

Tartu Ülikool
Loodus- ja täppiseaduste valdkond
Keemia instituut

Rait Palla

Asendatud asabitsüklo[3.2.1]oktaani derivaatide süntees

Bakalaureusetöö (12EAP)

Juhendaja: Siim Kukk, MSc

Tartu 2017

Asendatud asabitsüklo[3.2.1]oktaani derivaatide süntees

Töö käigus sünteesiti Mannichi tüüpi reaktsiooniga *N*- ja ester asendatud asabitsüklo[3.2.1]oktaani derivaate. Reaktsioonis pannakse kokku bitsükkel mittetsükliilistest ühenditest ühe etapiga. Erinevate derivaatide saamiseks varieeriti lähteaineid: amiini või alkoholi. Eesmärgiks oli uurida reaktsiooni tundlikust lähteainete suhtes. Tulemustest leiti, et antud meetod sobib eelkõige lühemate alifaatsete süsivesinikahelatega amiinidele ja alkoholidele. Hüdrofoobsemate, ka aromaatsete, ainete korral jäid saagised madalateks.

Märksõnad: asabitsüklo[3.2.1]oktaan, tropaani derivaadid, Mannichi kondensatsioon, heterobitsükkel

P390 – Orgaaniline keemia

Synthesis of substituted azabicyclo[3.2.1]octane derivatives

In this work Mannich-type condensation was used to synthesize *N*- and ester-substituted azabicyclo[3.2.1]octane derivatives using different aliphatic and aromatic amines as well as alcohols. The aim was to find the sensitivity of this method to starting materials. This method works best with shorter aliphatic and hydrophilic amines and alcohols. When reagents became more hydrophobic the yield of the reaction dropped respectively

Keywords: azabicyclo[3.2.1]octane, tropane derivatives, Mannich condensation, heterobicycles

P390 – Organic chemistry

Sisukord

LÜHENDID	5
SISSEJUHATUS.....	6
1 Kirjanduse ülevaade.....	7
1.1 Lihtsamad reaktsioonid tsüklite moodustamiseks.....	7
1.1.1 Kondensatsioonireaktsioonid.....	7
1.1.2 Diels-Alderi reaktsioon	7
1.1.3 Paal-Knorr süntees	8
1.2 N-bitsüklid ja nende bioloogiline roll	9
1.2.1 Tropaani derivaatide nomenklatuur	9
1.3 Keto-enool tautomeeria	10
1.4 Tropaani derivaatide sünteesi meetodid.....	11
1.4.1 Looduses.....	11
1.5 Tropaani derivaatide saamine laboratoorselt.....	12
1.5.1 Loodusliku lähteaine kasutamine.....	12
1.5.2 Alternatiivsed meetodid.....	12
1.5.2.1 Tsükloheptatrieeni pallaadium-katalüsaatoriga hüdroamineerimine	12
1.5.2.2 Asabitsüklo[3.2.1]oktaani saamine primaarsest amiinist läbi Mannich-tüüpi kondensatsiooni	13
1.5.2.3 Mannichi kondensatsioon.....	14
1.5.2.4 Tropaani süntees D(-)-riboosist.....	15
2 Eksperimentaalne osa	17
2.1 1,3-atsetoondikarbosüülhappe anhüdriid.....	17
2.1.1 Esimene meetod	17
2.1.2 Teine meetod.....	18
2.1.3 Mannich tüüpi kondensatsiooni üldeskiri	18

2.1.4 N-asendatud-3-hüdroksu-8-asabitsüklo[3.2.1]okt-2-een-2-karboksülaadi derivaadid	19
2.2 Üldine eeskiri amiinist HCl soola valmistamine.....	24
2.3 Ammoniaagi lahus THF-is	24
3 Tulemused ja arutelu.....	25
3.1 Mannich tüüpi reaktsiooni optimeerimine.....	25
3.2 Keto-enool tautomeeria [3.2.1]asabitsüklooktaanide seas	27
KOKKUVÕTE.....	28
SUMMARY	29
KASUTATUD KIRJANDUS	30
LISAD	35

LÜHENDID

Ac₂O – etaanhappe anhüidriid

AcOH – etaanhape

ATR - attenuated total reflection – nõrgendatud täielik sisepeegeldus

Bz – bensoüül

CoA – koensüüm A

CDCl₃ – deuteeritud kloroform

DMAP – 4-dimetüülaminopüridiin

DMSO – dimetüülsulfoksiid

EA – etüülatsetaat

HCl – vesinikkloriidhape

HPLC – kõrgefektiivne vedelikkromatograafia

IP – infrapunaspektroskoopia

IUPAC – International Union of Pure and Applied Chemistry

Me – metüül

MS – massispektrometria

NADPH – nikotiinamiidadeniindinukleotiidfosfaat

PE – petrooleeter

Ph – fenüül

R_f – retentsiooni faktor

SAM – S-adenosüülmetioniin

TEA – trietüülamiin

TFA – trifluoroetaanhape

THF – tetrahüdrofuraan

TLC – õhukese kihi kromatograafia

TMR – tuumamagnetresonants

TMS – tetrametüülsilaan

UV-kiirgus – ultraviolettkiirgus

Vis – nähtav valgus

SISSEJUHATUS

Bitsüklilised ühendid on laialt levinud looduses, enamasti toodavad taimed bitsükleid sisaldavaid alkaloide, mida nad kasutavad sekundaarsete metaboliitidena [1,2]. Inimene on bitsüklilisi ühendeid kasutanud pikalt erinevates valdkondades. Näiteks ühte bitsüklilist ühendit, kamprit, on kasutatud suitsuvaba püssirohu valmistamisel [3]. Tänapäeval on bitsüklite kõige tähtsam valdkond ilmselt meditsiin, kus aina enam arendatakse ning võetakse kasutusse ühendeid, mis sisaldavad kahe või enama tsükli süsteeme. Näiteks on mõnedel 9-asabitsüklo[3.3.1]nonaani sisaldavatel ühenditel antipsühhootilised ja Parkinsoni vastased toimed [4]. Paljud bitsükleid sisaldavad ravimained on suurema bioaktiivsusega kui nende monotsüklilised analoogid, samuti on võimalik suurendada aine püsivust metabolismi suhtes asendades monotsükli bitsükliga [5]. Sõltuvalt võimalusest on rakendust leidnud ühendid, mis on looduslikku, sünteetilist või tehislikku päritolu.

Selle bakalaureusetöö käigus sünteesiti erinevaid *N*- ja ester asendatud asabitsüklo[3.2.1]oktaani derivaate. Bitsükkel pannakse kokku ühe etapiga mittetsüklilistest ühenditest, kasutades Mannichi kondensatsioonireaktsiooni. Töö eesmärgiks oli uurida selle reaktsiooni tundlikust lähteainete suhtes ning määrata, millises ulatuses reaktsioon kulgeb.

Käesoleva töö raames sünteesitud ained on lähteaineteks asabitsüklo[3.2.1]oktaani derivaatidel põhinevate ühendite sünteesil, millel on teadatud mõju monoamiinsetele transportvalkudele [6]. Uuritud sünteesimeetodit kasutades on võimalik konstrueerida uusi bitsükliliste ühendite seeriaid, uurida nende bioaktiivsust ning iseloomustada struktuuri mõju bioaktiivsusele.

1 Kirjanduse ülevaade

1.1 Lihtsamad reaktsioonid tsüklite moodustamiseks

1.1.1 Kondensatsioonireaktsioonid

Kondensatsioonireaktsioon on orgaanilises keemias üks peamine meetod C-C sideme saamiseks. Karbonüülses kondensatsioonis ühe karbonüülühendi enolaat või enoolvorm reageerib teise karbonüülühendi α -süsinikuga moodustades C-C sideme. Samaaegselt tekib kõrvalproduktina tavaliselt vesi või alkohol. See on kooskõlas kondensatsioonireaktsiooni definitsiooniga. Kondensatsioonireaktsioone on erinevaid, näiteks Claiseni, Mannichi või aldoolkondensatsioon [7].

Claiseni kondensatsioon on kasulik β -ketoestrite sünteesiks. Claiseni meetodi järgi reageerib estri enolaat teise estriga ja toimub atsüülasenduse reaktsioon, mille käigus saadakse β -ketoester ja alkohol. Reaktsiooni läbiviimiseks kasutatakse alkoholaate, mis initsieerivad reaktsiooni toimumist. Oluline on, et alkoholaadi alküülrühm oleks sama, mis estril, et vältida asendusreaktsiooni [7].

Molekulisest Claiseni kondensatsiooni nimetatakse Dieckmanni kondensatsiooniks. Antud juhul peab molekulil olema kaks esterrühma, millest üks ründab teise estri α -süsiniku, moodustades tsükli. Reaktsiooni algatamiseks on vaja sama alküülrühmaga alkoholaati. Meetodi puuduseks on see, et võimalik on saada peamiselt viie- ja kuuelülilisi tsükleid. Väiksemate tsüklite moodustumine on tekkiva tsükli pinge tõttu takistatud ja suuremate moodustumine on pikkade ahelate konformatsioonide tõttu raskendatud [7].

Aldoolkondensatsioon on reaktsioon enooli või enolaadi ja karbonüülühendi vahel, mille tulemusena saadakse β -hüdroksüketoon või -aldehüüd. Sarnaselt Claiseni kondensatsioonile on võimalik kasutada ka aldoolkondensatsiooni tsüklite moodustamiseks. Seda reaktsiooni saab läbi viia diketooni, dialdehüüdi või ketoon-aldehüüdiga. Kui samas molekulis on mõlemad rühmad, siis on võimalik kolme erineva enolaadi teke. Samas reageerib ketooni enolaat eelistatult aldehüüdiga. Ka selle meetodiga on võimalik saada peamiselt viie või kuuelülilisi tsükleid. Samas tekib aldoolkondensatsioonil mitteküllastunud tsükkel [8].

1.1.2 Diels-Alderi reaktsioon

Diels-Alderi reaktsioon on üks lihtsaim tsükli moodustamise meetod. Reaktsioon on kiire ja lihtsasti läbiviidav. Tsükli moodustavad dieen, millel on kaks kaksiksidet üle ühe sideme, ja dieenofiil, milles on üks või enam kaksik- või kolmiksidet. Reaktsiooni kiirendamiseks peab

dieenofiilis kaksiksideme kõrval oleval süsinikul olema polaarsem rühm. Diels-Alderi reaktsiooni tulemuseks on tavaliselt kuuelüliline tsükkel, kuid on võimalik ka suuremate tsüklite teke. Antud meetodiga jääb tsükklisse küllastumatus [9].

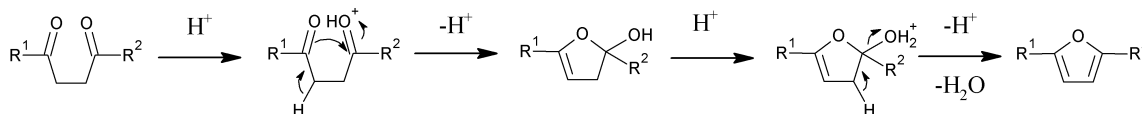
Diels-Alderi meetodiga on võimalik sünteesida ka bitsüklilisi ühendeid. Selleks kasutatakse dieenina mõnda tsüklilist ühendit. Tulemusena saadakse kuuelüliline tsükkel, millel on sild, mis on määratud dieeni tsükli poolt. Kui aine struktuur on sobiv, ei pea dieen olema konjugeeritud. See võimaldab sünteesida ka suurema arvu tsüklitega süsteeme. Näiteks saab dieenina kasutada bitsüklo[2.2.1]hepta-2,5-dieeni [9,10].

Dieenofiilina ei pea kasutama ainult süsinike vahelist kaksiksidet. Reaktsiooni on võimalik läbi viia ka heteroaatomeid sisaldavate ühenditega, millel on kaksik- või kolmikside, näiteks nitriil või karbonüül. Samuti võib dieenina kasutada heterodieene [9].

1.1.3 Paal-Knorr süntees

Paal-Knorr'i süntees on üks tähtsaimaid furaani sünteesi meetodeid, milleks kasutatakse 1,4-diketooni. Ainuke probleem on sobivate lähteainete kättesaadavus. Reaktsioonis moodustatakse diketoonist hape-katalüsaatori toimel furaan. Olenevalt algdiketoonist, võib saadud furaan olla kas 1,4-, 1,2,4- või 1,2,3,4-asendatud [11].

Paal-Knorr'i reaktsiooni käigus liidab üks karbonüülrühma hapnik vesinikiooni ja protoneeritud ketooni süsinikule moodustab sideme teine karbonüülrühm läbi hapniku, kaksiksideme elektronid liiguvad protoneeritud ketooni hapnikule. α -vesinik eraldub ja tekib esimene kaksikside. Tekkinud hüdroksüülrühm seob vesinikiooni ja lahkub veena, mille tulemusel eraldub teine α -vesinik ja tekib konjugeeritud kaksiksidemetega furaani tsükkel (Skeem 1) [11].



Skeem 1. Paal-Knorr'i süntees.

Antud meetodiga võib sünteesida pürrooli tsükleid, kus hapnik on asendatud lämmastikuga ja tiofeene, kus hapnik on asendatud väävliga. Pürroolide sünteesiks kasutatakse happe asemel ammoniaaki või primaarset amiini, olenevalt sellest, kas on vaja *N*-asendatud pürrooli [12]. Tiofeenide sünteesiks, sarnaselt pürroolidega, kasutatakse happe asemel Lawessoni reagenti

[13]. Selle reaktsiooniga saadud tsüklites on konjugeeritud kaksiksides, mida saaks kasutada näiteks Diels-Alderi reaktsiooni lähteainena heterobitsükliliste molekulide sünteesiks.

1.2 *N*-bitsüklid ja nende bioloogiline roll

Bitsüklilisteks nimetatakse ühendeid, millel kaks tsüklit on omavahel ühendatud. Tsüklid võivad olla ainult süsivesinikahelad või sisaldada ka heteroaatomeid. Samuti võivad tsüklid olla nii alifaatsed kui ka aromaatsed. Bitsüklilisi ühendeid jaotatakse kolmeks. Spirotsüklilistes ühendites jagavad tsüklid ühte ühist aatomit, milleks on tavaliselt süsinik. Ühendatud bitsüklilised ühendid jagavad kahte aatomit tsüklite vahel. Sildtsüklilistes ühendites jagavad tsüklid kolme või enam aatomit, mistõttu näeb ühend välja nagu oleks tsükli kaks aatomit ühendatud sillaga. *N*-bitsüklilised ühendid kuuluvad ühte eelnimetatud klassi, kus tsüklites üks süsinik on asendatud lämmastikuga [14].

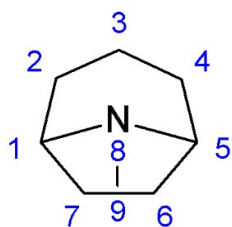
Bioloogilist aktiivsust omavad ained võtavad osa bioloogilistest protsessidest. Lämmastiku sisaldavad bitsüklitel on tihti suur bioaktiivsus, mistõttu on need kasutuses meditsiinis. Osa *N*-bitsükleid leidub taimedes ja neid on kasutatud sajandeid. Tropaani derivaatide ekstraheerimine ja täpsem uurimine algas 19. sajandil [15].

Sarnastel ühenditel võivad olla väga erinevad bioloogilised toimed. Tropaani derivaate on väga palju ja neil on igaljuhul erinevad toimed. Näiteks hüostsüamiin, mis on tropaani derivaat, takistab mõnedel seemnetel idanemist ja osadel taimedel vähendab kasvuvõimet. Inimestele käitub sama aine antikolinergilise ravimina [16]. Atropiini on sarnaseid omadusi hüostsüamiiniga, kuid ta on stabiilsem ja paremini reglementeeritav, mistõttu seda ainet kasutatakse meditsiinis rohkem. Atropiini mõjutab organismi mitut moodi. See tõstab pulssi, inhibeerib higistamist ja tõstab keha temperatuuri. Meditsiinis kasutatakse seda ainet ka silmatilkade koostisosana [15]. Kasutusel on ka suuremad ja väiksemad tsüklid, näiteks on 9-asabitsüklo[3.3.1]nonaan küll vähem uuritud, kuid derivaadid on osutunud kiireimateks mittepolariseerivateks neuromuskulaarseteks blokaatoriteks loomkatsetel [17].

1.2.1 Tropaani derivaatide nomenklatuur

Algse nomenklatuuri bitsüklilistele ühenditele töötas välja Adolf von Baeyer 1900. aastal. Seda arendati hiljem edasi, et hõlmata rohkem tsükleid sisaldavaid molekule [18]. IUPAC-i nomenklatuuris nummerdatakse üks silla alguses olev süsinik üheks ja edasine nummerdus käib suurimast ahelast väiksemani (Skeem 2). Ahela aatomite arvud tuuakse nimetuses välja nurksulgudes, kõige suurem aatomite arv esimesena ja väikseim viimasena. Arvud eraldatakse punktidega. Nimetuses kasutatakse eesliidet bitsüklo-, millele järgneb ahelate pikkus ja seejärel

aineklass. Kui tsükliks on külghelaid, nimetatakse need eesliitena nagu IUPAC-i nomenklatuur ette näeb [19].



Skeem 2. N-metüül-8-asabitsüklo[3.2.1]oktaani numeratsioon.

Tropaan on kahest tsüklist koosnev süsteem, kus põhitsükli moodustab seitsmest süsinikust koosnev tsükkel, mille esimest ja viiendat süsiniku ühendab sillana lämmastiku aatom. Sünteesitud on ka analooge, kus lämmastiku asemel on kasutatud muid heteroaatomeid, näiteks hapnikku või väävlit [20,21]. Troopaani nimetus IUPAC-i reeglite järgi on *N*-metüül-8-asabitsüklo[3.2.1]oktaan.

1.3 Keto-enool tautomeeria

Keto-enool tautomeeria on tasakaal orgaanilistel ühenditel ketoon- ja enoolvormi vahel lahustes. Selline tautomeeria saab esineda juhul kui ketoonvormi α -süsinikul on vähemalt üks vesinik, või enoolvormil on kaksikside hüdroksüülrühmaga süsinikul. Toatemperatuuril on tavaliselt eelistatud ketoonvorm ja seda nii lahuses kui ka tahkena. Kontrollitud tingimustel on võimalik tasakaalu nihutada enoolvormi suunas. Tasakaalu määrab lahuse dielektriline konstant, suurem dielektriline efekt soosib ketoonvormi tekkimist [22,23].

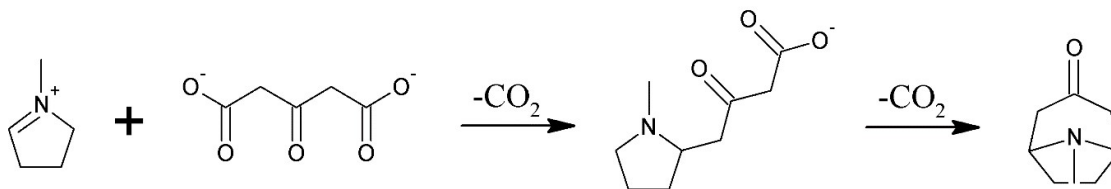
Enoolvormist üleminekul ketoonvormi loovutab hüdroksüülrühma hapnik vaba elektronpaari kaksiksideme moodustamiseks. Samal ajal liidab α -süsinik lahusest vesiniku. Vaheühendiks jääb ketooni protoneeritud vorm. Seejärel lahkeb hüdroksüülrühma vesinik lahusesse. Ketoonvormist enoolvormile üleminek toimub vastupidiselt [22].

Tautomeeriat on võimalik uurida TMR spektroskoopia abil, mis võimaldab tuvastada aine mõlemad tautomeere ning spektrite mõõtmisel eri temperatuuridel ka üleminekuid ühest vormist teise [24]. Lisaks TMR spektroskoopiale saab tautomeeride määramiseks kasutada IP spektrometriat. Tahke aine spektri mõõtmisel on ketoonvormi hulk suures ülekaalus ja hüdroksüülrühma piik võib mitte tekkida. Lahustades uuritava aine on võimalik tuvastada hüdroksüülrühma piiki 3200-3500 cm^{-1} ja karbonüülrühma piiki umbes 1700 cm^{-1} juures [25].

1.4 Tropaani derivaatide sünteesi meetodid

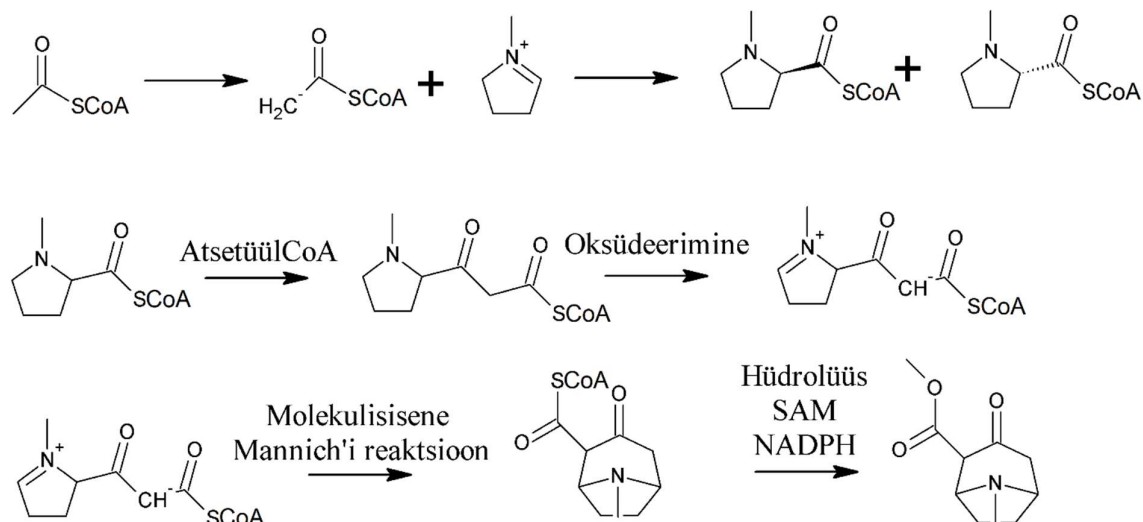
1.4.1 Looduses

Looduses asendamata tropaani bitsükli vabas vormis ei esine. See-eest leidub aga taimsetes estrites. Tropaani alkaloidide biosünteesi tee on siiani teadmata. Teada on, et süntees algab 1,4-butaandiamiini tekkega ornitiinist või arginiinist. Putrestsiini metüültransferaas asendab lämmastikul ühe vesiniku metüülrühmaga ning oksüdeerimisel tekib 4-metüülaminobutanaal, mis normaalingimustel muutub viielüliliseks *N*-metüülpürroliiniumiks. Teise tsükli moodustamiseks on kaks teooriat [26]. Thomas Hemscheidt on pakkunud välja teooria, et *N*-metüülpürroliinium katiooni ja atsetoondikarboksülaadi reaktsiooni tulemusena tekib *N*-metüülpürroliinoksobutaraat ja selle dekarboksüleerimisel tsükkel sulgub ja tekib tropaani bitsükliil põhinev alkaloid (Skeem 3) [27]. Teise meetodi järgi *N*-metüülpürroliinium käitub polüketiid-tüüpi reaktsiooni alustajana malonüülkoensüüm A-ga. Mõlema meetodi tulemusena saadakse ketoon kolmandas positsioonis, mis tuleb redutseerida estri moodutamiseks [26].



Skeem 3. Tropaani biosüntees.

Metüülekoniiini biosüntees on mõnevõrra paremini teada (Skeem 4). *N*-metüülpürroliinium katioonile liidetakse Mannichi sarnase reaktsiooniga atsetüülkoensüüm-A, kus atsetüülrühma enolaat on nukleofiil *N*-metüülpürroliinium katioonile. Esimesele atsetüülkoensüüm-A-le lisatakse ka teine atsetüülkoensüüm-A läbi Claiseni kondensatsiooni ja saadaks *R* ja *S* isomeeride segu. Edasises reaktsioonis saavad osaleda mõlemad stereoisomeerid, ratsemaat oksüdeeritakse ja tekib uuesti pürroliinium katioon ja enolaat. Tsükli moodustab molekulisisene Mannich'i reaktsioon [28].



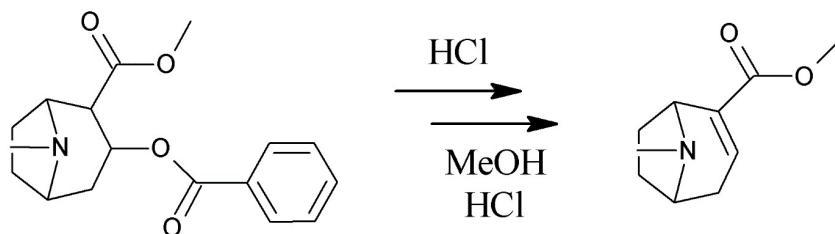
Skeem 4. Tropaani süntees organismis.

1.5 Tropaani derivaatide saamine laboratoorselt

Tropaani derivaate sünteesitakse laboratoorselt mitmel erineval viisil. Lihtsaimaks mooduseks on kasutada lähteaineks looduslikku tropaani bitsüklit sisaldavat alkaloidi. Meetod on laialt levinud, kuna saagised on suured ja reaktsioonid tuntud. Teisalt on võimalik tropaani derivaatide bitsüklit sünteesida ka laboratoorselt. Sõltuvalt soovitud asendajatest võib taoline meetod olla töömahukam.

1.5.1 Loodusliku lähteaine kasutamine

Levinuimaks meetodiks tropaani derivaatide sünteesiks on alustada mõnest looduslikust alkaloidist (Skeem 5). Kuuma kontsentreeritud soolhappe lahuse toimel hüdrolüüsitakse looduslikud estrid ning seejärel elimineeritakse vesi, mille tulemusena saadakse anhüdrokoniin, mis on erinevate 3-asendatud tropaani derivaatide vaheühendiks [29].



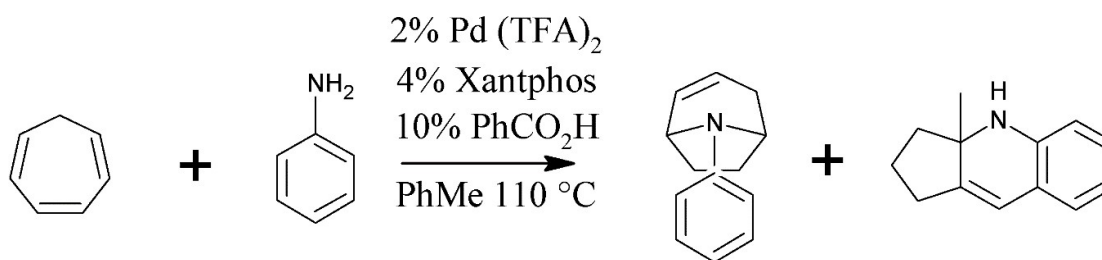
Skeem 5. Anhüdrokoniini saamine kokaiinist.

1.5.2 Alternatiivsed meetodid

1.5.2.1 Tsükloheptatrieeni pallaadium-katalüsaatoriga hüdroamineerimine

N-arüülsete bitsüklite saamiseks on kasutatud Buchwaldi kolmanda põlvkonna pallaadiumkatalüsaatoreid. Metall-katalüsaatori kasutamine lihtsustab ristkondensatsiooni

käiku, kuna lubab kahel kommertsiaalselt kättesaadaval reagentil moodustada tropaani bitsükli ühe etapiga (Skeem 6). Tulemusena saadakse nortropaani *N*-arüül derivaat 80% saagisega [30].



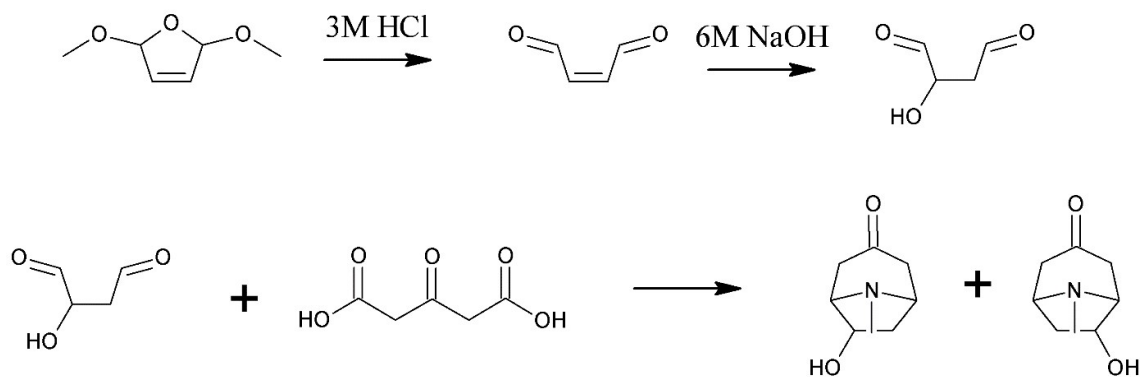
Skeem 6. *N*-bitsükkel läbi sidestusreaktsiooni/ristkondensatsiooni.

Antud meetodi puhul pole võimalik tropaani saada kasutades alifaatset amiini. Amiiniks peab kasutama fenüülamiini või selle derivaate. Fenüülrühma kõrvalahelad mõjutavad palju reaktsiooni saagist. Kõrge elektrontihedusega arüülamiinide korral on saagised suuremad, kui madala elektrontihedusega amiinidel [30].

1.5.2.2 Asabitsüklo[3.2.1]oktaani saamine primaarsest amiinist läbi Mannich-tüüpi kondensatsiooni

Mannichi kondensatsioon on oluline reaktsioon looduslike ühendite biosünteesil. Asabitsükli sünteesiks kasutatavat meetodit nimetatakse Robinson-Schöphi kondensatsiooniks, mille algselt viis läbi Robinson ja hiljem parandas reaktsioonitingimusi Schöph. Seda mehhanismi loetakse kahekordseks Mannichi reaktsiooniks [31]. Peamiselt kasutatakse seda meetodit alkaloidide sünteesiks [9].

Tänu Robinson-Schöphi kondensatsioonile on tropaani tsükli võimalik saada ka lihtsamatest lähteainetest. Selleks kasutatakse 2,5-dimetoksü-2,5-dihüdrofuraani ja 1,3-atsetoondikarboksüülhapet (Skeem 7). 2,5-dimetoksü-2,5-dihüdrofuraani tsükkel avatakse vesinikkloriidhappe lahuses toatemperatuuril, segades reaktsioonisegu 24 tundi. Segu neutraliseeriti ja lisati 1,3-atsetoondikarboksüülhappe ja metüülamiini lahusele. Lahust segati kaks päeva ja produkt kristalliseeriti [32].

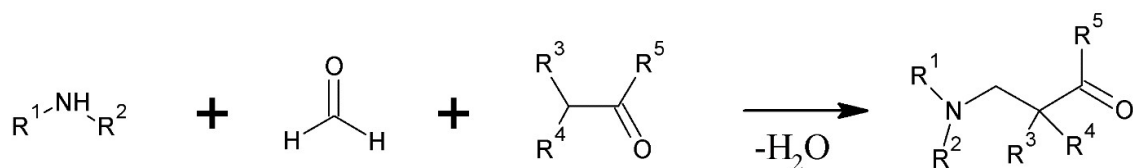


Skeem 7. Tropaani derivaadi süntees.

Sarnast reaktsiooni saab kasutada ka suuremate või väiksemate tsüklite tegemiseks, kasutades pikemat või lühemat dialdehüüdi. Näiteks kasutades pentaandiaali on võimalik sünteesida kaheksalüliline tsükel [33].

1.5.2.3 Mannichi kondensatsioon

Mannichi reaktsioon põhineb happelise α -vesiniku aminoalküülimisel formaldehüüdi ja primaarse või sekundaarse amiini, ammoniaagi või amiidi soolaga (Skeem 8) [34]. Saaduseks on β -aminokarbonüülühend, mida nimetatakse ka Mannichi aluseks. Kui reaktsiooniks kasutatakse ammoniaaki või primaarset amiini, saab Mannichi alus edasi reageerida aldehüüdiga kuni kõik vesinikud on asendatud. Kui happelist α -vesiniku sisaldaval ainel on rohkem kui üks happeline vesinik, on võimalik, et reaktsioon toimub mitme aldehüüdi molekuliga [9].



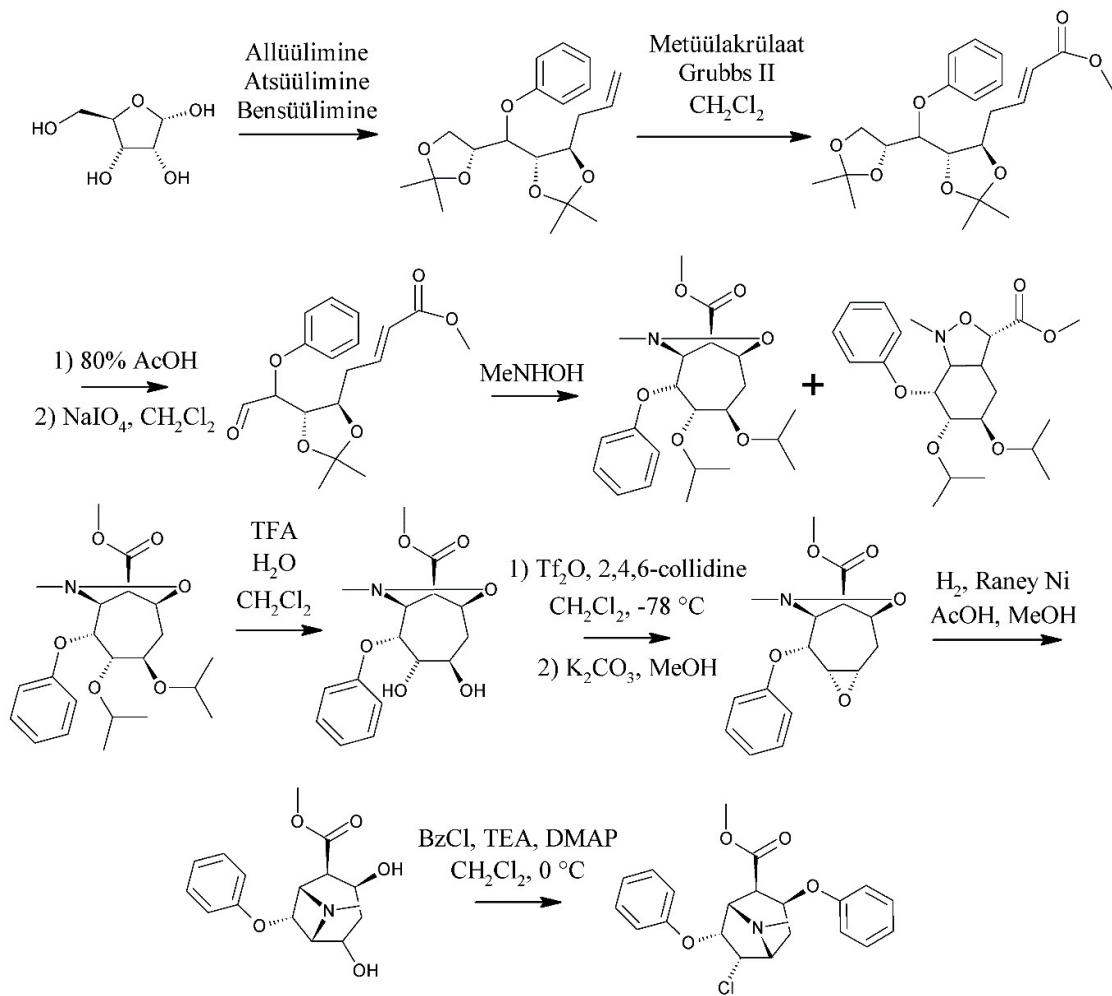
Skeem 8. Mannichi kondensatsioon

Eelmises peatükis (1.4.2.2) toodud reaktsioon toimub samuti Mannichi reaktsioonina. Erinevuseks tavalise reaktsiooniga on see, et formaldehüüdi asemel on reagentiks 2-hüdroksübutaandiaal. Karbonüülühendiks on 1,3-atsetoondikarboksüülhape. Reaktsioon toimub happelises keskkonnas, kus aldehüüd seob endaga prootoni ja seejärel reageerib amiiniga. Ketoon keto-enool tautomeerias annab enolaatiooni, mis reageerib edasi imiiniumiooniga. Mannichi kondensatsiooni on võimalik läbi viia ka aluselises keskkonnas.

Mannichi katalüütiline asümmeetriline reaktsioon modifitseerimata ketooniga, viidi esimest korda läbi aastal 1999 [35], eelnevalt asümmeetrilise reaktsiooniks valmistati sobivad enolaadid ja imiinid [36]. Kasutades kindlaid reagente on võimalik etüleenil sillal kahe kiraalse süsiniku teke. Näiteks on ühel meetodil kasutatud α -iminoetüülglüoksülaati ja erineva ahela pikkusega aldehüüde, katalüsaatorina kasutati *S*-proliini. Saadi enantiomeeride segu, kuid enantioselektiivus oli suunatud *S* enantiomeeri suunas seda enam, mida suurem on aldehüüdi alküülahel. Kahest *S,S* (syn-Mannich) ja *R,R* enantiomeerist on samuti eelistatud *S,S*-enantiomeer, saagis on ~99% [37]. Sarnaseid tulemusi on saadud ka metallkatalüsaatorite [38], kiinakoore alkaloidide [39] ja faasisiirde katalüsaatoritega [40]. *2S,3R* (anti-Mannich) enantiomeeri saamiseks on loodud katalüsaator 5-metüül-3-pürrolidiinkarboksüülhape, mis annab anti-Mannichi molekuli ~98% saagisega [41].

1.5.2.4 Tropaani süntees D-(-)-riboosist

Tropaani derivaatide sünteesiks saab lähteainena kasutada D-(-)-riboosi, mille tsükkel avatakse läbi allüülimise, atsüülimise ja bensüülimise. Edasi viiakse läbi 10-etapiline süntees, mille tulemusena saadakse tropaani derivaat (Skeem 9). Antud meetodi üldine saagis on suhteliselt väike, rohkete etappide tõttu. Meetod on huvipakkuv, kuna see annab võimaluse muuta asendusrühmi kuuendas ja seitsmendas positsioonis. Samas on looduslikust alkaloidist saadud derivaatidega lihtne teha uuringuid ka teises ja kolmandas positsioonis [42].



Skeem 9. Tropaani derivaadi saamine D-(-)-riboosist.

2 Eksperimentaalne osa

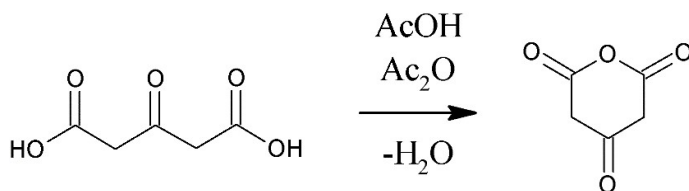
Kõik antud bakalaureuse töös kasutatavad reagentid on hangitud Sigma Aldrichist, Lachnerist, Honeywellist või Merckist. Tundmatu päritoluga või vanadest varudest võetud kemikaalid puhastati enne kasutamist destillatsiooni teel. Dietüületrit, THF-i, metanooli, 1-pentanooli ja 1-propanooli destilleeriti enne kasutust naatrium- või kaltsiumhüdriidilt lämmastiku atmosfääris. Bensüülalkohol destilleeriti kaltsiumhüdriidilt alandatud rõhul. Kõiki kuivatatud reagente hoiti suletuna lämmastiku atmosfääris. TLC analüüsid viidi läbi silikageelil (poori suurus 60 Å, osakeste läbimõõt 9,5 – 11,5 µm) alumiinium fooliumil, ilmutatud UV 254 nm indikaatoriga. Laigud visualiseeriti UV-kiirguse abil. Kolonnkromatograafia tahke faasina kasutati silikageeli poori suurusega 60 Å ja osakeste läbimõõduga 63 – 200 µm. LC-MS analüüsid viidi läbi Shimadzu LCMS-2020 masinal kasutades Phenomenex Kinetex C18 kolonni ja kasutades UV-Vis ja massi detektorit. IP spektromeeteriks kasutati PerkinElmer Spectrum BX2 Interspektrumi ATR süsteemiga ja mõõtmised teostati tsinkseleniid kristallil. TMR mõõtmisi teostati Bruker Avance-III 700 MHz ja Bruker Avance-II 200 MHz spektromeetritel, kasutades tetrametüülsilaani (TMS) sisestandardina.

2.1 1,3-atsetoondikarbosüülhappe anhüdriid

1,3-Atsetoondikarboksüülhappe anhüdridi valmistamiseks kasutati kaht eeskirja. Esimene eeskiri andis madala saagise [43], mistõttu prooviti teist eeskirja [44].

2.1.1 Esimene meetod

50 ml kolbi kaaluti 10 g 1,3-atsetoondikarboksüülhapet, lisati 14 ml konts. etaanhapet ja magnetsegajapulku, kolb suleti septumiga. Paigaldati inertgaasi pall ning süsteem täideti lämmastikuga. Lahus jahutati vesi/jää jahutusvannil 15 °C-ni, misjärel lisati lahusesse 11 ml etaanhappe anhüdridi (Skeem 10). Segu segati 6 °C juures neli tundi, misjärel jäeti kolmeks päevaks seisma, mille jooksul tekkis sade. Sade filtriti külmalt alandatud rõhul läbi klaasfiltri, sadet pesti 2 x 10 ml tolueniga ja 2 x 5 ml heksaaniga ning kuivatati õhuvoolus 10 minutit. Aine kanti 50 ml kolbi ja kuivatati vaakumpumbaga rotaatoraurutil maksimaalsel hõrendusel,



Skeem 10. 1,3-atsetoondikarboksüülhappe anhüdridi süntees.

vesivann 40 °C. Saadi 4,3 g kollakat pulbrit. ¹H TMR (200 MHz, DMSO + TMS, δ): 12,32 (s, 1H), 5,23 (s, 1H), 3,69 (s, 2H).

2.1.2 Teine meetod

50 ml ümarkolbi kanti lämmastiku voolus 15 ml etaanhapet, 11 ml etaanhappe anhüdrüidi, magnetsegajapulk ja suleti septumiga. Kolb tõsteti 10 °C-sse vesi/jää jahutusvanni, misjärel lisati 10 minuti jooksul jahutatavale ja segatavale reaktsioonisegule lämmastikuvoolus vähehaaval 10 g 1,3-atsetoondikarboksüülhapet. Seejärel segati reaktsioonisegu 3 h. Jälgit, et jahutusvanni temperatuur ei tõuseks üle 10 °C. Kolme tunni möödudes, kui sadet polnud tekkinud, lisati lahusele tilkhaaval tolueni, kuni sademe tekkimiseni. Tekkinud sade filtriti alandatud rõhul läbi klaasfiltri. Sadet pesti 50 ml etaanhappega, 50 ml tolueniga ja 10 ml petrooleetriga ning kuivatati 10 minutit õhuvoolus ja seejärel vaakumpumbaga rotaatoraurusti abil maksimaalsel hõrendusel. Aine kuivatati täiendavalt õlipumbaga solvendi jääkide eemaldamiseks, rõhul < 0.1 bar. Oranžikas pulber kanti viaali ja hoiti lämmastiku atmosfääris.

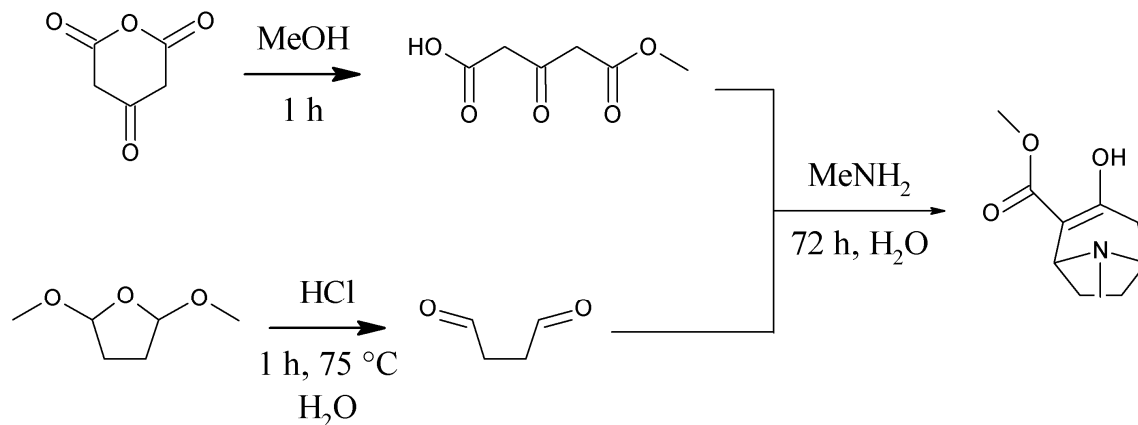
2.1.3 Mannich tüüpi kondensatsiooni üldeeskiri

50 ml kahekaelaga kolbi kanti 7,5 – 30 ml 0,1 M vesinikkloriidhapet. Kolbi lisati magnetsegajapulk ja läbi kolvi külgharu termomeeter, suleti septumiga. Kolb tõsteti õlivanni ning kuumutati kuni lahuse temperatuur oli 75 °C. Seejärel lisati lahusele 2,5 – 11,5 mmol 2,5-dimetoksütetrahydrofuraani. Reaktsioonisegu segati 75 °C juures 1 h.

Samaaegselt kaaluti 10 ml kolbi 2 – 10 mmol 1,3-atsetoondikarboksüülhappe anhüdrüidi, lisati magnetsegajapulk, kolb täideti lämmastikuga ning isoleeriti septumiga. Läbi septumi lisati anhüdrüidile 5 ml külma ja eelnevalt kuivatatud metanooli. Reaktsioonisegu segati 1 h toatemperatuuril, misjärel butaandiaali kolb tõsteti õlivannist ning lasti jahtuda. Jahtunud reaktsioonisegule lisati eelnevalt värskelt valmistatud atsetoondikaroksüülhappe monometüülester lahust tilkhaaval 10 min jooksul.

Seejärel valmistati 50 ml kolbi 5 – 15 mmol *N*-asendatud amiini vesinikkloriidhappe soola ja 2,5 – 10 mmol naatriumhüdroksiidi ning lahustati need 12,5 - 50 ml 0,05 M sidrunhappe puhvris (pH 4,5). Saadud lahusele lisati eelnevalt valmistatud atsetoondikarboksüülhappe monometüülester ja butaandiaali lahus 10 minuti jooksul ning reaktsiooni segu segati kolm päeva (Skeem 11). Reaktsioon lõpetati konts. vesinikkloriidhappe lisamisega, kuni pH universaalindikaator paberi järgi oli umbes 1. Lahus kanti 100 ml jaotuslehtrisse ning ekstraheeriti 3 x 10 ml diklorometaaniga. Orgaanilisest kihist vabaneti. Veekiht viidi aluseliseks

konts. ammoniaagi abil (pH 10 – 11) ning ekstraheeriti 3 x 10 ml diklorometaaniga ja 4 x 5 ml diklorometaaniga. Igas ekstraktis kontrolliti UV-aktiivse aine olemasolu TLC plaadil. Orgaanilised kihid ühendati ning kuivatati Na₂SO₄ abil. Na₂SO₄ eemaldati läbi vati filtrimise teel. Lahus aurutati kokku, vesivann 40 °C, jääk oli pruun õlijas ollus. Aine lahustati eetris ja filtriti läbi klaasfiltrit. Lahus aurutati kokku ning seejärel lahustati jääk keevas petrooleetris ja filtriti kuumalt. Lahus aurutati kokku, kuivatati vaakumpumbaga ning viidi külmikusse + 4 °C juurde.



Skeem 11. Reaktsiooni üldskeem

Seejärel aine puhastati kolonnkromatograafia abil kasutades EA : MeOH : TEA eluentsüsteemi. Puhastamiseks kasutati keskmiselt 50 g silikageeli 1 g toorprodukti kohta. Voolutamise kiirendamiseks kasutati lämmastikurõhku. Fraktsioone kontrolliti TLC plaadil ning ühendati sarnaste retentsiooni faktoritega fraktsioonid. Lahus aurutati kokku, vesivann 40 °C, ning kuivatati vaakumpumbaga. Tulemusena saadi õlijas ollus, mis kristallus paari päevaga ja kristallid kanti viaali.

2.1.4 *N*-asendatud-3-hüdroksü-8-asabitsüklo[3.2.1]okt-2-een-2-karboksülaadi derivaadid

Metüül-*N*-metüül-3-hüdroksü-8-asabitsüklo[3.2.1]okt-2-een-2-karboksülaad (1a)

Ühend **1a** valmistati peatükis 2.1.3 kirjeldatud üldise eeskirja järgi kasutades lähteamiinina 1,03 g metüülamiini hüdrokloriidi. Puhastamine kolonnkromatograafiaga (EA : MeOH : TEA; 3:1:0,4) andis 0,97 g (49%) pruunikaskollased kristallid. (EA : MeOH : TEA; 3:1:0,4) 0,66; IP (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2951 (C-H, CH₃), 1736 (C=O), 1717 (C=O), 1654 (C=C), 1441 (C-H, CH₃), 1220 (C(C=O)C), 1195 (C(C=O)O); [M + H⁺] C₁₀H₁₅NO₃ arv. 198,1, leitud 197,9; Ketoovorm

¹H TMR (700 MHz, CDCl₃ + TMS, δ) 3,77 (s, 2H), 3,39 (m 1H), 3,35 (ddd, J = 7,3 Hz, 4,9 Hz, 1,0 Hz, 1H), 2,76 (ddd, J = 18,4 Hz, 4,7 Hz, 1,9 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,19 (m, 2H), 2,11 (m, 2H) 1,91 (dd, J = 18,5 Hz, 1,0 Hz, 1H), 1,79 (ddd, J = 11,7 Hz, 9,2 Hz, 2,6 Hz, 1H), 1,54 (m, 1H); ¹³C TMR (CDCl₃), δ 202,8, 171,4, 169,3, 64,7, 59,1,51,9, 47,5, 40,9, 34,4, 25,4; Enoolvorm ¹H TMR (700 MHz, CDCl₃ + TMS, δ) 11,70 (s, 1H), 3,80 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,11 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 2,88 (ddd, J = 15,33 Hz, 4,69 Hz, 2,17 Hz, 1H), 2,70 (td, J = 14,39 Hz, 4,62 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,27 (dt, J = 15,3 Hz, 2,0 Hz, 1H), 1,61 (m, 2H); ¹³C TMR (CDCl₃), δ 169,6, 169,1, 102,1, 64,1, 61,7, 49,5, 46,6, 37,4, 34,1, 25,2.

Metüül-N-etüül-3-hüdroksü-8-asabitsüklo[3.2.1]okt-2-eeen-karboksülaat (1b)

Ühend **1b** valmistati peatükis 2.1.3 kirjeldatud üldise eeskirja järgi kasutades lähteamiinina 0,63 g etüülamiini hüdrokloriidi. Puhastamine kolonnkromatograafiaga (EA : MeOH : TEA; 3:1:0,4) andis 0,62 g (58%) pruuni õlija aine. R_f (EA : MeOH : TEA; 3:1:0,4) 0,61; IP (ATR) v_{max}/cm⁻¹: 2949 (C-H, CH₃), 2892 (C-H, CH₂), 1728 (C=O), 1664 (C=C), 1254 (C(C=O)C), 1222 (C(C=O)O); [M + H⁺] C₁₁H₁₇NO₃ arv. 212,1, leitud 211,9; Ketoovorm ¹H TMR (700 MHz, CDCl₃ + TMS, δ) 3,75 (s,3H), 3,49 (m, 1H), 3,44 (ddd, J = 7,6 Hz, 5,8 Hz, 0,77 Hz, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,86 (dd, J = 18,41 Hz, 1,0 Hz, 1H), 1,77 (ddd, J = 11,9 Hz, 9,4 Hz, 2,8 Hz, 1H), 1,52 (m, 1H), 1,10 (m, 3H); ¹³C TMR (CDCl₃), δ 203,1, 171,4, 169,4, 64,3, 59,3, 51,6, 44,0, 43,4, 34,5, 27,9, 14,1; Enoolvorm ¹H TMR (700 MHz, CDCl₃ + TMS, δ) 3,72 (s, 3H), 3,60 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,12 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 2,84 (ddd, J = 15,2 Hz, 4,69 Hz, 2,0 Hz, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,24 (dt, J = 15,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 2,19 (dd, J = 14,9 Hz, 2,1 Hz, 1H), 2,04 (m, 2H), 1,58 (m, 1H), 1,18 (td, J = 7,1 Hz, 1,3 Hz, 3H); ¹³C TMR (CDCl₃), δ 170,2, 169,2, 102,2, 61,7, 58,7, 51,3, 42,7, 34,1, 29,2, 25,3, 13,7

Metüül-N-propüül-3-hüdroksü-8-asabitsüklo[3.2.1]okt-2-eeen-2-karboksülaat (1c)

Ühend **1c** valmistati peatükis 2.1.3 kirjeldatud üldise eeskirja järgi kasutades lähteamiinina 0,72 g propüülamiini hüdrokloriidi. Puhastamine kolonnkromatograafiaga (EA : MeOH : TEA; 3:1:0,4) andis 0,59 g (52%) pruuni õlija aine. R_f(EA : MeOH : TEA; 3:1:0,4) 0,62; IP (ATR) v_{max}/cm⁻¹: 2949 (C-H, CH₃), 1712 (C=O), 1664 (C=C), 1221 (C(C=O)C), 1183 (C(C=O)O); [M + H⁺] C₁₂H₁₉NO₃ arv. 226,1, leitud 225,8; Ketoovorm ¹H TMR (700 MHz, CDCl₃ + TMS, δ) 3,75 (s, 2H), 3,46 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 2,71 (ddd, J = 18,4 Hz, 4,83 Hz, 1,75 Hz, 1H), 2,34 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,86 (dd, J = 18,34 Hz, 0,8 Hz, 1H), 1,76

(ddd, J = 11,97 Hz, 9,38 Hz, 2,73 Hz, 1H), 1,50 (m, 3H), 0,91 (ddd, J = 7,4 Hz, 7,3 Hz, 5,0 Hz, 3H); ¹³C TMR (CDCl₃), δ 203,1, 171,4, 169,5, 64,4, 59,1, 51,7, 47,4, 34,4, 29,2, 25,4, 22,4, 11,9; Enoolvorm ¹H TMR (700 MHz, CDCl₃ + TMS, δ) 3,71 (s, 2H), 3,57 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,10 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 2,86 (ddd, J = 15,1 Hz, 4,8 Hz, 1,3 Hz, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,40 (ddd, J = 8,7 Hz, 6,8 Hz, 1,9 Hz, 3H), 2,23 (dt, J = 15,1 Hz, 2,0 Hz, 1H), 2,19 (dd, J = 14,9 Hz, 2,2 Hz, 1H), 1,57 (m, 2H), 0,97 (m, 3H); ¹³C TMR (CDCl₃), δ 170,2, 169,3, 102,2, 62,7, 61,1, 55,1, 49,7, 46,6, 34,2, 27,1, 22,3, 11,7.

Metüül-N-isopropüül-3-hüdroksü-8-asabitsüklo[3.2.1]okt-2-eeen-2-karboksülaat (1d)

Ühend **1d** valmistati peatükis 2.1.3 kirjeldatud üldise eeskirja järgi kasutades lähtemiinina 0,72 g isopropüülaamiini hüdrokloriidi. Puhastamine kolonnkromatograafiaga (EA : MeOH : TEA; 3:1:0,4) andis 0,3 g (28%) valged kristallid. R_f (EA : MeOH : TEA; 3:1:0,4) 0,62; IP (ATR) v_{max}/cm⁻¹: 2950 (C-H, CH₃), 2914 (C-H, CH₂), 2848 (C-H, CH₂), 1741 (C=O), 1655 (C=C), 1449 (C-H, CH₂), 1434 (C-H, CH₃), 1412 (C-H, CH₃), 1252 (C(C=O)C), 1134 (C(C=O)O), 1055 (O-CH₃), 599 (O-H); [M + H⁺] C₁₂H₁₉NO₃ arv. 226,1, leitud 226,3.

Metüül-N-butüül-3-hüdroksü-8-asabitsüklo[3.2.1]okt-2-eeen-2-karboksülaat (1e)

Ühend **1e** valmistati peatükis 2.1.3 kirjeldatud üldise eeskirja järgi kasutades lähtemiinina 0,82 g butüülamiini hüdrokloriidi. Puhastamine kolonnkromatograafiaga (EA : MeOH : TEA; 3:1:0,4) andis 0,46 g (41%) pruuni õlija aine. R_f (EA : MeOH : TEA; 3:1:0,4) 0,67; IP (ATR) v_{max}/cm⁻¹: 2949 (C-H, CH₃), 2865 (C-H, CH₃), 2821 (C-H, CH₂), 1736 (C=O), 1715 (C=O), 1649 (C=C), 1441 (C-H, CH₃), 1219 (C(C=O)C), 1195 (C(C=O)O), 704 (O-H); [M + H⁺] C₁₃H₂₁NO₃ arv. 240,2, leitud 240,4.

Metüül-N-isobutüül-3-hüdroksü-8-asabitsüklo[3.2.1]okt-2-eeen-2-karboksülaat (1f)

Ühend **1f** valmistati peatükis 2.1.3 kirjeldatud üldise eeskirja järgi kasutades lähtemiinina 0,82 g isobutüülamiini hüdrokloriidi. Puhastamine kolonnkromatograafiaga (EA : MeOH : TEA; 3:1:0,4) andis 0,38 g (34%) pruuni õli sademega. R_f (EA : MeOH : TEA; 3:1:0,4) 0,66; IP (ATR) v_{max}/cm⁻¹: 2949 (C-H, CH₃), 2870 (C-H, CH₃), 2817 (C-H, CH₂), 1739 (C=O), 1717 (C=O), 1651 (C=C), 1441 (C-H, CH₃), 1217 (C(C=O)C), 1193 (C(C=O)O), 627 (OH); [M + H⁺] C₁₃H₂₁NO₃ arv. 240,2, leitud 240,3.

Metüül-*N*-tsüklopentüül-3-hüdrosü-8-asabitsüklo[3.2.1]okt-2-een-2-karboksülaat (1g)

Ühend **1g** valmistati peatükis 2.1.3 kirjeldatud üldise eeskirja järgi kasutades lähtemiinina 0,94 g tsüklopentüülamiini hüdrokloriidi. Puhastamine kolonnkromatograafiaga (EA : MeOH : TEA; 3:1:0,4) andis 0,35 g (30%) pruunid kristallid. R_f (EA : MeOH : TEA; 3:1:0,4) 0,59; IP (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2949 (C-H, CH₃), 2896 (C-H, CH₂), 2865 (C-H, CH₃), 2830 (C-H, CH₂), 1734 (C=O), 1717 (C=O), 1642 (C=C), 1438 (C-H, CH₃), 1210 (C(C=O)C), 1164 (C(C=O)O), 649 (O-H); [M + H⁺] C₁₄H₂₁NO₃ arv. 252,2, leitud 252,4.

Metüül-*N*-tsükloheksüül-3-hüdrosü-8-asabitsüklo[3.2.1]okt-2-een-2-karboksülaat (1h)

Ühend **1h** valmistati peatükis 2.1.3 kirjeldatud üldise eeskirja järgi kasutades lähtemiinina 1,03 g tsükloheksüülamiini hüdrokloriidi. Puhastamine kolonnkromatograafiaga (EA : MeOH : TEA; 3:1:0,4) andis 0,26 g (21%) pruunid kristallid. R_f (EA : MeOH : TEA; 3:1:0,4) 0,65; IP (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2931 (C-H, CH₃), 2901 (C-H, CH₂), 2861 (C-H, CH₃), 2826 (C-H, CH₂), 1733 (C=O), 1715 (C=O), 1642 (C=C), 1213 (C(C=O)C), 1191 (C(C=O)O), 638 (O-H); [M + H⁺] C₁₅H₂₃NO₃ arv. 266,1, leitud 266,4.

Metüül-*N*-bensüül -3-hüdrosü-8-asabitsüklo[3.2.1]okt-2-een-2-karboksülaat (1i)

Ühend **1i** valmistati peatükis 2.1.3 kirjeldatud üldise eeskirja järgi kasutades lähtemiinina 1,05 g bensüülamiini hüdrokloriidi. Puhastamine kolonnkromatograafiaga (EA : MeOH : TEA; 3:1:0,4) andis 0,44 g (34%) tumepruuni õli. R_f (EA : MeOH : TEA; 3:1:0,4) 0,61; IP (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3287 (C-H, CH), 3059 (C-H, CH), 3024 (C-H, CH), 2945 (C-H, CH₃), 2874 (C-H, CH₂), 1734 (C=O), 1715 (C=O), 1647 (C=C), 1452 (C-H, CH₃), 1226 (C(C=O)C), 1191 (C(C=O)O), 735 (benseen), 695 (benseen); [M + H⁺] C₁₆H₁₉NO₃ arv. 274,1, leitud 274,1.

Metüül-*N*-fenüül-3-hüdrosü-8-asabitsüklo[3.2.1]okt-2-een-2-karboksülaat (1j)

Ühend **1j** valmistati peatükis esmalt peatükis 2.1.3 kirjeldatud üldise eeskirja järgi kasutades lähtemiinina 1,39 g aniliini hüdrokloriidi. Puhastamine kolonnkromatograafiaga (PE : EA : TEA; 9:1:1) andis 0,04 g (3%) kollakasvalgeid kristalle. R_f (PE : EA : TEA; 9:1:1) 0,45.

Ühendi **1j** saagise parandamiseks valmistati ühendit 24 tundi ja 72 tundi puhvris (pH 3,5). Vastavalt 0,99 g ja 0,99 g aniliini hüdrokloriidist. Puhastamine kolonnkromatograafiaga (PE : EA : TEA; 9:1:1) andis vastavalt 0,05 g (4%) ja 0,05 g (4%) kollakasvalged kristallid. R_f (PE : EA : TEA; 9:1:1) 0,44; IP (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3085 (C-H, CH), 3024 (C-H, CH), 2949 (C-H, CH₃), 2870 (C-H, CH₂), 1734 (C=O), 1717 (C=O), 1653 (C=C), 1443 (C-H, CH₃), 1224

(C(C=O)C), 1173 (C(C=O)O), 748 (benseen), 684 (benseen), 645 (O-H); [M + H⁺] C₁₅H₁₇NO₃ arv. 260,2, leitud 260.

Metüül-*N*-(4-tropaanbutüül)-3-hüdroksü-8-asabitsüklo[3.2.1]okt-2-een-karoksülaat (1k)

Ühend **1k** valmistati peatükis 2.1.3 kirjeldatud üldise eeskirja järgi kasutades 1,14 g (1,5 ekvivalenti) ja 0,41 g (0,5 ekvivalenti). Puhastamine kolonnkromatograafiaga (EA : MeOH : TEA; 9:1:1) vastavalt 0,07 g (3%) pruunikat õli ja 0,45 g (22%) pruunikat õlijat ainet. Mõlemad reaktsioonid andsid ka vaba amiiniga ühendi, kuid mõlemal juhul ülekaalus mõlemast otsast asendatud amiin. R_f (EA : MeOH : TEA; 9:1:1) 0,5; IP (ATR) v_{max}/cm⁻¹: 2950 (C-H, CH₃), 2866 (C-H, CH₃), 2821 (C-H, CH₂), 1736 (C=O), 1713 (C=O), 1651 (C=C), 1442 (C-H, CH₃), 1219 (C(C=O)C), 702 (O-H); [M + H⁺] C₂₂H₃₂NO₃ arv. 421,2, leitud 421,5.

Propüül-*N*-metüül-3-hüdroksü-8-asabitsüklo[3.2.1]okt-2-een-2-karoksülaat (2a)

Ühend **2a** valmistati peatükis 2.1.3 kirjeldatud üldise eeskirja järgi kasutades 5 ml kuiva ja külma 1-propanooli 1,3-atsetoondikarboksüülhappe anhüdriidi avamiseks. Puhastamine kolonnkromatograafiaga (EA : MeOH : TEA; 3:1:0,4) andis 0,36 g (33%) helepruuni õli. R_f (EA : MeOH : TEA; 3:1:0,4) 0,51; IP (ATR) v_{max}/cm⁻¹: 2965 (C-H, CH₃), 2864 (C-H, CH₃), 2819 (C-H, CH₂), 1737 (C=O), 1717 (C=O), 1649 (C=C), 1216 (C(C=O)C), 1193 (C(C=O)O); [M + H⁺] C₁₂H₁₉NO₃ arv. 226,1, leitud 225,6.

Pentüül-*N*-metüül-3-hüdroksü-8-asabitsüklo[3.2.1]okt-2-een-2-karoksülaat (2b)

Ühend **2b** valmistati peatükis 2.1.3 kirjeldatud üldise eeskirja järgi kasutades 6 ml kuiva ja külma 1-pentanooli 1,3-atsetoondikarboksüülhappe anhüdriidi avamiseks. Puhastamine kolonnkromatograafiaga (EA : MeOH : TEA; 3:1:0,4) andis 0,04 g (3%) helepruuni õli. R_f (EA : MeOH : TEA; 3:1:0,4) 0,54; IP (ATR) v_{max}/cm⁻¹: 2956 (C-H, CH₃), 2867 (C-H, CH₂), 1730 (C=O), 1717 (C=O), 1650 (C=C), 1217 (C(C=O)C), 1193 (C(C=O)O); [M + H⁺] C₁₄H₂₃NO₃ arv. 254,2, leitud 253,9.

Bensüül-*N*-metüül-3-hüdroksü-8-asabitsüklo[3.2.1]okt-2-een-2-kaboksülaat (2c)

Ühend **2c** valmistati peatükis 2.1.3 kirjeldatud üldise eeskirja järgi kasutades 5 ml kuiva ja külma bensüülalkoholi 1,3-atsetoondikarboksüülhappe anhüdriidi avamiseks. Puhastamine kolonnkromatograafiaga (EA : MeOH : TEA; 3:1:0,4) andis 0,03 g (2%) helepruuni õli. R_f (EA : MeOH : TEA; 3:1:0,4) 0,67; IP (ATR) v_{max}/cm⁻¹: 3346 (O-H), 2949 (C-H, CH₃), 1714 (C=O), 1652 (C=C), 1452 (C-H, CH₃), 1297 (C(C=O)C), 1207 (C(C=O)O), 1023 (O-C-C), 734 (benseen), 697 (benseen); [M + H⁺] C₁₆H₁₉NO₃ arv. 274,1, leitud 274,0.

***N*-metüül-3-hüdroksü-8-asabitsüklo[3.2.1]okt-2-een-2-karboksamiid (3a)**

Ühend **3a** valmistati peatükis 2.1.3 kirjeldatud üldise eeskirja järgi kasutades 50 ml ammoniaagi lahust THF-is 1,3-atsetoondikarboksüülhappe anhüdriidi avamiseks 24 tunni jooksul. Puhastamine kolonnkromatograafiaga (EA : MeOH : TEA; 3:1:1) andis 0,01 g (1%) helepruuni õli. R_f (EA : MeOH : TEA; 3:1:1) 0,61; IP (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3330 (N-H, NH₂), 3030 (O-H), 2945 (C-H, CH₃), 2872 (C-H, CH₃), 2803 (C-H, CH₂), 1710 (C=O), 1451 (C-H, CH₃), 1350 (C-N) 1300 (C(C=O)C), 736 (N-H, NH₂); [M + H⁺] C₉H₁₄N₂O₂ arv. 183,1, leitud. 180,0 ja 186,9.

2.2 Üldine eeskiri amiinist HCl soola valmistamine

Amiinid, mis olid saadavalt vabade alustena, viidi vastavateks hüdrokloriid happe sooladeks.

N-asendatud amiin lahustati 10 ml atsetoonis, jahutati 10 °C-ni vesi/jää jahutusvanni abil. Segatavale amiini lahusele lisati 1,1 ekvivalent 35% vesinikkloriidhapet 5 minuti jooksul ning segati veel 75 min. Reaktsiooni segust aurutati pealt atsetoon ja lisati 15 ml tolueni. Lahusest keedeti Dean-Starki aparatuuriga vesi aseptroobina pealt. Segul lasti jahtuda, lisati 10 ml atsetooni ning jäeti seisma 4 °C juures 24 tunniks. Tekkinud sade filtriti külmalt alandatud rõhul läbi klaasfiltri, sadet pesti korduvalt tolueniga ning kuivatati õhuvoolus. Tekkinud sool kanti viaali ning kuivatati täiendavalt õlipumbaga.

2.3 Ammoniaagi lahus THF-is

THF destilleeriti vahetult enne ammoniaagi lahuse valmistamist. Ümarkolbi kaaluti 16,83 g ammooniumkloriidi ja lisati vett, et kogu sool oleks märg. Valmistati lahus 43,38 g kaaliumhüdroksiidist ja 30 ml veest. Seati üles ammoniaagi gaasi genereerimisaparatuur ja täideti lämmastikuga. Kaaliumhüdroksiidi lahust tilgutati märjale ammooniumkloriidile, millest tekkinud gaas juhiti läbi kaltsiumoksiidi THF-i. Kui kogu kaaliumhüdroksiid oli lisatud jäeti THF-i lahus 10 minutiks seisma selle edasiseks küllastumiseks. Lahust hoiustati naatriumhüdroksiidil ja lämmastiku atmosfääris. Täpset lahuse kontsentratsiooni ei määratud.

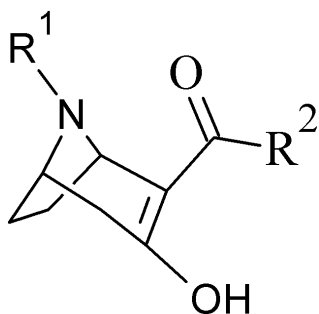
3 Tulemused ja arutelu

3.1 Mannich tüüpi reaktsiooni optimeerimine

Kuna kirjanduses toodud eeskirjad olid erinevad ning saagised olid madalad[44,45], otsustati reaktsiooni optimeerida. Varieeriti reagentide lahuste kontsentratsioone puhvri ruumala neljakordse vähendamisega. Kontsentratsiooni suurenemine neli korda parandas saagist neljandiku võrra. Puhverlahuse pH muutus 4,0-lt 4,5-le ei omanud mõju reaktsiooni saagisele ega puhastamisele. Kirjandusest leiti, et sarnaste meetoditega kasutatakse sidrunhappe puhvrit pH-ga 4,3 – 4,5, mistõttu jäädi edaspidi pH 4,5 juurde. Reaktsioonaja pikendamine kolmelt ööpäevalt kuuele ei andnud olulist võitu reaktsiooni saagises ning pigem tekkisid kaod. Uuriti ka eetris ja petrooleetris lahustamise ja sellele järgneva filtrimise mõju produkti puhtusele ja kolonnkromatograafiaga puhastamisele. Otsesest mõju ei tuvastatud ning seetõttu jäeti see etapp eeskirjast välja. 2,5-Dimetoksütetrahydrofuraani tsükli avamiseks kasutati kahte erinevat meetodit: 0.1 M vesinikkloriidhappega; 0.1 M väävelhappega. Happe varieerimine ei toonud kaasa muutust.

Töö käigus uuriti meetodi võimekust erinevate *N*-asendatud [3.2.1]asabitsükliite saamiseks. Eelkõige varieeriti lähteamiini. Algse meetodi kohaselt jääb kaheksandasse positsiooni metüül rühm, mis tuleneb metüülrühma vajalikkusest lõppühendis, kuid väga edukalt saab ka teisi amiine rakendada (Tabel 1). Amiinisoolade valmistamine Dean-Stark'i destillatsiooniga andis head tulemused. Soolade saagised jäid 20% ja 80% vahele, peamiselt 60%. Kuna amiine eelnevalt ei puhastatud, võib madal saagis olla põhjustatud amiinis olevatest lisanditest. Kuivade soolade valmistamiseks sobib antud meetod suurte saagiste tõttu.

Teisena prooviti muuta teises positsioonis olevat estrit. Selleks avati 1,3-atsetoondikarboksüülhappe anhüdriidi lisaks metanoolile ka teiste alkoholidega. Lisaks prooviti sünteesi ka amiidiga, kuid antud meetodiga amiidi süntees ei õnnestunud. Amiidi korral eraldati väga vähe ainet, mis IP spektromeetrias näitas amiidi N-H, C=O ja C-N sidemete võnkumist, kuid massispektri otsitavat massi ei leitud, samuti ei õnnestunud käesoleva puhastusmeetodiga ainet piisavalt puhtaks. Aine sisaldas oluliselt lisandeid, mida oli näha HPLC kromatogrammides. Seega esialgsete tulemuste põhjale amiidi derivaati ei eraldatud, ilmselt tuleb amiidi jaoks leida teised reaktsiooni tingimused, mida käesolevas töös ei uuritud.



Tabel 1. *N*-asendatud asabitsüklo[3.2.1]oktaani derivaatide saagised.

Ühend	R ¹	R ²	Saagis
1a	CH ₃	OCH ₃	49%
1b	CH ₂ CH ₃	OCH ₃	58%
1c	CH ₂ CH ₂ CH ₃	OCH ₃	52%
1d	CH(CH ₃) ₂	OCH ₃	28%
1e	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	OCH ₃	41%
1f	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	OCH ₃	34%
1g	Tsüklo-C ₅ H ₉	OCH ₃	30%
1h	Tsüklo-C ₆ H ₁₁	OCH ₃	21%
1i	CH ₂ (C ₆ H ₆)	OCH ₃	34%
1j	C ₆ H ₅	OCH ₃	3%
1k	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	OCH ₃	22%
2a	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ CH ₃	33%
2b	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	3%
2c	CH ₃	OCH ₂ (C ₆ H ₆)	2%

Tabelist on näha, et reaktsiooni saagised vähenevad ainete hüdrofoobsuse kasvuga ning sobib eelkõige lühemate amiinide ja alkoholidega. Diamiini kasutades saab eelistatult diasendatud derivaadi (**1k**), isegi diamiini liias. Aniliini (**1j**) korral oli reaktsiooni saagis eriti madal, mis võib olla põhjustatud vaba elektronpaari jaotumisest benseenil. Seetõttu on aniliini pK_a madalam ja aminorühma reaktsioonivõime väiksem. Samuti andsid madalaid saagiseid pentanooli (**2b**) ja bensüülalkoholi (**2c**) derivaadid. Reaktsiooni segudest oli näha mõlemal juhul kahe faasi eraldumist, mistõttu oli estrite kontsentratsioon vesilahuses väike ja põhjustas reaktsiooni madala saagise. Reaktsiooni saagise parandamiseks rasvasemat ühendite puhul võiks kaaluda vees lahustuvate orgaaniliste kosolventide kasutamist, mis suurendaksid

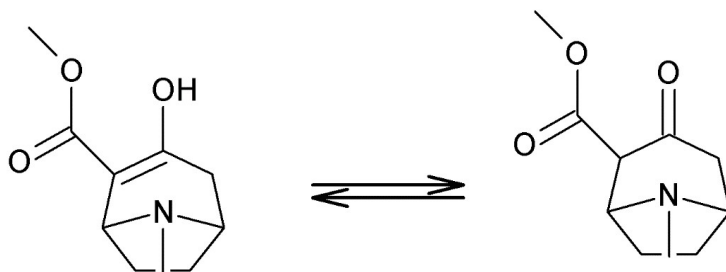
lähteainete lahustuvust. Samas ei ole nende mõju reaktsioonile teada. Kui lahusti muutmine ei too saagistesse suuri muutusi tuleks leida teine meetod sarnaste ühendite sünteesiks.

3.2 Keto-enool tautomeeria [3.2.1]asabitsüklooktaanide seas

Sünteesitud ainete seerias on bitsükli kolmanda süsinikuga seotud OH-rühm ning teise ja kolmanda süsiniku vahel kaksiksida, mis põhjustab keto-enool tautomeeriat (Skeem 12). Üldiselt keto-enool tautomeeria korral domineerib ketoonvorm, nii on leitud ka bitsükliitel.[23] Selline tautomeeria põhjustab keerukaid TMR spektreid.

Sünteesitud ainetes oli keto-enool tautomeeriat näha TMR spektris, mistõttu olid spektris vesinike ja süsinike signaalid dubleeritud. Erinevate vormide piigid olid üksteistest eraldunud või kattusid osaliselt, piikide kujud erinesid ja integraalid suhtusid 2:1.

IP spektroskoopia andis osadel ühenditel nii hüdroksüülrühma piigi kui ka ketooni piigi, teistel ainult ketooni. Ühenditel, mille spektris hüdroksüülrühma piik puudub või piigi olemasolul kaob see tausta, oli siiski näha C=C kaksiksidade piike, mis viitab sellele, et väikese hulgas peab proovis olema enoolvormi.



Skeem 12. Keto-enool tautomeeria bitsükklis.

KOKKUVÕTE

Käesoleva töö käigus sünteesiti seeria *N*-asendatud ja 2-ester asendatud 3-hüdroksü-8-asabitsüklo[3.2.1]okt-2-eeni derivaate. Süntees käis läbi Mannichi kondensatsiooni ja antud eeskirja optimeerimise järel teostati reaktsioonidelt saadi 11 *N*-asendatud ja kolm 2-ester asendatud asabitsüklo[3.2.1]oktaani derivaati.

Alifaatsed amiinid andsid keskpäraste saagistega bitsükleid. Ahela pikenedes saagised vähenevad, mis tuleneb süsivesinik ahela hüdrofoobsusest, seetõttu võiks pikemate ahelate korral proovida keskkonna polaarsust vähendada. Antud meetod sobis hästi eelkõige lühemate alifaatsete *N*-asendatud derivaatide sünteesiks.

Vähepolaarsete alkoholide estri derivaatide sünteesiks antud meetod muutmatul kujul ei sobi. Propanooliga oli näha suurt saagise langemist ja veel suuremat pentanooli ja bensüülalkoholiga. Pikema süsivesinikahelaga alkoholi ja aromaatses tuuma puhul oli näha kahe kihi eraldumist, mistõttu oli reaktsiooni lahuses ketooni puudujääk.

Amiid derivaadi ei õnnestunud sarnaselt estritega saada. Selle põhjuseid võis olla mitu, nende hulgas vajamineva amiidse vahetühendi mittetekkimine, kõrvalreaktsioonides osalemine või ekstrahheerimisel veefaasi jäämine.

Käesolevas töös sünteesiti mittetsükliilistest ühenditest heterobitsükkel, mis on tuumaks paljudele bioaktiivsetele ühenditele. Sama meetodiga on potentsiaalselt võimalik sünteesida suuremaid ja väiksemaid tsükleid, mis võimaldab saada ka teisi bitsükleid.

Sõltuvalt lähteainetest varieerusid reaktsiooni saagised 3% – 58%. Kõikide ainete puhtust ja massi kontrolliti LC-MS-ga ning iseloomulike sidemete võnkumisi IP-spektroskoopiaga. *N*-metüül-, -etüül ja -propüül derivaatide struktuur kinnitati ¹H ja ¹³C TMR spekteritega.

SUMMARY

Heterobicyclic compounds, found in nature, are often secondary metabolites in plants. Bicyclic compounds have been used for a very long time for different purposes. Nowadays, they are widely used in pharmaceuticals to make medications more biologically active as well as to protect compounds from metabolic decay. Tropane derivatives are natural alkaloids that belong to the heterobicyclic compounds class. Due to their ability to affect human body in different ways, many medications have tropane core. Bicyclic compounds have numerous uses and therefor are topic of interest.

In this work double Mannich condensation, also known as the Robinson-Schöpf condensation, was used to synthesize a series of *N*- and ester-substituted tropane derivatives using different aliphatic and aromatic amines as well as alcohols. The aim was to find the sensitivity of this method to starting materials and the scope of application. As a result 11 *N*-substituted and 3 ester-substituted azabicyclo[3.2.1]octanes were synthesised, purified and analysed.

Mannich reaction allows to synthesize cycles of different size by alternating the dialdehyde hydrocarbon chain length. As this work was focused on tropane derivatives synthesis, only butanedial was used in the reactions.

The suitability of this reaction was assessed by comparing yield from different starting materials. The reaction yields varied between 3% and 58%. The shorter aliphatic amines and alcohols gave best results. This method of synthesis is most suitable for hydrophilic compounds. Considering that, the reaction yield drops with increasing hydrophobicity.

KASUTATUD KIRJANDUS

1. Robinson, T. Metabolism and Function of Alkaloids in Plants. *Science* (80-.). **1974**, *184* (4135), 430–435.
2. Griffin, W. J.; Lin, G. D. Chemotaxonomy and Geographical Distribution of Tropane Alkaloids. *Phytochemistry* **2000**, *53* (6), 623–637.
3. Rubinstein, M. A. Taiwan: A New History; Routledge, 2015; p. 173.
4. Chen, Z.; Izenwasser, S.; Katz, J. L.; Zhu, N.; Klein, C. L.; Trudell, M. L. Synthesis and Dopamine Transporter Affinity of 2-(Methoxycarbonyl)-9-Methyl-3-Phenyl-9-azabicyclo[3.3.1]nonane Derivatives. **1996**, *2623* (6), 4744–4749.
5. Walker, D.; Rogier, D. Preparation of Novel Bridged Bicyclic Thiomorpholines as Potentially Useful Building Blocks in Medicinal Chemistry. *Synthesis (Stuttg)*. **2013**, *45* (21), 2966–2970.
6. Reddy, B. S.; Reddy, A. B.; Reddy, G. R.; Reddy, P. R. Synthesis and Antibacterial Activity of Novel [3-(4-Substitutedphenylamino)-8azabicyclo[3.2.1]oct-8.-Yl-Phenyl-Methanone Derivatives. **2011**, *55* (6), 969–973.
7. Solomons, T. W. G.; Fryhle, C. B. Organic Chemistry. In *Organic Chemistry*; 2011; Vol. 37, p. 1170.
8. Vollhardt, P.; Schore, N. Organic Chemistry: Structure and Function BT - Organic Chemistry: Structure and Function. In *Organic Chemistry: Structure and Function*; 2015; pp 837–846.
9. March, J. Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure; John Wiley & Sons, 1992; pp 839–846, 900–903.
10. Peddinti, R. K. Mechanochemical Grinding Diels-Alder Reaction : Highly Efficient and Rapid Access to Bi- , Tri- , and Tetracyclic Systems. **2017**, *28* (entry 2).
11. Amarnath, V.; Amarnath, K. Intermediates in the Paal-Knorr Synthesis of Furans. *J. Org. Chem.* **1995**, *60* (2), 301–307.
12. Dittrich, N.; Jung, E. K.; Davidson, S. J.; Barker, D. An Acyl-Claisen/Paal-Knorr Approach to Fully Substituted Pyrroles. *Tetrahedron* **2016**, *72* (31), 4676–4689.
13. Yin, G.; Wang, Z.; Chen, A.; Gao, M.; Wu, A.; Pan, Y. A New Facile Approach to the

- Synthesis of 3-Methylthio-Substituted Furans, Pyrroles, Thiophenes, and Related Derivatives. *J. Org. Chem.* **2008**, *73* (9), 3377–3383.
14. Sorrell, T. N. Organic Chemistry. In *Organic Chemistry*; University Science Books, 2006; p 988.
 15. 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.
 16. Seigler, D. S. Plant Secondary Metabolism. In *Life Sciences*; 1998; Vol. 643, pp 1–13.
 17. Gyermek, L. The Role of the Tropane Skeleton in Drug Research. **1949**, 1–40.
 18. Moss, G. P. Extension and Revision of the von Baeyer System for Naming Polycyclic Compounds (Including Bicyclic Compounds). *IUPAC Recomm.* **1999**, *71* (3), 513–529.
 19. Brecher, J. Graphical Representation of Stereochemical Configuration (IUPAC Recommendations 2006). *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78* (10), 1897–1970.
 20. Cini, N.; Danieli, E.; Menchi, G.; Trabocchi, A.; Bottoncetti, A.; Raspanti, S.; Pupi, A.; Guarna, A. 3-Aza-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octanes as New Enantiopure Heteroatom-Rich Tropane-like Ligands of Human Dopamine Transporter. *Bioorganic Med. Chem.* **2006**, *14* (15), 5110–5120.
 21. Meltzer, P. C.; Kryatova, O.; Pham-Huu, D. P.; Donovan, P.; Janowsky, A. The Synthesis of Bivalent 2 β -Carbomethoxy-3 β -(3,4-Dichlorophenyl)-8-heterobicyclo[3.2.1]octanes as Probes for Proximal Binding Sites on the Dopamine and Serotonin Transporters. *Bioorganic Med. Chem.* **2008**, *16* (4), 1832–1841.
 22. Cederstav, A. K.; Novak, B. M. Investigations into the Chemistry of Thermodynamically Unstable Species. The Direct Polymerization of Vinyl Alcohol, the Enolic Tautomer of Acetaldehyde. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *3*, 4013–4014.
 23. De Kowalewski, D. G.; Contreras, R. H.; Díez, E.; Esteban, A. NMR J (C,C) Scalar Coupling Analysis of the Effects of Substituents on the Keto–enol Tautomeric Equilibrium in 2-OH- N -X-Pyridines. An Experimental and DFT Study. *Mol. Phys.* **2004**, *102* (23–24), 2607–2615.

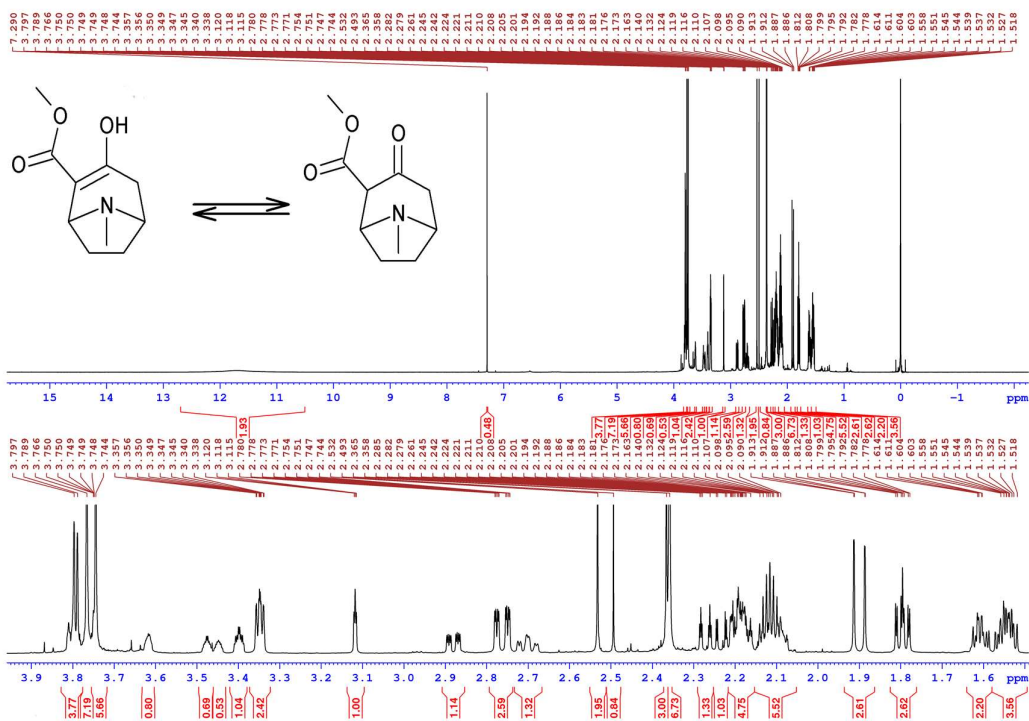
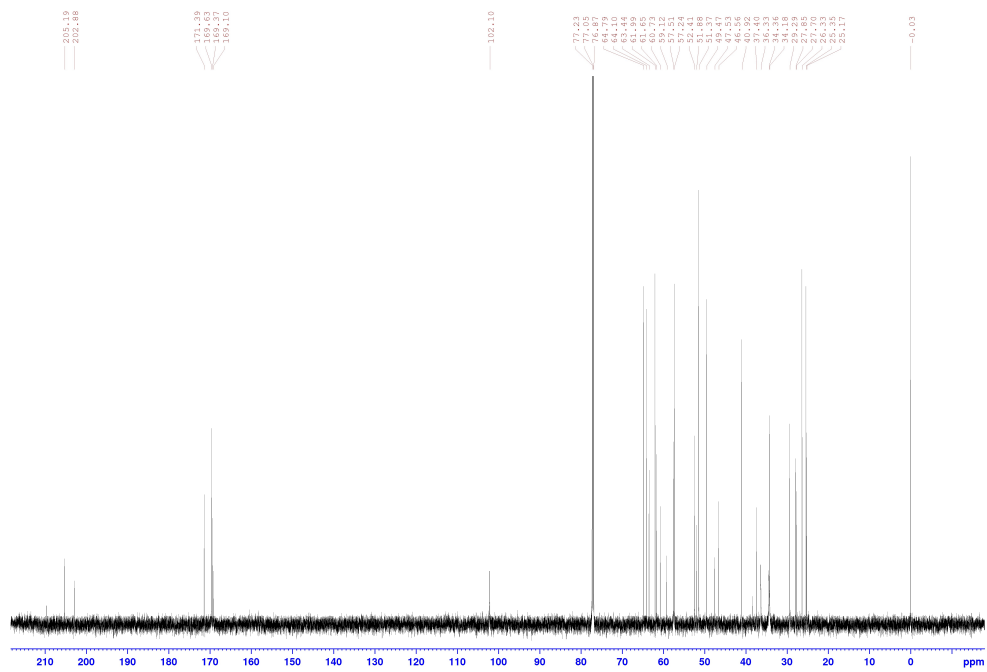
24. Novak, P.; Skare, D.; Sekusak, S.; Vikić-Topić, D. Substituent, Temperature and Solvent Effects on Keto-Enol Equilibrium in Symmetrical Pentane-1,3,5-Triones. Nuclear Magnetic Resonance and Theoretical Studies. *Croat. Chem. Acta* **2000**, *73* (4), 1153–1170.
25. Balachandran, V.; Parimala, K. Molecular Structures, FT-IR and FT-Raman Spectra, NBO Analysis, NLO Properties, Reactive Sites and Quantum Chemical Calculations of Keto-Enol Tautomerism (2-Amino-4-Pyrimidinol and 2-Amino-Pyrimidine-4(1H)-One). *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **2013**, *102*, 30–51.
26. Jirschtzka, J.; Schmidt, G. W.; Reichelt, M.; Schneider, B.; Gershenzon, J. Plant Tropane Alkaloid Biosynthesis Evolved Independently in the Solanaceae and Erythroxylaceae. **2012**, *109* (26), 10304–10309.
27. Hemscheidt, T. Tropane and Related Alkaloids. In *Topics in Current Chemistry*; 2000; Vol. 209, pp 176–206.
28. Robins, R. J.; Abraham, T. W.; Parr, A. J.; Eagles, J.; Walton, N. J. The Biosynthesis of Tropane Alkaloids in *Datura Stramonium*: The Identity of the Intermediates between N-Methylpyrrolinium Salt and Tropinone. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119* (45), 10929–10934.
29. Jayanta, J. Synthesis and Receptor Binding of N-Substituted Tropane Derivatives. High-Affinity Ligands for the Cocaine Receptors. **1991**, No. 407, 1728–1731.
30. Sakai, N.; Hartwig, J. F.; Ridder, A. Tropene Derivatives by Sequential Intermolecular and Transannular, Intramolecular Palladium-Catalyzed Hydroamination of Cycloheptatriene. **2006**, *128* (25), 8134–8135.
31. Qiao, J. X. Name Reactions in Heterocyclic Chemistry II. In *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry II*; 2011; Vol. 3.
32. Zhao, L.; Johnson, K. M.; Zhang, M.; Flippen-Anderson, J.; Kozikowski, A. P. Chemical Synthesis and Pharmacology of 6- and 7-Hydroxylated 2-Carbomethoxy-3-(p-Tolyl) Tropanes: Antagonism of Cocaine's Locomotor Stimulant Effects. **2000**, *43* (17), 3283–3294.
33. Publication, A. Of Reliable Methods for the Preparation of Organic Compounds Working with Hazardous Chemicals. **2014**, No. September.

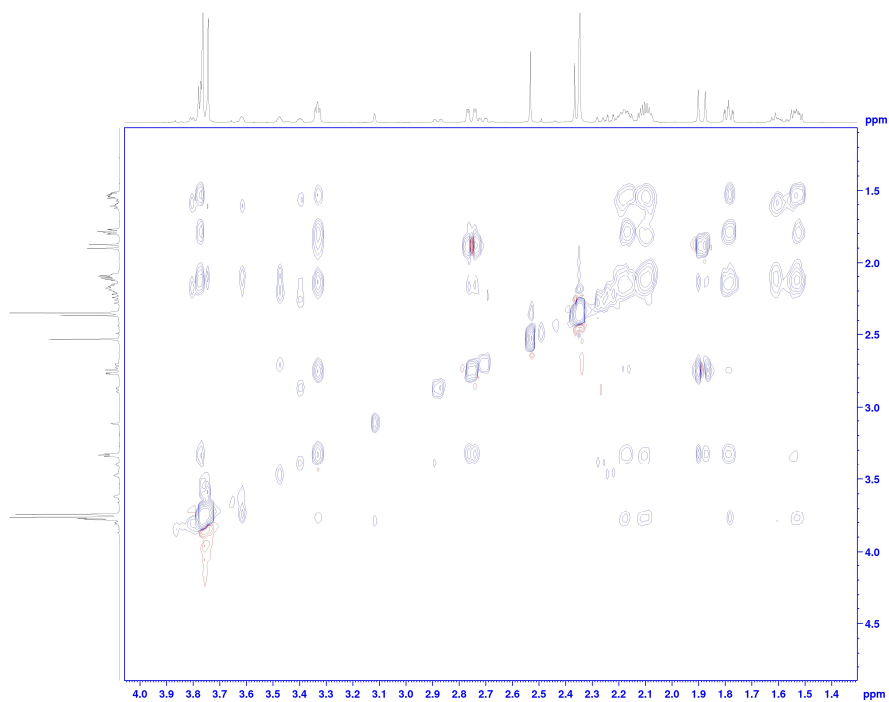
34. Krösche, W.; Mannich, C. Ueber Ein Kondensationsprodukt Aus Formaldehyd, Ammoniak Und Antipyrin. *Arch. Pharm. (Weinheim)*. **1912**, *250* (1), 647–667.
35. Yamasaki, S.; Iida, T.; Shibasaki, M. Direct Catalytic Asymmetric Mannich Reaction of Unmodified Ketones : Cooperative Catalysis of an AILibis (Binaphthoxide) Complex and. **1999**, *55*, 8857–8867.
36. Fujieda, H.; Kanai, M.; Kambara, T.; Iida, A.; Tomioka, K. A Ternary Complex Reagent for an Asymmetric Reaction of Lithium Ester Enolates with Imines. **1997**, *7863* (17), 2060–2061.
37. Cordova, A.; Watanabe, S. I.; Tanaka, F.; Notz, W.; Barbas, C. F. A Highly Enantioselective Route to Either Enantiomer of Both α - and β -Amino Acid Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (9), 1866–1867.
38. Hamada, T.; Manabe, K.; Kobayashi, S. Enantio- and Diastereoselective, Stereospecific Mannich-Type Reactions in Water. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (25), 7768–7769.
39. Lou, S.; Taoka, B. M.; Ting, A.; Schaus, S. E. Asymmetric Mannich Reactions of β -Keto Esters with Acyl Imines Catalyzed by Cinchona Alkaloids. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (32), 11256–11257.
40. Ooi, T.; Kameda, M.; Fujii, J.; Maruoka, K. Catalytic Asymmetric Synthesis of a Nitrogen Analogue of Dialkyl Tartrate by Direct Mannich Reaction under Phase-Transfer Conditions. *Org. Lett.* **2004**, *6* (14), 2397–2399.
41. Mitsumori, S.; Zhang, H.; Cheong, P. H.; Houk, K. N.; Tanaka, F. NIH Public Access. **2008**, *128* (4), 1040–1041.
42. Shing, T. K. M.; So, K. H. Facile and Enantiospecific Syntheses of (6S,7R)-6-Chloro-7-Benzoyloxy-, (7S)-Halo-and (7S)-Hydroxy-Cocaine and Natural (-)-Cocaine from D-(-)-Ribose. **2011**, *13* (11), 2916–2919.
43. Abrecht, S.; Adam, J.; Bromberger, U.; Diodone, R.; Fettes, A.; Fischer, R.; Goeckel, V.; Hildbrand, S. An Efficient Process for the Manufacture of Carmegliptin. **2011**, *15*, 503–514.
44. Casale, J. F. A Practical Total Synthesis of Cocaine's Enantiomers. *Forensic Sci. Int.* **1987**, *33* (4), 275–298.

45. Airaksinen, A. J.; Huotari, M.; Shvetsov, A.; Vainiotalo, P. Synthesis and Biological Evaluation of 6/7-Exo-Methyl-3 β -(4-Iodo)phenyltropane-2 β -Carboxylic Acid Methyl Esters. **2005**, *40*, 299–304.

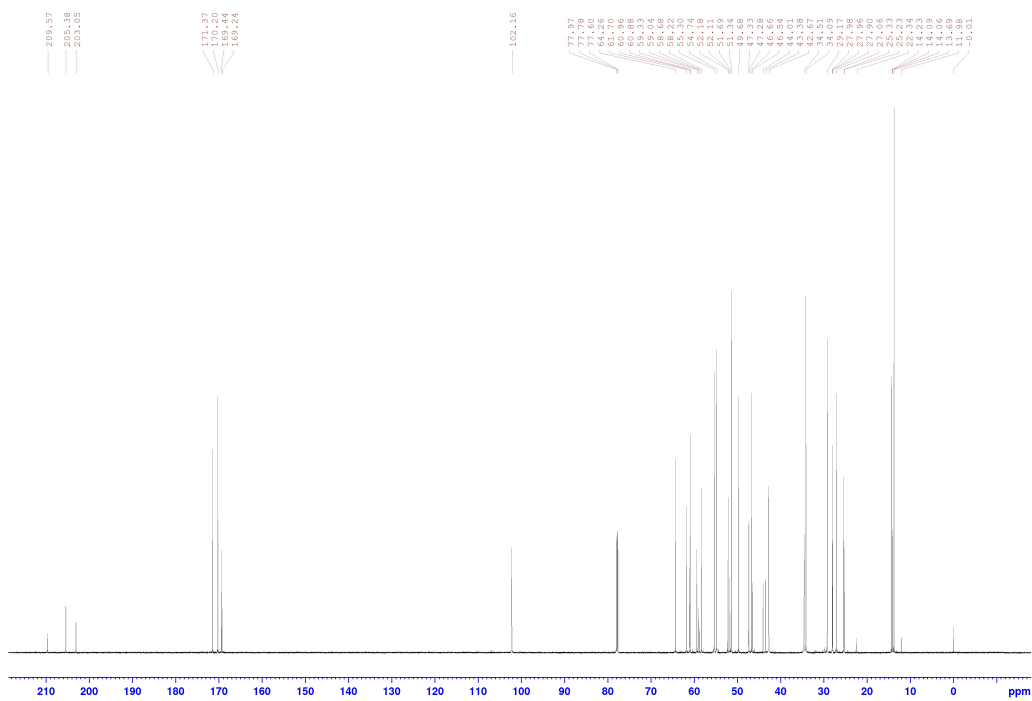
LISAD

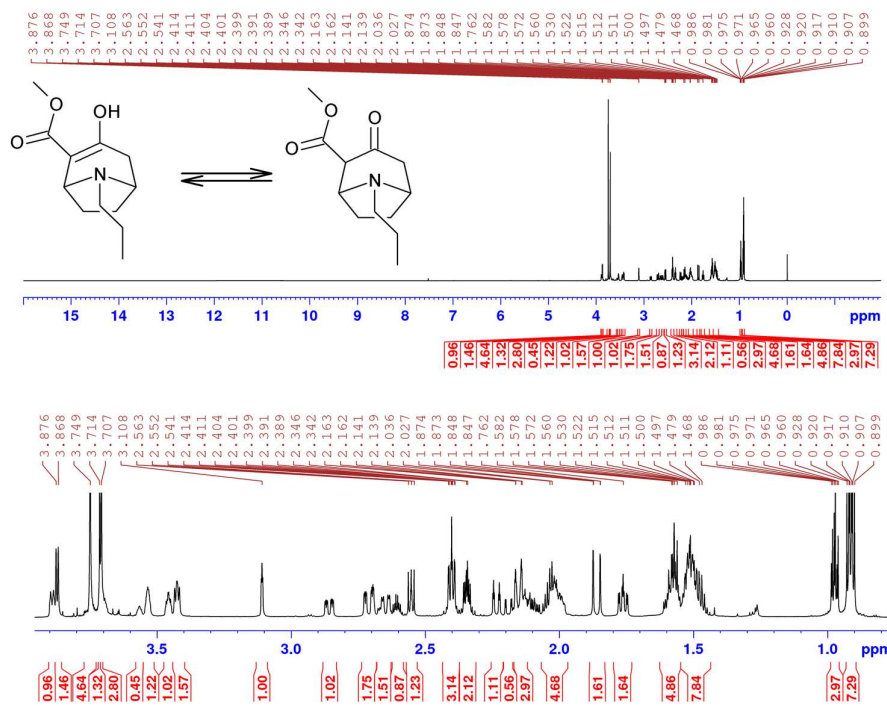
1a





1b





Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja lõputöö üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, _____ Rait Palla _____,

(autori nimi)

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) enda loodud teose
_____ Asendatud asabitsüklo[3.2.1]oktaani derivaatide süntees _____,

(lõputöö pealkiri)

mille juhendaja on _____ Siim Kukk _____,

(juhendaja nimi)

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

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

2. olen teadlik, et punktis 1 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.

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

Tartus/Tallinnas/Narvas/Pärnus/Viljandis, **24.05.2017**