

TARTU ÜLIKOOL

Loodus- ja täppisteaduste valdkond

Keemia instituut

Orgaanilise keemia õppetool

Varvara Smorodina

**Primaarsete amiidide metanolüüs $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}/\text{CH}_3\text{OH}$ süsteemis:
meetodi rakendatavuse uurimine**

Bakalaureusetöö (6 EAP)

Keemia

Juhendaja: Anton Mastitski, PhD

Tartu 2020

Infoleht

Primaarsete amiidide metanolüüs $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}/\text{CH}_3\text{OH}$ süsteemis: meetodi rakendatavuse uurimine

Antud töös on uuritud primaarsete amiidide otsese $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}/\text{CH}_3\text{OH}$ süsteemis toimuva metanolüüsi tingimusi ja meetodi rakendatavust. Selle tulemusena sunteesiti heade ja suurepärase saagistega rida alküül- ja arüül metüülestreid. Mahukate või elektrondonoorsete rühma sisaldavate amiidide metanolüüsil täheldati reaktsiooniaegade pikendamist. Kasutades suuremaid happe koguseid õnnestus meetodit edukalt rakendada ka α -N-asendatud aminoestrite valmistamisel. Aminoestrite sünteesi puhul väikese koguse DMSO lisamine reaktsioonisegule võimaldas vähendada lisandite hulka lõppproduktis.

Märksõnad: $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, metanolüüs, metüülestrid, primaarsed amiidid, trifluorometaansulfoonhape.

P390 – Orgaaniline keemia

Methanolysis of primary amides in $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}/\text{CH}_3\text{OH}$ system: study of applicability of the method

A simple direct transformation of primary amides to the corresponding methyl esters by using $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ in methanol under reflux conditions has been described. Various methyl esters, either aliphatic or aromatic, were obtained in good to excellent yields. Use of sterically hindered amides, as well as amides containing electron donating groups, resulted in formation of the product at a slower rate. In the case of α -N-substituted aminoamides a more concentrated solution of acid in methanol should be used. For these substrates the presence of a small amount of DMSO in the reaction mixture can reduce the amount of impurities in the final product.

Key words: $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, methanolysis, methyl esters, primary amides, triflic acid, trifluoromethanesulfonic acid

P390 – Organic chemistry

SISUKORD

| | |
|--|----|
| 1. KASUTATUD LÜHENDID | 5 |
| 2. SISSEJUHATUS | 6 |
| 3. KIRJANDUSE ÜLEVAADE | 7 |
| 3.1. Estrid ja nende peamised saamise meetodid..... | 7 |
| 3.1.1. Alkoholi atsüülimine karboksüülhappega..... | 8 |
| 3.1.1.1. Pehmed meetodid | 9 |
| 3.1.2. Ümberesterdamine | 10 |
| 3.1.3. Alkoholi atsüülimine happe anhüdriididega | 11 |
| 3.1.4. Alkoholi atsüülimine atsüülhaliididega..... | 12 |
| 3.1.5. Karboksülaataniooni <i>O</i> -alküülimine | 12 |
| 3.2. Nitrilide ja amiidide alkoholüüs | 13 |
| 3.2.1. Nitrilide alkoholüüs..... | 13 |
| 3.2.2. Amiidide alkoholüüs | 14 |
| 4. EKSPERIMENTAALNE OSA | 16 |
| 4.1. Aparatuur ja töövahendid | 16 |
| 4.2. Reaktiivide ja solventide füüsikalised omadused..... | 16 |
| 4.3. Üldised sünteesi meetodid ja sünteesitud ainete iseloomustused..... | 17 |
| 4.3.1. Ammoniaagi lahus metanoolis | 17 |
| 4.3.2. Aniliini HCl soola valmistamine..... | 18 |
| 4.3.3. Nitrilide sünteesid | 18 |
| 4.3.3.1. Nonaanhappe nitrili süntees | 18 |
| 4.3.3.2. α -N-asendatud aminotsükloalküülkarbonitrilide üldine sünteesi meetod..... | 18 |
| 4.3.4. Amiidide sünteesid..... | 19 |
| 4.3.4.1. Nonaanamiidi süntees | 19 |
| 4.3.4.2. α -N-asendatud aminotsükloalküülkarboamiidide üldine sünteesi meetod..... | 20 |
| 4.3.4.3. Arüül- ning arüülalküülamiidide süntees Radziševski meetodi järgi..... | 20 |
| 4.3.4.4. Asendatud bensamiidide üldine sünteesi meetod..... | 21 |

| | | |
|----------|--|----|
| 4.3.5. | Amiidide metanolüüsi üldine sünteesi meetod..... | 22 |
| 5. | TULEMUSED JA ARUTELU | 25 |
| 5.1. | Nitriilide süntees..... | 25 |
| 5.1.1. | Nonaanhappe nitriili süntees | 25 |
| 5.1.2. | α - <i>N</i> -asendatud aminotsükloalküülkarbonitriilide süntees | 25 |
| 5.2. | Amiidide süntees | 26 |
| 5.2.1. | Nonaanamiidi süntees | 26 |
| 5.2.2. | α - <i>N</i> -asendatud aminotsükloalküülkarboamiidide süntees..... | 27 |
| 5.2.3. | Arüül- ning arüülalküülamiidide süntees | 27 |
| 5.2.4. | Asendatud bensamiidide süntees..... | 28 |
| 5.3. | Amiidide metanolüüs..... | 29 |
| 5.3.1. | Meetodi optimeerimine bensamiidi näitel..... | 29 |
| 5.3.2. | Optimeeritud tingimuste rakendamine primaarsete amiidide metanolüüsil..... | 31 |
| 5.3.2.1. | α - <i>N</i> -asendatud aminotsükloalküülkarboamiidide metanolüüs | 33 |
| 6. | KOKKUVÕTE | 35 |
| 7. | SUMMARY | 36 |
| 8. | KASUTATUD KIRJANDUS..... | 37 |
| | Tänuavaldus | 41 |
| | Lisa | 42 |

1. KASUTATUD LÜHENDID

ACN – atsetonitriil

Alk – alküül

Ar – arüül

cAlk – tsüükloalküül

DMAP – 4-dimetüülaminopüridiin

DMSO – dimetüülsulfoksiid

EA – etüülatsetaat

Et – etüül

Et₂O – dietüüleeter

EtOH – etanool

Hex – n-heksaan

HPLC – kõrgefektiivne vedelikkromatograafia (High-performance liquid chromatography)

Me – metüül

PE – petrooleeter

Ph – fenüül

Pr – propüül

TFA – trifluoroäädikhape

TfOH – trifluorometaansulfoonhape

TLC – planaarkromatograafia (Thin-layer chromatography)

TMR – tuumamagnetresonantsspektroskoopia

TMS – trimetüülsilüül

TsOH – paratolu eensulfoonhape

UV – ultraviolet

2. SISSEJUHATUS

Esterrühmad esinevad paljudes bioaktiivsetes ning majanduslikult väärtuslikes ühendites, mille tõttu estersideme tekitamine on olnud üheks põhiliseks ülesandeks orgaanilise sünteesi valdkonnas. Seni arendatud esterdamise meetodid võib jaotada kaheks. Enamus meetoditest põhinevad alkoholi atsüülimises kas protoneeritud või mingil muul moel aktiveeritud karboksüülhapetega. Teised meetodid lähtuvad karboksülaataniooni alküülimises tugevate elektrofiilidega. Real juhtudel on nende meetodite rakendamine piiratud lähteainete kättesaadavusega, mitterahuldavate saagistega, suure reagentide kuluga, lisandite tekkega ning täiendavate sünteesi etappidega. Seega pakuvad huvi alternatiivsed estrite sünteesimeetodid. Viimaste hulka kuuluvad nitrilide ja amiidide otsene alkoholüüs, mis reeglina katalüüsitakse tugevate hapetega.

Paraku raskendab amiidsideme stabiilsus primaarsete amiidide otsesest alkoholüüsi. Sellepärast süntees on sageli aeganõudev ja vajab karme tingimusi. Lisaks, estri teket aeglustavad lähteaines esinevad steerilised takistused või täiendavad protoneerimistsentrid. See võiks olla põhjusteks, miks antud tüüpi reaktsioon ei ole leidnud laia rakendust. Sellele vaatamata on primaarsete amiidide alkoholüüs sageli sobivaim meetod mõnede ravimi toimeainete sünteesis. Eelmainitud probleemi üheks perspektiivseks lahenduseks on osaliselt fluooritud superhapete kasutamine. Nimelt, viimati pakutud parandus karfentanüüli sünteesirajas hõlmab primaarse α -N-asendatud amiidi metanolüüsi kasutades katalüsaatorina $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ (TfOH). Kuna eelmainitud TfOH katalüüsitud metüülestri süntees vastavast amiidist on arendatud ühe konkreetse substraadi jaoks, meetodi rakendatavus ja täpsed tingimused erinevate substraatide puhul vajab täiendavat uurimist.

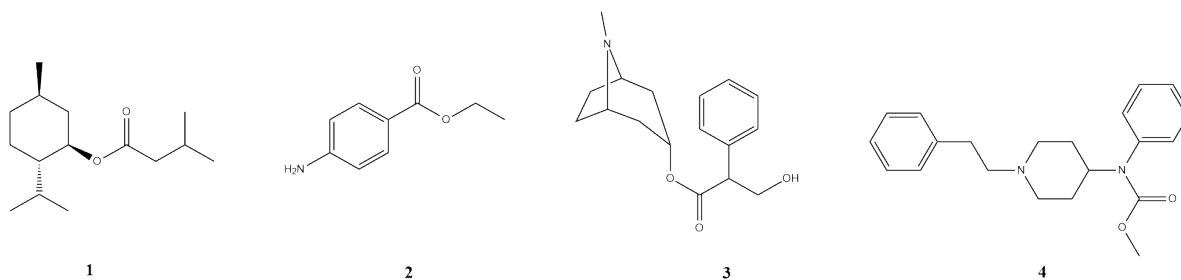
Käesoleva töö eesmärkideks on uurida antud meetodi rakendatavust erinevate primaarsete amiidide korral, leida optimaalse reagentide vahekorra iga substraadi tüübi jaoks, uurida subtraadi struktuuri ja erinevate funktsionaalrühmade mõju reaktsioonile ja kontrollida lähteteaduspublikatsiooni andmete põhjal püstitatud hüpoteesi, et DMSO lisamine reaktsioonisegule võimaldab ära hoida α -aminorühma sisaldavate amiidide toimuvaid kõrvalreaktsioone.

3. KIRJANDUSE ÜLEVAADE

3.1. Estrid ja nende peamised saamise meetodid

Orgaanilised estrid on karboksüülhapete derivaadid üldvalemiga RCOOR' , kus R ja R' on samad või erinevad alifaatsed, aromaatsed või heterotsüklilised rühmad [1]. Estreid leidub rikkalikult looduses lihtsate lipiidide näol, mis omakorda on looduslike rasvade, rasvõlide ja vahade peamised komponendid. Sünteetilised estrid on laialdaselt kasutatavad toidu- ja kosmeetikatööstuses kui lõhna- ja aroomiained, emulgaatorid, detergendid ja säilitusained. [2]

Esterrühma sisaldavad paljud bioaktiivsed ühendid, mistõttu esterdamise reaktsioon on oluline etapp erinevate ravimite sünteesis. Esterrühma sisaldavate ravimite hulka kuuluvad aspiriin (atsetüülsalitsüülhape), validool (mentüülvaleraat) (**1, Skeem 1**), lokaalanesteetilise toimega ained (nt bensokaiin (**2, Skeem 1**)) [3], atsetüülkoliini retseptorite blokaatorid (nt atropiin (**3, Skeem 1**)) [4], opioidsed analgeetikumid (nt fentanüül (**4, Skeem 1**)) [5].



Skeem 1. Mõned esterrühma sisaldavad ravimite toimeained.

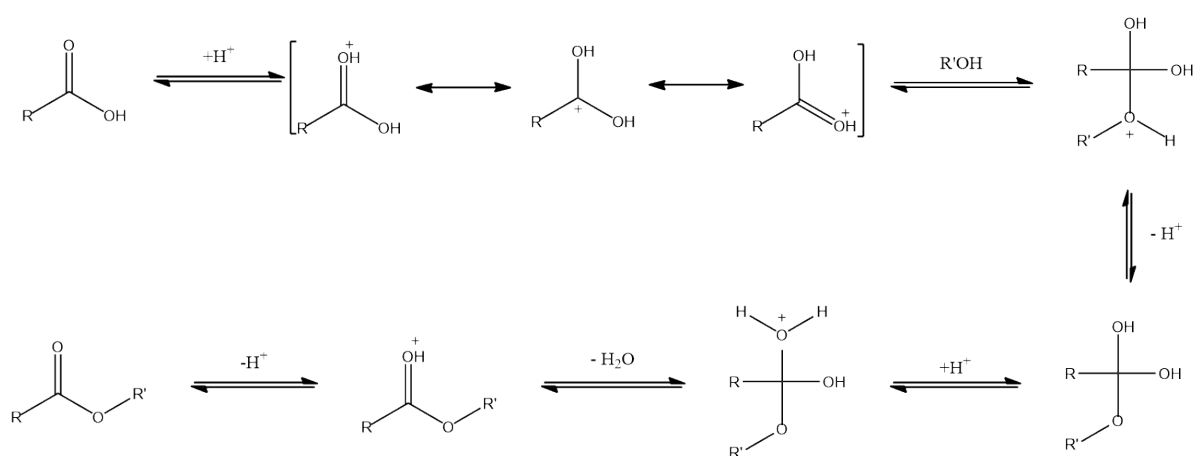
Lisaks eespool mainitud rakendustele on estrid olulised vaheühendid orgaanilises sünteesis. Näiteks, estersideme moodustamine on üks peamisi võtteid $-\text{OH}$ ja $-\text{COOH}$ rühmade kaitsmiseks [6] ja karboksüülhapete enantiomeeride lahutamiseks [2].

Estrite saamiseks on arendatud rida meetodeid. Enamus meetoditest põhinevad alkoholi atsüülimisel karboksüülhappe või tema derivaatidega, mille käigus toimub nukleofiilne asendus karbonüülse süsiniku juures. Kuna karboksüülrühm on isenesest nõrga elektrofiilsusega, siis aktiveeritakse seda kas tugeva happega protoneerimise teel või konverteeritakse atsüülhaliidiks, anhüdriidiks või mõneks aktiivseks estriks. Sama põhimõttega saab estrit muundada teiseks estriks, atsüülides temaga sobivat alkoholi. Teine lähenemine seisneb karboksülaataniooni alküülimises tugevate elektrofiilidega, näiteks

alküülhaliidide, diasoalkanide või teiste karbokatiooni moodustavate ühenditega. Põhilisi estrite saamise meetodeid vaadeldakse detailsemalt kirjanduse ülevaate osades **3.1.1. – 3.1.5.**

3.1.1. Alkoholi atsüülimine karboksüülhappega

Klassikaline meetod estrite saamiseks on happekatalüütiline reaktsioon alkoholi ja karboksüülhappe vahel, ehk Fischeri esterdamine. Reaktsioon kulgeb kõrgetel temperatuuridel ning katalüsaatoritena tavaliselt kasutatakse tugevaid mineraalseid (H_2SO_4 , HCl) või sulfoonhappeid ($p\text{-TsOH}$) [1]. Karboksüülhappe protoneerimine võimaldab alkoholi nukleofilset atakki positiivse osalaenguga karbonüülsele süsinikule. Sellele järgneb prootoni ülekanne ja vee molekuli elimineerimine, mille tulemusel moodustub ester (**Skeem 2**).



Skeem 2. Happekatalüütilise alkoholi atsüülimise mehhanism [7].

Meetodi põhiliseks puuduseks on reaktsiooni pöördumus. Tasakaalu nihutamiseks estri tekkimise suunas kasutatakse ühe lähteaine, tavaliselt alkoholi, suurt ülehulka ja vee pidevat eemaldamist reaktsioonisegust, näiteks aseptroopse destillatsiooni abil koos sobiva inertse lahustiga (nt tolueniga). Vett saab siduda ka veevabade soolade (nt MgSO_4), kontsentreeritud H_2SO_4 ülehulga või molekulaarsõelte lisamisel reaktsioonisegusse. [8]

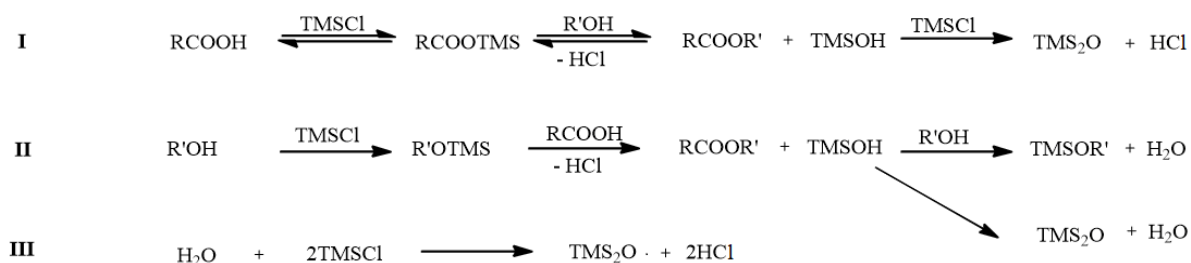
Teine meetodi puudus on seotud aeglase tasakaalu saabumisega. Reaktsiooni kiirus sõltub tugevalt temperatuurist, katalüsaatori efektiivsusest ja lähteainete struktuurist. Meetod on hästi rakendatav primaarsete ja mõnede sekundaarsete alkoholide korral. Samal ajal steeriliselt takistatud ja konjugeeritud substraatidega läheb reaktsioon väga raskelt. Lisaks, reaktsiooni aeglustavad ka täiendavate protoneerimistsentrite (nt aminorühmade) olemasolu. Tertsiaarsed ja mõned sekundaarsed alkoholid dehüdrateeruvad happe ja temperatuuri toimel, mille tulemusena tekivad vastavad alkeenid ja vesi [7]. Juhul kui tekkinud alkeen moodustab

stabiilset karbokatiooni, estri teke võib toimuda karboksüülhappe nukleofiilse liitumise kaudu. Antud reaktsioonimehhanism on iseloomulik tert-butüülestrite saamisele [9].

Kolmandaks oluliseks meetodi puuduseks on karmid reaktsiooni tingimused, mis teatud juhtudel toovad kaasa soovimatuid dehüdrateerimise, oksüdeerimise, eeterdamise ja isomerisatsiooni reaktsioone. Pehmemaid reaktsiooni tingimusi võib saavutada kasutades prootonsete hapete asemel Lewisi happeid, näiteks boori haliidide kompleksse ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ [10]) või metallide soolasid ($\text{AlCl}_3/\text{ZnCl}_2$ [11]).

3.1.1.1. Pehmed meetodid

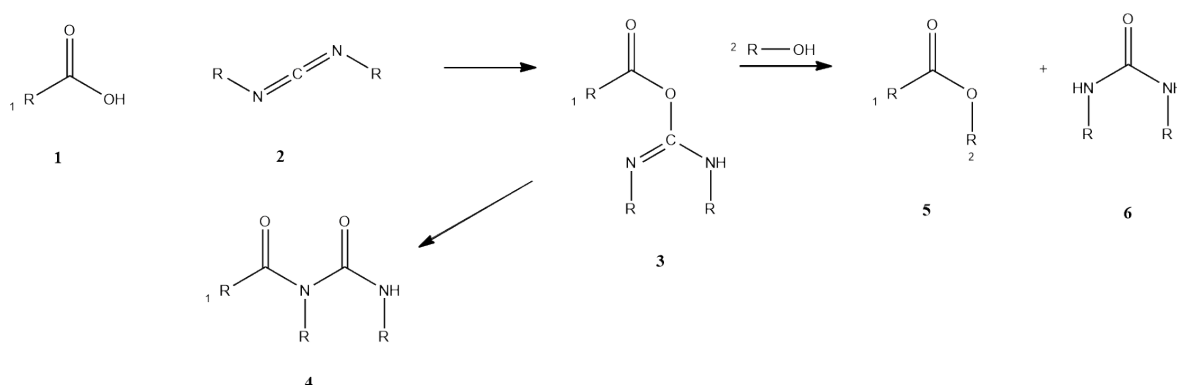
Happekatalüütilise esterdamise reaktsiooni saab teostada ka pehmetes tingimustes genereerides HCl otse reaktsioonisegus. Selle jaoks saab kasutada klorosilaane, mis aktiivselt reageerivad nõrkade hapnikku sisaldavate nukleofiilidega vabastades HCl-i [12]. Lisaks sellele klorosilaanid reageerivad aktiivselt veega (**III, Skeem 3**). See teeb neist efektiivseid dehüdraatavaid agente, mis lisaks HCl-i tekitamisele seovad reaktsiooni käigus tekkivat vett. Üks levinuimatest halogenosilaanidest on trimetüülklorosilaan (TMSCl), mille toimel saab kõrge saagisega sünteesida alifaaatsete ja aminohapete metüülestreid [13]. Samas, analoogselt klassikalise Fischeri esterdamisega, antud meetod ei toimi fenooli ja t-butanolli puhul [14]. Kirjanduses on pakutud kaks võimalikku esterdamise mehhanismi TMSCl toimel. Esimese mehhanismi kohaselt muutub karboksüülhappe TMSCl toimel silüülestriks [15] (**I, Skeem 3**). Selle tulemusel vabastunud prooton katalüüsib edasist alkohooli nukleofiilset atakki silüülestrile. Teine võimalik reaktsioonitee läheb üle silüüleetri tekkimisele alkoholi ja TMSCl vahelises reaktsioonis, kusjuures alkohol käitub prootoni doonorina [14] (**II, Skeem 3**). Mõlemal juhul reaktsiooni lõppproduktideks on ester ja heksametüüldisiloksaan. Iga pakutud mehhanismi tõenäosus sõltub konkreetsest reaktsiooni läbiviimise viisist.



Skeem 3. HCl genereerimine TMSCl-ga [14,15].

Kuna reaktsiooni kiirus sõltub suuremal määral protoneerimise efektiivsuset, keerukamate substraatide korral on vaja kasutada reagenti ülehulka. Praktikas raskendub reaktsiooni läbiviimist ka klorosilaanide suur toksilisus ja hügrooskoopsus.

Lisaks klorosilaanidele võib estrite saamiseks kasutada ka karbodiimiidseid aktivaatoreid, mis on leidnud laia kasutust peptiidide, nukleotiidide ja looduslike ainete sünteesis. Karbodiimiidne aktivatsioon on väga pehme esterdamise meetod, mis sobib keerukamate substraatide jaoks, sh ka t-butüülestrite saamiseks. [2] Reakstoon kulgeb toatemperatuuril, ei vaja happelist katalüüsi ega suurt lähteainete ülehulka. Karboksüülhape moodustab karbodiimiidiga aktiivse *O*-atsüül isouurea vaheühendi (**3**, Skeem 4). Tekkinud aktiivne ester võib järgnevalt reageerida alkoholiga, andes estri ja kõrvalproduktina dialküülkarbamiidi (**6**, Skeem 4). Tüüpiliseks kõrvalreaktsiooniks ja meetodi suureks puuduseks on *O*-atsüüluurea ümbergruppumine stabiilseks *N*-atsüüluureaks (**4**, Skeem 4). Kõrvalreaktsioonide arvu vähenemiseks viiakse reaktsioon tavaliselt läbi vähepolaarses aprotoonses solvendis (DCM, EA) ja katalüütilise DMAP-i koguse juuresolekul [16]. Lisaks eelmainitud probleemile, antud meetodi kasutust piiravad karbodiimiidide toksilisus, kantserogeensus, tundlikkus õhuniiskuse suhtes ja kiraalsete lähteainetega toimuv ratsemisatsioon (nt. peptiidsünteesis [17]).



Skeem 4. Karboksüülrühma aktiveerimine karbodiimiididega: 1 – karboksüülhape, 2 – karbodiimid (R = alküül- või arüülrühm), 3 – *O*-atsüül isouurea vaheühend, 4 – *N*-atsüül uurea, 5 – ester, 6 – karbamiid.

3.1.2. Ümberesterdamine

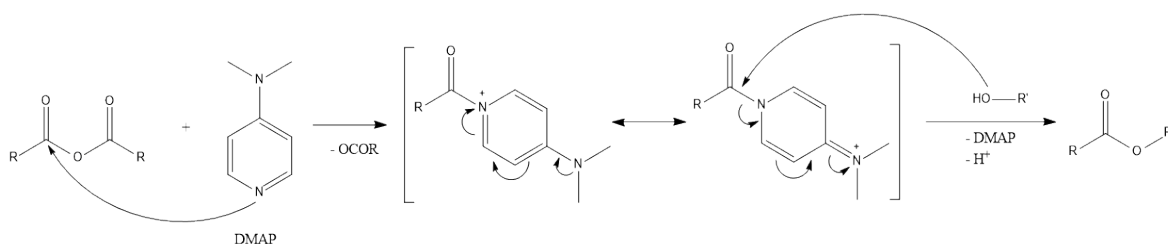
Estri kuumutamisel alkohooli või happe ühulgaga vahetuvad estrite alkoksü- või atsüülrühmad, mille tulemusel moodustub uus ester. Ümberesterdamine alkoholidega käib analoogiliselt estrite hüdroolüüsiga ja vajab happelist või aluselist katalüüsi. Levinuimad aluselised katalüsaatorid on leelised ja alkoholaadid, mida on võimalik genereerida *in situ*

vastavatest leelismetallidest. Ümberesterdamine on hea alternatiiv nendel juhtudel, kui otsene karboksüülhappe esterdamine on tehniliselt raskendatud. Näiteks võib tuua lähteainete kehvast lahustuvusest või kõrget keemistemperatuuri. [1]

Nagu Fisheri esterdamine, ümberesterdamine on tasakaaluline reaktsioon. Alkoholid nukleofiilsus väheneb nende molekulmassi ja hargnevuse suurenemisel [18]. Seega, meetodi tüüpiliseks kasutuslaks on lühema alküülühmaga alkoholide estrite saamine. Näiteks, rasvade ümberesterdamine metanooliga on tüüpiline meetod tööstuses ja analüütilises keemias rasvade keemistemperatuuri vähendamiseks [1].

3.1.3. Alkoholi atsüülimine happe anhüdriididega

Anhüdriidid on karboksüülhapetest reaktsioonivõimelisemad ühendid, mis on tingitud karboksülaatrühma tugevama elektronaktseptoorse toimega. Lisaks, iooni stabiliseeriv konjugatsioon teeb temast oluliselt parema lahkuva rühma kui OH-rühm. Selle pärast on anhüdriidid tihti kasutatavad reagentid alkoholide atsüülimisel, eriti juhtudel, kui karboksüülhappel põhinevaid happekatalüütilised esterdamise meetodid ei tööta. Näiteks võib võtta tertsiaarsete alkoholide atsüülimise [19]. Kuna reaktsiooni käigus ei teki vett, siis reaktsioon on mittepöörduv ja sünteesi läbiviimiseks ei ole vaja kasutada alkoholi ülehulka ega dehüdrateerivaid agente. Sarnaselt Fischeri esterdamisega, anhüdriidi ja alkoholi vahelist reaktsiooni saab katalüüsida tugevate prootonsete või Lewise hapetega. Kõige levinumad katalüsaatorid on nõrgad alused nagu püridiin, Et₃N või DMAP. Tertsiaarsetest amiinidest DMAP on kõige tõhusam katalüsaator [20]. Üldine tertsiaarsete amiinide katalüüsitud atsüülimise mehhanism DMAP-i näitel on toodud **Skeemil 5**.



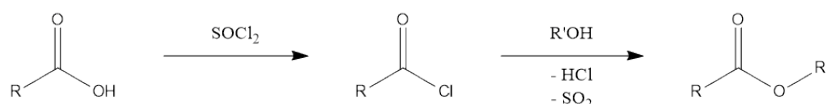
Skeem 5. DMAP katalüüsitud alkoholi atsüülimine karboksüülhappe anhüdriidiga.

Alkoholide atsüülimine anhüdriididega toob kaasa ühe happe ekvivalendi kaotuse, kuna ainult üks happejääkidest muundatakse soovitud estriks. Lisaks sellele paljud anhüdriidid ei ole kättesaadavad. Seetõttu antud meetod leiab kasutust peamiselt haruldaste ja kallite alkoholide atsüülimisel lihtsate ja odavate hapete anhüdriididega. [1]

3.1.4. Alkoholi atsüülimine atsüülhaliididega

Atsüülhaliidid on karboksüülhapete derivaatidest kõige reaktiivsemad halogeeni aatomi suure elektronaktseptoorse toime tõttu. Tavaliselt kasutavad atsüülkloriidid või -bromiidid reageerivad primaarsete alkoholidega kiiresti juba toatemperatuuril. Reaktsioon viiakse läbi nõrga aluse (nt tertsiaarse amiini) juuresolekul, mis seob reaktsiooni käigus eralduvat hapet (HCl või HBr) ja käitub ka atsüülimise katalüsaatorina analoogselt **Skeemil 5** toodud mehhanismile. Suureks meetodi plussiks on reaktsiooni mittepöörduvus, kuna reaktsiooni käigus ei moodustu vett.

Reeglina, preparatiivse sünteesi eesmärgil atsüülkloriide genereeritakse karboksüülhapetest *in situ* halogeneerivate agentide toimel (SOCl_2 , $(\text{COCl})_2$, PCl_5 , PBr_3) [7]. Näiteks kasutatakse selleks tionüülkloriidiga töötlemist (SOCl_2) [21] (**Skeem 6**).



Skeem 6. Estrite süntees atsüülkloriidi genereerimise teel.

Kuid SOCl_2 ei ole selektiivne reagent ning reageerib ka alkoholiga, andes tulemusena alküülkloriidi. See tähendab, et SOCl_2 võib kasutada ka HCl genereerimise eesmärgil happekatalüütilise esterdamise läbiviimiseks. Juhul, kui reaktsioon viiakse läbi alkoholi keskkonnas (ehk alkoholi on võtetakse suures ülehulgas), tionüülkloriid reageerib eelistatult alkoholiga, eraldes HCl, mis katalüüsib edasist reaktsiooni karboksüülhappe ja alkoholi vahel.

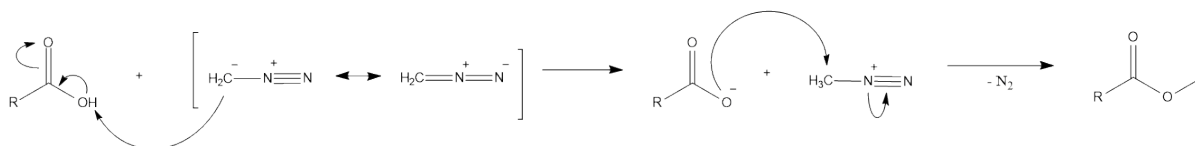
3.1.5. Karboksülaataniooni O-alküülimine

Karboksülaati ion omab üsna nõrkasid nukleofiilseid omadusi. See võimaldab teostada tema alküülimist tugevalt reaktsioonivõimeliste alküülvate reagentidega, millest levinumad on alküülhaliidid. Karboksüülrühma aktiveerimiseks viiakse karboksüülhappe esmalt leelismetalli või tetraalküülammoonium karboksülaadideks, töödeldes happeid vastavate fluoriididega või karbonaatidega [7].

Alküülimise reaktsiooni kiirust mõjutavad järgmised tegurid: alküüliva reagenti reaktiivsus, karboksülaadi vastasioon ja solventi valik [22]. Parimaid tulemusi saadakse karboksülaatide alküülimisel alküüljodiididega, kuid viimaste ebastabiilsuse ja piiratud saadavuse tõttu eelistatakse kasutada vastavaid bromiide ja kloriide. Sõltuvalt solventi liigist reaktsioon kulgeb erineva mehhanismi järgi: polaarsetes aprotonsetes solventides $\text{S}_{\text{N}}2$, samas

protonsetes solventides valdavalt S_N1 mehhanismi järgi. Seega, protonsetes solventides on alküülimise reaktsioon edukalt teostatav ainult stabiilset karbokatiooni modustuvate reagentidega (nt bensoüül-, ja allülhaliididega) [8]. Tertsteaarsete alküülhaliididega reaktsioon ei toimu [22]. Üldjuhul, teiste nukleofiilsete tsentrite olemasolul ($-NH_2$, $-OH$) metallide karboksülaatide alküülimine ei ole sugugi selektiivne reaktsioon.

Veel üheks karboksülaaide alküülimise võimaluseks on nende reaktsioon diasoaalkanidega. Viimastest on diasometaan klassikaline metüleeriv reagent [23]. Diasometaan on väga reaktsioonivõimeline ühend ning võimaldab pehmet karboksüülhappe konversiooni vastavaks metüülestriks. Meetod sobib ka steriliselt takistatud või OH -rühma sisaldavate karboksüülhapete jaoks (v.a fenoolid) [23]. Diasometaan käitub alusena ja deprotoneerib karboksüülhappet moodustades diasooniumiooni, mis reageerib edasi karboksülaataniooniga S_N2 mehhanismi järgi andes estrit ja N_2 lahkuva rühmana (**Skeem 7**). Meetodi eelseteks on reaktsiooni kiirus ja mittelenduvate kõrvalproduktide puudumine.



Skeem 7. Karboksüülhappe alküülimine diasometaaniga.

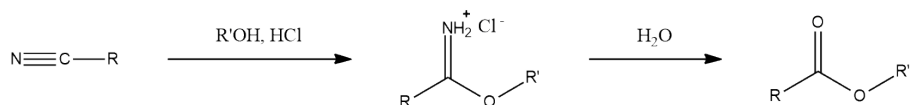
Diasoometaan on termodünaamiliselt ebastabiilne ühend, mis põhjustab selle reaktiivsust aga ka suurt toksilisust ja plahvatusohtlikust. Selle reagenti palju ohutum ja lihtsamini käsitletavam vorm on TMS-diasometaan [24]. Alküül- ja arüülestrite valmistamiseks genereeritakse vastavaid diasoühendeid in situ hüdrasoonide oksüdeerimisel [25].

3.2. Nitriilide ja amiidide alkoholüüs

3.2.1. Nitriilide alkoholüüs

Nitriilid kondenseeruvad alkohoolidega tugeva happe toimel moodustades aktiivseid iminoestrite soolasid, mille järgneval hüdroolüüsil saadakse estrid (**Skeem 8**). Iminoestrite soolade levinuim valmistamise protseduur on tuntud Pinneri reaktsiooni nime all ja seisneb gaasilise HCl juhtimisel reaktsioonisegusse $0^\circ C$ juures [26]. Madala temperatuuri abil välditakse HCl aurustumist reaktsioonisegust ja ühtlasi suurendatakse selle lahustumist. Samuti temperatuuri tõus võib põhjustada kõrvalreaktsioone, näiteks iminoestri soola termilist lagunemist vastavaks amiidiks ja alküülkloriidiks ning potentsiaalset ortoestrite teket [26].

Kuna soovitud ester on imidaatsoola hüdrolüüsi produkt, võib sünteesi teostada vahetult vee juuresolekul [8]. Sellisel juhul põhiliseks kõrvalreaktsiooniks võib tulla nitrilide hüdrolüüs amiidideks.



Skeem 8. Nitrilide alkoholüüs ja järgnev hüdrolüüs.

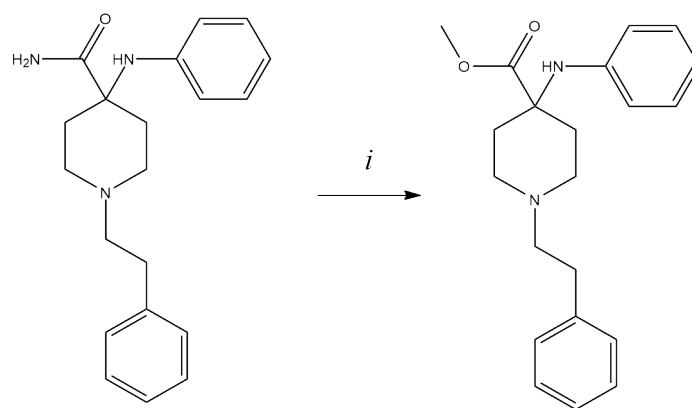
Pinneri süntees on suhteliselt aeglane ja nõuab suuri koguseid gaasilist HCl-i. Protseduuri lihtsustamiseks on arendatud rida meetodeid. Näiteks, võib HCl-i genereerida *in situ* alkoholi ülehulga töötlemisel TMSCl-ga [27] analoogiliselt alapeatükis 1.1.1.1. kirjeldatud lähenemisele. See meetod on tunduvalt kiirem ja lihtsam teostamiseks. Lewise happetest parimad tulemusi saadi kasutades trimetüülsilüültriflaadi (TMSOTf) kasutusel [28].

Üldiselt need metodid on edukalt rakendatavad primaarsete või sekundaarsete alkoholide ning alifaatsete, aromaatssete või heterotsükliliste nitrilide korral. Reaktsiooni on võimalik selektiivselt teostada ka karboksüülrühma sisalduvate nitrilidega [8]. Samas, mahukad rühmad nitrili elektrofiilse tsentri kõrval oluliselt raskenduvad vaheühendi tekkimist ja reaktsioon reeglina ei kulge. Lisaks on leitud, et terstiaatsed ja bensüülsed alkoholid võivad käituda reaktsioonis nitrilidega eelistatult elektrofiilidena ja alküülida nitrili N-aatomi. Konkureeriva Ritteri reaktsiooni produktiks on N-asendatud amiid [27,28].

3.2.2. Amiidide alkoholüüs

Amiidid on termodünaamiliselt stabiilsed ühendid, mis on seletatav lämmastiku ja karbonüülrühma vahelise resonantsiga. Amiidsideme tugevus raskendab amiidide otseselt alkoholüüsi. Lihtsaim viis amiidide alkoholüüsi katalüüsiks on tagada reaktsiooni tugevalt happelisi tingimusi. Seda võib saavutada kasutades mitmeid reagente, healhulgas TMSCl [29], KHSO₄ [30] ning Lewise happed (TiCl₄ [31], Sc(OTf)₃ [32]).

Reeglina vajab keerukamate substraadide alkoholüüs karmimaid tingimusi ja annab valdavalt keskpäraseid saagised. Üheks näiteks on α-asendatud amiidide metanolüüs, mis on tähtis etapp mõnede 4-anilidopiperiniinrühma sisalduvate opioidsete analgeetikumide sünteesirajas (**Skeem 9**) [33].



Skeem 9. α -asendatud amiidi metanolüüs. *i* = tingimused: 1) 3.5 ekv p-TsOH, CH₃OH, 105°C (suletud anum), 36 tundi (saagis 75%) [34]; 2) 15% TfOH lahus metanolois, 35 μ l DMSO/ 1ml CH₃OH, püstjahutiga keetmine, 4 päeva (saagis 65%) [33].

Struktuuriliselt sarnaste α -aminoamiidide metanolüüsi on teostatud kõrgel temperatuuril ja rõhul p-TsOH juuresolekul [34, 35]. Sarnaselt nitrilide alkoholüüsiga (**3.2.1.**) võib amiidi pehmelt üle viia iminoestri sooladeks trimetüülloksoonium tetraflüoroboraadi (Me₃OBF₄) toimel ja seejärel hürdolüüsida estriks [36]. Hiljuti pakutud meetodis kasutati trifluorometaansulfoonhapet α -asendatud primaarse amiidi metanolüüsil. TfOH-l on tavakasutuses olevate hapete ees mitmed eelised. Esiteks, tagab ta efektiivsemat protoneerimist, mis võimaldab viia alkoholüüsi läbi oluliselt kiiremini ja madalamatel temperatuuridel kasudates selleks happe väiksemat kogust. Teiseks, pehmed reaktsioonitingimused võimaldavad tõsta reaktsiooni selektiivsust [37]. Kolmandaks, TfOH on termiliselt stabiilne, temal puuduvad märkimisväärsed oksüdeerivad omadused ja seetõttu annab ta reaktsioonides vähem kõrvalprodukte [38]. Need omadused teevad TfOH-st ideaalse steeriliselt takistatud või mitut protoneerimise tsentrit sisaldavate ühendite alkoholüüsi katalüsaatori. Tähtis on märkida, et TfOH-d on varasemalt kasutatud propüülestrite saamiseks [39].

Kuna eelamainitud metanolüüsi meetod on kirjeldatud ühe substraadi näitel, on oluline uurida meetodi rakendatavust erineva struktuuri ja asendusrühmadega amiidide puhul, leida optimaalsed tingimused põhiliste substraatide tüüpide jaoks ning testida DMSO lisandi kõrvalreaktsioone ennetavat mõju.

4. EKSPERIMENTAALNE OSA

4.1. Aparatuur ja töövahendid

- TLC analüüse on teostatud klaas-silikageelplaatidel Macherey-Nagel SIL G-25 UV₂₅₄ (pooride suurus 60 Å). UV-aktiivsete ainete ilmutamiseks on kasutatud UV-lampi lainepikkusel 254 nm. Ilmutidena on kasutatud KMnO₄ happelist lahust ja I₂ auru.
- TMR spektrid mõõdeti Bruker Avance 700 MHz spektromeetril, kasutades solvendina CDCl₃ või DMSO-d₆ ja sisestandardina tetrametüülsilaan.
- Aminorühma sisaldavate estrite puhtust analüüsiti LCMS-2020 kromatograafil 220 nm ja 254 nm juures. HPLC seade oli varustatud Kinetex C18 kolonniga ning UV-Vis ja massdetektoriga. Proovide elueerimiseks kasutati järgmist gradiendi programmi: puhver B 30-99% (32 min), kus puhver A oli 0.1% TFA/Milli-Q H₂O ja puhver B oli 0.1% TFA/ACN.
- Ainete kolonnkromatograafiliseks lahutamiseks kasutati silikageeli Merck Silica gel 60, mesh 70-230 (0,063-0,2 mm) vahekorras umbes 1:100 massi järgi.
- Vaakumeerimiseks kasutati rotaatorauruti BUCHI Rotavapor R-210 ja lüofilisaatori Martin Christ Alpha 1-2 LD plus.

4.2. Reaktiivide ja solventide füüsikalised omadused [40]

| Aine | M [g/mol] | Kt [°C] | St [°C] | d [g/ml] | n _D ²⁰ |
|---------------------------|-----------|---------------|---------|--------------|------------------------------|
| Aniliin | 93.13 | 184 | -6 | 1.02 (20°C) | 1.586 |
| Bensonitriil | 103.12 | 190 | -13 | 1.00 (20°C) | 1.528 |
| 1-bromooktaan | 193.12 | 201 | -55 | 1.11 (20°C) | 1.452 |
| CH ₃ OH | 32.04 | 64.7 | -98 | 0.791 (25°C) | 1.329 |
| 2,2-difenüülatsetonitriil | 193.24 | 181(12 mm/Hg) | 71...73 | - | - |
| DMSO | 78.13 | 189 | 16...19 | 1.10 (20°C) | 1.479 |
| EA | 88.11 | 76.5...77.5 | -84 | 0.902 (25°C) | 1.372 |
| Etanool 96% | 46.07 | 78 | -114 | 0.789 (25°C) | 1.3600 |
| Et ₂ O | 74.12 | 34.6 | -116 | 0.706 (25°C) | 1.353 |

| | | | | | |
|--------------------------------------|--------|-----------|-----------|--------------|-------|
| Etüül 4-nirtobensoaat | 195.17 | 186.3 | 57 | - | - |
| 2-fenüülatetonitril | 117.15 | 66 | -24 | 1.02 (20°C) | 1.523 |
| Hex | 86.18 | 69 | -95 | 0.659 (20°C) | 1.375 |
| H ₂ SO ₄ (96%) | 98.08 | ~290 | -20 | 1.840 (25°C) | - |
| H ₂ O ₂ (30%) | 34.01 | 107 | -26 | 1.11 (20°C) | - |
| HCl (36%) | 36.46 | >100 | - | 1.18 (20°C) | - |
| K ₂ CO ₃ | 138.21 | - | 891 | 2.43 (20°C) | - |
| KCN | 65.12 | 1625 | 634 | 1.55 (20°C) | - |
| Metüül 3,4-dimetoskübensoaat | 196.20 | 283 | 60.8 | - | - |
| Metüül 3-bromobensoaat | 215.04 | 127...128 | 31...33 | - | - |
| Na | 22.99 | 883 | 97.8 | - | - |
| NaOH | 40.00 | - | 318 | - | - |
| NH ₄ Cl | 53.49 | - | 340 | - | - |
| PE | 82.20 | 30...60 | -73 | 0.64 (25°C) | 1.363 |
| Propüülamiin·HCl | 95.57 | - | 160...162 | - | - |
| TfOH | 150.08 | 162 | - | 1.696 (25°C) | 1.327 |
| Tsülkoheksanoon | 98.14 | 155 | -47 | 0.947 (25°C) | 1.450 |
| Tsülkopentanoon | 84.12 | 131 | -58 | 0.95 (20°C) | 1.437 |

4.3. Üldised sünteesi meetodid ja sünteesitud ainete iseloomustused

4.3.1. Ammoniaagi lahus metanoolis

Ammoniaagi genereerimiseks kaaluti granuleeritud NaOH (160 g, 4 mol) 500 ml koonilisse kolbi. Kolb ühendati vahetüki abil tilklehtriga ning vooliku abil kuivatuspudeliga. Eraldi valmistati NH₄Cl (53.5 g, 1 mol) lahuse 150 ml vees. Lahus valati tilklehtrisse, tilklehter suleti korgiga ja lahus lisati tilkhaaval kuivale NaOH-le, tekkinud gaas juhiti läbi CaO ning seejärel juhuti metanooli (300 ml). Kui kogu NH₄Cl lahus oli lisatud, reaktsioonisegu mõõdukalt kuumutati (50-60 °C) ja jäeti umbes 30 minutiks segama, kuni NH₃ eraldumine lakkas. Täpset lahuse kontsentratsiooni määrati tiitrimisel 0.1 M HCl titrandiga.

4.3.2. Aniliini HCl soola valmistamine

100 ml ümarkolbi kaaluti 7.08 g (1 ekv) aniliini, lahustati 15 ml Et₂O-s ja asetati jäävanni. Seejärel lisati segatavale aniliini lahusele 16 g 20.8% HCl lahust etanoolis (1.2 ekv HCl) viie minuti jooksul. Pärast HCl lahuse lisamist võeti kolb jäävannist välja ja segati veel 30 minutit. Aniliini HCl soola sadestamiseks lisati reaktsioonisegule 40 ml Et₂O. Tekkinud sade filtreeriti alandatud rõhul, kristalliseeriti ümber EtOH-s ja kuivatati vaakumis. Saagis: 61%.

4.3.3. Nitriilide sünteesid

4.3.3.1. Nonaanhappe nitriili süntees [41]

1 ekv (10 g, 51.8 mmol) 1-bromooktaani kaaluti 100 ml ümarkolbi ja lahustati 42 ml H₂O/EtOH segus (1:5 ruumala järgi). Seejärel kolbi lisati 1.1 ekv KCN (3,709 g, 57 mmol). Reaktsionisegu keedeti püstjahutiga 10 tunni jooksul. Pärast reaktsiooni lõpetamist segu filtreeriti, et eraldada reaktsiooni käigus tekkinud KBr. Filtraat kontsentreeriti rotaatorauruti abil ja saadud toorprodukt destilleeriti vaakumis korjates põhifraktsiooni keemistemperatuuriga 128°C/44(±1) mm/Hg. Saagis: 81%.

(1) TMR (CDCl₃): ¹H δ = 0,89 (t, 3H, J = 7 Hz, CH₃), 1.28-1.31 (m, 8H, CH₃-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 1.44 (qiunt, 2H, J = 7 Hz, CH₂-CH₂-CH₂-CN), 1.65 (qiunt, 2H, J = 7 Hz, CH₂-CH₂-CH₂-CN), 2.33 (t, 2H, J = 7 Hz, CH₂-CN); ¹³C δ = 14.0 (CH₃), 17.0, 22.6, 25.4, 28.6, 28.7, 28.9, 31.7 (CH₂), 119.8 (CN). R_f (EA:Hex, 1:6) = 0.78.

4.3.3.2. α-N-asendatud aminotsükloalküülkarbonitriilide üldine sünteesi meetod

1 ekv vastavat ketooni (tsükloheksanooni või tsüklopentanooni) kaaluti ümarkolbi. Eraldi valmistati 1 ekv amiini (aniliini või propüülamiini) HCl soola lahuse H₂O/CH₃OH segus suhtes 1:1 ruumala järgi (1.1 ml iga 5 mmol soola kohta) ja lisati reaktsioonikolbi. Reaktsioonikolb asetati jäävanni ja jäeti segama 10-ks minutiks. 1 ekv KCN kaaluti suletud viaali ja valmistati KCN vesilahuse (umbes 1 ml H₂O iga 10 mmol KCN kohta), mis lisati tilkhaaval reaktsioonikolbi. Reaktsioonikolb võeti jäävannist välja ja reaktsionisegu segati toatemperatuuril 20 tunni jooksul. Seejärel aurutati segu kokku rotaatoraurustil ja lisati küll. Na₂CO₃ vesilahust HCl jäägi neutraliseerimiseks. Veefaasi ekstraheeriti 1 kord EA-ga, orgaanilist faasi pesti küll. NaCl lahusega ning kuivatati veevaba Na₂SO₄-ga. Kuivatatud orgaanilist faasi dekanteeriti Na₂SO₄-lt, kontsentreeriti ja saadud produkti kuivatati vaakumis.

(2) 1-(PhNH)-tsükloheksaankarbonitriil. Sünteesi skaala: 30 mmol. Puhastamine: ümberkristallimine PE-st. Saagis: 63%. TMR (CDCl₃): ¹H δ = 1.32 (t, 1H, J = 10.5 Hz, cAlk(H)), 1.63 – 1.71 (m, 5H, cAlk(H)), 1.77 – 1.79 (m, 2H, cAlk(H)), 2.32 – 2.34 (m, 2H, cAlk(H)), 3.77 (br s, 1H, NH), 6.90 – 6.93 (m, 3H, Ar(H)), 7.24 (t, 2H, J = 7.7 Hz, Ar(H)); ¹³C δ = 22.2, 24.9, 36.6, 54.5 (cAlk(C)), 117.8, 120.8, 121.1, 129.2 (Ar(C)), 143.4 (CN). R_f (EA:Hex, 1:6) = 0.34.

(3) 1-(PhNH)-tsüklopentaankarbonitriil. Sünteesi skaala: 30 mmol. Puhastamine: ümberkristallimine PE-st. Saagis: 69%. TMR (CDCl₃): ¹H δ = 1.84 (d, 4H, J = 4.9 Hz, cAlk(H)), 2.10 (q, 2H, J = 6.3 Hz, cAlk(H)), 2.34 (q, 2H, J = 6.3 Hz, cAlk(H)), 3.96 (br s, 1H, NH), 6.81 (d, 2H, J = 8.4 Hz, Ar(H)), 6.85 (t, 1H, J = 7.7 Hz, Ar(H)), 7.23 (t, 2H, J = 7.7 Hz, Ar(H)); ¹³C δ = 23.7, 40.1, 57.5, 115.6 (cAlk(C)), 119.8, 122.3, 129.2, 129.3 (Ar(C)), 144.0 (CN). R_f (EA:Hex, 1:6) = 0.44.

(4) 1-(PrNH)-tsükloheksaankarbonitriil. Sünteesi skaala: 25.6 mmol. Toorprodukt oli piisavalt puhas TMR järgi ja ei vajanud edasist puhastamist. Saagis: 70%. TMR (CDCl₃): ¹H δ = 0.96 (t, 3H, J = 7 Hz, CH₃), 1.23-1.29 (m, 2H, HCH+NH), 1.44-1.60 (m, 6H, 3x(CH₂)), 1.67 (dt, 1H, J = 14 Hz, 4.2 Hz, HCH), 1.77 (dt, 2H, J = 14 Hz, 4.2 Hz, CH₂), 2.01 (d, 2H, J = 13.3 Hz, CH₂), 2.70 (t, 2H, J = 7 Hz, CH₂); ¹³C δ = 11.8, 22.3, 23.4, 25.2, 36.1, 45.9, 57.3 (Alk(C)+cAlk(C)), 122.3 (CN). R_f (EA:Hex, 1:6) = 0.45.

4.3.4. Amiidide sünteesid

4.3.4.1. Nonaanamiidi süntees

1 ekv nonaanhappe nitrili (1) (4.01 g, 28.7 mmol) kaaluti 50 ml ümarkolbi, kolb asetati jäävanni, lisati 15 ml 36% HCl veelahust (~ 5 ekv HCl) ja segati kuni reaktsiooni lõpetamiseni. Reaktsiooni kulgemist jälgiti TLC abil. Pärast reaktsiooni lõpetamist neutraliseeriti reaktsioonisegus olevat HCl küllastunud Na₂CO₃ vesilahusega. Sadet eraldati vaakumfiltratsiooni teel ning pesti 3 korda külma veega. Saadud valge tahkise kuivatati õhu käes. Tulemuseks saadi TLC järgi puhast produkti (4.148 g) saagisega 91%.

(5) TMR (DMSO-d₆): ¹H δ = 0.86 (t, 3H, J = 7 Hz, CH₃), 1.24-1.49 (m, 10 H, CH₃-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂), 1.47 (quint, 2H, J = 7 Hz, CH₂-CH₂-C(=O)NH₂), 2.02 (t, 2H, J = 7 Hz, CH₂-C(=O)NH₂), 6.66 (br s, 1H, NH₂), 7.21 (br s, 1H, NH₂); ¹³C δ = 13.9 (CH₃), 22.0, 25.0, 28.57, 28.68, 28.73, 31.2, 35.1 (CH₂), 174.3 (C=O). R_f (EA) = 0.43.

4.3.4.2. *α-N-asendatud aminotsükloalküülkarboamiidide üldine sünteesi meetod* [42]

25 ml kolbi kaaluti umbes 2 g nitrili (**2**), (**3**) või (**4**) ja lisati 11-13 ml 96% H₂SO₄ (~ 20 ekv H₂SO₄). Reaktsioonisegu segati toatemperatuuril 24 tunni jooksul. Seejärel valati reaktsioonisegu jääga täidetud keeduklaasi ja neutraliseeriti hapet küll. Na₂CO₃ lahusega. Tekkinud sadet filtreeriti, pesti 3 korda külma veega ja vaakumeeriti. Saadud toorprodukti kuivatati vaakumis ning vajadusel kristalliseeriti ümber.

(6) 1-(PhNH)-tsükloheksaankarboamiid. Sünteesi skaala: 10 mmol. Puhastamine: ümberkristallimine EtOH-st. Saagis: 60%. TMR (DMSO-d₆): ¹H δ = 1.19 – 1.25 (m, 1H, cAlk(H)), 1.43 – 1.53 (m, 5H, cAlk(H)), 1.73 – 1.78 (m, 2H, cAlk(H)), 1.85 (d, 2H, J = 13.3 Hz, cAlk(H)), 5.36 (s, 1H, NH), 6.56 (t, 1H, J = 7 Hz, Ar(H)), 6.61 (d, 2H, J = 7.7 Hz, Ar(H)), 6.93 (s, 1H, NH₂), 7.05 (t, 2H, J = 7.7 Hz, Ar(H)), 7.11 (s, 1H, NH₂); ¹³C δ = 20.7, 25.2, 31.5, 58.7 (cAlk(C)), 114.7, 116.3, 128.3, 145.6 (Ar(C)), 178.2 (C=O). R_f (EA) = 0.66.

(7) 1-(PhNH)-tsüklopentaankarboamiid. Sünteesi skaala: 11.4 mmol. Produkt oli piisavalt puhas NMR järgi ja ei vajanud edasist puhastamist. Saagis: 97%. TMR (DMSO-d₆): ¹H δ = 1.60-1.68 (m, 4H, cAlk(H)), 1.78 (quint, 2H, J = 5.6 Hz, cAlk(H)), 2.13 (quint, 2H, J = 7 Hz, cAlk(H)), 5.79 (s, 1H, NH), 6.48 (d, 2H, J = 7 Hz, Ar(H)), 6.56 (t, 1H, J = 7 Hz, Ar(H)), 6.92 (s, 1H, NH₂), (t, 2H, J = 7.7 Hz, Ar(H)), 7.09 (s, 1H, NH₂); ¹³C δ = 24.4, 36.1, 67.0 (cAlk(C)), 114.1, 116.2, 128.3, 146.2 (Ar(C)), 177.5 (C=O). R_f (EA) = 0.61.

(8) 1-(PrNH)-tsükloheksaankarboamiid. Sünteesi skaala: 12 mmol. Produkt oli piisavalt puhas TMR järgi ja ei vajanud edasist puhastamist. Saagis: 88%. TMR (CDCl₃): ¹H δ = 0.95 (t, 3H, J = 7 Hz, CH₃), 1.26-1.67 (m, 11H, 5x(CH₂)+NH), 1.82-1.86 (m, 2H, CH₂), 2.41 (t, 2H, J = 7 Hz, CH₂), 6.42 (br s, 1H, NH₂), 7.30 (br s, 1H, NH₂); ¹³C δ = 11.8, 21.5, 24.0, 25.2, 31.8, 44.6, 60.9 (Alk(C)+cAlk(C)), 180.7 (C=O). R_f (EA) = 0.56.

4.3.4.3. *Arüül- ning arüülalküülamiidide süntees Radziševski meetodi järgi* [35]

250 ml ümarkolbi kaaluti 1 ekv nitrili (19 – 33 mmol). Kolbi lisati DMSO (umbes 1 ml DMSO iga 1 mmol nitrili kohta) ja 1.2 ekv K₂CO₃. Seejärel kolb asetati suuresse sooja veega täidetud vesivanni (35-40 °C) ja lisati tilkhaaval ja pideval reaktsioonisegu segamisel 30% H₂O₂ vesilahuse (umbes 1 ml 30% H₂O₂ lahust iga 1 mmol nitrili kohta). Pärast 30 min võeti reaktsioonisegu veevannist välja ja segati toatemperatuuril veel 20 tundi. Seejärel ekstraheeriti reaktsioonisegud (**9**) ja (**10**) mitu korda EA-ga (ekstraktsiooni kulgu jälgiti TLC abil), kogutud ekstrakt pesti küll. NaCl lahusega ja kuivatati veevaba Na₂SO₄-ga. Seejärel

kuivatav aine eemaldati filtrimise teel, filtraat kontsentreeriti rotaatoraurustil ja vakumeeriti. Produkt (**11**) eraldati reaktsioonisegust vaakumfiltrimise teel. Välja filtreeritud sade pesti 3 korda külma veega ja kuivatati õhu käes.

(9) Bensamiid. Sünteesi skaala: 33 mmol. Puhastamine: ümberkristallimine veest. Saagis: 88%. TMR (CDCl₃): ¹H δ = 6.34 (br s, 2H, NH₂), 7.45 (t, 2H, J = 7.7 Hz, Ar(H)), 7.54 (t, 1H, J = 7 Hz, Ar(H)), 7.83 (d, 2H, J = 7 Hz, Ar(H)); ¹³C δ = 127.4, 128.7, 132.2, 133.1 (Ar(C)), 169.8 (C=O). R_f(EA) = 0.50.

(10) 2-fenüülsetamiid. Sünteesi skaala: 29 mmol. Puhastamine: ümberkristallimine veest. Saagis: 65%. TMR (200 MHz, CDCl₃): ¹H δ = 3.58 (s, 2H, CH₂), 5.51 (br s, 1H, NH₂), 5.84 (br s, 1H, NH₂), 7.26-7.36 (m, 5H, Ar(H)); ¹³C δ = 43.2 (CH₂), 127.5, 129.1, 129.4, 134.7 (Ar(C)), 173.8 (C=O). R_f(EA) = 0.31.

(11) 2,2-difenüülsetamiid. Sünteesi skaala: 19 mmol. Puhastamine: kolonnkromatograafia (gradient: Hex:EA (2:3), seejärel EA). Saagis: 87%. TMR (CDCl₃): ¹H δ = 4.95 (s, 1H, CH), 5.69 (br s, 1H, NH₂), 6.15 (br s, 1H, NH₂), 7.25-7.28 (m, 6H, Ar(H)) 7.32-7.34 (m, 4H, Ar(H)); ¹³C δ = 58.7 (CH), 127.4, 128.85, 128.9, 139.1 (Ar(C)), 174.8 (C=O). R_f(EA) = 0.69.

4.3.4.4. Asendatud bensamiidide üldine sünteesi meetod

120 ml hermeetilise korgiga purki kaaluti 1 ekv asendatud bensoehappe estri ja lisati 65-80 ml NH₃ lahust CH₃OH-s (~20 ekv NH₃). Ühendi (**13**) valmistamisel lisati purki ka väikse metallilise Na tüki. Purk asetati õlivanni ja kuumutati 70 tunni jooksul. Õlivanni temperatuur hoiti umbes 150°C juures. Seejärel aurutati reaktsioonisegust metanooli ja NH₃ rotaatoraurustil ja ekstraheeriti mitu korda EA-ga. Saadud ekstraktid valati kokku, pesti küll. NaCl lahusega ning kuivatati veevaba Na₂SO₄-ga. Ekstrakt filtreeriti ja kontsentreeriti rotaatoraurustil.

(12) 4-nitrobensamiid. Sünteesi skaala: 10.3 mmol. Puhastamine: ümberkristallimine EA-st. Saagis: 62%. TMR (DMSO-d₆): ¹H δ = 7.73 (br s, 1H, NH₂), 8.11 (dt, 2H, J = 9,1 Hz, 2.1 Hz, Ar(H)), 8.29 (br s, 1H, NH₂), 8.31 (dt, 2H, J = 9,1 Hz, 2.1 Hz, Ar(H)); ¹³C δ = 123.4, 128.8, 139.9, 149.0 (Ar(C)), 166.1 (C=O). R_f(EA) = 0.47.

(13) 3-bromobensamiid. Sünteesi skaala: 10.3 mmol. Puhastamine: ümberkristallimine EA-st. Saagis: 48%. TMR (DMSO-d₆): ¹H δ = 7.43 (t, 1H, J = 7.7 Hz, Ar(H)), 7.52 (br s, 1H, NH₂), 7.30 (ddd, 1H, J = 7.7 Hz, 2.1 Hz, 0.7 Hz, Ar(H)), 7.88 (ddd, 1H, J = 7.7 Hz, 1.2 Hz, 0.7 Hz,

Ar(H)), 8.05 (t, 1H, J = 2.1 Hz, Ar(H)), 8.09 (br s, 1H, NH₂); ¹³C δ = 121.5, 126.5, 130.1, 130.4, 133.9, 136.4 (Ar(C)), 166.2 (C=O). R_f (EA) = 0.61.

(14) 3,4-dimetoksübensamiid. Teostati kaht sünteesi: ilma Na katalüsaatorita ja koos Na katalüsaatoriga. Sünteeside skaala: 18 mmol. Puhastamine: kolonnkromatograafia EA-ga. Saagis: 10% (ilma Na-ta) ja 27% (koos Na-ga). TMR (DMSO-d₆): ¹H δ = 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 6.99 (d, 1H, J = 8.4, Ar(H)), 7.19 (br s, 1H, NH₂), 7.46 (d, 1H, J = 2.1 Hz, Ar(H)), 7.50 (dd, 1H, J = 8.4 Hz, 2.1 Hz, Ar(H)), 7.85 (br s, 1H, NH₂); ¹³C δ = 55.4, 55.5 (OCH₃), 110.7, 110.8, 120.6, 126.5, 148.1, 151.2 (Ar(C)), 167.4 (C=O). R_f (EA) = 0.25.

4.3.5. Amiidide metanolüüsi üldine sünteesi meetod

Sünteesi viidi läbi kasutades artiklis [33] antud eeskirja. Optimeerimise ja testkatsete teostamiseks kasutati lähteaineid skaalas 100 mg (0.46-0.83 mmol). Preparaatiivseteks sünteesideks kasutati 300 mg (1.38-2.48 mmol) amiide. Optimeerimise käigus varieeriti TfOH ekvivalentide arvu ja CH₃OH kogust (**Tabel 1**). Aminorühma sisaldavate amiidide metanolüüsi reaktsioone teostati inertatmosfääris (N₂).

25 ml ümarkolbi kaaluti 300 mg amiidi, lisati 3-9 ml metanooli, DMSO (35 µl DMSO iga 1 ml CH₃OH kohta) ja magnetsegajapulka. Reaktsioonikolb asetati jäävanni ja jäeti segama kuni kolb on jahutunud. Seejärel jahutatud ja pidevalt segatavale reaktsioonisegule lisati ettevaatlikult 3-9 ekv TfOH automaatpipeti abil (**Ettevaatust**: TfOH lahustumine metanoolis on väga eksoteermiline protsess!). Pärast happe lisamist võeti kolb jäävannist välja, asetati pliidile ja keedeti reaktsioonisegu püstjahutiga kuni reaktsiooni lõpetamiseni. Reaktsiooni kulgemist kontrolliti TLC abil kindlate ajavahemike tagant. Pärast reaktsiooni lõpetamist aurutati reaktsioonisegus olnud metanooli rotaatorauruti abil. Segu neutraliseeriti küllastanud Na₂CO₃ lahusega ja ekstraheeriti 2 korda EA-ga. Saadud ekstraktid valati kokku, pesti küllastanud NaCl lahusega ning kuivatati veevaba Na₂SO₄-ga. Kuivatatud ekstrakt dekanteeriti, kontsentreeriti ja saadud toorprodukti puhastati kolonnkromatograafiliselt, kasutades eluendina EA:Hex (1:4) segu. Saadud puhast produkti kontsentreeriti ja vakumeeriti rotaatoraurustil.

(15) Metüülbensoaat. Saagis 75%. TMR (CDCl₃): ¹H δ = 3.89 (s, 3H, OCH₃), 7.41 (t, 2H, J = 7.7 Hz, Ar(H)), 7.53 (t, 1H, J = 7.7 Hz, Ar(H)), 8.03 (d, 2H, J = 7.7 Hz, Ar(H)); ¹³C δ = 52.1 (OCH₃), 128.4, 129.6, 130.2, 132.9 (Ar(C)), 167.1 (C=O). R_f (EA:Hex, 1:4) = 0.77.

(16) Metüül 2-fenüülatsetaat. Saagis 96%. TMR (CDCl₃): ¹H δ = 3.60 (s, 2H, CH₂), 3.65 (s, 3H, OCH₃), 7.23-7.26 (m, 3H, Ar(H)), 7.30 (t, 2H, J = 7.7 Hz, Ar(H)); ¹³C δ = 41.2 (CH₂), 52.0 (OCH₃), 127.1, 128.6, 129.3, 134.0 (Ar(C)), 172.0 (C=O). R_f (EA:Hex, 1:4) = 0.67.

(17) Metüül 2,2-difenüülatsetaat. Saagis 96%. TMR (CDCl₃): ¹H δ = 3.73 (s, 3H, OCH₃), 5.03 (s, 1H, CH), 7.24-7.27 (m, 2H, Ar(H)), 7.30-7.32 (m, 8H, Ar(H)); ¹³C δ = 52.3 (OCH₃), 57.0 (CH), 127.3, 128.58, 128.60, 138.62 (Ar(C)), 172.9 (C=O). R_f (EA:Hex, 1:4) = 0.74.

(18) Metüül nonanoaat. Saagis 84%. TMR (CDCl₃): ¹H δ = 0.88 (t, 3H, J = 7 Hz, CH₃-CH₂), 1.26-1.31 (m, 10H, CH₃-(CH₂)₅), 1.62 (quint, 2H, J = 7 Hz CH₂-CH₂-C(=O)), 2.30 (t, 2H, J = 7.7 Hz, CH₂-C(=O)), 3.66 (s, 3H, OCH₃); ¹³C δ = 14.1, 22.7, 25.0, 29.17, 29.22, 29.3, 31.9, 34.2 (Alk(C)), 51.4 (OCH₃), 174.3 (C=O). R_f (EA:Hex, 1:4) = 0.84.

(19) Metüül 3-bromobensoaat. Saagis 94%. TMR (CDCl₃): ¹H δ = 3.92 (s, 3H, OCH₃), 7.32 (t, 1H, J = 7.7 Hz, Ar(H)), 7.68 (d, 1H, J = 7.7 Hz, Ar(H)), 7.97 (d, 1H, J = 7.7 Hz, Ar(H)), 8.18 (s, 1H, Ar(H)); ¹³C δ = 52.4 (OCH₃), 122.5, 128.2, 129.9, 132.1, 132.6, 135.9 (Ar(C)), 165.7 (C=O). R_f (EA:Hex, 1:4) = 0.80.

(20) Metüül 4-nitrobensoaat. Saagis 93%. TMR (CDCl₃): ¹H δ = 3.99 (s, 3H, OCH₃), 8.22 (d, 2H, J = 9.1 Hz, Ar(H)), 8.29 (d, 2H, J = 8.4 Hz, Ar(H)); ¹³C δ = 52.9 (OCH₃), 123.6, 130.7, 135.5, 150.6 (Ar(C)), 165.2 (C=O). R_f (EA:Hex, 1:4) = 0.60.

(21) Metüül 3,4-dimetoksübensoaat. Saagis 98%. TMR (CDCl₃): ¹H δ = 3.90 (s, 3H, C(=O)OCH₃), 3.93 (s, 3H, Ar(OCH₃)), 3.94 (s, 3H, Ar(OCH₃)), 6.89 (d, 1H, J = 8.4, Ar(H)), 7.55 (d, 1H, J = 2.1 Hz, Ar(H)), 7.68 (dd, 1H, J = 8.4 Hz, 2.1 Hz, Ar(H)); ¹³C δ = 52.0, 56.0, (OCH₃), 110.2, 112.0, 122.7, 123.6, 148.6, 153.0 (Ar(C)), 166.9 (C=O). R_f (EA:Hex, 1:4) = 0.37.

(22) Metüül 1-(PhNH)-tsükolheksaankarboksülaat. Saagis 84-85%. TMR (CDCl₃): ¹H δ = 1.35-1.39 (m, 1H, cAlk(H)), 1.56 (t, 5H, J = 4.9 Hz, cAlk(H)), 1.98 (t, 4H, J = 5.6 Hz, cAlk(H)), 3.66 (s, 3H, OCH₃), 4.00 (br s, 1H, NH), 6.57 (d, 2H, J = 8.4 Hz, Ar(H)), 6.72 (t, 1H, J = 7.7 Hz, Ar(H)), 7.12 (t, 2H, J = 7.7 Hz, Ar(H)); ¹³C δ = 21.4, 25.4, 33.2, 52.2, 60.0 cAlk(C), 115.3, 118.4, 129.0, 145.1 Ar(C), 176.5 (C=O). R_f (EA:Hex, 1:4) = 0.59.

(23) Metüül 1-(PhNH)-tsükolpentaankarboksülaat. Saagis 85-87%. TMR (CDCl₃): ¹H δ = 1.78-1.81 (m, 4H, cAlk(H)), 1.94-1.98 (m, 2H, cAlk(H)), 2.31-2.35 (m, 2H, cAlk(H)), 3.65 (s, 3H, OCH₃), 4.35 (br s, 1H, NH), 6.54 (d, 2H, J = 7.7 Hz, Ar(H)), 6.73 (t, 1H, J = 7 Hz,

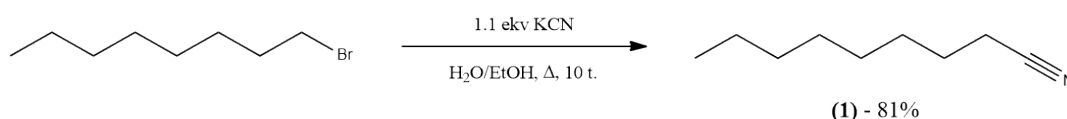
Ar(H)), 7.14 (t, 2H, J = 8.1 Hz, Ar(H)); ^{13}C δ = 24.9, 38.0, 52.4 (cAlk(C)), 67.6 (OCH₃), 114.5, 118.3, 129.1, 145.7 (Ar(C)), 176.7 (C=O). R_f (EA:Hex, 1:4) = 0.53.

(24) Metüül 1-(PrNH)-tsükolheksaankarboksülaat. Saagis 80-84%. TMR (CDCl₃): ^1H δ = 0.91 (t, 3H, J = 7 Hz, CH₃-CH₂), 1.35-1.47 (m, 7H, 3xCH₂ + NH), 1.50-1.53 (m, 2H, CH₂), 1.65-1.68 (m, 2H, CH₂), 1.89-1.92 (m, 2H, CH₂), 2.36 (t, 2H, J = 7 Hz, CH₂), 3.70 (s, 3H, OCH₃); ^{13}C δ = 11.9, 22.1, 23.9, 25.8, 33.5, 45.3, 51.5, 61.9 (Alk(C) + cAlk(C)), 176.8 (C=O). R_f (EA:Hex, 1:4) = 0.46.

5. TULEMUSED JA ARUTELU

5.1. Nitriilide süntees

5.1.1. Nonaanhappe nitriili süntees

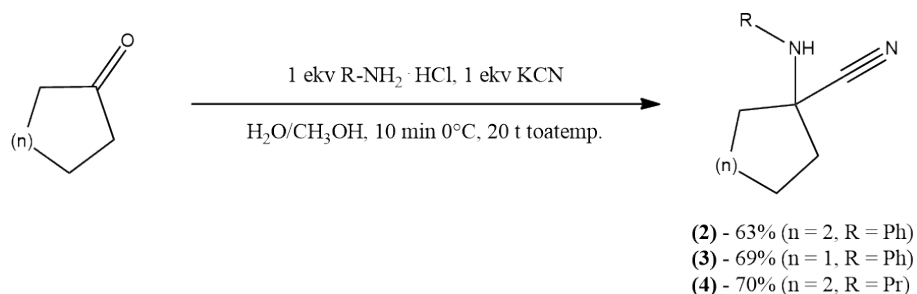


Skeem 10. Nonaanhappe nitriili süntees.

Selles sünteesis kasutati KCN vähest ülehulka võrreldes 1-bromooktaaniga, et tagada reaktsiooni lõpuni kulgemist. Solvendina on kasutanud vee ja etanooli segu, mis võimaldab mõlema lähteaine lahustumist ja reaktsiooni toimumist homogeenes keskkonnas. Ühtlasi sadeneb reaktsiooni käigus tekkiv KBr. See omakorda nihutab reaktsiooni tasakaalu saaduste poole. Tüüpiline meetodi kõrvalreaktsioon on isotsüaniidide tekkimist [43]. Samuti on võimalik nitriili või alküülhaliidi osaline hüdrolyüs, kuna KCN omab aluselisi omadusi [43]. Produkti saagist moodustas 81% teoreetilisest pärast destilleerimist ja produkt osutus puhtaks TLC järgi.

Veel on olemas meetod, kus reaktsiooni teostatakse DMSO-s [44]. DMSO on polaarne aprotonne solvent, mis märgatavalt ei solvateeri nukleofiili ja tänu sellele reaktsioon muutub kiiremaks ja sobib ka sekundaarsete alküülhaliididele. Kirjeldatud meetodi prooviti rakendada tsükloheksüülkarbonitriili valmistamiseks, kasutades lähteainena bromotsükloheksaani. Produkt oli saanud vaid 20% saagisega ja TMR järgi sisaldas märkimisväärset lisandite hulka, mistõttu seda ainet ei kasutanud edaspidises töös.

5.1.2. α -N-asendatud aminotsükloalküülkarbonitriilide süntees

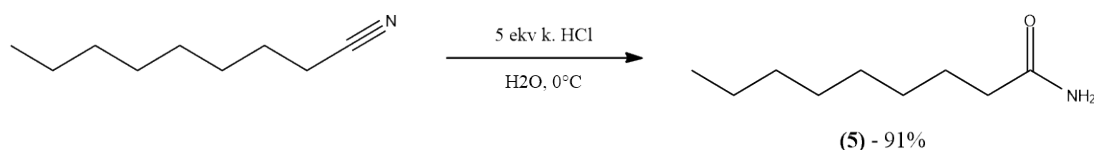


Skeem 11. α -*N*-asendatud aminotsükloalküülkarbonitriilide süntees.

Reaktsiooni kulgemist vajava happelise keskkonna tagamiseks kasutati varasemalt valmistatud amiini HCl soola. $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ segu kujutab endast polaarset protoonset solventi, mis võimaldab läheainete lahustumist ning efektiivset prootoni ülekannet. Alternatiivne lähenemine seisneb ketooni ning amiini lahustamises äädikhappes [45]. KCN vesilahuse lisati tilkhaaval jäävannis jahutatud reaktsioonisegule, mis kõrvaldas võimalikku eksotermilise efekti. TLC analüüs näitas, et suurem osa lähteainetest reageeris ära 30 minutiga pärast KCN lisamist ning pikema reaktsiooniaja puhul erilist reaktsiooni dünaamikat ei täheldatud. Tahked *N*-fenüül asendajaga nitrilid **(2)** ja **(3)** puhastati ümberkristallimise teel (PE-st) ja nende saagised olid vastavalt 63% ja 69%. *N*-propüül asendajaga nitril **(4)** osutus toatemperatuuril vedelikuks ja propüülamiini jäägi eemaldamiseks teda hoiti sügavas vaakumis 1 ööpäeva jooksul. Järgnev TLC analüüs ei näidanud teisi lisandeid, seetõttu kasutatakse teda järmises sünteesietapis ilma täiendava puhastamiseta. Produkti **(4)** saagis moodustas 70% teoreetilisest.

5.2. Amiidide süntees

5.2.1. Nonaanamiidi süntees

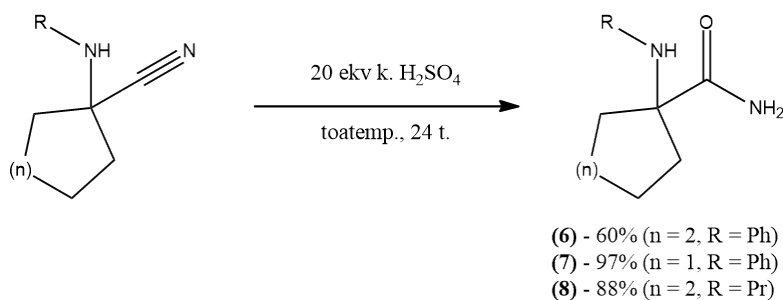


Skeem 12. Nonaanamiidi süntees.

Nonaanamiidi **(5)** sünteesiti kontsentreeritud HCl keskkonnas ja alandatud temperatuuridel et vältida amiidi edasist hüdrolyüüsi nonaanhappes. Üldjuhul on amiidide teke kontsentreeritud happes kineetiliselt soodsam protsess võrreldes karboksüülhapete tekkega. Kuid happe lahjendamisel või temperatuuri tõstmisel võib karboksüülhappe osutada peamiseks produktiks. Enne preparatiivset sünteesi tehtud testkasted on näidanud, et toatemperatuuril tekkis osaliselt

ka nonaanhappe, mis oli täheldatud TLC plaadil amiidist vähempolaarsema ühendina. Reaktsiooni käigus produkt eraldus reaktsioonisegust sademena ja reaktsiooni lõpus segu tahkus. Pärast HCl neutraliseerimist, sademe välja filtreerimist ja pesemist saadi puhta produkti saagisega 91%.

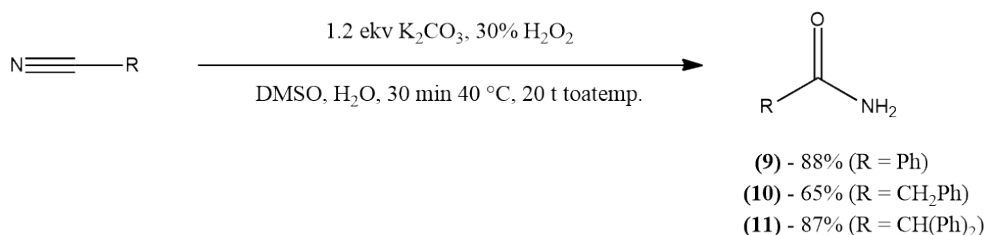
5.2.2. α -N-asendatud aminotsükloalküülkarboamiidide süntees



Skeem 13. α -N-asendatud aminotsükloalküülkarboamiidide süntees.

α -aminonitriilide hüdrolyüsiks kasutati HCl asemel kontsentreeritud väävelhapet, et tagada nitriilide parema lahustuvuse. Reaktsioonid kulgid lõpuni ööpäeva jooksul, mis on kaks korda kiiremini, kui kirjeldatud meetodikas [42,45]. Sünteesitud ühendite **(6)** - **(8)** saagised jäävad vahemikku 60-97%. 1-(PhNH)-tsükloheksüülkarboamiidi **(6)** saagis jäi teistest madalamaks (60%) ümberkristallisest tulenevate kadude tõttu. 1-(PrNH)-tsükloheksüülkarboamiidi **(8)** eraldumisel täheldati selle ühendi erilist head lahustuvust polaarsetes (H_2O , EtOH, EA), vähepolarsetes (DCM, CHCl_3 , Et_2O) kui ka mittepolaarsetes (Hex) solventides.

5.2.3. Arüül- ning arüülalküülamiidide süntees



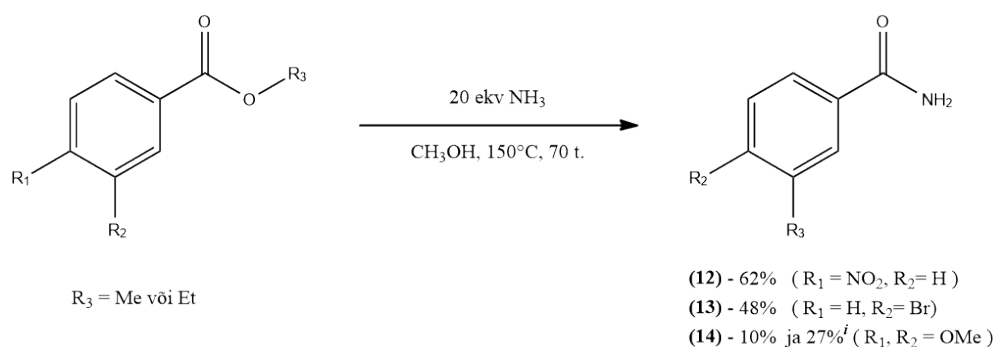
Skeem 14. Modifitseeritud Radziševski reaktsioon.

Antud reaktsiooni väbiviimiseks on vaja aluselist keskkonda, sest nendes tingimustes toimub vesinikperoksiidi deprotoneerimine. Tekkinud hüdroperoksiidioon reageerib nitriiliga moodustades peroksükarboksimidaatse vaheühendi, mille redutseerimisel saadakse vastava

amiidi, O₂ ning H₂O. Reaktsiooni kiirendamiseks kasutatakse peroksiidi suurt ülehulka ja DMSO solvendina. DMSO avaldab suurt mõju reaktsiooni kineetikale ja saagistele, võimaldab teostada reaktsiooni pehmemates tingimustes ja vältida kõrvalreaktsioone [46]. Tähtis on märkida, et reaktsioon on väga eksotermiline ja sellega kaasneb intensiivne O₂ eraldumine. Reaktsioonisegu ülejooku vältimiseks on oluline teostada sünteesi suures veevõi jäävannis. Kuid katsete käigus täheldati, et toatemperatuurist madalamad temperatuurid pidurdavad reaktsiooni kulgemist. Leiti, et optimaalne vesivanni temperatuur on 35-40°C.

Bensamiidi (**9**) ja fenüülsetamiidi (**10**) eraldati ekstraheerides vastava reaktsioonisegu EA-ga. Saadud toorprodukt kristalliseeriti ümber veest, et saada lahti toorprodukti jäänud DMSO-st. Ainete saagised olid vastavalt 88% ja 65%. Kuna käsitletud amiidid on vees vähelahustuvad ja kõrvalproduktide tekkimist ei täheldatud, saab protseduuri lihtsustada sadestades amiidi külma vee ülehulgaga ja filtreerides eraldunud sade. Veega pesemine võimaldab kõrvaldada ka liigse DMSO. Sellel viisil eraldatud ja õhu käes kuivatatud 2,2-difenüülsetamiidi (**11**) saadi 87% saagisega.

5.2.4. Asendatud bensamiidide süntees



Skeem 15. Asendatud bensamiidide süntees. *i* – süntees koos metallilise Na lisamisega.

Asendatud bensoehappe estrite ammonolüüs on teostatud kasutades varasemalt valmistatud 5.5 M ammoniaagi lahust metanoolis (**4.3.1.**). Metanool on valitud solvendina pidades silmas tema paremat ammoniaagi lahustuvusvõimet ja väiksemat vee sisaldust võrreldes etanooliga. Suurem vee sisaldus reaktsiooniseigus võib põhjustada estri hüdrolyüsi karboksüülhappeks. Tuleb ka mainida, et ümberesterdamise reaktsiooni esinemise juhul tekkinud metüülester säilitab oma reaktsioonivõime.

Sünteesi edukaks läbiviimiseks on vaja karmimaid tingimusi ja suurt NH₃ ülehulka, sest aromaatses tuumas tulenev elektronstabilisatsioon oluliselt vähendab estrite reaktsioonivõimet.

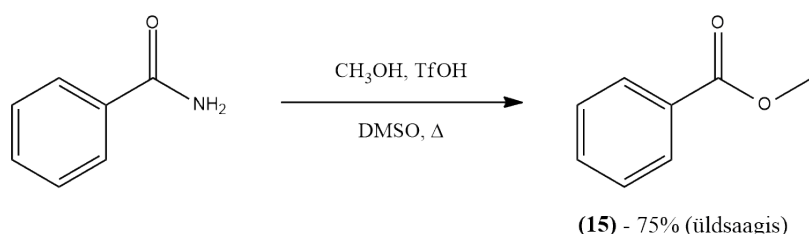
Samuti ammoniaak on nõrk nukleofiil. Reaktsioonisegu kuumutati õlivannil 150°C juures hermeetilise korgiga suletud purgis, et vältida metanooli ja NH₃ aurustamist. Elektronaktseptoorsete asendajatega 4-nitrobensamiid (**12**) ja 3-bromobensamiid (**13**) saadi keskmiste saagistega pärast 70 tundi süneesi kestmist (62% ja 48% vastavalt).

Elektronrikka 3,4-dimetoksübensamiidi (**14**) saagis moodustas sama aja möödudes vaid 10%. Antud reaktsioon prooviti katalüüsida naatriummetoksiidiga, mis on näidanud väga häid tulemusi estrite aminolüüsi reaktsioonides [47]. Selleks lisati reaktsioonipurki tükike metalset naatriumi, mis kiiresti reageeris metanooliga, andes NaOCH₃. Tõenäoliselt tekkinud metoksiidaniion aktiveerib esterrühma seostudes karbonüülsele süsinikule ja vähendades sellel viisil elektrontihedust reaktsioonitsentri juures. Korduskatse andis 3,4-dimetoksübensamiidi veidi suurema saagisega (27%), kuid antud juhul täheldati kõrvalprodukti teket. Kõrvalsaadus andis TLC plaadil amiidile lähedase R_f-ga laigu ja raskendas produkti kolonnkromatograafilist puhastamist.

5.3. Amiidide metanolüüs

5.3.1. Meetodi optimeerimine bensamiidi näitel

Optimaalse reagentide koguste hindamiseks uuritava sünteesimeetodi jaoks esmalt tehti rida test-katseid, varieerides TfOH ja CH₃OH koguseid reaktsioonis bensamiidiga. Bensamiid valiti optimeerimise substraadina tema keskmise reaktiivsuse tõttu. Konjugatsioon benseenituumaga ja amiidse rühma vahel mõjutab elektrontiheduse jaotust molekulis ja seetõttu väheneb ka karbonüülse süsiniku elektrofiilsus amiidse rühmas. Samal ajal antud substraadi aromaatses tuumas ei ole ei elektrondonoorseid-, ega aktseptoorseid asendajaid ning elektrofiilne tsepter ei oma suurt steerilist takistust. Seega järeldati, et bensamiidi metanolüüs (**Skeem 15**) võib olla hea standardreaktsioon meetodi tingimuste uurimiseks ja optimeerimiseks. **Tabelis 1** on toodud optimeerimise katsete tulemused.



Skeem 16. Bensamiidi metanolüüs TfOH/CH₃OH süsteemis.

| Katse indeks | Bensamiid, mol ekv | TfOH, mol ekv | CH ₃ OH, ml/100 mg amiidi | Reaktsiooniaeg, h |
|--------------|-----------------------|------------------|---|----------------------|
| A | 1 | 20 | 5 | 6 |
| B | 1 | 15 | 5 | 6 |
| C | 1 | 10 | 5 | 10 |
| D | 1 | 5 | 5 | 16 |
| E | 1 | 3 | 5 | 20 |
| F | 1 | 2.5 | 5 | 24 |
| G | 1 | 2 | 5 | 28 |
| H | 1 | 3 | 10 | 24 |
| I | 1 | 3 | 3 | 20 |
| J | 1 | 3 | 1 | 8 |
| K | 1 | 3 | 0.5 | 8 |

Tabel 1. Bensamiidi metanolüüsi optimeerimine TfOH ja CH₃OH koguse järgi.

Kõik optimeerimise eesmärgil teostatud reaktsioonid on läinud lõpuni. Esmalt varieeriti TfOH ekvivalentide arvu hoides metanooli kogust konstantsena. **Tabelis 1** esitatud tulemuste põhjal (**A-G**) võib järeldada, et on olemas positiivne sõltuvus happe kontsentratsiooni ja reaktsiooni kiiruse vahel. Suurema happe kontsentratsiooniga suureneb ka prootoni efektiivne kontsentratsioon. Seda omakorda võimaldab amiidse hapniku efektiivsemat protoneerimist ja seega on TfOH kontsentratsiooni suurendamisel reaktsioon kiirem. Samas TfOH seob ka reaktsiooni käigus eralduva NH₃ ja see põhjustab happe kontsentratsiooni vähenemist ajas. Lisaks on teada, et osa TfOH reageerib ka metanooliga. Selle reaktsiooni võimalikuks kõrvalproduktideks võivad olla metüültriflaat (CF₃SO₃CH₃) ja dimetüüleeter [38]. Praktilistest kaalutlustest lähtudes võeti optimaalse happe kogusena 3 ekv TfOH.

Järgmise sammuna jälgiti CH₃OH koguse mõju reaktsiooni kulgemisele. Selleks varieeriti metanooli kogust 3 ekv TfOH juures. Tulemused (**Tabel 1**) näitavad, et metanooli koguse vähenemisega reaktsioonis väheneb ka reaktsiooni aeg. Tähtis on märkida, et kõige suuremat mõju reaktsiooniajale avaldas CH₃OH koguse vähendamine kolmest milliliitrist (**I**) ühe milliliitri (**J**). Edaspidine reaktsioonisegu kontsentreerimine kasutades 1 ml-st väiksemaid metanooli hulkasid (**K** (0.5 ml CH₃OH)), ei viinud reaktsiooni kiiremini lõpuni. Samal ajal,

reaktsioonisegu märgatav lahjendamine CH₃OH-ga (**E** (5 ml CH₃OH)), **H** (10 ml CH₃OH)) ei viinud reaktsiooni kiirust märkimisväärselt alla võrreldes katsega **I**.

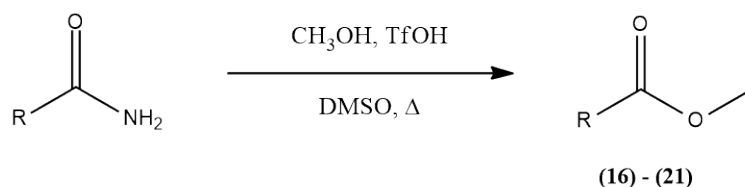
Amiidide metanolüüsis on CH₃OH nii solvent kui ka reagent. Samas metanooli koguse vähenemisel on reagentidel statistiliselt rohkem kokkupuutevõimalusi ja seega reaktsioon toimub kiiremini. Tuleb aga silmas pidada asjaolu, et kontsentreeritud TfOH metanoolse lahuse valmistamisel on vaja tagada tõhusa segu jahutamise. Vastasel juhul võib suurem osa metanoolist aurustuda happega kokkupuutel suure eksoteermilise efekti tõttu. Samuti toimub metanooli osaline aurustumine reaktsioonisegu keetmise käigus. Efektiivse ning ohutu reagentide lahustumise tagamiseks peeti optimaalseks metanooli kogust 3 ml 100 mg amiidi kohta (**I**).

Optimeerimise käigus ühe reaktsiooni korduskatse viidi läbi veevabas keskkonnas ja inertatmosfääris. Eelmainitud tingimuste tagamiseks kuivatati reaktsioonikolbi ja võeti solvent N₂ joas värskelt avatud anumast. Enne reaktsioonisegu kuumutamist süsteem puhuti läbi lämmastikuga, suleti kummiseptumiga ja paigaldati N₂-ga täidetud õhupalli. Tehtud lisakatse näitas, et sünteesi läbiviimine veevabas keskkonnas ja inertatmosfääris ei mõjuta reaktsiooniga ega reaktsioonisegu koostist. Samas ei mõjuta reaktsiooni kulgemist reagentide lisamise järjekord.

Kuna reaktsioonid **A** - **K** on läinud lõpuni TLC järgi, kõik optimeerimiseks kasutatud reaktsioonisegud peeti samaväärseks. Neid ühendati ja eraldati puhast produkti saagisega 75%, mis osutub oodatavast saagiseks madalamaks. Tõenäoliselt võis produkti osalise kadumise põhjuseks olla see, et metüülbensoaat lendus koos metanooliga rotaatoraurustis reaktsioonisegu vaakumeerimise käigus. Selle olukorra vältimiseks võib enne roteerimist lisada reaktsioonisegule mõnda madalama keemistäpiga solvendi, mis moodustab metanooliga aseptroopse segu. Näiteks, n-heksaani ülehulga lisamine võiks aidata saada lahti metanoolist ilma produkti kadumiseta.

5.3.2. Optimeeritud tingimuste rakendamine primaarsete amiidide metanolüüsil

Optimeeritud reaktsioonitingimusi kasutati antud meetodi rakendatavuse uurimiseks selle töö raames valmistatud primaarsete amiidide metanolüüsil. Tulemusena sünteesiti vastavad metüülestrid, mille saagised jäid vahemikku 80-98% (**Tabel 2, 3**).



Skeem 17. Primaarsete amiidide metanolüüsi üldskeem. R = asendaja.

| Produkti indeks | Asendaja | TfOH, mol ekv | Reaktsiooniaeg, h | Saagis, % |
|-----------------|---|---------------|-------------------|-----------|
| (16) | PhCH ₂ | 3 | 10 | 96 |
| (17) | (Ph) ₂ CH | 3 | 40 | 96 |
| (18) | CH ₃ (CH ₂) ₇ | 3 | 10 | 84 |
| (19) | 3-BrPh | 3 | 12 | 94 |
| (20) | 4-NO ₂ Ph | 3 | 12 | 93 |
| (21) | 3,4-(MeO) ₂ Ph | 6 | 50 | 98 |

Tabel 2. Erinevate primaarsete amiidide metanolüüs TfOH/CH₃OH süsteemis. Tulemuste koondtabel. Üldised reaktsioonitingimused: 3 ml CH₃OH/ 100 mg amiidi, 35 µl DMSO/ 1ml CH₃OH.

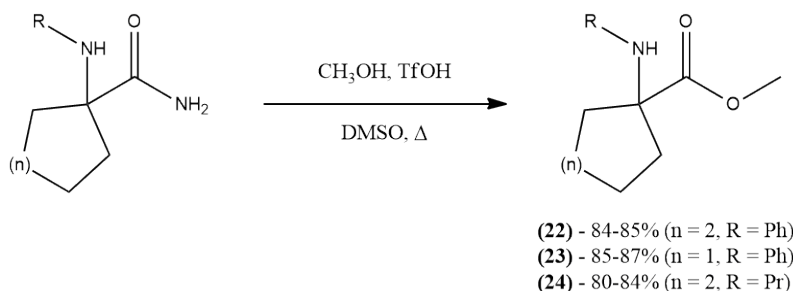
Reaktsionide (16) – (18) puhul uuriti steriiliste efektide mõju metanolüüsi kulgemisele mitteasendatud alküül- ja arüülalküülsete substraatide korral. Ainete (16) ja (18) sünteesides reageerisid amiidid optimeeritud tingimustes metanooliga kõige kiiremini ja metüülestrid saadi vastavalt 96% ja 84% saagisega. Metüül 2,2-difenüülatsetaadi (17) süntees jõudis lõpuni 40 tunniga ja reaktsiooni saagis moodustas 96% teoreetilisest. Pika alifaatse ahelaga nonanüül amiid ei oma märkimisväärset steriilist takistust ja 2-fenüülatsetaamiidi molekulis puudub konjugatsioon benseenituumaga ja amiidse rühma vahel, mis põhjustab selle suuremat reaktsioonivõimet võrreldes bensamiidiga. Samas, kahte fenüülrühma sisaldavas 2,2-difenüülatsetaamiidis on steriline takistus tunduvalt suurem kui 2-fenüülatsetaamiidis, mis põhjustab ligikaudu 4-kordset reaktsiooniaja pikendamist.

Reaktsioon viidi läbi ka kolme asendatud bensamiididega, millest kaks sisaldavad elektronaktseptoorseid rühmi (Tabel 2, (19), (20)) ja üks neist sisaldab elektrondonoorseid rühmi (Tabel 2, (21)) benseenituumaga para- ja meta-asendis. 3-bromobensamiidi ja 4-nitrobensamiidi metanolüüsi tulemusel saadi vastavad metüülestrid saagisega 94% ja 93%. Mõlemad reaktsioonid kestsid 12 tundi, mis on tunduvalt kiirem võrreldes bensamiidi

metanolüüsiga samades tingimustes (**Tabel 1, I**). Metüül 3,4-dimetoksübensoaadi (**21**) süntees ei kulgenud optimeeritud tingimustes lõpuni 7 päevaga, seetõttu suurendati TfOH kogust 6 ekvivalentini. Happe ekvivalentide arvu kahekordistamisel jõudis reaktsioon lõpuni 50 tunniga ja andis puhta produkti saagisega 98%.

5.3.2.1. α -N-asendatud aminotsükloalküülkarboamiidide metanolüüs

Antud substraadid omavad täiendavat protoneerimise tsentrit amiidi α -asendis, millega on seotud kas propüül või fenüülrühm (**Skeem 17**). Reaktsioonid viidi läbi lämmastiku keskkonnas, et vältida aminorühma oksüdeerumisest tulenevaid kõrvalprodukte. Oletuse järgi mõjutab väike DMSO lisand reaktsioonisegule produkti puhtust. Seda hüpoteesi kontrollimiseks teostati iga substraadi jaoks katsed nii DMSO lisamisega kui ka ilma, hoides kõik ülejäänud tingimused konstantsetena. Sünteeside tulemused on toodud **Tabelis 3**.



Skeem 18. α -N-asendatud aminotsükloalküülkarboamiidide metanolüüs.

| Produkti indeks | n | R | | Reaktsiooniaeg, h | Saagis, % | Produkti puhtus (HPLC, 220 nm), % |
|-----------------|---|----|-------|-------------------|-----------|-----------------------------------|
| (22) | 2 | Ph | DMSO* | 46 | 85 | 98.17 |
| | | | - | 46 | 84 | 91.22 |
| (23) | 1 | Ph | DMSO* | 24 | 87 | 99.04 |
| | | | - | 24 | 85 | 98.73 |
| (24) | 2 | Pr | DMSO* | 24 | 80 | - |
| | | | - | 24 | 84 | - |

Tabel 3. α -N-asendatud aminotsükloalküülkarboamiidide metanolüüs. Tulemuste koondtabel. Üldised reaktsiooni parameetrid: 9 ekv TfOH, 1 ml CH₃OH/ 100 mg amiidi. * 35 μ l DMSO/1 ml CH₃OH

Kõik antud seeria raames tehtud sünteesid andsidprodukte 80-87% saagiste vahemikus. Kuna metüül 1-(PhNH)-tsükloheksüülkarboksülaadi (**22**) sünteesi ei õnnestunud viia lõpuni ei 6, ega ka 9 happe ekvivalentidega, otsustati vähendada CH₃OH kogust ühe milliliitri 100 mg

amiidi kohta jättes TfOH kogust 9 ekv. Reaktsioonisegu tahkus TfOH lisamise etapil, mis on põhjustatud vastava ammooniumtriflaadi tekkest, aga reaktsioonisegu kuumutamisel toimus eelmainitud soola aeglane lahustumine ja mõne tunniga reaktsioonisegu muutus homogeenseks. Reaktsiooni kulgemist jälgiti TLC abil ning täieliku konversiooni saavutamiseks kulus 46 tundi. Üllatav on aga see, et viielülilise alifaatse tsükliga 1-(PhNH)-tsüklopentüülkarboamiid reageeris ära 24 tunniga, mis on 2 korda kiiremini temast kuuelülilise alifatse tsükliga analoogist. Tõenäoliselt erinevus reaktsioonide kiirustes on tingitud tsükli konformatsiooniefektist. *N*-propüülse asendajaga metüül estri (**24**) süntees samuti kulges lõpuni 24 tunniga, mis näitab, et asendaja mahukus α -aminorühma juures mõjutab märgatavalt reaktsiooniaega.

Sünteesitud ainete puhtust kontrolliti HPLC abil. Saadud tulemustest (**Tabel 3**) on näha, et DMSO lisamine tõstab ühendi (**22**) puhtust 7% võrra. Samas, ühend (**23**) on saadud mõlemal reaktsioonil (DMSO lisandiga ja ilma) praktiliselt sama puhtusega (erinevus on 0.3%). Metüül 1-(PrNH)-tsükloheksaankarboksülaadi (**24**) analüüs HPLC-l ei andnud usaldusväärseid tulemusi, mis võib olla seletatav aine ebapiisava UV-aktiivsusega. Aine puhtust prooviti anatüüsida ka FID detektoriga varustatud GC-MS kromatorgaafil, kuid lisandite olemasolu ei õnnestunud tuvastada.

6. KOKKUVÕTE

Antud töös on uuritud $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ kasutamisel põhineva primaarsete amiidide metanolüüsi meetodi rakendatavust. Selle eesmärgi täitmiseks sünteesiti kümme erineva struktuuriga primaarset amiidi, mida kasutati substraatidena järgneva metanolüüsi reaktsioonides. Sünteesitud metüülestrite saagised jäid vahemikku 75-98%.

Algset happe ja metanooli suhet optimeeriti kasutades näitsubstraadina bensamiidi. Katsete tulemusena täheldati ootuspärast reaktsiooniaja lühenemist happe kontsentratsiooni suurendamisel. Optimeeritud tingimusi edukalt rakendati mitteasendatud alküül- ning arüülalküül amiidide metanolüüsil, mille korral täheldati reaktsiooniaegade pikenemist steeriliselt takistatud ja konjugeeritud substraadide puhul. Elektronaktseptoorsete rühmadega asendatud bensamiidid reageerisid samades tingimustes oluliselt kiiremini kui nende mitteasendatud analoogid. Samal ajal elektrondonoorsed rühmad benseenituuma para- ja meta-asendis oluliselt pidurdasid reaktsiooni kulgemist, mistõttu tuli kahekordistada algselt lisatud TFOH hulka.

Edaspidise uurimise käigus meetodit rakendati metüül α -N-asendatud tsükloalküülkarboksülaatide sünteesiks. Töö tulemusena selgus, et reaktsiooniaega mõjutavad nii alifaatse tsükli suurus kui ka α -N-asendaja. Kõige aegnoõdvamaks osutus reaktsioon 1-(PhNH)-tsükloheksaankarboamiidiga.

Samuti uuriti ka DMSO lisandi kõrvalreaktsioonide ennetavat mõju α -N-asendatud metüülestrite sünteesi käigus. Antud töö etapis tehti kontrollkatsed ilma DMSO-ta ning saadud produktid analüüsiti HPLC-MS abil. Tulemuste võrdlemisel võib järeldada, et DMSO lisamine reaktsioonisegule märkimisväärselt parandas metüül 1-(PhNH)-tsükloheksaankarboksülaadi puhtust, kuid ei mõjutanud tema 5-lülilise alifaatse tsükliga analoogi puhtust.

Põhjalikult uuritud ja edasi arendatud primaarsete amiidide metanolüüsi meetod $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}/\text{CH}_3\text{OH}$ süsteemis võimaldas mugavalt ja efektiivselt sünteesida metüülestreid üheetapilises reaktsioonis ning vältida karmide tingimusi rakendamist keerukamate amiidide puhul.

7. SUMMARY

A direct alcoholysis of amides is not a commonly encountered way of preparation esters due to the high stability of amide moiety. However, this transformation can facilitate synthetic routes in the preparation of some active pharmaceutical ingredients, and is therefore a topic of interest. For example, recently reported improvements in the carfentanyl synthetic pathway involved a methanolysis of the primary α -*N*-substituted amide using triflic acid (TfOH) as a reagent and catalyst. The aim of the current study was to investigate the scope of the TfOH promoted methanolysis method for different primary amides. For this purpose ten primary amides, with various structures and moieties, were synthesized and used as substrates in a subsequent methanolysis reactions in the TfOH/CH₃OH system. Reaction conditions were optimized according to the type of substrate, and the effect of different substituents on the reaction were investigated. In addition, the observation made in the initial report was examined, that the presence of DMSO in the reaction mixture increases purity of the final product in the case of amino esters.

As a result the given method proved to be applicable for all amides under consideration and allowed corresponding methyl esters with good to excellent yields (75-98%). The initial optimization of acid to methanol ratio in the reaction with benzamide showed the expected reduction in reaction time along with increasing acid concentration. Use of sterically hindered amides as well as amides containing electron donating groups in para- and meta- positions resulted in the formation of the product at a slower rate.

The reagents ratio was further optimized for the synthesis of methyl α -*N*-substituted cycloalkylcarboxylates. It was found that the reaction rate is notably influenced by the size of the aliphatic cycle in the starting material, with 1-(PhNH)-cyclohexanecarboamide reacting twice as slow when compared to its 5-carbon cycle analog. To examine the effect of DMSO presence in the reaction mixture on the purity of synthesized α -*N*-substituted methyl esters, additional experiments were performed without DMSO keeping all other reaction conditions unchanged. HPLC analysis of the resulting products showed that the addition of DMSO increased purity only in the case of methyl 1-(PhNH)-cyclohexanecarboxylate, but did not affect the purity of its 5-membered aliphatic ring analog.

8. KASUTATUD KIRJANDUS

1. Riemenschneider, W.; Bolt, H. M. Esters, Organic. In *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2005; pp 245–266.
2. Otera, J.; Nishikido, J. *Esterification: Methods, Reactions, Applications*, 2nd ed.; WILEY-VCH: Weinheim, Germany, 2010.
3. Ruetsch, Y.; Boni, T.; Borgeat, A. From Cocaine to Ropivacaine: The History of Local Anesthetic Drugs. *Curr. Top. Med. Chem.* **2005**, *1* (3), 175–182.
4. Gryniewicz, G.; Gadzikowska, M. Tropane Alkaloids as Medicinally Useful Natural Products and Their Synthetic Derivatives as New Drugs. *Pharmacol. Reports* **2008**, *60* (4), 439–463.
5. Vardanyan, R. S.; Hruby, V. J. Fentanyl-Related Compounds and Derivatives: Current Status and Future Prospects for Pharmaceutical Applications. *Future Med. Chem.* **2014**, *6* (4), 385–412.
6. Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 5th ed.; Wiley: Hoboken, New Jersey, 2014.
7. Siengalewicz, P.; Mulzer, J.; Rinner, U. Synthesis of Esters and Lactones. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Knochel, P., Molander, G. A., Eds.; Elsevier Ltd.: Amsterdam, Netherlands, 2014; Vol. 6, pp 355–410.
8. *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6th ed.; Smith, M. B., March, J., Eds.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, New Jersey, 2006.
9. Wright, S. W.; Hageman, D. L.; Wright, A. S.; McClure, L. D. Convenient Preparations of T-Butyl Esters and Ethers from t-Butanol. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38* (42), 7345–7348.
10. Kadaba, P. K. Boron Trifluoride Etherate-Alcohol, a Versatile Reagent for the Esterification Reaction. *Synth. Commun.* **1974**, *4* (3), 167–181.
11. Roy, H. N.; Mamun, A. H. A. Regiospecific Phenyl Esterification to Some Organic Acids Catalyzed by Combined Lewis Acids. *Synth. Commun.* **2006**, *36* (20), 2975–2981.
12. Rösch, L.; John, P.; Reitmeier, R. Silicon Compounds, Organic. In *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2000.

13. Li, J.; Sha, Y. A Convenient Synthesis of Amino Acid Methyl Esters. *Molecules* **2008**, *13* (5), 1111–1119.
14. Nakao, R.; Oka, K.; Fukumoto, T. A Simple Method for the Esterification of Carboxylic Acids Using Chlorosilanes. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54* (4), 1267–1268.
15. Brook, M. A.; Chan, T. H. A Simple Procedure for the Esterification of Carboxylic Acids. *Synthesis (Stuttg)*. **1983**, *1983* (03), 201–203.
16. Neises, B.; Steglich, W. Simple Method for the Esterification of Carboxylic Acids. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1978**, *17* (7), 522–524.
17. Anderson, G. W.; Callahan, F. M. Racemization by The Dicyclohexylcarbodiimide Method of Peptide Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80* (11), 2902–2903.
18. Hatch, G. B.; Adkins, H. Replacement Series of Alkyl Groups as Determined by Alcoholysis of Esters. II. *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59* (9), 1694–1696.
19. Kammoun, N.; Le Bigot, Y.; Delmas, M.; Boutevin, B. A New Simplified Method for Esterification of Secondary and Tertiary Alcohols. *Synth. Commun.* **1997**, *27* (16), 2777–2781.
20. Steglich, W.; Höfle, G. N,N-Dimethyl-4-pyridinamine, a Very Effective Acylation Catalyst. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1969**, *8* (12), 981–981.
21. Pietrzak, M.; Jędrzejewska, B.; Mądrzejewska, D.; Bajorek, A. Convenient Synthesis of P-Aminobenzoic Acids and Their Methyl Esters. *Org. Prep. Proced. Int.* **2017**, *49* (1), 45–52.
22. Pfeffer, P. E.; Silbert, L. S. Esterification by Alkylation of Carboxylate Salts. Influence of Steric Factors and Other Parameters on Reaction Rates. *J. Org. Chem.* **1976**, *41* (8), 1373–1379.
23. Black, T. H. Preparation and Reactions of Diazomethane. *Aldrichimica Acta* **1983**, *16* (1), 3–10.
24. Presser, A.; Hüfner, A. Trimethylsilyldiazomethane - A Mild and Efficient Reagent for the Methylation of Carboxylic Acids and Alcohols in Natural Products. *Monatshefte für Chemie* **2004**, *135* (8), 1015–1022.
25. Furrow, M. E.; Myers, A. G. A General Procedure for the Esterification of Carboxylic Acids with Diazoalkanes Generated in Situ by the Oxidation of N-Tert-Butyldimethylsilylhydrazones with (Difluoroiodo)Benzene. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**,

- 126 (39), 12222–12223.
26. Roger, R.; Neilson, D. G. The Chemistry of Imidates. *Chem. Rev.* **1961**, *61* (2), 179–211.
 27. Luo, F. T.; Jeevanandam, A. Simple Transformation of Nitrile into Ester by the Use of Chlorotrimethylsilane. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39* (51), 9455–9456.
 28. Pfaff, D.; Nemecek, G.; Podlech, J. A Lewis Acid-Promoted Pinner Reaction. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9* (1), 1572–1577.
 29. Xue, C.; Luo, F.-T. Transformation of Amides into Esters by the Use of Chlorotrimethylsilane. *J. Chinese Chem. Soc.* **2004**, *51* (2), 359–362.
 30. Sattenapally, N.; Sharma, J.; Hou, Y. Selective Conversion of Primary Amides to Esters Promoted by KHSO₄. *Arkivoc* **2018**, No. 5, 174–183.
 31. Fisher, L. E.; Caroon, J. M.; Stabler, S. R.; Lundberg, S.; Zaidi, S.; Sorensen, C. M.; Sparacino, M. L.; Muchowski, J. M. Mild Hydrolysis or Alcoholysis of Amides. Ti(IV) Catalyzed Conversion of Primary Carboxamides to Carboxylic Acids or Esters. *Can. J. Chem.* **1994**, *72* (1), 142–145.
 32. Atkinson, B. N.; Williams, J. M. J. Scandium Triflate Catalyzed Ester Synthesis Using Primary Amides. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55* (50), 6935–6938.
 33. Vellemäe, E.; Mastitski, A.; Järv, J.; Veli Hiltunen, J. A Convenient Methanolysis in the Synthesis of Carfentanil. *Org. Prep. Proced. Int.* **2018**, *50* (5), 522–526.
 34. Taber, D. F.; Rahimizadeh, M. Amide to Ester Conversion: A Practical Route to the Carfentanil Class of Analgetics. *J. Org. Chem.* **1992**, *57* (14), 4037–4038.
 35. Weltrowska, G.; Lemieux, C.; Chung, N. N.; Guo, J. J.; Wilkes, B. C.; Schiller, P. W. 'Carba'-Carfentanil (Trans Isomer): A μ Opioid Receptor (MOR) Partial Agonist with a Distinct Binding Mode. *Bioorganic Med. Chem.* **2014**, *22* (17), 4581–4586.
 36. Kiessling, A. J.; McClure, C. K.; McClureib, C. K. The Conversion of Amides to Esters with Meerwein'S Reagent. Application to the Synthesis of a Carfentanil Precursor. *Synth. Commun.* **1997**, *27* (5), 923–937.
 37. Harmer, M. A.; Junk, C.; Rostovtsev, V.; Carcani, L. G.; Vickery, J.; Schnepf, Z. Synthesis and Applications of Superacids. 1,1,2,2-Tetrafluoroethanesulfonic Acid, Supported on Silica. *Green Chem.* **2007**, *9* (1), 30–37.
 38. Howells, R. D.; Mc Cown, J. D. Trifluoromethanesulfonic Acid and Derivatives.

- Chem. Rev.* **1977**, *77* (1), 69–92.
39. Uchida, T.; Somada, A.; Kagoshima, Y.; Konosu, T.; Oida, S. Carbon Analogs of Antifungal Dioxane-Triazole Derivatives: Synthesis and in Vitro Activities. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2008**, *18* (24), 6538–6541.
40. *Finland | Sigma-Aldrich*; <https://www.sigmaaldrich.com/finland.html> viimati alla laetud 13.05.2020.
41. *Weygand-Hilgetag Preparative Organic Chemistry*, 4th ed.; Hilgetag, G., Martini, A., Eds.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, New Jersey, 1972.
42. Betts, R. L.; Muspratt, R.; Plant, S. G. P. CLXXXIII.-The Reactions of 1-Anilinocyclohexane-1-Carboxylic Acid. Synthesis of ψ -Indoxylspirocyclo-Hexane. *J. Chem. Soc.* **1927**, 1310–1314.
43. Mowry, D. T. The Preparation of Nitriles. *Chem. Rev.* **1948**, *42* (2), 189–283.
44. Smiley, R. A.; Arnold, C. Aliphatic Nitriles from Alkyl Chlorides. *J. Org. Chem.* **1960**, *25* (2), 257–258.
45. Abd-Allah, W. H.; Aboutabl, M. E.; Aboul-Enein, M. N.; El-Azzouny, A. A. S. Synthesis, Molecular Modeling Studies and Anticonvulsant Activity of Certain (1-(Benzyl (Aryl) Amino) Cyclohexyl) Methyl Esters. *Bioorg. Chem.* **2017**, *71*, 135–145.
46. Sawaki, Y.; Ogata, Y. Mechanism of the Reaction of Nitriles with Alkaline Hydrogen Peroxide. Reactivity of Peroxycarboximidic Acid and Application to Superoxide Ion Reaction. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54* (3), 793–799.
47. Ohshima, T.; Hayashi, Y.; Agura, K.; Fujii, Y.; Yoshiyama, A.; Mashima, K. Sodium Methoxide: A Simple but Highly Efficient Catalyst for the Direct Amidation of Esters. *Chem. Commun.* **2012**, *48* (44), 5434–5436.

Tänuavaldus

Soovin tänada oma juhendajat A. Mastitski (PhD), kes aitas väga palju kaasa minu laboritöö oskuste arenemisele ning käesoleva töö valmimisele. Olen tänulik juhendajale suure ajapanuse, kannatlikuse ja hoolika juhendamise eest.

Lisaks sellele tänan kõiki kolleege orgaanilise keemia õppetoolist nende abi ja asjalike nõuannete eest.

Suured tänud ka minu vennale, kes oli viimastel aastatel igati toeks.

Lisa

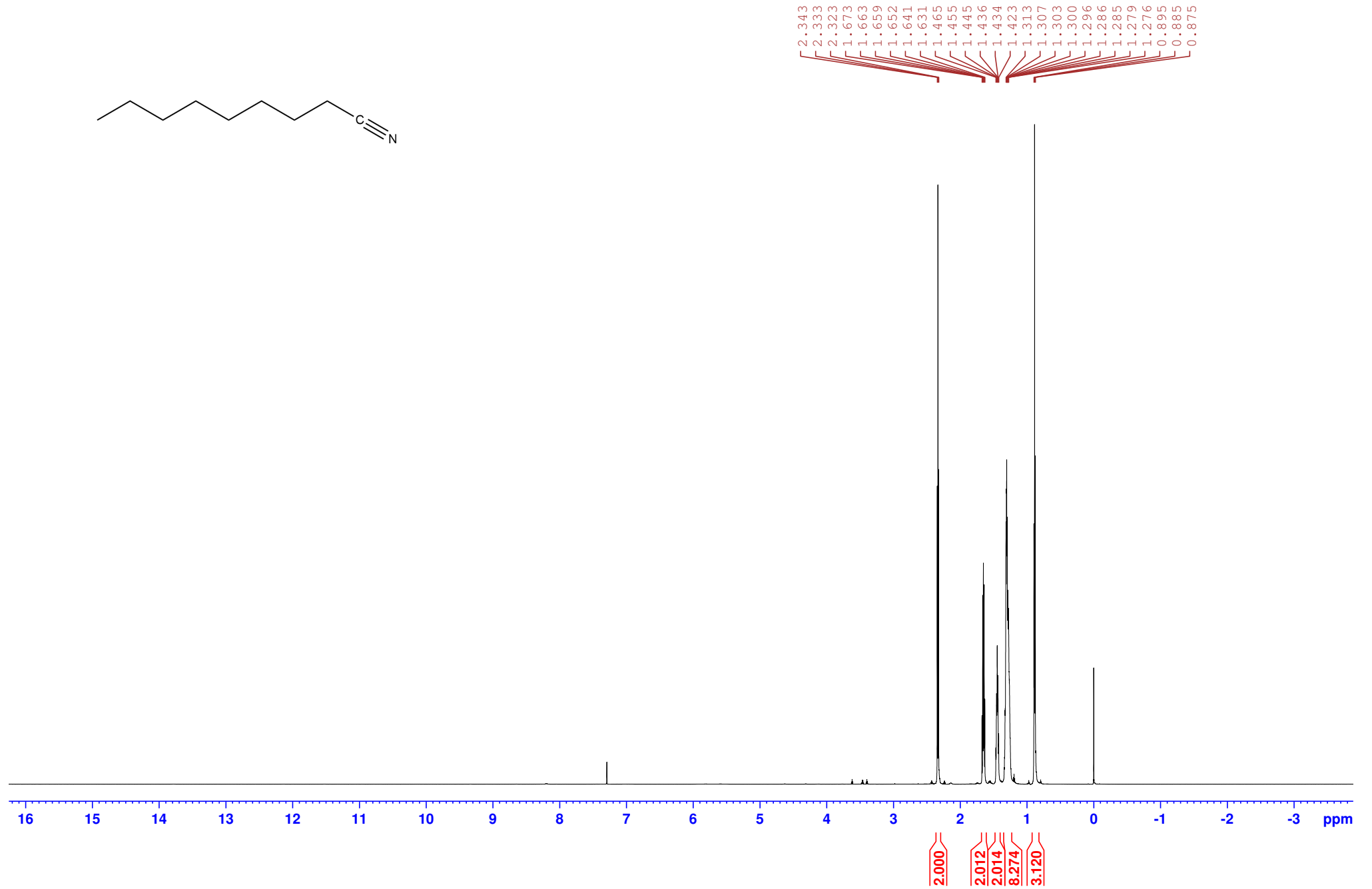
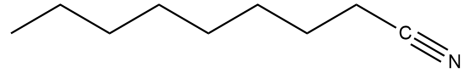
TMR

| Lisa nr | Aine nimetus |
|---------|---|
| 1 | Nonaanhappe nitril |
| 2 | 1-(PhNH)-tsükloheksaankarbonitril |
| 3 | 1-(PhNH)-tsüklopentaankarbonitril |
| 4 | 1-(PrNH)-tsükloheksaankarbonitril |
| 5 | Nonaanamiid |
| 6 | 1-(PhNH)-tsükloheksaankarboamiid |
| 7 | 1-(PhNH)-tsüklopentaankarboamiid |
| 8 | 1-(PrNH)-tsükloheksaankarboamiid |
| 9 | Bensamiid |
| 10 | 2-fenüülatssetamiid |
| 11 | 2,2-difenüülatssetamiid |
| 12 | 4-nitrobensamiid |
| 13 | 3-bromobensamiid |
| 14 | 3,4-dimetoksübensamiid |
| 15 | Metüülbensoaat |
| 16 | Metüül 2-fenüülatssetaat |
| 17 | Metüül 2,2-difenüülatssetaat |
| 18 | Metüül nonanoaat |
| 19 | Metüül 3-bromobensoaat |
| 20 | Metüül 4-nitrobensoaat |
| 21 | Metüül 3,4-dimetoksübensoaat |
| 22 | Metüül 1-(PhNH)-tsükolheksaankarboksülaat |
| 23 | Metüül 1-(PhNH)-tsükolpentaankarboksülaat |
| 24 | Metüül 1-(PrNH)-tsükolheksaankarboksülaat |

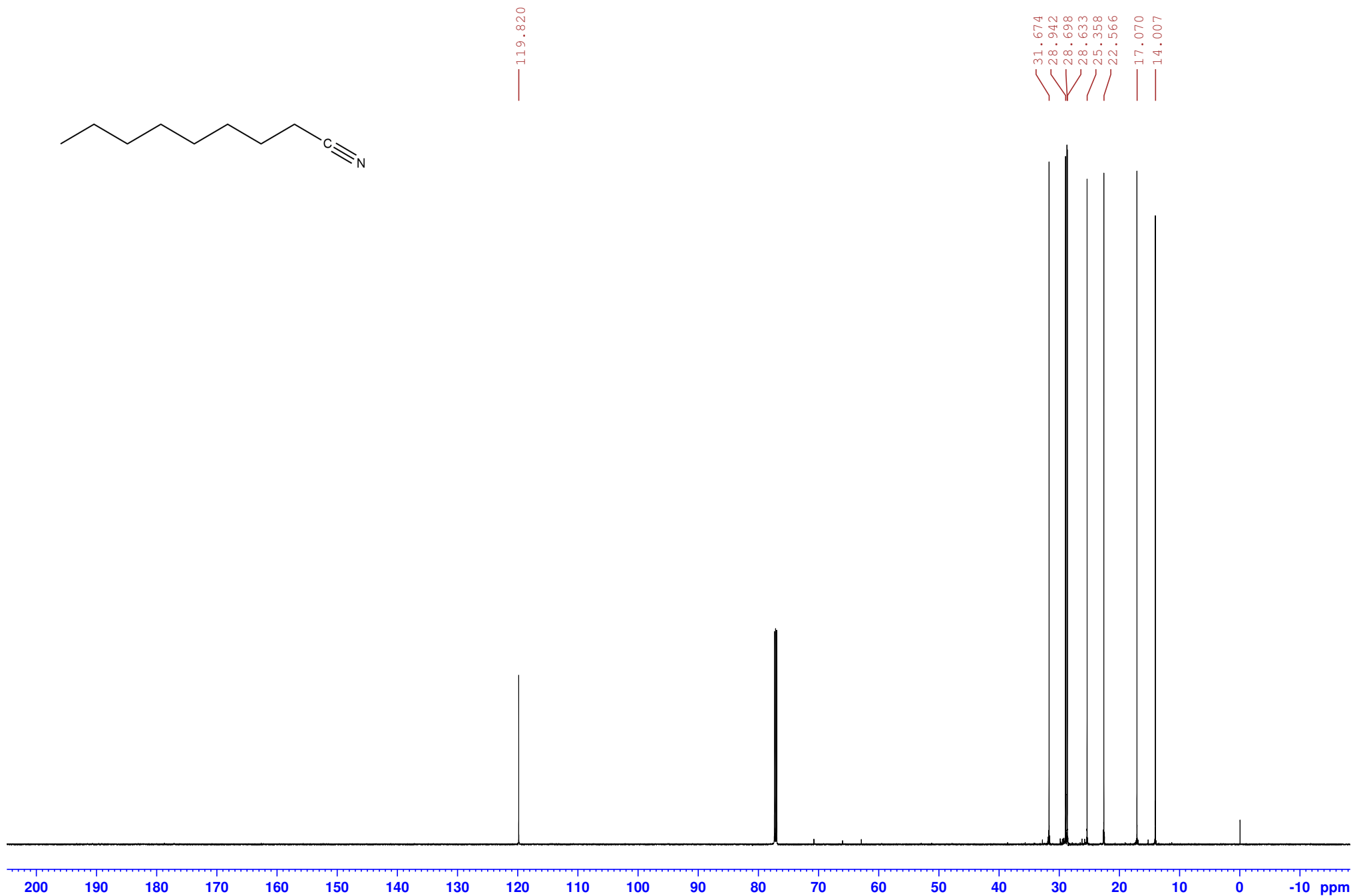
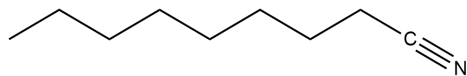
HPLC-MS

| Lisa nr | Aine nimetus | Tingimused |
|---------|--|------------|
| 22A | Metüül 1-(PhNH)-tsükolheksaankarboksülaat. | DMSO |
| 22B | Metüül 1-(PhNH)-tsükolheksaankarboksülaat. | - |
| 23A | Metüül 1-(PhNH)-tsükolpentaankarboksülaat. | DMSO |
| 23B | Metüül 1-(PhNH)-tsükolpentaankarboksülaat. | - |

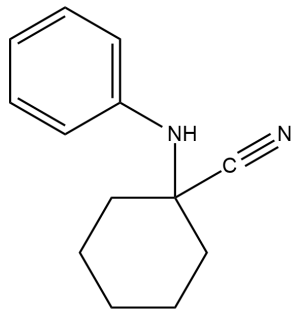
Lisa 1: nonaanhappe nitril ^1H TMR (700 MHz, CDCl_3)



Lisa 1: nonaanhappe nitril ^{13}C TMR (176 MHz, CDCl_3)

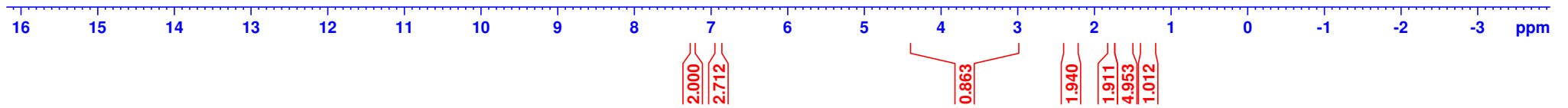


Lisa 2: 1-(PhNH)-tsükloheksaankarbonitril ¹H TMR (700 MHz, CDCl₃)

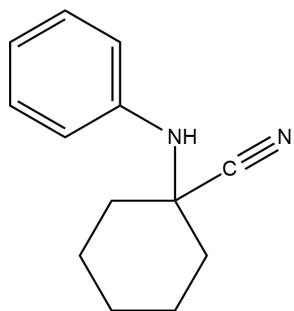


7.253
7.242
7.231
6.931
6.920
6.905
6.895

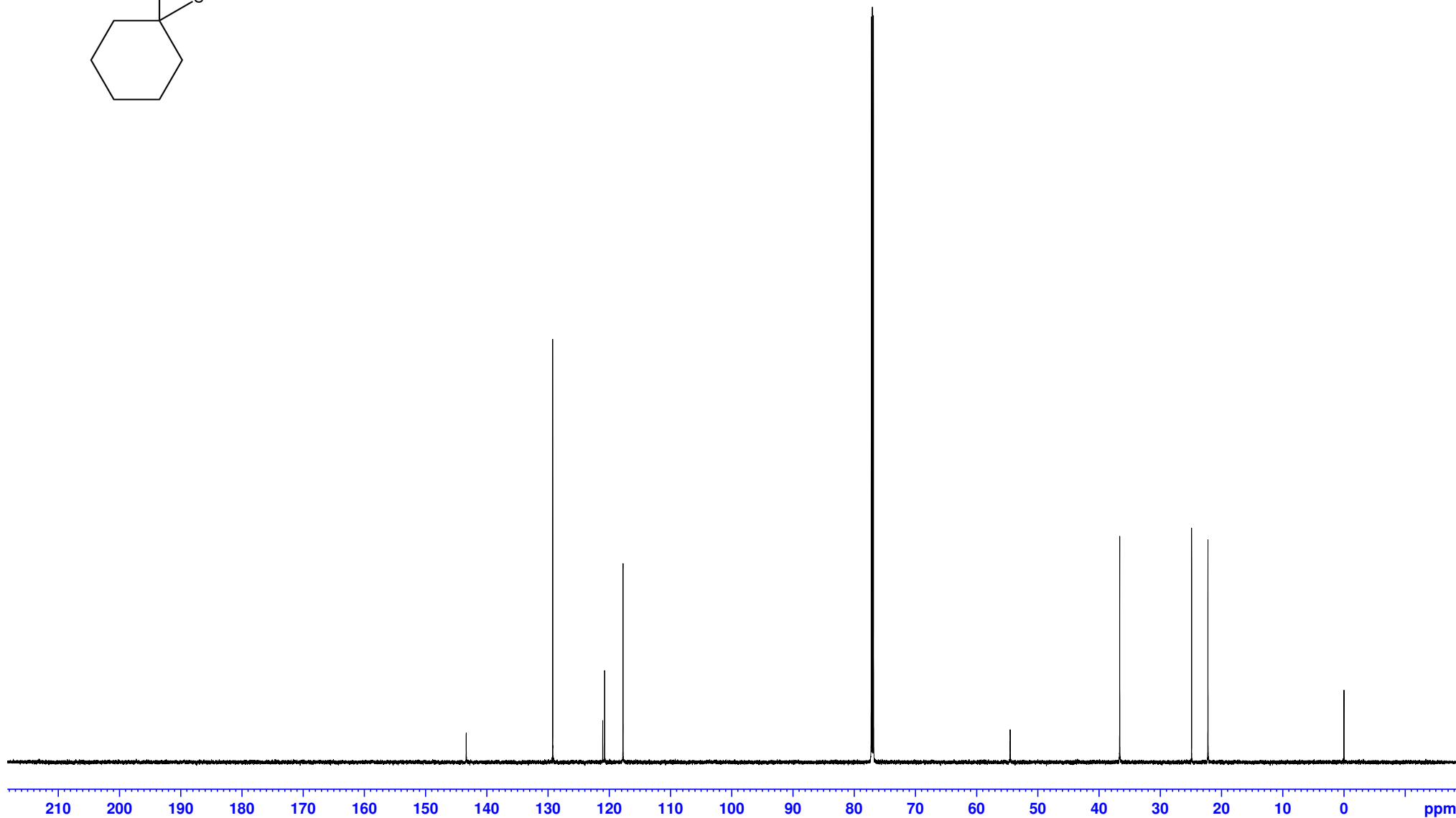
3.770
2.340
2.328
2.320
1.793
1.786
1.778
1.772
1.708
1.692
1.677
1.673
1.661
1.646
1.629
1.340
1.324
1.309



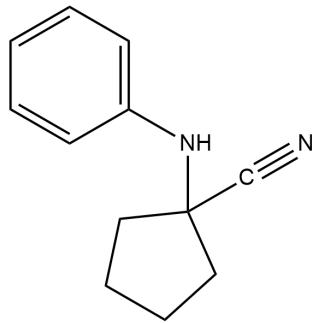
Lisa 2: 1-(PhNH)-tsükloheksaankarbonitriil ^{13}C TMR (176 MHz, CDCl_3)



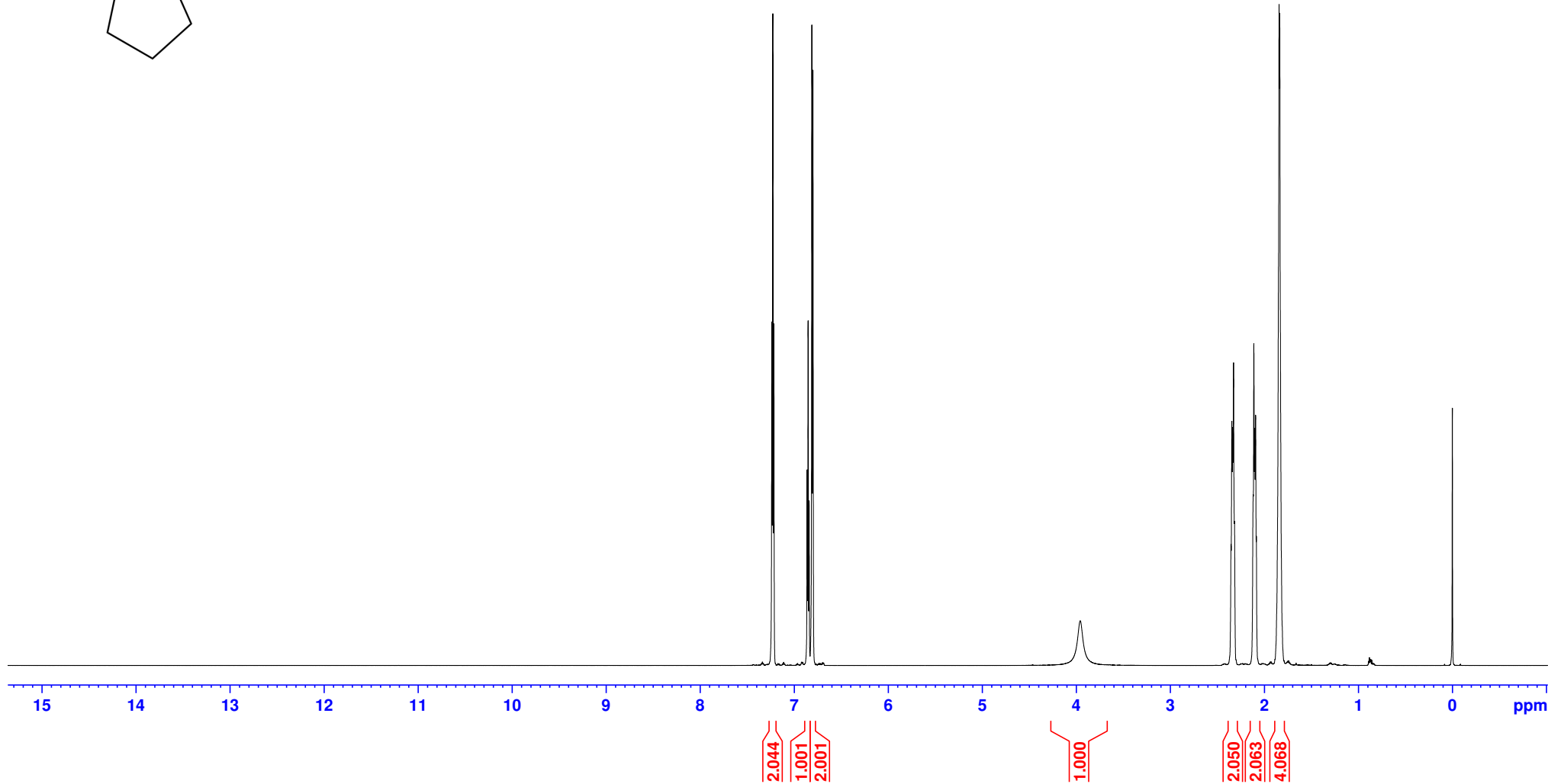
143.372
129.247
121.074
120.763
117.760
54.527
36.629
24.890
22.218



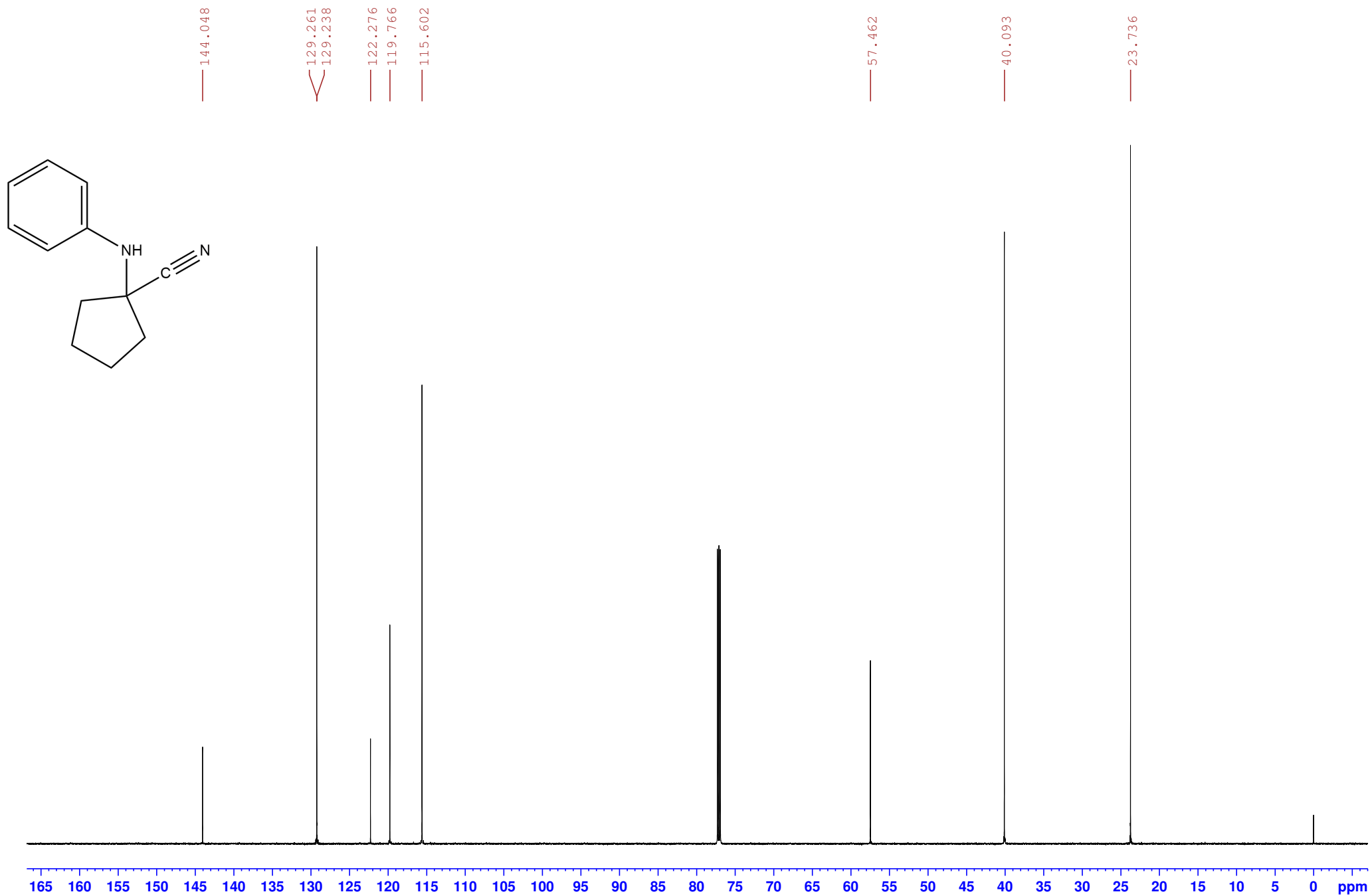
Lisa 3: 1-(PhNH)-tsüklopentaankarbonitriil ^1H TMR (700 MHz, CDCl_3)



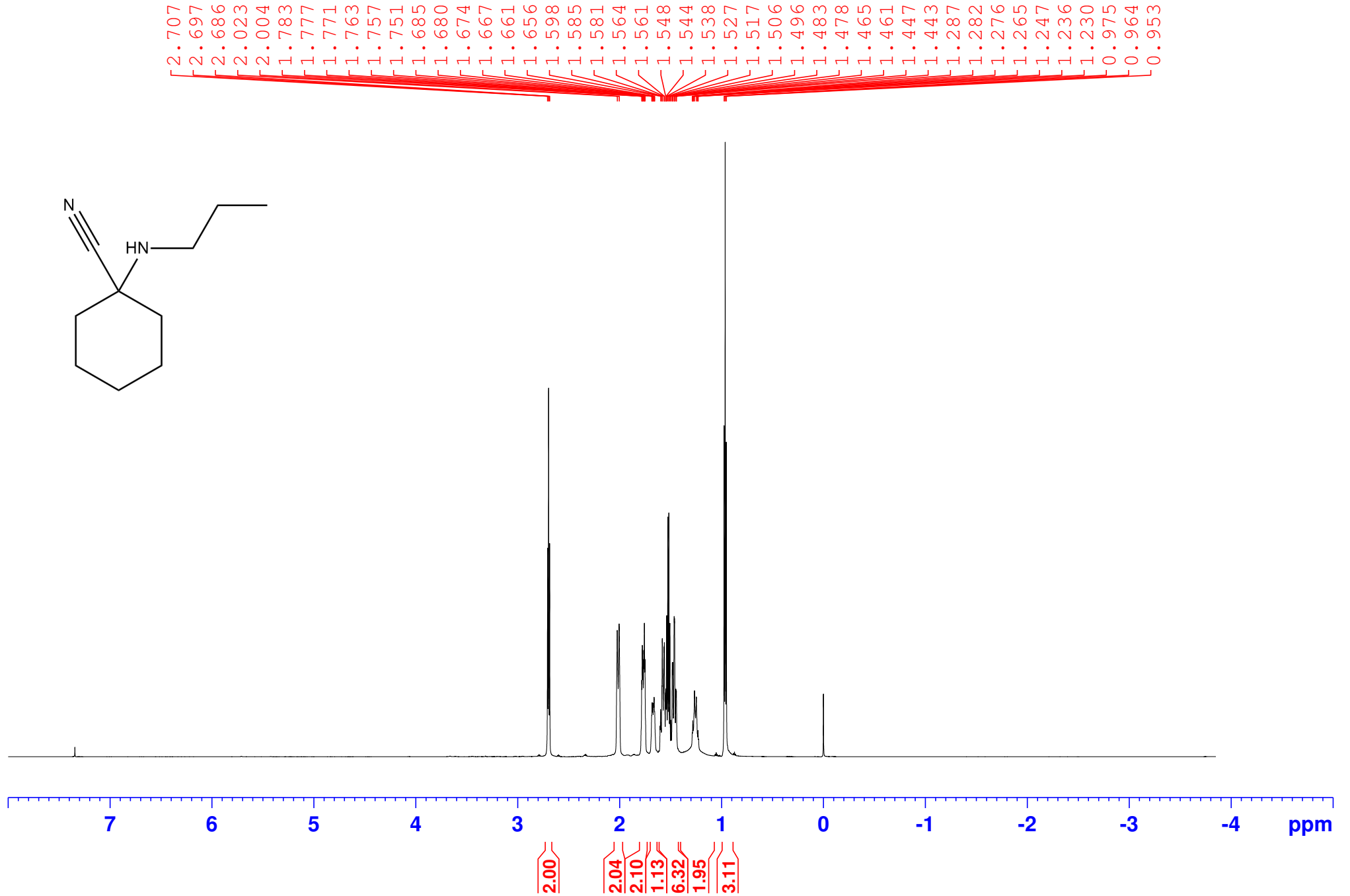
7.238
7.227
7.216
6.862
6.851
6.841
6.812
6.800
3.956
2.354
2.345
2.336
2.327
2.317
2.118
2.111
2.102
2.093
2.085
1.843
1.836



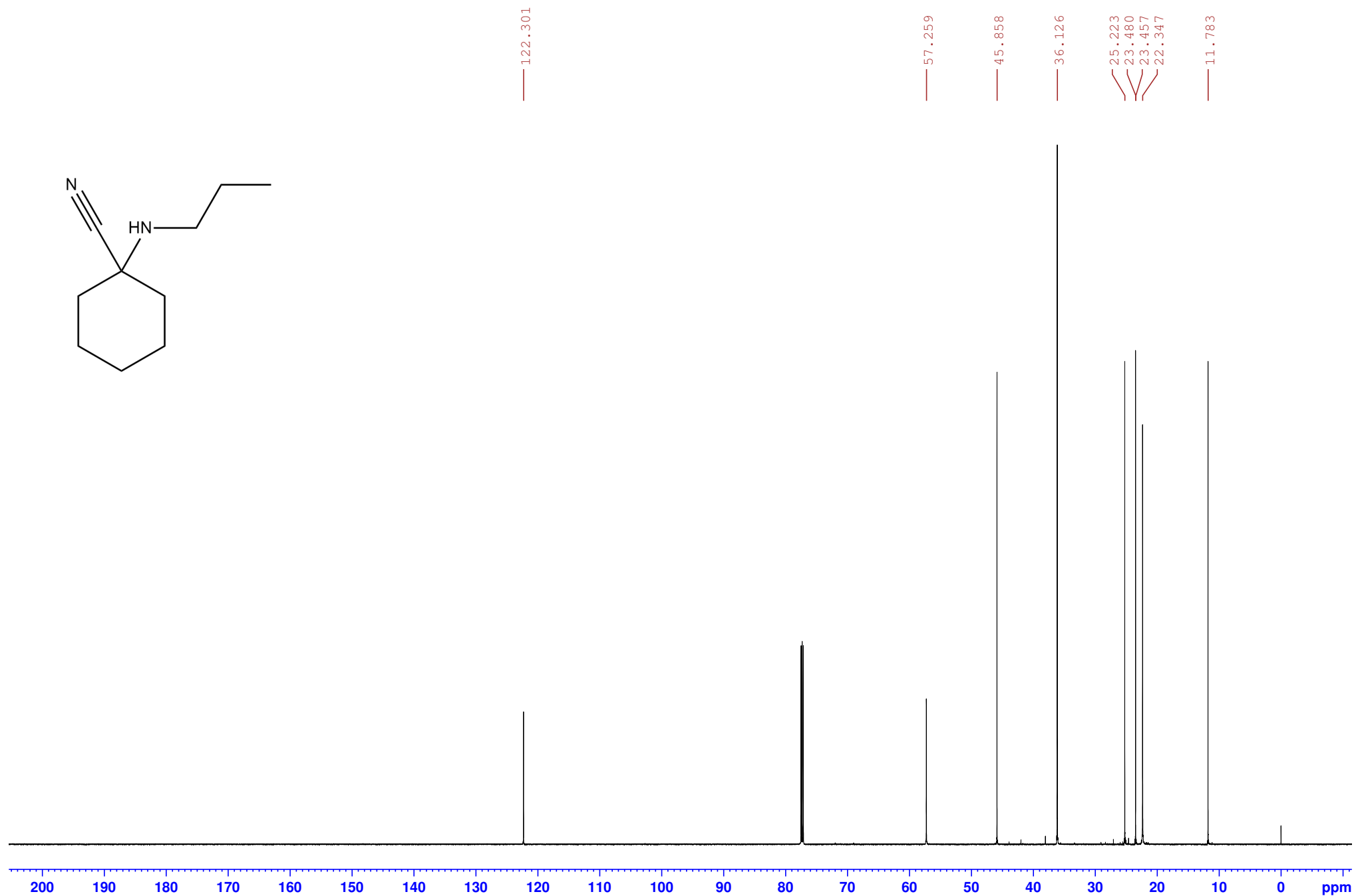
Lisa 3: 1-(PhNH)-tsüklopentaankarbonitriil ¹³C TMR (176 MHz, CDCl₃)



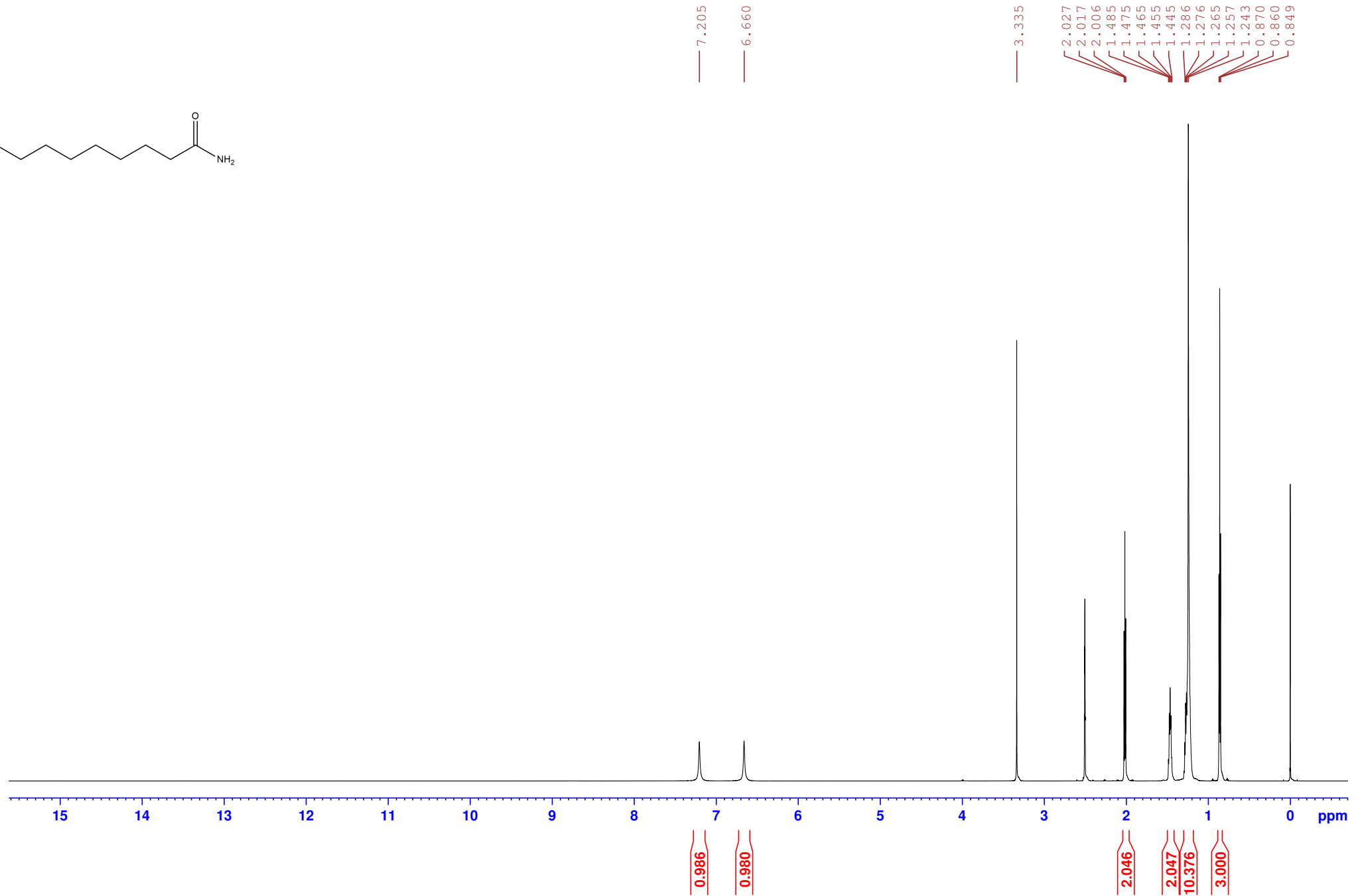
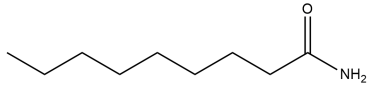
Lisa 4: 1-(PrNH)-tsükloheksaankarbonitriil ¹H TMR (700 MHz, CDCl₃)



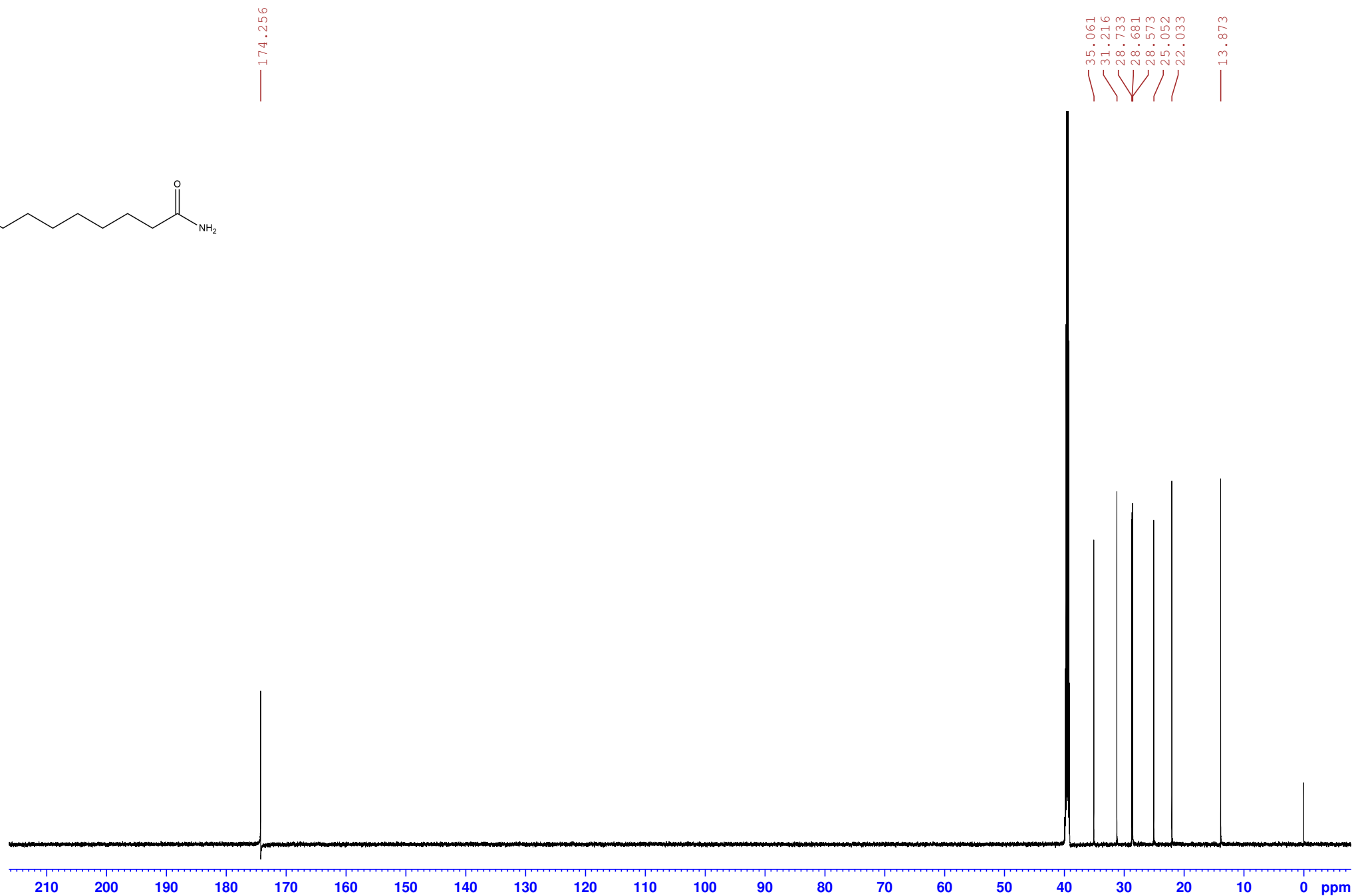
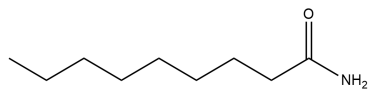
Lisa 4: 1-(PrNH)-tsükloheksaankarbonitriil ^{13}C TMR (176 MHz, CDCl_3)



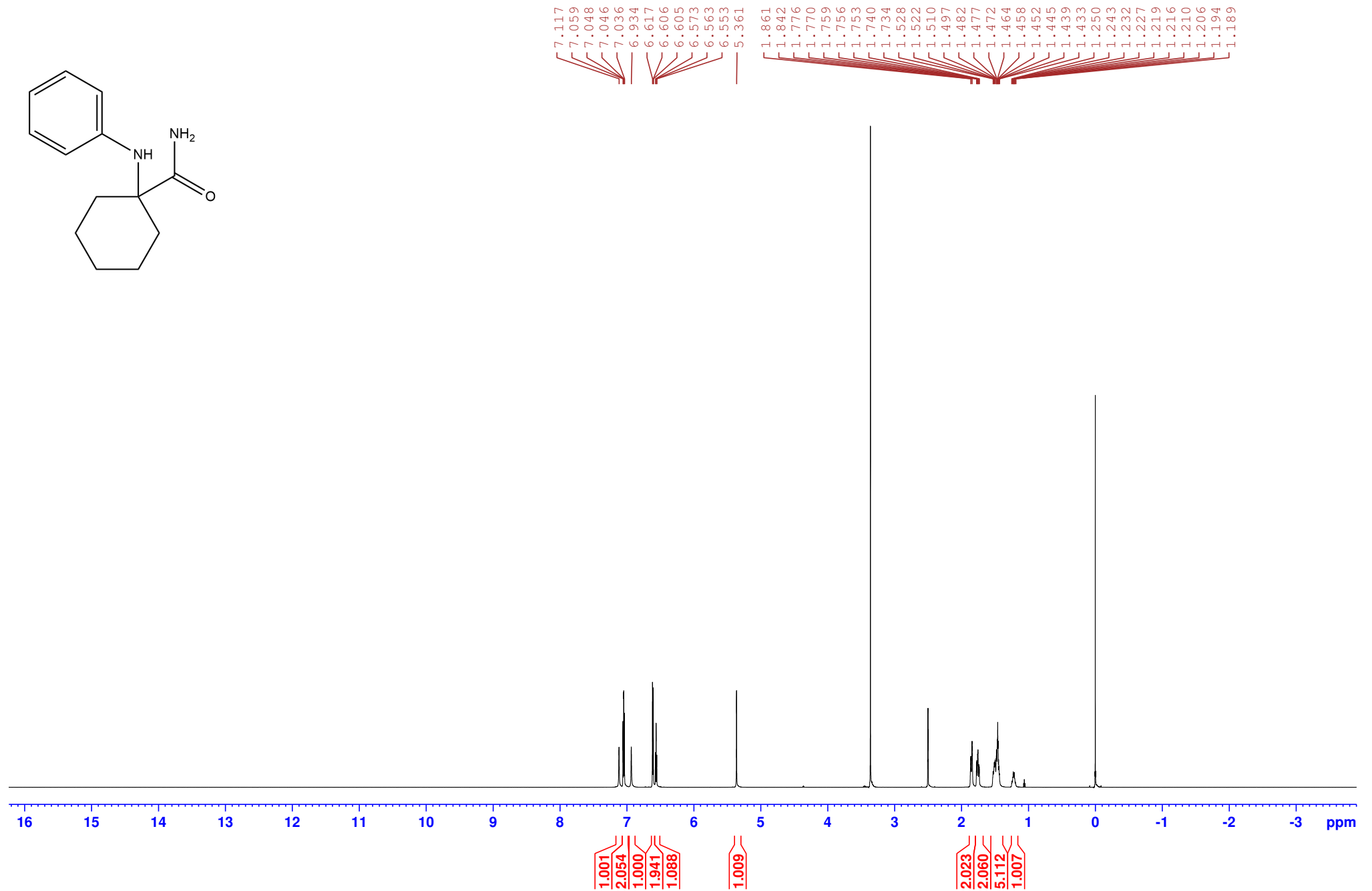
Lisa 5: nonaanamiid ^1H TMR (700 MHz, DMSO-d_6)



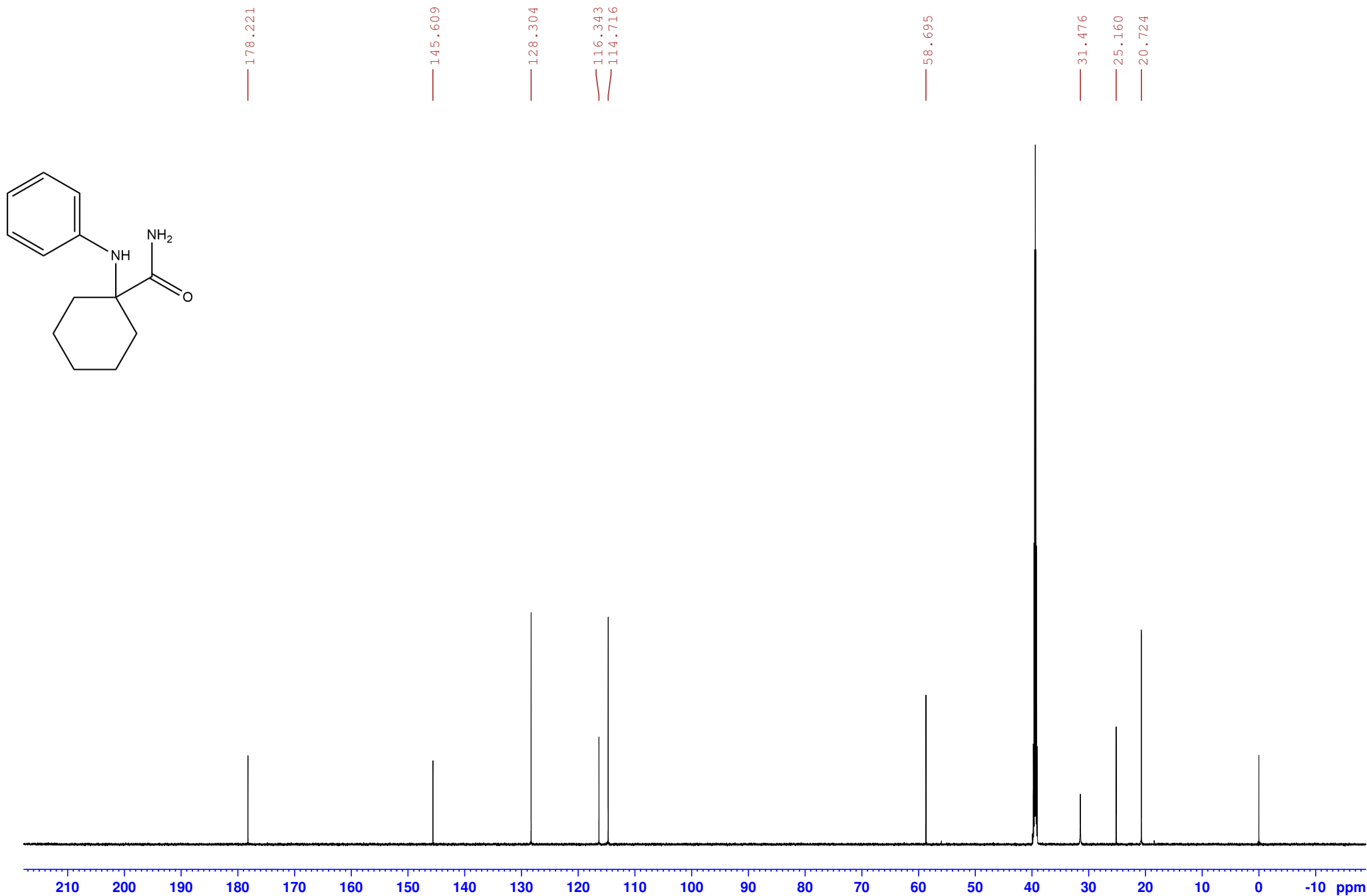
Lisa 5: nonaanamiid ^{13}C TMR (176 MHz, DMSO-d_6)



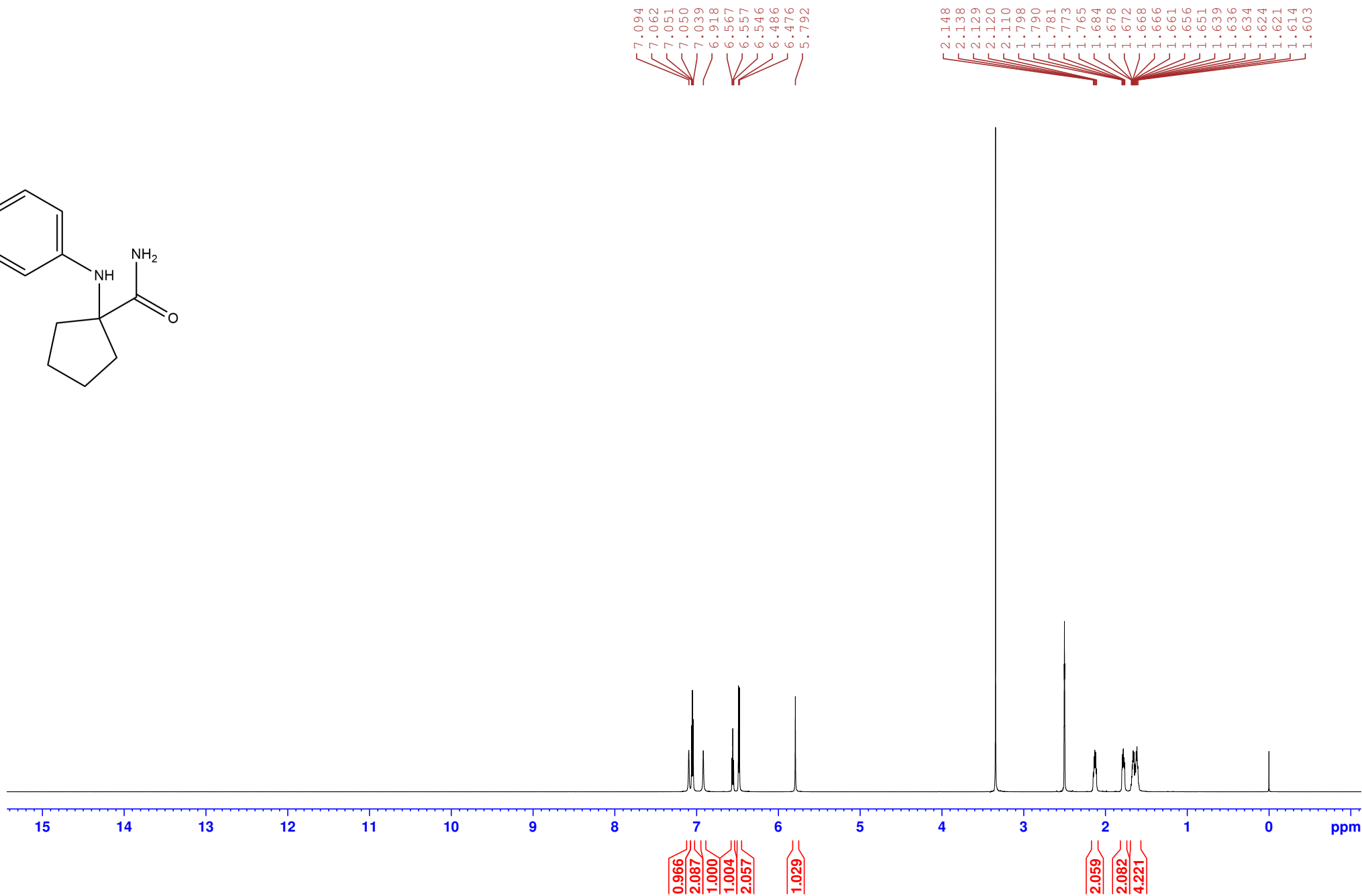
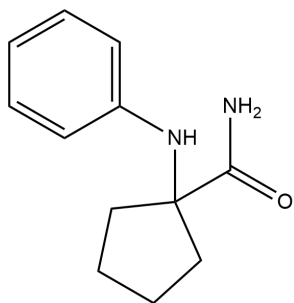
Lisa 6: 1-(PhNH)-tsükloheksaankarboamiid ^1H TMR (700 MHz, DMSO- d_6)



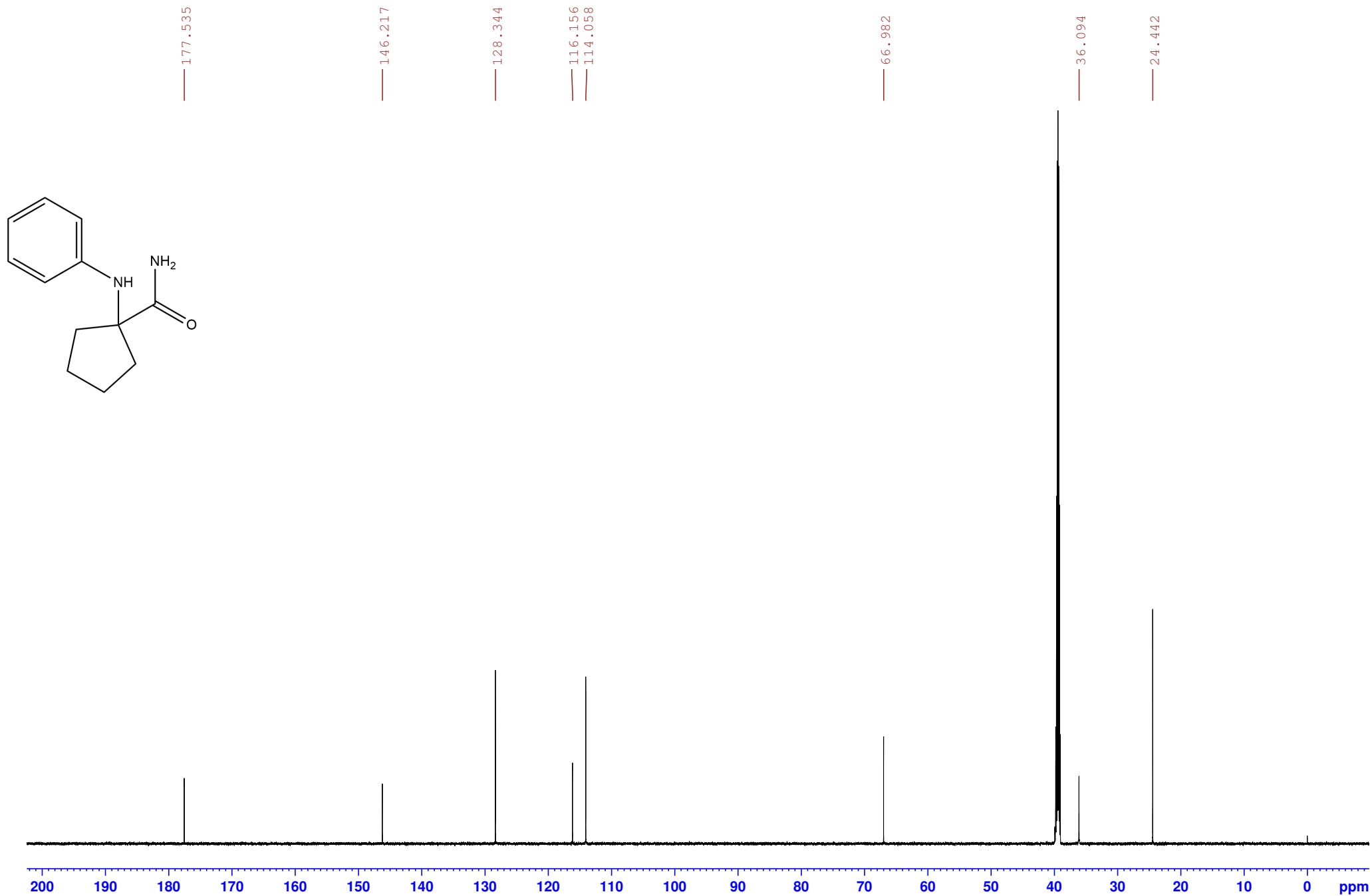
Lisa 6: 1-(PhNH)-tsükloheksaankarboamiid ^{13}C TMR (176 MHz, DMSO-d_6)



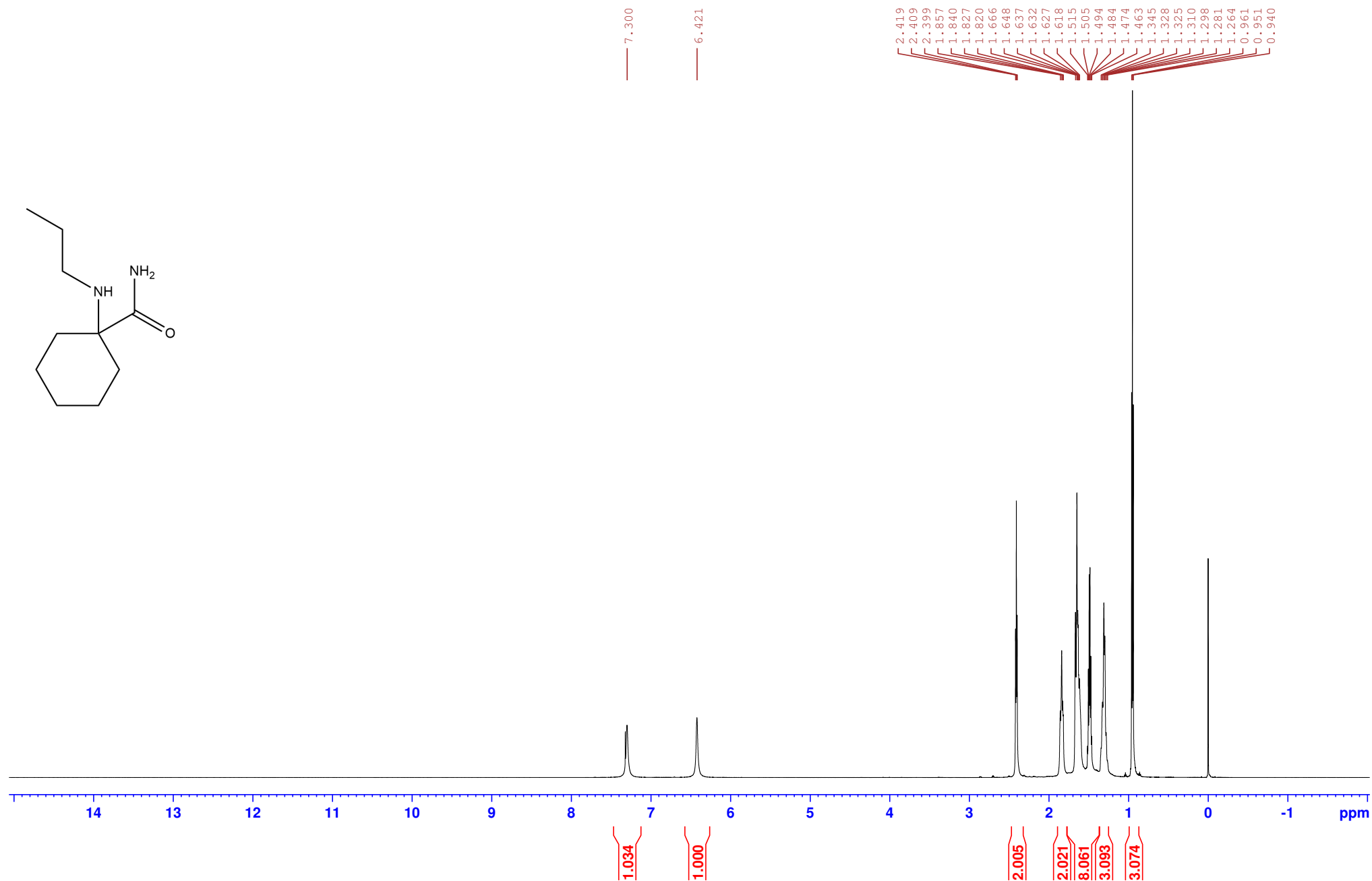
Lisa 7: 1-(PhNH)-tsüklopentaankarboamiid ¹H TMR (700 MHz, DMSO-d₆)



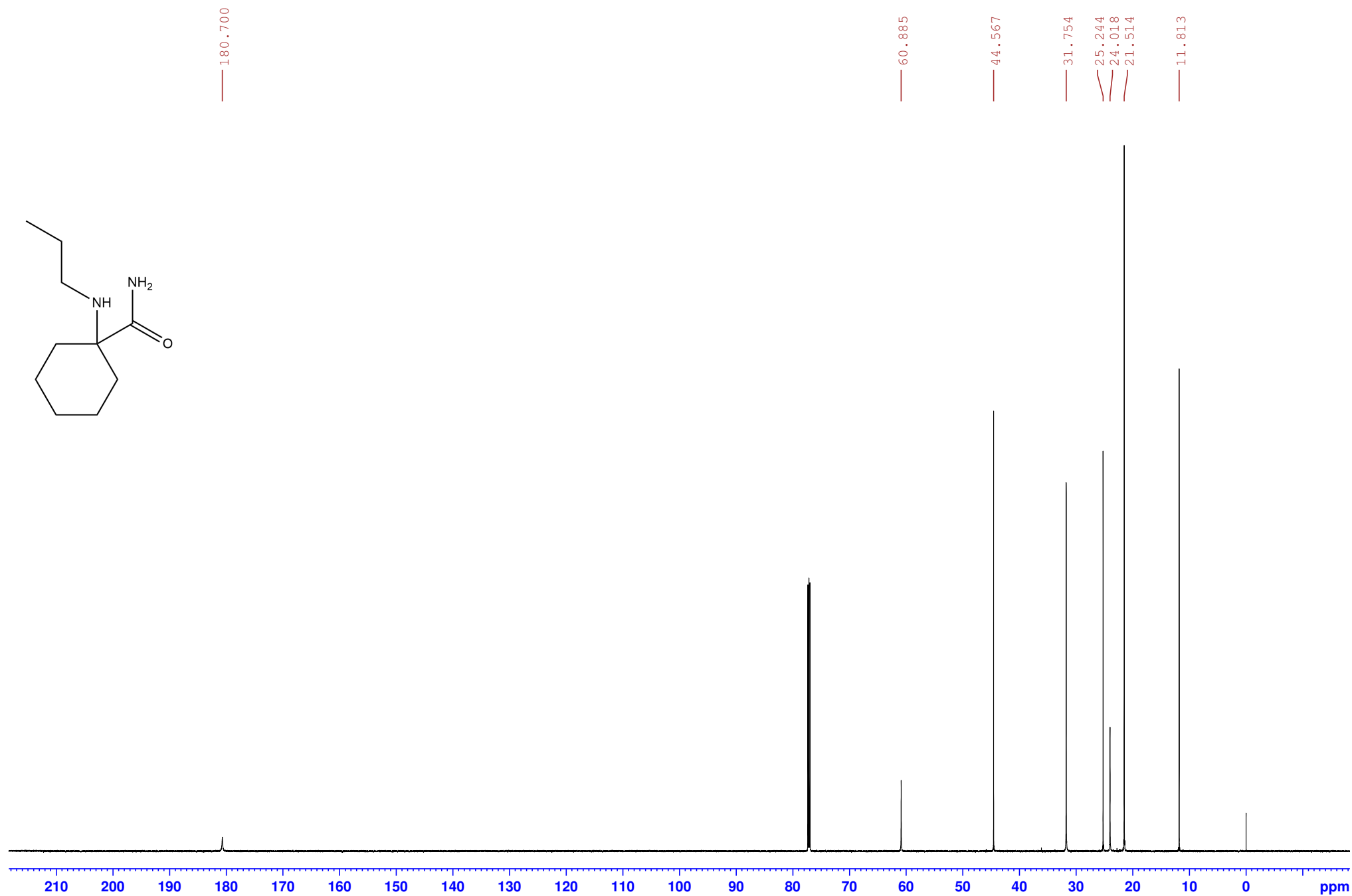
Lisa 7: 1-(PhNH)-tsüklopentaankarboamiid ^{13}C TMR (176 MHz, DMSO-d_6)



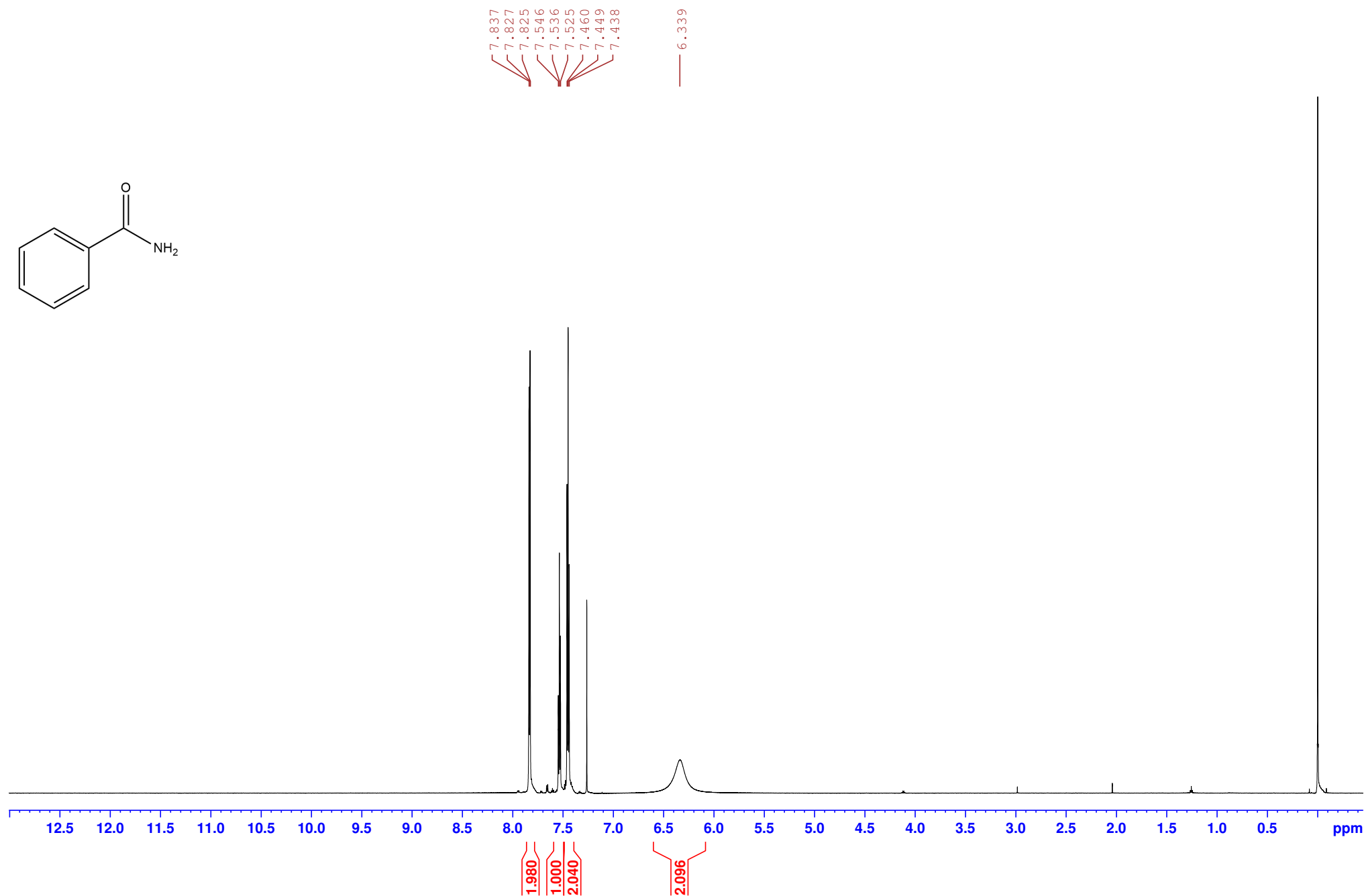
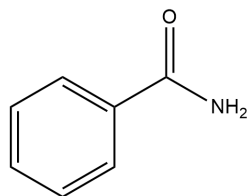
Lisa 8: 1-(PrNH)-tsükloheksaankarboamiid ^1H TMR (700 MHz, CDCl_3)



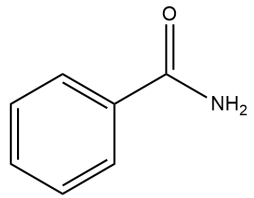
Lisa 8: 1-(PrNH)-tsükloheksaankarboamiid ^{13}C TMR (176 MHz, CDCl_3)



Lisa 9: bensamiid ¹H TMR (700 MHz, CDCl₃)

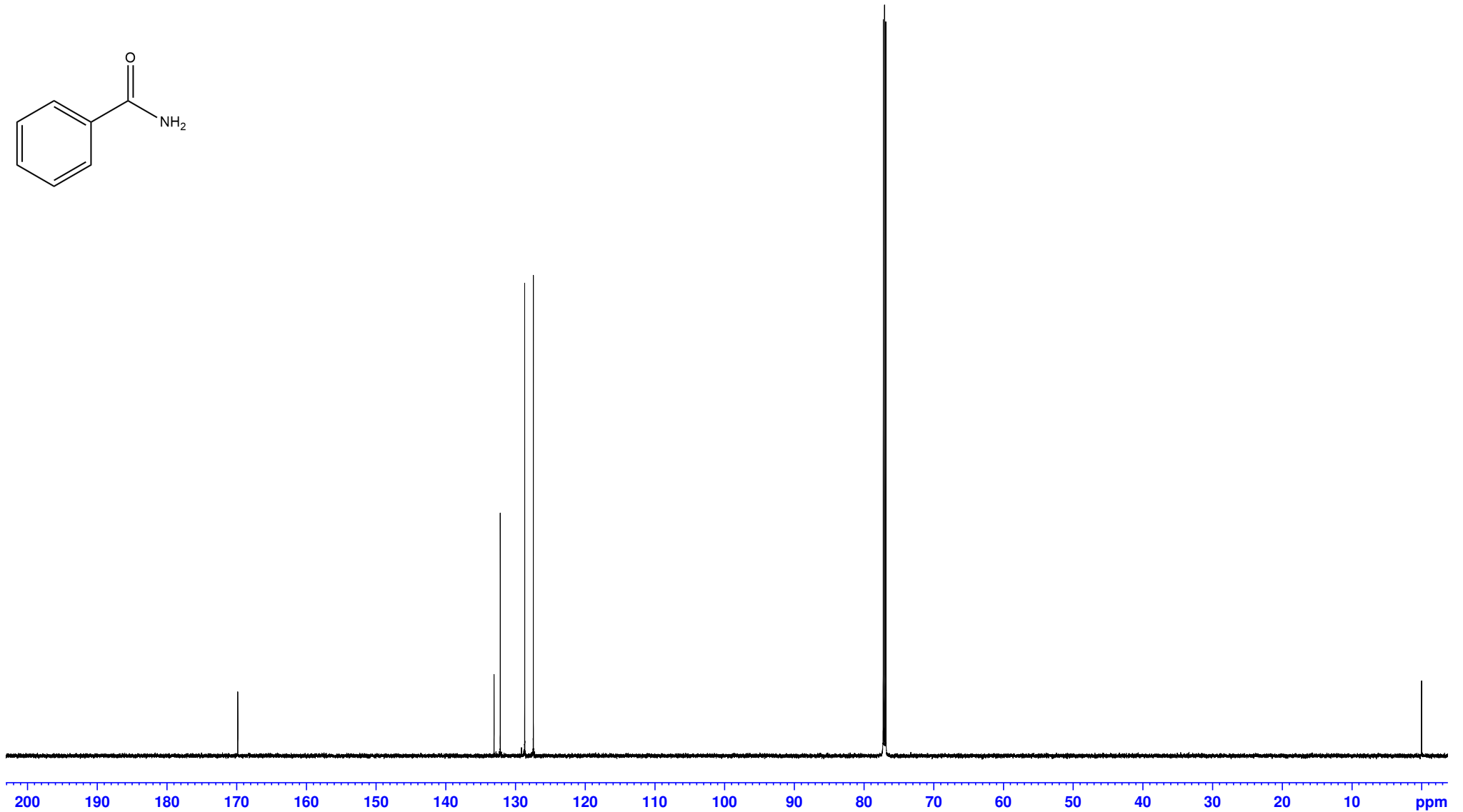


Lisa 9: bensamiid ^{13}C TMR (176 MHz, CDCl_3)

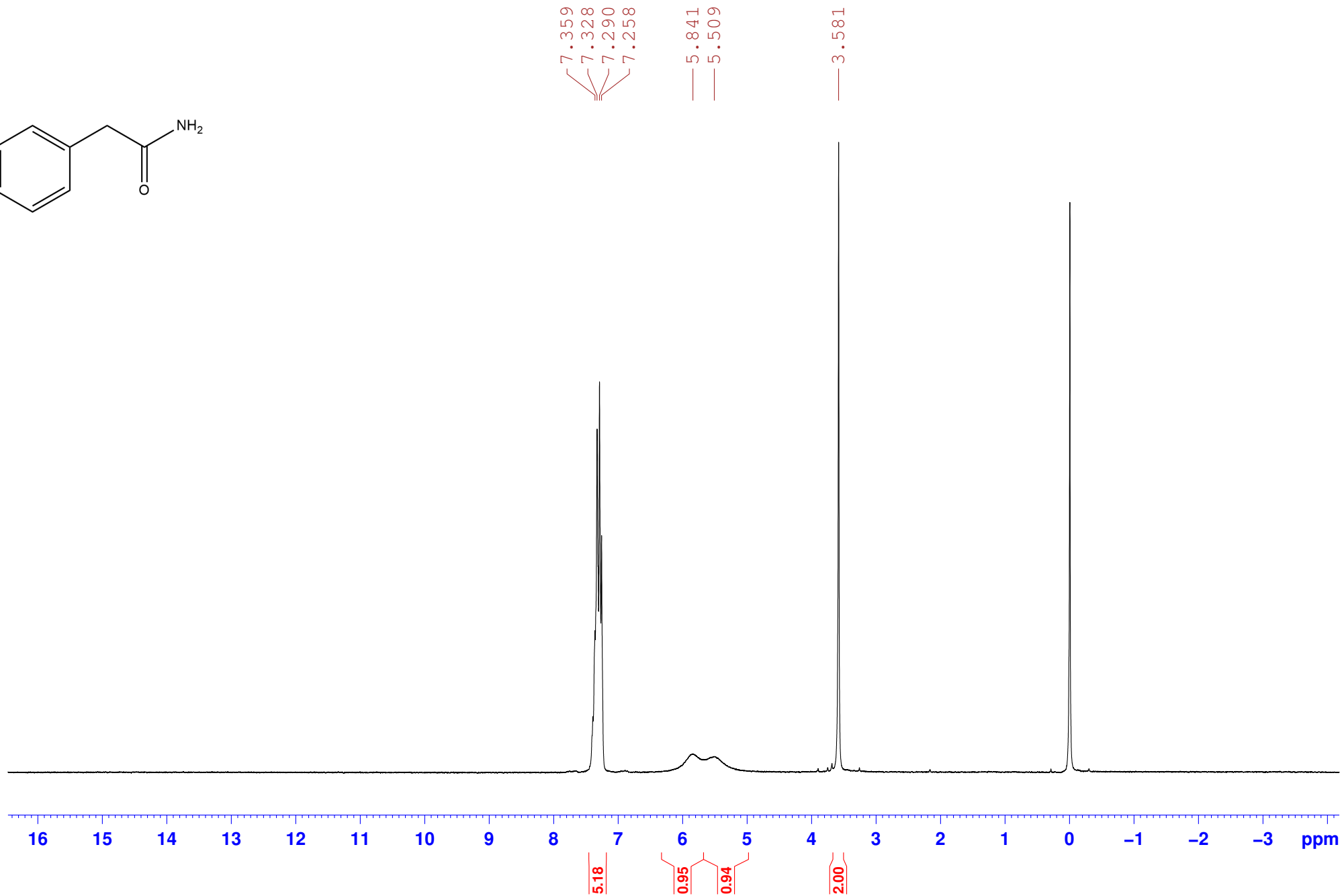
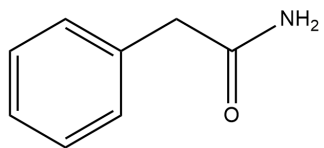


169.833

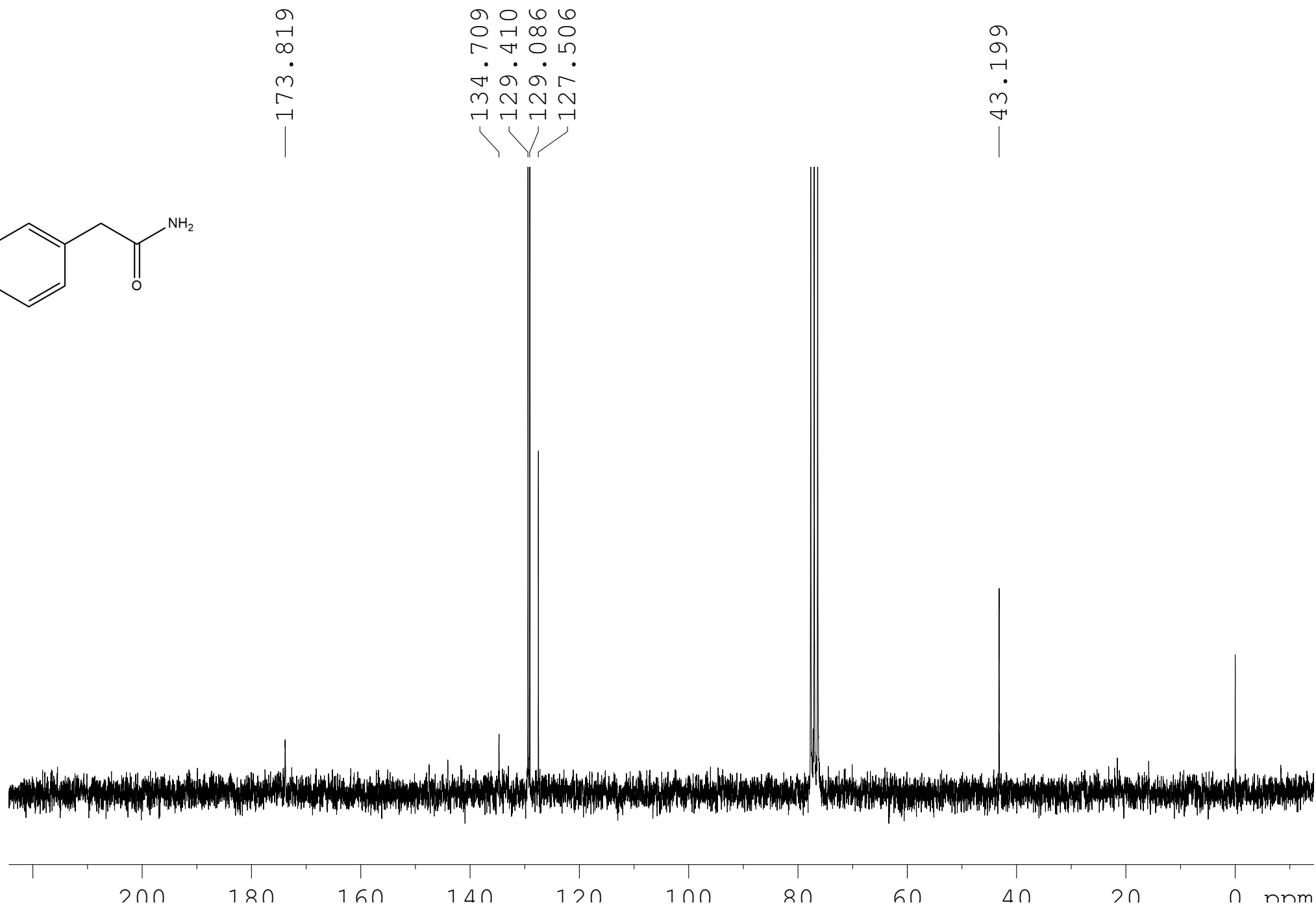
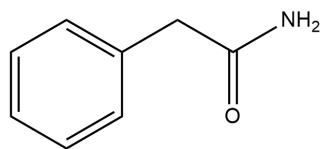
133.068
132.176
128.669
127.430



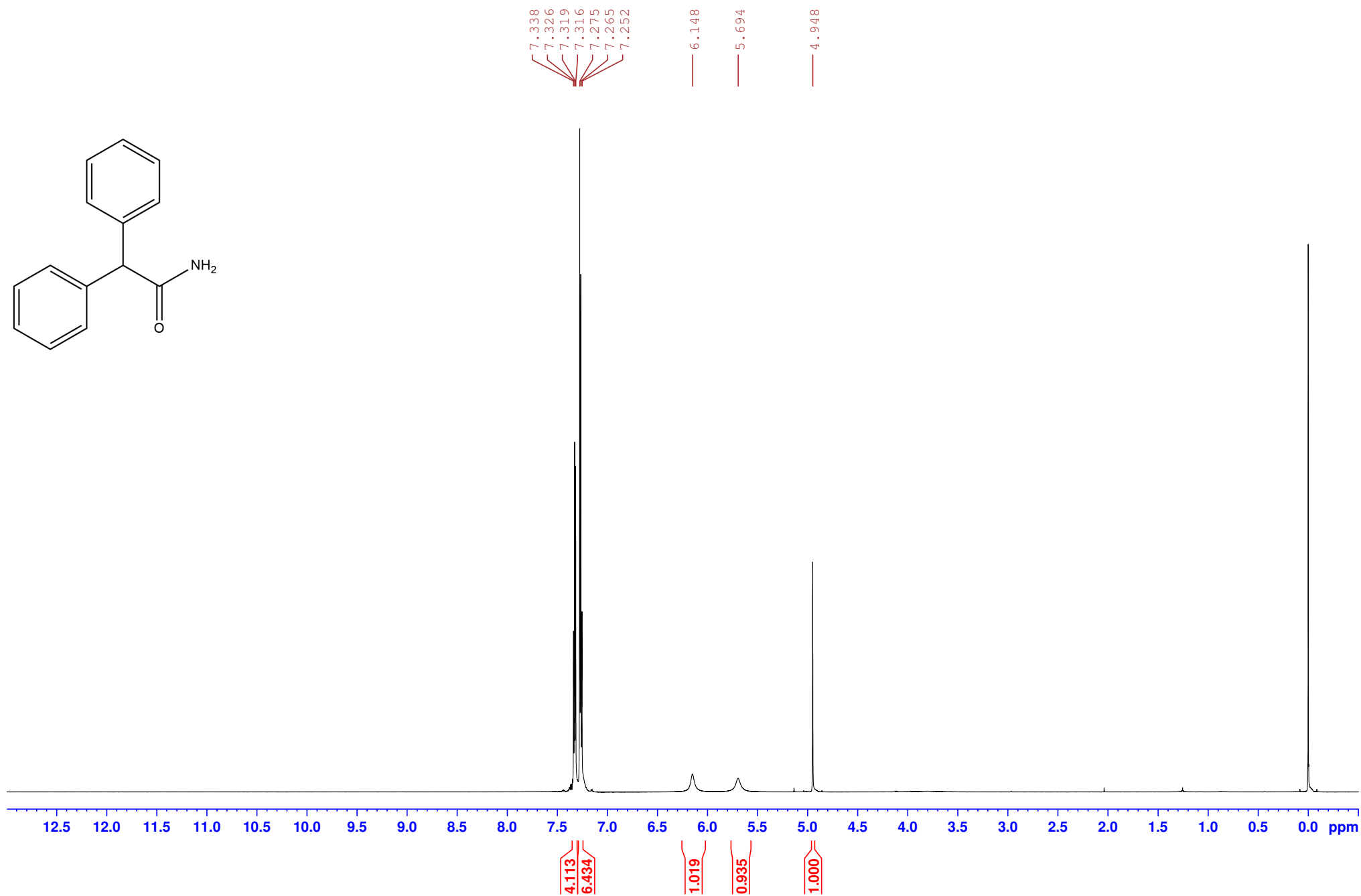
Lisa 10: 2-fenülatsetamiid ^1H TMR (200 MHz, CDCl_3)



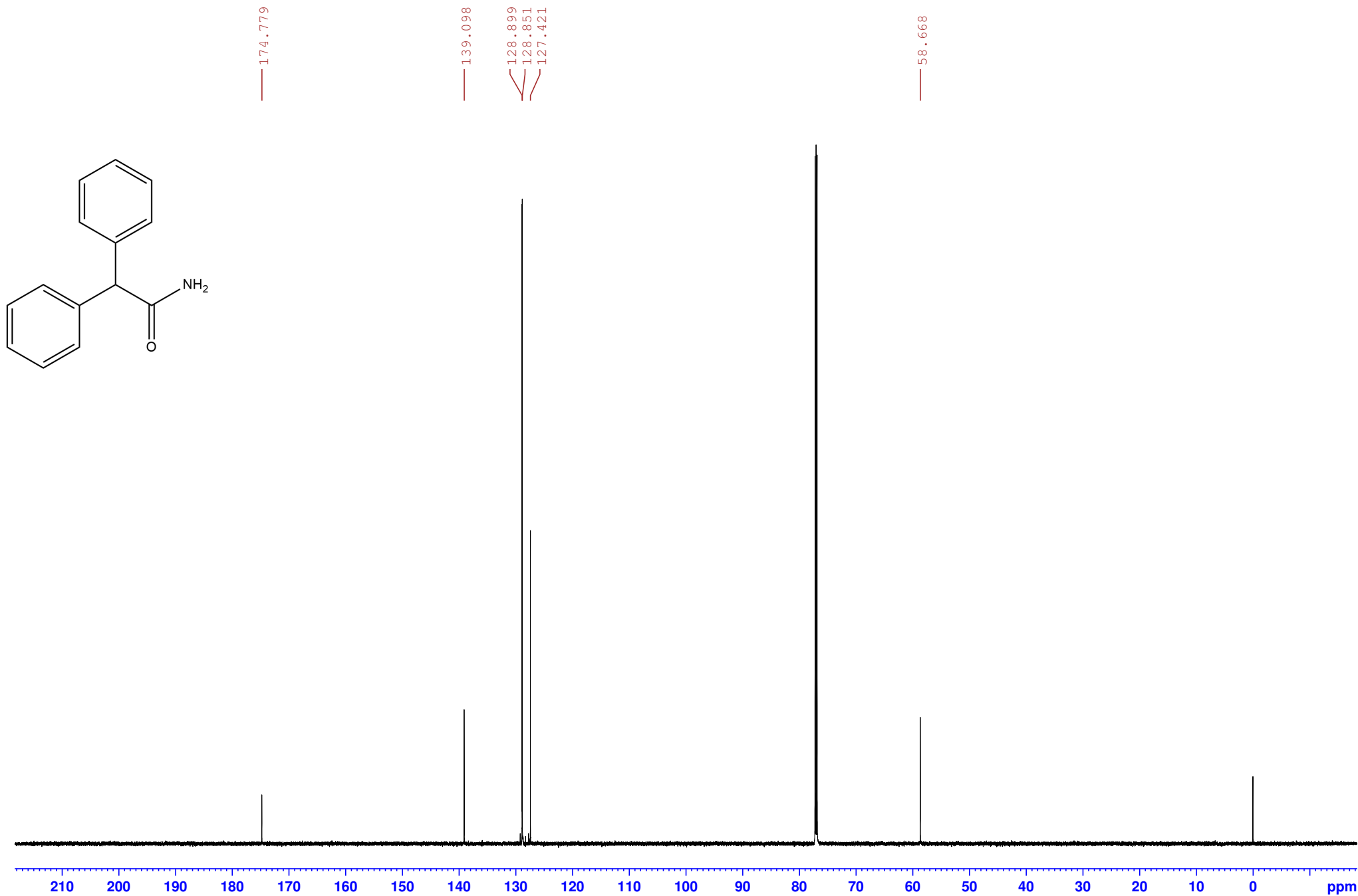
Lisa 10: 2-fenüülätsetamiid ¹³C TMR (50 MHz, CDCl₃)



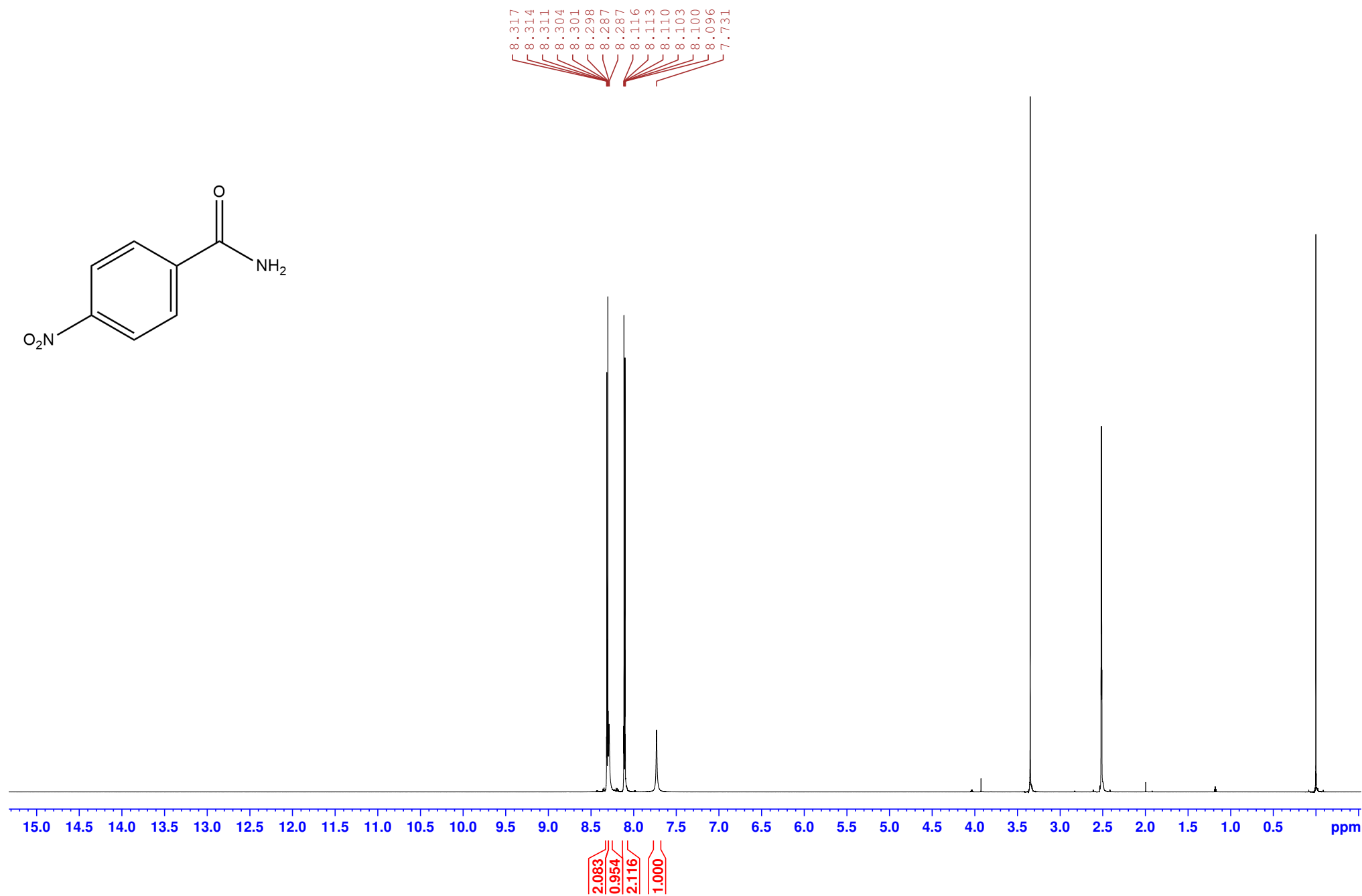
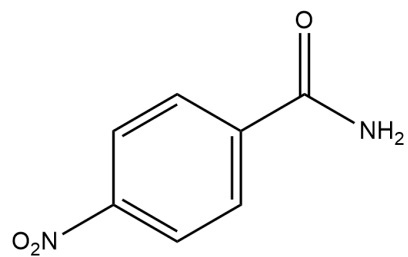
Lisa 11: 2,2-difenülatsetamiid ^1H TMR (700 MHz, CDCl_3)



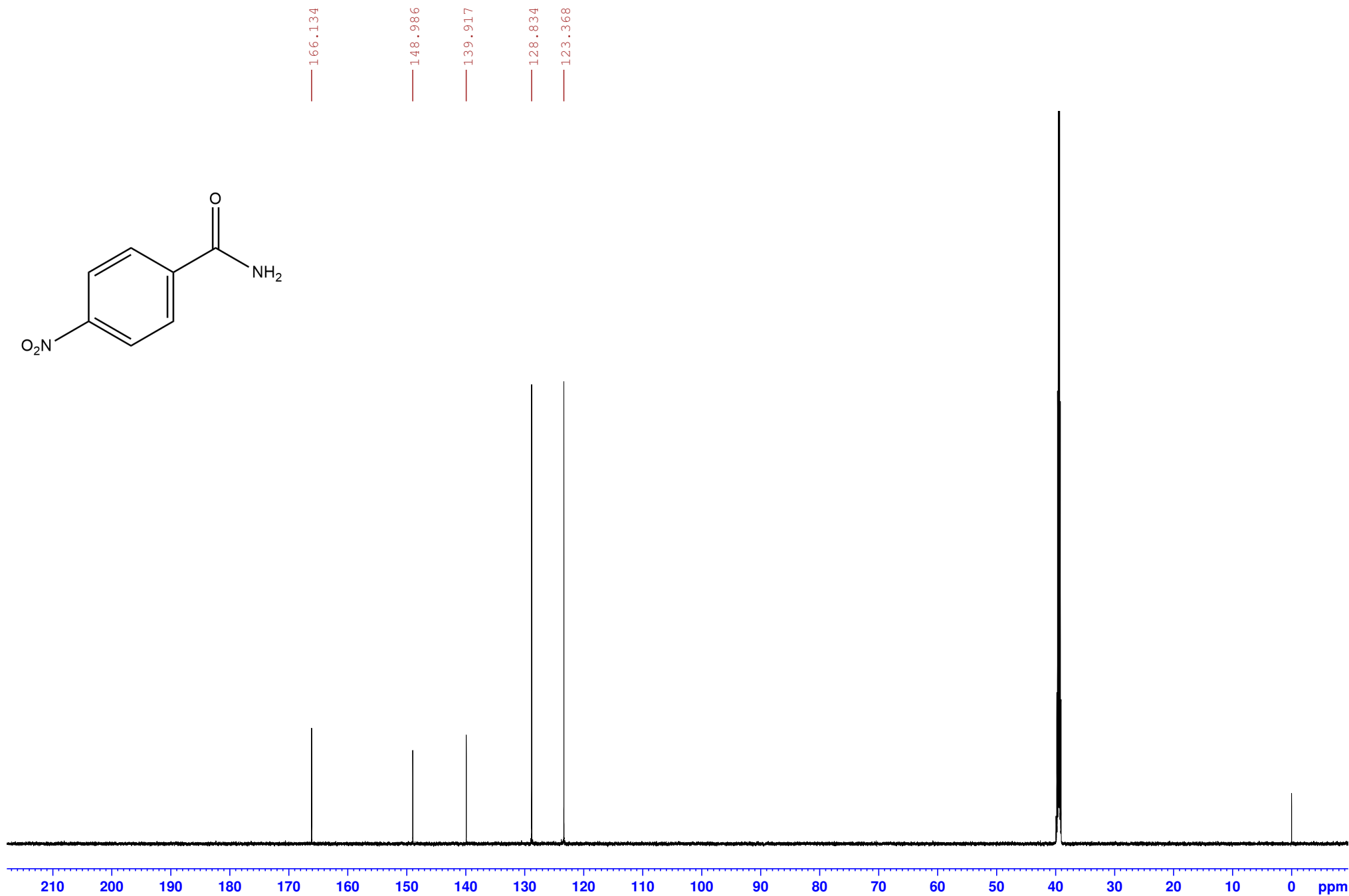
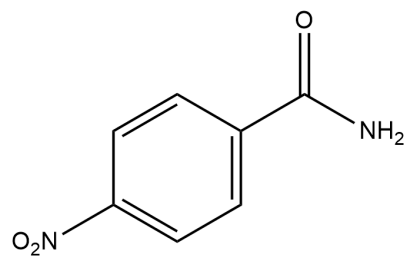
Lisa 11: 2,2-difenüülatsetaamid ^{13}C TMR (176 MHz, CDCl_3)



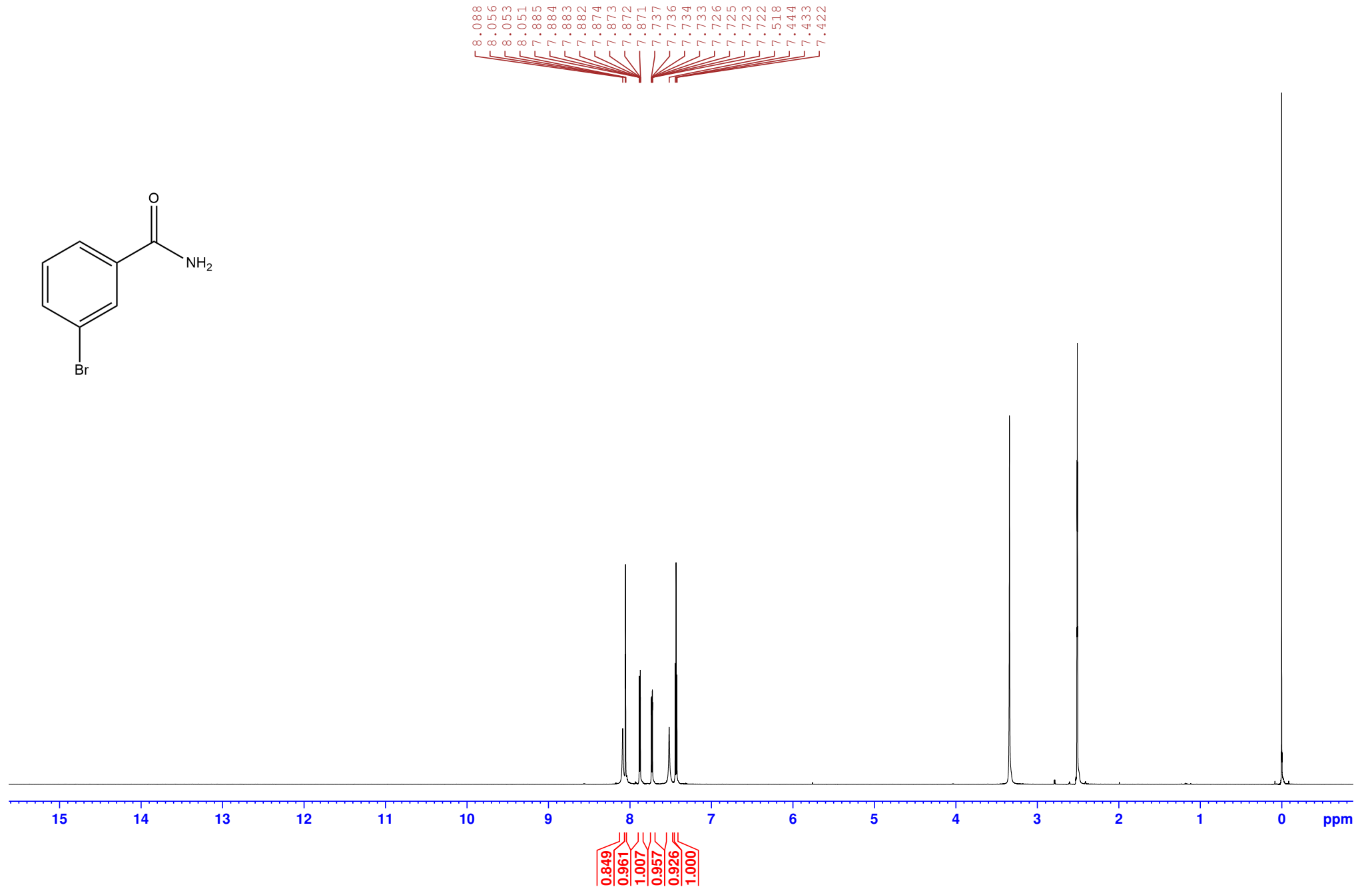
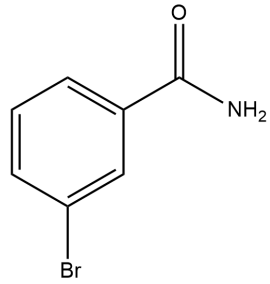
Lisa 12: 4-nitrobensamiid ¹H TMR (700 MHz, DMSO-d₆)



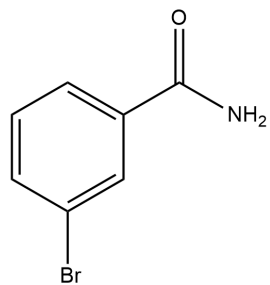
Lisa 12: 4-nitrobenzamiid ^{13}C TMR (176 MHz, DMSO-d_6)



Lisa 13: 3-bromobensamiid ^1H TMR (700 MHz, DMSO-d_6)



3Lisa 13: 3-bromobensamiid ^{13}C TMR (176 MHz, DMSO- d_6)



166.225

136.392

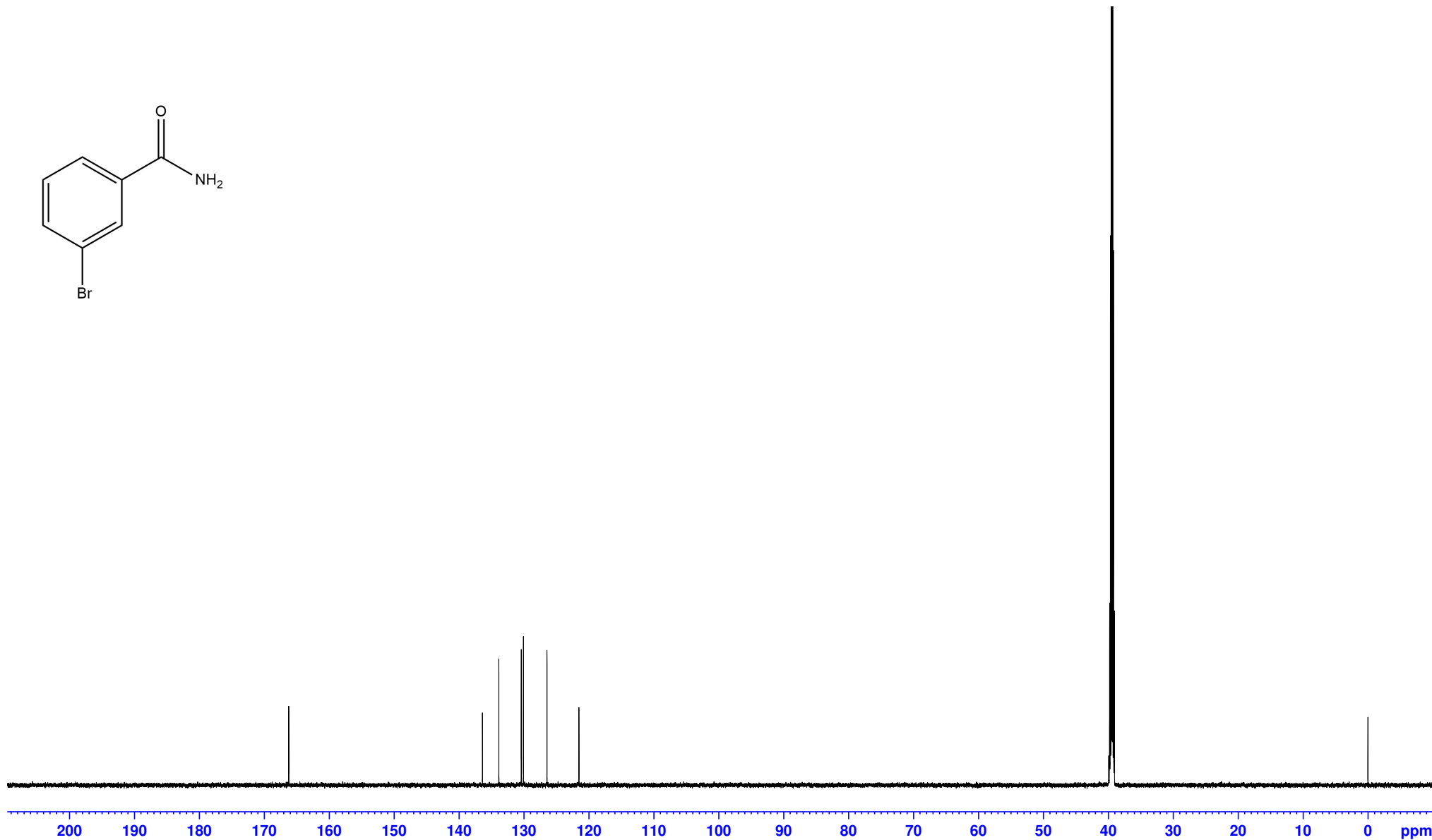
133.865

130.409

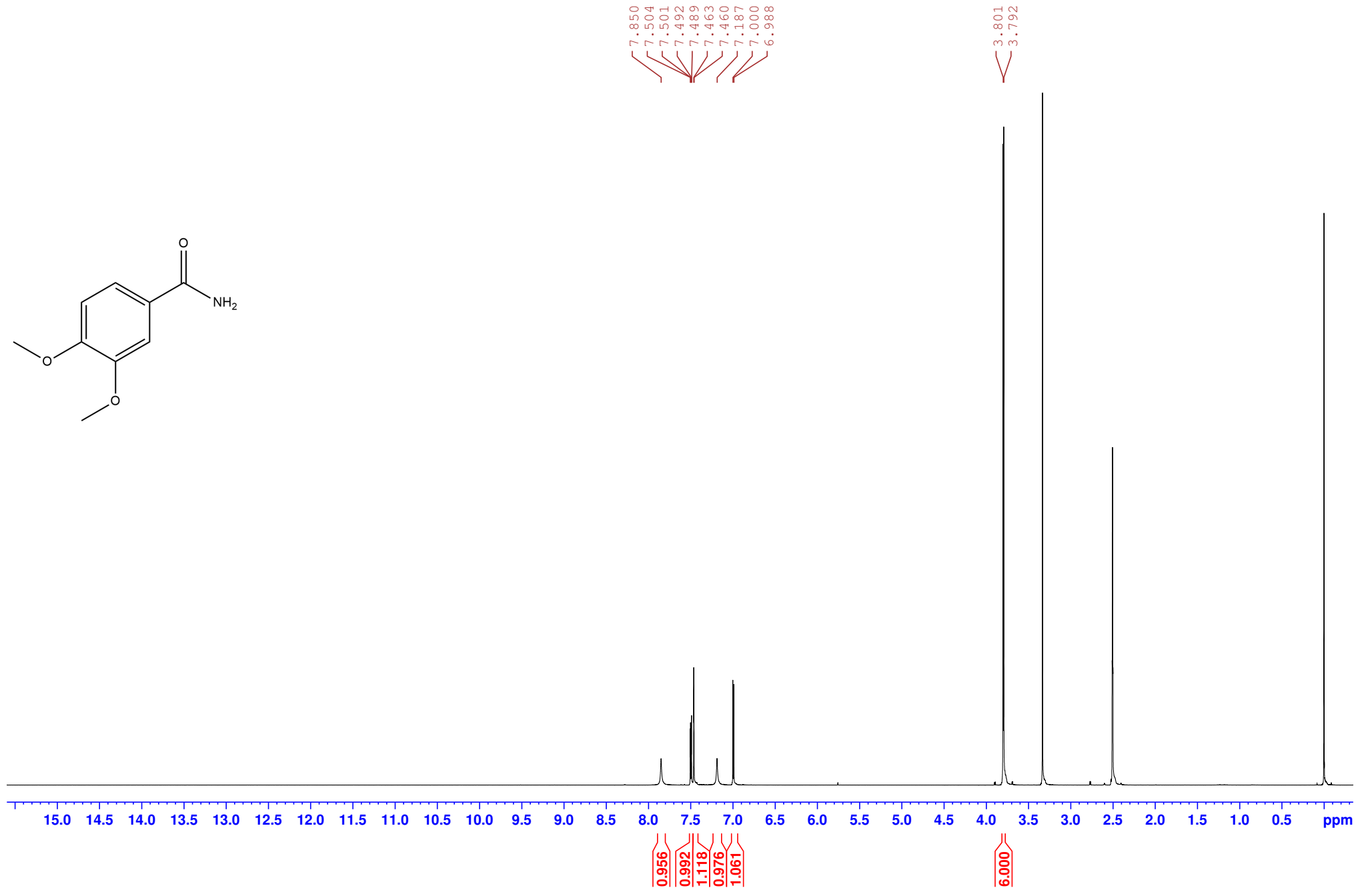
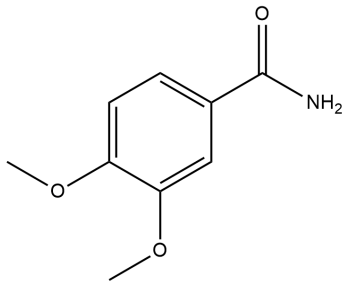
130.083

126.450

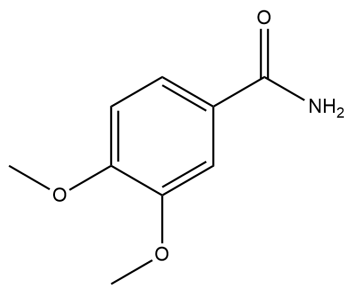
121.529



Lisa 14: 3,4-dimetoksübensamiid ¹H TMR (700 MHz, DMSO-d₆)



Lisa 14: 3,4-dimetoksübensamiid ^{13}C TMR (176 MHz, DMSO- d_6)



167.365

151.151

148.055

126.472

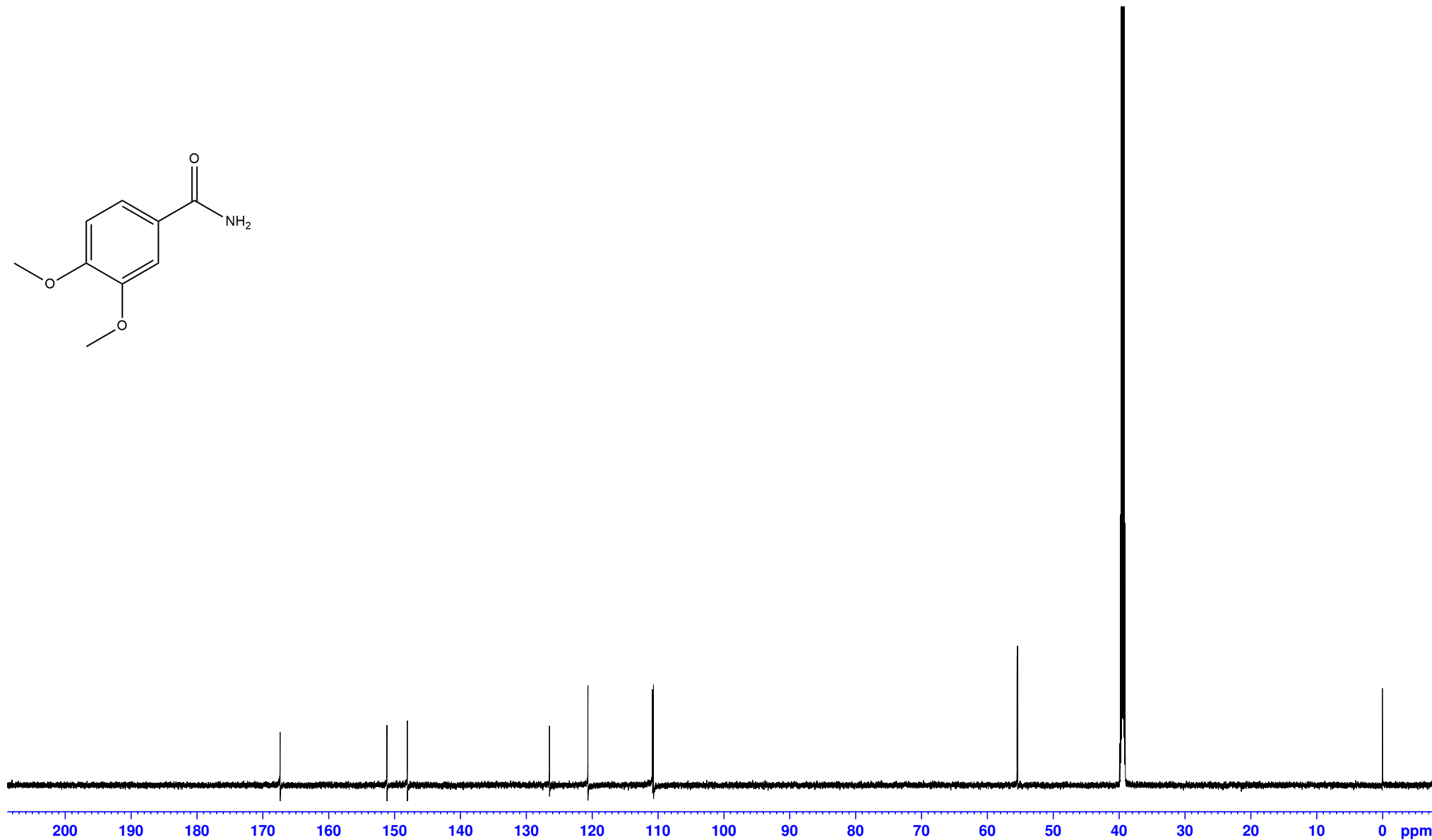
120.636

110.833

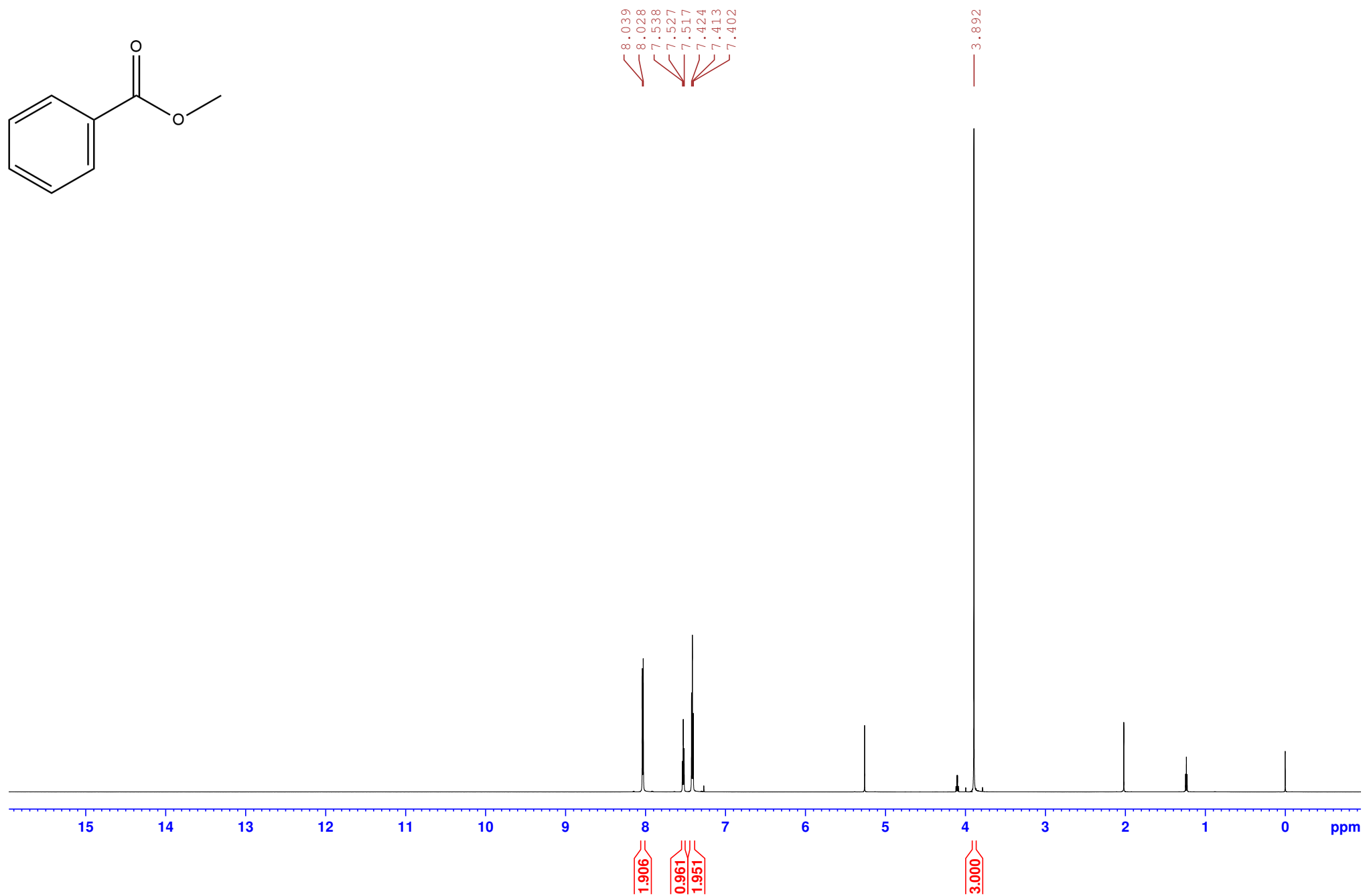
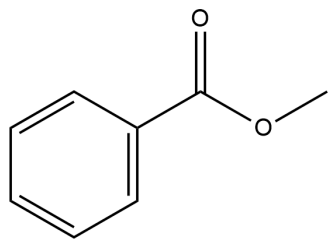
110.687

55.472

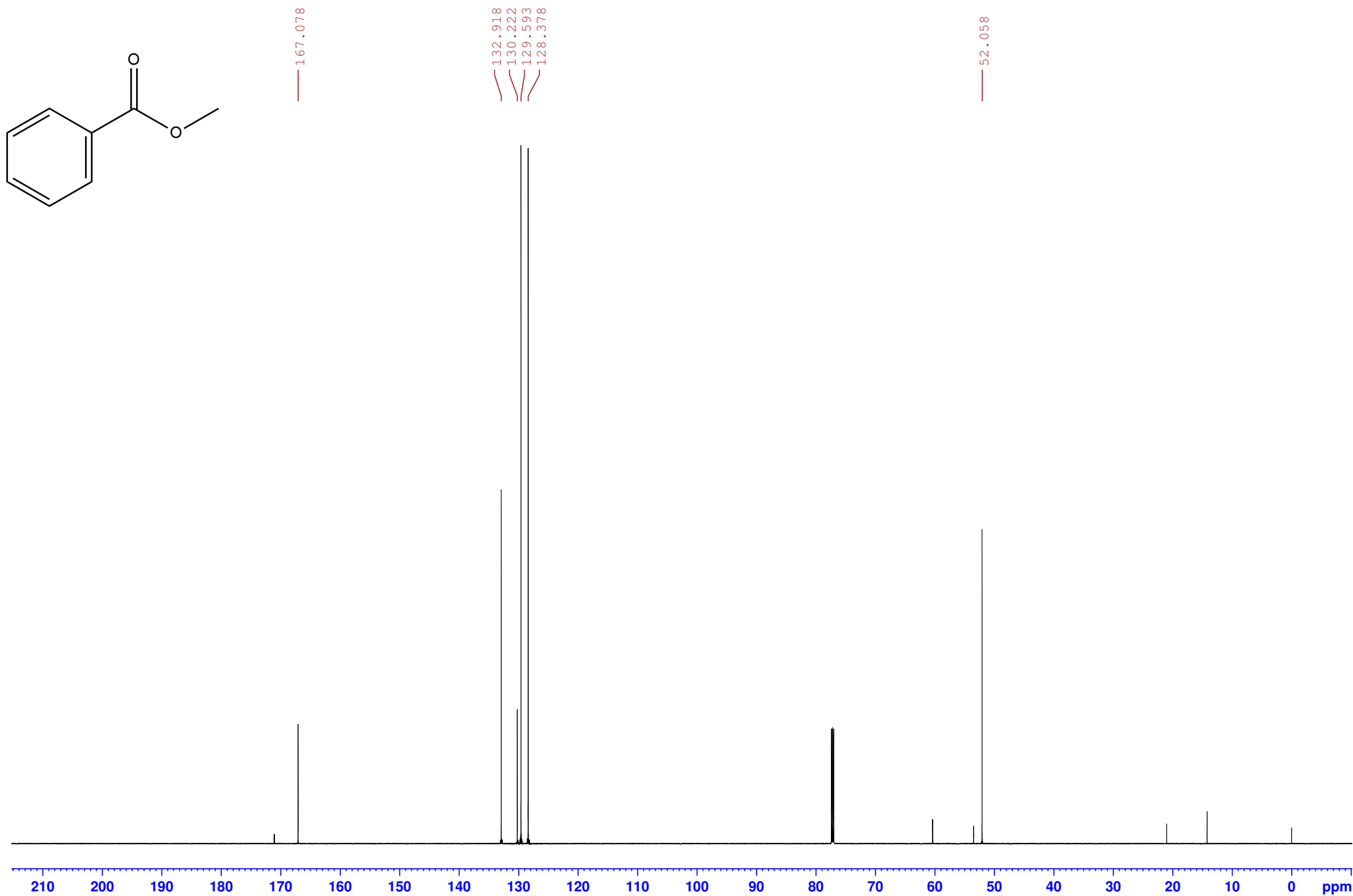
55.408



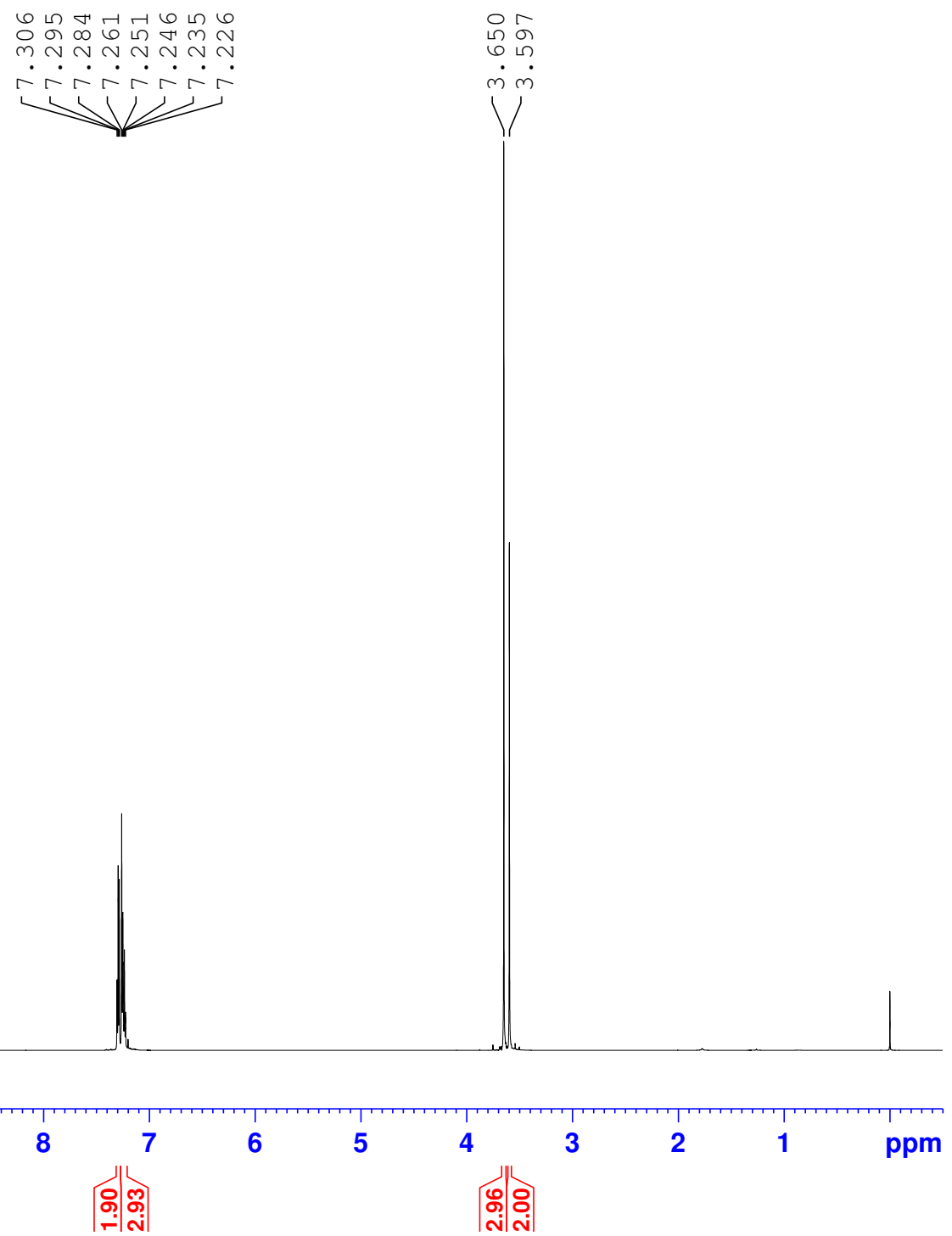
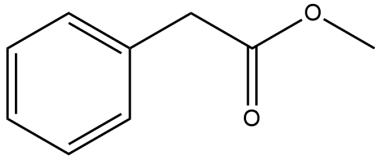
Lisa 15: metüül bensoaat ^1H TMR (700 MHz, CDCl_3)



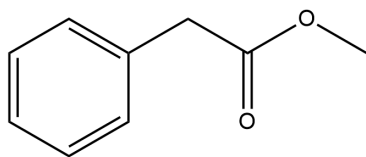
Lisa 15: metüül bensoaat ^{13}C TMR (176 MHz, CDCl_3)



Lisa 16: metüül 2-fenüülatsetaat ¹H TMR (700 MHz, CDCl₃)



Lisa 16: metüül 2-fenüülatsetaat ¹³C TMR (176 MHz, CDCl₃)



— 171.96

— 134.03

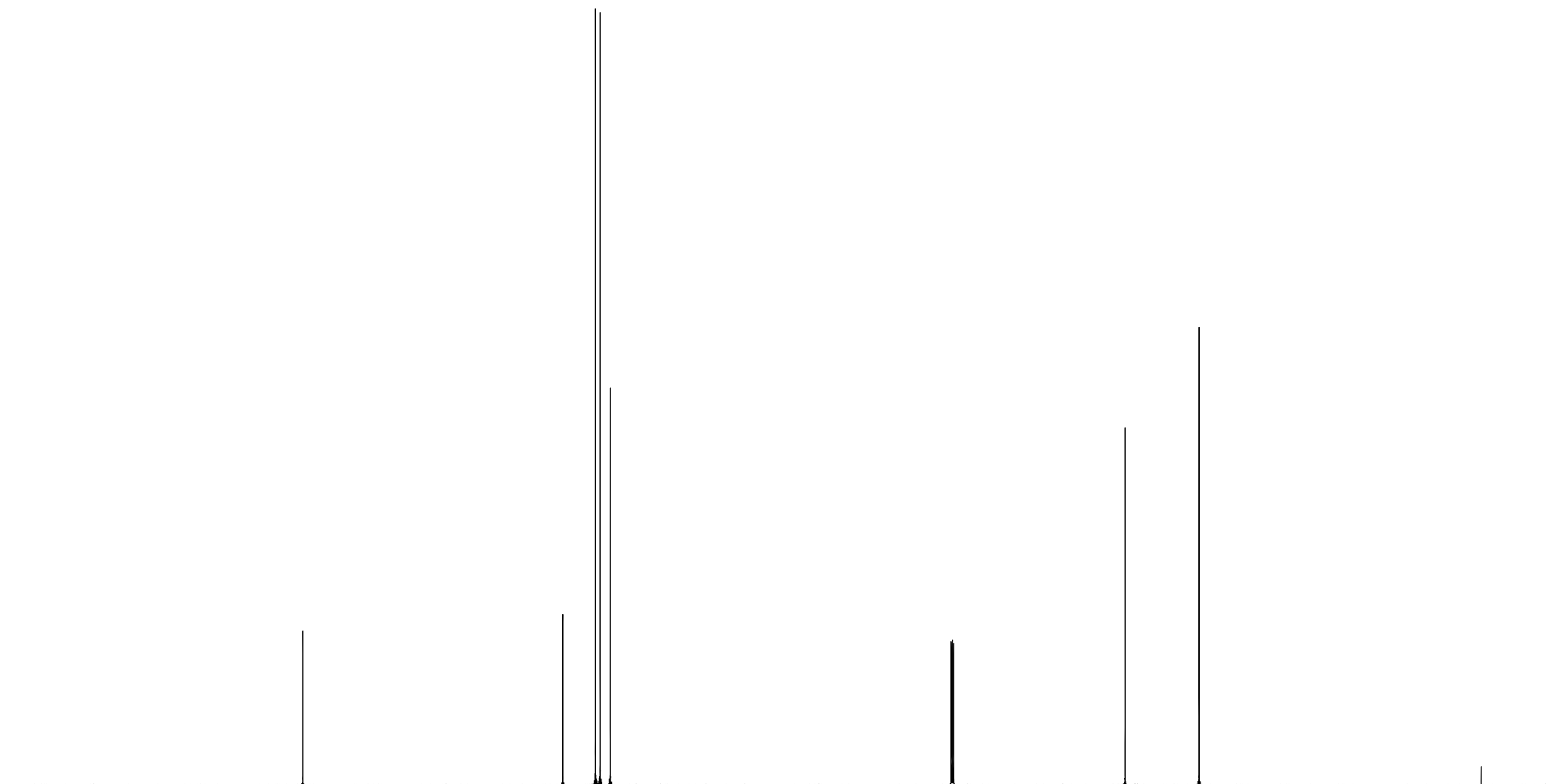
— 129.25

— 128.57

— 127.09

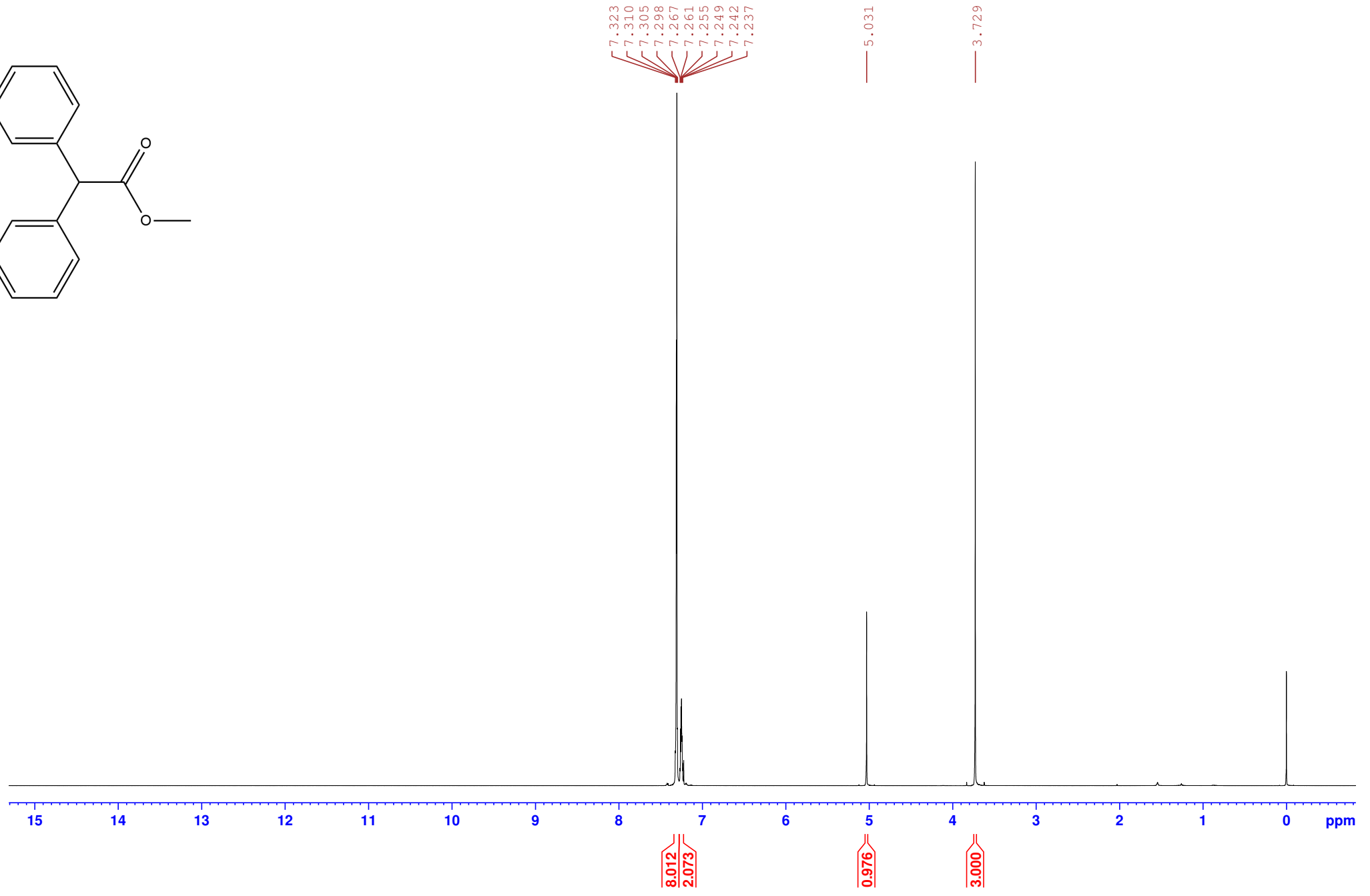
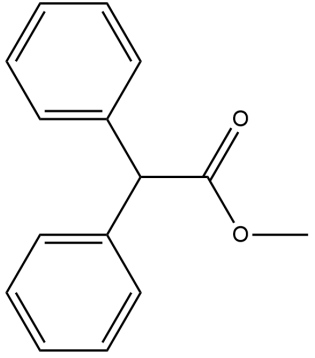
— 51.96

— 41.16

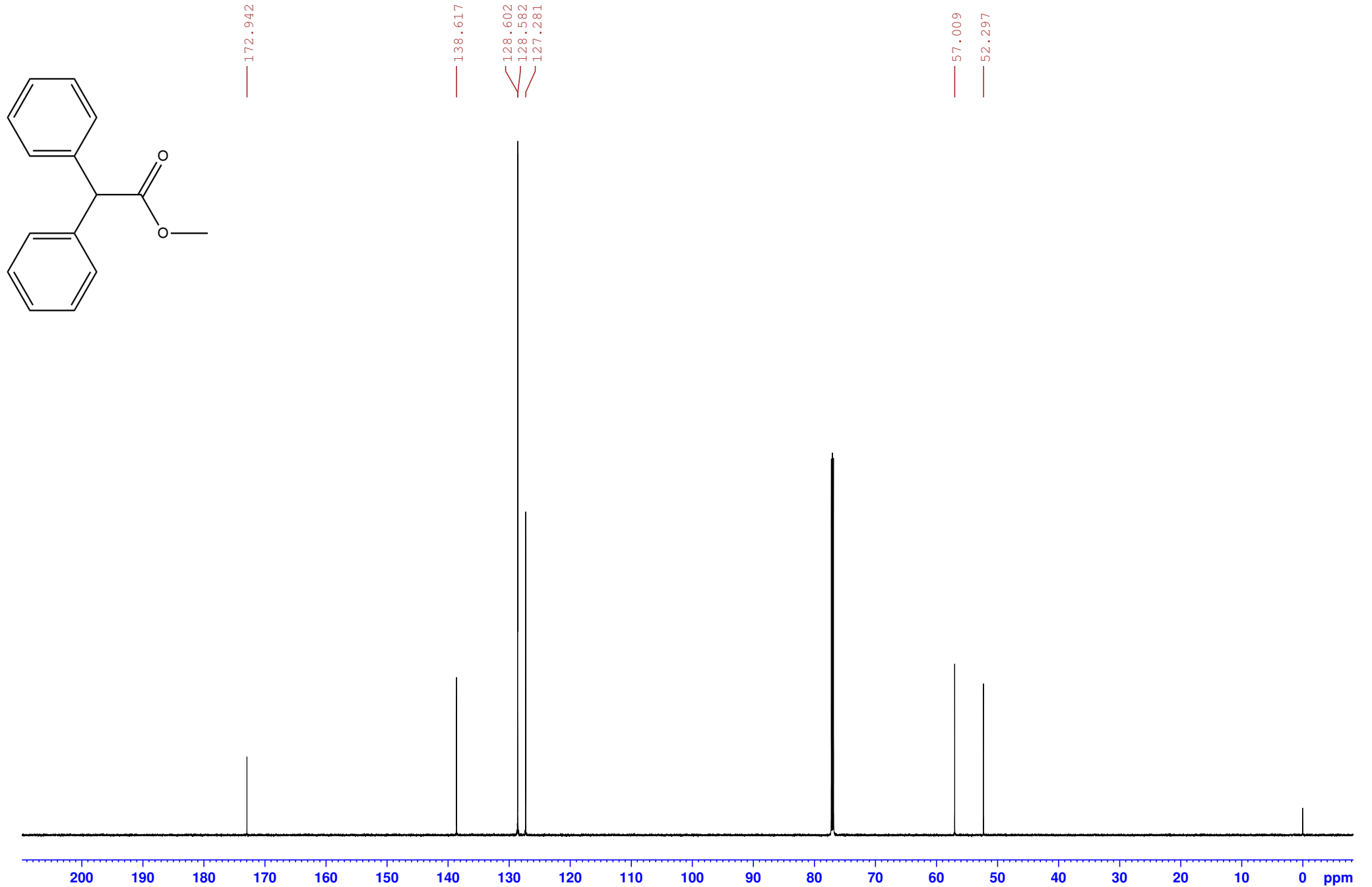


210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 20 10 ppm

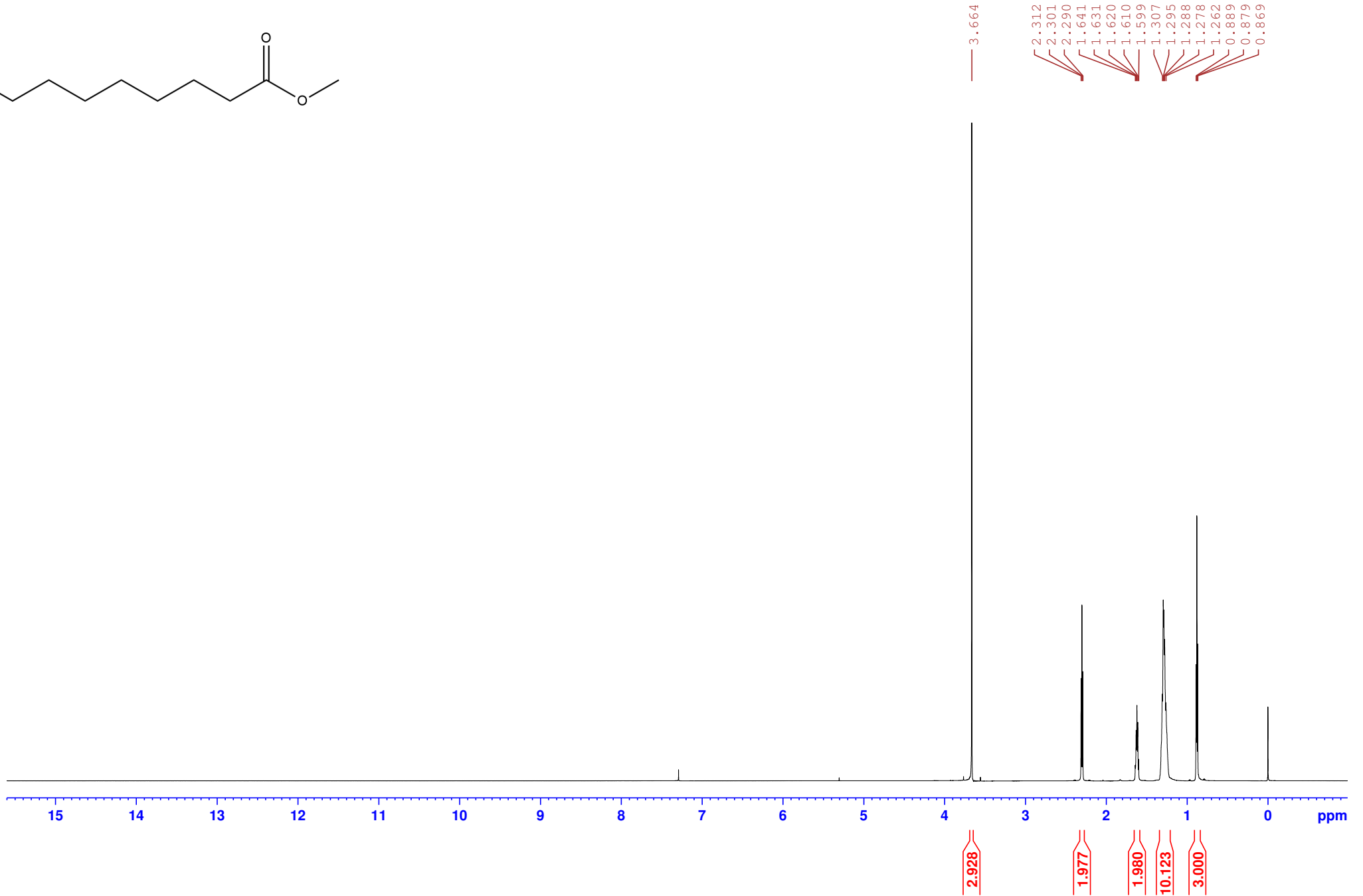
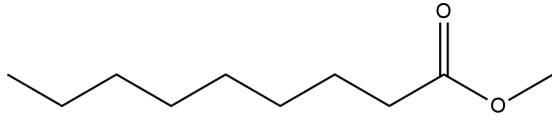
Lisa 17: metüül 2,2-difenüülatsetaat ¹H TMR (700 MHz, CDCl₃)



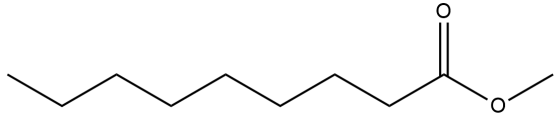
Lisa 17: metüül 2,2-difenüülatsetaat ^{13}C TMR (176 MHz, CDCl_3)



Lisa 18: metüül nonanoaat ¹H TMR (700 MHz, CDCl₃)



Lisa 18: metüül nonanoaat ^{13}C TMR (176 MHz, CDCl_3)



174.33

51.42

34.15

31.87

29.28

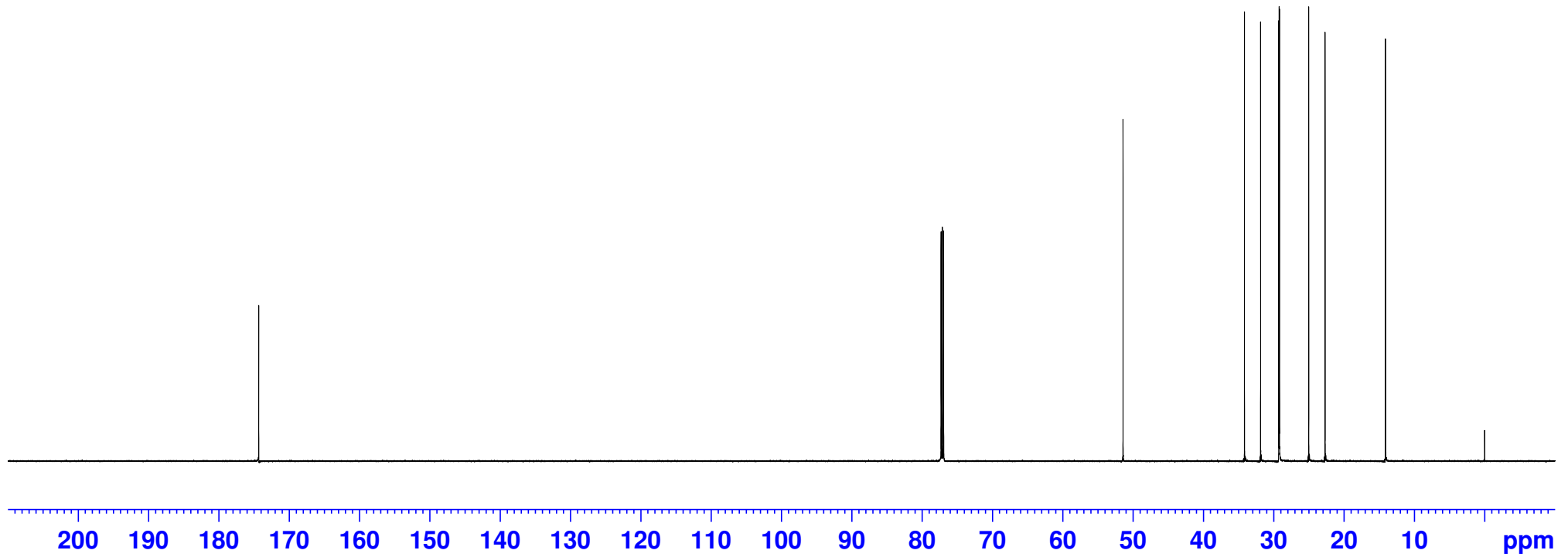
29.22

29.17

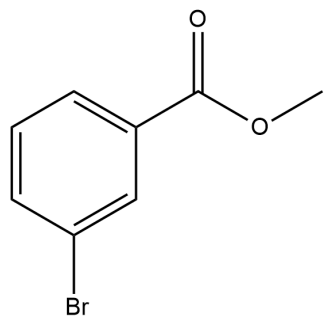
25.02

22.69

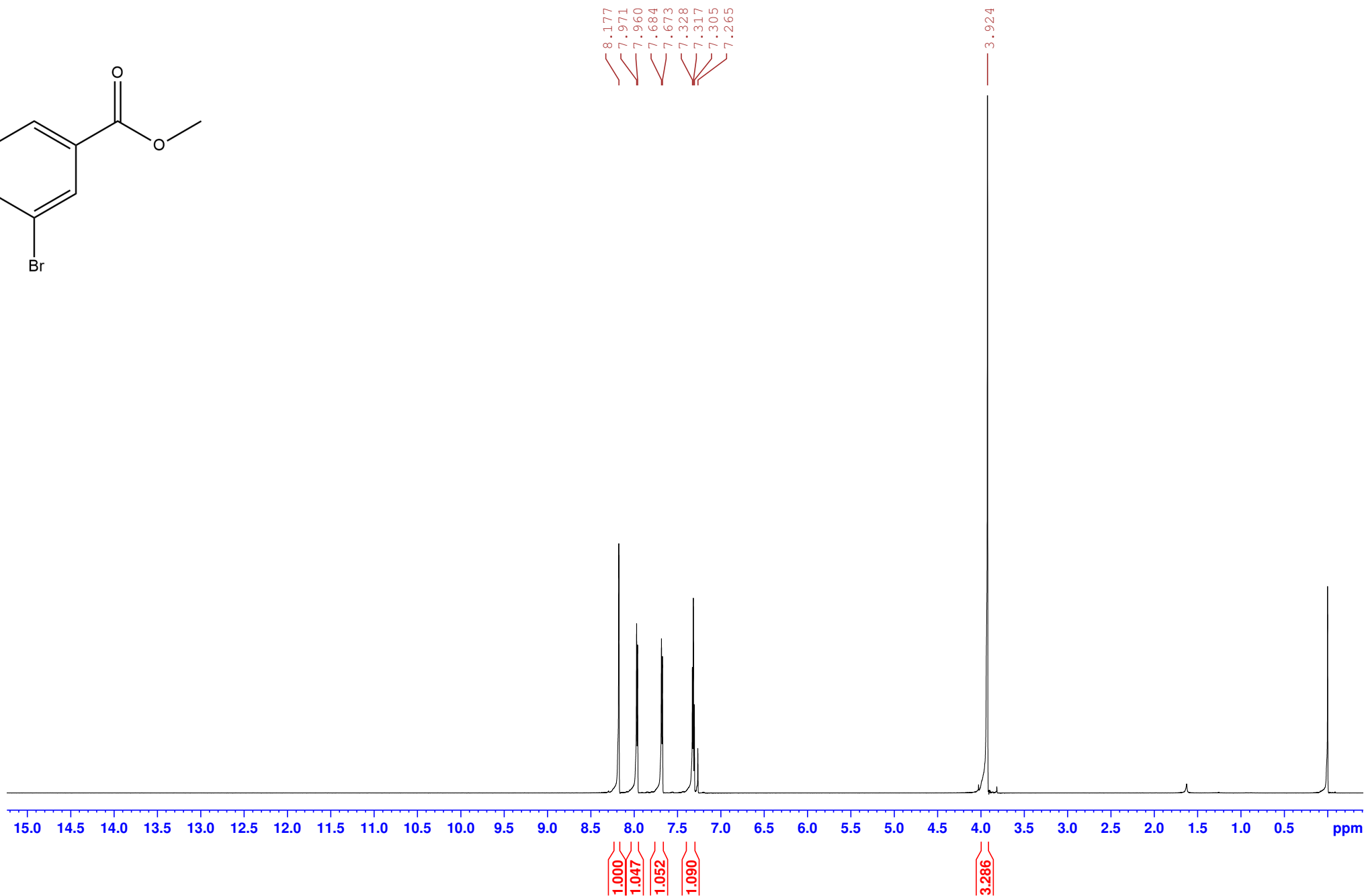
14.11



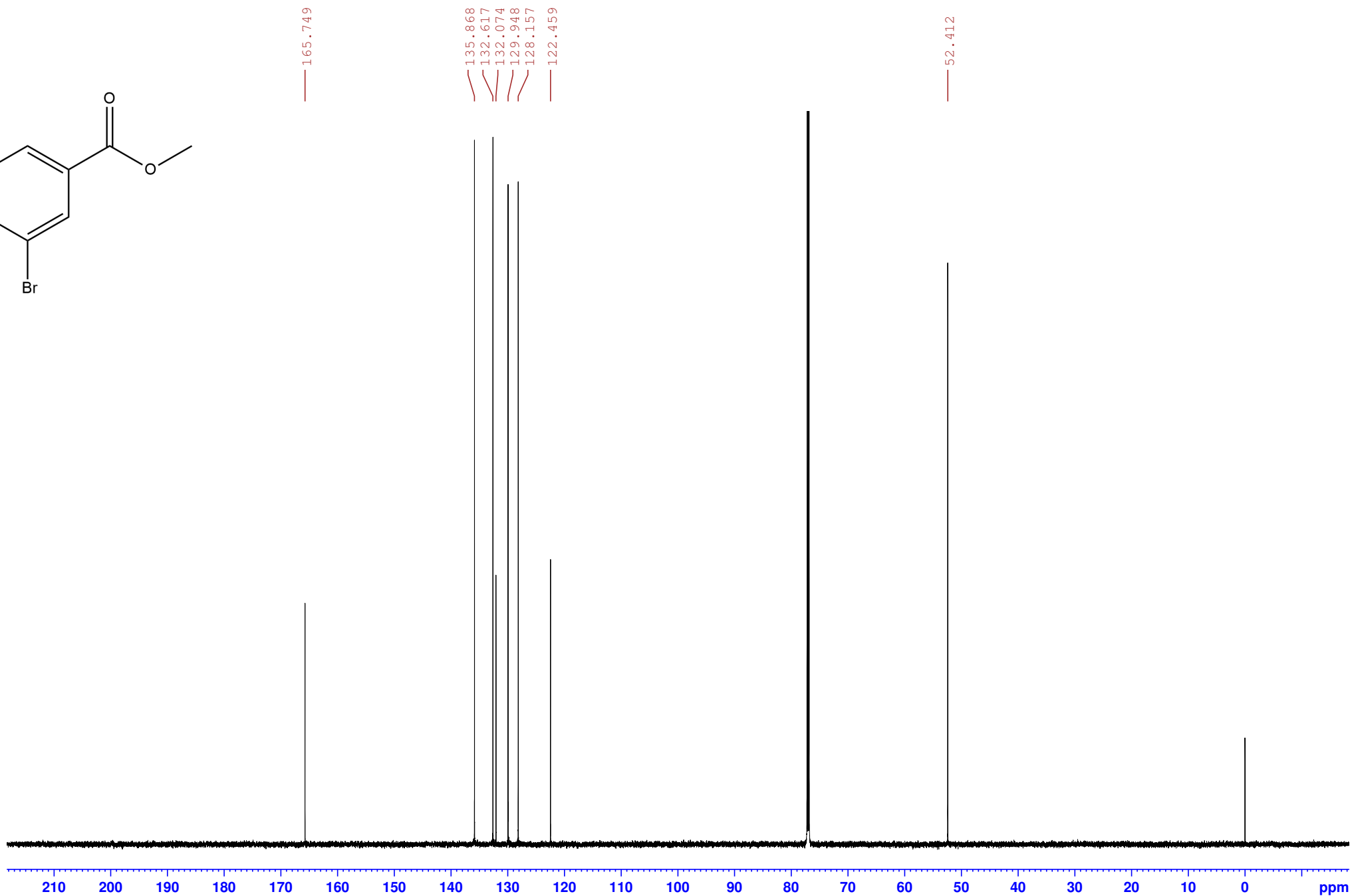
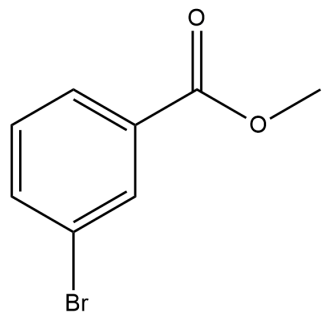
Lisa 19: metüül 3-bromobensoaat ^1H TMR (700 MHz, CDCl_3)



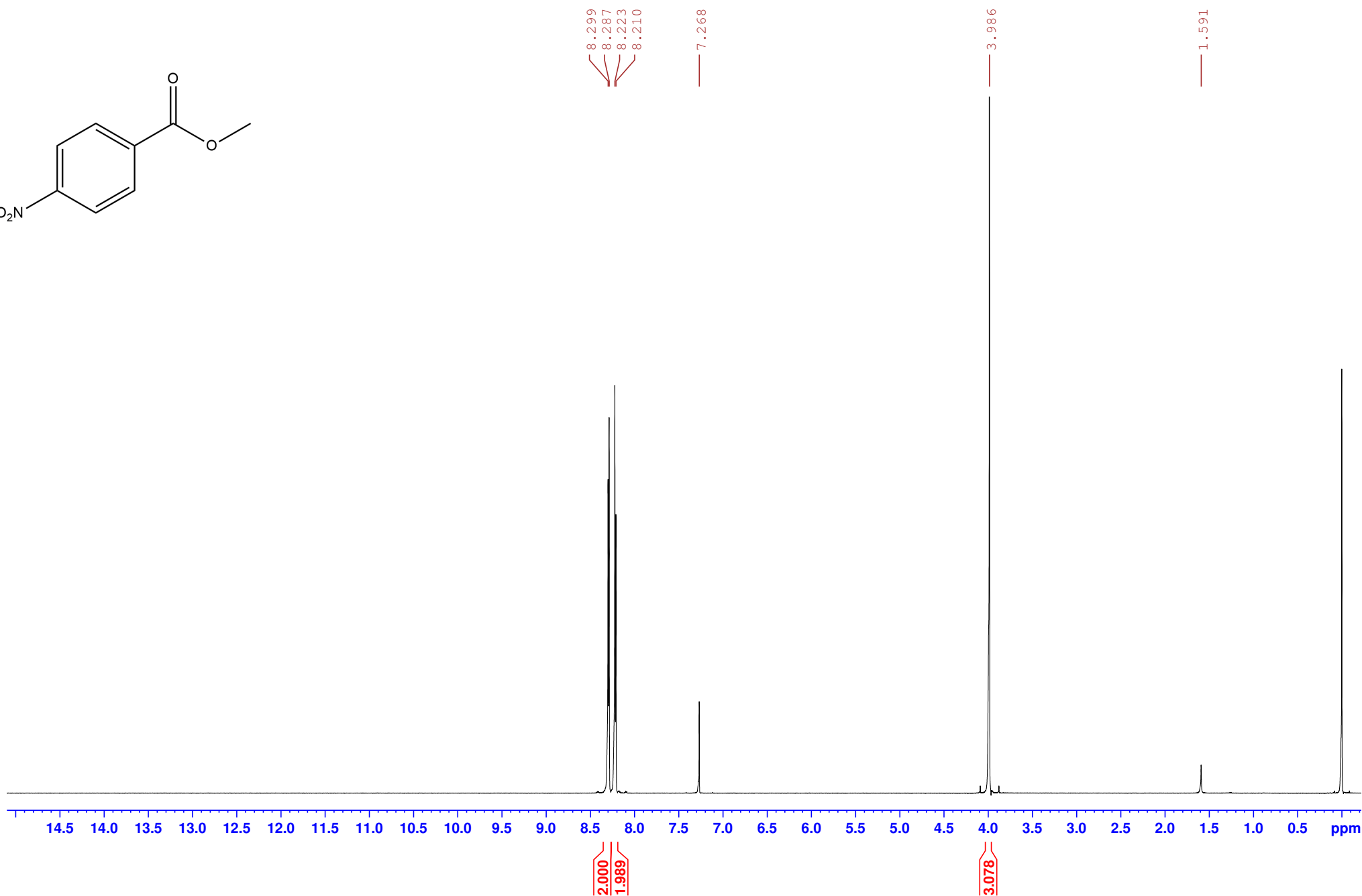
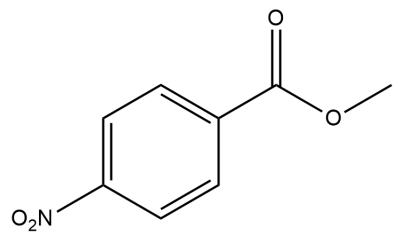
8.177
7.971
7.960
7.684
7.673
7.328
7.317
7.305
7.265



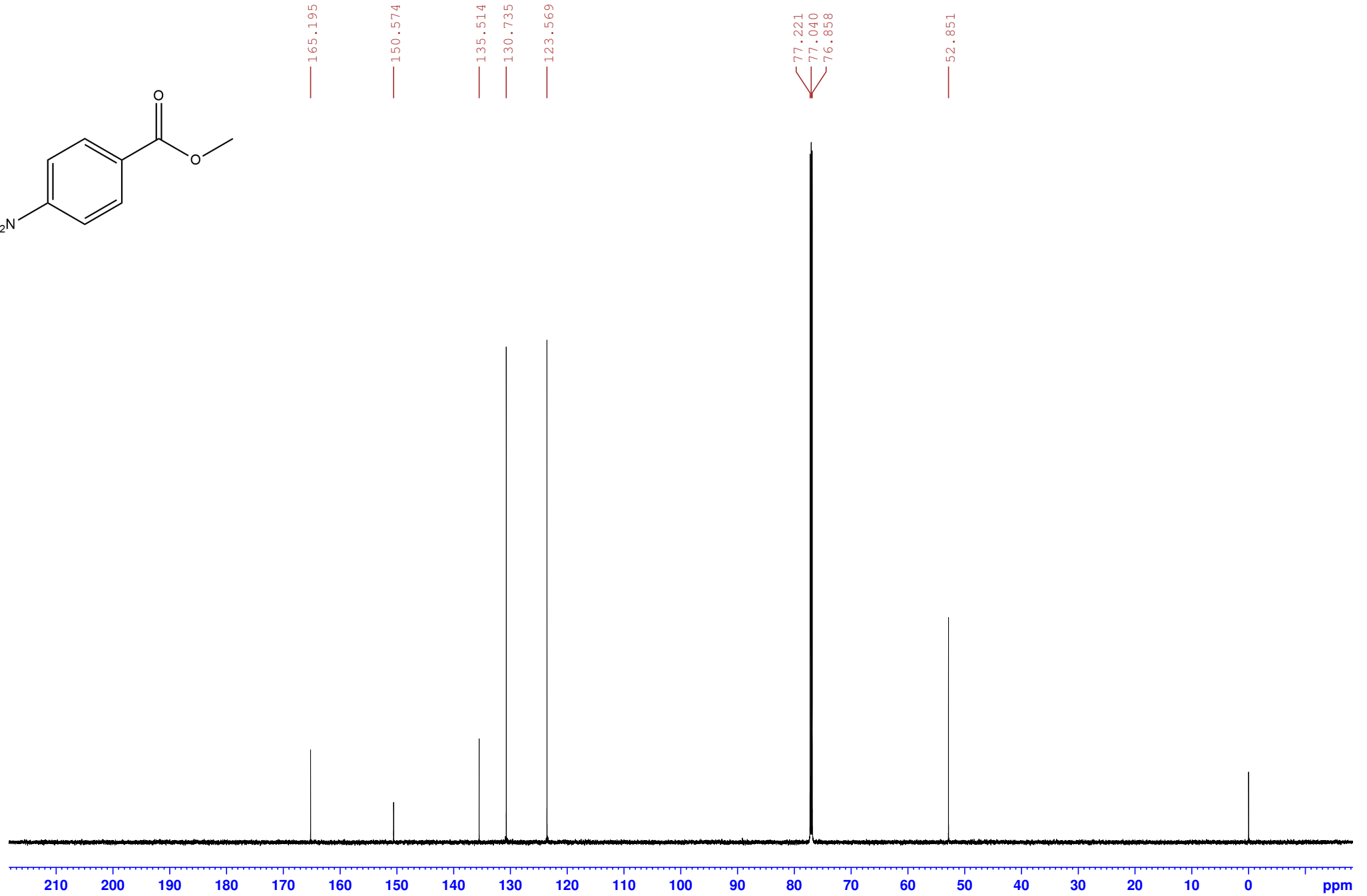
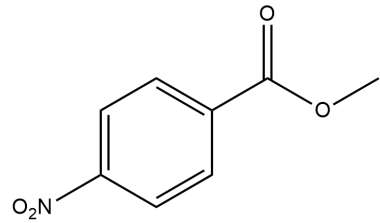
Lisa 19: metüül 3-bromobensoaat ^{13}C TMR (176 MHz, CDCl_3)



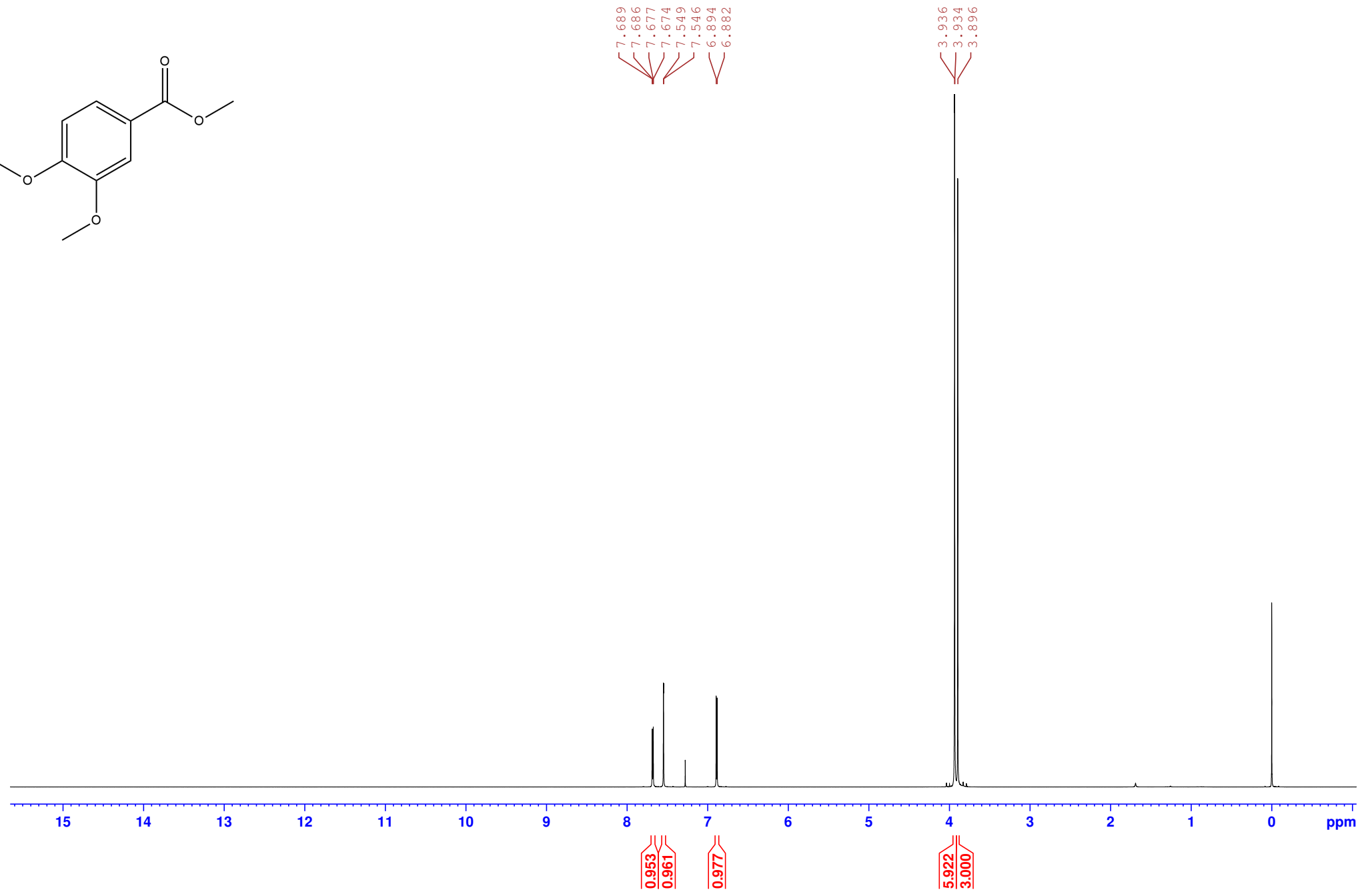
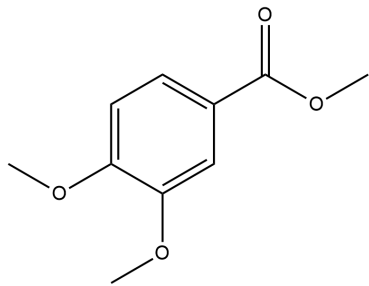
Lisa 20: metüül 4-nitrobensoat ^1H TMR (700 MHz, CDCl_3)



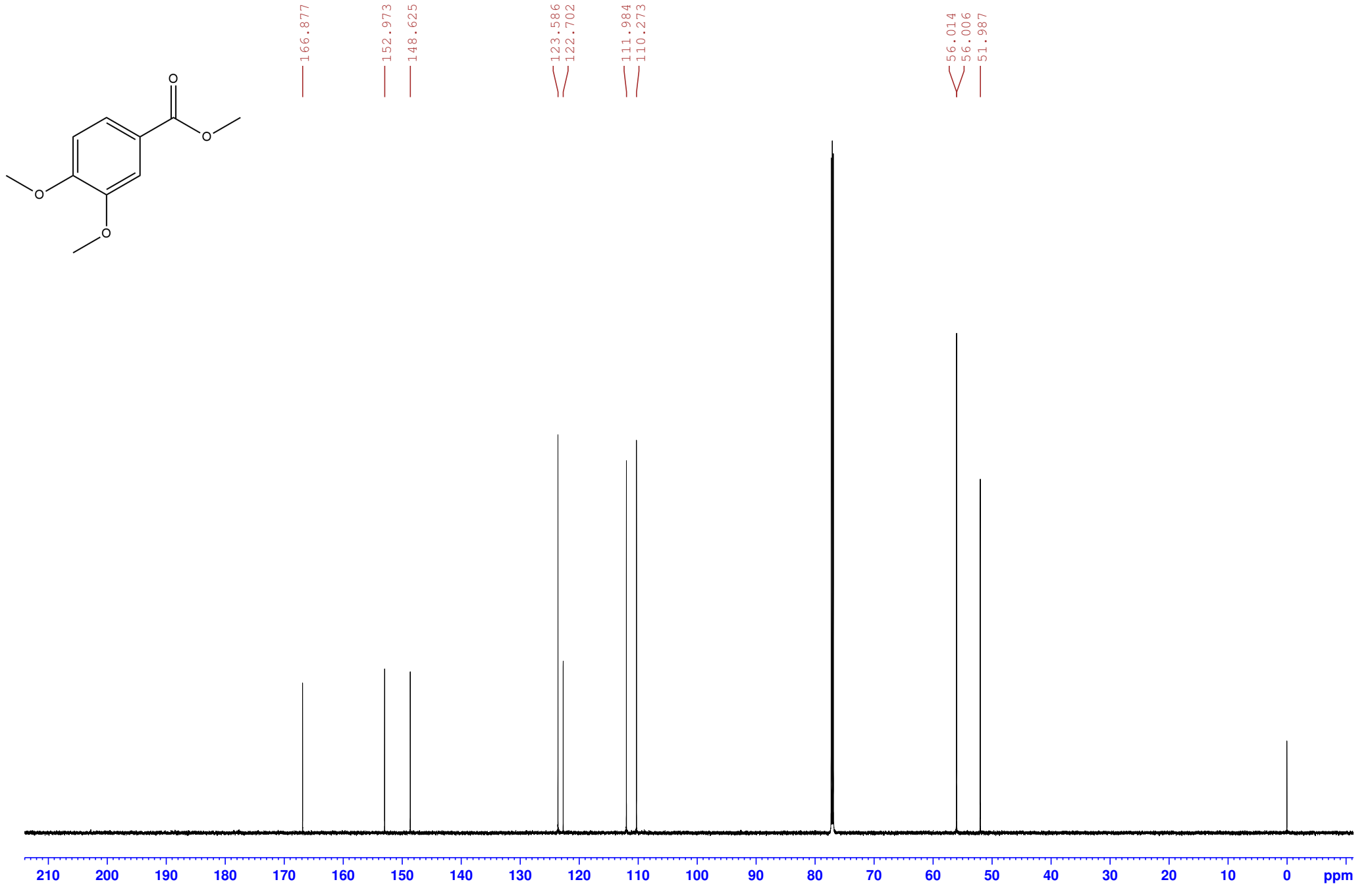
Lisa 20: metüül 4-nitrobensoaat ^{13}C TMR (176 MHz, CDCl_3)



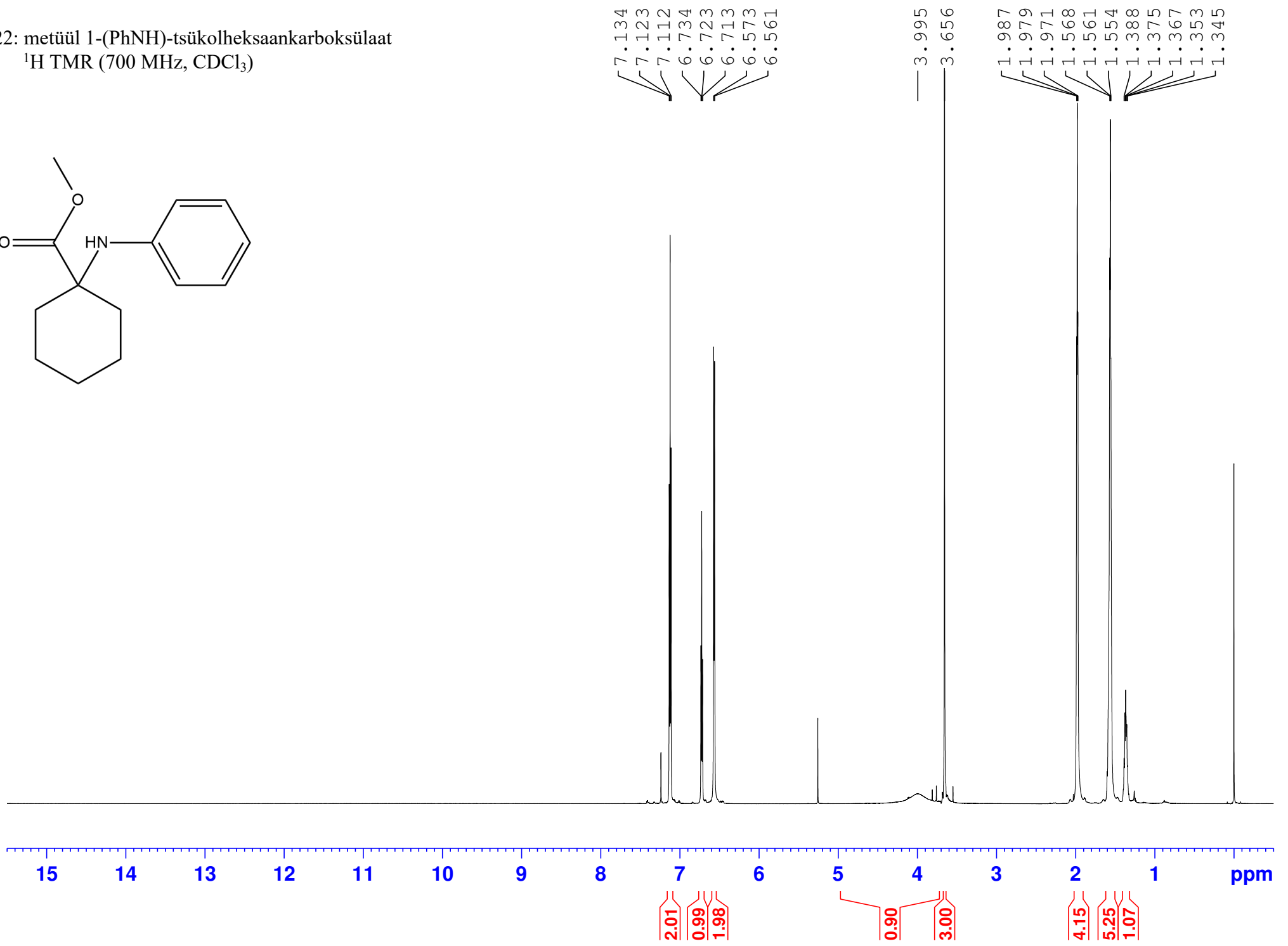
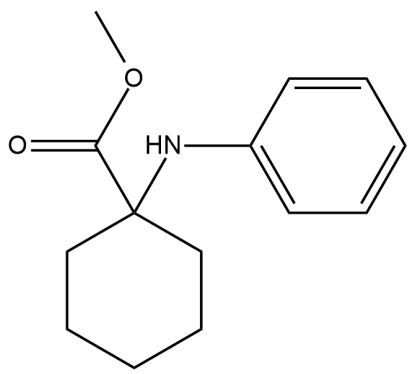
Lisa 21: metüül 3,4-dimetoksübensoaat ^1H TMR (700 MHz, CDCl_3)



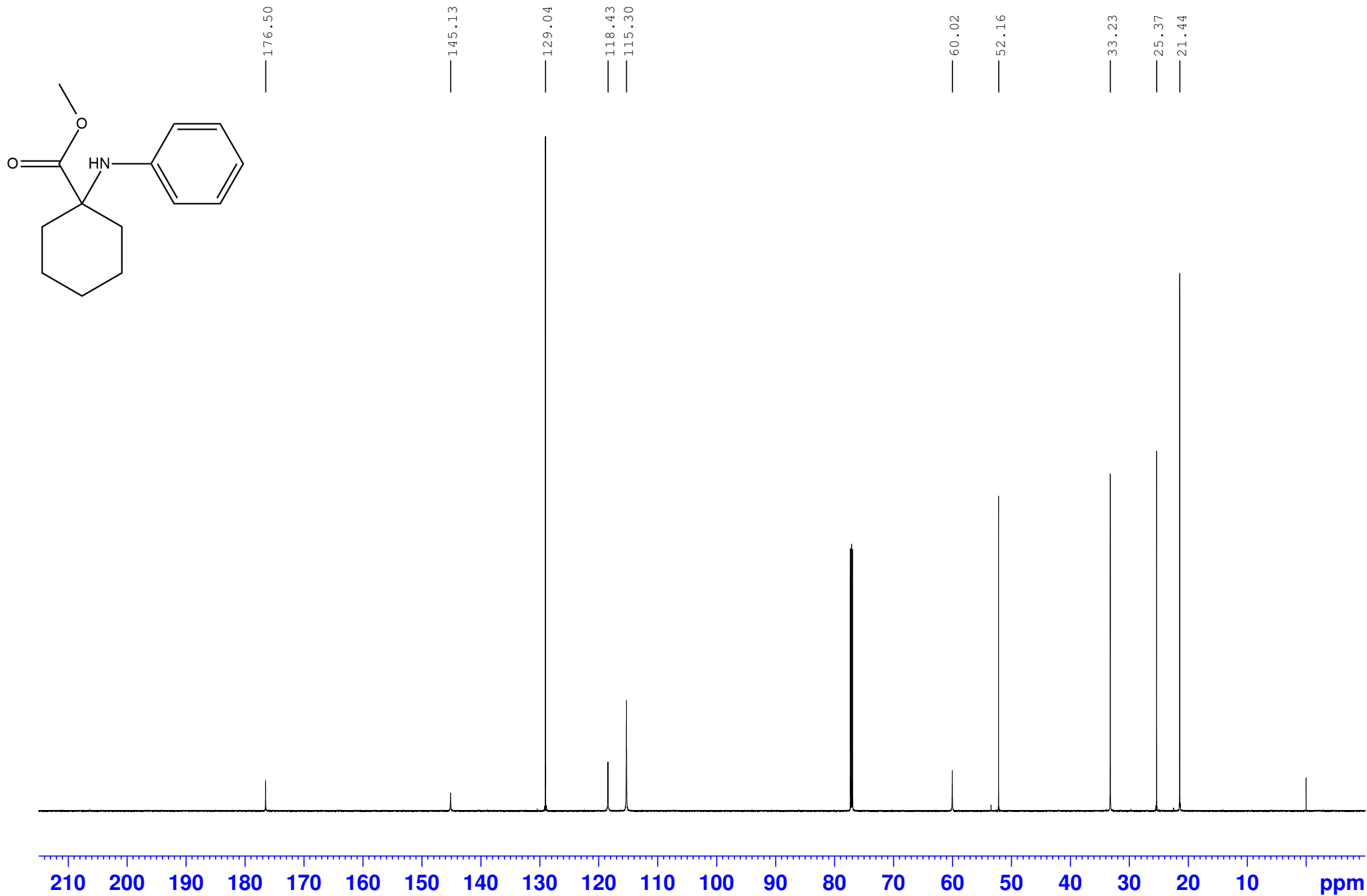
Lisa 21: metüül 3,4-dimetoksubensoaat ^{13}C TMR (175 MHz, CDCl_3)



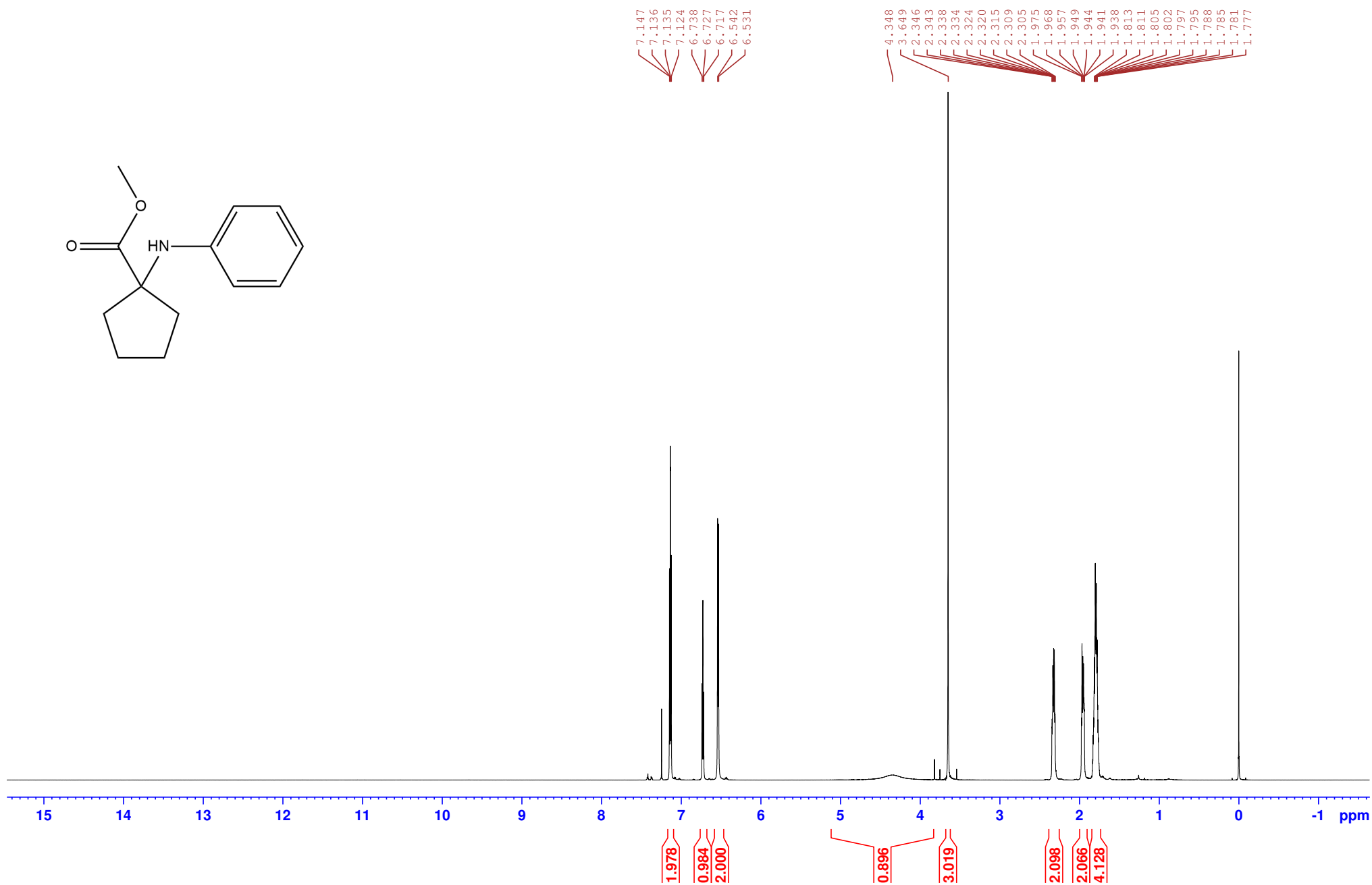
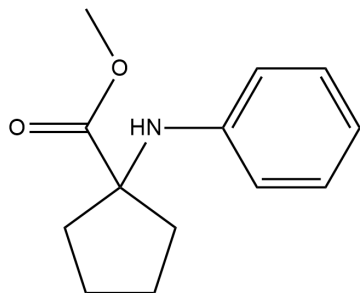
Lisa 22: metüül 1-(PhNH)-tsükolheksaankarboksülaat
¹H TMR (700 MHz, CDCl₃)



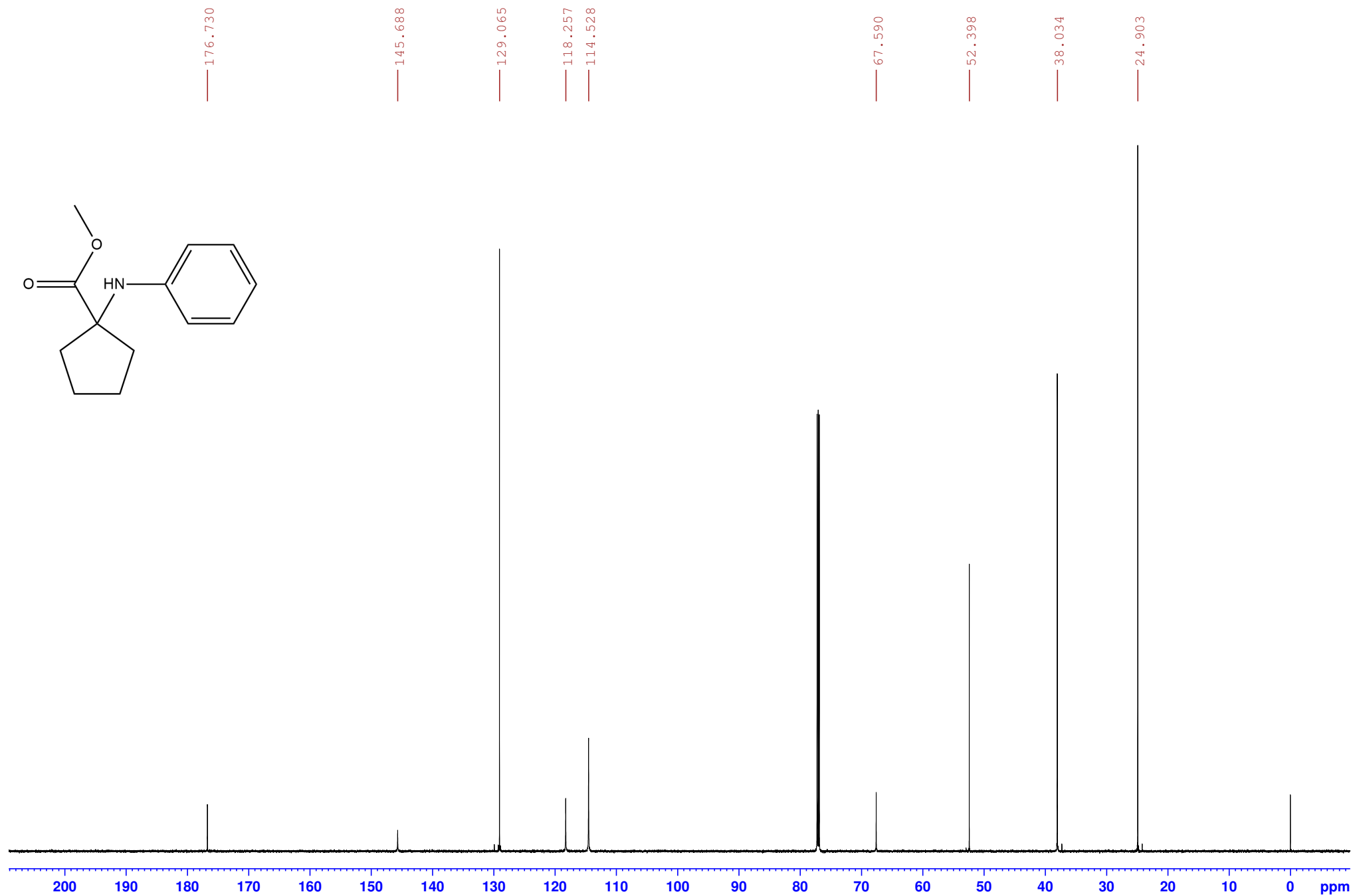
Lisa 22: metüül 1-(PhNH)-tsükolheksaankarboksülaat ¹³C TMR (176 MHz, CDCl₃)



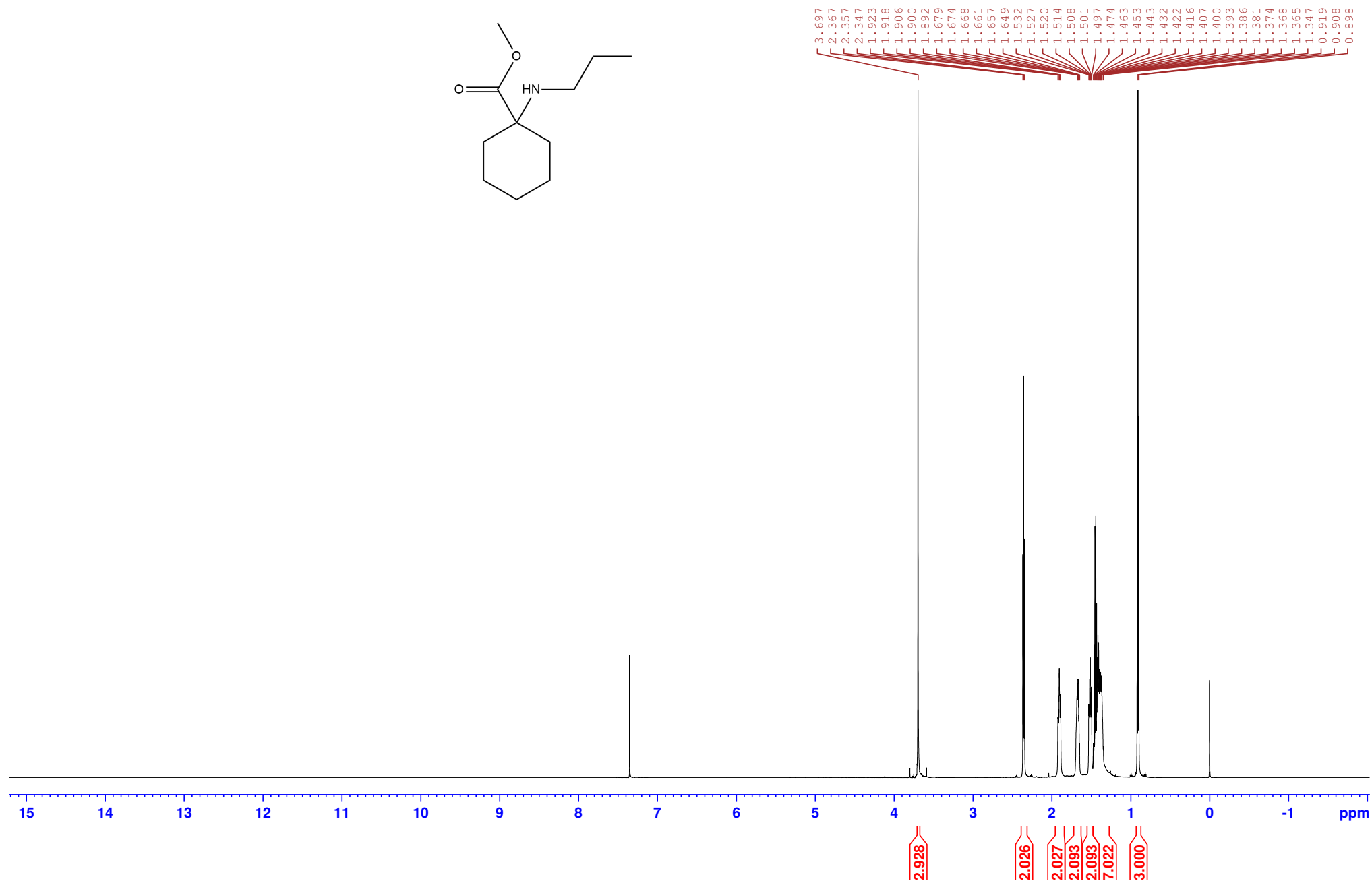
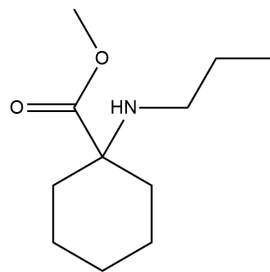
Lisa 23: metüül 1-(PhNH)-tsükolpentaankarboksülaat ¹H TMR (700 MHz, CDCl₃)



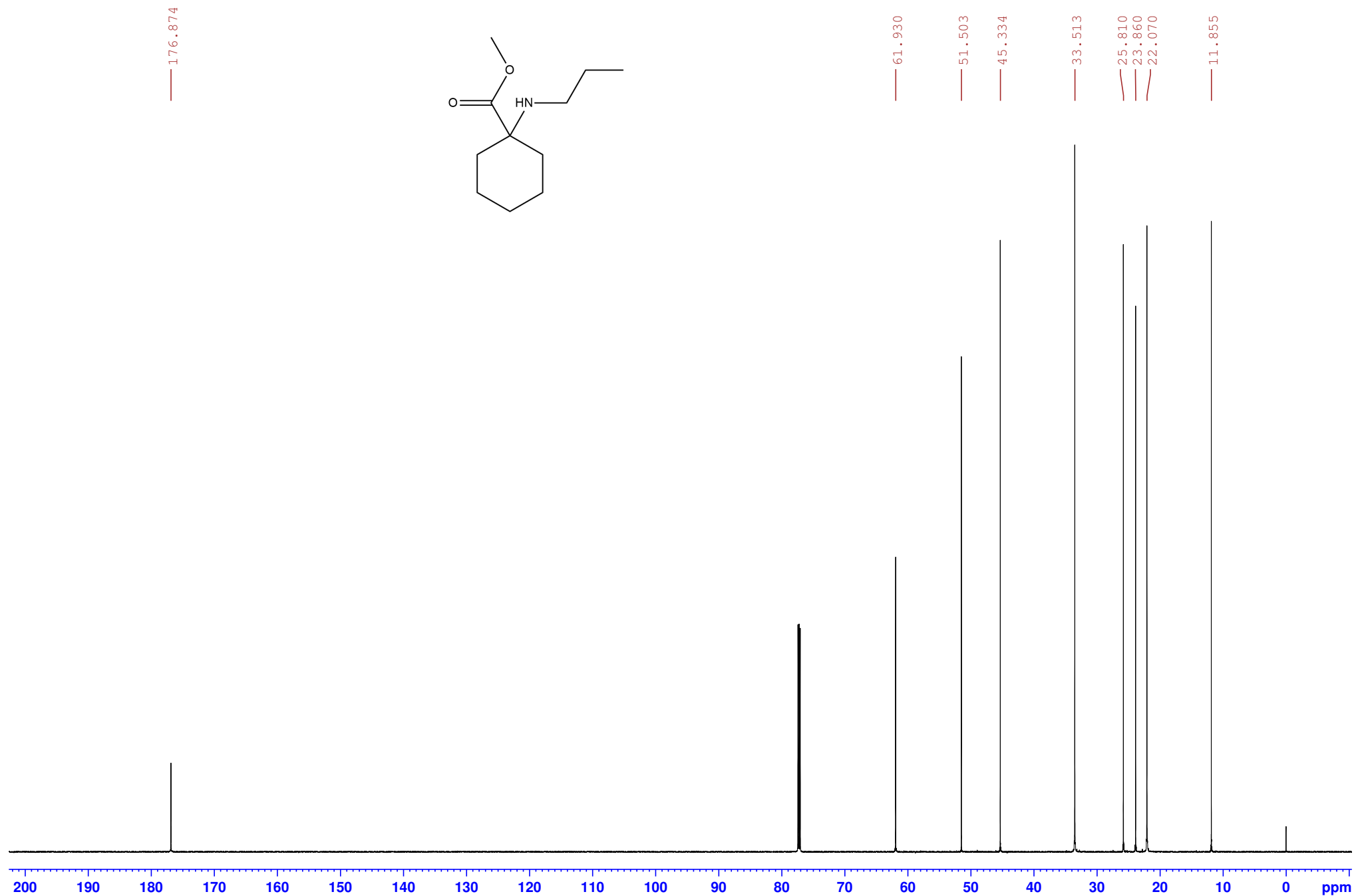
Lisa 23: metüül 1-(PhNH)-tsükolpentaankarboksülaat ^{13}C TMR (176 MHz, CDCl_3)



Lisa 24: metüül 1-(PrNH)-tsükolheksaankarboksülaad ^1H TMR (700 MHz, CDCl_3)

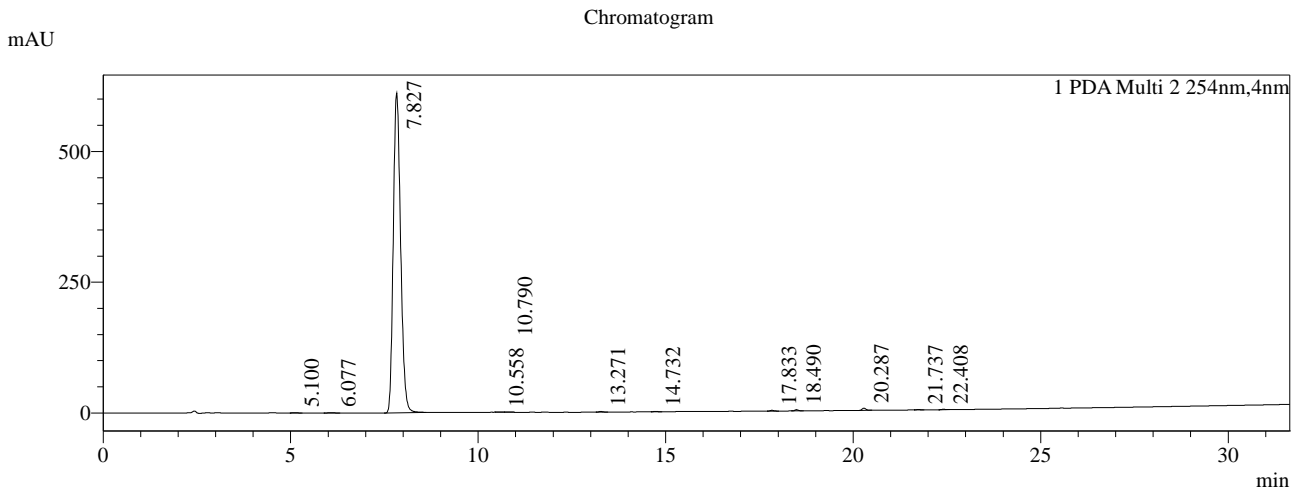
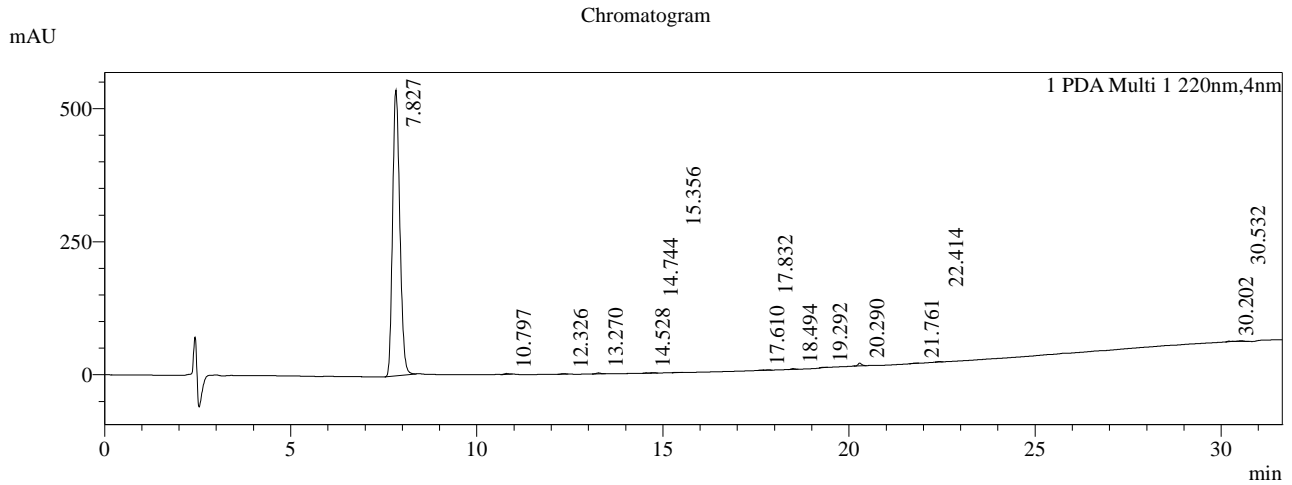


Lisa 24: metüül 1-(PrNH)-tsükolheksaankarboksülaad ^{13}C TMR (176 MHz, CDCl_3)



Sample Name : Varvara_64-1
 Sample ID : 64-1
 Data Filename : Varvara_64-1.lcd
 Method Filename : Anton-30ACN.lcm
 Batch Filename :
 Vial # : -1
 Injection Volume : 5 uL
 Date Acquired : 4/23/2020 10:24:11 AM
 Date Processed : 5/15/2020 10:42:58 AM

Sample Type : Unknown
 Acquired by : System Administrator
 Processed by : System Administrator



Peak Table

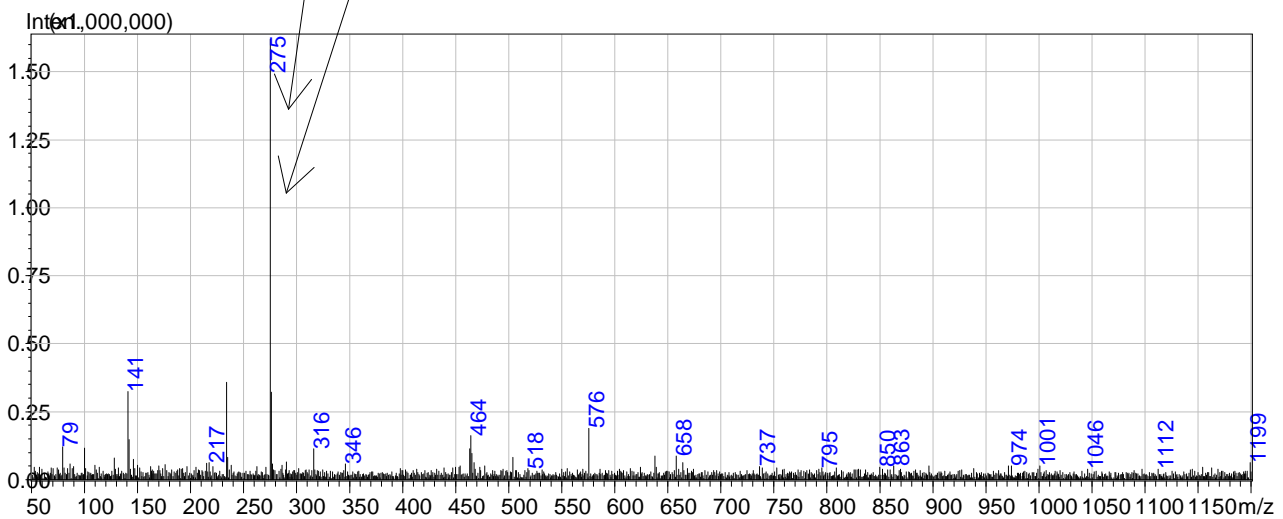
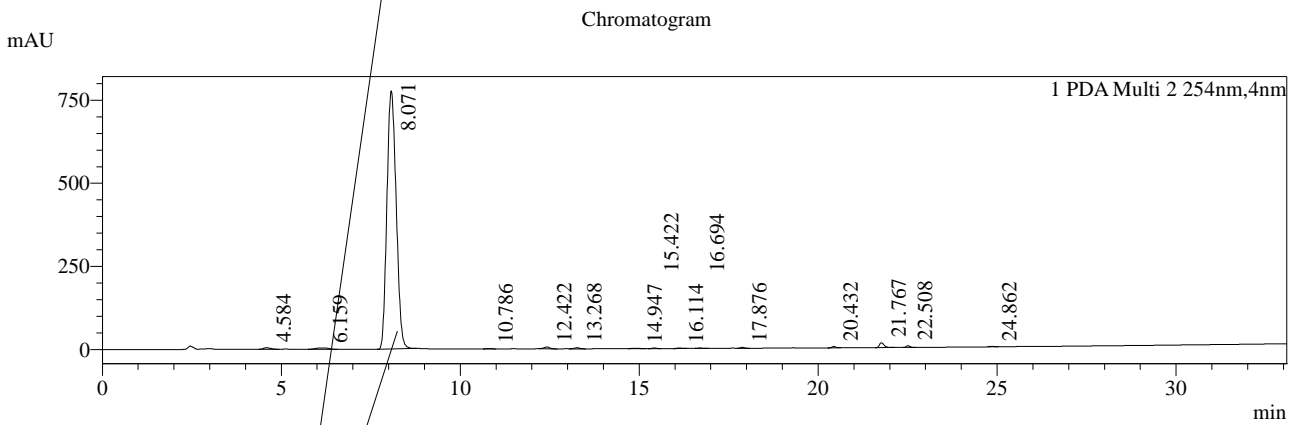
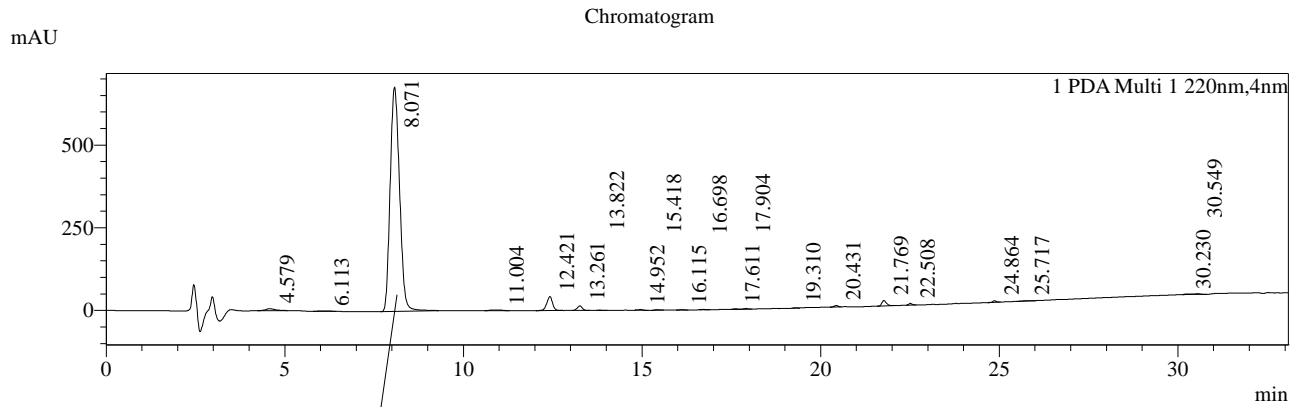
| Peak# | Ret. Time | Area | Area% |
|-------|-----------|---------|---------|
| 1 | 7.827 | 7266537 | 98.174 |
| 2 | 10.797 | 12621 | 0.171 |
| 3 | 12.326 | 7719 | 0.104 |
| 4 | 13.270 | 15733 | 0.213 |
| 5 | 14.528 | 2726 | 0.037 |
| 6 | 14.744 | 3308 | 0.045 |
| 7 | 15.356 | 4831 | 0.065 |
| 8 | 17.610 | 1969 | 0.027 |
| 9 | 17.832 | 3965 | 0.054 |
| 10 | 18.494 | 9894 | 0.134 |
| 11 | 19.292 | 6394 | 0.086 |
| 12 | 20.290 | 35236 | 0.476 |
| 13 | 21.761 | 4244 | 0.057 |
| 14 | 22.414 | 5297 | 0.072 |
| 15 | 30.202 | 5442 | 0.074 |
| 16 | 30.532 | 15774 | 0.213 |
| Total | | 7401691 | 100.000 |

Peak Table

| Peak# | Ret. Time | Area | Area% |
|-------|-----------|---------|---------|
| 1 | 5.100 | 6051 | 0.072 |
| 2 | 6.077 | 6201 | 0.074 |
| 3 | 7.827 | 8319644 | 98.826 |
| 4 | 10.558 | 2726 | 0.032 |
| 5 | 10.790 | 3940 | 0.047 |
| 6 | 13.271 | 9702 | 0.115 |
| 7 | 14.732 | 5858 | 0.070 |
| 8 | 17.833 | 10055 | 0.119 |
| 9 | 18.490 | 15467 | 0.184 |
| 10 | 20.287 | 29176 | 0.347 |
| 11 | 21.737 | 3834 | 0.046 |
| 12 | 22.408 | 5840 | 0.069 |
| Total | | 8418492 | 100.000 |

Sample Name : Varvara_64-2
 Sample ID : 64-2
 Data Filename : Varvara_64-2.lcd
 Method Filename : Anton-30ACN.lcm
 Batch Filename :
 Vial # : -1
 Injection Volume : 5 µL
 Date Acquired : 4/23/2020 11:06:44 AM
 Date Processed : 5/15/2020 11:36:18 AM

Sample Type : Unknown
 Acquired by : System Administrator
 Processed by : System Administrator



Peak Table

| Peak# | Ret. Time | Area | Area% |
|-------|-----------|----------|--------|
| 1 | 4.579 | 113490 | 0.835 |
| 2 | 6.113 | 30428 | 0.224 |
| 3 | 8.071 | 12394927 | 91.224 |
| 4 | 11.004 | 56319 | 0.414 |

Peak Table

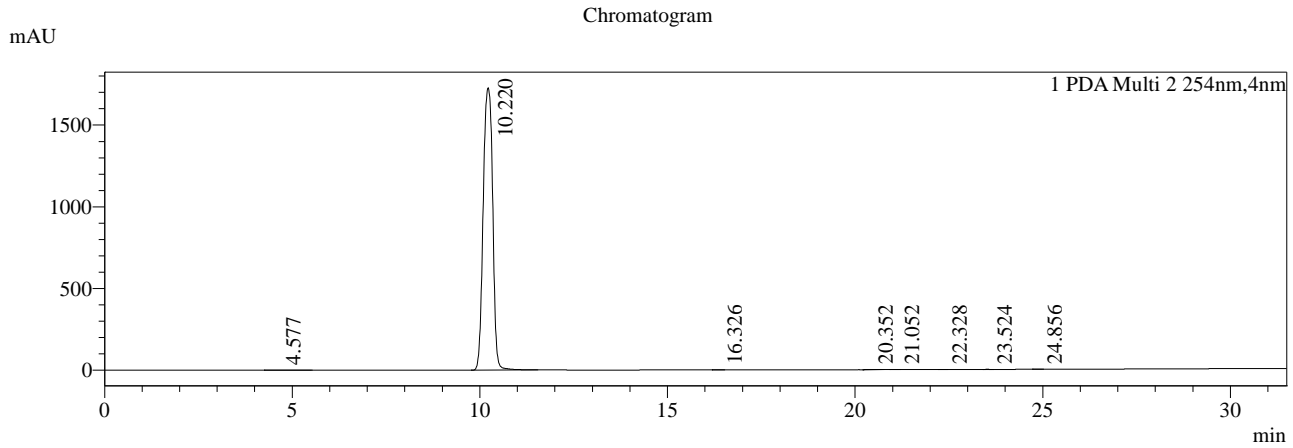
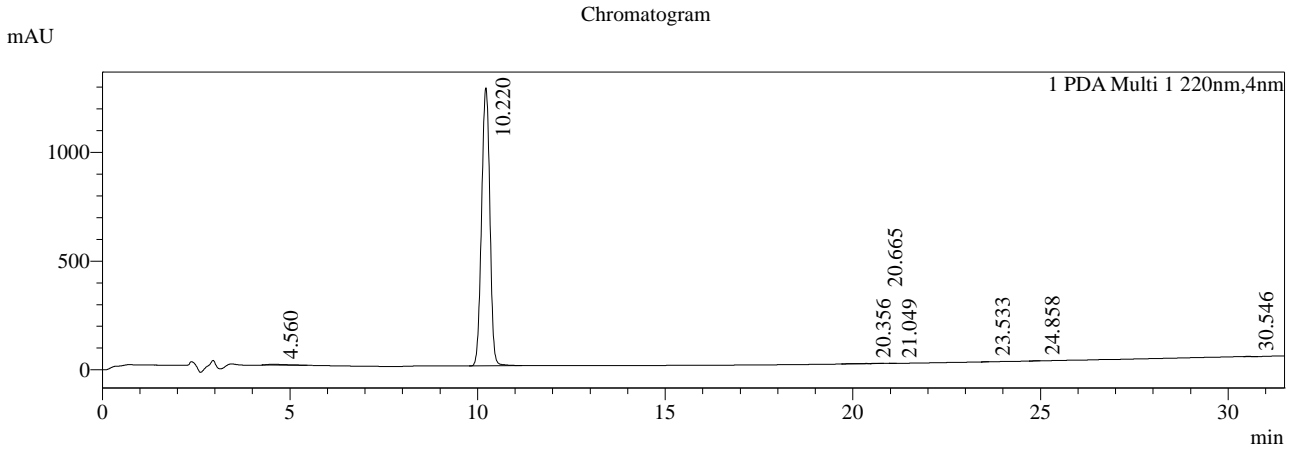
| Peak# | Ret. Time | Area | Area% |
|-------|-----------|----------|--------|
| 1 | 4.584 | 57265 | 0.393 |
| 2 | 6.159 | 107350 | 0.737 |
| 3 | 8.071 | 14011410 | 96.192 |
| 4 | 10.786 | 10165 | 0.070 |

| Peak# | Ret. Time | Area | Area% |
|-------|-----------|----------|---------|
| 5 | 12.421 | 481324 | 3.542 |
| 6 | 13.261 | 134154 | 0.987 |
| 7 | 13.822 | 5913 | 0.044 |
| 8 | 14.952 | 15825 | 0.116 |
| 9 | 15.418 | 14411 | 0.106 |
| 10 | 16.115 | 9486 | 0.070 |
| 11 | 16.698 | 7861 | 0.058 |
| 12 | 17.611 | 15369 | 0.113 |
| 13 | 17.904 | 16515 | 0.122 |
| 14 | 19.310 | 5500 | 0.040 |
| 15 | 20.431 | 33589 | 0.247 |
| 16 | 21.769 | 148924 | 1.096 |
| 17 | 22.508 | 34732 | 0.256 |
| 18 | 24.864 | 32127 | 0.236 |
| 19 | 25.717 | 12605 | 0.093 |
| 20 | 30.230 | 7866 | 0.058 |
| 21 | 30.549 | 16047 | 0.118 |
| Total | | 13587415 | 100.000 |

| Peak# | Ret. Time | Area | Area% |
|-------|-----------|----------|---------|
| 5 | 12.422 | 57886 | 0.397 |
| 6 | 13.268 | 32912 | 0.226 |
| 7 | 14.947 | 19557 | 0.134 |
| 8 | 15.422 | 15636 | 0.107 |
| 9 | 16.114 | 14790 | 0.102 |
| 10 | 16.694 | 11807 | 0.081 |
| 11 | 17.876 | 21135 | 0.145 |
| 12 | 20.432 | 28492 | 0.196 |
| 13 | 21.767 | 132878 | 0.912 |
| 14 | 22.508 | 35111 | 0.241 |
| 15 | 24.862 | 9682 | 0.066 |
| Total | | 14566076 | 100.000 |

Sample Name : Varvara_69-12
 Sample ID : 69-12
 Data Filename : Varvara_69-12.lcd
 Method Filename : Anton-30ACN.lcm
 Batch Filename :
 Vial # : -1
 Injection Volume : 5 uL
 Date Acquired : 4/23/2020 3:28:29 PM
 Date Processed : 5/15/2020 12:13:09 PM

Sample Type : Unknown
 Acquired by : System Administrator
 Processed by : System Administrator



Peak Table

PDA Ch1 220nm

| Peak# | Ret. Time | Area | Area% |
|-------|-----------|----------|---------|
| 1 | 4.560 | 135612 | 0.685 |
| 2 | 10.220 | 19613706 | 99.035 |
| 3 | 20.356 | 23732 | 0.120 |
| 4 | 20.665 | 7078 | 0.036 |
| 5 | 21.049 | 2890 | 0.015 |
| 6 | 23.533 | 3631 | 0.018 |
| 7 | 24.858 | 8393 | 0.042 |
| 8 | 30.546 | 9812 | 0.050 |
| Total | | 19804854 | 100.000 |

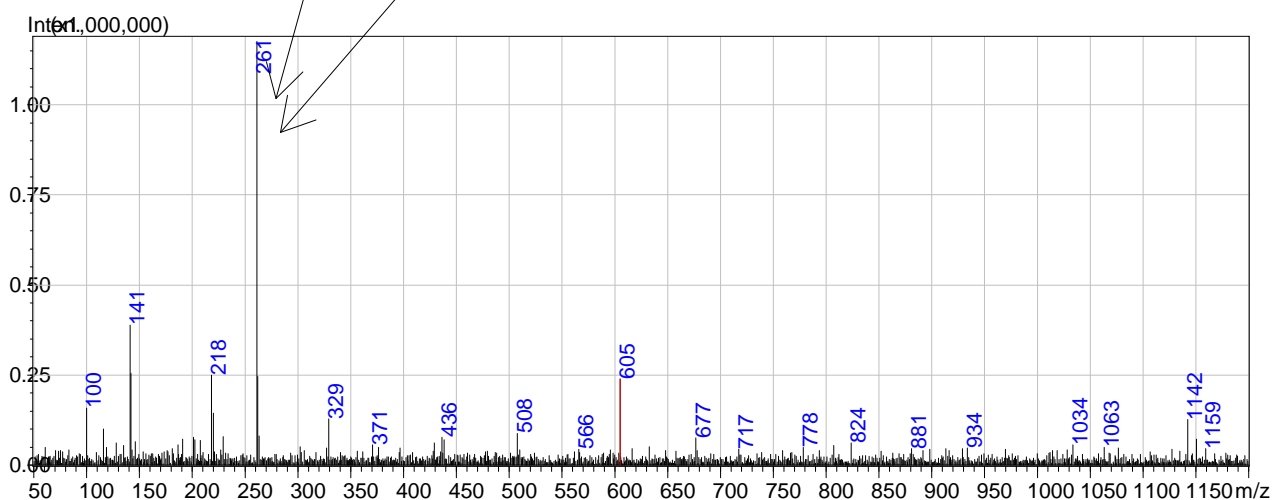
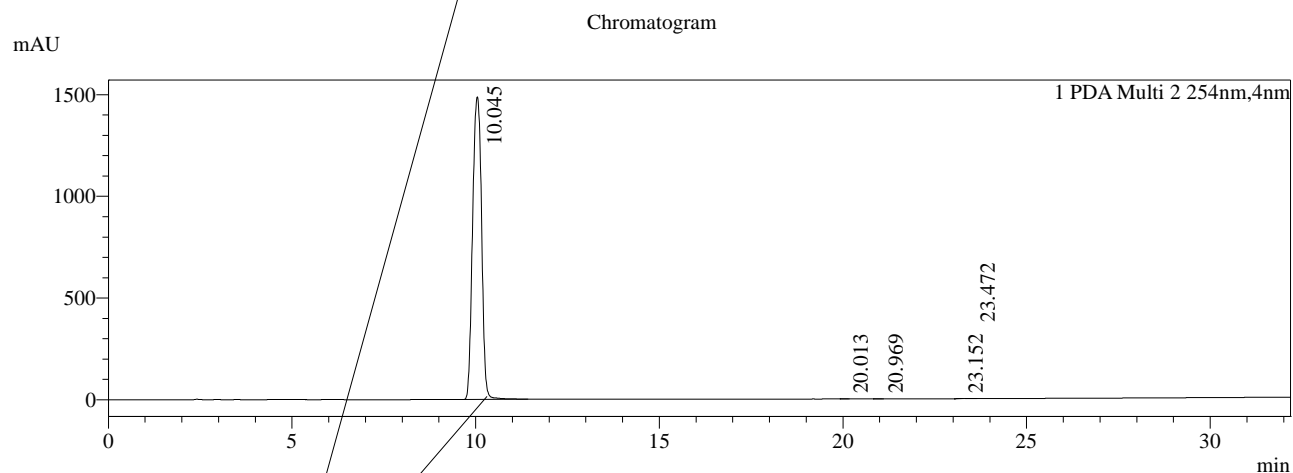
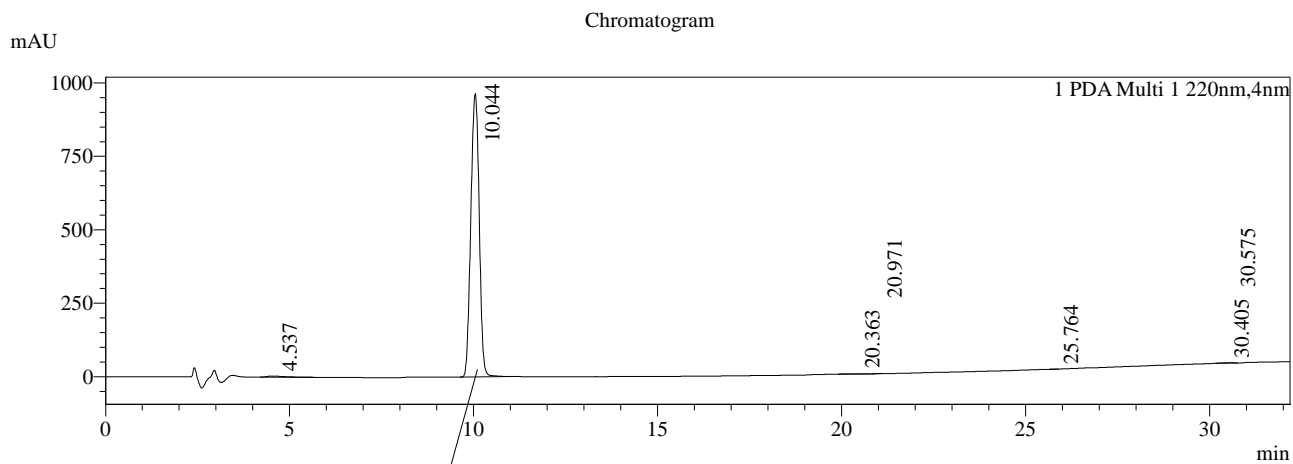
Peak Table

PDA Ch2 254nm

| Peak# | Ret. Time | Area | Area% |
|-------|-----------|----------|---------|
| 1 | 4.577 | 17200 | 0.057 |
| 2 | 10.220 | 30331381 | 99.861 |
| 3 | 16.326 | 2719 | 0.009 |
| 4 | 20.352 | 6151 | 0.020 |
| 5 | 21.052 | 5087 | 0.017 |
| 6 | 22.328 | 3136 | 0.010 |
| 7 | 23.524 | 5109 | 0.017 |
| 8 | 24.856 | 2911 | 0.010 |
| Total | | 30373694 | 100.000 |

Sample Name : Varvara_69-22
 Sample ID : 69-22
 Data Filename : Varvara_69-22.lcd
 Method Filename : Anton-30ACN.lcm
 Batch Filename :
 Vial # : -1
 Injection Volume : 5 uL
 Date Acquired : 4/23/2020 2:53:10 PM
 Date Processed : 5/15/2020 12:38:27 PM

Sample Type : Unknown
 Acquired by : System Administrator
 Processed by : System Administrator



Peak Table

PDA Ch1 220nm

| Peak# | Ret. Time | Area | Area% |
|-------|-----------|----------|--------|
| 1 | 4.537 | 143788 | 0.928 |
| 2 | 10.044 | 15296400 | 98.729 |

Peak Table

PDA Ch2 254nm

| Peak# | Ret. Time | Area | Area% |
|-------|-----------|----------|--------|
| 1 | 10.045 | 25357464 | 99.945 |
| 2 | 20.013 | 4068 | 0.016 |

| Peak# | Ret. Time | Area | Area% |
|-------|-----------|----------|---------|
| 3 | 20.363 | 27185 | 0.175 |
| 4 | 20.971 | 3555 | 0.023 |
| 5 | 25.764 | 5603 | 0.036 |
| 6 | 30.405 | 3129 | 0.020 |
| 7 | 30.575 | 13691 | 0.088 |
| Total | | 15493350 | 100.000 |

| Peak# | Ret. Time | Area | Area% |
|-------|-----------|----------|---------|
| 3 | 20.969 | 4377 | 0.017 |
| 4 | 23.152 | 2658 | 0.010 |
| 5 | 23.472 | 2914 | 0.011 |
| Total | | 25371481 | 100.000 |

Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, Varvara Smorodina,

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) minu loodud teose „Primaarsete amiidide metanolüüs $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}/\text{CH}_3\text{OH}$ süsteemis: meetodi rakendatavuse uurimine“,

mille juhendaja on Anton Mastitski (PhD),

reprodutseerimiseks eesmärgiga seda säilitada, sealhulgas lisada digitaalarhiivi DSpace kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.

2. Annan Tartu Ülikoolile loa teha punktis 1 nimetatud teos üldsusele kättesaadavaks Tartu Ülikooli veebikeskkonna, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace kaudu Creative Commons'i litsentsiga CC BY NC ND 3.0, mis lubab autorile viidates teost reprodutseerida, levitada ja üldsusele suunata ning keelab luua tuletatud teost ja kasutada teost ärieesmärgil, alates **05.06.2022** kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.
3. Olen teadlik, et punktides 1 ja 2 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.
4. Kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei riku ma teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse õigusaktidest tulenevaid õigusi.

Varvara Smorodina
27.05.2020