

TARTU ÜLIKOOL  
LOODUS- JA TÄPPISTEADUSTE VALDKOND  
KEEMIA INSTITUUT

BIS-TETRAHÜDROFURAANIDE  
STEREOSELEKTIIVNE SÜNTEES

Magistritöö (30 EAP)

Keemia eriala

Autor: Indrek Veidenberg

Juhendaja: Lauri Vares, Ph.D.

Tartu 2016

# SISUKORD

1 TÖÖS KASUTATUD LÜHENDID .....	5
2 SISSEJUHATUS.....	7
3 RETROSÜNTEETILINE ANALÜÜS .....	8
4 KIRJANDUSE ÜLEVAADE .....	10
4.1 Bis-THFide olulisus .....	10
4.2 Varem raporteeritud meetodid bis-THFide sünteesiks.....	10
4.2.1 <i>Trans</i> -THFid.....	10
4.2.2 <i>Cis</i> -THFid.....	12
4.3 Alküülahela süntees.....	14
4.4 Epoksüdeerimine .....	14
4.5 Kolmiksideme selektiivne taandamine.....	15
4.5.1 <i>Cis</i> -taandamine .....	15
4.6 Kineetiline lahutamine .....	16
4.6.1 Üldiselt .....	16
4.6.2 Jacobsen'i katalüsaator.....	17
4.7 Oksüdatiivne tsükliceerimine .....	18
4.7.1 Osmiumkatalüütiline oksüdatiivne tsükliceerimine .....	18
5 TULEMUSED JA ARUTELU.....	20
5.1 Grignard'i reaktsioon .....	20
5.2 Epoksüdeerimine .....	20
5.2.1 Regressioonanalüüs.....	21
5.2.2 2,2,2-trifluoroatsetofenooni katalüüs .....	21
5.2.3 Kolmiksideme kaitsmine.....	22
5.2.4 Grubbs'i katalüsaator .....	22
5.2.5 Aluse lisamine .....	23

5.3 Kolmiksideme taandamine .....	23
5.4 Kineetiline lahutamine .....	23
5.5 Oksüdatiivne tsükliiseerimine .....	24
5.6 Silüleerimine .....	25
5.7 Sünteesirada tervikuna .....	26
5.8 THFid <i>trans</i> -een-bis-epoksiidist 3 .....	26
6 EKSPERIMENTAALNE OSA .....	27
6.1 Aparatuur ja töövahendid .....	27
6.2 Kasutatud reagentide ja lahustite füüsikalised omadused .....	28
6.3 Peamise sünteesiraja ühendite saamise näidiseeskirjad ja analüütilised andmed .....	29
6.3.1 Alküülühend 31 .....	29
6.3.2 Bis-epoksiid 1 .....	29
6.3.3 <i>Cis</i> -alkeen 2 .....	30
6.3.4 Aminoalkohol 4-B .....	31
6.3.5 Bis-THF 8-B .....	32
6.3.6 Silüleeter 39-B .....	33
7 KOKKUVÕTE .....	34
8 SUMMARY .....	35
9 TÄNUSÕNAD .....	36
10 LISAD .....	40
10.1 Teostatud epoksüdeerimiste andmete tabel .....	40
10.2 Alküülühendi 31 <sup>1</sup> H TMR spekter .....	41
10.3 Alküülühendi 31 <sup>13</sup> C TMR spekter .....	42
10.4 Bis-epoksiidi 1 <sup>1</sup> H TMR spekter .....	43
10.5 Bis-epoksiidi 1 <sup>13</sup> C TMR spekter .....	44
10.6 <i>Cis</i> -alkeeni 2 <sup>1</sup> H TMR spekter .....	45
10.7 <i>Cis</i> -alkeeni 2 <sup>13</sup> C TMR spekter .....	46

10.8 Aminoalkoholi 4-B $^1\text{H}$ TMR spekter .....	47
10.9 Aminoalkoholi 4-B $^{13}\text{C}$ TMR spekter .....	48
10.10 Bis-THFi 8-B $^1\text{H}$ TMR spekter .....	49
10.11 Bis-THFi 8-B $^{13}\text{C}$ TMR spekter .....	50
10.12 Silüüleetri 39-A $^1\text{H}$ TMR spekter.....	51
10.13 Silüüleetri 39-A $^{13}\text{C}$ TMR spekter .....	52
10.14 Silüüleetri 39-A ning 39-A ja 39-B ratsemaadi kromatogramm.....	53
10.15 Eelmise kromatogrammi suurendus .....	54

# 1 TÖÖS KASUTATUD LÜHENDID

AcOH – äädikhape

AD-mix-beta – *asymmetric dihydroxylation mix beta* – reagentide segu, mis katalüüsib Sharpless'i asümmeetrilist alkeenide dihidroksüleerimist

AKR – *aminolytic kinetic resolution* - aminolüütiline kineetiline lahutamine

B – *base* – alus

ca – *circa* – umbes

dba - dibensülideenatssetoon

DCM – *dichloromethane* - diklorometaan

DMF – *N,N*-dimetüülformamiid

DPPBA – *diphenylphosphino benzoic acid* - difenüülfosfinobensoehape

*d.r.* – *diastereomeric ratio* – diastereomeeride suhe

*e.r.* – *enantiomeric ratio* – enantiomeeride suhe

Et<sub>2</sub>O - dietüüleeter

EtOAc – etüülatsetaat

eq – *equivalent* - moolekvivalent

ESI – *electron spray ionization* - elektronpritse ionisatsioon

EWG – *electron-withdrawing group* – elektrone tõmbav grupp

FTIR – *Fourier transform infrared spectroscopy* - Fourier' teisendusega infrapunaspetskoopia

Hex – *hexane* - heksaan

HPLC – *high performance liquid chromatography* - kõrgefektiivne vedelikkromatograafia

HRMS – *high resolution mass spectroscopy* - kõrgresolutsiooniga massispektromeetria

*i*-PrOH - isopropanool

KP – kiraalne produkt

KS – kiraalne substraat

LA – *Lewis acid* - Lewis'e hape

MeCN – atsetonitriil

*m*-CPBA – *meta-chloroperoxybenzoic acid* - *meta*-kloroperoksübensoehape

MeOH – metanool

mol% - moolprotsent

MS - massispektromeetria

NH<sub>2</sub>Boc – *tert*-butüülkarbamaat

Nu - nukleofiil

PDA – *photodiode array* – fotodiodirida

PMA – *phosphomolybdenic acid* - fosfomolübdeenhape

*p*-NBA – *para-nitrobenzoic acid* - *para*-nitrobensoehape

PNO – püridiin-*N*-oksiid

rac – *racemate* - ratsemaat

r.t. – *room temperature* - toatemperatuur

TBDPSiCl – *tert*-butüüldifenüülsilüülkloriid

TBME – *tert*-butüülmetüüleeter

*t*-Bu – *tert*-butüül

*t*-BuOH – *tert*-butanool

TFA – *trifluoroacetic acid* - trifluoroäädikhape

THF – tetrahüdrofuraan

TLC – *thin layer chromatography* - õhukese kihi kromatograafia

TMR – tuumamagnetresonantspektroskoopia

t<sub>R</sub>/RT - retentsiooniaeg

UV - ultraviolet

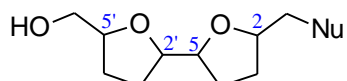
Zn(OTf)<sub>2</sub> - tsinktriflaat

## 2 SISSEJUHATUS

Bis-tetrahydrofuraanid (THFid, **Joonis 1**) on mitmete bioaktiivsete ainete struktuuris esinevad alaühikud. Peamiseks näiteks on atsetogeniinid, *Annonaceae* sugukonda kuuluvates taimedes leiduvad bioaktiivsed ained, millel on tuvastatud vähivastane, tsütotoksiline, pestitsiidne ja muud bioaktiivsed toimed [1,2].

Atsetogeniinide THF-ringides leiduvad stereogeensed tsentrid ning erineva stereokonfiguratsiooniga ainetel võivad olla väga erinevad toimed. Seega on oluline leida meetodeid, mis annaks vajaliku konfiguratsiooniga tetrahydrofuraane kõrge enantio- ja diastereoselektiivsusega.

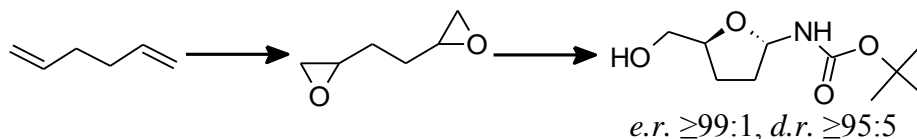
Käesoleva magistritöö eesmärgiks oli välja töötada stereoselektiivne meetod bis-tetrahydrofuraanide sünteesiks, kus mõlema tsükli 2 ja 5 asendi absoluutne stereokonfiguratsioon oleks kontrollitud (**Joonis 1**).



**Joonis 1.** Töös sünteesitud bis-THFide üldskeem.

### 3 RETROSÜNTEETILINE ANALÜÜS

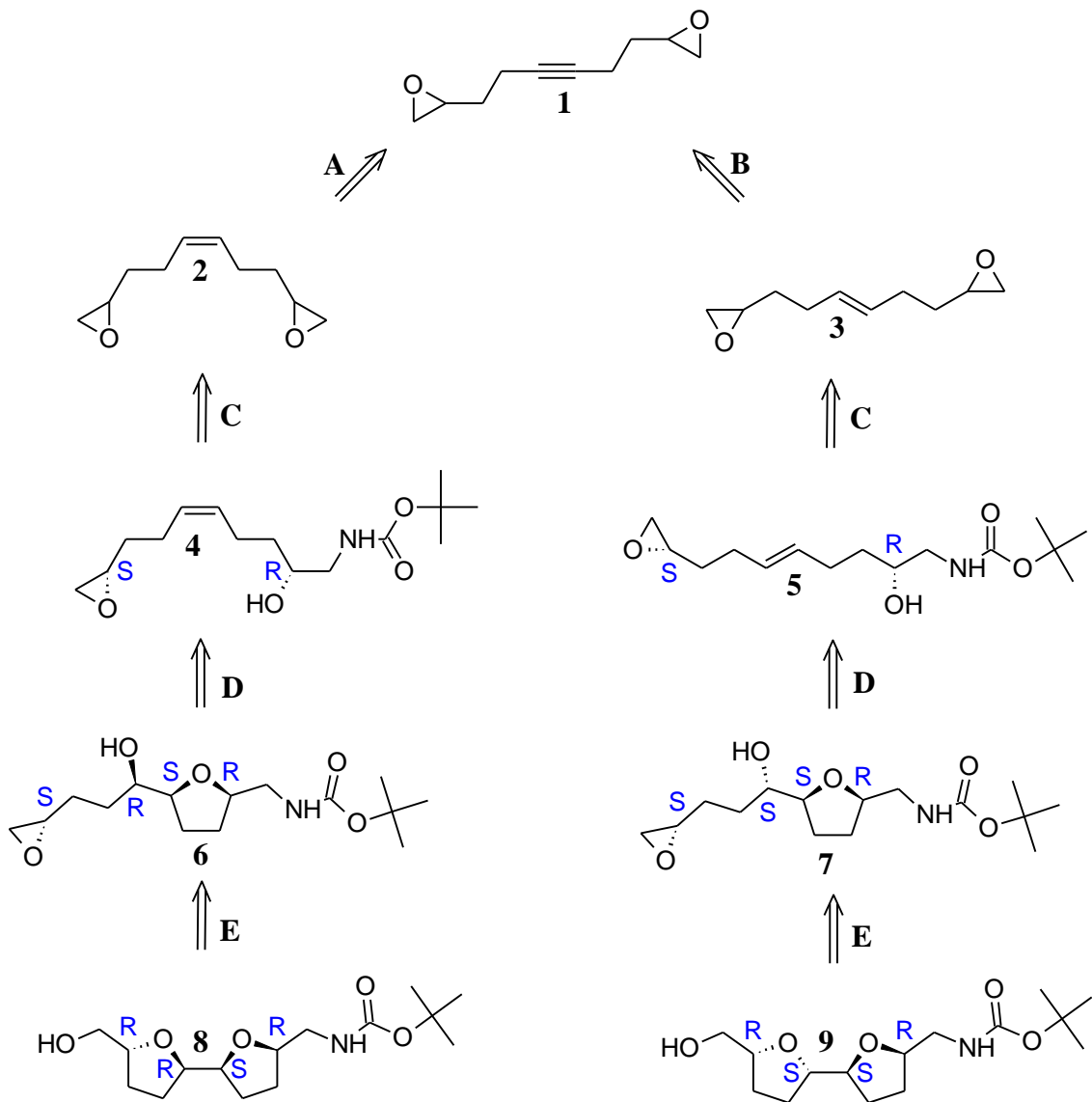
Meie laboris on varem välja töötatud meetod tetrahüdrofuraanide stereospetsiifiliseks sünteesiks kasutades terminaalsete epoksiidide kineetilist lahutamist Jacobsen'i katalüsaatoriga (**Skeem 1**) [3]. Näitasime, et protsess toimub suurepärase enantio- ja diastereoselektiivsusega.



**Skeem 1.** Tetrahüdrofuraanide stereoselektiivne süntees heksaan-1,5-dieenist.

Nüüd otsustati seda üritada kombineerida oksüdatiivse tsükliiseerimisega, millel on samuti raporteeritud suurepärase enantioselectiivsus ja diastereoselektiivsus [4], et saada bis-tetrahüdrofuraane.

Sünteesiraja plaani (**Skeem 2**) alustati sobiva pikkusega (10 süsinikku) süsinikskeletist **1**, mille otstes on terminaalsete epoksiidid ja keskel kolmikside. Kolmikside on võimalik selektiivsete meetoditega taandada kas *cis*-alkeeniks **2** (reaktsioon **A**) või *trans*-alkeeniks **3** (reaktsioon **B**). Edasi saab kummagi ühendi ühe epoksürühma stereoselektiivselt avada üleval mainitud kineetilise lahutamise abil (reaktsioon **C**), saamaks *cis*-een-aminoalkoholi **4** või *trans*-een-aminoalkoholi **5**. Seejärel luuakse Os-katalüütiliselt THF-ring (reaktsioon **D**), mille 2 ja 5 asendite stereotsentrid on reaktsiooni olemuse tõttu omavahel *cis*-isomeeriaga. Olenevalt kaksiksideme geomeetrisest isomeeriast on tekkiv OH-rühm kõrvalasuva stereotsentri suhtes kas *cis* (aine **6**) või *trans* (aine **7**). Viimaks peaks epoksüidrühma aktiveerimisel toimuma molekulisene  $S_N2$  reaktsioon OH-rühma ja epoksiidi  $\beta$ -süsiniku vahel (samm **E**), mis annab teise THF-tsükli. Selle konfiguratsioon sõltub epoksüidrühma konfiguratsioonist – kui stereotsentrid on üksteise suhtes vastupidise stereokonfiguratsiooniga (üks *S* ja teine *R*), on ring *trans*-asendis (aine **8**), kui aga samapidi stereokonfiguratsiooniga (mõlemad tsentrid kas *S* või *R*), siis *cis*-asendis (aine **9**). Kuna sünteesirajas kasutatakse kahte järjestikust stereospetsiifilist meetodit, siis peaks olema võimalik  $2^4 = 16$ st võimalikust stereoisomeerist nelja erineva stereokonfiguratsiooniga bis-THFi alühikute tegemine – *cis*-alkeeni ja (*S,S*)-(salen)- $Co^{+2}$  katalüsaatori kasutamisel *R,R,S,R* ühend ja (*R,R*)-(salen)- $Co^{+2}$  puhul selle vastasenantiomeer *S,S,R,S* ning *trans*-alkeeni ja (*S,S*)-(salen)- $Co^{+2}$  rakendamisel vastavalt *R,S,S,R* ja (*R,R*)-(salen)- $Co^{+2}$  puhul *S,R,R,S* isomeer. Meie teadmiste kohaselt pole nii lühikest, üldist ja stereospetsiifilist meetodit bis-THFide sünteesiks varem kirjanduses raporteeritud.

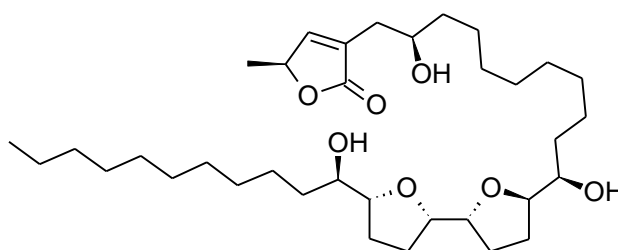


**Skeem 2.** Plaanitud sünteesirada bis-tetrahüdofuraanide sünteesiks. Kummagi haru puhul näidatud üks enantiomeer.

## 4 KIRJANDUSE ÜLEVAADE

### 4.1 Bis-THFide olulisus

Bis-THFid esinevad mitmetes biomolekulides. Põhiliseks näiteks on atsetogeniinid, paljulubavad *Annonaceae* sugukonda kuuluvates taimedes leiduvad ained (nt **Joonis 2**) [5], mis on tugevaimad teadaolevad mitokondriaalkompleks I elektrontranspordisüsteemi inhibiitorid [6] ja on seega kasutatavad peaaegu kõigi päristuumsete rakkude elutegevuse piiramisel. Neil on tõestatud tugev vähivastane toime [7]. Looduslikest preparaatidest on eraldatud üle 300 erineva atsetogeniini [8].



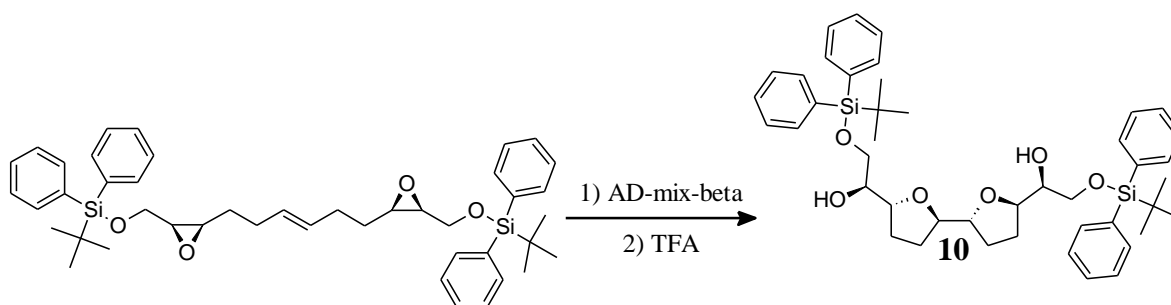
**Joonis 2.** (+)-trilobiin, bis-tetrahydrofuraanne atsetogeniin.

### 4.2 Varem raporteeritud meetodid bis-THFide sünteesiks

#### 4.2.1 *Trans*-THFid

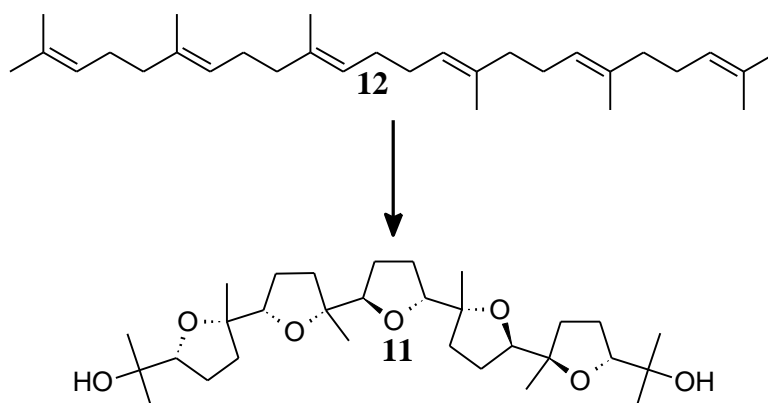
Enamik kirjanduses toodud bis-tetrahydrofuraanide sünteesi annavad *trans*-isomeeriaga ringid, kuna *trans*-tsüklid on termodünaamiliselt stabiilsem ja pöörduvate reaktsioonide puhul on termodünaamiliseks produktiks enamasti *trans*-THF.

Kirjanduses levinuim lähenemine on kahekordne molekulisine  $S_N2$  reaktsioon hüdroksüülrühma ja hea lahkuva rühma vahel. Näiteks Ye laborigrupp kasutas kahekordset asümmeetrilist epoksiidi sünteesi, millele järgnes enantioselektiivne kaksiksideme asümmeetriline dihüdroksüleerimine ning hüdroksüülrühmade atakk epoksiididele saamaks kõrge selektiivsusega bis-THFi **10** (**Skeem 3**) [9].



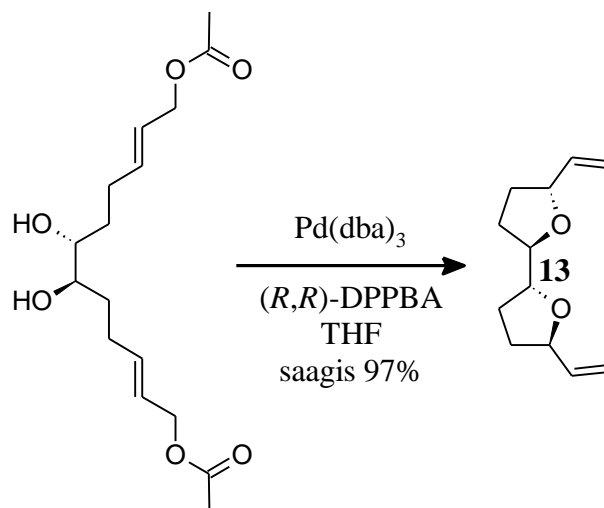
**Skeem 3.** Bis-THFi süntees dihidroksüleerimise ja kahekordse molekulisese  $S_N2$  reaktsiooni kaudu.

Samuti on näidatud, et nii ühe, kahe kui rohkema *trans*-THF-tsükliga ühendeid (aine **11**) on võimalik sünteesida siirdemetalli katalüüsi abil oksüdatiivse tsükliiseerimisega sobivatest polüeenidest (**Skeem 4**) [10].



**Skeem 4.** Skvaleeni (aine **12**) mitmekordne oksüdatiivne tsükliiseerimine polü-THFiks.

Burke ja Jiang saavutasid bis-*trans*-THFi **13** suurepärase saagise ning enantio- ja diastereoselektiivsusega kasutades kiraalse ligandiga pallaadiumkatalüüsitud allüülset asendust (**Skeem 5**) [11].

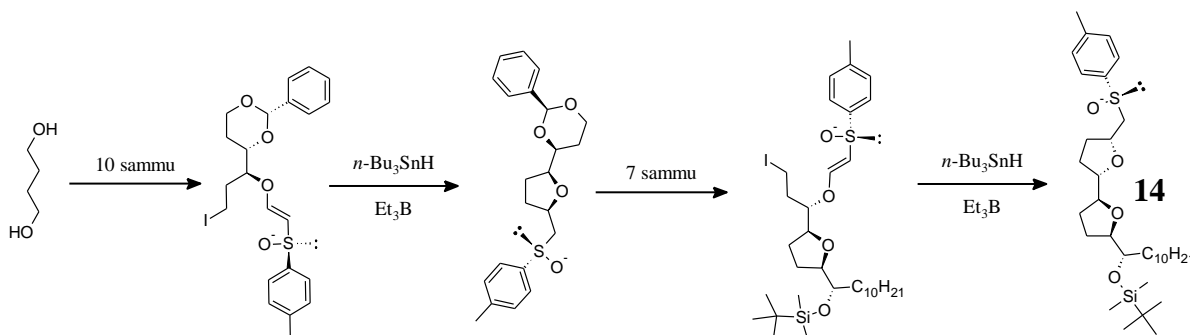


**Skeem 5.** Pallaadiumkatalüüsitud allüülne asendus, mis annab bis-*trans*-THFi **13**.

#### 4.2.2 *Cis*-THFid

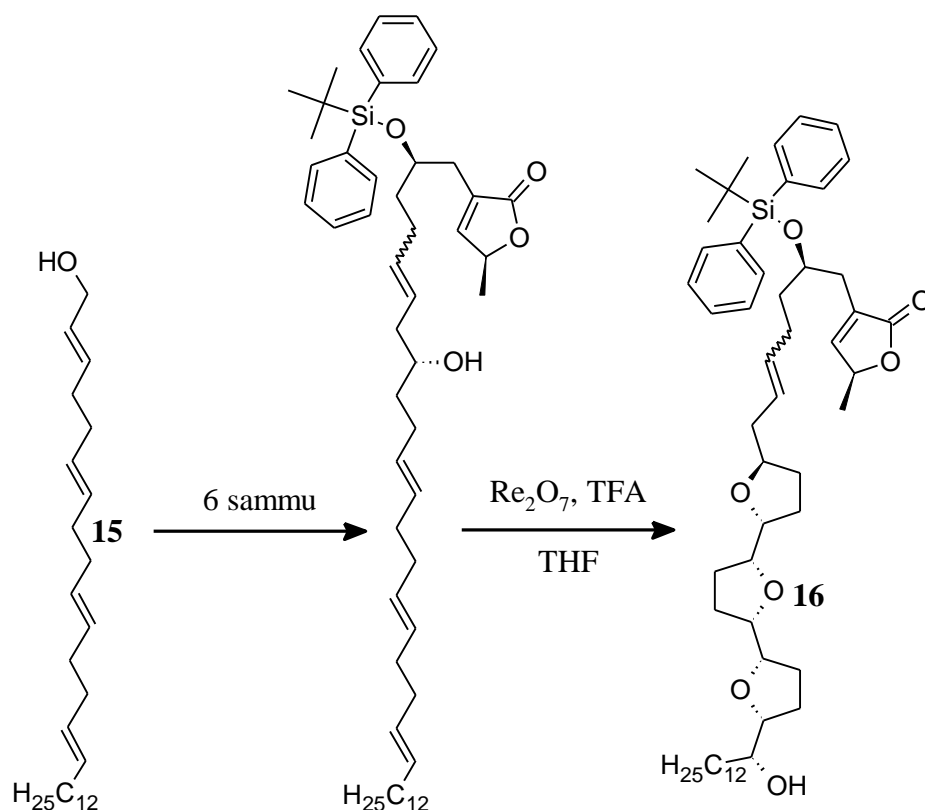
*Cis*-THFide saamine on keerulisem ja seega on ka nende sünteesimise meetodeid vähem ning sünteesirajad pikemad.

Lee grupp sai butaan-1,4-dioolist 19 sammuga *cis*-bis-THFi **14**. Mõlema THF ringi saamiseks kasutati enantioselektiivset radikaalset tsükliceerimist tributüültina initsiatsioonil (**Skeem 6**). Lõppühendina saavutatakse küll üks stereoisomeer, kuid võrreldes meie planeeritava sünteesitega on samme palju ja mitmed sammud kehva selektiivsusega [12].



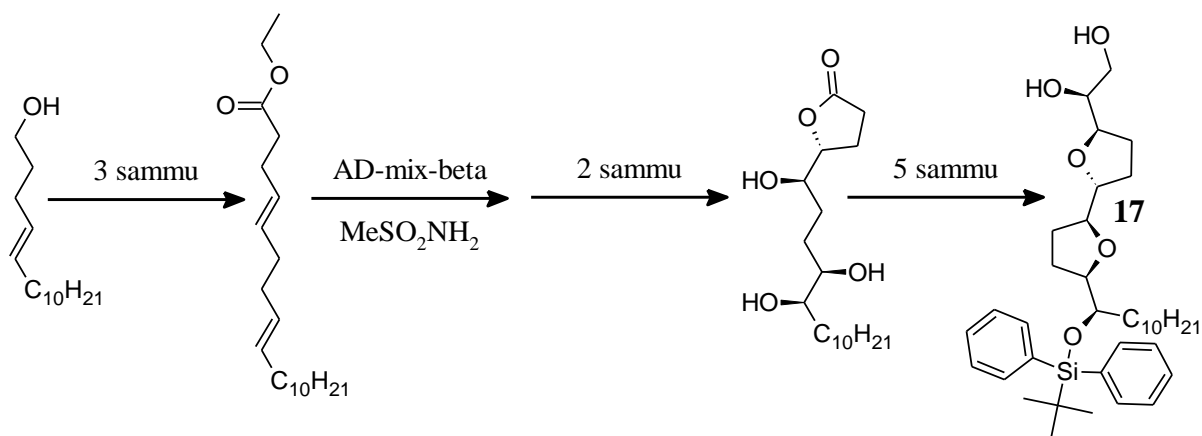
**Skeem 6.** Bis-THFi **14** süntees kahekordse radikaalse tsükliceerumise abil.

Keinan'i grupp on näidanud, et tetraeenist **15** on võimalik seitsme sammuga saada enantio- ja diastereospetsiifiliselt *cis-cis-trans*-tris-THF **16** kasutades võtmesammuna tandem-oksüdatiivset tsükliceerimist kolmekordse stõhhiomeetrilise koguse reenium(VII)oksiidiga (**Skeem 7**) [13].



**Skeem 7.** Tris-THFi saamine tandem-oksüdatiivse tsükliiseerimise kaudu.

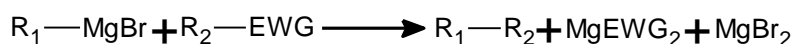
Sama uurimisgrupp kasutas kaks aastat hiljem (+)-trilobiini (vt üleval) sünteesil kahekordset *trans*-kaksiksidemete asümmeetrilist epoksüdeerimist ja sai nii 11 sammuga stereoselektiivselt *cis-trans*-bis-THFi **17** (Skeem 8) [14].



**Skeem 8.** *cis-trans*-bis-THFi saamine dieeni asümmeetrilisel dihidroksüleerimisel.

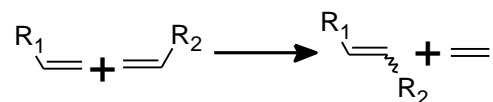
### 4.3 Alküülahela süntees

Paljud kirjanduses toodud sünteesirajad algavad süsinikskeleti loomisega, mida seejärel vajaduse järgi funktsionaliseeritakse. Vanim ja levinuim viis C-C sidemete saamiseks on nobelist Victor Grignard'i avastatud Grignard'i reaktsioon (**Skeem 9**) [15], kus nukleofiilne organometalliline alküülühend ründab teise alküülühendi elektrofiilset süsinikku.



**Skeem 9.** Grignard'i reaktsiooni üldskeem.

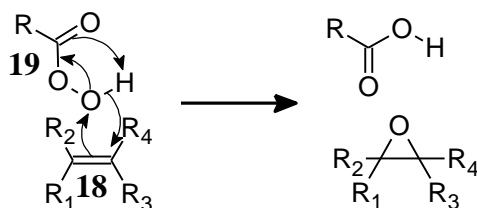
Uuematest meetoditest on levinud teise nobelisti Robert Grubbs'i välja töötatud metallokarbeen-katalüütiline rist-metateesi reaktsioon [16], kus  $\alpha$ -alkeenide omavahelisel ristkupellimisel saadakse uus alkeen ja eraldub eteen (**Skeem 10**).



**Skeem 10.**  $\alpha$ -alkeenide rist-metateesi reaktsiooni üldskeem.

### 4.4 Epoksüdeerimine

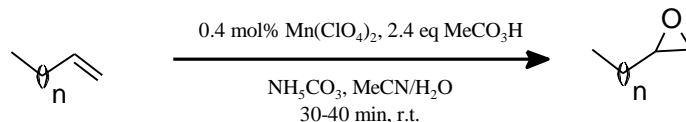
Alkeenide epoksüdeerimine on üks kasulikumaid alküülahelate funktsionaliseerimise võtteid. Enim kasutatud epoksüdeerimise meetod on Priležajevi reaktsioon - oksüdeerimine *m*-CPBAGA [38]. Reaktsioonimehhanismiks on nn „liblikmehhanism“ (**Skeem 11**), kus alkeeni (aine **18**) loetakse nukleofiiliks ja peroksiidi (aine **19**) elektrofiiliks. Reaktsioon on kontsertmehhanismiline<sup>i</sup> ja mittestereoselektiivne ning kui üks või mõlemad alkeeni süsinikest on prokiraalsed, on tulemuseks vastavalt enantiomeeride või diastereomeeride statistiline segu.



**Skeem 11.** Priležajevi reaktsiooni mehhanism.

<sup>i</sup> s.t kõik elektronüleminekud toimuvad korraga.

Uuematest epoksüdeerimise meetoditest võib näiteks tuua  $Mn^{+2}$ -katalüütilise oksüdeerimise peräädikhappega [17]. Reaktsioon toimib kõige paremini terminaalseste alkeenidega ning parimate näidete puhul üle 90% saagistega. Katalüsaatorina kasutatav  $Mn(ClO_4)_2$  (**Skeem 12**) on odav ja kergesti kättesaadav.



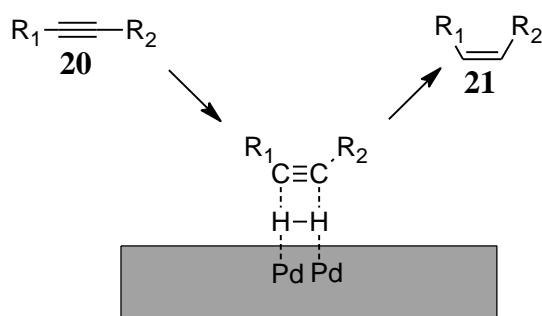
**Skeem 12.** Alkeeni katalüütiline epoksüdeerimine mangaanperklooraadiga.

## 4.5 Kolmiksideme selektiivne taandamine

Kolmiksidemete selektiivne taandamine kaksiksidemeteks on väga oluline reaktsioon, kuna mitteselektiivsel taandamisel saadakse *cis*- ja *trans*-isomeeri segu ja edasise kaksiksidemele liitumise tulemuseks on sel juhul stereoisomeeride segu.

### 4.5.1 *Cis*-taandamine

Üks efektiivsemaid ja pehmemaid meetodeid kolmiksidemete selektiivseks *cis*-taandamiseks on Lindlar'i katalüsaatori kasutamine [18]. Selleks adsorbeeritakse süsinikule kantud osaliselt mürgitatud pallaadiumile gaasiline vesinik. Elektronide poolest rikas kolmikside (aine **20**) liidab vesinikud omakorda enda külge. Kuna mõlemad vesinikud liituvad pallaadiumi pinnalt, st ühelt poolt (**Skeem 13**), on produktiks ainult *cis*-alkeen (aine **21**).

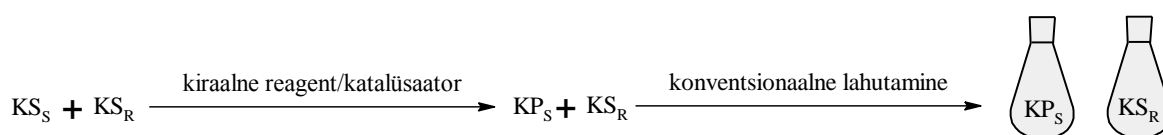


**Skeem 13.** Lindlar'i taandamise reaktsioonimehhanism.

## 4.6 Kineetiline lahutamine

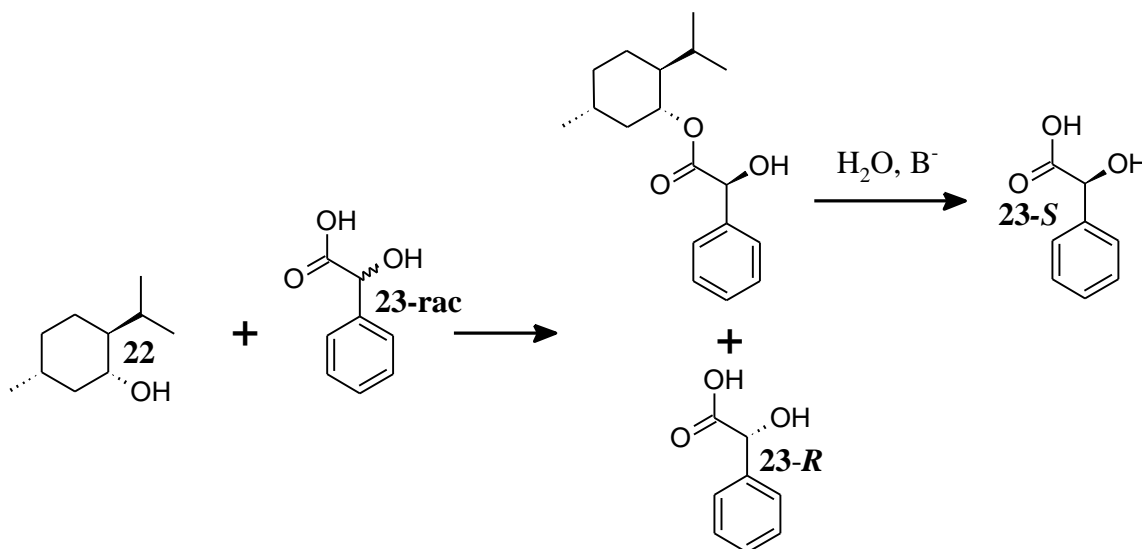
### 4.6.1 Üldiselt

Kineetiline lahutamine (**Skeem 14**) on meetod kahe kiraalse substraadi (skeemil tähistatud  $KS_S$  ja  $KS_R$ ) eraldamiseks nende ratseemilises segus. Meetod põhineb enantiomeeride erineval reaktiivsusel sobiva kiraalse katalüsaatori või reagentiga. Ideaaljuhul ei reageeri üks enantiomeer üldse. Nii on reaktsiooni tulemuseks enantiomeerselt puhas mittereageeriv kiraalne substraat ( $KS_R$ ) ning enantiomeerselt puhas reageeriva substraadi kiraalne produkt ( $KP_S$ ), mida on võimalik üksteisest harilike puhastusmeetoditega (tüüpiliselt kromatograafia) eraldada.



**Skeem 14.** Kineetilise lahutamise üldpõhimõte.

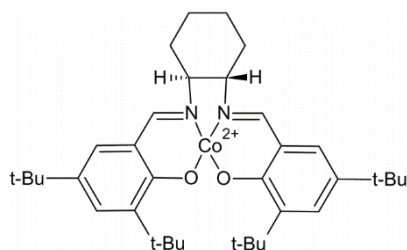
Esimene kineetiline lahutamine laborisünteesis saavutati 1899. aastal, kui McKenzie leidis, et kiraalselt puhas mentool (aine **22**) esterdub ainult ühe mandelhappe (aine **23**) enantiomeeriga (**Skeem 15**) [19]. Estri ja mentooli eraldamise ning edasise estri hüdrolüüsi käigus saadi mandelhappe kaks üksteisest eraldatud kiraalselt puhast enantiomeeri.



**Skeem 15.** Esimene avastatud kineetilise lahutamise meetod.

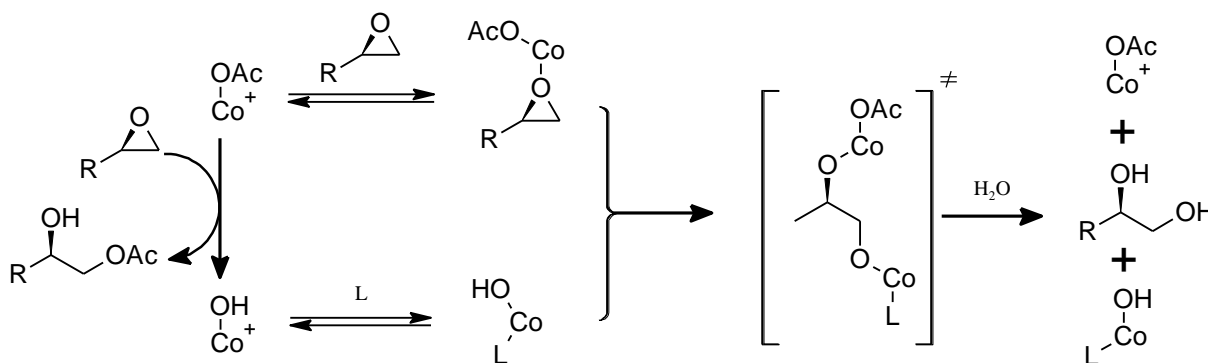
## 4.6.2 Jacobsen'i katalüsaator

1997. aastal näitas Eric Jacobsen, et Co-ga komplekseeritud kiraalsed saleenkompleksid (**Joonis 3**) katalüüsivad terminaalsete epoksiidide asümmeetrilist avanemist veega [20]. Tegemist oli esimese praktilise ja üldise viisiga enantiomeerselt puhaste terminaalsete epoksiidide saamiseks.



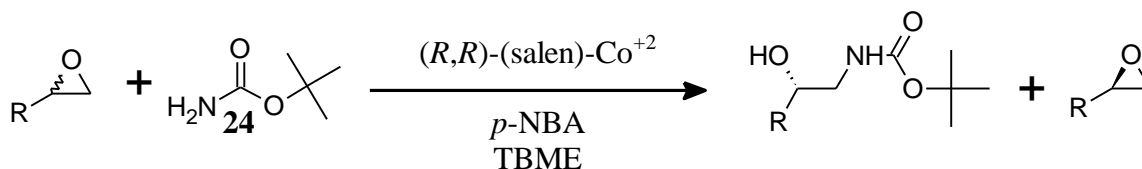
**Joonis 3.** Jacobsen'i katalüsaator.

Reaktsioonimehhanismina on välja pakutud ühistoimiv bimetalliline mehhanism (**Skeem 16**) [21].



**Skeem 16.** Jacobsen'i katalüsaatori reaktsioonimehhanism.

Kui nukleofiiliks on vesi, nimetatakse reaktsiooni hüdrolüütiliseks kineetiliseks lahutamiseks. Vee asemel võib kasutada ka teisi nukleofiile, näiteks *tert*-butüülkarbamaati (aine **24**) (**Skeem 17**) [22,23]. Kuna ründavaks aatomiks on sel juhul lämmastik, nimetatakse reaktsiooni aminolüütiliseks kineetiliseks lahutamiseks (AKR).



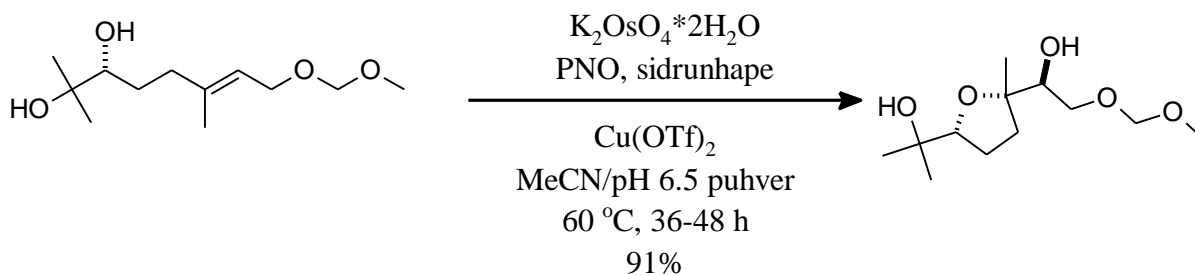
**Skeem 17.** Aminolüütilise kineetilise lahutamise üldskeem.

## 4.7 Oksüdatiivne tsükliseerimine

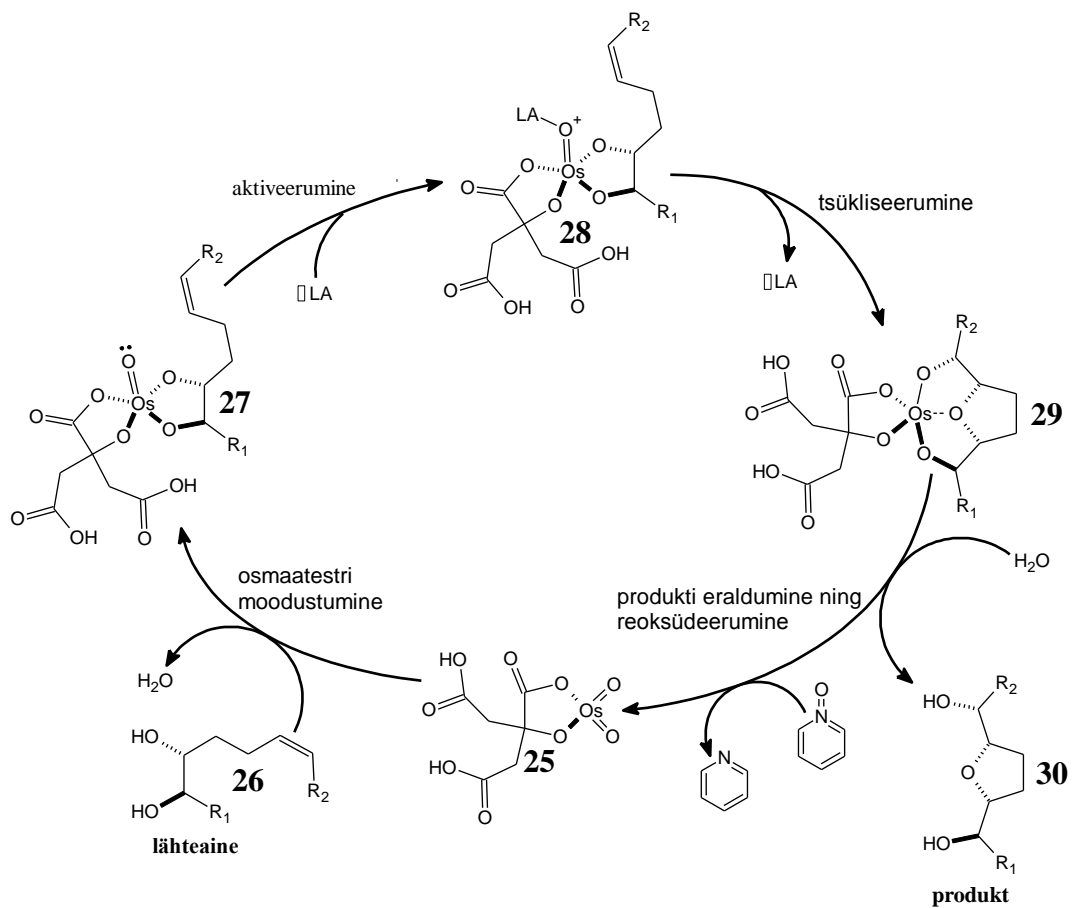
Oksüdatiivse tsükliseerimisega on võimalik saada nii karbotsükleid [24] kui heterotsükleid. *N*- ja *O*-heterotsüklite saamiseks on leitud mitmeid meetodeid. Tuntakse A-rühma metallide [25], lantanoidide [26] ja siirdemetallide komplekside [27] poolt initsieeritud või katalüüsitud reaktsioone.

### 4.7.1 Osmiumkatalüütiline oksüdatiivne tsükliseerimine

1965. aastal näitasid Klein ja Rojahn, et 1,5-heksadieeni reaktsioonil  $\text{KMnO}_4$ -ga on tulemuseks *cis*-tetrahüdrofuraan, mitte tetraool, nagu tollaste teadmiste järgi ennustati [28]. Aastal 1998 leidis Piccialli grupp, et 1,5-dieenidega on võimalik teha *cis*-diastereoselektiivset oksüdatiivset tsükliseerimist, kasutades katalüütilist kogust osmiumtetroksiidi ( $\text{OsO}_4$ ), mida reoksüdeerib naatriumperjodaat ( $\text{NaIO}_4$ ) [4]. Perjodaadi kui tugeva oksüdeerija kasutamine aga põhjustab üleoksüdeeritud kõrvalproduktide teket ja nii on saagised ja kasutatavate substraatide hulk kesised. Seepärast asus Donohoe grupp Os-katalüüsi mehhanismi uurima ja reaktsioonitingimusi optimeerima [29]. Kümne aasta töö tulemusena õnnestus neil välja töötada  $\text{Os}^{+6}$ -katalüütiline diastereoselektiivne meetod tetrahüdrofuraanide ja pürrolidiinide sünteesiks pehmetel tingimustel (**Joonis 4**) [30] laia valiku erinevate lähteainetega ning ka demonstreerida meetodi efektiivsust täissünteesidel. Katalüütiline tsükkel (**Skeem 18**) koosneb neljast etapist. Kõigepealt moodustub sidrunhappega koordineerunud  $\text{Os}^{+6}$  kompleksi **25** ja substraadi **26** hüdroksüülrühmade vahel dehüdratsiooni käigus osmaatester **27**. Siis aktiveeritakse Os küljes kaksiksidemega olev hapnik Lewis'e happega ja saadakse kompleks **28**, misjärel toimub aktiveeritud hapniku ja lähteaine kaksiksideme vahel (3+2) tsükloliitumine (kompleks **29**), mille käigus eraldub Lewis'e hape ja Os'i oksüdatsiooniaste langeb +4-ni. Pärast seda eraldub hüdrolüüsi käigus tetrahüdrofuraanne produkt **30** ning  $\text{Os}^{+4}$  kompleks reoksüdeeritakse püridiin-*N*-oksiidi poolt tagasi  $\text{Os}^{+6}$  kompleksiks **25**.



**Joonis 4.** Diastereoselektiivne oksüdatiivne tsükliseerimine (produkti enantiomeerne puhtus sõltub lähteaine enantiomeersest puhtusest).

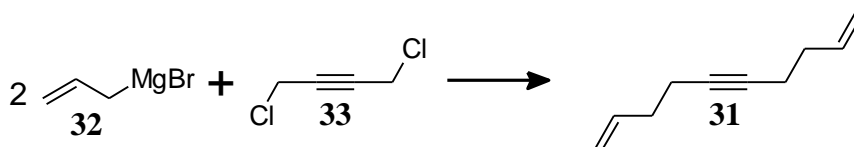


**Skeem 18.** Os-katalüütilise oksüdatiivse tsükliiseerimise katalüütiline tsükkel.

# 5 TULEMUSED JA ARUTELU

## 5.1 Grignard'i reaktsioon

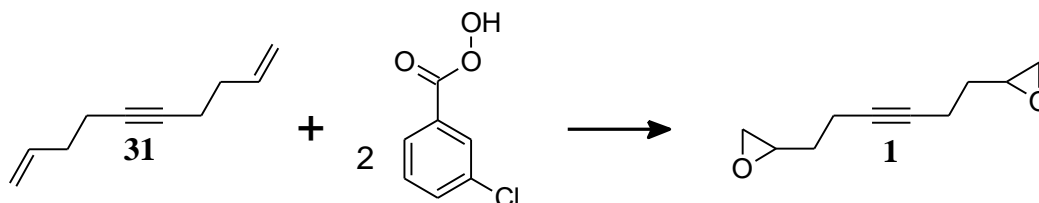
Vajalik süsinikskelett **31** saadi tüüpilise Grignard'i reaktsiooniga allüülMgBr (aine **32**) ja 1,4-diklorobut-2-üüni (aine **33**) vahel (**Skeem 19**). Reaktsioon kulges valdavalt üsna hea saagisega (62-94%) ja võrdlemisi puhtalt. Paaril korral kasutati allüülMgBr reageerimisel õhuniiskusega tekkinud allüülalkoholi eemaldamiseks Kugelrohr'i destillatsiooni, mis töötas hästi.



**Skeem 19.** Sünteesirada alustanud Grignard'i reaktsioon.

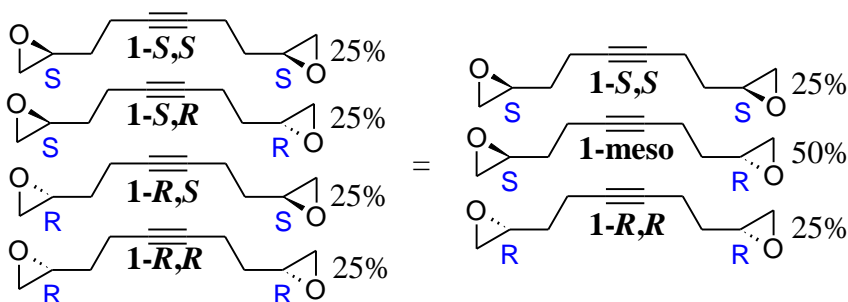
## 5.2 Epoksüdeerimine

Järgmiseks sammuks oli kaksiksidemete funktsionaliseerimine epoksüdeerimise abil. Epoksüdeerijana kasutati *m*-CPBA'd, tüüpilist epoksüdeerimise reagenti (**Skeem 20**).



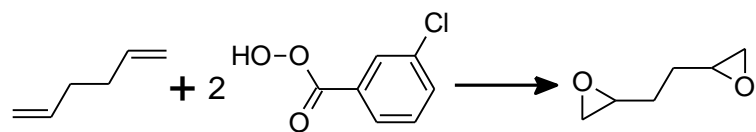
**Skeem 20.** Alküülühendi kahekordne epoksüdeerimine *m*-CPBA'ga.

Kuna puudub kiraalne reagent või mõjur, ei ole reaktsioon stereoselektiivne ning kahe uue stereogeense tsentri tekkimisel on tulemuseks  $2^2 = 4$  stereoisomeeri segu. Samas on aga molekul sümmeetriline ja stereoisomeeride segu koosneb seega kahest enantiomeerist ja meso-isomeerist (**Joonis 5**).



**Joonis 5.** Bis-epoksiidi **1** stereoisomeeride jaotus.

Reaktsiooni saagis oli ootamatult madal (8-37%), mis on seda kummalisem, et meie laboris on varem võrdlemisi analoogset ühendit, heksaan-1,5-dieeni, üsna edukalt (saagis 67%) kahekordselt epoksüdeeritud [3] (**Skeem 21**).



**Skeem 21.** Dieeni kahekordne epoksüdeerimine.

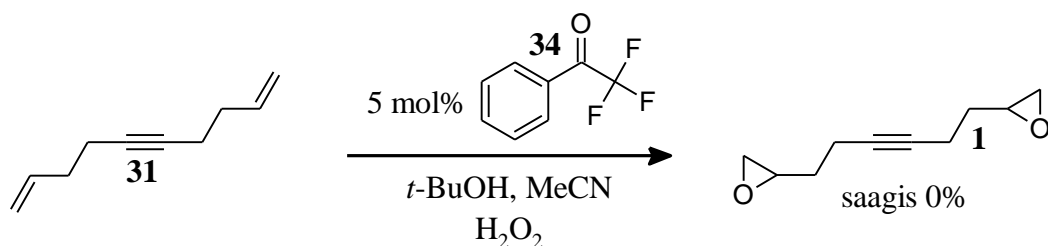
Reaktsioonil alküüniga oli mitu kõrvalprodukti, millest ühtki paraku identifitseerida ei õnnestunud. Samas, kuna ainus funktsionaalne erinevus üleval toodud hea saagisega epoksüdeerimisega on kolmiksideme esinemine, siis võib oletada, et see osaleb ka kõrvalreaktsioonides. Nii prooviti erinevaid viise soovimatute kõrvalreaktsioonide vältimiseks.

### 5.2.1 Regressioonanalüüs

Esiteks varieeriti lähteaine kontsentratsiooni (60-335 mM), *m*-CPBA ekvivalentide hulka (2-4 eq) ja reaktsiooniaega (2,5-24 h). Paraku ei korreleerunud lineaarsel regressioonil ükski näitaja märkimisväärselt saagisega ( $R^2$  vastavalt 0,0226, 0,0003 ja 0,0185). Andmete tabel on toodud lisa 10.1.

### 5.2.2 2,2,2-trifluoroatsetofenooni katalüüs

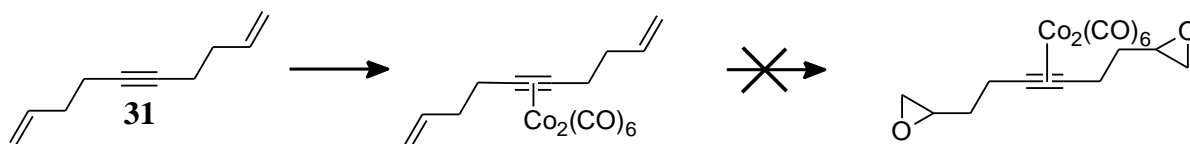
Järgmiseks prooviti Limniois' grupi poolt raporteeritud epoksüdeerimist vesinikperoksiidiga 2,2,2-trifluoroatsetofenooni (aine **34**) katalüüsil (**Skeem 22**) [31]. Meie substraadi puhul aga produkti paraku ei tekkinud.



**Skeem 22.** Epoksüdeerimine 2,2,2-trifluoroatsetofenooni katalüüsil.

### 5.2.3 Kolmiksideme kaitsmine

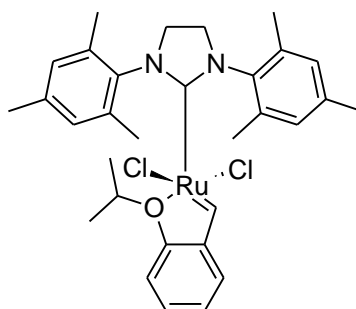
Kuna reaktsioonide problemaatilisuse põhjuseks peeti kolmiksideme olemasolu, katsetati järgmiseks kolmiksideme kaitsmist. Selleks lisati alküülühendile heksaanis  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  [32]. Kuigi kaitsegrupi lisamine mingil määral õnnestus (suurim saavutatud saagis 42%), ei toimunud kaitstud ühendiga edasi epoksüdeerumist soovitud moel (**Skeem 23**).



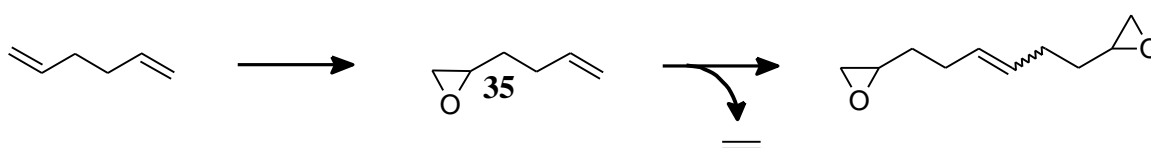
**Skeem 23.** Kolmiksideme kaitsmine dikoobaltoktakarbonüülga.

### 5.2.4 Grubbs'i katalüsaator

Üheks levinud viisiks kaksiksidemete loomisel on rist-metateesi reaktsioon Grubbs'i katalüsaatori abil (**Joonis 6**) [33]. Nii prooviti kaksiksidemega bis-epoksiidi toota kahe ühekordselt epoksüdeeritud heksadieeni (aine **35**) ühendamisel saamaks 10 süsinikuga bis-epoksiidi (**Skeem 24**).



**Joonis 6.** Grubbs-Hoveyda teise põlvkonna katalüsaator.



**Skeem 24.** Ühekordselt epoksüdeeritud heksadieeni rist-metatees Grubbs-Hoveyda teise põlvkonna katalüsaatoriga.

Ühekordse epoksüdeerimise suurim saagis oli 45%. Metateesireaktsioon küll toimis (saagis 44%), kuid moodustunud ühendi *cis/trans* selektiivsus oli 50:50 lähedane. Kuigi Grubbs'i katalüsaatoreid on erinevate substraatide jaoks palju erinevaid, on nad ka suhteliselt kallid ja seetõttu otsustati seda reaktsioonirada mitte jätkata.

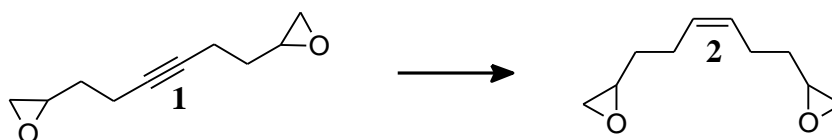
### 5.2.5 Aluse lisamine

Üheks kõrvalproduktide moodustumise põhjuseks võis olla nii *m*-CPBA kui ka sellest tekkiva *meta*-klorobensoehappe happelisus. Seega prooviti selle mõju kahandada aluse lisamisega. Kõigepealt prooviti kahefaasilist süsteemi, kus üheks faasiks oli DCM, milles lahustusid lähteaine ja *m*-CPBA, ning teiseks faasiks NaHCO<sub>3</sub> küllastatud vesilahus. Paraku see aga lihtsalt DCMis tehtud reaktsioonidest paremat saagist ei andnud.

Teise variandina prooviti 2,6-di-*tert*-butüülpiridiini lisamist [34]. Saagis tuli küll pisut parem kui ilma aluseta reaktsioonidel (39%, parim saagis ilma aluseta 36%) ning enamik lisatud alust (87%) õnnestus puhastamise käigus tagasi saada, kuid alus ise on nii kallis ja saavutatud võit saagises nii väike, et seda meetodit rohkem kasutada ei otsustatud.

## 5.3 Kolmiksideme taandamine

*Cis*-taandamise puhul kasutati klassikalist vesinikuga taandamist Lindlar'i katalüsaatori juuresolekul (**Skeem 25**).

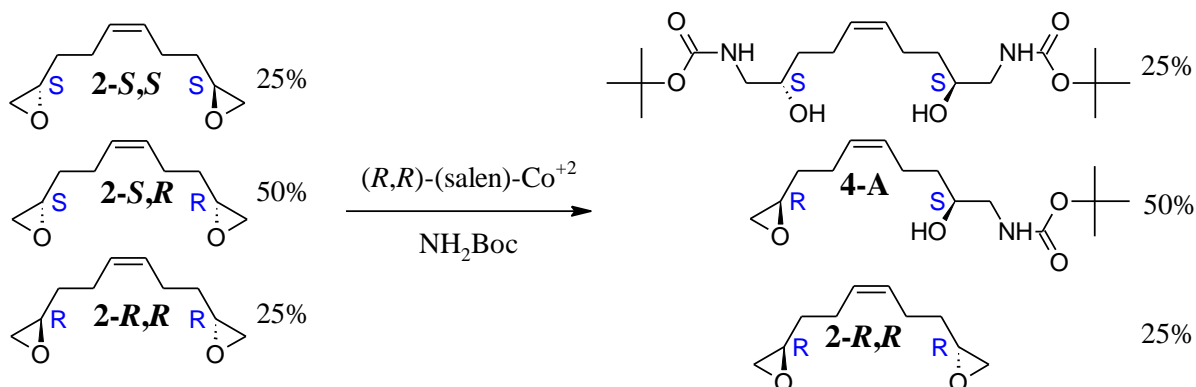


**Skeem 25.** Kolmiksideme *cis*-taandamine Lindlar'i katalüsaatoriga.

Reaktsioon läks valdavalt kiiresti (1-2 h), puhtalt ja hea saagisega (kuni 100%). *Trans*-ühendi piike NMR spektrites ei esinenud.

## 5.4 Kineetiline lahutamine

Järgmiseks sammuks oli ühe epoksiidrühma stereoselektiivne avamine aminolüütilise kineetilise lahutamise abil. Selleks kasutati meie laboris juba varem välja töötatud bis-epoksiidide aminolüütilise kineetilise lahutamise meetodit [3], kus bis-epoksiidile liitus Jacobsen'i katalüsaatori juuresolekul *tert*-butüülkarbamaat ja saadi aminoalkohol **4** (**Skeem 26**).

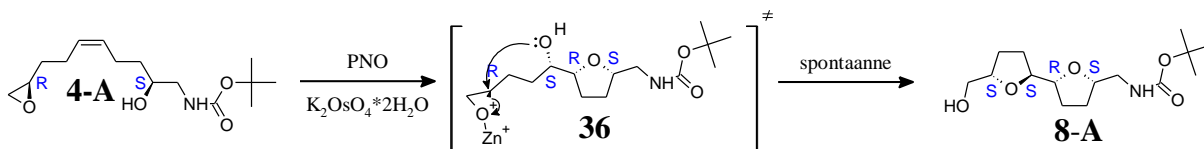


**Skeem 26.** Bis-epoksiidi stereoisomeeride segu epoksürühma ühekordne avamine aminolüütilise kineetilise lahutamise. Näidatud katalüsaatori ühe enantiomeeri kasutamise tulemus. Protsentides on toodud teoreetilised maksimaalsed saagised.

Reaktsioon kulges mõistliku saagisega (31%), arvestades, et teoreetiline maksimaalne saagis on stereoisomeeride statistilise segu puhul 50%.  $^{13}\text{C}$  TMR analüüsil minoorse diastereomeeri piike ei tuvastatud, seega võib öelda, et reaktsiooni diastereoselektiivsus on vähemalt 95%. Enantioselektiivsust selle sammu puhul eraldi ei mõõdetud, kuid eelnevate kogemuste järgi [3] võib oletada, et see peaks olema hea. Enantioselektiivsus määrati hiljem võtmeühendi derivatiseerimisel (vt allpool).

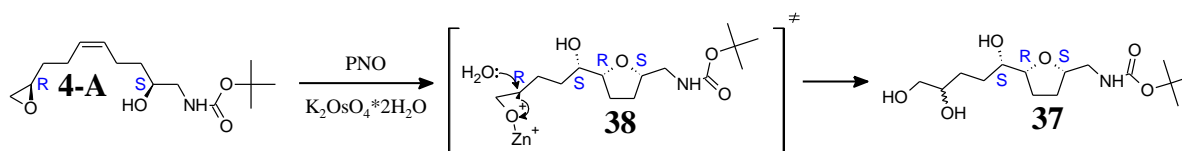
## 5.5 Oksüdatiivne tsükliceerimine

Töö võtmeosaks oli oksüdatiivse tsükliceerimise rakendamine Os-katalüüsi abil (**Skeem 27**) [29]. Meie heameeleks toimus spontaanselt ka teine tsükliceerimine Lewis'i happe poolt soodustatud molekulisese  $\text{S}_{\text{N}}2$  reaktsiooni kaudu (vaheolek **36**), mis oli samuti stereospetsiifiline ning andis bis-THFi **8-A**. Tegemist on 5-ekso-tet tsükliceerimisega, mis Baldwini reeglite [35] järgi on soodustatud.



**Skeem 27.** Kahekordne tsükliceerimine bis-THFiks. Näidatud üks enantiomeer.

Algul saavutati saagised kuni 30%. Reaktsioonil oli üks suurem kõrvalprodukt, mille kohta tuvastati TMR analüüsil, et esimene tsükliiseerumine oli toimunud ning epoksiidrühm kadunud, kuid teist tsükliit moodustunud polnud. MS-analüüsil leiti, et kõrvalprodukt oli õigest produktist 18,01 Da raskem. See kombineerituna TMRis tuvastatud muutustega viitas tugevalt sellele, et tekkis kõrvalprodukt **37** - enne teist tsükliiseerumist avanes epoksiidrühm veega (vaheühend **38**), mida soodustas ka Lewis' e happe juuresolek (**Skeem 28**).



**Skeem 28.** Kõrvalreaktsioon - ühekordne tsükliiseerumine ja epoksiidi veega avanemine.

Näidatud üks enantiomeer.

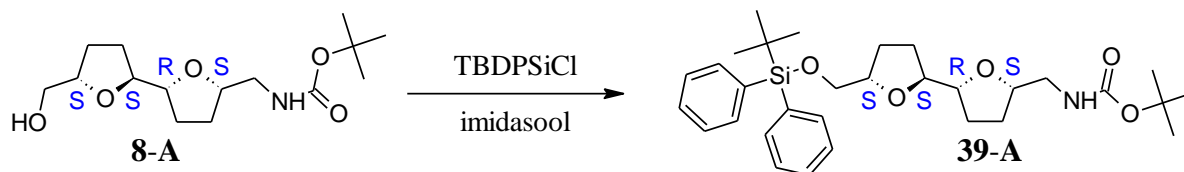
Seega vahetati reaktsiooni lahusti atsetonitrili ja vesilahuselise fosfaatpuhvri 3:2 segust puhtaks, kuivatatud atsetonitriliks. Pärast seda tõusis saagis 56%-ni.

Aine TMR analüüsil tundus alguses, et aine oli segamini väga raskesti eraldatava ebapuhtusega, kuna  $^1\text{H}$  spektris oli näha kaks erinevat  $\text{NH}$  signaali samas suurusjärgus integraalidega ning  $^{13}\text{C}$  spektris esines palju rohkem signaale kui oli keemiliselt erinevate süsinike arv (13). Lähemal uurimisel selgus aga, et  $\text{NH}$  signaalide asukohad ja vahekaugus muutuvad temperatuuriga, kuid mitte kontsentratsiooniga. See paistis viitavat sellele, et aine esineb mõõdetavatel temperatuuridel kahe erineva konformeerina, millede osakaalu suhe temperatuuri muutudes muutub. Kuna ainet oli vähe ja signaalid konformeeride esinemise tõttu madalamad, otsustati aine saata analüüsamiseks Tallinnasse Keemilise ja Bioloogilise Füüsika Instituuti Tõnis Pehki kätte. Võimsama spektromeetri ja teadurite kõrge ekspertiisi abil õnnestus identifitseerida kõik signaalid ning kinnitada kahe erineva konformeeride esinemist. Diastereomeeri signaale ei detekteeritud ja nii võib eeldada, et reaktsiooni diastereoselektiivsus oli kõrge (d.r.  $\geq 95\%$ ). Arvestades meie varasemaid tulemusi kineetilise lahutamise ja  $\text{S}_{\text{N}}2$  tsükliiseerimiste uurimisel ning kirjanduse andmeid oksüdatiivse tsükliiseerimise selektiivsusest, eeldasimegi kõrget diastereoselektiivsust antud protsessis. Enantioselektiivsus määrati järgmisel etapil.

## 5.6 Silüleerimine

Bis-THFi **8-A** enantiomeerse puhtuse määramiseks otsustati kasutada HPLC analüüsi kiraalse kolonniga. Selleks teostati kineetiline lahutamine mõlema Jacobseni kiraalse katalüsaatori enantiomeeriga ning saadud produktid konverteeriti bis-THF-i derivaatideks. Edasi oli tarvis ained UV-aktiivseks muuta, et neid saaks PDA detektoriga tuvastada. Selle saavutamiseks

kinnitati kummagi aine OH-rühma külge *tert*-butüüldifenüülsilüül-kaitsegrupp, mille fenüülrühmad on UV-kromofoorsed, ning saadi ühend **39** (Skeem 29) [42].

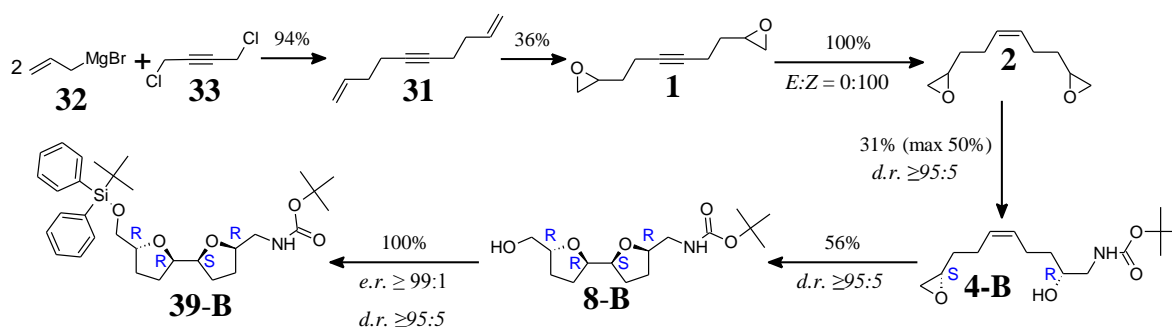


**Skeem 29.** Bis-THFi hüdroksüülrühma kaitsmine. Näidatud üks enantiomeer.

Reaktsioon toimus kvantitatiivse saagisega. HPLC analüüs näitas, et sünteesiraja enantioselektiivsus oli  $\geq 99\%$ .  $^{13}\text{C}$  TMR analüüsil määrati diastereoselektiivsus, mis oli  $\geq 95\%$ <sup>ii</sup>.

## 5.7 Sünteesirada tervikuna

Väljatöötatud sünteesimeetod bis-THF-ide saamiseks kõrge enantio- ja diastereoselektiivsusega on kokkuvõtlikult ära toodud all (Skeem 30). Kogu sünteesiraja üldsaagiseks tuli 11,7%, mis on viiesammulise meetodi kohta mõistlik tulemus.



**Skeem 30.** Välja töötatud Bis-THF-ide asümmeetriline süntees. Näidatud üks enantiomeer.

Jacobsen'i katalüsaatori teise enantiomeeri kasutamine annab lõppühendiks vastasenantiomeeri **39-A**.

## 5.8 THFid *trans*-een-bis-epoksiidist 3

Sünteesiplaani teise haru, *trans*-een-bis-epoksiidist **3** *cis*-bis-THFide **9-A** ja **9-B** tegemisega ei jõutud projekti tähtjaks lõpuni ning seega otsustati pooliku sünteesi tulemusi käesoleva töö raames mitte ära tuua. Küll aga on projekti tulemustest valmimas käsikiri ning mõlema retrosünteesiskeemi haru tulemusi loodame varsti raporteerida kirjanduses.

<sup>ii</sup> Minoorse diastereomeeri piike polnud spektris näha.

## 6 EKSPERIMENTAALNE OSA

### 6.1 Aparatuur ja töövahendid

TMR spektrite mõõtmiseks kasutati Bruker AVANCE II 400 spektromeetrit ja mõõtetemperatuuri 25 °C, kui pole märgitud teisiti.  $^1\text{H}$  ja  $^{13}\text{C}$  tuumade keemilised nihked on antud ppm-ides lahusti jääksignaalide suhtes ( $\delta$ : 7,26 ppm  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$  puhul ja  $\delta$  77,0 ppm  $^{13}\text{C}$   $\text{CDCl}_3$  puhul). Aine **8-B** spektrid mõõtis ja interpreteeris Tõnis Pehk, Ph.D. Reaktsioone jälgiti TLC abil ja selle tulemusi visualiseeriti UV-lambi ja 3% PMA etanoolilahuse abil. Reaktsiooniproduktid puhastati silikageeliga (0,040-0,063 mm, 230-400 mesh). HPLC analüüsil kasutati Shimadzu LC-20AD vedelikkromatograafiasüsteemi ja signaalid registreeriti UV-fotodiodireadetektoriga. IR spektrid mõõdeti Shimadzu IRAffinity-1 Fourier' teisendusega infrapunaspktrofotomeetriga. HRMS analüüsis kasutati Thermo Electron LTQ Orbitrap XL massianalüsaatorit. HRMS spektrid mõõtis Merilin Saarma. Eripöörangud mõõdeti Anton Paar MCP 200 polarimeetriga. Kõik reagentid ja lahustid osteti kaubanduslikest allikatest ja kasutati täiendava puhastamiseta (välja arvatud TBME, mida destilleeriti peroksiidide sisalduse tõttu).

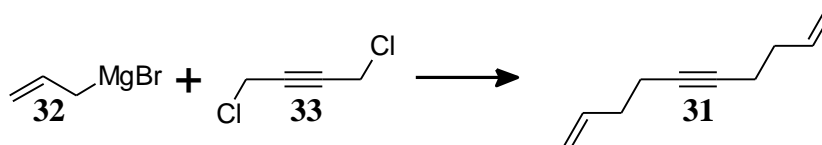
## 6.2 Kasutatud reagentide ja lahustite füüsikalised omadused

Aine	M [g/mol]	T <sub>s</sub> [°C]	T <sub>k</sub> [°C]	ρ [g/mL]	Viide
AcOH	60,05	16,2	117	1,049	[36]
AllüülMgBr (1 M Et <sub>2</sub> O-s)	145,28	-	-	0,851	[36]
BnMe <sub>2</sub> SiH	150,29	-	70	1,502	[36]
Co <sub>2</sub> (CO) <sub>8</sub> (90% heksaanis)	341,95	-	-	-	[36]
1,4-dikloro-2-butüün	122,98	-	166	1,505	[36]
DCM	84,93	-97	40	1,325	[36]
2,6-di- <i>tert</i> -butüülpüridiin (97%)	191,31	-	100	0,852	[36]
DMF	73,09	-61	153	0,944	[36]
Et <sub>2</sub> O	74,12	-116	35	0,706	[36]
EtOAc	88,11	-84	77	0,902	[36]
Grubbs-Hoveyda 2. põlvkonna katalüsaator (97%)	626,62	218	-	-	[36]
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (30% vesilahus)	34,01	-40	126	1,11	[36]
Heksaan	86,18	-95	69	0,672	[36]
1,5-heksadieen (97%)	82,14	-141	60	0,692	[36]
Imidasool	68,08	89	256	1,23	[36]
Kinoliin	129,16	-15	237	1,093	[36]
K <sub>2</sub> OsO <sub>4</sub> *2H <sub>2</sub> O	368,45	-	-	-	[36]
<i>m</i> -CPBA (77%)	172,57	-	-	-	[36]
MeCN	41,05	-48	81	0,786	[36]
MeOH	32,04	-98	65	0,791	[36]
MgSO <sub>4</sub>	120,37	-	-	2,66	[36]
NaHCO <sub>3</sub>	84,01	-	-	2,2	[36]
NH <sub>2</sub> Boc	117,15	106	-	-	[36]
NH <sub>4</sub> Cl	53,49	338	520	1,53	[36]
Pentametüülsüklo-pentadienüültris (atsetonitriil) Ru <sup>+2</sup> heksafluorofosfaat	504,42	-	-	-	[36]
<i>p</i> -NBA	167,12	239	-	1,58	[36]
PNO	95,10	65	270	-	[36]
( <i>R,R</i> )-(salen)-Co <sup>+2</sup>	603,74	-	-	-	[36]
( <i>S,S</i> )-(salen)-Co <sup>+2</sup>	603,74	-	-	-	[36]
Sidrunhape	192,12	156	-	1,665	[36]
Zn(OTf) <sub>2</sub>	363,53	-	-	-	[36]
TBDPSiCl	274,86	-	90	1,057	[36]
TBME	88,15	-109	55	0,740	[36]
<i>t</i> -BuOH	74,12	24	82	0,775	[36]
THF	72,11	-108	66	0,889	[36]
Tolueen	92,14	-93	110	0,865	[36]
2,2,2-trifluoroatsetofenoon	174,12	-	165	1,24	[36]
Vesi	18,02	0	100	1,000	[36]

- = pole kirjanduses toodud

## 6.3 Peamise sünteesiraja ühendite saamise näidiseeskirjad ja analüütilised andmed

### 6.3.1 Alküülühend 31



Kasutatud analoogset eeskirja kirjanduses tooduga: [37]

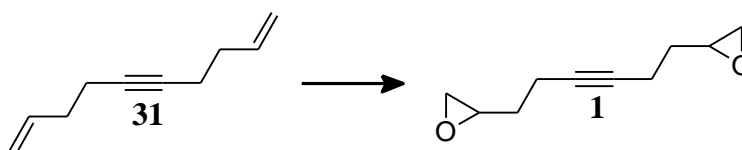
Reaktsioonikolb vakumeeriti ning seda kuumutati 10 minutit kuumaõhupüstoliga. Süsteem täideti Ar'ga. Lisati allüülMgBr (53,22 mmol, 53,22 mL, 2,5 eq, 1 M lahus dietüületris). Reaktsioonikolb jahutati jäävannis 0 °C-ni. Segades lisati tilkhaaval 1,4-dikloro-2-butüün (21,29 mmol, 2,08 mL, 2,6179 g, 1 eq). Reaktsioonisegusse tekkis hall sade. Reaktsioon jäeti üleöö Ar'i all toatemperatuuril käima. Järgmisel päeval lisati reaktsioonisegule küllastatud NH<sub>4</sub>Cl vesilahus, faasid eraldati, vesifaasi ekstraheeriti kolm korda dietüületriga, orgaaniline faas kuivatati MgSO<sub>4</sub>-ga, filtriti ja kontsentreeriti rotaatoraurutil. Saagis 2,6957 g (20,08 mmol, 94%). Aine on terava lõhnaga kollakas õli.

Aine süstemaatiline nimetus: deka-1,9-dieen-5-üün.

<sup>1</sup>H TMR (400,1 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 5,78 (m, 2H, CH-2,9); 4,96 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-1,10); 2,2-2,1 (m, 8H, CH<sub>2</sub>-3,4,7,8).

<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} TMR (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 136,9 (CH-2,9); 114,9 (CH<sub>2</sub>-1,10); 79,5 (C-5,6); 33,2 (CH<sub>2</sub>-3,8); 18,4 (CH<sub>2</sub>-4,7).

### 6.3.2 Bis-epoksiid 1



Kasutatud analoogset eeskirja kirjanduses tooduga: [38]

Lähteaine **31** (6,01 mmol, 806,2 mg, 1 eq) kolbi lisati 50 mL DCMi, kolvi alla pandi jäävann, kolbi lisati *m*-CPBA (18,02 mmol, 4,0386 g, 3 eq, 77% puhtusega). 15 minutit hiljem eemaldati jäävann. Reaktsioonisegu jäeti viieks tunniks toatemperatuuril segama. Seejärel valati reaktsioonisegule peale ca 100 mL küllastatud NaHCO<sub>3</sub> lahust ja segu jäeti üleöö segama. Seejärel faasid eraldati, orgaaniline faas kuivatati MgSO<sub>4</sub>-ga, filtriti ja kontsentreeriti rotaatoraurutil. Toorprodukt puhastati kolonnkromatograafiaga (vooluti 10-20% EtOAc/hex). Saagis 360 mg (2,17 mmol, 36%). Aine on terava lõhnaga värvitu õli.

Aine süstemaatiline nimetus: 2,2'-heks-3-üün-1,6-diüüldioksiraan.

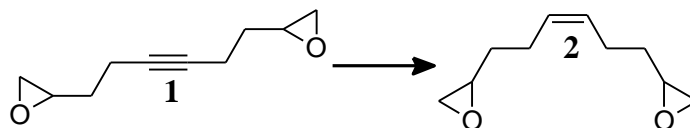
<sup>1</sup>H TMR (400,1 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,02 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-2,9); 2,76 (dd, *J* = 4,9, 4,1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-1,10-α); 2,51 (dd, *J* = 4,9, 2,7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-1,10-β); 2,30 (tt, *J* = 7,1, 2,0 Hz, 4H, CH<sub>2</sub>-4,7); 1,70 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-3,8).

<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} TMR (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 79,2 (C-5,6); 50,9 (CH-2,9); 46,6 (CH<sub>2</sub>-1,10); 31,6 (CH<sub>2</sub>-3,8); 15,1 (CH<sub>2</sub>-4,7).

FTIR ν (cm<sup>-1</sup>): 3051, 2994, 1805, 1771, 1574, 1258, 1227.

HRMS (ESI) [C<sub>10</sub>O<sub>2</sub>H<sub>14</sub>+H<sup>+</sup>] arvutuslik 167,1067 Da, mõõdetud 167,1061 Da.

### 6.3.3 *Cis*-alkeen **2**



Kasutatud analoogset eeskirja kirjanduses tooduga: [39]

Bis-epoksiidile **1** (1,79 mmol, 297,1 mg, 1 eq) lisati lahusti (5 mL hex:MeOH 1:1 segu) ja kinoliin (0,09 mmol, 11 µl, 0,05 eq). Kolvis asendati õhk Ar'ga. Lisati Lindlar'i katalüsaator (362,6 mg, 0,1 eq). Solvent degaseeriti veejoavaakumpumbaga ja kolb täideti gaasilise vesinikuga. Viimast protseduuri korrati veel kaks korda. Reaktsioonisegu jäeti toatemperatuuril segama. Tund aega hiljem, kui TLC analüüs näitas, et reaktsioon oli läinud lõpuni, filtriti segu MeOH-ga läbi vati ja Celite'i ning kontsentreeriti rotaatoraurutil. Toorprodukt puhastati kolonnkromatograafiaga (vooluti 5-20% EtOAc/hex). Saagis 299,9 mg (1,79 mmol, 100%). Aine on värvitu õli.

Aine süstemaatiline nimetus: 2,2'-(3*Z*)-heks-3-een-1,6-diüüldioksiraan.

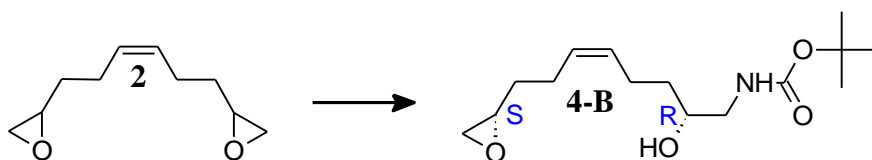
<sup>1</sup>H TMR (400,1 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 5,44 (m, 2H, CH-5,6); m, 2,92 (2H, CH<sub>2</sub>-2,9); 2,74 (dd, *J* = 4,6, 4,6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-1,10-α); 2,48 (dd, *J* = 4,6, 2,7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-1,10-β); 2,22 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-4,7); 1,59 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-3,8).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  TMR (100,6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 129,2 ( $\underline{\text{C}}\text{H-5,6}$ ); 51,7 ( $\underline{\text{C}}\text{H-2,9}$ ); 47,0 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-1,10}$ ); 32,3 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-3,8}$ ); 23,6 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-4,7}$ ).

FTIR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3048, 2990, 2862, 2361, 1724, 1447, 1412.

HRMS (ESI) [ $\text{C}_{10}\text{O}_2\text{H}_{16}+\text{H}^+$ ] arvutuslik 169,1223 Da, mõõdetud 169,1219 Da.

### 6.3.4 Aminoalkohol 4-B



(näidatud üks enantiomeer)

Kasutatud analoogset eeskirja kirjanduses tooduga: [40]

(*S,S*)-(salen)- $\text{Co}^{+2}$  katalüsaatorile (vastasenantiomeeri sünteesi puhul (*R,R*)-(salen)- $\text{Co}^{+2}$  katalüsaatorile) (18,7 mg, 0,03 mmol, 0,04 eq) lisati aktiveerimiseks 0,5 mL DCMi ja *p*-NBA (10,4 mg, 0,06 mmol, 0,08 eq). Segul lasti 30 minutit õhu käes segada, seejärel eemaldati solvent rotaatoraurutil. Aktiveeritud katalüsaator kanti 1 mL TBME-ga *cis*-alkeeni **2** (130,5 mg, 0,78 mmol, 1 eq) kolbi ning lisati *tert*-butüülkarbamaat (95,4 mg, 0,82 mmol, 1,05 eq). Reaktsioonisegu jäeti üleöö  $\text{Ar}'$ i keskkonnas toatemperatuuril segama. Järgmisel päeval segu kontseentreeriti rotaatoraurutil ning toorprodukt puhastati kolonnkromatograafiaga (vooluti 45-55%EtOAc/hex). Saagis 67,9 mg (0,24 mmol, 31%). Aine on värvitu õli.

Aine süstemaatiline nimetus: *tert*-butüül((*R,Z*)-2-hüdroksü-8-((*S*)-oksiraan-2-üül)okt-5-een-1-üül)karbamaat.

$^1\text{H}$  TMR (400,1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5,42 (m, 2H,  $\underline{\text{C}}\text{H-5}$ ,  $\underline{\text{C}}\text{H-6}$ ); 5,01 (bs, 1H,  $\underline{\text{O}}\text{H}$ ), 3,68 (m, 1H,  $\underline{\text{C}}\text{H-2}$ ); 3,28 (bs, 1H,  $\underline{\text{N}}\text{H}$ ); 3,01 (m, 1H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-1-}\alpha$ ); 2,94 (m, 1H,  $\underline{\text{C}}\text{H-9}$ ); 2,77 (dd,  $J = 3,9, 5,0$  Hz, 1H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-10-}\alpha$ ); 2,73 (m, 1H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-1-}\beta$ ); 2,50 (dd,  $J = 2,7, 5,0$  Hz, 1H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-10-}\beta$ ); 2,32-2,14 (m, 4H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-4}$ ,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-7}$ ); 1,71-1,58 (m, 1H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-8-}\alpha$ ); 1,56-1,47 (m, 3H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-3}$ ,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-8-}\beta$ ); 1,44 (s, 9H, ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ )<sub>3</sub>).

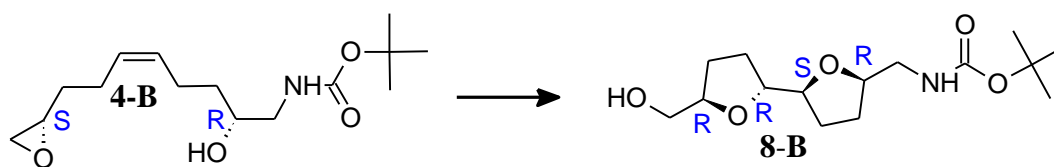
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  TMR (100,6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 156,8 ( $\underline{\text{C}}\text{OO}$ ); 130,1 ( $\underline{\text{C}}\text{H-5}$ ); 129,1 ( $\underline{\text{C}}\text{H-6}$ ); 79,5 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ); 71,0 ( $\underline{\text{C}}\text{H-2}$ ); 51,9 ( $\underline{\text{C}}\text{H-9}$ ); 47,4 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-10}$ ); 46,6 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-1}$ ); 34,4 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-3}$ ); 32,3 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-8}$ ); 28,4 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ); 23,7 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-4}$ ); 23,2 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-7}$ ).

FTIR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3402, 1713, 1520, 1366, 1250, 1169, 1096.

HRMS (ESI) [ $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{NO}_4+\text{H}$ ] arvutuslik 286,2013 Da, mõõdetud 286,2008 Da.

$[\alpha]_D^{20} = -29,1$  (c 0,025 g/mL,  $\text{CHCl}_3$ ).

### 6.3.5 Bis-THF 8-B



(näidatud üks enantiomeer)

Kasutatud analoogset eeskirja kirjanduses tooduga: [41]

Lähteaine **4-B** (20,5 mg, 0,07 mmol, 1 eq) viaali lisati 1 mL atsetonitriili ning seejärel kaaliumosmaadi dihüdraat (5,3 mg, 0,01 mmol, 0,2 eq), sidrunhape (10,3 mg, 0,05 mmol, 0,75 eq), PNO (95,1 mg, 0,14 mmol, 2 eq) ja Zn(OTf)<sub>2</sub> (13,1 mg, 0,04 mmol, 0,5 eq). Viaali kuumutati 48 tundi 50 °C juures, mille käigus lahus muutus hallikast tumepruuniks. Reaktsioonisegu kontsentreeriti rootaatoraurutil ja toorprodukt puhastati kolonnkromatograafiaga (vooluti 50-75% EtOAc/hex). Saagis 11,6 mg (0,04 mmol, 54%). Aine on värvitu õli.

Aine süstemaatiline nimetus: *tert*-butüül(((2*S*,2'*R*,5*R*,5'*R*)-5'-(hüdroksümetüül)oktahüdro-[2,2'-bifuraan]-5-üül)metüül)karbamaat.

<sup>1</sup>H TMR (800,1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, -114 °C) δ: *E*-konformeer: 6,67 (bs, 1H, NH); 4,24 (m, 1H, CH-2); 4,24 (m, 1H, CH-6); 4,13 (m, 1H, CH-9); 4,12 (m, 1H, CH-5); 3,58 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-10); 3,40 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-1-α); 3,21 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-1-β); 1,97 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-3-α, CH<sub>2</sub>-7-β); 1,93 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-4); 1,89 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-3-β); 1,48 (m, 3H, CH<sub>2</sub>-7-α, CH<sub>2</sub>-8); 1,43 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

*Z*-konformeer: 5,76 (bs, 1H, NH); 4,17 (m, 1H, CH-6); 4,13 (m, 1H, CH-2); 4,12 (m, 1H, CH-9); 4,00 (m, 1H, CH-5); 3,70 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-10-α); 3,49 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-10-β); 3,36 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-1-α); 3,21 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-1-β); 2,43 (bs, 1H, OH); 2,05 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-7-α); 2,05 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-4-α); 1,97 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-8-α); 1,82 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-4-β); 1,79 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-3); 1,71 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-8-β); 1,64 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-7-β); 1,43 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} TMR (201,2 MHz, CDCl<sub>3</sub>, -114 °C) δ: *E*-konformeer: 157,7 (COO); 82,5 (CH-9); 82,0 (CH-6); 81,5 (CH-5); 79,7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 77,5 (CH-2); 66,0 (CH<sub>2</sub>-10); 44,7 (CH<sub>2</sub>-1); 28,6 (CH<sub>2</sub>-7); 28,3 (CH<sub>3</sub>); 27,8 (CH<sub>2</sub>-8); 27,8 (CH<sub>2</sub>-3); 25,6 (CH<sub>2</sub>-4).

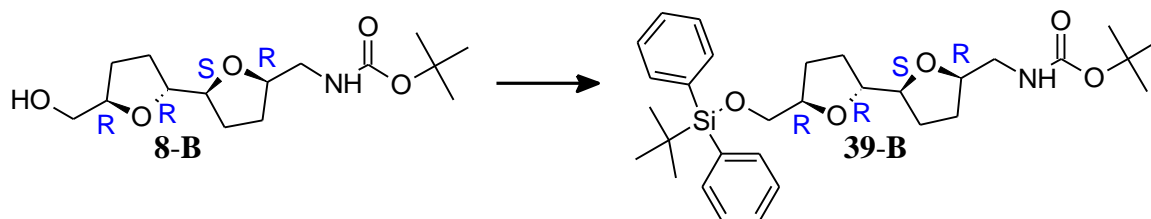
*Z*-konformeer: 156,3 (COO); 81,5 (CH-5); 81,1 (CH-6); 80,7 (CH-9); 79,4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 78,1 (CH-2); 64,7 (CH<sub>2</sub>-10); 44,4 (CH<sub>2</sub>-1); 28,3 (CH<sub>2</sub>-7); 28,3 (CH<sub>3</sub>); 28,0 (CH<sub>2</sub>-3); 27,3 (CH<sub>2</sub>-8); 26,3 (CH<sub>2</sub>-4).

FTIR ν (cm<sup>-1</sup>): 3367, 2353, 1771, 1520, 1396, 1250, 1034.

HRMS (ESI) [C<sub>15</sub>O<sub>5</sub>NH<sub>27</sub>+H] arvutuslik 302,1962 Da, mõõdetud 302,1961 Da.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -18,7 (c 0,006 g/mL, CHCl<sub>3</sub>).

### 6.3.6 Silüüleeter 39-B



(näidatud üks enantiomeer)

Kasutatud analoogset eeskirja kirjanduses tooduga: [42]

Reaktsioonikolvis vahetati õhk Ar'i vastu, lähteainele **8-B** (1 eq, 4,9 mg, 0,02 mmol) lisati 1 mL DMFi, 1,1 mg (0,02 mmol, 1 eq) imidasooli ja 6 µl (5,6 mg, 0,02 mmol, 1,25 eq, 97% puhas) *tert*-butüüldifenüülsilüülkloriidi ning jäeti üleöö toatemperatuuril segama. Järgmisel päeval filtriti reaktsioonisegu 20% EtOAc/hex seguga läbi silikageeli. Saadud proovist aurutati DMF kõrgvaakumi tingimustes 60 °C juures välja. Aine on valge tahkis. Saagis 8,7 mg (0,02 mmol, 100%).

Aine süstemaatiline nimetus: *tert*-butüül(((2*S*,2'*R*,5*R*,5'*R*)-5'-(((*tert*-butüüldifenüülsilüül)oksü)metüül)oktahüdro-[2,2'-bifuraan]-5-üül)metüül)karbamaat.

<sup>1</sup>H TMR (700,1 MHz, CDCl<sub>3</sub>, -10 °C) δ: 7,68 (m, 4H, CH-*orto*); 7,42 (m, 2H, CH-*para*); 7,37 (m, 4H, CH-*meta*); 5,27 (bs, 1H, NH); 4,16 (tt, *J* = 6,7, 4,7 Hz, 1H, CH-9); 4,04 (m, 1H, CH-2); 4,02 (m, 1H, CH-5); 3,89 (dt, *J* = 6,6, 5,2 Hz, 1H, CH-6); 3,66 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-10); 3,36 (ddd, *J* = 13,8, 5,7, 3,3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-1-α); 3,13 (ddd, *J* = 13,8, 5,7, 5,7 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-1-β); 2,03 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-7-α, CH<sub>2</sub>-8-α); 1,94 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-3-α, CH<sub>2</sub>-4-α); 1,87 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-8-β); 1,79 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-7-β); 1,68 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-3-β, CH<sub>2</sub>-4-β); 1,39 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 1,05 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi).

<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} TMR (176,0 MHz, CDCl<sub>3</sub>, -10 °C) δ: 156,3 (COO); 135,63, 135,60<sup>iii</sup> (CH-*orto*); 133,63, 133,56<sup>iii</sup> (C-*ipso*); 129,6 (2C, CH-*para*); 127,61, 127,60<sup>iii</sup> (CH-*meta*); 81,8 (CH-5); 81,2 (CH-6); 79,9 (CH-9); 78,9 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 78,5 (CH-2); 66,2 (CH<sub>2</sub>-10); 45,0 (CH<sub>2</sub>-1); 29,7 (CH<sub>2</sub>-3); 28,4 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO); 28,2 (CH<sub>2</sub>-4); 27,9 (CH<sub>2</sub>-8); 27,3 (CH<sub>2</sub>-7); 26,8 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi); 19,2 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi).

FTIR ν (cm<sup>-1</sup>): 3341, 3071, 2959, 2357, 1717, 1250, 1169.

HPLC (Chiralpak IC, 30 °C, 2% *i*-PrOH/Hex, 1 mL/min, 30 µl süst) t<sub>R</sub> = 6,89 min.

(vastasenantiomeeri puhul samad tingimused, t<sub>R</sub> = 5,94 min)

HRMS (ESI) [C<sub>31</sub>O<sub>5</sub>NSiH<sub>45</sub>+H] arvutuslik 540,3140 Da, mõõdetud 540,3127 Da.

<sup>iii</sup> Takistatud pöörlemise tõttu on aromaatsete süsinike signaalid lõhenenud.

## 7 KOKKUVÕTE

Pealkiri: Bis-tetrahüdrofuraanide Stereoselektiivne Süntees

Kokkuvõte: Käesoleva magistritöö eesmärgiks oli töötada välja lühike, üldine, efektiivne ja stereoselektiivne meetod saamaks 2,5-diasendatud bis-tetrahüdrofuraane. Projekti käigus näidati, et odavatest kaubanduslikult kättesaadavatest ainetest on võimalik 5 sammuga saada mõistliku saagise ning suurepärase enatio- ja diastereoselektiivsusega *trans-cis*-bis-THF. Meetodit on võimalik rakendada saamaks atsetogeniine, mida siiani kas polnud võimalik laborisünteesiga teha või olid kirjanduses toodud meetodid oluliselt pikemad ja/või madalama stereoselektiivsusega.

Märksõnad: asümmeetriline süntees, bis-tetrahüdrofuraanid, kineetiline lahutamine, oksüdatiivne tsükliceerimine.

CERCS kood: P390 Orgaaniline keemia

## 8 SUMMARY

Title: Stereoselective Synthesis of Bis-Tetrahydrofurans

Summary: The goal of the master's thesis at hand was to develop a short, general, effective and stereoselective method to get 2,5-disubstituted bis-tetrahydrofurans. During the course of the project it was shown that *trans-cis*-bis-THFs can be synthesized from cheap commercially available substrates in 5 steps with fair yield and excellent enatio- and diastereoselectivity. The developed method can be used to produce acetogenins that, to date, were either not possible to produce via laboratory synthesis or the procedures given in literature were significantly longer and/or gave poorer stereoselectivities.

Keywords: asymmetric synthesis, bis-tetrahydrofurans, kinetic resolution, oxidative cyclization.

CERCS code: P390 Organic chemistry

## 9 TÄNUSÕNAD

Tänan oma juhendajat Lauri Varest suurepärase juhendamise, igakülgse abi, vastutulelikkuse ja lõpmatu kannatlikkuse eest.

Tänan kõiki oma laborigrupi liikmeid professionaalsuse ja vastutulelikkuse eest.

Tänan oma vanemaid alatise moraalse ja majandusliku toetuse eest.

Tänan Merilin Saarmad HRMS spektrite mõõtmise eest.

Tänan Tõnis Pehki abi eest võtmeühendi TMR spektri interpreteerimisel.

Tänan kolleege Uno Mäeorgu ja Siim Laanesood kasulike nõuannete eest keerulistel hetkedel.

Tänan Haridusministeeriumi, Sihtasutust Archimedes, Lundi Ülikooli ja selle töötajaid, Peter Somfai'd, Angelo Sanzone't ja teisi Somfai grupi liikmeid suurepärase välislähetuse võimaldamise eest.

Tänan oma sõpru, et nad on mu sõbrad.

Tänan Raune Pöllut, et ta on hea.

Tänan Tartu Ülikooli ja oma kursusekaaslasi suurepärase ja väga arendava magistriõppe kogemuse eest.

## 10 KASUTATUD KIRJANDUS

1. Rupprecht, J. K.; Hui, Y. H.; McLaughlin, J. L. *Journal of Natural Products* **1990**, *53*, 237-278.
2. Oberlies, N. H.; Croy, V. L.; Harrison, M. L.; McLaughlin, J. L. *Cancer Letters* **1997**, *115*, 73-79.
3. Veidenberg, I.; Toom, L.; Villo, P.; Vares, L. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3569-3571.
4. Donohoe, T. J.; Wheelhouse, K. M. P.; Lindsay-Scott, P. J.; Glossop, P. A.; Nash, I. A.; Parker, J. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 2872.
5. Sinha, S. C.; Sinha, A.; Yazbak, A.; Keinan, E. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7640-7641.
6. (a) Londershausen, M.; Leicht, W.; Lieb, F.; Moeschler, H.; Weiss, H. *Pestic. Sci.* **1991**, *33*, 427-438. (b) Lewis, M. A.; Arnason, J. T.; Philogene, B. J.; Rupprecht, J. K.; McLaughlin, J. L. *Pestic. Biochem. Physiol.* **1993**, *45*, 15-23. (c) Ahammadsahib, K. I.; Hollingworth, R. M.; McGovern, J. P.; Hui, Y. H.; McLaughlin, J. L. *Life Sci.* **1993**, *53*, 1113-1120. (d) Hollingworth, R. M.; Ahmmadsahib, K. I.; Gadelhak, G.; McLaughlin, J. L. *Biochem. Soc. Trans.* **1994**, *22*, 230-233.
7. Morre, D. J.; de Cabo, R.; Farley, C.; Oberlies, N. H.; McLaughlin, J. L. *Life Sci.* **1995**, *56*, 343-348.
8. Leboeuf, M.; Cave, A.; Bhaunik, P. K.; Mukherjee, B.; Mukherjee, R. *Phytochemistry* **1982**, *21*, 2783-2813.
9. Hoye, T. R.; Ye, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1801-1802.
10. Bifulco, G.; Caserta, T.; Gomez-Paloma, L.; Piccialli, V. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9265.
11. Burke, S. D.; Jiang, L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1953-1955.
12. Keum, G.; Hwang, C. H.; Kang, S. B.; Kim, Y.; Lee, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10396-10399.
13. Sinha, S. C.; Sinha, A.; Sinha, S. C.; Keinan, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12014-12015.
14. Sinha, A.; Sinha, S. C.; Sinha, S. C.; Keinan, E. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2381-2386.
15. Grignard, V. *Compt. Rend.* **1900**, *130*, 1322-1325.
16. Astruc, D. *New J. Chem.* **2005**, *29*, 42-56.
17. Ho, K.-P.; Wong, W.-L.; Lam, K.-M.; Lai, C.-P.; Chan, T. H.; Wong, K.-Y. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7988 - 7996.
18. Fuerstner, A.; Dierkes, T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2463-2465.
19. Marckwald, W.; McKenzie, A. *Ber. Deut. Chem. Ges.* **1899**, *32*, 2130-2136.

20. Tokunaga, M.; Larrow, J. F.; Kakiuchi, F.; Jacobsen, E. N. *Science* **1997**, *277*, 936-938.
21. (a) Martínez, L. E.; Leighton, J. L.; Carsten, D. H.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5897-5898. (b) Hansen, K. B.; Leighton, J. L.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10924-10925. (c) Ford, D. D.; Nielsen, L. P. C.; Zuend, S. J.; Musgrave, C. B.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 15595-15608.
22. Bartoli, G.; Bosco, M.; Carlone, A.; Locatelli, M.; Melchiorre, P.; Sambri, L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3973-3975.
23. Bredihhina, J.; Villo, P.; Andersons, K.; Toom, L.; Vares, L. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2379-2385.
24. Jørgensen, K. B. *Molecules* **2010**, *15*, 4334-4358.
25. (a) Coldham, I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1343; (b) Afarinkia, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 2025.
26. (a) Steel, P. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 2727; (b) Hwu, J. R.; King, K. Y. *Curr. Sci.* **2001**, *81*, 1043.
27. (a) Tonks, L.; Williams, J. M. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 3637; (b) Haughton, L.; Williams, J. M. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 2645; (c) Haughton, L.; Williams, J. M. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 3335.
28. Klein, E.; Rojahn, W. *Tetrahedron* **1965**, *21*, 2353.
29. Pilgrim, B. S.; Donohoe, T. J. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2149-2167.
30. Donohoe, T. J.; Winship, P. C. M.; Walter, D. S. *Journal of Organic Chemistry* **2009**, *74*, 6394-6397.
31. Limniois, D.; Kokotos, C. G. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4270-4276.
32. Seyferth, D.; Nestle, M. O.; Wehman, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *26*, 7417-7426.
33. Langer, P.; Holtz, E. *Synlett.* **2001**, *1*, 110-112.
34. Svensson, A.; Lindstroem, U. M.; Somfai, P. *Synthetic Communications* **1996**, *26*, 2875-2880.
35. Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734.
36. *Organics and Inorganics for Chemical Synthesis*; Aldrich, 2005.
37. Hopf, H.; Kirsch, R. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3327-3330.
38. Bartlett, P. D. *Rec. Chem. Prog.* **1950**, *11*, 47.
39. Fuerstner, A.; Dierkes, T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2463-2465.
40. Bartoli, G.; Bosco, M.; Carlone, A.; Locatelli, M.; Melchiorre, P.; Sambri, L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3973-3975.
41. Donohoe, T. J.; Winship, P. C. M.; Walter, D. S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6394-6397.

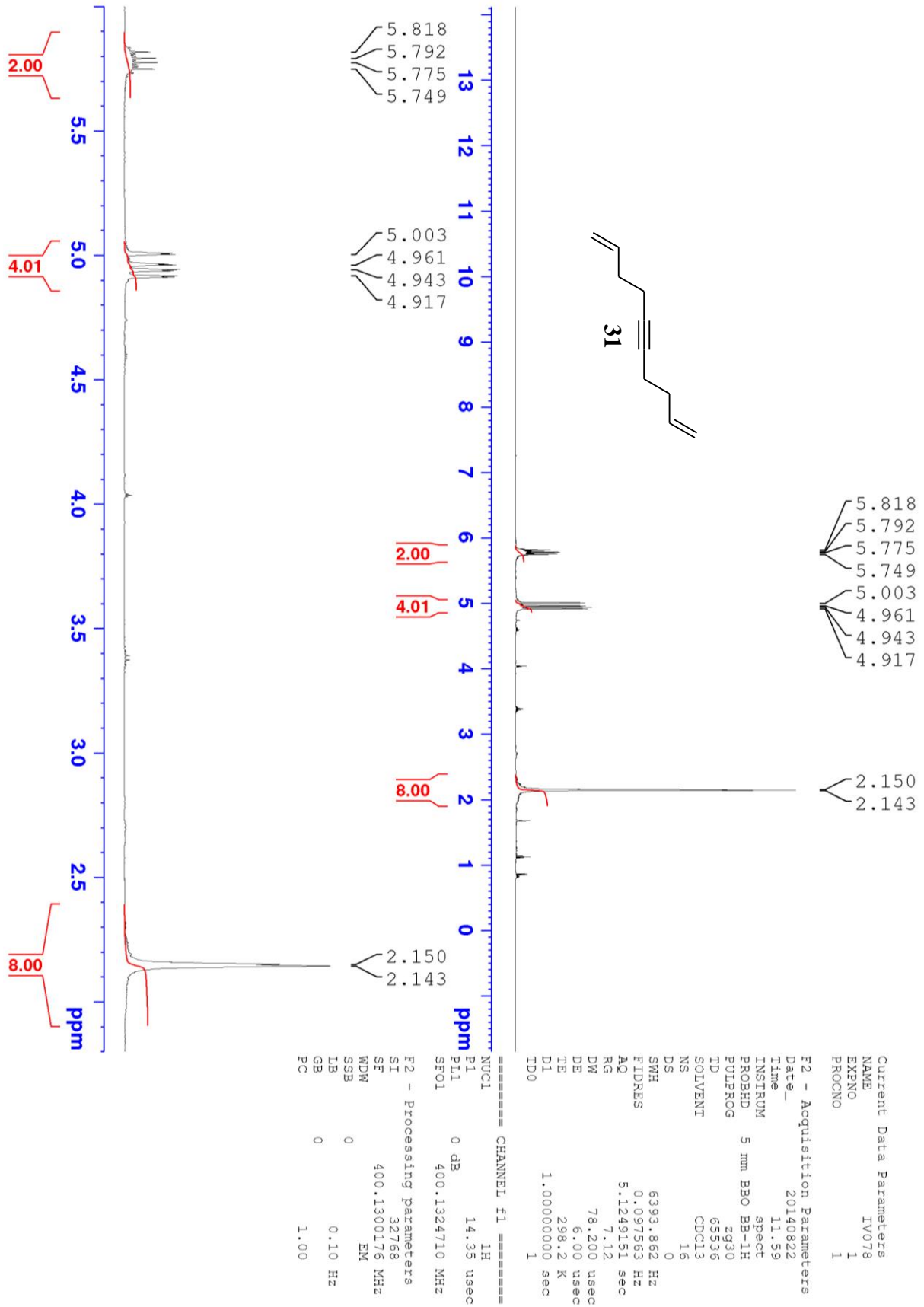
42. Hanesian, S.; Lavallee, P. *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 2975; *ibid.* **1977**, *55*, 562.

# 10 LISAD

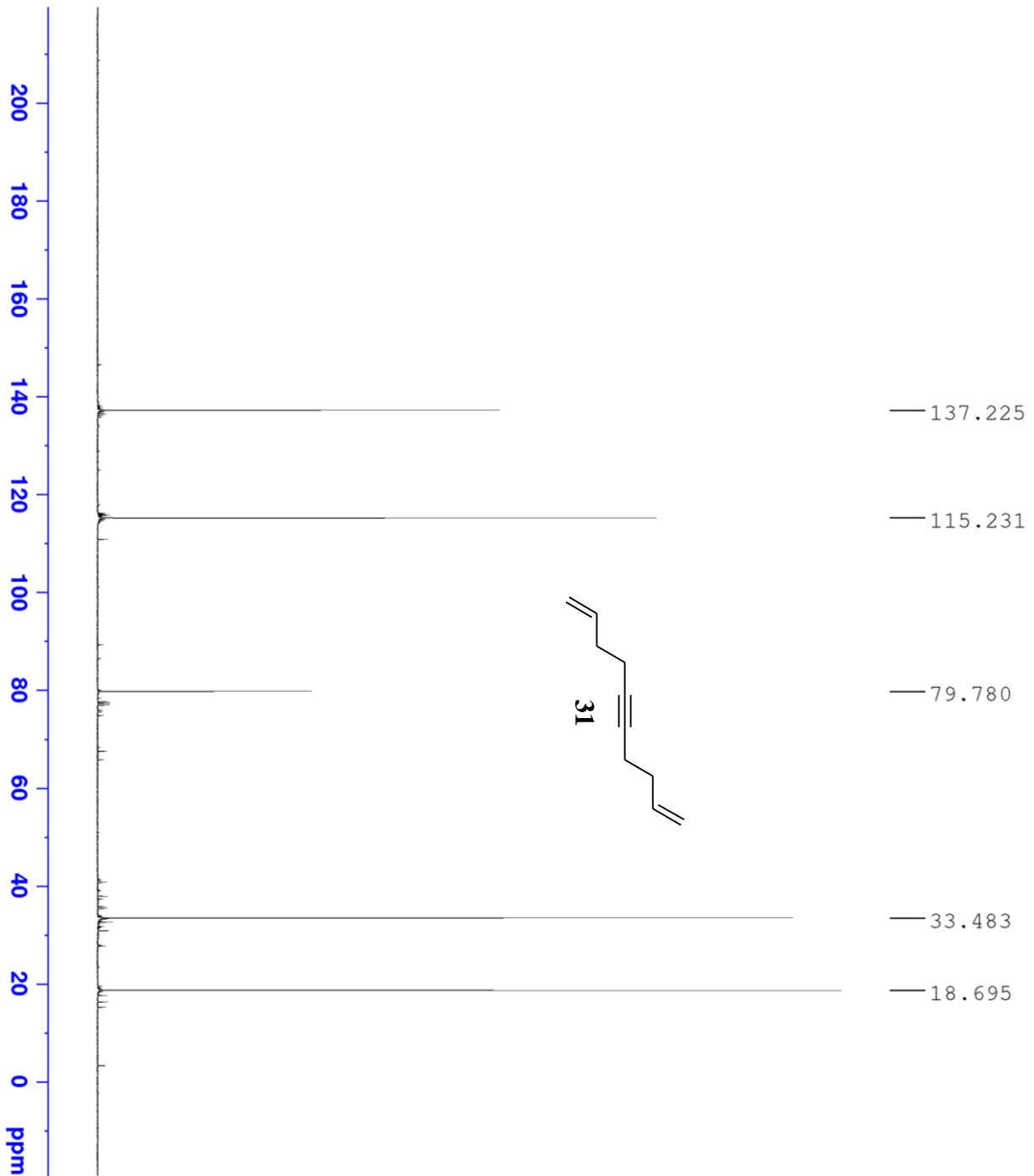
## 10.1 Teostatud epoksüdeerimiste andmete tabel

Lähteaine hulk [mg]	<i>m</i> -CPBA hulk [eq]	reaktsiooniaeg [h]	V (DCM) [ml]	c (lähteaine) [mol/L]	saagis
187,8	3	24	5	0,280	37%
1348,1	3	4	30	0,335	21%
14	3	24	1,5	0,070	23%
340,3	3	3	20	0,127	25%
209,7	2,4	24	11,5	0,136	24%
806,2	3	5	50	0,120	36%
1016,4	3	5	110	0,069	27%
1868,9	2,5	2	70	0,199	12%
400	3	24	50	0,060	8%
1500	2,5	2,5	60	0,186	25%
1400	3	3	150	0,070	18%
2663	2,1	4,5	150	0,132	17%

## 10.2 Alkühühendi 31 <sup>1</sup>H TMR spekter



# 10.3 Alkүүлүһendi 31 <sup>13</sup>C TMR спектер



```

Current Data Parameters
NAME          IV078
EXPNO        2
PROCNO       1

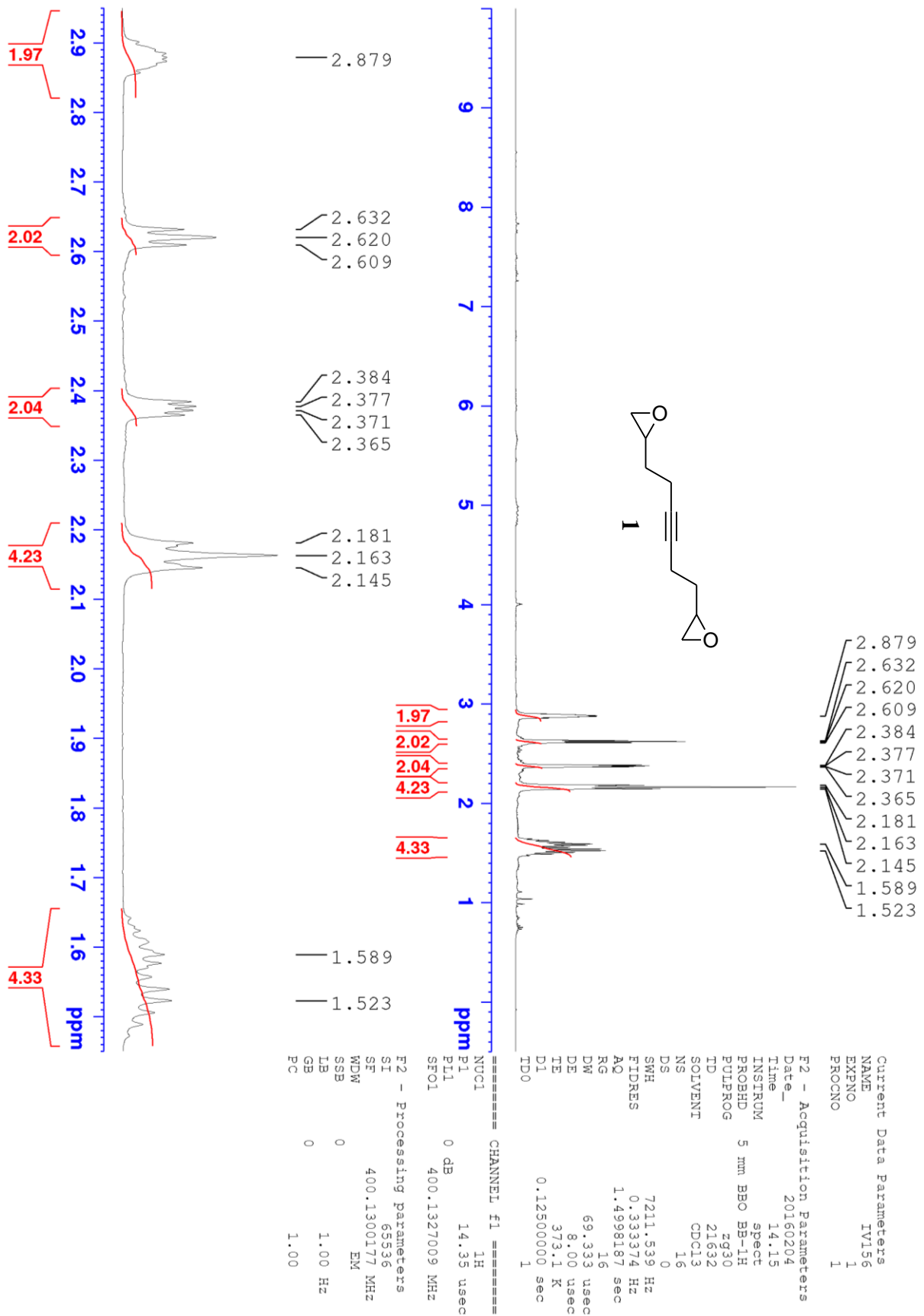
F2 - Acquisition Parameters
Date_        20140822
Time         12.06
INSTRUM     spect
PROBHD      5 mm BBO BB-1H
PULPROG     zgpg30
TD          65536
SOLVENT     CDCl3
NS          132
DS          4
SWH         24038.461 Hz
FIDRES      0.366798 Hz
AQ          1.3631488 sec
RG          32800
DW          20.800 usec
DE          6.00 usec
TE          298.2 K
D1          2.00000000 sec
d11         0.03000000 sec
DELTA       1.89999998 sec
TD0         1

===== CHANNEL F1 =====
NUC1        13C
P1          9.50 usec
PL1         -2.00 dB
SFO1        100.6228298 MHz

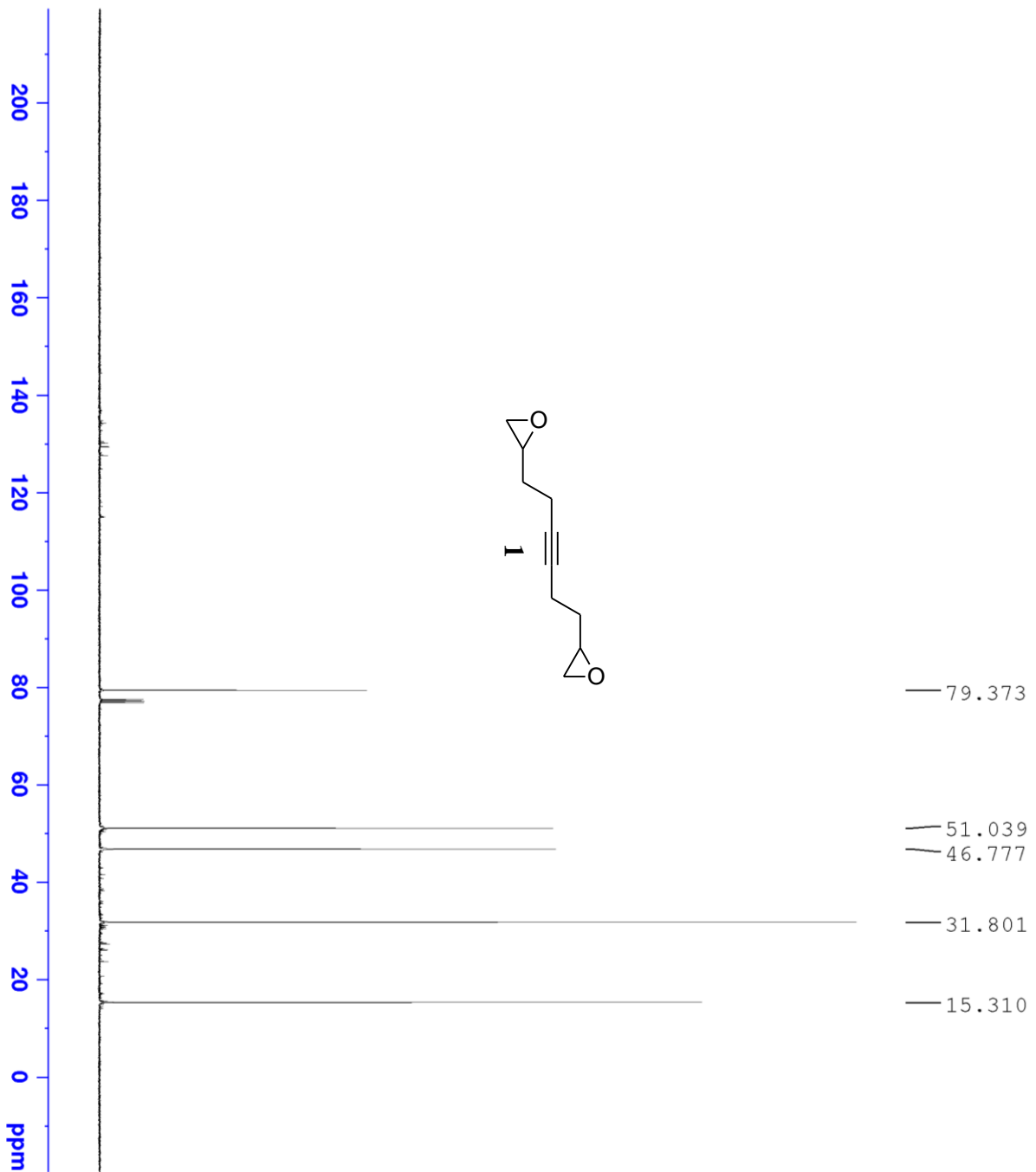
===== CHANNEL F2 =====
CPDPRG12   waltz16
NUC2        1H
PCPD2      70.00 usec
PL12       13.76 dB
PL13       14.00 dB
PL2        0 dB
SFO2        400.1316005 MHz

F2 - Processing parameters
SI          65536
SF          100.6127548 MHz
WDW         EM
SSB         0
LB          1.00 Hz
GB          0
PC          1.40
    
```

# 10.4 Bis-epoksiidi 1 <sup>1</sup>H TMR spekter



# 10.5 Bis-epoksiidi 1 <sup>13</sup>C TMR spekter



```

Current Data Parameters
NAME          IV156
EXPNO        2
PROCNO       1

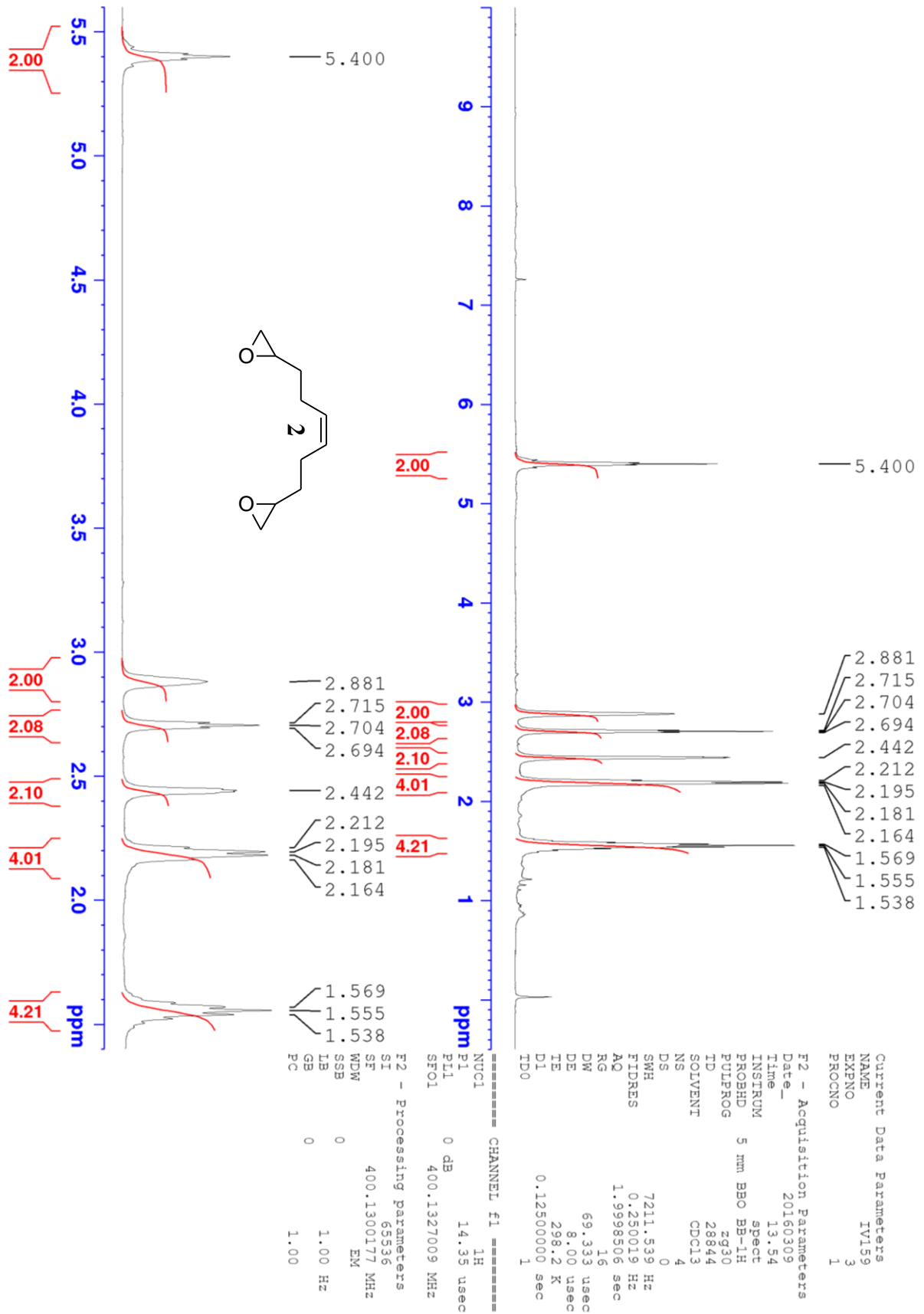
F2 - Acquisition Parameters
Date_        20160204
Time         14.17
INSTRUM      spect
PROBHD       5 mm BBO BB-1H
PULPROG      zgpg30
TD           65536
SOLVENT      CDCl3
NS           512
DS           4
SWH          24038.461 Hz
FIDRES       0.366798 Hz
AQ           1.3691488 sec
RG           2050
DW           20.800 usec
DE           6.00 usec
TE           373.1 K
D1           2.00000000 sec
d11          0.03000000 sec
DELTA        1.89999998 sec
TD0          1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1         13C
P1           9.90 usec
PL1          -2.00 dB
SFO1        100.6228298 MHz

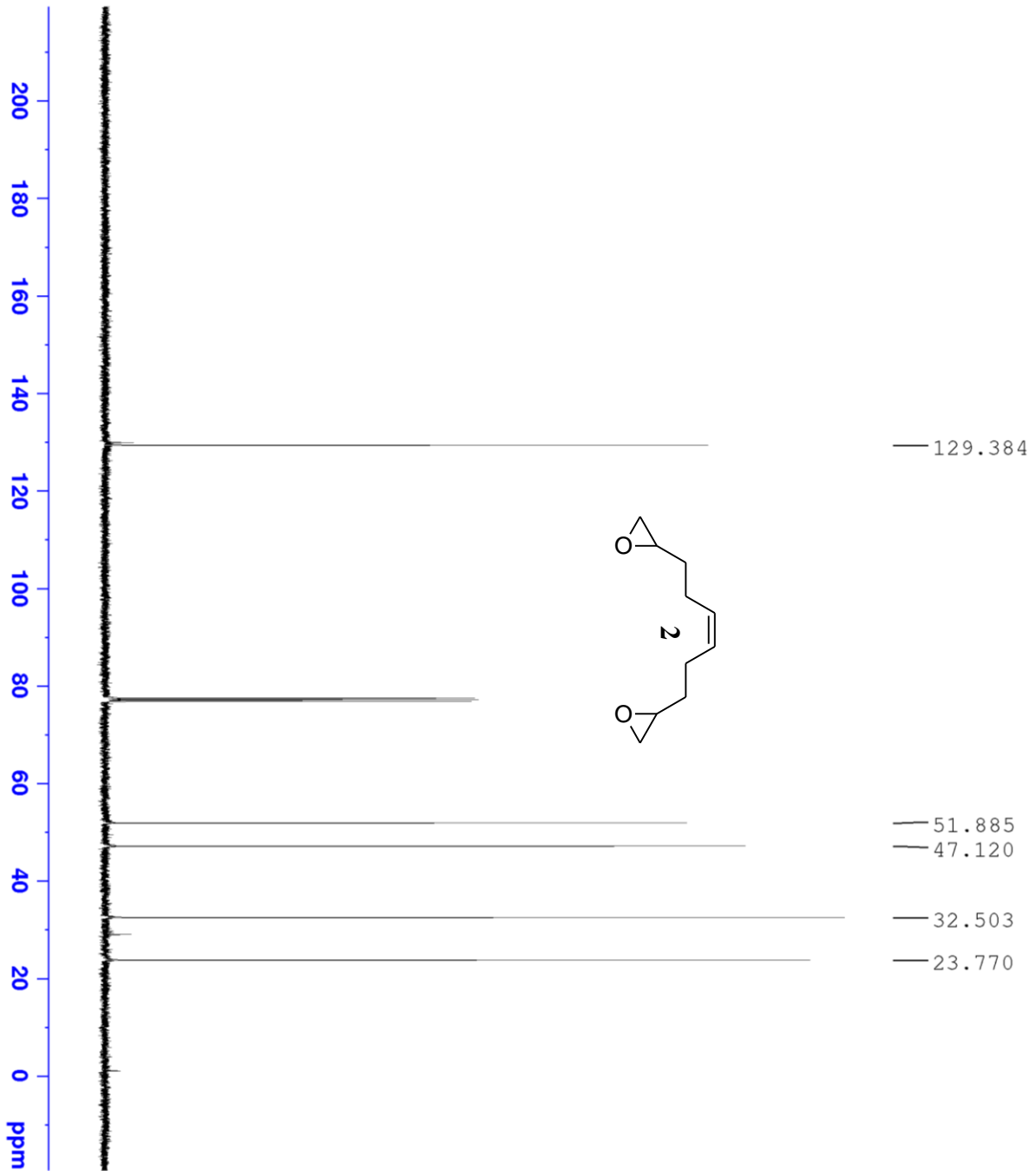
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG12    waltz16
NUC2         1H
PCPD2       70.00 usec
PL12        13.76 dB
PL13        14.00 dB
PL2         0 dB
SFO2        400.1316005 MHz

F2 - Processing parameters
SI          131072
SF          100.6127792 MHz
WDW         EM
SSB         0
LB          1.00 Hz
GB          0
PC          1.40
    
```

# 10.6 *Cis*-alkeeni 2 <sup>1</sup>H TMR spekter



# 10.7 *Cis*-alkeeni 2 <sup>13</sup>C TMR spekter



```

Current Data Parameters
NAME          IV159
EXPNO        4
PROCNO       1

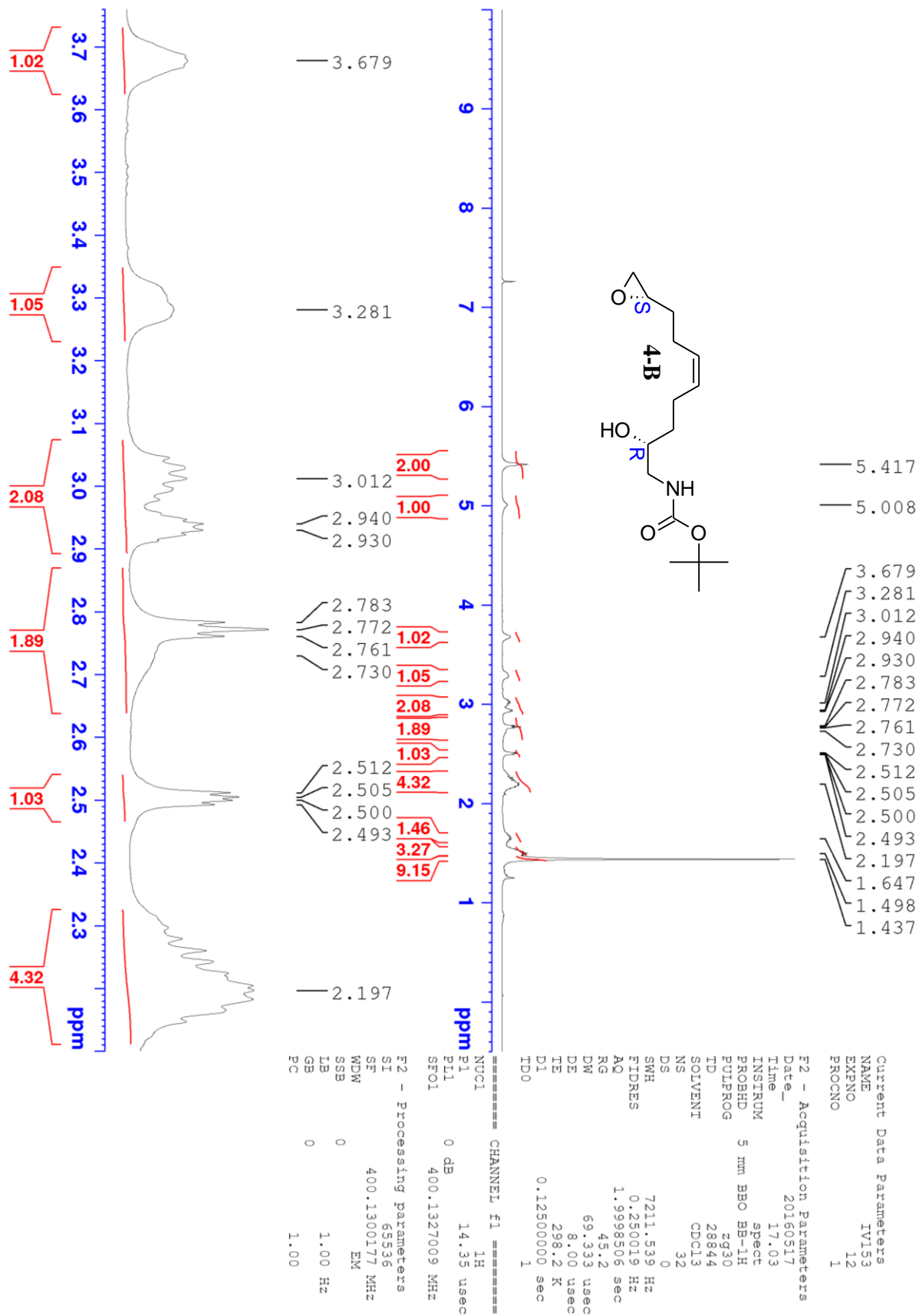
F2 - Acquisition Parameters
Date_        20160309
Time         13.56
INSTRUM     spect
PROBHD      5 mm BBO BB-1H
PULPROG     zgpg30
TD          65536
SOLVENT     CDCl3
NS          71
DS          4
SWH         24038.461 Hz
FIDRES     0.366798 Hz
AQ         1.3631488 sec
RG         2050
DW         20.800 usec
DE         6.00 usec
TE         298.4 K
D1         2.00000000 sec
d11        0.03000000 sec
DELTA      1.89999998 sec
TD0        1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1        13C
P1          9.90 usec
PI1         -2.00 dB
SFO1        100.6228298 MHz

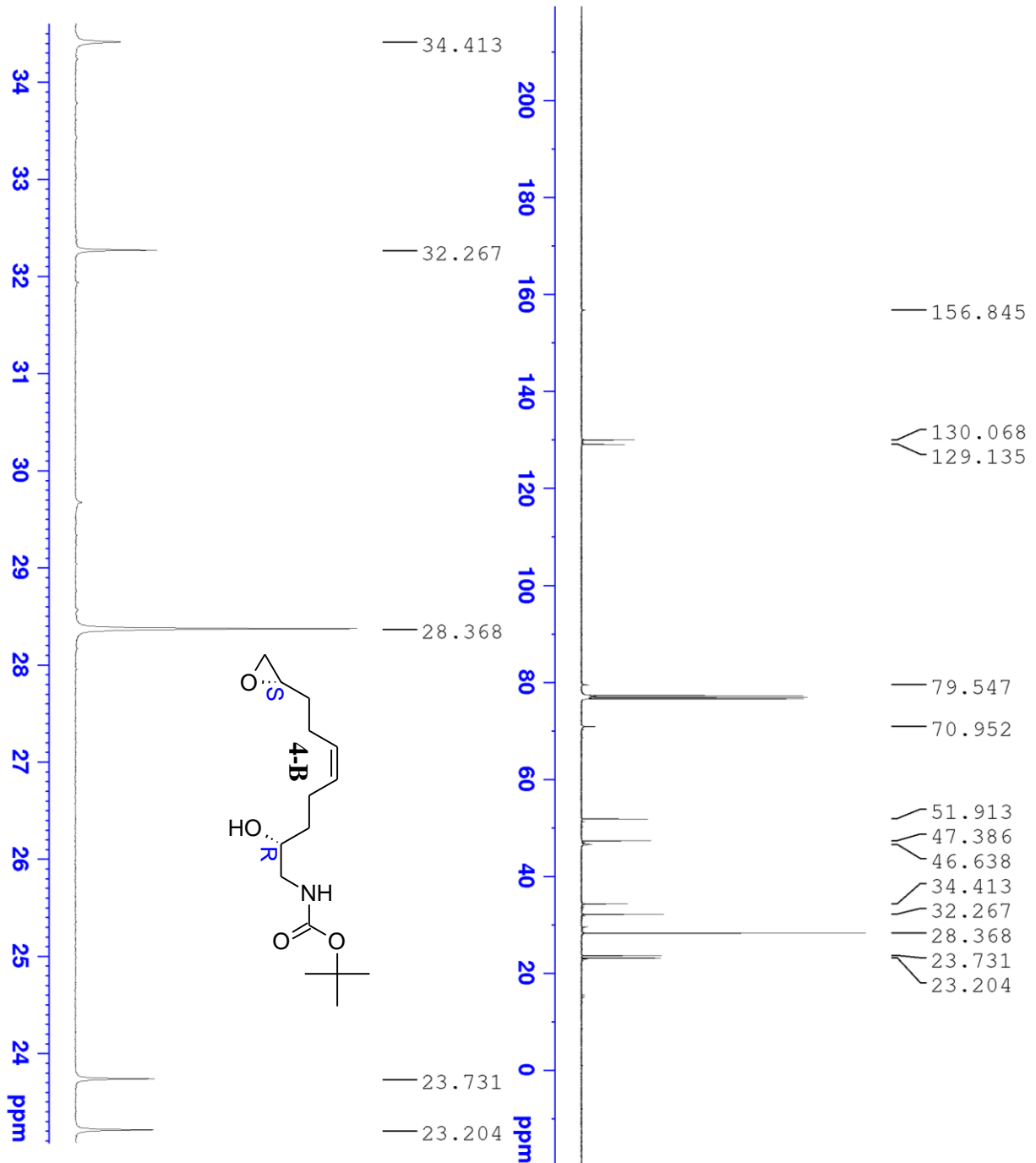
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG12   waltz16
NUC2        1H
PCPD2      70.00 usec
PI12       13.76 dB
PI13       14.00 dB
PI2        0 dB
SFO2        400.1316005 MHz

F2 - Processing parameters
SI          131072
SF          100.6127644 MHz
WDW         EM
SSB         0
LB          1.00 Hz
GB          0
PC          1.40
    
```

# 10.8 Aminoalkoholi 4-B <sup>1</sup>H TMR spekter



# 10.9 Aminoalkoholi 4-B <sup>13</sup>C TMR spekter



```

Current Data Parameters
NAME          IV153
EXPNO        13
PROCNO       1

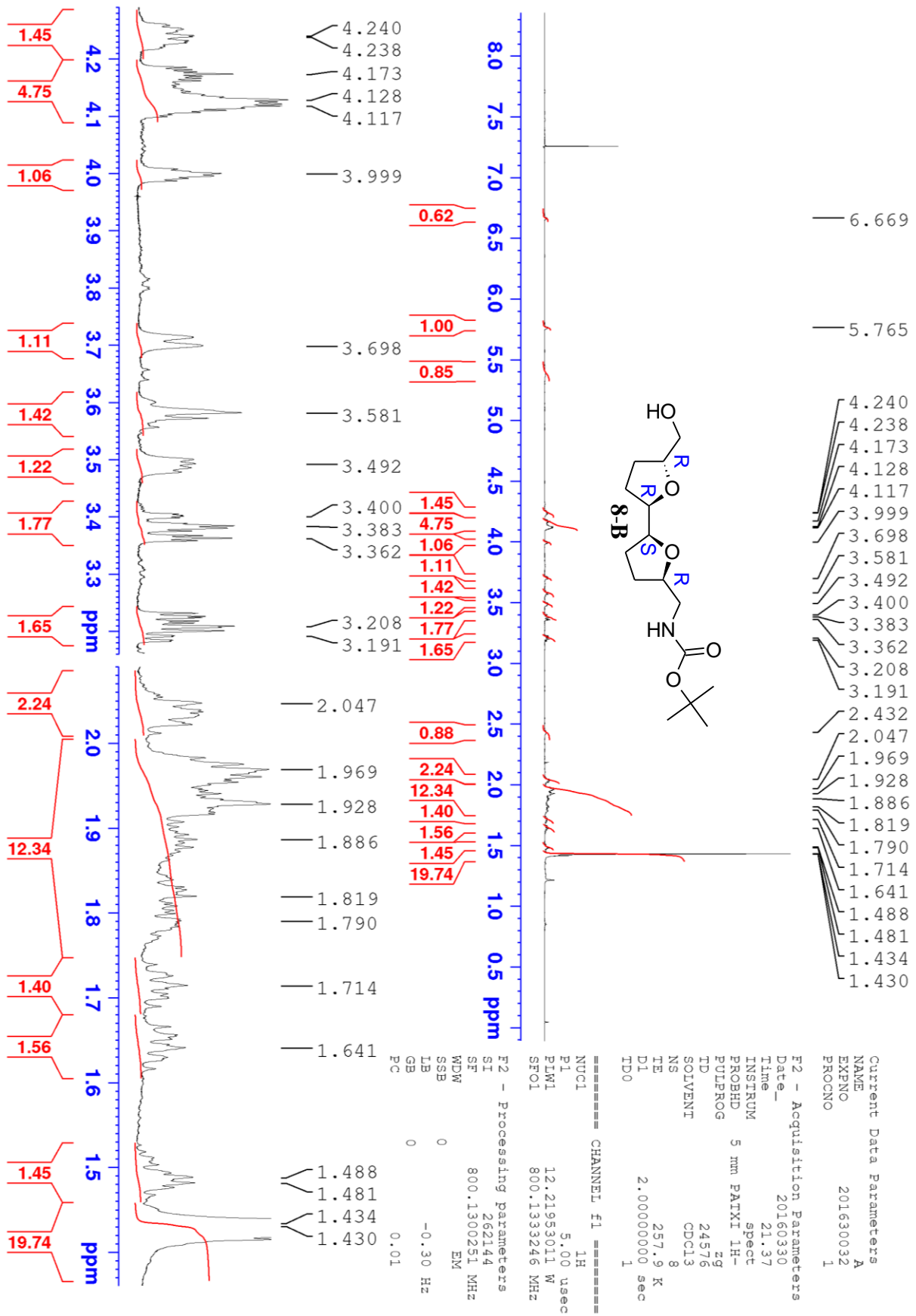
F2 - Acquisition Parameters
Date_        20160517
Time         17.06
INSTRUM     spect
PROBHD      5 mm BBO BB-1H
PULPROG     zgpg30
TD          65536
SOLVENT     CDCl3
NS          18478
DS           4
SWH         24038.461 Hz
FIDRES     0.366798 Hz
AQ         1.3631488 sec
RG          2050
DE         20.800 usec
TE         298.3 K
D1         2.00000000 sec
d11        0.03000000 sec
DELTA      1.89999998 sec
TD0        1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1        13C
P1          9.90 usec
PL1        -2.00 dB
SFO1       100.6228298 MHz

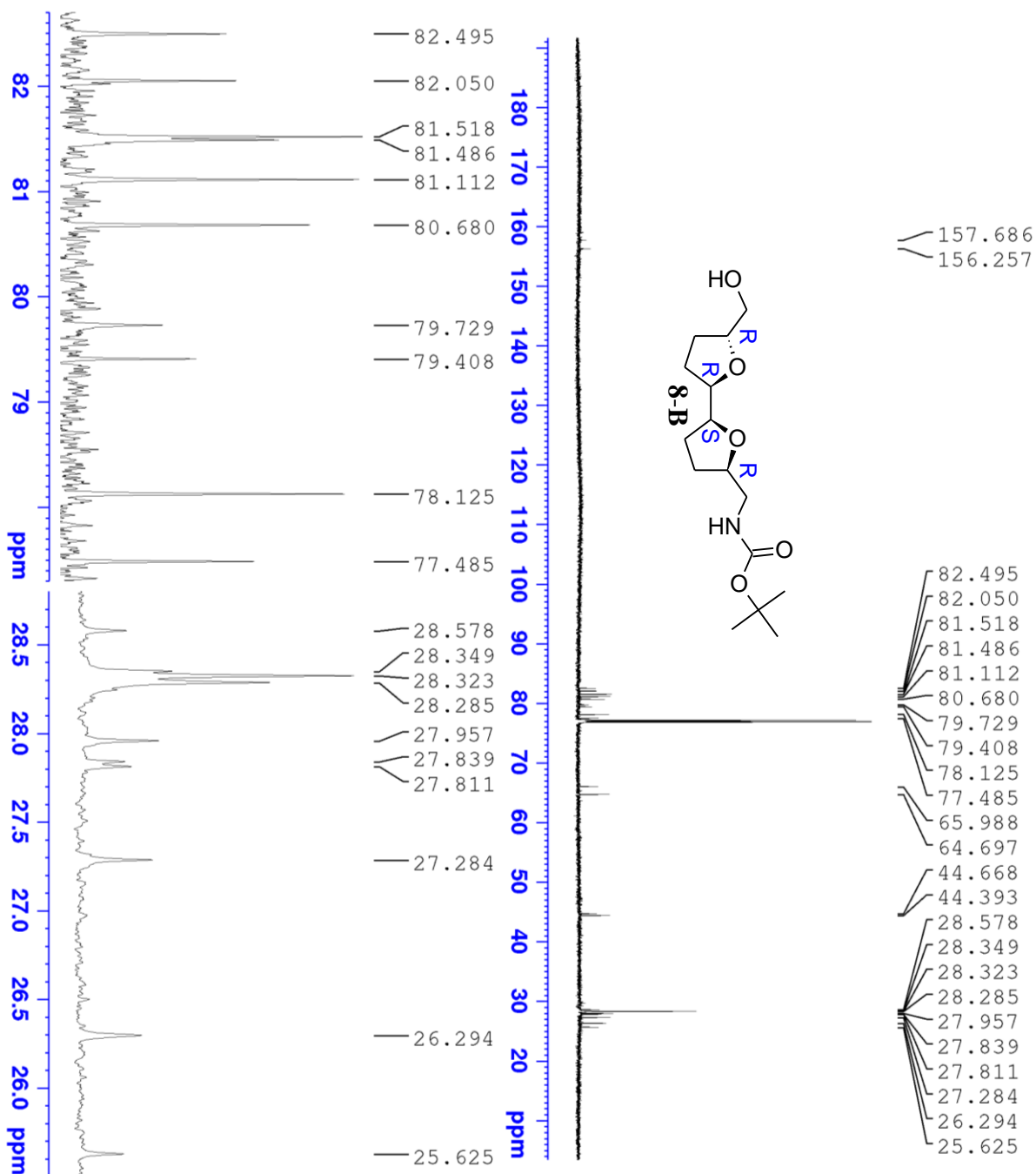
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG12   waltz16
NUC2        1H
PCPD2      70.00 usec
PLI2       13.76 dB
PLI3       14.00 dB
PI2        0 dB
SFO2       400.1316005 MHz

F2 - Processing parameters
SI         131072
SF         100.6127719 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         0.50 Hz
GB         0
PC         1.40
    
```

# 10.10 Bis-THFi 8-B <sup>1</sup>H TMR spekter



# 10.11 Bis-THFi 8-B <sup>13</sup>C TMR spekter



157.686  
156.257

82.495  
82.050  
81.518  
81.486  
81.112  
80.680  
79.729  
79.408  
78.125  
77.485  
28.578  
28.349  
28.323  
28.285  
27.957  
27.839  
27.811  
27.284  
26.294  
25.625

Current Data Parameters  
NAME C  
EXPNO 201630032  
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 20160330  
Time 22.01

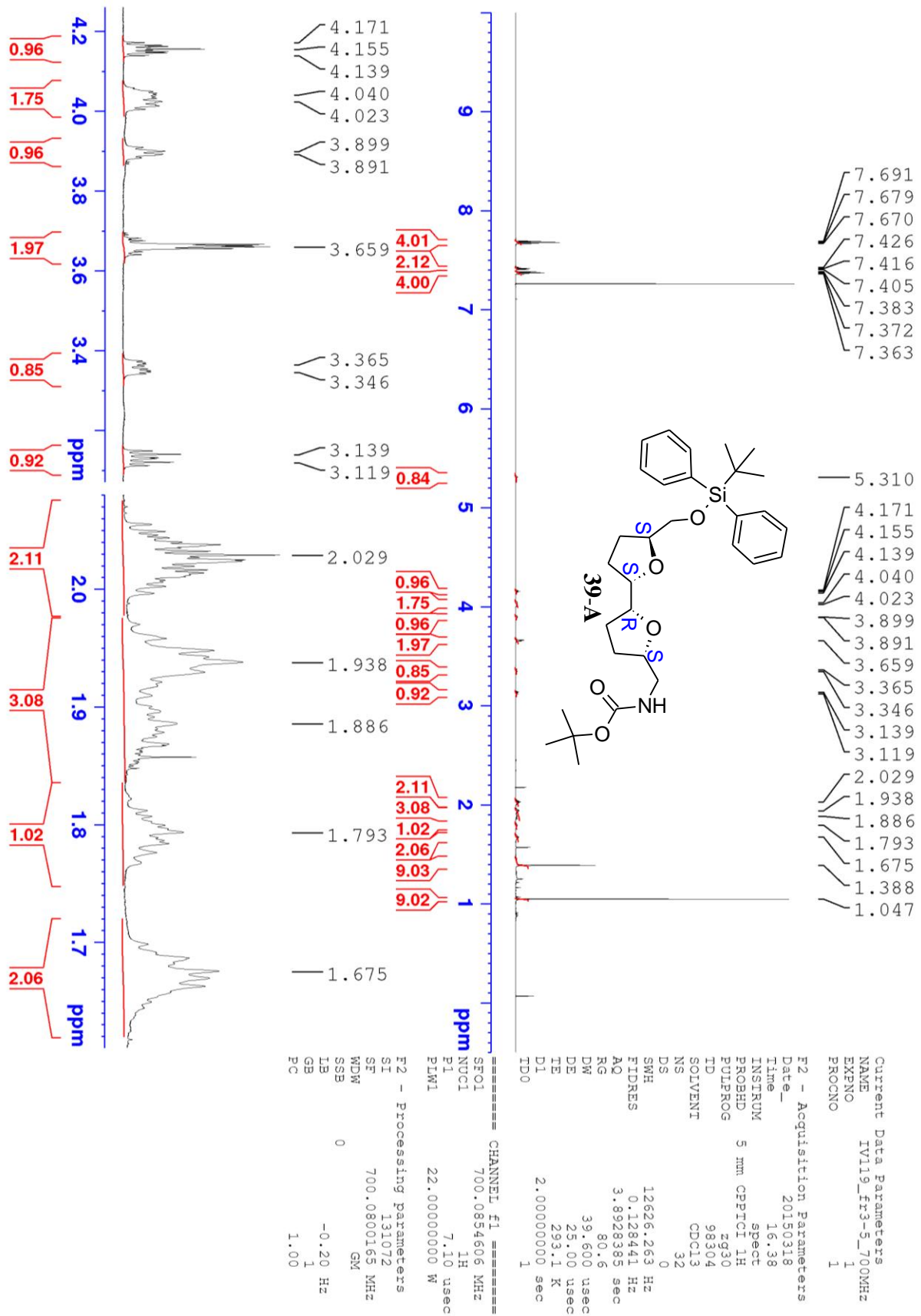
INSTRUM spect  
PROBHD 5 mm PATTI\_1H-  
PULPROG zgpg  
TD 65536  
SOLVENT CDCl3  
NS 331  
TE 258.2 K  
D1 1.00000000 sec  
D11 0.03000000 sec  
TD0 1

==== CHANNEL f1 =====  
NUC1 13C  
P1 6.00 usec  
PLW1 308.00000000 W  
SFO1 201.2125009 MHz

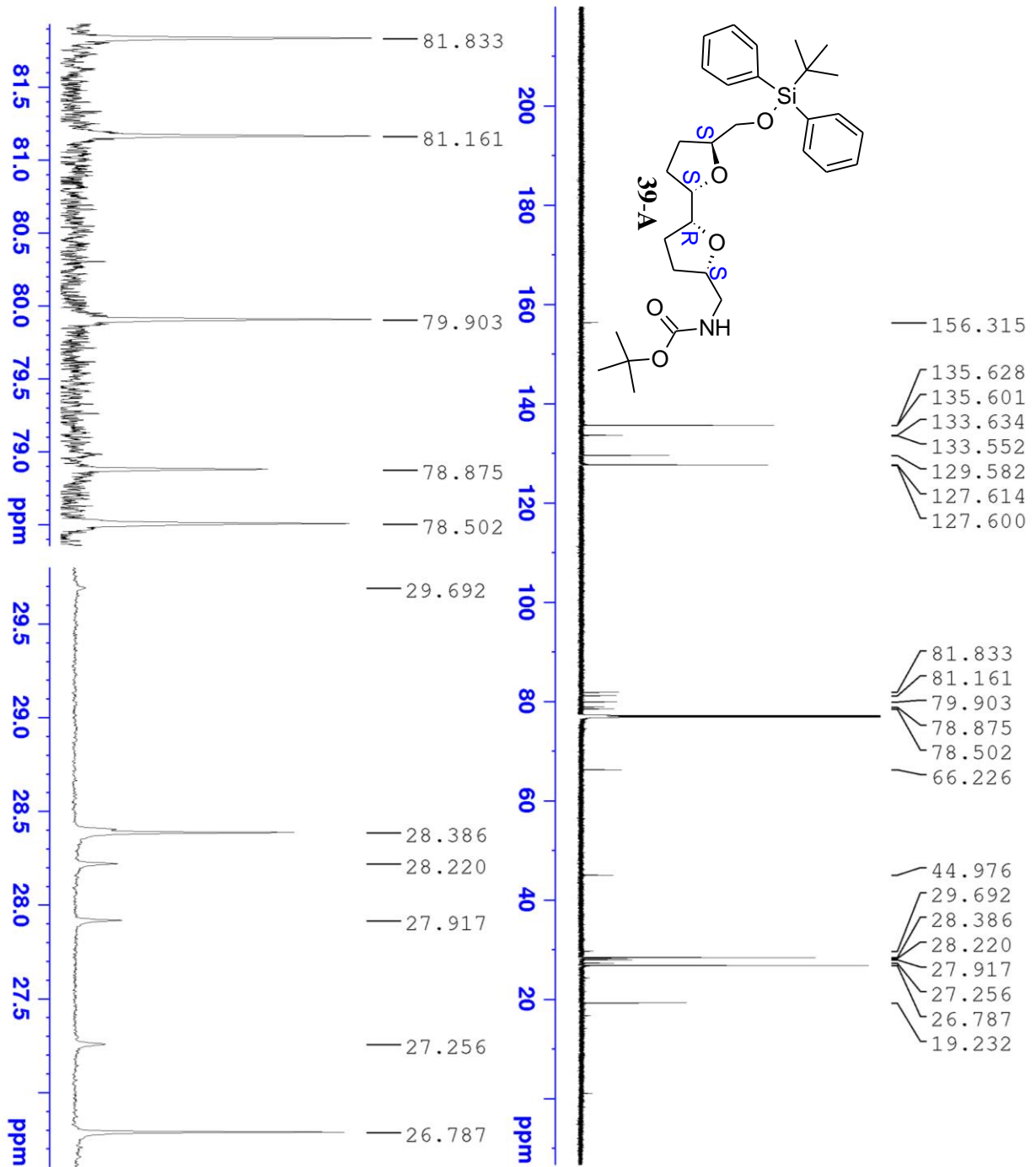
==== CHANNEL f2 =====  
CPDPRG[2] waltz16  
NUC2 1H  
PCPD2 80.00 usec  
PLM2 12.19939981 W  
PLW2 1.20226395 W  
PLW13 0.06871545 W  
SFO2 800.1323220 MHz

F2 - Processing parameters  
SI 262144  
SF 201.1928815 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 2.00 Hz  
GB 0  
PC 0.01

# 10.12 Silüleetri 39-A <sup>1</sup>H TMR spekter



# 10.13 Silüleetri 39-A <sup>13</sup>C TMR spekter



```

Current Data Parameters
NAME      IV119_fr3-5_700MHz
EXPNO    2
PROCNO   1

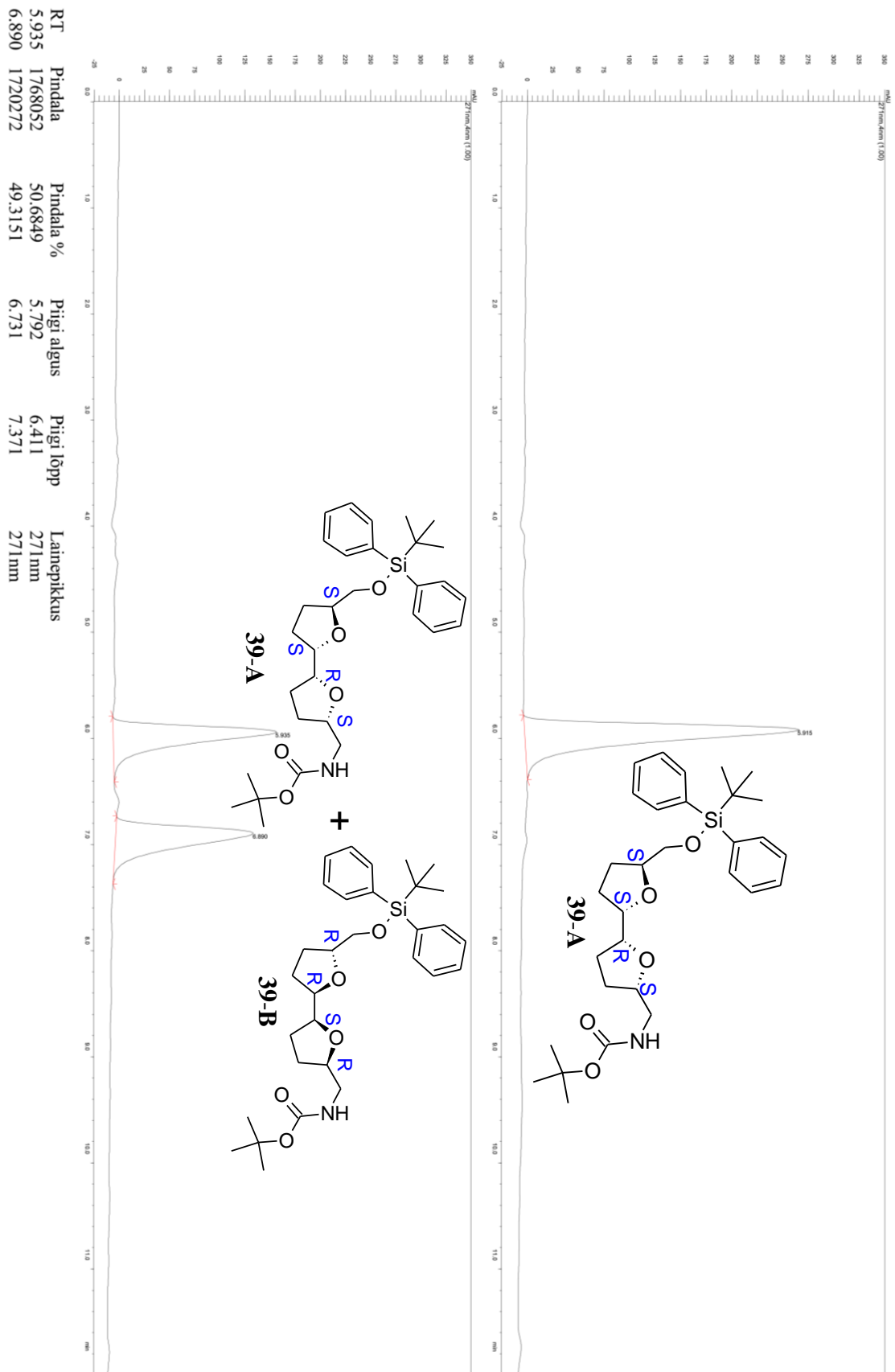
F2 - Acquisition Parameters
Date_    20150318
Time     16:55
INSTRUM spect
PROBHD   5 mm CP13C1H
PULPROG zgpg30
TD       131072
SOLVENT CDCl3
NS       3088
DS       4
SWH      41666.668 Hz
FIDRES   0.317891 Hz
AQ       1.5728641 sec
RG       2050
DM       12.000 usec
DE       18.00 usec
TE       293.2 K
D1       2.00000000 sec
D11      0.03000000 sec
ID0      1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1    176.0537397 MHz
NUC1    13C
P1      12.40 usec
PLW1    198.00000000 W

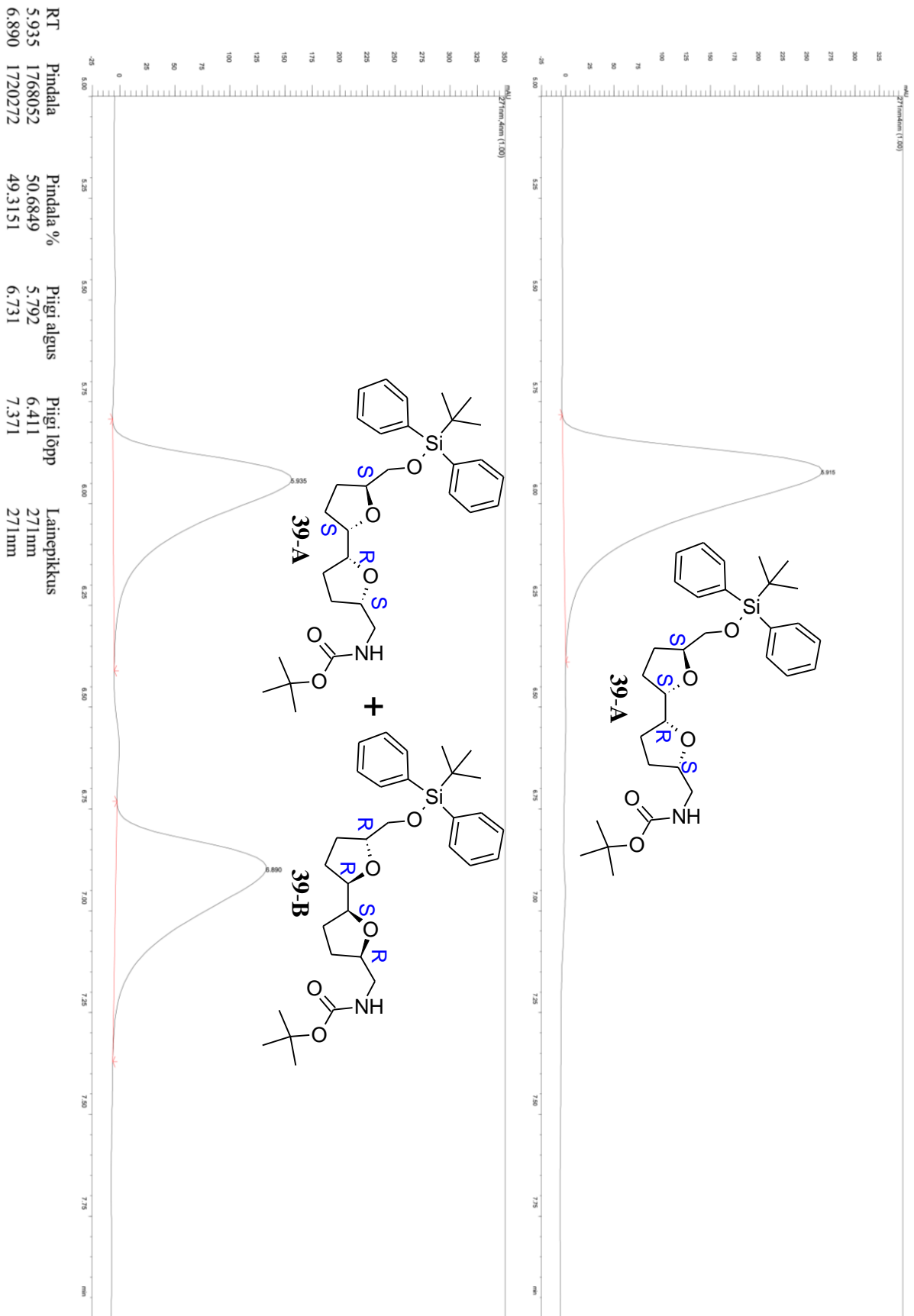
===== CHANNEL f2 =====
SFO2    700.0828003 MHz
NUC2    1H
P2      65.00 usec
PLW2    22.00000000 W
PLW12   0.26249000 W
PLW13   0.11090000 W

F2 - Processing parameters
SI      262144
SF      176.0352632 MHz
WDW     EM
SSB     0
LB      0.50 Hz
GB      0
PC      1.40
    
```

# 10.14 Silüüleetri 39-A ning 39-A ja 39-B ratsemaadi kromatogramm



# 10.15 Eelmise kromatogrammi suurendus



## **Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja lõputöö üldsusele kättesaadavaks tegemiseks**

Mina, Indrek Veidenberg, (*autori nimi*)

annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) enda loodud teose

„Bis-tetrahydrofuraanide stereoselektiivne süntees“, (*lõputöö pealkiri*)

mille juhendaja on Lauri Vares, (*juhendaja nimi*)

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

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

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

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

Tartus, **24.05.2016**