

TARTU ÜLIKOOL

Loodus- ja täppisteaduste valdkond

Keemia instituut

Kerli Tali

**N-Boc-N'-COCF₃-kaitstud hüdrasiini selektiivse alküülimise
meetodi arendamine ja uurimine**

Bakalaureusetöö (12 EAP)

Keemia

Juhendaja Anton Mastitski, PhD

Tartu 2020

Sisukord

Infoleht.....	4
Kasutatud lühendid	5
Sissejuhatus.....	6
1. Kirjanduse ülevaade	7
1.1. Hüdrasiini ja selle derivaatide olulisus	7
1.2. Hüdrasiini sünteesimeetodid	8
1.3. Hüdrasiinide alküülimine	9
1.3.1. Otsene alküülimine	9
1.3.2. Redutseeriv alküülimine	11
1.3.3. Polüanioonide meetod	13
1.4. Trifluoroatsetüülne rühm.....	14
Omadused ja kasulikkus	14
2. Reagentide, aparatuuri ja meetodite kirjeldus	16
2.1. Aparatuur ja töövahendid.....	16
2.2. Kasutatud reaktiivide ja solventide füüsikalised omadused.....	16
3. Eksperimentaalne osa	18
Sünteesimeetodite kirjeldused ja sünteesitud ainete iseloomustused.....	18
3.1. Lähteainete süntees	18
3.2. BocNHNHCOCF ₃ bensüülimisreaktsiooni optimeerimine	20
3.3. Boc-NHNHCOCF ₃ alküülimisreaktsioonid erinevate alküülimisreagentidega	24
3.4. Boc-NHNHCOCF ₃ alküülimisreaktsioonid KI katalüsaatoriga (üldine protseduur) (33, 35)	26
4. Tulemuste arutelu	28
4.1. Fmoc-kaitstud hüdrasiini süntees (1)	28
4.2. Fmoc-NHNHCOCF ₃ (3) ja Boc-NHNHCOCF ₃ (2) süntees	28
4.3. Bensüülimisreaktsioonid erinevates tingimustes	29

4.3. Erinevate Boc-kaitstud trifluoroatsetüülitud hüdrasiinide (27-31) süntees.....	32
4.4. KI katalüüsitud alküülimisreaktsioonid (33, 35).....	35
5. Kokkuvõte	36
6. Summary.....	37
Kasutatud kirjandus	38
Lisa.....	

Infoleht

Töö eesmärk oli uurida Boc-NHNHCOF₃ alküülimise võimalikkust ja selektiivsust. Töö tulemusena leiti, et reaktsioon kulgeb kõige selektiivsemalt ACN-s ja DiPEA juuressolekul. Nendes tingimustes õnnestus saada monobensüülitud trifluoroatsetüülitud hüdrasiin puhta produktina. 1-bromobutaaniga alküülides saadi selektiivselt N-Boc alküülitud produkt ja 1-jodopentaani korral segu regioisomeersetest N-Boc ja N-COCF₃ alküülitud produktidest. 2-halogenoetaanhappe *tert*-butüülestriga alküülides saadi segu monoalküülitud ja dialküülitud produktist. Kaks reaktsiooni viidi võrdluseks läbi kasutades KI katalüüsi, mille tulemusena reaktsiooniaeg mitmekordselt vähenes, kuid mis ei mõjutanud saagiseid ega olulisel määral ka tekkinud produktide vahekorda.

Märksõnad: hüdrasiin, kaitstud hüdrasiin, hüdrasiinide alküülimine, trifluoroatsetüülne rühm
P390 – orgaaniline keemia

Abstract

The aim of this study was to investigate possibility and selectivity of the alkylation of Boc-NHNHCOF₃. The results showed that the reaction proceeds the most selectively in ACN at the presence of DiPEA. Under these conditions pure monobenzylated product was obtained. 1-butyl bromide as an alkylating reagent gave pure N-Boc alkylated product whereas 1-pentyl iodide gave a mixture of regioisomeric N-Boc and N-COCF₃ alkylated products. When the alkylating reagent was a butyl ester of 2-halogeno acetic acid, the result was a mixture of monoalkylated and dialkylated products. Two of the reactions were also carried out using KI as catalyst and both reactions were found to have significantly reduced reaction times, however the yields and ratios of different products were found to remain relatively similar.

Keywords: hydrazine, protected hydrazine, hydrazine alkylation, trifluoroacetyl group

P390 – organic chemistry

Kasutatud lühendid

Ac – atsüül

ACN – atsetonitriil

Bn – bensüül

Boc – *tert*-butüüloksükarbonüül

^tBut – *tert*-butüül

cy-Hex – tsükloheksüül

DCM – diklorometaan

DiPEA - diisopropüületüülamiin

DMF – N,N-dimetüülformamiid

EA – etüülatsetaat

Fmoc – fluorenüülmetüüloksükarbonüül

HPLC-MS – kõrgefektiivne vedelikkromatograafia-massispektromeetria (*High Performance Liquid Chromatography Mass Spectrometry*)

Kt – keemistemperatuur

MeOH – metanool

n_D^{20} – murdumisnäitaja temperatuuril 20°C

PE – petrooleeter

Pn – pentüül

St – sulamistemperatuur

TEA – trietüülamiin

TFAA – trifluoroetaanhappe anhüüriid

THF – tetrahüdrofuraan

TLC – planaarkromatograafia (*Thin Layer Chromatography*)

TMR – tuumamagnetresonants-spektroskoopia

Sissejuhatus

Alküülitud hüdrasiini derivaatidel on mitmeid erinevaid kasutusalasid ravimitööstuses, põllumajanduses, asa-peptiidide sünteesi prekursoritena ja mujal. Hüdrasiinide alküülimiseks on olemas mitmeid erinevaid meetodeid, näiteks otsene alküülimine, redutseeriv alküülimine ja alküülimine polüanioonide meetodil, kuid nendel kõigil esineb rida puudusi. Seetõttu arendatakse uusi ja täiendatakse olemasolevaid hüdrasiinide monoalküülimise meetodeid.

Otsese alküülimise suurimaks puuduseks on, et polüalküülimise vältimiseks tuleb hüdrasiini kasutada vähemalt 10-kordses ülehulgas, st reaktsioon ei ole selektiivne monoalküülitud produkti suhtes. Redutseeriva alküülimise puuduseks on, et N-N side võib redutseerimisel kergesti katkeda ning mõnel juhul, eriti kasutades katalüütilist hüdrogeniseerimist, võib olla keeruline leida tingimusi, mis annavad soovitud produkti. Polüanioonide meetodi korral tuleb reaktsioon läbi viia temperatuuril -78°C ning ainuke reagent, millega reaktsiooni on õnnestunud läbi viia selektiivselt, on allüülbromiid. Lisaks sellele, hüdrasiini anioonid on väga tundlikud niiskuse suhtes ja on genereeritavad Li-orgaanika toimetel. Teisedki Di-kaitstud hüdrasiinide monoalküülimise meetodid käivad üle happelisemate kaitstud hüdrasiinide NH-rühmade deprotoneerimise ja alküülimise.

Levinud kaitserühmadest kõige suuremat mõju NH-rühmale avaldab trifluoroatsetüülrühm, mis annab lootuse selektiivsele ja pehmetes tingimustes toimuvale deprotoneerimisele ja järgnevale alküülimisele.

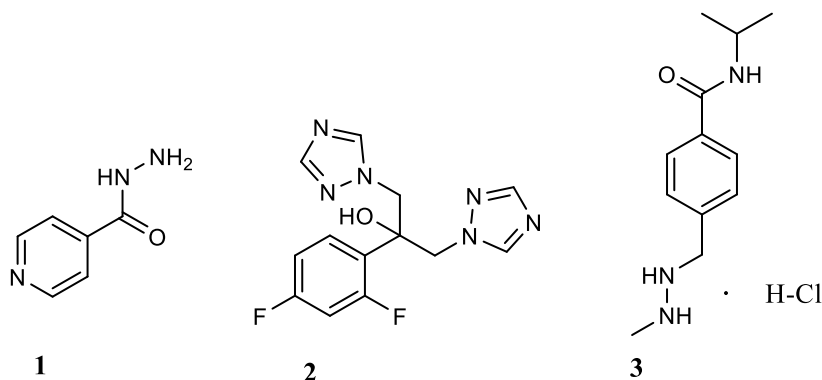
Nagu iga uue teoorias töötava meetodi puhul tekib ka antud juhul rida küsimusi: kas see meetod üldse töötab?, millised alused ja solvendid selleks sobivad?, millised on saagised?, kas meetod on piisavalt selektiivne? jne.

Vastuseid nendele küsimustele üritatakse leida käesolevas töös.

1. Kirjanduse ülevaade

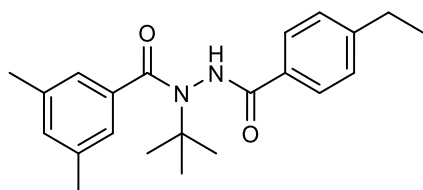
1.1. Hüdrasiini ja selle derivaatide olulisus

Hüdrasiini derivaatidel on väga mitmeid kasutusalasid, näiteks olid hüdrasiini alküülderivaadid ühed esimesed kõrgenergeetilised vedelikud, mida kasutati raketikütusena. [1] Paljud hüdrasiini orgaanilised derivaadid on leidnud kasutust ka mitmete ravimi toimeainena. Nii, näiteks on tuberkuloosi (isoniasiid), Parkinsoni tõve [2] ja hüpertensiooni (hüdrasiinofталasiin) [3] raviks kasutatavad ravimid oma olemuselt hüdrasiini derivaadid. Flukonasool on seenhaiguste vastu kasutatav ravim. [4] Prokarbasiin hüdrokloriidi kasutatakse Hodgkini lümfoomi vastase ravimina. [5] Isoniasiidi (1), flukonasooli (2) ja prokarbasiini (3) struktuurid on toodud **skeemil 1**.



Skeem 1. Isoniasiidi (1), flukonasooli (2) ja prokarbasiin-hüdrokloriidi (3) struktuurid.

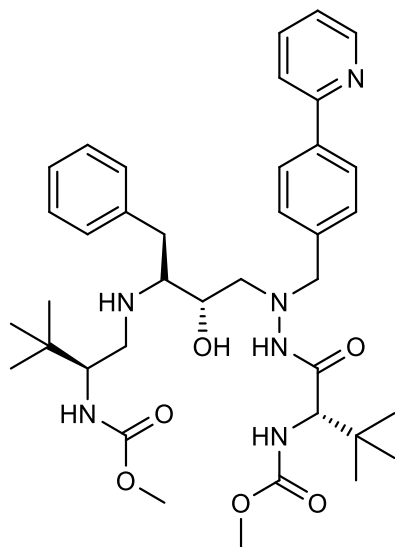
Hüdrasiini derivaate saab kasutada ka vahustitena ning kõige laialdasemalt kasutatav derivaat on asodikarbonamiid. [6] Tebufenosiidi (**skeem 2**) kasutatakse põllumajanduses putukatõrjevahendina. [7]



Skeem 2. Tebufenosiidi struktuur (putukatõrjevahend)

Hüdrasiini derivaatide hulka kuuluvad ka asa-peptiidid, milles vähemalt üks α -süsinik on asendatud N-aatomiga. Asenduse tagajärjel on asa-peptiidi karboksüülrühm vähem elektrofiilne ja asapeptiidid on võrreldes peptiididega vastupidavamad ensümaatilisele hüdrolyüsile, mis teeb nendest paljulubavaid ravimikandidaate. [8] Üks tuntumaid asa-peptiidide hulka kuuluvaid ravimeid on Atazanavir, mille struktuur on näidatud **skeemil 3**.

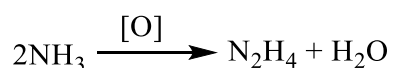
Atazanavir on AIDSi vastu kasutatav ravim (proteaasi inhibiitor), mida kasutatakse HIV-1 nakkusega patsientide antiretroviirusravis. [9]



Skeem 3. Atazanaviri struktuur

1.2. Hüdrasiini sünteesimeetodid

Hüdrasiini sünteesiks ei saa kasutada otsest reaktsiooni lämmastikust ja vesinikust, kuna reaktsioon ei ole energeetiliselt soositud ning reaktsiooni käigus tekib kergemini ammoniaak. Hüdrasiini tekkereaktsiooni Gibbsi energia on 149,2 kJ/mol, [11] ammoniaagi tekkereaktsiooni Gibbsi energia on -16,4 kJ/mol [12]. Üks võimalikke hüdrasiini saamise meetodeid on ka ammoniaagi oksüdeerimine, mille käigus tekib kõrvalproduktina vesi (**skeem 4**). Tööstuses kasutatakse oksüdeerijatena kloori, hapnikku ja vesinikperoksiidi, kuid oksüdeerimisreaktsiooni puuduseks on, et oksüdeeriv reagent võib ammoniaagi asemel reageerida reaktsioonis tekkinud hüdrasiiniga, kuna hüdrasiin on väga hea redutseerija. Reaktsiooni saagis on kuni 60%.

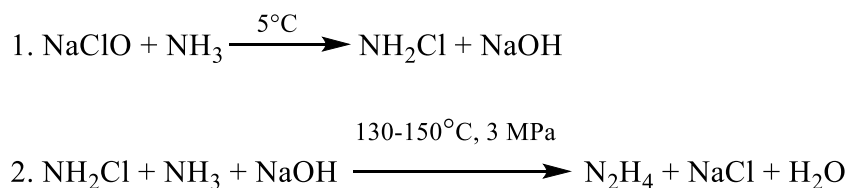


Skeem 4. Ammoniaagi oksüdeerimine hüdrasiiniks

Järgnevalt on toodud tähtsamad hüdrasiini saamise protsessid.

Raschigi protsess

Raschigi protsessi käigus kasutatakse naatrimhüpokloritit, et oksüdeerida ammoniaaki, seejuures naatriumhüpoklorit saadakse NaOH reaktsioonil klooriga. Reaktsiooni skeem on toodud **skeemil 5**. Esimene reaktsioonietapp on kiire ning selle käigus moodustub klooramiin. Teises etapis lisatakse reaktsioonisegule 40-kordses ülehulgas ammoniaaki ja hüdrasiinini kulgev etapp on aeglane.

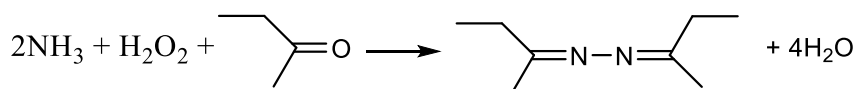


Skeem 5. Raschigi protsessi skeem

Raschigi protsessil on ka mitmeid edasiarendusi, näiteks Bayeri ketasiini protsess, kus klooramiini sünteesi etapis kasutatakse reagentina ka atsetooni pH=12-14 juures. Esimeses etapis tekib dimetüülketasiin, mis hüdrolyüsitakse destillatsioonikolonnis, et saada hüdrasiin.

Peroksiidi protsess

Peroksiidi protsess on üks hiljutisemaid hüdrasiini saamise viise, mida kasutatakse ka tööstuslikult. Protsess annab hüdrasiini kõrge saagisega, ilma et kõrvalproduktina tekiks ühtegi soola ning summaarne protsessi energiakulu on väike. Esimeses etapis reageerib ammoniaak etüülmetüülketooniga vesinikperoksiidi juuresolekul ja tekib etüülmetüülketasiin (**skeem 6**). Etüülmetüülketasiin destilleeritakse ja hüdrolyüsitakse 0,8-10 MPa surve all, kõrvalproduktiks on etüülmetüülketoon, mis läheb tagasi ringlusesse.



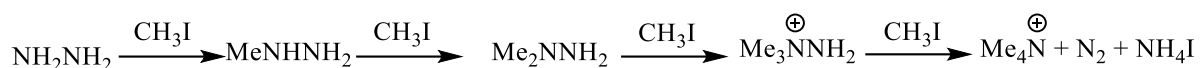
Skeem 6. Esimene etapp hüdrasiini saamiseks peroksiidi protsessi abil

1.3. Hüdrasiinide alküülimine

1.3.1. Otsene alküülimine

Hüdrasiine saab alküülida alküülhalogeniidide toimel aluse juuresolekul. Reaktsiooni tulemusel moodustub esmalt monoalküülitud hüdrasiin, kuid seejärel toimub polüalküülimine, kuna alküülrühma elektrondoorse efekti tõttu on monoalküülitud hüdrasiin nukleofiilsem kui

alküülimate hüdrasiin. Teine alküülrühm liitub hüdrasiinile enamasti nii, et tekib ebasümmeetriline ühend (**skeem 7**). Ebasümmeetrilise dialküülitud hüdrasiini edasisel kokkupuutel alküülhalogeniidiga võib tekkida kvaternaarne ammooniumsool ja edaspidiste alküülimise katsete tulemusel N-N side katkeb, jättes teise N-aatomi alküülimate.



Skeem 7. Hüdrasiini otsene alküülimine metüüljodiidiga. [13]

Antud näites on reagentiks metüüljodiid, mis on aktiivne alküülimisreagent, kuid vähemaktiivsema ja mahukama alküülrühmaga reagenti kasutamisel lõpeb reaktsioon dialküülitud hüdrasiini moodustumisega. Näiteks arüülalküülhalogeniidi (bensüülkloriidi) lisamisel tekib benseeni tuumade steerilise takistuse tõttu pigem 1,2-arüülalküülitud hüdrasiin. [13] Isopropüülbromiidi või arüülalküülhalogeniidi reaktsioonil hüdrasiiniga on monoalküülimiseks vaja ainult 4-kordset hüdrasiini ülehulka, mis on tõenäoliselt tingitud lisatavate rühmade steerilisest takistusest.

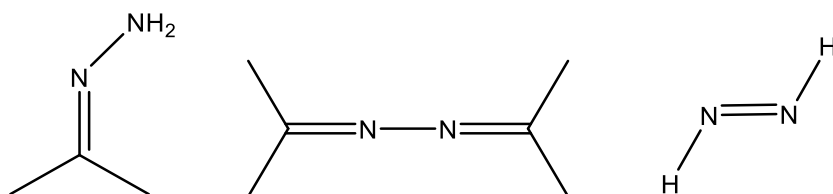
Üldiselt, ulatuslikku hüdrasiini polüalküülimist on võimalik vähendada, kui kasutada hüdrasiini suures ülehulgas (umbes 10-kordselt) ning alküülhaliidi lisada reaktsioonisegusse aeglaselt. Pärast sünteesi peab produkti ka üleliigsest hüdrasiinist ja tekkinud kõrvalproduktidest puhastama, mida tehakse tavaliselt destillatsiooni või kromatograafiliste meetodite abil.

Reaktsiooni edukus sõltub väga palju ka õige solvendi valikust. Üldiselt sõltub solvendi valik konkreetsest reaktsioonist ja selle tingimustest. Varasemates töodes on monoalküülitud produkti saagist suurendanud etanooli kasutamine solvendina, [14] kuid näiteks Boc- ja Fmoc kaitstud hüdrasiinide korral on paremaid tulemusi andnud atsetonitriil (ACN). [15] Monokaitstud hüdrasiinide otsesel alküülimisel võib monoalküülitud produkti asemel samuti kergesti tekkida dialküülitud produkt või segu dialküülitud ja monoalküülitud produktist, kuna alküülrühma sisestamine muudab hüdrasiini nukleofiilsemaks ning seega toimub edaspidine alküülimine väga kergesti. Monokaitstud hüdrasiinide alküülivat reagenti on vaja kasutada 3-4-kordses ülehulgas, et saada monoalküülitud produkti saagist üle 60%. Monokaitstud hüdrasiinide alküülimise puhul on oluline ka õige aluse valik sõltuvalt kaitsvast rühmast. Näiteks Boc- ja Z-rühma puhul saab kasutada TEA-d ja DiPEA-d, kuid Fmoc-rühma puhul toimub nende alustega kaitsva rühma eemaldumine. Fmoc-rühma molekuli sisseviimise puhul võib kasutada näiteks 2,4,6-trimetüülpüridiini. [15]

Kasutades KI katalüüsi on võimalik mitmekordselt kiirendada erinevaid monokaitstud hüdrasiinide alküülimisreaktsioone, näiteks Boc-, Z-, Fmoc-rühmadega kaitstud hüdrasiinide alküülimise, kusjuures reaktsioon kiireneb 4-5 korda ning ka saagised on oluliselt kõrgemad kui ilma KI kasutamata. Reaktsioonis lisatakse KI reaktsioonisegule 0,1 ekv. Katalüüsi on edukalt läbi viidud Boc, Fmoc ja Z-kaitstud hüdrasiinide bensüülümise puhul atsetonitriilis. [16] KI katalüüsi on edukalt kasutatud ka näiteks aniliinide alküülimisreaktsioonide puhul. [17]

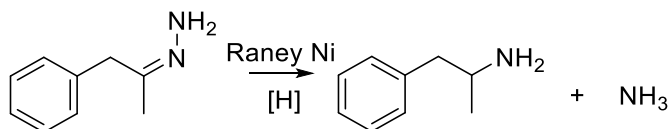
1.3.2 Redutseeriv alküülimine

Redutseeriv alküülimine võimaldab saada monoalküülitud produkte ja väldib hüdrasiinide polüalküülimist. Selle meetodi puhul saadakse alküülitud hüdrasiine hüdrasoonide, asadiimiide või ketasiinide redutseerimisel (struktuurid näidatud **skeemil 8**). Süntees toimub kahes etapis – esmalt toimub hüdrasiini kondensatsioon vastava karbonüülühendiga, millele järgneb redutseerimine.



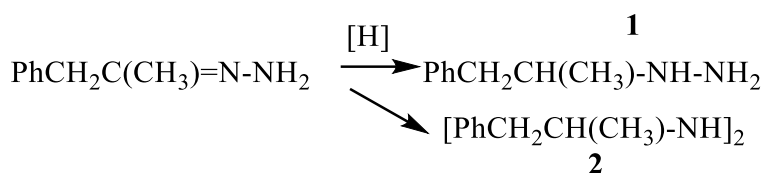
Skeem 8. Hüdrasooni, ketasiini ja asadiimiidi struktuurid

Hüdrasoonide redutseerimisel on väga oluline õigete reagentide ja tingimuste valik, sest N-N-side on redutseerimise suhtes tundlik ja võib katkeda, nagu näidatud **skeemil 9**, kus toimub fenüülacetoni hüdrasooni hüdrogeniseerimine Raney Ni katalüüsil. [3]



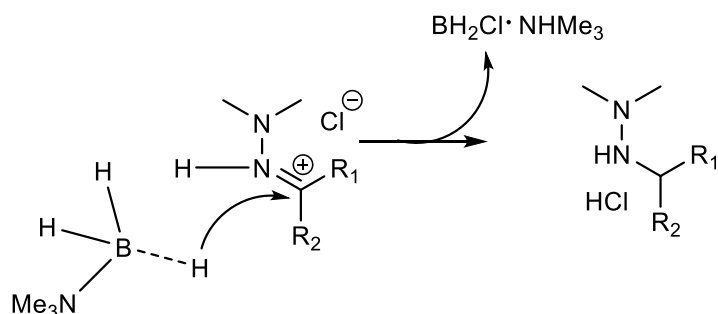
Skeem 9. Hüdrasooni redutseerimisel katkeb N-N-side

Skeemil 10 toodud hüdrasooni redutseerimiseks hüdrasiiniks on kõige paremaid tulemusi saadi hüdrasoonide redutseerimisel PtO juuresolekul rõhul 136 atmosfääri. Nendes tingimustes saadi soovitud produkti **1**. Kui hüdrogeenimine toimub PtO juuresolekul etaanhappe vesilahuses, siis tekib samast lähteainest peamiselt ühend **2**, mitte soovitud ühend **1**. Seega on reagentide, solvendi ja tingimuste valik soovitud produkti saamiseks väga olulised. [3]



Skeem 10. 1-fenüül-2-propüülhüdrasooni redutseerimise produktid erinevatel tingimustel

Eespool kirjeldatud probleemide lahendamiseks on kasutusele võetud $-\text{CH}=\text{N}-$ sideme redutseerimine kompleksühüdriididega. Viimastest üks selektiivsemaid on NaBH_3CN , millega saab redutseerida aldehüüde, ketoone, oksiime ja enamiine, aga mis ei redutseeri nitrorühmi. Samuti saab NaBH_3CN -i abil redutseerida imiine ja hüdrasooni karbonüülsete ühendite juuresolekul, kuna NaBH_3CN on selektiivne $-\text{CH}=\text{N}-$ sideme suhtes. [18] Veel üheks heaks alternatiiviks hüdrogenseerimise on redutseerimine $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ abil. Tavaliselt on reaktsioonil madal saagis ning seega ei ole tegemist reaktsiooniga, mida saaks laialdaselt kasutada. [19] Reaktsiooni saab muuta efektiivsemaks, kasutades happelisi tingimusi, näiteks $\text{Et}_3\text{Si}/\text{CF}_3\text{COOH}$, et hüdrasooni protoneerida. Lisaks sellele on võimalik redutseerimiseks kasutada ka BH_3 kompleksse amiinidega, näiteks $\text{NMe}_3 \cdot \text{BH}_3$, mis on stabiilne happelistes tingimustes ning reaktsiooni käigus saab kasutada tugevat hapet (HCl). Reaktsiooni mehhanism on näidatud **Skeemil 11**. [20]

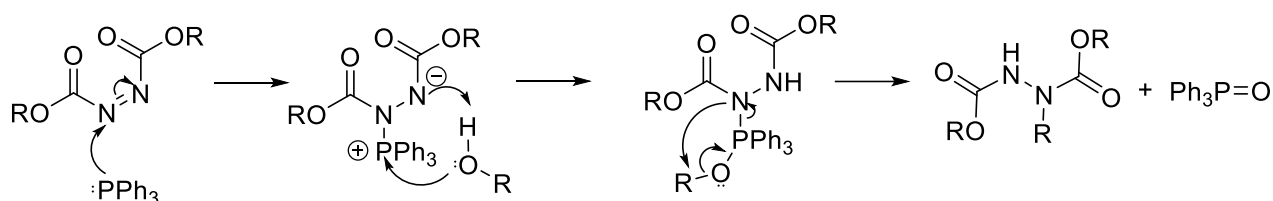


Skeem 11. Hüdrasooni redutseerimine hüdrasiiniks happelistes tingimustes

Reaktsiooni saab läbi viia erinevate asendusrühmadega, reaktsioon toimub kiiresti (30 minutit) ning saagised on väga kõrged.

Tähtis on mainida, et Fmoc- või Z-kaitstud N-Boc-indool-3-aldehüüdi 1 ekv tugeva happiga (HCl , k. H_2SO_4) protoneeritud hüdrasooni on regioselektiivselt redutseeritud $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ abil. Nendes tingimustes õnnestus vältida hüdrasooni 2-sidemega konjugeeritud pürrolse tsükli 2-sideme redutseerimist. [21]

Lisaks hüdrasoonidele saab hüdrasiini saamiseks redutseerida ka diimiide. Diimiidi struktuur on toodud **skeemil 8**. Nendest ühenditest saab moodustada hüdrasiini Mitsunobu reaktsioonil, mille mehhanism on toodud **skeemil 12**. Reaktsioonis kasutatakse asodikarboksülaati, trifenüülfosfiini ja alkoholi ning tulemusel tekib ainult monoalküülitud produkt. Kõige suuremaks puuduseks on, et tekkivat produkti on keeruline pärast reaktsiooni teistest ainetest (peamiselt trifenüülfosfiinoksiidist) puhastada. Reaktsiooni viimane etapp toimub kõige tõenäolisemalt intramolekulaarselt ilma PPh_3^+ vaheühendi tekketa. Sarnast mehhanismi saab kasutada ka hapniku- ja väävliühendite korral. [22]

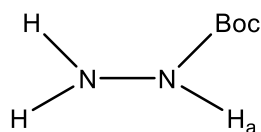


Skeem 12. Mitsunobu reaktsioon – asodikarboksülaadist hüdrasiini derivaadi saamine [21]

1.3.3 Polüanioonide meetod

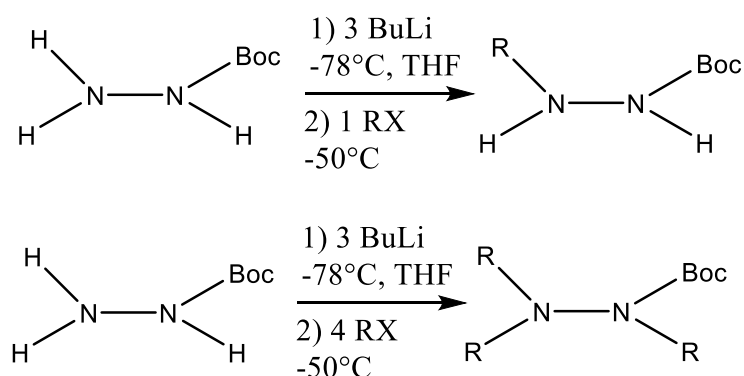
Lisaks eelmainitud meetoditele on erinevused kaitstud hüdrasiinide NH/NH_2 rühmade pK_a väärtustes võimaldanud neid selektiivselt deprotoneerida ja alküülida järgnevas etapis. Antud ideel põhineb ka hüdrasiinide alküülimine polüanioonide meetdil, mille kohaselt kasutatakse väga tugevat alust BuLi ja lähteainena kasutatakse ainult aluste suhtes püsiva kaitserühmaga kaitstud hüdrasiini (Boc-NHNH_2). Reaktsiooni peab läbi viima väga madalal temperatuuril (tavaliselt -78°C). Esimese etapina lisatakse alust THF-s, mis on mõõdukalt polaarne aprotoonne solvent.

Reaktsioon on selektiivne eelkõige N-aatomiga seotud prootonite erineva pK_a tõttu. **Skeemil 13** on Boc-kaitstud hüdrasiini struktuur, kus H_a -ga kujutatud prootoni pK_a on kaitserühmaga konjugatsiooni tõttu umbes 10 suurusjärku väiksem kui teise lämmastikuga seotud prootoni pK_a . [2] BuLi lisamisel liitub Li esimesena Boc-kaitstud lämmastikule.



Skeem 13. Boc-kaitstud hüdrasiin

Teise etapina lisatakse alküülhaliidi ning lisatud ekvivalentide arvust sõltub, mitu alküülrühma saadava produktiga seotud on. Nagu näha **skeemilt 14 (reaktsioon 2)**, siis trianioonine 4 ekvivalendi alküülhaliidi lisamisel tekib trialküülitud hüdrasiin. Täpselt samadel tingimustel trianioonile 1 ekvivalendi alküülhaliidi lisamisel on võimalik saada monoalküülitud product. Kõige paremaid ja selektiivsemaid tulemusi saadi hüdrasiini anioonide alküülimisel allüülbromiidiga. Alküülrühm liitub **skeemil 14** näidatud positsiooni. Mõlemad reaktsioonietapid viiakse läbi väga madalal temperatuuril, et saavutada soovitud selektiivsust. [23]



Skeem 14. Polüaniooniline alküülimine erinevate alküülhaliidi koguste korral

Dialküülimine saab toimuda, kui lisatakse 2-3 ekvivalenti alküülhaliidi. Mõlemal juhul tekib selektiivse produktina 2,2-alküülitud hüdrasiin. [23]

1.4 Trifluorootsetüülne rühm

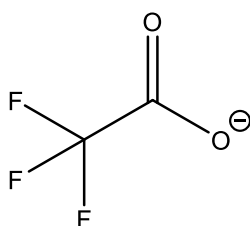
Laialt kasutatavatest kaitserühmadest trifluorootsetüülrühm avaldab kõige suuremat infuktiivset efekti ja võimaldab langetada kaitstud NH-rühma pK_a-d veelgi madalamale kui seda võimaldab tavaline alkoksükarbonüülne kaitserühm. Järgnevalt vaadeldakse -COCF₃ rühma üldiseid omadusi.

Omadused ja kasulikkus

CF₃-rühma van der Waalsi ruumala on 42,6 Å³ võrreldes metüülrühma ruumalaga 16,8 Å³. [24]

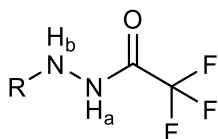
CF₃-rühmas esineb märkimisväärne induktsioonefekt, mis on ka põhjuseks, miks rühma sisestamine molekuli suurendab ühendi happelisi omadusi. Näiteks, CF₃COOH pK_a on 0,52 ja CH₃COOH pK_a on 4,76, mis tähendab, et CF₃COOH on oluliselt tugevam hape kui etaanhape. CF₃-rühma olemasolu molekulis vähendab ka selle aluselisi omadusi, mille näiteks on etüülamiin - CH₃CH₂NH₂ konjugeeritud happe pK_a on 10,6 ja CF₃CH₂NH₂ konjugeeritud happe pK_a on 5,7. [24]

Fluor on kõige elektronegatiivsem aatom (fluori Paulingu elektronegatiivsus on 3,98 võrreldes vesiniku 2,20-ga). [25] C ja F aatomite elektronegatiivsuse erinevuse tõttu on C-F σ -sidemed polariseeritud. Positiivne osaleng muudab deprotoneerimisel tekkiva aniooni stabiilsemaks (näiteks aniooni **skeemil 15**), mistõttu deprotoneerimine on soositud võrreldes molekuliga, kus induktsiooniefekt puudub. Stabiliseeriv efekt kaob üsna kiiresti distantliga. Kõige tugevamini avaldub induktsiooniefekt üle ühe CH₂-rühma, üle kahe metüleenüli on efekt juba oluliselt nõrgem. [24] Trifluoroatsetüülset rühma saab kasutada alkoholide, amiinide ja tiolide kaitserühmana. [26]



Skeem 15. Trifluoroetaanhappe aniooni struktuur

Nagu mainitud punktis **3.6.1.**, on trifluoroatsetüülises rühmas märkimisväärne induktsiooniefekt, mis vähendab **skeemil 9** näidatud hüdrasiini H_a-ga tähistatud prootoni pK_a-d märgatavalt. CH₃CONHHNH₂ pK_a on 21,8 [27], samas aga CF₃CONHHNH₂ pK_a on 16,6 [28], mis on tervelt 5 suurusjärku väiksem. BocNHNHCOCF₃ pK_a on Boc-rühmas tekkiva konjugatsiooni tõttu veelgi madalam, kõigest 10,0. [29] Seega on teoreetiliselt võimalik trifluoroatsetüülitud hüdrasiini deprotoneerida nõrgema alusega kui tavalist kaitstud hüdrasiini (näiteks BocNHNHBoc), samuti võimaldab see viia alküülimise läbi oluliselt pehmemates tingimustes. Kuna trifluoroatsetüülse rühma efekt kaob kiiresti distantliga, [24] siis **skeemil 16** on H_b-ga tähistatud prootoni pK_a on H_a-ga tähistatud prootoni pK_a-st suurem.



Skeem 16. Trifluoroatsetüülitud hüdrasiini struktuur

Selle meetodi võimalikkust ja selektiivsust uuritakse käesolevas töös.

2. Reagentide, aparatuuri ja meetodite kirjeldus

2.1. Aparatuur ja töövahendid

- ❖ TLC Silica gel 60 F₂₅₄ Merck KGaA.
- ❖ TMR spektrid mõõdeti Bruker AC 200P (Spectroscopin AG, Switzerland).
- ❖ Produktide puhtust analüüsiti LCMS-2020 kromatograafil 220 nm ja 254 nm juures. HPLC seade oli varustatud Kinetex C18 kolonniga ning UV-Vis ja massdetektoritega. Proovide elueerimiseks kasutati järgmist gradiendi programmi: komponent B 30% (5 min), 30-99% (5-32 min), kus komponent A oli 0.1% TFA/Milli-Q H₂O ja komponent B oli 0.1% TFA/ACN.
- ❖ Ainete kromatograafiliseks lahutamiseks kasutati Sigma-Aldrichi Silica gel high purity grade 70-230.
- ❖ Töös kasutati Sigma-Aldrichi, Mercki ja Lach-Neri solvente ja reaktiive.

2.2. Kasutatud reaktiivide ja solventide füüsikalised omadused

Tabel 1. Kasutatud reagentide ja solventide füüsikalised omadused [30]

Aine nimetus	Molaarmass (g/mol)	St (°C)	Kt (°C)	Tihedus (g/cm ³)	n _D ²⁰
1-bromobutaan	137,02	-112	100-104	1,27	1,439
2,4,6-trimetüülpüridiin	121,18	-43	171-172	0,917	1,498
AcOH	60,05	16,2	117-118	1,049	1,371
Atsetoon	58,08	-94	56/760 mmHg	0,791	1,359
Atsetonitriil	41,05	-45	81-82	0,786	1,344
BnBr	171,3	-3-(-1)	198-199	1,438	1,575
BnCl	126,58	-43	177-181	1,1	1,538
BocNHNH ₂	132,16	38-42	63-65/0,1 mmHg	1,290	1,427 (DCMs)
CDCl ₃	120,38	-64	60,9	1,500	1,444
Cs ₂ CO ₃	325,82	610	-	-	-
DCM	84,93	-97	39,8-40	1,325	1,424
DiPEA	129,24	-50	127	0,742	1,414

d-DMSO	84,17	20,2	-	1,19	-
EA	88,11	-84	76,5-77,5	0,902	1,3720
etanool	46,07	-114	78	0,789	1,360
Fmoc-Cl	258,70	62-64	-	-	-
heksaan	86,18	-95	69	0,659	1.375
hüdraasiinhüdraat	50,06 (monohüdraat)	-51,7	120,1	1,032	1,428
K ₂ CO ₃	138,21	891	-	-	-
LiAlH ₄	37,95	125		0,92 [31]	-
MeOH	32,04	-98	64,7	0,791	1,329
MgSO ₄	120,37	-	-	1,070	-
NaH	24,00	800	-	0,92	-
Na ₂ SO ₄	142,04	-	884	2,68	-
PE	82,2	-	30-60	0,64	1,363
püridiin	79,10	-42	115	0,978	1.509
tBuOK	112,21	256- 258	-	-	-
TEA	101,19	-115	90	0,73	-
tert-butüülbromoatsetaat	195,05	-	50	1,321	1,445
tert-butüülkloroatsetaat	150,60	-	48-49	1,053	1,423
TFAA	210,03	-65	39,5-40	1,511	1,3
THF	72,11	-108	65-67	0,889	1,407
tolueen	92,14	-93	110-111	0,865	1,496

3. Eksperimentaalne osa

Sünteesimeetodite kirjeldused ja sünteesitud ainete iseloomustused

3.1. Lähteainete süntees

BocNHNH₂ trifluoroatsetüülimine

50 ml ümarkolvi kaaluti 1 ekv BocNHNH₂ (4 mmol, 0,527 g), kolb puhuti läbi N₂-ga ning aine lahustati 10,5 ml-s DCM-s. Saadud lahusele lisati toatemperatuuril segades 2 ekv Et₃N (1,12 ml, 0,821 g, 8 mmol). Seejärel valmistati 1,05 ekv (0,887 g, 4,2 mmol, 0,592 ml) TFAA lahus 5 ml DCMs. BocNHNH₂ ja trietüülamiini lahus jahutati jäävannis 0°C-ni ning lahusesse lisati tilkhaaval TFAA lahust (umbes 1 tilk sekundis) 14 minuti jooksul. Tilklehter loputati umbes 2-3 ml DCM-ga ning loputuslahus lisati reaktsioonikolbi. Peale kogu TFAA lisamist jäävann eemaldati ning reaktsioonisekul lasti soojeneda toatemperatuurini. Reaktsioonisegu segati toatemperatuuril 2 h ning reaktsiooni kontrolliti TLC abil. Kuna TLC analüüs näitas lähteaine olemasolu, siis lisati veel 0,146 g TFAA-d 2 ml-s DCMs (toatemperatuuril pipeti abil). Reaktsiooni lõpetati, kui TLC plaadi järgi oli saavutatud täielik BocNHNH₂ konversioon. Seejärel reaktsioonisegu kanti jaotuslehtrisse, lahjendati DCM-ga (umbes 150 ml). DCM kihti pesti 3 x (20 ml H₂O + 0,5 ml etaanhappega) ning 2 x 20 ml NaCl küllastatud lahusega. Orgaanilist faasi kuivatati Na₂SO₄-ga, lahusti aurutati rotaatroaurustil ja saadud produkt vakumeeriti lüofilisaatori vaakumis. Produkt eraldati kollakasvalgete kristallidena (0,754 g, 82,7%).

Summaarne saagis (kaks produkti): 82,7% (kollakasvalged kristallid). R_f (100% EA) = 0,56. ¹H TMR (700 MHz, CDCl₃): δ 1,495 (s, 9H, (C-CH₃)), 6,748 (s, 1H, N-H(Boc)), 8,706 (s, 1H, N-H(COCF₃)). ¹³C TMR (176 MHz, CDCl₃): δ 27,996 (C-CH₃), 83,389 (C-CH₃), 113,1-117,98 (CF₃), 154,399 (C=O (Boc)), 156,338, 156,557 (C=O (COCF₃)).

Fmoc-kaitstud hüdrasiini süntees [31]: 7,7 ml N₂H₄ lahustati ACN/H₂O segus (1:1). Saadud lahus kanti üle 50 ml-sse ümarkobi ja ning jahutati jäävannis 0°C-ni. Viaali kaaluti 1ekv Fmoc-Cl (4,199 g), aine lahustati 248 ml-s ACN-s ning saadud lahus lisati tilkhaaval jävannil jahutatud ja intensiivselt segatavale N₂H₄ lahusele. Peale kogu Fmoc-Cl lisamist pesti tilklehtrit 2-3 ml ACN-ga ning lahus lisati reaktsioonikolbi. Peale kogu Fmoc-Cl lisamist jäävann eemaldati ning reaktsioonisekul lasti soojeneda toatemperatuurini. Reaktsioonisegu segati toatemperatuuril 2 h ning reaktsiooni kontrolliti TLC abil. Reaktsiooni tulemusel moodustus valge sade. Produkt eraldati vaakumfiltreerimise teel ning filtril pesti 3 x 15 ml H₂O-ga, 3x15ml tolueniga ja kuivatati õhu käes. Täiendavaks puhastamiseks lahustati produkt 106 ml

tolueeni ja 4 ml EtOH segus 60°C juures ning ning segu jahutati aeglaselt. Jahutamisel oli kolvi ümber esmalt foolium, siis segu jahutati toatemperatuurini, hiljem pandi segu külmkappi. Produkt eraldati valge koheva pulbrina, saagis pärast ümberkristallimist 77%.

Saagis: 77% (kohev valge pulber). R_f (100% EA) = 0,62. $^1\text{H TMR}$ (700 MHz, DMSO- d_6): δ 4,100 (s, 2H, NH₂), 4,132 (s, 1H, CH), 4,306 (2H, d, J=7,7 Hz, CH₂), 7,337 (t, 2H, J = 7,35 Hz, Ar(H)), 7,422 (t, 2H, J = 7,35, Ar(H)), 7,705 (d, 2H, J = 7Hz, Ar (H)), 7,892 (d, 2H, J = 7,7 Hz, Ar(H)), 8,383 (s, 1H, NH). $^{13}\text{C TMR}$ (176 MHz, DMSO-d): δ 47,172 (CH), 66,135 (CH₂), 120,582, 125,709, 127,558, 128,118, 141,189, 144,302 (Ar(C)), 158,702 (C=O).

FmocNHNH₂ trifluoroatsetüülimine

50 ml ümarkolvi kaaluti 1 ekv FmocNHNH₂ (4 mmol, 1,014 g), kolb puhuti läbi N₂-ga ning aine lahustati 30 ml-s DCM-s. Saadud lahusele lisati toatemperatuuril segades 2,1 ekv Et₃N (0,856 g, 8,5 mmol, 1,2 ml). Seejärel valmistati 1,15 ekv (0,976 g, 4,6 mmol) TFAA lahus 7 ml-s DCMs. BocNHNH₂ ja trietüülamiini lahus jahutati jäävannis 0 °C-ni ning lahusesse lisati tilkhaaval TFAA lahust (umbes 1 tilk sekundis) 14 minuti jooksul. Tilklehter loputati umbes 2-3 ml DCM-ga ning loputuslahus lisati reaktsioonikolbi. Peale kogu TFAA lisamist jäävann eemaldati ning reaktsioonisegul lasti soojeneda toatemperatuurini. Reaktsioonisegu segati toatemperatuuril 2 h ning reaktsiooni kontrolliti TLC abil. Kuna TLC analüüs näitas lähteaine olemasolu, siis lisati veel 0,2 ekv TFAA-d (0,246 g, 1,1 mmol,) 2 ml-s DCMs (toatemperatuuril pipeti abil). Reaktsiooni lõpetati, kui TLC plaadi järgi oli saavutatud täielik FmocNHNH₂ konversioon. Seejärel kanti reaktsioonisegu jaotuslehtrisse, lahjendati DCM-ga (umbes 150 ml). DCM-I kihti pesti 3 x (20 ml H₂O + 0,5 ml etaanhappega) ning 2 x 20 ml NaCl küllastatud lahusega. Orgaanilist faasi kuivatati Na₂SO₄-ga, lahusti aurutati rotaatoraurustil ja saadud produkt vakumeeriti lüofilisaatori vaakumis 0,20 mbar juures. Produkt eraldati kollakas-oranži pulbrina (1,278 g, 91,3%).

Summaarne saagis: 91,3% (kollakas-oranž pulber). R_f (100% EA) = 0,44. $^1\text{H TMR}$ (700 MHz, DMSO-d): δ 4,220 (1H, d, J=5,6 Hz, CH), 4,478 (2H, t, J=6,3 Hz, CH₂), 7,437 (2H, m, Ph, C-1), 7,738 (2H, m, Ph, C-2), 7,905 (2H, m, Ph, C-3), 7,915 (2H, m, Ph, C-4). $^{13}\text{C TMR}$ (176 MHz, DMSO-d): δ 46,45 (CH), 66,44 (CH₂), 113,36-118,17 (CF₃), 120,15 (C1, Ph), 125,109 (C2, Ph), 127,124 (C3, Ph), 127,72 (C4, Ph), 140,78 (C5, Ph), 143,50 (C6, Ph), 155,994-156,605 (COCF₃), 155,33 (C=O (Boc)).

3.2. BocNHNHCOCF₃ bensüülimisreaktsiooni optimeerimine

Bensüülimisreaktsioonid BnBr-i ja DIPEA-ga (1,5 ekv) (üldine bensüülimisreaktsiooni protseduur) (4-8)

10 ml ümarkolbi kaaluti 1 ekv BocNHNHCOCF₃ (0,100 g, 0,44 mmol) ja aine lahustati 5 ml-s ACN-s. Reaktsioonisegule lisati pipetist tilkhaaval 1-1,5 ekv alust ja 5-15 min hiljem automaatpipetiga 1 ekv BnBr-i (60 µl, 0,0752 g, 0,44 mmol) ning reaktsioonisegu kuumutati keemiseni (umbes 82°C). Reaktsioon kestis kokku 24-48 h, kuni TLC analüüsi järgi oli toimunud täielik BocNHNHCOCF₃ konversioon. Seejärel ACN aurutati kokku ning produkt lahustati umbes 50 ml-s EA-s ning kanti jaotuslehtrisse. EA kihti pesti 3x30 ml AcOH 10% vesilahusega, ühendatud vesifaase pesti 3x30 ml EA-ga ning EA kihid valati kokku. Ühendatud EA kihti pesti 2x30 ml küll. NaCl lahusega. Orgaanilist faasi kuivatati Na₂SO₄-ga, lahusti aurutati rotaatroaurustil. Toorprodukti puhastati kollonnkromatograafiliselt silikageelil kasutades voolutina EA/heksaan 1/3 ja EA/tolueen 1/8 segu. Põhifraktsioonid aurutati rotaatoraurustil ja saadud produkt vakumeeriti lüofilisaatori vaakumis. Produkt saadi kollaka õli kujul.

4) ACN, 1,5 ekv DiPEA, rt, 168 h.

Saagis: 59% (õrnalt kollakas õli). R_f (EA/heksaan 1/3) = 0,66.

5) ACN, DiPEA 1,5 ekv, 82°C, 24h.

Saagis: 70% (õrnalt kollakas õli). R_f (EA/heksaan 1/3) = 0,63. ¹H TMR (700 MHz, CDCl₃): δ 1,443 (s, 9H, (C-CH₃)), 4,242, 5,348 (s, 1H, CH₂), 6,941 (s, 1H, NH), 7,251-7,378 (m, 5H, Ph). ¹³C TMR (176 MHz, CDCl₃): δ 27,97 (C-CH₃), 40,716 (CH₂), 82,727 (C-(CH₃)₃), 113,657, 115,293, 116,929, 118,566 (CF₃), 128,652, 129,07, 129,30, 133,54 (Ph), 153,594 (C=O (Boc)), 158,716 (C=O (COCF₃)). HPLC-MS: C₁₄H₁₇N₂O₃F₃, protoneeritud molekuli [M + H]⁺ m/z arvutatud: 319, määratud: 319.

6)-7) alus – 1,5 ekv K₂CO₃, 24 h; 82°C, 1,5 ekv Cs₂CO₃, 24 h.

Saagis: 15% (õrnalt kollakas õli). R_f (EA/heksaan 1/3) = 0,67 (monoalküülitud produkt).

Saagis: 9% (õrnalt kollakas õli). R_f (EA/heksaan 1/3) = 0,78 (kõrvalprodukt).

8) alus – 2,4,6-trimetüülpüridiin (3 ekv), 82°C, 24 h.

Saagis: 28% (õrnalt kollakas õli). R_f (EA/heksaan 1/3) = 0,63.

Bensüülimisreaktsioonid NaH-ga 12-14

10 ml ümarkolvi kaaluti 1 ekv BocNHNHCOF₃ (0,44 mmol, 0,100 g), kolb puhuti läbi N₂-ga ning aine lahustati 5 ml-s THF/DMF-s. Segu jahutati jäävannis 0°C-ni ning lisati 1,5-2,5 ekv NaH tahkel kujul. 10 min hiljem jäävann eemaldati ja lasti segul soojeneda toatemperatuurini ning automaatpipetiga lisati 1,0 ekv BnBr. Reaktsioonisegu segati toatemperatuuril 24 h ning reaktsiooni kontrolliti TLC abil. Kuna TLC analüüs näitas BnBr ja BocNHNHCOF₃ olemasolu, siis lisati veel 1 ekv NaH toatemperatuuril. Reaktsioon lõpetati, kui TLC plaadi järgi oli saavutatud täielik BocNHNHCOF₃ konversioon. Seejärel aurutati lahusti ära, produkt lahustati EA-s ning reaktsioonisegu kanti jaotuslehtrisse. EA kihti pesti 3x30 ml AcOH 10% vesilahusega, ühendatud vesifaase pesti 3x30 ml EA-ga ning EA kihid valati kokku. Ühendatud EA kihti pesti 2x30 ml küll. NaCl lahusega. Orgaanilist faasi kuivatati Na₂SO₄-ga, lahusti aurutati rotaatroaurustil. Produkti puhastati kollonnis (eluent EA/tolueen 1/8) ning lahusti aurutati rotaatroaurustil ja saadud produkt vakumeeriti lüofilisaatori vaakumis. Produkt eraldati kollaka õlina.

12) solvent – DMF, rt, algselt lisatud 1,5 ekv, 15 h hiljem veel 1 ekv NaH, 2,5 h.

Saagis: 15% (õrnalt kollakas õli). R_f (EA/heksaan 1/3) = 0,60 (monoalküülitud produkt).

Saagis: 10% (õrnalt kollakas õli). R_f (EA/heksaan 1/3) = 0,71 (kõrvalprodukt).

13) solvent – THF, rt, algselt lisatud 1,5 ekv NaH, 15 h hiljem veel 1 ekv NaH, 2,5 h.

Saagis: 30% (õrnalt kollakas õli). R_f (EA/heksaan 1/3) = 0,64 ja 0,67 (vastavalt monoalküülitud produkt ja lisand).

14) solvent – THF, rt, reaktsiooni alguses lisatud 2,5 ekv NaH, 2,5 h.

Saagis: 29% (õrnalt kollakas õli). R_f (EA/heksaan 1/3) = 0,65 ja 0,69 (vastavalt monoalküülitud produkt ja lisand).

Bensüülimisreaktsioon tBuOK-ga

Viaali kaaluti 1 ekv BocNHNHCOF₃ (0,44 mmol, 0,100 g), viaal puhuti läbi N₂-ga ning aine lahustati 2 ml-s THF-s. Reaktsioonisegusse lisati 2,5 ekv tBuOK tahkel kujul. 20 min hiljem lisati automaatpipetiga 1,6 ekv BnBr. Reaktsioonisegu segati toatemperatuuril 2,5 h ning reaktsiooni kontrolliti TLC abil. Reaktsioon lõpetati, kui TLC plaadi järgi oli saavutatud täielik BocNHNHCOF₃ konversioon. Seejärel aurutati lahusti ära, produkt lahustati EA-s ning reaktsioonisegu kanti jaotuslehtrisse. EA kihti pesti 3x30 ml AcOH 10% vesilahusega,

ühendatud vesifaase pesti 3x30 ml EA-ga ning EA kihid valati kokku. Ühendatud EA kihti pesti 2x30 ml küll. NaCl lahusega. Orgaanilist faasi kuivatati Na₂SO₄-ga, lahusti aurutati rotaatroaurustil. Produkti puhastati kolonnkromatograafiliselt (eluent EA/tolueen 1/8) ning lahusti aurutati rotaatroaurustil ja saadud produkt vakumeeriti lüofilisaatori vaakumis. Produkt eraldati kollaka õlina.

21) solvent – THF, 2,5 ekv tBuOK, rt, 2,5 h.

Saagis: 33% (õrnalt kollakas õli). R_f (EA/heksaan 1/3) = 0,59, 0,71.

Püridiini destilleerimine

250 ml püridiini kuumutati soojendusvannis 114°C juures ning destilleeriti, kuni peaaegu kogu vedelik oli ära aurustunud. Koguti ka umbes 15 ml destillaati, mida kuiva püridiini hulka ei arvatud.

Bensüülimisreaktsioon puhtas püridiinis (19-20)

Viaali kaaluti 1 ekv BocNHNHCOF₃ (0,44 mmol, 0,100 g), viaal puhuti läbi N₂-ga ning aine lahustati 2 ml-s püridiinis. 15 min hiljem lisati automaatpipetiga 1,6 ekv BnBr. Reaktsioonisegu segati toatemperatuuril 24 h ning reaktsiooni kontrolliti TLC abil. Reaktsioon lõpetati, kui oli aru saada, et produkti selles reaktsioonis ei tekigi.

19) destilleerimata püridiin.

Saagis: 0%.

20) destilleeritud püridiin.

Saagis: 0%.

Bensüülimisreaktsioonid ACN/DiPEA (1/1) (15, 17, 22) püridiin/DiPEA (1/1) (16, 18)

Viaali kaaluti 1 ekv BocNHNHCOF₃ (0,44 mmol, 0,100 g), aine lahustati 1,5 ml-s solvendis (ACN või püridiin). Reaktsioonisegusse lisati 1,5 ml DiPEA. 15 min hiljem lisati automaatpipetiga 1,6 ekv BnBr. Reaktsioonisegu segati toatemperatuuril 24 h ning reaktsiooni kontrolliti TLC abil. Reaktsioon lõpetati, kui TLC plaadi järgi oli saavutatud täielik BocNHNHCOF₃ konversioon või kui 24 h jooksul polnud produkti üldse tekkinud. Seejärel aurutati lahusti ära, produkt lahustati EA-s ning reaktsioonisegu kanti jaotuslehtrisse. EA kihti pesti 3x30 ml AcOH 10% vesilahusega, ühendatud vesifaase pesti 3x30 ml EA-ga ning EA kihid valati kokku. Ühendatud EA kihti pesti 2x30 ml küllastunud NaCl lahusega. Orgaanilist

faasi kuivatati Na₂SO₄-ga, lahusti aurutati rotaatroaurustil. Produkt puhastati kollonkromatograafiliselt (eluent EA/tolueen 1/8) ning lahusti aurutati rotaatroaurustil ja saadud produkt vakumeeriti lüofilisaatori vaakumis. Produkt eraldati kollaka õlina (juhul kui produkt tekkis).

15) Solvent – ACN.

Saagis: 59% (õrnalt kollakas õli). R_f (EA/heksaan 1/3) = 0,62 (monoalküülitud produkt)

16) Solvent – püridiin.

Saagis: 0%.

17) Solvent – ACN.

Saagis: 32% (õrnalt kollakas õli). R_f (EA/heksaan 1/3) = 0,62 (monoalküülitud produkt).

18) Püridiin/DiPEA 1/1.

Saagis: 0%. R_f (EA/heksaan 1/3) = 0,40 (Boc-NHNHCOF₃).

22) Solvent – ACN.

Saagis: 31% (õrnalt kollakas õli). R_f (EA/heksaan 1/3) = 0,64 (monoalküülitud produkt).

Tetrahüdrofuraani destilleerimine

500 ml THF-le lisati 5 g LiAlH₄ ning segu kuumutati püstjahutiga 1,5 tundi. Seejärel destilleeriti THF 65-66°C juures. Koguti umbes 20 ml destillaati, mida kuiva THF-i hulka ei arvatud.

Bensüülimisreaktsioonid ACN/DiPEA 5/1 (25), THF/DiPEA 5/1 (23)

Viaali kaaluti 1 ekv BocNHNHCOF₃ (0,44 mmol, 0,100 g), viaal puhuti läbi N₂-ga (THF korral) ning aine lahustati 2 ml-s solvendis (ACN või THF). Reaktsioonisegusse lisati automaatpipetiga 400 µl DiPEA ning 10 min hiljem lisati automaatpipetiga 1,6 ekv BnBr (96 µl, 0,107 g, 0,704 mmol). Reaktsioonisegu segati toatemperatuuril 14-24 h ning reaktsiooni kontrolliti TLC abil. Reaktsioon lõpetati, kui TLC plaadi järgi oli saavutatud täielik BocNHNHCOF₃ konversioon. Seejärel aurutati lahusti ära, produkt lahustati EA-s ning reaktsioonisegu kanti jaotuslehtrisse. EA kihti pesti 3x30 ml AcOH 10% vesilahusega, ühendatud vesifaase pesti 3x30 ml EA-ga ning EA kihid valati kokku. Ühendatud EA kihti pesti 2x30 ml küll. NaCl lahusega. Orgaanilist faasi kuivatati MgSO₄-ga, lahusti aurutati

rotaatroraurustil. Produkti puhastati kollonnis, (EA/Hex 1/3) ning lahusti aurutati rotaatroraurustil ja saadud produkt vakumeeriti lüofilisaatori vaakumis. Produkt eraldati kollaka õlina.

23) Solvent – THF, temperatuur 60°C, 24 h.

Saagis: 51% (õrnalt kollakas õli). R_f (EA/heksaan 1/3) = 0,64 (monoalküülitud produkt).

25) Solvent – ACN, temperatuur 93-96°C, 14 h.

Saagis: 62% (õrnalt kollakas õli). R_f (EA/heksaan 1/3) = 0,63 (monoalküülitud produkt). ^1H TMR (700 MHz, CDCl_3): δ 1,445 (s, 9H, (C- CH_3)), 4,226, 5,163, 5,391 (s, 2H, CH_2), 6,484 (s, 1H, N-H), 7,242-7,261 (m, 2H, Ar(H)), 7,357-7,376 (m, 3H, Ar(H)). ^{13}C TMR (176 MHz, CDCl_3): δ 27,953 (C- CH_3), 51,449 (CH_2), 82,937 (C- CH_3), 113,633, 115,268, 116,905, 118,541 (CF_3), 128,748, 129,153, 129,263, 133,416 (Ar(C)), 153,435 (C=O (Boc)), 158,702 (C=O (COCF_3)); HPLC-MS: $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3\text{F}_3$, protoneeritud molekuli $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z arvutatud: 319, määratud: 319.

3.3. Boc-NHNHCOF₃ alküülimisreaktsioonid erinevate alküülimisreagentidega

Alküülimisreaktsioonid erinevate alküülimisreagentidega (üldine protseduur) (27-31)

Viaali kaaluti 1 ekv BocNHNHCOF₃ (0,44 mmol, 0,100 g), aine lahustati 2 ml-s ACN-s. Reaktsioonisegusse lisati automaatpipetiga 400 μl DiPEA ning 10 min hiljem lisati automaatpipetiga 1,6 ekv alküülivat reagenti. Reaktsioonisegu segati 93-96°C juures õlivannis suletud viaalis 14-21 h ning reaktsiooni kontrolliti TLC abil. Reaktsioon lõpetati, kui TLC plaadi järgi oli saavutatud täielik BocNHNHCOF₃ konversioon. Seejärel aurutati lahusti ära, produkt lahustati EA-s ning reaktsioonisegu kanti jaotuslehttrisse. EA kihti pesti 3x30 ml AcOH 10% vesilahusega, ühendatud vesifaase pesti 3x30 ml EA-ga ning EA kihid valati kokku. Ühendatud EA kihti pesti 2x30 ml küll. NaCl lahusega. Orgaanilist faasi kuivatati MgSO₄-ga, lahusti aurutati rotaatroraurustil. Produkti puhastati kollonnkromatograafiliselt, (EA/Hex 1/3, EA/tolueen 1/8, heksaan/DE 1/2) ning lahusti aurutati rotaatroraurustil ja saadud produkt vakumeeriti lüofilisaatori vaakumis. Produkt eraldati kollaka õlina (*tert*-but-bromoatsetaadi puhul roosakas õli).

27) Alküülimisreagent – BnCl.

Summaarne saagis: 55% (tumekollane õli). R_f (EA/heksaan 1/3) = 0,69. ^1H TMR (700 MHz, CDCl_3): δ 1,447 (d, 9H, $J=7,7$ Hz (C-($\underline{\text{C}}\text{H}_3$)₃), 4,235, 5,127, 5,377 (s, 2H, CH_2), 6,557, 6,879 (s, 1H, NH), 7,251 (m, 2H, Ph), 7,358 (m, 3H, Ph). ^{13}C TMR (176 MHz, CDCl_3): δ 27,943 (C- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 51,470 (CH_2), 82,915 ($\underline{\text{C}}-\text{CH}_3$), 113,639, 115,276, 116,912, 118,548 (CF_3), 128,727, 129,130, 129,276, 133,420 (Ar(C)), 153,487 (C=O (Boc)), 158,730 (C=O ($\underline{\text{C}}\text{OCF}_3$)); HPLC-MS: $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3\text{F}_3$, protoneeritud molekuli $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z arvutatud: 319, määratud: 319.

28) Alkületimisreagent – 1-bromobutaan.

Summaarne saagis: 59% (õrnalt kollakas õli). R_f (EA/heksaan 1/3) = 0,69. ^1H TMR (700 MHz, CDCl_3): δ 0,978 (t, 3H, $J=7$ Hz, CH_3), 1,446 (m, 2H, CH_2), 1,457 (m, 2H, CH_2), 1,521 (d, 9H, $J=7,7$ Hz (C-(CH_3)₃), 1,750 (kvintett, 2H, $J=7,7$ Hz, CH_2), 8,016 (s, 1H, N-H). ^{13}C TMR (176 MHz, CDCl_3): δ 13,583 (CH_3 (But)), 18,680 (CH_2 (But)), 19,852 (CH_2 (But)), 28,174 (C- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ (Boc)), 31,642 (N- CH_2), 82,146 ($\underline{\text{C}}-\text{CH}_3$), 116,912, 118,480 (CF_3). HPLC-MS: $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3\text{F}_3$, protoneeritud molekuli $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z arvutatud: 285, määratud: 285.

29) Alkületimisreagent – tert-butüülkloroatsetaat.

Summaarne saagis: 49% (õrnalt kollakas õli). R_f (EA/heksaan 1/3) = 0,68. ^1H TMR (700 MHz, CDCl_3): δ 1,431-1,472 (m, 18 H, (2xC-(CH_3)₃), 3,556-4,855 (m, 2H, CH_2), 7,066 (br s, 1 H, N-H(Boc)). ^{13}C TMR (176 MHz, CDCl_3): δ 28,026 (C-($\underline{\text{C}}\text{H}_3$)₃), 28,048 (C-($\underline{\text{C}}\text{H}_3$)₃), 50,006 (CH_2), 83,187, 83,664 ($\underline{\text{C}}-(\text{CH}_3)_3$), 115,075, 116,708 (CF_3), 153,217 ((C=O (Boc)). HPLC-MS: $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3\text{F}_3$, protoneeritud molekuli $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z arvutatud: 343, määratud 343.

30) Alkületimisreagent – tert-butüülbromoatsetaat.

Summaarne saagis (kaks produkti): 74% (roosa õli). R_f (EA/heksaan 1/3) = 0,69 ja 0,77. ^1H TMR (700 MHz, CDCl_3): δ 1,471 (m, 9H, (C-(CH_3)₃), 1,511 (m, 9H, (C-($\underline{\text{C}}\text{H}_3$)₃), 3,713-4,878 (m, 2H, CH_2), 7,137 (s, 1H, NH). ^{13}C TMR (176 MHz, CDCl_3): δ 27,968 (2xC-($\underline{\text{C}}\text{H}_3$)₃), 53,220 (CH_2), 82,438 ($\underline{\text{C}}-\text{CH}_3$), 83,499 ($\underline{\text{C}}-\text{CH}_3$), 115,068, 116,702, 116,739, 118,336 (CF_3), 153,362 (C=O(Boc)), (C=O (COCF_3), 158,506 (C=O (COCF_3)), 167,843 (C=O (COO)). HPLC-MS: $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5\text{F}_3$, protoneeritud molekuli $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z arvutatud: 343, määratud: 343; $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_7\text{F}_3$, protoneeritud molekuli $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z arvutatud: 457, määratud: 457.

31) Alkületimisreagent – 1-jodopentaan.

Summaarne saagis (kaks produkti): 60% (õrnalt kollakas õli). R_f (EA/heksaan 1/3) = 0,68. ^1H TMR (700 MHz, CDCl_3): δ 0,936 (t, 3H, $J=7$ Hz, CH_3), 1,274 (kvintett, 2H, $J=7$ Hz, CH_2),

1,334-1,392 (m, 6H, 3xCH₂), 1,480-1,520 (m, 9H, (C-(CH₃)₃), 6,770, 6,996, 8,044 (s, 1H, N-H). ¹³C TMR (176 MHz, CDCl₃): δ 13,838, 13,874 (CH₃ (pentüül)), 22,217 (CH₂ (pentüül)), 27,823, (CH₂ (pentüül)), 28,174 (C-CH₃ (Boc)), 31,642 (N-CH₂), 82,170, 82,122 (C-CH₃), 115,271, 116,908, 118,478, 118,544 (CF₃), 158,699 (C=O (Boc)). HPLC-MS: 2xC₁₅H₁₉N₂O₃F₃, protoneeritud molekuli [M + H]⁺ m/z arvutatud: 299, määratud: 299.

36) Alküülimisreagent – 1-bromotsükloheksaan.

HPLC-MS: C₁₆H₂₁N₂O₃F₃, protoneeritud molekuli [M + H]⁺ m/z arvutatud: 311, määratud: 311.

3.4. Boc-NHNHCOCF₃ alküülimisreaktsioonid KI katalüsaatoriga (üldine protseduur) (33, 35)

Viaali kaaluti 1 ekv BocNHNHCOCF₃ (0,44 mmol, 0,100 g) ja 0,11 ekv KI (8,0 mg), ained lahustati 2 ml-s ACN-s. Reaktsioonisegusse lisati automaatpipetiga 400 µl DiPEA ning 10 min hiljem lisati automaatpipetiga 1,6 ekv alküülivat reagenti. Reaktsioonisegu segati õlivannis 93-96°C juures 50 min – 2,5 h ning reaktsiooni kontrolliti TLC abil. Reaktsioon lõpetati, kui TLC plaadi järgi oli saavutatud täielik BocNHNHCOCF₃ konversioon. Seejärel aurutati lahusti ära, produkt lahustati EA-s ning reaktsioonisegu kanti jaotuslehttrisse. EA kihti pesti 3x30 ml AcOH 10% vesilahusega, ühendatud vesifaase pesti 3x30 ml EA-ga ning EA kihid valati kokku. Ühendatud EA kihti pesti 2x30 ml küll. NaCl lahusega. Orgaanilist faasi kuivatati MgSO₄-ga, lahusti aurutati rotaatrorustil. Produkti puhastati kolonnis (EA/tolueen 1/8) ning lahusti aurutati rotaatrorustil ja saadud produkt vakumeeriti lüofilisaatori vaakumis. Produkt eraldati kollaka õlina.

33) Alküüliv reagent – *tert*-butüülbromoatsetaat.

Summaarne saagis (kaks produkti): 74% (õrnalt kollakas õli). R_f (EA/heksaan 1/3) = 0,67, 0,75.

¹H TMR (700 MHz, CDCl₃): δ 1,425-1,475 (m, 18H, (C-(CH₃)₃), 4,105-4,556 (m, 2H, CH₂), 7,248 (m, 1H, N-H). ¹³C TMR (176 MHz, CDCl₃): δ 28,038, 28,048 (C-(CH₃)₃), 50,182, 52,37, 52,081, 53,770, 54,981 (CH₂), 82,438 (C-CH₃), 83,499 (C-CH₃), 113,518, 115,151, 116,785, 118,418 (CF₃), 153,221, 153,402, 153,643 (C=O (COCF₃), 158,416, 158,497, 158,707, 158,806, 159,026 (C=O (Boc)), 166,903, 167,463, 168,327, 168,831 (C=O (COO)). HPLC-MS: C₁₃H₂₁N₂O₅F₃, protoneeritud molekuli [M + H]⁺ m/z arvutatud: 343, määratud: 343; arvutatud 457, määratud 457.

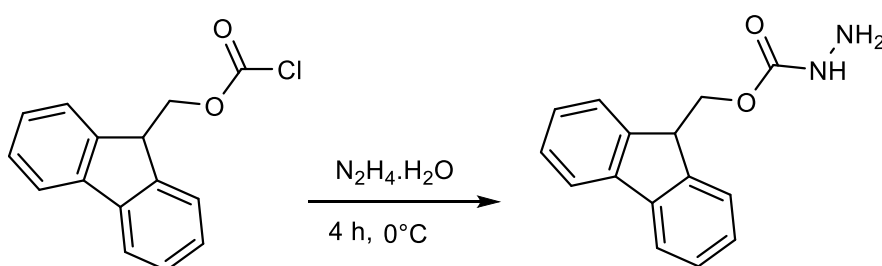
35) Alküüliv reagent – BnBr.

Summaarne saagis (kaks produkti): 69% (õrnalt kollakas õli). R_f (EA/heksaan 1/3) = 0,63, 0,69. $^1\text{H TMR}$ (700 MHz, CDCl_3): δ 1,445 (d, 9H, $J = 9,1$ Hz, $\text{C}-(\text{CH}_3)_3$), 4,234, 4,357, 5,036, 5,636 (s, 2H, CH_2), 6,768 (s, 1H, $\text{NH}(\text{Boc})$), 7,253-7,270 (m, 2H, Ph), 7,347-7,361 (m, 3H, Ph). $^{13}\text{C TMR}$ (176 MHz, CDCl_3): δ 27,915 ($\text{C}-(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 51,532, 53,108 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 82,845 ($\underline{\text{C}}-\text{CH}_3$), 113,636, 115,271, 116,907, 118,543 (CF_3), 128,667, 129,057, 129,291, 133,444, 134,740, 136,492 ($\text{Ar}(\text{C})$), 158,525, 158,690, 158,905 ($\text{C}=\text{O}$ ($\underline{\text{C}}\text{OCF}_3$)). HPLC-MS: $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3\text{F}_3$, protoneeritud molekuli $[\text{M} + \text{H}]^+$ m/z arvutatud: 319, määratud: 319.

4. Tulemuste arutelu

4.1. Fmoc-kaitstud hüdrasiini süntees (1)

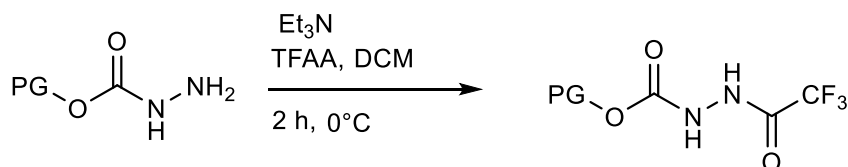
N_2H_4 ja Fmoc-Cl vaheline reaktsioon (**skeem 17**) on eksotermiline ning seetõttu jahutati N_2H_4 lahus enne reaktsiooni algust 0°C -ni ja Fmoc-Cl lahust lisati tilkhaaval. Reaktsioonis kasutatakse nii suurt hüdrasiini ülehulka, et vältida dikaitstud produkti moodustumist. Samuti, kaitstud produkti teket aitab veel ära hoida Fmoc-Cl aeglane lisamine reaktsioonisegusse. Lahustuvuse parandamiseks lisati ümberkristallimisel toluenile ka 4 ml EtOH. Reaktsioonisegu jahutati aeglaselt, et tagada võimalikult aeglase kristalliseerumise, mis annab puhta produkti. Produkt saadi üsna kõrge saagisega – 77%.



Skeem 17. Hüdrasiini kaitsmine Fmoc-rühmaga

4.2. Fmoc-NHNHCOCF₃ (3) ja Boc-NHNHCOCF₃ (2) süntees

Boc- ja Fmoc-NHNH₂ trifluoroatsetüüliti trifluoroäädikhappe anhüdridi toimetel (**skeem 18**), kasutades alusena trietüülamiini ja solventina DCM-i. Trietüülamiin käitub lahuses aluselise katalüsaatorina. Reaktsioonisegu jahutati jäävannis ja TFAA-d lisati tilkhaaval, kuna reaktsioon on eksotermiline. Mõlemad reaktsioonid kulgesid lõpuni kahe tunniga ning produktid olid TMR järgi piisavalt puhtad. Fmoc-NHNH₂ trifluoroatsetüülimise saagis oli 91,3%. Boc-NHNH₂ trifluoroatsetüüliti kaks korda, esimene kord oli teoreetiline saagis 0,9 g ja reaktsioon kestis 2 h, teine kord oli teoreetiline saagis 5,4 g ning reaktsioon kestis üleöö. Saagised olid vastavalt 82,7% ja 76%.



2) PG = Boc

3) PG = Fmoc

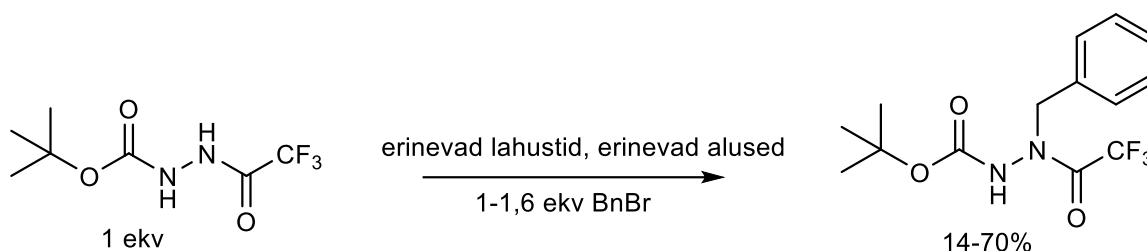
Skeem 18. Boc-NHNH₂ ja Fmoc-NHNH₂ trifluoroatsetüülimise reaktsioonid

4.3. Bensüülimisreaktsioonid erinevates tingimustes

Kõikide BocNHNHCOCF₃ BnBr-ga bensüülimisreaktsioonide tingimused on toodud tabelis 2.

Bensüülimisreaktsioon ACN ja DiPEA-ga (4, 5, 24, 25).

Reaktsioon ACN ja 1,5 ekv DiPEA-ga viidi läbi kaks korda, esimene kord toatemperatuuril ja teine kord püstjahutiga keetes ACN-i keemistemperatuuril (skeem 19). Toatemperatuuril kulges reaktsioon nädala, keemistemperatuuril 24 h. Seega viidi ka ülejäänud reaktsioonid, kus kasutati ACN lahustina, läbi ACN keemistemperatuuril, et reaktsiooni kiirendada.



Skeem 19. Bensüülimisreaktsiooni BnBr-ga üldine skeem

DiPEA ja ACN reaktsiooni oli võimalik veelgi kiirendada, kui ACN/DiPEA vahekord oli 5/1, BnBr-i lisati 1 ekv asemel 1,6 ekv ja reaktsionisegu kuumutati kinnises viaalis 93-96°C-ni. Reaktsioon 95C juures 5,2 ekv DiPEA-ga kestis 14 h ja produkt oli TMR järgi puhas, kuid LC-MS järgi oli reaktsiooni käigus tekkinud 9,5% dialküülitud produkti.

Bensüülimisreaktsioon kaalium- ja tseesiumkarbonaadi (6-7) ning trimetüülpüridiiniga (8)

Kui alusena kasutati kaaliumkarbonaati või tseesiumkarbonaati, siis mõlema reaktsiooni tulemuseks täpselt samasugune segu monobensüülitud produktist ja tuvastamatust kõrvalproduktist. Selle tõttu puhastati reaktsioonide produktid koos. Aineid puhastati kolonnkromatograafiliselt kaks korda, esmalt kasutades eluendina EA/heksaani 1/3 segus ja seejärel EA/tolueeni 1/8 segus, kuna esimesel korral kahte produkti üksteisest eraldada ei õnnestunud.

2,4,6-trimetüülpüridiini alusena kasutades oli tulemuseks monobensüülitud produkt saagisega 28%. Saagis on nii madal tõenäoliselt sellepärast, et osa BocNHNHCOCF₃-st moodustas 2,4,6-trimetüülpüridiiniga soola, mis ei reageerinud bensüülbromiidiga.

Bensüülimisreaktsioon NaH-ga DMF/THF-s (12-14)

Bensüülimisreaktsioon NaH-ga viidi läbi DMF-i ja THF-ga, mis on mõlemad eelnevalt destilleeritud veevabad solvendid. NaH on hügrokoopne aine ning ilma veevaba solvendi kasutamata ei oleks saanud NaH alusena kasutada. Esmalt lisati 1,5 ekv NaH, kuid kuna 15 h möödudes oli reaktsioonisegus alles mõlemat lähteainet, lisati veel 1 ekv NaH ja reaktsioon kulges kokku 24 h möödudes lõpuni, kuid sisaldas kõrvalprodukti, mida ei õnnestunud kolonn-kromatograafiliselt monobensüülitud produktist eraldada.

Kui esimeses reaktsioonis THF-ga kulus reaktsiooni lõpunikulgemiseks kokku 2,5 ekv, siis viidi reaktsioon THF-s viidi läbi ka nii, et reaktsioonisegule lisati reaktsiooni alguses korraga 2,5 ekv NaH, lotuses, et reaktsioon läheb lõpuni ilma NaH juurde lisamata, kuid 15 h möödudes pidi NaH siiski 1 ekv juurde lisama ning reaktsiooni tulemus oli samasugune mõlema reaktsiooni korral, milles solvendina kasutati THF-I – lisaks monobensüülitud produktile tekkis kõrvalprodukt, mida ei olnud võimalik kolonn-kromatograafiliselt monobensüülitud produktist eraldada.

Bensüülimisreaktsioon püridiini, püridiin/DIPEA (1/1) segus (19-20, 16-18)

Püridiin on laialdaselt kasutusel nii orgaanilise lahustina kui ka alusena, mistõttu prooviti reaktsiooni läbi viia puhtas püridiinis. Esmalt kasutati destilleerimata püriidini ning selle tulemusena reaktsiooni jooksul soovitud produkt küll reaktsioonisegus tekkis, aga enne reaktsiooni lõppemist see lagunes. Kuna selle põhjuseks, et soovitud produkti ei saadud, võis olla püriidinis olev vesi, mis saab eemaldada BocNHNHCOCF₃-lt Boc-rühma, siis destilleeriti püridiin LiAlH₄-l ja tehti uuesti reaktsioon täpselt samadel tingimustel, kuid produkti ikkagi ei saadud.

Viidi läbi ka reaktsioon, kus kasutati solvendina püriidini ja alusena DiPEA-d, mis andis häid tulemusi ACN-ga, kuid ka selles reaktsioonis produkti ei tekkinud. Kuna üheski püridiiniga reaktsioonis produkti saada ei õnnestunud, võib selle põhjuseks olla, et püridiin ei käitu mainitud reaktsioonides mitte alusena, vaid reageerib alküüliva reagenti BnBr-ga andes kvarternaarset bensüülpüridiiniumsoola, mistõttu BnBr-i enam alküülimisreaktsiooniks järgi ei jää.

Bensüülimisreaktsioon THF ja DiPEA-ga (23)

Bensüülimisreaktsioon DiPEA-ga viidi lisaks ACN-le läbi ka THF-s, kuid tekkis kõrvalprodukt ning lisaks kulges reaktsioon lõpuni oluliselt madalama saagisega kui ACN-s.

Bensüülimisreaktsioon tBuOK-ga (21)

Bensüülimisreaktsioon tBuOK-ga viidi läbi kuivas THF-s, kuna tBuOK on niiskuse suhtes tundlik aine ning kuivatamata ACN-s tulemusena tekiks KOH ja tBuOH. Kasutatud THF varasemalt destilleeriti. Reaktsioon kulges lõpuni vaid 2,5 tunniga, kuid lisaks monoalküülitud produktile tekkis ka kõrvalprodukt, mis võib olla Williamsoni eetri sünteesil tekkinud eeter, kuid kuna eeter on väga lenduv, siis seda reaktsioonisegust eraldada ei olnud võimalik.

Tabel 2. BocNHNHCOCF₃ bensüülimise tulemused erinevates tingimustes.

Solvent	Alus	T	Aeg	BocNHNBnCOCF ₃ saagis
ACN	DiPEA (1,5 ekv)	82°C	24 h	70%
ACN	DiPEA (1,5 ekv)	rt	nädal	59%
ACN	DiPEA (5,2 ekv)	93-96°C	14 h	62%
ACN	K ₂ CO ₃ (1,5 ekv)	82°C	24 h	14,5%*
ACN	Cs ₂ CO ₃ (1,5 ekv)	82°C	24 h	14,5%*
ACN	2,4,6-trimetüül püridiin (1,5 ekv)	82°C	24 h	28%
DMF	NaH	Rt	24 h	30%
THF	NaH	Rt	24 h	15%
ACN	DiPEA (15 ekv)	60°C	24 h	60%
THF	DiPEA 15 ekv)	60°C	24 h	51%
Püridiin	DiPEA (15 ekv)	60°C	24 h	0%
Püridiin	püridiin	60°C	24 h	0%**
püridiin	püridiin	60°C	24 h	0%**

THF	tBuOK (2,5 ekv)	Rt	2,5 h	33%
-----	--------------------	----	-------	-----

* Reaktsioonisegud puhastati kolonnis koos, kuna tekkinud produktid olid identsed ning seega on ka arvatud monoalküülitud produkti saagised mõlema reaktsiooni jaoks võrdsed.

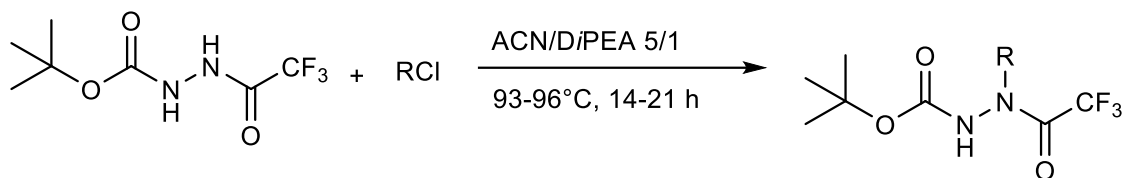
** Reaktsiooni jooksul küll tekkis BocNHNBNCOCF₃, kuid enne reaktsiooni lõpuni kulgemist lagunes monobensüülitud produkt ära, nii et reaktsiooni lõppedes soovitud produkti reaktsioonisegust enam tuvastada ei olnud võimalik.

4.3. Erinevate Boc-kaitstud trifluoroatsetüülitud hüdrasiinide (27-31) süntees

Kui bensüülbromiidi jaoks olid optimaalsed tingimused leitud, prooviti reaktsioone läbi viia ka teiste alküülimisreagentidega. Alküülimisreagentide hulgas oli alifaatse ahelaga ühendeid (1-bromobutaan, 1-jodopentaan), estreid (*tert*-butüülbromoatsetaat, *tert*-butüülkloroatsetaat) ja bromotsükloheksaan, mille reaktsioonis peaks reageerima sekundaarne süsinik. Alküülimisreagentid sisaldasid erinevaid halogeene, et saaks omavahel võrrelda lahkuva rühma mõju reaktsioonile. Reaktsioonide tulemused on toodud **tabelis 3**.

Boc-NHNHCOCF₃ BnBr-ga alküülimisreaktsiooni tulemuste alusel viidi kõik ülejäänud alküülimisreaktsioonid läbi ACN/DIPEA 5/1 segus 93-96°C juures õlivannis suletud viaalis. Suletud viaalis on võimalik saavutada kõrgem ACN temperatuur kui tavapärase keemistemperatuur (82°C). Alküülimisreagenti lisati 1,6 ekvivalenti, et reaktsiooni lõpunikulgemist kiirendada.

Reaktsioonides, kus kasutati alküülkloriide, tekkisid selektiivselt ainult monoalküülitud produktid (**skeem 20**). Kasutatud alküülkloriidideks olid bensüülkloriid ja *tert*-butüülkloroatsetaat. Reaktsioonid toimusid saagistega vastavalt 55% ja 49%. Reaktsioon *tert*-butüülkloroatsetaadiga ei kulgenud lõpuni, kuna TLC järgi oli reaktsioonisegus veel Boc-NHNHCOCF₃. Lisaks puhastati *tert*-butüülkloroatsetaadiga reaktsioonis saadud produkti kolonnis kaks korda (EA/heksaan 1/3 ja EA/tolueen 1/8), sest esimesel korral ei õnnestunud produkti lähteaine jäägist puhastada.

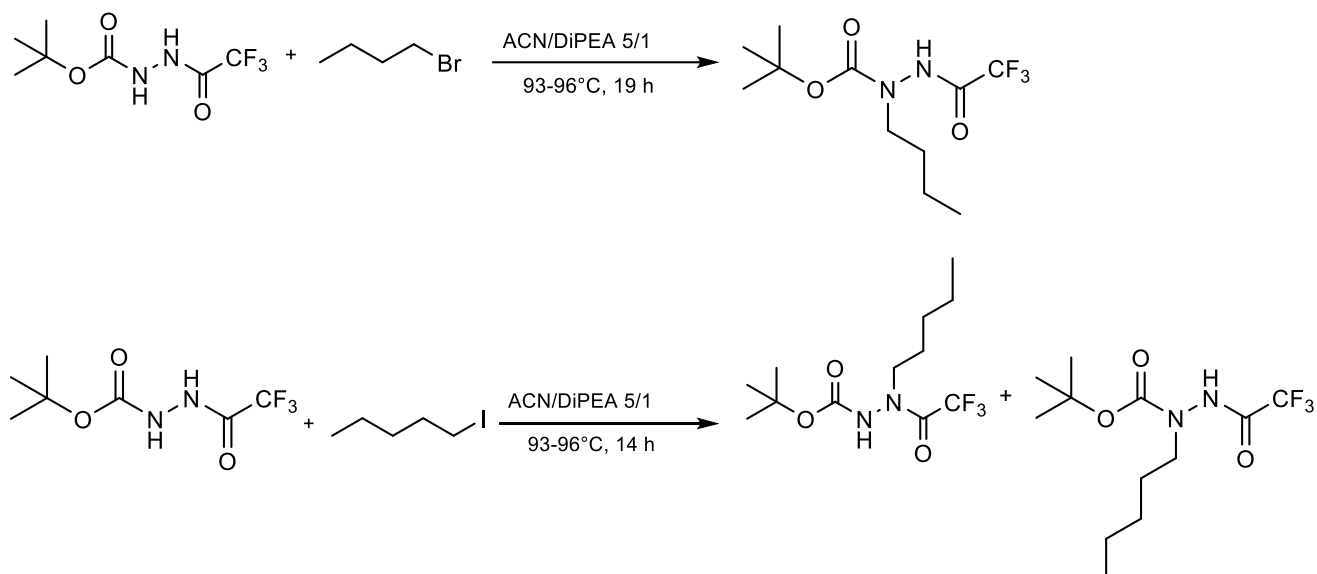


27) R = Bn

29) R = ^tBuOAc

Skeem 20. Alküülimisreaktsioonid bensüülkloriidi ja tert-butüülkloroatsetaadiga

Reaktsioon butüülbromiidiga toimus selektiivselt 19 h jooksul, kuid ¹H TMR N-H prootoni asukoha järgi [29] tekkis Boc-N alküülitud produkt, mitte N-COCF₃ produkt, nagu võiks kahe BocNHNHCOCF₃ N-H prootoni pK_a väärtuste järgi eeldada (**skeem 21**).



Skeem 21. Alküülimisreaktsioonid 1-bromobutaani ja 1-jodopentaaniga.

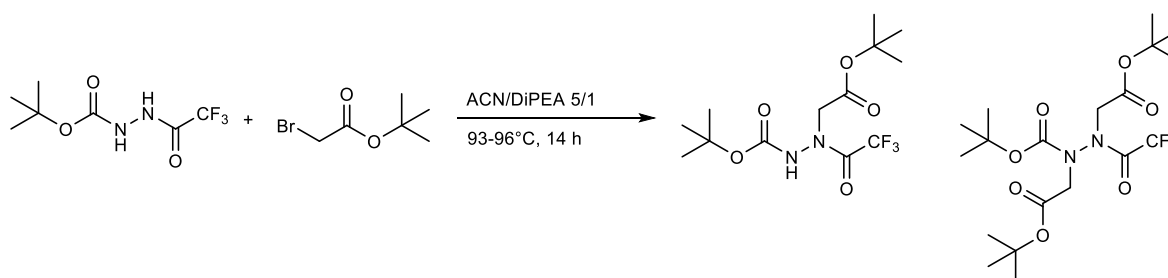
Alküülimisreaktsioonis 1-jodopentaaniga tekkis segu regioisomeeridest, mille struktuurid on näidatud **skeemil 21**. ¹H TMR järgi tekkisid isomeerid vahekorras 2:1, kusjuures ülekaalus on Boc-NHN(ⁿPn)COCF₃, mida võib pK_a väärtuste põhjal ka eeldada.

Põhjuseid, miks butüülimisel saadi N-Boc alküülitud produkt, võib olla mitmeid. Esiteks on võimalik, et kuigi reaktsiooni algfaasis tekib erinevate pK_a väärtuste tõttu N-COCF₃ produkt, mida võib pidada madalama energiabarjääri tõttu kineetiliseks produktiks, siis kõrgel temperatuuril butüülrühm migreerub ja tekib N-Boc alküülitud produkt, mida võib pidada termodünaamiliseks produktiks. Kuna bromobutaaniga reaktsioonis on reaktsiooniaeg pikem (19 h), siis jõuab kogu produkt muutuda termodünaamiliseks produktiks, jodopentaaniga

reaktsioon aga kestab vaid 14 h ning seega ei jõua kogu produkt kineetilise produktist termodünaamiliseks produktiks üle minna.

Teine võimalik seletus peitub reaktsioonis kasutatud DiPEA suures kontsentratsioonis. Kui vaadelda madalama DiPEA kontsentratsiooniga bensüülimisreaktsiooni, kus DiPEA-d kasutati 1,5 ekv, tekkis puhas N-CO₂CF₃ alküülitud produkt, kuna N-Boc ei suutnud märgatavalt deprotoneeruda reaktsiooni käigus. Suurema DiPEA kontsentratsiooni puhul (5,2 ekv), siis tekkis ka dialküülitud produkt, sest kuigi Boc-ga seotud lämmastikku on raskem deprotoneerida, siis on see lämmastik deprotoneeritult nukleofiilsem. Tugevamalt nukleofiilne BocN(-)NHCO₂CF₃ anioon suudab reageerida nõrgemate alküülvate reagentidega, milleks on 1-bromobutaan. See asjaolu võib täiendavalt seletada butüülrühma anomaalse liitumise. Tulemuste analüüsimisel tuleb arvestada, et kuna bensüülrühm ja butüül-/pentüülrühm on erinevate omadustega, siis toimuvad need reaktsioonid ka tõenäoliselt erinevate mehhanismide järgi. Butüülimis- ja pentüülimisreaktsioon toimuvad peavad toimuma S_N2 mehhanismi järgi, kuna nende rühmade karbokatioonid oleksid väga ebastabiilsed. Bensüül- ja ka karboksümetüülrühm aga on rohkem satabiliseeritud, mis tähendab, et need reaktsioonid saavad toimuda ka läbi segamehhanismi.

Alküülimisreaktsioonis tert-butüülbromoatsetaadiga (**skeem 22**) saadi segu monoalküülitud ja dialküülitud produktist summaarse saagisega 68%. Kahte produkti ei õnnestunud kolonnkromatograafiliselt teineteisest lahutada.



Skeem 22. Alküülimisreaktsioon *tert*-butüülbromoatsetaadiga.

Reaktsioonis bromotsükloheksaaniga, kus reageerib sekundaarne süsinik, reaktsioon 48 h jooksul lõpuni ei kulgenud ning reaktsioonisegusse jäi alles ka BocNHNHCO₂CF₃, mis on limiteerivaks reagentiks. Seda, et reaktsioon lõpuni ei kulgenud, võib pidada ootuspäraseks, sest kuna kõigis ülejäänud reagentides on C-Hal süsinik primaarne ning tingimused reaktsiooni soodustavad S_N2 mehhanismi, siis sekundaarset süsinikku sisaldav reagent ei reageeri nii hõlpsalt läbi S_N2 mehhanismi, mistõttu on reaktsioon tunduvalt aeglasem.

Tabel 3. Boc-NHNHCOCF₃ alküülimise tulemused erinevate alküülimisreagentidega

Alküülimisreagent, aeg	Eraldatud saagis	Tekkinud kõrvalprodukt(id)
Bensüülkloriid, 16 h	55%	–
Bensüülbromiid, 14 h	69%	Dialküülitud produkt (9,5% koguproduktist)
1-bromobutaan, 19 h	59%***	–
t-But-bromoatsetaat, 14 h	68%	Dialküülitud produkt
t-but-kloroatsetaat, 21 h	49%	–
1-jodopentaan, 14 h	60%	Regioisomeer (suhe peamise produktiga 2/1, saagis 30% koguproduktist)
Bromotsükloheksaan, 48 h	44%	Reaktsioon ei kulge lõpuni, mõlemad lähteained on alles
t-But-bromoatsetaat + 1% KI (cat.), 2,5 h	74%	Dialküülitud produkt (21% koguproduktist)
bensüülbromiid + 1% KI (cat.), 50 min	69%	Dialküülitud produkt (11% koguproduktist)

*** Reaktsioonis tekib N-Boc monoalküülitud produkt

4.4. KI katalüüsitud alküülimisreaktsioonid (33, 35)

Reaktsioonid *tert*-butüülbromoatsetaadi ja bensüülbromiidiga viidi võrdluseks läbi ka 0,11 ekvivalendi KI katalüsaatoriga (**skeem 29**), mida on edukalt kasutatud hüdrasiini derivaatide alküülimisreaktsioonide kiirendamiseks 4-5 kordselt. [16] Reaktsioonid viidi läbi sama skeemi alusel nagu produktide 27-31 saamisreaktsioonid, kuid enne alküülimisreagenti reaktsioonisegusse lisamist lisati reaktsioonisegusse ka 0,11 ekv (8,0 mg) ACN-s lahustatud kaaliumjodiidi.

0,11 ekvivalendi KI kasutamise tulemusena kiirenesid mõlemad kontroll-reaktsioonid, reaktsioon kestis *tert*-butüülbromoatsetaadi puhul 2,5 h ja bensüülkloriidi puhul 50 minutit. Mõlemas reaktsioonis tekkinud produktid olid segu monoalküülitud ja dialküülitud produktist, kuid KI kasutamine ei muutnud kummagi reaktsiooni jaoks märkimisväärselt monoalküülitud ja dialküülitud produktide vahekorda. (vt **tabel 3**).

5. Kokkuvõte

Töö eesmärk oli leida tingimused Boc-NHNHCOF₃ selektiivseks monoalküülimiseks. Kuigi hüdrasiinide alküülimiseks on välja töötatud erinevaid meetodeid, näiteks otsene alküülimine, redutseeriv alküülimine ja polüanioonide meetod, on kõikidel mainitud puudusi, mistõttu on uute hüdrasiini alküülimise meetodite väljatöötamine endiselt vajalik.

Töö esimeses osas kasutati alküüliiva reagentina BnBr ja kasutati erinevaid aluseid ja solvente, et leida tingimused selektiivseks monoalküülimiseks. Reaktsioon atsetonitriilis, kus alusena kasutati DiPEA-d, leiti andvat kõige paremaid tulemusi, sest saadi puhas COCF₃ rühmaga kaitstud N-aatomil monoalküülitud produkt 70% saagisega.

Töö teises osas kasutati välja töötatud reaktsioonitingimusi ning viidi reaktsiooni läbi erinevate alküülimisreagentidega, mille hulka kuulusid bensüülkloriid, 1-bromobutaan, 1-jodopentaan, 1-bromotsükloheksaan, *tert*-butüülbromoatsetaat ja *tert*-butüülbromoatsetaat. Tulemused erinevate alküülimisreagentidega olid järgmised: bensüülkloriid ja *tert*-butüülkloroatsetaat reageerisid, andes puhta monoalküülitud produkti saagistega vastavalt 55% ja 49%, 1-bromobutaan andis puhta N-Boc monoalküülitud produkti saagisega 53%, 1-jodopentaan andis segu kahest monoalküülitud regioisomeerist summaarse saagisega 60% ja *tert*-butüülbromoatsetaat andis segu dialküülitud ja monoalküülitud produktist summaarse saagisega 68%.

Bensüülbromiidi ja *tert*-butüülbromoatsetaadi jaoks viidi reaktsioon läbi täpselt samadel tingimustel ka KI katalüsaatori juuresolekul. Katalüsaatori kasutamise tulemusena kiirenesid mõlemad reaktsioonid mitmekordselt, kuid summaarne saagis ja produktide vahekord oluliselt ei muutunud.

Kokkuvõttes võimaldab meetod viia alküülimist läbi võrdlemisi selektiivselt. Alküüülkloriide kasutades töötab meetod selektiivselt. Kasutades alküüliiva reagentina 1-bromobutaani toimus alküülrühma selektiivne liitumine N-Boc kaitstud N-aatomile. *Tert*-Butüülbromoatsetaat andis segu mono- ja dialküülitud produktist. KI kiirendab reaktsiooni, kuid ei mõjuta saagist ega produktide vahekorda.

6. Summary

Developing and investigating the selective alkylation method for N-Boc-N'-COCF₃ protected hydrazines

Bachelor Thesis by Kerli Tali

The aim of this study was to find the conditions which would enable to selectively monoalkylate Boc-NHNHCOCF₃. Even though several methods to alkylate hydrazines have been developed, namely direct alkylation, reductive alkylation and polyanion method, all of these have downsides which is why the search for new methods is necessary.

In the first part of this study, the alkylating reagent was kept unchanged (BnBr) and different solvents and bases were used. Acetonitrile as solvent and DiPEA as a base were found to give the best results as these were the conditions which gave pure monoalkylated product in a relatively high yield (70%).

In the second part of this study, 6 different alkylating reagents in addition to BnBr from the first part were used to alkylate Boc-NHNHCOCF₃. The alkylating reagents included benzyl chloride, 1-bromobutane, 1-jodopentane, cyclohexyl bromide, *tert*-butylbromoacetate and *tert*-butylchloroacetate. The reactions gave varying results with different alkylating reagents. For example, while *tert*-butylbromoacetate (68% yield) gave a mixture of monoalkylated and dialkylated product, 1-bromobutane (53% yield) gave a pure N-Boc monoalkylated product and 1-jodopentane (60% yield) gave a mixture of two monoalkylated regioisomers. *tert*-butylchloroacetate (49% yield) and benzyl chloride (55% yield) both gave a pure N-COCF₃ monoalkylated product.

For benzyl bromide and *tert*-butylbromoacetate, a reaction where KI was used as catalyst was also carried out in comparison. Compared to the reaction without KI, the use of KI did not remarkably change the ratio of the two products or yields for either of the reactions.

To summarize, the method enables to carry out monoalkylation relatively selectively, giving a pure monoalkylated product with chlorinated reagents and bromobutane but a mixture of monoalkylated and dialkylated product was obtained with *tert*-butylbromoacetate. KI as a catalyst speeds up the reaction significantly, however, it does not change the ratio of the products or yield significantly.

Kasutatud kirjandus

1. Haws, J. L.; Harden, D. G. Thermodynamic Properties of Hydrazine. *J. Spacecr. Rockets* **1965**, 2 (6), 972–974.
2. Bredihhin, A.; Groth, U. M.; Ma, U. Efficient Methodology for Selective Alkylation of Hydrazine Derivatives. *Org. Lett.* **2007**, 9 (6), 1997–1999.
3. Drukker, A. E.; Mitchell, T. F.; Sprengeler, E. P.; Nuhfer, P. A.; Conway, A. C.; Horita, A. Chemistry and Structure-Activity Relationship of Aralkyl Hydrazines. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81 (11), 2805–2813. <https://doi.org/10.1021/ja01520a048>.
4. Goodman, J. L.; Winston, D. J.; Greenfield, R. A.; Fox, B. A Controlled Trial of Fluconazole to Prevent Fungal Infections in Patients Undergoing Bone Marrow Transplantation. *N. Engl. J. Med.* **1992**, 326 (13), 845–851.
5. Chaar, B. T.; Salem, P.; Petruska, P. J. Procarbazine for non-Hodgkin's lymphoma Procarbazine for non-Hodgkin ' s lymphoma. *Leuk. Lymphoma* **2009**, 47 (4), 637–640. <https://doi.org/10.1080/10428190600591517>.
6. Rothgery, E. F. Hydrazine and Its Derivatives. *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*; Wiley and Sons, Inc, 2004; lk 562–607. <https://doi.org/10.1002/0471238961.0825041819030809.a01.pub2>.
7. Plimmer, J. R.; Gammon, D. W. Insecticides. *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*; Wiley & Sons, Inc, 2004. <https://doi.org/10.1002/0471238961.0914190513052003.a01.pub2>.
8. Avan, I.; Hall, D.; Katritzky, A. Peptidomimetics via modifications of amino acids and peptide bonds. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43 (10), 3575–3594.
9. Croom, K. F.; Dhillon, S.; Keam, S. J. Atazanavir: a review of its use in the management of HIV-1 infection. *Drugs* **2009**, 69 (8), 1107–1140. <https://doi.org/doi:10.2165/00003495-200969080-00009>.
10. Hayashi, H. Hydrazine synthesis: Commercial routes, catalysis and intermediates. *Res. Chem. Intermed.* **1998**, 24 (2), 183–196. <https://doi.org/10.1163/156856798X00762>.
11. Schirmann, J.-P.; Bourdauducq, P. Hydrazine. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*; 2000; lk 394–427. <https://doi.org/10.1002/14356007.a13>.

12. NIST Chemistry WebBook <https://webbook.nist.gov/chemistry/> (viimati vaadatud 21.05.2020).
13. Kost, A. N.; Sagitullin, R. S. Monoalkylhydrazines. *Russ. Chem. Rev.* **1964**, *33* (4), 159–176.
14. Ou, J.; Zhu, X.; Wang, L.; Xu, C.; Liu, F.; Ren, L.; Xu, X.; Wang, Y.; Rui, C.; Liu, S. Synthesis and bioactivity study of 2-acylamino-substituted N'-benzylbenzohydrazide derivatives. *J. Agric. Food Chem.* **2012**, *60* (44), 10942–10951. <https://doi.org/10.1021/jf303376t>.
15. Mastitski, A.; Haljasorg, T.; Kipper, K.; Järv, J. Asa-fenüülalaniini, asa-türosiini ja asa-trüptofaani prekursorite süntees hüdrasiini alküülimise teel. *Proc. Est. Acad. Sci.* **2015**, *64* (2), 168–178. <https://doi.org/10.3176/proc.2015.2.05>.
16. Mastitski, A.; Abramov, A.; Kruve, A.; Järv, J. Potassium iodide catalysis in the alkylation of protected hydrazines. *Proc. Est. Acad. Sci.* **2017**, *66* (1), 10–17. <https://doi.org/10.3176/proc.2017.1.03>.
17. Romera, J. L.; Cid, J. M.; Trabanco, A. A. Potassium iodide catalysed monoalkylation of anilines under microwave irradiation. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45* (48), 8797–8800. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2004.10.002>.
18. Borch, R. F.; Bernstein, M. D.; Durst, H. D. The Cyanohydrinborate Anion as a Selective Reducing Agent. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *94* (12), 2897–2904. <https://doi.org/10.1021/ja00741a013>.
19. Tavakol, H.; Zakery, S. One-pot, three-component synthesis of secondary amines and trisubstituted hydrazines from ketones. *Chem. Pap.* **2006**, *60* (4), 315–317. <https://doi.org/10.2478/s11696-006-0056-2>.
20. Perdicchia, D.; Licandro, E.; Maiorana, S.; Baldoli, C.; Giannini, C. A new „one-pot“ synthesis of hydrazides by reduction of hydrazones. *Tetrahedron* **2003**, *59* (39), 7733–7742. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(03\)01208-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(03)01208-0).
21. Vahter, K.; Mastitski, A.; Haljasorg, T.; Järv, J. Regioselective One-pot Synthesis of N-Fmoc/Cbz, N''-Boc Protected Indol-(3)-ylmethylhydrazines. *Org. Prep. Proced. Int.* **2020**, *52* (3), 212–218. <https://doi.org/10.1080/00304948.2020.1745597>.
22. Dunford, D. G.; Chaudhry, F.; Kariuki, B.; Knight, D. W.; Wheeler, R. C. On the

- regiochemistry of Mitsunobu alkylations of hydrazine derivatives. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53* (51), 7006–7009. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.10.084>.
23. Bredihhin, A.; Mäeorg, U. Use of Polyaniions for Alkylation of Hydrazines. *Org. Lett.* **2007**, *9* (24), 4975–4977.
 24. Chambers, R. D. *Fluorine in Organic Chemistry*; Blackwell Publishing Ltd.: Oxford, 2004.
 25. Atkins, P. W.; de Paula, J. *Atkins' Physical Chemistry*, 8th Editio.; Oxford University Press, 2006.
 26. Lopez, S.; Restrepo, J.; Salazar, J. Trifluoroacetylation in Organic Synthesis: Reagents, Developments and Applications in the Construction of Trifluoromethylated Compounds. *Curr. Org. Synth.* **2010**, *7* (5), 414–432. <https://doi.org/10.2174/157017910792246126>.
 27. Bordwell, F. G. Equilibrium Acidities in Dimethyl Sulfoxide Solution. **1988**, *2* (10), 456–463. <https://doi.org/10.1021/ar00156a004>.
 28. Ragnarsson, U.; Grehn, L.; Koppel, J.; Loog, O.; Tsubrik, O.; Bredikhin, A.; Mäeorg, U.; Koppel, I. Acidity of Di- and Triprotected Hydrazine Derivatives in Dimethyl Sulfoxide and Aspects of Their Alkylation. *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (15), 5916–5921.
 29. Bredihhin, A.; Tsubrik, O.; Sillard, R.; Mäeorg, U. Increasing the N-H Acidity: Introduction of Highly Electronegative Groups into the Hydrazine molecule. *Synlett* **2005**, *12*, 1939–1941.
 30. Sigma Aldrich www.sigmaaldrich.com (viimati vaadatud 05.04.2020).
 31. Boeglin, D.; Lubell, W. D. Aza-Amino Acid Scanning of Secondary Structure Suited for Solid-Phase Peptide Synthesis with Fmoc Chemistry and Aza-Amino Acids with Heteroatomic Side Chains. *J. Comb. Chem.* **2005**, *7* (6), 864–878. <https://doi.org/10.1021/cc050043h>.

Lisa

TMR spektrid

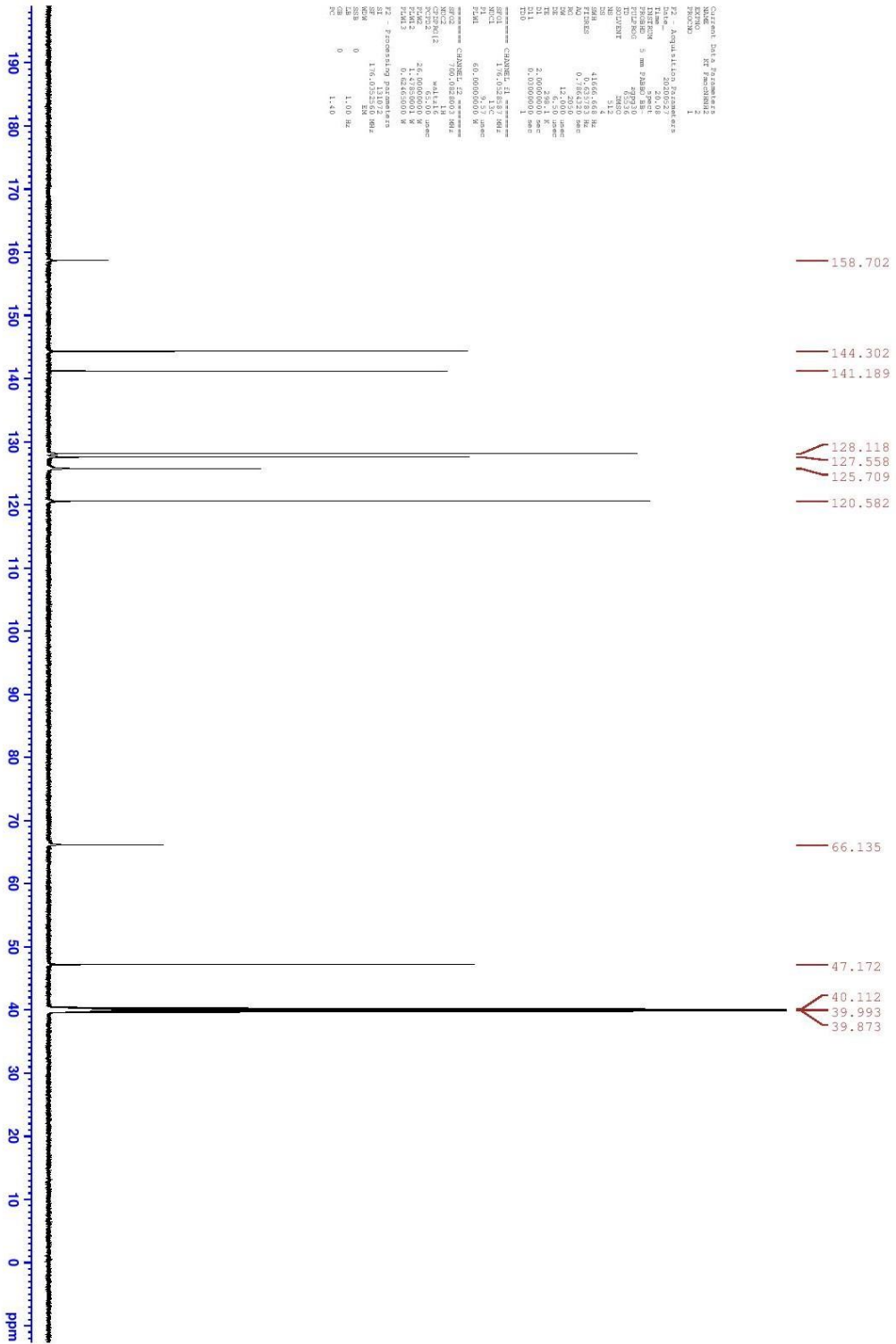
Aine	Aine kood
Fmoc-NHNH ₂	01
Boc-NHNHCOCF ₃	02
Fmoc-NHNHCOCF ₃	03
Boc-NHN(Bn)COCF ₃	05
Boc-NHN(Bn)COCF ₃	25
Boc-NHN(Bn)COCF ₃	27
Boc-NHN(ⁿ But)COCF ₃	28
Boc-NHN(^t But-OAc)COCF ₃	29
Boc-NHN(^t But-OAc)COCF ₃	30
Boc-NHN(ⁿ Pn)COCF ₃	31
Boc-NHN(^t But-OAc)COCF ₃	33
Boc-NHN(Bn)COCF ₃	35

HPLC-MS spektrid

Aine	Kood
Boc-NHN(Bn)COCF ₃	05
Boc-NHN(Bn)COCF ₃	25
Boc-NHN(Bn)COCF ₃	27
Boc-NHN(ⁿ Bu)COCF ₃	28
Boc-NHN(^t But-OAc)COCF ₃	29

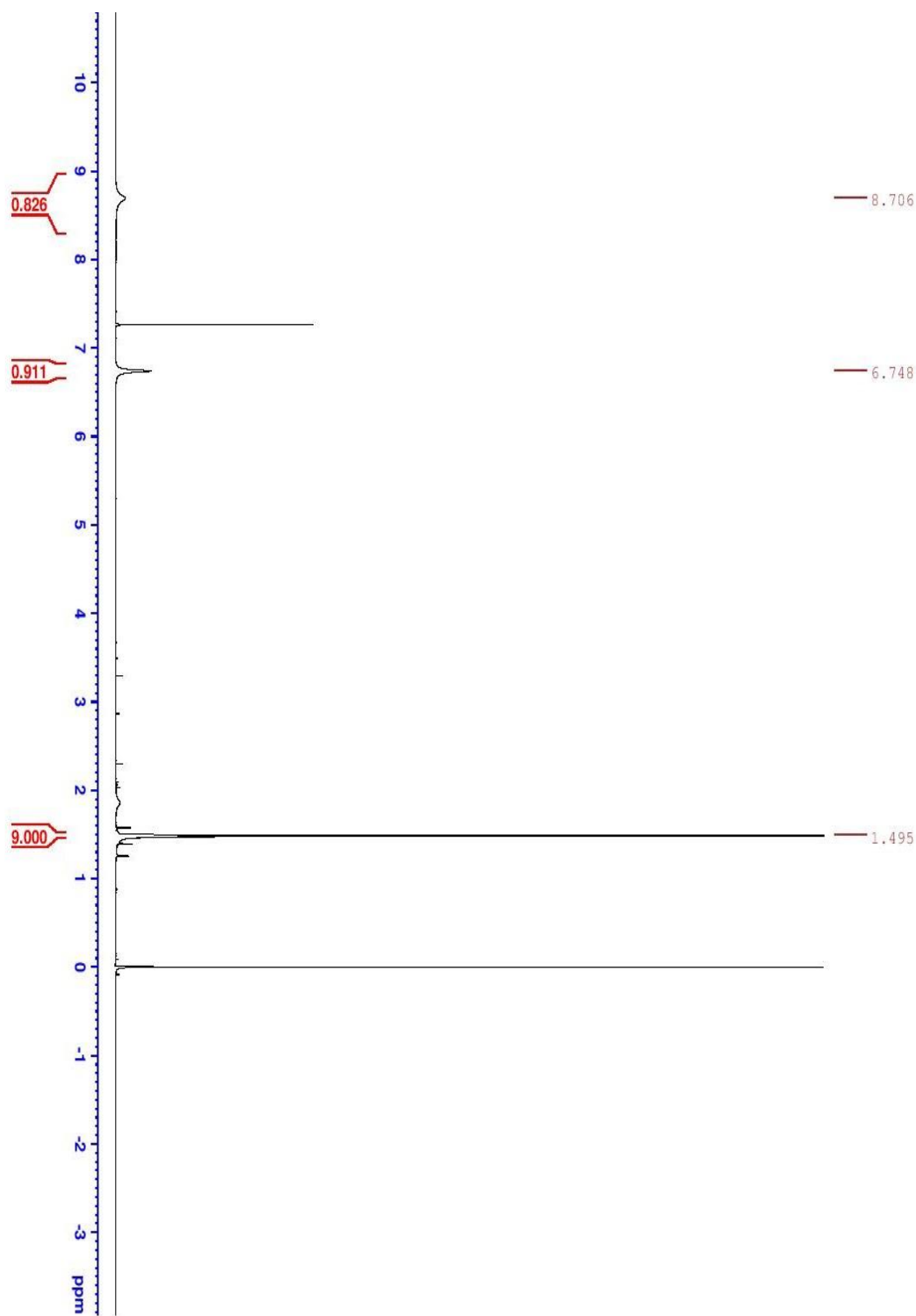
Boc-NHN(^t But-OAc)COCF ₃	30
Boc-NHN(ⁿ Pn)COCF ₃	31
Boc-NHN(^t But-OAc)COCF ₃	33
Boc-NHN(Bn)COCF ₃	35
Boc-NHN(cy-Hex)COCF ₃	36

01 ¹³C

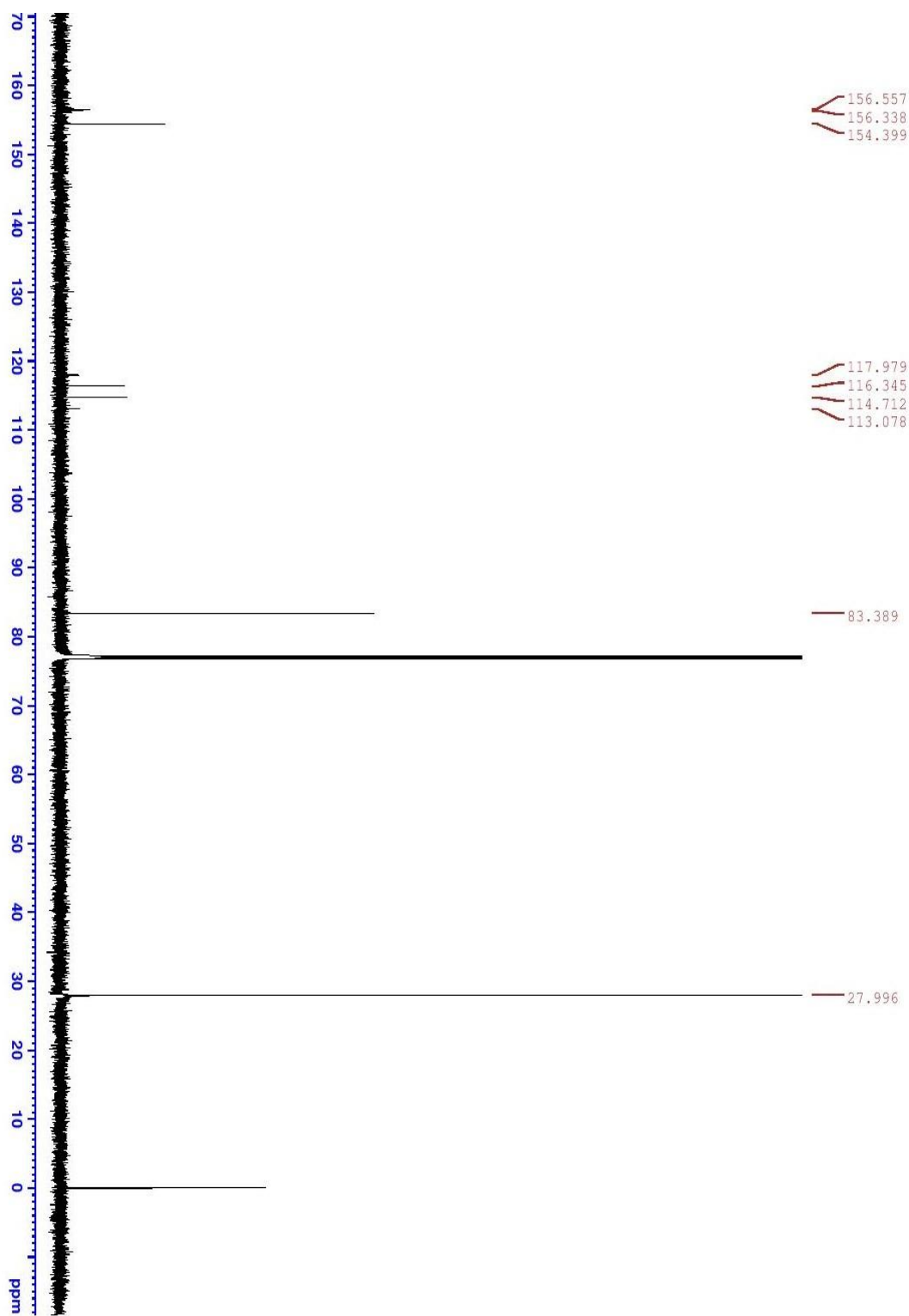


Output Data Parameters
EXPNO: 2
PROCNO: 1
F2 - Acquisition Parameters
Date_Time: 201008
Time: 11.40
PROBHD: 5 mm PABBOY 1H/1
PULPROG: zgpg30
TD: 65536
SOLVENT: DMSO
NS: 2048
DS: 4
SWH: 41664.614 Hz
FIDRES: 0.623123 Hz
AQ: 0.16000000 sec
RG: 327.5
RT: 2.0000000 sec
SFO: 125.761 MHz
PC: 2.0000000 sec
D1: 0.40000000 sec
DELTA: 1.76032240 MHz
SFO2: 50.6281250 MHz
PC2: 1.40
F2 - Processing parameters
SI: 32768
SF: 125.7611250 MHz
WDW: EM
SSB: 0
GB: 0
PC: 1.40

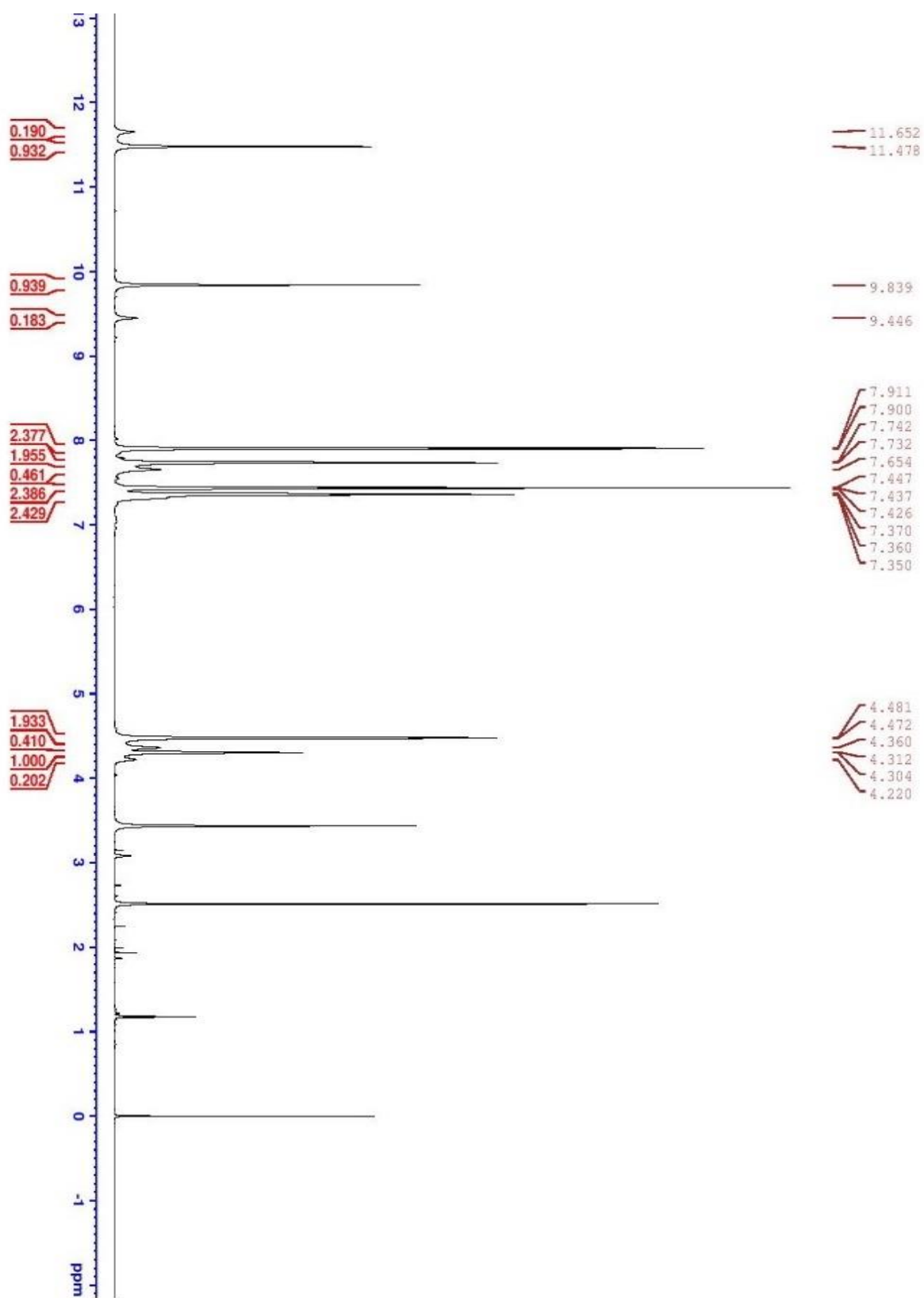
02 ^1H



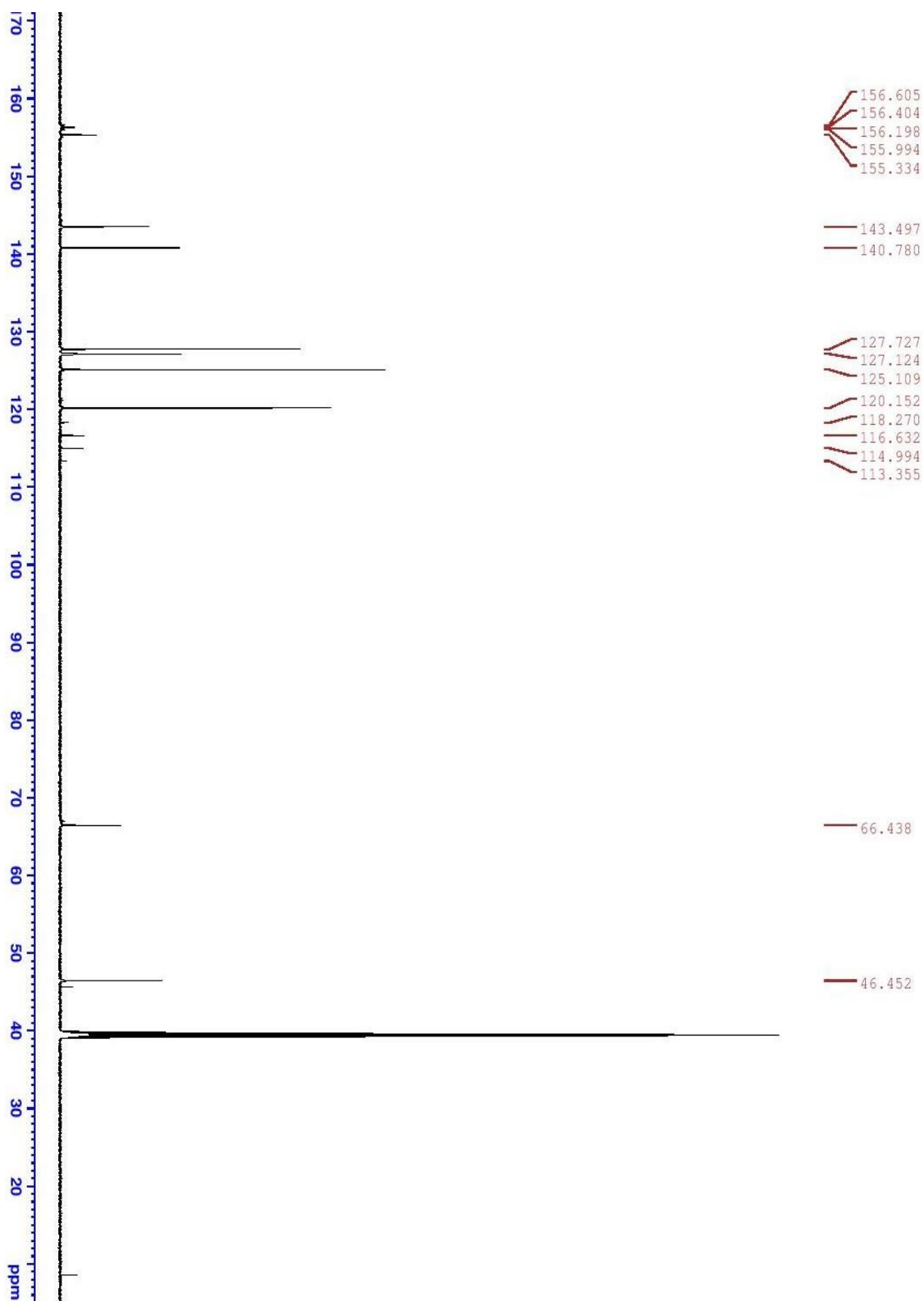
02 ^{13}C



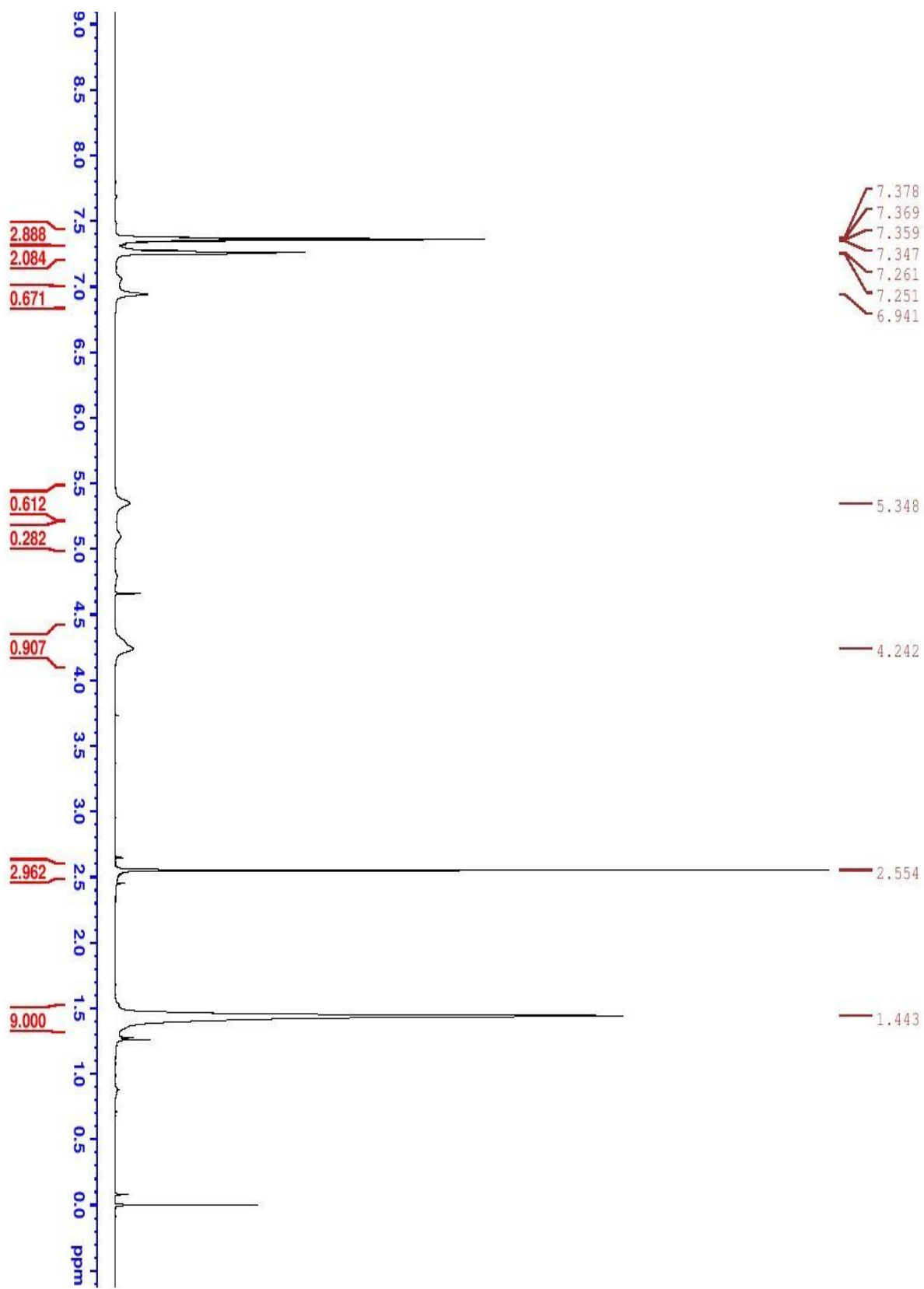
03 ^1H



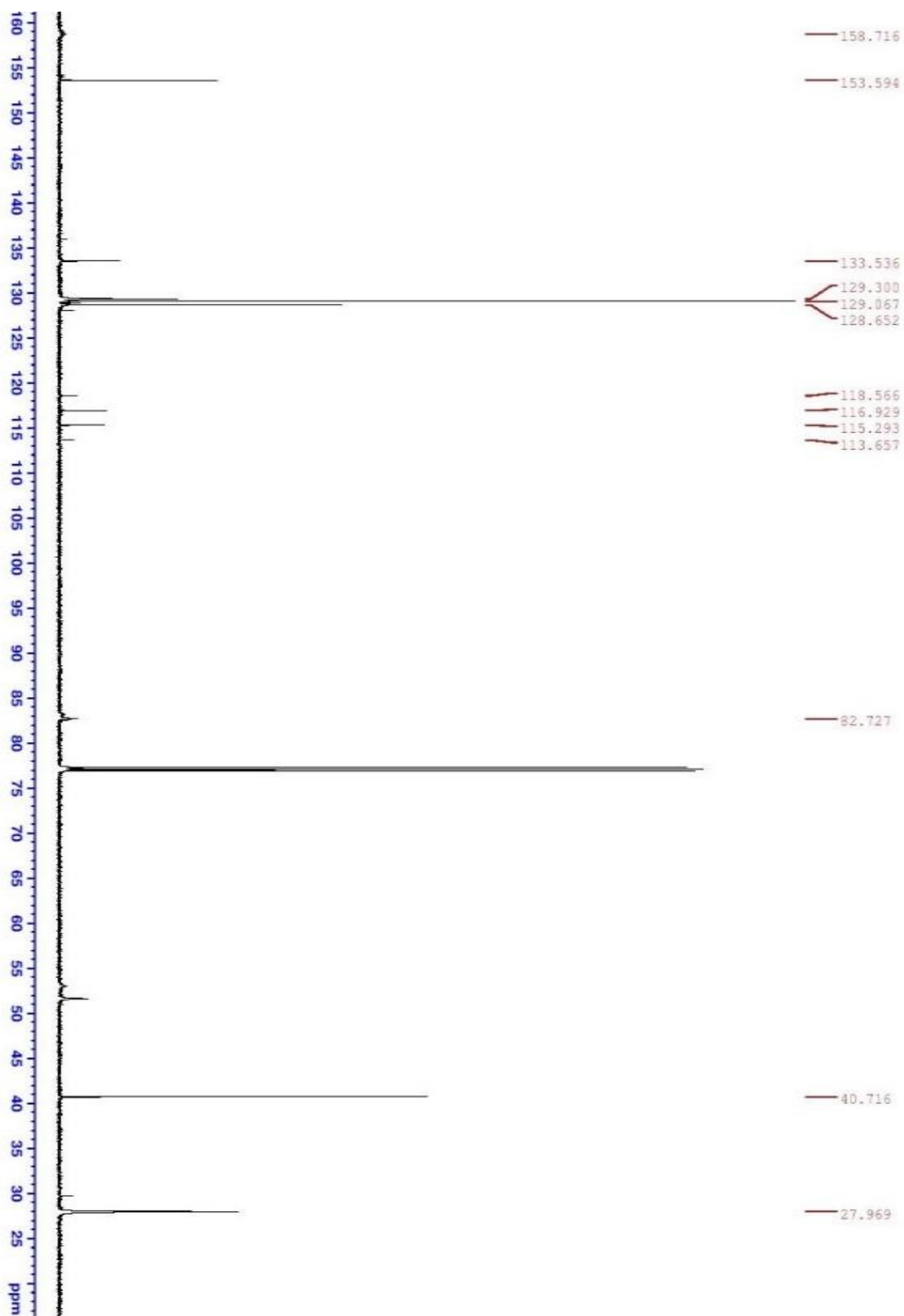
03 ^{13}C



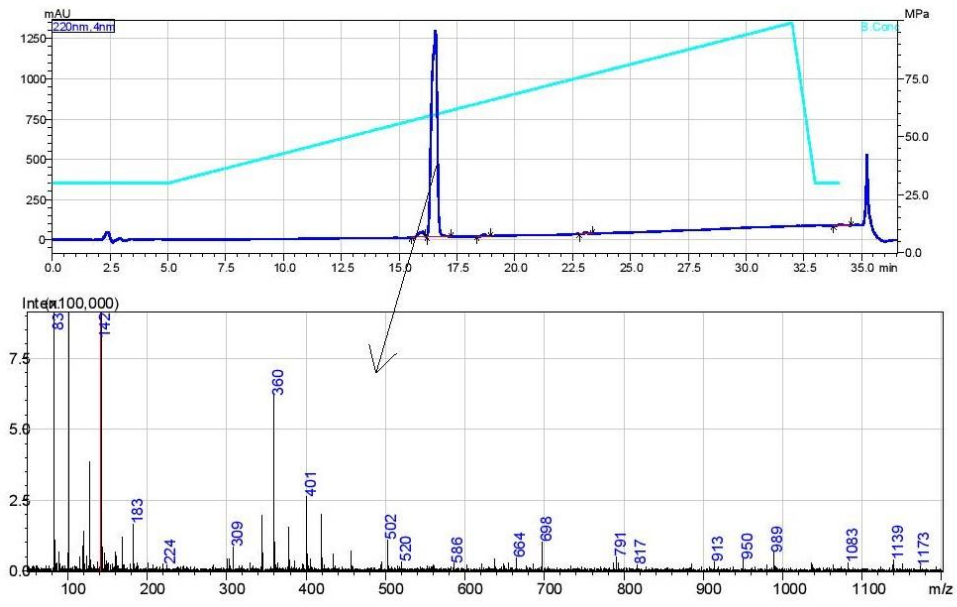
05 ^1H



05 ^{13}C



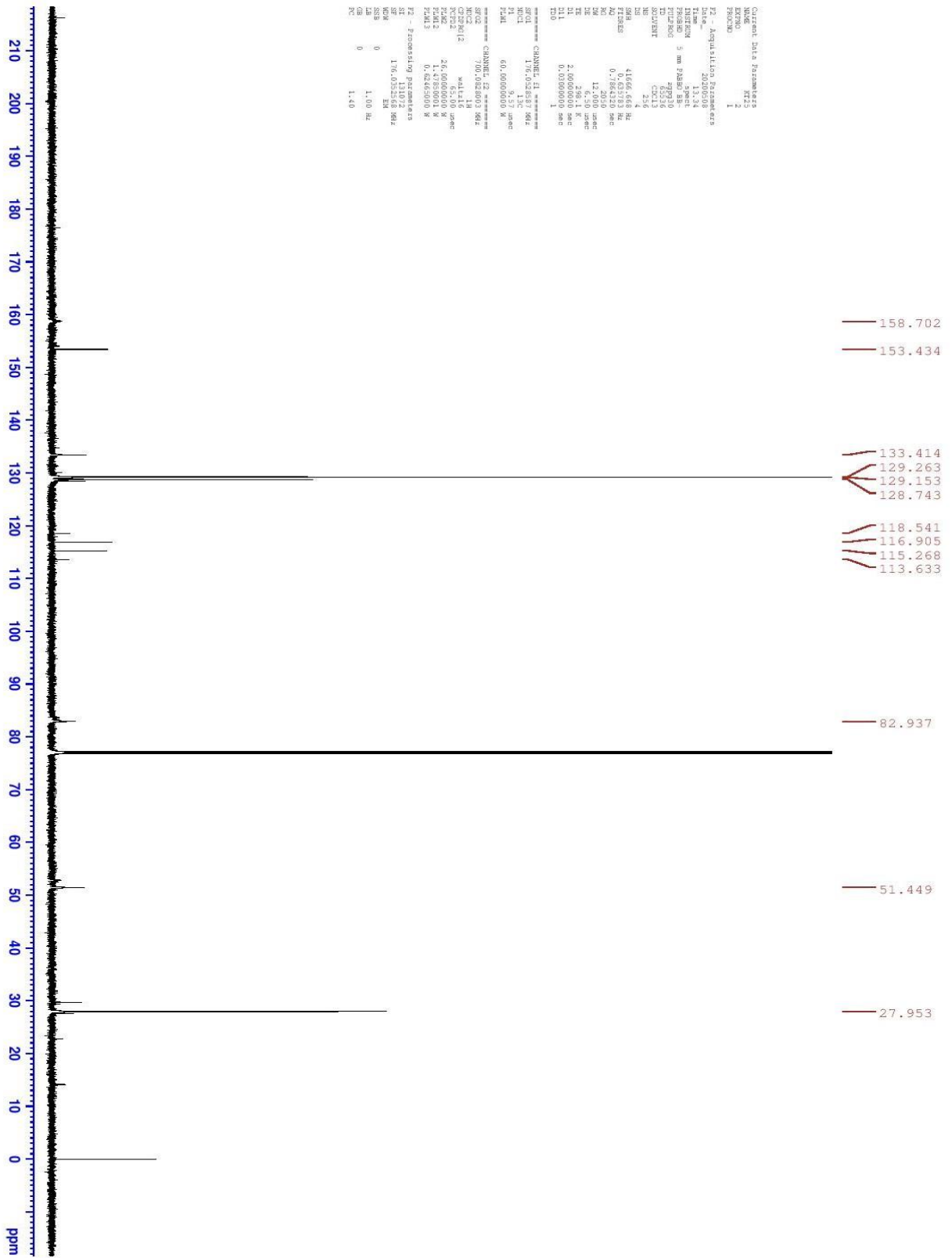
05 LC-MS



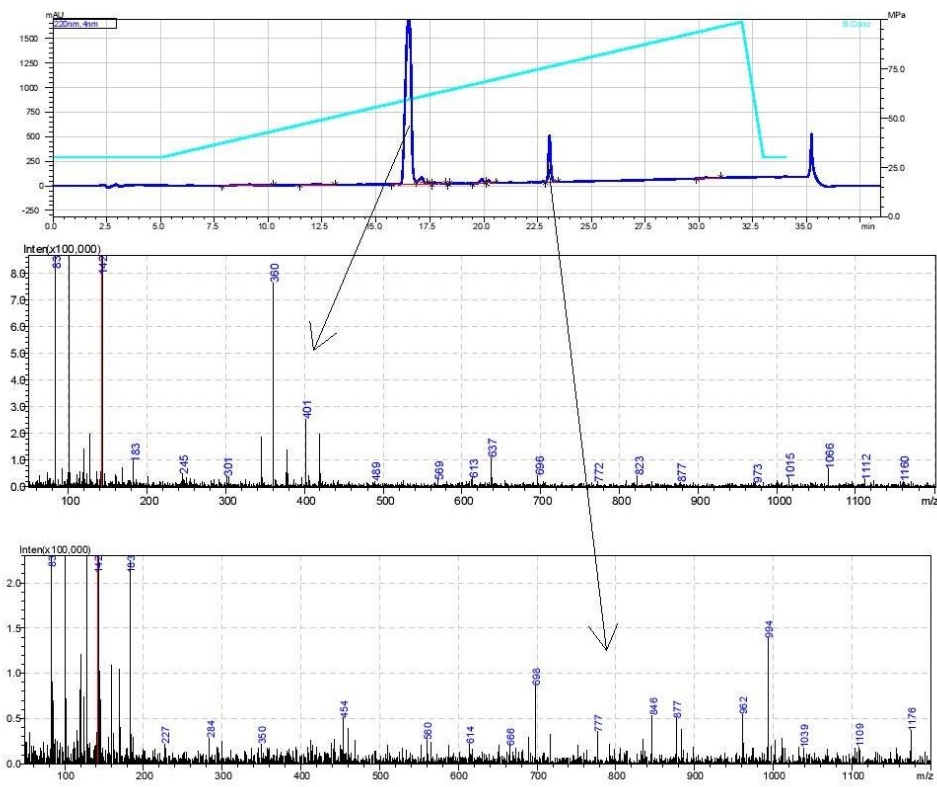
Peak Table

Peak#	Ret. Time	Area	Unit	Area%
1	16.030	484572		2.137
2	16.577	21881207		96.487
3	18.686	130419		0.575
4	23.072	84317		0.372
5	34.075	97480		0.430
Total		22677995		100.000

25 ¹³C



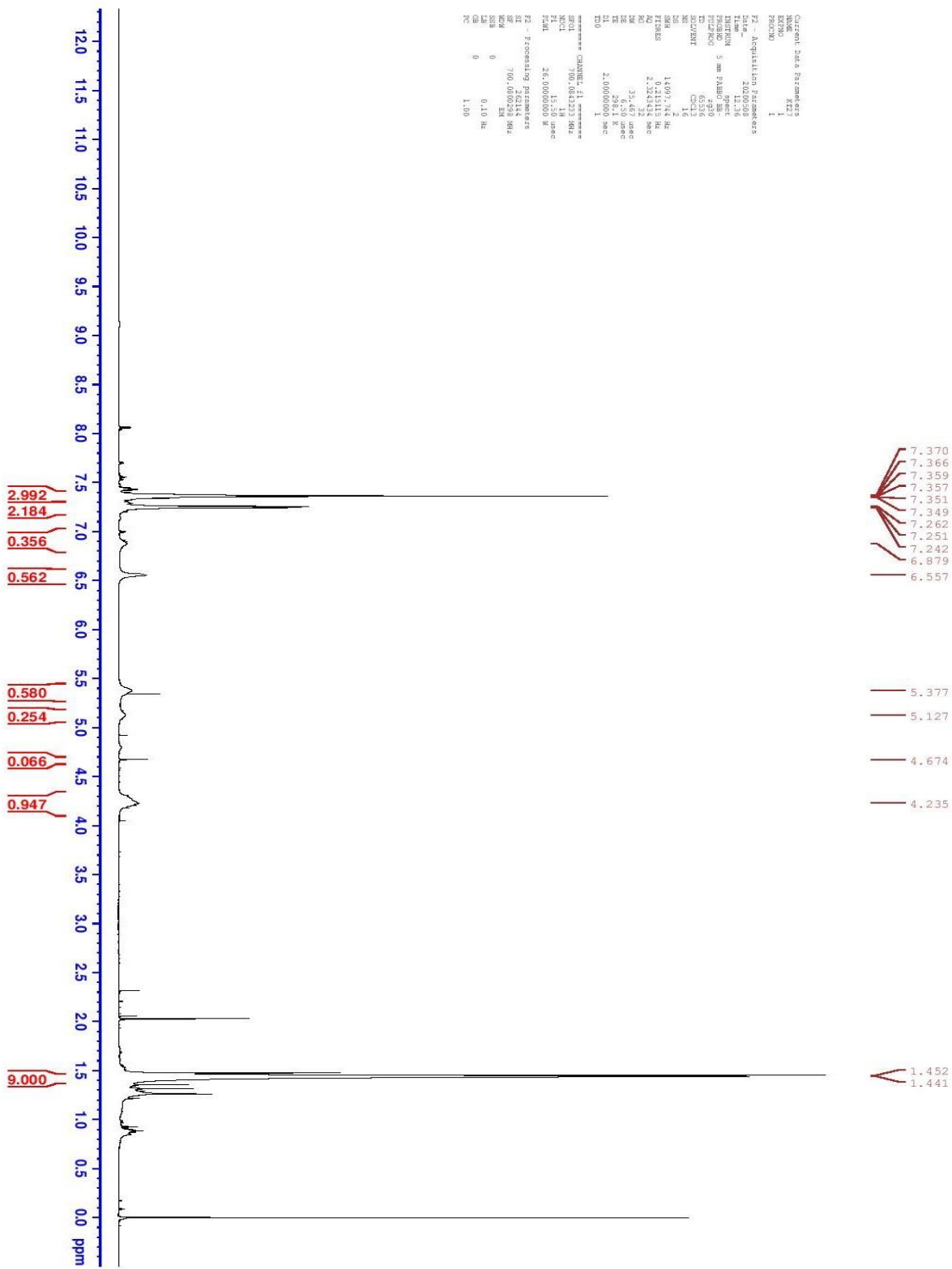
25 HPLC-MS



Peak Table

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%
1	9.145	467760	9559	1.236
2	12.349	269717	11455	0.713
3	16.536	32282828	1729212	85.328
4	17.134	538079	48281	1.422
5	17.941	147060	9030	0.389
6	18.416	63	3	0.000
7	19.921	295889	38748	0.782
8	20.237	165500	23401	0.437
9	23.062	3605708	472110	9.530
10	30.330	61134	10960	0.162
Total		37833738	2352758	100.000

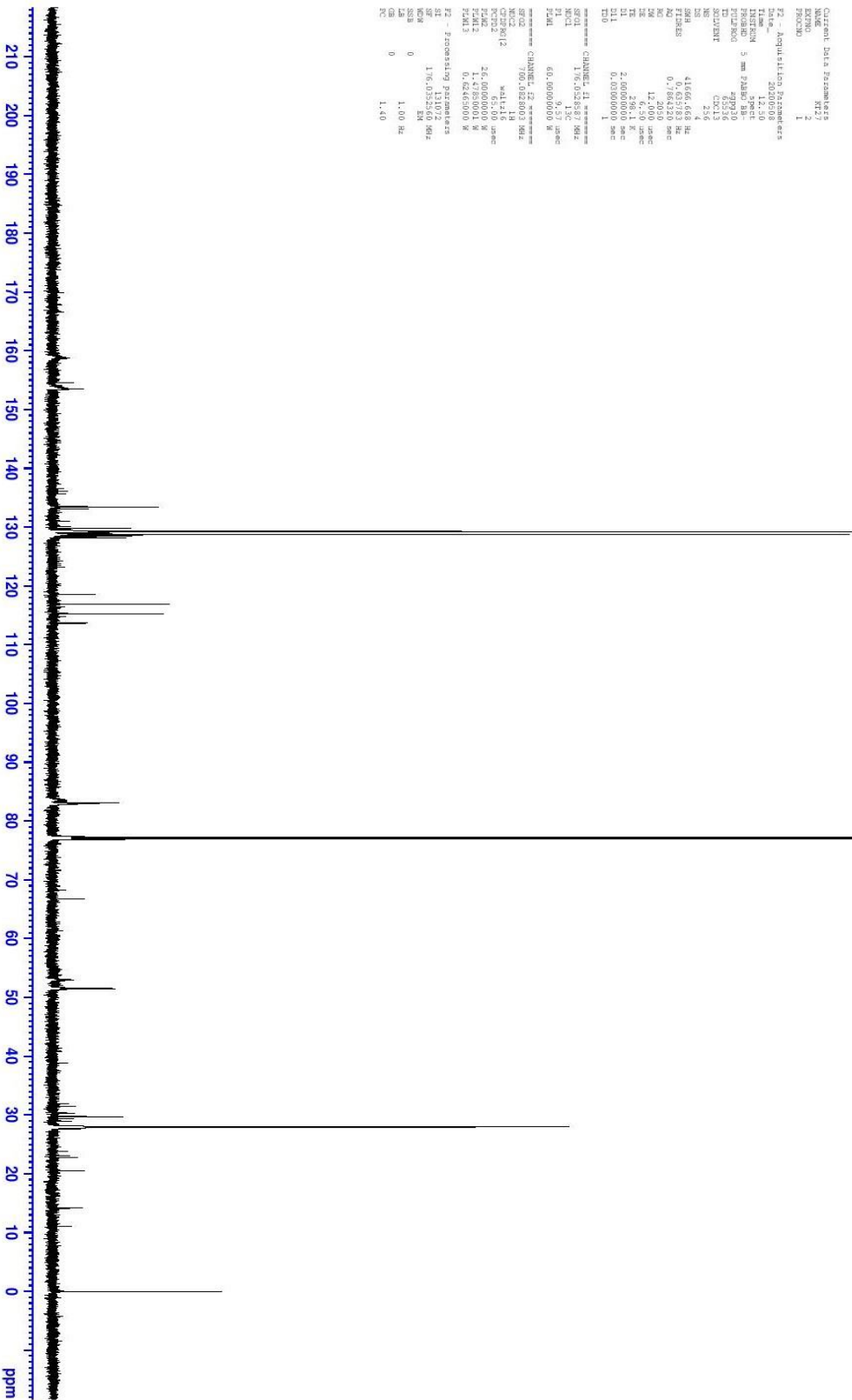
27 ¹H



27^{13}C

C13CPD CDC13 {C:\Spectra\data\AntonM\mtr\ AntonM 13

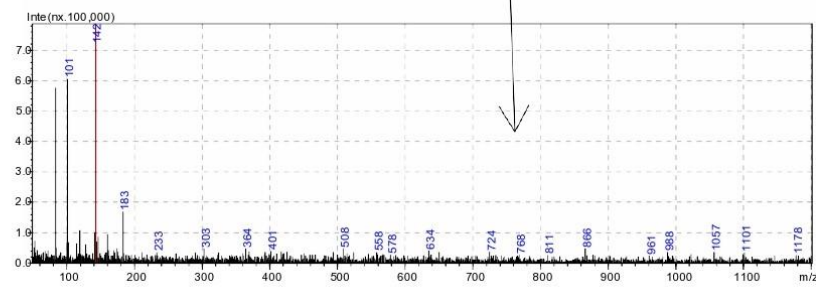
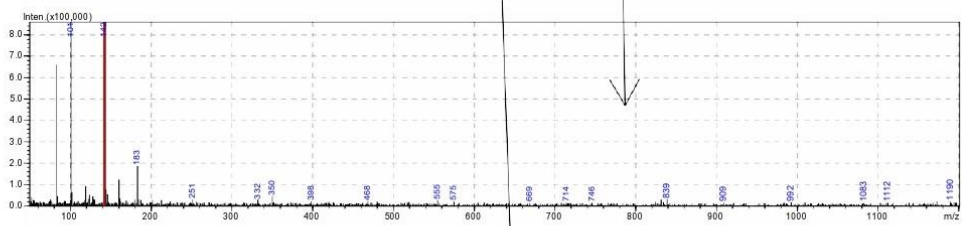
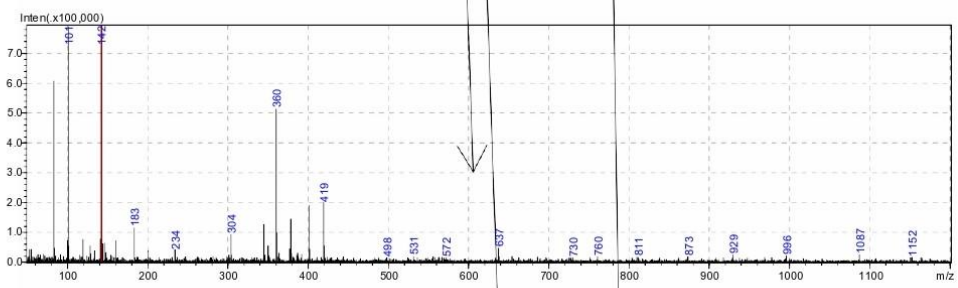
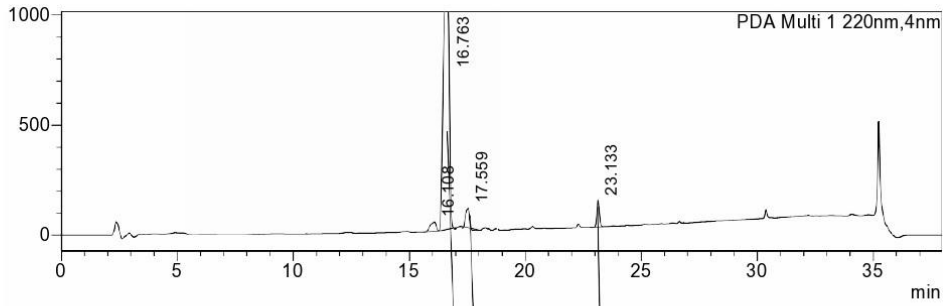
- 158.7
- 153.4
- 133.4
- 129.276
- 129.130
- 128.727
- 118.548
- 116.912
- 115.276
- 113.639
- 82.915
- 51.470
- 27.943



Current Data Parameters
 NAME R127
 EXPNO 2
 PROCNO 1
 F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 12-30
 Time 12:30
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm PABBO
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SFO 125.761
 TO 0.00000000
 NS 256
 DS 4
 SWH 4166.648 Hz
 FIDRES 0.03783 Hz
 AQ 0.7884220 sec
 SFO 125.761
 SW 12.000 usac
 SF 125.761 MHz
 D1 2.0000000 sec
 D11 0.0000000 sec
 D12 1.0000000 sec
 D13 1.0000000 sec
 CHANNEL F1
 NU1 13
 VC1 13C
 PC 1.40
 F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 125.761 MHz
 WDM 0
 L3 0
 L4 0
 GB 0
 PC 1.40

27 LC-MS

mAU



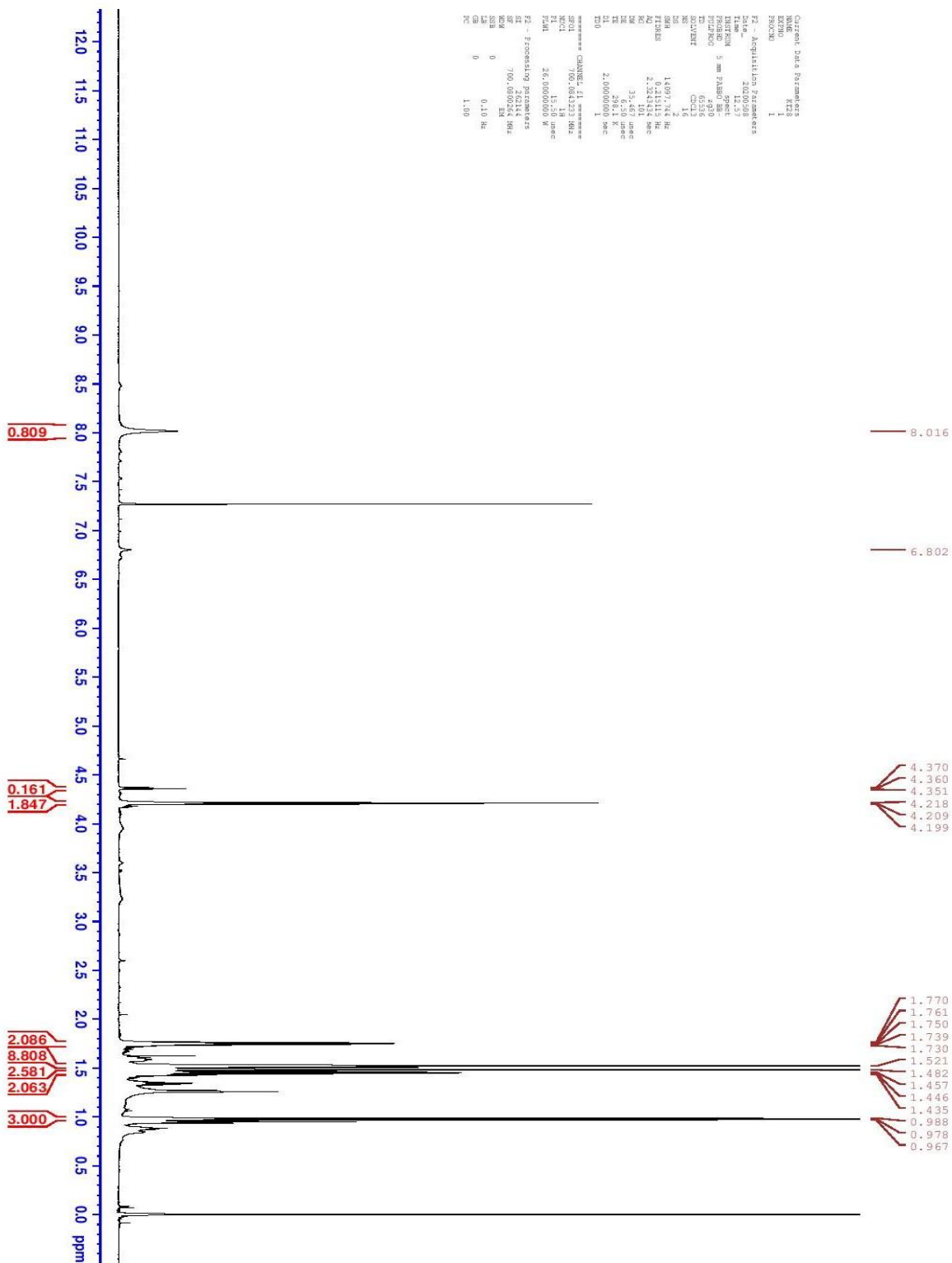
PDA Ch1 220nm

Peak Table

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%
1	16.108	696444	41032	3.122
2	16.763	19803697	566058	88.776

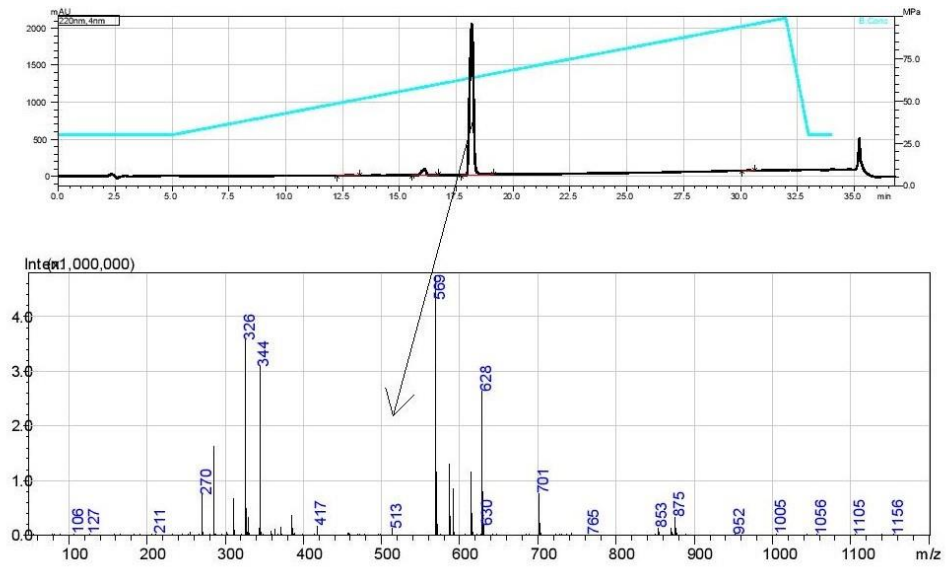
3	17.559	923903	90227	4.142
4	23.133	883532	120515	3.961
Total		22307576	817833	100.000

28 ¹H



$^{28}\text{C}^{13}$

28 LC-MS

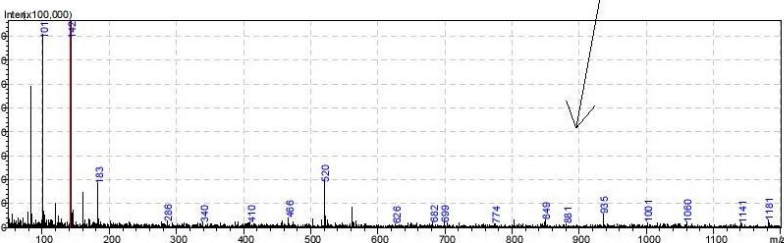
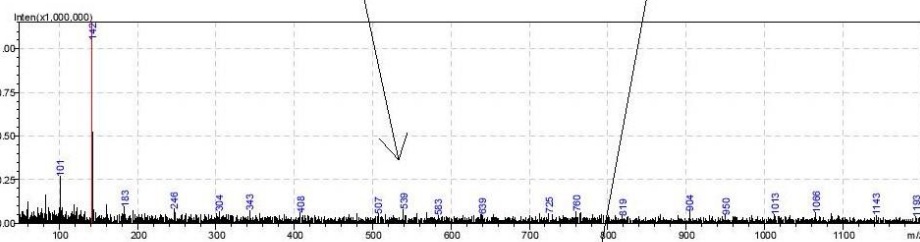
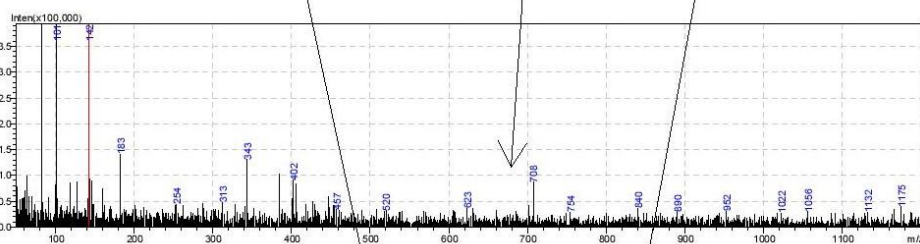
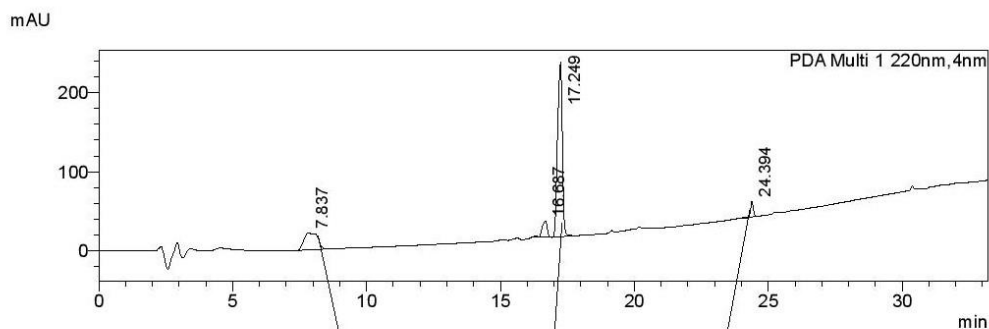


Peak Table

Peak#	Ret. Time	Area	Unit	Mark	Area%
1	12.906	138518		M	0.545
2	16.113	1170012		M	4.604
3	18.189	24017907		M	94.520
4	30.338	84078		M	0.331
Total		25410515			100.000

^1H 29

29 LC-MS



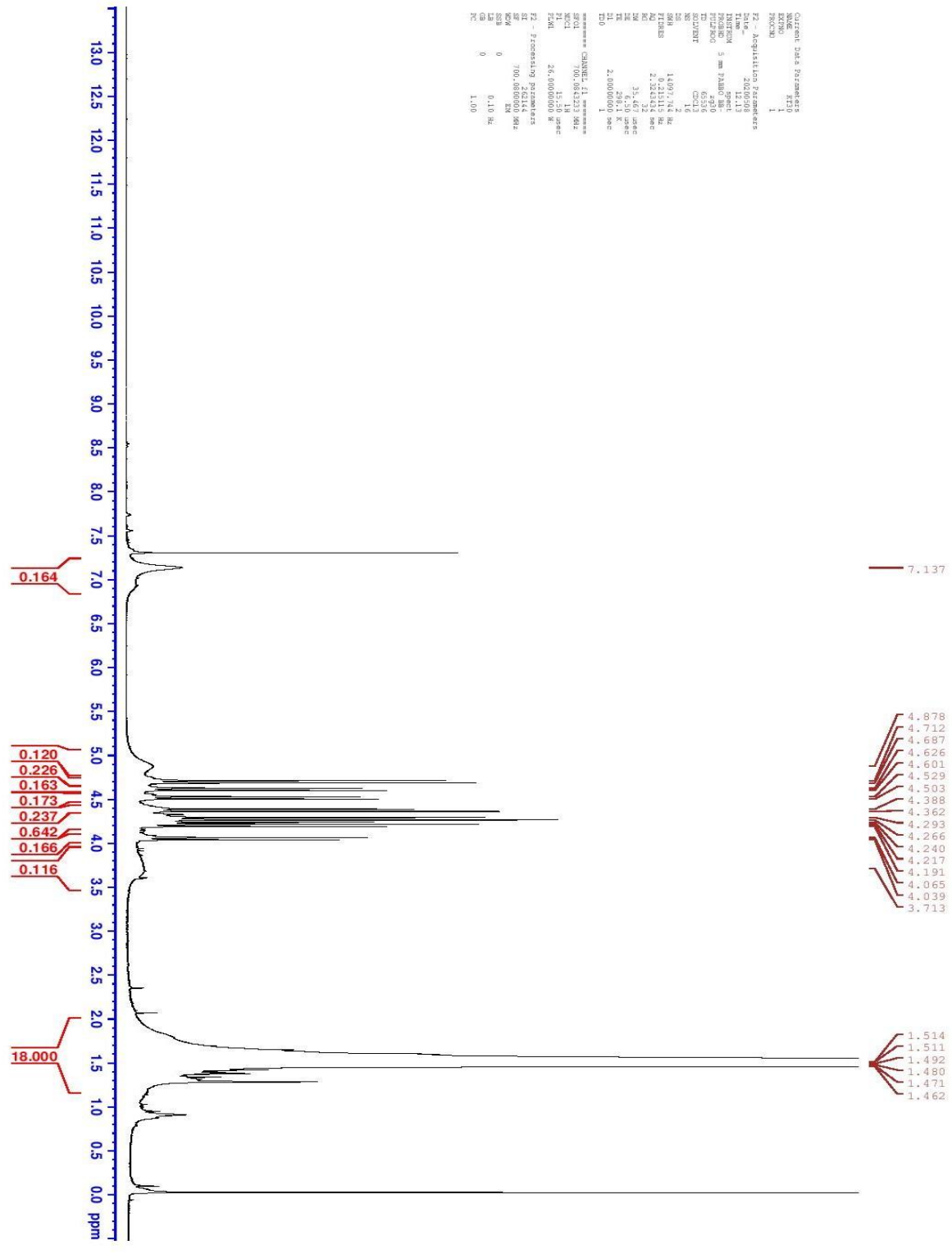
Peak Table

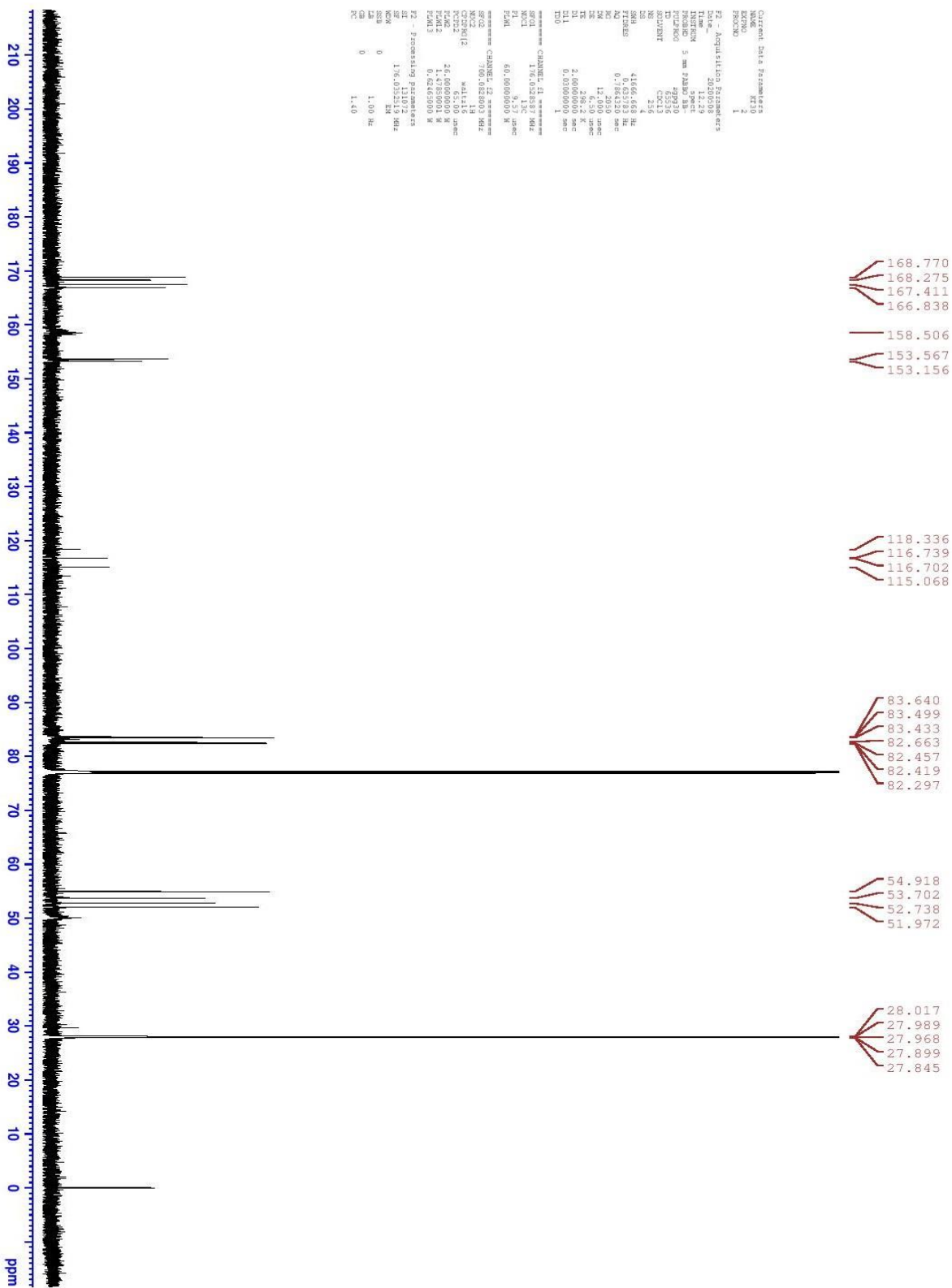
Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%
1	7.837	742857	21296	19.229
2	16.687	275016	20515	7.119
3	17.249	2721087	220576	70.436
4	24.394	124253	19333	3.216
Total		3863212	281721	100.000

^1H 30

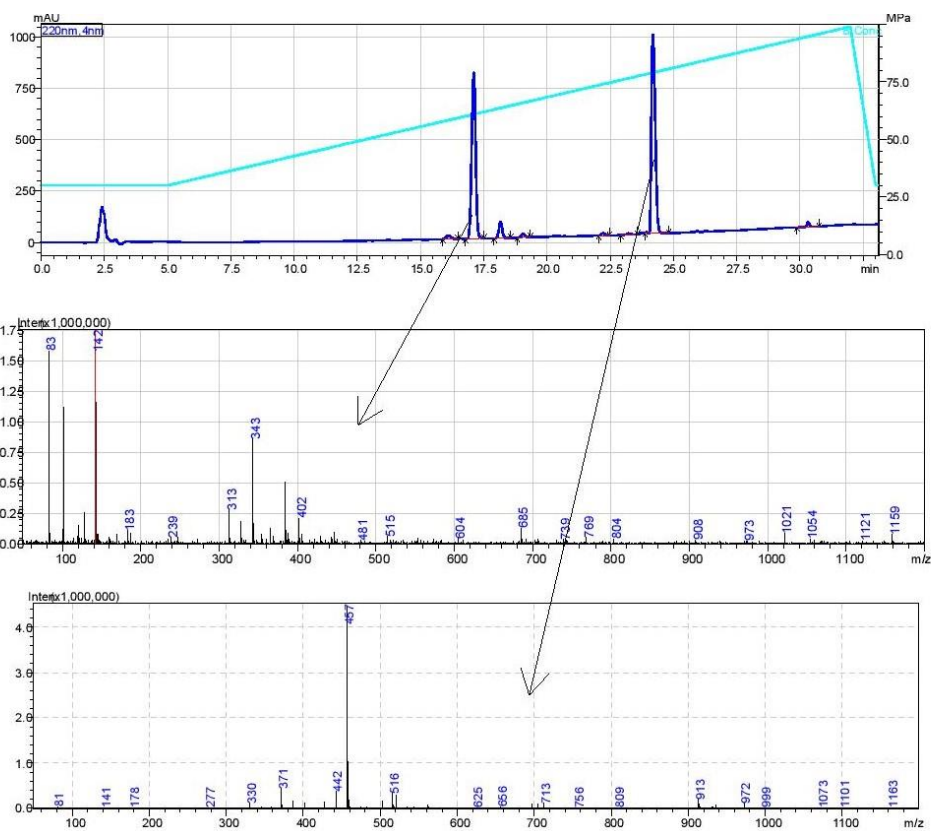
Current Data Parameters
 NAME: R130
 EXPNO: 1
 PROCNO: 1
 F2 - Acquisition Parameters
 Date_Time: 20080506 12:13
 PROBHD: 5 mm PABBO
 PULPROG: zgpg30
 PROCNO: 4310
 SOLVENT: CDCl3
 NS: 16
 DS: 4
 SWH: 14091.74 Hz
 FIDRES: 0.213115 Hz
 AQ: 2.124332 sec
 RG: 312
 DQ: 31.4670 usec
 TE: 298.1 K usec
 DE: 298.1 K usec
 TD: 2.0000000 sec
 210

Processing parameters
 SI: 32768
 SF: 700.085000 MHz
 SSB: 0 SK
 LB: 0 0.10 Hz
 GB: 0
 PC: 1.00





LC-MS 30

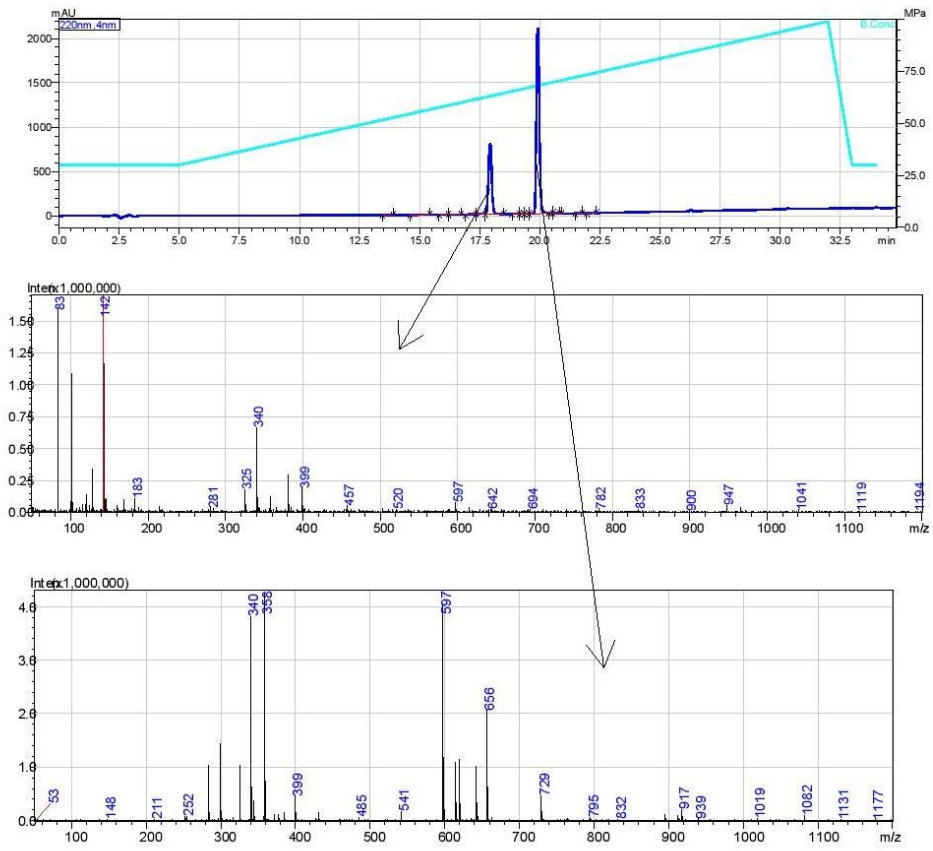


Peak Table

Peak#	Ret. Time	Area	Unit	Area%
1	16.107	227506		1.117
2	17.108	8762347		43.036
3	18.168	719355		3.533
4	19.055	156145		0.767
5	22.214	106216		0.522
6	23.218	68035		0.334
7	24.190	10148516		49.844
8	30.321	172406		0.847
Total		20360527		100.000

31 ¹H

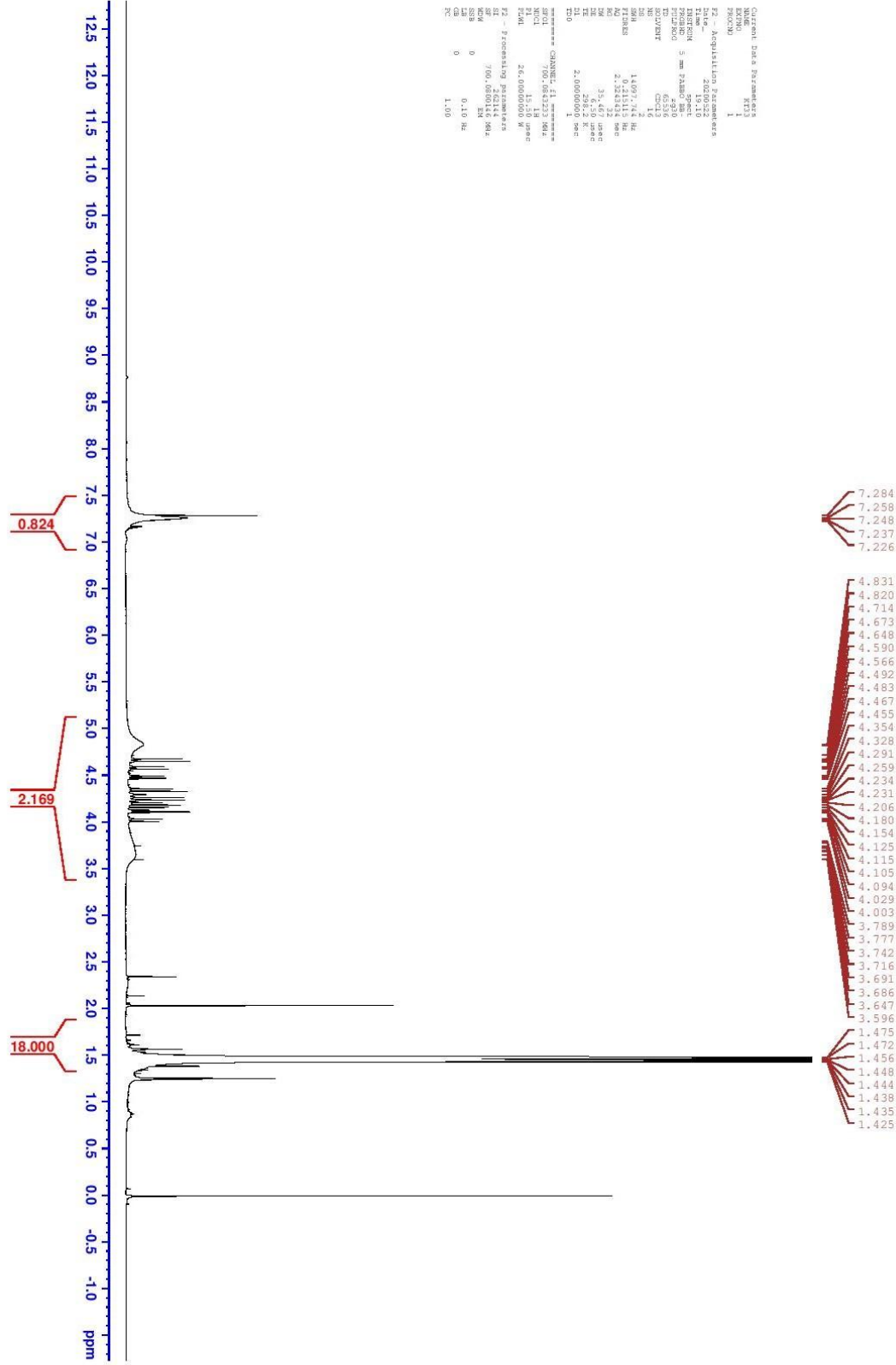
31 LC-MS



Peak Table

Peak#	Ret. Time	Area	Unit	Area%
1	13.795	5741		0.022
2	15.252	36734		0.138
3	16.081	8557		0.032
4	16.578	18240		0.068
5	17.165	41177		0.155
6	17.586	157581		0.592
7	17.938	7519647		28.240
8	19.077	19939		0.075
9	19.283	35510		0.133
10	19.424	32177		0.121
11	19.923	18677094		70.143
12	20.423	6472		0.024
13	20.679	30661		0.115
14	21.619	24992		0.094
15	22.225	12816		0.048

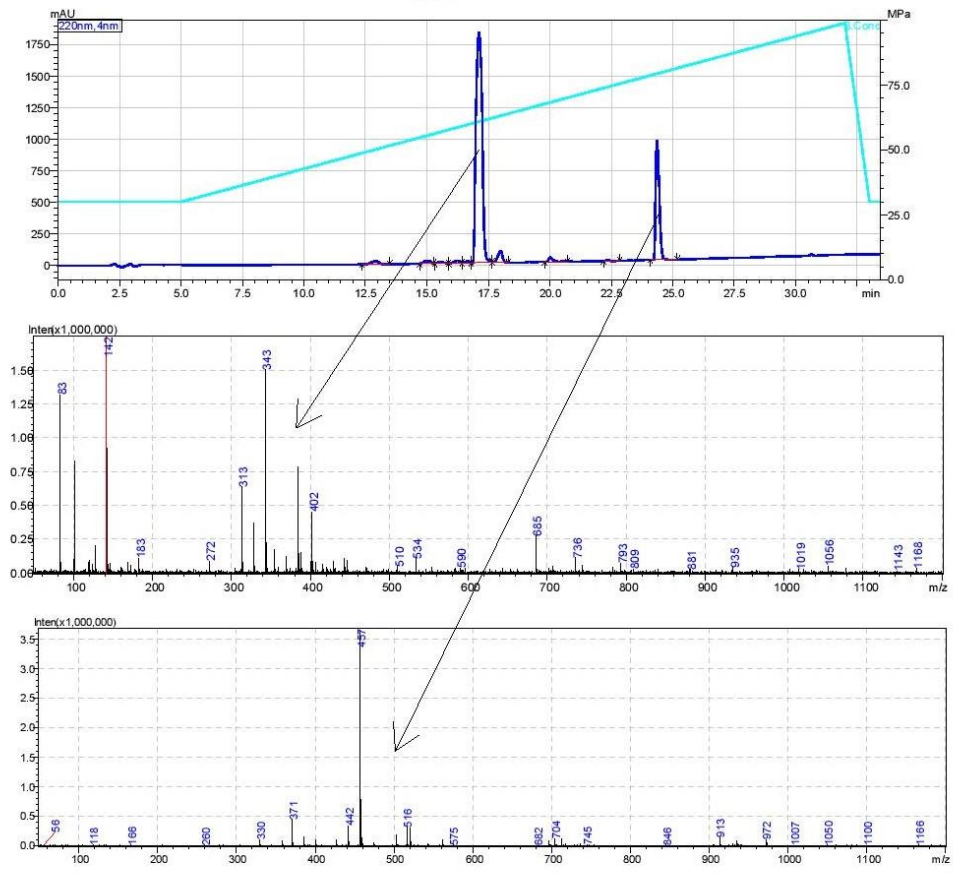
^1H 33



===== CHANNEL f1 =====
 SFO1 700.064223 MHz
 P1 15.00 usec
 FWHM 26.00000000 MHz
 =====
 F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20200422
 Time_ 09:41
 INSTRUM spect
 PROCESSOR 3 nm F2A00 384
 FID FID0
 TD 65536
 SFO2 700.064223 MHz
 NU 1024
 DS 4
 SWH 14097.72 Hz
 FIDRES 0.221113 Hz
 AQ 2.242422 sec
 RG 31.467 usec
 WWT 298.22 usec
 F1 700.064223 MHz
 F2 200.000000 MHz
 TD0 2.00000000 usec

F2 - Processing parameters
 SI 0
 SC 0
 EC 0
 LA 0
 GB 0
 PC 1.00

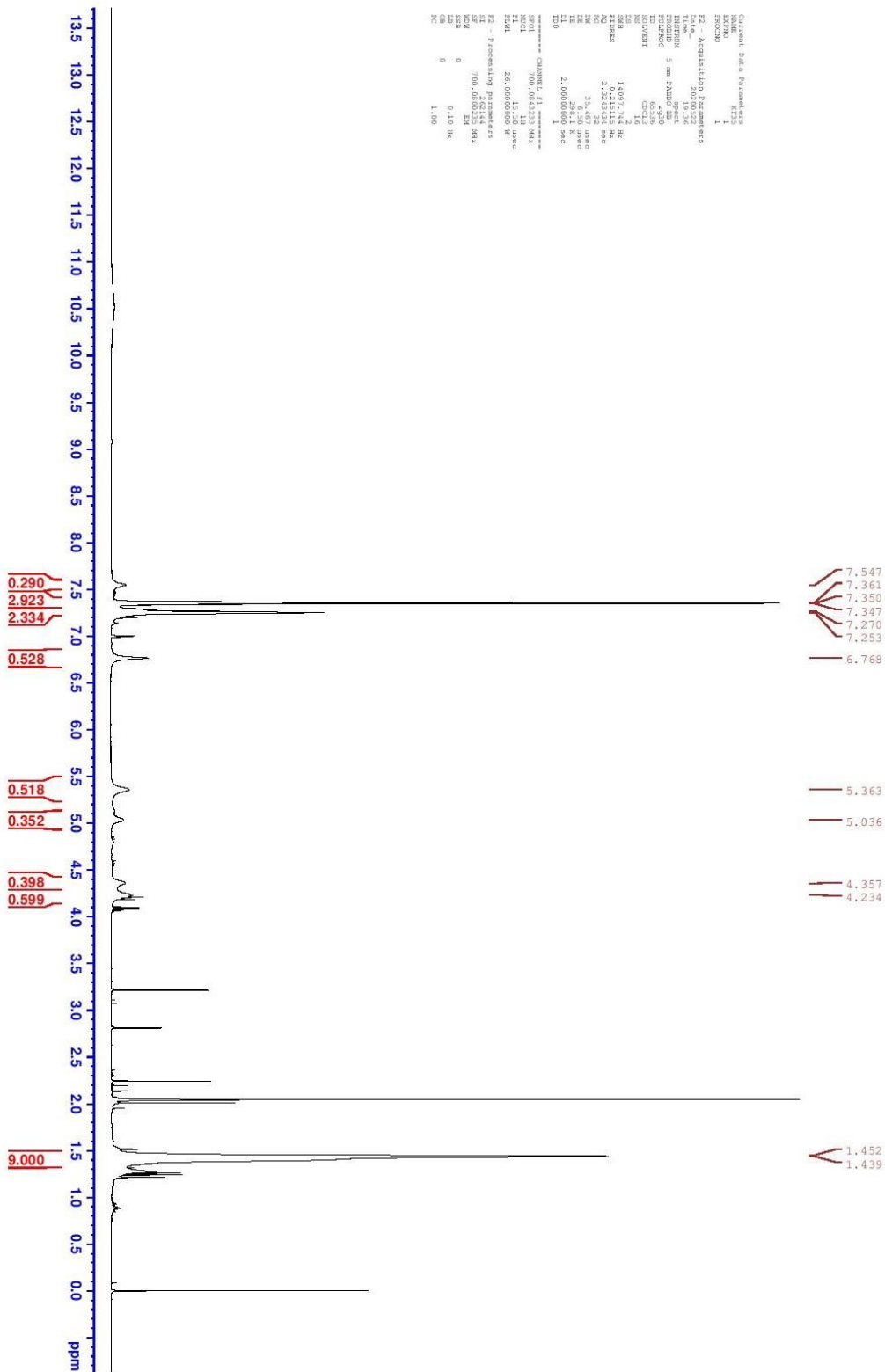
33 LC-MS



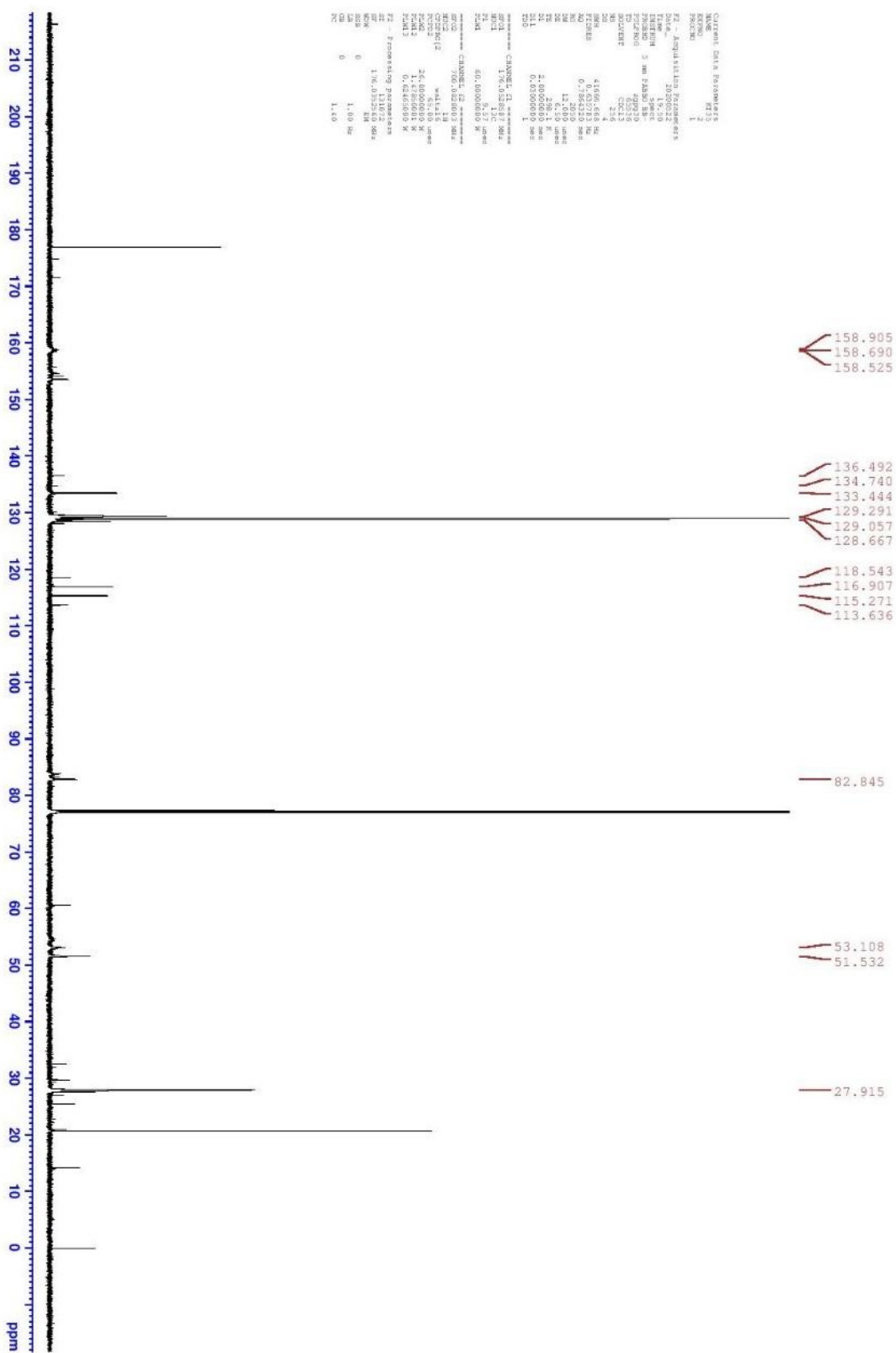
Peak Table

Peak#	Ret. Time	Area	Conc.	Area%
1	12.970	469264	0.000	1.047
2	15.093	398982	0.000	0.890
3	15.590	175333	0.000	0.391
4	16.271	287503	0.000	0.641
5	16.655	135519	0.000	0.302
6	17.121	31883141	0.000	71.134
7	18.009	1061649	0.000	2.369
8	20.021	452013	0.000	1.008
9	22.341	88241	0.000	0.197
10	24.358	9869682	0.000	22.020
Total		44821328		100.000

35 ¹H



^{13}C



Current Data Parameters
NAME: 13C-1
EXPNO: 2
PROCNO: 1
F2 - Acquisition Parameters
Date_UTC: 20200228
Time: 16:20
INSTRUM: spect
PROBHD: 5 mm F4BBO BB-
P1: 12.00
PC: 6000
PROCPRG: zgpg30
PULPROG: zgpg30
SFO: 125.761
AQ: 0.19999999
RG: 655
SD: 32768
WDW: EM
SSB: 0
LB: 3.00
GB: 0
PC: 1.00
NC: 1.00

===== CHANNEL f1 =====
NUC1: 13C
P1: 12.00
PL1: 0.00
PR1: 60.00000000
PCPDW: 0.00000000
===== CHANNEL f2 =====
NUC2: 13C
P2: 12.00
PL2: 0.00
PR2: 60.00000000
PCPDW: 0.00000000

===== CHANNEL f3 =====
NUC3: 13C
P3: 12.00
PL3: 0.00
PR3: 60.00000000
PCPDW: 0.00000000

===== CHANNEL f4 =====
NUC4: 13C
P4: 12.00
PL4: 0.00
PR4: 60.00000000
PCPDW: 0.00000000

===== CHANNEL f5 =====
NUC5: 13C
P5: 12.00
PL5: 0.00
PR5: 60.00000000
PCPDW: 0.00000000

===== CHANNEL f6 =====
NUC6: 13C
P6: 12.00
PL6: 0.00
PR6: 60.00000000
PCPDW: 0.00000000

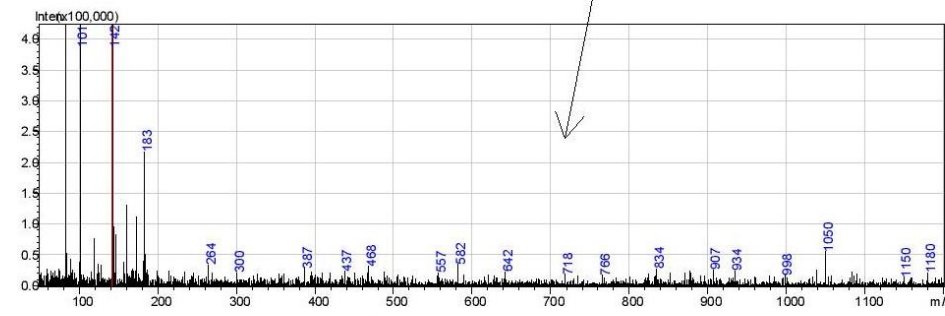
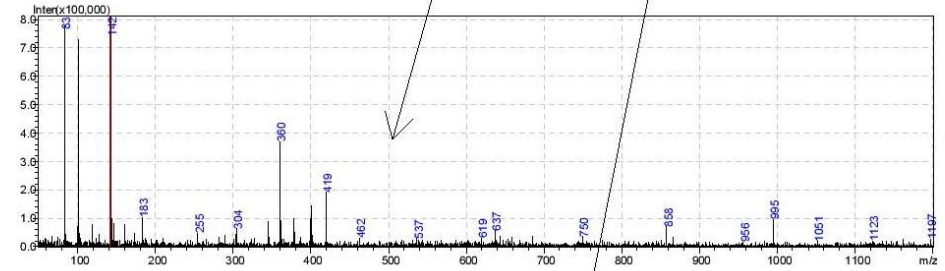
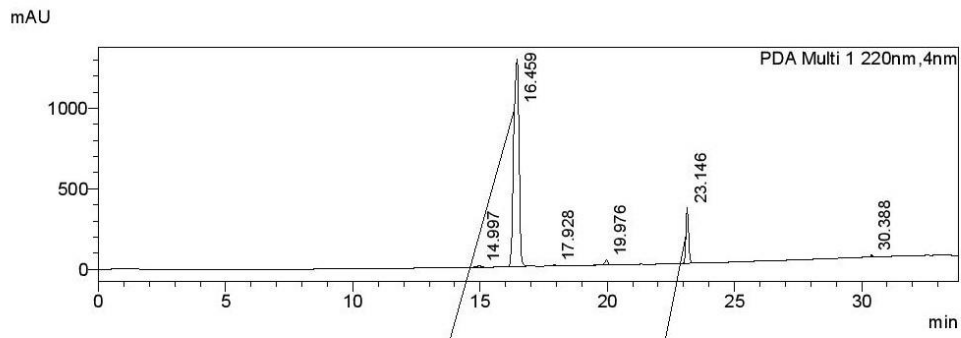
===== CHANNEL f7 =====
NUC7: 13C
P7: 12.00
PL7: 0.00
PR7: 60.00000000
PCPDW: 0.00000000

===== CHANNEL f8 =====
NUC8: 13C
P8: 12.00
PL8: 0.00
PR8: 60.00000000
PCPDW: 0.00000000

===== CHANNEL f9 =====
NUC9: 13C
P9: 12.00
PL9: 0.00
PR9: 60.00000000
PCPDW: 0.00000000

===== CHANNEL f10 =====
NUC10: 13C
P10: 12.00
PL10: 0.00
PR10: 60.00000000
PCPDW: 0.00000000

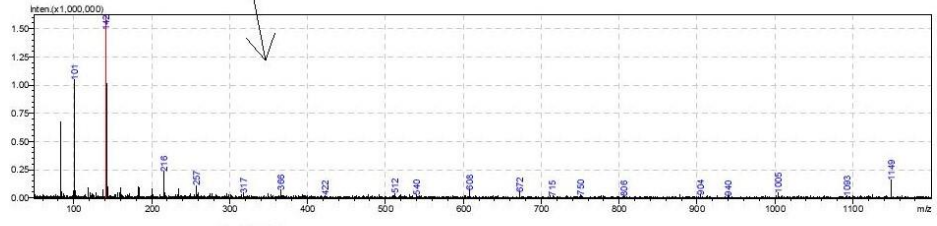
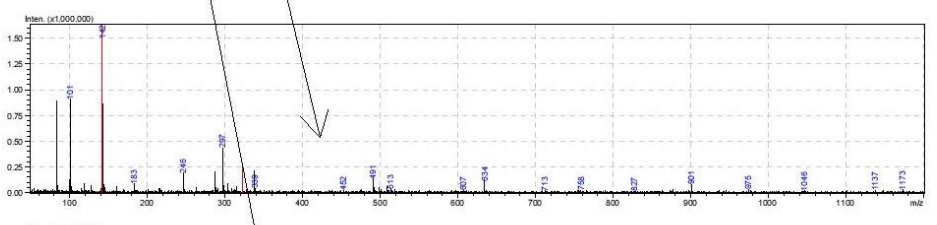
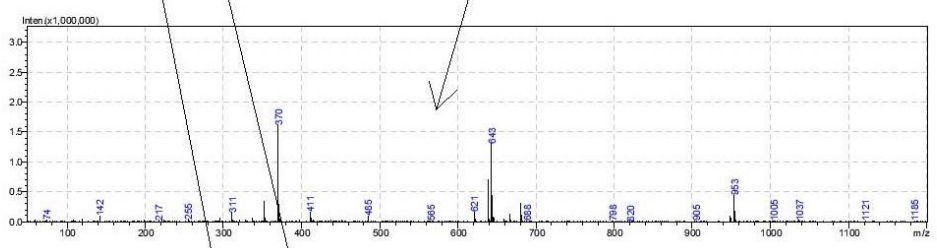
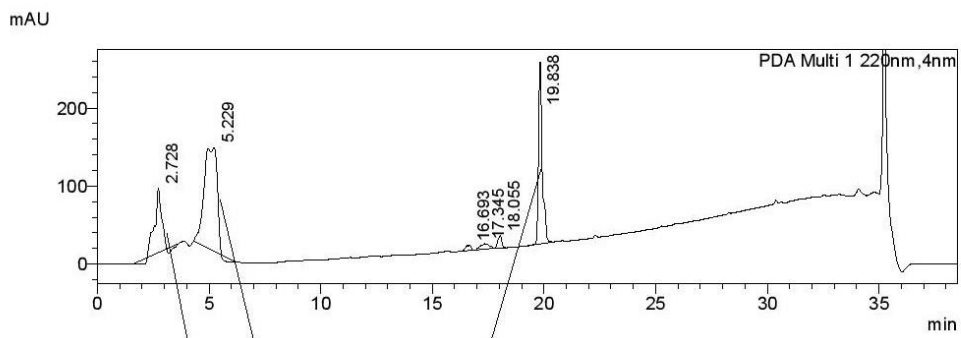
35 HPLC-MS



Peak Table

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%
1	14.997	108258	8604	0.500
2	16.459	18646357	1285270	86.103
3	17.928	12914	6278	0.060
4	19.976	305056	30024	1.409
5	23.146	2513442	342989	11.606
6	30.388	69827	11743	0.322
Total		21655854	1684908	100.000

36 HPLC-MS



Peak Table

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area%
1	2.728	1616313	82131	16.015
2	5.229	5226293	133095	51.784
3	16.693	121582	6697	1.205
4	17.345	186023	7085	1.843
5	18.055	198857	16042	1.970
6	19.838	2743441	233670	27.183
Total		10092509	478720	100.000

Lihlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, Kerli Tali,

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihlitsentsi) minu loodud teose „N-Boc-N'-COCF₃-kaitstud hüdrasiini selektiivse alküülimise meetodi arendamine ja uurimine“,

mille juhendaja on Anton Mastitski,

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

2. Annan Tartu Ülikoolile loa teha punktis 1 nimetatud teos üldsusele kättesaadavaks Tartu Ülikooli veebikeskkonna, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace kaudu Creative Commons'i litsentsiga CC BY NC ND 3.0, mis lubab autorile viidates teost reprodutseerida, levitada ja üldsusele suunata ning keelab luua tuletatud teost ja kasutada teost ärieesmärgil, alates **05.06.2022** kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.

3. Olen teadlik, et punktides 1 ja 2 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.

4. Kinnitan, et lihlitsentsi andmisega ei riku ma teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse õigusaktidest tulenevaid õigusi.

Kerli Tali

28.05.2020