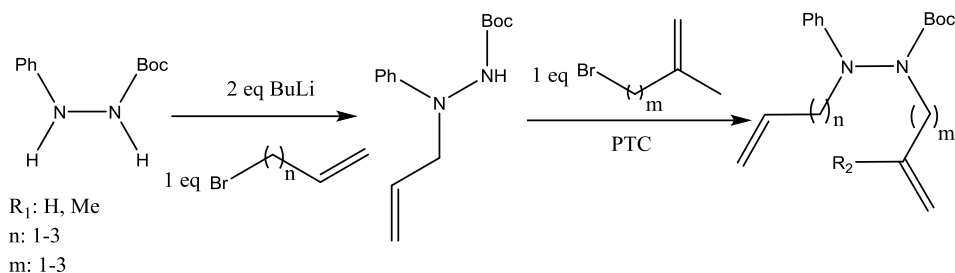
2.1 Ühe-poti alküülimine

Ühe-poti alküülimine tähendab ühendite otsest järjestikku alküülimist, kus ühendisse viiakse sisse kaks erinevat alküülrühma, ilma vaheprodukti puhastamiseta. S. Tšupova jt kirjeldasid enda artiklis efektiivset selektiivset ühe-poti alküülimist, kus erinevaid hüdrasiini dianioone alküüliti järgemööda vastavate bromoalkeenidega (Skeem 1) [26].



Skeem 1. Ühe-poti alküülimine [26]

Lähteainetest (PhNHNHBoc, EtNHNHBoc ja BocNHNHBoc) valmistati dianioonid 2 ekvivalendi BuLi THF lahuses $-78\text{ }^\circ\text{C}$ juures, misjärel lisati alküülijat (allüülbromiid) 2 ekvivalenti. Dianioonidest moodustusid kiirelt monoalküülitud produktid (1 tund). Dialküülitud produktide teke oli aeglane (1-3 päeva) isegi $40\text{ }^\circ\text{C}$ juures. Meetod ei sobinud pikema ahelaga asendusrühma sisseviimiseks [26]. Seetõttu tuli välja töötada teistsugune meetod. Teisel meetodil viidi dialküülimine läbi kahes etapis – esimeses etapis teostati 1 ekvivalendi alküülimisagendiga PhNHNHBoc dianiooni monoalküülimine ning teises etapis viidi alküülimine läbi PTC tingimustes (K_2CO_3 , NaOH, TBAHS, toluen) toatemperatuuril (Skeem 2) [26].



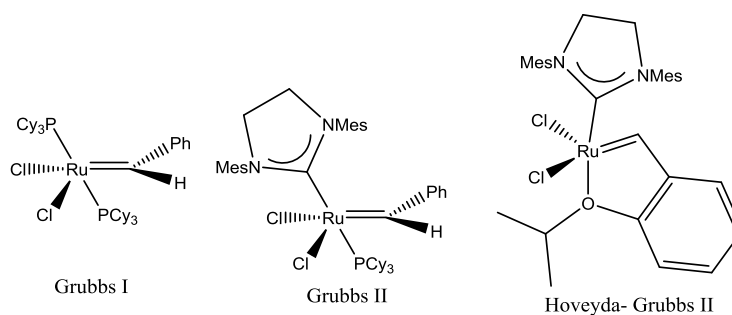
Skeem 2. Dialküülimine kahes erinevas etapis [26]

Üldiselt kasutati PTC korral ühte ekvivalenti alküülimisagenti ja reaktsioon lõppes pärast ühte päeva. Mõnel juhul tuli kasutada 2 ekvivalenti alküülimisagenti (nt 4-bromobuteen) ning seejuures kulges reaktsioon kauem. Reaktsioonid viidi läbi järjestikku ja hea selektiivsuse tõttu otsustati, et vahepealset puhastamist ei olnud vaja. Teise etapi lõpus ekstraheeriti segu dietüüleetriga ning saagised olid head või väga head 65-93% [26].

2.2 Hüdrasiinide tsüklitekke metatees

Väikeste tsükliliste hüdrasiinide süntees on lihtne, aga raskemaks läheb siis, kui tsüklid on suuremad. Siis ei saa enam hästi kasutada Diels-Alderi ega Mitsunobu reaktsioone. Näiteks keskmise suurusega tsüklite (7-10 lüli) sünteesimeetodid on limiteeritud, aga samas on nõudlus nende järele üpris suur. Rohkem hakkab toimuma soovimatuid intra- ja intermolekulaarseid reaktsioone ning soovitud selektiivne tsükli tekkimine muutub raskendatuks [26].

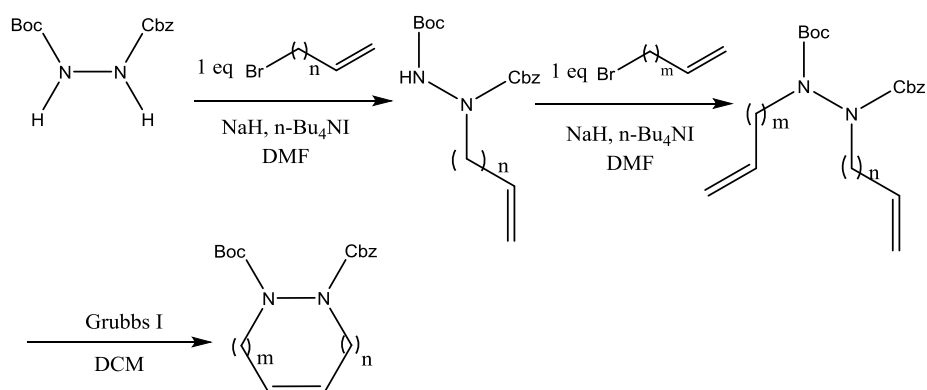
Üheks tsükliliste hüdrasiinide saamise meetodiks on vastavate diolefiinderivaatide metatees, kus kasutatakse Grubbs'i I või Grubbs'i II põlvkonna katalüsaatoreid. Grubbs'i katalüsaatoritest on ka teisi modifikatsioone nagu näiteks Hoveyda-Grubbs'i II põlvkonna katalüsaator (Skeem 3) [28].



Skeem 3. Erinevad Grubbs'i katalüsaatorid [28]

Grubbs'i katalüsaatorid on head seetõttu, et neil on suur reaktsioonivõime ning suur tolerants erinevate orgaaniliste funktsioonaalrühmade suhtes [28]. Grubbs'i katalüsaatorite miinuseks on nende hind, eriti kui on vaja kasutada Grubbs'i II põlvkonna katalüsaatorit, mis on 10 korda kallim kui Grubbs'i I põlvkonna katalüsaator [29].

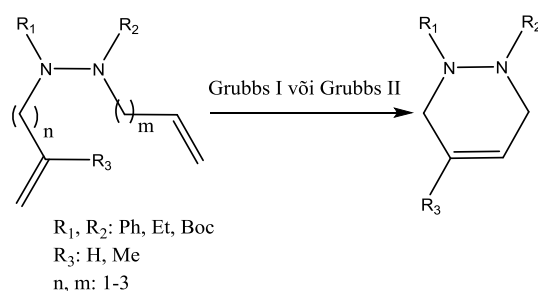
J. Tae jt töötasid välja 1,2-diasa-skelettide tsüklitekke metateesi meetodi (Skeem 4). Alustuseks valmistati dieenid 1-*tert*-butüüloksükarbonüül-2-bensüüloksükarbonüülhüdrasiini kahe järjestikuse alküülimisega bromoalkeenidega standardsetes alküülimise tingimustes (katalüsaator $n\text{-Bu}_4\text{NI}$, aluseks NaH) (Skeem 4) [30].



Skeem 4. N,N' - kaitstud hüdrasiinide järjestikune alküülimine ja 1,2-diasaskelettide tsüklitekke metatees [30]

Dieene töödeldi 10 mol% Grubbs'i I põlvkonna katalüsaatoriga keevas diklorometaani lahuses. Kaitstud N,N' -diallülhüdrasiinist valmistati 3,6-dihüdropüridasiin. Reaktsiooni saagis oli väga hea, 93%. 8- kuni 10-lüliliste tsüklite efektiivseks tsükliseerimiseks läks vaja madalama kontsentratsiooniga substraadi lahust, et vältida intermolekulaarste kõrvalproduktide teket. 8- kuni 9-lüliliste produktide saagised olid juba tunduvalt madalamad, kuid siiski head, 70-74%. Kahjuks 10-lüliliste tsüklite sünteesil saadi produkti vaid 40% saagisega [30].

S.Tšupova kirjeldab enda artiklis ka hüdrasiini tsüklitekke metateesi (Skeem 5) [26].



Skeem 5. Hüdrasiinide tsüklitekke metatees [26]

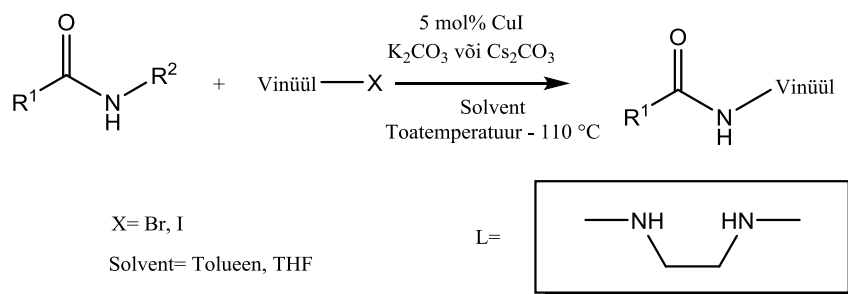
tert-butüül-1,2-diallül-2-fenüülhüdrasiinkarboksülaadi tsükli tekitamiseks kasutati 5 mol% Grubbs'i I põlvkonna katalüsaatorit. 5 mol% lahus oli reaktsiooni jaoks kõige optimaalsem ning saagis oli kõige suurem, 89%. Märgati, et *tert*-butüül-1,2-diallül-2-etüülhüdrasiinkarboksülaat ei reageerinud üldse Grubbs'i I põlvkonna katalüsaatori juuresolekul ja seetõttu viidi reaktsioon läbi Grubbs'i II põlvkonna katalüsaatoriga. See võib olla tingitud sellest, et *tert*-butüül-1,2-diallül-2-etüülhüdrasiinkarboksülaat võib ise ka käituda ligandina, mis desaktiveerib katalüsaatori. Kõik 6-, 7- ja 8-lülilised tsüklid saadi heade saagistega. 9-lüliliste tsüklite saagised olid madalamad. Efektiivsemaks metateesiks otsustati katalüsaatorit kasutada madalamas kontsentratsioonis, mis aitas 9-lüliliste tsüklite puhul ära hoida intermolekulaarseid reaktsioone. Grubbs'i II põlvkonna katalüsaatori kasutamine saagist ei suurendanud [26].

2.3 Amiidide vinüülimine

2.3.1 Vask-katalüüs

Amiidide ja karbamaatide vinüülimine vinüülhalogeniididega

L. Jang jt kirjeldasid oma artiklis vask-katalüüsitud amiidide ja karbamaatide reaktsiooni vinüülhalogeniididega. Reaktsioonis kasutati 5 mol% vaskjodiidi ja 20 mol% *N,N'*-dimetüületüleendiamiini, mis aktiveeris vastava vask-katalüsaatori (Skeem 6) [31].



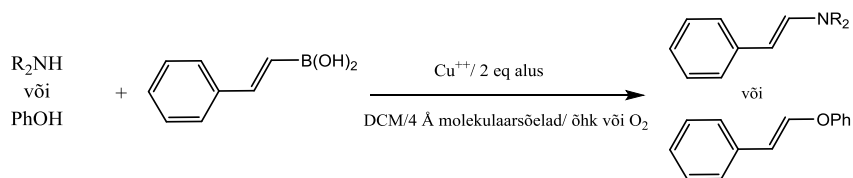
Skeem 6. Vask-katalüüsitud amiidide ja karbamaatide reaktsioon vinüülhalogeniididega [31]

Esimeses katseseerias kasutati 4-, 5- ja 6-lülilisi laktaame. Laktaamidele lisati 1 või 2 ekvivalenti vinüülbromiidi, 10 mol% CuI. Alusena kasutati K_2CO_3 ja lahustiks tolueni. Reaktsioonid kestsid 14-30 h ning saagised olid 76-95%. Reaktsioonide käigus märgati, et 5-lülilised laktaamid reageerisid kiiremini kui teised. Leiti ka, et sekundaarsed amiidid ei olnud sobivad substraadid suureneva sterilise takistuse tõttu. Teiseks prooviti reaktsioone läbi viia THF-is vinüüljodiididega ja aluselise karbonaadiga (Cs_2CO_3). Leiti, et vinüüljodiidide amiidimine toimub pehmematel tingimustel (alla $70\text{ }^\circ\text{C}$). Mõlema reaktsioonimeetodi puhul on oluline lõpetada reaktsioon õigeaegselt, et vältida produktide lagunemist [31].

Võib arvata, et selliste reaktsioonide suureks probleemiks on vastavate vinüülhalogeniidide madal aurustumistemperatuur, mistõttu kõrgetel temperatuuridel tuleb reaktsioone läbi viia autoklaavis [29].

C-N ja C-O sideme vinüülimine arüülvinüülboreonhappega

P. Y. S. Lam jt kirjeldasid vask-katalüüsitud C-N sideme vinüülimist arüülvinüülboreonhappega (Skeem 7) [32].

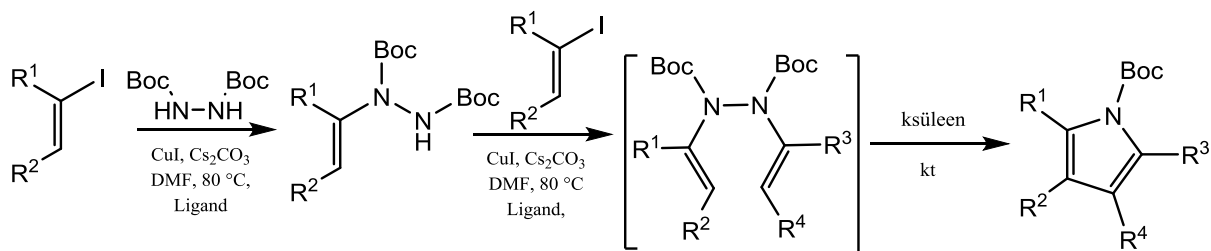


Skeem 7. Vask-katalüüsitud C-N ja C-O sideme vinüülimine [32]

Vinüülboreonhappega viidi läbi $Cu(OAc)_2$ katalüüsitud kondensatsioon erinevate NH- või OH- asendatud substraatidega. Reaktsioonikolbi lisati 4 Å molekulaarsõelu ja seejärel 2 ekvivalenti vinüülboreonhapet. Solvendina kasutati diklorometaani, millele lisati alus TEA ning kõige lõpuks $Cu(OAc)_2$, mis toimus reaktsioonis katalüsaatorina. Reaktsioon toimus toatemperatuuril 67-79% saagisega. Reaktsioon kestis 24 h. Sellise meetodi suureks eeliseks on reaktsiooni toimumine üpris pehmetel tingimustel. Reaktsioonisegu ei ole vaja kuumutada ja pole vaja kasutada inertgaasi keskkonda. [32]

Bis-boc-hüdrasiinide vinüülimine

M. R. Rivero jt töötasid välja meetodi, millega on võimalik sünteesida erinevalt asendatud pürroole. Nende sünteesimeetod koosneb kahest vask-katalüüsitud bis-Boc-hüdrasiini vinüülimise etapist ja termilisest tsükliseerimisest (Skeem 8) [33].



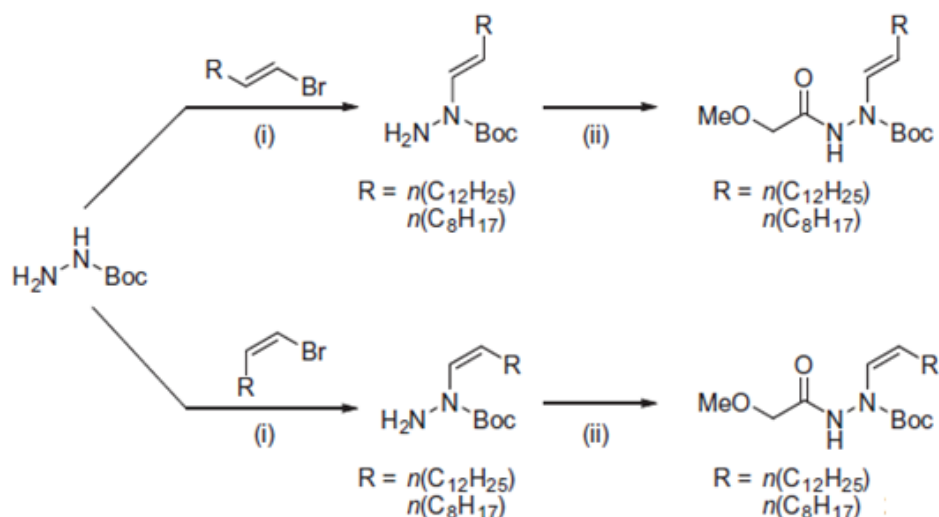
Skeem 8. Asendatud pürroolide süntees [33]

Reaktsioon toimus kaitstud hüdrasiini ja *E*-4-jodo-4-okteeni vahel. Eelkatalüsaatorina kasutati CuI ja alusena Cs₂CO₃. Solvendina kasutati DMF-i ning reaktsioon toimus 80 °C juures. Reaktsiooni toimumiseks oli vajalik ka ligand, millega moodustus reaktsioonisegus aktiivne katalüsaator. Nende töögrupp uuris ka erinevate ligandide mõju eelkatalüsaatorile. Leiti, et suurima aktiivsusega katalüsaatori tekkeks oli 1,10-fenantroliin kõige sobivaim ligand. Esimese reaktsioonietapi puhul ei uuritud lähteainest divinüülitud produktide tekkimist. Tsükliseerimine toimus ksüleenis ilma katalüsaatorita keemistemperatuuril 30 tunni jooksul, kuni kogu lähteaine oli ära reageerinud. Reaktsioonis katsetati ka ainult eelkatalüsaatorit, mille käigus saadi samuti head tulemused. Vinüülühenditest sobisid substraatideks nii alfa-, beeta- kui ka diasendatud vinüüljodiidid. Sellisesse protsessi sobivad erinevalt asendatud alkenüül-, alküül-, arüül-, heteroarüül- ning samuti teiste funktsionaalrühmadega vinüül-jodiidid, mis teeb selle reaktsiooni väga universaalseks [33].

2.3.2 Pallaadium-katalüüs

Pallaadium-katalüüsiga hüdrasidomütsiinide vinüülimine

F. Meyer jt sünteesisid huvitavaid eenamiidseid ühendeid. Peamiselt sünteesiti hüdrasidomütsiini analooge (Skeem 9) [34].



Skeem 9. Hüdrasidomütsiini analoogide süntees [34]

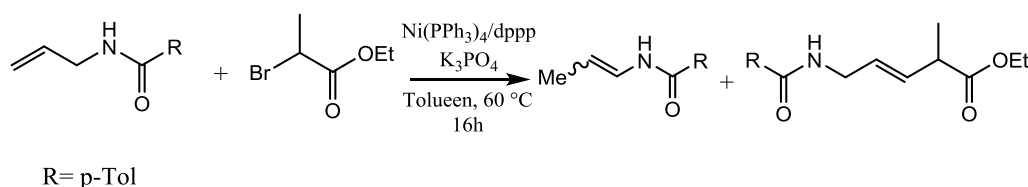
Uuriti *tert*-butüül-karbasaatide kondensatsiooni selektiivsust vinüülhalogeniididega, kus põhiroll on NH-Boc prootoni happelisusel. Nad ei suutnud küll sünteesida soovitud ühendeid, aga suutsid eraldada 4 erinevat vinüülitud hüdrasiini. Reaktsioonis kasutati katalüsaatorina $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, mille ligandiks oli 2-bifenüül-di-*tert*-butüülfosfiin. Alusena kasutati Cs_2CO_3 . Solvendiks oli DMF ja reaktsioon toimus $110\text{ }^\circ\text{C}$ juures 24 h. Saagisteks saadi 31-44%. Lahustit muutes oli võimalik temperatuuri ja aega vähendada ning saagist parandada. DCM-i kasutades toimus reaktsioon toatemperatuuril 2 h ja saagisteks saadi 61-78% [34]. Reaktsioon on kiire ja lihtne teostada ning vastav pallaadiumkatalüsaator ei ole väga kallis. [29]

2.4 Amiidide isomeriseerimine

2.4.1 Nikkel-, pallaadium- ja iriidium-katalüüs

Nikkel-katalüüsiga allüülamiidide isomeriseerimine

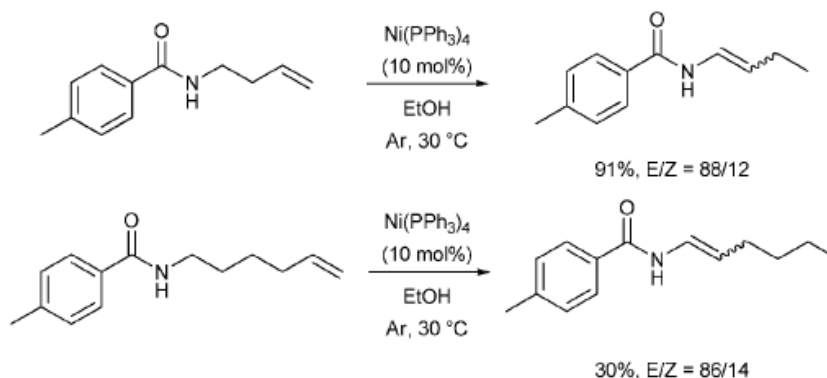
L. Wang jt töötasid välja uude nikkel-katalüütilise meetodi allüülamiidide isomeriseerimiseks. Ni(PPh₃)₄ kasutades on võimalik eenamiide sünteesida pehmetes tingimustes (Skeem 10). Eenamiidide sünteesi hakkasid L. Wang jt uurima pärast seda, kui avastati, et *N*-allüül-4-metüülbensamiidi ja etüül-2-bromopropanaadi reageerimisel tekkis kõrvalühendina eenamiid (38% saagis) [35].



Skeem 10. Nikkel-katalüütiline allüülamiidide isomeriseerimine [35]

Reaktsiooniskeemis on näha, et etüül-2-bromopropanaat ise isomeriseerimisreaktsioonis ei osale. Isomerisatsiooni optimeerimiseks kasutati mudelühendina *N*-allüül-4-metüülbensamiidi. Eenamiidi saagis suurenes märgatavalt kui Dppp ja K₃PO₄ reaktsioonis ei kasutatud. 60 °C juures toimus reaktsioon kvantitatiivse saagisega. Temperatuuri oli võimalik alandada kuni 30 °C-ni, ilma et saagis oleks vähenenud. Sünteesi suureks miinuseks oli katalüsaatori tundlikkus õhuhapniku suhtes. Õhuhapniku juurdepääs viib katalüsaatori kiirele lagunemisele ning soovitud produkti ei teki. Isomerisatsioonireaktsiooni katsetati samadel tingimustel ka teiste katalüsaatoritega nagu Pd(PPh₃)₄, CuCl₂, FeCl₂. Ühegagi neist reaktsiooni ei toimunud. Uuriti ka solvendi toimet, kasutades nii polarseid protoonseid solvente (etanool, metanool) kui ka mittepolaarseid aprotoonseid solvente (tetrahüdrofuraan, dimetoküetaan) ning täheldati, et aprotoonsetes solventides tekivad samuti soovitud isomerisatsiooniproduktid, kuid saagis väheneb drastiliselt. Etanooli või metanooli kasutades on võimalik isomeriseeritud ühendeid saada kuni 99% saagisega. [35].

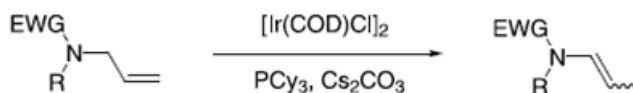
Selle meetodiga on võimalik teostada ka „kaug-isomeriseerimist“, ehk isomeriseerida ühendeid, kus kaksiksides asub lämmastikust kaugemal kui allüülses asendis (Skeem 11) [35].



Skeem 11. „Kaug-isomerisatsioon“ [35]

Iriidum-katalüüsiga kemoselektiivne allüülamiidide isomeriseerimine


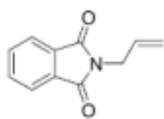

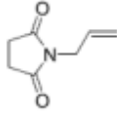

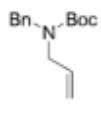
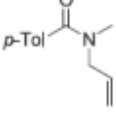
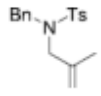
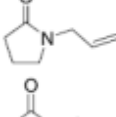
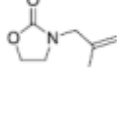
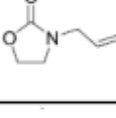
B. Neugnot jt kirjeldavad uut kemoselektiivset allüülamiidide isomeriseerimist. Katalüsaatorina kasutati iriidium-katalüsaatorit (Skeem 12) [36].



Skeem 12. Kemoselektiivne allüülamiidide isomeriseerimine [36]

N-allüülamiidide sünteesiti amiidide metalleerimise teel KHMDS-iga DMF-is, misjärel tekkinud anioonid alküüliti allüülbromiidiga. Algselt lahustati *N*-allüülamiid DMF-is ja sellele lisati KHMDS 0 °C juures 10 minuti jooksul. Tekkivat segu segati veel 2 h 0 °C juures. Allüülbromiidi lisati aeglaselt ja lasti segul soojeneda toatemperatuurini ning segati üleöö. *N*-allüülamiidide isomeriseerimiseks lahustati amiid kuivas toluenis ning lisati [Ir(COD)Cl]₂ ja tritsükloheksüülfosfiin, tseesiumkarbonaadi juuresolekul. Tekkiv kollane segu degaseeriti, kolbi tekitati lämmastiku keskkond ja segu kuumutati 110 °C juures 72 tundi [36].

Tabel 1. Kemoselektiivse isomeriseerimise tulemused [36]

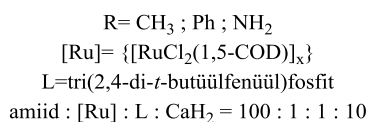
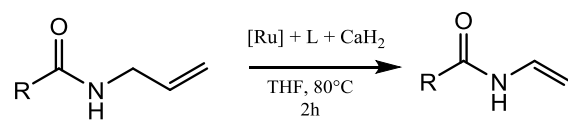
Nr	substraat	ühend	E/Z	saagis	Nr	substraat	ühend	E/Z	saagis
1		1	97/3	56	7		7	91/9	71
2		2	91/9	64	8		8	90/10	68
3		3	92/8	65	9		9	97/3	96
4		4	98/2	95	10		10	—	—
5		5	98/2	77	11		11	—	50 ^f
6		6	98/2	88					

Tabelist on näha, et meetod on hea, sest saagised on kõrged ja segust on võimalik eraldada E/Z isomeere. Reaktsioon on selektiivne ja hästi reageerivad ainult asendamata allüülamiidid – produkt 10 puhul reaktsiooni üldse ei toimunud ja 11 puhul oli produkti teket NMR spektrites näha, kuid ei suudetud lähteainest eraldada (Tabel 1). Katalüsaator ei ole odav, aga vastava meetodi juures tasub ennast ära [29,36].

2.4.2 Ruteenium-katalüüs

N-allüülamiidide ja *N*-allüülamiinide isomeriseerimine

S. Krompiec jt on kirjeldanud *N*-allüülamiidide ja *N*-allüülamiinide isomeriseerimist ruteeniumipõhise katalüsaatoriga (Skeem 13) [37].

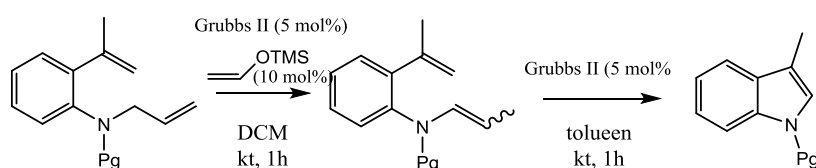


Skeem 13. Ruteenium-katalüüs *N*-allüülamiidide ja *N*-allüülamiinide isomeriseerimiseks [37]

See artikkel on kirjanduses esimene näide amiidide *Z*-1-propenüül derivaatide sünteesi kohta siirdemetallide komplekside juuresolekul. Autorid arvavad, et *Z*-isomeerid tekivad selektiivselt vaheoleku steeriliste takistuse tõttu. *N*-allüülamiinide isomerisatsioonis seevastu täheldati kõrget *E*-isomeeri tekke selektiivsust. Nii allüülamiinide kui ka -amiidide isomerisatsiooniproductide saagised on kõrged (70-93%), kusjuures konversioon on täielik [37].

Arüülasendatud eenamiid/een tandem isomerisatsioon-metateesi meetod

Y. Kasaya jt töötasid välja arüülasendatud eenamiid/een metateesi meetodi, et sünteesida asendatud indoole. Väljatöötatud ühe-poti meetod koosneb kahest reaktsioonist, selektiivsest *N*-allüülamiidi isomerisatsioonist vastavaks eenamiidiks ning sellele järgnevast aromaatsesst eenamiid/een metateesist (Skeem 14) [38].



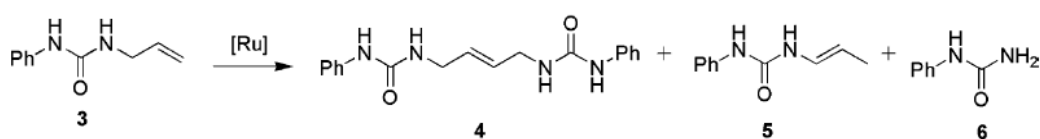
Skeem 14. Asendatud indoolide süntees [38]

Isomeriseerimiseks kasutati Grubbs'i II põlvkonna katalüsaatorit (5 mol%) ning juurde lisati trimetüül(vinüüloksü)silaani (10 mol%). Reaktsioon toimus keemistemperatuuril tolueni lahuses 1 tund. Pärast seda jahutati reaktsioonisegu maha, lisati katalüsaatorit ning kuumutati segu keemistemperatuuril veel 1 tund. Lõppsaagisteks saadi 0-83%. Saagised olenesid väga palju kaitserühmast, seda elektronefektide tõttu. Vähem elektron-donoorsete alkoksükarbonüül-asendajate korral olid tsükliliste produktide saagised kõrgemad. Samuti

mängisid isomerisatsioonil ning tsükli tekkimisel rolli asendusrühmade erinevad steerilised efektid [38].

Uurea ja amiidasendatud olefiinide süntees ja isomerisatsioon

P. Formentini artiklis kirjeldatakse meetodit, kus erinevatest allüülasedatud uureatest saadi Grubbs'i katalüsaatorite juuresolekul nii kaksiksideme isomerisatsiooni kui ka metateesi produkte (Skeem 15, tabel 3) [39].



Skeem 15. Ruteenium-katalüüsitud reaktsioonid fenüülallüüluureaga [39]

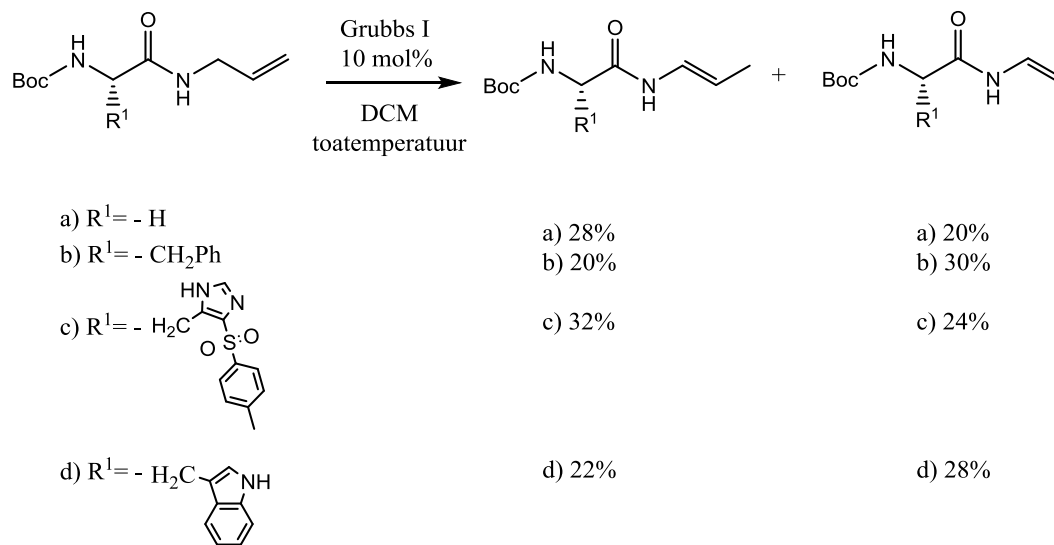
Eksperimentide käigus leiti, et Grubbs'i I ja II põlvkonna katalüsaatorid ei sobi varem kirjeldatud „standardsetel“ eksperimentaalsetel tingimustel metateesil kasutamiseks. Standardsetel tingimustel lahustatakse lähteaine diklorometaanis, katalüsaatoriks kasutatakse kas 5% või 10% Grubbs'i I või Grubbs'i II katalüsaatorit ning reaktsioon toimub 40 °C juures. Sellistel tingimustel hakkasid toimuma soovimatud isomeriseerimise reaktsioonid. Isomerisatsiooni takistamiseks ja metateesi soosimiseks kasutati fenüülfosfaati [39].

Tabel 3. Ruteenium-katalüüsitud reaktsioonide tulemused [39]

nr	kat.	lisand	produktid (%)			
			4 (E/Z)	5 (E/Z)	6	3 (%)
1	1 ^b	–	–	–	57	–
2	1 ^b	–	–	40 (1:2)	20	25
3	1 ^c	–	–	58 (1:1)	–	25
4	1 ^c	P(=O)(Cy) ₃	7	50 (1:2)	–	22
5	2 ^b	–	10	21 (1:1)	–	32
6	2 ^{b,d}	–	15	18 (Z)	–	42
7	2 ^c	–	33	55 (1:1)	–	10
8	2 ^b	P(=O)(Cy) ₃	4	42 (1:5)	–	32
9	2 ^b	P(=O)(OPh)(OH) ₂	31	–	–	53
10	2 ^c	P(=O)(OPh)(OH) ₃	56	–	–	30

Boc-kaitstud aminohapete allüülderivaatide isomerisatsioon

B. R. McNaughton jt isomeriseerisid mitmeid Boc-kaitstud aminohapete allüülamiide. Kasutati 10 mol% Grubbs'i I põlvkonna katalüsaatori lahust veevabas DCM-is. Reaktsioonid toimusid toatemperatuuril kuni 12 tundi (Skeem 16) [40-41].



Skeem 16. Boc-kaitstud aminohapete allüülderivaatide isomerisatsioon [40]

Reaktsiooni saagised on küll väikesed aga konversioonid toimusid suhteliselt kiiresti (kuni 12 h) isegi toatemperatuuril. Meetodi eeliseks on ka see, et isomerisatsioon toimus Grubbs'i I põlvkonna katalüsaatoriga, mis on palju odavam kui II põlvkonna oma. I põlvkonna katalüsaatori miinuseks oli see, et märgati intermolekulaarse metateesi produktide (dimeeride) teket [40]. P. Formentini artiklis kasutati glütsiini derivaadi isomeriseerimiseks THF ja Grubbs'i II katalüsaatorit, mille tulemusel saadi E- ja Z- isomeerid sarnase saagisega (mõlemat 22%) ning ühtki intermolekulaarse metateesi produkti ei tekkinud [39].

Enooleetrite tandem-metatees-isomeriseerimine.

A. E. Sutton jt. kirjeldasid tsükliliste enooleetrite teket tsüklitekke metateesi käigus ja sellele järgnevat ruteniumhüdriid-katalüüsitud kaksiksüdeme isomerisatsiooni. Enoleetrid

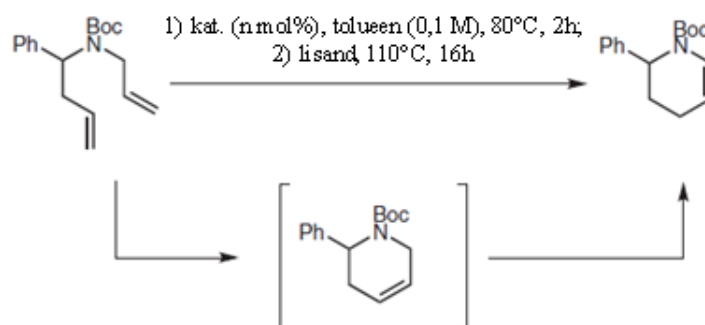
saadi vastavatest dieenidest ühe-poti sünteesiga 46-74% saagisega (Tabel 4). Pürolüüsi tuubi kaaluti kuivkapis (*glove-box*) lämmastikuaatmosfääris 10-15 mol% Grubbs'i II põlvkonna katalüsaatorit. Katalüsaatorile paigaldati septum ja pürolüüsi tuub eemaldati kuivkapist. Katalüsaatorile lisati süstlaga, läbi septumi, diklorometaani. Dieen lahustati ka diklorometaanis ja lisati süstimispumbaga tunni aja vältel (lõpp kontsentratsioon 0,03 M - 0,05 M, olenevalt substraadist). Reaktsiooni alustamiseks oli vajalik reaktsioonisegust läbi mulistada 95:5 N₂:H₂ gaasisegu. Märkati, et kui H₂ kontsentratsioon on väiksem, siis isomerisatsiooni ei toimu. Reaktsioon toimus 65-70 °C juures 6-24 tundi. Autorid pakkusid välja, et isomerisatsioon on tundlik steerilistele faktoritele, sest triasendatud enooleetreid ei olnud sellistel tingimustel võimalik saada [41-42].

Tabel 4. Tsükliliste enooleetrite teke tandem-isomerisatsioon-metateesil [41]

nr	dieen	enooleeter	saagis	nr	dieen	enooleeter	saagis
(1)			61%	(5)			60%
(2)			46%	(6)			54%
(3)			65%	(7)			50%
(4)			58%	(8)			74%

Reaktsiooni miinuseks on kindlasti see, et peab kasutama pürolüüsi tuubi. Samuti on vaja reaktsiooni alustamiseks katalüsaator kaaluda pürolüüsi tuubi kuivkapis (*glove-box*), et tagada täielik lämmastiku atmosfäär. Selliseid reaktsioone on keeruline suures skaalas teostada. Väikseses skaalas on selle reaktsiooni saagised väga head [42].

B. Schmidt jt kirjeldasid samuti ruteniumkatalüüsitud RCM ja sellele järgnevat isomerisatsiooni, test-ühendiks valiti *N*-Boc-allüülamiin. Reaktsioonid viidi läbi argooniatmosfääris, kuivas toluuenis 80 °C juures. Test-ühendiga oli RCM lõppenud 2 tunniga, peale mida lisati reaktsiooni soodustavaid lisandeid ning kuumutati reaktsioonisegu 110 °C juures 16 h (Skeem 17) [43].



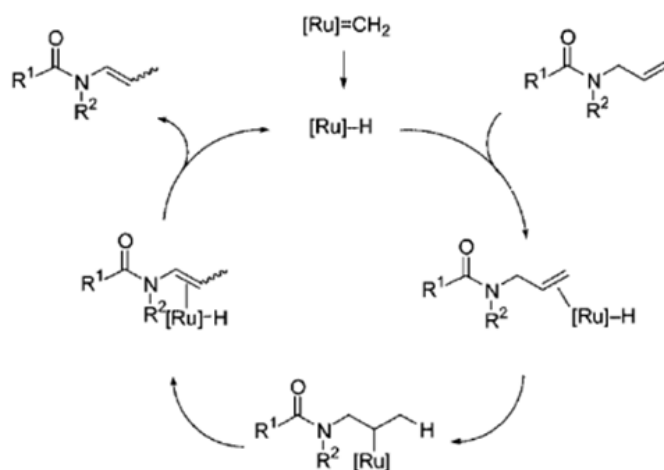
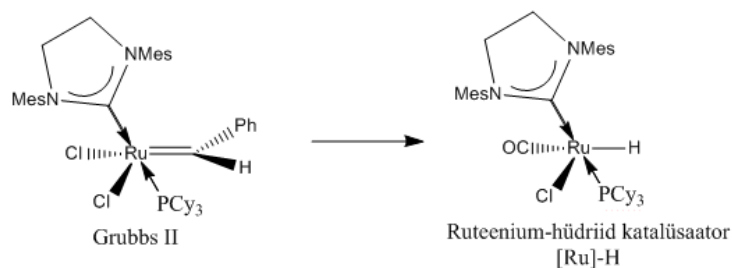
Skeem 17. Asendatud *N*-boc-allüülamiini tandem-metatees-isomerisatsioon [43]

Grubbs'i I põlvkonna katalüsaatoriga isomerisatsioon ei toimunud ning seetõttu uuriti isomerisatsiooni soodustavate lisandite toimet. Alguses testiti kolme erinevat lisandit, mis on varasemates artiklites protsessi soodustanud. Nendeks olid etüülvinüüleeter, naatriumhüdriid ja naatriumborohüdriid. Ükski vastavatest lisanditest siinsel juhul isomerisatsiooni ei soodustanud. Trietüülsilaan oli esimene lisand, millega RCM-isomerisatsioon Grubbs'i I põlvkonna katalüsaatoriga õnnestus. Häid tulemusi andsid ka naatriumhüdrosiid, PMHS ja *i*-PrOH. Grubbs'i II põlvkonna katalüsaatoriga (2,5 mol%) toimus isomerisatsioon ka ilma lisandita 64% saagisega. Kasutades lisandina NaOH saadi saagiseks 84% [43].

Selline meetod on mugav, sest reaktsioone on võimalik läbi viia ühe-poti sünteesina ja saagised on kõrged. Vastav sünteesimeetod on ka piisavalt taskukohane, sest kasutatavad lisandid ja katalüsaatorid on kättesaadavad ja odavad. Grubbs'i II põlvkonna katalüsaator on kallim kui Grubbs' I põlvkonna oma, kuid seda on võimalik Grubbs'i I põlvkonna katalüsaatorist valmistada [29, 43].

2.4.3 Ruteenium-katalüüsil toimuva isomeriseerimise oletatav mehhanism

Välja on pakutud, et *N*-allüüllaktaamide, imiidide ja analoogsete ühendite isomerisatsioon eenamiidi-laadseteks ühenditeks on katalüüsitud kas ruteeniumhüdriidi või siis lisandite poolt, mis tekivad katalüsaatori sünteesil. Isomerisatsioon võib toimuda vastavalt hüdriidmehhanismile. Toimub kaksiksideme hüdrometalleerimine, millele järgneb β -elimineerimine, analoogselt allüüleerite kaksiksideme migratsioonile. Selline metallhüdriidmehhanism on ära toodud järgneval skeemil (Skeem 18) [41].



Skeem 18. Ruteenium-katalüütilise isomeriseerimise oletatav mehhanism [41]

Olefini koordineerumine metalli tsentriks annab π -allüülkompleksi, mis soodustab metallhüdiidi seostumist olefiinile Markovnikovi reegli järgi. Seejärel tekib σ -alküülkompleks. Järgneb β -hüdiidi elimineerimine, mille käigus tekib enamiid- π -kompleks, mis omakorda dekomplekseerub vabaks enamiidiks ning regenereeritakse katalüütiliselt aktiivsed ühendid [41].

3. EKSPERIMENTAALNE OSA

3.1 Aparatuur ja töövahendid

TMR spektrid mõõdeti Bruker Avance III HD spektromeetril (Spektrospin AG, Šveits). ^1H ja ^{13}C TMR mõõdeti vastavalt sagedustel 700 MHz ja 176 MHz. Lahustina kasutati CDCl_3 või DMSO-D_6 . Spektriandmed on esitatud ppm skaalas, referentsideks kasutati primaarse referentsina TMS-i (0 ppm) ja selle puudumisel solventide piike - CDCl_3 ^1H 7,26 ppm ja ^{13}C 77,00 ppm, DMSO-D_6 ^1H 2,50 ppm ja ^{13}C 39,52 ppm, sidestuskonstandid on esitatud hertsides. Interpreteeringutes esitatud aatomite numbrid on vastavuses lisades välja toodud nummerdatud struktuuridega. Spektrid mõõdeti Mihkel Ilisoni ja Kristjan Tomsoni poolt.

HRMS spektrid mõõdeti spektromeetril Thermo Electron LTQ Orbitrap, kasutades ESI ionisatsiooni. Spektrid mõõdeti TÜ Tehnoloogiainstituudis Dr. Sergo Kasvandiku poolt.

Planaarkromatograafia teostamiseks kasutati firma Macherey-Nagel silikageelplaate „Alugram® SIL G/UV 254“. Visualiseerimiseks kasutati UV valgust 254 nm juures või 1% fosformolübdeenhappe lahust etanoolis ja järgnevat kuumutamist.

Puhastamiseks kasutati kolonnkromatograafiat – teostamiseks kasutati Merck Kieselgel 70 - 230 mesh silikageeli või Isolera One Biotage *flash*-kromatograafi (Biotage Snap KP-Sil 10, 25 või Biotage Snap Ultra 10, 25, 50 kolonnid).

Tabel 4. Kasutatud reagentide ja lahustite füüsikalised omadused

Aine nimetus (lühend) või valem	M, g/mol	St, °C	Kt, °C/mm Hg	d ²⁰ ₄ , g/ml	n _D ²⁰ °C	Viide
(1,3-dimetüleenisoiindoliin-2-üül)karbamaat	262,27	-	-	-	-	[29]
4,4,5,5-tetrametüül-2-vinüül-1,3,2-dioksaborolaan	154,01	-	34 lp	0,908	-	[29]
4-bromobut-1-een	135	-	98,5	1,323	1,4622	[46]
5-bromopent-1-een	149,03	-	125,5	1,258	1,464	[46]
6-bromoheks-1-een	163,06	-	47-51	1,22	1,465	[29]
AcOH	60,05	16,64	117,9	1,045	1,372	[46]
Allüülbromiid	120,98	-119	70,1	1,398	1,4697	[46]
BuLi (2,0 M tsükloheksaanis)	64,06	-	80	0,775	-	[29]
Cu(OAc) ₂	181,6	-	-	-	-	[29]
DCM	84,93	-97,2	40	1,327	1,4242	[46]
Dietüüleeter	74,12	-116,2	34,5	0,714	1,3526	[46]
Di- <i>tert</i> -butüüldikarbonaat	218,25	23	56-57	0,95	1,409	[29]
DMF	73,09	-60,48	153	0,945	1,4035	[46]
EtOAc	88,11	-83,8	77,11	0,9	1,3723	[46]
Fenüülhüdrasiin	108,14	20,06	243,5	1,099	1,6084	[46]
Glüoksaal	58,04	15	50,04	1,14	1,3826	[46]
Grubbs'i I põlvkonna katalüsaator	822,26	153	-	-	-	[29]
Grubbs'i II põlvkonna katalüsaator	848,97	143,5- 148,5	-	-	-	[29]
Heksaan	86,93	-95,35	68,73	0,661	1,3727	[46]
Kloroform	119,38	-63,41	61,7	1,479	1,4459	[46]
Mesitüülamiin	135,21	-2,5	232,5	0,963	1,5495	[46]
Metaanhape	46,03	8,3	101	1,22	1,3714	[29]
Metanool	32,04	-97,53	64,6	0,791	1,3288	[46]
NaBH ₄	37,83	~ 400 lag	-	1,07	-	[46]
Petrooleeter	-	-	40-65	0,65	-	[29]
TBAHS	339,53	169-173	-	-	-	[29]
TEA	101,19	114,7	89	0,728	1,401	[46]
<i>tert</i> -butüül-2-fenüülhüdrasiinkarboksülaad	208,26	97-94	-	-	-	[29]
THF	72,11	-108,4	65	0,883	1,405	[46]
Tolueen	92,14	-95	110,6	0,867	1,4961	[46]

3.2 Kasutatud reagentide ja lahustite puhastamine

- Tetrahüdrofuraan.

Enne puhastamist kontrolliti THF peroksiidide sisaldust, kasutades 5% KI vesilahust. Vahetult enne kasutamist destilleeriti THF argooni atmosfääris Na/bensofenooni segu pealt (kui see oli värvunud siniseks), kogudes fraktsiooni 66-67 °C juures.

- Diklorometaan.

Vahetult enne kasutamist destilleeriti DCM argooni atmosfääris CaH₂ pealt, kogudes fraktsiooni 40 °C juures.

- Allüülbromiid.

Allüülbromiid puhastati lihtdestillatsiooni teel, kogudes fraktsiooni 70-72 °C juures ja säilitati külmkapis argooni all.

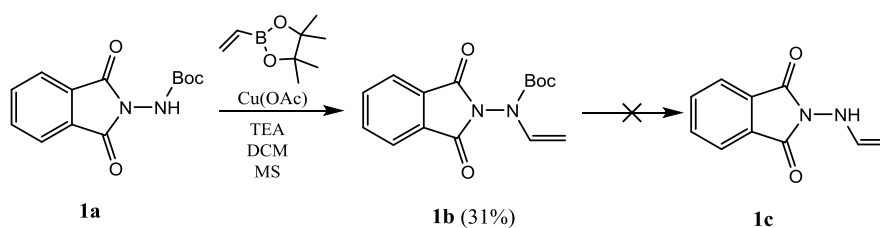
- Toluene

Toluene destilleeriti argooniatmosfääris naatriumi pealt, kogudes fraktsiooni 110 °C juures.

Teised kemikaalid ja lahustid olid saadud kommertsallikatest ja neid kasutati ilma täiendava puhastamiseta.

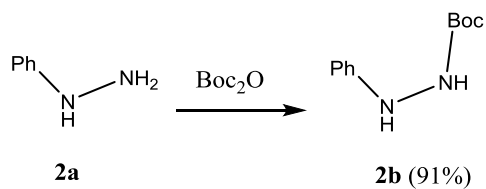
3.3 Sünteeside üldskeemid:

3.3.1 *tert*-butüül-(1,3-dimetüleenisoindoliin-2-üül)karbamaadi otsene vinüülimine ja 1,3-dimetüleen-*N*-vinüüüloindoliin-2-amiini süntees



Skeem 19.

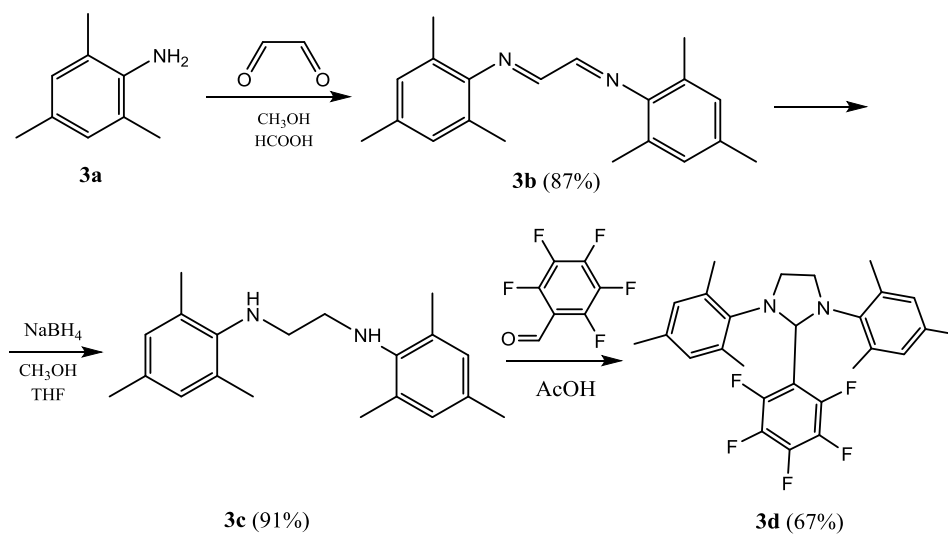
3.3.2 *tert*-butüül-2-fenüülhüdrasiin-1-karboksülaadi süntees (LISA 1)



Skeem 20.

3.3.3 1,3-dimesitüül-2-(perfluorofenüül)imidasolidiini süntees

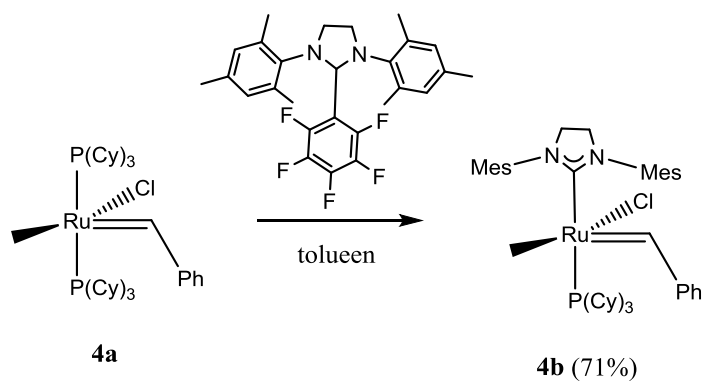
(LISA 2)



Skeem 21.

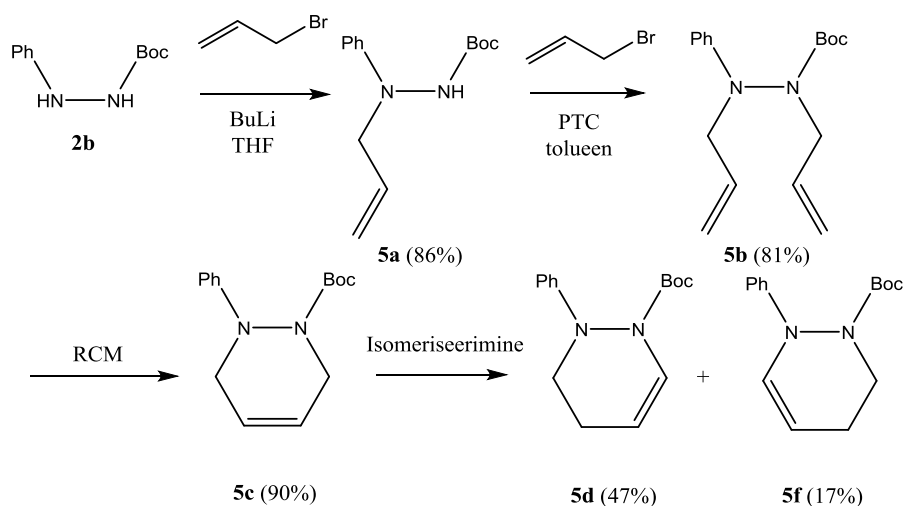
3.3.4 Grubbs'i II põlvkonna katalüsaatori süntees

(LISA 2)



Skeem 22.

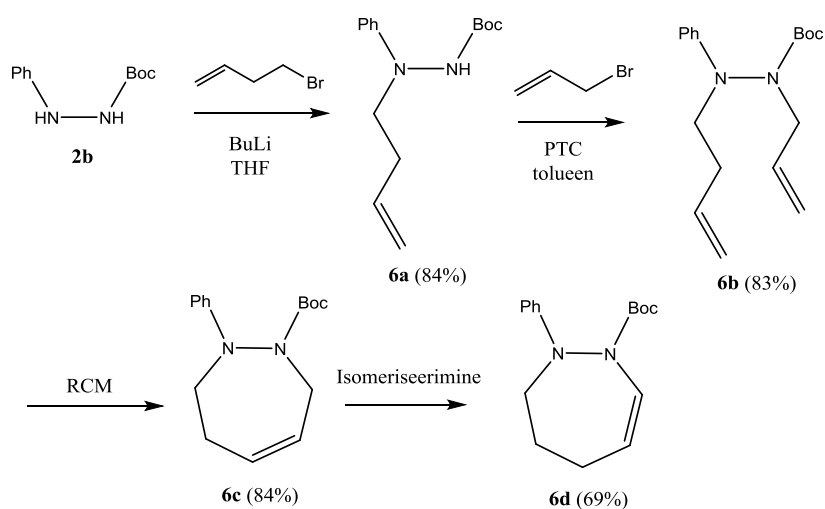
3.3.5 *tert*-butüül-2-fenüül-3,4-dihüdropüridasiin-1(2*H*)-karboksülaadi (5d) ja *tert*-butüül-2-fenüül-5,6-dihüdropüridasiin-1(2*H*)-karboksülaadi (5f) süntees (LISA 3)



Skeem 23.

3.3.6 *tert*-butüül-2-fenüül-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1,2-diaseptiin-1-karboksülaadi süntees

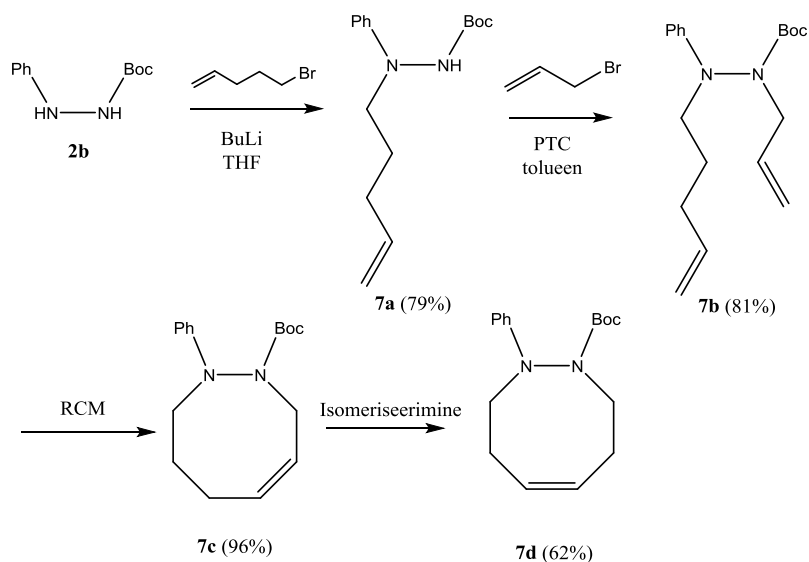
(LISA 4)



Skeem 24.

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

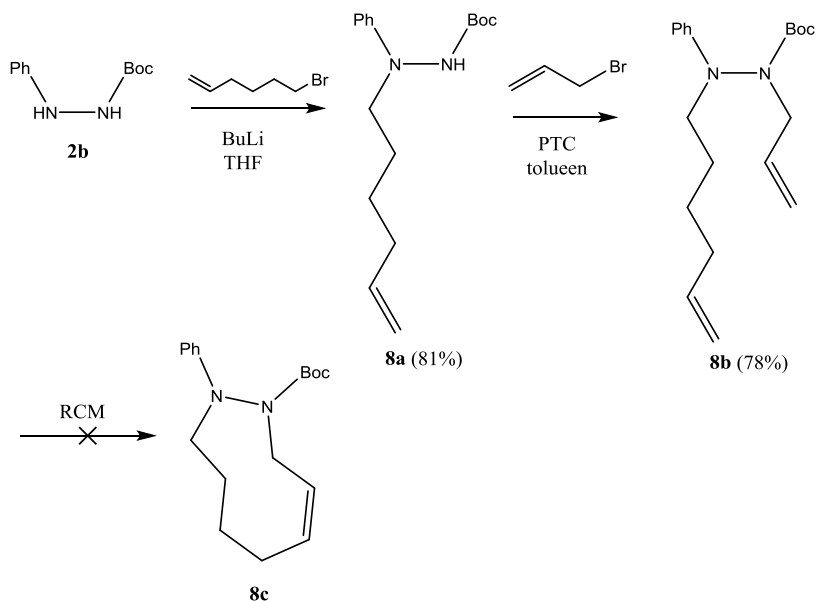
(LISA 5)



Skeem 25.

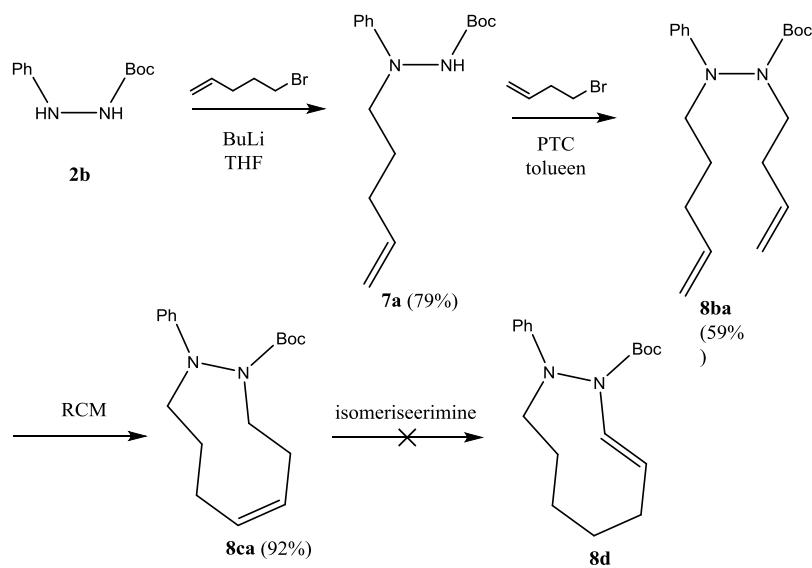
3.3.8 *tert*-butüül-2-fenüül-2,3,4,5,6,9-heksahüdro-1*H*-1,2-diasoniin-1-karboksülaadi süntees ja *tert*-butüül-2-fenüül-2,3,4,5,8,9-heksahüdro-1*H*-1,2-diasoniin-1-karboksülaadi süntees

3.3.8.1 (LISA 6)



Skeem 26. tert-butüül-2-fenüül-2,3,4,5,6,9-heksahüdro-1H-1,2-diasoniin-1-karboksülaadi süntees

3.3.8.2 (LISA 7)



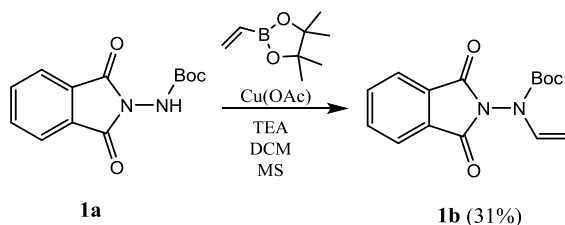
Skeem 27. tert-butüül-2-fenüül-2,3,4,5,8,9-heksahüdro-1H-1,2-diasoniin-1-karboksülaadi süntees

3.4 Sünteeside eeskirjad

Isomeriseerimiseks vajaminevad lähteained ja vaheühend sünteesiti vastavalt varasemalt väljatöötatud meetoditele ning täpsemad sünteeside eeskirjad on toodud lisades. (LISA 1-7)

3.4.1 Otsene vinüülimine

3.4.1.1 *tert*-butüül-(1,3-dimetüleenisoindoliin-2-üül)karbamaadi (1a) otsene vinüülimine



Skeem 28.

Kolbi lisati kuivatatud molekulaarsõelad (100 mg) ja 4,4,5,5-tetrametüül-2-vinüül-1,3,2-dioksaborolaan (313 mg; 2 mmol), mis lahustati eelnevalt 9 ml DCM-is. Järgnevalt lisati magnetsegajal segades TEA (202 mg; 2 mmol), *tert*-butüül-(1,3-diooksoisoindoliin-2-üül)karbamaat (**2a**) (262 mg; 1 mmol) ja Cu(OAc)₂ (200 mg; 1,1 mmol). Reaktsioon toimus toatemperatuuril ja lõpetati 24 h pärast (pikem reaktsiooni teostamise aeg saagist ei suurendanud). Reaktsioonisegu voolutati EA-ga läbi õhukese silikageeli kihi (3 cm). Filtraat aurutati kokku ja aine puhastati *flash*-kromatograafi abil (PE:EA gradient, algus 5:1, lõpp 2:1). Produktiks saadi 90 mg *tert*-butüül-(1,3-diooksoisoindoliin-2-üül)(vinüül)karbamaati (**1b**) (saagis 31%) kollaka vedelikuna.

Produktist mõõdeti ¹H, ¹³C NMR ja HRMS spektrid.

¹H NMR (700 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.97-8.06 (m, 4H, H-1, H-2), 7.17/7.09 (dd, *J* = 15.4 Hz, 9.0 Hz, 1H, H-8), 4.61/4.56 (dd, *J* = 15.4 Hz, 1.3 Hz, 1H, H-9'), 4.40/4.33 (dd, *J* = 8.9 Hz, 1.3 Hz, 1H, H-9), 1.49/1.26 (s, 9H, H-7).

¹³C NMR (176 MHz, DMSO-*d*₆): δ 164.39/164.20 (C-4), 149.70/149.43 (C-5), 135.72/135.68 (C-1), 131.12/129.91 (C-8), 129.33/129.23 (C-3), 124.17/124.13 (C-2), 93.52/93.09 (C-9), 83.28/83.10 (C-6), 27.55/27.28 (C-7).

HRMS (ESI): [M+H⁺] arvutatud 289.1183 Da, määratud 289.1174 Da.

oli järgmiseks päevaks lõppenud. Reaktsioonisegu aurustati kokku ja saadud toorprodukt eraldati *flash*-kromatograafi abil (PE:EA gradient, algus 20:1, lõpp 10:1). Produktideks saadi 110 mg *tert*-butüül-2-fenüül-3,4-dihüdropüridasiin-1(2*H*)-karboksülaati (**5d**) (saagis 47%) oranži tahkisena ja 39 mg *tert*-butüül-2-fenüül-5,6-dihüdropüridasiin-1(2*H*)-karboksülaati (**5f**) (saagis 17%) läbipaistva vedelikuna.

Produktidest mõõdeti ^1H , ^{13}C NMR ja HRMS spektrid.

tert-butüül-2-fenüül-3,4-dihüdropüridasiin-1(2*H*)-karboksülaat (**5d**):

^1H NMR (700 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.25-7.28 (m, 2H, H-2), 6.99 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, H-8), 6.87-6.90 (m, 1H, H-1), 6.84-6.86 (m, 2H, H-3), 4.95-5.05 (m, 1H, H-7), 4.24 (br s, 1H, H-5'), 3.21 (br s, 1H, H-5), 1.82-1.96 (m, 2H, H-6), 1.42 (s, 9H, H-11).

^{13}C NMR (176 MHz, DMSO-*d*₆): δ 148.01 (C-4), 129.13 (C-2), 120.60 (C-1), 114.89(C-3), 106.19 (C-7), 81.00 (C-10), 46.88 (C-5), 27.84 (C-11), 18.23 (C-6). *C-8 ja C-9 ei olnud spektris madala signaali intensiivsuse tõttu nähtavad.*

HRMS (ESI): [M+H⁺] arvutatud 261.1598 Da, määratud 261.1591 Da.

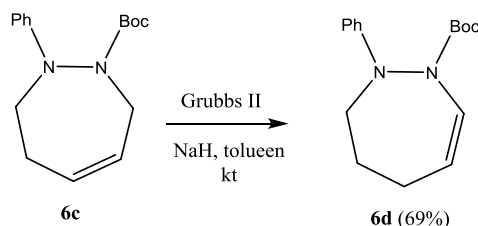
tert-butüül-2-fenüül-3,4-dihüdropüridasiin-1(2*H*)-karboksülaat (**5d**):

^1H NMR (700 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.24-7.27 (m, 2H, H-2), 6.99 (dt, $J = 7.9$ Hz, 1.6 Hz, 1H, H-5), 6.93 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, H-3), 6.87 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-1), 5.02 (dt, $J = 8.0$ Hz, 3.6 Hz, 1H, H-7), 4.13 (br s, 1H, H-8'), 2.85 (br s, 1H, H-8), 2.25 (br s, 1H, H-7'), 1.99 (br s, 1H, H-7), 1.39 (s, 9H, H-11).

^{13}C NMR (176 MHz, DMSO-*d*₆): δ 155.45 (C-10), 144.86 (C-4), 128.97 (C-2), 128.08 (C-5), 120.30 (C-1), 113.70(C-3), 103.69 (C-6), 80.67 (C-10), 27.77 (C-11), 21.19 (C-7). *C-8 ei olnud spektris madala signaali intensiivsuse tõttu nähtav.*

HRMS (ESI): [M+H⁺]: arvutatud 261.1598 Da, määratud 261.1590 Da.

***tert*-butüül-2-fenüül-2,3,4,7-tetrahydro-1*H*-1,2-diazepiin-1-karboksülaadi (6c)
isomeriseerimine**



Skeem 31.

Vaakumi all kuivatatud kolbi lisati Grubbs'i II katalüsaator (26 mg, 0,03 mmol) ja NaOH (37 mg, 0,9 mmol) ning tekitati inertatmosfäär – vakumeeriti ja täideti argooniga 3 korda. Seejärel lahustati *tert*-butüül-2-fenüül-2,3,4,7-tetrahydro-1*H*-1,2-diazepiin-1-karboksülaat (**6c**) (143 mg, 0,52 mmol) teises vaakumi all kuivatatud kolvis kuivatatud toluenis (10 ml) ning lisati saadud lahus süstlaga Grubbs'i katalüsaatorit sisaldavasse kolbi. Reaktsioonisegu jäeti magnetsegajale segama 110 °C juures üleöö. Reaktsiooni kulgu jälgiti TLC plaadil (PE:EA 10:1). Reaktsioon oli järgmiseks päevaks lõppenud. Reaktsioonisegu aurustati kokku ja saadud toorprodukt eraldati *flash*-kromatograafi abil (PE:EA gradient, algus 20:1, lõpp 10:1). Produktiks saadi 98 mg *tert*-butüül-2-fenüül-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1,2-diazepiin-1-karboksülaati (**6d**) (saagis 69%) läbipaistva viskoosse vedelikuna.

Produktist mõõdeti ¹H, ¹³C NMR ja HRMS spektrid.

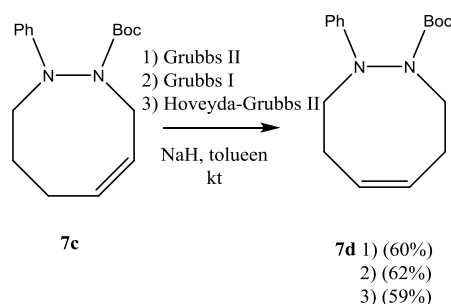
¹H NMR (700 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.23-7.28 (m, 2H, H-2), 6.81-6.85 (m, 1H, H-1), 6.70-6.74 (m, 2H, H-3), 6.47/6.50 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-9) 4.97-5.02 (m, 1H, H-8), 4.05-4.10/4.15-4.20 (m, 1H, H-5'), 3.23-3.26/3.35-3.37 (m, 1H, H-5), 2.15-2.20 (m, 2H, H-7), 1.76-1.79 (m, 2H, H-6), 1.26/1.45 (s, 9H, H-12).

¹³C NMR (176 MHz, DMSO-*d*₆): δ 153.93/155.46 (C-10), 144.51/144.62 (C-4), 131.91/131.98 (C-9), 129.18/129.25 (C-2), 119.41 (C-1), 112.34/112.46 (C-8), 111.66/111.67 (C-3), 79.81/80.60 (C-11), 46.08/48.17 (C-5), 27.77/27.94 (C-12), 25.18/25.54 (C-6), 24.89/24.92 (C-7).

HRMS (ESI): [M+H⁺] arvatud 275.1754 Da, määratud 275.1748 Da.

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

süntees



Skeem 32.

- Eksperiment 1

Vaakumi all kuivatatud kolbi lisati Grubbs'i II katalüsaator (18 mg, 0,021 mmol), NaOH (25 mg, 0,625 mmol). Tekitati inertatmosfäär – vakumeeriti ja täideti argooniga 3 korda. Seejärel lahustati *tert*-butüül-2-fenüül-3,4,5,8-tetrahüdro-1,2-diasotsiin-1(2*H*)-karboksülaat (7c) (120 mg, 0,42 mmol) teises vaakumi all kuivatatud kolvis kuivas toluenis (4,2 ml) ning lisati saadud lahus süstlaga Grubbs'i katalüsaatorit sisaldavasse kolbi. Reaktsioonisegu jäeti magnetsegajale segama 110 °C juures üleöö. Reaktsiooni kulgu jälgiti TLC plaadil (PE:EA 20:1). Reaktsioon oli järgmiseks päevaks lõppenud. Reaktsioonisegu aurustati kokku ja saadud toorprodukt eraldati *flash*-kromatograafi abil (PE:EA gradient, algus 25:1, lõpp 15:1). Produktiks saadi 72 mg *tert*-butüül-2-fenüül-3,4,7,8-tetrahüdro-1,2-diasotsiin-1(2*H*)-karboksülaati (7d) (saagis 60%) valgete kristallidena.

- Eksperiment 2

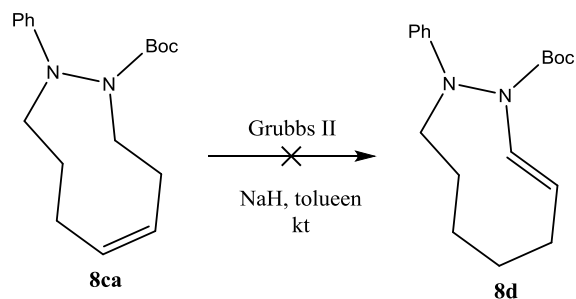
Eksperimenti 1 korrati, aga Grubbs'i II katalüsaatori asemel kasutati Grubbs'i I katalüsaatorit (18,9 mg, 0,02 mmol), NaOH (28 mg, 0,7 mmol), lähteainet (133 mg, 0,46 mmol) ning saadi 82 mg produkti (saagis 62%) valgete kristallidena.

- Eksperiment 3

Eksperimenti 1 korrati aga Grubbs'i II katalüsaatori asemel kasutati Hoveyda-Grubbs'i II põlvkonna katalüsaatorit (16 mg, 0,03 mmol), lähteainet (153 mg, 0,52 mmol) ning saadi 91 mg produkti (59% saagis).

Produktist mõõdeti ¹H, ¹³C NMR spektrid. Mõõdetud spektrid vastavad kirjanduses leiduvatele andmetele [47].

***tert*-butüül-2-fenüül-2,3,4,5,8,9-heksahüdro-1*H*-1,2-diasoniin-1-karboksülaadi (8ca)
isomeriseerimine**



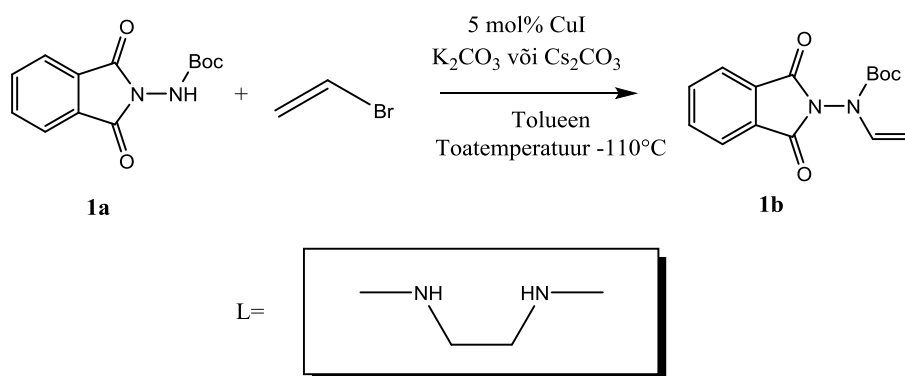
Skeem 33.

Vaakumi all kuivatatud kolbi lisati Grubbs'i II katalüsaator (11 mg, 0,013 mmol), NaOH (16 mg, 0,4 mmol). Tekitati inertatmosfäär – vakumeeriti ja täideti argooniga 3 korda. Seejärel lahustati *tert*-butüül-2-fenüül-2,3,4,5,8,9-heksahüdro-1*H*-1,2-diasoniin-1-karboksülaat (**8ca**) (80 mg, 0,26 mmol) teises vaakumi all kuivatatud kolvis kuivas toluuenis (2,7 ml) ning lisati saadud lahus süstlaga Grubbs'i katalüsaatorit sisaldavasse kolbi. Reaktsioonisegu jäeti segama 110 °C juures üleöö. Reaktsiooni kulgu jälgiti TLC plaadil (PE:EA 20:1). Järgmisel päeval otsustati NMR analüüsi põhjal, et reaktsioon ei toimunud.

4. TULEMUSTE ARUTELU

4.1 Otsene vinüülimine

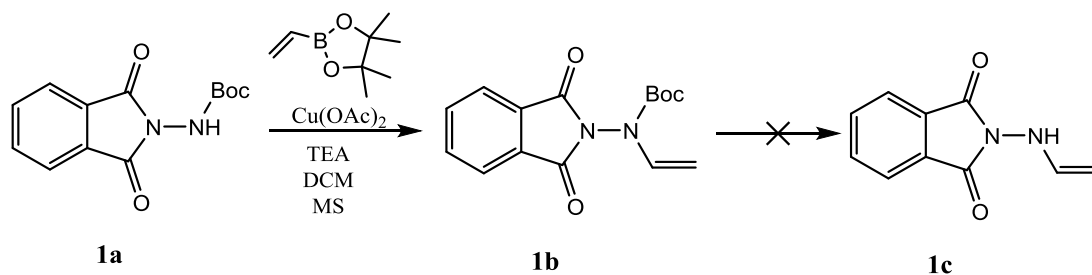
Esmalt uuriti enhüdrasiinide sünteesivõimalusi otsese vinüülimise teel. Esmapilgul tundus otsene vinüülimine olevat lihtne tee vastava enhüdrasiini sünteesiks. Kõige esimesena prooviti vinüülbromiidi abil sünteesida ftaalkaitstud enhüdrasiini (Skeem 34).



Skeem 34. *tert*-butüül-(1,3-diooksoisindoliin-2-üül)karbamaadi Otsene vinüülimine vinüülbromiidiga

Sünteesis kasutati L. Jiang jt artiklis kirjeldatud meetodit [31]. Süntese katsetati nii K_2CO_3 kui ka Cs_2CO_3 -ga ning sünteesid viidi läbi autoklaavis. Süntese katsetati veel inertatmosfääris ja toatemperatuuril nädal aega. Kui see reaktsioon üldse toimub, siis toimub see väga aeglaselt ning ei sobi seega soovitud ühendi (**1b**) saamiseks. Soovitud aine (**1b**) saamiseks tuli leida mõni muu meetod.

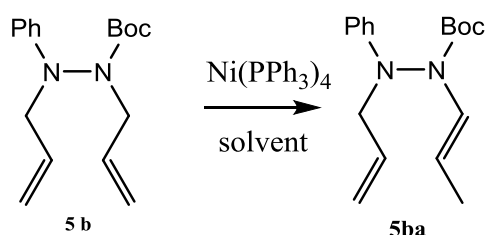
Järgnevalt katsetati P. Y. S. Lami jt artiklis kasutatud reagente ja reaktsioonitingimusi [32]. Vastavalt eesmärgile otsustati teha muudatusi – stüüülboroonhappe asemel kasutati 4,4,5,5-tetrametüül-2-vinüül-1,3,2-dioksaborolaani (Skeem 35).



Skeem 35. *tert*-butüül-(1,3-diooksoisindoliin-2-üül)karbamaadi otsene vinüülimine 4,4,5,5-tetrametüül-2-vinüül-1,3,2-dioksaborolaaniga

Kaitstud eenhüdrasiin (**1b**) tekkis toatemperatuuril 1 päevaga 31% saagisega. Reaktsiooni lõpuni ei läinud ning pikem reaktsiooni teostamise aeg (kuni 1 nädal) reaktsiooni saagist ei suurendanud. Järgnevalt sooviti kaitserühm eemaldada, et oleks võimalik teostada alküülimist, peale mida saab sünteesida erinevate suurustega tsükleid. Boc-kaitserühma eemaldamisega tekkis raskuseid. Kaitserühma eemaldades muutub ühendi nukleofiilsus oluliselt suuremaks. Kaitsmata produkt on seega reaktiivsem ja ebastabiilsem, mistõttu peale kaitserühma eemaldamist tekkis erinevate ainete segu ja kaitsmata produkti ei suudetud eraldada.

Järgnevalt otsustati muuta substraate – *tert*-butüül-(1,3-dimetüleenisoindoliin-2-üül)karbamaadi (**1a**) asemel hakati mudelühendina kasutama *tert*-butüül-2-fenüülhüdrasiin-1-karboksülaati (**2b**). *tert*-butüül-2-fenüülhüdrasiin-1-karboksülaadi eelis on selles, et mõlema lämmastiku juures on NH side ning neid on võimalik alküülida ilma vahepealse kaitserühma eemaldamiseta. Dieenid sünteesiti valmis vastavalt meie töögrupis varem väljatöötatud meetodile [26]. Alguses prooviti dieene isomeriseerida, et hiljem isomeriseeritud dieenidega tsükleid moodustada (Skeem 36).

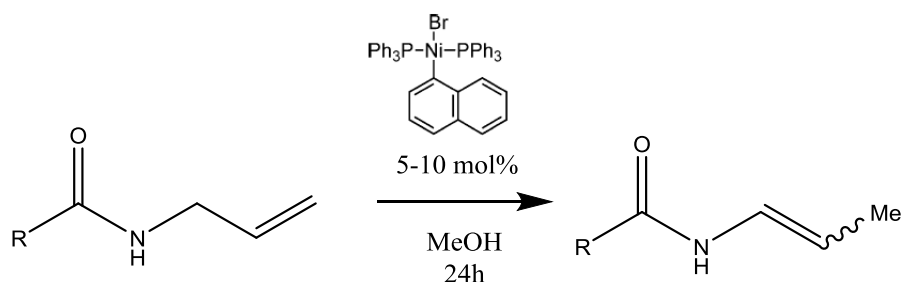


solvent: EtOH, MeOH

Skeem 36. *tert*-butüül-1,2-diallüül-2-fenüülhüdrasiin-1-karboksülaadi isomeriseerimine

Reaktsiooniks kasutati L. Wangi jt artiklis allüülamiinide vinüülimiseks väljatöötatud meetodit [35]. Soovitud produkti ei suudetud sünteesida, sest katalüsaator oli väga õhutundlik. Reaktsiooni jaoks hoiti katalüsaatorit kuivkapis (*glove-box*), aga reaktsioon teostati ilma kuivkapita tavalises inertatmosfääris. Kahjuks isomerisatsioon ei toimunud, seda katalüsaatori arvatava lagunemise tõttu. Järgnevalt leiti J. Halli jt artiklist meetod, kus kasutati modifitseeritud Ni(PPh₃)₄ katalüsaatorit, mis on õhu käes stabiilne [44]. Reaktsioone korrati mitu korda, kuid siiski ei õnnestunud isomeriseeritud produkti saada. Artiklis kirjeldatud reaktsiooni prooviti reprodutseerida artiklis kasutatud testühendiga – *N*-allüülbensamiidiga.

Testühendiga ei õnnestunud samuti artikli tulemust reprodutseerida ning otsustati, et vastav reaktsioon ei toimu hüdrasiini derivaadi korral sellel meetodil (Skeem 37).

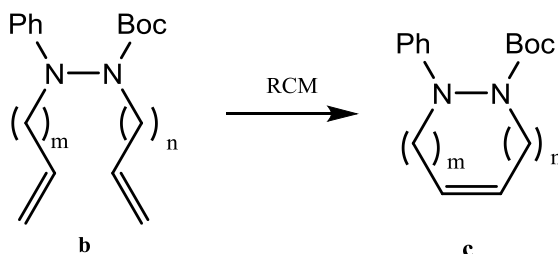


Skeem 37. Allüülbensamiidi isomeriseerimine [44]

Viimaseks katsetati B. Schmidti jt artiklis kirjeldatud meetodit, kus lisati reaktsioonisegusse, hüdrasiini heterotsüklite isomeriseerimiseks, reaktsiooni soodustavaid lisandeid (nt NaOH). Katalüsaatorina kasutati Grubbs'i II põlvkonna katalüsaatorit ja reaktsioon toimus toluenis 110 °C juures (Skeem 17) [43]. Vastava meetodiga õnnestus meil isomeriseerida erinevaid hüdrasiini heterotsükleid (Skeem 39, tabel 7).

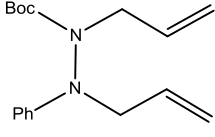
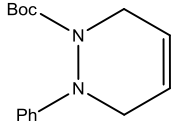
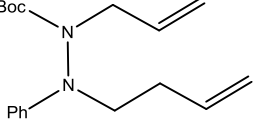
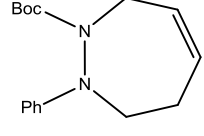
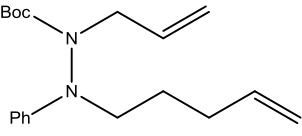
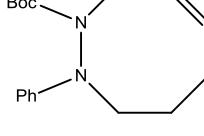
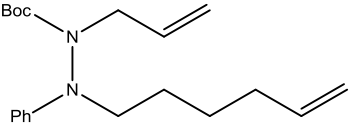
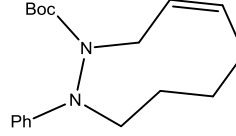
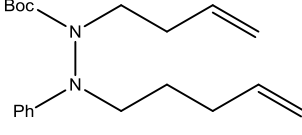
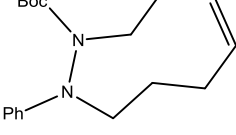
4.2 Heterotsüklite süntees

Hüdrasiinide otsene vinüülimine ja kaitserühmade eemaldamine andis tagasihoidlikke tulemusi. Seega otsustati vinüülhüdrasiinide saamiseks kasutada teist teed. Selleks sünteesiti erinevad dialküülitud diensed hüdrasiinid, millega hiljem teostati tsüklitekke metatees. Metateesi käigus tekkinud kaksiksidemetega heterotsüklid eraldati ning isomeriseeriti vinüülhüdrasiinideks. Esmalt sünteesiti vastavad diened erinevate m ja n väärtustega, millega teostati tsüklitekke metatees (Skeem 38, tabel 6).



Skeem 38. Heterotsüklite süntees

Tabel 6. RCM tulemused

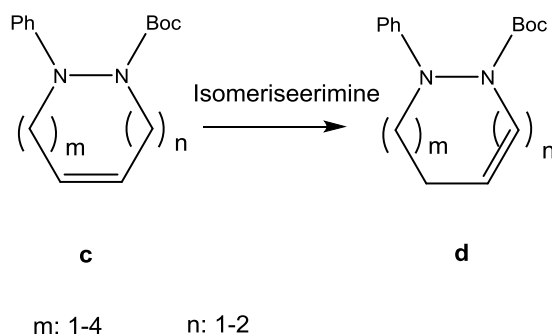
Dialküül	m	n	Produkt (saagis)
 <p>5b</p>	1	1	 <p>5c (90%)</p>
 <p>6b</p>	2	1	 <p>6c (84%)</p>
 <p>7b</p>	3	1	 <p>7c (96%)</p>
 <p>8b</p>	4	1	 <p>8c (0%)</p>
 <p>8ba</p>	3	2	 <p>8ca (92%)</p>

N,N'-dialküülitud ühenditest (**5b**, **6b**, **7b**) toimus 6- kuni 8-lüliliste heterotsüklite süntees tsüklitekke metateesil toimus väga hästi (84% - 96% saagisega) (Tabel 6). 9-lülilise heterotsükli sünteesi käigus, *tert*-butüül-1-allüül-2-(heks-5-een-1-üül)-2-fenüülhüdrasiin-1-karboksülaadist (**8b**), toimus intermolekulaarne reaktsioon (dimeriseerumine) ning soovitud heterotsükli **8c** reaktsioonisegus ei täheldatud. Kui kasutati ühendit, kus fenüül-asendatud lämmastiku juures oli teiseks asendajaks pent-4-een-1-üülrühm ja Boc-kaitstud lämmastiku juures oli teiseks asendajaks but-3-een-1-üülrühm (*tert*-butüül-1-(but-3-een-1-üül)-2-(pent-4-een-1-üül)-2-fenüülhüdrasiin-1-karboksülaad (**8ba**)), siis reaktsioon toimus hea saagisega.

Kirjanduses on ka varem täheldatud, et 9-lüliliste tsüklite puhul hakkavad domineerima intermolekulaarsed reaktsioonid ning seda arvatavasti suureneva pöörlemiste vabadusastmete arvu tõttu. Pöörlemise vabadusastmete suurenedes väheneb selektiivse reaktsiooni tõenäosus [26].

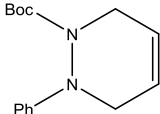
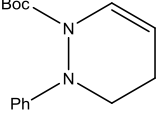
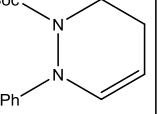
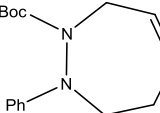
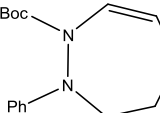
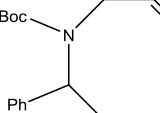
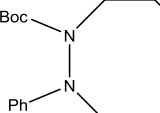
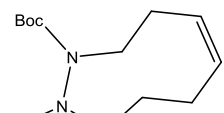
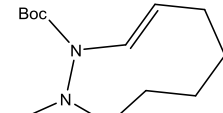
4.3 Heterotsüklite isomeriseerimine

Kirjandusest on teada, et mitmete metallide kompleksühendid on võimelised katalüüsima kaksiksidemete ümberpaiknemist tsüklis, vastavalt tsükli asendajatele [42, 48]. Käesolevas töös otsustati kasutada nn tandem-meetodit, kus Grubbs'i katalüsaator katalüüsib esmalt metateesi ja seejärel moodustunud kaksiksideme ümberpaiknemist tsüklis. Selliste reaktsioonide kohta on kirjanduses andmeid vähe, seega otsustati varieerida tsükli suurust ja kaksiksidemete asukohta lähteühendis ja uurida kaksiksidemete isomerisatsiooni nendes ühendites (Skeemil 39 ja Tabelis 7).



Skeem 39. Heterotsüklite isomeriseerimine

Tabel 7. Heterotsükliite isomeriseerimise tulemused

Lähteaine	Katalüsaator	Produkt (saagis)
 <p>5c</p>	Grubbs II	 <p>5d (47%)</p>  <p>5f (17%)</p>
 <p>6c</p>	Grubbs II	 <p>6d (69%)</p>
 <p>7c</p>	1) Grubbs I 2) Grubbs II 3) Hoveyda-Grubbs II	 <p>7d 1) (60%) 2) (62%) 3) (59%)</p>
 <p>8ca</p>	Grubbs II	 <p>8d (0%)</p>

Kaksiksidemete isomeriseerimine Grubbs'i II põlvkonna katalüsaatoriga eenamiidsesse asendisse toimus 6- (**5c**) ja 7-lüliliste (**6c**) tsükliite puhul küllaltki hästi (47-69% saagisega). Huvitav on, et 6-lülilise tsükli puhul toimus kaksiksideme nihkumine ka fenüül-asendatud lämmastiku poole. Reaktsioon ei kulgenud ka täielikult lõpuni, sest reaktsioonisegusse jäi reageerimata lähteainet. Samas reaktsioonaja pikendamine suhet, mis tekkis 2 tunni järel, oluliselt enam ei muutnud. Võimalik, et reaktsioonisegusse tekkis erinevate alkeenide vahel tasakaaluline olek. 8-lülilise tsükli puhul täheldati samuti kaksiksideme liikumist ühe süsiniku võrra, kuid erinevalt teistest tsüklitest ainult fenüül-asendatud lämmastiku poole, mille käigus eraldati *tert*-butüül-2-fenüül-3,4,7,8-tetrahydro-1,2-diasotsiin-1(2*H*)-karboksülaat (**7d**). Kuna eesmärgiks oli saada produktina eenhüdrasiidi, siis seetõttu varieeriti Grubbs'i katalüsaatoreid. Isomeriseerimisreaktsiooni katsetati Grubbs'i I põlvkonna katalüsaatoriga ja ka Hoveyda-Grubbs'i II põlvkonna katalüsaatoriga (sisuliselt Grubbs'i II põlvkonna

eraldada nii Boc-kaitserühma poole liikunud kaksiksidemega ühend (**5d**), fenüül-kaitserühma poole liikunud kaksiksidemega ühend (**5f**) kui ka lähteaine (**5c**). 7-lülilise tsükli puhul fenüülrühma poole liikunud kaksiksidemega ühendit ei detekteeritud. 8-lülilise tsükli puhul tekkis ainult fenüülrühma poole liikunud kaksiksidemega ühend (**7d**). 9-lülilise tsükli puhul (**8ca**) isomeriseerimisreaktsiooni enam ei toimunud.

5. KOKKUVÕTE

Käesoleva töö eesmärgiks oli luua uus süstemaatiline eenhüdrasiidsete heterotsükliite sünteesimeetod. Meetod hõlmab meie töögrupi poolt varasemalt väljatöötatud meetodeid [24-26]. Töö tulemusena loodi uus heterotsükliiliste eenhüdrasiidide tandem-sünteesimeetod, mis põhineb tsükliitekke metateesil ja sellel järgneval kaksiksüdeme isomerisatsioonil.

Metateesi/isomerisatsiooni tandem-meetodiks vajalike lähteainete valmistamiseks rakendati hüdrasiinide polüanioonide strateegiat ja sünteesiti vastavad monoalküülitud hüdrasiinid, peale mida kasutati faasiülekandekatalüüsi ning sünteesiti 1,2-dialküülitud dieensed hüdrasiinid. Lõpuks tsükliiseeriti ühendid tsükliitekke metateesi abil ja isomeriseeriti vastavateks eenhüdrasiidideks. Iseloomustati tsükliitekke metateesi ja isomerisatsiooni protsesside kulgu sõltuvalt tsükli suuruselt. Metatees/isomerisatsioon tandem-meetodi sünteesid toimusid heade või väga heade saagistega, millega on selgelt näidatud, et vastav meetod toimib 6- kuni 7-lüliliste eenhüdrasiidsete heterotsükliite sünteesiks. Näidati ka hüdrasiinide otsese katalüütilise vinüülimise piiratud kasutamise võimalusi.

Loodud meetoditega oli võimalik sünteesida üks uus dialküülitud ühend – *tert*-butüül-1-allüül-2-(heks-5-een-1-üül)-2-fenüülhüdrasiin-1-karboksülaad (**8b**), üks vinüülitud hüdrasiin – *tert*-butüül-(1,3-diooksoisindoliin-2-üül)(vinüül)karbamaat (**1b**) ja kolm eenhüdrasiidi – 6-lüliline *tert*-butüül-2-fenüül-3,4-dihüdropüridasiin-1(2*H*)-karboksülaad (**5d**) 6-lüliline *tert*-butüül-2-fenüül-5,6-dihüdropüridasiin-1(2*H*)-karboksülaad (**5f**) ja 7-lüliline *tert*-butüül-2-fenüül-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1,2-diazeepiin-1-karboksülaad (**6d**).

KASUTATUD KIRJANDUS

1. Wikipedia, Phenazone
<https://en.wikipedia.org/wiki/Phenazone> viimati allalaetud 06.04.2016.
2. Jucker, E. Recent Pharmaceutical Research on Hydrazine Derivatives. *Pure Appl. Chem.* **1963**, *6*, 409-433.
3. Ajay, K. K.; Jayroopa, P. Pyrazoles: Synthetic Strategies and Their Pharmaceutical Applications - An Overview. *Int. J. PharmTech. Res.* **2013**, *5*, 1473-1486 .
4. Elie, R.; Ruther, E.; Farr, I.; Emilien, G.; Salinas, E. Sleep Latency Is Shortened During 4 Weeks of Treatment With Zaleplon, a Novel Nonbenzodiazepine Hypnotic. *J. Clin. Psychiatry* **1999**, *60*, 536-544.
5. Du, B.; Shan, A.; Zhong, X.; Zhang, Y. Zolpidem Arouses Patients in Vegetative State After Brain Injury: Quantitative Evaluation and Indications. *Am. J. Med. Sci.* **2014**, *347*, 178-182
6. Drugs, timolol
<http://www.drugs.com/international/timolol.html> viimati allaletud 06.04.2016
7. Medscape, acetazolamide
<http://reference.medscape.com/drug/diamox-acetazolamide-342809#91> viimati allalaetud 06.04.2016
8. Medlineplus, fluconazole
<https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/meds/a690002.html> viimati uuendatud 21.04.2016
9. Medlineplus, voriconazole
<https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/meds/a605022.html> viimati uuendatud 21.04.2016
10. Mayoclinic, losartan
<http://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/losartan-oral-route/description/drg-20067341> viimati uuendatud 21.01.2016
11. Pubchem, minaprine
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/minaprine#section=Top> viimati allalaetud 06.04.2016
12. Pubchem, pipofezine
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Pipofezine#section=Classification> viimati allalaetud 06.04.2016

13. Pubchem, hydralazine
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/hydralazine> viimati allalaetud 06.04.2016
14. Asif, M. General Study of Pyridazine Compounds Against Cyclooxygenase Enzyme and Their Relation with Analgesic, Anti-Inflammatory and Anti-Arthritic Activities. *Chron. Young Sci.* **2010**, *3*, 3-9.
15. Carbery, D. R. Enamides: Valuable Organic Substrates. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3455-3460.
16. Drugs, levofloxacin
<http://www.drugs.com/monograph/levofloxacin.html> viimati allalaetud 06.04.2016
17. Medlineplus, amlodipine
<https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/meds/a692044.html> viimati allalaetud 04.06.2016
18. Mäeorg, U.; Grehn, L.; Ragnarsson, U. Prototypical Reagent for Synthesis of Substituted Hydrazines. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2626-2627.
19. Mäeorg, U.; Ragnarsson, U. Synthesis, Application and Scope of a New Protected Hydrazine Reagent. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 681-684.
20. Mäeorg, U.; Pehk, T.; Ragnarsson, U. Synthesis of Substituted Hydrazines from Triprotected Precursors. *Acta. Chem. Scand.* **1999**, *53*, 1127-1133.
21. Loog, O.; Mäeorg, U.; Ragnarsson, U. Synthesis of Hydrazines with Aromatic Substituents. Using Triarylbismuth Reagents. *Synthesis* **2000**, *11*, 1591-1597.
22. Tšubrik, O.; Mäeorg, U. Combination of tert-Butoxycarbonyl and Triphenylphosphonium Protecting Groups in the Synthesis of Substituted Hydrazines. *Org. Lett.* **2001**, *15*, 2297-2299.
23. Tšubrik, O.; Mäeorg, U.; Ragnarsson, U. Highly Selective Arylation of Disubstituted Hydrazines by Pentavalent Organobismuth Reagents. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6213-6215.
24. Bredihhin, A.; Groth, U. M.; Mäeorg, U. Efficient Methodology for Selective Alkylation of Hydrazine Derivatives. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1097- 1099.
25. Bredihhin, A.; Mäeorg, U. Use of Polyanions for Alkylation of Hydrazine Derivatives. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4975- 4977.
26. Tšupova, S.; Lebedev, O.; Mäeorg, U. Combination of Hydrazine Polyanion Strategy and Ring-closing Metathesis in the Synthesis of Heterocycles. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1011-1016.
27. Ilisson, M.; Tomson, K.; Selyutina, A.; Türk, S.; Mäeorg, U. Synthesis of Novel Saccharide Hydrazones. *Synth. Commun.* **2015**, *45*, 1367- 1373.

28. Myers, G. A. Research Group. The Olefin Metathesis Reaction: http://faculty.chemistry.harvard.edu/files/myers/files/31-the_olefin_metathesis_reaction.pdf?m=1393208461 viimati allalaetud 22.04.2016.
29. <http://www.sigmaaldrich.com/> viimati allalaetud 05.05.2016.
30. Tae, J.; Hahn, D.-W. Synthesis of cyclic hydrazines by ring-closing metathesis of dienes and enynes tethered by an N-N bond. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3757-3760.
31. Jiang, L.; Job, G. E.; Klaparas, A.; Buchwald, S. L. Copper-Catalyzed Coupling of Amides and Carbamates with Vinyl Halides. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3667-3669.
32. Lam, P. Y. S.; Vincent, G.; Clark, C. G.; Deudon, S.; Jadhav, P. K. Copper-Catalyzed General C-N and C-O Bond Cross Coupling with Arylboronic Acid. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3415-341.
33. Rivero, M. R.; Buchwald, S. L. Copper-Catalysed Vinylation of Hydrazides. A Regioselective Entry to Highly Substituted Pyrrole. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 973-976.
34. Meyer, F.; Ueberschaar, N.; Dahse, H. M.; Herweck, C. Synthesis and Biological Evaluation of Hydrazidomycin Analogues. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 6043-6045.
35. 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*, 7923-7925.
36. Neungot, B.; Cintrat, J. C.; Rousseau, B. A New Highly Chemoselective Isomerisation of Allylamides. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3575-3579.
37. Krompiec, S.; Pigulla, M.; Krompiec, M.; Baj, S.; Mrowiec-Bialon, J.; Kasperczyk, J. Highly Selective Isomerisation of N-allylamides and N-allylamines. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5257-5261.
38. Kasaya, Y.; Hoshi, K.; Terada, Y.; Nishida, A.; Shuto, S.; Arisawa, M. Aromatic Enamide/Ene Metathesis toward Substituted Indoles and Its Application to the Synthesis of Indomethacins. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4606-4613.
39. Formentin, P.; Gimeno, N.; Steinke, J. H. G.; Vilar, R. Reactivity of Grubbs' Catalysts with Urea and Amide-Substituted Olefins. Metathesis and Isomerization. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8235-8238.
40. McNaughton, B. R.; Bucholtz, K. M.; Camaano-Moure, A.; Miller, B. L. Self-Selection in Olefin Cross-Metathesis: The Effect of Remote Functionality. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 733-736.
41. Alcaide, B.; Almendros, P.; Luna, A. Grubbs' Ruthenium-Carbenes Beyond the Metathesis Reaction: Less Conventional Non-Metathetic Utility. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3817-3858.

42. Sutton, A. E.; Seigal, B. A.; Finnegan, D. F.; Snapper, M. L. New Tandem Catalysis: Preparation of Cyclic Enol Ethers through a Ruthenium-Catalyzed Ring-Closing Metathesis-Olefin Isomerization Sequence. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13390-13391.
43. Schmidt, B.; Hauke, S.; Mühlenberg, N. Imino Glycols via Ruthenium-Catalyzed RCM and Isomerisation. *Synthesis* **2014**, *46*, 1648-1658.
44. Halli, J.; Kramer, P.; Bechthold, M.; Manolikakes, G. Nickel-Catalyzed Synthesis of Enamides and Enecarbamates via Isomerization of Allylamides and Allylcarbamates. *Adv. Synth. Cat.* **2015**, *357*, 3321-3324.
45. Fustero, S.; Sanches-Rosello, M.; Jiemenez, D.; Sanz-Cervera, J. F.; Pozo, C.; Acena, 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*, 2706-2714.
46. Lide, D. R. *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 85nd ed.; CRC Press, Boca Raton, FL, **2005**, p. S3-S4.
47. Lebedev, O. *Hydrazine Polyanions: Different Strategies in the Synthesis of Heterocycles*. PhD Diss. University of Tartu Press, **2015**.
48. Menchi, G.; Matteoli, U.; Scrivanti, A.; Paganelli, S.; Botteghi, C. Homogeneous Isomerization of 1,2-dicarbethoxy- 1,2,3,6-tetrahydropyridazine by Ruthenium Complexes., *J. Organometal. Chem.* **1988**, *354*, 215-220.
49. Bredihhin, A.; Mäerog, U. Effective Strategy for the Systematic Synthesis of Hydrazine Derivatives. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6788-6793.
50. Kia, R.; Mirkhani, V.; Kalman, A.; Deak, A. Re(I)(tricarbonyl)(carboxylate) Complexes with the [*N,N'*-bis(2,4,6-trimethylbenzene)-1,4-diazabutadiene] (2,4,6-Me₃G) and [*N,N'*-bis(2,4-dimethylbenzene)-2,3-dimethyl-1,4-diazabutadiene] (2,4-Me₂D) Ligands – Syntheses and Spectroscopic Studies. The Crystal Structure of [Re(CO)₃(2,4,6-Me₃G)(OCOCF₃)]. *Polyhedron* **2007**, *26*, 2906-2910.
51. Roche, S. P.; Teyssot, M. L.; Gautier, A. Synthesis of 1,2-diamines Under Environmentally Benign Conditions: Application for the Preparation of Imidazolidiniums. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1265-1268.
52. Nyce, G. W.; Csihony, S.; Waymouth, R. M.; Hedrick, J. L. A General and Versatile Approach to Thermally Generated N-Heterocyclic Carbenes. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4073-4079

53. Trnka, T. M.; Morgan, J. P.; Sanford, M. S.; Wilhelm, T. E.; Scholl, M.; Choi, T. L.; Ding, S.; Day, M. W.; Grubbs, R. H. Synthesis and Activity of Ruthenium Alkylidene Complexes Coordinated with Phosphine and N-Heterocyclic Carbene Ligands. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2546-2558.

SUMMARY

The aim of this master's thesis was to develop a new method to synthesize new enehydrazide heterocycles. The method for the synthesis include dialkylated hydrazine RCM reactions previously discovered our workgroup in University of Tartu [24-26].

Novel enehydrazide tandem-synthesis method, based on ring-closing metathesis and following double bond isomerisation, was developed. Starting materials for metathesis/isomerisation tandem-method were prepared with hydrazine polyanion strategy to get corresponding monoalkylated hydrazines. After that the phase transfer catalysis was used and 1,2-dialkylated hydrazine compounds were obtained. For the final step the ring-closing metathesis was used which furnished cyclic compounds, followed by isomerisation reaction where desired enehydrazides emerged. (Yields of) RCM and isomerisation reactions are dependent of products' ring sizes. Isomerisation reactions proceeded with good or very good yields and therefore it can be regarded as an efficient method for synthesis of 6- and 7-membered enehydrazide heterocycles.. Also limited use of direct hydrazine catalytic vinylation method was descibed.

It was managed to synthesize one new dialkylated hydrazine – *tert*-butyl-1-allyl-2-(hex-5-ene-1-yl)-2-phenylhydrazine-1-carboxylate (**8b**), one new vinylated hydrazine - *tert*-butyl-(1,3-dioxoisindoline-2-yl)(vinyl)carbamate (**1b**) and three new enehydrazides - 6-membered *tert*-butyl-2-phenyl-3,4-dihydropyridazine-1(2*H*)-carboxylate (**5d**), 6-membered *tert*-butyl-2-phenyl-5,6-dihydropyridazine-1(2*H*)-carboxylate (**5f**) and 7-membered *tert*-butyl-2-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1,2-diazepine-1-carboxylate (**6d**).

TÄNUAVALDUSED

Suured tänud minu juhendajatele, Uno Mäeorule ja Mihkel Ilissonile, kes aitasid ja toetasid mind käesoleva magistritöö valmimisel. Samuti tänan Jaan Saamet, kes abistas tundliku katalüsaatori käitlemise ja hoiustamisega kuivkapis, ja Sergo Kasvandikku HRMS spektrite mõõtmise eest.

Väga suur aitäh ka minu vanematele, kes on minu ülikoolis käiku järjekindlalt toetanud ja panustanud minu hariduse omandamisse.

LISAD

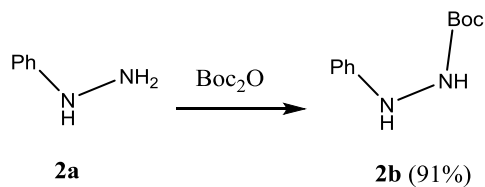
1. *tert*-butüül-2-fenüülhüdrasiin-1-karboksülaadi (**2b**) süntees.
2. Grubbs'i II põlvkonna katalüsaatori süntees.
3. *tert*-butüül-2-fenüül-3,6-dihüdropüridasiin-1(2*H*)-karboksülaadi (**5c**) süntees.
4. *tert*-butüül-2-fenüül-2,3,4,7-tetrahüdro-1*H*-1,2-diasepiin-1-karboksülaadi (**6c**) süntees.
5. *tert*-butüül-2-fenüül-3,4,5,8-tetrahüdro-1,2-diasotsiin-1(2*H*)-karboksülaadi (**7c**) süntees.
6. *tert*-butüül-2-fenüül-2,3,4,5,6,7-heksahüdro-1*H*-1,2-diasoniin-1-karboksülaadi (**8c**) süntees.
7. *tert*-butüül-2-fenüül-2,3,4,5,8,9-heksahüdro-1*H*-1,2-diasoniin-1-karboksülaadi (**8ca**) süntees.
8. *tert*-butüül-(1,3-dimetüleenisoiindoliin-2-üül)(vinüül)karbamaat (**1b**), ¹H NMR, 700 MHz, DMSO-*d*₆.
9. *tert*-butüül-(1,3-dimetüleenisoiindoliin-2-üül)(vinüül)karbamaat (**1b**), ¹³C NMR, 176 MHz, DMSO-*d*₆.
10. *tert*-butüül-2-fenüül-3,4-dihüdropüridasiin-1(2*H*)-karboksülaad (**5d**), ¹H NMR, 700 MHz, DMSO-*d*₆.
11. *tert*-butüül-2-fenüül-3,4-dihüdropüridasiin-1(2*H*)-karboksülaad (**5d**), ¹³C NMR, 176 MHz, DMSO-*d*₆.
12. *tert*-butüül-2-fenüül-5,6-dihüdropüridasiin-1(2*H*)-karboksülaad (**5f**), ¹H NMR, 700 MHz, DMSO-*d*₆.
13. *tert*-butüül-2-fenüül-5,6-dihüdropüridasiin-1(2*H*)-karboksülaad (**5f**), ¹³C NMR, 176 MHz, DMSO-*d*₆.
14. *tert*-butüül-2-fenüül-2,3,4,5-tetrahüdro-1*H*-1,2-diasepiin-1-karboksülaad (**6d**), ¹H NMR, 700 MHz, DMSO-*d*₆.
15. *tert*-butüül-2-fenüül-2,3,4,5-tetrahüdro-1*H*-1,2-diasepiin-1-karboksülaad (**6d**), ¹³C NMR, 176 MHz, DMSO-*d*₆.

16. *tert*-butüül-1-allüül-2-(heks-5-een-1-üül)-2-fenüülhüdrasiin-1-karboksülaat **(8b)**, ¹H
NMR, 700 MHz, DMSO-*d*₆.

17. *tert*-butüül-1-allüül-2-(heks-5-een-1-üül)-2-fenüülhüdrasiin-1-karboksülaat **(8b)**, ¹³C
NMR, 176 MHz, DMSO-*d*₆.

LISA 1

tert-butüül-2-fenüülhüdrasiin-1-karboksülaadi (**2b**) süntees



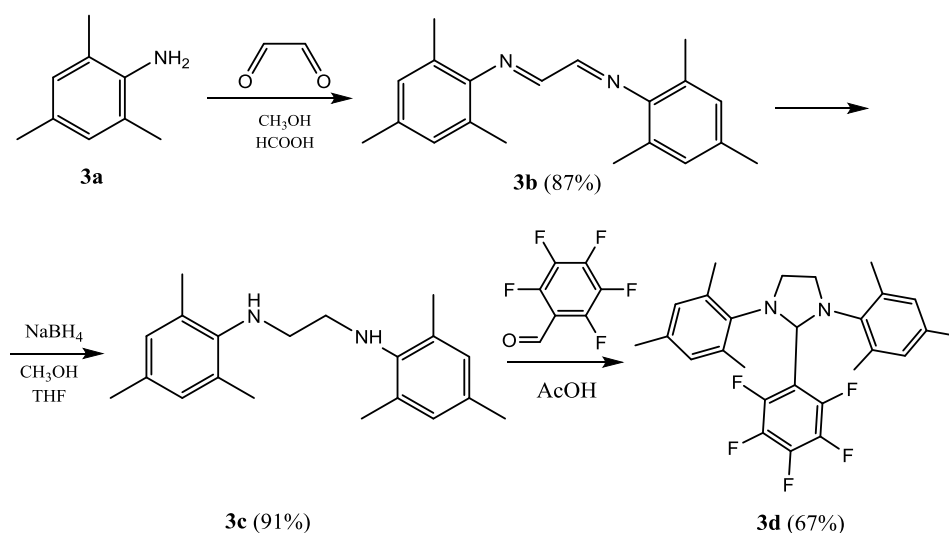
Kolbi lisati Boc-anhüdriid (12,1 g; 0,055 mol) ja sulatati nõrgalt kuumutades. Sulatatud Boc-anhüdriidile lisati fenüülhüdrasiini (**2a**) (5g; 0,046 mol) aeglaselt ja jälgiti, et reaktsioon ei läheks liiga agressiivseks. Reaktsioon kulges lõpuni väga kiiresti (1 h). Produkt kristalliti ümber heksaanis ja eraldati 8,8 g produkti (saagis 91%).

Produktist mõõdeti ¹H, ¹³C NMR spektrid. Mõõdetud spektrid vastavad kirjanduses leiduvatele andmetele [49].

LISA 2

Grubbs'i II põlvkonna katalüsaatori süntees

Prekursori – 1,3-dimesitüül-2-(perfluorofenüül)imidasolidiini (3d) süntees



*N*¹,*N*²-dimesitüüleetaan-1,2-diimiini (3b) süntees

Reaktsioonikolbi lisati (5 g; 37 mmol) mesitüülamiini (**3a**), mis lahustati 10 ml metanoolis. Järgnevalt lisati 40% glüoksaali vesilahust (1,66 g; 11 mmol). Lahusele lisati segamisel 2 tilka sipelghapet, mille käigus moodustus kiiresti kollakas-oranž sade. Saadud segu segati toatemperatuuril kuni 3,5 tundi. Sade filtreeriti ja pesti 2 korda metanooliga. Saadud filtraadid (pruunikas-oranž) koguti kokku ja solvent aurutati. Sademele lisati väikene kogus MeOH ja filtreeriti ning tahkis loputati MeOH-ga. Sade lisati eelnevalt eraldatud sademele. Saadi 4,63 g (saagis 87%) kollakas oranži produkti.

Produktist mõõdeti ¹H, ¹³C NMR spektrid. Mõõdetud spektrid vastavad kirjanduses leiduvatele andmetele [50].

*N*¹,*N*²-dimesitüüleetaan-1,2-diamiini süntees (3c)

Reaktsioonikolbi lisati *N*¹,*N*²-dimesitüüleetaan-1,2-diimiini (**3b**) (4,63 g; 15,8 mmol) ja lahustati 12 ml MeOH ning 19 ml kuivas THF-is. Tunni aja jooksul lisati NaBH₄ väikestes kogustes (6 g; 158 mmol). Kolbi tekkis valge „pasta“. Reaktsioonisegu segati toatemperatuuril 8 tundi, pärast mida filtreeriti reageerimata NaBH₄ ära. Solvent aurustati kokku ning jäägile lisati 40 ml 10% NaOH lahust ning ekstraheeriti 15 + 30 ml dietüüleetriaga.

Orgaanilised fraktsioonid pesti küllastunud NaCl lahusega ja eeter aurustati kokku. Produktiks saadi 4,29 g kollakat vedelikku (saagis 93%).

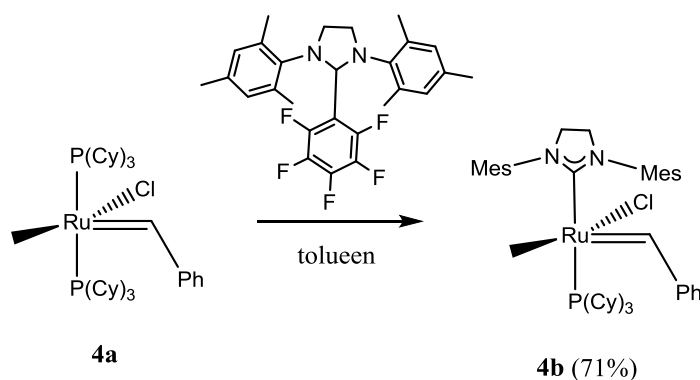
Produktist mõõdeti ^1H , ^{13}C NMR spektrid. Mõõdetud spektrid vastavad kirjanduses leiduvatele andmetele [51].

1,3-dimesitüül-2-(perfluorofenüül)imidasolidiini (3d) süntees

Kolbi lisati N^1,N^2 -dimesitüületaani-1,2-diamiini (**3c**) (1,5 g; 5 mmol) ja kuivatati kaasaurustades tolueniga rotaatoraurustil 3x1 ml. Tekitati inertatmosfäär – vakumeeriti ja täideti argooniga 3 korda. N^1,N^2 -dimesitüületaani-1,2-diamiinile lisati süstlaga 2,7 ml kuiva AcOH ja 2,3,4,5,6-pentafluorobensaldehüüdi (1,65 g; 8,2 mmol). Reaktsioonisegu segati toatemperatuuril 5 h. Solvent aurustati ning sadet pesti jääkülma MeOH, kuni tahkis oli valge. Sade kuivatati ja saadi 1,61 g produkti (67%).

Produktist mõõdeti ^1H , ^{13}C NMR spektrid. Mõõdetud spektrid vastavad kirjanduses leiduvatele andmetele [52].

(1,3-bis(2,4,6-trimetüülfenüül)-2-imidasolidinülideen)dikloro(fenüülmetüleen)(tritsükloheksüülfosfiin)ruteenium (Grubbs II katalüsaator) süntees



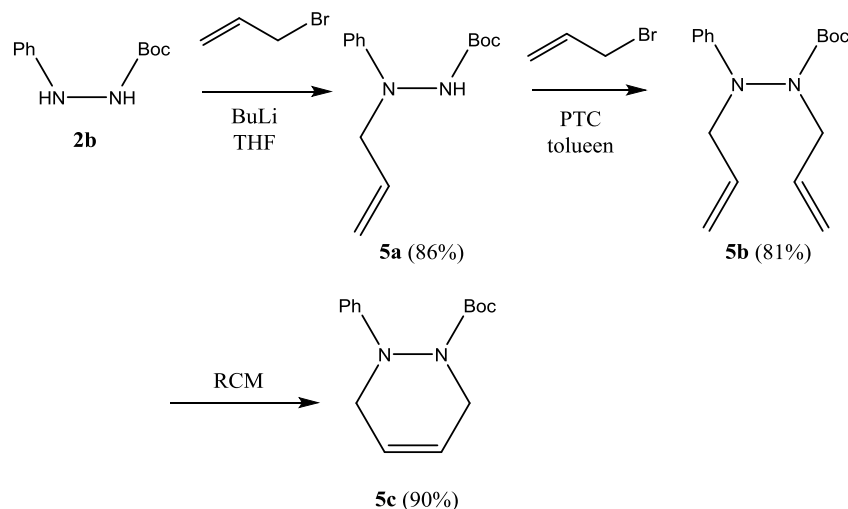
Kolbi lisati 1,3-dimesitüül-2-(perfluorofenüül)imidasolidiin (470 mg; 0,99 mmol) ja Grubbs'i I katalüsaator (543 mg; 0,66 mmol). Tekitati inertatmosfäär – vakumeeriti ja täideti argooniga 3 korda. Süstlaga lisati 19 ml kuiva tolueni. Reaktsioonisegu segati 60 °C juures 4 h. Solvent aurustati ja sade puhastati *flash*-kromatograafi abil (PE:EA gradient, algus 25:1, lõpp 15:1). Kõige intensiivsemad punast värvi fraktsioonid koguti kokku ja solvent aurustati. Produktina saadi 400 mg tumepunaseid kristalle (saagis 71%).

Produktist mõõdeti ^1H , ^{13}C NMR spektrid. Mõõdetud spektrid vastavad kirjanduses leiduvatele andmetele [53].

LISA 3

tert-butüül-2-fenüül-3,6-dihüdropüridasiin-1(2*H*)-karboksülaadi (5c)

süntees



tert-butüül-2-allüül-2-fenüülhüdrasiin-1-karboksülaadi (5a) süntees

Vaakumi all kuivatatud kolbi pandi *tert*-butüül-2-fenüülhüdrasiin-1-karboksülaati (**2b**) (1,5 g; 7,2 mmol). Tekitati inertatmosfäär – vakumeeriti ja täideti argooniga 3 korda. Süstlaga lisati värskelt destilleeritud THF (36 ml) ja saadud lahust jahutati kuni -80 °C. Seejärel lisati süstlaga tilkhaaval 2 M BuLi lahust heksaanis (7,2 ml; 14,4 mmol). Peale lisamist lasti reaktsiooniselgul soojeneda -40 °C-ni 10 minuti jooksul, lisati süstlaga AllBr (0,63 ml; 7,2 mmol) ja lasti segul edasi soojeneda toatemperatuurini. Reaktsiooni jälgiti TLC plaadil (PE:EA 3:1). Lähteaine oli ära reageerinud 10 min pärast ja reaktsiooni lõpetamiseks lisati süstlaga deioniseeritud vett (0,72 ml). Reaktsioonisegu aurustati kokku ja saadud toorprodukt puhastati *flash*-kromatograafi abil (PE:EA gradient, algus 5:1, lõpp 3:1), ja saadi 1,530 g produkti (saagis 86%), kollaka vedelikuna.

Produktist mõõdeti ^1H , ^{13}C NMR spektrid. Mõõdetud spektrid vastavad kirjanduses leiduvatele andmetele [47].

tert-butüül-1,2-diallüül-2-fenüülhüdrasiin-1-karboksülaadi (5b) süntees

Vaakumi all kuivatatud kolbi lisati 2-allüül-2-fenüülhüdrasiin-1-karboksülaati (**5a**) (393 mg; 1,6 mmol) ja seejärel K_2CO_3 (442 mg; 3,2 mmol), NaOH (224 mg; 5,6 mmol), TBAHS

(54 mg; 0,16 mmol), tolueni (1,6 ml), allüülbromiidi (192 mg; 1,6 mmol). Reaktsiooni jälgiti TLC plaadil (PE:EA 5:1). Järgmiseks päevaks oli lähteaine enamjaolt ära reageerinud. Reaktsioonisegule lisati deioniseeritud vett (2 ml) ja ekstraheeriti dietüületriga (3x1 ml). Orgaanilised fraktsioonid kuivatati MgSO₄ peal ja filtreeriti. Filtraat aurustati kokku ja saadud toorprodukt eraldati *flash*-kromatograafi abil (PE:EA gradient, algus: 10:1, lõpp 5:1), mille tulemusena saadi 375 mg produkti (saagis 81%) kollaka vedelikuna.

Produktist mõõdeti ¹H, ¹³C NMR spektrid. Mõõdetud spektrid vastavad kirjanduses leiduvatele andmetele [47].

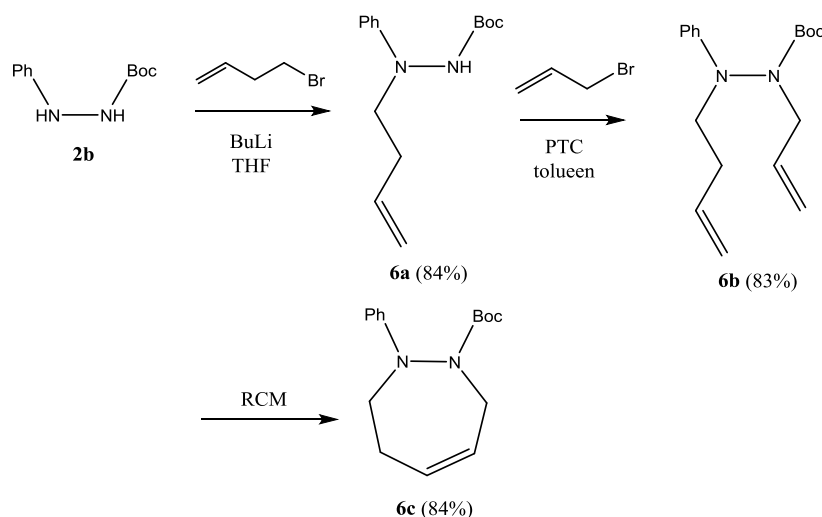
***tert*-butüül-2-fenüül-3,6-dihüdropüridasiin-1(2*H*)-karboksülaadi (5c) süntees**

Vaakumi all kuivatatud kolbi lisati Grubbs II katalüsaator (42 mg, 0,05 mmol). Tekitati inertatmosfäär – vakumeeriti ja täideti argooniga 3 korda. Seejärel lahustati *tert*-butüül-1,2-diallüül-2-fenüülhüdrasiin-1-karboksülaat (**5b**) (288 mg, 1 mmol) teises vaakumi all kuivatatud kolvis vahetult destilleeritud DCM-s (49 ml) ning lisati süstlaga lahus Grubbs'i katalüsaatorit sisaldavasse kolbi. Reaktsioonisegu jäeti segama toatemperatuurile üleöö. Reaktsiooni kulgu jälgiti TLC plaadil (PE:EA 10:1). Järgmiseks päevaks oli lähteaine enamjaolt ära reageerinud. Reaktsioonisegu aurustati kokku ja saadud toorprodukt eraldati *flash*-kromatograafi abil (PE:EA gradient, algus 20:1, lõpp 10:1), mille tulemusena saadi 234 mg produkti (saagis 90%) kollaka viskoosse vedelikuna.

Produktist mõõdeti ¹H, ¹³C NMR spektrid. Mõõdetud spektrid vastavad kirjanduses leiduvatele andmetele [47].

LISA 4

tert-butüül-2-fenüül-2,3,4,7-tetrahydro-1*H*-1,2-diasepiin-1-karboksülaadi (**6c**) süntees



tert-butüül-1-(but-3-een-1-üül)-2-fenüülhüdrasiin-1-karboksülaadi (**6a**) süntees

Vaakumi all kuivatatud kolbi pandi *tert*-butüül-2-fenüülhüdrasiinkarboksülaat (**2b**) (416 mg, 2 mmol). Tekitati inertatmosfäär – vakumeeriti ja täideti argooniga 3 korda. Süstlaga lisati värskelt destilleeritud THF (11 ml) ja saadud lahus jahutati kuni -80 °C. Seejärel lisati süstlaga tilkhaaval 2 M BuLi lahust tsükloheksaanis (2 ml, 4 mmol) ja lasti reaktsioonisekul soojeneda -40 °C-ni 10 minuti jooksul. Siis lisati süstlaga 4-bromobut-1-eeni (0,28 ml, 2 mmol) ja lasti segul edasi soojeneda toatemperatuurini. Reaktsiooni jälgiti TLC plaadil (PE:EA 5:1). Lähteaine oli ära reageerinud 10 min pärast ja reaktsioonisegu töödeldi deioniseeritud veega (0,24 ml). Reaktsioonisegu aurutati kokku ja saadud toorprodukti puhastati *flash*-kromatograafi abil (PE:EA gradient, alg 10:1, lõpp 5:1), mille tulemusena saadi 440 mg produkti (saagis 84%), kollaka vedelikuna.

Produktist mõõdeti ¹H, ¹³C NMR spektrid. Mõõdetud spektrid vastavad kirjanduses leiduvatele andmetele [47].

tert-butüül-1-allüül-2-(but-3-een-1-üül)-2-fenüülhüdrasiin-1-karboksülaadi (**6b**) süntees

Vaakumi all kuivatatud kolbi lisati *tert*-butüül-1-(but-3-een-1-üül)-2-fenüülhüdrasiin-1-karboksülaati (**6a**) (219 mg; 0,8 mmol) ja seejärel K₂CO₃ (232 mg; 1,7 mmol), NaOH (118 mg; 2,9 mmol), TBAHS (29 mg; 0,08 mmol), tolueni (0,8 ml) ja allüülbromiidi (111 mg; 0,8

mmol). Reaktsiooni jälgiti TLC plaadil (PE:EA 10:1). Järgmiseks päevaks oli lähteaine enamjaolt ära reageerinud. Reaktsioonisegule lisati deioniseeritud vett (2 ml) ja ekstraheeriti dietüüleetri (3x1 ml). Orgaanilised fraktsioonid kuivatati MgSO₄ peal ja filtreeriti. Filtraat aurustati kokku ja saadud toorprodukt eraldati *flash*-kromatograafi abil (PE:EA gradient, algus 20:1, lõpp 10:1), mille tulemusena saadi 200 mg produkti (saagis 83%) kollaka vedelikuna.

Produktist mõõdeti ¹H, ¹³C NMR spektrid. Mõõdetud spektrid vastavad kirjanduses leiduvatele andmetele [47].

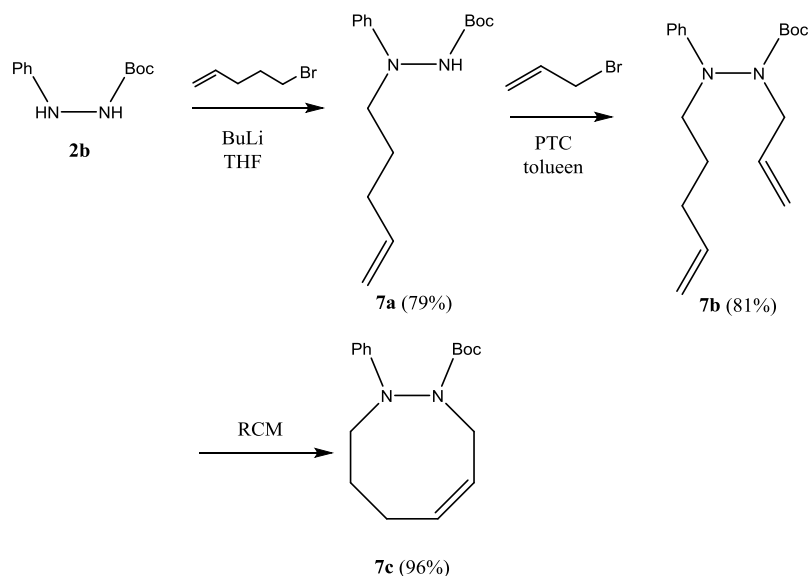
***tert*-butüül-2-fenüül-2,3,4,7-tetrahüdro-1*H*-1,2-diasepiin-1-karboksülaadi (6c)
süntees**

Vaakumi all kuivatatud kolbi lisati Grubbs II katalüsaator (42 mg, 0,05 mmol). Tekitati inertatmosfäär – vakumeeriti ja täideti argooniga 3 korda. Seejärel lahustati *tert*-butüül-1-allüül-2-(but-3-een-1-üül)-2-fenüülhüdrasiin-1-karboksülaat (**6b**) (188 mg, 0,6 mmol) teises vaakumi all kuivatatud kolvis vahetult destilleeritud DCM-s (30 ml) ning lisati lahus süstlaga Grubbs'i katalüsaatorit sisaldavasse kolbi. Reaktsioonisegu jäeti segama toatemperatuurile üleöö. Reaktsiooni kulgu jälgiti TLC plaadil (PE:EA 10:1). Järgmiseks päevaks oli lähteaine enamjaolt ära reageerinud. Reaktsioonisegu aurustati kokku ja saadud toorprodukt eraldati *flash*-kromatograafi abil (PE:EA gradient, algus 20:1, lõpp 10:1, mille tulemusena saadi 143 mg produkti (saagis 84%) kollaka viskoosse vedelikuna.

Produktist mõõdeti ¹H, ¹³C NMR spektrid. Mõõdetud spektrid vastavad kirjanduses leiduvatele andmetele [47].

LISA 5

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



tert-butüül-3-(pent-4-een-1-üül)-2-fenüülhüdrasiin-1-karboksülaadi (7a) süntees

Vaakumi all kuivatatud kolbi pandi *tert*-butüül-2-fenüülhüdrasiinkarboksülaad (**2b**) (500 mg, 2,4 mmol). Tekitati inertatmosfäär – vakumeeriti ja täideti argooniga 3 korda. Süstlaga lisati värskelt destilleeritud THF (12 ml) ja saadud lahus jahutati kuni $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. Seejärel lisati süstlaga tilkhaaval 2 M BuLi lahust tsükloheksaanis (2,4 ml, 4,8 mmol). Peale lisamist lasti reaktsiooniselgul soojeneda $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ni 10 minuti jooksul. Siis lisati süstlaga 5-bromopent-1-eeni (0,28 ml, 2,4 mmol) ja lasti segul edasi soojeneda toatemperatuurini. Reaktsiooni jälgiti TLC plaadil (PE:EA 10:1). Lähteaine oli ära reageerinud 10 min pärast ja reaktsiooni lõpetamiseks lisati deioniseeritud vett (0,24 ml). Reaktsiooniselgu aurustati kokku ja saadud toorprodukti puhastati *flash*-kromatograafi abil (PE:EA gradient, algus 20:1, lõpp 10:1), mille tulemusena saadi 523 mg produkti (saagis 79%) kollaka vedelikuna.

Produktist mõõdeti ^1H , ^{13}C NMR spektrid. Mõõdetud spektrid vastavad kirjanduses leiduvatele andmetele [47].

***tert*-butüül-1-allüül-2-(pent-4-een-1-üül)-2-fenüülhüdrasiin-1-karboksülaadi süntees (7b)**

Vaakumi all kuivatatud kolbi lisati *tert*-butüül-3-(pent-4-een-1-üül)-2-fenüülhüdrasiin-1-karboksülaat (**7a**) (523 mg; 1,9 mmol) ja seejärel K₂CO₃ (782 mg; 5,7 mmol), NaOH (151 mg; 3,8 mmol), TBAHS (64 mg; 0,2 mmol), tolueni (1,9 ml), allüülbromiidi (227 mg; 1,9 mmol). Reaktsiooni jälgiti TLC plaadil (PE:EA 20:1). Järgmiseks päevaks oli lähteaine enamjaolt ära reageerinud. Reaktsioonisegule lisati deioniseeritud vett (5 ml) ja ekstraheeriti dietüületriga (3x1 ml). Orgaanilised fraktsioonid ühendati, kuivatati MgSO₄ peal ja filtreeriti. Filtraat aurustati kokku ja saadud toorprodukt eraldati *flash*-kromatograafi abil (PE:EA gradient, algus 25:1, lõpp 10:1), mille tulemusena saadi 484 mg produkti (saagis 81%) kollaka vedelikuna.

Produktist mõõdeti ¹H, ¹³C NMR spektrid. Mõõdetud spektrid vastavad kirjanduses leiduvatele andmetele [47].

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

- Eksperiment 1

Vaakumi all kuivatatud kolbi lisati Grubbs'i II katalüsaator (48 mg, 0,05 mmol). Tekitati inertatmosfäär – vakumeeriti ja täideti argooniga 3 korda. Seejärel lahustati *tert*-butüül-1-allüül-2-(pent-4-een-1-üül)-2-fenüülhüdrasiin-1-karboksülaat (**7b**) (365 mg, 1,2 mmol) teises vaakumi all kuivatatud kolvis vahetult destilleeritud DCM-s (60 ml) ning lisati lahus süstlaga Grubbs'i katalüsaatorit sisaldavasse kolbi. Reaktsioonisegu jäeti segama toatemperatuurile üleöö. Reaktsiooni kulgu jälgiti TLC plaadil (PE:EA 10:1). Järgmiseks päevaks oli lähteaine enamjaolt ära reageerinud. Reaktsioonisegu aurustati kokku ja saadud toorprodukt eraldati *flash*-kromatograafia abil (PE:EA gradient, algus 20:1, lõpp 10:1), mille tulemusena saadi 159 mg produkti (saagis 46%) viskoosse vedelikuna.

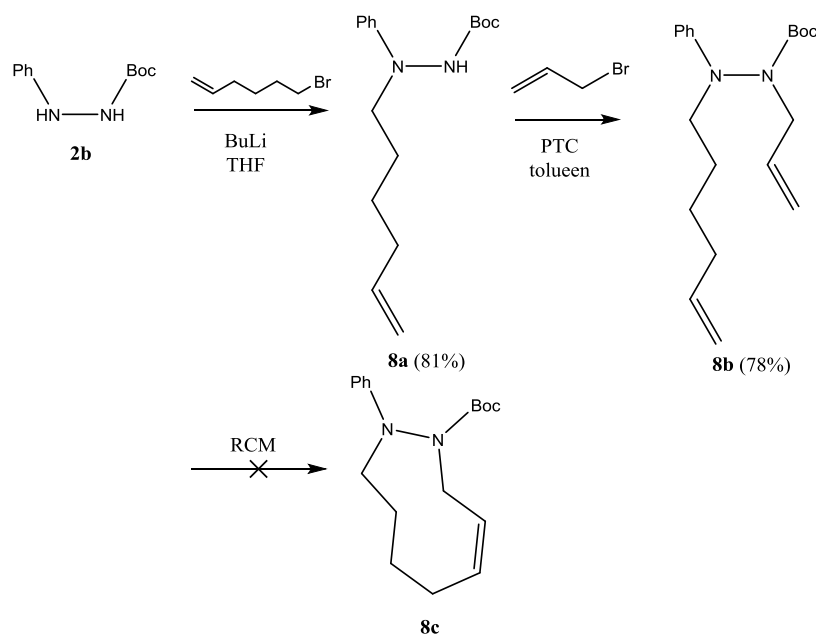
- Eksperiment 2

Eksperimenti 1 korrati, aga Grubbs'i II katalüsaatori asemel kasutati Grubbs'i I katalüsaatorit (49 mg, 0,08 mmol), lähteainet (379 mg, 1,2 mmol) ning saadi 333 mg produkti (saagis 96 %).

Produktist mõõdeti ¹H, ¹³C NMR spektrid. Mõõdetud spektrid vastavad kirjanduses leiduvatele andmetele [47].

LISA 6

tert-butüül-2-fenüül-2,3,4,5,6,7-heksahüdro-1*H*-1,2-diasoniin-1-karboksülaadi (**8c**) süntees



tert-butüül-2-(heks-5-een-1-üül)-2-fenüülhüdrasiin-1-karboksülaadi (**8a**) süntees

Vaakumi all kuivatatud kolbi pandi *tert*-butüül-2-fenüülhüdrasiinkarboksülaad (**2b**) (500 mg, 2,4 mmol). Tekitati inertatmosfäär – vakumeeriti ja täideti argooniga 3 korda. Süstlaga lisati värskelt destilleeritud THF (12 ml) ja saadud lahus jahutati kuni -80 °C. Seejärel lisati süstlaga tilkhaaval 2 M BuLi lahust tsükloheksaanis (2,4 ml, 4,8 mmol). Peale lisamist lasti reaktsioonisekul soojeneda -40 °C-ni 10 minuti jooksul. Siis lisati süstlaga 6-bromoheks-1-een (0,32 ml, 2,4 mmol) ja lasti segul edasi soojeneda toatemperatuurini. Reaktsiooni jälgiti TLC plaadil (PE:EA 10:1, produkti **8a** $R_f = 0,6$). Lähteaine oli ära reageerinud 10 min pärast ja reaktsiooni lõpetamiseks lisati deioniseeritud vett (0,24 ml). Reaktsioonisegu aurustati kokku ja saadud toorprodukti puhastati *flash*-kromatograafi abil (PE:EA gradient, alg 15:1, lõpp 10:1), mille tulemusena saadi 566 mg produkti (saagis 81%) kollaka vedelikuna. Produktiga teostati järgnev süntees ilma struktuuranalüüsita.

***tert*-butüül-1-allüül-2-(heks-5-een-1-üül)-2-fenüülhüdrasiin-1-karboksülaadi süntees (8b)**

Vaakumi all kuivatatud kolbi lisati *tert*-butüül-2-(heks-5-een-1-üül)-2-fenüülhüdrasiin-1-karboksülaat (**8a**) (566 mg; 1,9 mmol) ja seejärel K₂CO₃ (763 mg; 5,9 mmol), NaOH (156 mg; 3,9 mmol), TBAHS (66 mg; 0,19 mmol), toluen (1,9 ml) ja allüülbromiidi (234 mg; 1,9 mmol). Reaktsiooni jälgiti TLC plaadil (PE:EA 20:1). Järgmiseks päevaks oli lähteaine enamjaolt ära reageerinud. Reaktsioonisegule lisati deioniseeritud vett (5 ml) ja ekstraheeriti dietüüleetriga (3x1 ml). Orgaanilised fraktsioonid kuivatati MgSO₄ peal ja filtreeriti. Filtraat aurustati kokku ja saadud toorprodukt eraldati *flash*-kromatograafia abil (PE:EA gradient, algus 25:1, lõpp 20:1), mille tulemusena saadi 507 mg produkti (saagis 78%) kollaka vedelikuna.

Produktist mõõdeti ¹H, ¹³C NMR spektrid.

¹H NMR (700 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.19 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H, H-2), 6.73 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H-1), 6.62 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H-3), 5.88-5.97 (m, 1H, H-12), 5.80 (ddt, *J* = 17.0 Hz, 10.3 Hz, 6.7 Hz, 1H, H-9), 5.19 (dd, *J* = 17.1 Hz, 1.3 Hz, 1H, H-13'), 5.13 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, H-13), 5.02 (ddt, *J* = 17.1 Hz, 1.9 Hz, 1.6 Hz, 1H, H-10'), 4.20 (dd, *J* = 15.1 Hz, 5.8 Hz, 1H, H-11'), 3.76-3.92 (m, 1H, H-11), 3.46 (br s, 1H, H-5'), 3.29 (br s, 1H, H-5), 2.06 (dt, *J* = 7.0 Hz, 6.6 Hz, 2H, H-8), 1.54-1.65 (m, 2H, H-6), 1.36-1.49 (m, 5H, H-7/H-16), 1.21 (s, 6H, H-16).

¹³C NMR (176 MHz, DMSO-*d*₆): δ 154.87 (C-14), 148.32 (C-4), 138.56 (C-9), 133.93 (C-12), 128.86 (C-2), 118.14 (C-1), 118.03 (C-13), 114.87 (C-10), 111.92 (C-3), 79.69/80.25 (C-15), 52.25 (C-5), 51.85 (C-11), 33.05 (C-8), 27.75 (C-16), 26.64 (C-6), 25.67 (C-7).

HRMS (ESI): [M+H⁺]

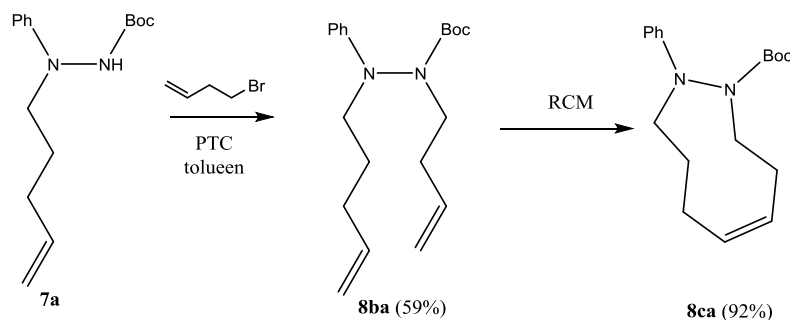
***tert*-butüül-2-fenüül-2,3,4,5,6,7-heksahüdro-1*H*-1,2-diasoniin-1-karboksülaadi (8c) süntees**

Vaakumi all kuivatatud kolbi lisati Grubbs'i II katalüsaator (25 mg, 0,03 mmol). Tekitati inertatmosfäär – vakumeeriti ja täideti argooniga 3 korda. Seejärel lahustati *tert*-butüül-1-allüül-2-(heks-5-een-1-üül)-2-fenüülhüdrasiin-1-karboksülaat (**8b**) (200 mg, 0,6 mmol) teises vaakumi all kuivatatud kolvis vahetult destilleeritud DCM-s (48 ml) ning lisati lahus süstlaga Grubbs'i katalüsaatorit sisaldavasse kolbi. Reaktsioonisegu jäeti segama toatemperatuurile

üleöö. Reaktsiooni kulgu jälgiti TLC plaadil (PE:EA 20:1). Järgmisel päeval tuvastati, et kogu lähteaine oli reageerimata.

LISA 7

tert-butüül-2-fenüül-2,3,4,5,8,9-heksahüdro-1*H*-1,2-diasoniin-1-karboksülaadi (**8ca**) süntees



tert-butüül-1-(but-3-een-1-üül-2-(pent-4-een-1-üül)-2-fenüülhüdrasiin-1-karboksülaadi (**8ba**) süntees

Vaakumi all kuivatatud kolbi lisati *tert*-butüül-3-(pent-4-een-1-üül)-2-fenüülhüdrasiin-1-karboksülaat (**7a**) (382 mg; 1,4 mmol) ja seejärel K₂CO₃ (571 mg; 4,1 mmol), NaOH (110 mg; 2,8 mmol), TBAHS (46 mg; 0,14 mmol), tolueni (1,4 ml), allüülbromiid (370 mg; 2,8 mmol). Reaktsiooni jälgiti TLC plaadil (PE:EA 20:1). Ülejäämiseks päevaks oli lähteaine enamjaolt ära reageerinud. Reaktsioonisegule lisati deioniseeritud vett (5 ml) ja ekstraheeriti dietüüleetriga (3x1 ml). Orgaanilised fraktsioonid kuivatati MgSO₄ peal ja filtreeriti. Filtraat aurustati kokku ja saadud toorprodukt eraldati *flash*-kromatograafia abil (PE:EA gradient, algus 25:1, lõpp 20:1), mille tulemusena saadi 274 mg produkti (saagis 59%) kollaka vedelikuna.

Produktist mõõdeti ¹H, ¹³C NMR spektrid. Mõõdetud spektrid vastavad kirjanduses leiduvatele andmetele [47].

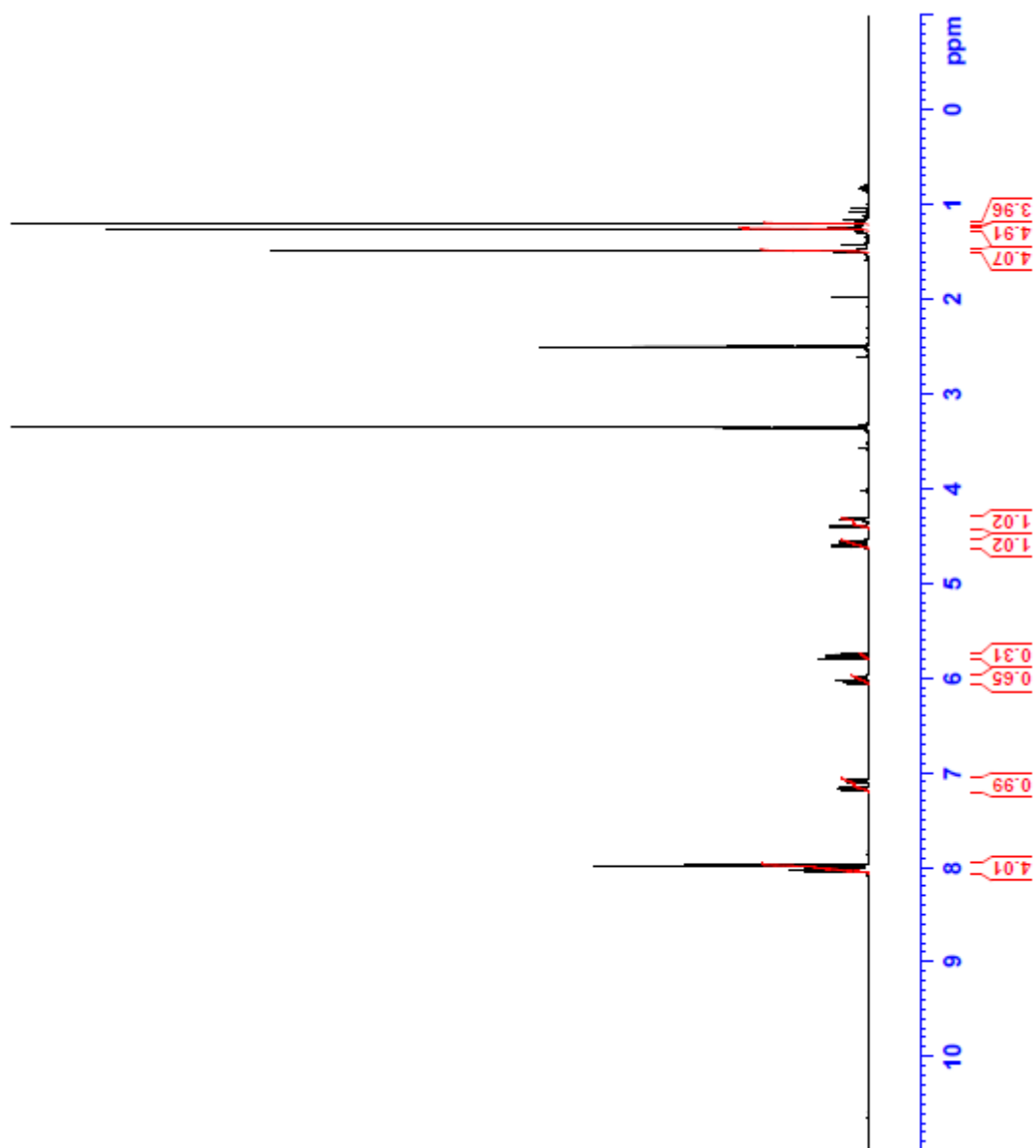
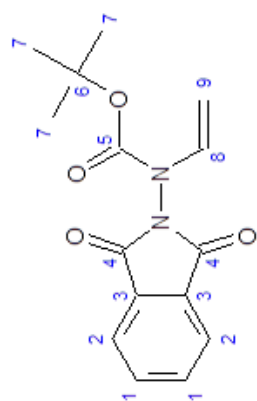
tert-butüül-2-fenüül-2,3,4,5,8,9-heksahüdro-1*H*-1,2-diasoniin-1-karboksülaadi (**8ca**) süntees

Vaakumi all kuivatatud kolbi lisati Grubbs'i II katalüsaator (14 mg, 0,017 mmol). Tekitati inertatmosfäär – vakumeeriti ja täideti argooniga 3 korda. Seejärel lahustati *tert*-butüül-1-(but-3-een-1-üül-2-(pent-4-een-1-üül)-2-fenüülhüdrasiin-1-karboksülaat (**8ba**) (110 mg, 0,3 mmol) teises vaakumi all kuivatatud kolvis vahetult destilleeritud DCM-s (52 ml)

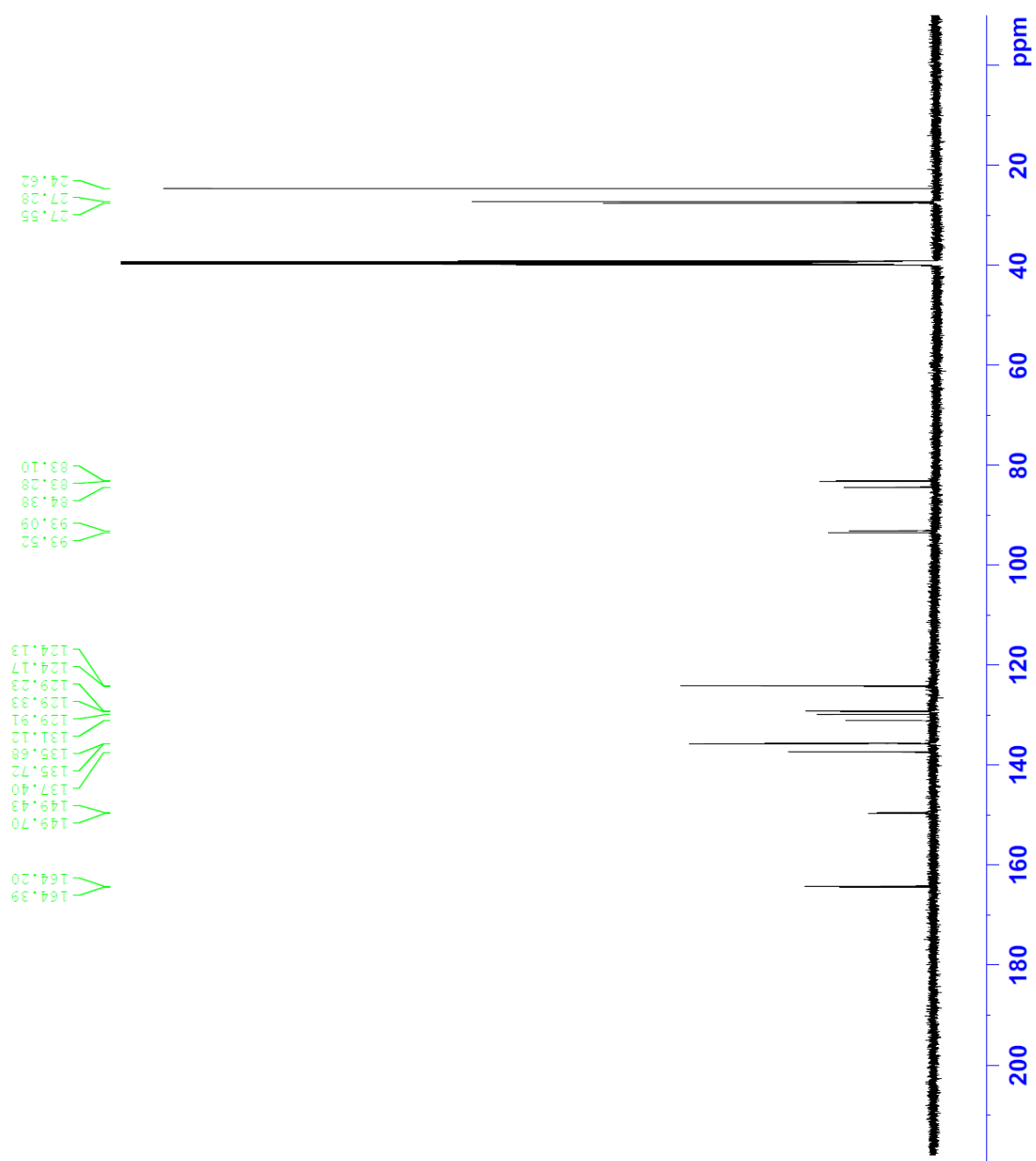
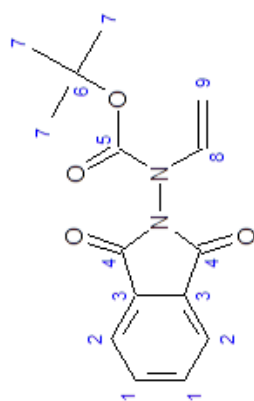
ning süstlaga lisati lahus Grubbs'i katalüsaatorit sisaldavasse kolbi. Reaktsioonisegu jäeti segama toatemperatuurile üleöö. Reaktsiooni kulgu jälgiti TLC plaadil (PE:EA 20:1). Järgmiseks päevaks oli lähteaine ära reageerinud. Reaktsioonisegu aurustati kokku ja saadud toorprodukt eraldati *flash*-kromatograafi abil (PE:EA gradient, algus 25:1, lõpp 15:1), mille tulemusena saadi 83 mg produkti (saagis 92%) viskoosse vedelikuna.

Produktist mõõdeti ^1H , ^{13}C NMR spektrid. Mõõdetud spektrid vastavad kirjanduses leiduvatele andmetele [47].

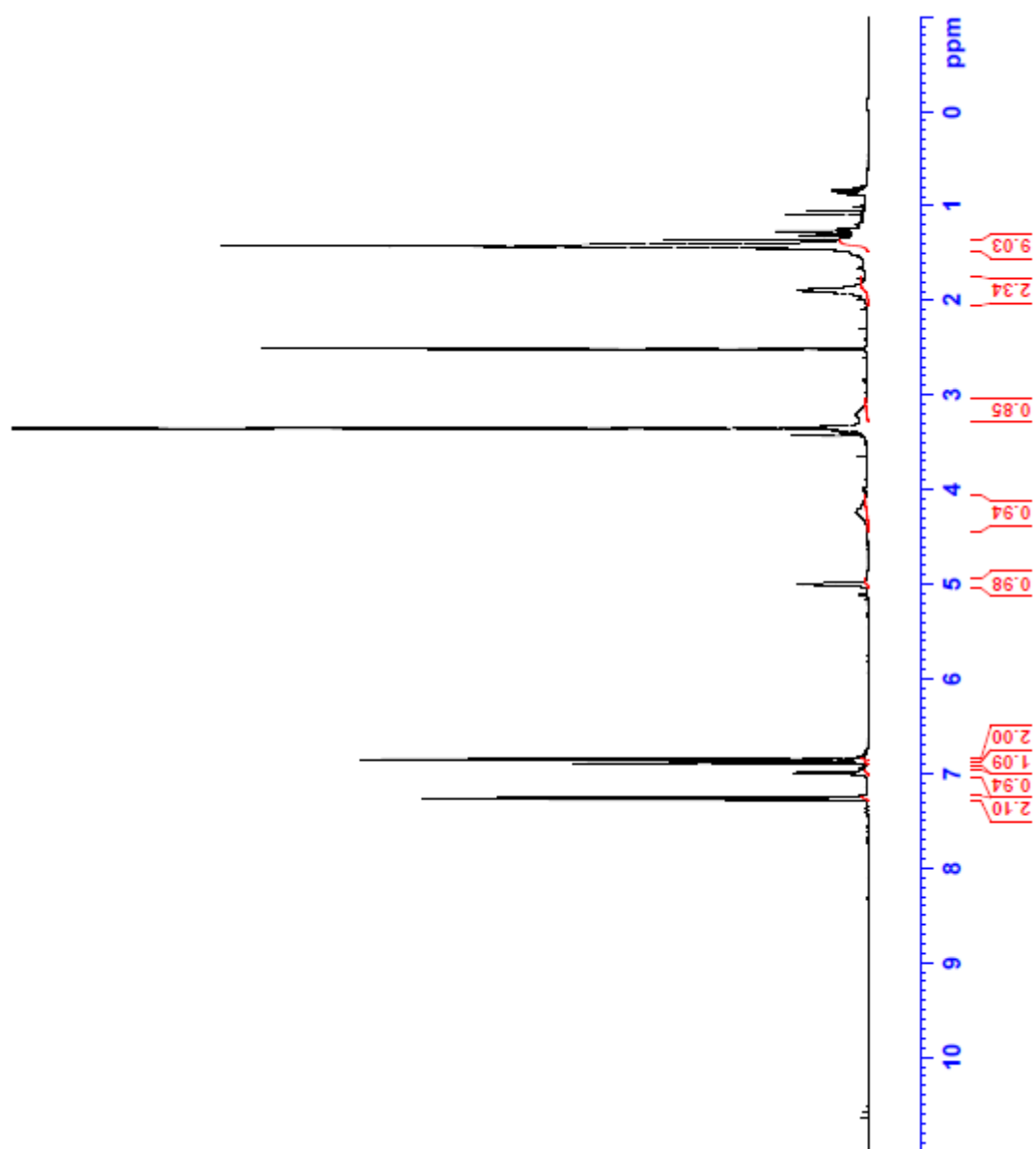
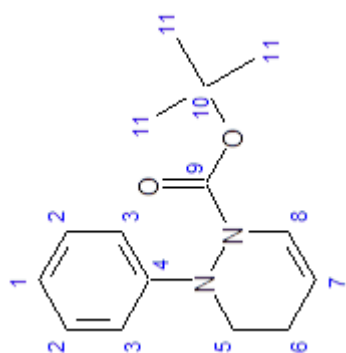
LISA 8



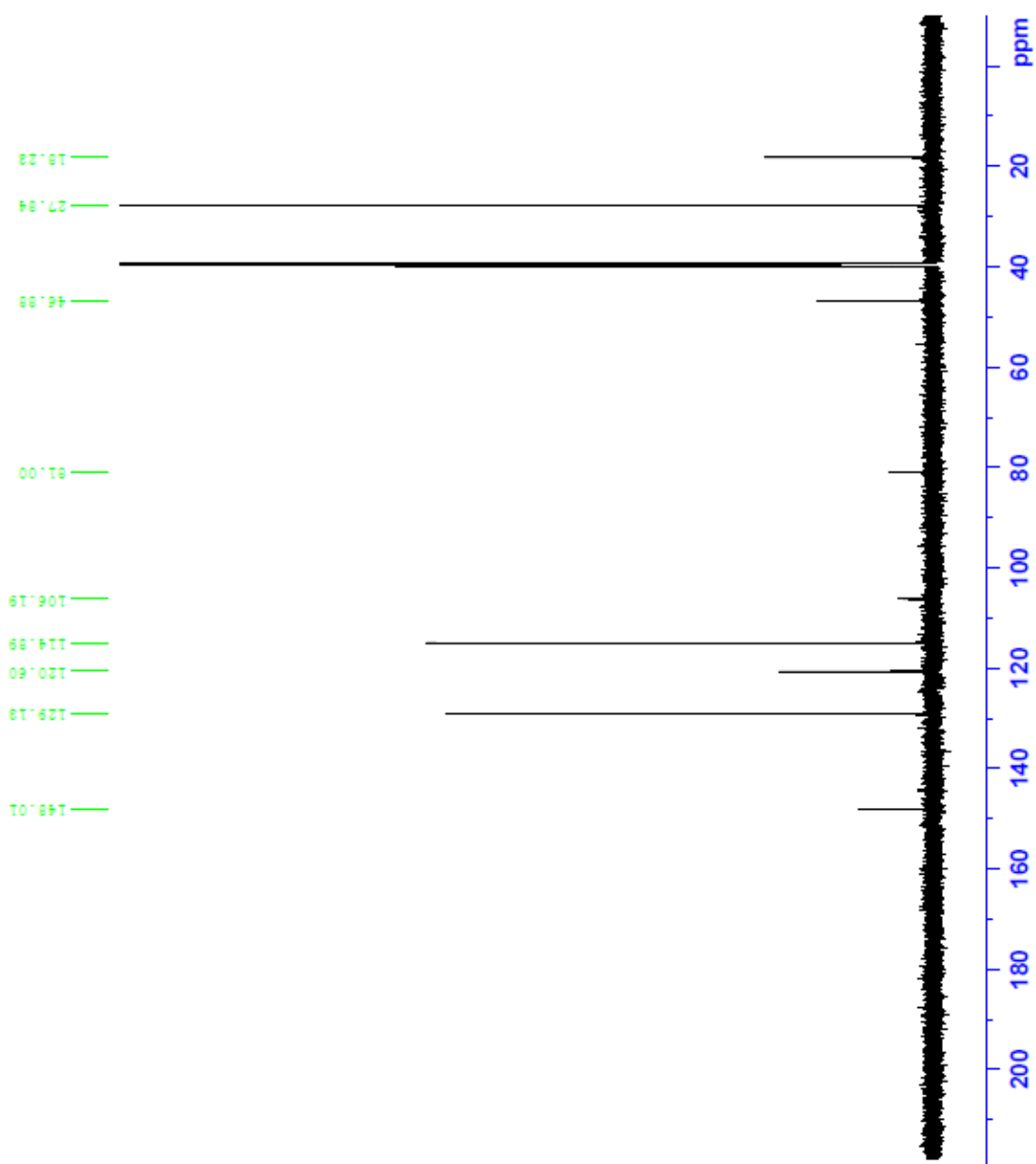
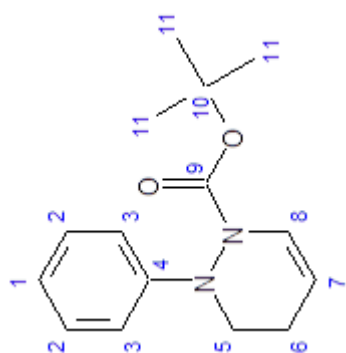
LISA 9



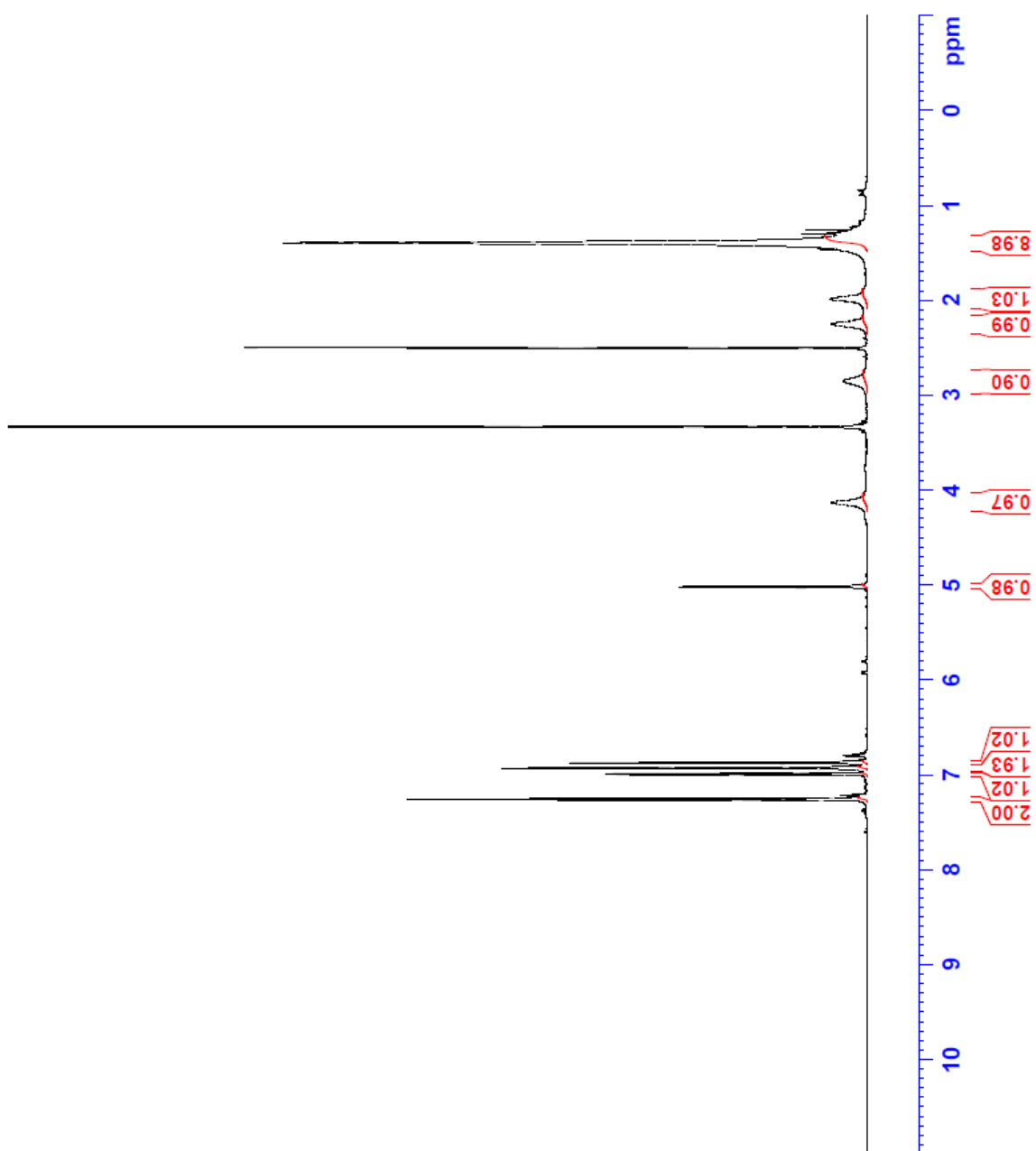
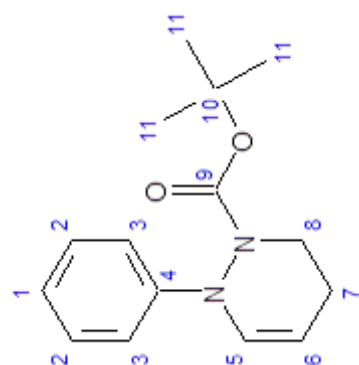
LISA 10



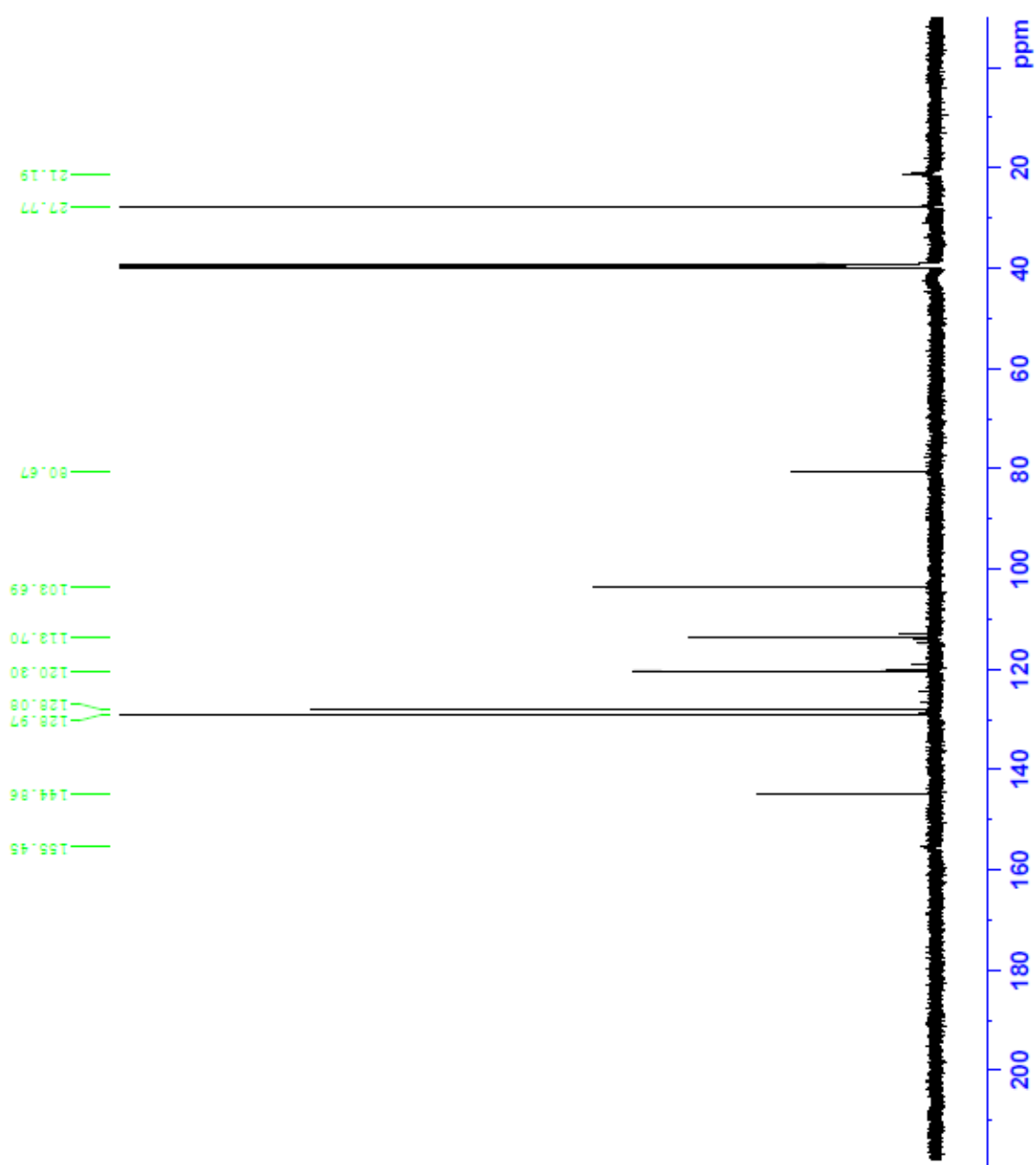
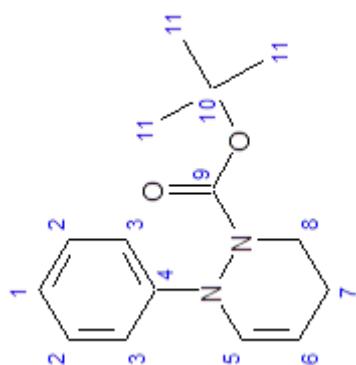
LISA 11



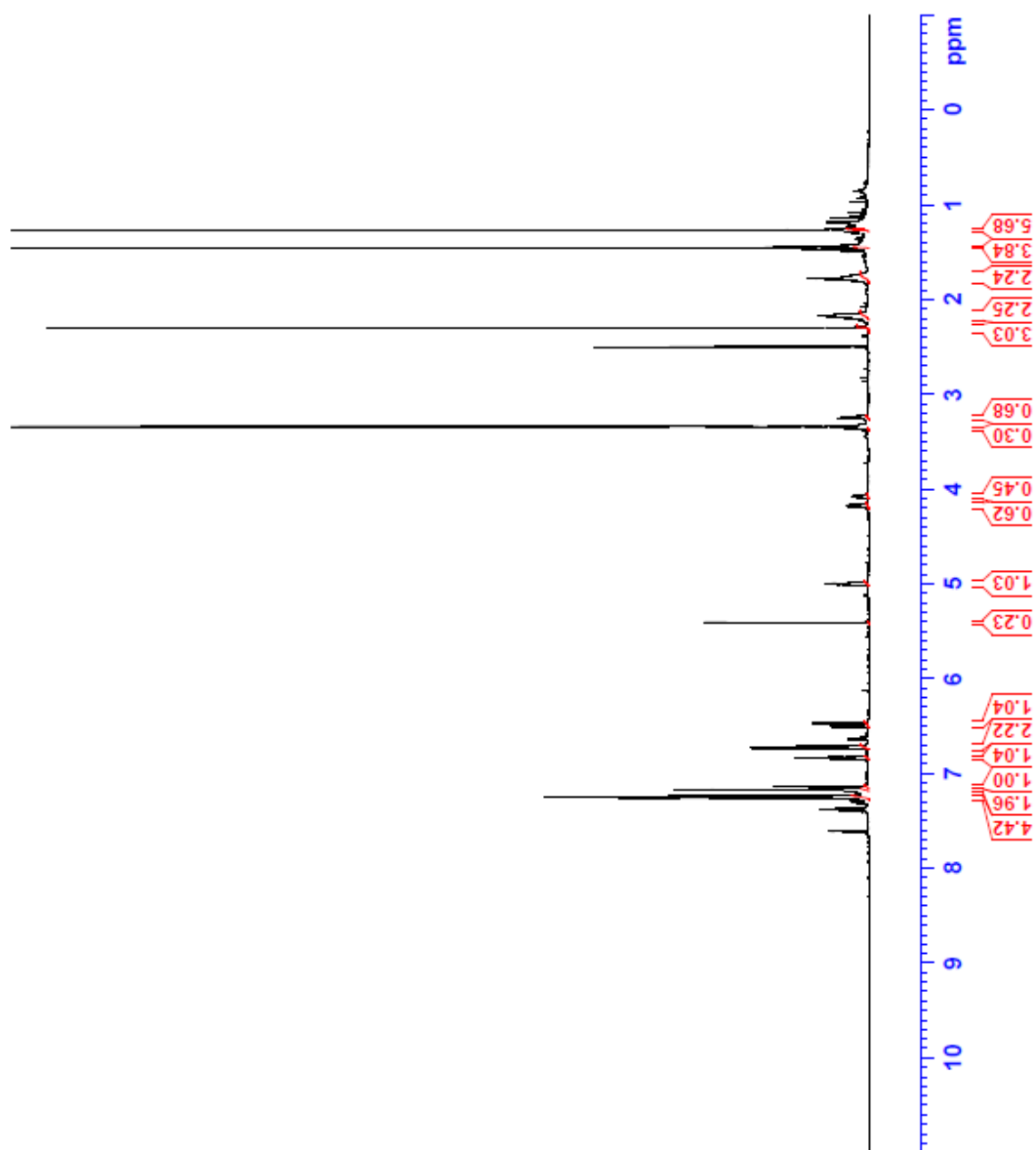
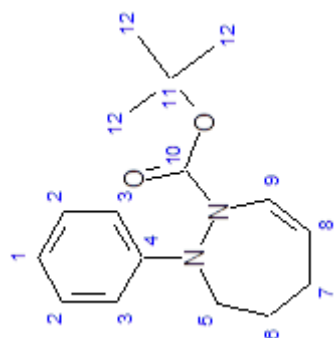
LISA 12



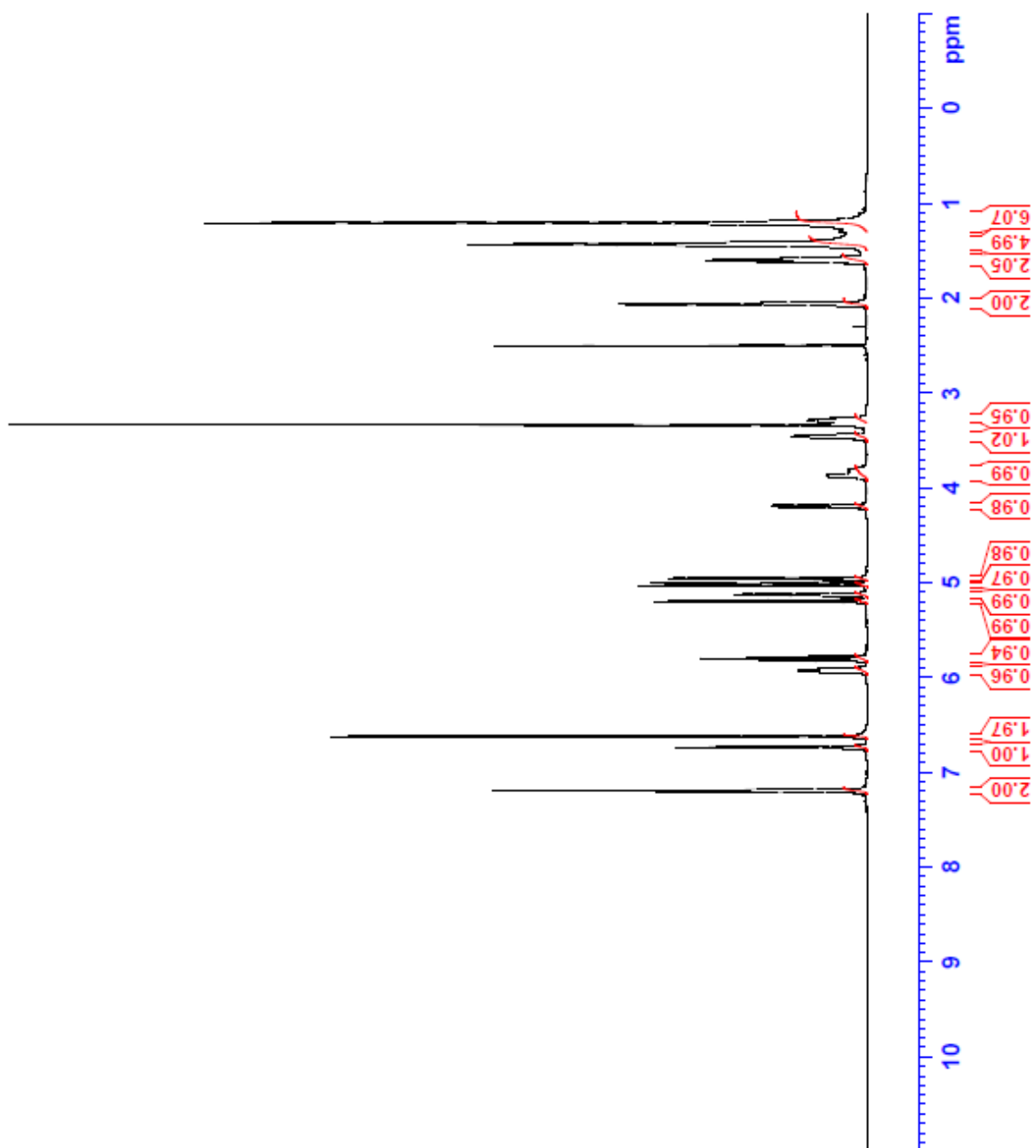
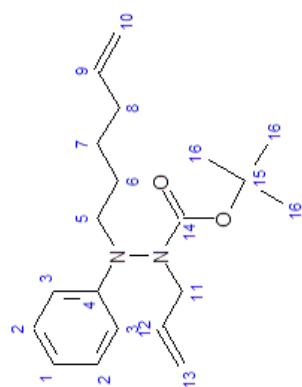
LISA 13



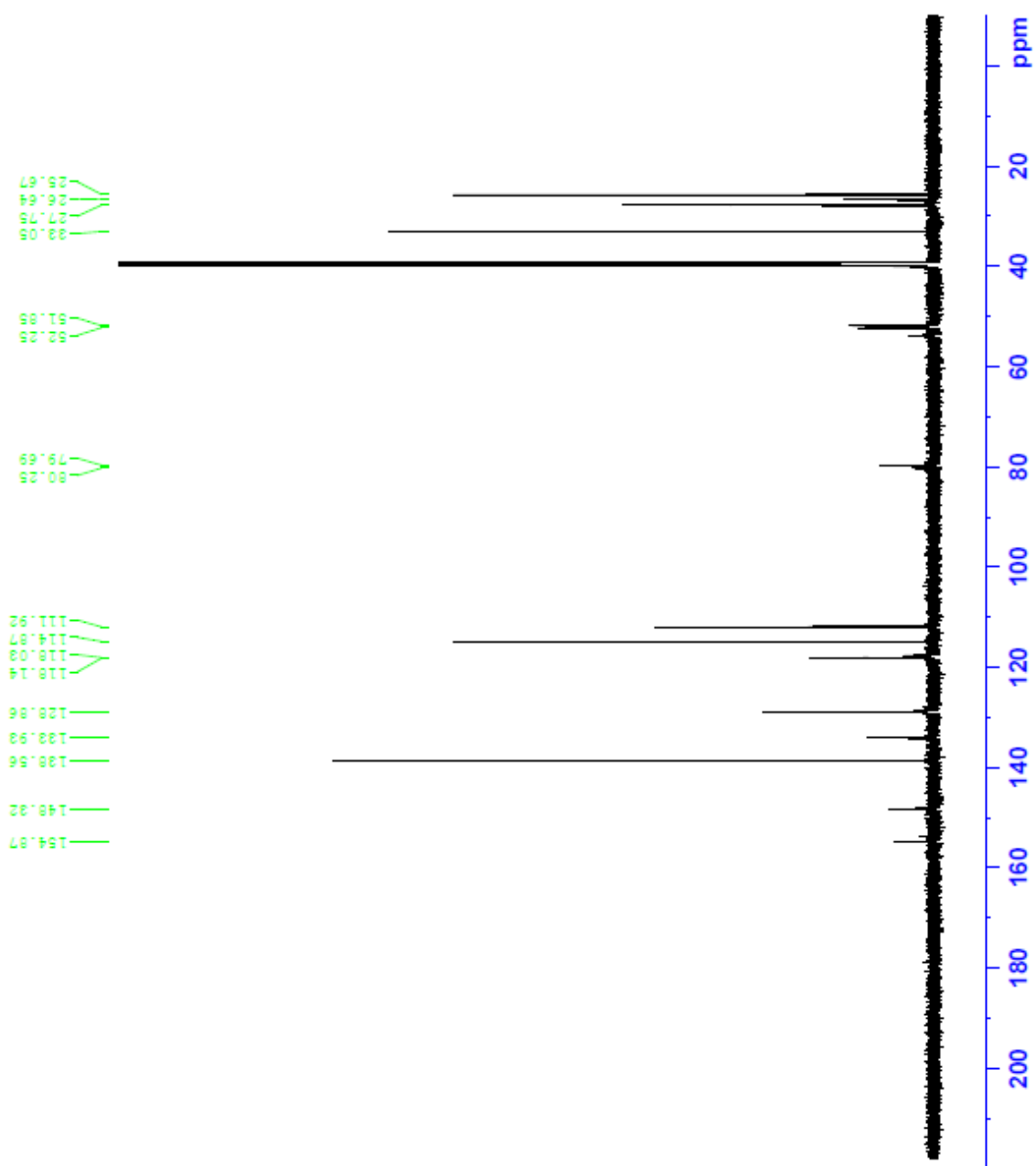
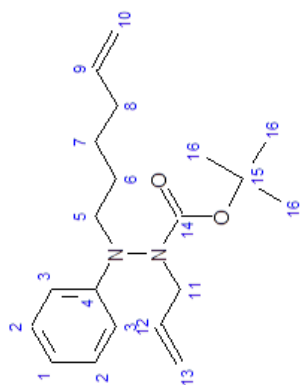
LISA 14



LISA 16



LISA 17



Eenhüdrasiinsete heterotsükklite süntees

Magistritöö

Kristjan Tomson

Lühikokkuvõte. Tänapäeval on hüdrasiini derivaatide kasutusvaldkond väga lai. Neid kasutatakse nii lõhkeaine-, polümeeri-, farmaatsia-, mehaanika- kui ka põllumajandustööstuses. [2]. Eenhüdrasiide vaadeldakse kui eenamiidide derivaate – ühendite klassi, mis on tuntud oma suure reaktiivsuse poolest. Nendega saab läbi viia erinevaid reaktsioone, nt radikaal-, fotokeemilisi, peritsüklilisi, elektrofiilseid ja nukleofiilseid reaktsioone. Käesoleva töö eesmärgiks oli luua uus süstemaatiline eenhüdrasiidsete heterotsükklite sünteesimeetod. Meetod hõlmab meie töögrupi poolt varasemalt väljatöötatud meetodeid [24-26]. Käesolevas töös on vaadeldud ja uuritud erinevaid eenamiidide ja eenhüdrasiinide sünteesi võimalusi. Töö käigus loodi uudne eenhüdrasiidide sünteesimeetod ja näidati ka hüdrasiinide otsese katalüütilise vinüülimise piiratud kasutamise võimalusi.

Märksõnad. hüdrasiini derivaadid, *N*-heterotsükklid, tsüklikekke metatees, isomerisatsioon.

Synthesis of Enehydrazide heterocycles

Master's Thesis

Kristjan Tomson

Abstract. The use of hydrazine derivatives is very wide nowadays. They can be used in explosive, polymer, pharmaceutical, mechanical and even in agrochemical industries [2]. Enehydrazides can be considered as the analogues of enamides – a class of compounds that are known for their high reactivity. They can be used as substrates for various reactions, e.g. radical, photochemical, pericyclic, electrophilic and nucleophilic reactions [15]. The aim of this master's thesis was to develop a new method to synthesize new enehydrazide heterocycles. The method for the synthesis include dialkylated hydrazine RCM reactions previously discovered our workgroup in University of Tartu [24-26]. Different methods for synthesis of enamide and enehydrazide compounds was examined and novel enehydrazide synthesis method was developed. Also the limited use of direct catalytic vinylation of hydrazines was shown.

Keywords. hydrazine derivatives, *N*-heterocycles, ring-closing metathesis, isomerisation.

Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja lõputöö üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, Kristjan Tomson, (*autori nimi*)

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) enda loodud teose „Eenhüdrasiinsete heterotsüklite süntees“, (*lõputöö pealkiri*)

mille juhendaja on Mihkel Ilisson ja Uno Mäeorg (*juhendajate nimed*)

1.1. reprodutseerimiseks säilitamise ja üldsusele kättesaadavaks tegemise eesmärgil, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace-i lisamise eesmärgil kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni;

1.2. üldsusele kättesaadavaks tegemiseks Tartu Ülikooli veebikeskkonna kaudu, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace'i kaudu alates **01.01.2018** kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni.

2. olen teadlik, et nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.

3. kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei rikuta teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse seadusest tulenevaid õigusi.

Tartus, **23. 05. 2016**