

Tartu Ülikool
Loodus- ja täppisteaduste valdkond
Keemia instituut

Kati Vahter

**Kaitstud indool-(3)-üülmetüülhüdrasiinide regioselektiivse ühe-poti
sünteesimeetodi uurimine**

Magistritöö (30 EAP)

Juhendaja: Anton Mastitski, PhD

Tartu 2020

Infoleht

Kaitstud indool-(3)-üülmetüülhüdrasiinide regioselektiivse ühe-poti sünteesimeetodi uurimine

Antud töö eesmärgiks oli uurida Fmoc- ja Z-kaitstud asa-Trüptofaani prekursorite regioselektiivse ühe-poti sünteesimeetodi rakendatavust ja selektiivsust ka mõningate teiste indool-(3)-üülmetüülhüdrasiinide sünteesis. Tehtud katsetest ilmnes, et sünteesimeetod on edukalt rakendatav mitmete teiste indool-(3)-üülmetüülhüdrasiinide sünteesiks. Samas täheldati, et meetodi edukus sõltub hüdrasooni protoneerimisel kasutatava happe valikust. Näiteks, H_2SO_4 -ga katsetes toimus kohene lagunemine ja TsOH kasutamisel saadi keerulised mitmekomponentsed segud. Parimaid tulemusi õnnestus saada kasutades HCl-THF lahust.

Märksõnad: BH_3 -THF kompleks, hüdrasiin, kaitstud hüdrasiin, redutseeriv alküülimine.

P390 – Orgaaniline keemia

A study of a regioselective one-pot synthesis method for protected indol-(3)-ylmethylhydrazines

The main goal of the present thesis was to study and extend applicability of a regioselective method for the synthesis of Fmoc- and Z-protected aza-tryptophan precursors for some other indole-3-ylmethylhydrazines. The results showed that the method is applicable for the synthesis of several other indole-3-ylmethylhydrazines. However, it was noted that the success of the reaction is strongly dependent on the choice of acid in hydrazone protonation step. Application of H_2SO_4 caused instant degradation and use of TsOH gave complex multicomponent mixtures. The best results were obtained by using HCl-THF solution.

Keywords: BH_3 -THF complex, hydrazine, protected hydrazine, reductive alkylation.

P390 - Organic chemistry

Sisukord

Infoleht	2
Sisukord.....	3
Lühendid.....	5
1. Sissejuhatus	6
2. Kirjanduse ülevaade	7
2.1 Hüdrasiinid ja nende tähtsaimad rakendused	7
2.2 Asendatud hüdrasiinide sünteesimeetodid.....	8
2.2.1 Hüdrasiini otsene alküülimine.....	8
2.2.2 Monokaitstud hüdrasiinide otsene alküülimine.....	9
2.2.3 Redutseeriv alküülimine.....	11
3. Eksperimentaalne osa	16
3.1 Kasutatud aparatuur.....	16
3.2 Reaktiivide ja solventide füüsikalised omadused.....	16
3.3 Üldised sünteesimeetodid, solventide ettevalmistus ja sünteesitud ainete iseloomustused ..	18
3.3.1 THF kuivatamine.....	18
3.3.2 HCl lahus THF-s	18
3.3.3 Estrite süntees (1a–1c)	18
3.3.5 Üldine metüülestrite hüdrasinolüüsi protseduur	20
3.3.6 Bensüülloksükarbonüülhüdrasiini süntees	21
3.3.7 Indool-3-aldehüüdi süntees	22
3.3.8 Kaitstud indool-3-aldehüüdide süntees	22

4. Tulemused ja nende arutelu.....	28
4.1 Estrite süntees (1a–1c)	28
4.3 Üldine metüülestrite hüdrasinolüüsi protseduur ja bensüüloksükarbonüülhüdrasiini süntees.....	29
4.4 Indool-3-aldehüüdi süntees	30
4.5 Kaitstud indool-3-aldehüüdide süntees	30
4.6 Indool-(3)-üülmetüülhüdrasiinide süntees.....	31
5. Kokkuvõte	36
6. Summary	37
Tänuavaldus	38
Kasutatud kirjandus.....	39
Lisad	44
¹ H ja ¹³ C TMR spektrid	44

Lühendid

ACN	atsetonitriil
Boc	<i>tert</i> -butüüloksükarbonüül
Bn	bensüül
Bz	bensoüül
DCM	diklorometaan
DIBAL	diisobutüülalumiinium hüdriid
DiPEA	<i>N,N'</i> -diisopropüületüülamiin
DMAP	4-dimetüülpropüületüülamiin
DmBz	dimetoksübensoüül
DMF	<i>N,N'</i> -dimetüülformamiid
EA	etüülatsetaat
EtOH	etanool
Fmoc	9-fluorenüülmetüüloksükarbonüül
Kt	keemistemperatuur

NMP	<i>N</i> -metüül-2-pürrolidoon
PE	petrooleeter
PG	kaitserühm (protecting group)
Rf	retentsioonifaktor
rt	toatemperatuur
St	sulamistemperatuur
TEA	trietüülamiin
THF	tetrahüdrofuraan
TLC	õhukese kihi kromatograafia (Thin Layer Chromatography)
TMR	tuumamagnetresonants
Ts-OH	para-tolueensulfoonhape
Trp	trüptofaan
vv	veevaba
Z	bensüüloksükarbonüül

1. Sissejuhatus

Hüdrasiin ja selle derivaadid omavad suurt tähtsust nii looduses (hüdrasiinsed ühendid on N₂ omistamiseks nitrogenaasi toimel üheks vaheproduktiks [1]), tehnoloogias (nt raketikütusena [2]) kui ka meditsiinis (nt tuberkuloosi ravis [3]). Ravimite toimeainetena on kasutusel mitmed hüdrasiini fragmenti sisaldavad ühendid ning paljud potentsiaalsed ravimikandidaadid samuti põhinevad hüdrasiinsel fragmendil. Peptidomimeetikutest pakuvad huvi asa-peptiidid, mis on metaboolset stabiilses kui vastavad tavapeptiidid. [4] Nende süntees ei ole aga võimalik läbi vastavate α -asaaminohapete, mis iseeneslikult dekarboksüleeruvad ning on seetõttu ebastabiilsed. See loob vajaduse arendada ja optimeerida uusi sünteesimeetodeid sünteesimaks taolisi hüdrasiini derivaate. [5] Asa-peptiidide prekursorite ja sarnaste ühendite sünteesiks on kasutatud otsest alküülimist ja redutseerivat alküülimist. Viimase meetodi puhul hüdrasiinne fragment saadakse läbi karbonüülsete ühenditega kondenseerimise ning sellele järgneva hüdrasooni redutseerimise. [6] Redutseeriva alküülimise edasiarendusena on arendatud välja ka ühe-poti meetod, mida on rakendatud erinevate kaitstud alküülhüdrasiinide sünteesiks.

Varasemalt on ühe-poti meetodiga sünteesitud kaitstud asa-trüptofaani prekursoreid, lähtudes Fmoc- ja Z-NHNH₂-st ning *N*-Boc-indool-3-aldehüüdist. Redutseerijana kasutati BH₃-THF kompleksi ning üleredutseerunud produkti tekke vähendamiseks kasutati happega protoneerimist (HCl-THF lahusega). Meetod oli oluliselt lihtsam ja mugavam kui teised senised asa-trüptofaani prekursorite sünteesirajad, kõrvaldades vajaduse kasutada kalleid katalüsaatoreid ja kõrget rõhku. Samuti õnnestus oluliselt lühendada reaktsiooniaega. [7]

Käesolev töö tegeleb selle meetodi rakenduspiiride ja selektiivsuse uurimisega mõningate teiste indool-(3)-üülmetüülhüdrasiinide sünteesis.

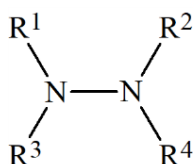
2. Kirjanduse ülevaade

2.1 Hüdrasiinid ja nende tähtsaimad rakendused

Hüdrasiin (N_2H_4) on lihtsaima struktuuriga diamiin, kus esineb *N-N* side. Omadustelt on tegu õlija värvitu ammoniaagi lõhnaga vedelikuga. [2]

Hüdrasiin ($\text{pK}_a = 7,95$ [8]) on veidi nõrgem alus kui ammoniaak ($\text{pK}_a = 9,25$ [9]) ja omab tugevaid redutseerivaid omadusi [2]. Redutseerijana leiab hüdrasiin kasutust näiteks korrosiooni kontrollis [10], kütuseelementides [11], metallisoolade redutseerimisel metallideks, raketikütustes [12] ning orgaanilises sünteesis küllastumata kaksiksidemete redutseerimisel [2].

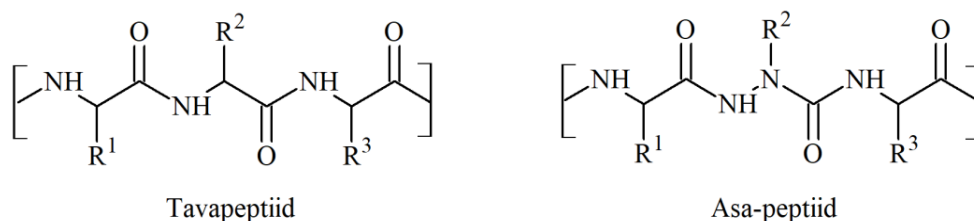
Hüdrasiini keemiline modifitseerimine, tulenevalt kahest tugevalt nukleofiilsest tsentrist ning neljast lihtsasti asendatavast vesinikust, võimaldab saada väga suure hulga erinevaid derivaate (**skeem 1**) [2].



Skeem 1. Hüdrasiinide üldstruktuur. $\text{R}^{1-4} = \text{H}$, PG, alküül, arüül jne

Hüdrasiinide derivaatide hulka kuuluvad ka mitmed ravimite toimeained. Näiteks võib tuua tuberkuloosi ravis kasutatavat isonikotiinhappe hüdrasiidi (Isoniazid) [3], vererõhu alandajat hüdrasinoftalasiini (Apresoline) [12] ja antidepressanti fenelsiini (Nardil) [13]. Lisaks ravimite toimeainetele hüdrasiini derivaatide kasutusala hõlmavad ka pestitsiide, herbitsiide, fungitsiide, insektitsiide ja bakteritsiide [12].

Huvipakkuvad ravimikandidaadid on ka hüdrasiini fragmenti sisaldavad asa-peptiidid (**Skeem 2**), kus üks või mitu α -süsinikku on asendatud lämmastiku aatomiga [4].



Skeem 2. Tavapeptiidi ning asa-peptiidi üldstruktuurid. [4]

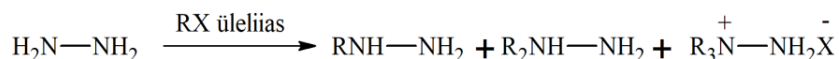
Võrreldes bioaktiivsete looduslike peptiididega on asa-peptiidid tihti pikatoimelisemad, retseptorite suhtes selektiivsemad ja metaboolselt stabiilsemad [4]. Samuti on uuritud taoliste ühendite kasutust HIV [14], SARS-i [15] ja hepatiidi [16] ravis ning preparaatides.

Levinumaks asa-peptiidide sünteesimeetodiks on süntees, kus prekursoriteks on kaitstud monoalküülhüdrasiinid, kuna tulenevalt iseeneslikust dekarboksüleerumisest on asa-aminohapped ebastabiilsed [5]. See probleem loob vajaduse erisuguste hüdrasiini derivaatide sünteesiks, uute hüdrasiini derivatiseerimise meetodite loomiseks ning klassikaliste sünteesimeetodite täiendamiseks.

2.2 Asendatud hüdrasiinide sünteesimeetodid

2.2.1 Hüdrasiini otsene alküülimine

Sarnaselt ammoniaagi alküülimisele halogeniididega, on hüdrasiini otsene alküülimine raskesti kontrollitav reaktsioon [17]. Erinevalt ammoniaagist on hüdrasiin väga nukleofiilne, tulenevalt α -efektist, mida põhjustab naaberaatomitel paiknevate elektronpaaride omavaheline tõukumine [18]. Alküülimisel liituvad väiksemad alküülasendajad (nt. metüül, etüül) asümmeetriliselt peamiselt samale lämmastiku aatomile (**Skeem 3**), kuna tekkiv NHR rühm on asendamata hüdrasiini NH_2 rühmast tugevam nukleofiilne tsenter tänu alküülrühma elektrondonoorsele efektile [17]. Samas kui asendusrühm on elektronaktseptoorne või avaldab steerilist takistust, võib tekkida ka RNH-NHR produkt [17].



Skeem 3. Hüdrasiini otsene alküülimine. [17]

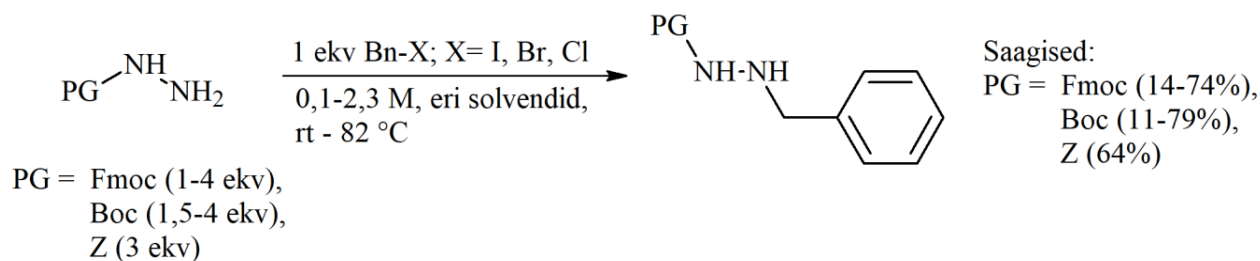
Kui soovitakse soodustada monoalküülitud produkti teket, lisatakse alküülivat reagenti tilkhaaval intensiivselt segatavale vähemalt kümnekordsele hüdrasiini ülehulgale. Selline lisamise viis vähendab polüalküülitud kõrvalproduktide teket. [19] Samamoodi soodustavad monoasendatud produktide teket suure steerilise takistusega asendusrühmad, näiteks trifenüülmetüülhüdrasiini puhul on monoasendatud produkti saagis 87% [17,19]. Lisaks alküülhalogeniididega alküülimisele on hüdrasiinide derivatiseerimiseks kasutatud akrüülamiidi, stüreeni ning erinevaid akrüülnitriile (läbi Micheali liitumise [20]), mis annavad alküülimisel pigem rahuldavaid saagiseid. Hüdrasiinide alküülimine dialküülsulfaatide, sulfonaatide ja alkoholidega annab pigem kesiseid saagiseid. [17]

Hüdrasiini otsese alküülimise selektiivsust saab märgatavalt tõsta alküülides monokaitstud hüdrasiine.

2.2.2 Monokaitstud hüdrasiinide otsene alküülimine

Monokaitstud hüdrasiinide puhul toimub alküülrühma liitumine selektiivsemalt. Tänu ühe *N*-aatom kaitsmisele ja tema elektronpaaride delokaliseerimisele on tegemist nõrgemate nukleofiilidega, kui seda on asendamata hüdrasiin. [21]

Monokaitstud hüdrasiinide alküülimist on põhjalikult uuritud bensüülimise näitel (**Skeem 4**), kasutades lähteainetena erinevaid bensüülhalogeniide (Bn-I, Bn-Br, Bn-Cl) ning Boc-, Z- ning Fmoc-kaitstud hüdrasiine. Uuriti ka aluseliste lisandite (DiPEA, 2,4,6-trimetüülpüridiin) ning eri solventide (DMF, ACN, CH₃OH, EtOH, NMP) mõju reaktsiooni toimumisele. [5]



Skeem 4. Otsese alküülimise uurimine erinevatel tingimustel [5].

Leiti, et kaitstud hüdrasiini ja bensüülbromiidi reaktsioonil peaks hüdrasiin olema vähemalt kolmekordses ülehulgas, et olulisel määral vähendada dialküülitud produkti teket. Ka aluseliste lisandite kasutamine tõstab saagist, kuid oluline on pöörata tähelepanu kasutatava hüdrasiini kaitserühmale ning selle tundlikkusele aluste suhtes. Näiteks Fmoc-kaitserühma puhul toimub DiPEA või TEA kasutamisel kaitserühma eemaldumine, ent nõrgemad alused nagu püridiin ja selle derivaadid (näiteks 2,4,6-trimetüülpüridiin) sobivad kasutamiseks ka Fmoc-kaitserühmaga. [5]

Solvendi varieerimisel on saadud mõõdukaid tulemusi 96% etanooli kasutamisel (57% Boc-NHNH₂ ning 61% Fmoc-NHNH₂ alküülimisel) ning kõige paremaid tulemusi õnnestus saada hüdrasiinide alküülimisel ACN-i keskkonnas. [5]

Alküülimise reaktsiooni edukas teostamine sõltub ka halogeniidi valikust. Näiteks 1 ekv Bn-Br ja 1 ekv 2,4,6-trimetüülpüridiini kasutamisel kaitstud hüdrasiini 0,1 M ACN lahuses on monoalküülitud produkti saagis 68%. Bn-I puhul sarnastes tingimustes saadi 74% monoalküülitud produkti saagis. [5]

Parimad tulemused on saadud 0,1 M ACN lahuses kasutades Bn-Br või Bn-I ning 1-1,3 ekv 2,4,6-trimetüülpüridiini. Saagisteks olid: 79% Boc-NHNH₂, 74% Fmoc-NHNH₂ ja 64% Z-NHNH₂ alküülimisel. [5]

Vaatamata suhteliselt selektiivsele alküülimise reaktsiooni kulgemisele, jääb hüdrasiini polüalküülimise probleem alles tänu alküülrühma doonorsele efektile, mis suurendab monoalküülitud produkti nukleofiilsust ning soodustab selle edaspidist alküülimist.

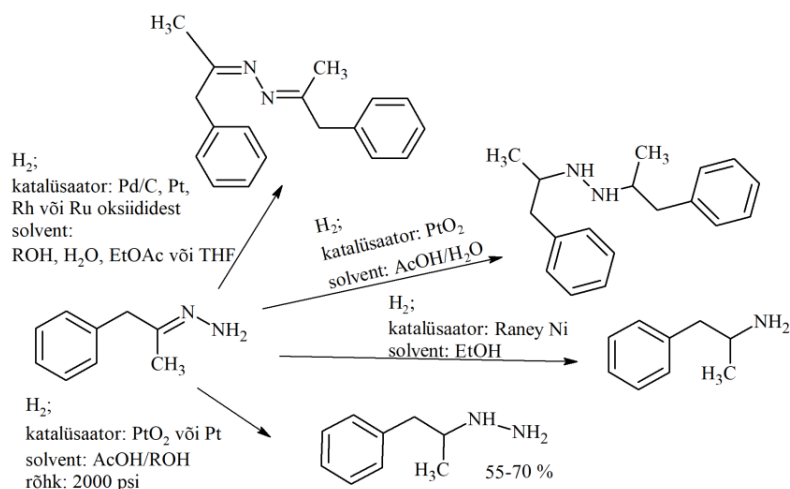
Hüdrasiini selektiivset monoalküülimist on võimalik teostada teiste meetodite abil, näiteks redutseeriva alküülimise teel [5].

2.2.3 Redutseeriv alküülimine

Redutseerivaks alküülimiseks tuleb hüdrasiini kondenseerida karbonüülsete ühenditega või atsüülida ning seejärel redutseerida saadud hüdrasoone või hüdrasiide.

Redutseeriva alküülimise edukas läbiviimine sõltub redutseerija valikust. Kõige laialdasemalt kasutatakse antud otstarbeks järgmisi redutseerijaid: LiAlH_4 [22], NaBH_4 [23], DIBAL [24], NaBH_3CN [25] ja BH_3 komplekse [26]. Katalüütilisel hüdrogeenimisel kasutatakse enamasti Pd/C [27] või Pt katalüsaatoreid [28].

Katalüütilisel hüdrogeenimisel kasutatakse tihti hüdrasiinide kaitsmist ning pööratakse suurt tähelepanu katalüsaatorite ja tingimuste valikule. Vastasel juhul võib näha laialdast kõrvalproduktide (diatsüülitud, hüdrogeenimata või üleredutseeritud produktid) teket ning isegi molekuli *N-N* sideme lagunemist, näiteks Raney Ni toimel [29]. Katalüütilisel hüdrogeenimisel on tihti vaja ka pikki reaktsiooniaegu ning kõrget rõhku (**Skeem 5**). [28]



Skeem 5. Katalüütiline hüdrogeenimine erinevatel tingimustel [28].

Varasemalt on läbiviidud asa-trüptofaani Fmoc-kaitstud prekursori süntees kasutades redutseerimiseks vesinikku ja $\text{Pd}(\text{OH})_2$ katalüsaatorit. Katalüsaatori kasutamine on aga kallis ning süsteemi ülesseadmine keeruline. Lisaks tuleb selline reaktsioon läbi viia kõrgel rõhul ja suhteliselt pika aja jooksul (100 psi ja 16 h). [30] Selline redutseerimine ei ole aga väga selektiivne ning eriti konjugeeritud süsteemides võib endaga kaasa tuua ülereadutseerimise [31].

Alternatiiviks katalüütilisele hüdrogeenimisele on võetud kasutusele redutseerimine kompleksühenditega (nt NaBH_4 , NaBH_3CN). Need ühendid on oluliselt leebemad ja selektiivsemad redutseerijad. Monoalküülhüdrasiin on võimalik selektiivselt saada ka vastavate hapete hüdrasiinide redutseerimisel LiAlH_4 -ga. Selle meetodi kasutamine on piiratud juhtudel kui molekulis esinevad LiAlH_4 suhtes tundlikud rühmad (nt NO_2 , aldehüüdid/ketoonid [32]). [17]

Levinuimaks monokaitstud hüdrasiinide sünteesimeetodiks on redutseerimine happelises keskkonnas kasutades NaBH_3CN -i [21]. See tuleneb NaBH_3CN -i selektiivsusest imiinium soolade ja imiinide suhtes (võrreldes näiteks karbonüülsete ühendite redutseerimise kiirusega) [33]. NaBH_3CN ei redutseeri amiid-, eeter-, nitril- ja nitrorühmi, [34] talub prootonseid solvente ning nõrgalt happelist keskkonda [35]. Probleemiks on aga selle redutseerija enda ning selle laguproduktide (NaCN , HCN) suhteliselt suur toksilisus. Seetõttu on kasutatakse ka NaBH_3CN -i oluliselt ohutumaid alternatiive nagu $\text{NaBH}(\text{CH}_3\text{COO})_3$ [36] ja BH_3 kompleksid [7].

BH_3 on võimeline moodustama mitmesuguseid komplekse eri ühenditega, kus leidub elektronpaari omav heteroaatom (THF, amiinid, püridiin jne) [21]. BH_3 kompleksid sobivad hästi amiidide, imiinide, nitrilide, karboksüülhapete ning ketoonide/aldehüüdide redutseerimiseks nitro-, halogeniid- ning ester-rühma juuresolekul [37]. Arvesse tuleb võtta ka kompleksi sobivust kaitserühmadega, kuna eri amiinide komplekside kasutamisel toimuks Fmoc-kaitserühma eemaldumine [38].

Tavaline redutseeriv alküülimine on kaheetapiline protsess, kus esmalt viiakse läbi kondensatsioon karbonüülühendiga, milleks on aldehüüd või ketoon, ning alles seejärel redutseeritakse tekkinud hüdrasoon. Meetod annab küll häid saagiseid, ent kui vastav ketoon või aldehüüd sisaldab nukleofiilseid rühmi, hakkavad need iseendaga kondenseeruma, mis muudab

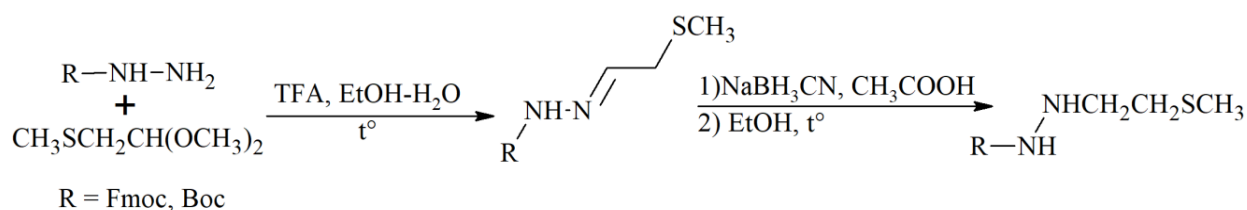
meetodi rakendamise problemaatiliseks [6,39]. Lisaks on ka aldehüüdide pikaajaline säilitamine raskendatud, tulenevalt nende oksüdeerumisest karboksüülhapeteks. Kaitserühmade kasutamine nende probleemide lahendamiseks tekitaks aga täiendavaid sünteesietappe [39].

Nende probleemide lahenduseks on ühe-poti sünteesimeetodi kasutamine, kus lähtutakse palju stabiilsematest atsetaalidest ja ketaalidest.

2.2.4 Ühe-poti süntees

Ühe-poti süntees võimaldab oluliselt lihtsustada mitmete kaitstud monoalküülhüdrasiinide sünteesi, mis muidu vajaksid pikki ja vaevanõudvaid otsese alküülimise reaktsioone või hüdrogeenimist kõrgel rõhul kallite katalüsaatorite juuresolekul.

Ühe-poti sünteesi on kasutatud näiteks asa-metioniini prekursori sünteesiks (**Skeem 6**) [6]. Reaktsioon lähtus kaitstud hüdrasiinist ja atsetaalist ning viidi läbi püstjahutiga keetmisel 90% etanoolis. Kasutati 0,05 ekv (Boc-NHNH₂ puhul) või 0,13 ekv (Fmoc-NHNH₂ puhul) TFA lisandit ühe ekvivalendi atsetaali kohta. Katalüütilise happe kogus oli väga oluline: ilma TFA lisandita reaktsioon ei toimunud ning kasutades kaks korda suuremat happe lisandit langes reaktsiooni saagis alla 50%. [6]



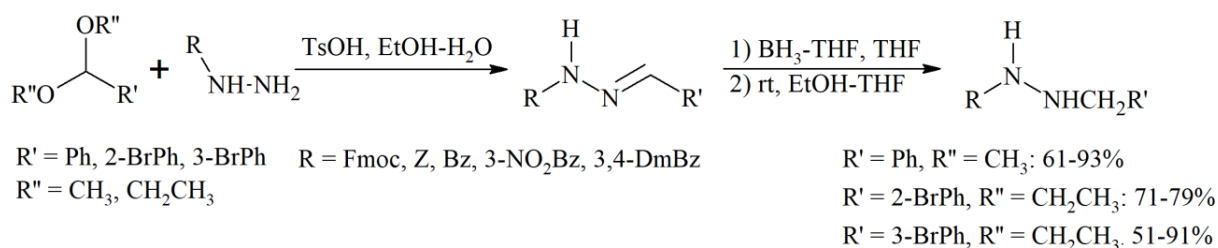
Skeem 6. Asa-metioniini Fmoc- ja Boc-kaitstud prekursori süntees [6].

Reaktsiooni teine, redutseeriv etapp viiakse läbi samas kolvis, ilma vahepealse hüdrasooni eraldamise või puhastamiseta. Antud etapis kasutatakse NaBH₃CN-i ja äädikhappe lisandit (3

ekv). Pärast redutseerimist lagundati boori ühendi jäägid reaktsioonisegu keetmisel püstijahutiga ning äädikhape lisandist vabaneti NaHCO_3 vesilahuse lisamisega. [6]

Kirjeldatud meetodi abil saadud prekursorite saagised olid 51% Fmoc- ja 57% Boc-kaitserühmast lähtudes. Fmoc-kaitstud prekursori madalam saagis võib tuleneda selle kaitserühma eemaldumisest hilisemal NaHCO_3 -ga töötlusel või selle halvast lahustuvusest etanoolis. [6]

Meetodi kasutusala on laiendatud ka bensüülhüdrasiinide sünteesiks (**Skeem 7**). Selles meetodi versioonis asendati TFA TsOH-ga, mis on lihtsamini doseeritav. Vahepealses etapis saadud hüdrasoonide konjugeeritud iseloomu tõttu NaBH_3CN asendati 1 M BH_3 -THF kompleksiga, mis on palju tugevam redutseerija. Lisaks sellele välditakse BH_3 kasutamisega probleemsete ning ohtlike HCN ja NaCN teket. BH_3 on omadustelt elektrofiilne redutseerija, mis on selektiivne karboksüülhapete, aldehyüdide, ketoonide, amiidide, imiidide ja nitrilide suhtes. Lisaks sellele BH_3 -THF kompleksid ei talu protoonseid solvente (alkohole, vett), mis toovad kaasa redutseerija kiire lagunemise. Selletõttu kasutatakse reeglina BH_3 -ga redutseerimise etapis solvendina kuiva THF-i. [40]

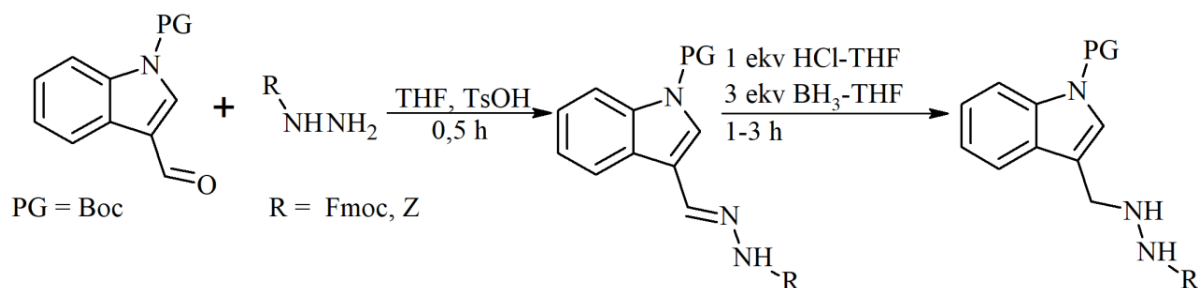


Skeem 7. Mõningate bensüülhüdrasiinide süntees. [40]

Bensüülhüdrasiinide ühe-poti sünteesimeetodit on kasutatud ka asa-trüptofaani prekursorite sünteesiks. Varasemalt on neid sünteesitud läbi keerulisema ja aeganõudvama $\text{Pd}(\text{OH})_2$ katalüütilise hüdrogeenimise, mis vajas täpset tingimuste kontrolli. [30]

Fmoc/Z-NHNH₂ ja N-Boc-indool-3-aldehyüdi vahelisel reaktsioonil tekkivaid hüdrasoone on redutseeritud ka teise, mugavama meetodi alusel, kus solvendina kasutati THF-i ja redutseerijana BH_3 -THF kompleksi. Tulenevalt taoliste hüdrasoonide ulatuslikust konjugatsioonist ei ole selline redutseerimine eriti selektiivne, mis viib ka üleredutseerunud produkti tekkeni (indooli pürroolse

tsükli kaksikside hüdrogeenitakse). Seetõttu rakendati regioselectiivsuse parandamiseks redutseerimise etapis happega protoneerimist (HCl-i lahuses THF-s) (**Skeem 8**). [7]



Skeem 8. *N*-Z/Fmoc-*N'*-(3-metüül(*N''*-Boc-indolüül))ide üldine sünteesiskeem. [7]

Optimeeriti ka teisi reaktsiooni tingimusi ning leiti, et uuritud alkoksükarbonüül kaitstud hüdrasoonide redutseerimine kulges kõige paremini 1 ekv happe juuresolekul, kasutades 3 ekv $\text{BH}_3\text{-THF}$ kompleksi ning 1 h pikkuse reaktsiooniaja jooksul. Lisaks tingimuste põhjalikule optimeerimisele uuriti erinevate hapete mõju redutseerimise etapile. Ilmnes, et näiteks TFA ja äädikhape on ebasobivad selliseks redutseerimiseks, tulenevalt BH_3 poolt karboksüülhapete alkoholideks redutseerimisest. TsOH ja H_2SO_4 andsid mõlemad aga häid või suurepäraseid saagiseid: reaktsioonil Fmoc-NHNH₂-ga vastavalt 70% ja 85% ning Z-NHNH₂-ga 91% ja 97%. Seega TsOH ja H_2SO_4 võivad olla head alternatiivid HCl-i lahusele THF-s, kuna lahuse kvaliteet ning kontsentratsioon langeb ajapikku, mis muudab HCl-i lahuse kasutamise problemaatiliseks. Lisaks TsOH kui tahkise doseerimine on lihtsam. [7]

Meetod on kirjeldatud kahe aine jaoks. On vaja uurida selle rakenduspiire, kasutatavate hapete efektiivsust ning redutseerimise etapi selektiivsust teiste kaitse- ja funktsionaalrühmade puhul.

3. Eksperimentaalne osa

3.1 Kasutatud aparatuur

Tööks kasutati Lach-Ner, Merck, Sigma-Aldrich ja Reahim solvente ja reaktiive.

TLC analüüsil kasutati Merck Silica gel 60 F254 plaate.

TMR spektrid mõõdeti Bruker Avance-II 200 MHz ja Bruker Avance-III 700 MHz TMR spektromeetrite abil.

Ainete kolonnkromatograafiliseks lahutamiseks kasutati silikageeli Merck Silica gel 60, mesh 70-230 (0,063-0,2 mm).

3.2 Reaktiivide ja solventide füüsikalised omadused

Tabel 1. Reaktiivide ja solventide füüsikalised omadused. [41]

Aine	M (g/mol)	Kt, °C	St, °C	Tihedus (g/ml, 25 °C)
Boc ₂ O	218,25	56-57 °C / 0,5 mmHg	23	0,95
2-BrC ₆ H ₄ COOH	201,02	-	147-150	-
Bz-Cl	140,57	198	-1	1,211
bensoehape	122,12	249	121-125	-
CHCl ₃	119,38	60,5-61,5	-63	1,492
DCM	84,93	39,8-40	-97	1,325 (20 °C)

3,4-dimetoksübensoehape	182,17	179-182	-	-
DiPEA	129,24	127	< -50	0,742
DMF	73,09	153	-61	0,945
EA	88,11	76,5-77,5	-84	0,902
EtOH	46,07	78,3	-114	0,789 (20 °C)
HNO ₃	63,01	120,5	-	1,413 (20 °C)
H ₂ SO ₄	98,08	~ 290	10	1,84
Hüdrasiinhüdraat	50,06	117-119	-60	1,02 (20 °C)
Indool	117,15	253-254	51-54	-
Kloroform	119,38	60,5-61,5	-63	1,492
Metanool	32,04	64,7	-98	0,791
NaCl	58,44	-	801	-
NaOH	40,00	-	318	-
POCl ₃	153,33	105,8	1,25	1,645
THF	72,11	65-67	-108	0,889
Ts-OH	190,22	-	103-106	-
Z-Cl	170,59	103 °C / 20 mmHg	-	1,195

3.3 Üldised sünteesimeetodid, solventide ettevalmistus ja sünteesitud ainete iseloomustused

3.3.1 THF kuivatamine

Kolvis olevale THF-le (~ 300 ml) lisati ~ 1 g LiAlH_4 ning seati üles destillatsioonisüsteem, mis täideti lämmastikuga ja isoleeriti N_2 -ga täidetud õhupalli abil. THF-i kuumutati keemiseni, võeti umbes 10 ml eelfraktsiooni ning seejärel koguti ~ 65 °C juures põhifraktsioon. Destilleeritud THF säilitati lämmastiku all ning värskelt lõigatud ja tolueeniga pestud Na tükide peal.

3.3.2 HCl lahus THF-s

Ligikaudu 60 ml vv destilleeritud THF-i kanti koonilisse mahtkolbi ning kaaluti koos kolviga. Ümarkolbi kaaluti 1 mol NaCl. NaCl-le lisati vett nii, et see oli veidi veega kaetud. NaCl ja vee segule lisati tilkhaaval 1,5 mol 95%-list H_2SO_4 lahust. Reaktsiooni käigus tekkiv HCl juhiti läbi k. H_2SO_4 -ga täidetud kuivatuspudeli ning kuivatuspudelisse edasi THF-i. Peale HCl-i läbijuhtimist kaaluti mahtkolb koos THF-ga uuesti ning masside vahest arvutati HCl-i kogus lahuses ja lahuse molaarsus.

3.3.3 Estrite süntees (1a–1c)

Võeti ~ 0,5 mol vastavat karboksüülhapet (~ 0,25 mol 2-bromobensoehappe puhul) ja sellele lisati ~ 5 mol metanooli (200 ml). Aeglaselt valades lisati 25 ml H_2SO_4 . Reaktsioonisegu keedeti püstjahutiga üleöö. Estrite puhastamiseks segud esmalt neutraliseeriti. ~ 100 g NaHCO_3 suspendeeriti ~ 500 ml-s deioniseeritud vees ning sellele lisati aeglaselt reaktsioonisegu. Toimus eksotermiline reaktsioon ja oli näha gaasi eraldumist (CO_2). Seejärel vesifaas ekstraheeriti

korduvalt DCM-ga ning ekstraktsiooni ulatust kontrolliti TLC abil. Ühendatud DCM faas ekstraheeriti kaks korda küllastunud NaCl lahusega ning seejärel DCM aurustati kokku rotaatoraurustis. Ained puhastati kas destilleerimise või ümberkristalliseerimise teel.

1a metüülbensoaat. Värvitu läbipaistev vedelik. Puhastamine: vaakumdestillatsioon, põhifraktsioon 98-99 °C/ 27 mm/Hg. (Kt(lit) = 199,5 °C [42]). Saagis 90%. Rf (PE/EA 6:1) = 0,67

¹H TMR (700 MHz; CDCl₃) δ: 3.90 (s, 3H, CH₃), 7.42 (t, 2H, J = 7,7 Hz, Ar(H)), 7.54 (t, 1H, J = 7,0 Hz, Ar(H)), 8.04 (d, 2H, J = 7,7 Hz, Ar(H)); ¹³C δ: 52.06 (CH₃), 128.35, 129.57, 130.19, 132.90 (Ar(C)), 167.09 (C=O).

1b metüül-2-bromobensoaat. Kollakas läbipaistev vedelik, puhastamine: vaakumdestillatsioon, põhifraktsioon: 129-130 °C / 14 mm/Hg (Kt(lit) = 114 °C / 15 mm/Hg [43]). Saagis 81%. Rf (PE/EA 6:1) = 0,60.

¹H TMR (700 MHz; CDCl₃) δ: 3.93 (s, 3H, CH₃), 7.32 (td, 1H, J = 1,4 Hz, J = 7,0 Hz, Ar(H)), 7.36 (td, 1H, J = 1,4 Hz, J = 7,0 Hz, Ar(H)), 7.65 (dd, 1H, J = 1,4 Hz, J = 7,7 Hz, Ar(H)), 7.78 (dd, 1H, J = 2,1 Hz, J = 9,1 Hz, Ar(H)); ¹³C δ: 52.46 (CH₃), 121.65, 127.14, 131.29, 132.18, 132.55, 134.34 (Ar(C)), 166.62 (C=O).

1c metüül-3,4-dimetoksübensoaat. Valge tahkis, puhastamine: ümberkristalliseerimine EA-s, PE lisamine hägu tekkeni. Saagis 85%. Rf (PE/EA 6:1) = 0,18

¹H TMR (700 MHz; CDCl₃) δ: 3.89 (s, 3H, CH₃), 3.93 (s, 6H, 2•OCH₃), 6.88 (d, 1H, J = 8,4 Hz, Ar(H)), 7.54 (d, 1H, J = 2,1 Hz, Ar(H)), 7.68 (dd, 1H, J = 1,4 Hz, J = 8,4 Hz, Ar(H)); ¹³C δ: 51.96 (CH₃), 55.99, 56.00 (OCH₃), 110.28, 111.99, 122.70, 123.58, 148.62, 152.97 (Ar(C)), 166.85 (C=O).

3.3.4 Metüül-3-nitrobensoaadi (1d) süntees

Koonilisse kolbi kanti 21 ml k. H_2SO_4 ning see jahutati jäävannis. Seejärel lisati tilkhaaval 0,77 mol metüülbensoaati. Eraldi valmistati nitreeriv segu 9 ml-st H_2SO_4 -st ja 9 ml-st HNO_3 -st. Nitreeriv segu jahutati ning lisati ~ 15 minuti jooksul tilkhaaval reaktsioonisegule. Pärast lisamist segati reaktsioonisegu veel ~ 10 min toatemperatuuril. Reaktsioonisegu valati 90 g-le purustatud jääle. Tekkinud kristallid filtreeriti ja pesti külma veega happeliste jääkide eraldamiseks. Produkt kristalliseeriti täiendavalt ümber etanoolis.

1d metüül-3-nitrobensoaat. Valge tahkis. Saagis 96%. $R_f(\text{PE/EA } 2:1) = 0,73$

^1H TMR (700 MHz; CDCl_3) δ : 4.00 (s, 3H, CH_3), 7.67 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz, Ar(H)), 8.37 (dt, 1H, $J = 7,7$ Hz, $J = 14,7$ Hz, Ar(H)), 8.43 (dq, 1H, $J = 1,4$ Hz, $J = 8,4$ Hz, Ar(H)), 8.87 (t, 1H $J = 2,1$ Hz, Ar(H)); ^{13}C δ : 52.81 (CH_3), 124.61, 127.40, 129.65, 131.89, 135.28, 148.30 (Ar(C)), 164.96 (C=O).

3.3.5 Üldine metüülestrite hüdrasinolüüsi protseduur

Ligikaudu 0,07 mol vastavat estrit lahustati 40 ml-s etanoolis ning sellele lisati tilkhaaval 0,35 mol $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ 80%-st lahust. Reaktsioonisegu keedeti püstjahutiga 1,5 h. Seejärel lasti segul maha jahtuda ning lisati PE-d hägu tekkeni. Selle tulemusena produkt kristalliseerus. Kristallid eraldati filtrimise teel ja kuivatati õhu käes ning seejärel vaakumis.

2a bensoüülhüdrasiin. Valge tahkis. Saagis 73%. $R_f(\text{EA}) = 0,21$

^1H TMR (700 MHz; $\text{DMSO}-d_6$, CDCl_3) δ : 4.25 (br. s, 2H, NH_2), 7.38-7.48 (m, 3H, Ar(H)), 7.84-7.88 (m, 2H, Ar(H)), 9.61 (br. s, 1H, NH); ^{13}C δ : 132.03, 133.12, 136.08, 138.00 (Ar(C)), 172.31 (C=O).

2b 2-bromobensoüülhüdrasiin. Valge tahkis. Saagis 64%. Rf(EA) = 0,29

^1H TMR (700 MHz; DMSO- d_6) δ : 4.48 (br. s, 2H, NH_2), 7.34-7.37 (m, 2H, Ar(H)), 7.41-7.43 (m, 1H, Ar(H)), 7.64-7.65 (m, 1H, Ar(H)), 9.55 (br. s, 1H, NH); ^{13}C δ : 119.32, 127.38, 129.01, 130.88, 132.60, 137.67 (Ar(C)), 166.42 (C=O).

2c 3,4-dimetoksübensoüülhüdrasiin. Õrnalt kollane tahkis. Saagis 63%. Rf(EA) = 0,10

^1H TMR (700 MHz; CDCl_3 , DMSO- d_6) δ : 3.887 (s, 3H, OCH_3), 3.894 (s, 3H, OCH_3), 4.13 (br. s, 2H, NH_2), 6.89 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, Ar(H)), 7.48-7.50 (m, 2H, Ar(H)), 9.48 (br. s, 1H, NH); ^{13}C δ : 55.85, 55.92 (OCH_3), 110.53, 110.59, 120.41, 125.58, 148.54, 151.46 (Ar(C)), 167.16 (C=O).

2d 3-nitrobensoüülhüdrasiin. Valge tahkis. Saagis 60%. Rf(EA) = 0,19

^1H TMR (700 MHz; CDCl_3 , DMSO- d_6) δ : 4.49 (br. s, 2H, NH_2), 7.66-7.68 (m, 1H, Ar(H)), 8.30-8.32 (m, 1H, Ar(H)), 8.33 (ddd, $J_1 = 8,20$ Hz, $J_2 = 2,30$ Hz, $J_3 = 1,05$ Hz, Ar(H)), 8.80-8.81 (m, 1H, Ar(H)), 10.23 (br. s, 1H, NH); ^{13}C δ : 122.33, 125.68, 129.69, 133.38, 134.48, 147.99 (Ar(C)), 164.74 (C=O).

3.3.6 Bensüüloksükarbonüülhüdrasiini süntees

12 ekv 80%-st $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ lahustati 60 ml-s vesi-atsetonitriil segus (1:1) ning jahutati jäävannis. Seejärel lisati tilkhaaval 1 ekv Z-Cl (0,06167 mol) lahus 250 cm^3 -s ACN-s ja segati 2 h vältel N_2 keskkonnas jäävannis. Reaktsioonisegul lasti toatemperatuuril segada üleöö. Segu kontsentreeriti rotaatoraurustil ning jääk lahustati DCM-s, pesti kaks korda veega ja seejärel küllastunud NaCl lahusega. Vesifaasi pesti kolm korda DCM-ga ja ühendatud ekstrakte ekstraheeriti küllastunud NaCl lahusega. DCM-i faas kuivatati täiendavalt vv Na_2SO_4 peal. Segu kontsentreeriti uuesti rotaatoraurustil ning vakumeeriti.

2e bensüüloksükarbonüülhüdraasiin: õrnalt kollane tahkis, 94% saagis. Rf (EA) = 0,47.

^1H TMR (200 MHz; CDCl_3) δ : 3.81 (br. s, 2H, NH_2), 5.11 (s, 2H, $\text{CH}_2(\text{Z})$), 6.49 (br. s, 1H, NH), 7.32 (s, 5H, Ar(H)); ^{13}C δ : 67.25 (CH_2), 128.17, 128.30, 128.56, 136.12 (Ar(C)), 158.64 ($\text{C}=\text{O}$).

3.3.7 Indool-3-aldehüüdi süntees

~ 0,35 mol DMF-i jahutati jäävannis ümarkolvis 0,5 h. Seejärel lisati 0,5 h vältel tilkhaaval ~ 0,09 mol POCl_3 . Järgnevalt lisati ~ 0,5 h jooksul 0,085 mol indooli lahust DMF-s. Pärast lisamist segati veel 0,5 h. Segu soojendati 35-40 °C-ni ja segati 1,5 h. Seejärel lisati kollasele siirupitaolisele segule 50 cm^3 purustatud jääd, mille tulemusel segu muutus punaseks. Järgnevalt lisati 40 g NaOH lahus 100 cm^3 -s vees ning lahus kuumutati keemiseni. Segu jahutati toatemperatuurini ning jäeti üleöö külmkappi, mille tulemusel indool-3-aldehüüd kristalliseerus välja. Aine eraldati vaakumfiltreerimise teel ja pesti jääkülma vee ning külma 95% EtOH-ga. Seejärel aine kuivatati õhu käes ja täiendavalt vaakumis.

3a indool-3-aldehüüd. Õrnalt beež tahkis. Saagis 95%. Rf (EA) = 0,68

^1H TMR (200 MHz; $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.22-7.34 (m, 2H, Ar(H)), 7.56-7.60 (m, 1H, Ar(H)), 8.15-8.19 (m, 1H, Ar(H)), 8.32 (s, 1H, Ar(H)), 9.43 (br. s, 1H, NH), 10.00 (s, 1H, $\text{HC}=\text{O}$); ^{13}C δ : 112.45, 118.19, 120.81, 122.05, 123.38, 124.19, 137.17, 138.38 (Ar(C)), 184.89 ($\text{HC}=\text{O}$).

3.3.8 Kaitstud indool-3-aldehüüdide süntees

~ 0,025 mol indool-3-aldehüüdi lahustati 20 ml-s DCM-s. Sellele lisati ~ 0,026 mol $\text{Boc}_2\text{O}/\text{Z}-\text{Cl}/\text{Bz}-\text{Cl}$ ja ~ 0,0375 mol DiPEA-d (Z, Bz puhul) või 0,0025 mol DMAP-i (Boc puhul). Kui reaktsioon oli 1 h käinud, tehti TLC veendumaks, et reaktsioon on lõppenud. Segu lahjendati DCM-ga ning pesti kaks korda 10% äädikhappe lahusega, kolm korda veega ja küllastunud NaCl

lahusega. Veefaasi ekstraheeriti kolm korda DCM-ga, ühendatud ekstrakte pesti küllastunud NaCl lahusega. DCM-s lahused ühendati, kuivatati vv Na₂SO₄ peal ning segud kontsentreeriti rotaatoraurusti abil.

4a N-Boc-indool-3-aldehüüd. Õrnalt kollane tahkis. Saagis 97%. R_f (EA) = 0,88

¹H TMR (200 MHz; CDCl₃) δ: 1.71 (s, 9H, 3•CH₃), 7.31-7.45 (m, 2H, Ar(H)), 8.11-8.30 (m, 3H, Ar(H)), 10.07 (s, 1H, HC=O); ¹³C δ: 28.09 (3•CH₃), 85.64 (C-O), 115.18, 121.60, 122.12, 124.57, 126.05, 136.01, 136.40, 148.79 (Ar(C)), 185.66 (HC=O).

4b N-Z-indool-aldehüüd. Beež tahkis. Saagis 93%. R_f (PE/EA 2:1) = 0,71

¹H TMR (700 MHz; CDCl₃) δ: 5.49 (s, 2H, CH₂), 7.36 (td, 1H, J₁ = 7,7 Hz, J₂ = 1,4 Hz, Ar(H)), 7.38-7.44 (m, 4H, Ar(H)), 7.49 (d, 2H, J = 7,0 Hz, Ar(H)), 8.16 (d, 1H, J = 7,7 Hz, Ar(H)), 8.21 (s, 1H, Ar(H)), 8.26 (d, 1H, J = 7,7 Hz, Ar(H)), 10.05 (s, 1H, HC=O); ¹³C δ: 69.81 (CH₂), 115.13, 122.21, 122.24, 124.90, 126.01, 126.37, 128.78, 128.92, 129.16, 134.24, 135.94 (Ar(C)), 150.08 (C=O), 185.67(HC=O).

4c N-Bz-indool-aldehüüd. Helekollane tahkis. Saagis 90%. R_f (PE/EA 2:1) = 0,60

¹H TMR (200 MHz; CDCl₃) δ: 7.47-7.52 (m, 2H, Ar(H)), 7.59-7.74 (m, 3H, Ar(H)), 7.79-7.84 (m, 2H, Ar(H)), 7.98 (s, 1H, Ar(H)), 8.33-8.38 (m, 2H, Ar(H)), 10.09 (s, 1H, HC=O); ¹³C δ: 116.12, 122.08, 122.28, 125.60, 126.35, 126.60, 129.03, 129.46, 132.99, 133.12, 136.91, 137.46 (Ar(C)), 168.50 (C=O(Bz)), 185.59 (HC=O).

3.3.9 Indool-(3)-üülmetüülhüdrasiinide üldine sünteesimeetod

Kolbi kaaluti 1 ekv R-NHNH₂ (R = Bz, 2-Br-Bz, 3, 4-DmBz, 3-NO₂-Bz, Z). Sellele lisati ~ 1,05 ekv N-PG-indool-3-aldehüüdi (PG = Boc, Z, Bz) lahustatuna 3 cm³-s THF-s ning katalüütiline kogus ~ 0,02 ekv tahket TsOH-d. Reaktsioonisegu segati toatemperatuuril ~ 20 min ning reaktsiooni kulgemist kontrolliti TLC abil (vooluti 1:2 EA/PE, PG = Bz puhul 1:1). Pärast kogu

hüdriasiini lõpuni reageerimist lisati happega protoneerimise katsetes 1 ekv HCl-THF-i ning lasti reaktsioonisegul segada ~ 1 min enne redutseerija lisamist. Protoneerimiseta katsetes lisati kohe 3 ekv BH₃-THF kompleksi. Reaktsioonisegud jäeti 3 h toatemperatuuril segama. Seejärel lisati 6 cm³ etanooli ning jäeti üleöö segama. Pärast seda segu kontsentreeriti rotaatoraurustil ning lahustati ~ 50 ml EA-s. Orgaanilist faasi ekstraheeriti kaks korda küllastatud NaHCO₃-ga, kolm korda veega ning küllastatud NaCl lahusega. Veefaasi ekstraheeriti kolm korda EA-ga, ekstraktid ühendati ning pesti vee ja küllastatud NaCl lahusega. EA faasid ühendati ning kuivatati v/v Na₂SO₄ või MgSO₄ peal. Toorprodukti lahustati EA-s kontsentreeriti uuesti rotaatoraurustil ning toorsegu puhastati kolonnkromatograafiliselt.

5a N-bensoüül-N'-(3-metüül(N''-Boc-indolüül))hüdriasiin. Valge tahkis. Puhastamine kolonnkromatograafiliselt CHCl₃/EA 3:1. R_f(CHCl₃/EA 3:1) = 0,43

¹H TMR (700 MHz; DMSO-d₆) δ: 1.63 (s, 9H, 3•CH₃), 4.21 (s, 2H, CH₂), 5.46 (br. s, 1H, NH), 7.21 (t, 1H, J = 7 Hz, Ar(H)), 7.30 (t, 1H, J = 7,7 Hz, Ar(H)), 7.35 (t, 2H, J = 7,7 Hz, Ar(H)), 7.46 (t, 1H, J = 7,7 Hz, Ar(H)), 7.58 (s, 1H, Ar(H)), 7.70 (d, 2H, J = 7 Hz, Ar(H)), 7.74 (d, 1H, J = 7,7 Hz, Ar(H)), 8.11 (s, 1H, Ar(H)), 8.41 (br. s, 1H, NH); ¹³C δ: 28.15 (CH₃), 46.73 (CH₂), 83.72 (C-O), 115.26, 116.23, 119.48, 122.75, 124.62, 125.08, 126.99, 128.58, 129.87, 131.90, 132.46, 135.63 (Ar(C)), 149.53 (C=O), 167.44 (C=O).

5b N-2-bromobensoüül-N'-(3-metüül(N''-Boc-indolüül))hüdriasiin. Kollakas tahkis. Puhastamine kolonnkromatograafiliselt CHCl₃/EA 3:1. R_f(CHCl₃/EA 3:1) = 0,50

¹H TMR (700 MHz; DMSO-d₆) δ: 1.63 (s, 9H, 3•CH₃), 4.17 (s, 2H, CH₂), 5.53 (s, 1H, NH), 7.27 (td, 1H, J₁ = 7,7 Hz; J₂ = 1.4 Hz, Ar(H)), 7.32- 7.37 (m, 3H, Ar(H)), 7.42 (td, 1H, J₁ = 7,7 Hz, J₂ = 1,4 Hz, Ar(H)), 7.64 (dd, 1H, J₁ = 8,4 Hz, J = 1,4 Hz, Ar(H)), 7.70 (s, 1H, Ar(H)), 7.77 (d, 1H, J = 7,7 Hz, Ar(H)), 8.08 (d, 1H, J = 7,7 Hz, Ar(H)), 9.93 (s, 1H, NH); ¹³C δ: 27.66 (CH₃), 45.44 (CH₂), 83.38 (C-O), 114.62, 117.51, 119.38, 119.69, 122.39, 124.24, 124.48, 127.35, 129.02, 129.88, 130.96, 132.64, 134.96, 137.55 (Ar(C)), 149.04 (C=O(Boc)), 166.30 (C=O(2-Br-Bz)).

5c *N*-3,4-dimetoksübensoül-*N'*-(3-metüül(*N''*-Boc-indolüül))hüdrasiin. Kollakas tahkis. Puhastamine kolonnkromatograafiliselt CHCl₃/EA 2,5:1. R_f(CHCl₃/EA 3:1) = 0,38

¹H TMR (700 MHz; DMSO-d₆) δ: 1.62 (s, 9H, 3•CH₃), 3.790 (s, 3H, OCH₃), 3.802 (s, 3H, OCH₃), 4.11 (s, 2H, CH₂), 5.39 (br. s, 1H, NH), 7.01 (d, 1H, J = 8,4 Hz, Ar(H)), 7.25-7.27 (m, 1H, Ar(H)), 7.32-7.35 (m, 1H, Ar(H)), 7.43 (d, 1H, J = 2,1 Hz, Ar(H)), 7.46 (dd, 1H, J₁ = 8,4 Hz, J₂ = 2,1 Hz, Ar(H)), 7.65 (s, 1H, Ar(H)), 7.78 (d, 1H, J = 7,7 Hz, Ar(H)), 8.06 (d, 1H, J = 8,4 Hz, Ar(H)), 10.01 (s, 1H, NH); ¹³C δ: 27.59 (CH₃), 45.68 (CH₂), 55.41, 55.49 (OCH₃), 83.50 (C-O), 110.34, 110.84, 114.58, 117.68, 119.67, 120.28, 122.41, 124.14, 124.29, 125.22, 129.86, 134.78, 148.13, 151.21 (Ar(C)), 148.99 (C=O (Boc)), 165.31 (C=O(DmBz)).

5d *N*-3-nitrobensoül-*N'*-(3-metüül(*N''*-Boc-indolüül))hüdrasiin. Kollakas tahkis. Puhastamine kolonnkromatograafiliselt CHCl₃/EA 2,5:1. R_f(CHCl₃/EA 3:1) = 0,24

¹H TMR (700 MHz; DMSO-d₆) δ: 1.64 (s, 9H, 3•CH₃), 4.22 (s, 2H, CH₂), 5.64 (s, 1H, NH), 7.28 (t, 1H, J = 7,7 Hz, Ar(H)), 7.36 (t, 1H, J = 7,7 Hz, Ar(H)), 7.70 (s, 1H, Ar(H)), 7.75-7.78 (m, 1H, Ar(H)), 7.81 (d, 1H, J = 7,7 Hz, Ar(H)), 8.09 (d, 1H, J = 8,4 Hz, Ar(H)), 8.30 (d, 1H, J = 7,7 Hz, Ar(H)), 8.36-8.37 (m, 1H, Ar(H)), 8.69 (d, 1H, J = 2,1 Hz, Ar(H)), 10.54 (s, 1H, NH); ¹³C δ: 28.08 (CH₃), 46.08 (CH₂), 83.93 (C-O), 115.14, 118.06, 120.16, 122.35, 122.88, 124.77, 126.23, 130.37, 130.45, 130.46, 133.90, 135.05, 135.40, 148.12 (Ar(C)), 149.51 (C=O(Boc)), 164.01 (C=O(3-NO₂-Bz)).

5e *N*-bensoül-*N'*-(3-metüül(*N''*-Z-indolüül))hüdrasiin. Valge tahkis. Puhastamine kolonnkromatograafiliselt CHCl₃/EA 3:1. R_f(CHCl₃/EA 3:1) = 0,40

¹H TMR (700 MHz; DMSO-d₆) δ: 4.18 (s, 2H, CH₂), 5.48 (s, 2H, CH₂(Z)), 5.55 (br. s, 1H, NH), 7.29 (t, 1H, J = 7,7 Hz, Ar(H)), 7.35 (t, 1H, J = 7,7 Hz, Ar(H)), 7.39 (t, 1H, J = 7,0 Hz, Ar(H)), 7.44 (td, 4H, J₁ = 14 Hz, J₂ = 7,0 Hz, Ar(H)), 7.52-7.54 (m, 3H, Ar(H)), 7.76 (s, 1H, Ar(H)), 7.81 (d, 1H, J = 7,7 Hz, Ar(H)), 7.87 (dd, 2H, J₁ = 7,0 Hz, J₂ = 1,4 Hz, Ar(H)), 8.13 (d, 1H, J = 8,4 Hz, Ar(H)), 10.19 (s, 1H, NH); ¹³C δ: 45.69 (CH₂), 68.18 (CH₂(Z)), 114.57, 118.56, 119.80, 122.75, 123.77, 124.54, 127.08, 128.16, 128.22, 128.39, 128.55, 129.90, 131.20, 133.14, 134.98, 135.37 (Ar(C)), 150.14 (C=O(Z)), 165.73 (C=O(Bz)).

5g *N*-3,4-dimetoksübensoüül-*N'*-(3-metüül(*N''*-*Z*-indolüül))hüdrasiin. Valge tahkis. Puhastamine kolonnkromatograafiliselt CHCl₃/EA 2,5:1. R_f(CHCl₃/EA 3:1) = 0,23

¹H TMR (700 MHz; DMSO-d₆) δ: 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.813 (s, 3H, OCH₃), 4.16 (s, 2H, CH₂), 5.48 (s, 3H, CH₂(Z) + NH), 7.00 (d, 1H, J = 9.1 Hz, Ar(H)), 7.29 (t, 1H, J = 7.7 Hz, Ar(H)), 7.36 (t, 1H, J = 7.7 Hz, Ar(H)), 7.39 (t, 1H, J = 7.7 Hz, Ar(H)), 7.43 (t, 2H, J = 7.7 Hz, Ar(H)), 7.47 (d, 1H, J = 2.1 Hz, Ar(H)), 7.51 (dd, 1H, J₁ = 8.4 Hz, J₂ = 2.1 Hz, Ar(H)), 7.54 (d, 2H, J = 7.0 Hz, Ar(H)), 7.75 (s, 1H, Ar(H)), 7.81 (d, 1H, J = 7.7 Hz, Ar(H)), 8.12 (d, 1H, J = 7.7 Hz, Ar(H)), 10.06 (s, 1H, NH); ¹³C δ: 45.81 (CH₂), 55.46, 55.52 (OCH₃), 68.22 (CH₂(Z)), 110.44, 110.87, 114.61, 118.64, 119.84, 120.39, 122.79, 123.81, 124.58, 125.32, 128.19, 128.42, 128.57, 129.95, 135.01, 135.40, 148.23, 151.31 (Ar(C)), 150.18 (C=O(Z)), 165.45 (C=O(DmBz)).

5h *N*-3-nitrobensoüül-*N'*-(3-metüül(*N''*-*Z*-indolüül))hüdrasiin. Kollakas tahkis. Puhastamine kolonnkromatograafiliselt CHCl₃/EA 2,5:1. R_f(CHCl₃/EA 3:1) = 0,33

¹H TMR (700 MHz; DMSO-d₆) δ: 4.16 (d, 2H, CH₂), 5.47 (s, 2H, CH₂(Z)), 5.63 (q, 1H, J = 5.6 Hz, NH), 7.28 (td, 1H, J₁ = 7.7 Hz, J₂ = 1.4 Hz, Ar(H)), 7.34 (td, 1H, J₁ = 7.7 Hz; J₂ = 0.7 Hz, Ar(H)), 7.38 (tt, 1H, J₁ = 7.0 Hz, J₂ = 1.4 Hz, Ar(H)), 7.41-7.43 (m, 2H, Ar(H)), 7.52 (d, 2H, J = 7.0 Hz, Ar(H)), 7.74-7.79 (m, 3H, Ar(H)), 8.09 (d, 1H, J = 8.4 Hz, Ar(H)), 8.23 (dt, 1H, J₁ = 8.4 Hz, J₂ = 1.4 Hz, Ar(H)), 8.37 (ddd, 1H, J₁ = 8.4 Hz, J₂ = 2.1 Hz, J₃ = 1.4 Hz, Ar(H)), 8.62 (t, 1H, J = 2.1 Hz, Ar(H)), 10.45 (d, 1H, J = 8.4 Hz, NH). ¹³C δ: 45.38 (CH₂), 68.16 (CH₂(Z)), 114.50, 118.46, 119.80, 121.77, 122.73, 123.83, 124.54, 125.80, 128.13, 128.36, 128.50, 129.82, 130.04, 133.37, 134.49, 134.91, 135.30, 147.62 (Ar(C)), 150.08 (C=O(Z)), 163.41 (C=O).

5i *N*-bensüüloksükarbonüül-*N'*-(3-metüül(*N''*-*Z*-indolüül))hüdrasiin: Kollakas tahkis. Puhastamine kolonnkromatograafiliselt CHCl₃/EA 6:1. R_f(CHCl₃/EA 3:1) = 0,70

¹H TMR (700 MHz; DMSO-d₆) δ: 4.04 (s, 2H, CH₂), 5.00 (s, 1H, NH), 5.05 (s, 2H, CH₂(Z)), 5.47 (s, 2H, CH₂(Z)), 7.26 (t, 1H, J = 4.9 Hz, Ar(H)), 7.29-7.34 (m, 6H, Ar(H)), 7.39 (t, 1H, J = 7.7 Hz, Ar(H)), 7.43 (t, 2H, J = 7.7 Hz, Ar(H)), 7.53 (d, 2H, J = 7.0 Hz, Ar(H)), 7.61-7.71 (m, 2H, Ar(H)), 8.08 (d, 1H, J = 7.7 Hz, Ar(H)), 8.73 (s, 1H, NH); ¹³C δ: 45.33 (CH₂), 65.20, 68.14

(CH₂(Z)), 114.44, 118.60, 119.81, 122.68, 123.52, 124.48, 127.55, 127.69, 128.16, 128.21, 128.37, 128.52, 129.81, 134.89, 135.33, 136.92 (Ar(C)), 150.10, 156.86 (C=O(Z)).

5j *N*-bensoüül-*N'*-(3-metüül(*N''*-Bz-indolüül))hüdrasiin. Valge tahkis. Puhastamine kolonnkromatograafiliselt CHCl₃/EA 3:1. R_f(CHCl₃/EA 3:1) = 0,46

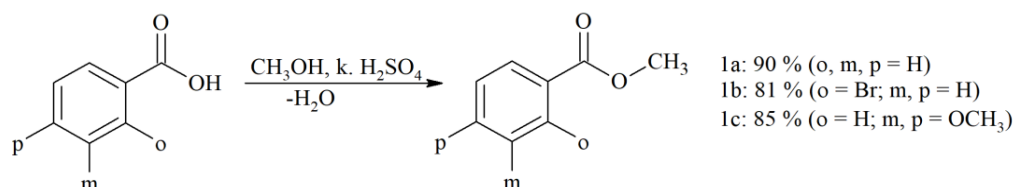
¹H TMR (700 MHz; DMSO-d₆) δ: 4.13 (s, 2H, CH₂), 5.54 (s, 1H, NH), 7.35-7.38 (m, 2H, Ar(H)), 7.41 (td, 1H, J₁ = 7.0 Hz, J₂ = 1.4 Hz, Ar(H)), 7.46 (t, 2H, J = 7.7 Hz, Ar(H)), 7.52-7.56 (m, 3H, Ar(H)), 7.67 (t, 1H, J = 7,7 Hz, Ar(H)), 7.74 (dd, 2H, J₁ = 7.0 Hz, J₂ = 1.4 Hz, Ar(H)), 7.81-7.83 (m, 3H, Ar(H)), 8.32 (d, 1H, J = 8,4 Hz, Ar(H)), 10.10 (s, 1H, NH). ¹³C δ: 45.37 (CH₂), 115.76, 118.62, 119.60, 123.62, 124.75, 126.12, 126.99, 128.22, 128.56, 128.84, 130.28, 131.20, 131.84, 133.04, 134.04, 135.68 (Ar(C)), 165.49, 167.97 (C=O).

5k *N*-bensüüloksükarbonüül-*N'*-(3-metüül(*N''*-Bz-indolüül))hüdrasiin. Kollakas tahkis. Puhastamine kolonnkromatograafiliselt CHCl₃/EA 6:1. R_f(CHCl₃/EA 3:1) = 0,78

¹H TMR (700 MHz; DMSO-d₆) δ: 5.22 (s, 2H, CH₂), 7.36 (t, 1H, J = 7,0 Hz, Ar(H)), 7.42 (s, 3H, Ar(H)), 7.46 (t, 3H, J = 7,7 Hz, Ar(H)), 7.61 (t, 2H, J = 7,7 Hz, Ar(H)), 7.70 (t, 1H, J = 7,7 Hz, Ar(H)), 7.80 (d, 2H, J = 7,0 Hz, Ar(H)), 7.83 (s, 1H, Ar(H)), 8.22 (s, 1H, NH), 8.33 (d, 1H, J = 8,4 Hz, Ar(H)), 8.45 (d, 1H, J = 7,7 Hz, Ar(H)), 11.33 (s, 1H, NH). ¹³C δ: 45.34 (CH₂), 65.27 (CH₂(Z)), 115.78, 118.82, 119.61, 123.57, 124.71, 125.81, 127.55, 127.69, 128.22, 128.60, 128.86, 130.27, 131.82, 134.06, 135.71, 136.92 (Ar(C)), 156.86 (C=O (Z)), 167.96 (C=O (Bz)).

4. Tulemused ja nende arutelu

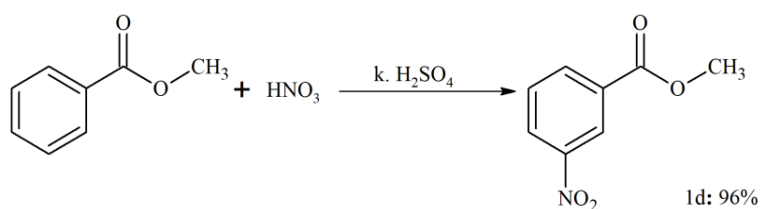
4.1 Estrite süntees (1a–1c)



Skeem 9. Töös sünteesitud estrite 1a-1c üldine sünteesiskeem.

Metanool on reaktsioonis nii reagent kui ka solvent, mis võimaldab nihutada reaktsiooni tasakaalu saaduste tekke suunas. Samuti ülehulgas olev metanool moodustab tekkiva veega aseptroopse segu, mis omakorda soodustab pärisuunalise reaktsiooni toimumist. H₂SO₄ täidab happekatalüütilist rolli ja seob osa reaktsioonis moodustuvat vett.

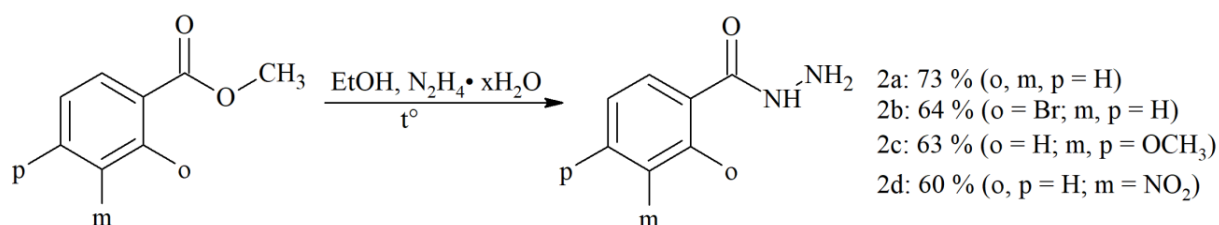
4.2 Metüül-3-nitrobensoaadi süntees



Skeem 10. Metüül-3-nitrobensoaadi üldine sünteesiskeem.

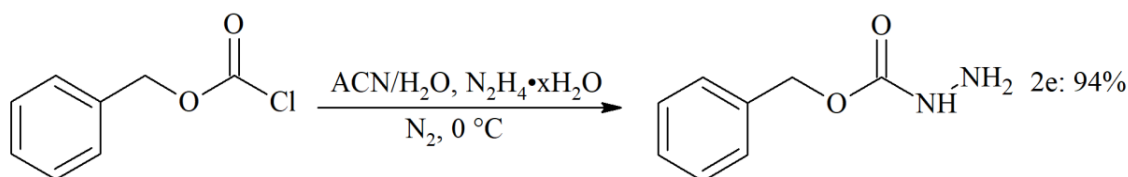
HNO₃ on antud reaktsioonis nitreeriv reagent. H₂SO₄ käitub happelise katalüsaatorina ja dehüdraatava reagentina. Selle mõjul toimub HNO₃ protoneerimine, millele järgneb lagunemine veeks ja nitroonium katiooniks. Karbonüülrühma elektronakseptorne iseloom põhjustab reaktsiooni regioselectiivsust ja NO₂-rühma suunamise meta-asendisse.

4.3 Üldine metüülestrite hüdrasiinolüüsi protseduur ja bensüüloksükarbonüülhüdrasiini süntees



Skeem 11. Kaitstud hüdrasiinide 2a-2d üldine sünteesiskeem.

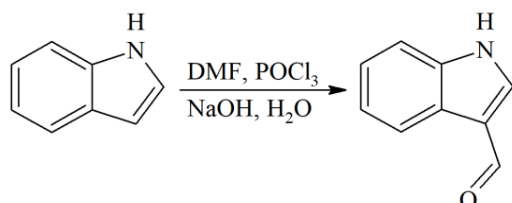
N₂H₄•xH₂O lisati ülehulgas, et soodustada monoatsüülitud produkti teket. Tulenevalt α-efektist on NH₂NH₂ väga tugev nukleofiil ja hea ründav rühm ning liitub kergesti karbonüülsele süsinikule. Etanooli kasutamine solvendina võimaldab reaktsiooni teostada homogeenses keskkonnas.



Skeem 12. Bensüüloksükarbonüülhüdrasiini 2e sünteesiskeem

Bensüüloksükarbonüülhüdrasiini puhul kasutati N₂H₄•xH₂O-d veelgi suuremas ülehulgas (12 ekv). Liias olev N₂H₄ sidus osaliselt ka tekkiva HCl-i, moodustades hüdrokloriidi. Reaktsiooni käigus lisati tilkhaaval lahjat kaitsva reagenti lahust intensiivselt segatavale N₂H₄ lahusele. Selline lisamine võimaldab vältida lokaalset kaitsva reagenti kontsentratsiooni tõusu ja vältida selle edasist reaktsiooni Z-kaitstud hüdrasiiniga, mille tulemusel tekib Z-NHNH-Z. Reaktsiooni teostamine madalal temperatuuril võimaldab täiendavat selektiivsuse tõusu, kuna tegu on eksotermilise reaktsiooniga, kuid temperatuuri tõus soodustaks di-kaitstud produktide teket.

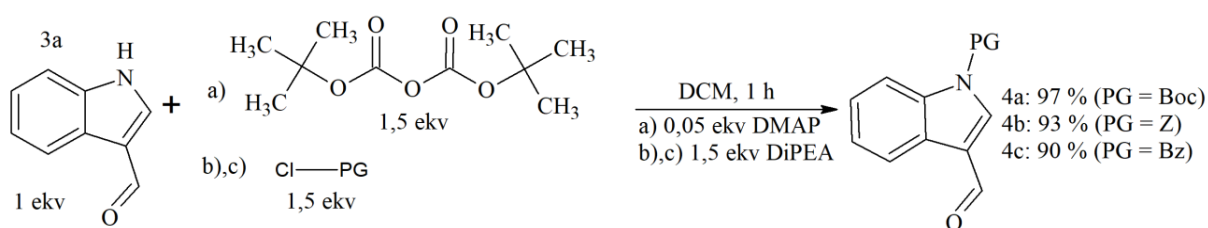
4.4 Indool-3-aldehüüdi süntees



Skeem 13. Indool-3-aldehüüdi sünteesiskeem.

Indool-3-aldehüüdi sünteesis on formüülivaks reagentiks DMF, mis täidab ka solvendi rolli. POCl₃ moodustab koos DMF-ga elektrofiilse Vilsmeieri kloroimiiniumi komplekskatiooni. Kompleksi moodustumisel eralduvad Cl⁻ ja POCl₂⁻ anioonid, millest tekivad ka vesinikkloriidhappe jäägid. Vilsmeieri kompleksi hüdroolüüsi eksotermilise iseloomu tõttu lisati vajaminev kogus vett jää kujul. Tekkinud happelised kõrvalproduktid neutraliseeritakse NaOH lahuse lisamisega, mis ühtlasi hüdroolüüsib reaktsioonis solvendiks oleva DMF-i hüdroolüüsi. Solvendi aluseline hüdroolüüs vähendab lahuses DMF-i sisaldust, mis soodustab produkti välja kristalliseerumist.

4.5 Kaitstud indool-3-aldehüüdide süntees



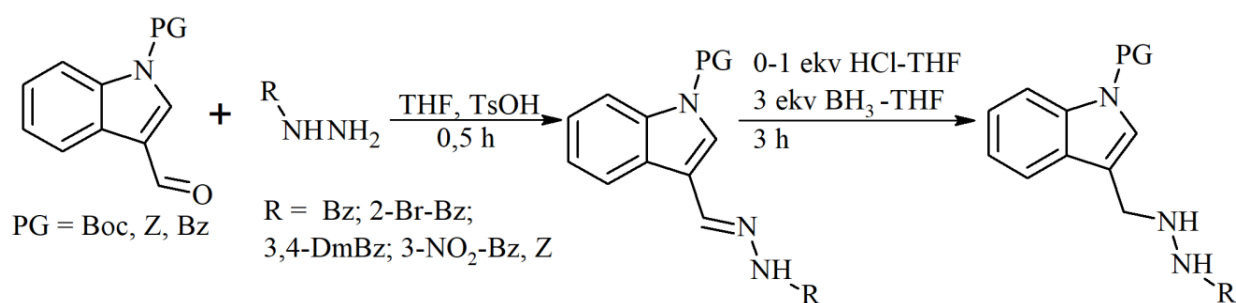
Skeem 14. Kaitstud indool-3-aldehüüdide üldine sünteesiskeem.

Kaitsvat reagenti lisati väikeses liias (~ 1,05 ekv), mis võimaldas reaktsiooni lõpuni kulgemist. Boc₂O puhul kasutati 0,05 ekv DMAP-i, kuna see käitub katalüsaatorina liitudes Boc₂O C=O

rühmale ning moodustades nõnda tugevalt elektrofiilse vaheühendi. Indool-3-aldehüüdi Z- ning Bz-kaitserühmadega kaitstes kasutati hoopis 1,5 ekv DiPEA-d, mis seob reaktsiooni käigus eralduvat HCl-i. Samuti DiPEA liitub karbonüülsele süsinikule ja analoogselt DMAP-le katalüüsib atsüülimise reaktsiooni.

Tulenevalt DMAP-st ja DIPEA-st, mis on mõlemad aluselised reagentid, tuli aine toorsegu ekstraheerimisel happega töödelda. Valiti 10% äädikhappe lahus, kuna Boc-kaitserühm on happetundlik ning liialt tugeva happe kasutamisel võib toimuda kaitserühma eraldumine.

4.6 Indool-(3)-üülmetüülhüdrasiinide süntees



Skeem 15. Indool-(3)-üülmetüülhüdrasiinide üldine sünteesiskeem.

Kaitstud indool-3-aldehüüde kasutati väikeses ülehulgas (~ 1,05 ekv), et soosida kondensatsiooni lõpuni kulgemist. Esimeses etapis toimuvat kondensatsiooni katalüüsiti TsOH-ga (~ 0,05 ekv).

Varasemalt on katsetega näidatud, et hüdrasoonide redutseerimine BH₃-THF-ga ei ole selektiivne ning HCl-ga protoneerimine võimaldab vähendada või isegi vältida pürroolse tsükli üleredutseerumist. Täiendavate katsete käigus uuriti ka teiste hapete kasutamise mõju N-Z- ja N-Fmoc-N'-(3-metüül(N''-Boc-indolüül))hüdrasiinide sünteesi regioselektiivsusele, millest ilmnes, et H₂SO₄ ning para-toleensulfoonhape on head alternatiivid HCl-le. Samuti HCl-THF lahused ei ole väga stabiilsed ning kaotavad aja jooksul oma kontsentratsiooni, isegi madalatel temperatuuridel hoiustamisel (5 °C).

Seetõttu alustati esimesi katseseeriaid *N*-Boc-indool-3-aldehüüdi ja bensoüül-kaitstud hüdrasiinidega, kasutades protoneerimiseks 1 ekv k. H_2SO_4 , mis on odav, lihtsalt doseeritav ning ei vaja eeltöötlust. Katsetest ilmnnes, et H_2SO_4 ei sobi taoliste ühendite protoneerimiseks. Happe lisamisel toimus kohene ulatuslik lagunemine, mis väljendus järsus värvuse muutuses (segu muutus pruuniks). Saadud segude TLC analüüsil võis näha, et tegu oli keerukate, väga mitmekomponentsete segudega.

Järgmisena võeti kasutusele 1 ekv TsOH-d, mis on võrdlemisi tugev ja tahke aine on lihtsalt doseeritav. Erinevalt k. H_2SO_4 -ga tehtud katsetest, ei ilmnunud TsOH puhul kohest värvimuutust ega järsku lagunemist. Reaktsioonisegud olid siiski endiselt keerukad ning raskesti lahutuvad. Oletatavate produktide TMR ^1H spektrite uurimisel ilmnnes, et tegu ei olnud puhaste või päris õigete kaitstud indool-3-üülmetüülhüdrasiinidega.

Tulenevalt nendest probleemidest naasti protoneerimisel HCl-i lahuste kasutamisele.

Esialgu lasti redutseerimise reaktsioonidel toimuda 1 h, ent esimeste redutseerimise segude uurimisel ilmnnes, et 1 h reaktsiooniaja korral esines segudes veel olulisel määral reageerimata hüdrasooni. Vaadeldes hüdrasooni reageerimist ajas, jõuti järeldusele, et 3 h pikkune reaktsiooniaeg on suhteliselt optimaalne. Selle aja jooksul oli enamus hüdrasoonist ära reageerinud ning TLC analüüsi järgi reaktsiooniaja pikendamisel olulist hüdrasooni koguse muutust ei täheldatud.

Happega protoneerimine tõstis redutseerimise etapi selektiivsust peaaegu kõigis uuritud segudes, ainsaks erandiks oli *N*-2-bromobensoüül-*N'*-(3-metüül(*N'*'-Z-indolüül))hüdrasiin. Selle aine sünteesi käigus saadi keerukad vähelahutuvad segud ning põhiprodukti ei õnnestunud eraldada ka HCl-ga protoneeritud hüdrasooni redutseerimisel. Samas, nende segude TLC analüüsi kohaselt toimus protoneerimata hüdrasooni redutseerimisel märgatav üleredutseerumine, mida enamasti ei täheldatud 1 ekv HCl-ga tehtud katses.

Esimese katsete seeria käigus uuriti *N*-Boc-indool-3-aldehüüdi reaktsioone erinevate bensoüülrühmadega kaitstud hüdrasiinidega (**Tabel 2**). *N*-Boc-indool-3-aldehüüdiga seeria saagised olid üldiselt kõrgemad kui teiste seeriade saagised.

Parim saagis *N''*-Boc-indool-(3)-üülmetüülhüdrasiinide sünteesiseerias saavutati 2-bromo-bensoüülhüdrasiiniga (HCl-ga protoneerimisel 79%). TLC analüüsil ei täheldatud seal üleredutseerunud produkti teket. Ilma hüdrasooni protoneerimiseta toimub olulisel määral ka üleredutseerumine, mis oluliselt raskendab reaktsioonisegu puhastamist. Tulemuseks on kas mõnevõrra halvemad saagised, äärmiselt halvad saagised või isegi kolonnkromatograafiliselt lahutumatud segud. Näiteks bensoüülhüdrasiini puhul langes saagis vaid 48%-lt 36%-ni, ja 3,4-dimetoksühüdrasiini puhul 56%-lt 47%-ni. Samas, 2-bromo-bensoüülhüdrasiini puhul oli protoneerimiseta katse saagis ainult 8%. 3-nitrobensoüülhüdrasiin andis protoneerimisel 64% saagise, kuid protoneerimiseta katse puhul põhiprodukti eraldada ei õnnestunud (**Tabel 2**).

Tabel 2. *N''*-Boc-indool-(3)-üülmetüülhüdrasiinide reaktsioonisaagised.

Kasutatud hüdrasiin	Saagis HCl-i lisamisel	Saagis HCl-ta
Bz-NHNH ₂	48%	36%
2-Br-Bz-NHNH ₂	79%	8%
3, 4-DmBz-NHNH ₂	56%	47%
3-NO ₂ -Bz-NHNH ₂	64%	-

Järgmine reaktsioonide seeria viidi läbi *N*-Z-indool-3-aldehüüdiga (**Tabel 3**). Lähteainetena kasutati erinevate bensoüülrühmadega kaitstud hüdrasiine ja Z-kaitstud hüdrasiini. Kõrgeimad saagised olid reaktsioonil 3,4-dimetoksübensoüülhüdrasiini (53%) ja 3-nitrobensoüülhüdrasiiniga (59%). Kui 3,4-dimetoksübensoüülhüdrasiini ja bensoüülhüdrasiini protoneerimata hüdrasooni redutseerimisel happe puudumisest tulenev saagise langus oli pigem väike (vastavalt 45%-lt 35%-le ning 53%-lt 42%-le), siis katses 3-nitrobensoüülhüdrasiiniga langes saagis rohkem kui poole võrra (59%-lt 21%-le) (**Tabel 3**). Sarnast saagiste languse trendi võib näha ka Bz-, 3,4-DmBz-, ja 3-NO₂-Bz-NHNH₂ ja *N*-Boc-indool-3-aldehüüdiga tehtud katsete seerias (**Tabel 2**). *N*-Z-*N'*-(3-metüül(*N''*-Z-indolüül))hüdrasiini sünteesil oli saagis isegi hüdrasooni protoneerimisel äärmiselt madal (5%) ning protoneerimiseta katses oli tulemuseks lahutumatu segu.

Tabel 3. *N''*-Z-indool-(3)-üülmetüülhüdrasiinide reaktsioonisaagised.

Kasutatud hüdrasiin	Saagis HCl-i lisamisel	Saagis HCl-ta
Bz-NHNH ₂	45%	35%
2-Br-Bz-NHNH ₂	-	-
3, 4-DmBz-NHNH ₂	53%	42%
3-NO ₂ -Bz-NHNH ₂	59%	21%
Z-NHNH ₂	5%	-

2-bromo-bensoüülhüdrasiinist lähtuvate produktide puhul oli hüdrasoonide ja hüdrasiinide lahutuvus CHCl₃/EA solventsüsteemides äärmiselt halb. Seega kui segusse jäi olulisel määral hüdrasooni, ei ole hüdrasiini ja hüdrasooni omavaheline eraldamine kolonnkromatograafiliselt võimalik. *N*-2-bromobensoüül-*N''*-(3-metüül(*N''*-Z-indolüül))hüdrasiini sünteesisegu puhastamisel väljusid hüdrasoon ja hüdrasiin kromatograafilisest kolonnist koos. Puhast produkti ei õnnestunud segust lahutada. Täiendav voolutite otsing ei andnud tulemusi või ei sobinud segu piiratud lahustuvuse tõttu.

Kolmanda seeria käigus uuriti meetodi rakendatavust *N''*-Bz-indool-(3)-üülmetüülhüdrasiinide sünteesis. Lähteainetena kasutati Bz-NHNH₂ ja Z-NHNH₂ (**Tabel 4**).

Tabel 4. *N''*-Bz-indool-(3)-üülmetüülhüdrasiinide reaktsioonisaagised.

Kasutatud hüdrasiin	Saagis HCl-i lisamisel	Saagis HCl-ta
Bz-NHNH ₂	68%	36%
Z-NHNH ₂	28%	12%

Bensoüül-kaitstud hüdrasiini ja *N*-bensoüül-indool-3-aldehüüdi vaheline reaktsioon 1 ekv HCl-i juuresolekul andis hea saagise (68%) ja protoneerimiseta katse saagis (36%) (**Tabel 4**) oli võrreldav Z- ja Boc-kaitstud indool-3-aldehüüdiga katsete seeriates saadud tulemustega.

N''-Bz-indool-(3)-üülmetüülhüdrasiinide sünteesil oli reaktsioonil Z-kaitstud hüdrasiiniga saagis pigem madal (HCl-ga protoneerimisel 28%, protoneerimiseta 12%). Võimalik, et antud nähtus sarnaneb *N*-Z-*N'*-(3-metüül(*N''*-Boc-indolüül))hüdrasiini sünteesiga, kus iga tunniga kahanes reaktsioonisaagis ~ 10% [7]. Seega Z-NHNH₂-ga läbiviidavates reaktsioonides võib saagis ajas kahaneda ning reaktsioonaja täiendaval optimeerimisel võiks saada oluliselt paremaid saagiseid.

Uuriti ka meetodi rakendatavust kaitsmata indool-3-aldehüüdiga sünteesil bensoüül- ja Z-kaitstud hüdrasiinidega. TLC analüüsi järgi oli näha teiste katsetega sarnast trendi, kus toorsegudes leidis nii hüdrasooni, hüdrasiini, kui üleredutseeritud produkti. Segud olid kolonnkromatograafiliselt lahutamatud ning oletatav põhiprodukt ei olnud nendes põhikomponendiks.

Läbiviidud katsete alusel võib järeldada, et olenevalt kasutatud kaitserühmadest happe valik võib olla määrav reaktsiooni edukaks kulgemiseks. Seeriade põhjal on näha, et meetodit on võimalik rakendada ka mõningate teiste kaitstud indool-(3)-üülmetüülhüdrasiinide sünteesiks ning, HCl-i lahusega THF-s protoneeritud hüdrasooni redutseerimisel reaktsioon kulgeb regioselektiivselt.

5. Kokkuvõte

Töö eesmärk oli uurida ja laiendada varasemalt arendatud *N*-Fmoc- ja *N*-Z-*N'*-(3-metüül(*N''*-Boc-indolüül))hüdrasiinide regioselektiivset sünteesimeetodit erinevalt kaitstud ja asendatud indool-(3)-üülmetüülhüdrasiinide sünteesiks. Lisaks uuriti meetodi regioselektiivsust ja hüdrasoonide protoneerimiseks erinevate hapete kasutamise efekti.

Katsete tulemustest ilmnas, et meetodi regioselektiivsus säilib ka teiste valitud hüdrasoonide protoneerimisel HCl-i lahusega THF-s. Meetod oli kõige paremini rakendatav *N*-kaitstud-*N'*-(3-metüül(*N''*-Boc-indolüül))hüdrasiinide sünteesis. *N*-kaitstud-*N'*-(3-metüül(*N''*-Bz-indolüül))hüdrasiinide sünteesi puhul täheldati nii kesiseid, kui ka häid saagiseid ning redutseerimise reaktsiooni täpsemaks hindamiseks oleks vaja teha lisakatseid. Meetodit edukalt rakendati ka erinevate *N*-kaitstud-*N'*-(3-metüül(*N''*-Z-indolüül))hüdrasiinide sünteesis (v.a 2-Br-Bz-derivaat). Sünteesid viidi läbi 3 h pikkuse redutseerimise etapiga. Täiendav reaktsioonaja optimeerimine iga lähteaine tüübi jaoks võib tõsta saadud saagiseid.

Tähelepanu väärib ka see, et kui varem uuritud *N*-Fmoc- ja *N*-Z-*N'*-(3-metüül(*N''*-Boc-indolüül))hüdrasiinide sünteesil oli võimalik HCl-i lahus asendada teiste, mugavamalt doseeritavate või lihtsasti kättesaadavate hapetega nagu TsOH ja k. H₂SO₄, siis katsetel bensoüül-kaitstud hüdrasiinidega võib selle tulemusel toimuda produktide lagunemine või keeruliste mitmekomponentsete segude teke. Parimaid tulemusi saadi HCl-ga protoneeritud hüdrasoonide redutseerimisel.

Kokkuvõtlikult võib öelda, et uuritud meetod on rakendatav ning on regioselektiivne ka mõningate teiste indool-(3)-üülmetüülhüdrasiinide sünteesis. Töö edasiarenduseks on võimalik veel täiendavalt tingimusi optimeerida ning põhjalikumalt uurida erinevate kaitserühmade mõju reaktsioonile.

6. Summary

A study of a regioselective one-pot synthesis method for protected

indol-(3)-ylmethylhydrazines

Master's Thesis by Kati Vahter

The main goal of the thesis was to study and expand the applicability of a previously developed regioselective method for the synthesis of *N*-Fmoc- and *N*-Z-*N'*-(3-methyl(*N''*-Boc-indolyl))hydrazines for preparation of other protected and substituted indol-(3)-ylmethylhydrazines. Additionally, the method's regioselectivity and the effect of using different acids for the protonation of the hydrazones was studied.

It was apparent from the experiments that regioselectivity remained if hydrazones were protonated by a HCl solution in THF. The method was best applied for the synthesis of *N*-protected-*N'*-(3-methyl(*N''*-Boc-indolyl))hydrazines. Additional experiments need to be conducted to better assess the method's effectiveness in the case of *N*-protected-*N'*-(3-methyl(*N''*-Bz-indolyl))hydrazines. The method was also applicable for the synthesis of various *N*-protected-*N'*-(3-methyl(*N''*-Z-indolyl))hydrazines (except for the 2-Br-Bz derivative). The reducing stage of the synthesis was 3 h. Further optimization of the reaction time for each substrate might improve yields.

Effect of the applied acid was also noted. In the previously studied synthesis of *N*-Fmoc- and *N*-Z-*N'*-(3-methyl(*N''*-Boc-indolyl))hydrazines it was possible to replace the HCl solution with solid or easily available acids easily such as TsOH and H₂SO₄. However, in the synthesis with Bz-protected hydrazines, application of these acids might result in degradation of the products or the formation of a complex multicomponent mixture. The best results were achieved using a HCl solution in THF.

In conclusion it can be said that the studied method is applicable for the synthesis of several other indol-(3)-ylmethylhydrazines and it retains its regioselectivity. As a further development of this thesis it is possible to optimize the reaction conditions and study the effect of other functional or protecting groups.

Tänuavaldus

Sooviksin tänada oma juhendajat Dr. Anton Mastitskit kannatliku meelega ning põhjaliku juhendamise eest. Samuti sooviksin tänada Alla Trost (MSc) ja Anu Raed (MA), kes olid abiks selle töö viimistlemisel.

Kasutatud kirjandus

1. Ho, B. M.; Lukoyanov, D.; Yang, Z.; Dean, D. R.; Seefeldt, L. C. Mechanism of Nitrogen Fixation by Nitrogenase : The Next Stage. **2014**.
2. F., R. E. Hydrazine and Its Derivatives. *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*. 2004.
3. ROBITZEK, E. H.; SELIKOFF, I. J. Hydrazine Derivatives of Isonicotinic Acid (Rimifon, Mar-silid) in the Treatment of Active Progressive Caseous-Pneumonic Tuberculosis. A Preliminary Report. *Am. Rev. Tuberc. Pulm. Dis.* **1952**, 65 (4), 402–428.
4. Proulx, C.; Sabatino, D.; Hopewell, R.; Spiegel, J.; García Ramos, Y.; Lubell, W. D. Aza-peptides and Their Therapeutic Potential. *Future Med. Chem.* **2011**, 3 (9), 1139–1164.
5. Mastitski, A.; Haljasorg, T.; Kipper, K.; Järv, J. Synthesis of Aza-Phenylalanine, Aza-Tyrosine, and Aza-Tryptophan Precursors via Hydrazine Alkylation. *Proc. Est. Acad. Sci.* **2015**, 64 (2), 168.
6. Mastitski, A.; Jarv, J. One-Pot Synthesis of Fmoc-and Boc-Protected Aza-Methionine Precursors from 2-Methylthioacetaldehyde Dimethyl Acetal. *Org. Prep. Proced. Int.* **2014**, 46 (6), 559–564.
7. 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.
8. Moliner, A. N. A. M. *Hydrazine Chemistry in Aqueous and Soil Environments*; 1988.
9. Soloveichik, G. L.; Andrus, M.; Lobkovsky, E. B. Magnesium Borohydride Complexed by Tetramethylethylenediamine. *Inorg. Chem.* **2007**, 46 (10), 3790–3791.
10. Fontana, M. G. CORROSION Hydrazine for Corrosion Inhibition. *Ind. Eng. Chem.* **1955**, 47 (10), 81A-82A.

11. Serov, A.; Kwak, C. Direct Hydrazine Fuel Cells : A Review. *"Applied Catal. B, Environ.* **2010**, 98 (1–2), 1–9.
12. Troyan, J. E. Properties, Production, and Uses of Hydrazine. *Ind. Eng. Chem.* **1953**, 45 (12), 2608–2612.
13. Cola, D.; Canistro, G.; Sacchetta, P. Effect of Hydrazine-Derivative Drugs and Related Compounds in Human Erythrocytes. **1990**, 2, 205–212.
14. Ekegren, J. K.; Unge, T.; Safa, M. Z.; Wallberg, H.; Samuelsson, B.; Hallberg, A. A New Class of HIV-1 Protease Inhibitors Containing a Tertiary Alcohol in the Transition-State Mimicking Scaffold. *J. Med. Chem.* **2005**, 48 (25), 8098–8102.
15. Lee, T.-W.; Cherney, M. M.; Huitema, C.; Liu, J.; James, K. E.; Powers, J. C.; Eltis, L. D.; James, M. N. G. Crystal Structures of the Main Peptidase from the SARS Coronavirus Inhibited by a Substrate-like Aza-Peptide Epoxide. *J. Mol. Biol.* **2005**, 353 (5), 1137—1151.
16. Zhang, R.; Durkin, J. P.; Windsor, W. T. Azapeptides as Inhibitors of the Hepatitis C Virus NS3 Serine Protease. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12 (7), 1005—1008.
17. Ragnarsson, U. Synthetic Methodology for Alkyl Substituted Hydrazines. *Chem. Soc. Rev.* **2001**, 30 (4), 205–213.
18. Pearson, R. G.; Edwards, B. J. O. The Factors Determining Nucleophilic Reactivities. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 16–24.
19. Kost, A. N.; Sagitullin, R. S. Monoalkylhydrazines. *Russ. Chem. Rev.* **1964**, 33 (4), 159–176.
20. Katritzky, A. R.; Taylor, R. J. K. *Comprehensive Organic Functional Group Transformations II*; 2005.
21. Mastitski, A. (University of T. *Preparation of α -Aza-Amino Acid Precursors and Related Compounds by Novel Methods of Reductive One-Pot Alkylation and Direct Alkylation*;

University of Tartu Press, 2018.

22. Carpino, L. A.; Santilli, A.; Murray, W.; Carpino, B. L. A.; Murray, W. Oxidative Reactions of Hydrazines. V. Synthesis of Monobenzyl 1,1-Disubstituted Hydrazines and 2-Amino-2,3-Dihydro-1H-Benz[de]Isoquinoline. **1957**, *16* (10), 2728–2731.
23. Vartanyan, S. A.; Vartanyan, R. S.; Karamyan, S. A.; Avetyan, L. O.; Apoyan, N. A.; Melkonyan, Z. S. Synthesis and Biological Activity of 1,3,4-Substituted Pyrazolin-5-Ones. *Pharm. Chem. J.* **1985**, *19* (7), 470–473.
24. Bailey, M. D.; Halmos, T.; Goudreau, N.; Lescop, E.; Llina, M. Novel Azapeptide Inhibitors of Hepatitis C Virus Serine Protease. **2004**, 3788–3799.
25. Freeman, N. S.; Hurevich, M.; Gilon, C. Synthesis of N'-Substituted Ddz-Protected Hydrazines and Their Application in Solid Phase Synthesis of Aza-Peptides. *Tetrahedron* **2009**, *65* (8), 1737–1745.
26. Baumgarten, H. E.; Chen, P. Y.; Taylor, H. W.; Hwang, D. Reactions of Amines. 20. Syntheses of Racemic and Optically Active Alkylhydrazines and N-Acyl-N-Alkyl- and N-Acyl-N-Arylhydrazines. **1976**, *3* (5), 1–7.
27. Melendez, R. E.; Lubell, W. D. Aza-Amino Acid Scan for Rapid Identification of Secondary Structure Based on the Application of N-Boc-Aza-Dipeptides in Peptide Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (21), 6759–6764.
28. Drukker, A. E.; Mitchell, T. F.; Sprengeler, E. P.; Nuhfer, P. A.; Conway, A. C.; Horita, A. Central Stimulants. Chemistry and Structure-Activity Relationship of Aralkyl Hydrazines. **1959**, *2*.
29. Hinman, R. L. Hydrogenolysis of the Nitrogen — Nitrogen Bond of Acylhydrazines with Raney Nickel. **1957**, *22* (1956), 1956–1958.
30. 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.

31. Dutta, A. S.; Morley, J. S. Polypeptides. Part XIII. Preparation of [Small Alpha]-Aza-Amino-Acid (Carbamic Acid) Derivatives and Intermediates for the Preparation of [Small Alpha]-Aza-Peptides. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1975**, 1 (17), 1712–1720.
32. Gaylord, N. G. Reduction with Complex Metal Hydrides. *J. Chem. Educ.* **1957**, 34 (8), 367.
33. Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry: Part B: Reaction and Synthesis*; Advanced Organic Chemistry; Springer US, 2010.
34. LANE, C. F. Sodium Cyanoborohydride - A Highly Selective Reducing Agent for Organic Functional Groups. *Synthesis (Stuttg.)*. **1975**, 1975 (03), 135–146.
35. Borch, R. F.; Bernstein, M. D.; Durstlb, H. D. The Cyanohydridoborate Anion as a Selective Reducing Agent. **1970**, 9 (4), 1968–1970.
36. Hutchins, R.; Natale, N. R. Sodium Borohydride in Acetic Acid. A Convenient System for the Reductive Deoxygenation of Carbonyl Tosylhydrazones. **1978**, 229 (1969), 2299–2301.
37. Burkhardt, E. R.; Matos, K. Boron Reagents in Process Chemistry: Excellent Tools for Selective Reductions. *Chem. Rev.* **2006**, 106 (7), 2617–2650.
38. Fields, G. Methods for Removing the Fmoc Group. *Methods Mol. Biol.* **1994**, 35, 17–27.
39. Mastitski, A.; Niinepuu, S.; Haljasorg, T.; Järv, J. One-Pot Synthesis of Protected Alkylhydrazines from Acetals and Ketals. Scope and Limitations. *Org. Prep. Proced. Int.* **2015**, 47 (6), 490–498.
40. Mastitski, A.; Niinepuu, S.; Haljasorg, T.; Järv, J. One-Pot Synthesis of Protected Benzylhydrazines from Acetals. *Org. Prep. Proced. Int.* **2018**, 50 (4), 416–423.
41. <https://www.sigmaaldrich.com/united-kingdom.html>.; viimati alla laetud 25.05.2020.
42. Lecat, M. New Azeotropes. I and III. *Ann. soc. sci. Bruxelles* **1926**, 45, 169-76,284-94.

43. Khrustaleva, E. A.; Bulatov, M. A.; Spasskii, S. S. Synthesis of Silicon-Substituted α -Methylstyrenes. *Труды Института химии* **1966**, *13*, 13–16.

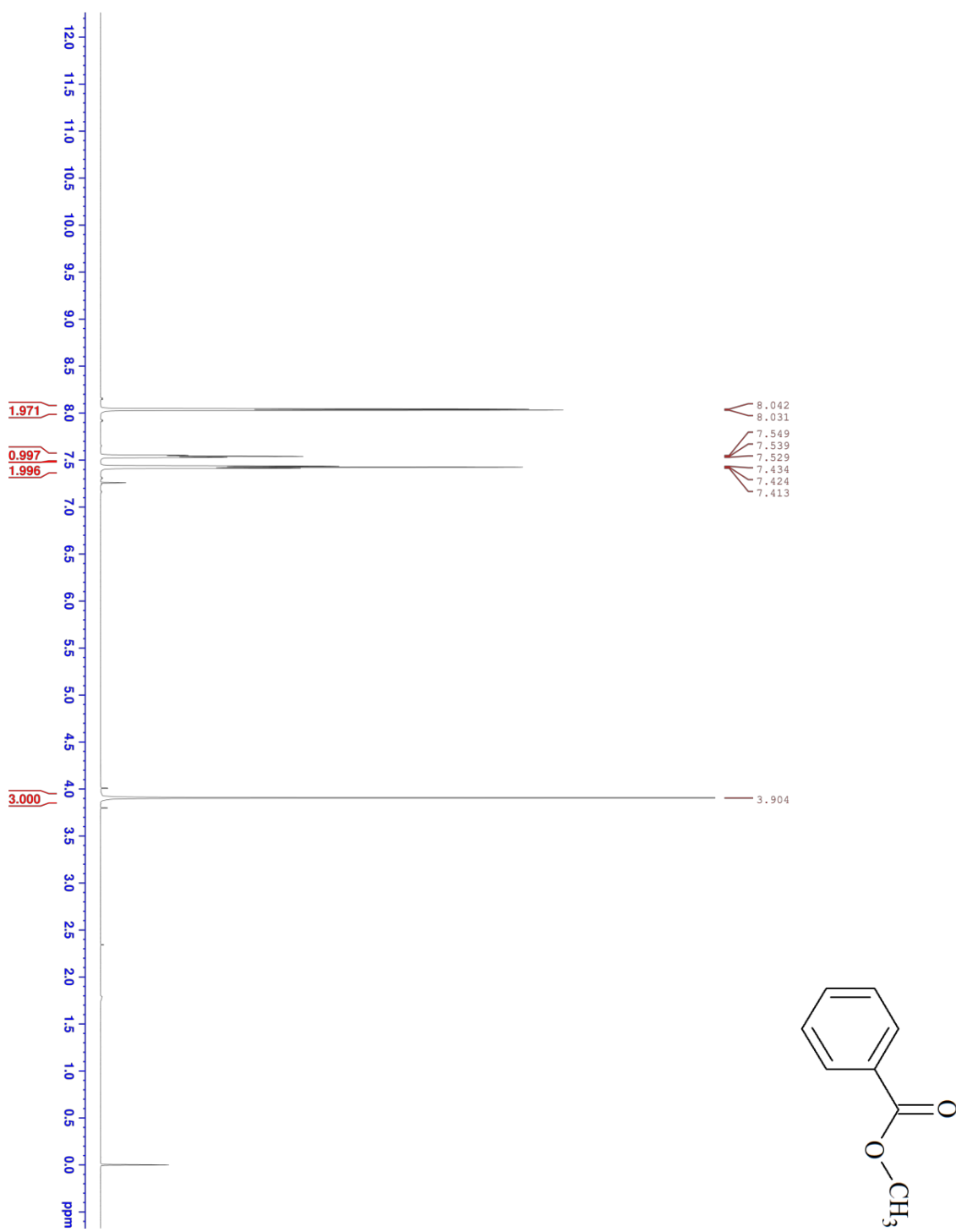
Lisad

¹H ja ¹³C TMR spektrid

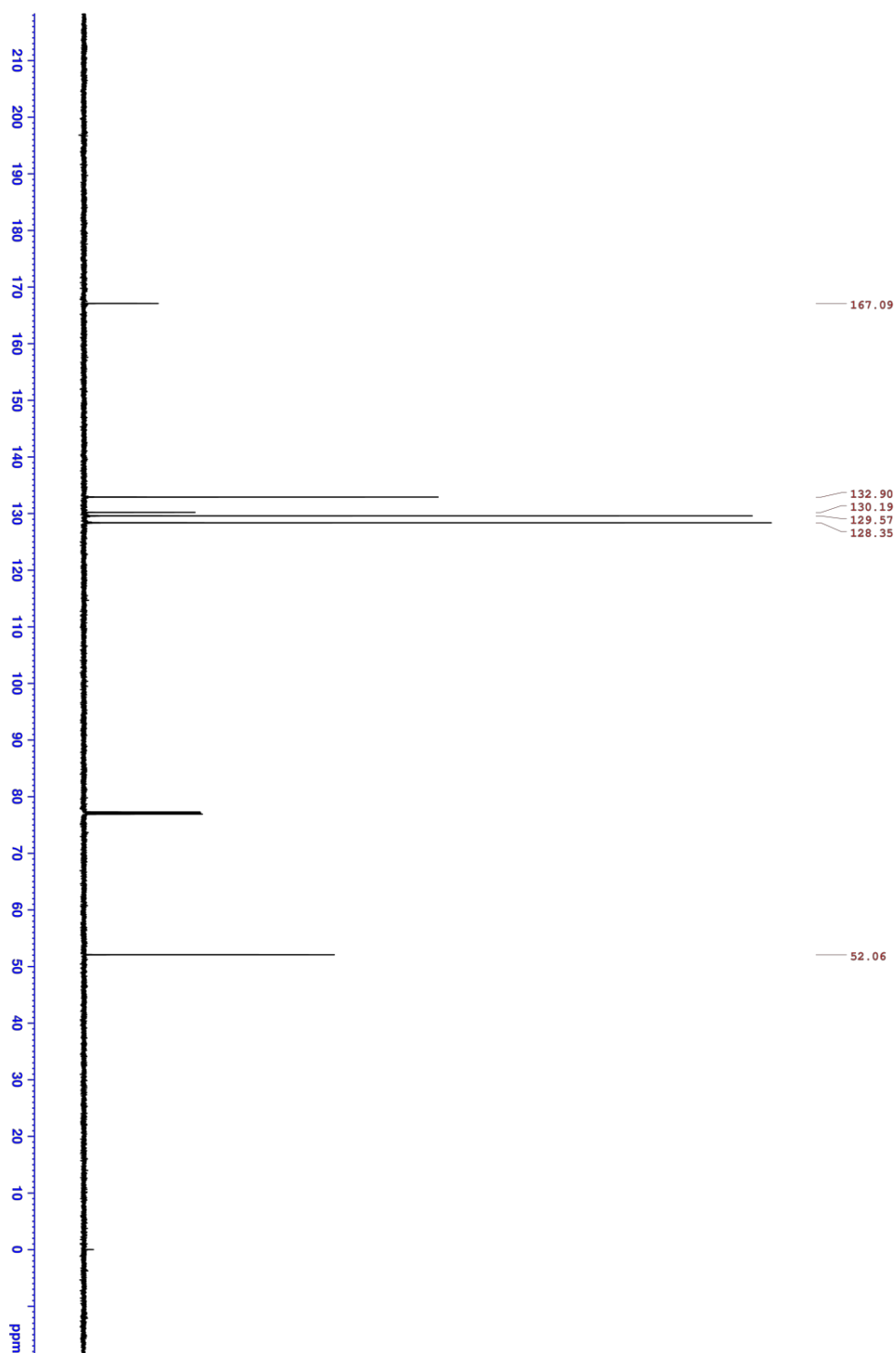
Aine kood	Aine nimetus
1a	metüülbensoaat
1b	metüül-2-bromobensoaat
1c	metüül-3,4-dimetoksübensoaat
1d	metüül-3-nitrobensoaat
2a	bensoüülhüdrasiin
2b	2-bromobensoüülhüdrasiin
2c	3,4-dimetoksübensoüülhüdrasiin
2d	3-nitrobensoüülhüdrasiin
2e	bensüüloksükarbonüülhüdrasiin
3a	indool-3-aldehüüd
4a	<i>N</i>-Boc-indool-3-aldehüüd
4b	<i>N</i>-Z-indool-aldehüüd
4c	<i>N</i>-Bz-indool-aldehüüd
5a	<i>N</i>-bensoüül-<i>N'</i>-(3-metüül(<i>N''</i>-Boc-indolüül))hüdrasiin
5b	<i>N</i>-2-bromobensoüül-<i>N'</i>-(3-metüül(<i>N''</i>-Boc-indolüül))hüdrasiin

5c	<i>N</i>-3,4-dimetoksübensoüül-<i>N'</i>-(3-metüül(<i>N''</i>-Boc-indolüül))hüdrasiin
5d	<i>N</i>-3-nitrobensoüül-<i>N'</i>-(3-metüül(<i>N''</i>-Boc-indolüül))hüdrasiin
5e	<i>N</i>-bensoüül-<i>N'</i>-(3-metüül(<i>N''</i>-<i>Z</i>-indolüül))hüdrasiin
5g	<i>N</i>-3,4-dimetoksübensoüül-<i>N'</i>-(3-metüül(<i>N''</i>-<i>Z</i>-indolüül))hüdrasiin
5h	<i>N</i>-3-nitrobensoüül-<i>N'</i>-(3-metüül(<i>N''</i>-<i>Z</i>-indolüül))hüdrasiin
5i	<i>N</i>-bensüüloksükarbonüül-<i>N'</i>-(3-metüül(<i>N''</i>-Boc-indolüül))hüdrasiin
5j	<i>N</i>-bensoüül-<i>N'</i>-(3-metüül(<i>N''</i>-Bz-indolüül))hüdrasiin
5k	<i>N</i>-bensüüloksükarbonüül-<i>N'</i>-(3-metüül(<i>N''</i>-Bz-indolüül))hüdrasiin

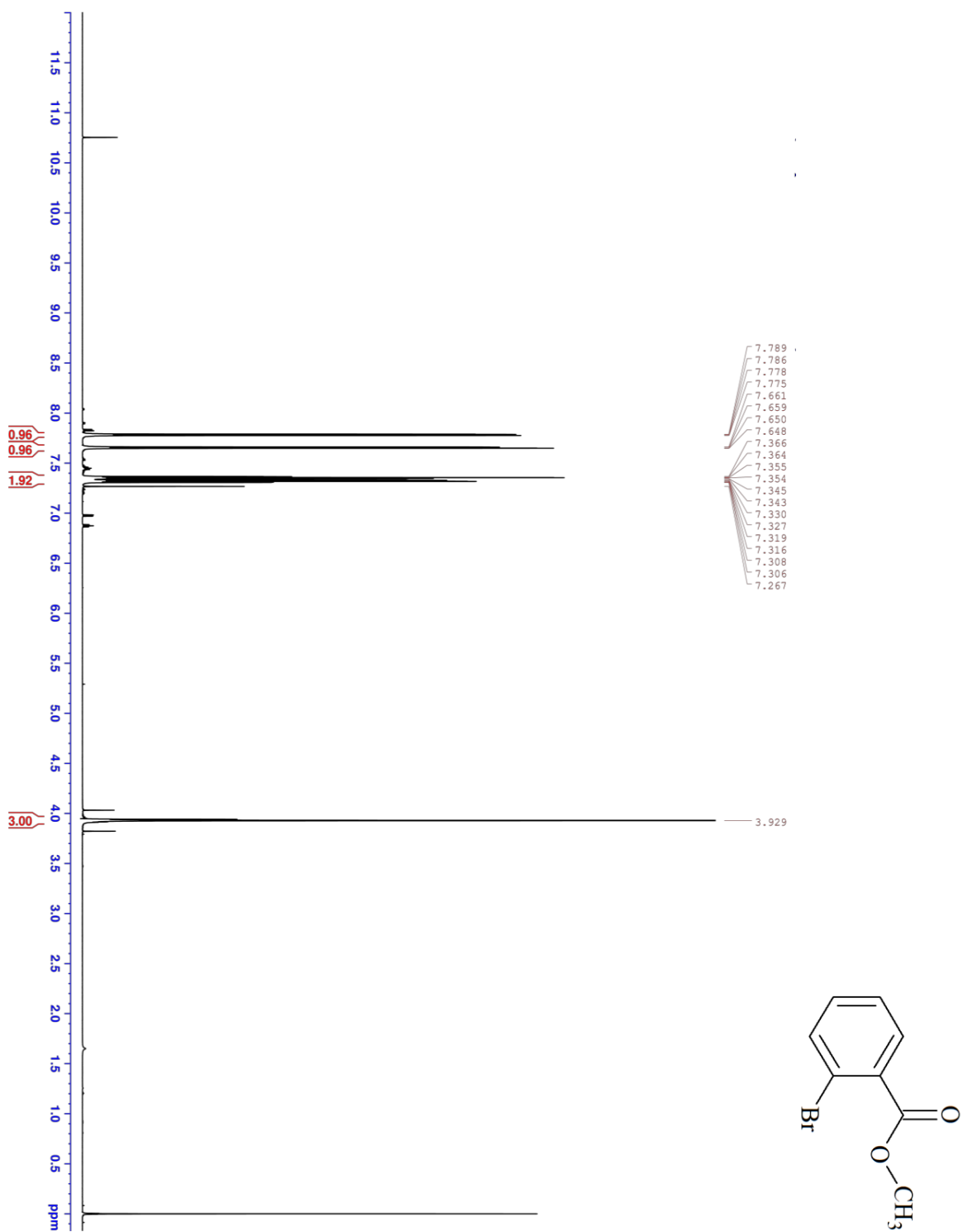
1a metüülbensoaat ¹H spekter



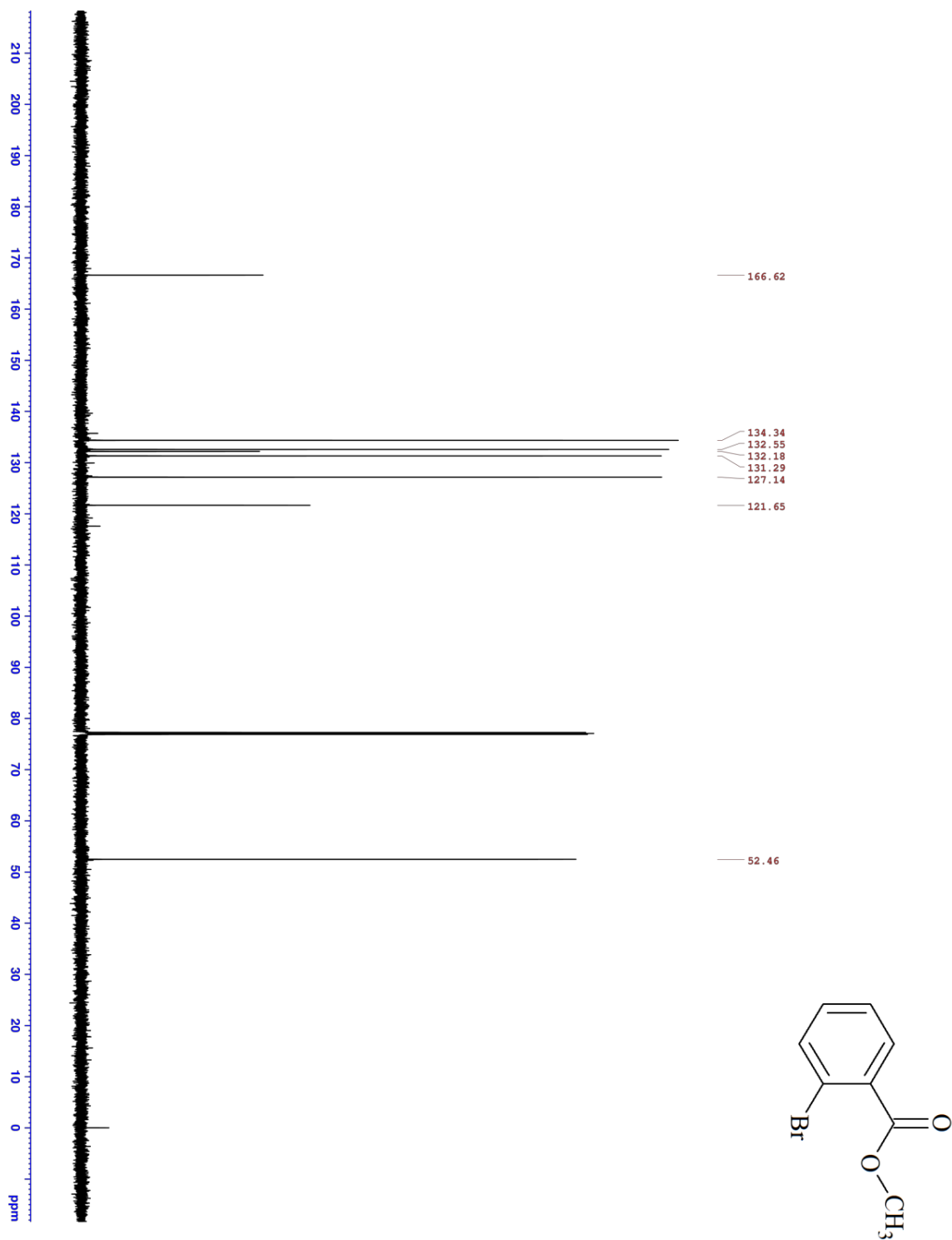
1a metüülbensoaat ¹³C spekter



1b metüül-2-bromobensoaat ¹H spekter



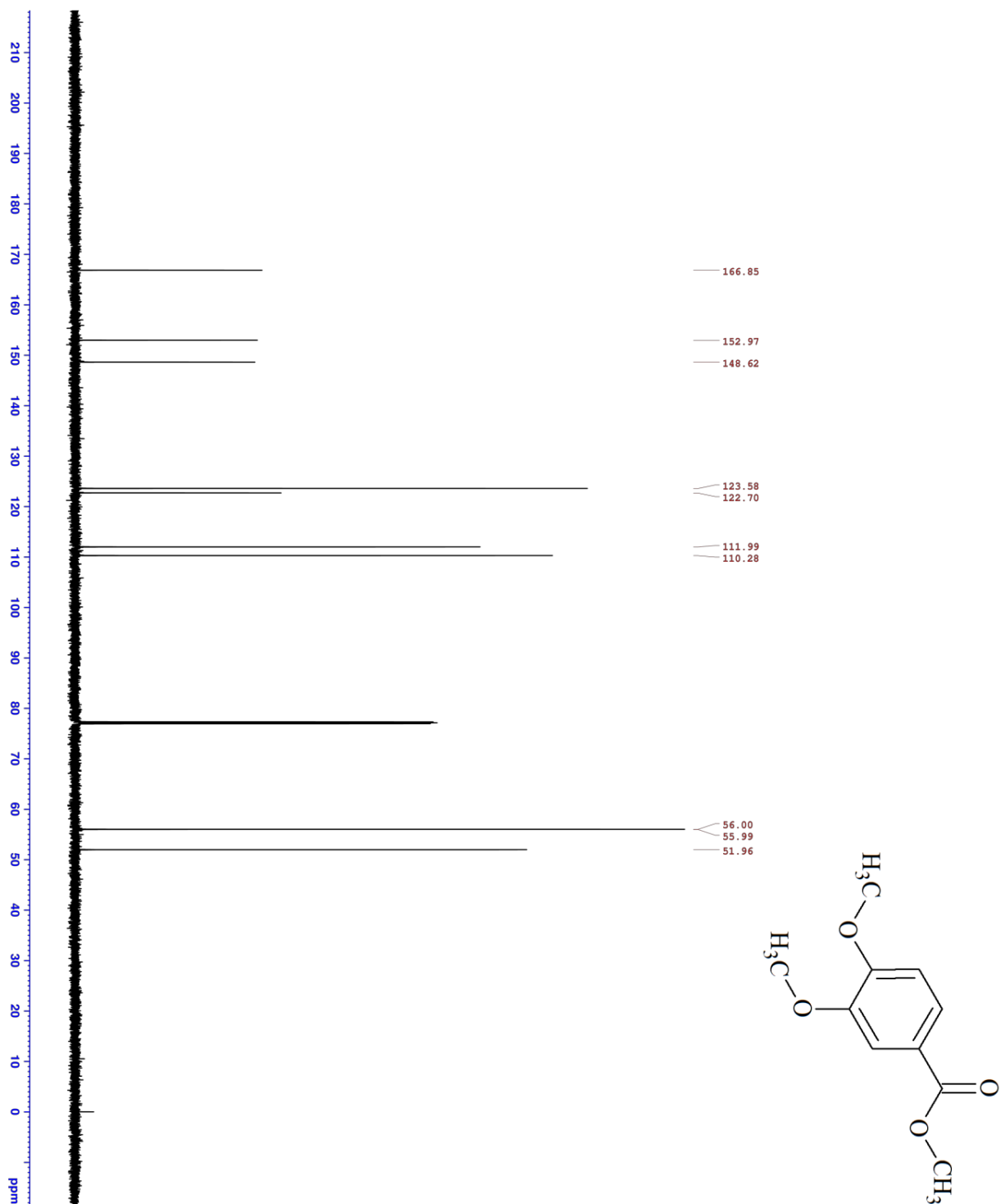
1b metüül-2-bromobensoaat ¹³C spekter



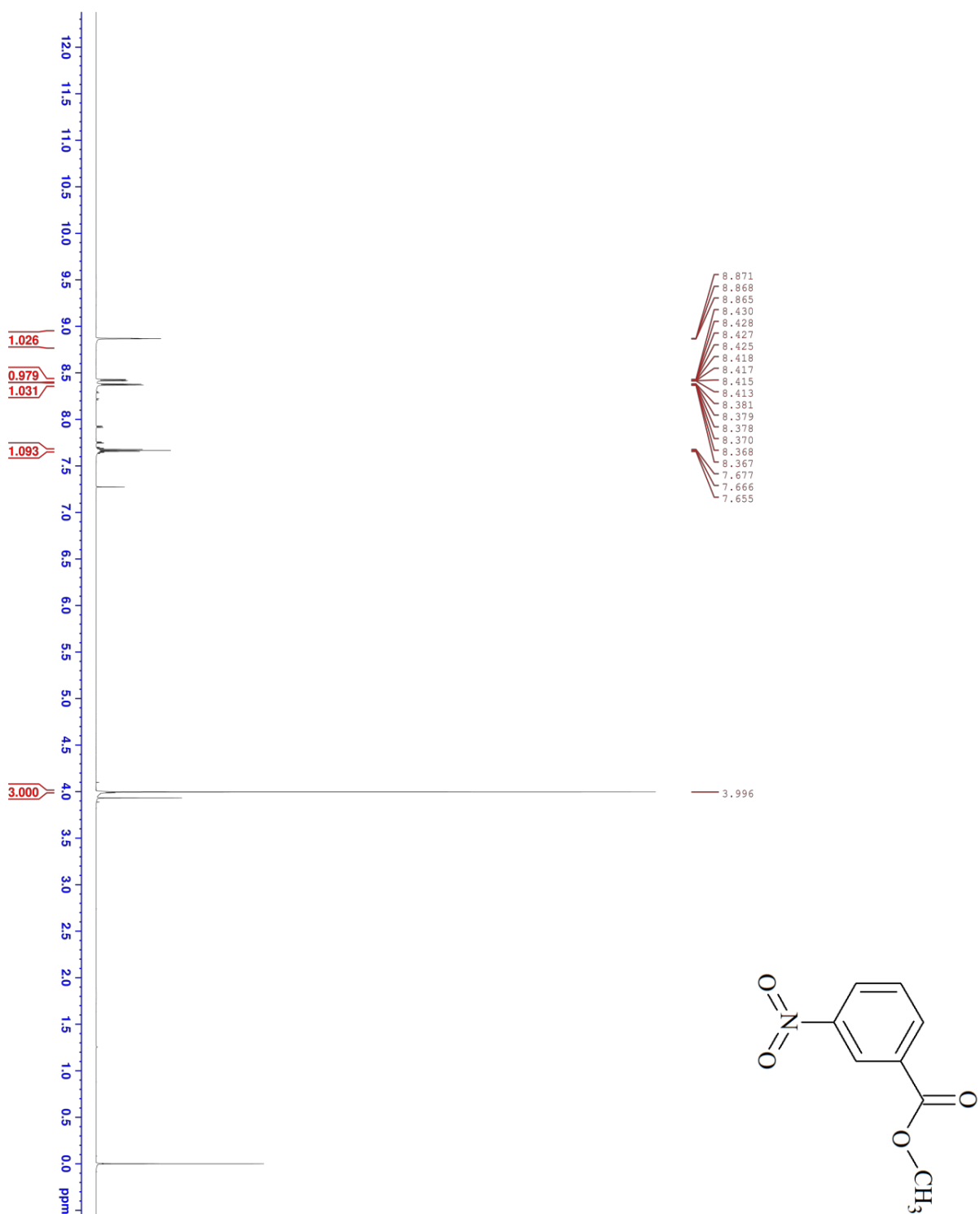
1c metüül-3,4-dimetoksübensoaat ^1H spekter



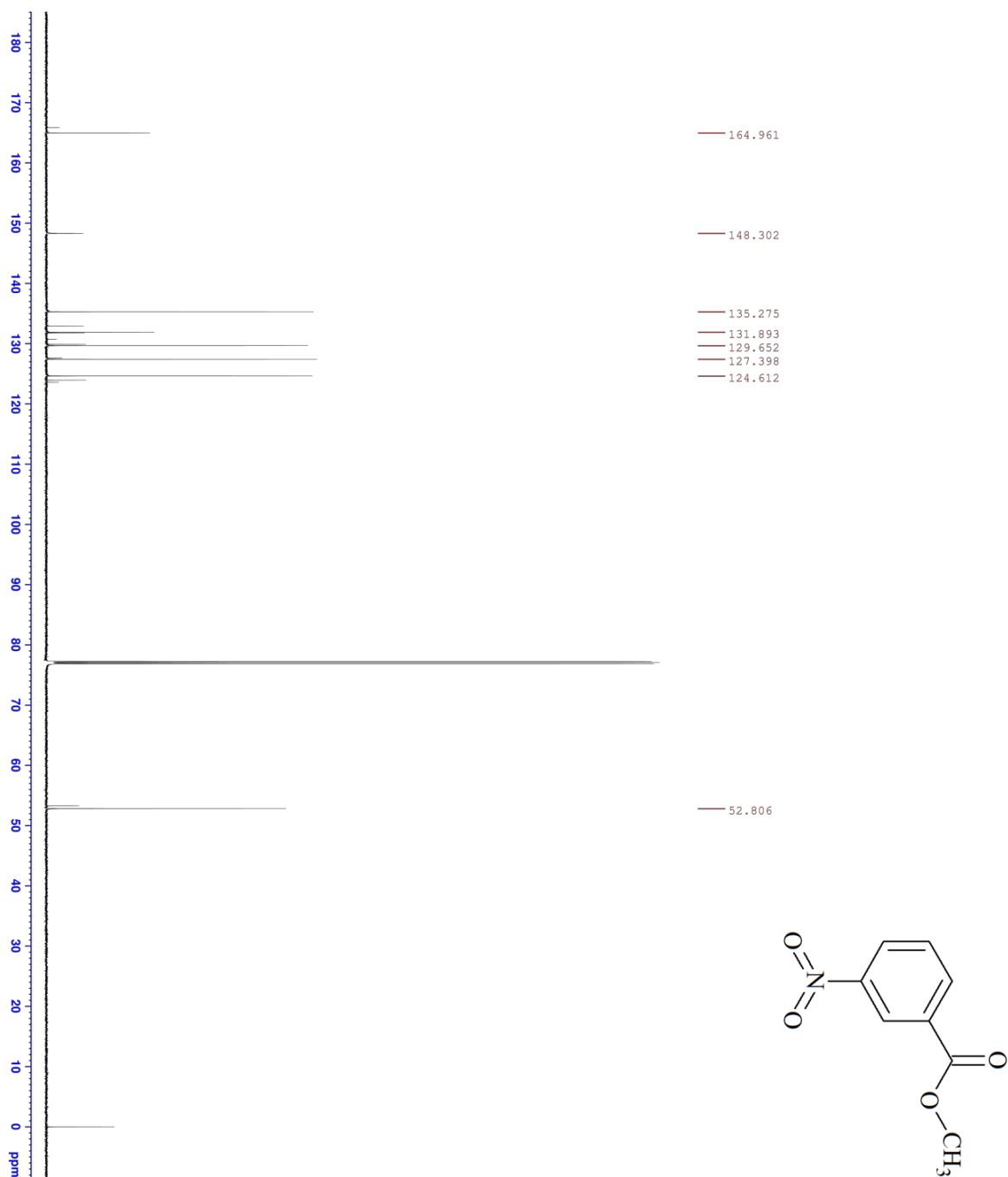
1c metüül-3,4-dimetoksübensoaat ¹³C spekter



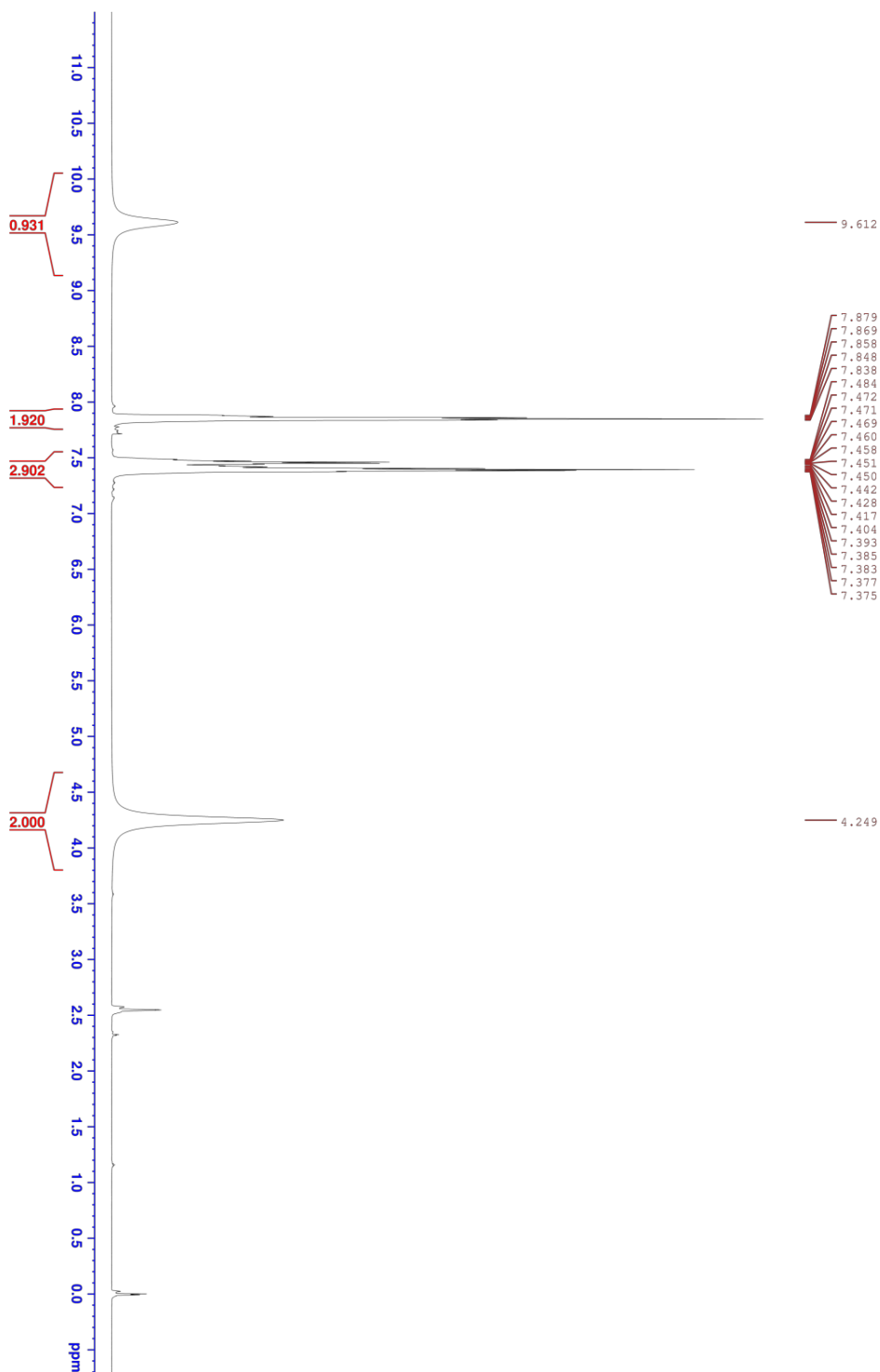
1d metüül-3-nitrobensoaat ¹H spekter



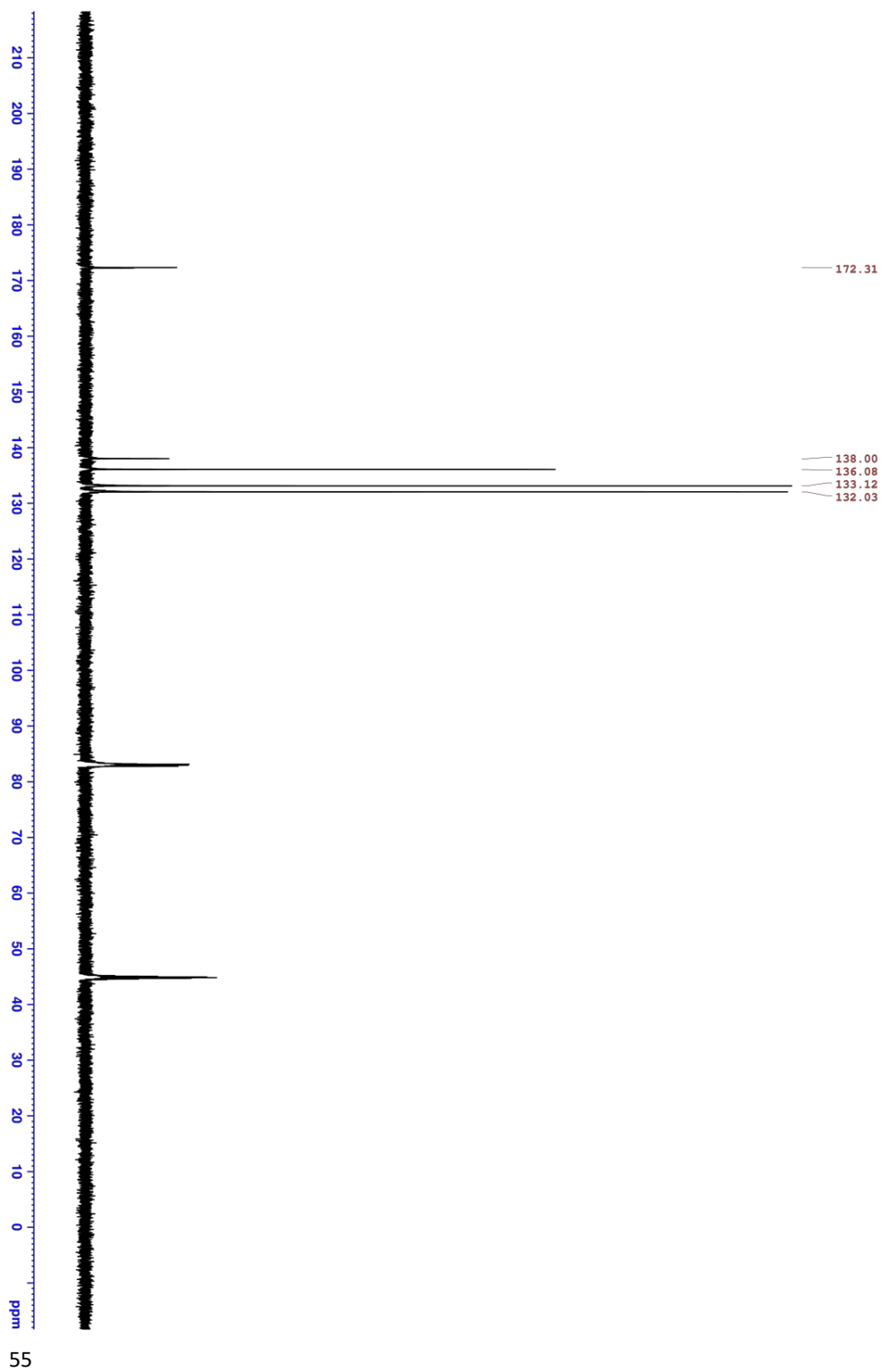
1d metüül-3-nitrobensoaat ^{13}C spekter



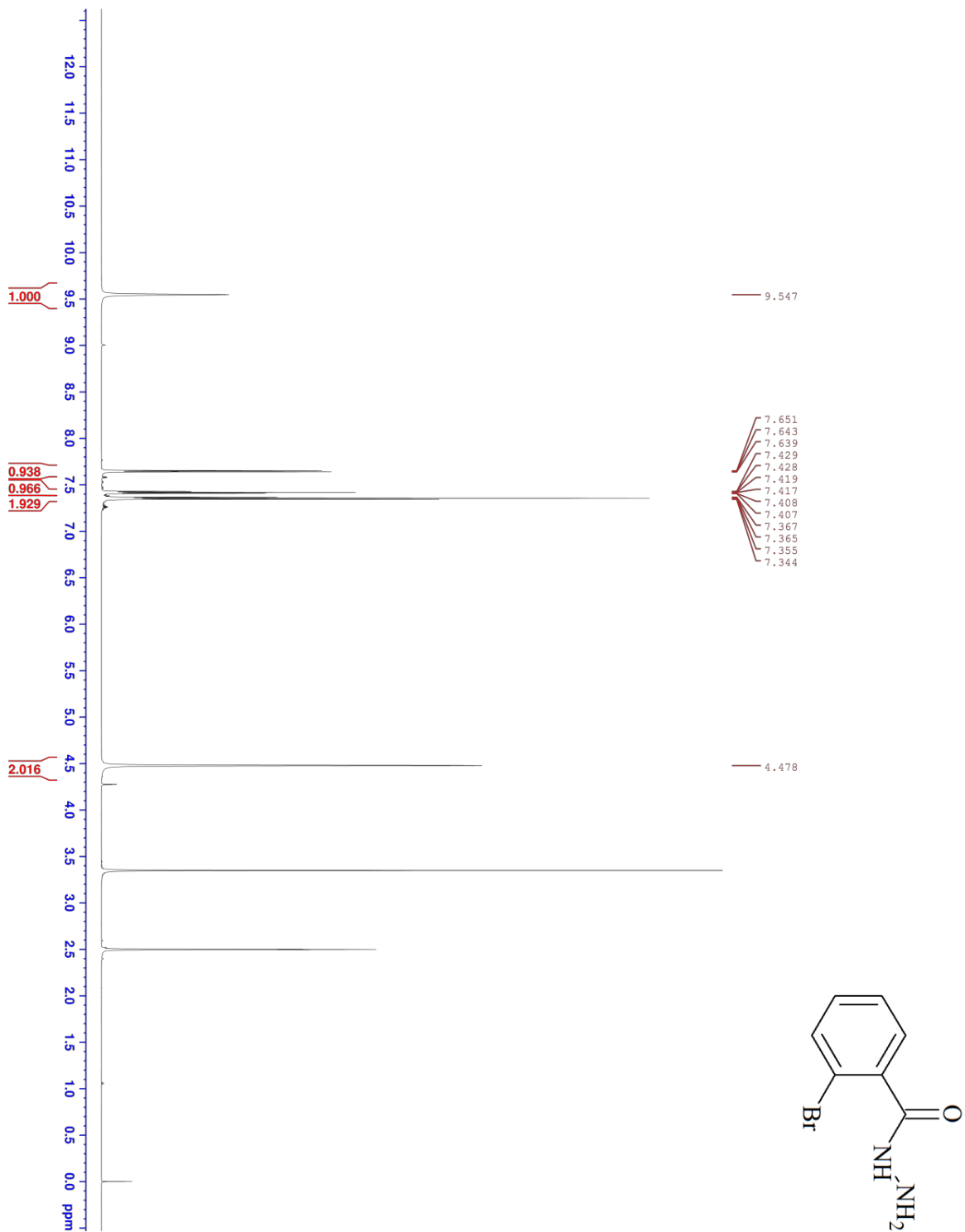
2a bensoöülhüdraasiin ^1H spekter



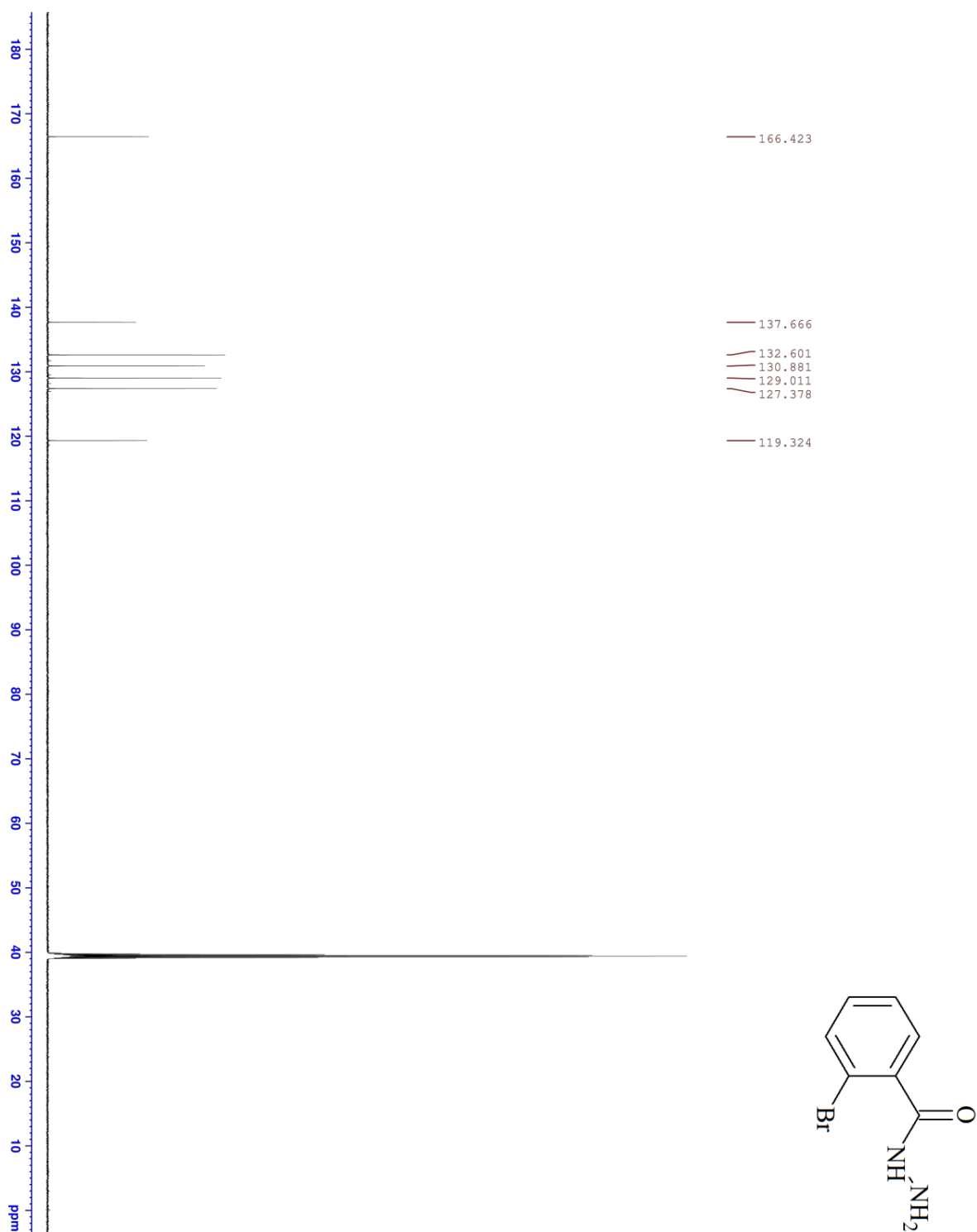
2a bensoüülhüdrasiin ^{13}C spekter



2b 2-bromobensoüülhüdrasiin ^1H spekter



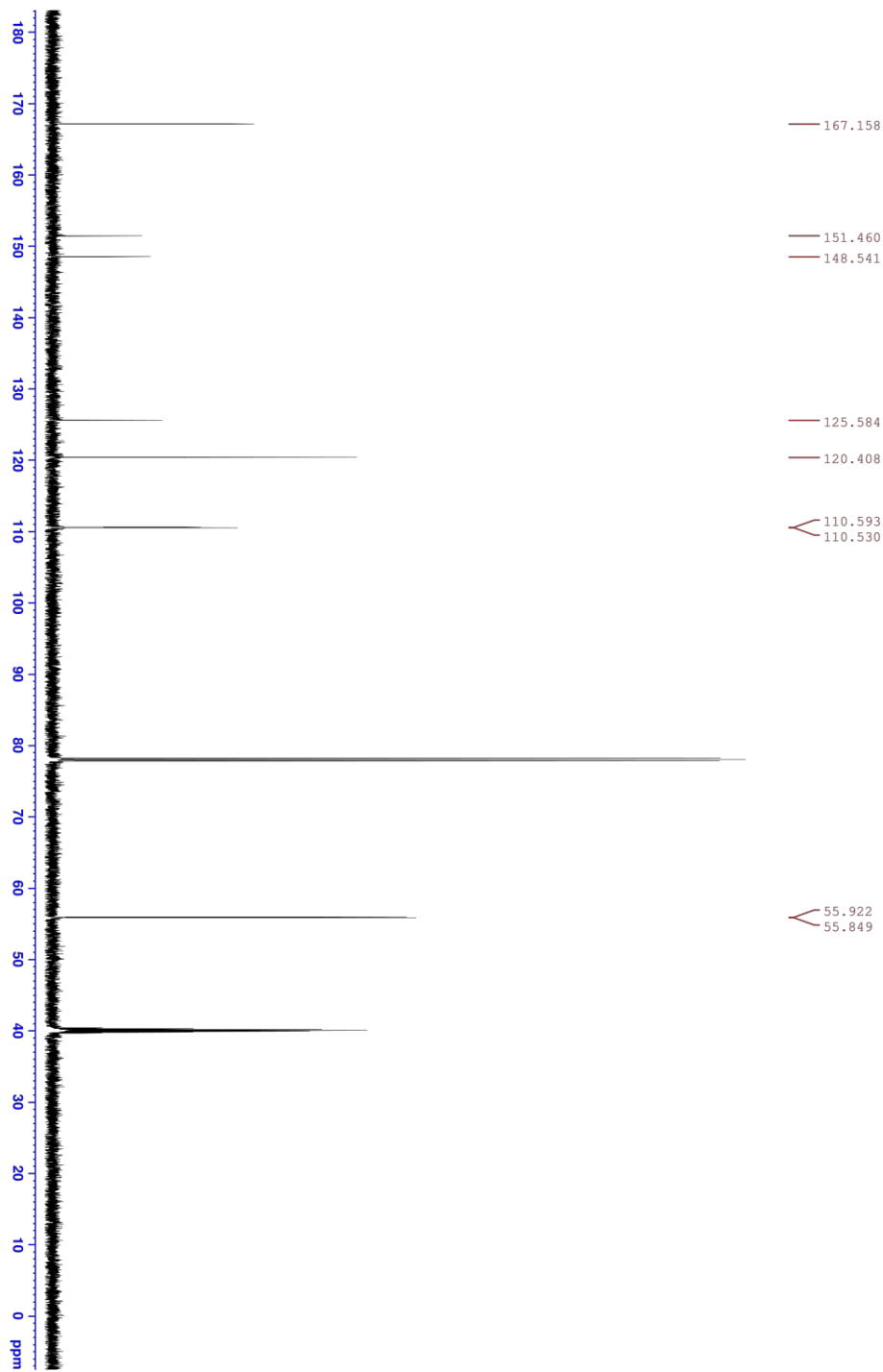
2b 2-bromobensoüülhüdrasiin ^{13}C spekter



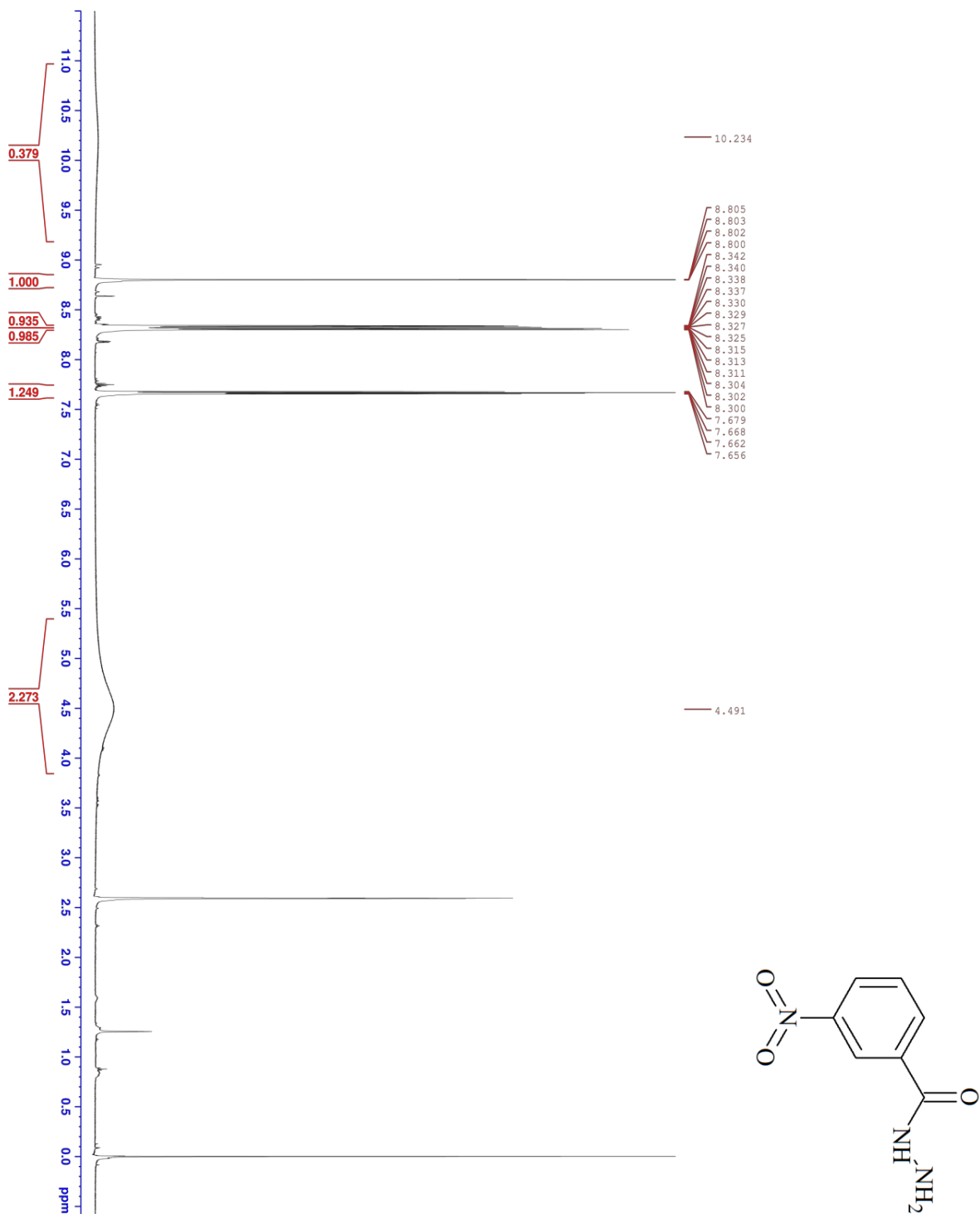
2c 3,4-dimetoksübensoüülhüdraasiin ¹H spekter



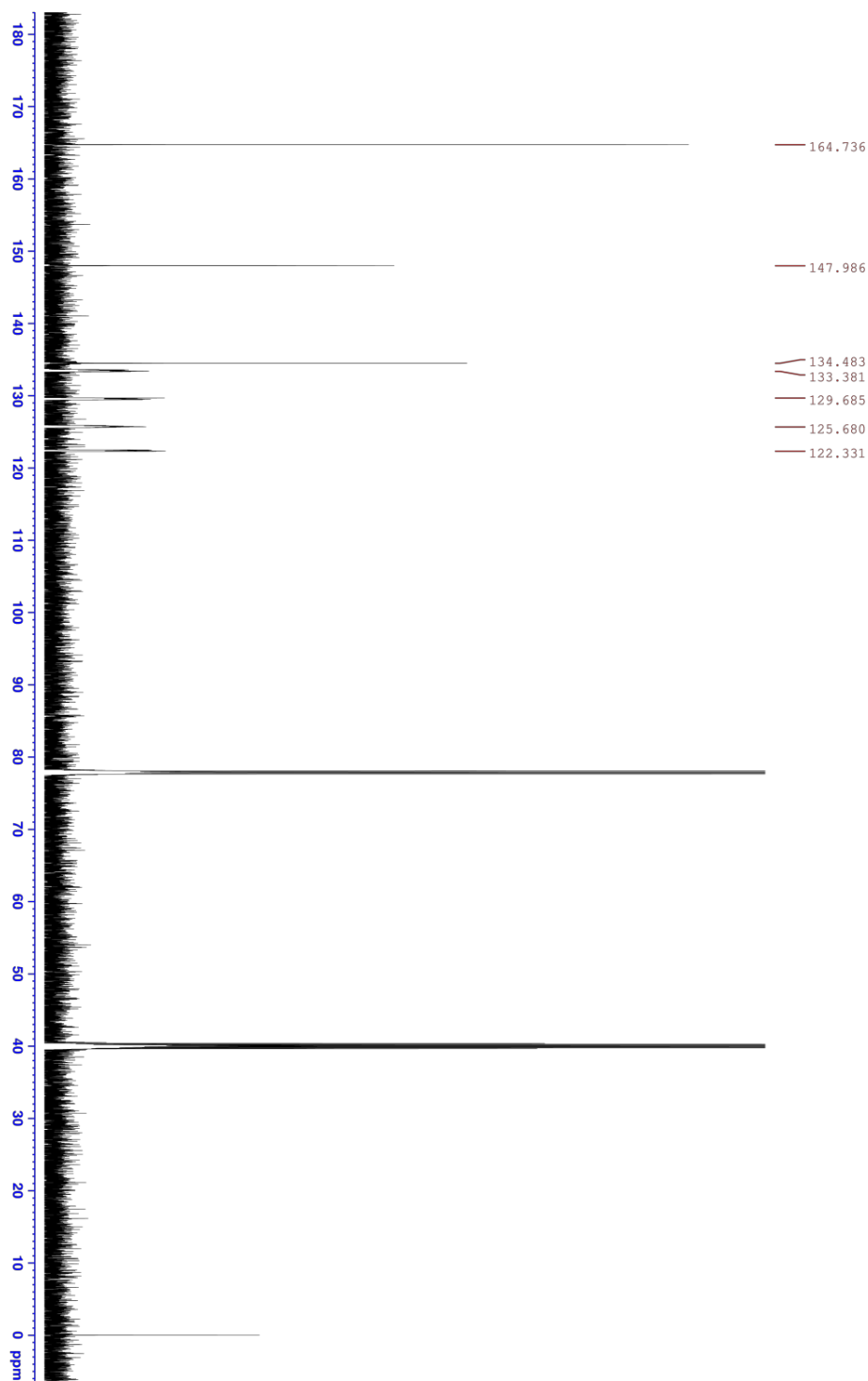
2c 3,4-dimetoksübensoüülhüdraasiin ^{13}C spekter



2d 3-nitrobensoüülhüdraasiin ^1H spekter



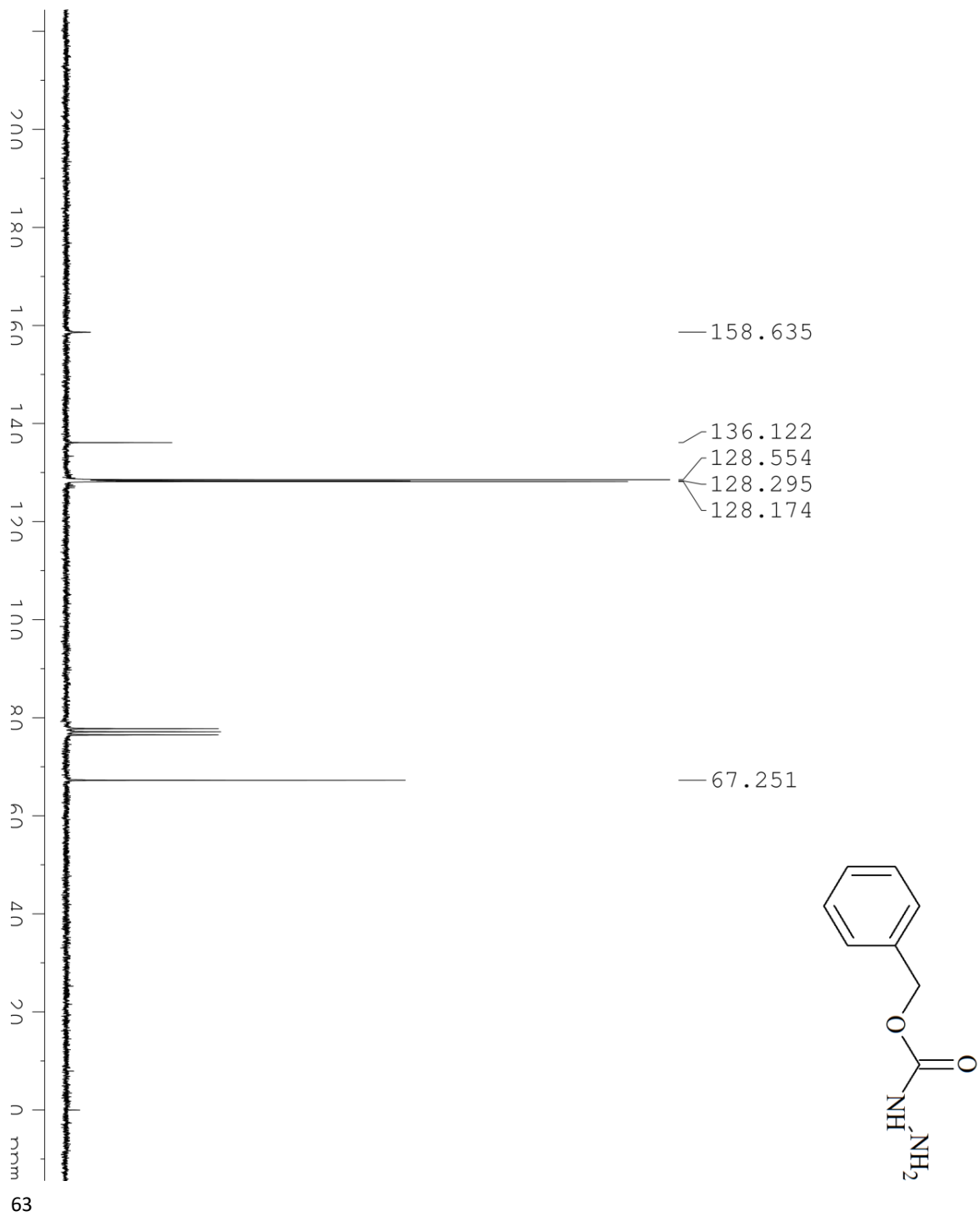
2d 3-nitrobensoüülhüdraasiin ^{13}C spekter



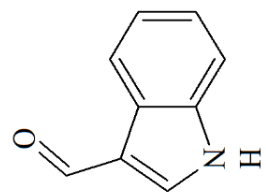
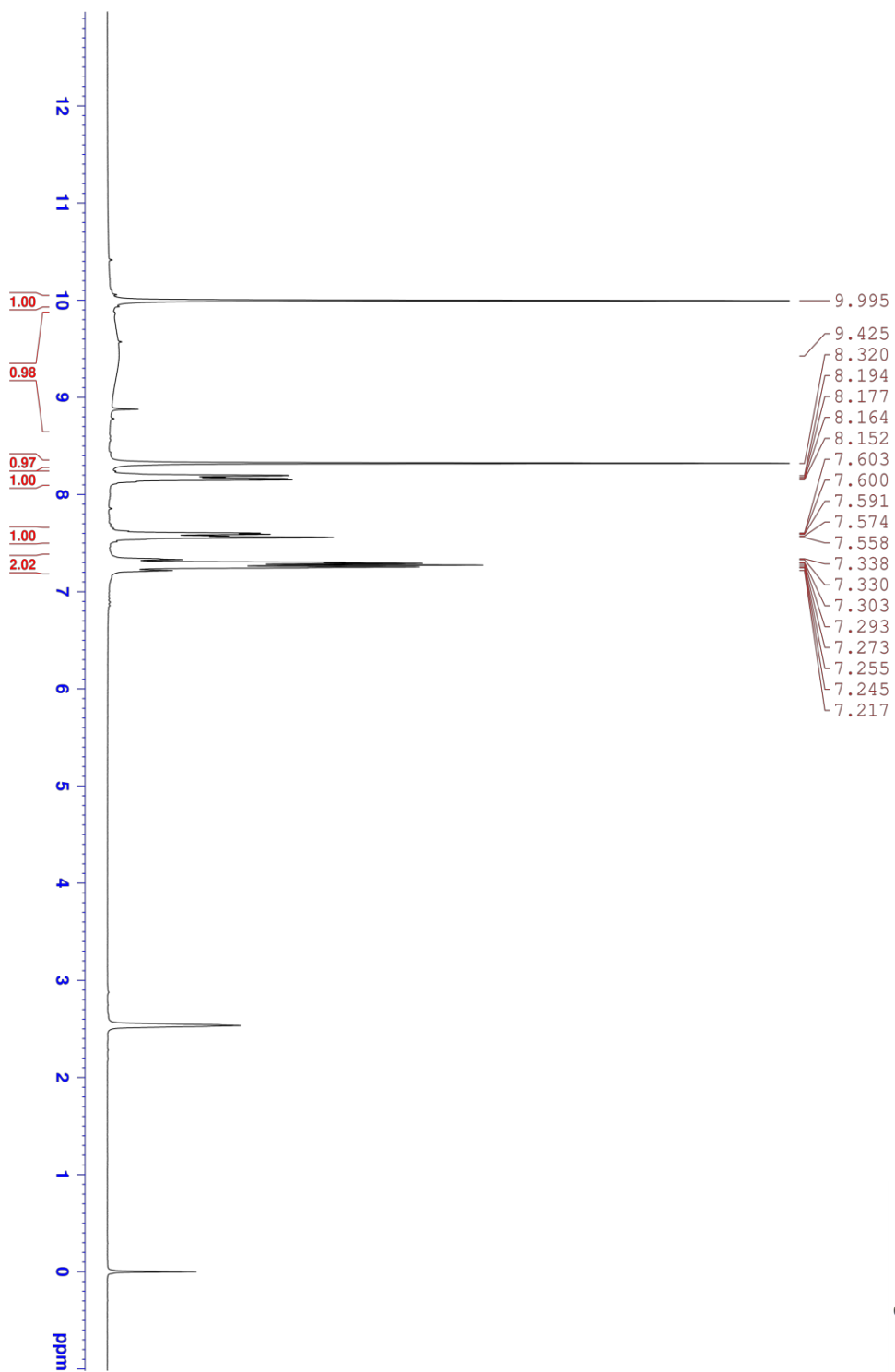
2e bensüülöksükarbonüülhüdrasiin ^1H spekter



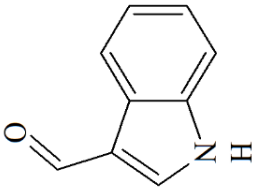
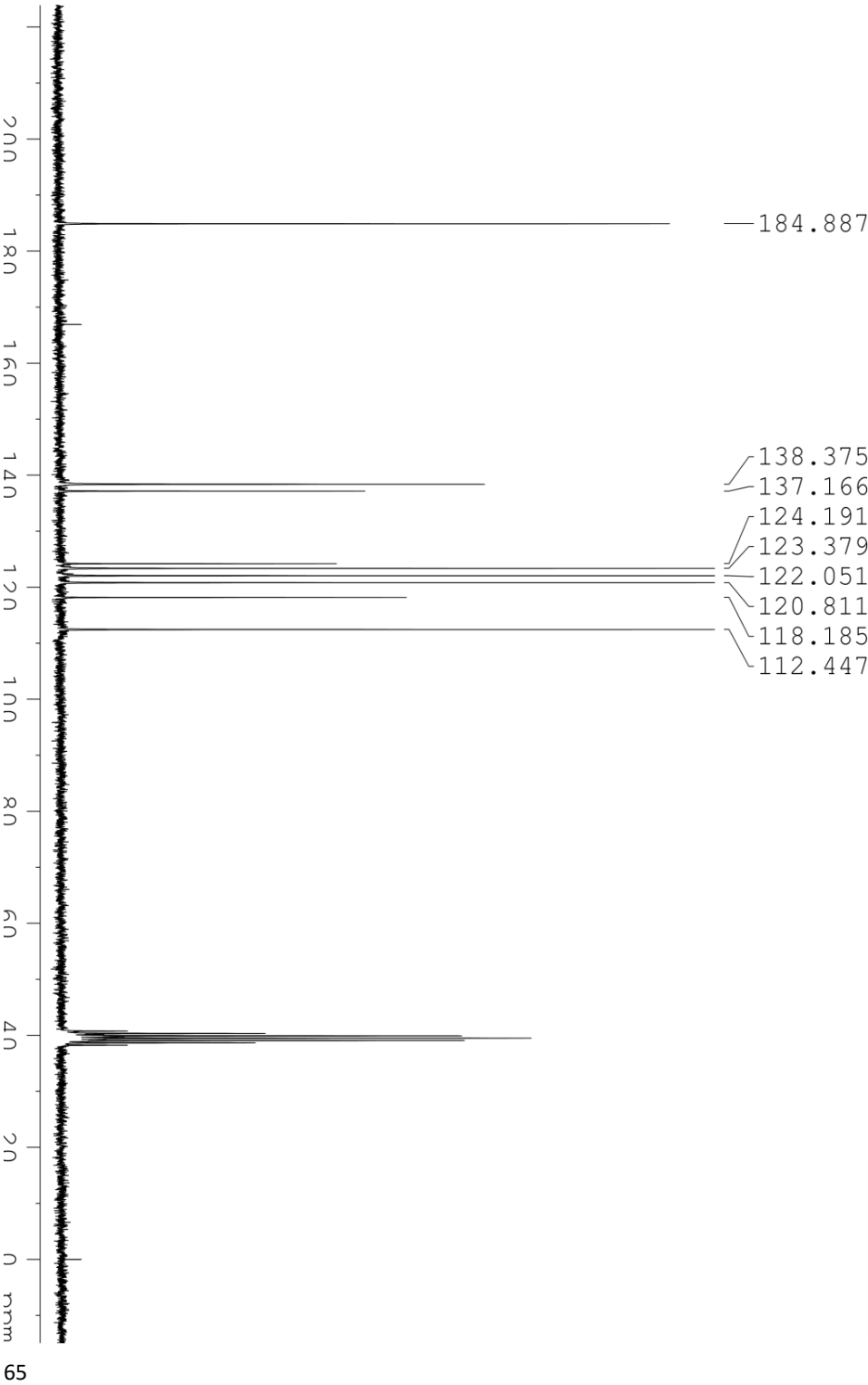
2e bensüüloksükarbonüülhüdrasiin ^{13}C spekter



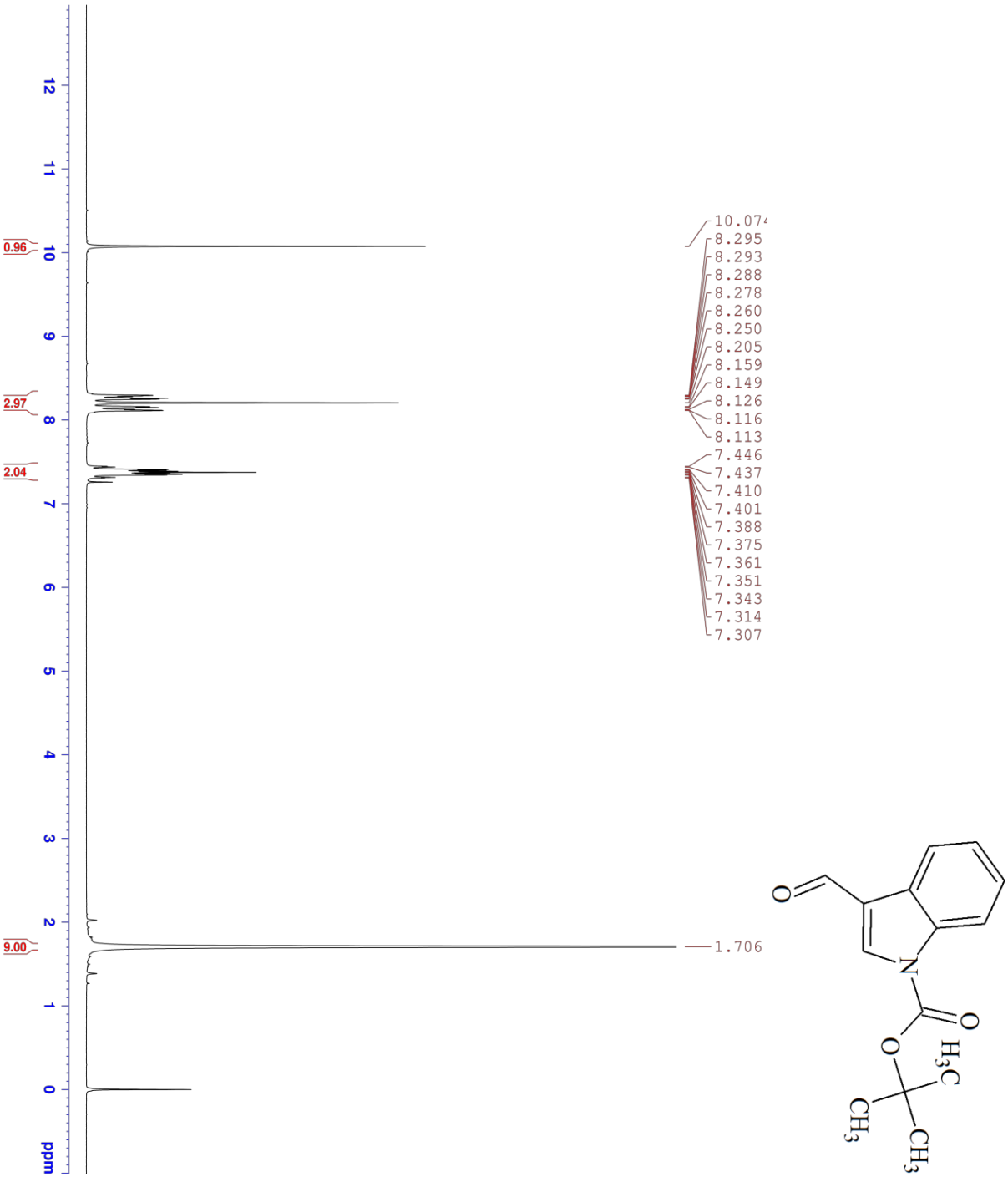
3a indool-3-aldehüüd ¹H spekter



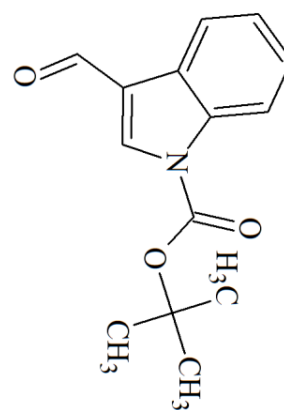
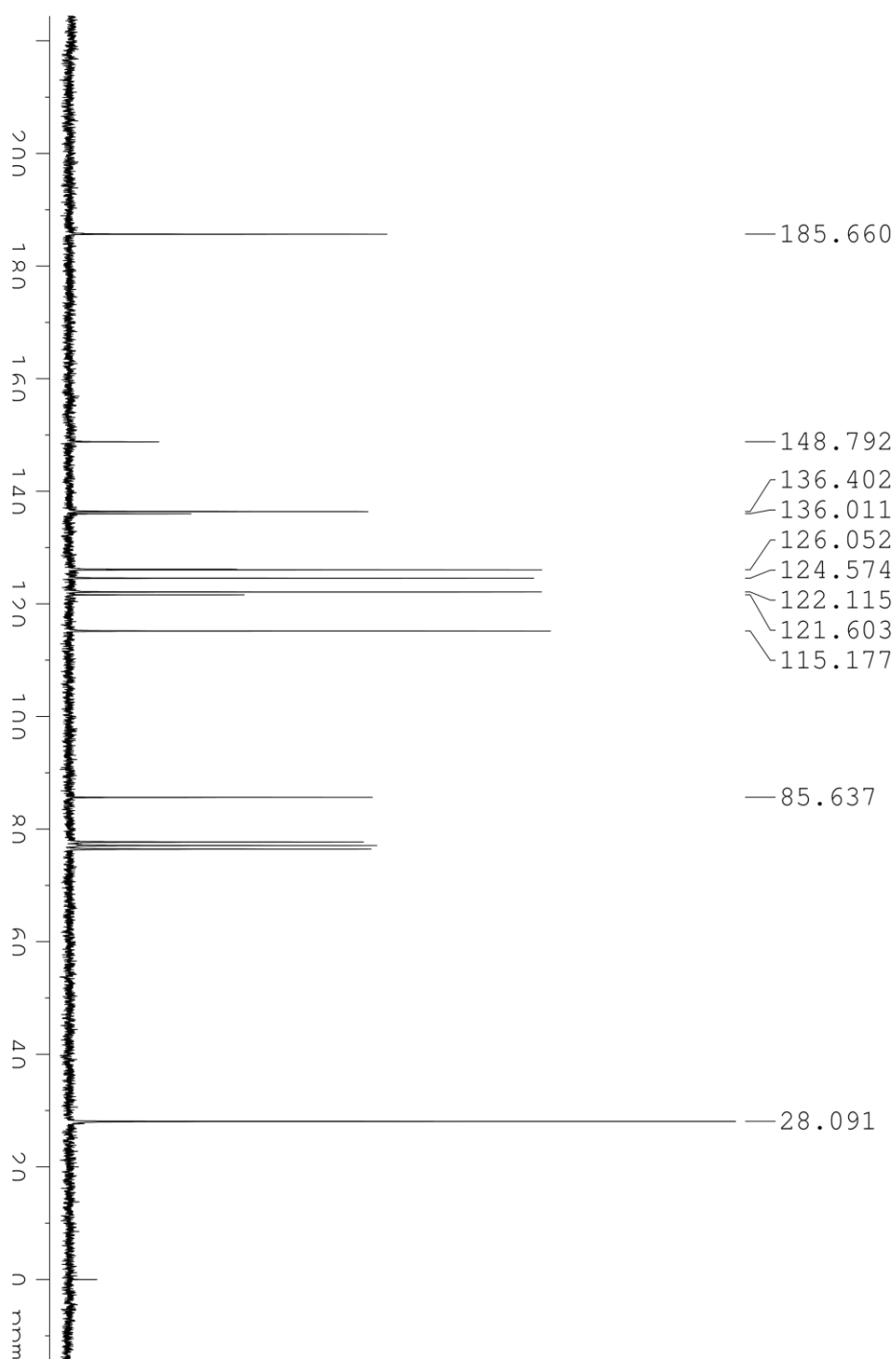
3a indool-3-aldehyüd ¹³C spekter



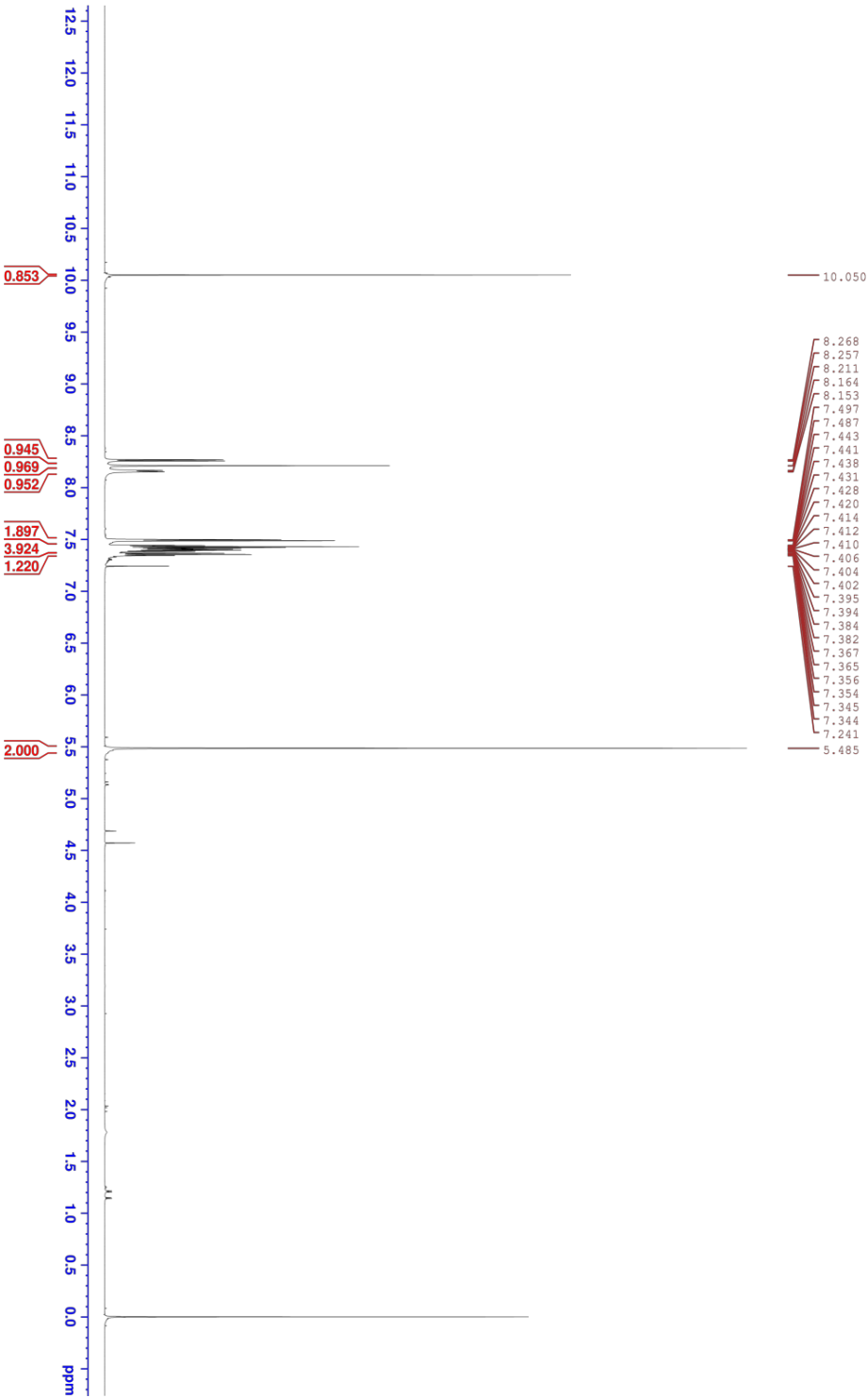
4a *N*-Boc-indool-3-aldehyd ¹H spekter



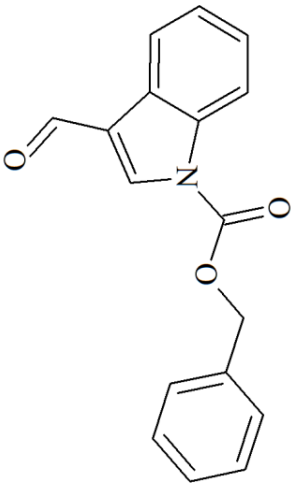
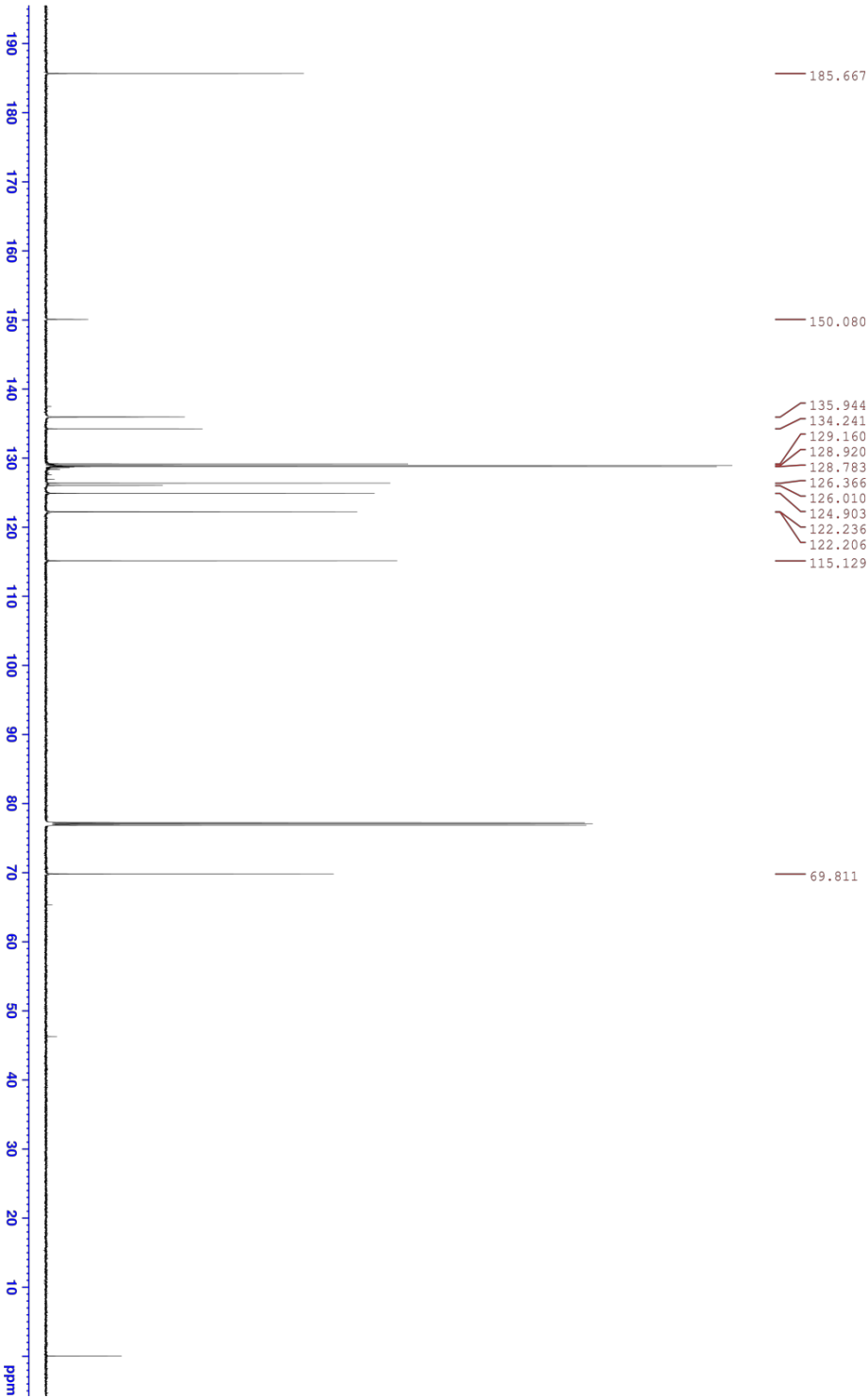
4a *N*-Boc-indool-3-aldehyd ^{13}C spekter



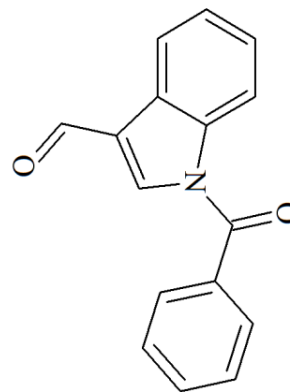
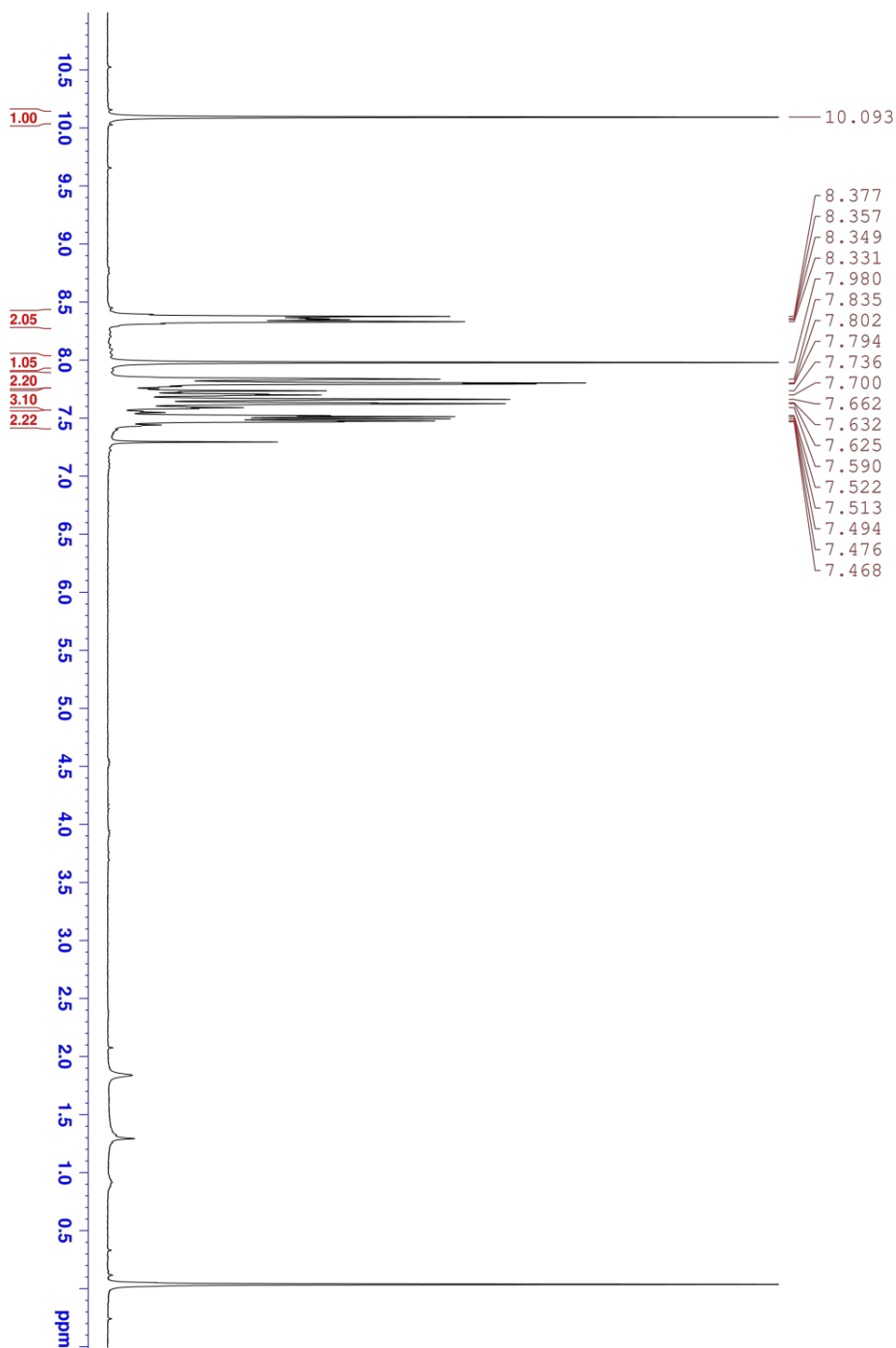
4b *N*-Z-indool-3-aldehyd ¹H spekter



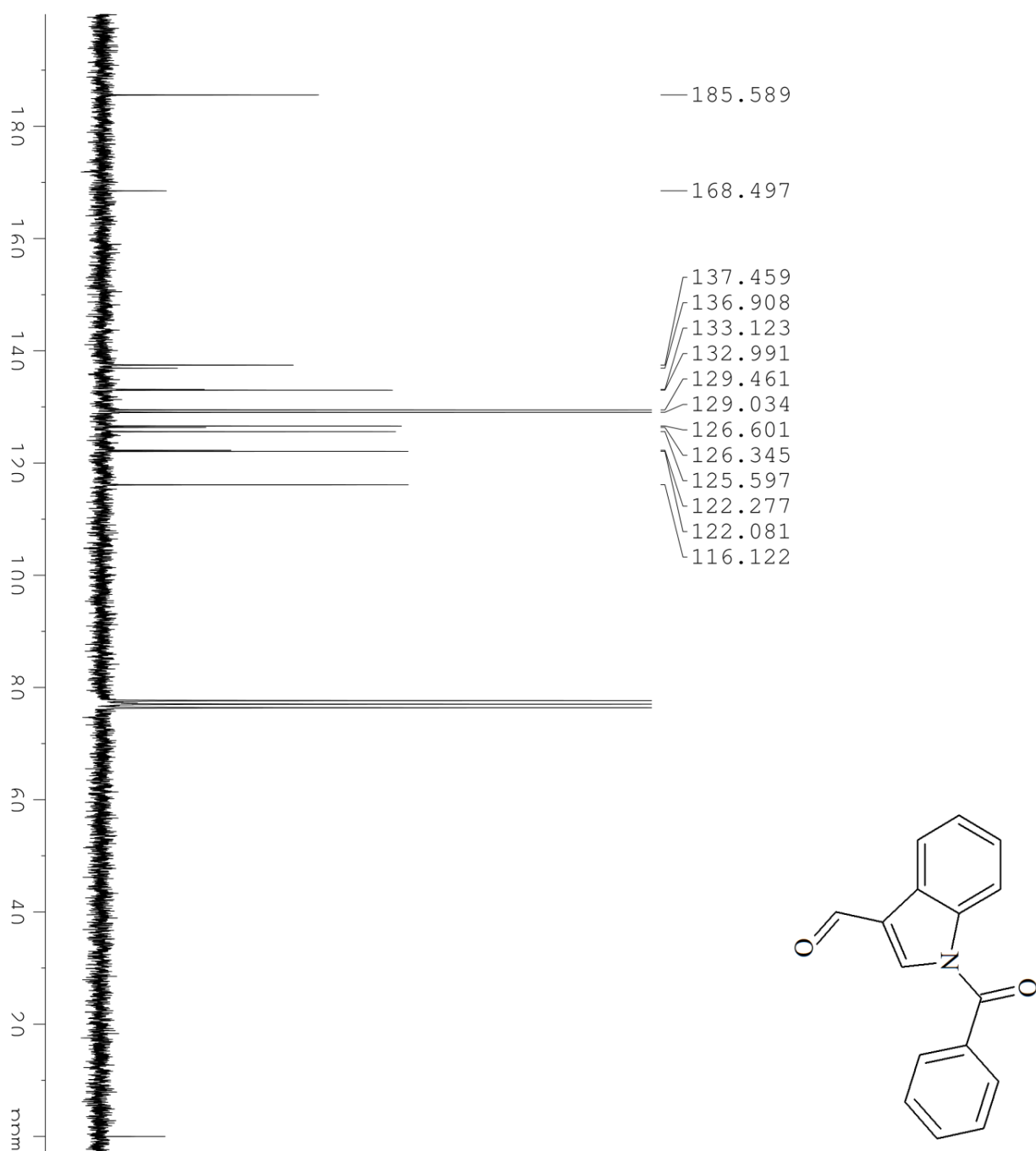
4b *N-Z*-indool-3-aldehüüd ¹³C spekter



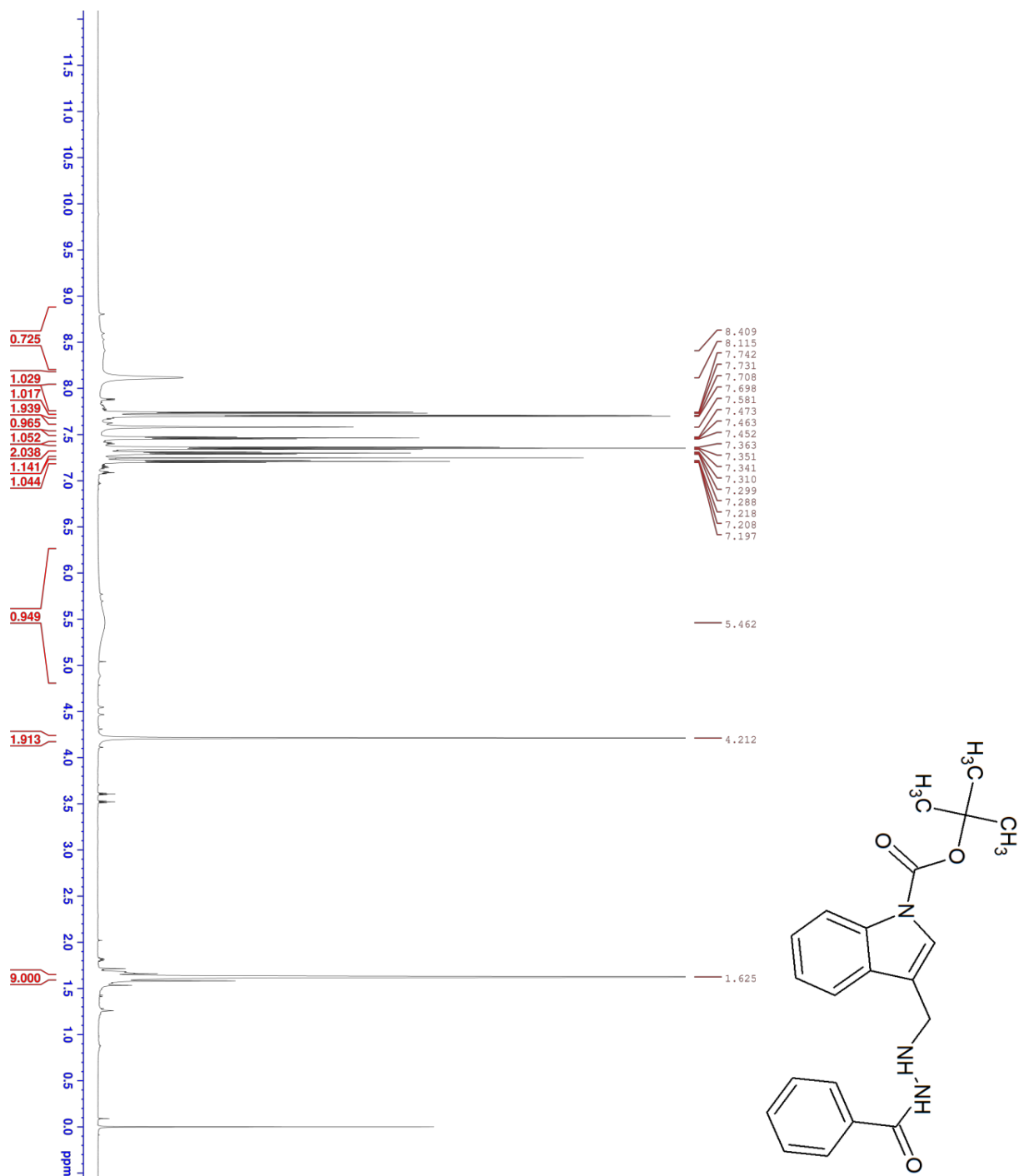
4c *N*-Bz-indool-3-aldehyd ^1H spekter



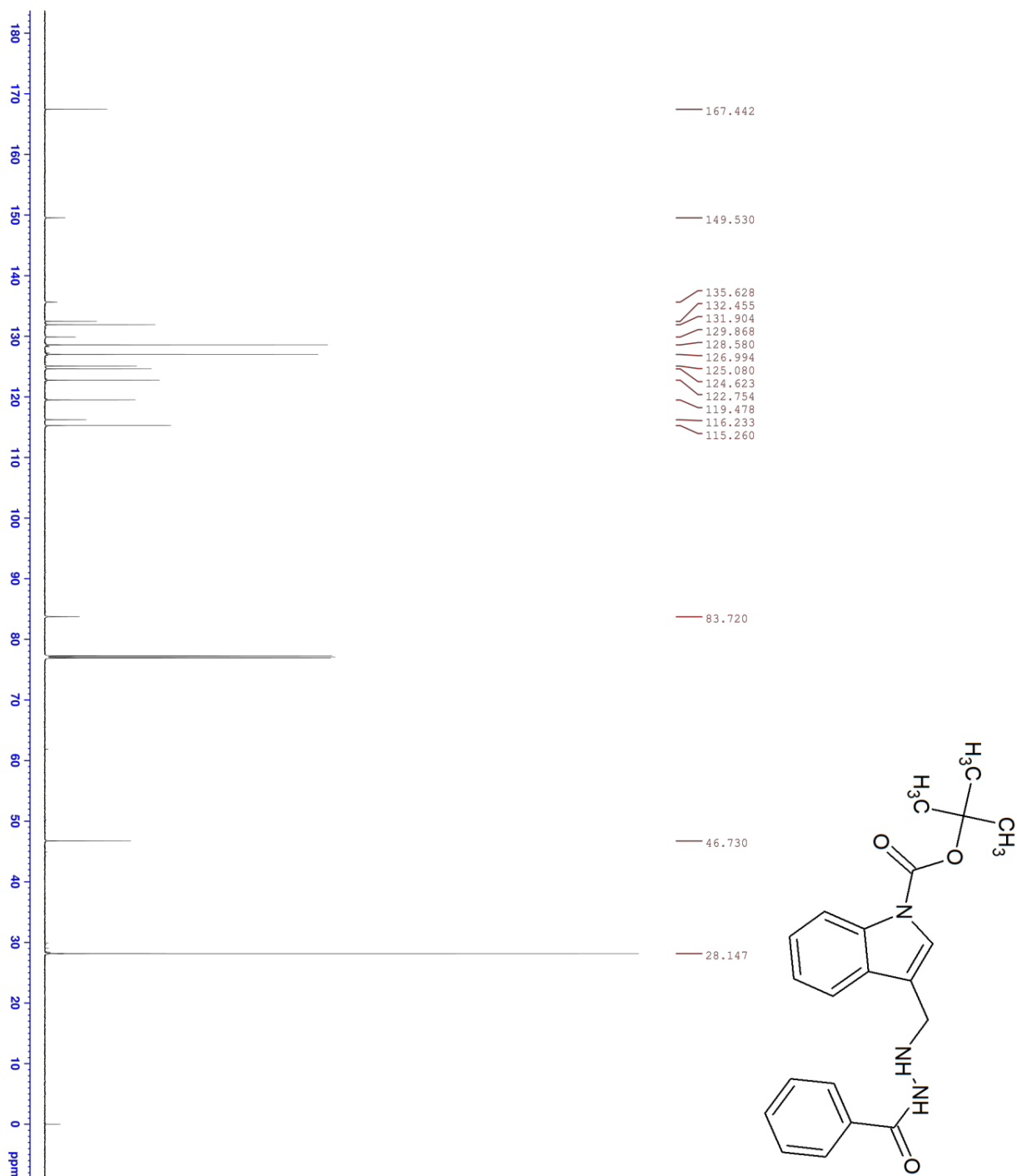
4c *N*-Bz-indool-3-aldehyd ^{13}C spekter



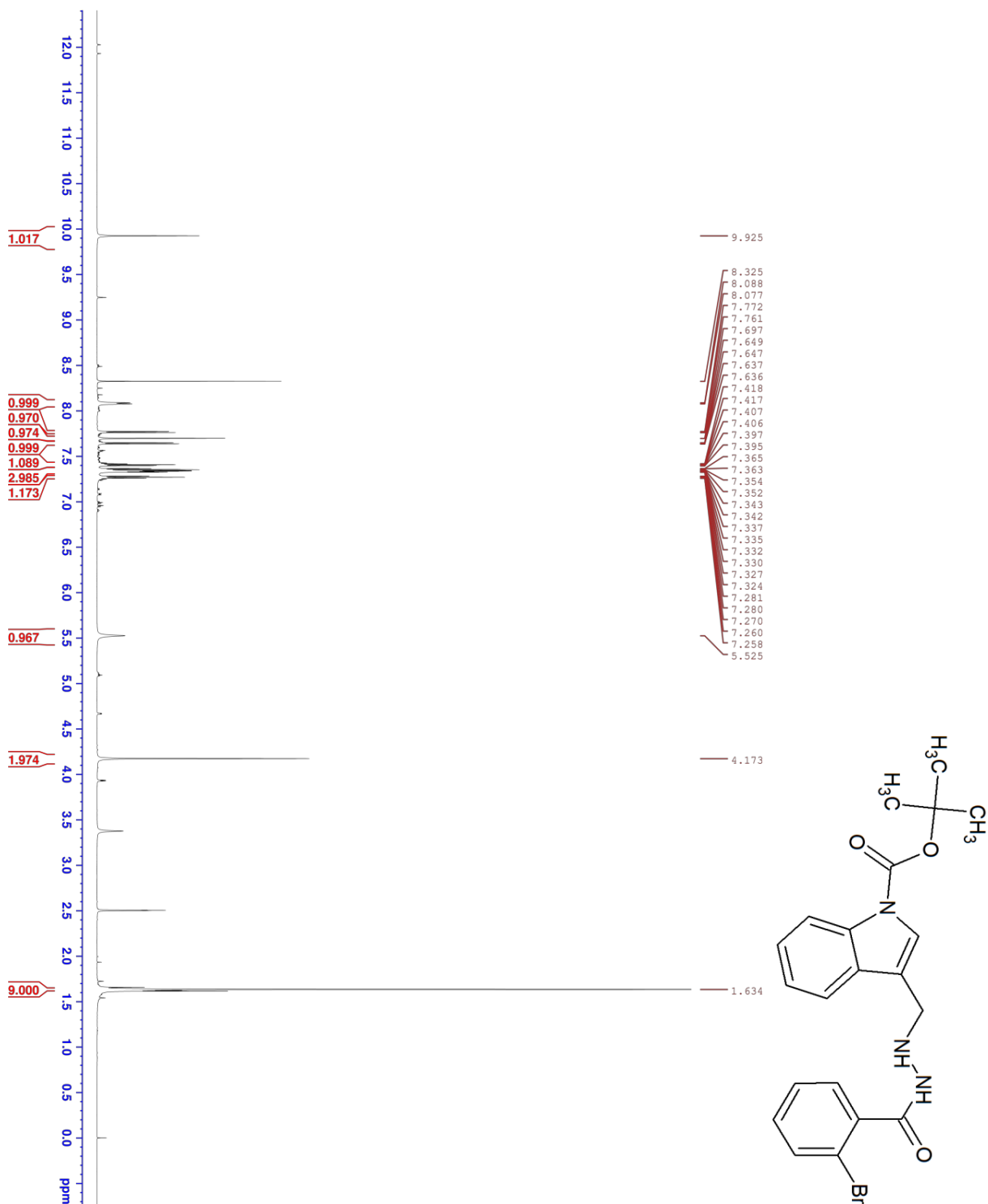
5a *N*-bensoöül-*N*'-(3-metüül(*N*''-Boc-indolüül))hüdrasiin ¹H spekter



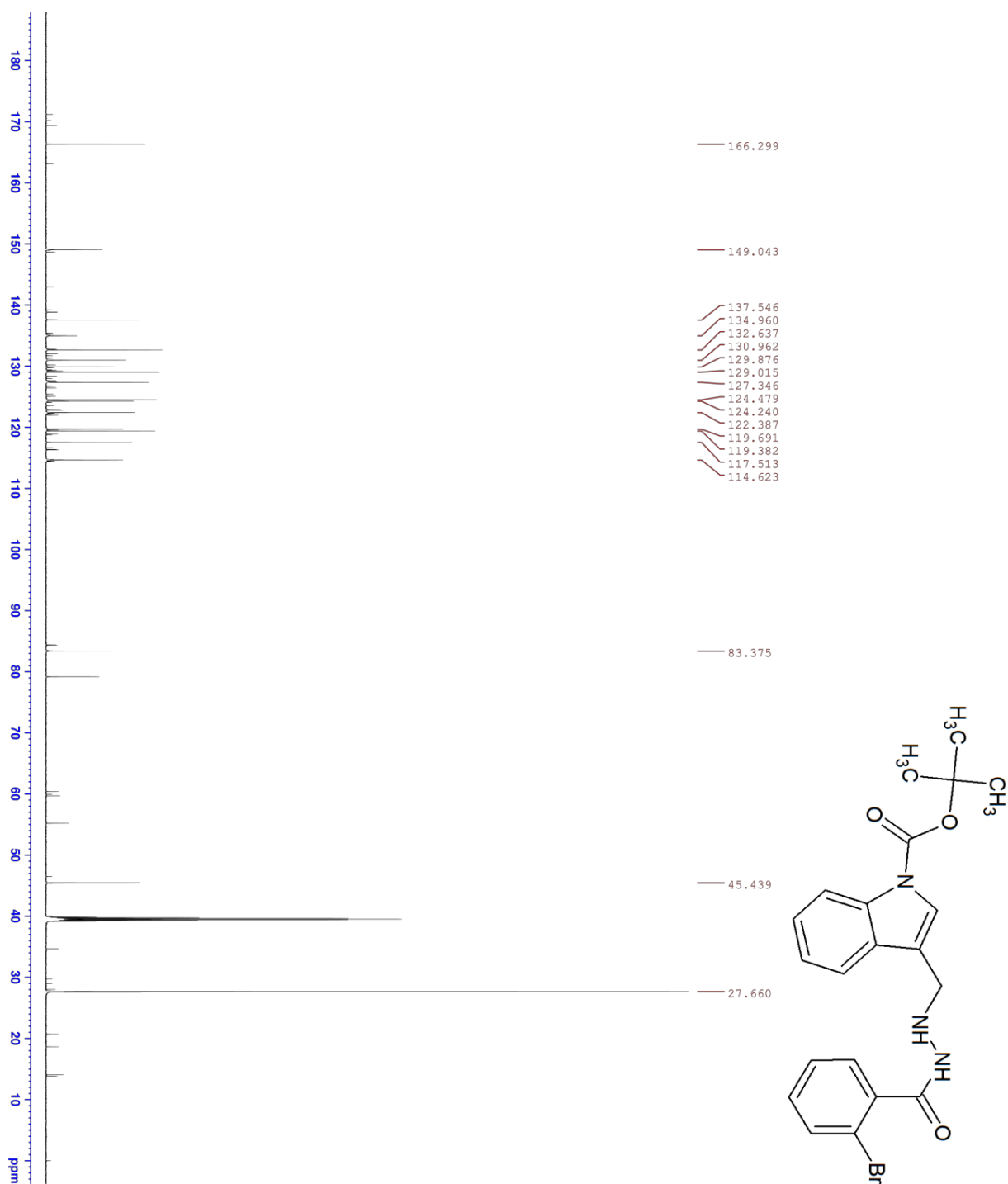
5a *N*-bensoüül-*N*'-(3-metüül(*N*''-Boc-indolüül))hüdrasiin ¹³C spekter



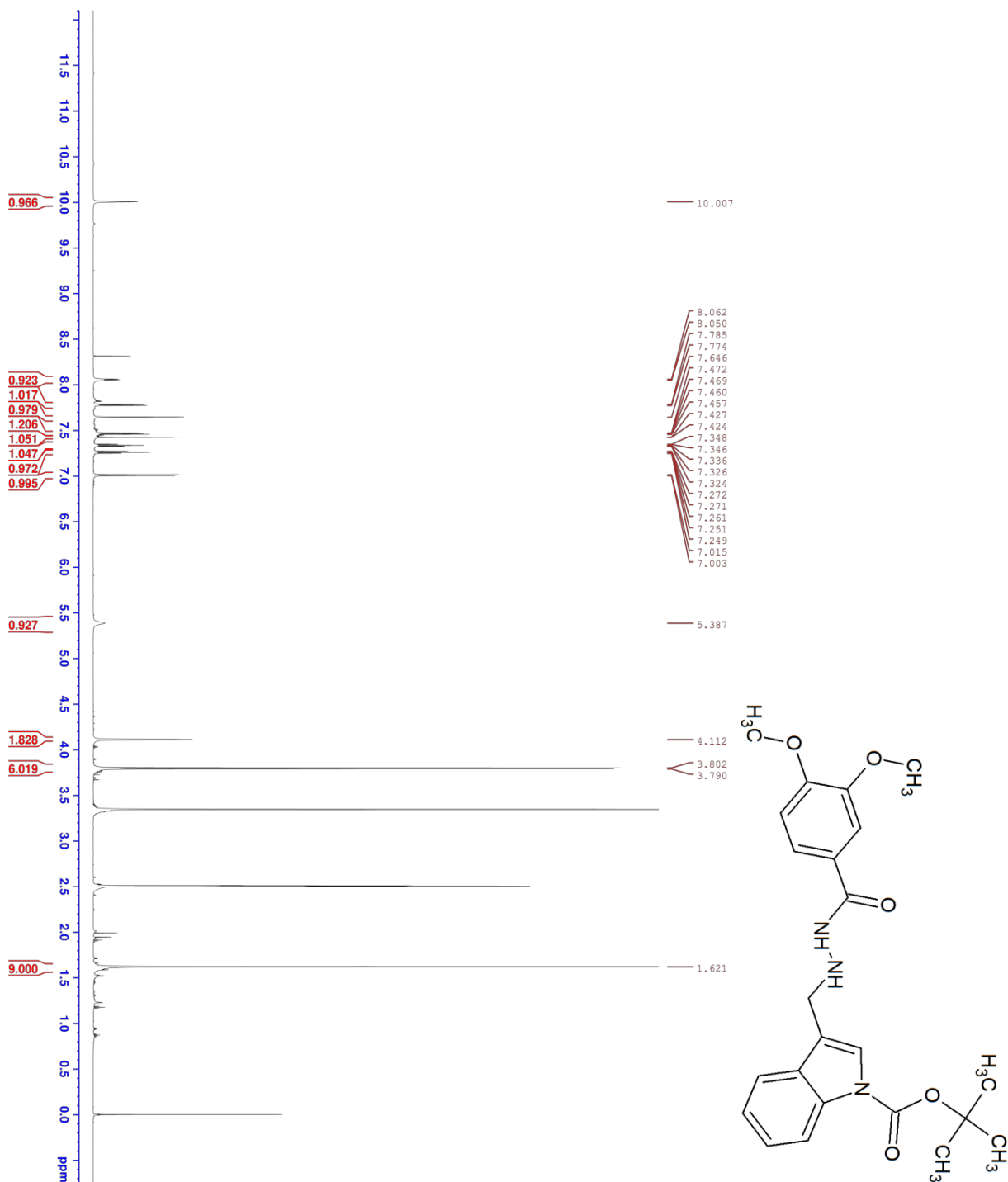
5b *N*-2-bromobensoüül-*N'*-(3-metüül(*N*''-Boc-indolüül))hüdrasiin ¹H spekter



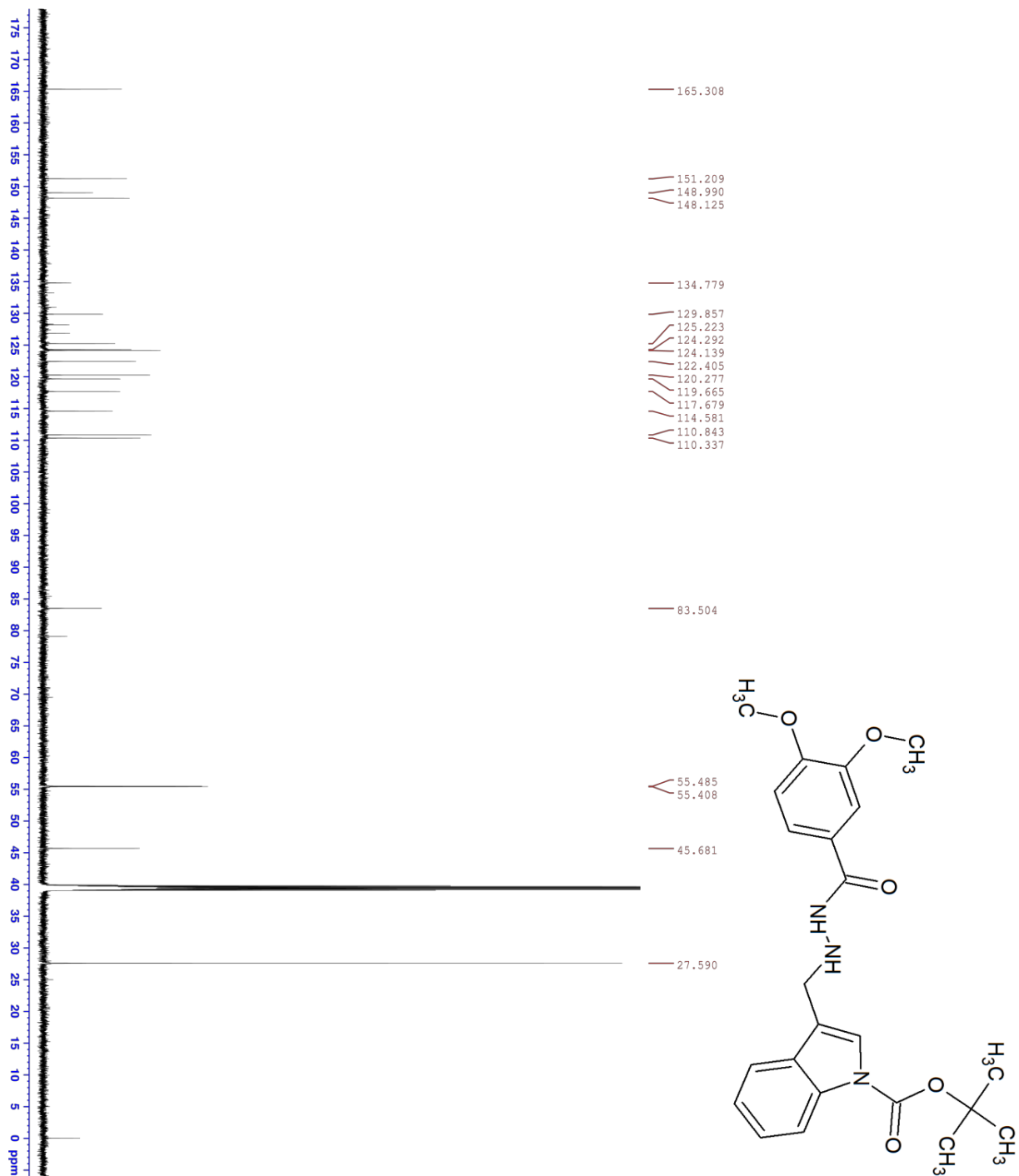
5b *N*-2-bromobensoüül-*N'*-(3-metüül(*N*''-Boc-indolüül))hüdrasiin ¹³C spekter



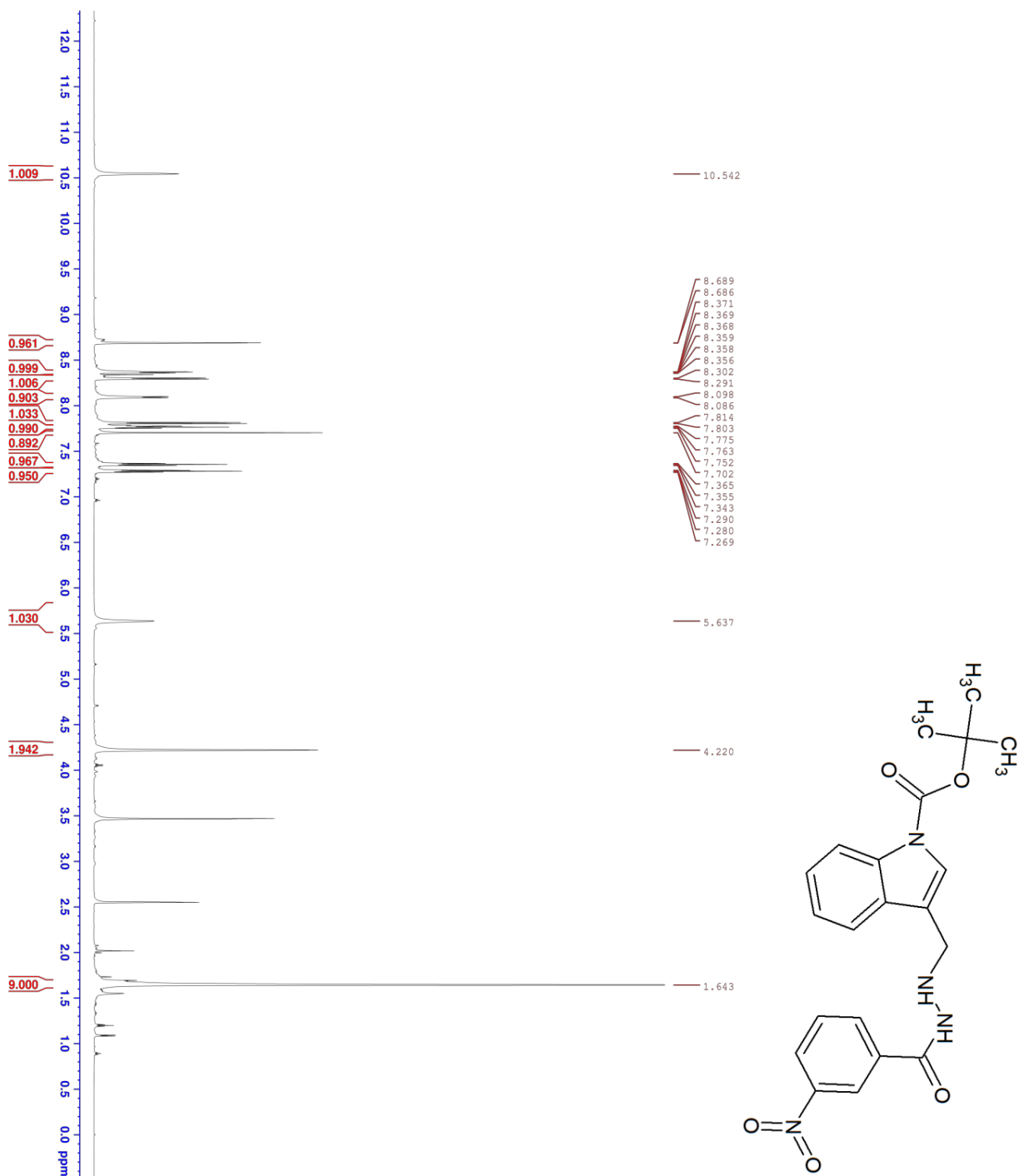
5c *N*-3,4-dimetoksübensoüül-*N'*-(3-metüül(*N''*-Boc-indolüül))hüdrasiin ¹H spekter



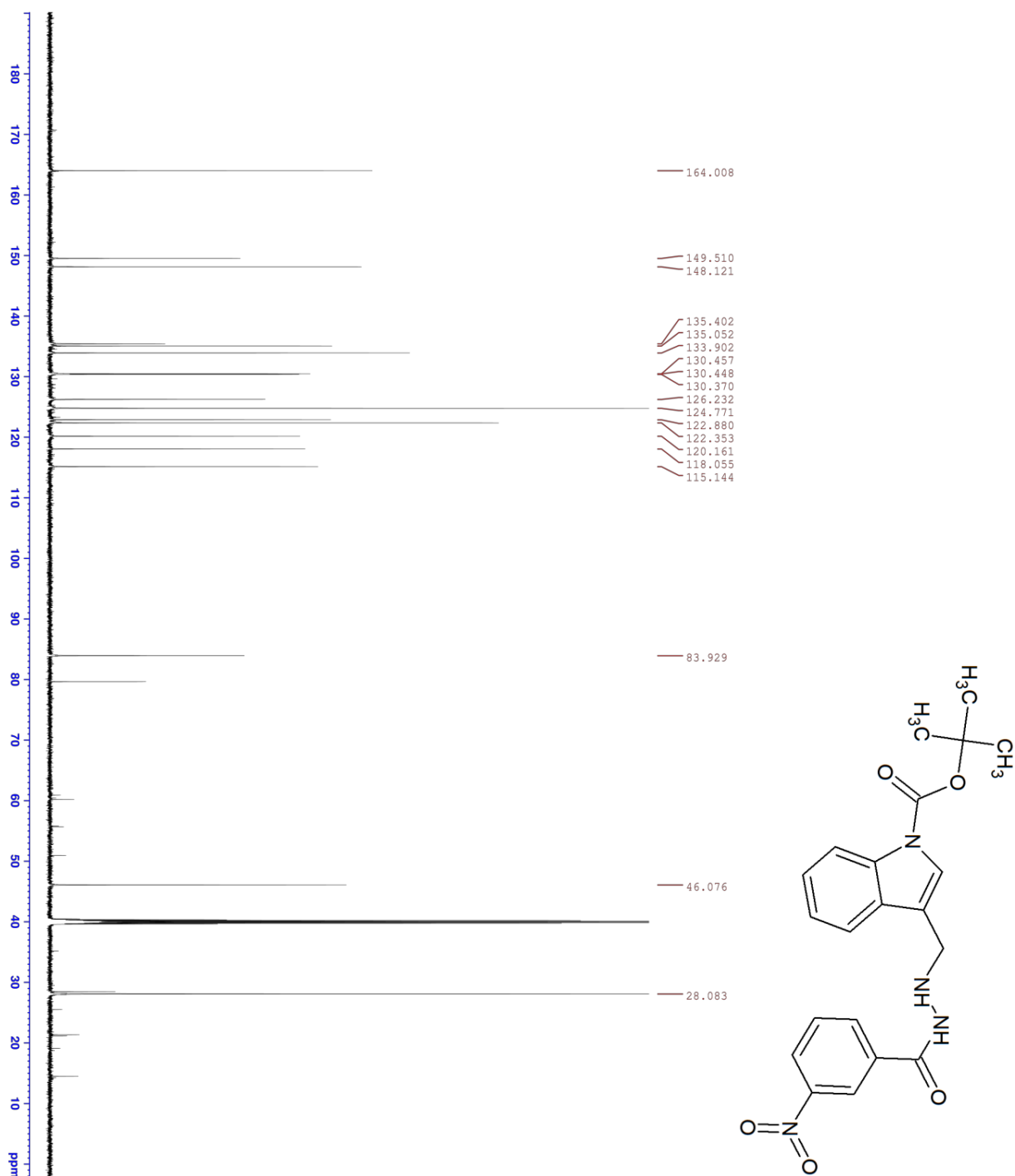
5c *N*-3,4-dimetoksübensoüül-*N'*-(3-metüül(*N''*-Boc-indolüül))hüdrasiin ¹³C spekter



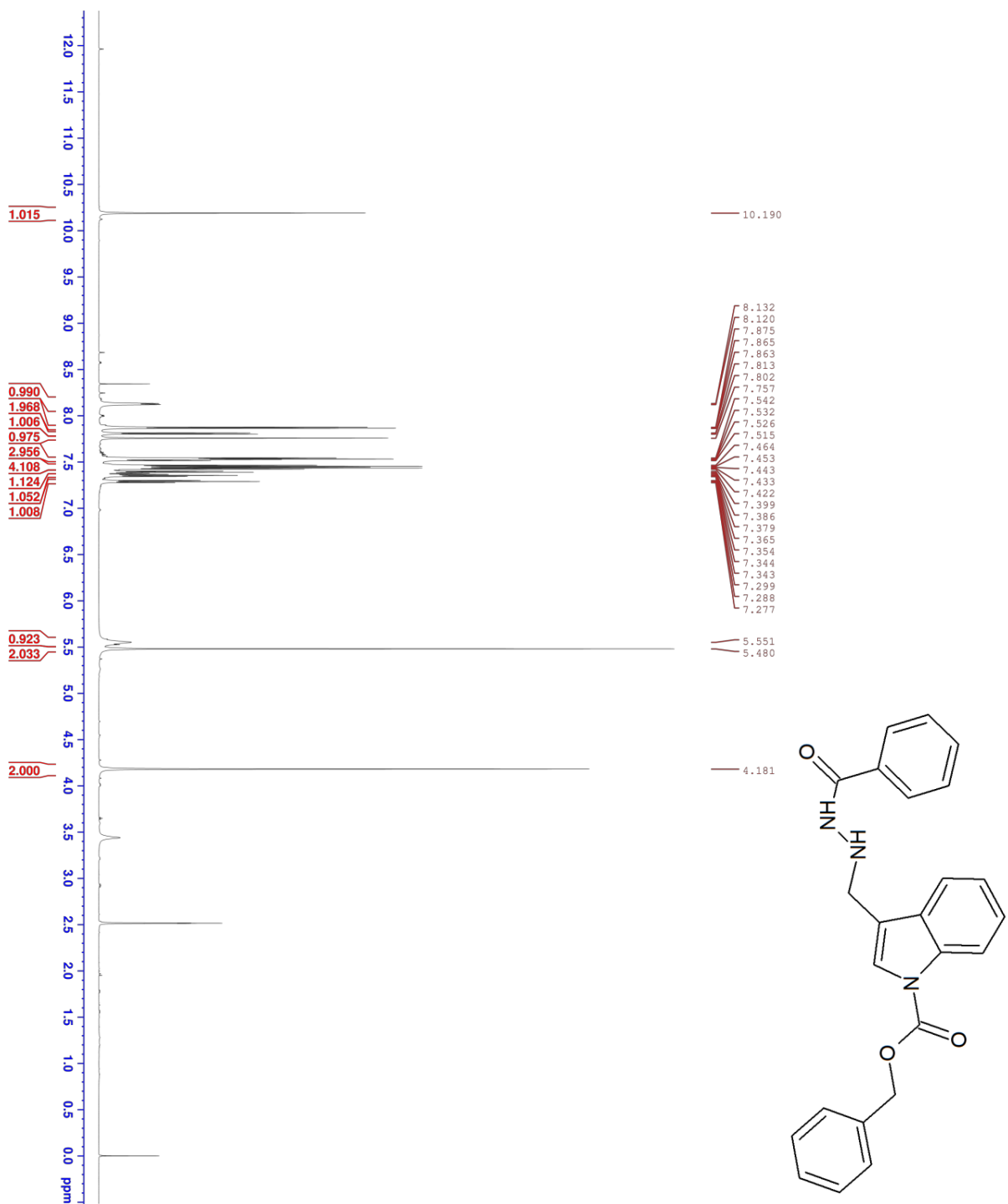
5d *N*-3-nitrobensoül-*N'*-(3-metüül(*N'*'-Boc-indolüül))hüdrasiin ¹H spekter



5d *N*-3-nitrobensoül-*N'*-(3-metüül(*N'*'-Boc-indolüül))hüdrasiin ¹³C spekter



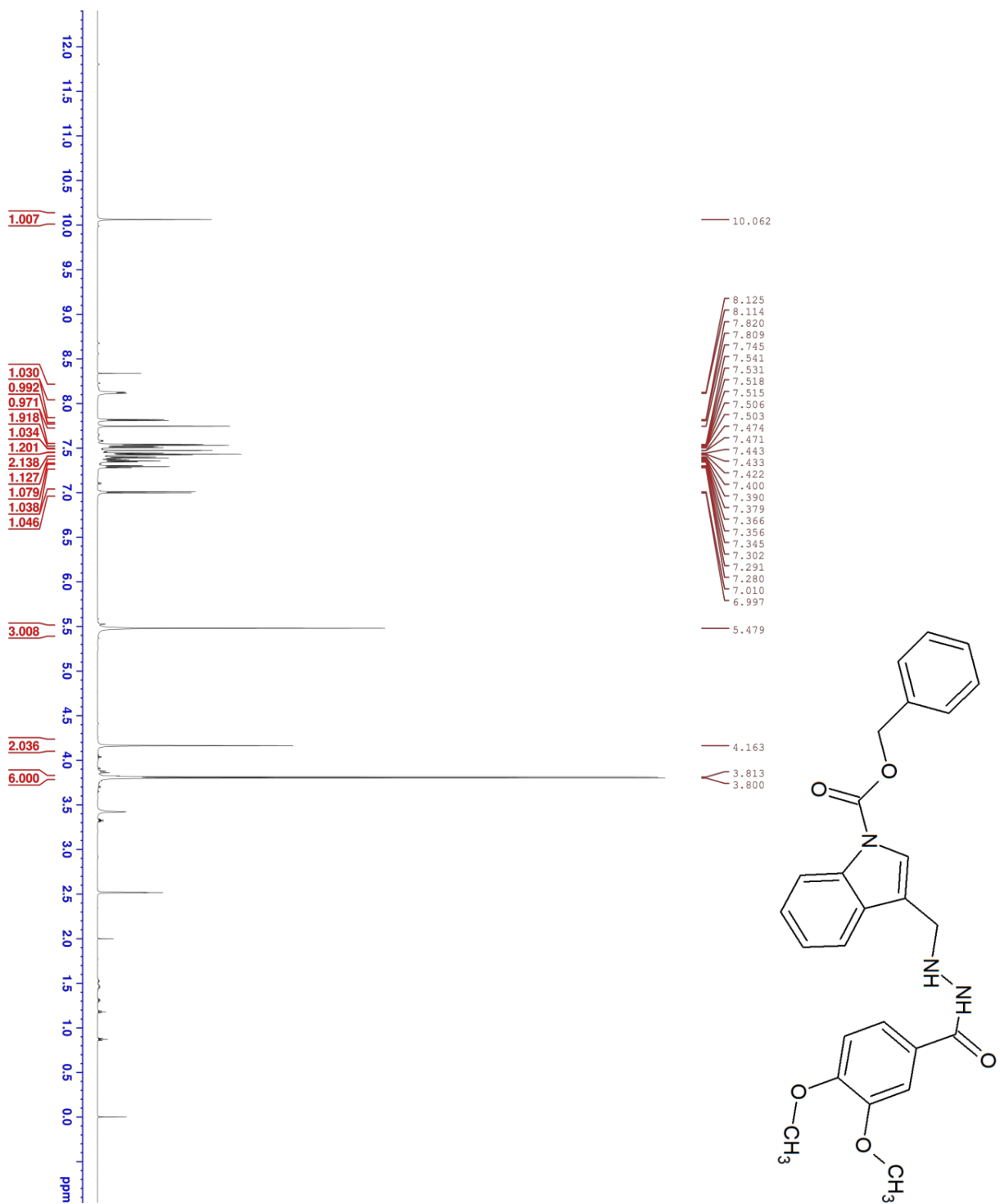
5e *N*-bensoöül-*N*'-(3-metüül(*N*''-*Z*-indolüül))hüdrasiin ¹H spekter



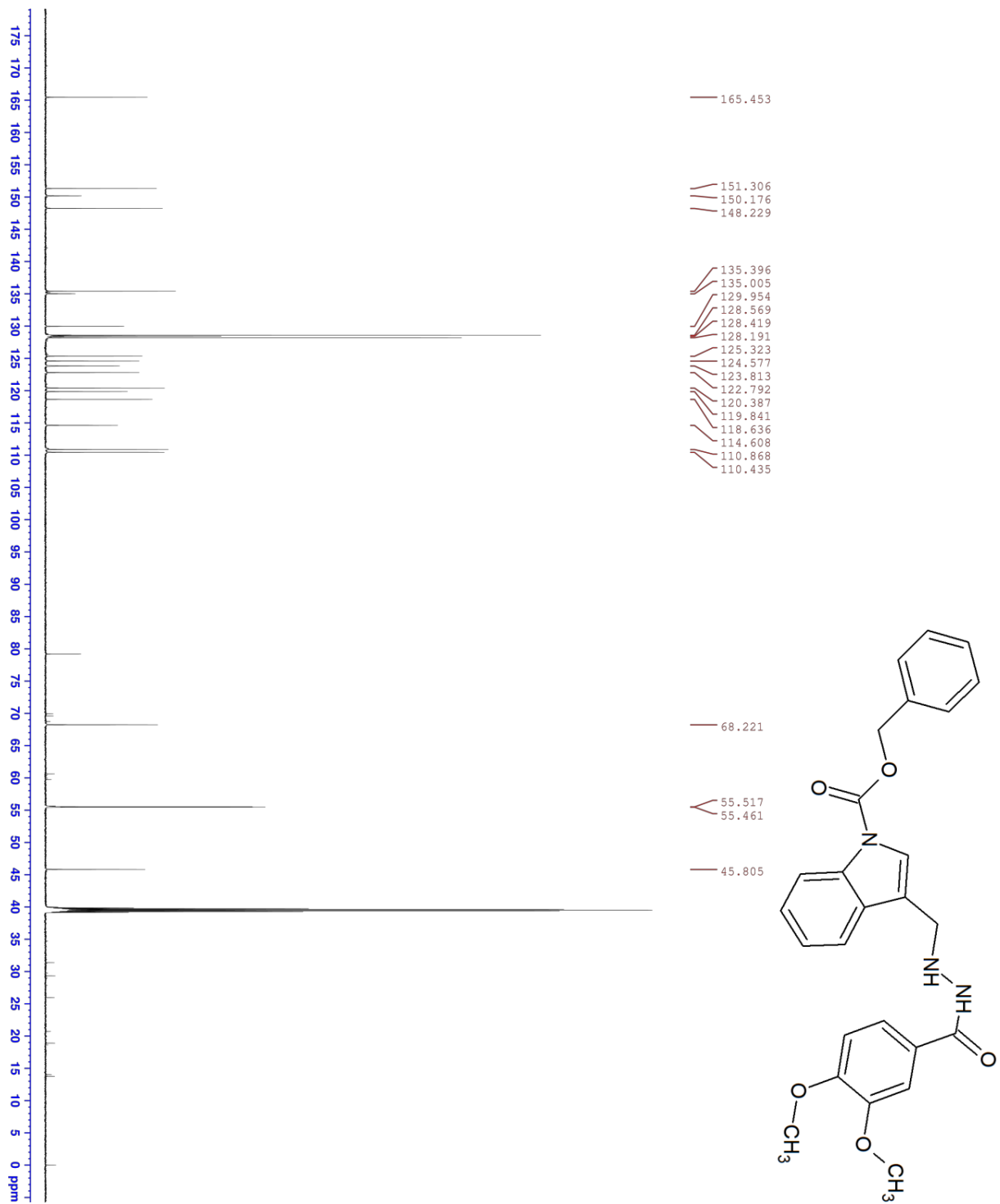
5e *N*-bensoüül-*N*'-(3-metüül(*N*''-*Z*-indolüül))hüdrasiin ¹³C spekter



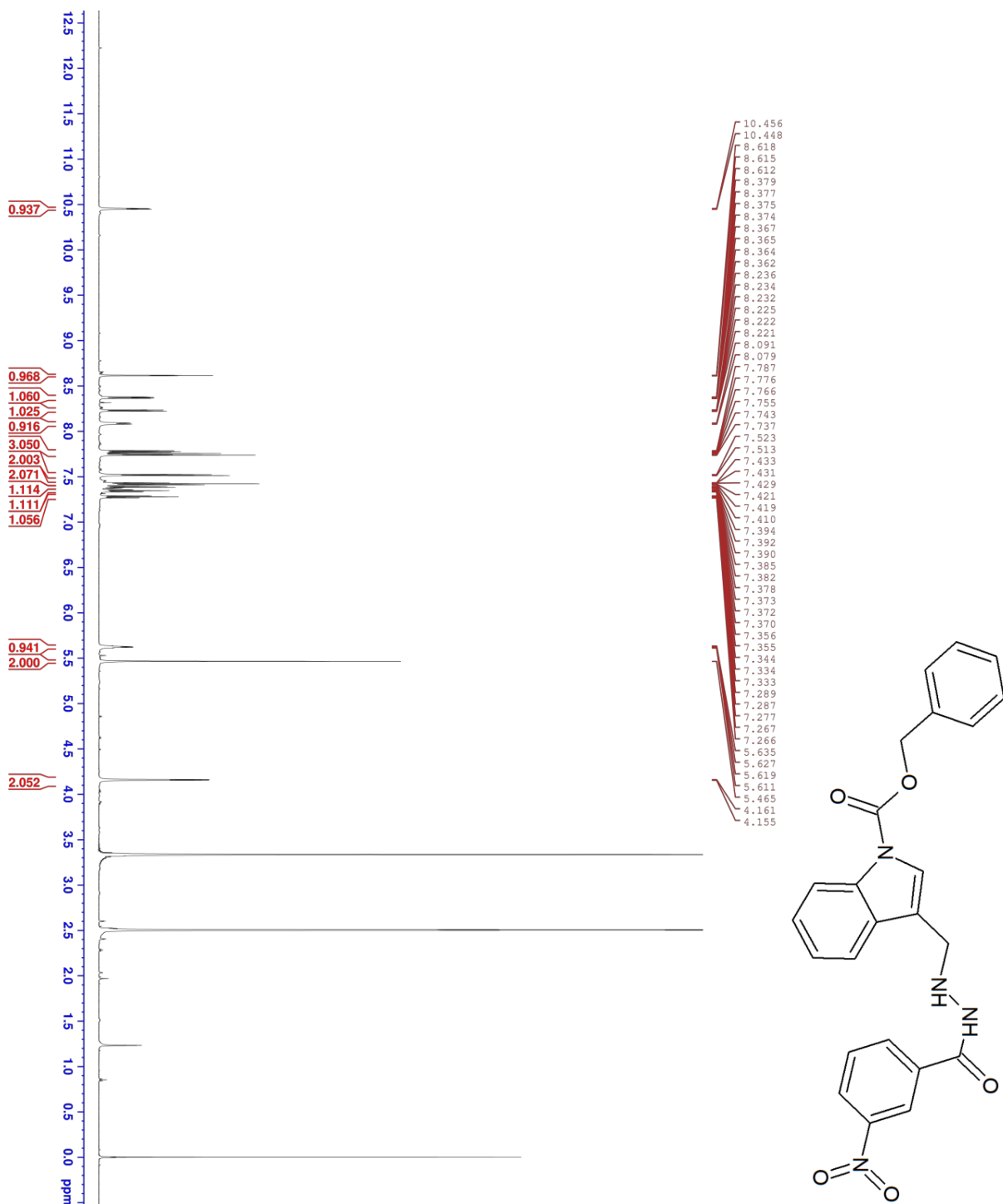
5g *N*-3,4-dimetoksübensoül-*N'*-(3-metüül(*N''*-*Z*-indolüül))hüdrasiin ¹H spekter



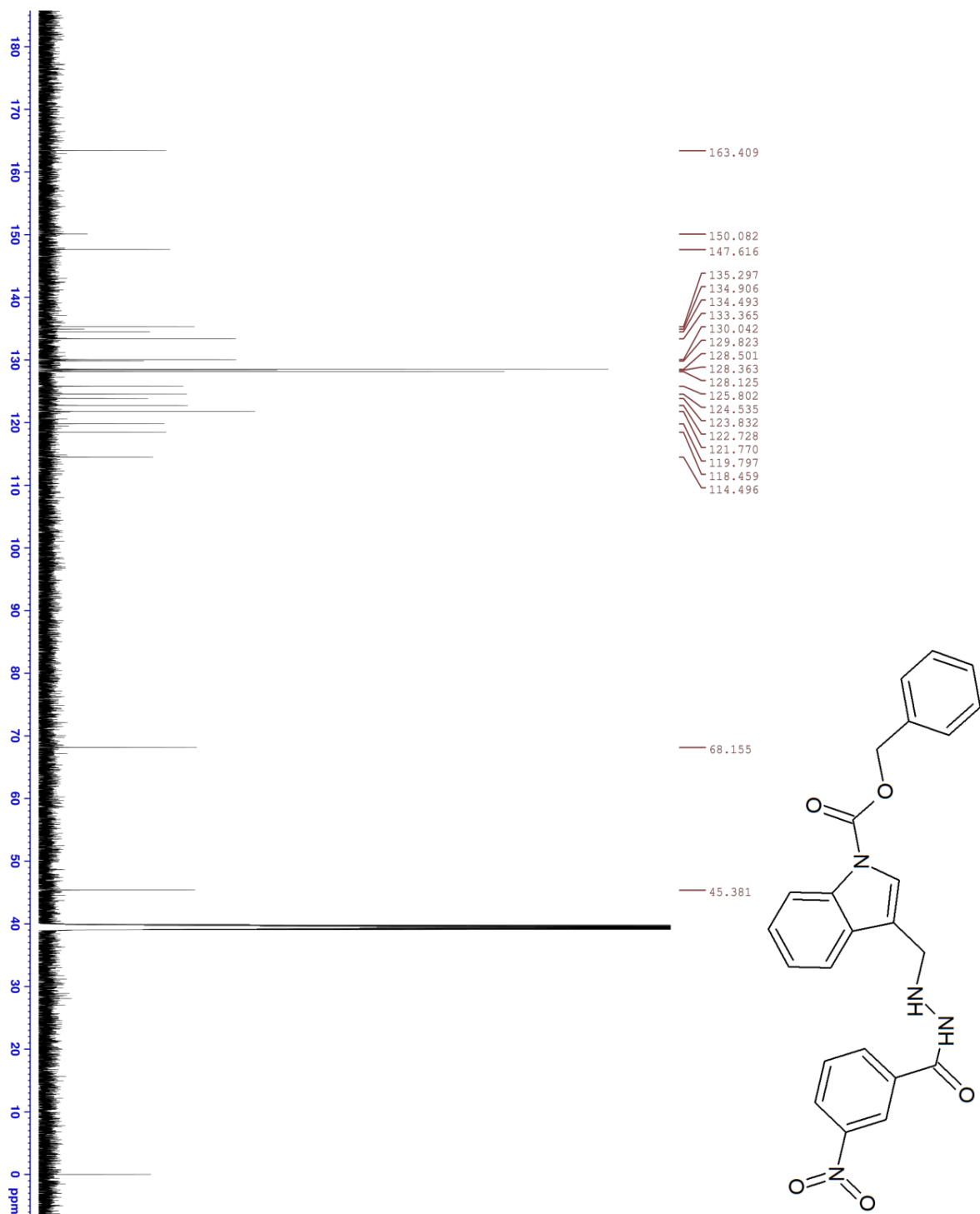
5g *N*-3,4-dimetoksübensoül-*N'*-(3-metüül(*N''*-*Z*-indolüül))hüdrasiin ¹³C spekter



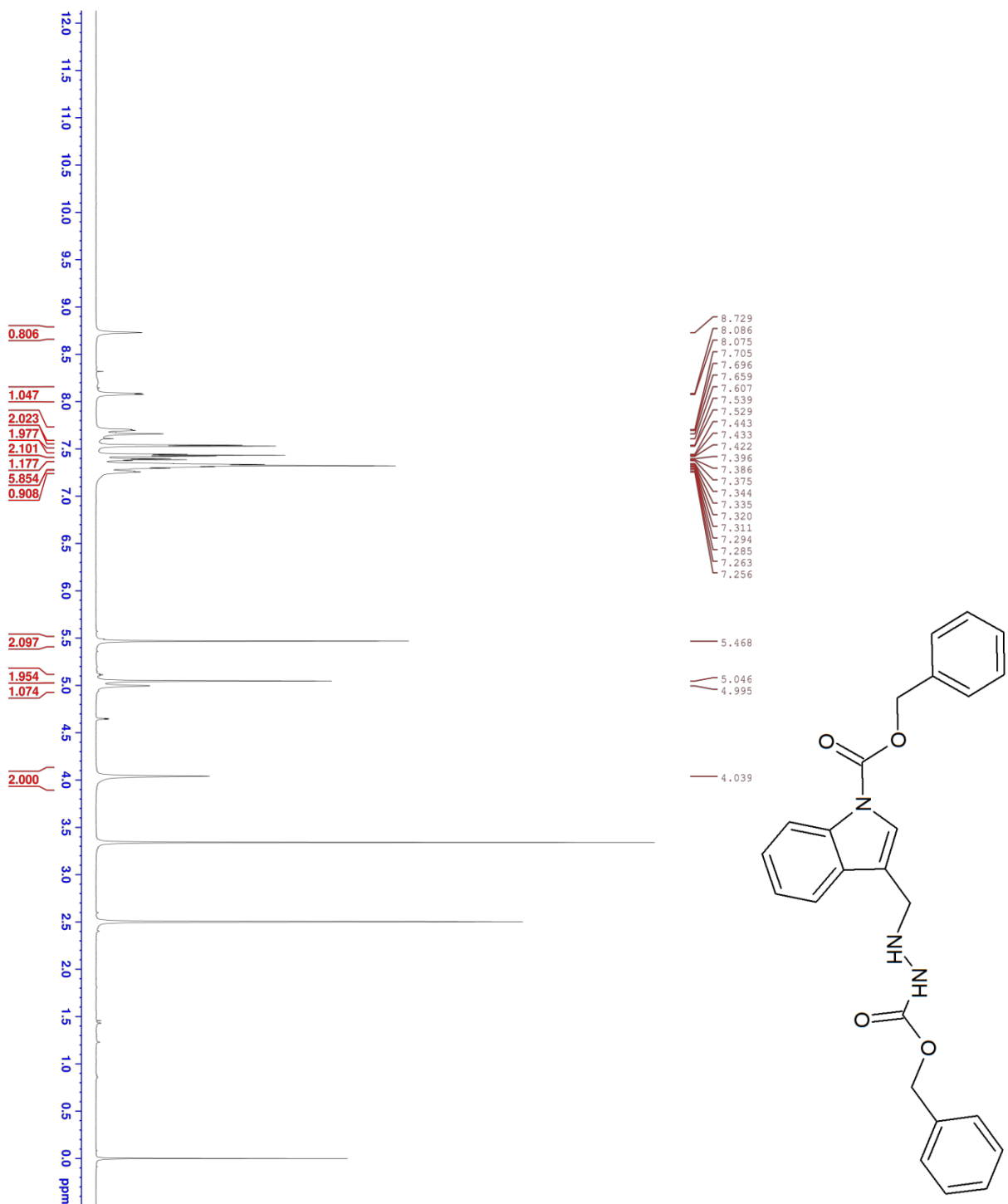
5h *N*-3-nitrobensoül-*N'*-(3-metüül(*N'*'-Z-indolüül))hüdrasiin ¹H spekter



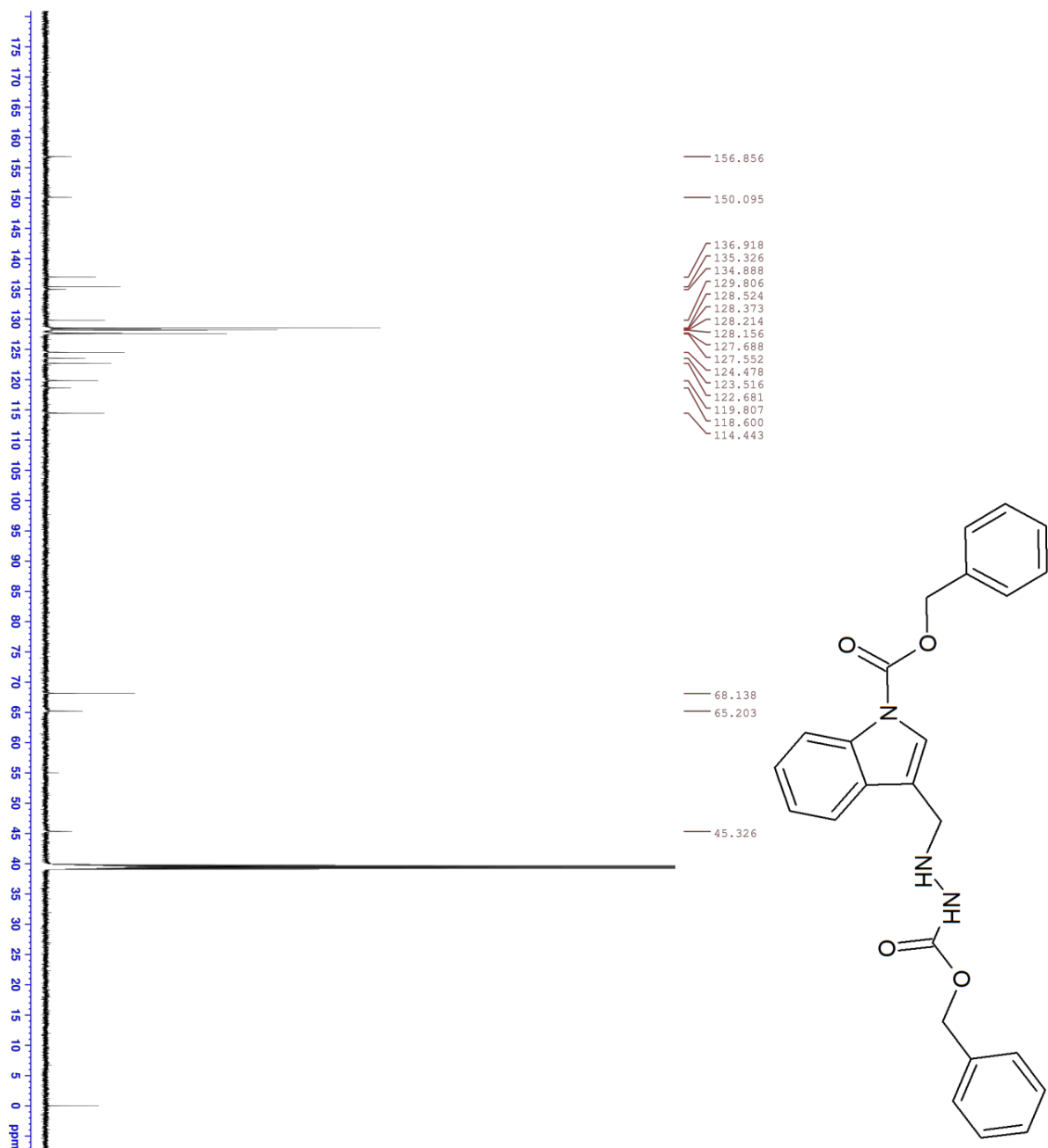
5h *N*-3-nitrobensoül-*N'*-(3-metüül(*N''*-*Z*-indolüül))hüdrasiin ¹³C spekter



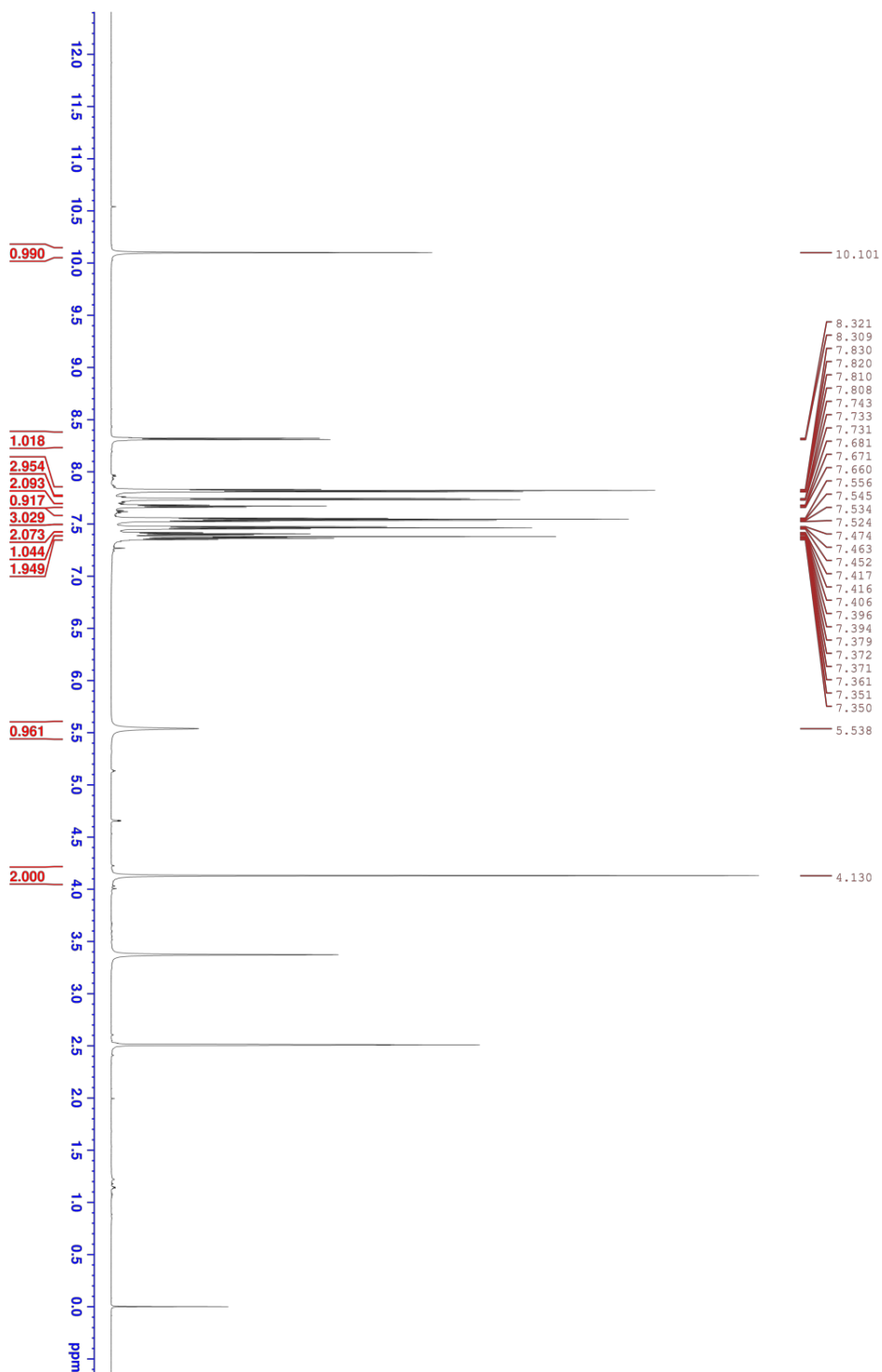
5i *N*-bensüüloksükarbonüül-*N'*-(3-metüül(*N''*-*Z*-indolüül))hüdrasiin ¹H spekter



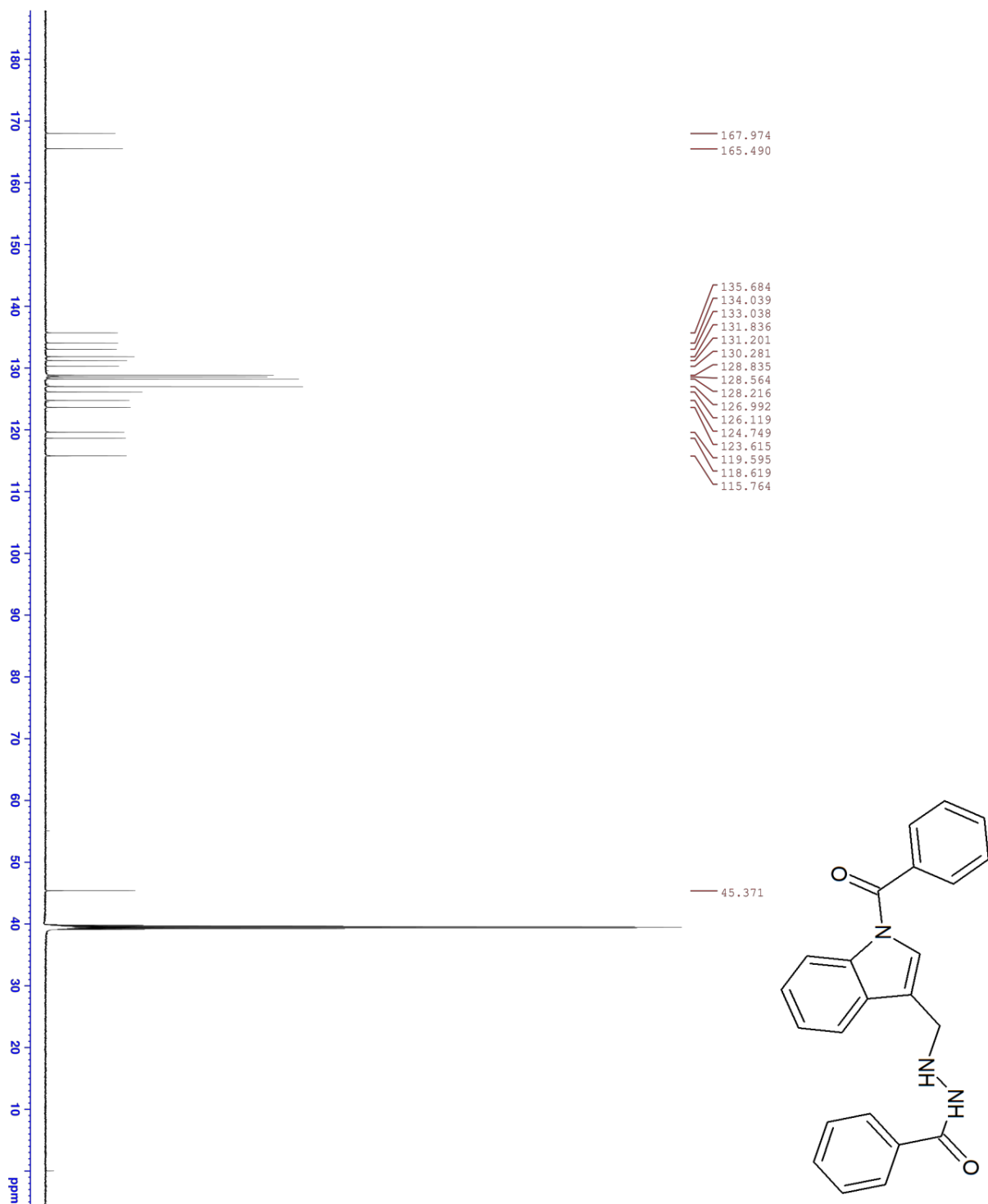
5i *N*-bensüülöksükarbonüül-*N'*-(3-metüül(*N'*'-Z-indolüül))hüdrasiin ¹³C spekter



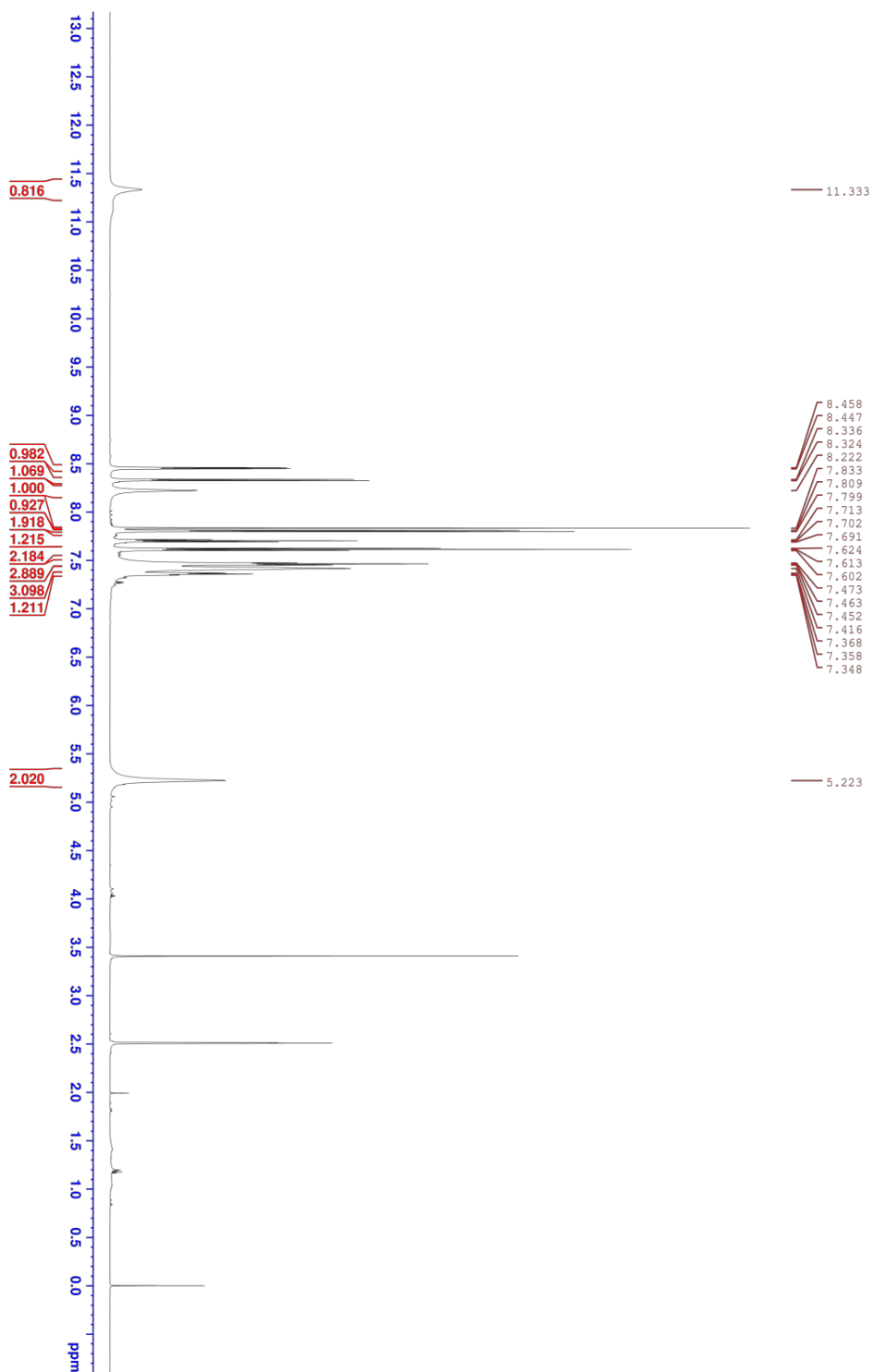
5j *N*-bensoüül-*N'*-(3-metüül(*N*''-Bz-indolüül))hüdrasiin ¹H spekter



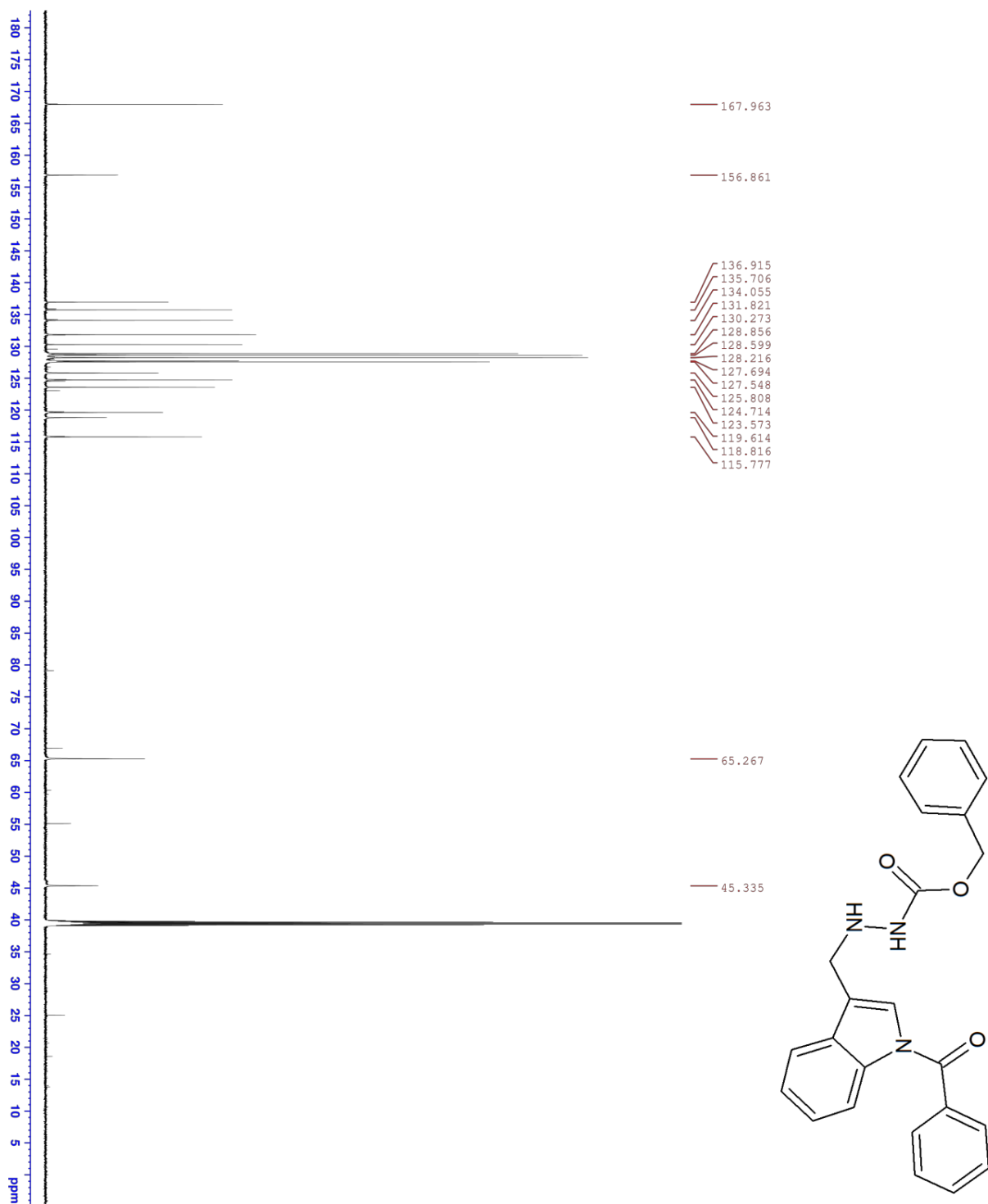
5j *N*-bensoüül-*N'*-(3-metüül(*N''*-Bz-indolüül))hüdrasiin ¹³C spekter



5k *N*-bensüülöksükarbonüül-*N'*-(3-metüül(*N'*'-Bz-indolüül))hüdrasiin ¹H spekter



5k *N*-bensüüloksükarbonüül-*N'*-(3-metüül(*N'*'-Bz-indolüül))hüdrasiin ¹³C spekter



Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, Kati Vahter,

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) minu loodud teose „**Kaitstud indool-(3)-üülmetüülhüdrasiinide regioselectiivse ühe-poti sünteesimeetodi 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 **02.06.2022** kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.
3. Olen teadlik, et punktides 1 ja 2 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.
4. Kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei riku ma teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse õigusaktidest tulenevaid õigusi.

Kati Vahter

26.05.2020